

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Effekte visueller und prämotorischer
Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuelle Diskrimination
beim Menschen

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Toni Fischer

aus Aachen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. C.J. Ploner
2. Prof. Dr. G. Curio
3. Prof. Dr. rer. nat. N. Kathmann

Datum der Promotion: 09.03.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1.	Visuelle Aufmerksamkeit	2
1.2.	Arbeitsgedächtnis	4
1.3.	Interaktion von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis	7
1.4.	Fragestellung	9
2	Methodik	11
2.1	Versuchspersonen	11
2.2	Versuchsaufbau	11
2.2.1	Augenbewegungsmessung	11
2.2.2	Stimuluspräsentation und Messung der manuellen Reaktionszeiten	13
2.3	Paradigma	14
2.4	Versuchsablauf	18
2.5	Datenanalyse	21
2.5.1	Analyse der Rohdaten	21
2.5.2	Statistische Analyse	23
3	Ergebnisse	24
3.1.	Experiment I	24
3.1.1	Diskriminationsleistung	24
3.1.1.1	Akkuratheit	24
3.1.1.2	Manuelle Reaktionszeiten	25
3.1.2	Gedächtnissakkadenmetrik	29
3.1.2.1	Mittlere Amplituden der Gedächtnissakkaden	29
3.1.2.2	Streuung der Gedächtnissakkadenamplituden	31
3.2.	Experiment II	33
3.2.1	Diskriminationsleistung	36
3.2.1.1	Akkuratheit	36
3.2.1.2	Manuelle Reaktionszeiten	36
3.2.2	Gedächtnissakkadenmetrik	39
3.2.2.1	Mittlere Amplituden der Gedächtnissakkaden	39
3.2.2.2	Streuung der Gedächtnissakkadenamplituden	41

3.3. Vergleich Experiment I und Experiment II	42
4 Diskussion	44
4.1 Gedächtnissakkadenmetrik	45
4.2 Diskriminationsleistung	47
4.2.1 Fazilitierende und inhibitorische Effekte von visuellen Stimuli auf die Diskrimination nachfolgender Stimuli	48
4.2.2 Modulation von Fazilitierung und Inhibition visueller Wahrnehmung durch visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisrepäsentationen	52
4.2.3 Perzeptuelle und motorische Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis	59
4.3 Stimulus-Antwort-Assoziation und Arbeitsgedächtnis	63
5 Zusammenfassung	69
6 Literaturverzeichnis	72
Curriculum vitae	80
Danksagung	81
Erklärung an Eides Statt	82

1 Einleitung

Für zielgerichtetes Verhalten ist die Selektion aktuell verhaltensrelevanter Information durch visuelle Aufmerksamkeitsmechanismen ebenso wichtig wie die Möglichkeit, diese kurzzeitig zwischenspeichern zu können, eine Leistung, welche mit dem Begriff „Arbeitsgedächtnis“ belegt wurde.

Eine enge Kooperation dieser beiden elementaren kognitiven Funktionen im menschlichen Gehirn scheint angesichts der Vielzahl visuell-räumlicher Informationen alltäglicher Szenen einerseits und der limitierten Kapazität des Arbeitsgedächtnisses andererseits sinnvoll. Sie ist zudem klinisch wahrscheinlich, da kombinierte Defizite der visuellen Aufmerksamkeit sowie des Arbeitsgedächtnisses ein relevantes Symptom häufiger neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen sind, etwa des Morbus Parkinson (Owen et al. 1997, Hodgson et al. 1999, Brown und Marsden 1988), Morbus Huntington (Lawrence et al. 1998, Lawrence et al. 2000), Morbus Alzheimer (Baddeley et al. 1991, Perry und Hodges 1999) und der Schizophrenie (Goldman-Rakic 1999, Weickert et al. 2000). Tatsächlich liefern neben diesen klinischen Befunden auch bildgebende und elektrophysiologische Studien Anhalt für eine enge anatomische und funktionelle Überlappung beider Funktionen (Awh et al. 1998, 2006). Die genauen Mechanismen ihrer Interaktion sind allerdings noch weitgehend unbekannt. So gibt es Studien, die eine obligate Kopplung beider Funktionen für visuell-räumliche Wahrnehmungs- und Kurzzeitgedächtnisprozesse nahelegen (Awh et al. 1998, Awh und Jonides 2001), andererseits jedoch auch Experimente, die eine flexiblere Assoziation beider kognitiver Mechanismen möglich erscheinen lassen (Bisley und Goldberg 2003, Ostendorf et al. 2004, Krishna et al. 2006).

Die vorliegende Arbeit untersucht die Interaktion von visueller Aufmerksamkeit und räumlichem Arbeitsgedächtnis auf der Verhaltensebene mit Hilfe eines okulomotorischen Paradigmas an gesunden Versuchspersonen. Im Folgenden werden die in diesem Zusammenhang notwendigen Konzepte des Arbeitsgedächtnisses und der visuellen Aufmerksamkeit vorgestellt und anschließend die wichtigsten Hinweise auf eine Interaktion beider Funktionen zusammengefasst.

1.1. Visuelle Aufmerksamkeit

Um sich zielgerichtet verhalten zu können, muss ein Mensch aus einer Fülle von simultan erhältlichen visuellen Informationen die für ihn aktuell wichtige auswählen können. Einer großen Menge an visueller Information in typischen Alltagsszenen steht die deutlich begrenzte Kapazität neuronaler Ressourcen gegenüber, welche der Verarbeitung dieser Information dienen (Broadbent 1958). Aufmerksamkeitsmechanismen vermitteln eine Unterscheidung zwischen verhaltensrelevanter und verhaltensirrelevanter Information und ermöglichen es im Fall von visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsmechanismen, limitierte Verarbeitungskapazitäten selektiv auf relevante Bereiche im Gesichtsfeld zu richten (Eriksen und St. James 1986, Kowler et al. 1995). Visuell-räumliche Aufmerksamkeitsmechanismen spielen in fast allen alltäglichen Situationen eine Rolle. Fliegt zum Beispiel ein Ball plötzlich in unser Gesichtsfeld, so richten wir sofort reflektorisch unsere Aufmerksamkeit auf ihn. Der Ball zieht „passiv“ Aufmerksamkeit auf sich, weil er sich in seinen Objektmerkmalen (wie z.B. Form, Farbe oder Bewegung) von seiner Umwelt unterscheidet (Egeth und Yantis 1997). Andererseits können wir Aufmerksamkeit auch willentlich auf eine Position im Raum richten (Egley und Homa 1984). Ein Torwart zum Beispiel, der beim Elfmeterschiessen erwartet, dass der Schuss in die linke obere Ecke des Tores geht, richtet seine Aufmerksamkeit willentlich auf diese Zone. Die Verarbeitung visueller Information an dieser Position wird folglich nicht passiv durch plötzliche Veränderungen der visuellen Umwelt, sondern durch ihre vorab zugewiesene Relevanz in einem bestimmten Verhaltenskontext bestimmt. Aufmerksamkeit ermöglicht also zum einen, auf hervorstechende, wichtige Reize reflexiv zu reagieren, und befähigt zum anderen, Information selektiv und bewusst im Licht bestimmter Handlungskontexte wahrzunehmen. Die Bewältigung alltäglicher Situationen ist ohne die Selektionsleistung durch Aufmerksamkeitsmechanismen undenkbar. Effekte visuell-räumlicher Aufmerksamkeitsausrichtungen sind bereits im primären visuellen Kortex messbar (Mangun et al. 1987, Moran und Desimone, 1985, Awh et al. 1998): Ist visuell-räumliche Aufmerksamkeit auf eine bestimmte räumliche Position gerichtet, so kann die Verarbeitung visueller Information an dieser Stelle vorübergehend fasziliert werden, wie in verschiedenen behavioralen und elektrophysiologischen Studien gezeigt werden konnte (Eriksen und Hoffmann 1973, Posner 1980, Luck et al. 1997).

Wie von Posner und Cohen 1984 beschrieben, gibt es neben fazilitierenden auch inhibitorische Effekte von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit. Eine reflexive Aufmerksamkeitsausrichtung auf einen plötzlich erscheinenden, peripheren, verhaltensirrelevanten Reiz kann nach initialer Fazilitierung eine Inhibition hervorrufen, die dazu führt, dass visuelle Information an dieser Position verzögert detektiert wird (Posner und Cohen 1984). Diese sogenannte „Inhibition of Return“ lenkt die Aufmerksamkeit beim Absuchen visueller Szenen von bereits untersuchten hin zu neuen Positionen und erleichtert so ein effektives visuelles Suchverhalten. Ob zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Erscheinen eines Stimulus eine Fazilitierung oder eine Inhibition der Verarbeitung visueller Information an einer Position resultiert, scheint von zwei sich überlagernden inhibitorischen bzw. fazilitierenden Prozessen abzuhängen, die unterschiedliche Zeitverläufe und Stärken aufweisen (Klein 2000).

Eine Möglichkeit zur Erfassung dieser fazilitierenden und inhibitorischen Effekte bieten visuelle Diskriminationsaufgaben. Sie sind ein etabliertes Verfahren, um die räumliche Verteilung von Aufmerksamkeitseffekten zu einem bestimmten definierten Zeitpunkt zu messen (Braun und Julesz 1998).

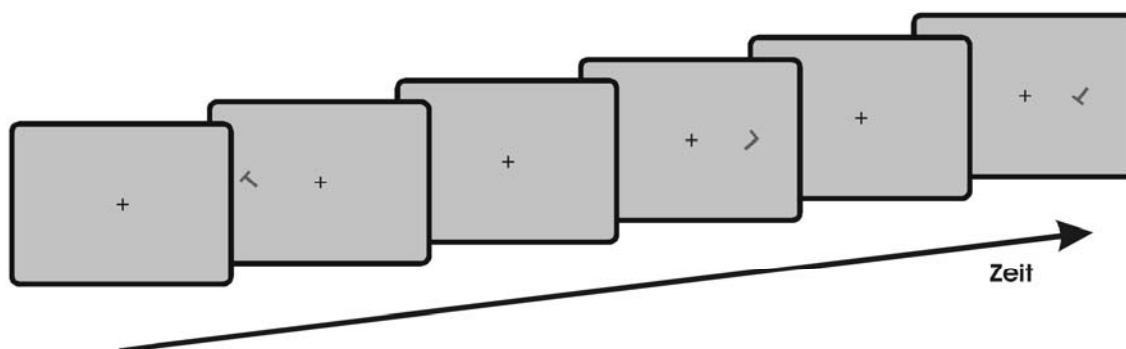


Abb. 1 Schematische Darstellung einer visuellen Diskriminationsaufgabe

Die Versuchsperson fixiert auf ein zentrales Kreuz und reagiert auf das Erscheinen des Diskriminationsreizes mit einem Tastendruck: bei einem ‚T‘ soll mit der rechten Hand, bei einem ‚L‘ mit der linken Hand eine Taste gedrückt werden.

Hierzu werden an verschiedenen Positionen des Gesichtsfeldes räumliche Diskriminationsreize, z.B. Buchstaben, gezeigt, welche die Versuchsperson erkennen und auf die sie dann schnellstmöglich per Tastendruck reagieren soll. Das erfolgreiche Lösen einer solchen Diskriminationsaufgabe hängt von der fokalen Ausrichtung der

Aufmerksamkeit auf die Stimulusposition ab (Braun und Julesz 1998). Die Zeit, die die Versuchsperson für die Diskrimination eines Reizes benötigt, wird durch Aufmerksamkeitsprozesse beeinflusst und ist ein Maß für die Art und Stärke der Modulation der visuellen Informationsverarbeitung.

1.2. Arbeitsgedächtnis

Das Arbeitsgedächtnis ist eine weitere wichtige Voraussetzung für jegliches willentliches, nicht-reflexives Verhalten (Goldman-Rakic 1996, Baddeley 1996). Für eine fortlaufende Interaktion wichtige Informationen können kurzzeitig im Arbeitsgedächtnis gespeichert und in diesem manipuliert werden. Das Arbeitsgedächtnis überbrückt so entstehende zeitliche Lücken zwischen Wahrnehmung und der darauf bezogenen Aktion und macht hierdurch Wahrnehmungsinhalte der Modulation durch andere kognitive Prozesse zugänglich (Goldman-Rakic 1996, Baddeley 1986, Fuster 1995). Ähnlich wie bei einem Computer, bei dem kein Vorgang ohne die Benutzung des Arbeitsspeichers vor sich gehen kann, sind auch beim Menschen die meisten kognitiven Funktionen an die Integrität des Arbeitsgedächtnisses gebunden. Ohne Arbeitsgedächtnis ist zeitlich geordnetes und komplexeres Verhalten nicht möglich. Deutlich wird dies bei neurodegenerativen Erkrankungen, die Defizite des Arbeitsgedächtnisses zur Folge haben. Diese Patienten zeigen einen „Zerfall“ zeitlich geordneten Verhaltens (Fuster 1995). Den Begriff Arbeitsgedächtnis führten Baddeley und Hitch 1974 in die Gedächtnisforschung ein, die bis dahin nur zwischen dem Konzept des Kurzzeit- und des Langzeitgedächtnisses unterschieden hatte (James 1890, Hebb 1949, Broadbent 1958). Eine zentrale Eigenschaft des Arbeitsgedächtnisses ist seine limitierte Speicherkapazität (Baddeley und Hitch 1974), die sich nach neueren Befunden auf drei bis vier gleichzeitig erinnerbare Stimuli beschränkt (Luck und Vogel 1997). Hinsichtlich der Zeitstabilität wird eine Begrenzung auf etwa 20 Sekunden angenommen (Goldman-Rakic 1996, Ploner et al. 1998). In ihrem Modell unterscheiden Baddeley und Hitch zwei Subsysteme des Arbeitsgedächtnisses: einen „visuo-spatialen Skizzenblock“, der der Speicherung von visuell-räumlicher Information dient, und eine „phonologische Schleife“ zur Speicherung verbaler Information. Neuere Forschungen weisen darauf hin, dass es innerhalb des

visuo-spatialen Speichersystems eine weitere Aufteilung in getrennte Speichersysteme für visuelle bzw. Objektwahrnehmung und räumliche Wahrnehmungsinhalte zu geben scheint (Courtney et al. 1996).

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem „visuo-spatialen Skizzenblock“. In diesem kann visuell-räumliche Information grundsätzlich auf zwei Arten repräsentiert werden: Zum einen kann eine Gedächtnisrepräsentation den sensorischen, d.h. in diesem Fall visuellen Stimulus in Form eines retrospektiven Codes repräsentieren. Zum anderen können die räumlichen Koordinaten einer resultierenden motorischen Antwort in Form eines prospektiven Codes kodiert und erinnert werden (Funahashi et al. 1993b). In elektrophysiologischen Studien konnten tatsächlich differentielle neuronale Substrate für die Gedächtnisrepräsentation von visuellem Stimulus bzw. korrespondierender motorischer Antwort identifiziert werden (Funahashi et al. 1989, 1993b, DiPellegrino und Wise 1993). In alltäglichen Situationen fallen die im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Koordinaten des Stimulus und die der motorischen Antwort häufig zusammen, d.h. oft ist das wahrgenommene Objekt auch Ziel einer Handlung. Es gibt aber auch Situationen, in denen nicht zwangsläufig eine motorische Antwort in Richtung des wahrgenommenen Objektes ausgeführt werden soll. Fliegt z.B. ein Ball auf uns zu, den wir fangen wollen, so werden wir sowohl den Blick als auch die Hände in seine Richtung bewegen. Spielen wir diesen Ball jedoch danach z.B. an einen Mitspieler ab und wollen einen Gegenspieler dabei täuschen, so blicken wir einen anderen Spieler an, als den, dem wir dann den Ball zuspielen. Eine flexible Assoziation von Reizwahrnehmung und korrespondierender motorischer Antwort ist daher für flexibles und sich ändernden Umständen angepasstes Verhalten wichtig.

Eine etablierte Methode zur Untersuchung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses stellt das „Gedächtnissakkaden“-Paradigma dar (Pierrot-Deseilligny et al. 1995, Ploner et al. 1999).

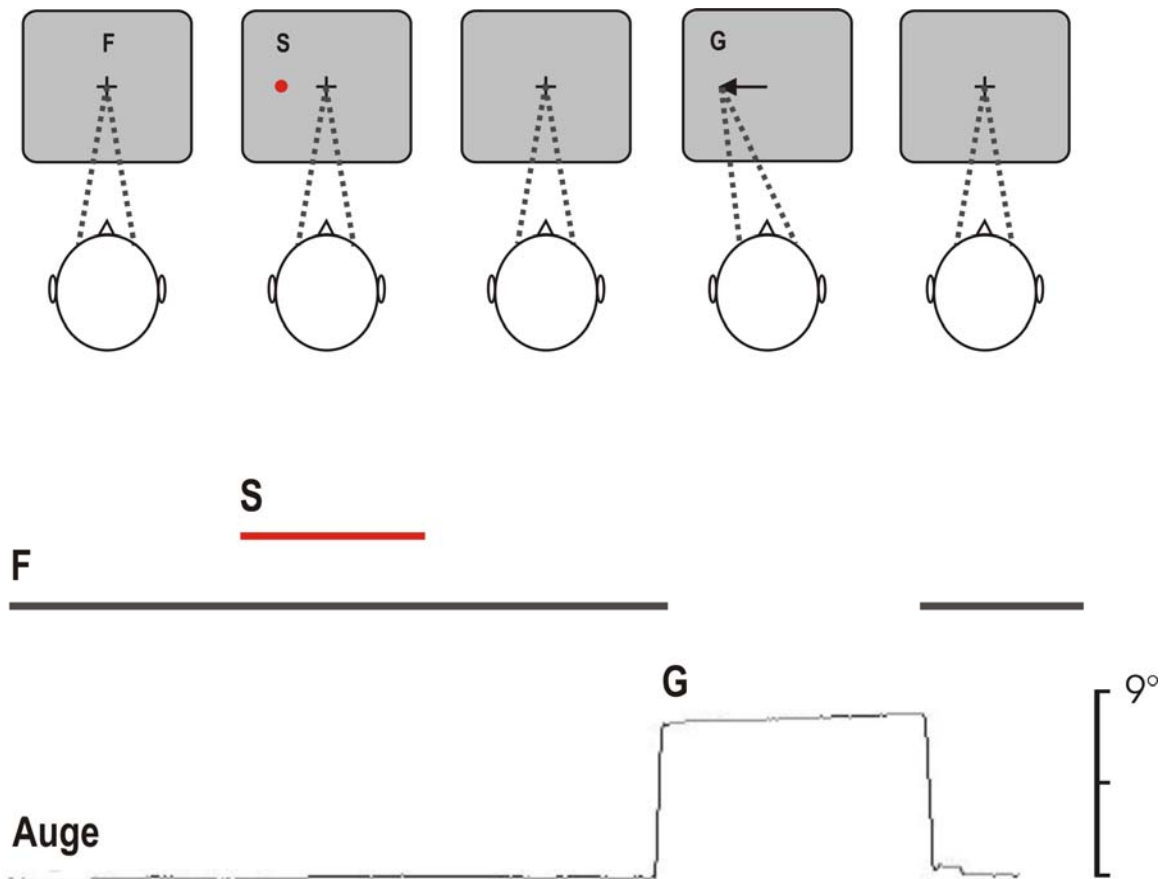


Abb. 2: Das Gedächtnissakkadenparadigma mit Aufzeichnung der Augenspur (**Auge**). Während der Fixation des zentralen Kreuzes (**F**) wird ein peripherer Gedächtnisstimulus (**S**) präsentiert, dessen Position für eine anschließende Gedächtnisphase zu erinnern ist. Nach Erlöschen des Fixationskreuzes soll die Versuchsperson so schnell und so präzise wie möglich eine Augenbewegung (Gedächtnissakkade (**G**)) zu der erinnerten Stimulusposition ausführen. Anschließend wird durch erneute Präsentation des Fixationspunktes signalisiert, dass die Augen wieder in die Mitte zurückzuführen sind.

Während der Fixation des zentralen Kreuzes wird ein peripherer Gedächtnisreiz präsentiert. Nach Erlöschen des Kreuzes soll die Versuchsperson so schnell und präzise wie möglich eine Augenbewegung zu der erinnerten Position des Gedächtnisstimulus ausführen

Dies ist eine okulomotorische Gedächtnisaufgabe. Dabei fixiert eine Versuchsperson in einem ansonsten völlig verdunkelten Raum einen Lichtpunkt in zentraler Position des Gesichtsfeldes. Die Fixation soll aufrechterhalten werden während der zwischenzeitlichen Präsentation eines peripheren Stimulus an einer unvorhersagbaren Position des Gesichtsfeldes und einer darauf folgenden Gedächtnisphase. Die Versuchsperson wird instruiert, sich die Position des peripheren Stimulus zu merken,

ohne jedoch die Augen von dem zentralen Fixationspunkt zu lösen, und anschließend, sobald die zentrale Fixation erlischt, so schnell und so präzise wie möglich eine Augenbewegung zu der erinnerten Position auszuführen. Die Präzision der erfolgten Augenbewegung ist, sofern keine perzeptuellen oder okulomotorischen Defizite bestehen, ein Maß für die Güte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation (Funahashi et al. 1989).

1.3. Interaktion von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Interaktion von visueller Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis. Für eine mögliche Kooperation beider kognitiven Funktionen sprechen einige klinische und experimentelle Befunde. Bei zahlreichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen treten Defizite des Arbeitsgedächtnisses als relevantes Symptom nicht isoliert auf, sondern sind mit einer Störung verschiedener Aufmerksamkeitsfunktionen vergesellschaftet. Dies ist vor allem bei Erkrankungen der Fall, die den frontalen Kortex und mit ihm verbundene subkortikale Strukturen betreffen. So zeigen z.B. Morbus Parkinson Patienten schon in frühen Krankheitsstadien Defizite des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses (Owen et al. 1997, Hodgson et al. 1999), die ähnlich auch bei anderen neuro-psychiatrischen Erkrankungen wie Morbus Huntington (Lawrence et al. 2000), Morbus Alzheimer (Baddeley et al. 1991) und Schizophrenie (Park und Holzman 1992, Goldman-Rakic 1999) berichtet wurden. Zusätzlich zu der mangelnden Möglichkeit, Informationen kurzzeitig im Arbeitsgedächtnis zu speichern, liegt bei diesen Erkrankungen regelhaft auch eine Störung verschiedener attentionaler Kontrollmechanismen vor (Brown und Marsden 1988, Perry und Hodges 1999, Eivevag und Goldberg 2000, Lawrence et al. 1998). Weitere Anhalte für eine enge Kooperation von visueller Aufmerksamkeit und räumlichem Arbeitsgedächtnis liefern bildgebende Studien, in denen eine funktionell-anatomische Überlappung von präfrontalen und parietalen Aktivitätsmustern beschrieben wurde, die während visueller Aufmerksamkeits- und räumlicher Arbeitsgedächtnisaufgaben auftraten (LaBar 1999, Kastner und Ungerleider 2000). Die präfrontalen Areale (unter anderem der Dorsolaterale Präfrontale Kortex (DLPFC) und

das Frontale Augenfeld (FEF)), deren neuronale Aktivität während Arbeitsgedächtnisaufgaben die Repräsentation des visuellen Stimulus widerspiegelt, werden derzeit auch als möglicher Generator für „Top-down“¹-Signale betrachtet, die neuronale Aktivität in visuellen Arealen während visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnis- und Aufmerksamkeitsaufgaben modulieren (Desimone und Duncan 1995, Awh et al. 1998, Kastner und Ungerleider 2000).

Hierzu passen Befunde elektrophysiologischer und behavioraler Studien, die zeigten, dass die visuelle Verarbeitung an Positionen, die aktuell im räumlichen Arbeitsgedächtnis repräsentiert sind, facilitiert wird (Awh et al. 1998, 2000, Awh und Jonides 2001, Supèr et al. 2001). Ein ebenfalls facilitierender Effekt zeigt sich bei einer Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf bestimmte Positionen im Gesichtsfeld für deren visuelle Verarbeitung (Posner 1980). Awh et al. formulierten die Hypothese, dass zur Aufrechterhaltung räumlicher Arbeitsgedächtnisrepräsentation eine fokale Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf die zu erinnernde räumliche Position nötig sei (Awh et al. 1998, Awh und Jonides 2001). Auch auf neuronaler Ebene gibt es Hinweise auf eine Interaktion von visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit. Neurone des Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC), die Gedächtnisphasenaktivität in einer Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigen, scheinen selektiv durch verhaltensrelevante visuelle Information aktiviert zu werden (Rainer et al. 1998). Die neuronale Aktivität in diesem Areal wurde während der Gedächtnisphase durch verhaltensirrelevante Reize nicht unterbrochen (Miller et al. 1996). Passend hierzu konnte kürzlich auch in einer behavioralen Studie gezeigt werden, dass das Arbeitsgedächtnis selektiv verhaltensrelevante visuell-räumliche Stimuli repräsentiert (Ploner et al. 2001).

