

Aus der Klinik für Neurologie Charité Campus Mitte
Berlin NeuroImaging Center (BNIC)
Der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Gamma-Aktivität und vaskuläre Antwort im visuellen
Kortex des Menschen. Einfluss von Kontrast und
Aufmerksamkeit.**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Charité –Universitätsmedizin Berlin

Von

Peter Werner
aus Leipzig

Gutachter: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. H. Obrig

2.: Prof. Dr. A.J. Fallgatter

3.: Priv.-Doz. Dr. med. M. L. Schroeter

Datum der Promotion: 03.09.2010

1	Einleitung	1
1.1	Kortikale Oszillationen	1
1.2	Gamma Oszillationen	2
1.2.1	Beobachtung	2
1.2.2	Hypothese zur Funktionsweise	4
1.2.3	Entstehung von Gamma-Oszillationen	5
1.2.4	Kortikale Durchblutung in V1 und metabolische Marker	6
1.3	Gamma-Oszillation und kortikaler Blutfluss – Aktuelle Arbeiten	7
1.3.1	Einzelzelleableitung und vaskuläre Antwort	7
1.3.2	Simultane Einzelzelleableitungen und vaskuläre Antwort	7
1.3.3	Lokale Feldstärke neuronaler Verbände und vaskuläre Antwort	9
1.3.4	Frequenzvariation der Elektrophysiologie und vaskuläre Antwort	10
1.3.5	Synaptische Aktivität und vaskuläre Antwort	12
1.3.6	Zusammenfassung: Elektrophysiologie und vaskuläre Antwort	13
1.4	Pilotexperiment	14
1.5	Fragestellung der Arbeit	15
2	Methoden	17
2.1	Versuchspersonen	17
2.2	Stimulationsparadigma	17
2.2.1	Anforderungen	17
2.2.2	Ablauf	19
2.3	Messaufbau und Messtechnik	20
2.3.1	EEG	20
2.3.2	NIRS	21
2.3.3	Psychophysik	23
2.4	Datenanalysen	23
2.4.1	Psychophysik	24
2.4.2	EEG	24
2.4.3	NIRS	26
2.5	Statistik	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Externale Variation	29
3.1.1	Psychophysik – Reaktionszeiten und Fehlerraten	29
3.1.2	Visuell Evozierte Potentiale	30
3.1.3	Oszillationen	32
3.1.4	Hämodynamische Antwort (HDA)	40
3.1.5	Kopplung von GBA und HDA	45
3.2	Internale Variation	46
3.2.1	Prädiktion der Reaktionszeit durch die GBA	46
3.2.2	Prädiktion der Reaktionszeit durch die hämodynamische Antwort	48
3.2.3	Topografie der Messmodalitäten	48
4	Diskussion	49
4.1	VEP und HDA bei Kontrastwechsel	49
4.2	Stimulus abhängige Variation des Gesamtspektrums	50
4.2.1	Gamma-Band	50
4.2.1	Andere Frequenzbänder	51
4.3	Stimulusabhängige Variation der NIRS	52
4.4	Schlussfolgerungen für die neurovaskuläre Kopplung	53
4.4.1	Alpha und vaskuläre Antwort	53
4.4.1	Gamma und vaskuläre Antwort	54
4.5	Aufmerksamkeitsabhängige GBA-Veränderungen	56

5 Zusammenfassung	58
6 Abkürzungsverzeichnis	60
7 Literaturverzeichnis	61
8 Anhang	68

1 Einleitung

1.1 Kortikale Oszillationen

Wenn ein Neuron regelmäßig entlädt, erzeugt die rhythmische Aktivierung der efferenten Synapsen eine periodische Fluktuation des Membranpotentials der postsynaptischen Zielzellen. Wenn mehrere Neurone gleichmäßig und synchron entladen, summieren und verstärken sich diese periodischen Fluktuationen des Membranpotentials. Wenn die synchronisierten Zellverbände ausreichend groß sind, kann das Signal des lokalen Feldpotentials auch an der Kopfoberfläche gemessen werden und stellt sich als rhythmische Spannungsveränderung in der Elektroenzephalographie (EEG) dar. Die Ausbreitung der synaptischen Verbindungen entscheidet dabei über welche räumliche Distanz und in welcher Anzahl Neurone in einer Frequenz synchronisieren (Buzsaki et al., 1983).

Die Beobachtung elektrophysiologisch nachweisbarer Oszillationen beim Menschen gelang nicht-invasiv erstmals im Jahre 1929. Damals erschien der Beitrag „Über das Elektrenkephalogramm des Menschen“ des Jenaer Neurologen und Psychiaters Hans Berger. Mit auf die Kopfhaut angebrachten Elektroden gelang ihm die Darstellung oszillierender Ströme, welche vom Gehirn erzeugt werden. Er beschrieb das EEG am Gesunden, charakterisierte erstmalig die Hirnströme Kranker und fand das Verschwinden der elektrischen Aktivität beim Eintritt des Todes. Berger vergab die Begriffe Alpha- und Beta-Wellen für Oszillationen mit einer Frequenz von 10 bzw. 20 Hz (Tudor et al., 2005). Die heutige Nomenklatur erweitert das Spektrum und unterscheidet fünf verschiedene Rhythmen bzw. Frequenzbänder: *Delta* 1-4 Hz, *Theta* 4-8 Hz, *Alpha* 8-13 Hz, *Beta* 15-25 Hz und *Gamma* 30-120 Hz. Die Ausprägung, Topographie und Reagibilität der Frequenzbänder ist variabel, allerdings bestehen systematische Änderungen durch Verhalten und Wachheitszustand des Probanden (Steriade et al., 1993). Den schnellen niedrigamplitudigen Oszillationen im Wachen stehen langsame Rhythmen mit großer Amplitude gegenüber, die in Ruhe und während des Schlafes auftreten. Dabei sind langsame Frequenzen (Delta und Alpha) kortikal weiter verteilt als schnelle Frequenzen (Beta und Gamma).

Neben den kortiko-kortikalen Einflüssen werden die Oszillationen maßgeblich durch thalamische Impulse (Buzsaki, 2002; Steriade et al., 1993) aber auch Eingänge aus der *Formatio reticularis* und dem basalen Vorderhirn moduliert (Barth and MacDonald, 1996; Buzsaki, 2002).

Während langsame Oszillationen dank großer Amplitude im nativen EEG bereits ohne spezielle Analyse erkennbar sind, können Gamma-Oszillationen erst nach Stimulus-gelockter Mittelung des Signals oder in der Frequenzanalyse dargestellt werden (Abb. 1).

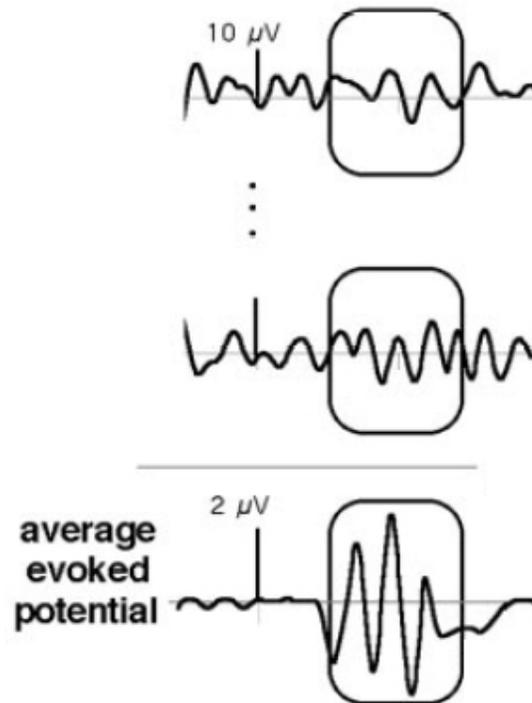


Abbildung 1 – Mittelung kleinamplitudiger Signale

Bei Potentialen geringer Amplitude müssen die Signale mehrfach durchgeführter Messungen gemittelt werden, um sich aus der ‚Hintergrundaktivität‘ hervorzuheben (Bertrand and Tallon-Baudry, 2000).

1.2 Gamma Oszillationen

1.2.1 Beobachtung

Fast 70 Jahre nach der Erstbeschreibung des Alpha-Rhythmus durch Berger wurde das erste Stimulus-gelockte Gamma-Signal im auditorischen Kortex beschrieben (Pantev et al., 1993). Diese hochfrequenten Oszillationen rückten vor allem deshalb rasch in den Fokus der Forschung, da sie auch mit höheren kognitiven Prozessen korrelieren. Allerdings zeigen sich auch bei auditiven und visuellen Stimuli, die passiv betrachtet werden, Änderungen der Gamma-Aktivität (Bertrand and Tallon-Baudry, 2000). Aktive Detektions- und motorische Paradigmen erhöhen die Gamma-Aktivität im visuellen bzw. sensomotorischen Kortex. Dass Gamma-Oszillationen nicht allein vom Stimulus moduliert werden, zeigt die Tatsache, dass visuelle Stimuli, die sich in ihren physikalischen Eigenschaften (Helligkeit, Kontrast) nicht voneinander unterscheiden, zu einer unterschiedlichen Gamma-Antwort führen, wenn sie eine

Bedeutung als Ziel-Stimulus für den Probanden haben (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). Darüber hinaus konnte Gamma-Aktivität als Reaktion auf kohärente vs. inkohärente statische Stimuli in aktiven Aufgaben gemessen werden. So führt das Betrachten von menschlichen Gesichtern zu einem charakteristischen Gamma-Peak, während bei Betrachtung von um 90 Grad gedrehter Bildern (mit Verlust des Gesichtskontexts) dieser Peak nicht auftritt (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999).

Die Repräsentationshypothese (Singer W, 1997; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999) verbindet die beiden Generatoren der Gamma-Aktivität. Die Konstruktion einer Aufgaben-bezogenen Objekt-Repräsentation besteht demnach zum einen aus bekannten Objekt-Eigenschaften, die aus dem Gedächtnis herangezogen werden (Top-Down) und zum anderen aus dem sensorischen Input (Bottom-Up). Die Identifikation eines Objektes erfolgt also über den Abgleich innerer Vorstellungen (Erinnerungen an Aussehen einer Person) mit dem Wahrgenommenen (Haarfarbe, Augen, Kopfform). Die Gamma-Aktivität über dem visuellen Kortex wird demnach nicht nur durch Form, Kontrast, spatiale Frequenz und Bewegung des Stimulus sondern auch durch den Abgleich mit einer inneren Vorstellung (Wiedererkennen eines Musters) generiert. Ein Beispiel der externen Abhängigkeit von den physikalischen Eigenschaften des Stimulus ist in Abb. 2A dargestellt, während Abb. 2B ein Beispiel für intern modulierte Gamma-Aktivität zeigt. Im Folgenden werden die Begriffe extern und bottom-up bzw. intern und top-down synonym verwendet.

Neben der Relevanz für visuelles Feature-Binding, gibt es auch gute Hinweise darauf, dass Gamma-Oszillationen eine Bedeutung für die Ausführung bestimmter Reaktionsaufgaben haben. Das heißt, dass die Gamma-Antwort nicht nur Reaktion auf einen Stimulus ist, sondern auch mit einer verbesserten Performance einhergeht (Abb. 2B). In Single-Trial-Analysen zeigten sich bessere Reaktionszeiten für Trials in denen der visuelle Startstimulus die höheren Gamma-Antworten hervorrief (Tallon-Baudry and Bertrand, 1999; Womelsdorf et al., 2006). Die Wiedererkennung von Objekten gelingt schneller, wenn diese gleichzeitig eine stärkere Gamma-Antwort induziert (Martinovic et al., 2007; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999) und der erfolgreiche Wiederaufruf zuvor präsentierter Gesichter war in einer Gedächtnisaufgabe mit einer erhöhten Gamma-Antwort assoziiert (Jokisch and Jensen, 2007). In einem Paradigma zum auditorischen Gedächtnis konnte die richtige Zuordnung von Tönen mit einer starken Gamma-Antwort in Zusammenhang gebracht werden (Lenz et al., 2007).