Es gibt neben den oben genannten Hinweisen auf eine Kooperation von visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeit allerdings auch Studienergebnisse, die nicht zwanglos mit einer obligaten Assoziation beider Funktionen vereinbar sind. In einer behavioralen Studie zeigte sich kürzlich unter Verwendung eines Gedächtnissakkadenparadigmas in Kombination mit einer Diskriminationsaufgabe, dass

¹ **Top-down-Prozess:** bezeichnet Einflüsse auf Verarbeitungsprozesse, die nicht stimulusgebunden sind, sondern durch Verhaltenskontext, Gedächtnisinhalte, Vorwissen, Erfahrungen und Erwartungen beeinflusst werden.

die Erinnerung räumlicher Stimuli die Diskrimination von Stimuli, die an der zu erinnernden Position präsentiert wurden, verzögern kann (Ostendorf et al. 2004). Die auftretende Inhibition war abhängig von der Präzision der Gedächtnissakkaden und damit von der Güte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation. Es wird ein aktiver Inhibitionsmechanismus angenommen, der mit einer akkuraten Arbeitsgedächtnisrepräsentation einhergehen kann und deren fazilitierenden Effekten entgegenwirkt (Ostendorf et al. 2004). Eine Arbeitsgedächtnisrepräsentation muss demnach nicht zwangsläufig einen fazilitierenden Effekt auf die Verarbeitung nachfolgender visueller Stimuli haben. Passend hierzu deuten auch aktuelle Einzelzelleableitungsstudien an nichtmenschlichen Primaten darauf hin, dass eine flexible Verbindung von Arbeitsgedächtnis und Aufmerksamkeitsausrichtung zu bestehen scheint: Verhaltensirrelevante Distraktorreize, die während der Gedächtnisphase einer Gedächtnissakkadenaufgabe aufleuchteten, riefen stärkere Antworten an nicht-erinnerten als an erinnerten Positionen hervor (Steinmetz et al. 1994, Powell und Goldberg 2000). Diese Distraktoren zogen kurzzeitig Aufmerksamkeit auf sich (Bisley und Goldberg 2003), hatten aber keinen Effekt auf die Güte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation, wie anhand der ausgeführten Gedächtnissakkaden festgestellt werden konnte (Powell und Goldberg 2000).

Diese Befunde zeigen, dass die Verarbeitung visueller Informationen deutlich flexibler von räumlichem Arbeitsgedächtnis moduliert wird, als vorherige Studien (Awh et al. 1998, Awh und Jonides 2001) vermuten lassen, und keine obligate Kopplung von Arbeitsgedächtnis und attentionaler Fazilitierung zu bestehen scheint.

1.4. Fragestellung

Die Interaktion von visueller Aufmerksamkeit und räumlichem Arbeitsgedächtnis ist bisher in nur wenigen Studien direkt untersucht worden. Die vorliegende Arbeit zielt auf eine nähere Charakterisierung inhibitorischer Effekte von Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuelle Verarbeitungsprozesse.

Die zentrale Frage dieser Arbeit lautet: Ist dieser inhibitorische Effekt auf die Repräsentation des visuellen Stimulus oder auf die Repräsentation der geplanten motorischen Antwort im Arbeitsgedächtnis zurückzuführen?

Um dies zu untersuchen, kombinierten wir wie bei Ostendorf et al. 2004 eine Arbeitsgedächtnisaufgabe mit einer Diskriminationsaufgabe. Allerdings wurde in der hier vorgestellten Studie neben der traditionellen Variante des Gedächtnissakkadenparadigmas, bei dem Gedächtnisstimulus und Sakkadenziel übereinfließen, eine neue Variante verwendet, bei der die räumlichen Koordinaten von Gedächtnisstimulus und Sakkadenziel voneinander dissoziiert werden. Dazu wurden Gedächtnissakkaden zu der spiegelbildlichen Position des Gedächtnisreizes durchgeführt („Anti-Gedächtnissakkaden“). Das Paradigma ermöglicht es, die Effekte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation in den Koordinaten des visuellen Stimulus getrennt von denen der motorischen Antwort zu untersuchen.

2 Methodik

2.1 Versuchspersonen

Es nahmen insgesamt acht gesunde Normalpersonen an dem hier vorgestellten ersten Experiment teil. Alle Probanden gaben Rechtshändigkeit und eine normale Sehleistung ohne Sehkorrektur an. Für keine der Versuchspersonen war eine neurologische, psychiatrische oder ophthalmologische Erkrankung bekannt. Keine Versuchsperson nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Unter den Versuchspersonen befanden sich 2 Frauen und 6 Männer mit einem mittleren Alter von 24,3 Jahren (Spanne 20 – 27 Jahre). Alle Versuchspersonen wurden für ihre Teilnahme bezahlt. Sie waren naiv im Hinblick auf den Zweck der Untersuchung und gaben in Form einer Einverständniserklärung ihre Zustimmung für die Teilnahme an den hier vorgestellten Versuchen.

2.2 Versuchsaufbau

2.2.1 Augenbewegungsmessung

Die Augenbewegungen der Versuchspersonen wurden vergleichbar zu Finke (2005) mit Hilfe der Infrarotokulographie aufgezeichnet. Grundsätzlich erlaubt die Infrarotokulographie die Aufzeichnung von Augenbewegungen durch Detektion und Auswertung des durch den Augapfel reflektierten Lichts einer Infrarotlichtquelle. Hierbei wird durch eine unterhalb des Auges positionierte Leuchtdioden(LED)-Leiste Licht im Infrarotbereich (Wellenlänge: 880 nm) emittiert. Das emittierte Licht wird durch eine vor der LED-Leiste angebrachte, zylindrische Linse auf das Auge projiziert. Ein Teil des emittierten Lichts wird durch die an der Bildung des anterioren Augapfels beteiligten Gewebe reflektiert, wobei der Reflexionsgrad für die beteiligten Gewebe variiert.

In der hier durchgeführten Untersuchung wurde ein Infrarotokulographiesystem der Firma AMTech verwendet (Weinheim, Deutschland; Abb. 3). Bei diesem System wird ein Teil der durch das Auge reflektierten Infrarotwellen durch einen vor dem Kopf der

Versuchsperson positionierten Spiegel erneut reflektiert. Dieser Spiegel reflektiert Licht im Infrarotspektrum, nicht jedoch sichtbares Licht. Das durch den Spiegel reflektierte Infrarotlicht kann nun nach Refraktion durch ein Linsensystem mit Hilfe von Photodioden einer CCD-Leiste detektiert werden. Der Stromfluss durch eine Photodiode als einem Halbleiterelement hängt linear von dem die Photodiode erreichenden Licht ab. Die sequentielle Analyse des von den Photodioden der CCD-Leiste erzeugten Photostroms ermöglicht die Umwandlung der Photodiodensignale in ein Videosignal (Katz et al. 1987).

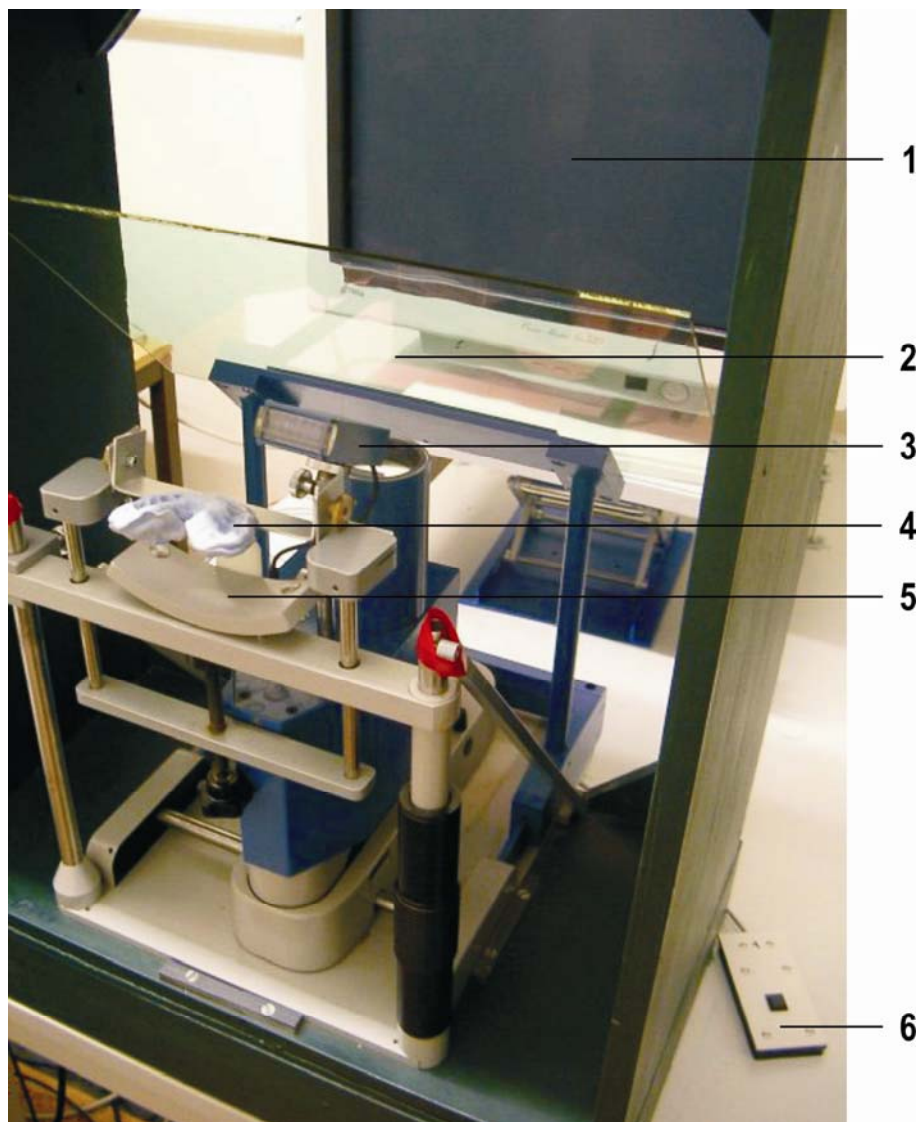


Abb. 3 Versuchsaufbau: (1) Monitor zur Präsentation der visuellen Stimuli, (2) Spiegel, (3) Infrarotlichtquelle, (4) Beißbrett mit individuellem Gebissabdruck, (5) Kinnauflage, (6) EXKEY-Antworttaste rechts. Einzelheiten siehe Text.

Während der Versuche wurde der Winkel der Infrarotbeleuchtung des Auges so gewählt, dass der direkte Lichtreflex der Kornea nicht durch die CCD-Leiste erfasst wurde und somit die charakteristische Änderung des Reflexionsgrades am Übergang von Iris zu Pupille detektiert werden konnte. Diese Reflexionsgradänderung erlaubte die elektronische Reduktion des gewonnenen Videosignals auf ein digitales Signal der Koordinaten des medialen und lateralen Pupillenrandes. Das gewonnene Videosignal sowie die korrekte Erfassung der Pupillenränder durch das Messsystem konnten während der Versuchsdurchläufe durch ein parallel geschaltetes Oszilloskop kontrolliert werden. Die erfassten Daten wurden während eines experimentellen Blocks von einem nachgeschalteten Computer aufgezeichnet. Eine durch das verwendete Messprogramm EYEMAP[®] (AMTech, Weinheim, Deutschland) durchgeführte Mittelung der Position der Pupillenränder erlaubte den Schluss auf die jeweilige Position des Auges in der horizontalen Ebene und blieb unbeeinflusst von einer Änderung des Pupillendurchmessers. Die Aufzeichnung erfolgte monokulär am rechten Auge der Versuchsperson mit einer Frequenz von 200 Hertz. Das verwendete Infrarotokulographiesystem wies eine räumliche Auflösung von 0,3° (Brandt et al. 1998) und in der horizontalen Ebene bilateral einen linearen Messbereich von 20° auf (Ploner et al. 2001). Der Kopf der Versuchspersonen war während der einzelnen experimentellen Blöcke durch ein Beißbrett und eine zusätzliche Kinnauflage fixiert, um Kopfbewegungen während der Aufzeichnung auszuschließen. Hierzu wurde vor Beginn der Experimente mittels einer zahnmedizinischen Kunststoffmasse (Reprosil Easy Mix Putty, Dentsply DeTrey, Konstanz, Deutschland) ein individueller Gebissabdruck der Versuchspersonen auf dem Beißbrett befestigt.

2.2.2 Stimuluspräsentation und Messung der manuellen Reaktionszeiten

Die visuellen Stimuli wurden auf einem 22-Zoll-Monitor mit einer Auflösung von 1024 x 786 Pixel und einer Bildwiederholfrequenz von 100 Hz präsentiert. Der Monitor war in einem Abstand von 50 cm mittig und auf Augenhöhe vor der Versuchsperson platziert und umfasste damit einen Sehwinkel von 40° horizontal und 30° vertikal. Die Programmierung der visuellen Stimuli erfolgte mit der Software ERTS[®] (Experimental Run Time System, BeriSoft Cooperation, Frankfurt/Main). Der Bildschirmhintergrund

war während des gesamten Versuches homogen grau bei einer Leuchtdichte von 2,65 Candela/m². Sowohl das zentrale Fixationskreuz als auch die peripheren Stimuli waren weiß und hatten eine Leuchtdichte von 14 Candela/m². Das Fixationskreuz änderte zu Beginn eines jeden Einzelversuchs (Trials) für kurze Zeit seine Farbe von weiß entweder zu grün mit einer Leuchtdichte von 14 cd/m² oder zu rot mit einer Leuchtdichte von 13 cd/m². Die gewählte Kombination von Farben und Leuchtdichten gewährleistete einerseits eine gute Wahrnehmbarkeit der Stimuli und schränkte andererseits das Auftreten möglicher retinaler Nachbilder sowie einer Phosphorpersistenz auf Monitorseite ein. Die Größe des Fixationskreuzes betrug 4,35 mm, entsprechend einem Sehwinkel von 0,5°. Für die Arbeitsgedächtnisaufgabe wurden punktförmige Reize (Größe 3,5 mm, Sehwinkel 0,4°) und für die Diskriminationsaufgabe rotierte „T“ und „L“ (Größe 6,5 mm, Sehwinkel 0,75°) verwendet. Die Versuche wurden in einem vollständig abgedunkelten Raum durchgeführt, um eine Orientierung an externen Referenzpunkten im Raum zu vermeiden.

Mit Hilfe der Software ERTS[®] konnten simultan zur Stimuluspräsentation die manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus aufgezeichnet werden. Hierfür waren an den ERTS[®]-Computer zwei EXKEY-Tasten (External Response Keys, BeriSoft Cooperation, Frankfurt/Main) angeschlossen, welche die Antworten der Versuchspersonen millisekundengenau registrierten.

2.3 Paradigma

In den hier vorgestellten Experimenten wurde der Effekt von visuell-räumlichen und motorischen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuell-räumliche Aufmerksamkeit untersucht. Die Versuchspersonen führten während der Gedächtnisphase einer Arbeitsgedächtnisaufgabe eine visuelle Diskriminationsaufgabe aus. Hierbei sollten die Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus in Abhängigkeit seiner räumlichen Position zu dem Gedächtnisreiz bzw. dem Sakkadenziel ausgewertet und so attentionale Effekte gemessen werden.

vorhergehender Farbänderung des Fixationskreuzes nach grün waren die Versuchspersonen aufgefordert, eine Sakkade zu der erinnerten Position des punktförmigen Stimulus selber (Pro-Gedächtnissakkade) zu machen. Bei einer Farbänderung nach rot sollte eine Sakkade zu der dem erinnerten Stimulus spiegelbildlichen Position (Anti-Gedächtnissakkade) durchgeführt werden.

In der Gedächtnisphase wurde nach dem Gedächtnisstimulus der Diskriminationsreiz mit einem pseudorandomisierten Interstimulusintervall (ISI) von 750 ms, 1500 ms oder 2250 ms präsentiert. Verwendet wurden hierfür um 45°, 135°, 225° oder 315° rotierte „T“- oder „L“-Reize, die für maximal 1000 ms auf einer horizontalen Ebene 9° rechts oder links des Fixationskreuzes dargeboten wurden. Die Versuchspersonen wurden instruiert, mit einem Tastendruck durch den linken bzw. rechten Zeigefinger auf zwei separate Antworttasten anzuzeigen, ob sie ein „L“ (linker Zeigefinger) oder „T“ (rechter Zeigefinger) wahrgenommen hatten. Sie wurden instruiert, diese Aufgabe so schnell und akkurat wie möglich auszuführen. Die Präsentation des Diskriminationsstimulus wurde durch den Tastendruck beendet und die Gedächtnisphase bis zu einer Gesamtdauer von 4000 ms fortgeführt. Nach Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes wurde wie oben beschrieben je nach voriger Farbinstruktion eine Pro- oder eine Anti-Gedächtnissakkade ausgeführt. Nach 1000 ms erschien wieder das Fixationskreuz. Dies war das Signal für die Versuchspersonen zur zentralen Fixation zurückzukehren und diese für weitere 3000 - 4000 ms bis zum Beginn des nächsten Trials aufrechtzuerhalten (Intertrialintervall, ITI).

Wie aus der Fragestellung hervorgeht, sollten die Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus in Abhängigkeit von der jeweiligen räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen untersucht werden. Hierbei ermöglicht die Kombination der traditionellen Variante des Gedächtnissakkadenparadigmas mit einem Anti-Gedächtnissakkadenparadigma eine getrennte Untersuchung der Effekte einer möglichen perzeptuellen und/oder (okulo)motorischen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf die Diskriminationsleistung. Daher wurden die Reaktionszeiten nicht getrennt nach Hemifeld ausgewertet, sondern anhand der relativen räumlichen Position des Diskriminationsstimulus zur räumlichen Position des visuellen Arbeitsgedächtnisreizes (V) und des Sakkadenziels d.h. der motorischen Antwort (M). Es ergaben sich folgende vier Experimentalbedingungen: V+M+, V-M-, V+M-, V-M+. V+

bedeutete hierbei, dass der Diskriminationsstimulus an der Position des Gedächtnisstimulus erschien; in den V- Bedingungen wurde er im kontralateralen Hemifeld präsentiert. Analog galt für die M+ Bedingungen, dass die räumliche Position des Diskriminationsstimulus und des Sakkadenziels übereinfielen. In den M- Bedingungen lag das Sakkadenziel in dem zum Diskriminationsstimulus kontralateralen Hemifeld.

Der Diskriminationsstimulus wurde in der Gedächtnisphase der 4 Experimentalbedingungen nach einem Interstimulusintervall von 750 ms, 1500 ms oder 2250 ms präsentiert, so dass daraus insgesamt 12 verschiedene Experimentalbedingungen resultierten. Während eines Versuchsdurchlaufs wurden von einer Versuchsperson insgesamt 384 Trials absolviert, so dass 32 Trials je Experimentalbedingung durchgeführt wurden.

Die Trials wurden in pseudorandomisierter Reihenfolge dargeboten. Vermieden wurden Wiederholungen der Stimuluspositionen in unmittelbar aufeinander folgenden Trials. Die Trials wurden nach der Pseudorandomisierung in Blöcken von jeweils 24 Trials angeordnet. Diese experimentellen Blöcke wurden anschließend mit Hilfe des Stimuluspräsentationsprogramms ERTS[®] programmiert. Für eine Kalibrierung der Gedächtnissakkaden wurden vor und nach jedem experimentellen Block Sakkaden zu der 9°-Position beider Hemifelder durchgeführt. Durch ein Textfeld auf dem Monitor wurde der Beginn einer Kalibration angekündigt. Das Fixationskreuz erschien zu Beginn des Kalibrationszyklus in zentraler Position des Bildschirms. Nach 1,6 Sekunden erlosch es in zentraler Position und wurde auf der 9°-Position des rechten Hemifeldes für 1,6 Sekunden präsentiert, erschien dann wieder für 1,6 Sekunden in der Mitte des Bildschirms und wurde in Folge an der 9°-Position des linken Hemifeldes für 1,6 Sekunden dargeboten. Nach einer zweiten solchen Sequenz endete ein Kalibrationszyklus mit der erneuten Präsentation des Fixationskreuzes in zentraler Bildschirmposition. Jeweils zwei dieser Kalibrationszyklen wurden während einer Kalibrierung durchgeführt. Die Versuchspersonen waren aufgefordert, zu Anfang einer Kalibration das zentrale Fixationskreuz zu fixieren und anschließend der wechselnden räumlichen Position des Kreuzes direkt mit den Augen zu folgen. Am Ende der Kalibration wurde ein entsprechender Hinweis eingeblendet sowie der Beginn der Messreihe angekündigt.

2.4 Versuchsablauf

Ein Versuchsdurchlauf bestand aus 16 experimentellen Blöcken. Es wurden je acht Blöcke an zwei aufeinander folgenden Tagen gemessen. Nach jedem Block wurde eine Pause von mindestens 5 Minuten eingehalten, um Ermüdungserscheinungen vorzubeugen. Weiterhin erfolgte nach vier Blöcken eine längere Pause von mindestens 15 Minuten. Die Dauer eines experimentellen Blocks betrug ca. 6 Minuten, sodass eine Tagessitzung mit Pausen ca. 90 Minuten dauerte.

Vor einem Versuchsdurchlauf instruierte der Versuchsleiter die Versuchspersonen. Sie wurden zunächst aufgeklärt, dass während des Experimentes ihre Augenbewegungen mit Hilfe der Infrarotokulographie aufgezeichnet würden. Das Prinzip der Infrarotokulographie wurde kurz erläutert. Die Versuchspersonen wurden über die Dauer des Versuchsdurchlaufs sowie die zeitliche Anordnung in Sitzungen unterrichtet und zu vollständiger Konzentration während der Sitzungen angehalten. Daraufhin wurde der Ablauf eines Trials erläutert. Hierfür wurde mit der auch in den Experimenten verwendeten Stimuluspräsentationssoftware ERTS[®] ein Instruktionsblock programmiert, mit dem das Erscheinungsbild und die möglichen räumlichen Positionen der visuellen Stimuli demonstriert wurden.

Vor den Instruktionen wurde das Beißbrett in eine Messapparatur eingespannt und die Sitzhöhe der Versuchsperson sowie der Abstand des Beißbrettes zu einer zusätzlich montierten Kinnauflage individuell eingestellt. Anschließend erfolgte eine Optimierung des Videosignals durch Feineinstellung der vertikalen Position der Messapparatur und Anpassung des Winkels, mit dem die Infrarotlichtquelle das Auge beleuchtete. Eine Kontrolle des gewonnenen Videosignals erfolgte mit Hilfe des parallel geschalteten Oszilloskops. Der Messraum war während der Instruktion der Versuchspersonen und Einstellung der Messapparatur schwach beleuchtet, während der Messungen jedoch vollständig verdunkelt.

Die Instruktionen für die Arbeitsgedächtnisaufgabe und für die Diskriminationsaufgabe erfolgten zunächst getrennt. Für die Arbeitsgedächtnisaufgabe wurden Pro- und Anti-Gedächtnissakkaden einzeln vorgestellt. Für Pro-Gedächtnissakkaden wurden die

Versuchspersonen instruiert, das am Anfang des Trials erscheinende zentrale Fixationskreuz zu fixieren. Während die Fixation beibehalten werden sollte, werde das Kreuz für kurze Zeit seine Farbe von weiss zu grün verändern, danach werde dann rechts oder links des Fixationskreuzes für eine kurze Zeit ein punktförmiger Stimulus präsentiert. Die Position dieses Stimulus sei bei weiterer Fixation des zentralen Fixationskreuzes so genau wie möglich für eine Zeit von wenigen Sekunden zu erinnern. Bei Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes solle so schnell und präzise wie möglich eine Augenbewegung zu der erinnerten Position ausgeführt werden. Das Wiedererscheinen des zentralen Fixationskreuzes diene dann als Signal, die Augen wieder in Mittelstellung zurückzuführen und mit der zentralen Fixation fortzufahren.

Im Anschluss an diese Instruktionen absolvierten die Versuchspersonen 4 Übungstrials der Pro-Gedächtnissakkaden-Aufgabe, um das Verständnis der Instruktionen sicherzustellen. Danach erfolgten die Instruktionen für Anti-Gedächtnissakkaden-Trials. Die Versuchsperson solle wie zuvor bei den Pro-Gedächtnissakkaden verfahren mit dem Unterschied, dass während der aufrecht erhaltenen Fixation das Kreuz seine Farbe für eine kurze Zeit zu rot statt zu grün ändern werde und die Versuchsperson im Folgenden nicht die Position des daraufhin präsentierten Punktes selber, sondern die zu dem Punkt am zentralen Fixationskreuz gespiegelte Position im kontralateralen Hemifeld erinnern solle. Bei Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes solle eine schnelle und präzise Augenbewegung zu der erinnerten, zum ursprünglichen visuellen Stimulus spiegelbildlichen Position ausgeführt werden. Beim Wiedererscheinen des zentralen Fixationskreuzes solle wie gehabt mit der zentralen Fixation fortgefahren werden. Im Anschluss an diese Instruktionen absolvierten die Versuchspersonen zunächst 4 Übungstrials mit Anti-Gedächtnissakkaden und danach noch einmal 8 Übungstrials, in denen Pro- und Anti-Gedächtnissakkaden kombiniert wurden, um das Verständnis der Instruktionen sicherzustellen.

Die Instruktionen der Diskriminationsaufgabe begannen mit der Demonstration der Diskriminationsstimuli, den rotierten „L“ und „T“, am Computer-Monitor. Diese seien unabhängig von ihrer Rotation per Tastendruck voneinander zu unterscheiden. Weiterhin sei während der gesamten Aufgabe das zentrale Fixationskreuz zu fixieren. Die Versuchspersonen wurden unterwiesen, für ein erscheinendes „L“ die Antworttaste an ihrer linken Hand und für ein „T“ die Antworttaste an ihrer rechten Hand zu drücken.

Dabei sei es wichtig, so schnell wie möglich zu antworten, ohne jedoch die Akkuratheit der Antwort zu vernachlässigen. Anschließend absolvierten die Versuchspersonen 12 Übungstrials der Diskriminationsaufgabe, um Trainingseffekte in den experimentellen Trials zu minimieren.

Nach Erläuterung und Übung beider Teilaufgaben folgten die Instruktionen für das vollständige Trial und dessen Demonstration. Arbeitsgedächtnisaufgabe und Diskriminationsaufgabe würden jetzt kombiniert, so dass der Diskriminationsstimulus in der Gedächtnisphase der Arbeitsgedächtnisaufgabe präsentiert werde und zu identifizieren sei. Ein Trial beginne also mit einer Fixationsperiode, anschließend werde das Fixationskreuz kurzzeitig seine Farbe ändern, und darauf würden zunächst der zu erinnernde Gedächtnisstimulus und nach einer kurzen Zeitspanne der Diskriminationsstimulus präsentiert. Nach Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes sei dann eine schnelle und präzise Augenbewegung zu der erinnerten Position auszuführen. Anschließend absolvierten die Versuchspersonen einen aus 8 Trials bestehenden Problock, nach dem sie noch einmal die Gelegenheit bekamen, Verständnisfragen zu stellen. Die Instruktionen wurden mit einem aus 24 Trials bestehenden Problock abgeschlossen, in dem zudem die Kalibrationszyklen eingeführt und erklärt wurden. Vor jeder Kalibration erscheine ein Hinweis „Beginn der Kalibration“. Bei der Kalibration selber springe ein visueller Stimulus von der zentralen Position ausgehend nacheinander nach rechts, zurück in die Mitte, nach links und anschließend wieder in die Mitte, gefolgt von einem weiteren Ablauf derselben Sequenz. Aufgabe sei es, den wechselnden Positionen des Stimulus direkt mit den Augen zu folgen. Am Ende der Kalibration würden die Hinweise „Ende der Kalibration“ gefolgt von „Beginn der Messreihe“ eingeblendet, um den Beginn der Messung anzukündigen. Die Trials der Problöcke wurden nicht für die Auswertung herangezogen.

Nach Abschluss der Instruktionen und des letzten Problockes erfolgte zunächst eine Pause, und danach begann der Versuchsdurchlauf mit dem ersten Messblock. Die experimentellen Blöcke wurden nach einem feststehenden Schema einzeln durch den Versuchsleiter gestartet. Die Software ERTS[®] diene gleichzeitig der Darbietung der visuellen Stimuli und der Registrierung der Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus. Mit Hilfe des Programms EYEMAP[®] erfolgte auf einem

weiteren Computer die Aufzeichnung der Augenbewegungen. Nach Abschluss eines Versuchsdurchlaufs wurden die gewonnenen Daten auf Speichermedien gesichert, der Versuchsdurchlauf mit Name und Geburtsdatum der Versuchsperson und Datum der Aufzeichnung in einer gesonderten Datei protokolliert.

2.5 Datenanalyse

2.5.1 Analyse der Rohdaten

Die Analyse der Augenbewegungen erfolgte nach beendeter Datenaufnahme mit der Software EYEMAP[®] (AMTech, Weinheim, Deutschland). Die Amplituden der erfolgten Sakkaden wurden in einem semi-manuellen Modus der Software einzeln ausgemessen. Als Sakkade wurde eine Augenbewegung mit einer Amplitude von mindestens $0,5^\circ$, ausgehend von der Augenposition während zentraler Fixation, gewertet. Die Bestimmung des Startpunktes der Sakkaden erfolgte anhand eines Geschwindigkeitskriteriums (Leigh und Zee 1999): Der Beginn einer Sakkade wurde bei Überschreiten einer Geschwindigkeit von $35^\circ/\text{sec}$ angesetzt. Als Amplitude einer Sakkade wurde die Differenz der Augenposition zu Beginn der Sakkade bis zu der ersten stabilen Augenposition mit einer Dauer von mindestens 100 ms nach erfolgter Sakkade (Pierrot-Deseilligny et al. 1991) gewertet.

Die kontinuierliche Aufzeichnung der Augenspur ermöglichte eine Kontrolle von stattfindenden Augenbewegungen während eines gesamten experimentellen Blocks. Trials, in denen Sakkaden vor Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes erfolgten (antizipatorische Sakkaden), wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Sakkaden mit einer Latenz von weniger als 80 ms wurden ebenso als antizipatorische Sakkaden gewertet, da visuelle Informationen, hier das Erlöschen des zentralen Fixationspunktes als Signal zur Ausführung der Gedächtnissakkade, nur bis 80 ms vor Sakkadenbeginn in das motorische Programm der Sakkade integriert werden können (Becker 1989). Weiterhin wurden als Kriterien für eine antizipatorische Sakkade die oben angeführten Parameter für die Erfassung einer Sakkade angelegt.

Die gemessenen Amplituden der Sakkaden der einzelnen Trials wurden anschließend in ein Tabellenkalkulationsprogramm (Excel 2002, Microsoft Corporation, USA) übertragen. Um eine mögliche Verfälschung der gemessenen Sakkadenamplituden durch Veränderungen der Messbedingungen in einem Versuchsdurchlauf zu erfassen, wurden die Sakkadenamplituden mit einem Kalibrationsfaktor F_{cal} verrechnet. Eine Veränderung der Messbedingungen ist durch potentielle geringe Positionsveränderungen des Kopfes der Versuchspersonen mit Verkipfung der Augachse relativ zum Messsystem denkbar. Einer Kontrolle eventueller Veränderungen der Messbedingungen dienten die vor und nach einem experimentellen Block wiederholt durchgeführten Kalibrationen, in denen die Versuchspersonen visuell-geführte Sakkaden ausführten. Für die Verrechnung mit einem Kalibrationsfaktor (F_{cal}) wurde eine erste Kalibration der ersten Hälfte und eine zweite Kalibration der zweiten Hälfte der Trials eines Messblockes zugeordnet. Der Kalibrationsfaktor F_{cal} wurde berechnet als Quotient der realen Position des verwendeten Kalibrationsstimulus zu der gemessenen Amplitude einer Kalibrationssakkade ($cal[^\circ]$):

$$1 \quad F_{cal} = \frac{\pm 9^\circ}{cal[^\circ]}$$

Die gemessene Sakkadenamplitude ($sacc[^\circ]$) eines Trials wurden mit dem ihr zugeordneten Kalibrationsfaktor multipliziert, um die kalibrierten Sakkadenamplituden ($sacc_{cal}[^\circ]$) zu erhalten:

$$2 \quad sacc_{cal}[^\circ] = F_{cal} * sacc[^\circ]$$

Die manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus wurden aus einer ERTS[®]-Ergebnisdatei ausgelesen und in die Tabellenkalkulationssoftware Excel 2002 übertragen. Die Reaktionszeitdaten wurden in der entsprechenden Excel-Datei mit den Augenbewegungsdaten zusammengeführt. Trials, in denen die manuelle Antwort auf den Diskriminationsstimulus nicht oder mehr als 1000 ms nach Präsentation des

Diskriminationsstimulus erfolgte und Trials mit falschen Antworten in der Diskriminationsaufgabe wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

2.5.2 Statistische Analyse

Die gemessenen Parameter einer Versuchsperson wurden nach Abschluss der Rohdaten-Analyse in eine Excel-Datei überführt. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in ein Statistikprogramm (SPSS 11.0, SPSS Inc., USA) übertragen. Die deskriptive und analytische Statistik erfolgte unter Bezug auf Sachs (1999).

Für biologische Daten und insbesondere für Reaktionszeiten sind Normalverteilungen prinzipiell selten (Sachs 1999). Daher wurden für die deskriptive Statistik der manuellen Reaktionszeiten in der Diskriminationsaufgabe die individuellen Mediane der Reaktionszeiten der Trials in den 12 verschiedenen Experimentalbedingungen (V+M+, V-M-, V+M-, V-M+, jeweils für alle drei Interstimulusintervalle) bestimmt. Für eine Analyse der Gedächtnissakkadenmetrik wurden die individuellen Mediane der absoluten Amplituden zur Bestimmung des systematischen Fehlers sowie die Interquartilsabstände und damit die Streuung der absoluten Amplituden der Trials zur Bestimmung des variablen Fehlers für alle 12 Experimentalbedingungen bestimmt.

In der weiteren statistischen Analyse der gemittelten individuellen Reaktionszeiten musste für keine der Experimentalbedingungen die Hypothese einer Normalverteilung verworfen werden (Kolmogorov-Smirnov-Test, für alle experimentellen Bedingungen $p > 0,27$). Die analytische Statistik erfolgte daher mittels einer dreifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren „ISI“ (Interstimulusintervall von 750 ms, 1500 ms und 2250 ms), „V“ (Position des Diskriminationsstimulus relativ zum visuellen Gedächtnisstimulus) und „M“ (Position des Diskriminationsstimulus relativ zu dem Sakkadenziel bzw. der Richtung der motorischen Antwort). Im Anschluss wurden für den paarweisen Vergleich der Stichprobenmittelwerte der einzelnen Experimentalbedingungen T-Tests für gepaarte Stichproben ausgeführt, korrigiert für multiples Testen ($k=9$).

3 Ergebnisse

Zunächst wird das im Methodikteil beschriebene Experiment analysiert. Da sich aus den Ergebnissen des ersten Experiments weitere Fragestellungen ergaben, wurde im Anschluss ein zweites Experiment durchgeführt, das diesem in Art, Position und zeitlicher Abfolge der visuellen Stimuli sehr ähnelte. Der entsprechende Versuchsaufbau wird in einem zweiten Teil erläutert und die Ergebnisse vorgestellt. Im Anschluss werden in einem dritten Teil die Daten beider Experimente verglichen.

3.1. Experiment I

Ungültige Trials wurden nach den im Methodikteil genannten Kriterien von der Auswertung ausgeschlossen. Im ersten Experiment wurden im Mittel 6,35 % der Trials aufgrund antizipatorischer Sakkaden aus der Wertung genommen. Verspätete manuelle Reaktionszeiten wurden im ersten Experiment in 0,67 % der Trials festgestellt. Lidschlagbewegungen traten in keinem der Trials während der Präsentation des peripheren Stimulus auf. Zusammenfassend wurden somit im Mittel 7,02 % der Trials von der weitergehenden Analyse ausgeschlossen.

3.1.1 Diskriminationsleistung

3.1.1.1 *Akkuratheit*

Die Akkuratheit der Diskriminationsleistung wird durch das prozentuale Verhältnis der Anzahl der gültigen Trials mit korrekter manueller Diskrimination zu der Gesamtzahl der gültigen Trials beschrieben. Sie wurde einzeln für jede Versuchsperson und getrennt für die 12 Experimentalbedingungen errechnet. Die Tabelle 1 führt die Gruppenmittelwerte der Akkuratheit in Prozent für das erste Experiment auf.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	97,1 +/- 1,3	95,8 +/- 2,5	96,7 +/- 1,9
V-M-	97,3 +/- 2,22	95,3 +/- 2,28	96,2 +/-1,52
V+M-	97,0 +/- 0,77	96,2 +/- 1,56	97,6 +/-1,54
V-M+	98,3 +/- 1,23	98 +/- 1,37	98,3 +/-0,65

Tab. 1 Gruppenmittelwerte der Akkuratheit der Diskriminationsleistung in Prozent mit Standardfehlern in Exp. I

In allen Experimentalbedingungen war die Akkuratheit der Diskriminationsleistung hoch: Der Mittelwert über alle ISIs und Konditionen beträgt 97,0% für Experiment I. Die statistische Analyse der Daten des ersten Experiments mit einer dreifaktoriellen ANOVA mit den Faktoren ISI, V und M ergab keine signifikanten Haupteffekte (alle $p > 0,14$) und auch keine signifikanten Interaktionen (alle $p > 0,3$).

Die Akkuratheit der Diskriminationsleistung war in allen Experimentalbedingungen hoch. Es wurde kein signifikanter Einfluss von der Position des Gedächtnisstimulus, der Art der ausgeführten Sakkade und dem Interstimulusintervall auf die Akkuratheit der manuellen Diskrimination festgestellt.

3.1.1.2 Manuelle Reaktionszeiten

Die individuellen Mediane der manuellen Reaktionszeiten der einzelnen Versuchspersonen auf den Diskriminationsstimulus sind für jede der 12 Experimentalbedingungen in der Tabelle 2 dargestellt. In der Tabelle 3 finden sich die Gruppenmittelwerte der individuellen Mediane.

	V+M+				V-M-		
ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms	ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
ej	522	501	492	ej	476	449	480
ff	557	483	484	ff	499	456	468
jk	549	511	524	jk	505	502	504
kj	596	632	599	kj	582	612	608
nl1	538	529	540	nl1	500	522	514
nl2	475	483	482	nl2	468	468	459
su	515	498	484	su	495	490	511
wr	658	562	583	wr	643	577	593
	V+M-				V-M+		
ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms	ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
ej	526	496	472	ej	502	512	489
ff	539	497	511	ff	506	502	474
jk	556	544	535	jk	512	525	543
kj	612	597	613	kj	591	598	587
nl1	550	503	538	nl1	522	496	519
nl2	484	463	474	nl2	483	474	473
su	484	470	498	su	471	501	502
wr	622	603	590	wr	658	626	563

Tab. 2 Individuelle Mediane der manuellen Reaktionszeiten für Interstimulusintervalle (ISI) 750, 1500 und 2250 ms in Experiment I. Werte gerundet. Namenskürzel der Versuchspersonen in erster Spalte.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	551 +/- 19,64	525 +/- 17,86	524 +/- 16,55
V-M-	521 +/- 21,25	510 +/- 20,66	517 +/- 19,55
V+M-	547 +/- 18,12	522 +/- 19,15	529 +/- 18,15
V-M+	531 +/- 22,18	529 +/- 18,95	519 +/- 14,92

Tab. 3 Gruppenmittelwerte der individuellen Mediane mit Standardfehlern im Experiment I.

Eine graphische Darstellung der Gruppenmittelwerte der manuellen Reaktionszeiten (mit Standardfehlern) folgt in Abbildung 5.

In der graphischen Darstellung und der statistischen Analyse der manuellen Reaktionszeiten der einzelnen Versuchsbedingungen wurde die V-M- Bedingung als „baseline“- bzw. Vergleichsbedingung gewählt, da in dieser Versuchsbedingung der Diskriminationsstimulus an einer Position erschien, die weder zuvor Präsentationsort des Gedächtnisstimulus gewesen war noch das Ziel der auszuführenden Sakkade darstellte.

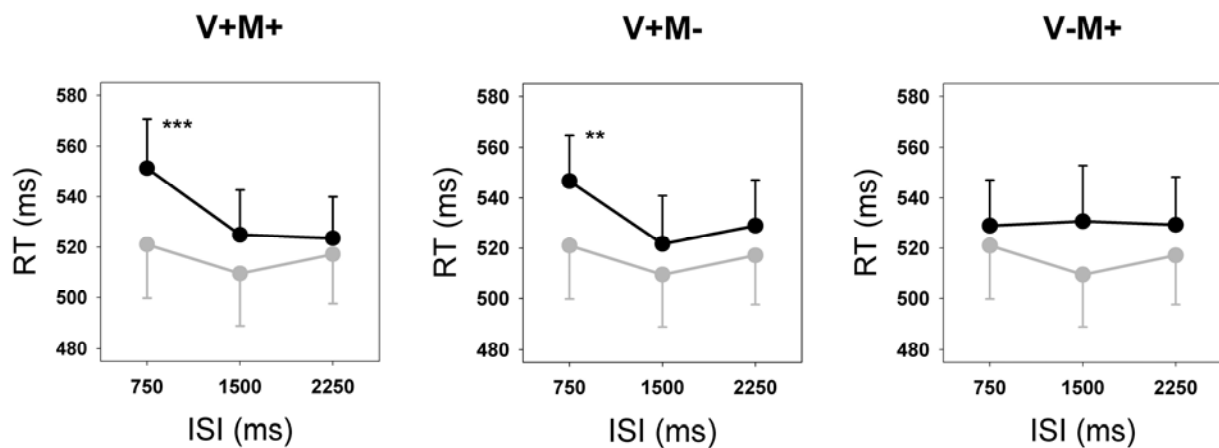


Abb. 5 Gruppenmittelwerte der manuelle Reaktionszeiten (mit Standardfehlern) der einzelnen Versuchsbedingungen jeweils im Vergleich zur Baseline-Bedingung V-M- (grau) des Experiments I.

Bei der statistischen Analyse der Daten wurde, wie im Methodikteil beschrieben, der Einfluss der Faktoren (1) ISI, (2) V und (3) M betrachtet. Es wurde also untersucht, ob (1) die Länge des Interstimulusintervalls, (2) die relative Position des Diskriminations- zum Gedächtnisstimulus (V+ vs. V-) sowie (3) die relative Position des Diskriminationsstimulus zum Sakkadenziel (M+ vs. M-) einen signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche manuelle Reaktionszeit auf den Diskriminationsstimulus hatten.

Wie in Abbildung 5 ersichtlich, nahmen im ersten Experiment die manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus mit zunehmendem ISI tendenziell ab. Eine dreifaktorielle ANOVA mit den Faktoren ISI, V und M zeigte allerdings keinen signifikanten Haupteffekt für ISI ($F_{2,14}=3,33$; $p=0,07$). Die Länge des

Interstimulusintervalls beeinflusste demnach den Verlauf der manuellen Reaktionszeiten nicht signifikant, wenngleich sich statistisch ein diesbezüglicher Trend zeigte. Auch für den Faktor M ergab sich kein signifikanter Haupteffekt ($F_{1,7}=1,59$; $p=0,25$). Es machte also keinen signifikanten Unterschied, ob eine Sakkade zu der Position des vorherigen Diskriminationsstimulus ausgeführt wurde oder nicht. Für den Faktor V jedoch ergab sich ein signifikanter Effekt ($F_{1,7}=7,221$; $p=0,03$). Die relative Position des Gedächtnisstimulus im Verhältnis zum Diskriminationsstimulus übte also einen signifikanten Einfluss auf die manuellen Reaktionszeiten aus.

Die Interaktion der Faktoren V und M lag an der Grenze zur Signifikanz ($F_{1,7}=5,48$; $p=0,05$). Für die Faktoren V und ISI konnte eine signifikante Interaktion festgestellt werden ($F_{2,14}=5,91$; $p=0,01$). Deshalb wurden im Anschluss an die ANOVA paarweise T-Tests getrennt für die drei Interstimulusintervalle zum Vergleich der Reaktionszeiten der interessierenden Versuchsbedingungen gegen die V-M- Bedingung durchgeführt. Hierbei ergaben sich für das 750 ms ISI im Vergleich zur V-M- Bedingung signifikant längere Reaktionszeiten in der V+M+ Bedingung ($p=0,002$; 1500 ms ISI: $p=0,058$; 2250 ms ISI: $p=0,38$). Das heißt, im Vergleich zu der Baseline-Bedingung V-M- waren die manuellen Reaktionszeiten länger, wenn der Diskriminationsstimulus an einer Position präsentiert wurde, an der zuvor ein Gedächtnisstimulus erschienen war und zu der später eine Sakkade ausgeführt werden sollte. Ebenfalls signifikant längere manuelle Reaktionszeiten fanden sich in der V+M- Bedingung bei dem 750 ms ISI ($p=0,04$; 1500 ms ISI: $p=0,29$; 2250 ms ISI: $p=0,14$), wenn also an der Position des Diskriminationsstimulus der Gedächtnisstimulus präsentiert worden war, dort aber nicht das zukünftige Sakkadenziel lag. Stimmt nur die Sakkadenzielposition mit der Position des Diskriminationsstimulus überein (V-M+), konnte kein signifikanter Einfluss auf die manuellen Reaktionszeiten festgestellt werden ($p>0,12$). Für die Interstimulusintervalle von 1500 ms und 2250 ms ergaben sich für keine der Versuchsbedingungen signifikante Unterschiede im Vergleich zur V-M- Bedingung (alle $p>0,58$).

Bei einem Interstimulusintervall von 750 ms wurde also immer dann eine signifikante Verlängerung der manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus beobachtet, wenn die Positionen des Diskriminationsstimulus und Gedächtnisstimulus übereinstimmten. Dieser Effekt war weitgehend unabhängig von der relativen Richtung der anschließend erfolgten Sakkade.

3.1.2 Gedächtnissakkadenmetrik

Für eine Analyse der Gedächtnissakkadenmetrik wurden, wie im Methodikteil ausgeführt, die individuellen Mediane sowie die Interquartilsabstände der Sakkadenamplituden zur Bestimmung des systematischen bzw. variablen Fehlers für alle 12 Experimentalbedingungen herangezogen. Anhand einer Analyse der Gedächtnissakkadenmetrik sollte untersucht werden, ob die Diskriminationsaufgabe einen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisrepräsentation bzw. die resultierende okulomotorische Antwort hatte. Die Präzision von Gedächtnissakkaden (d.h. die Streuung der Sakkadenendpunkte, welche hier durch die Bestimmung der Interquartilsabstände erfasst wurde) stellt ein etabliertes Maß für die Güte einer räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentation dar (Funahashi et al. 1989).

3.1.2.1 Mittlere Amplituden der Gedächtnissakkaden

In Tabelle 4 sind die Gruppenmittelwerte der absoluten Amplituden der Gedächtnissakkaden mit Standardfehlern für das erste Experiment aufgeführt. Sie dienen zur Bestimmung des systematischen Fehlers.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	8,82 \pm 0,32	8,85 \pm 0,26	8,64 \pm 0,33
V-M-	8,43 \pm 0,24	8,49 \pm 0,3	8,45 \pm 0,35
V+M-	8,21 \pm 0,48	8,14 \pm 0,47	8,45 \pm 0,31
V-M+	8,36 \pm 0,3	8,48 \pm 0,32	8,77 \pm 0,26

Tab. 4 Gruppenmittelwerte der absoluten Amplituden in Grad mit Standardfehlern Experiment I.

Es wurden wiederum die Einflüsse der Faktoren (1) ISI, (2) V und (3) M betrachtet, das heißt, es wurde untersucht, ob (1) ein signifikanter Einfluss des Interstimulusintervalls auf die mittleren Amplituden der Gedächtnissakkaden bestand, (2) sich die mittleren Gedächtnissakkadenamplituden in Bezug auf die Position des Gedächtnisstimulus (V+

vs. V-) und/oder (3) in Bezug auf die Richtung der Sakkade (M+ vs. M-) relativ zum Diskriminationsstimulus unterschieden. Die statistische Analyse mit einer dreifaktoriellen ANOVA mit den Faktoren ISI, V und M ergab keine signifikanten Haupteffekte für ISI ($F_{2,14}=0,34$; $p=0,72$), V ($F_{1,7}=0,35$; $p=0,86$) oder M ($F_{1,7}=3,87$; $p=0,09$). Es bestand also kein signifikanter Einfluss der einzelnen Faktoren auf die mittleren Sakkadenamplituden. Ebenso ergab sich keine signifikante Interaktion von ISI, V und M ($F_{2,14}=0,32$; $p=0,73$). Die Interaktion von V und M hingegen war signifikant ($F_{1,7}=5,85$; $p=0,046$). Ein Diskriminationsstimulus, der kurz vor Ausführung einer Gedächtnissakkade an der Zielposition der auszuführenden Sakkade präsentiert wurde, hatte somit offensichtlich einen differentiellen Effekt auf die mittlere Amplitude von Pro- bzw. Antigedächtnissakkaden.

Eine wichtige Frage ist hierbei, ob sich die manuellen Reaktionszeitunterschiede der einzelnen Experimentalbedingungen durch Unterschiede in der Gedächtnissakkadenmetrik erklären lassen: So könnte z.B. eine systematische Abnahme der Gedächtnissakkadenamplitude zugunsten kürzerer manueller Reaktionszeiten stattgefunden haben. Zum Vergleich der manuellen Reaktionszeiten und der zugehörigen Sakkadenamplituden der einzelnen Versuchsbedingungen dient die Abbildung 6.