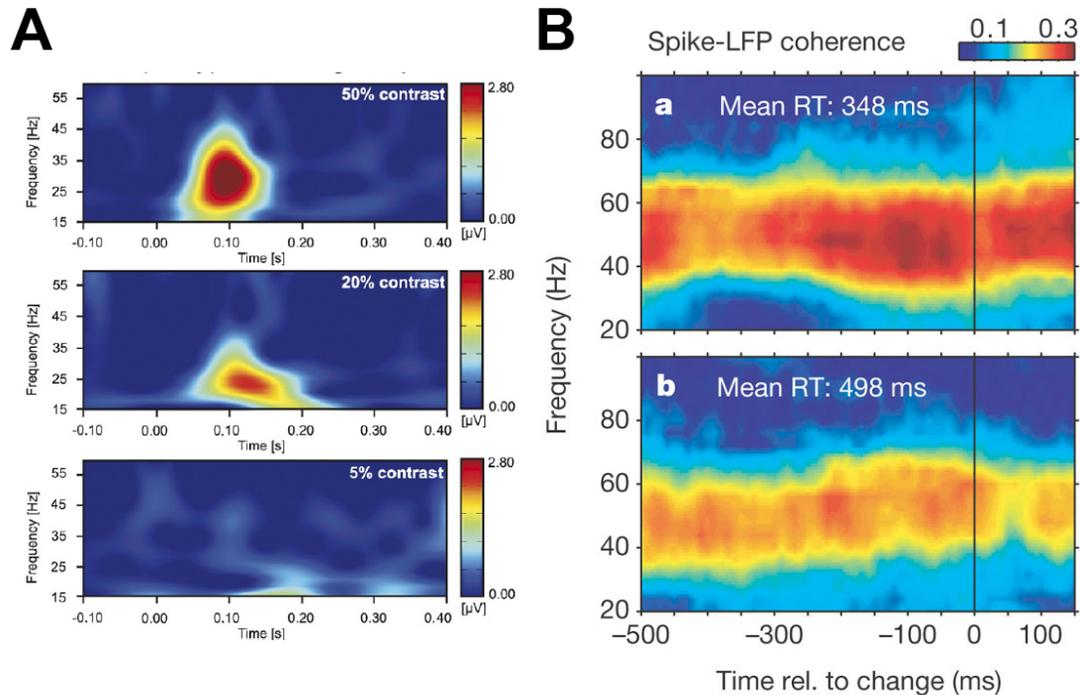


Abbildung 2 – Zeit-Frequenz-Analyse der EEG über dem visuellen Kortex, internes und externes Gamma
 A (Bertrand and Tallon-Baudry, 2000) externe Modulation: Mit zunehmendem Kontrast steigt die Power im Gamma-Frequenzband (25-45Hz). B (Womelsdorf et al., 2006) interne Modulation: Zeit-Frequenz-Analyse der LFP des visuellen Kortex des Primaten. In Trials mit geringer Reaktionszeit (RT) auf die Veränderung des Stimulus (Ba) ist die Gamma-Power höher als in Trials mit langen Reaktionszeiten (Bb). Der Stimulus wurde in seinen physikalischen Eigenschaften nicht verändert.

1.2.2 Hypothese zur Funktionsweise

Da für die unendlich große Anzahl von Reizen nur eine begrenzte Anzahl sensorischer Neurone zur Verfügung steht, wird bei der Verarbeitung von Stimuli durch Divergenz und Konvergenz die Objektrepräsentanz in den höheren sensorischen Arealen erreicht. Weiterhin muss das wahrgenommene Objekt räumlich und zeitlich integriert werden, um eine geschlossene Objekt-Repräsentation zu erhalten. Entsprechend der Zeit-Korrelations-Hypothese von Neuronen (Singer and Gray, 1995; von der, 1999; Wang and Buzsaki, 1996) können Oszillationen dieses Problem lösen. Durch Oszillationen können Einzelneurone zu verschiedenen Momenten in Gemeinsamkeit mit anderen Neuronen an der Repräsentation verschiedener Objektaspekte teilnehmen. Die Entladungsraten von Neuronen strukturieren sich zeitlich und synchronisieren sich, um die Codierung ähnlicher Informationen zu bewältigen (Singer and Gray, 1995).

Zur Untermauerung der Hypothese konnte die Synchronisation von Zellen im visuellen Kortex experimentell auf allen Ebenen des visuellen ‚Bindings‘ gezeigt werden. Es finden

sich Synchronisationsmuster zwischen verschiedenen kortikalen Arealen zur Integration von verschiedenen Eigenschaften und räumlich getrennten Aspekten eines visuell wahrgenommenen Reizes. Ebenso lässt sich kortikale Synchronisation zwischen beiden Hemisphären als Reaktion auf einen binokulären Stimulus zeigen (Singer and Gray, 1995). Diese Ergebnisse untermauern die vorgeschlagene Rolle von Synchronie als Kohärenzsignal neuronaler Antworten.

1.2.3 Entstehung von Gamma-Oszillationen

Die in-vitro Beobachtung, dass die Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) vermittelte Inhibition für die Entstehung von Gamma-Oszillationen essentiell ist, führte zu der Annahme, dass Verbände inhibitorischer GABAerger Interneurone die Gamma-Synchronisation unterhalten. Aufgrund der anatomisch weit ausgebreiteten Netzwerkarchitektur, vielen Efferenzen zu „principal“ Neuronen (Abb. 3b) und der Rezeptorencharakterisierung, sind Korbzellen besonders wichtig bei der Entstehung von Gamma-Oszillationen. Im Experiment konnte gezeigt werden, dass diese untereinander vernetzten Gamma-Taktgeber das Entladungstiming der mit ihnen verbundenen Prinzipal-Neurone bestimmen (Bartos et al., 2007) (Abb. 3a). Dies wurde weiter durch physiologisch-anatomisch realistische Computermodelle gestützt. Die Modelle zeigen, dass Korbzellen optimale Gamma-Frequenz Oszillatoren sind (LeBeau et al., 2003; Traub et al., 2004; Vida et al., 2006).

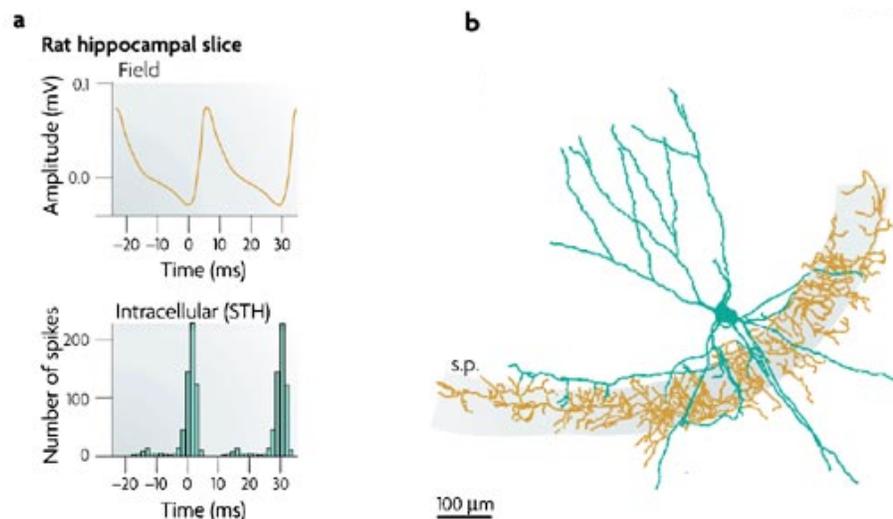


Abbildung 3 – Verhältnis von Einzelzelleitung zum Entladungssignal ganzer Neuronenverbände

A Intrazelluläre Ableitung einer identifizierten Korbzelle im Mäusehippocampus. Die Entladungsrate (unten) ist phasengleich zur Lokalen Feldstärke (oben), welche maßgeblich durch die Entladung der Principal Neurone bestimmt wird. B Morphologie der identifizierten Korbzelle. Das Interneuron hat eine weitverzweigte synaptische Anbindung an eine Vielzahl von Prinzipal-Neuronen (Bartos et al., 2007).

Die Verbindung experimentell gewonnener Daten mit Erkenntnissen aus Computersimulationen unterstützt die Vorstellung, dass Netzwerke aus Interneuronen Gamma-Oszillationen erzeugen. In einer aktuellen Arbeit an wachen Mäusen (Cardin et al., 2009) konnte gezeigt werden, dass ein erzwungenes rhythmisches Entladen (40Hz) einer Subgruppe inhibitorischer Interneurone ausreicht, um Gamma-Oszillationen in einem kortikalen Areal zu generieren. Die Entstehung von Gamma-Oszillationen beim Menschen ist im Gegensatz dazu auf zellulärer Ebene bisher nicht geklärt.

1.2.4 Kortikale Durchblutung in V1 und metabolische Marker

Der primäre visuelle Kortex (V1) erhält seine Blutzufuhr durch die A. cerebri posterior die sich in ein dichtes Kapillarnetz aufteilt. Im Affen ist die Länge des Kapillarnetzes (in mm/m³) in V1 26% größer als in V2. Weiterhin sind die „blob“-Regionen um 42% stärker vaskularisiert als „interblob“-Regionen was mit der höheren Expression der Cytochromoxidase korreliert (Abb. 4). Layer 4C zeigt eine hohe Dichte an Interneuron- und Pyramidalzellkörpern und ist 20% stärker vaskularisiert als Layer 2/3 (Zheng et al., 1991). Der venöse Abfluss geschieht über die Vv. cerebri inferiores und anschließend den Sinus inferior.

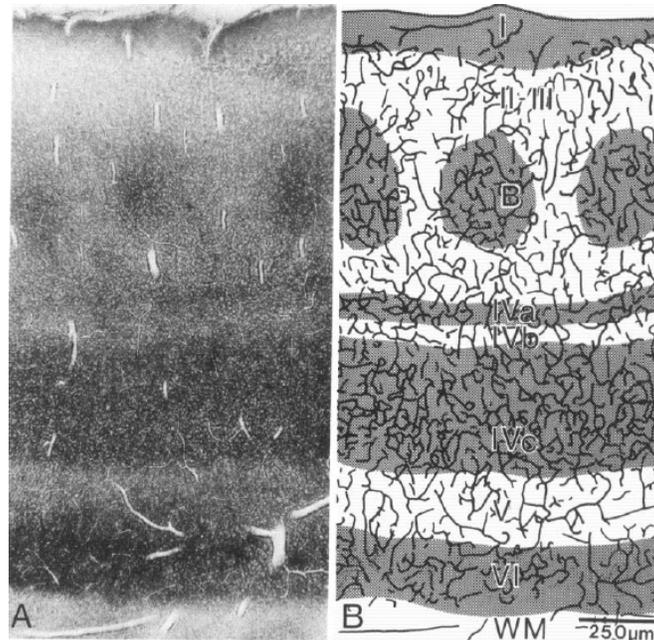


Abbildung 4 – Kortikale Kapillarisation und metabolische Marker sind kolokalisiert

A Schichtweise Unterschiede der Mikrogefäßversorgung des primären visuellen Kortex. B Die Expression der Cytochromoxidase ist mit Regionen erhöhter Kapillardichte kolokalisiert (Zheng et al., 1991).

Bei Aktivierung des visuellen Kortex basiert die vaskuläre Antwort auf der Tatsache der neurovaskulären Kopplung. Bei erhöhter neuronaler Aktivität kommt es zur Gefäßdilatation

und dadurch zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF). Wichtig für die bildgebenden Verfahren der funktionellen MRT und der in der vorliegenden Studie genutzten Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist, dass im Vergleich zum regionären cerebralen Blutfluss (rCBF) der lokale O₂-Bedarf nur gering ansteigt. Es resultiert in den funktionell aktivierten Arealen ein rascheres ‚Auswaschen‘ des deoxygenierten Hämoglobins. Daraus resultiert eine fokale Hyperoxygenierung die konstitutiv für die gemessenen Oxygenierungsänderungen und den BOLD-Kontrast Anstieg ist (Fox and Raichle, 1986).

1.3 Gamma-Oszillation und kortikaler Blutfluss – Aktuelle Arbeiten

Obwohl die vaskuläre Antwort die Basis der neuen bildgebenden Verfahren (fMRT, PET, NIRS) darstellt und an der engen Kopplung zwischen neuronaler und vaskulärer Antwort keine Zweifel bestehen, sind die physiologischen Grundlagen der neurovaskulären Kopplung nicht vollständig verstanden. Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick.

1.3.1 Einzelzellableitung und vaskuläre Antwort

Bei Stimulation nimmt die Entladungsfrequenz von Neuronen zu. Daraus resultiert ein erhöhter Energieverbrauch, da das Membranpotential durch aktiven Ionentransport konstant gehalten werden muss. In einer Studie mit der fMRT verglichen Rees und Heeger (Rees et al., 2000) die (Blood-oxygen-level dependent) BOLD-Kontrast-Antwort im Menschen mit der durchschnittlichen Spike-Rate im visuellen Kortex von wachen Affen. Sie stellten einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen beiden Messmodalitäten auf. Allerdings zeigte ein analoger Ansatz einer anderen Gruppe (Nir et al., 2008) ein vollkommen anderes Verhältnis zwischen der Spike-Rate und dem Anstieg des BOLD-Kontrastes. Damit stellte sich die Frage, ob wirklich die Spike-Rate oder eher das postsynaptische Potential mit der vaskulären Antwort korreliert. Im visuellen Kortex des anästhesierten Affen konnte gezeigt werden, dass die BOLD Antwort vielmehr mit dem Synchronisationsgrad der Spikes korreliert (Nir et al., 2007) (Abb. 6).

1.3.2 Simultane Einzelzellableitungen und vaskuläre Antwort

In einer Studie an Patienten mit implantierten Elektroden zur Herdsuche bei fokaler Epilepsie (Mukamel et al., 2005) konnte gezeigt werden, dass die summierte Entladungsrate von 20 Neuronen mit der Stärke des fMRT-Signals korreliert (Abb. 5). Allerdings ist das gemessene Entladungsschema einiger weniger Zellen nicht unbedingt repräsentativ für die Aktivität der umliegenden Mehrheit der Neurone. So zeigte die Gruppe von Logothetis (Blake and

Logothetis, 2002) in ihrer Arbeit eine sehr geringe Korrelation zwischen Einzelzellaktivität und BOLD-Signal. Die BOLD-Antwort korrelierte wesentlich besser mit dem lokalen Feldpotential. Nir (Nir et al., 2007) untersuchte die neuronale Aktivität von Neuronen des Temporallappens von Epilepsiepatienten. Diesen wurden intrakortikale Elektroden zur Herdsuche implantiert. Im Vergleich mit der identischen Stimulation in einem BOLD-Kontrast Experiment konnte gezeigt werden, dass die zeitliche Kopplung der Entladungsraten der Einzelneurone (über mehrere hundert ms hinweg) relativ gut mit der Stärke des BOLD-Signals korreliert (Abb. 5).