Hätte eine Abnahme der Akkuratheit zugunsten kürzerer Reaktionszeiten stattgefunden, müsste zum Beispiel die Experimentalbedingung mit der ausgeprägtesten Amplitudenhypometrie, hier also V+M- (750 ms ISI; $\text{absAmp}= 8,21^\circ$), die kürzesten manuellen Reaktionszeiten aufweisen. Tatsächlich unterschieden sich die Reaktionszeiten der V+M- Bedingung aber nicht signifikant von denen der V+M+ Bedingung (750 ms ISI; V+M+: $\text{RT}=551$, V+M-: $\text{RT}= 547$ ms, $p=0,55$), die hinsichtlich der erfolgten Gedächtnissakkaden die akkurateste war (750 ms ISI; $\text{absAmp}= 8,82^\circ$).

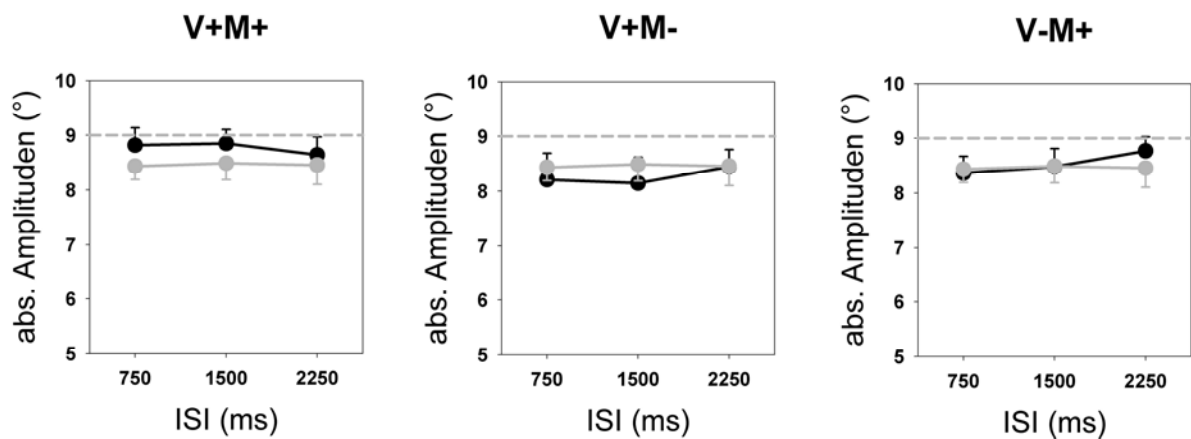


Abb.6 Gruppenmittelwerte der Amplituden (mit Standardfehlern) für die einzelnen Versuchsbedingungen in Grad jeweils im Vergleich zur Baseline-Bedingung V-M- (grau). Referenzlinie: 9° Position des Gedächtnisstimulus (grau gestrichelt).

Zusammenfassend kann somit festgestellt werden, dass die Diskriminationsaufgabe zwar einen geringen systematischen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisrepräsentation zu haben scheint, welcher sich in der mittleren Gedächtnissakkadenamplitude widerspiegelt. Umgekehrt scheinen aber die Unterschiede der manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus nicht durch Unterschiede der mittleren Gedächtnissakkadenamplituden in den einzelnen Konditionen erklärt werden zu können.

3.1.2.2 Streuung der Gedächtnissakkadenamplituden

Der variable Fehler der Gedächtnissakkaden wurde mit Hilfe der Gruppenmittelwerte der individuellen Interquartilsabstände bestimmt, die sich in der Tabelle 5 finden.

Wie zuvor für den systematischen Fehler der Gedächtnissakkaden untersucht, sollte nun untersucht werden, ob die Streuung (d.h. der variable Fehler) der Sakkadenendpositionen durch die Länge des Interstimulusintervalls (ISI), die Position des Gedächtnisstimulus (V) oder die Sakkadenart (M) beeinflusst wurde.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	1,66 +/- 0,16	1,64 +/- 0,15	1,42 +/- 0,14
V-M-	1,78 +/- 0,29	1,81 +/- 0,12	1,80 +/- 0,15
V+M-	2,67 +/- 0,34	2,05 +/- 0,14	2,18 +/- 0,07
V-M+	1,84 +/- 0,18	1,85 +/- 0,13	1,47 +/- 0,12

Tab. 5 Gruppenmittelwerte der Interquartilsabstände mit Standardfehlern Experiment I.

Eine dreifaktorielle ANOVA mit den Faktoren (1) ISI, (2) V und (3) M ergab keine signifikanten Haupteffekte für ISI ($F_{2,14}=3,386$; $p=0,063$) oder V ($F_{1,7}=4,28$; $p=0,08$). Der Haupteffekt für M hingegen war signifikant ($F_{1,7}=17,228$; $p=0,004$). Pro- und Antisakkaden unterschieden sich also in der Streuung ihrer Sakkadenamplituden. Ebenso zeigte sich eine signifikante Interaktion zwischen V und M ($F_{1,7}=27,52$; $p=0,001$). Pro- und Antisakkaden wurden also darüberhinaus auch differentiell durch die relative Position des Diskriminationsstimulus in ihrer Präzision beeinflusst. Es ist allerdings wichtig festzustellen, dass eine Modulation der manuellen Reaktionszeiten durch den Faktor V nicht über eine differentielle Präzision von Pro- und Antisakkaden erklärbar ist, da beide Sakkadentypen zu gleichen Anteilen in allen Versuchsbedingungen vertreten sind.

Pro- und Antisakkaden unterschieden sich sowohl in ihren mittleren Amplituden als auch in ihrer Streuung. Weiterhin kann ein Einfluss der Diskriminationsaufgabe auf die Sakkadenmetrik und damit auch auf die Arbeitsgedächtnisrepräsentation festgestellt werden. Dennoch lassen sich umgekehrt die Unterschiede der manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus zwischen den einzelnen Interstimulusintervallen und Konditionen nicht über eine unterschiedliche Sakkadenmetrik und dementsprechend über eine unterschiedliche Güte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation erklären.

3.2. Experiment II

Im ersten Experiment hatte die Richtung der auszuführenden Gedächtnissakkade keinen Einfluss auf die manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus. Vielmehr schien das vorherige Erscheinen des visuellen Gedächtnisstimulus an der Position des Diskriminationsstimulus für eine Verlängerung der manuellen Reaktionszeiten entscheidend zu sein. Eine Entstehung des beobachteten inhibitorischen Effekts lediglich als passive und damit gedächtnisunabhängige Folge der Präsentation des visuellen Stimulus scheint den Ergebnissen vorhergehender Studien folgend unwahrscheinlich (Ostendorf et al. 2004). Denkbar wäre, dass die Repräsentation des Stimulus im Arbeitsgedächtnis an sich für die Entstehung des inhibitorischen Effekts verantwortlich sein könnte. Awh et al. (1998) fanden jedoch in einem sogenannten "Delayed-Matching-to-Sample" Paradigma, in dem auf einen aktuell im Arbeitsgedächtnis repräsentierten visuellen Stimulus keine gerichtete motorische Antwort erfolgen musste, statt einer Inhibition eine Fazilitierung visueller Verarbeitung. Im Unterschied zu unserem Experiment handelte es sich in dieser Studie von Awh et. al (1998) allerdings nicht um ein okulomotorisches Paradigma. Zudem war in der Studie von Awh et al. keine definierte Stimulus-Antwort-Assoziation für die Arbeitsgedächtnisaufgabe gegeben, da keine gerichtete motorische Antwort gefordert war. Somit scheint die alleinige sensorische Gedächtnisrepräsentation eines visuellen Stimulus, ohne dass dieser mit einer definierten (okulo-)motorischen Antwort assoziiert ist, als Entstehungsursache für den inhibitorischen Effekt nicht plausibel.

In einer Studie von Bisley und Goldberg (2003) an nichtmenschlichen Primaten wurde eine okulomotorische Gedächtnisaufgabe mit einer Diskriminationsaufgabe kombiniert. Wie im ersten hier vorgestellten Experiment wurde in der Arbeitsgedächtnisaufgabe eine gerichtete okulomotorische Antwort (Gedächtnissakkade) gefordert, ihre Ausführung hing jedoch in diesem Paradigma von der Art des intervenierenden Diskriminationsstimulus ab. Die Stimulus-Antwort-Assoziation war demnach zum Präsentationszeitpunkt des Gedächtnisstimulus in diesem Experiment nicht vollständig determiniert. Tatsächlich ließ sich auch hier eine Fazilitierung für Diskriminationsstimuli beobachten, die an der Position des Gedächtnisstimulus präsentiert wurden. Da sich dieses Experiment zu dem unsrigen somit vor allem in dem Grad der Determiniertheit

der Stimulus-Antwort-Assoziation unterschied, stellt sich die Frage nach einer vorab vollständig determinierten Stimulus-Antwort-Assoziation als einer notwendigen Bedingung für das Auftreten eines inhibitorischen Effektes durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen.

Um die Rolle der Stimulus-Antwort-Assoziation für den inhibitorischen Effekt zu untersuchen, wurde mit dem Experiment II ein Kontrollversuch zu Experiment I entwickelt, der diesem in Art und Abfolge der Stimuli sehr ähnelte. Die 12 Experimentalbedingungen, die sich aus Art, Position und zeitlicher Abfolge der Gedächtnis- und Diskriminationsstimuli ergaben, waren identisch zu Experiment I. In der Kontrollbedingung stellte der Gedächtnisstimulus wie in Experiment I einen verhaltensrelevanten Stimulus dar. Im Unterschied zu der Anordnung des Experiments I indizierte aber nun erst die Farbe des Gedächtnisstimulus (analog zu Experiment I rot oder grün) und nicht bereits die vorige Farbänderung der zentralen Fixation die Art der auszuführenden Sakkade (Pro- oder Antisakkade).

In Experiment I bestand somit von vorneherein eine klare Assoziation des Stimulus mit einer bestimmten motorischen Antwort. Im Gegensatz dazu musste in Experiment II erst nach Erscheinen des visuellen Stimulus eine Assoziation zwischen dem Stimulus und einer bestimmten motorischen Antwort hergestellt werden. Perzeptuell waren Experiment I und Experiment II fast identisch; die Verhaltensrelevanz des visuellen Stimulus war in beiden Fällen ebenfalls die gleiche:

Bei einem grünen Gedächtnisstimulus sollte nach Erlöschen des Fixationskreuzes eine Augenbewegung zur erinnerten Position des Stimulus selber ausgeführt werden (Prosakkade) und bei einem roten Gedächtnisstimulus eine Sakkade zu der zum Gedächtnisstimulus spiegelbildlichen Position (Antisakkade).

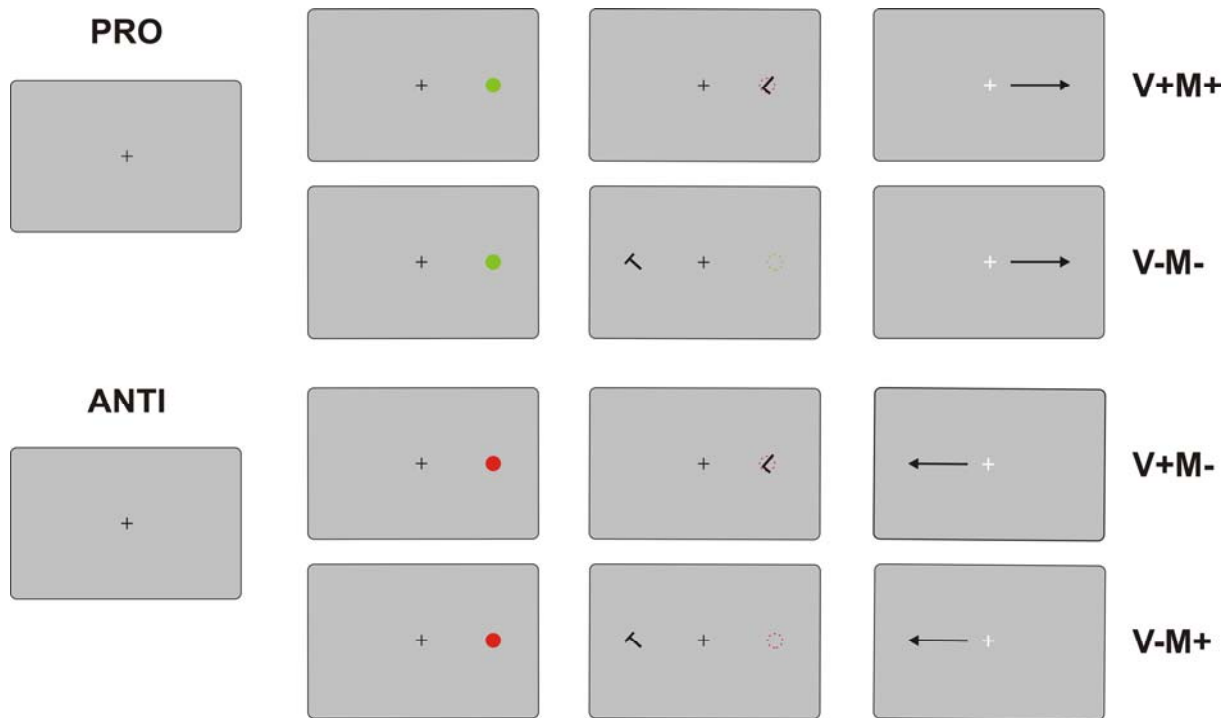


Abb. 7 Schematische Darstellung des Experiment II. Erst der Gedächtnisstimulus zeigte mit seiner Farbe an, ob im Folgenden eine Pro- oder Antagedächtnissakkade ausgeführt werden sollte. Für eine detaillierte Beschreibung des Paradigmas siehe Text.

An dem Experiment II nahm eine zweite Gruppe von acht gesunden Normalpersonen teil. Alle Probanden gaben Rechtshändigkeit sowie normale Sehleistung ohne Sehkorrektur an. Für keine der Versuchspersonen war eine neurologische, psychiatrische oder ophthalmologische Erkrankung bekannt. Keine Versuchsperson nahm zum Zeitpunkt der Untersuchung Medikamente ein. Unter den Versuchspersonen befanden sich 4 Frauen und 4 Männer mit einem mittleren Alter von 24,1 Jahren (Spanne 20 – 31 Jahre).

Ungültige Trials wurden analog zu Experiment I nach den im Methodikteil genannten Kriterien von der Auswertung ausgeschlossen. Im Mittel wurden 6,02 % der Trials aufgrund antizipatorischer Sakkaden aus der Wertung genommen. In 0,35 % der Trials führten verspätete manuelle Reaktionszeiten zu einem Ausschluss. Lidschlagbewegungen traten auch hier in keinem der Trials während der Präsentation des peripheren Stimulus auf.

3.2.1 Diskriminationsleistung

3.2.1.1 Akkuratheit

Die Akkuratheit der Diskriminationsleistung wurde wie im ersten Experiment anhand des prozentualen Verhältnisses der Anzahl der gültigen Trials mit korrekter manueller Diskrimination zu der Gesamtzahl der gültigen Trials erfasst. In der Tabelle 6 finden sich die Gruppenmittelwerte der Akkuratheit in Prozent mit Standardfehlern für das zweite Experiment.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	98 +/- 1,37	94,7 +/- 2,55	94,7 +/- 2,29
V-M-	96,9 +/- 1,26	96,7 +/- 0,9	96,3 +/- 1,79
V+M-	94,7 +/- 2,31	97,1 +/- 0,77	96,1 +/- 1,68
V-M+	96,7 +/- 1,82	96,2 +/- 1,69	97,1 +/- 1,29

Tab. 6 Gruppenmittelwerte der Akkuratheit der Diskriminationsleistung in Prozent mit Standardfehlern Experiment II:

Auch im zweiten Experiment war die Akkuratheit mit 96,3% hoch. Eine analog durchgeführte ANOVA mit den Faktoren ISI, V und M ergab keinen signifikanten Einfluss der Hauptfaktoren (alle $p > 0,33$) und keine signifikanten Interaktionen (alle $p > 0,6$).

Die Akkuratheit der Diskriminationsleistung war auch im zweiten Experiment für alle Konditionen und Interstimulusintervalle hoch. Es wurde kein signifikanter Einfluss von der Position des Gedächtnisstimulus, der Art der ausgeführten Sakkaden und dem Interstimulusintervall auf die Akkuratheit der manuellen Diskrimination festgestellt.

3.2.1.2 Manuelle Reaktionszeiten

Die individuellen Mediane der manuellen Reaktionszeiten für den Diskriminationsstimulus sind für die 12 Experimentalbedingungen in der Tabelle 7

dargestellt. Tabelle 8 zeigt die Gruppenmittelwerte der individuellen Mediane mit Standardfehlern.

	V+M-				V-M-		
ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms	ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
ej	483	492	463	ej	485	472	470
fc	473	471	480	fc	486	482	486
fj	545	430	430	fj	501	411	427
hp	496	489	483	hp	503	509	491
lc	535	517	486	lc	525	521	495
lh	524	542	515	lh	529	534	520
of	448	421	433	of	463	438	441
us	529	492	486	us	502	493	501
	V+M-				V-M+		
ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms	ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
ej	496	472	483	ej	468	466	460
fc	541	502	497	fc	483	455	472
fj	558	432	417	fj	524	515	441
hp	527	480	491	hp	482	475	480
lc	520	512	517	lc	519	514	515
lh	525	522	546	lh	531	534	526
of	468	442	457	of	448	422	428
us	493	510	503	us	519	520	476

Tab. 7 Experiment II. Individuelle Mediane der manuellen Reaktionszeiten für Interstimulusintervalle (ISI) 750, 1500 und 2250 ms. Werte gerundet. Kürzel der Versuchspersonen in erster Spalte.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	504 +/- 12,15	482 +/- 14,41	472 +/- 10,17
V-M-	499 +/- 7,64	483 +/- 14,73	479 +/- 11,06
V+M-	516 +/- 10,21	484 +/- 11,84	489 +/- 13,72
V-M+	497 +/- 10,79	488 +/- 13,79	475 +/- 11,82

Tab.8 Gruppenmittelwerte der individuellen Mediane mit Standardfehlern Experiment II.

Die graphische Darstellung der Gruppenmittelwerte der manuellen Reaktionszeiten mit Standardfehlern findet sich in der Abbildung 8.

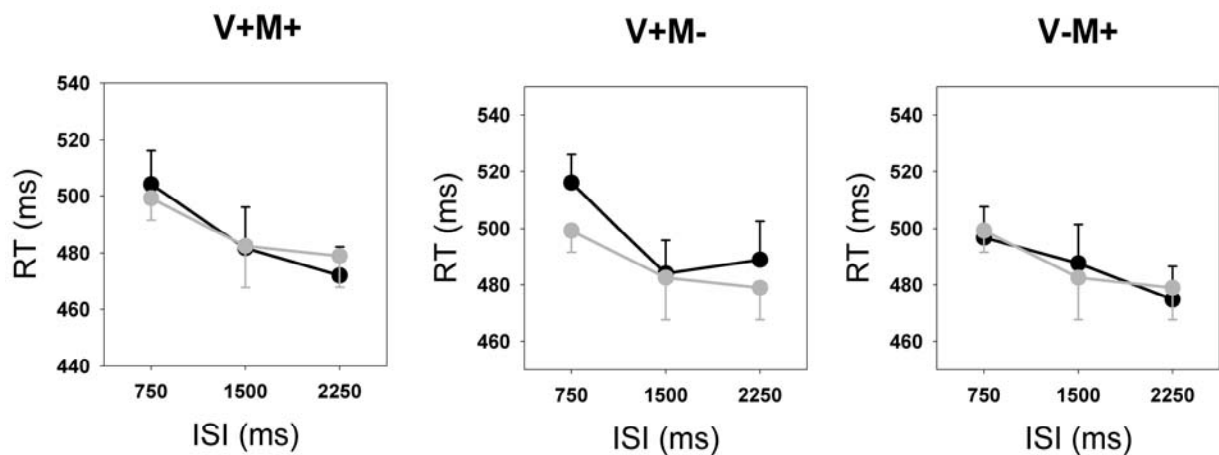


Abb. 8 Gruppenmittelwerte der manuelle Reaktionszeiten (mit Standardfehlern) der einzelnen Versuchsbedingungen jeweils im Vergleich zur Baseline-Bedingung V-M- (grau) Experiment II.

Analog zu den Betrachtungen im ersten Experiment wurde auch hier die V-M-Bedingung als „baseline“- bzw. Vergleichsbedingung gewählt, in welcher der Diskriminationsstimulus an einer Position erschien, an der weder zuvor der Gedächtnisstimulus erschienen war noch später der Endpunkt einer Sakkade lag. Bei der statistischen Analyse der Daten wurde wie beim ersten Experiment der Einfluss der Faktoren ISI, V und M betrachtet.

Wie in Abbildung 8 ersichtlich, nehmen auch im zweiten Experiment mit zunehmendem Interstimulusintervall die Reaktionszeiten durchschnittlich ab. Eine analog zum ersten Experiment durchgeführte dreifaktorielle ANOVA mit den Faktoren ISI, V und M ergab außer eines signifikanten Haupteffektes für ISI ($F_{2,14}=4,55$; $p=0,03$) keinen signifikanten Haupteffekt für V ($F_{1,7}=3,94$; $p=0,088$) oder M ($F_{1,7}=2,23$; $p=0,18$) und keine signifikanten Interaktionen (alle $p > 0,14$). Die Länge des Interstimulusintervalls hatte demnach hier einen signifikanten Einfluss auf die manuellen Reaktionszeiten. Die Seite, auf welcher der Gedächtnisstimulus relativ zum Diskriminationsstimulus präsentiert wurde, hatte anders als in Experiment I keinen signifikanten Einfluss auf die manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus. Auch machte es keinen Unterschied, ob Gedächtnissakkaden zu der Position des Diskriminationsstimulus durchgeführt wurden.

Im Unterschied zu Experiment I konnte in Experiment II keine Modulation der Reaktionszeiten durch die relative Position des Gedächtnisstimulus zum Diskriminationsstimulus festgestellt werden. Die Zielposition der auszuführenden Gedächtnissakkade hatte ebenso wie in Experiment I keinen Effekt auf die manuellen Reaktionszeiten.

3.2.2 Gedächtnissakkadenmetrik

Für eine Analyse der Gedächtnissakkadenmetrik wurden analog zum ersten Experiment die individuellen Mediane sowie die Interquartilsabstände der Sakkadenamplituden für alle 12 Experimentalbedingungen herangezogen. Es sollte untersucht werden, ob die Diskriminationsaufgabe einen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisrepräsentation bzw. die resultierende okulomotorische Antwort hatte.

3.2.2.1 Mittlere Amplituden der Gedächtnissakkaden

Tabelle 9 zeigt die Gruppenmittelwerte der absoluten Amplituden der Gedächtnissakkaden mit Standardfehlern für das zweite Experiment.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	9,33 +/- 0,23	9,03 +/- 0,21	8,97 +/- 0,2
V-M-	8,91 +/- 0,21	8,72 +/- 0,23	8,89 +/- 0,25
V+M-	8,50 +/- 0,16	8,37 +/- 0,21	8,27 +/- 0,23
V-M+	8,92 +/- 0,26	8,82 +/- 0,21	8,89 +/- 0,2

Tab.9 Gruppenmittelwerte der absoluten Amplituden in Grad mit Standardfehlern für das Experiment II.

Eine statistische Analyse der Amplituden des zweiten Experiments mit den Faktoren (1) ISI, (2) V und (3) M ergab keinen signifikanten Haupteffekt für ISI ($F_{2,14}=3,66$; $p=0,053$). Die Länge des Interstimulusintervalls hatte demnach keinen Einfluss auf die mittlere Amplitude der Gedächtnissakkaden. Auch die Seite, auf welcher der

Gedächtnisstimulus im Verhältnis zum Diskriminationsstimulus präsentiert wurde, beeinflusste die mittlere Gedächtnissakkadenamplitude nicht signifikant (Faktor V: $F_{1,7}=4,86$; $p=0,06$). Es fand sich allerdings ein signifikanter Effekt des Faktors M ($F_{1,7}=2,86$; $p=0,01$). Pro- und Antisakkaden unterschieden sich also in Bezug auf den resultierenden systematischen Fehler, mit einer ausgeprägteren Hypometrie der Anti-Gedächtnissakkaden. Dies entspricht, wie beim ersten Experiment erläutert, einem zu erwartenden Befund.

Weiter fand sich eine signifikante Interaktion der Faktoren M und V ($F_{1,7}=18,28$; $p=0,004$). Dies ist auf die unterschiedliche Akkuratheit der beiden Antisakkadenbedingungen V+M- und V-M+ zurückzuführen. Die V-M+ Antisakkadenbedingung, in welcher der Diskriminationsstimulus kurz vor Sakkadenexekution an der Zielposition der auszuführenden Sakkade erschien und demnach möglicherweise als räumlicher Hinweisreiz die Sakkadenpräzision verbessern konnte, wies wie im ersten Experiment akkuratere Gedächtnissakkaden auf als die V+M- Antisakkadenbedingung, in der eine Sakkade zu einer Position gemacht werden sollte, an der weder Gedächtnisstimulus noch Diskriminationsreiz präsentiert worden waren.