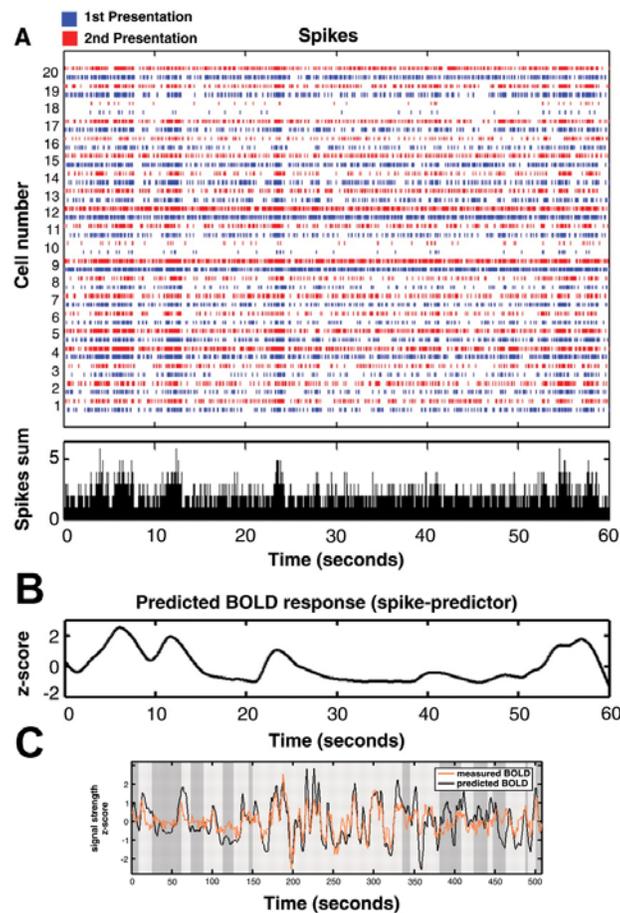


Abbildung 5 – Summierte Entladungsrate prädiziert BOLD-Signal (Mukamel et al., 2005)

A Einzelzellentladungen 20 auditorischer Neurone bei akustischer Stimulation über 60s und summierte Entladungszahl der Neurone im selben Zeitraum. B Prädizierte BOLD-Antwort in diesem Zeitraum. C Korrelation des Spike-Rate prädizierten BOLD-Signals mit tatsächlich gemessenem BOLD-Signal.

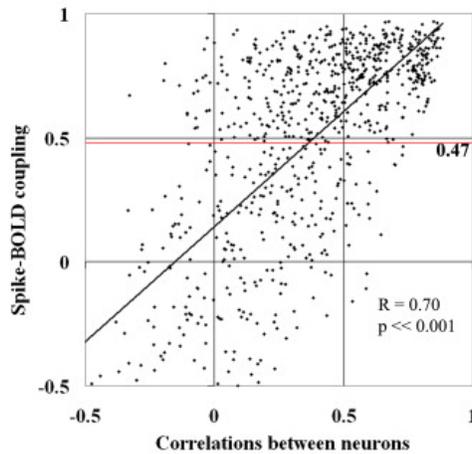


Abbildung 6 – Entladungssynchronisation korreliert mit der Entladungs-BOLD-Kopplung (Nir et al., 2007)

Die Kopplung der Entladungsrate benachbarter Neurone korreliert mit der Kopplung von gesamter Entladungsaktivität und BOLD-Signal. Umso mehr sich die Entladungsaktivität benachbarter Neurone ähnelt, umso besser ist sie mit dem BOLD-Signal vereinbar.

1.3.3 Lokale Feldstärke neuraler Verbände und vaskuläre Antwort

Im Vergleich zur Ableitung einzelner Neurone bzw. der simultanen Einzelzelleitung an mehreren Neuronen repräsentiert das local field potential (LFP, lokale Feldstärke) die langsame wellenförmige, synchronisierte Aktivität tausender Neurone einschließlich synaptischer Potentiale der Interneurone (Logothetis, 2003). Dabei wird ähnlich wie bei der Multi-Unit-Activity (MUA) ein extrazelluläres Signal abgeleitet, welches die synaptische Signale einer Neuronenpopulation innerhalb eines 0.5-3mm-Radius um die Elektrodenspitze abgreift. Das Signal wird bei 300Hz Tiefpass-gefiltert, um schnelle Entladungsaktivität der Einzelneurone von langsameren Wellenformen zu trennen. Logothetis konnte in zwei Arbeiten (Logothetis et al., 2001) und (Logothetis, 2002) zeigen, dass das LFP weit besser mit dem BOLD-Signal korreliert als die Entladungsaktivität einzelner Neurone und die MUA (Abb. 7).

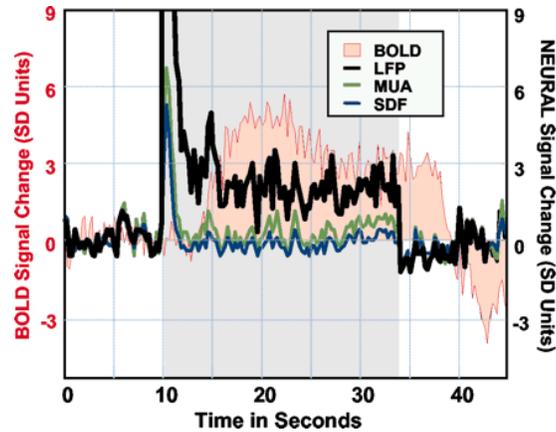


Abbildung 7 – Vergleich der elektrophysiologischen Messmodalitäten mit der BOLD-Antwort

Simultane Aufnahme der elektrophysiologischen und vaskulären Aktivität in einem kortikalen Areal beim anästhesierten Affen (Logothetis, 2003). Nur das LFP bleibt auch nach Stimulus-onset erhalten und korreliert relativ gut mit dem BOLD-Signal. MUA und SDF (spike density function: mittlere Entladungsrate einiger Neurone) adaptieren einige Sekunden nach Stimulus-Onset.

1.3.4 Frequenzvariation der Elektrophysiologie und vaskuläre Antwort

Das LFP reflektiert sowohl exzitatorische als auch inhibitorische Prozesse in neuronalen Verbänden. Das LFP zeigt einerseits auf einen Einzelreiz typische Potentialänderungen wie sie an der Kopfoberfläche als evozierte Potentiale abgeleitet werden können. Andererseits lässt sich das LFP mittels Frequenzanalysen in Frequenzbänder untergliedern. Beim Affen wurde im V1 eine spektrale Modulation des LFP-Signals bei kontrastvariiertem Musterpräsentation gemessen (Henrie and Shapley, 2005). Bei zunehmendem Kontrast nahm die Amplitude des Gamma-Frequenzbands graduell zu, während die Amplituden der niederen Frequenzen (<25Hz) unverändert blieben (Abb. 8). Die integrierte Gesamtpower des Signals nahm durch einen Amplitudenzuwachs im Gamma-Band zu. Im Hinblick auf die Frage der neurovaskulären Kopplung ist bedeutsam, dass Entladungsrate der Einzelzellen bei zunehmendem Kontrast unverändert blieb. Da die BOLD-Antwort im visuellen Kortex ebenfalls mit dem Kontrast zunimmt (Boynton, 2005) wird eine enge Korrelation zwischen der vaskulären und der Gamma-Band-Modulation angenommen.

Beim Menschen untersuchten Brookes und Kollegen (Brookes et al., 2005) sukzessive die vaskuläre Antwort mittels BOLD-Kontrast-fMRT und Gamma-Band-Antwort in der MEG (Magnetenzephalographie) bei visueller Stimulation. Es zeigte sich, dass während der Stimulation nur die Gamma Frequenzen eine Amplitudenzunahme zeigten, während niedere Frequenzen (Alpha) unterdrückt wurden (Abb. 9).

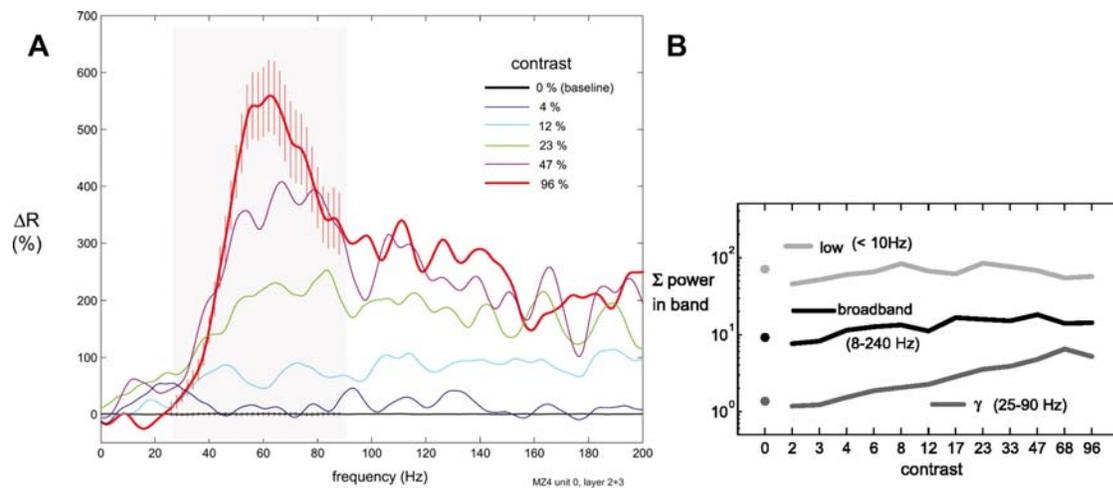


Abbildung 8 – Kontrastvariation des Gesamtspektrums (Henrie and Shapley, 2005)

Kontrastvariierte Stimulation des V1 von Primaten. **A** Typisches Spektrum des V1-LFP-Signals. Mit zunehmendem Kontrast nimmt die relative Power im Gamma-Frequenzband (<25Hz) zu. Die langsameren Frequenzen bleiben unverändert. **B** Integrierte Power der niederen Frequenzen, des gesamten LFP-Bandes und der Gamma-Frequenz. Die Zunahme der spektralen Power im Breitband bei Kontrastzunahme wird maßgeblich durch den Anstieg des hochfrequenten Signalanteils erklärt.

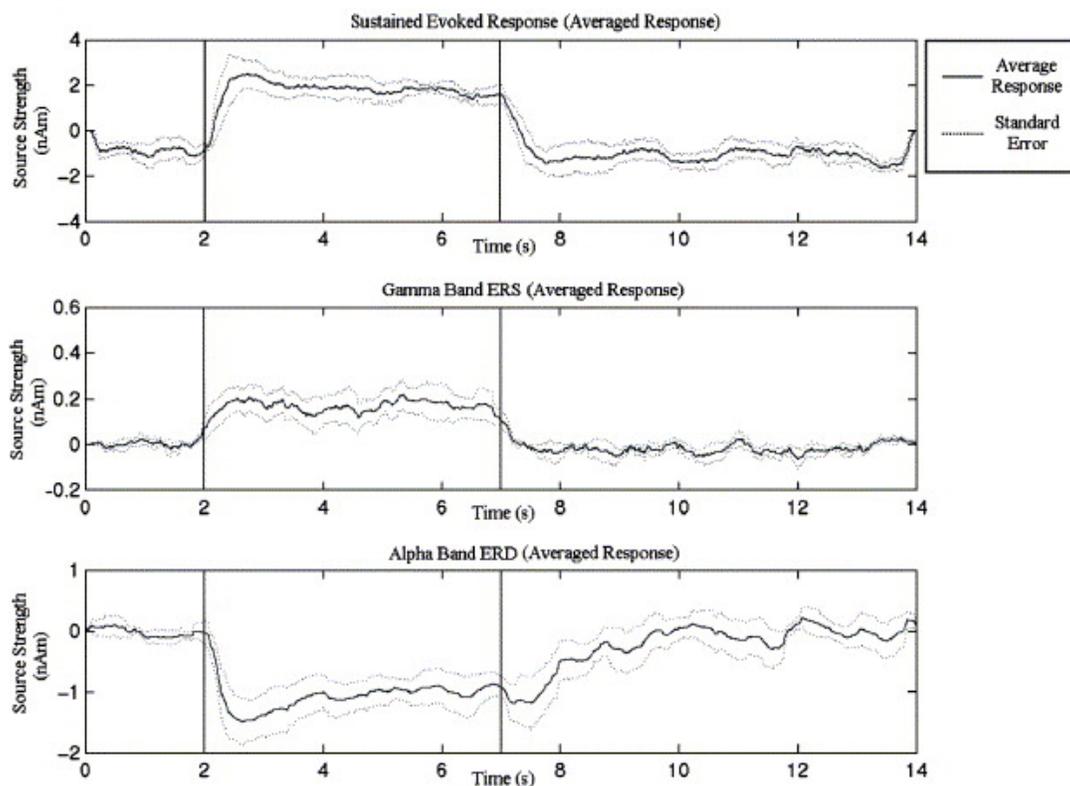


Abbildung 9 – Alpha-Desynchronisation und Gammas-Synchronisation bei Stimulation (Brookes et al., 2005)

Die BOLD-Antwort (nicht gezeigt) ist mit einer erhöhten elektrischen Gesamtaktivität kolokalisiert. Das hämodynamisch wirksame Gesamtsignal im EEG setzt sich aus Alpha-Desynchronisierung und Gamma-Synchronisierung zusammen.

Für die vorliegende Arbeit ist schließlich eine invasive Studie am visuellen Kortex der Katze wichtig, die gleichzeitig mittels Mikroelektroden und Optik die hämodynamische Antwort und das LFP erfasste (Niessing et al., 2005). Die wachen aber curarisierten Tiere wurden über mehrere Stunden visuell stimuliert und für die erfassten Einzeltrials wurde ein Frequenzspektrum (PSD- power spectral density) und ein Zeitverlauf der hämodynamischen Antwort ermittelt. Es zeigte sich bei Sortierung der Trials entsprechend der hämodynamischen Antwort, dass die hämodynamische Antwort mit den hohen Frequenzen korreliert (Abb. 10). Die beste positive Korrelation zwischen Durchblutung und Frequenz fand sich für das obere Gamma-Band (50-90Hz): $R^2=0,41$.

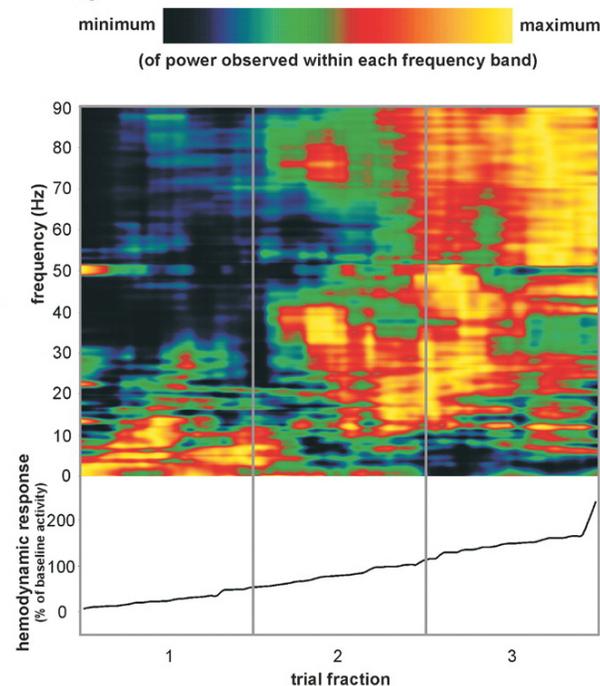


Abbildung 10 – Gamma-Oszillationen gehen mit hämodynamischer Antwort einher (Niessing et al., 2005)
 Einzeltrials wurden aufsteigend nach hämodynamischer Antwort geordnet. Trials mit starker Durchblutung weisen maximale (aber normierte) Werte in hohen Frequenzen auf (Gamma), in Trials mit niedriger Durchblutung sind die niederen Frequenzen dominant (Alpha, Beta).

1.3.5 Synaptische Aktivität und vaskuläre Antwort

Mathiesen et. al (Mathiesen et al., 1998) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass es eine Diskrepanz zwischen Spiking-Aktivität und Durchblutung geben kann. Sie erwirkten durch monosynaptische Stimulation die Aktivierung cerebellärer inhibitorischer Interneurone. Das Resultat war eine Verringerung der durchschnittlichen Entladungs-Aktivität der gehemmten „principal“ Neurone bei gleichzeitig erhöhtem Blutfluss. Das Experiment zeigt, dass die

hemmende neuronale Aktivität, die sich in einem verringerten elektrophysiologischen Signal äußert, ebenfalls die Durchblutung steigern kann.

Viswanathan gelang es (Viswanathan and Freeman, 2007), die LFP-Antwort von der MUA-Antwort zu trennen und zeitgleich die vaskuläre Antwort im primären visuellen Kortex der Katze zu erfassen. Hierbei zeigte sich ähnlich zu den Arbeiten von Logothetis, dass die BOLD-Antwort von synaptischer Aktivität und ihrer resultierender Synchronisation abhängig ist (Abb. 11). Sie beobachteten auch, dass Regionen mit einem starken, primären Anstieg der O₂-Konzentration eine starke LFP-Antwort im unteren Gamma-Band aufzeigten.

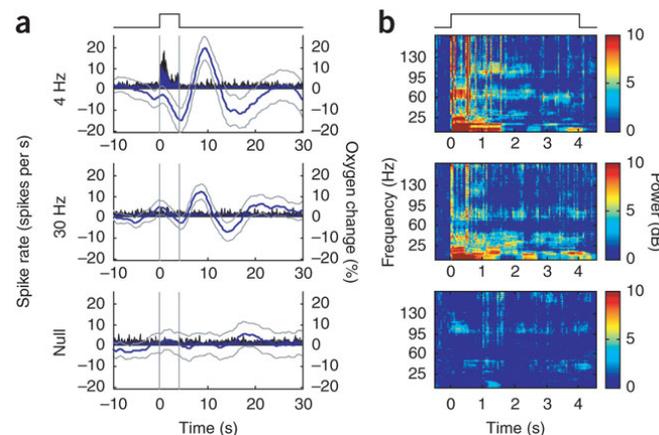


Abbildung 11 – (Viswanathan and Freeman, 2007)

A Veränderung der O₂-Konzentration im visuellen Kortex ist für Stimulation bei 4Hz und 30Hz ähnlich und unterscheidet sich signifikant zur Ruhe. MUA (Spiking Activity) kann jedoch nur bei niederfrequenter Muster-Präsentation beobachtet werden und fehlt völlig bei hochfrequenter Präsentation. B LFP des visuellen Kortex: Analog zur vaskulären Antwort kann bei beiden Präsentationsmodi eine Erhöhung der Power in zahlreichen Frequenzbändern beobachtet werden.

1.3.6 Zusammenfassung: Elektrophysiologie und vaskuläre Antwort

Neben der grundsätzlich engen Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärer Antwort gibt es eine Reihe von Hinweisen auf Abweichungen von einer einfachen Überführung der neuronalen Aktivität in die evozierte vaskuläre Antwort. Dabei haben die oben zusammengefassten Studien gezeigt:

- Lokale Feld Potentiale (LFP) korrelieren besser mit der vaskulären Antwort als Spike-Raten oder Multi-Unit-Aktivität.
- Eine vaskuläre Antwort kann auch bei Zunahme der inhibitorischen neuronalen Aktivität auftreten.

- Für die LFPs gibt es Hinweise darauf, dass Oszillationen im Gamma-Bereich positiv während langsamere Oszillationen (alpha) negativ mit der vaskulären Antwort korrelieren.

1.4 Pilotexperiment

In einem Vorexperiment wurde zunächst untersucht, ob ein in der MEG untersuchter publizierter Stimulus (Hoogenboom et al., 2006) auch in der EEG eine stabile Modulation der GBA erlaubt. Bei 7 von 8 untersuchten Probanden konnten wir die tonische Modulation des Gamma-Bandes durch parametrische Variation des visuellen Kontrastes zeigen. Die Aktivität ließ sich erwartungsgemäß okzipital über visuellen Arealen nachweisen. In einer weiteren Pilotmessung wurden die Gamma-Aktivität in der EEG und die Blutoxygenierung mit NIRS über den okzipitalen Arealen gleichzeitig erhoben. Dabei wurde über einen Zeitraum von 70s über 12 Trials stimuliert. Folgende Effekte zeigten sich bereits bei Mittelung über 12 Trials:

- Mit Einsetzen der Stimulation stieg die spektrale Power im Gamma-Band.
- Mit Einsetzen der Stimulation sank die Alpha-Amplitude.
- Im NIRS konnten wir einen klaren Abfall des deoxygenierten Hämoglobins (deoxy-Hb) und Anstieg des oxygenierten Hämoglobins (oxy-Hb) zeigen, was einer typischen vaskulären Antwort über einem aktivierten Areal entspricht.
- In den Pausen ohne visuelle Stimulation kehrten sich die Effekte um: die Alpha-Oszillation synchronisierte und die Oszillation im Gamma-Band desynchronisierte (Abb. 12).

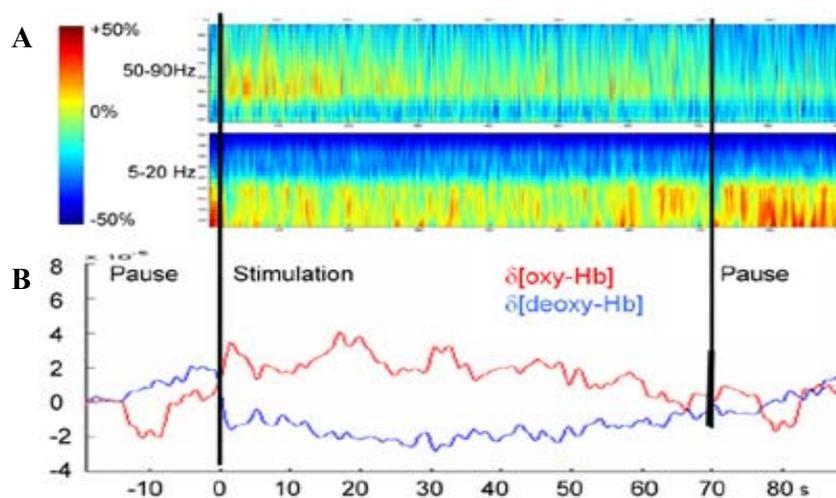


Abbildung 12 – Pilotmessung

B Während der Stimulation fällt die Konzentration des deoxy-Hb ab. Dies ist als Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses zu werten. A Während gleichzeitig die Gamma-Aktivität zunimmt, werden die niedrigeren Frequenzen (Alpha-Band) desynchronisiert. In der Ruhephase sind die Effekte rückläufig.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Die vorliegende Promotionsarbeit beschäftigt sich mit einem Aspekt der neurovaskulären Kopplung. Frage ist, inwiefern die Stärke des Gamma-Bandes mit der vaskulären Antwort kovariiert. Genauer, ob ein Anstieg der spektralen Power im Gamma-Band gleichzeitig einen Anstieg des regionalen cerebralen Blutflusses und der Oxygenierung bewirkt. Hinweise auf eine Korrelation beider Parameter gibt es aus den invasiv gewonnenen Befunden im Tiermodell (Niessing et al., 2005): Höhere Kontraste erzeugen eine stärkere GBA und einen erhöhten Blutfluss. Im Tiermodell gibt es also Hinweise auf eine ähnliche Erzeugung extern gesteuerter Hirnreaktionen im Gamma-Band und in der Hämodynamik. Diese Arbeit zeigt interessanterweise auch eine starke (aber an die Hämodynamik gekoppelte) Fluktuation der GBA bei konstantem Stimulus, was auf eine interne Aufmerksamkeits- oder Erwartungskomponente als Gamma-Modulator hinweist. In dieser Arbeit mit curarisierten Katzen konnte der Ursprung der Fluktuation nicht geklärt werden.

Die Reaktionszeit als Maß verknüpft nun extern und intern generierte Antwortmuster und erlaubt eine Unterscheidung zwischen einer Stimulus-bezogenen und einer Aufmerksamkeits-abhängigen Hirnreaktion beim Menschen. In der vorliegenden Studie sollten die Probanden auf unvorhersehbare Geschwindigkeitsänderungen eines bewegten Musters reagieren, dabei wird das EEG mit der nichtinvasiven NIRS kombiniert. Die Wahrnehmbarkeit des Stimulus wurde extern moduliert (Kontrast) was unabhängig vom eigentlichen Psychophysik-Cue (Geschwindigkeitsänderung) erfolgte. Die Reaktionszeit (RT) sollte sich mit zunehmendem Kontrast verringern und die Variabilität der RT bei einem festen Kontrast erlaubt es zudem, die Aufmerksamkeit und Bereitschaft der Probanden mit der GBA in Bezug zu stellen.

In diesem EEG/NIRS-Ansatz erforschen wir also die (i) Stimulus-abhängigen und (ii) internen Fluktuationen der GBA während der Reizwahrnehmung und widmen uns (iii) der Beziehung beider GBA-Typen mit der jeweiligen hämodynamischen Antwort.