Es lässt sich also auch hier wie im ersten Experiment ein geringer Einfluss der Diskriminationsaufgabe auf die okulomotorische Antwortleistung feststellen. Wichtig zu untersuchen ist, ob sich die Unterschiede der manuellen Reaktionszeiten in den einzelnen Experimentalbedingungen durch Unterschiede in der Metrik der korrespondierenden Gedächtnissakkaden erklären lassen (ob also z.B. eine Abnahme der mittleren Sakkadenamplitude zugunsten kürzerer manueller Reaktionszeiten stattgefunden hat). Wäre dies der Fall, sollte die Versuchsbedingung mit der ausgeprägtesten Sakkadenhypometrie, hier die V+M- Bedingung (750 ms ISI absAmp= $8,5^\circ$), die kürzesten manuellen Reaktionszeiten aufweisen. Umgekehrt wären für die Versuchsbedingung mit den akkuratesten Sakkaden, beim 750 ms ISI die V-M+ Bedingung (750 ms ISI absAmp V-M+= $8,91^\circ$), die längsten Reaktionszeiten zu erwarten. Das Gegenteil jedoch ist der Fall: die weniger akkurate V+M- Bedingung wies bei 750 ms ISI nicht die kürzesten sondern die längsten Reaktionszeiten auf (750ms ISI; RT= 516 ms), und die akkuratere V-M+ Bedingung lieferte die kürzesten manuellen Reaktionszeiten (750 ms ISI RT= 497 ms). Da sich zudem die einzelnen Versuchsbedingungen zwar in der Akkuratheit ihrer Sakkaden signifikant unterschieden,

jedoch keine signifikanten Unterschiede in ihren manuellen Reaktionszeiten zu finden waren, lässt sich der Verlauf der manuellen Reaktionszeiten nicht durch die festgestellten Unterschiede in der Sakkadenpräzision erklären.

3.2.2.2 Streuung der Gedächtnissakkadenamplituden

Der variable Fehler der Gedächtnissakkaden wurde mit Hilfe der Gruppenmittelwerte der individuellen Interquartilsabstände, also der Streuung der Sakkadenamplitude bestimmt. Diese finden sich mit den jeweiligen Standardfehlern in Tabelle 10.

ISI	750 ms	1500 ms	2250 ms
V+M+	1,46 +/- 0,1	1,51 +/- 0,18	1,57 +/- 0,18
V-M-	1,76 +/- 0,12	1,49 +/- 0,12	1,34 +/- 0,16
V+M-	1,66 +/- 0,2	1,86 +/- 0,19	1,55 +/- 0,17
V-M+	1,58 +/- 0,13	1,69 +/- 0,23	1,45 +/- 0,11

Tab 10. Gruppenmittelwerte der Interquartilsabstände mit Standardfehlern Experiment II.

Wie bei den absoluten Amplituden sollte hier ebenfalls untersucht werden, ob die Streuung der Sakkaden durch die Länge des Interstimulusintervalls, die Position des Gedächtnisstimulus oder die Sakkadenart beeinflusst wurde. Die statistische Analyse der Interquartilsabstände ergab für das zweite Experiment weder signifikante Haupteffekte (alle $p > 0,148$) noch signifikante Interaktionen dieser Faktoren (alle $p > 0,173$). Die einzelnen Versuchsbedingungen unterschieden sich im zweiten Experiment also nicht in der Streuung ihrer Sakkadenamplituden.

Pro- und Antigedächtnissakkaden unterschieden sich auch im zweiten Experiment in ihrer Akkuratheit. Weiterhin traten ähnlich wie im ersten Experiment in den beiden Antisakkadenbedingungen systematische Unterschiede der Gedächtnissakkadenamplituden auf, je nachdem ob vor Ausführung einer Sakkade an der Position des Sakkadenziels ein Diskriminationsstimulus erschienen war (V-M+) oder nicht (V+M-). Es besteht demnach ein geringer Einfluss der Diskriminationsaufgabe auf die Gedächtnissakkadenmetrik.

3.3. Vergleich Experiment I und Experiment II

Obwohl Experiment I und II sich in ihrem perzeptuellen Aufbau sehr ähnelten, unterschieden sich ihre manuellen Reaktionszeiten deutlich. In Experiment I trat eine Verlängerung der Reaktionszeiten in Konditionen auf, in denen die Position des Diskriminationsstimulus mit der des Gedächtnisstimulus übereinstimmte. Solch eine Verlängerung der Reaktionszeiten war in Experiment II nicht zu beobachten. Der wesentliche Unterschied zwischen beiden Experimenten war die unterschiedliche Stimulus-Antwort-Assoziation. In Experiment I bestand zum Zeitpunkt des Erscheinens des Gedächtnisstimulus bereits eine klare Assoziation des Stimulus mit einer bestimmten motorischen Antwort, in Experiment II konnte diese Assoziation erst mit Erscheinen des Gedächtnisstimulus etabliert werden. Wie groß der Unterschied der manuellen Reaktionszeiten der beiden Experimente ist, wird im folgenden Vergleich deutlich.

Beide Experimente waren auf den Einfluss der Faktoren (1) ISI, (2) V und (3) M auf die manuellen Reaktionszeiten hin analysiert worden. Die Rechnung einer dreifaktoriellen ANOVA mit den Faktoren ISI, V und M und einem zusätzlichen Zwischensubjektfaktor zum Vergleich der manuellen Reaktionszeiten der beiden Experimente untereinander, ergab sich eine signifikante Interaktion von V, M und dem Zwischensubjektfaktor ($F_{1,14} = 11,4$; $p = 0,005$). Dies bedeutet, dass sich die einzelnen Versuchsbedingungen untereinander sowie zwischen den beiden Experimenten in ihren manuellen Reaktionszeiten signifikant unterschieden.

Dem direkten Vergleich der beiden Experimente dient die Abbildung 9. Sie stellt die Differenzen der manuellen Reaktionszeiten der Versuchsbedingungen V+M+, V+M- und V-M+ zu der Baseline-Bedingung V-M- dar, getrennt für das erste und zweite Experiment.

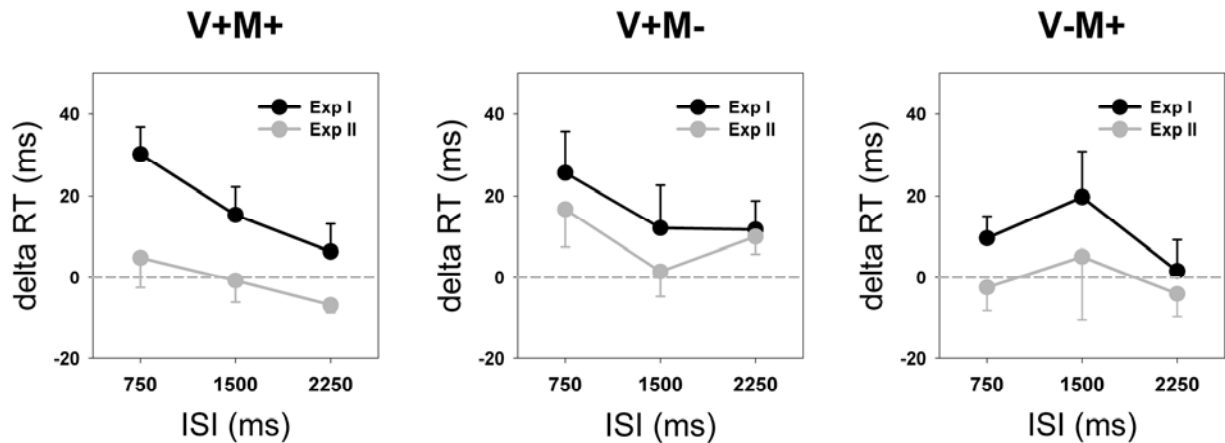


Abb. 9. Differenzen der manuellen Reaktionszeiten (delta RT) der einzelnen Versuchsbedingungen zu der Baseline-Bedingung V-M-, für Experiment I (schwarz) und Experiment II (grau) im Vergleich.

Es ist ersichtlich, dass sich eine differentielle Verlängerung der manuellen Reaktionszeiten vor allem für das kürzeste ISI (750 ms) und die V+M+ und V+M-Bedingung des Experiments I ergab (delta RT=30 bzw. 26 ms, $p=0,002$ bzw. 0,04) Für das Experiment II ergaben sich dagegen keine signifikanten Reaktionszeitdifferenzen.

Signifikant längere Reaktionszeiten der V+M+ und V+M- Bedingung zu der V-M-Bedingung ergaben sich nur in Experiment I. Eine Verlängerung bzw. Inhibition der manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus schien demnach nur aufzutreten, wenn an der Position des Diskriminationsstimulus zuvor ein Gedächtnisstimulus präsentiert worden war und zum Zeitpunkt des Erscheinens des Gedächtnisstimulus eine eindeutige Assoziation des Stimulus mit einer bestimmten motorischen Antwort bestand, wie es im ersten, nicht jedoch im zweiten Experiment der Fall war.

4 Diskussion

Die Interaktion von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit und visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis ist bislang in nur wenigen Studien direkt untersucht worden. Einige Studien legen eine enge Kopplung von visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsmechanismen und visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis nahe, da an Positionen, die aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnert wurden, eine Fazilitierung für intervenierende visuelle Diskriminationsaufgaben beobachtet wurde (Awh und Jonides 2001). Neben Hinweisen auf eine obligate Kopplung dieser beiden Funktionen gibt es allerdings auch Studienergebnisse, die eine flexiblere Assoziation beider kognitiver Funktionen möglich erscheinen lassen. So wurden kürzlich in einer Gedächtnissakkadenaufgabe kombiniert mit einer Diskriminationsaufgabe längere manuelle Reaktionszeiten für Diskriminationsstimuli beobachtet, die an aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen präsentiert wurden (Ostendorf et al. 2004, Krishna et al. 2006). Arbeitsgedächtnisrepräsentationen scheinen den letztgenannten Befunden folgend also sowohl fazilitierende als auch inhibitorische Effekte auf visuelle Verarbeitung haben zu können.

Die vorliegende Arbeit möchte einen Beitrag zur Aufklärung der o.g. Widersprüche in der bisherigen Literatur leisten. Es sollte insbesondere die Frage beantwortet werden, unter welchen Bedingungen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen einen inhibitorischen Effekt auf visuelle Wahrnehmungsprozesse auslösen können. Hierbei wurde zunächst untersucht, ob der inhibitorische Effekt auf die Repräsentation des visuellen Stimulus oder die Repräsentation der geplanten motorischen Antwort im Arbeitsgedächtnis zurückzuführen ist. Zudem ist ein wichtiger und bisher nicht untersuchter Unterschied von Studien, die von einer Fazilitierung durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen berichten, zu den hier vorgestellten Experimenten der Grad der sogenannten Stimulus-Antwort-Assoziation. Dieser könnte einen wesentlichen Faktor für die genannten inhibitorischen Effekte von Gedächtnisrepräsentationen darstellen. Ziel des gewählten Paradigmas war somit, (1) eine räumliche Arbeitsgedächtnisrepräsentation in ihren sensorischen und motorischen Koordinaten voneinander zu dissoziieren und (2) den Zeitpunkt des Erstellens einer Stimulus-Antwort-Assoziation im Versuchsablauf zu

modulieren. Dazu wurde (1) in Experiment I eine modifizierte Variante des Gedächtnissakkadenparadigmas in Kombination mit einer Diskriminationsaufgabe verwendet, in welcher die räumlichen Koordinaten von Gedächtnisstimulus und Sakkadenziel dissoziiert wurden. Weiter wurde (2) Experiment II als Kontrollexperiment zu dem Experiment I entwickelt und unterschied sich von diesem allein im Grad der Stimulus-Antwort-Assoziation. In Experiment I bestand von vornherein eine klare Assoziation des Stimulus mit einer bestimmten motorischen Antwort. Im Gegensatz dazu musste in Experiment II erst nach Erscheinen des visuellen Stimulus und damit sehr viel später eine Assoziation zwischen dem Stimulus und einer bestimmten motorischen Antwort hergestellt werden. Zusammenfassend zeigte sich in dem hier vorgestellten Experiment I, dass (1) die sensorische Repräsentation des visuellen Stimulus im Arbeitsgedächtnis den entscheidenden Faktor für einen inhibitorischen Effekt darstellte. Dieser Effekt wurde wiederum (2) von dem Grad der Stimulus-Antwort-Assoziation determiniert, d.h. ein Gedächtnisstimulus, der in Experiment II nicht von vornherein mit einer spezifischen Gedächtnissakkade assoziiert war, führte zu keiner inhibitorischen Modulation der visuellen Diskriminationsleistung.

Im Folgenden wird in einem ersten Teil zunächst kurz eine mögliche Interaktion zwischen den manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus einerseits und der Gedächtnissakkadenmetrik andererseits erörtert. In einem zweiten Teil werden die Ergebnisse des ersten Experiments besprochen und der inhibitorische Effekt, den die motorische bzw. sensorische Gedächtniskomponente des visuellen Stimulus auf die visuelle Diskriminationsleistung hatte, näher beleuchtet.

In einem dritten Teil werden schließlich die Resultate des zweiten Experiments diskutiert und hierbei die Rolle der Stimulus-Antwort-Assoziation bei der Entstehung des inhibitorischen Effektes behandelt.

4.1 Gedächtnissakkadenmetrik

Das in den hier vorgestellten Experimenten verwendete Gedächtnissakkaden-Paradigma stellt eine etablierte Methode zur Untersuchung des räumlichen Arbeitsgedächtnisses dar (Pierrot-Deseilligny et al. 1995). Zur korrekten Ausführung

einer Gedächtnissakkade wird eine stabile Gedächtnisrepräsentation des sensorischen, aktuell nicht verfügbaren visuellen Stimulus im Arbeitsgedächtnis ebenso benötigt wie eine Repräsentation der Koordinaten der korrespondierenden motorischen Antwort (Funahashi et al. 1989, 1993b). Bei der Ausführung von Gedächtnissakkaden können generell zwei Arten von Fehlern unterschieden werden: Der systematische Fehler wird anhand der mittleren Amplituden der Gedächtnissakkaden bestimmt und spiegelt die Akkuratheit der Gedächtnissakkaden wider. Er ist i.a. mit perzeptuellen und okulomotorischen Prozessen in Verbindung zu bringen (White et al. 1994, Gnadt et al. 1991, Ploner et al. 1999). Der variable Fehler schlägt sich in der Streuung der Sakkadenendpunkte nieder, die über die Bestimmung der Interquartilsabstände erfasst wird und ein Maß für die Präzision der Gedächtnissakkaden darstellt. Die Präzision der Gedächtnissakkaden wiederum gilt als ein etabliertes Maß für die Güte einer Arbeitsgedächtnisrepräsentation (Funahashi et al. 1989, Ploner et al. 1998, 1999). Läsionsstudien unterstützen die Annahme, dass unterschiedliche neuronale Substrate für die Entstehung von systematischen und variablen Fehlern verantwortlich sind (Ploner et al. 1998, 1999).

Durch eine Analyse der Gedächtnissakkadenmetrik sollte untersucht werden, ob die Diskriminationsaufgabe einen Einfluss auf die Arbeitsgedächtnisrepräsentation bzw. auf die resultierende okulomotorische Antwort hatte. Wichtig war hierbei auszuschließen, dass die beobachteten Modulationen der manuellen Reaktionszeiten auf einen derartigen Einfluss zurückzuführen sind. In beiden vorgestellten Experimenten ergab sich eine signifikante Modulation der mittleren Gedächtnissakkadenamplituden durch die relative Position des Diskriminationsstimulus zu dem Endpunkt der auszuführenden Sakkade. Im zweiten Experiment zeigte sich darüber hinaus allgemein ein signifikanter Unterschied in den mittleren Amplituden zwischen Pro- und Antisakkaden. Zusätzlich ließ sich im ersten Experiment eine signifikante Modulation der Gedächtnissakkadenpräzision in Abhängigkeit sowohl von der relativen Diskriminationsstimulusposition als auch von dem geforderten Gedächtnissakkadentyp (Pro- versus Antisakkade) feststellen.

Zwei Überlegungen sind in die Betrachtungen dieser Ergebnisse mit einzubringen. Zum einen entspricht eine Hypometrie von Anti-Gedächtnissakkaden im Vergleich zu Pro-Gedächtnissakkaden und somit ein Unterschied im systematischen Fehler dieser beiden Sakkadenbedingungen einem zu erwartenden Befund, da für die hier geforderte

Sakkadenamplitude (9°) Antisakkaden regelhaft hypometrisch, Prosakkaden jedoch weitgehend eumetrisch sind (Bell et al. 2000). Zum anderen könnte ein an der Zielposition der auszuführenden Sakkade präsentierter Diskriminationsreiz die Akkuratheit und Präzision vor allem von Anti-Gedächtnissakkaden durch eine räumliche Hinweisfunktion verbessern: Tatsächlich wies die Antisakkadenbedingung, in der die Position des Diskriminationsstimulus mit der Sakkadenzielposition übereinstimmte (V-M+), akkuratere Sakkadenamplituden sowie eine geringere Streuung der Sakkadenendpunkte auf als die V+M- Bedingung, in der eine Sakkade zu einer Position gemacht werden sollte, an der weder Gedächtnisstimulus noch Diskriminationsreiz präsentiert wurden.

Die Diskriminationsaufgabe schien demnach zwar einen geringen Einfluss auf die Gedächtnissakkadenmetrik und damit auch auf die Arbeitsgedächtnisrepräsentation zu haben. Da allerdings keine Abnahme der Akkuratheit der Gedächtnissakkaden zugunsten kürzerer manueller Reaktionszeiten stattfand, kann dieser Einfluss nicht für die Erklärung der Reaktionszeitunterschiede auf den Diskriminationsstimulus herangezogen werden. Ebenso wenig kann die differentielle Präzision von Pro- und Antisakkaden für eine Erklärung der Modulation der Reaktionszeiten durch die relative Position des Gedächtnisstimulus zum Diskriminationsstimulus (Faktor V+ vs. V-) herangezogen werden, da in allen zwölf Versuchsbedingungen Pro- und Antisakkaden zu gleichen Teilen vertreten waren und dieser Faktor die Reaktionszeitunterschiede auf den Diskriminationsstimulus zwischen den einzelnen Interstimulusintervallen und Konditionen somit nicht erklären kann.

4.2 Diskriminationsleistung

Visuelle Diskriminationsaufgaben stellen eine etablierte Methode zur Erfassung der räumlichen Verteilung von Aufmerksamkeitseffekten dar (Braun und Juelsz 1998). Anhand einer Analyse der manuellen Reaktionszeiten auf einen Diskriminationsstimulus während der Gedächtnisphase der hier vorgestellten Experimente sollte festgestellt werden, ob eine Modulation der visuellen Verarbeitung durch die aktuelle Arbeitsgedächtnisrepräsentation stattfand. Zusammenfassend zeigte sich, dass die

manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus immer dann signifikant länger waren, wenn die Positionen des Diskriminationsstimulus und Gedächtnisstimulus übereinstimmten.

4.2.1 Fazilitierende und inhibitorische Effekte von visuellen Stimuli auf die Diskrimination nachfolgender Stimuli

Das plötzliche Erscheinen eines salienten visuellen Stimulus im peripheren Gesichtsfeld zieht reflektorisch Aufmerksamkeit auf sich. Ist visuell-räumliche Aufmerksamkeit auf eine bestimmte Position gerichtet, kann die visuelle Verarbeitung an dieser Position vorübergehend fazilitiert sein: Die Detektion und Diskrimination visueller Stimuli an dieser Position erfolgt dann schneller bzw. besser als an anderen Positionen im visuellen Feld. Neben einer reflektorischen bzw. exogenen Ausrichtung der Aufmerksamkeit kann diese auch endogen durch einen zentralen Hinweisstimulus ausgerichtet werden, z.B. durch ein zentrales Pfeilsymbol, welches die Position des folgenden Zielstimulus im Gesichtsfeld anzeigt. Der Reaktionszeitvorteil durch eine verbesserte visuelle Verarbeitung auf der signalisierten Seite hält bei endogener Ausrichtung der Aufmerksamkeit etwa 200 bis 500 ms an (Posner 1980). Im Gegensatz hierzu ist die Fazilitierung visueller Verarbeitung durch einen peripheren Hinweisstimulus von kürzerer Dauer und schlägt bereits nach kurzer Zeit in eine Inhibition um (Posner und Cohen 1984).

In einem Experiment von Posner und Cohen (1984, Abbildung 10) sollten Versuchspersonen das Zentrum einer zentralen Rechteckkontur fixieren. Jeder Versuchsdurchlauf begann mit einem nicht-prädiktiven Warnsignal (oder auch Warnstimulus), indem die Luminanz einer Rechteckkontur 8° links oder rechts dieser zentralen Rechteckkontur für 150 ms verändert wurde. Nach einem variablen Interstimulusintervall von 0 bis maximal 500 ms wurde ein peripherer visueller Zielstimulus mit einer Wahrscheinlichkeit von 60% in der zentralen Rechteckkontur und mit einer Wahrscheinlichkeit von je 10% in einer der beiden Rechteckkonturen rechts oder links der zentralen Fixation präsentiert. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 20% wurde kein Zielstimulus präsentiert. Die Versuchspersonen sollten auf das Erscheinen des peripheren Stimulus so schnell wie möglich mit einem Tastendruck reagieren.

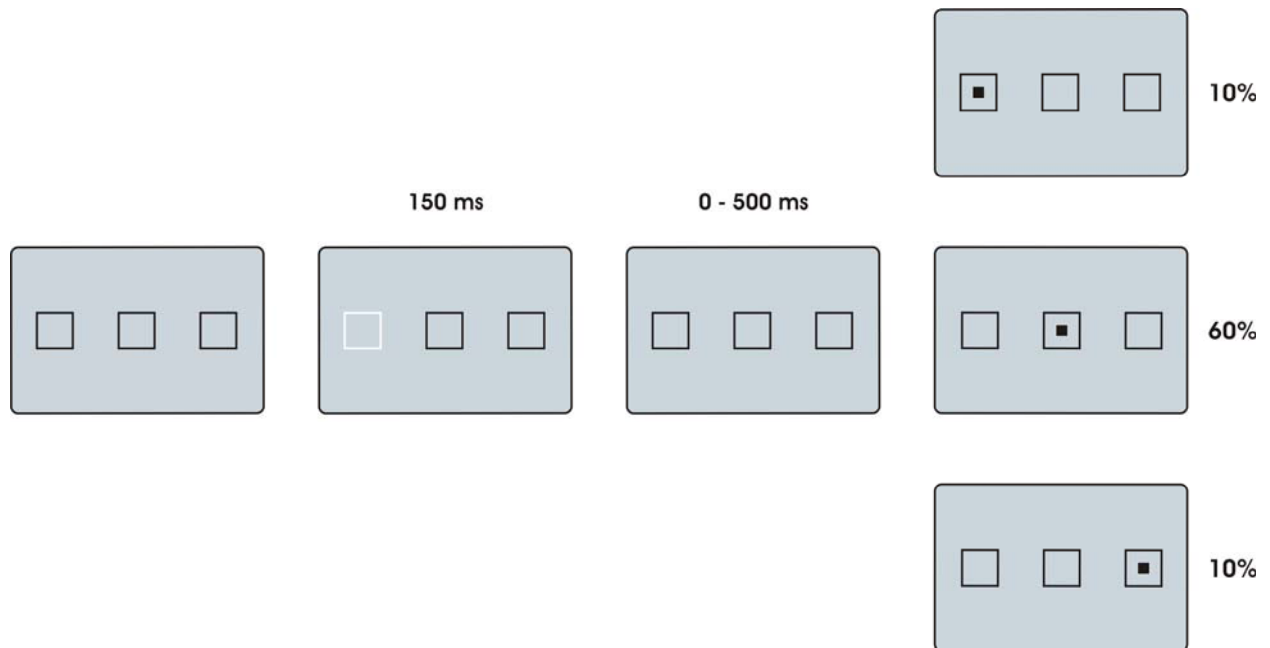


Abb. 10 Basisparadigma von Posner und Cohen 1984. Die Versuchsperson fixierte das Zentrum der zentralen Rechteckkontur. Jeder Versuchsdurchlauf begann mit dem Aufleuchten einer der beiden Rechteckkonturen 8° rechts oder links der zentralen Rechteckkontur für 150 ms. Im Folgenden erschien nach einem variablen Interstimulusintervall von 0 bis 500 ms in einer der drei Rechteckkonturen (mit einer Wahrscheinlichkeit von 10%, 60% und 10%) ein Zielstimulus, auf den mit einem Tastendruck reagiert werden sollte.