Ein Experiment zum Nachweis, dass die Änderungen der stimulusabhängigen sowie der intern gesteuerten GBA sich in der hämodynamischen Antwort widerspiegeln, wird mit Blick auf die Literatur in diesem Bereich erforderlich. Eine Vielzahl von Arbeiten demonstriert beträchtliche Abweichungen von der Annahme einer einfachen, direkten neurovaskulären Kopplung (Caesar et al., 2003; Sirotnin and Das, 2009). Dies trifft auch für die makroskopische Kopplung zwischen langsamen Oszillationen und der vaskulären Antwort zu (Goldman et al., 2002; Koch et al., 2006; Moosmann et al., 2003). Es kann also nicht einfach angenommen

werden, dass die stimulusabhängigen GBA-Veränderungen denselben metabolischen Bedarf haben wie Veränderungen der Gamma-Synchronisation, denen interne Prozesse unterliegen (Fries et al., 1997). Ob die zugrunde liegenden Netzwerke, welche eine Stimulus-abhängige bzw. intern gesteuerte GBA vermitteln, dieselben sind, kann mit dem nichtinvasiven Ansatz dieses Experiments nicht geklärt werden und ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2 Methoden

2.1 Versuchspersonen

An der Studie nahmen 13 Probanden teil, darunter 4 Frauen und 9 Männer im Alter zwischen 21 und 30 Jahren (MW: 25,27 Jahre; SD: 2,85 Jahre). Die Probanden hatten keine neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen (insbesondere Migräne oder epileptische Anfälle wurden ausgeschlossen). Alle Probanden hatten normale Sehkraft oder eine korrigierte Hyper- bzw. Myopie. 12 der Probanden waren Rechtshänder. Vor dem Experiment wurden sie vom Testleiter über die Nichtinvasivität der EEG und NIRS aufgeklärt und gaben schriftlich ihr Einverständnis im Sinne der Erklärung von Helsinki. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte jederzeit abgebrochen werden. Nach der Messung gaben die Versuchspersonen neben Müdigkeit und Monotonie keine weiteren Beschwerden an.

Proband	Alter	Geschlecht	Händigkeit
AH	21	w	R
VT	22	w	R
SW	23	w	R
HB	22	w	L
TFH	26	m	R
FH	25	m	R
PF	27	m	R
PW	24	m	R
PK	30	m	R
DT	21	m	R
RL	28	m	R
JK	29	m	R
JB	22	m	R

Tabelle 1 – Probanden

2.2 Stimulationsparadigma

2.2.1 Anforderungen

Zur Messung der Kontrastvariation der Gamma-Aktivität und kortikalen Durchblutung musste ein Paradigma gefunden werden, dessen Design den Erfordernissen der EEG und der NIRS entspricht. Das bedeutet im Einzelnen:

I Ausreichende Länge der zu messenden Einzeltrials zur Darstellung der relativ trägen langsamen vaskulären Antwort.

II Ausreichende Anzahl der Einzeltrials, um ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) zu erzielen.

III Die Gesamtdauer der Messung muss für die Probanden zumutbar bleiben.

IV Die Aufmerksamkeit der Probanden muss über den Messzeitraum erhalten bleiben, da die GBA von der Aufmerksamkeit abhängt. Mit einer behavioralen Aufgabe kann die Aufmerksamkeit der Versuchspersonen erhalten und anhand der Reaktionszeit gemessen werden.

V Der visuelle Stimulus soll eine möglichst starke elektrophysiologische und vaskuläre Aktivierung hervorrufen. Beim Menschen (Hoogenboom et al., 2006) wurde die energiereichere induzierte GBA mit langsam bewegten Mustern bei einer Geschwindigkeit von 1,6-2,2 cycle/Grad erzielt.

VI Durch einen abgestuften Stimulus soll eine parametrische Effektmodulation erreicht werden: Die GBA-Variation in Abhängigkeit vom Stimuluskontrast wurde im visuellen Kortex des Affen (Henrie and Shapley, 2005) und der Katze beschrieben (Niessing et al., 2005). Die Modulation der evozierten Gamma-Aktivität bei Präsentation eines sinusoidalen schwarz-weiß Musters konnte auch beim Menschen gezeigt werden (Schadow et al., 2007). Der Kontrast wird über den Michelson Kontrast definiert, nach der Formel:

$$\text{Kontrast}[\%] = (L_{\max} - L_{\min}) / (L_{\max} + L_{\min})$$

Fünf objektiv gut unterscheidbare Kontraststufen mit einem Michelson-Kontrast von 5%, 9%, 24%, 54% und 95% wurden in dieser Arbeit präsentiert. Die Gamma-Kurve des Monitors wurde unter Verwendung eines Messgerätes zur Monitorkalibrierung (Spyder2,

colourconfidence.com) sorgfältig so angehoben, dass die Helligkeit für alle Kontraste und für die Grau-Referenz bei 98cd/m^2 lag.

2.2.2 Ablauf

Das Stimulationsparadigma ist in Abb.13 illustriert. Den Versuchspersonen wurde ein Muster aus konzentrisch-implodierenden Kreisen präsentiert. Nach jeweils 7s wurde der Kontrast gewechselt. Eine zufällige Permutation der Kontraste c1-c5 (Michelson Kontrast: 5%, 9%, 24%, 54% und 95%) stellte einen 35 Sekunden dauernden Block dar. Jeder der Kontraststufen 1-5 wurde 70-mal präsentiert. Als Kontroll-Bedingung dienten 50 Phasen (18s) mit grauem Bildschirmbild und gleicher Helligkeit (98cd/m^2). Die Referenzblöcke wurden randomisiert eingestreut. Zur Fixierung diente ein weißer Punkt im Zentrum des Musters (Durchmesser: $0,05^\circ$).

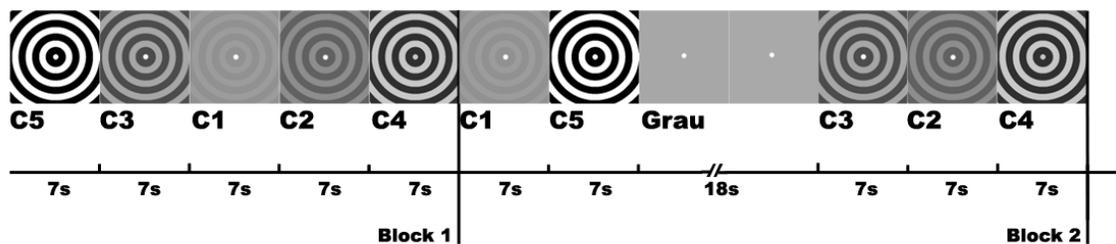


Abbildung 13 – Paradigma

Die Kontraste c1-c5 wurden für jeweils 7s präsentiert. 70 Blöcke enthielten je eine zufällige Permutation. Fünfzig 18-sekündige Graureferenzen wurden randomisiert verteilt und erschienen auch innerhalb der Blöcke.

Zur Kontrolle der Aufmerksamkeit wurde die Bewegung in zwei verschiedenen Geschwindigkeiten ($V_{\min} - 1 \text{ deg/s}$, $V_{\max} - 1.5 \text{ deg/s}$) dargeboten (Abb. 14). Auf den Wechsel der Geschwindigkeiten mussten die Probanden per Tastendruck reagieren. Während der 7 Sekunden in denen ein Kontrast gezeigt wurde, gab es drei Geschwindigkeitswechsel. Die Geschwindigkeitsänderungen traten randomisiert alle 1.1-2 Sekunden auf, wobei das Randomisierungsschema für alle Kontraste gleich blieb. Alle Kontraste wurden also exakt gleich oft und gleich lang in der schnellen und in der langsamen Geschwindigkeit präsentiert.

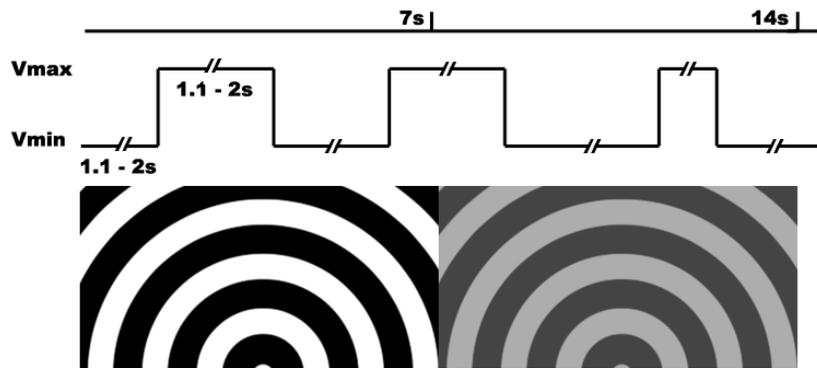


Abbildung 14 – Geschwindigkeitswechsel

Während der Präsentation eines Kontrastes (7s) wurde je dreimal zwischen einer schnellen und einer langsamen Geschwindigkeit gewechselt. Die Geschwindigkeitsänderungen traten randomisiert auf und lagen mindestens 1.1s und maximal 2s auseinander.

Die Probanden erhielten die Anweisung, den Blick ruhig, entspannt und geradeaus auf den weißen Fixationspunkt zu richten. Die Geschwindigkeitswechsel sollten als Gesamtperzept registriert werden ohne Bildteile durch Augenwanderbewegungen zu erschließen. Die Probanden sollten versuchen, wenig zu blinzeln, erhielten jedoch keine Anweisung, in einer Phase der Stimulation vermehrt oder vermindert zu blinzeln.

Alle 30 Blöcke (ca. 8min) gab es eine Pause, in welcher der Proband am Bildschirm eine Auswertung über seine Reaktionszeiten und seine Fehlerraten des vorangegangenen Stimulationszeitraumes erhielt, sich bewegen und ausgiebig blinzeln durfte. Der Proband bestimmte selbst den Zeitpunkt des Fortgangs des Experiments per Tastendruck.

Die Gesamtstimulationszeit betrug so für jeden Probanden 55 min und 50 s. Durch die Pausen wurde das Experiment individuell um ca. 20 min verlängert.

Das bewegte Muster wurde auf einem 70cm entfernten 19 Zoll Röhrenmonitor dargestellt. Die Bildwiederholfrequenz der Grafikkarte betrug 120Hz und der Monitor wies eine Reaktionszeit von 2ms auf. Das Muster wurde mit einem Durchmesser von 31.5° und einer spatialen Frequenz von 1 cycle/degree präsentiert.

2.3 Messaufbau und Messtechnik

2.3.1 EEG

Als Messinstrument diente ein *BrainAmp amplifier* und die *Vison Recorder* Software; *Brain Products, München*. Es wurde entsprechend des 10-20 Systems über 28 Standardpositionen (Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, FC5, FC1, FC2, FC6, C3, Cz, C4, CP5, CP1, CP2, CP6, P3, P1, Pz, P2, P4, PO3, PO4, PO7, O1, Oz, O2, PO8) aufgenommen. Vier zusätzliche Kanäle für das rechte und linke horizontale, vertikale untere und vertikale obere Okulogramm [hEOG_L, hEOG_R, vEOG_O, vEOG_U] wurden aufgezeichnet. Alle Elektroden wurden auf FCz referenziert. AFz diente als Erdungs-Elektrode. Die Daten wurden bei einer Samplingfrequenz von 1000 Hz aufgenommen und hardwareseitig im 0,3-120Hz - Bereich Bandpass-gefiltert, darüber hinaus wurde ein 50Hz-Notch-Filter zur Entfernung der Betriebsspannung angewendet.

2.3.2 NIRS

Die Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns basiert auf der Tatsache, dass oxy-Hb und deoxy-Hb verschiedene Absorptionsspektren im nahinfraroten (600-900nm) Bereich des Lichts haben. Weiterhin erlaubt die relative Transparenz biologischen Gewebes in diesem Wellenlängenbereich eine Spektroskopie in der Tiefe von einigen Zentimetern. Die Konzentrationsänderungen von oxy-Hb und deoxy-Hb werden aus der Lichtabschwächung bei verschiedenen Wellenlängen gemäß einem modifizierten Lambert-Beer-Ansatz berechnet. Für eine detaillierte Beschreibung der Methode siehe auch: (Obrig and Villringer, 2003).

Die Abschwächung der Lichtintensität hängt von der Streuung und der Absorption im Gewebe ab. Für ein stark streuendes Gewebe wie das Gehirn kann die Verringerung der Lichtmenge wie folgt beschrieben werden:

$$A = \alpha * c * d * DPF + G$$

A, Lichtabschwächung; α , Absorptionskoeffizient des Gewebes; c, Konzentration eines Chromophors; d, geometrischer Abstand zwischen Quelle und Detektor; DPF, differentieller Pfadlängenfaktor. Der DPF berücksichtigt die bei Streuung erhöhte Wegstrecke eines Photons zwischen Quelle und Detektor. Photonen, die durch Streuung das Messvolumen verlassen, werden durch G berücksichtigt. Unter der vereinfachten Annahme, dass d, DPF und G während der Messung konstant bleiben, ergibt sich folgende Formel zur Berechnung der Konzentration eines Chromophors (Cope et al., 1988):

$$\Delta c = \Delta A / (\alpha * DPF * d)$$

Da α in Abhängigkeit von der Wellenlänge variiert, gelingt eine bessere Abschätzung der Konzentrationsänderung bei Messung mit verschiedenen Wellenlängen.