Auf der signalisierten Seite fanden sich im Vergleich zu der nicht signalisierten Seite in den ersten 150 ms deutlich kürzere Reaktionszeiten auf den Zielstimulus. Ab einem Interstimulusintervall von 300 ms folgte auf diese anfängliche Fazilitierung allerdings eine deutliche Verlängerung manueller Reaktionen auf den Zielstimulus. Der Warnstimulus schien also reflektorisch die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen auf sich gezogen und so zu einer initial verbesserten Verarbeitung visueller Informationen an der signalisierten Position geführt zu haben. Da ein Zielstimulus allerdings mit größter Wahrscheinlichkeit im Zentrum auftrat, war grundsätzlich eine Aufmerksamkeitsausrichtung auf das Bildschirmzentrum vorteilhaft. Tatsächlich waren die Reaktionszeiten auf Stimuli an der zuvor signalisierten Position für die längeren Interstimulusintervalle deutlich länger als im Zentrum oder im kontralateralen Hemifeld. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Aufmerksamkeit, wenn sie von der zuvor signalisierten Seite abgezogen und wieder auf das Zentrum gerichtet wird, leichter zu einer Position kontralateral des Warnstimulus wandern kann. Eine erneute Ausrichtung von Aufmerksamkeit auf die vorige Position des Warnstimulus erfolgt dann langsamer und führt zu längeren Reaktionszeiten auf Zielstimuli an dieser Position. Posner et al.

nannten diesen Effekt „Inhibition of Return“ (IOR) (Posner et al. 1985). Mit dieser Bezeichnung benannten sie gleichzeitig die von ihnen vermutete Funktion dieser Inhibition, nämlich eine Rückkehr der Aufmerksamkeit auf bereits attendierte Positionen zu erschweren. Eine alltagsrelevante Funktion von IOR könnte sein, die Effizienz beim Absuchen visueller Szenen zu steigern, indem die Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf bereits untersuchte Positionen gehemmt und die Orientierung zu neuen Positionen erleichtert wird. Eine Mehrfachuntersuchung von Objekten würde damit verhindert und die Wahrnehmung neuer, verhaltensrelevanter Information gefördert (Klein 1988).

Eine Inhibition manueller Reaktionszeiten wurde nur bei einer exogenen nicht aber bei einer willentlichen bzw. endogenen Ausrichtung verdeckter Aufmerksamkeit auf zentrale Hinweisstimuli hin beobachtet (Posner und Cohen 1984). Rafal et al. (1989) fanden in Einklang mit dieser Beobachtung, dass eine Inhibition immer dann auftrat, wenn zu der signalisierten Position Sakkaden geplant oder ausgeführt wurden. Da periphere Hinweisstimuli im Gegensatz zu zentralen Hinweisstimuli zur Aufmerksamkeitsausrichtung ebenfalls das okulomotorische System aktivieren, liegt wie von Rafal et al. vermutet nahe, dass IOR tatsächlich durch eine Aktivierung okulomotorischer Areale ausgelöst wird (Klein 2000).

IOR scheint allerdings kein ausschliesslich passiver Nacheffekt der Präsentation eines peripheren, verhaltensirrelevanten Stimulus zu sein, sondern der Modulation durch höhere kognitive Prozesse zugänglich zu sein. So kann das Interstimulusintervall, an dem IOR auf der Verhaltensebene sichtbar wird, durch verschiedene Faktoren, wie z.B. den der Aufgabenschwierigkeit, beeinflusst werden (Klein 2000). Lupiañez et al. (1997) fanden, dass IOR in Farbdiskriminationsaufgaben später auftrat als in einer einfachen Detektionsaufgabe. Sie führten dies auf den unterschiedlichen Schwierigkeitsgrad der Aufgaben und die damit einhergehende differentielle Stärke der Aufmerksamkeitsausrichtung zurück. Zudem scheint auch die Art der Stimulus-Antwort-Beziehung eine Rolle zu spielen. IOR trat in Aufgaben mit direkter Stimulus-Antwort-Beziehung (z.B. Sakkaden zum Zielstimulus) früher auf als bei einer indirekten und damit komplexeren Beziehung von Stimulus und zugehöriger Antwort, wie z.B. bei der Detektionsanzeige durch eine manuelle Antwort (Khatoon et al. 2002).

Posner und Cohen stellten bereits 1984 die Hypothese auf, dass bei der Präsentation eines peripheren Stimulus eine aufmerksamkeitsbedingte Fazilitierung und eine Inhibition gleichzeitig auftreten und sich überlagern. Zu Beginn überwiegt der stärkere fazilitierende Effekt der verdeckt ausgerichteten Aufmerksamkeit, bis diese abgezogen und die Inhibition in den erhobenen Verhaltensparametern sichtbar wird. Auch aktuellen Studien folgend (Berlucchi et al. 2000) scheint es wahrscheinlich, dass es sich um sich parallel überlagernde, inhibitorische bzw. fazilitierende Prozesse handelt, welche unterschiedliche Zeitverläufe und Stärken aufweisen und differentiell durch höhere kognitive Funktionen moduliert werden (Klein 2000). Je nach kognitiven Anforderungen der Aufgabe resultiert dann in der Summe dieser beiden Effekte zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Netto-Fazilitierung oder Netto-Inhibition (Ostendorf et al. 2004).

Der in den hier vorgestellten Experimenten beobachtete inhibitorische Effekt folgt ebenso wie die gerade beschriebene IOR auf die Präsentation eines peripheren Stimulus. Es ist allerdings unwahrscheinlich, dass die hier auftretende Inhibition allein eine passive Folge der Wahrnehmung eines solchen Stimulus und damit gedächtnisunabhängig ist. So trat ein inhibitorischer Effekt in einer „passiven“ Kontrollbedingung des hier vorgestellten Paradigmas nicht auf, in welcher ein peripherer Stimulus präsentiert wurde aber nicht erinnert werden sollte (Ostendorf et al. 2004). In dem Experiment von Ostendorf et al. nahm die Stärke des inhibitorischen Effektes ausserdem mit der Güte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation zu. Es wird daher ein aktiver Inhibitions-Mechanismus angenommen, der mit einer stabilen räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentation einhergeht (Ostendorf et al. 2004).

Auch die hier vorgestellten Ergebnisse legen nahe, dass der Inhibition ein aktiver Mechanismus zugrunde liegt: So war die Inhibition nur im ersten, nicht jedoch im zweiten Experiment zu beobachten, obwohl sich die beiden Experimente perzeptuell kaum unterschieden. Allein der Grad der Stimulus-Antwort-Assoziation differierte zwischen dem ersten und dem zweiten Experiment. Eine Inhibition scheint auch hier nicht passive Folge der Stimuluswahrnehmung sondern ein aktiver Prozess zu sein, der neben einer stabilen räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentation durch eine vorab vollständig determinierte Stimulus-Antwort-Assoziation bedingt wird.

4.2.2 Modulation von Fazilitierung und Inhibition visueller Wahrnehmung durch visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisrepräsentationen

Anstelle der in den hier vorgestellten Experimenten beobachteten Inhibition berichten die meisten Studien, die eine Interaktion von visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis und visuell-räumlicher Aufmerksamkeit untersuchen, eine Fazilitierung für die Verarbeitung nachfolgender visueller Stimuli an aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen. Awh et al. untersuchten in einem sogenannten „Delayed Matching-to-Sample“ Paradigma (1998, siehe Abbildung 11) den Einfluss räumlicher Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuelle Verarbeitung anhand einer intervenierenden Diskriminationsaufgabe.

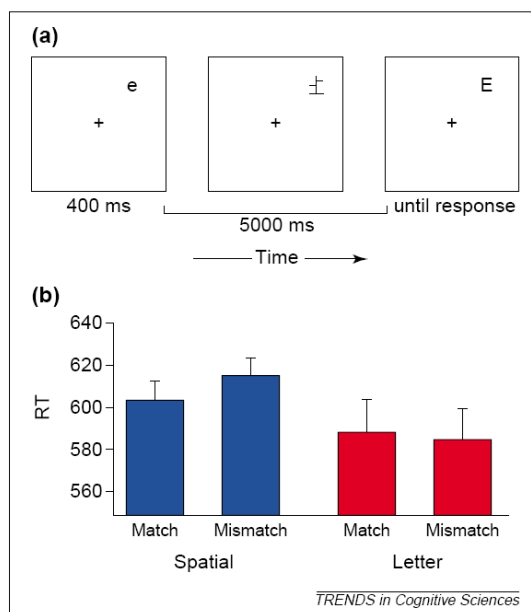


Abb.11 aus Awh und Jonides 2001:
a) Schematische Darstellung des „Delayed Matching-to-Sample“ Paradigmas von Awh et al. 1998. Einzelheiten siehe Text.
b) Mittlere manuelle Reaktionszeiten (RT) auf den Diskriminationsstimulus. Kürzere manuelle Reaktionszeiten für an der erinnerten Position präsentierte Diskriminationsstimuli (*Match*) traten nur in der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe (*Spatial*) auf. Wurde die Buchstabenidentität statt der räumlichen Position des Gedächtnisstimulus erinnert (*Letter*), ergaben sich keine kürzeren manuellen Reaktionszeiten für an der Position des Gedächtnisstimulus präsentierte Diskriminationsstimuli.

In diesem Versuch wurde Versuchspersonen während der Fixation eines zentralen Fixationskreuzes ein Buchstabe an einer von 108 möglichen Positionen präsentiert. Die Position des Buchstabens sollte für die Länge eines 5 Sekunden dauernden Gedächtnisintervalls erinnert werden. Während des Gedächtnisintervalls wurde nach einem zufällig variierten Interstimulusintervall von 1500, 2500 und 3500 ms an einer der 108 möglichen Positionen einer von zwei buchstabenähnlichen Diskriminationsstimuli präsentiert, dessen Identität die Versuchspersonen per Tastendruck angeben sollten. Am Ende des Gedächtnisintervalls wurde als Zielstimulus ein zweiter Buchstabe

gezeigt, der in 50% der Fälle an der erinnerten Position erschien. Die Versuchspersonen sollten durch einen zweiten Tastendruck angeben, ob der Zielstimulus an der identischen oder einer anderen Position als der Gedächtnisstimulus erschienen war. Der in der Gedächtnisphase intervenierend präsentierte Diskriminationsstimulus wurde mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% an der Position des Gedächtnisstimulus präsentiert.

Die Ergebnisse zeigten deutlich kürzere manuelle Reaktionszeiten für an der erinnerten Position präsentierte Diskriminationsstimuli. In einer perzeptuell identischen Variante des Versuchs sollte nicht die räumliche Position des Gedächtnisstimulus sondern dessen Identität erinnert und nach Ende des Gedächtnisintervalls mit der Identität eines zweiten Buchstabens verglichen werden. In dieser Variante ergab sich kein Reaktionszeitvorteil für Diskriminationsstimuli, die an der Position des Gedächtnisstimulus erschienen. Wäre der im ersten Experiment beobachtete Reaktionszeitvorteil allein Produkt einer reflektorischen Ausrichtung von Aufmerksamkeit auf den Gedächtnisstimulus oder der mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% übereinstimmenden Position von Gedächtnis- und Diskriminationsstimulus, würde man in beiden Versuchsvarianten ähnliche Ergebnisse erwarten. Kürzere Reaktionszeiten zeigten sich allerdings nur in der räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe, d.h. eine Fazilitierung wurde nur bei einer räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentation und nicht bei einer Gedächtnisrepräsentation der Stimulusidentität beobachtet. Diese verbesserte visuelle Verarbeitung an aktuell im räumlichen Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen legt eine Ausrichtung der visuell-räumlichen Aufmerksamkeit auf diese nahe. Awh et al. formulierten daraufhin die Hypothese, dass eine verdeckte räumlich-selektive Ausrichtung visueller Aufmerksamkeit auf aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnerte Positionen zur Aufrechterhaltung räumlicher Arbeitsgedächtnisrepräsentationen verwendet werde (Awh et al. 1998, Awh und Jonides 2001).

Passend zu diesen behavioralen Ergebnissen liefern bildgebende Studien Anhalte dafür, dass für eine tonische verdeckte Aufmerksamkeitsausrichtung und räumliche Arbeitsgedächtnisaufgaben funktionell-anatomisch stark überlappende präfrontale und parietale Substrate rekrutiert werden (LaBar 1999, Kastner und Ungerleider 2000). Beide kognitiven Funktionen scheinen zudem Top-down-Signalen zugänglich, die

möglicherweise ihren Ursprung in präfrontalen Arealen wie dem Dorsolateralen Präfrontalen Kortex (DLPFC) haben und neuronale Aktivität in visuellen Arealen während visuell-räumlichen Arbeits- und Aufmerksamkeitsaufgaben modulieren (Desimone und Duncan 1995, Awh et al. 1998, Kastner et al. 1999, Kastner und Ungerleider 2000).

In einer fMRT Studie untersuchten Kastner et al. (1999) den Einfluss von verdeckt ausgerichteter Aufmerksamkeit auf Aktivität im striären und extrastriären Kortex. In der Erwartung eines Zielstimulus zeigte sich ein Anstieg der Grundaktivität sowohl in visuellen Arealen als auch in frontalen und parietalen Regionen. Der Signalanstieg war hierbei größer in frontalen und parietalen Arealen und stieg dort bei Stimuluspräsentation im Gegensatz zu der Aktivität in visuellen Arealen nicht weiter an. Kastner et al. interpretierten den Anstieg der Grundaktivität in den visuellen Arealen als Produkt des Einflusses von Top-down-Mechanismen und vermuteten ihren Ursprung in den frontalen und parietalen Regionen, da der Anstieg der Grundaktivität in diesen Arealen a) stärker als in den visuellen Arealen und b) in Abwesenheit (Erwartungsphase) und Anwesenheit visueller Stimuli (Präsentation) gleichbleibend erhöht war. Diese Aktivität spiegelte Kastner et al. zufolge eher die attentionalen Anforderungen der Aufgabe als die sensorische Verarbeitung der visuellen Stimuli wider.

Neben Aufmerksamkeitseffekten können auch aktuelle Arbeitsgedächtnisrepräsentationen die Aktivität im visuellen Kortex räumlich-selektiv verstärken. Supèr et al. (2001) wiesen in Einzelzelleableitungen an Makaken im striären visuellen Kortex (V1) während eines Gedächtnissakkadenparadigmas eine über die Gedächtnisphase anhaltende Aktivität für den zu erinnernden Stimulus nach. Diese anhaltende Aktivität wurde nur für behavioral relevante Stimuli beobachtet und war in Versuchsdurchläufen stärker ausgeprägt, in denen die Affen die geforderte Gedächtnisleistung (Gedächtnissakkade) korrekt ausführten. Supèr et al. vermuteten, dass der Präfrontale Kortex als mutmaßliches anatomisches Substrat für Arbeitsgedächtnis die Modulation der Gedächtnisphasenaktivität im primären visuellen Kortex vermitteln könnte, indem die Verarbeitung relevanter Information gefördert und die Verarbeitung irrelevanter Information inhibiert werde (Supèr 2003).

Neben den hier genannten Hinweisen auf eine Fazilitierung der visuellen Verarbeitung durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen gibt es auch Studien, in denen ein inhibitorischer Einfluss von Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuelle Verarbeitung dokumentiert wurde. Ostendorf et al. (2004) fanden in einem Gedächtnissakkadenparadigma mit einer intervenierenden visuellen Diskriminationsaufgabe längere manuelle Reaktionszeiten für Diskriminationsstimuli, die an aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen präsentiert wurden. Unter Fixation eines zentralen Fixationskreuzes wurde den Versuchspersonen zunächst ein peripherer Stimulus an entweder 6°, 9° oder 12° rechts oder links der Bildschirmmitte präsentiert. Die Position dieses Stimulus sollten die Versuchspersonen für ein Gedächtnisintervall von 6 Sekunden erinnern und nach Erlöschen des zentralen Fixationskreuzes eine Gedächtnissakkade zu der erinnerten Position ausführen. Während des Gedächtnisintervalls wurde nach einem zufällig variierten Interstimulusintervall (ISI) von 1500, 2500 und 3500 ms einer von zwei Diskriminationsstimuli präsentiert, dessen Identität die Versuchspersonen per Tastendruck angeben sollten. Verwendet wurden hierfür rotierte „T“- oder „L“- Stimuli, die auf einer horizontalen Ebene auf 9° im selben oder im kontralateralen Hemifeld dargeboten wurden.

Bei allen drei Interstimulusintervallen zeigten sich signifikant längere Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus, wenn dieser auf der Seite des Gedächtnisstimulus erschien (Abbildung 12).

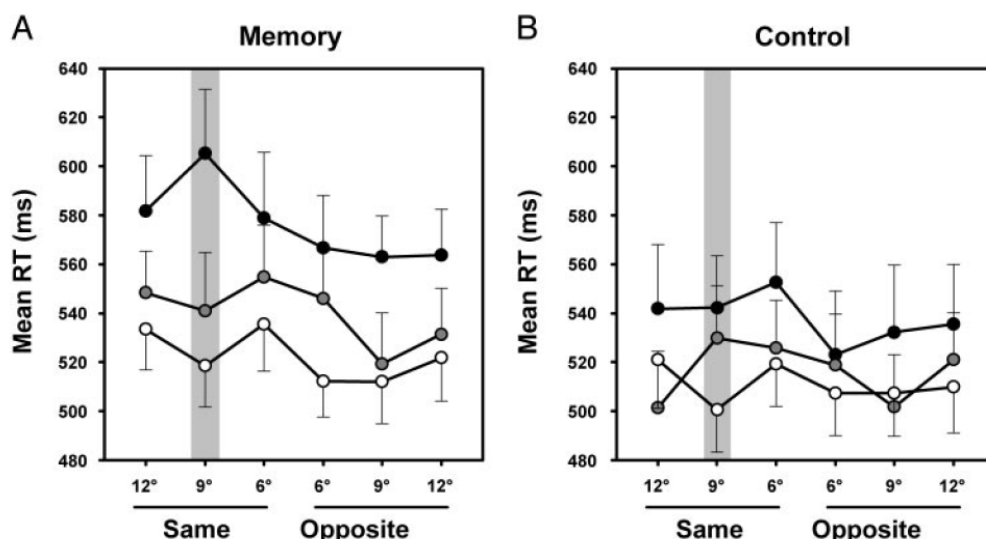


Abb. 12 aus Ostendorf et al. 2004. Manuelle Reaktionszeiten (mit Standardfehlern) in der Diskriminationsaufgabe der Arbeitsgedächtnisaufgabe (A) und der passiven Kontrollbedingung (B). „Same“ und „Opposite“ bezieht sich auf die Präsentationsseite des visuellen Stimulus relativ zum Diskriminationsstimulus. Der graue Balken indiziert die Position des Diskriminationsstimulus. Kreisfarben repräsentieren die drei Interstimulusintervalle: 1500 ms (schwarz), 2500 ms (grau) und 3500 ms (weiß).

Zudem zeigte sich bei dem kürzesten verwendeten ISI (1500 ms) eine räumlich selektive Inhibition, wenn Diskriminations- und Gedächtnisstimulusposition übereinstimmten. In einem „passiven“ Kontrollexperiment, das perzeptuell identisch war, jedoch keine Gedächtnisaufgabe beinhaltete, zeigten sich keine signifikanten Reaktionszeitunterschiede auf den Diskriminationsstimulus.

Ostendorf et al. (2004) folgerten daraus, dass es sich bei der beobachteten Inhibition nicht um eine passive Folge der Wahrnehmung des peripheren visuellen Stimulus handeln könne, sondern ein aktiver, gedächtnisgetriebener Mechanismus postuliert werden müsse. Zudem korrelierte in der Gedächtnisaufgabe die Stärke des inhibitorischen Effektes mit der Präzision der Gedächtnissakkaden. Die Präzision von Gedächtnissakkaden wiederum korreliert mit der Gedächtnisaktivität präfrontaler Neurone und ist ein verlässliches Maß für die Güte einer räumlichen Arbeitsgedächtnisrepräsentation (Funahashi et al. 1989). Ostendorf et al. nahmen daher einen aktiven Mechanismus an, der zu einer Inhibition visueller Verarbeitung an effizient im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen führt.

Passend zu diesen Ergebnissen berichten Theeuwes et al. (2005) ebenfalls von einem inhibitorischen Effekt an aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen. In einer okulomotorischen Aufgabe wurde Versuchspersonen unter zentraler Fixation in einem von vier Quadranten ein peripherer visueller Stimulus präsentiert, dessen Position in einer „Gedächtniskondition“ erinnert und in einer „Nicht-Gedächtniskondition“ nicht erinnert werden sollte. 1 s nach Präsentation des Stimulus sollte dann eine Sakkade in die Richtung eines zentral erscheinenden Pfeils nach oben oder nach unten ausgeführt werden. Die Sakkade konnte so den Quadranten des Gedächtnisstimulus passieren oder in das kontralaterale Hemifeld zielen.

Theeuwes et al. fanden in der „Gedächtniskondition“, dass Sakkaden, die an der zu erinnernden Position vorbei führten, von einer geraden Trajektorie abwichen und eine Auslenkung entgegen der relativen Position des Gedächtnisstimulus aufwiesen. In der „Nicht-Gedächtniskondition“ waren keine Abweichungen zu beobachten. Ähnlich abweichende Sakkadentrajektorien wurden im Zusammenhang mit dem Erscheinen von Distraktoren beschrieben (Doyle und Walker 2001, Godijn und Theeuwes 2002, 2004). Theeuwes et al. vermuteten, dass sowohl bei den Distraktoren als auch bei den in ihrem Experiment verwendeten Gedächtnisstimuli die mit den jeweiligen Stimuli

assoziierte okulomotorische Aktivität für die korrekte Ausführung der Aufgabe unterdrückt werden müsse, damit keine Augenbewegungen hin zu dieser Position gemacht würden. Wie eine Art IOR könnte diese Inhibition zu einer langsameren Orientierung zu gerade attendierten oder - wie in dem Experiment von Theeuwes et al. - erinnerten Positionen führen (Theeuwes et al. 2005).

Eine Verminderung neuronaler Aktivität an aktuell im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen fanden auch Powell und Goldberg (2000). In einer Einzelzellstudie im lateralen intraparietalen Kortex (LIP) nichtmenschlicher Primaten riefen während eines Gedächtnissakkadenparadigmas präsentierte Distraktoren stärkere neuronale Antworten an solchen Positionen hervor, die nicht aktuell im Arbeitsgedächtnis repräsentiert bzw. Ziel eine Gedächtnissakkade waren. Erschien der Distraktor an der im räumlichen Arbeitsgedächtnis erinnerten Sakkadenzielposition, waren die evozierten neuronalen Aktivitäten entweder nicht verändert oder sogar vermindert. Die Distraktoren zogen kurzzeitig Aufmerksamkeit auf sich, hatten aber keinen Einfluss auf Latenz oder Präzision der Gedächtnissakkaden.

Weiteren Anhalt für einen möglichen inhibitorischen Effekt von Arbeitsgedächtnisrepräsentationen liefern auch behaviorale Studien mit nichtmenschlichen Primaten. In einem Gedächtnissakkadenparadigma kombiniert mit einer einfachen manuellen Detektionsaufgabe zeigten sich längere Reaktionszeiten an aktuell im Arbeitsgedächtnis repräsentierten Positionen (Krishna et al. 2006). Manuelle Reaktionszeiten auf Stimuli, die der Zielposition der Gedächtnissakkaden gegenüberlagen, waren deutlich kürzer, als wenn die Position von Detektionsstimulus und Sakkadenziel übereinstimmte. Wurde an der erinnerten Position zusätzlich ein Distraktor präsentiert, so ergab sich ein biphasischer Effekt auf die Detektion nachfolgend an dieser Position erscheinender Stimuli: zunächst zog der Disktraktor Aufmerksamkeit auf sich, die den zuvor gemessenen inhibitorischen Effekt überlagerte. Später allerdings zeigte sich eine umso stärkere Inhibition für die Detektion von Stimuli an dieser Position.

In einem zweiten Experiment reproduzierten Krishna et al. die Ergebnisse von Bisley und Goldberg (2003), die in einem Gedächtnissakkadenparadigma kombiniert mit einer Diskriminationsaufgabe eine verbesserte Diskrimination an im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen fanden. Krishna et al. zeigten, dass sich auch für die Detektion

von Stimuli während einer Gedächtnisaufgabe kürzere manuelle Reaktionszeiten ergaben, wenn man diese mit einer Diskriminationsaufgabe kombinierte. Sie folgerten daraus, dass es auch hier, wie bei IOR, von der Aufgabenschwierigkeit und der damit einhergehenden Stärke der Aufmerksamkeitsausrichtung abhinge, ob an einer aktuell im Arbeitsgedächtnis repräsentierten Position inhibitorische oder fazilitierende Effekte auf manuelle Reaktionszeiten auftreten.