Als Messsystem kam ein Frequenzbereich-NIRS-Gerät zum Einsatz. Es basierte auf einem Mehrkanal-Gewebs-Oxymeter (ISS, Champaign, IL). Die Optoden emittierten Licht bei 690 und 830nm, wobei die Intensität des Auflichtes mit einer Frequenz von 110 MHz moduliert wird. Das Licht wurde mit Lichtleiterkabeln (Durchmesser 3mm) auf den Kopf des Probanden geführt. Am Hinterhaupt wurde eine Gruppe von 4 Emitttern und 8 Optoden in einem 50cm² umfassenden Areal angeordnet. Die Optoden und Emitter konnten auf den Elektroden angebracht werden (Abb. 15). Das Zentrum des NIRS-Messfeldes befand sich dabei 2cm über der Protuberantia okzipitalis externa. Die Anordnung machte der NIRS das kortikale Areal um O1 und O2 zugänglich. Die Daten wurden mit 10 Hz aufgenommen.

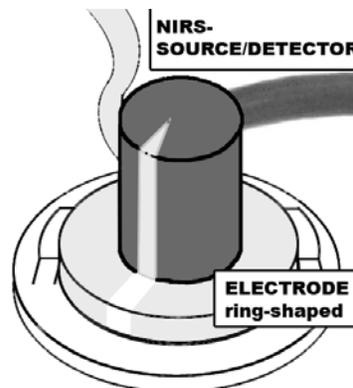


Abbildung 15 – Platzierung von NIRS und EEG

Die NIRS-Optode bzw. der NIRS-Emitter wird durch die ringförmige Elektrode gesteckt.

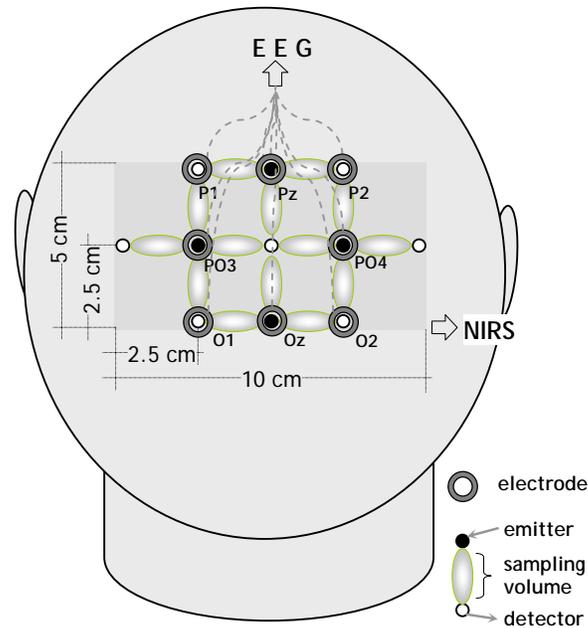


Abbildung 16 – Anordnung von EEG und NIRS

Die NIRS- Emitter und Optoden sind am Okziput um die Elektroden angeordnet bzw. auf ihnen angebracht.

2.3.3 Psychophysik

Die Messung der Reaktionszeiten und Fehlerraten in Reaktion auf Beschleunigung und Verzögerung der präsentierten Bewegung diente der Erhaltung der Aufmerksamkeit der Versuchspersonen (Kawakami et al., 2002; Womelsdorf et al., 2006) und der späteren Analyse auf Einzelreizebene zur Korrelation zwischen der behavioralen Performance mit der GBA.

Die Probanden hielten hierfür ein Nummernpad in der Hand, worauf es eine linke und eine rechte Taste gab. In den ersten 35 Blöcken der Messung sollte auf Beschleunigungen mit dem linken und auf Verzögerungen mit dem rechten Zeigefinger reagiert werden. In der zweiten Hälfte des Versuchs galt es, auf Beschleunigungen mit rechts und Verzögerungen mit links zu reagieren. In einer Logfile wurden alle Ereignisse des Paradigmas (*Baseline-Pausen-Beginn*, *Baseline-Pausen-Ende*, *Kontrastphasen-Beginn 1-5*, *Geschwindigkeitsänderungen*, *Tastendrucke der Probanden*) mit einer Zeitmarke in Millisekunden protokolliert.

2.4 Datenanalysen

Die Datenanalyse erfolgte mit dem Ziel, die fünf Versuchsbedingungen (Kontraste) für alle drei Messmodalitäten statistisch gegeneinander zu testen. Ein Vergleich der Ruhebedingung gegen Stimulation war nicht vorgesehen. Neben der reinen Quantifizierung und statistischen

Testung war es Ziel, die NIRS-Antwort und die Oszillationen in der EEG während der Kontraststimulation auch in ihrem zeitlichen Verlauf über die ganzen 7s darzustellen.

Für die Reaktionszeit und die Fehlerrate konnten für jede Bedingung absolute Werte in ms oder Prozent ermittelt werden. In der EEG sollten die prozentualen Veränderungen der oszillatorischen Aktivität von Versuchsbedingung gegenüber Ruhebedingung ermittelt werden, um diese gegeneinander zu testen. Für die NIRS sollten die Veränderungen von [deoxy-Hb] in μM von Versuchsbedingung gegenüber Ruhebedingung ermittelt und dann gegeneinander getestet werden. Im Folgenden sollen die Auswertungsschritte und Maßnahmen zur Datenreduktion für alle Messmodalitäten erläutert werden.

2.4.1 Psychophysik

In der Auswertung der Reaktionszeiten wurde jede Antwort als richtig gewertet,

- die Beschleunigung bzw. Verzögerung richtig bewertete,
- die mindestens 200ms nach dem Ereignis (Geschwindigkeitswechsel) und noch vor Auftreten des nächsten Geschwindigkeitswechsels gegeben wurde.

In anderen Studien wird eine maximale Reaktionszeit auf Geschwindigkeitswechsel von 0,5-1s noch als physiologisch bezeichnet (Hoogenboom et al., 2006; Kreegipuu and Allik, 2007). Die Aufgabe, eine Beschleunigung von der Verzögerung zu unterscheiden wurde insbesondere bei niedrigen Kontrasten extrem schwer. Da die Geschwindigkeitswechsel sehr schnell (alle 1,1-2s) auftraten, wurde keine obere zeitliche Grenze für die Reaktion festgelegt und die Antworten nach 2s noch als physiologisch gewertet. Eine übliche Aussortierung der Trials, deren Reaktionszeit größer als die der 2. Standardabweichung war, konnte hier aufgrund der verschiedenen Intervalle zwischen den Geschwindigkeitswechseln nicht erfolgen.

2.4.2 EEG

Die Frequenzanalyse erfolgte auf Einzeltrial-Basis und wurde für alle relevanten Oszillationen durchgeführt, insbesondere im Gamma-Bereich (35-70Hz).

Die EEG-Rohdaten aller Kanäle wurden auf 250Hz heruntergesampelt und die 7 sekundigen Stimulationstrials, sowie die 18-sekündigen Ruhetrials epochiert. Es wurde zuerst eine visuelle Artefaktkorrektur durchgeführt, wobei bei den sehr langen Trials nur Muskelartefakte oder das Vorliegen von mehr als 3 Augenzwinkern ein Ausschlusskriterium darstellte.

Danach fand eine statistische Artefaktkorrektur statt. Trials deren maximale Amplitude in einer beliebigen Elektrode einen Z-score von 2,5 überstieg wurden entfernt.

Aufgrund der langen Stimulationszeit sollte die nicht phasengleiche GBA quantifiziert werden. Die Trials wurden dafür einzeln einer Wavelet basierten Zeit-Frequenz-Analyse unterzogen (Jensen et al., 2002). Die Zeit-Frequenz-Repräsentationen (TFR) wurden mit einer Wavelet basierten (Funktion der 4D Toolbox Ole Jensen, FC Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, Nijmegen, Niederlande) einzeln errechnet und danach gemittelt. Insbesondere für niedrige Frequenzen muss aufgrund der langen Dauer einer Phase oft ein Kompromiss zwischen spektraler und zeitlicher Auflösung in der TFR gefunden werden. Dieser Kompromiss kommt über den Wavelet-Cycle-Wert zum Ausdruck. Ein hoher Wert von 12 ist für hohe Frequenzen geeignet, kann aber aufgrund der Wavelet-Länge die wenigen Phasenwechsel langsamer Frequenzen nicht gut quantifizieren. Bei der langen Trialdauer in dieser Arbeit können aber auch die niedrigen Frequenzen mit einer Wavelet-Länge von ca. 500ms (einem Cycle-Wert von 12) gut bestimmt werden (Tallon-Baudry et al., 1996).

Daraufhin wurde für jede Frequenz die prozentuale Veränderung der Amplitudengröße während der 7s Stimulation im Vergleich zu den letzten 200ms der Ruheepisoden ermittelt.

Nachdem diese prozentualen TFRs für alle Kanäle ermittelt wurden, kann man die Amplitudenänderungen innerhalb der relevanten Frequenzbänder und über die Zeit quantifizieren. Zur Quantifizierung des Kontrasteffektes wurden die TFRs der Einzeltrials für jeden Kontrast gemittelt. Die so entstandenen Werte wurden für die Elektroden O1 und O2 gepoolt und über die Probanden hinweg verglichen.

Zur Auswertung des Effektes der Aufmerksamkeit fand eine Einzeltrialauswertung statt. Die EEG-Daten wurden für den höchsten Kontrast in Einzeltrials aufgeteilt welche 0.8s vor einem Geschwindigkeitswechsel begannen und 0.8s nach dem Ereignis endeten. Die erhaltenen 210 Trials pro Proband wurden auf die Reaktionszeit überprüft. Nur Trials mit einer Reaktion innerhalb von 250-700ms wurden als gültige Trials betrachtet, für welche die TFRs analog zum Kontrasteffekt errechnet wurden. Für jeden Probanden wurden die TFRs nun anhand der Reaktionszeit geordnet und in gleichgroße Fraktionen für schnelle, mittlere und langsame Reaktionszeiten aufgeteilt. Für jede der Fraktionen wurden die TFRs von 200ms vor bis 100ms nach Geschwindigkeitswechsel gemittelt. Die relative Änderung im Gamma-Band wurde auf einen Wert reduziert, der wieder für die Elektroden O1 und O2 gepoolt wurde. So entstanden 3 durchschnittliche Gamma-Werte pro Proband für schnelle, mittlere und langsame Reaktionszeiten.

2.4.3 NIRS

Die NIRS-Daten wurden mit einem 0,45Hz Lowpassfilter versehen, um langsame Drifts und höherfrequente Schwankungen, hauptsächlich durch den Herzschlag bedingt, zu verringern.

Danach wurden die t-Werte für jedes Messvolumen ermittelt. Das erfolgte, indem die Daten mit einem Prädiktor für jeden der fünf Kontraste korreliert wurden. Dieser Prädiktor ging jeweils aus der Faltung einer Boxcar-Funktion des Stimulus-Designs mit der hämodynamischen Antwort (hemodynamic response function, HRF) nach Boynton (Boynton et al., 1996) hervor.

Der Vergleich zwischen den Konditionen und die statistischen post-hoc Tests erfolgten entsprechend des ‘Statistical Parametric Mapping’, dem Standard-Verfahren für BOLD-Kontrast fMRT Analyse (e.g. SPM2, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Dann wurden die Zeitverläufe für jeden Kontrast und jedes Messvolumen aus den Messdaten der ganzen Sitzung einzeln extrahiert. Dies erfolgte durch Subtraktion der modellierten Daten aller übrigen Kontraste aus den Originaldaten (Entfaltung). Diese Entfaltung ist erforderlich, da die hämodynamische Antwort relativ träge ist und so die Antworten auf sukzessive Trials überlappen. Unser Stimulus-Design mit nur 50 Interstimulusintervallen von je 18s ist ein Kompromiss zwischen akzeptabler Dauer des Experiments und der Entfaltung. Der Entfaltung lag weiterhin die Annahme zugrunde, dass sich hämodynamische Antworten auf schnell folgende Stimuli linear aufaddieren (Boynton et al., 1996; Wobst et al., 2001). Zuletzt wurden die Reaktionen auf die Einzelereignisse epochiert, einer Baseline-Korrektur unterzogen und gemittelt. Abb. 17 illustriert noch einmal die Einzelschritte.

Die gewonnenen Zeitverläufe für die Kontrastbedingungen wurden kontrastweise gemittelt und über die Zeit kollabiert. So wurden 5 Kennwerte pro Proband zur Quantifizierung des Kontrasteffektes ermittelt.