In dem hier vorgestellten Experiment I traten signifikant längere Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus nur bei dem ersten Interstimulusintervall von 750 ms auf. Bei Ostendorf et al. (2004) hingegen war der inhibitorische Effekt bei allen drei Interstimulusintervallen (1500, 2500 und 3500 ms) sichtbar, mit einem deutlichen Maximum bei dem 1500 ms ISI. Die Dauer einer Inhibition an einer bestimmten räumlichen Position könnte hier, ähnlich wie im Fall von IOR, von den behavioralen Anforderungen des Experiments abhängen. In dem Gedächtnissakkadenparadigma von Ostendorf et al. konnte der Gedächtnisstimulus an insgesamt sechs unterschiedlichen Positionen erscheinen; in dem hier vorgestellten Experiment erschien der Gedächtnisstimulus immer an einer von zwei Positionen, 9° links oder 9° rechts vom Fixationskreuz. Die mit der Arbeitsgedächtnisaufgabe verbundenen Anforderungen sind also in der Studie von Ostendorf et al. (2004) höher als in der hier vorgestellten Arbeit. So wäre denkbar, dass vergleichbar zu den oben ausgeführten reflektorischen IOR-Effekten auch für den postulierten aktiven inhibitorischen Effekt ein Zusammenhang zwischen allgemeiner Aufgabenschwierigkeit („task-set“) und Stärke bzw. Zeitpunkt des Auftretens der Inhibition bestehen mag (Klein 2000). Je nach Schwierigkeit der Arbeitsgedächtnisaufgabe könnten demnach inhibitorische und fazilitierende Effekte der Arbeitsgedächtnisrepräsentation zu verschiedenen Zeitpunkten eine differentielle Stärke aufweisen und sich so auf der Verhaltensebene in einer Netto-Inhibition oder Netto-Fazilitierung der visuellen Verarbeitung an den im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen niederschlagen. In dem Experiment von Ostendorf et al. könnte aufgrund der komplexeren räumlichen Arbeitsgedächtnisaufgabe ein schärferes räumliches Tuning inhibitorischer Neurone und eine insgesamt stärkere inhibitorische Aktivität nötig sein, so dass auch noch zu einem späteren Zeitpunkt eine Inhibition manueller Reaktionszeiten an im Arbeitsgedächtnis erinnerten Positionen resultiert als in dem hier vorgestellten Experiment.

Die hier vorgestellte inhibitorische Modulation visueller Verarbeitung ist möglicherweise ähnlich wie die in den Experimenten von Kastner et al. und Supèr beobachtete fazilitierende Modulation der Aktivität in visuellen Arealen Ergebnis eines Einflusses frontaler Top-down-Mechanismen. Das Auftreten einer Inhibition wird durch eine stabile Arbeitsgedächtnisrepräsentation ebenso wie durch eine vorab vollständig determinierte Stimulus-Antwort-Assoziation bedingt. Arbeitsgedächtnisvorgänge sind wahrscheinlich im dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) angesiedelt (Funahashi et al. 1989). Ebenfalls im Frontalen Kortex werden die Neurone vermutet, die für das Erstellen einer Stimulus-Antwort-Assoziation verantwortlich sind. Der Frontale Kortex könnte demnach auch als Ursprungsort für solche Top-down-Mechanismen in Frage kommen, die zu einer inhibitorischen Modulation visueller Verarbeitung führen.

4.2.3 Perzeptuelle und motorische Repräsentationen im Arbeitsgedächtnis

Mutmaßliches anatomisches Substrat des Arbeitsgedächtnisses ist, wie bereits erwähnt, der dorsolaterale präfrontale Kortex (DLPFC) (Funahashi et al. 1989). Eindrückliche Evidenz für diese Annahme liefern Läsionsstudien, in denen die korrekte Durchführung von Arbeitsgedächtnisaufgaben nach Läsionen im präfrontalen Kortex deutlich eingeschränkt ist. So zeigte sich in Einzelzelleableitungen an Makaken nach unilateraler Läsion des präfrontalen Kortex in und um den Sulcus principalis eine deutliche Einbuße der Leistung in Gedächtnissakkadenaufgaben in Form einer erhöhten Streuung der Gedächtnissakkadenendpunkte (Funahashi et al. 1993a). Passend hierzu berichten klinische Studien an Patienten mit isolierter unilateraler Läsion des DLPFC einen Anstieg im variablen Amplitudenfehler von kontralateralen Gedächtnissakkaden (Pierrot-Deseilligny et al. 2003, Ploner et al. 1999). Der variable Fehler schlägt sich in einer verstärkten Streuung der Gedächtnissakkaden um die Gedächtnisposition nieder, was für ein geschwächtes Verhältnis zwischen Gedächtnisreiz und okulomotorischer Antwort spricht und auf eine instabile Arbeitsgedächtnisrepräsentation schließen lässt (Ploner et al. 1999). Zudem führen eine Verlängerung der Gedächtnisphase eines Gedächtnissakkadenparadigmas (Funahashi et al. 1989, White et al. 1994, Ploner et al. 1998) sowie eine Interferenz mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) über dem DLPFC (Brandt et al. 1998) zu einer abnehmenden Präzision von Gedächtnissakkaden.

Neben einer essentiellen Rolle in Arbeitsgedächtnisprozessen scheint dem DLPFC eine zentrale Aufgabe in der Inhibition reflektorischer Sakkaden zuzukommen. In Antisakkadenaufgaben, in denen eine reflektorische Sakkade zu der Position des visuellen Stimulus unterdrückt und stattdessen willentlich eine Augenbewegung zu einer spiegelbildlichen Position ausgeführt werden soll, zeigte sich bei Patienten mit Läsionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex ein deutlicher Anstieg fehlgerichteter reflektorischer Sakkaden zu dem visuellen Stimulus (Pierrot-Deseilligny et al. 1991, Ploner et al. 2005). Pharmakologische Studien, in denen an nichtmenschlichen Primaten Teile des Sulcus principalis reversibel pharmakologisch inaktiviert wurden, liefern weitere Anhalte dafür, dass der DLPFC an der Inhibition reflektorischer Sakkaden beteiligt ist (Gaymard et al. 2003, Condy et al. 2007). Der Anstieg der Fehler in Antisakkadenaufgaben aufgrund mangelnder Unterdrückung reflektorischer Sakkaden nach DLPFC Läsionen lässt demnach auf eine inhibitorische Funktion des DLPFC schließen. Sowohl grundlegende mnestiche als auch inhibitorische Mechanismen sind also kritisch an die Integrität des dorsolateralen präfrontalen Kortex gebunden. Diese Leistungen könnten durch getrennte Neuronenpopulationen realisiert sein; denkbar wäre allerdings auch, dass partiell überlappende oder sogar identische Neuronengruppierungen mnestiche und inhibitorische Funktionen vermitteln.

Elektrophysiologischen Anhalt für die inhibitorische Funktion des DLPFC liefert eine Einzelzellstudie von Funahashi et al. (1989): In einem Gedächtnissakkadenparadigma wurde im DLPFC von Makaken sowohl exzitatorische als auch räumlich-selektive inhibitorische Gedächtnisphasenaktivität aufgezeichnet. Dabei zeigten inhibitorische und exzitatorische Gedächtnisphasenaktivität unterschiedliche Zeitverläufe. Die exzitatorische Aktivität nahm mit der Dauer des Gedächtnisintervalls und damit dem zeitlichen Bezug zu der folgenden Sakkadenexekution stetig zu, wohingegen die inhibitorische Aktivität über die Länge des Gedächtnisintervalls abnahm. Neben rein inhibitorischen oder rein exzitatorischen Neuronen gab es auch Neurone, die einerseits exzitatorische directionale Aktivität und andererseits inhibitorische Aktivität zeigten für solche Positionen, die den optimalen Positionen für exzitatorische Aktivität gegenüberlagen. Diese Neurone könnten zu einer feineren räumlichen Abstimmung tonischer exzitatorischer Gedächtnisphasenaktivität beitragen. Omnidirectionale inhibitorische Neurone machten 16% aller Gedächtnisphasenaktivität aus – ihre Aufgabe ist es möglicherweise, Sakkaden generell für die Dauer des

Gedächtnisintervalls zu unterdrücken. Diese Unterdrückung fehlerhafter Sakkaden könnte über die direkten Projektionen des DLPFC zu den tiefen und mittleren Schichten des Colliculus superior, die an der Generierung von sakkadischen Augenbewegungen beteiligt sind, vermittelt werden (Gaymard et al. 2003).

In einer weiteren elektrophysiologischen Studie an Makaken untersuchten Funahashi et al. die inhibitorische Funktion des DLPFC anhand eines modifizierten Gedächtnissakkadenparadigmas (Funahashi et al. 1993b). Neben Gedächtnissakkaden sollten in diesem Paradigma Anti-Gedächtnissakkaden zu der dem Gedächtnisstimulus gegenüberliegenden Position ausgeführt werden. Wie in dem hier vorgestellten Experiment konnten so die Koordinaten des visuellen Stimulus und der motorischen Antwort voneinander dissoziiert und ihre Arbeitsgedächtnisrepräsentation getrennt voneinander untersucht werden. 68% der untersuchten Neurone kodierten die Position des visuellen Stimulus. Die Aktivität dieser Neurone war in Versuchsdurchläufen mit identischer Stimulusposition gleichbleibend erhöht, unabhängig von den wechselnden Endpunkten der auszuführenden Sakkade. Ein kleinerer Anteil von 25% der präfrontalen Neurone zeigte eine höhere Aktivität in Abhängigkeit von der Sakkadenrichtung. Besondere Evidenz dafür, dass präfrontale Neurone an inhibitorischen Prozessen beteiligt sein könnten, lieferten Neurone mit komplexen Aktivitätsmustern. Die Feuerrate dieser Neurone wurde sowohl von der Stimulusposition als auch von der Sakkadenzielposition beeinflusst. In Antisakkadendurchläufen wurde die Aktivität dieser Neurone zu Beginn des Gedächtnisintervalls in Abhängigkeit von der Stimulusposition unterdrückt. Später zeigte sich eine exzitatorische Gedächtnisphasenaktivität, die auf die gegenüberliegende Sakkadenzielposition zurückzuführen war. Diese Neurone schienen demnach zunächst eine Inhibition einer reflexiven Sakkade zu der Stimulusposition und später die Richtung der bevorstehenden Sakkade durch eine exzitatorische Gedächtnisphasenaktivität zu kodieren. Die inhibitorische neuronale Aktivität ist hier von der Stimulusposition und nicht der Sakkadenrichtung abhängig und könnte somit durch den Einfluss präfrontaler Neurone bedingt sein, deren Gedächtnisaktivität die sensorische Stimulation kodiert. Dies ist ein Anhalt dafür, dass visuell-räumliche Arbeitsgedächtnisrepräsentationen im präfrontalen Kortex tatsächlich an der Inhibition motorischer Antworten beteiligt sind. Zudem weisen die Ergebnisse von Funahashi et

al. darauf hin, dass es insbesondere die Repräsentation des visuellen Stimulus sein könnte, die für diesen inhibitorischen Effekt maßgeblich ist.

Einen weiteren Beitrag zu der Frage nach räumlich visueller oder motorischer Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex liefert eine Einzelzellstudie von DiPellegrino und Wise (1993). In einem räumlichen „Delayed Matching-to-Sample“ Paradigma unterschieden sich zwei in ihren sensorischen, mnestischen und attentionalen Anforderungen identische Arbeitsgedächtnisaufgaben allein in ihrer motorischen Instruktion bzw. Kondition – in einer ersten Bedingung sollte nach einem Verzögerungsintervall zu der Position eines visuellen „matching“ Stimulus eine Gliedmaßenbewegung gemacht werden, in der zweiten Bedingung war der „matching“ Stimulus nur Auslöser einer immergleichen Bewegung hin zu einer festgelegte Position, die nicht die des Stimulus war. So konnte anhand des Konditions- oder auch Instruktionseffektes zwischen den beiden Aufgaben unterschieden werden, ob die Aktivität der Neurone durch die sensorischen Aspekte der Stimuli oder durch ihre motorische Bedeutung moduliert wurde. Nur ein Drittel der Neurone im präfrontalen Kortex wies instruktionsabhängige Aktivität auf, d.h. diese Neurone zeigten einen signifikanten Aktivitätsunterschied, je nachdem ob eine Bewegung zu der Position des visuellen Stimulus oder zu einer anderen festgelegten Position ausgeführt werden sollte. Bei einem Großteil der Neurone fand sich allerdings kein Konditionseffekt. Die Aktivität der Mehrheit der präfrontalen Neurone korrespondierte demnach, wie auch von Funahashi et al. (1993b) postuliert, mit der Position des räumlich-visuellen Stimulus.

Im Einklang mit dieser Beobachtung stehen Ergebnisse einer Einzelzellstudie von Constantinidis et al. (2001) die in einer Variante eines Gedächtnissakkadenparadigmas die sensorischen Eigenschaften der Gedächtnisrepräsentation visueller Stimuli im präfrontalen Kortex von Makaken genauer untersuchten. Hierzu wurden zunächst zwei Stimuli variierender Luminanz präsentiert, und nach einem Verzögerungsintervall sollte eine Sakkade zu dem helleren der beiden Stimuli ausgeführt werden. Die Luminanz des Zielstimulus blieb hierbei immer gleich, wohingegen die des zweiten Stimulus (Distraktor) variierte. Die Aktivität präfrontaler Neurone wurde über die gesamte Länge des Gedächtnisintervalls graduell durch das Kontrastverhältnis der zu erinnernden Stimuli moduliert. Zudem korrelierte der Prozentsatz richtig ausgeführter Sakkaden mit dem Kontrastverhältnis der beiden Stimuli zueinander. Diese direkte Verbindung von

sensorischen Eigenschaften visueller Stimuli, Gedächtnisphasenaktivität präfrontaler Neurone und behavioraler Leistung in einer Gedächtnisaufgabe unterstützt deutlich die Annahme, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex an der Repräsentation sensorischer Information im Arbeitsgedächtnis beteiligt ist.

Neben sensorischen Repräsentationen gibt es im präfrontalen Kortex allerdings auch Neurone, deren Aktivität die Vorbereitung einer motorischen Antwort kodieren. Constantinidis et al. (2001) berichteten ebenfalls von solchen Neuronen, die vor allem verstärkt vor dem Beginn einer anstehenden Bewegung feuern. Die Aktivität dieser motorischen Neurone fand sich im Gruppenmittel wieder, dessen Aktivitätsniveau zum Ende des Gedächtnisintervalls mit Näherrücken der Ausführung der Sakkade anstieg. Interessanterweise war die Diskrimination der untersuchten DLFPC Neurone zwischen Ziel- und Distraktorstimulus gerade in diesem Zeitintervall kurz vor Sakkadenexekution am besten. Constantinidis et al. nahmen daher an, dass ein motorischer Plan von einem neuronalen Netzwerk erstellt wird, das zu einem Teil aus Neuronen besteht, die sensorische Information aufrechterhalten, eher als dass sensorische Parameter auf der Ebene einzelner Neurone an einem bestimmten Entscheidungszeitpunkt in motorische Parameter umgewandelt werden. Die über das Gedächtnisintervall aufrechterhaltenen sensorischen Informationen können dann benutzt oder flexibel manipuliert werden und verschiedenen Antwortoptionen dienen– so ist das Ergebnis mnestischer Prozesse nicht rigide sondern bleibt über die Gedächtnisphase hinweg flexibel.

4.3 Stimulus-Antwort-Assoziation und Arbeitsgedächtnis

Der aktuellen Literaturlage folgend scheinen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen sowohl fazilitierende als auch inhibitorische Effekte auf visuelle Verarbeitung haben zu können. Wie bereits erwähnt erscheint es bei näherem Betrachten möglich, dass ein entscheidender Faktor für das Auftreten einer Inhibition oder einer Fazilitierung durch Gedächtnisrepräsentationen der Grad der sogenannten Stimulus-Antwort-Assoziation sein könnte. Für eine nähere Untersuchung dieser Hypothese wurde zu dem hier vorgestellten Experiment ein zweites Experiment entwickelt, das sich vom ersten allein im Grad der Stimulus-Antwort-Assoziation unterschied. Im ersten Experiment bestand

im Vergleich zum zweiten Experiment schon bei Erscheinen des visuellen Stimulus eine festgelegte Assoziation des visuellen Stimulus mit einer bestimmten motorischen Antwort. Im zweiten Experiment musste im Gegensatz dazu eine solche Assoziation erst sehr viel später, nach Erscheinen des visuellen Stimulus, hergestellt werden. Im ersten Experiment erfolgte demnach durch das Erscheinen des visuellen Stimulus eine tonische Aufmerksamkeitsverschiebung auf dessen Position und gleichzeitig eine sofortige spezifische Inhibition der geplanten motorischen Antwort. Im zweiten Experiment war eine derartige spezifische Inhibition einer motorischen Antwort beim Erscheinen des visuellen Stimulus nicht nötig, da eine Assoziation des Stimulus mit einer spezifischen motorischen Antwort noch gar nicht bestand. Stattdessen war eine globale Inhibition reflektorischer Augenbewegungen erforderlich.

Obwohl sich die beiden Experimente allein im Grad der Stimulus-Antwort-Assoziation unterscheiden, weisen ihre Ergebnisse deutliche Unterschiede auf. So zeigte sich im ersten Experiment eine inhibitorische Modulation der visuellen Verarbeitung durch die sensorische Gedächtnisrepräsentation des visuellen Stimulus. Im zweiten Experiment konnte ein solcher inhibitorischer Effekt jedoch in keiner der Versuchsbedingungen festgestellt werden. Es liegt also tatsächlich nahe, eine vorab vollständig determinierte Stimulus-Antwort-Assoziation als einen wichtigen Faktor in der Entstehung einer inhibitorischen Modulation visueller Verarbeitung durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen zu betrachten.

Auch das bereits erwähnte Experiment von Awh et al. (1998), das statt einer Inhibition von einer Fazilitierung durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen berichtet, unterscheidet sich von dem ersten hier vorgestellten Experiment deutlich im Punkt der Stimulus-Antwort-Assoziation. In dem von Awh et al. verwandten „Delayed Matching-to-Sample“ Paradigma wurden zu der Position des Gedächtnisstimulus keine Sakkaden ausgeführt – die räumliche Position des Gedächtnisstimulus sollte lediglich mit der eines Zielstimulus verglichen werden. Die in diesem Paradigma verwendeten Stimuli waren demnach mit keiner spezifischen motorischen Antwort assoziiert, d.h. es bestand keine determinierte Stimulus-Antwort-Assoziation. Weiterhin ist zu beachten, dass die kognitiven Anforderungen während des Gedächtnisintervalls eines Gedächtnissakkadenparadigmas komplexere sind als bei dem Experiment von Awh et al.: Sakkaden werden zunächst geplant, ihre Ausführung muss jedoch während der Periode des Gedächtnisintervalls zunächst unterdrückt werden (Funahashi et al. 1989).

Die Inhibition reflektorischer Sakkaden scheint von Neuronen im dorsolateralen präfrontalen Kortex vermittelt zu werden (Pierrot-Deseilligny et al. 1991, Ploner et al. 2005). Während des hier verwendeten Gedächtnissakkadenparadigmas könnte also eine stärkere inhibitorische Aktivität in den neuronalen Substraten des Arbeitsgedächtnisses, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, notwendig sein als es in dem von Awh et al. angewandten „Delayed Matching-to-Sample“ Paradigma der Fall war.

Ebenfalls im dorsolateralen präfrontalen Kortex werden die neuronalen Substrate vermutet, die für das Erstellen einer Stimulus-Antwort-Assoziation verantwortlich sind. In einem Gedächtnissakkadenparadigma, in dem visueller Gedächtnisstimulus und geforderte motorische Antwort (Gedächtnissakkade) gleich blieben, während die Art ihrer Stimulus-Antwort-Assoziation variiert wurde (Asaad et al. 2000), zeigten einige Neurone im präfrontalen Kortex eine deutlich differentielle und aufgabenspezifische Grundaktivität. Andere präfrontale Neurone zeigten, unabhängig vom Aufgabenkontext, stimulus- oder antwortspezifische Aktivität. Die aufgabenspezifische Grundaktivität spiegelt möglicherweise die Regel wider, nach der zu einem visuellen Stimulus eine korrekte motorische Antwort ausgesucht wird (White und Wise 1999), bzw. sie ist abhängig von der motorischen Antwort, mit der der visuelle Stimulus assoziiert ist (Asaad et al. 1998). Im präfrontalen Kortex sind demnach simultan sowohl motorische als auch sensorische Informationen präsent (Asaad et al. 1998), ebenso aber scheint es Mechanismen zu geben, die sensorische Information mit einem motorischen Plan verbinden (Asaad et al. 2000).

Auch beim Lernen und Ausführen von Stimulus-Antwort-Regeln spielt der präfrontale Kortex eine zentrale Rolle (Boettiger und D'Esposito 2005). Während des Erlernens neuer Stimulus-Antwort-Regeln zeigte sich unter anderem besonders im dorsolateralen präfrontalen Kortex eine vermehrte neuronale Aktivität. Diese Aktivität war nur sichtbar in solchen Versuchsblöcken, in denen eine neue Regel erlernt werden musste, und nahm zudem zum Ende der Blöcke hin ab, wenn die Regel gelernt war. Mit der Aktivitätsabnahme ging eine Zunahme der Akkuratheit gen Ende der Versuchsblöcke einher, ein Befund der ebenfalls ein Hinweis auf ein erfolgreiches Lernen der Zuordnungsregeln ist. Die Stärke der Akkuratheit - Aktivität Korrelation sagte zudem voraus, wie lernfähig die einzelnen Versuchspersonen waren. Diese Befunde stärken

die Annahme, dass der dorsolaterale präfrontale Kortex aktiv im Dienste des Lernens von Stimulus-Antwort-Assoziationen steht und sich „abschaltet“, wenn erfolgreich gelernt wurde.

In einer okulomotorischen Studie mit abwechselnden Blöcken von Pro- und Antisakkaden zeigten präfrontale Neurone in der Fixationsperiode je nach auszuführender Sakkadenart differentielle Aktivität (Everling und DeSouza 2005). Diese Veränderung der präfrontalen Aktivität wurde sofort nach dem ersten korrekt ausgeführten Versuchsdurchlauf nach einem Blockwechsel sichtbar. Everling und DeSouza (2005) stellten die Hypothese auf, dass der präfrontale Kortex aufgabenspezifische Signale generiere, um das okulomotorische System für bestimmte Aufgaben vorzuprogrammieren. Zentren, die in der okulomotorischen Hierarchie hierfür in Frage kommen, sind z.B. der Colliculus superior (SC) und das frontale Augenfeld (FEF), die beide direkte Projektionen vom präfrontalen Kortex erhalten. In Antisakkadendurchläufen waren in diesen Zentren eine höhere Fixationsneuronenaktivität und eine stärker unterdrückte Sakkadeneuronenaktivität zu verzeichnen als in Prosakkadendurchläufen. Auch im dorsolateralen präfrontalen Kortex fand sich in Antisakkadendurchläufen eine stärkere Aktivität als bei Prosakkaden (DeSouza et al. 2003). Die unterschiedliche Aktivität präfrontaler Neurone während der Fixationsperiode könnte demnach die Aktivität der Neurone im FEF und SC direkt via kortiko-tektaler Projektionen beeinflussen.

Auch in der Phase kurz vor Sakkadenexekution zeigten präfrontale Neurone differentielle Aktivitäten: ein Teil der prä-sakkadischen Aktivität schien selektiv für die Stimulusposition zu kodieren, ein anderer Teil für die Sakkadenrichtung. Der Großteil der präfrontalen Aktivität jedoch war sowohl von Stimulusposition als auch Sakkadenrichtung abhängig und reflektierte somit die aktuelle Zuordnungsregel. Diese Regelinformation könnte ebenfalls ein Signal an das FEF und den SC darstellen, das es ermöglicht, der richtigen sensorischen Information einen passenden motorischen Befehl zuzuordnen (Miller und Cohen 2001, Fuster 1991).

Um die neuronale Repräsentation von Stimulus-Antwort-Assoziationen und Aufgabenkontext im präfrontalen Kortex näher zu untersuchen, zeichneten Johnston und Everling (2006) die Aktivität präfrontaler Neurone bei Makaken auf, während diese zwei okulomotorische Gedächtnisaufgaben ausführten, die sich bei gleichen visuellen

Stimuli allein in der Instruktion durch die Stimuli unterschieden. In einer ersten „Delayed-match-to-sample“ Aufgabe (DMS) sollte aus zwei Teststimuli der zum Gedächtnisstimulus identische Stimulus ausgesucht und eine Sakkade zu diesem ausgeführt werden. In einem zweiten Versuch instruierte die Identität des präsentierten Gedächtnisstimulus entweder eine Pro- oder einer Antisakkade („Conditional visuomotor“ (CV)). Die Signalstimuli fungierten also als behaviorale Regeln, ohne dass die Tiere die spezifische Metrik der instruierten Antwort hätten planen können.