Für die Auswertung des Aufmerksamkeiteffektes wurde so verfahren, dass analog zur EEG-Auswertung die Zeitverläufe im höchsten Kontrast zu den jeweiligen Reaktionszeiten ermittelt wurden. Die Verwertung von Einzeltrial-Zeitverläufen ist jedoch problematisch wenn die Ereignisse derart schnell aufeinander folgen (drei Geschwindigkeitsänderungen in sieben Sekunden). Insbesondere da die exakte Antwortfunktion der Blutflussänderung nicht bekannt ist und Blutflussänderungen des einen Ereignisses leicht den Blutfluss des nächsten Ereignisses mitbeeinflussen können. Hier wurde auf einen anderen Ansatz zurückgegriffen: Allen drei Geschwindigkeitsänderungen wurde jeweils dieselbe siebensekündige Blutflusskurve (aus einem Trial im höchsten Kontrast) zugeordnet. Die hämodynamischen Antworten sollten sich über 210 Einzeltrials uniform verteilen wenn kein Zusammenhang

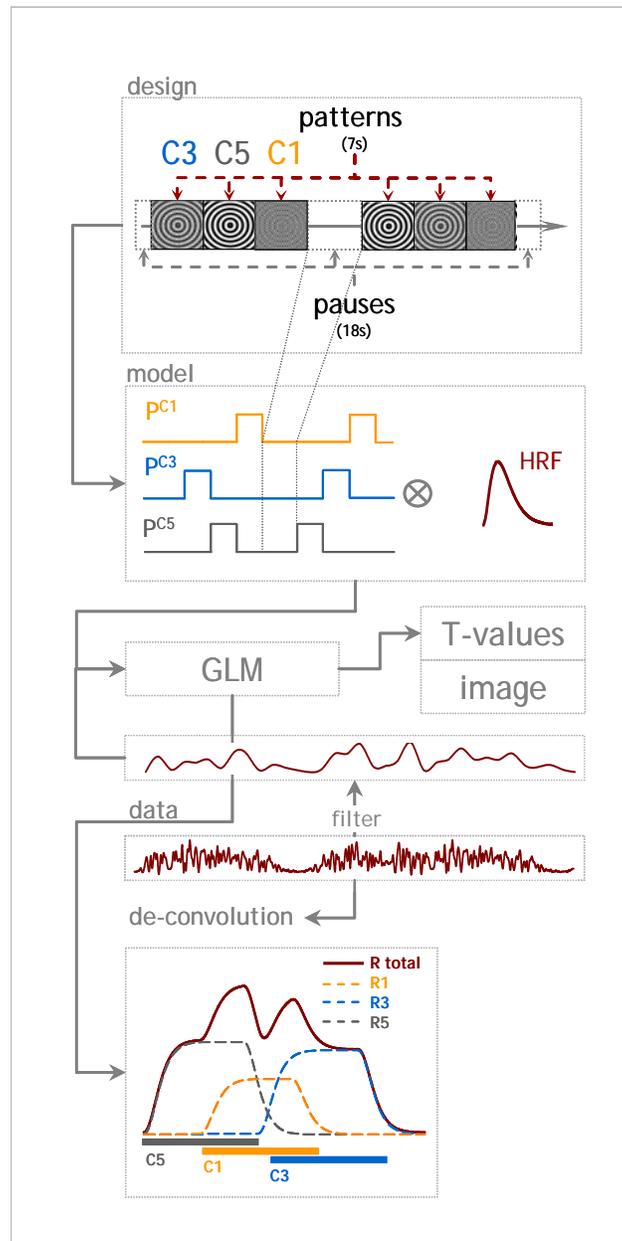


Abbildung 17 – Datenanalyse der hämodynamischen Antwort

Die Grafik illustriert die Einzelschritte der Bearbeitung und Analyse der NIRS-Daten. Auf Grundlage des Stimulationsprotokolls aus einer randomisierten Folge der 5 Kontraste (nur drei gezeigt) wurde die Stimulationsmatrix (boxcar) mit der Boynton-HRF gefaltet. In einem allgemeinen linearen Modell (general linear model, GLM) wurden Prädiktoren für die verschiedenen Bedingungen (Bsp. Ruhe vs. Kontrast 3) geschaffen. Diese Prädiktoren wurden mit den gefilterten Daten korreliert, um für jede Bedingung und für jedes Messvolumen signifikante t-Werte zu erhalten. Zuletzt werden durch Entfaltung des Messsignals die Zeitverläufe der Gefäßantwort ermittelt. Die untere Skizze bebildert die vereinfachende Annahme, dass sich Gefäßantworten auf schnell folgende Stimuli linear aufsummieren.

zwischen Blutfluss und Reaktionszeit bestünde. Anhand der Reaktionszeiten wurden nun wieder die NIRS-Einzeltrials in gleichgroße Fraktionen mit schnellen, mittleren und

langsamen Reaktionen unterteilt und gemittelt. In den 2 NIRS Kanälen die zu O1 und O2 kolokalisiert sind wurden die Daten in Analogie zur EEG-Auswertung gepoolt.

2.5 Statistik

Für alle Messmodalitäten (Psychophysik, Elektrophysiologie, vaskuläre Antwort) wurden für jeden Probanden und für die fünf Kontraste die Daten soweit reduziert, dass sie jeweils durch nur einen Kennwert beschrieben wurden. Damit ergaben sich für jeden Kontrast abhängige Stichproben.

Der Einfluss des Kontrasts wurde in einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung mit dem Kontrast als Innersubjektfaktor ermittelt. Im Falle, dass die Sphärizitätsannahme¹ nicht erfüllt wurde, wurde die Greenhouse-Geisser-Korrektur angewendet. Wenn ein Haupteffekt des Michelson-Kontrastes vorlag, wurden post-hoc-Vergleiche zwischen den Kontrasten mittels Bonferoni-Korrektur durchgeführt. Für den Fall, dass der Michelson-Kontrast einen signifikanten Effekt auf den Messparameter hatte, wurden die 5 Kennwerte pro Versuchsperson über die Probanden gemittelt und mit dem Michelson-Kontrast korreliert um die CRF (contrast response function) zu erhalten. Für die Auswertung der intern modulierten GBA wurden in allen Messmodalitäten drei Trial-Fractionen für schnelle, mittlere und langsame Reaktionszeiten gebildet. Die Daten wurden so weit reduziert, dass pro Proband 3 Kennwerte ermittelt wurden. Der Einfluss der Reaktionszeit auf den Blutfluss wurde in einem zwei-seitigen T-Test zwischen der schnellen und der langsamen Fraktion geprüft. Die statistischen Tests und Analysen wurden mit *SPSS 13* durchgeführt nachdem die Werte aus MATLAB importiert wurden.

¹ Die Sphärizitätsannahme ist dann verletzt, wenn die Varianzen der Mittelwertsdifferenzvariablen inhomogen sind.

3 Ergebnisse

3.1 Externale Variation

In die behaviorale und EEG-Analyse gingen je 12 Datensätze ein. Für die NIRS-Auswertung konnten alle 13 Datensätze verwendet werden. Die beiden okzipitalen NIRS-Messvolumina (Kanäle 13 und 14) wurden zu einer NIRS-ROI (region of interest) zusammengefasst. Die umliegenden EEG-Elektroden O1 und O2 wurden als EEG-ROI zusammengefasst. Die folgenden Statistiken insbesondere der Kontrastvariation beziehen sich auf die gemittelten Messdaten dieser ROIs.

3.1.1 Psychophysik – Reaktionszeiten und Fehlerraten

Die mittlere Reaktionszeit für alle Kontraste und Probanden lag bei 523,6ms. Der niedrigste Kontrast hatte die höchsten Reaktionszeiten zur Folge und die niedrigsten Reaktionszeiten wurden beim 54%igen Kontrast erzielt. Die Reaktionszeiten der beiden niedrigsten Kontraste lagen signifikant über denen der höheren Kontraste. Zwischen dem 24%igen Kontrast und den höheren Kontrasten wurden keine signifikanten Unterschiede verzeichnet (Abb. 18). Die t-Tests zeigten einen signifikanten Effekt des Kontrastes in 5 von 10 Vergleichen.

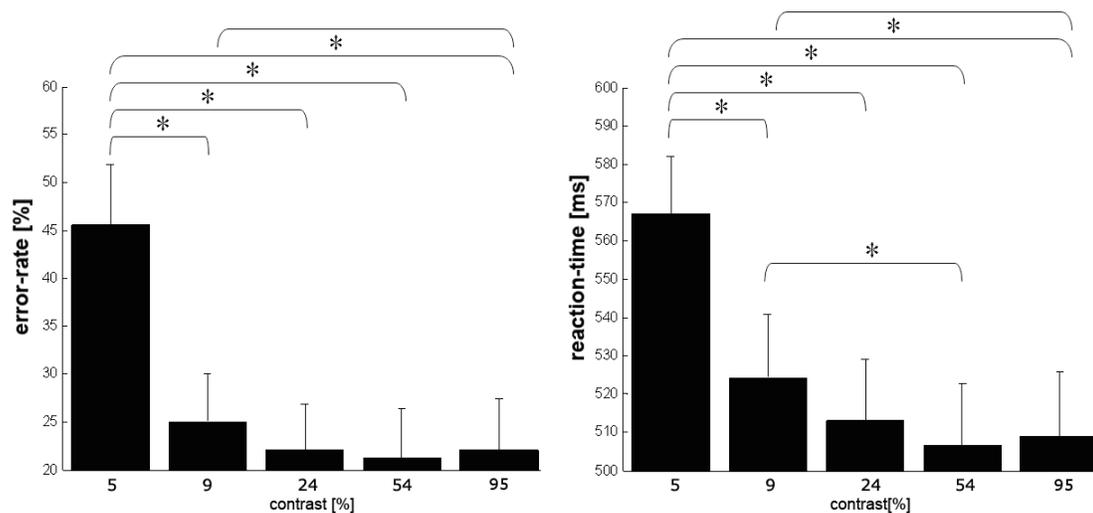


Abbildung 18 - Behaviorale Daten.

Fehlerrate und Reaktionszeit nehmen mit zunehmendem Kontrast ab. Zwischen dem 24%igen Kontrast und den höheren Kontrasten zeigen sich keine signifikanten Effekte mehr. Die Performance ist für beide Parameter bei 54%iger Kontraststimulation am besten (kein signifikanter Effekt). Zwei-seitiger t-Test mit post-hoc Bonferroni-Korrektur für mehrfache Tests, * $p < 0,05$. Die Balken stellen den SEM dar.

Die Probanden erfüllten die Aufgabe mit guter Exaktheit, die mittlere Fehlerrate über alle Kontraste lag bei 27,5%. Die Fehlerrate war für den 54%igen Kontrast am geringsten und für den 5%igen Kontrast am höchsten. Der Kontrast erzielte einen signifikanten Effekt auf die Fehlerrate der Probanden (Abb. 17), wobei sich ab dem Kontrast von 24% keine signifikanten Verbesserungen gegenüber den höheren Kontrasten zeigten. Die post-hoc Tests erbrachten signifikante Unterschiede in 6 von 10 möglichen Vergleichen.

3.1.2 Visuell Evozierte Potentiale

Die VEPs wiesen für alle Kontraste einen positiven Peak 100-180ms (P100) nach Onset der Kontrastpräsentation auf. Diesem folgte eine Negativierung 200-250ms (N200). Der Kontrastwechsel löste in allen okzipitalen Elektroden (P3-PO8) ein kontrastvariiertes VEP aus. Die ANOVA für unabhängige Stichproben und Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt des Michelson-Kontrastes auf die P100 ($p < 0.001$). In der ROI wurde bei maximaler Kontraststimulation eine mittlere Amplitude der P1 von $9,098 \mu\text{V}$ ($\text{SD} = 1,592 \mu\text{V}$) erreicht gegenüber $2,632 \mu\text{V}$ ($\text{SD} = 0,763 \mu\text{V}$, $p < 0.05$) beim niedrigsten Kontrast (Tabelle 2). 6 von 10 möglichen Bonferoni-korrigierten post-hoc-Vergleichen waren signifikant (Abb. 20). Der Anstieg der P100 Amplitude folgt einem logarithmischen Trend (Abb. 21). Für die Amplitude der N200 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontrasten. Die Kontrastzunahme hatte auch keinen systematischen Effekt auf die Amplitudengröße der N200.