Tatsächlich war zwischen den beiden Aufgaben ein signifikanter Unterschied in der präfrontalen Aktivität festzustellen. Ein Teil der Neurone zeigte je nach Objektidentität objekt-selektive Aktivität; ein kleiner Anteil von 3% der präfrontalen Neurone zeigte eine sogenannte aufgabenabhängige Objektselektivität, d.h. sie spiegelten die Repräsentation einer Verknüpfung von Aufgabenkontext und Objektidentität wider. Der präfrontale Kortex repräsentiert demnach Informationen, die den speziellen Anforderungen während des Ausführens einer Aufgabe zugeordnet werden können (Asaad et al. 2000, Sakagami und Niki 1994). Johnston und Everling (2006) argumentierten, dass im Falle einer neuronalen Repräsentation der behavioralen Regeln zu erwarten wäre, dass die neuronalen Antworten auf Stimuli, welche die gleiche motorische Antwort instruierten, ähnlich sein müssten und sich von den neuronalen Antworten auf andere Instruktionsstimuli unterscheiden müssten. Dies wäre zudem nur in der CV- und nicht in der DMS-Aufgabe zu erwarten, in der die geforderte Antwort, nämlich eine Sakkade zu dem passenden aus zwei Teststimuli, immer identisch war. Tatsächlich zeigten sich nur in der CV- und nicht in der DMS-Aufgabe derart differentielle Neuronenaktivitäten: Die neuronalen Antworten auf Stimuli, die Prosakkaden instruierten, waren ähnlich und unterschieden sich deutlich von denen auf Stimuli, auf die hin Antisakkaden ausgeführt werden sollten. Dieses differentielle Antwortmuster war nicht während der Signalphase sichtbar, sondern entwickelte sich erst während der Gedächtnisphase, in der ein Verhaltensplan für eine Antwort nach dem Gedächtnisintervall aufgestellt wurde. Die Gedächtnisphasenaktivität in der CV-Aufgabe war also selektiv für die behaviorale Instruktion bzw. die spezielle durch den visuellen Stimulus instruierte motorische Antwort. Diese Ergebnisse passen zu der Annahme, dass der präfrontale Kortex an der Konversion sensorischer Informationen in motorische Pläne beteiligt ist (Kim und Shadlen 1999, Sakagami und Niki 1994).

Der instruierte motorische Plan könnte ebenso wie oben aufgeführt über direkte Projektionen an den Colliculus superior (SC) und das Frontale Augenfeld (FEF)

übermittelt werden. Im Falle von Antisakkadendurchläufen könnte ein Effekt der sich aufbauenden Gedächtnisphasenaktivität sein, selektiv in FEF oder SC die Erregbarkeit von Fixations- und Sakkadenneuronen vor einzustellen, um u.a. reflexive Sakkaden zu unterdrücken (Munoz und Everling 2004).

Neben Aufgabenkontext scheint auch Aufgabenrelevanz die neuronale Aktivität im präfrontalen Kortex deutlich zu modulieren. In einer zeitlichen Suchaufgabe zeigten sich im präfrontalen Kortex deutlich stärkere neuronale Antworten für aufgabenrelevante Stimuli (Everling et al. 2006). Die präfrontalen Neurone unterschieden in ihrer Aktivität deutlich zwischen Zielstimuli und irrelevanten Stimuli. Musste der Zielstimulus in einer bilateralen Stimulusabfolge nur in einem Hemifeld gesucht werden, zeigten sich auf der attendierten Seite vergleichbar starke Antworten wie in dem unilateralen Aufgabenteil. Auf der nicht attendierten Seite jedoch war nahezu keine neuronale Aktivität messbar (Everling et al. 2006). Die Aktivität präfrontaler Neurone wird demnach offensichtlich stark durch Aufgabenrelevanz moduliert. Bei manchen der präfrontalen Neurone zeigte die Gedächtnisphasenaktivität zudem an, auf welche Seite die Aufmerksamkeit signalisiert und gerichtet war. Diese Neurone könnten dafür sorgen, dass nur Informationen von der Seite, auf welche Aufmerksamkeit gerichtet ist, weitergeleitet werden.

Das Auftreten des in dieser Arbeit vorgestellten inhibitorischen Effekts auf visuelle Verarbeitung wird durch eine stabile Arbeitsgedächtnisrepräsentation ebenso bedingt wie durch eine vorab vollständig determinierte Stimulus-Antwort-Assoziation. Der präfrontale Kortex ist außer für mnestiche und inhibitorische Funktionen auch für das Erstellen von Stimulus-Antwort-Assoziationen für laufende Handlungen von großer Wichtigkeit. Zudem wird er als Ursprungsort für Top-down-Einflüsse auf andere Zentren vermutet (Desimone und Duncan 1995, Awh et al. 1998, Kastner und Ungerleider 2000). Bekannt ist bislang vor allem eine fazilitierende Modulation visueller Verarbeitung durch frontale Top-down-Mechanismen. Präfrontale Signale können jedoch u.a. auch zu der Unterdrückung sakkadenpräparatorischer Aktivität via frontotektaler Projektionen führen (Everling und DeSouza 2005). Es ist demnach denkbar, dass der frontale Kortex auch Ursprungsort solcher Top-down-Mechanismen ist, die zu einer inhibitorischen Modulation visueller Verarbeitung führen.

5 Zusammenfassung

Eine wichtige Voraussetzung umweltadaptierten willkürlichen Verhaltens ist die visuell-räumliche Aufmerksamkeit, die es ermöglicht aus der Fülle an Informationen einer visuellen Szene verhaltensrelevante Informationen zu selektieren. Eine weitere grundlegende Voraussetzung für willkürliches Verhalten ist das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis, in dem selektierte Wahrnehmungsinhalte kurzzeitig für nachfolgende motorische Aktionen gespeichert werden können. Eine enge Interaktion zwischen diesen beiden elementaren kognitiven Funktionen liegt nahe, ist bislang jedoch nur in wenigen Studien direkt untersucht worden. Frühere Studien konnten belegen, dass die Verarbeitung visueller Stimuli an aktuell im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Positionen fazilitiert werden kann. Eine einflussreiche Hypothese postuliert konsequenterweise eine obligate Kopplung von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit und visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis. Kürzlich publizierte Studien stellen eine solch obligate Kopplung jedoch in Frage und sprechen dafür, dass, je nach Verhaltenskontext, Arbeitsgedächtnisrepräsentationen sowohl fazilitierende als auch inhibitorische Effekte auf die Verarbeitung visueller Stimuli haben können.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage untersucht, unter welchen Bedingungen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen einen inhibitorischen Effekt auf visuelle Wahrnehmungsprozesse ausüben können. Es wurde untersucht, ob die beobachtete Inhibition auf die Repräsentation des visuellen Stimulus oder die Repräsentation der korrespondierenden motorischen Antwort im Arbeitsgedächtnis zurückzuführen ist. Weiter wurde untersucht, ob der Grad der sogenannten Stimulus-Antwort-Assoziation ein Faktor für das Auftreten der Inhibition ist.

Verwendet wurden hierfür Varianten einer okulomotorischen Gedächtnisaufgabe („Gedächtnissakkaden“), die mit einer visuellen Diskriminationsaufgabe kombiniert wurden. In einem ersten Experiment führten gesunde Normalpersonen Varianten des Gedächtnissakkadenparadigmas durch, bei denen Augenbewegungen entweder zu der erinnerten Position eines Gedächtnisstimulus (Pro-Gedächtnissakkaden) oder zu ihrer spiegelbildlichen Position im kontralateralen Hemifeld (Anti-Gedächtnissakkaden) ausgeführt werden sollten. Während der Gedächtnisphase des Paradigmas führten die

Versuchspersonen eine visuelle Diskriminationsaufgabe aus. In allen Varianten wurden die manuellen Reaktionszeiten auf den Diskriminationsstimulus in Abhängigkeit von seiner räumlichen Position zu dem Gedächtnisstimulus und der Augenbewegung ausgewertet. Dieser Aufbau erlaubte es, die räumlichen Koordinaten von Gedächtnisstimulus und Sakkadenziel zu dissoziieren und so den Effekt der visuellen und motorischen Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuelle Aufmerksamkeit getrennt voneinander zu untersuchen. In einem zweiten Experiment wurde bei einem sonst identischen Versuchsaufbau allein der Grad der Stimulus-Antwort-Assoziation variiert. Während im ersten Experiment bereits bei der Gedächtnisstimuluspräsentation eine klare Assoziation zwischen dem Gedächtnisstimulus und der auf ihn bezogenen Augenbewegung bestand, instruierte im zweiten Experiment erst die Farbe des Gedächtnisstimulus selbst die Art der auszuführenden Augenbewegung. Es bestand also zum Zeitpunkt der Gedächtnisstimuluspräsentation keine vollständig determinierte Stimulus-Antwort-Assoziation.

Die Ergebnisse des ersten Experiments zeigen, dass der beobachtete inhibitorische Effekt immer dann auftrat, wenn die Position des Diskriminationsstimulus und Gedächtnisstimulus übereinstimmten. Die Richtung der korrespondierenden Augenbewegung (d.h. zum Gedächtnisstimulus hin oder vom Gedächtnisstimulus weg) hatte keinen Einfluss auf die manuellen Reaktionszeiten. Es scheint also die visuelle und nicht die motorische Gedächtnisrepräsentation zu sein, welche für die Entstehung des inhibitorischen Effekts maßgeblich ist. Das zweite Experiment zeigte darüberhinaus, dass die alleinige visuelle Gedächtnisrepräsentation nicht ausreicht, den inhibitorischen Effekt hervorzurufen, sondern dass die Inhibition kritisch von einer vollständig definierten Stimulus-Antwort-Assoziation abhängt.

Diese Ergebnisse liefern eine mögliche Erklärung für die widersprüchliche Befundlage zu der Interaktion von visuell-räumlichem Arbeitsgedächtnis und visuell-räumlicher Aufmerksamkeit. Studien, die von einer Fazilitierung durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen berichten, verwendeten – ähnlich wie in unserem zweiten Experiment - visuelle Stimuli, die bei ihrer Präsentation mit keiner spezifischen bzw. einer nicht vollständig definierten motorischen Antwort assoziiert waren. Eine Inhibition durch Arbeitsgedächtnisrepräsentationen hingegen wurde in solchen Studien

beobachtet, in denen – ähnlich wie in unserem ersten Experiment - die erinnerten Stimuli mit einer bestimmten motorischen Antwort assoziiert waren.

Bezüglich der neuronalen Substrate für die beobachtete Inhibition nehmen wir den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) an. Der DLPFC spielt nicht nur eine zentrale Rolle für das Arbeitsgedächtnis, sondern hat zudem eine wichtige Funktion bei der Inhibition reflektorischen Verhaltens. Der DLPFC zeigt darüber hinaus vorwiegend visuelle Gedächtnisaktivität, die maßgeblich an der Inhibition motorischer Antworten beteiligt zu sein scheint. Schließlich konnten in Einzelzelleableitungen aus dem DLPFC von nichtmenschlichen Primaten auch Neurone nachgewiesen werden, die für die Repräsentation von Stimulus-Antwort-Assoziationen verantwortlich sind.

Bezüglich der funktionellen Relevanz der beobachteten Inhibition gehen wir davon aus, dass sie, ähnlich der sogenannten Inhibition of Return eine effizientere Exploration alltäglicher visueller Szenen ermöglicht, indem visuelle Wahrnehmungsprozesse an aktuell im Arbeitsgedächtnis repräsentierten und demnach bereits untersuchten Positionen gehemmt werden und eine Orientierung zu neuen noch nicht explorierten Positionen gefördert wird. Eine Dysfunktion dieses mutmaßlich präfrontal vermittelten inhibitorischen Top-down-Einflusses ist möglicherweise beteiligt an den behavioralen Defiziten bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen wie dem Morbus Huntington, dem Morbus Alzheimer oder der Schizophrenie, bei denen eine Störung präfrontaler Funktion belegt ist.

6 Literaturverzeichnis

Asaad WF, Rainer G, Miller EK (2000) Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 84:451-459.

Asaad WF, Rainer G, Miller EK (1998) Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron* 21:1399-1407.

Awh E, Anillo-Vento L, Hillyard SA (2000) The role of spatial selective attention in working memory for locations: evidence from event-related potentials. *J Cogn Neurosci* 12:840-847.

Awh E, Jonides J (2001) Overlapping mechanisms of attention and spatial working memory. *Trends Cogn Sci* 5:119-126.

Awh E, Jonides J, Reuter-Lorenz PA (1998) Rehearsal in spatial working memory. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 24:780-790.

Awh E, Vogel EK, Oh SH (2006) Interactions between attention and working memory. *Neuroscience* 139:201-208.

Baddeley A (1996) The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13468-13472.

Baddeley A (1986) *Working Memory*. Oxford: Clarendon Press.

Baddeley A, Hitch G (1974) Working memory. In: Bower G.H. (Hg.). *The psychology of learning and motivation*. New York: Academic Press.

Baddeley AD, Bressi S, Della SS, Logie R, Spinnler H (1991) The decline of working memory in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Brain* 114 (Pt 6):2521-2542.

Becker W (1989) Metrics. In: Wurtz, R.H. und Goldberg, M.E. (Hgg.). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements* Elsevier, Amsterdam: 13-67 (Reviews of Oculomotor Research, Band 3).

Bell AH, Everling S, Munoz DP (2000) Influence of stimulus eccentricity and direction on characteristics of pro- and antisaccades in non-human primates. *J Neurophysiol* 84:2595-2604.

Berlucchi G, Chelazzi L, Tassinari G (2000) Volitional covert orienting to a peripheral cue does not suppress cue-induced inhibition of return. *J Cogn Neurosci* 12:648-663.

Bisley JW, Goldberg ME (2003) Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. *Science* 299:81-86.

Boettiger CA, D'Esposito M (2005) Frontal networks for learning and executing arbitrary stimulus-response associations. *J Neurosci* 25:2723-2732.

Brandt SA, Ploner CJ, Meyer BU, Leistner S, Villringer A (1998) Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided saccades. *Exp Brain Res* 118:197-204.

Braun J, Julesz B (1998) Withdrawing attention at little or no cost: detection and discrimination tasks. *Percept Psychophys* 60:1-23.

Broadbent DE (1958) *Perception and Communication*. Oxford: Pergamon.

Brown RG, Marsden CD (1988) Internal versus external cues and the control of attention in Parkinson's disease. *Brain* 111 (Pt 2):323-345.

Constantinidis C, Franowicz MN, Goldman-Rakic PS (2001) The sensory nature of mnemonic representation in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 4:311-316.

Courtney SM, Ungerleider LG, Keil K, Haxby JV (1996) Object and spatial visual working memory activate separate neural systems in human cortex. *Cereb Cortex* 6:39-49.

Desimone R, Duncan J (1995) Neural mechanisms of selective visual attention. *Annu Rev Neurosci* 18:193-222.

DeSouza JF, Menon RS, Everling S (2003) Preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in humans investigated with event-related fMRI. *J Neurophysiol* 89:1016-1023.

di Pellegrino G, Wise SP (1993) Visuospatial versus visuomotor activity in the premotor and prefrontal cortex of a primate. *J Neurosci* 13:1227-1243.

Egeth HE, Yantis S (1997) Visual attention: control, representation, and time course. *Annu Rev Psychol* 48:269-297.

Egley R, Homa D (1984) Sensitization of the visual field. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 10:778-793.

Elvevag B, Goldberg TE (2000) Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Crit Rev Neurobiol* 14:1-21.

Eriksen CW, Hoffman JE (1973) The extent of processing of noise elements during selective coding from visual displays. *Percept Psychophys* 14:155-160.

Eriksen CW, St James JD (1986) Visual attention within and around the field of focal attention: a zoom lens model. *Percept Psychophys* 40:225-240.

Everling S, DeSouza JF (2005) Rule-dependent activity for prosaccades and antisaccades in the primate prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 17:1483-1496.

Everling S, Tinsley CJ, Gaffan D, Duncan J (2006) Selective representation of task-relevant objects and locations in the monkey prefrontal cortex. *Eur J Neurosci* 23:2197-2214.

Finke C (2005) Okulomotorische Untersuchungen zur Modulation visueller Aufmerksamkeit durch räumliches Arbeitsgedächtnis beim Menschen. Berlin.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1989) Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 61:331-349.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS (1993a) Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 13:1479-1497.

Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS (1993b) Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 365:753-756.

Fuster JM (1991) The prefrontal cortex and its relation to behavior. *Prog Brain Res* 87:201-211.

Fuster JM (1995) *Memory in the cerebral cortex. An empirical approach to neural networks in the human and non-human primate.* Cambridge: MIT Press.

Gaymard B, Francois C, Ploner CJ, Condy C, Rivaud-Pechoux S (2003) A direct prefrontotectal tract against distractibility in the human brain. *Ann Neurol* 53:542-545.

Gnadt JW, Bracewell RM, Andersen RA (1991) Sensorimotor transformation during eye movements to remembered visual targets. *Vision Res* 31:693-715.

Goldman-Rakic PS (1999) The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:650-661.

Goldman-Rakic PS (1996) Regional and cellular fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:13473-13480.

Hebb DO (1949) *The organization of behavior: A neuropsychological theory.* New York: Wiley.

Hodgson TL, Dittrich WH, Henderson L, Kennard C (1999) Eye movements and spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 37:927-938.

James W (1890) *The Principles of Psychology.* Cambridge: Harvard University Press.

Johnston K, Everling S (2006) Neural activity in monkey prefrontal cortex is modulated by task context and behavioral instruction during delayed-match-to-sample and conditional prosaccade-antisaccade tasks. *J Cogn Neurosci* 18:749-765.

Kastner S, Pinsk MA, De WP, Desimone R, Ungerleider LG (1999) Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron* 22:751-761.

Kastner S, Ungerleider LG (2000) Mechanisms of visual attention in the human cortex. *Annu Rev Neurosci* 23:315-341.

Katz B, Mueller K, Helme H (1987) Binocular eye movement recording with CCD arrays. *Neuro-ophthalmology* 81-91.

Khatoon S, Briand KA, Sereno AB (2002) The role of response in spatial attention: direct versus indirect stimulus-response mappings. *Vision Res* 42:2693-2708.

Kim JN, Shadlen MN (1999) Neural correlates of a decision in the dorsolateral prefrontal cortex of the macaque. *Nat Neurosci* 2:176-185.

Klein RM (2000) Inhibition of return. *Trends Cogn Sci* 4:138-147.

Kowler E, Anderson E, Doshier B, Blaser E (1995) The role of attention in the programming of saccades. *Vision Res* 35:1897-1916.

Krishna BS, Steenrod SC, Bisley JW, Sirotin YB, Goldberg ME (2006) Reaction times of manual responses to a visual stimulus at the goal of a planned memory-guided saccade in the monkey. *Exp Brain Res* 173:102-114.

Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, et al. (1998) Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* 121 (Pt 7):1329-1341.

Lawrence AD, Watkins LH, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW (2000) Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 123 (Pt 7):1349-1364.

Leigh RJ, Zee DS (1999) The neurology of eye movements.

Luck SJ, Chelazzi L, Hillyard SA, Desimone R (1997) Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J Neurophysiol* 77:24-42.

Luck SJ, Vogel EK (1997) The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature* 390:279-281.

Lupianez J, Milan EG, Tornay FJ, Madrid E, Tudela P (1997) Does IOR occur in discrimination tasks? Yes, it does, but later. *Percept Psychophys* 59:1241-1254.

Mangun GR, Hansen JC, Hillyard SA (1987) The spatial orienting of attention: sensory facilitation or response bias? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 40:118-124.

Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24:167-202.

Miller EK, Erickson CA, Desimone R (1996) Neural mechanisms of visual working memory in prefrontal cortex of the macaque. *J Neurosci* 16:5154-5167.

Moran J, Desimone R (1985) Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229:782-784.

Munoz DP, Everling S (2004) Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218-228.

Ostendorf F, Finke C, Ploner CJ (2004) Inhibition of visual discrimination during a memory-guided saccade task. *J Neurophysiol* 92:660-664.

Owen AM, Iddon JL, Hodges JR, Summers BA, Robbins TW (1997) Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 35:519-532.

Park S, Holzman PS (1992) Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry* 49:975-982.

Perry RJ, Hodges JR (1999) Attention and executive deficits in Alzheimer's disease. A critical review. *Brain* 122 (Pt 3):383-404.

Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Ploner CJ, Gaymard B, Demeret S, Rivaud-Pechoux S (2003) Decisional role of the dorsolateral prefrontal cortex in ocular motor behaviour. *Brain* 126:1460-1473.

Pierrot-Deseilligny C, Muri RM, Rivaud-Pechoux S, Gaymard B, Ploner CJ (2002) Cortical control of spatial memory in humans: the visuoculomotor model. *Ann Neurol* 52:10-19.

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y (1991) Cortical control of memory-guided saccades in man. *Exp Brain Res* 83:607-617.

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Muri R, Vermersch AI (1995) Cortical control of saccades. *Ann Neurol* 37:557-567.

Ploner CJ, Gaymard B, Rivaud S, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1998) Temporal limits of spatial working memory in humans. *Eur J Neurosci* 10:794-797.

Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Pierrot-Deseilligny C (2005) The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biological Psychiatry* 57(10):1159-65.

Ploner CJ, Ostendorf F, Brandt SA, et al. (2001) Behavioural relevance modulates access to spatial working memory in humans. *European Journal of Neuroscience* 13(2):357-63.

Ploner CJ, Rivaud-Pechoux S, Gaymard BM, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C (1999) Errors of memory-guided saccades in humans with lesions of the frontal eye field and the dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 82:1086-1090.

Posner MI (1980) Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 32:3-25.

Posner MI, Cohen Y (1984) Components of visual orienting. In: *Attention and Performance Vol. X* (Bouma H, Bouwhuis D, eds), pp 531-556. Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Posner MI, Rafal RD, Choate LS, Vaughan J (1985) Inhibition of return: Neural basis and function. *Cognit Neuropsychol* 2:211-228.

Powell KD, Goldberg ME (2000) Response of neurons in the lateral intraparietal area to a distractor flashed during the delay period of a memory-guided saccade. *J Neurophysiol* 84:301-310.

Rafal RD, Calabresi PA, Brennan CW, Sciolto TK (1989) Saccade preparation inhibits reorienting to recently attended locations. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 15:673-685.

Rainer G, Asaad WF, Miller EK (1998) Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature* 393:577-579.

Sachs L (1999) *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*. Berlin: Springer.

Sakagami M, Niki H (1994) Encoding of behavioral significance of visual stimuli by primate prefrontal neurons: relation to relevant task conditions. *Exp Brain Res* 97:423-436.

Steinmetz MA, Connor CE, Constantinidis C, McLaughlin JR (1994) Covert attention suppresses neuronal responses in area 7a of the posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 72:1020-1023.

Super H (2003) Working memory in the primary visual cortex. *Arch Neurol* 60:809-812.

Super H, Spekreijse H, Lamme VA (2001) A neural correlate of working memory in the monkey primary visual cortex. *Science* 293:120-124.

Theeuwes J, Olivers CN, Chizk CL (2005) Remembering a location makes the eyes curve away. *Psychol Sci* 16:196-199.

Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR (2000) Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 57:907-913.

White IM, Wise SP (1999) Rule-dependent neuronal activity in the prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 126:315-335.

White JM, Sparks DL, Stanford TR (1994) Saccades to remembered target locations: an analysis of systematic and variable errors. *Vision Res* 34:79-92.

Curriculum vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Herzlichen Dank an alle, die an dem Zustandekommen dieser Arbeit beteiligt waren.

Besonders danken möchte ich Prof. Dr. Christoph Ploner für die Überlassung des interessanten Themas meiner Dissertation und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Mittel zur Durchführung meiner Arbeit. Als Doktorvater hat er mit herausragendem Engagement die Planung und Durchführung meiner Dissertation begleitet. Ich danke ihm sehr für seine verantwortungsvolle Betreuung und die Offenheit und Bereitschaft, mit der er all meinen Fragen begegnet ist.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Dr. Florian Ostendorf. Sets stand er mir mit konstruktiven Anregungen und fachlichen Ratschlägen zur Seite und hat durch seine engagierte wissenschaftliche Betreuung und besonders seine unermüdliche Hilfe maßgeblich zu dem Gelingen meiner Dissertation beigetragen.

Der Studienstiftung des deutschen Volkes danke ich für die finanzielle Unterstützung und dafür, dass sie mir durch zahlreiche Veranstaltungen und Anregungen mein Studium sehr bereichert haben.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern Karen Nölle und Dr. Friedhelm Fischer. Sie haben mich in der Zeit meines Studiums und der Dissertation durch ihre vielseitige Unterstützung mit großer Anteilnahme gefördert und begleitet. Außerdem möchte ich mich bei Henning Medert bedanken für seine Unterstützung und Geduld.

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass ich,

Toni Christine Fischer,
geboren am 28.01.1980 in Aachen,
wohnhaft Urbanstrasse 137, 10967 Berlin

die der Medizinischen Fakultät vorgelegte Dissertationsschrift

„Effekte visueller und prämotorischer Arbeitsgedächtnisrepräsentationen auf visuelle Diskrimination beim Menschen“

selbstständig und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst habe, die Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind. Ich habe und hatte bisher keine Promotionsverfahren an anderen Stellen beantragt.

Berlin, den 22.04.2008

Toni Fischer