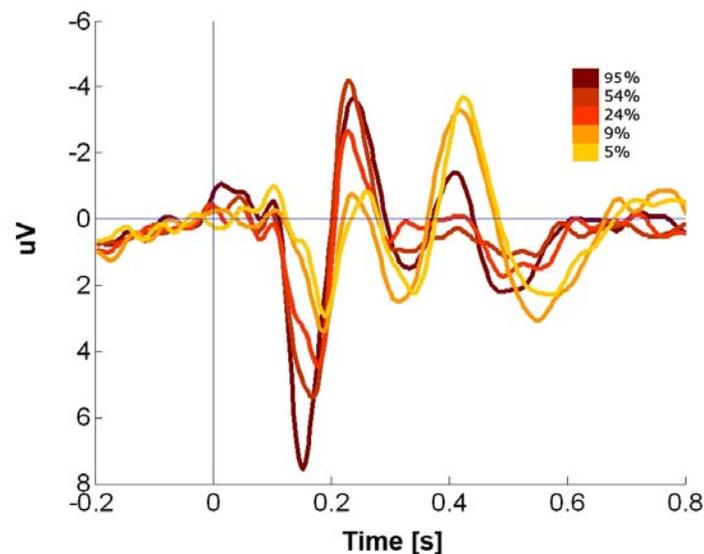


Abbildung 19 - Visuell Evozierte Potentiale in der ROI

Gemittelte VEPs aller Probanden bis 0,8s nach Onset der Kontraststimulation. Die P100 und N200 konnten für alle Kontraste gemessen werden. (5% bis 95% Kontrast - gelb bis braun)

Pb	Amplitude der P100 [uV]				
	5%	9%	24%	54%	95%
1	3.35	4.92	5.99	9.77	14.36
2	4.15	4.79	4.19	6.91	9.14
3	1.15	.91	3.22	2.91	4.99
4	.40	1.48	3.46	2.27	2.51
5	-2.16	2.59	4.00	4.22	4.39
6	.27	2.31	2.84	2.70	5.34
7	4.91	6.37	13.63	10.27	20.53
8	2.13	1.72	3.73	3.05	4.53
9	3.38	3.27	8.93	11.24	14.06
10	6.61	4.14	4.44	6.00	14.16
11	1.03	1.51	3.53	10.95	6.16
12	6.35	8.04	11.06	9.10	9.01
MW	2,632	3,505	5,751	6,615	9,098
SD	0,763	0,635	1,018	1,017	1,592

Tabelle 2 – Amplitude der P1 aller Versuchspersonen bei allen Kontrasten

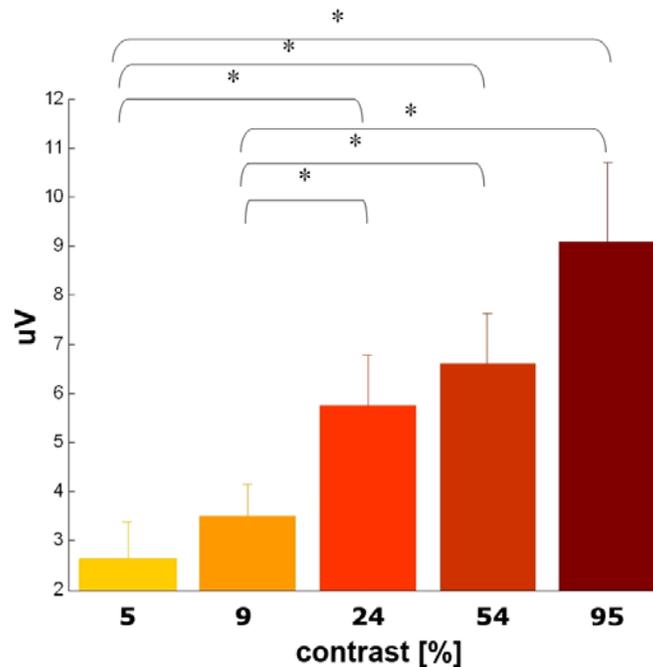


Abbildung 20 – Kontrastvariation der P100

Die Amplitude der P100 nimmt mit dem Kontrast zu. Nach Bonferoni-Korrektur erzielen 6 von 10 Tests signifikante Unterschiede zwischen den Kontrasten. zwei-seitige t-Tests, *p<0.05. Die Balken stellen den SEM dar.

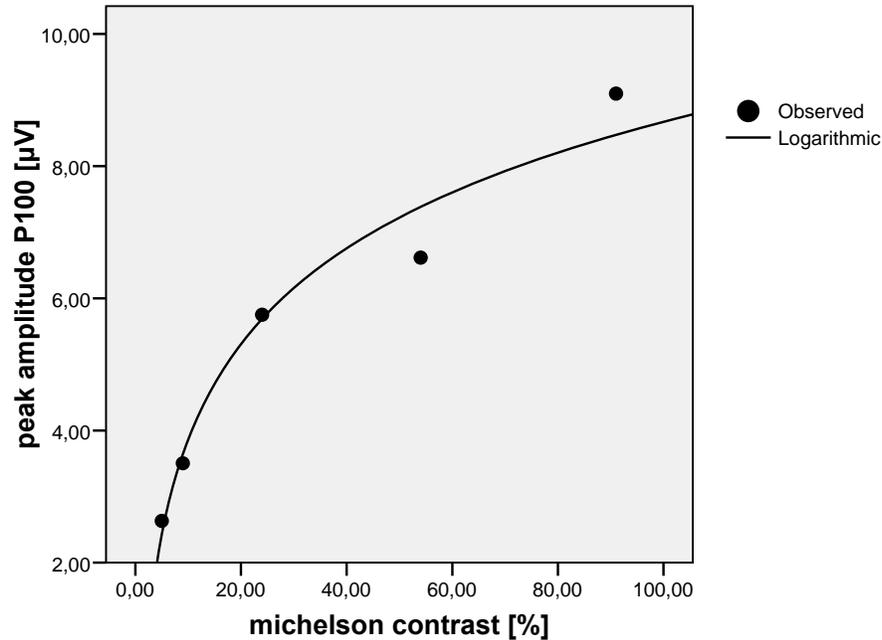


Abbildung 21 – Kontrast abhängige Variation der P100

Die Amplitudenzunahme der P100 folgt einem logarithmischen Trend ($R=0,969$; $F=72,54$, $p=0,003$)

3.1.3 Oszillationen

3.1.3.1 Alpha (7-13Hz)

Die Alpha-Desynchronisation konnte bei allen Versuchspersonen beobachtet werden (Tab. 3). In der Skalp-Verteilung erstreckte sich die Alpha-Desynchronisation über alle Elektroden dorsal und dorsoparietal von Cz wobei die Amplituden-Verringerung über PO3 und PO4 am stärksten ausgeprägt war (Abb. 22). Die obere und untere spektrale Begrenzung sowie die Intensität der niederfrequenten Desynchronisation war bei den einzelnen Versuchspersonen verschieden, änderte sich jedoch während der Stimulationsdauer nicht (Abb. 26). Die ANOVA für unabhängige Stichproben bei Messwiederholung zeigte keinen signifikanten Effekt des Michelson-Kontrastes auf die Alpha-Amplitude ($p=0,221$). In der ROI war die Verringerung der mittleren Alpha-Amplitude beim geringsten Kontrast fast maximal (MW: -25,49%, SD: 3,77%) und änderte sich auch beim höchsten Kontrast nicht signifikant (MW: -27,58 %, SD: 3,89%).

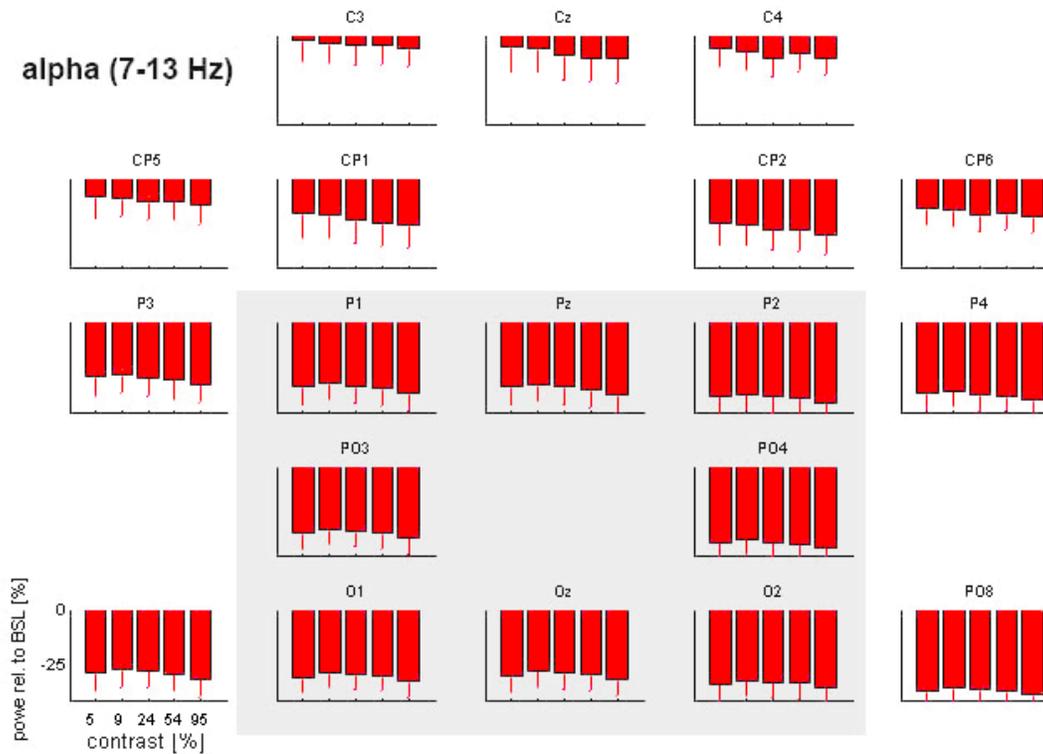


Abbildung 22 – Skalp-Verteilung der Alpha-Desynchronisation

Die Alpha-Desynchronisation erstreckt sich über alle parietalen und okzipito-parietalen Elektroden und hat ihr Maximum über PO3 und PO4. Die Kontraststärke hat keinen signifikanten Effekt auf die Alpha-Desynchronisation. Die Balken stellen den SEM dar.

Pb	Veränderung der Alpha-Amplitude [%]				
	5%	9%	24%	54%	95%
1	-27,52	-27,97	-28,89	-27,38	-27,98
2	6,97	4,06	8,23	2,91	5,95
3	-17,58	-19,60	-24,08	-22,75	-25,77
4	-20,94	-17,96	-19,51	-17,54	-20,27
5	-19,04	-15,82	-15,15	-17,77	-19,31
6	-18,13	-17,46	-19,13	-18,70	-19,56
7	-24,25	-21,22	-19,76	-21,27	-22,58
8	-31,27	-32,77	-32,21	-36,19	-35,24
9	-26,96	-25,91	-24,15	-22,50	-21,38
10	-32,65	-34,80	-35,57	-36,77	-38,33
11	-45,10	-46,53	-47,93	-45,51	-46,07
12	-35,09	-36,40	-36,60	-38,42	-40,58
MW	-25,49	-24,93	-24,845	-25,59	-26,58
STD	3,77	3,68	3,997	3,66	3,89

Tabelle 3 – Prozentuale Veränderung der mittleren Alpha-Amplitude (7-13Hz) in der ROI bei allen Kontrasten und allen Versuchspersonen.

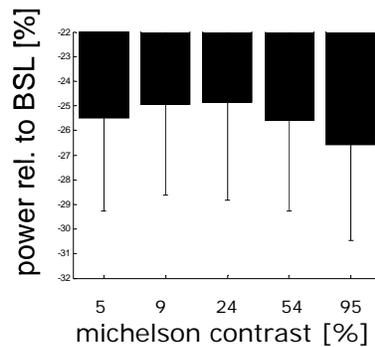


Abbildung 23 – Kontrastvariation der Alpha-Amplitude in der ROI

Die Power im Alpha-Band bleibt nahezu unbeeinflusst vom Kontrast. Die Balken stellen die Standardabweichung dar.

3.1.3.2 Beta (15-25Hz)

Die Veränderung im Beta-Band war der des Alpha-Bandes generell ähnlich und befand sich in allen Elektroden dorsal des Sulcus centralis. In 11 von 12 Versuchspersonen wurde diese Desynchronisation beobachtet, die über die Dauer der Trials bestehen blieb und ihre spektrale Form beibehielt. Die ANOVA für unabhängige Stichproben und Messwiederholung erbrachte keinen signifikanten Effekt des Michelson-Kontrastes auf die Beta-Amplitude ($p=0.514$). In der ROI war die Verringerung der mittleren Beta-Amplitude beim geringsten Kontrast ähnlich groß (MW: -12,30%, SD: 2,89%) wie beim höchsten Kontrast (MW: -11,83%, SD: 2,09%).

Proband	Veränderung der Beta-Amplitude [%]				
	5%	9%	24%	54%	95%
1	-4.16	-7.91	-6.81	-6.42	-6.26
2	-4.80	-5.75	-6.48	-6.32	-6.66
3	-14.67	-11.89	-9.49	-9.89	-10.58
4	.98	-2.30	-4.61	-3.77	-5.07
5	.72	2.24	.85	2.39	.12
6	-2.41	-4.00	-3.88	-4.75	-5.12
7	-17.41	-14.79	-14.47	-14.83	-16.53
8	-23.56	-22.60	-20.84	-21.23	-20.88
9	-16.86	-17.67	-14.38	-13.54	-12.42
10	-15.51	-17.75	-15.10	-16.07	-18.01
11	-28.32	-24.74	-23.24	-20.22	-19.51
12	-21.59	-17.33	-18.99	-20.12	-20.97
MW	-12,30	-12,04	-11,45	-11,23	-11,83
SD	2,89	2,45	2,17	2,19	2,09

Tabelle 4 – Prozentuale Veränderung der Beta-Amplitude (15-25Hz) in der ROI bei allen Kontrasten und allen Versuchspersonen.

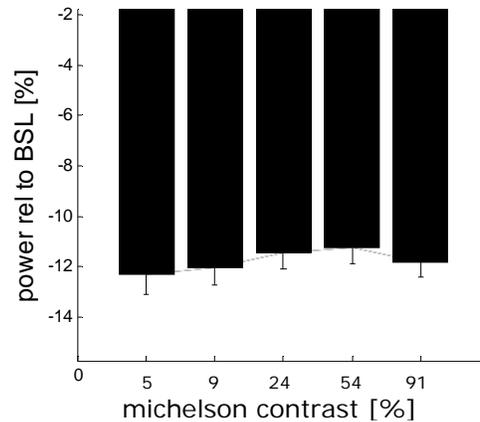


Abbildung 24 – Kontrastvariation der Beta-Amplitude in der ROI

Die Power im Beta-Band bleibt nahezu unbeeinflusst vom Kontrast. Die Balken stellen den Standardfehler des Mittelwertes dar.

3.1.3.3 Gamma (35-70Hz)

Spektrale Form

Im Vergleich zwischen Ruhe und maximalem Kontrast zeigte sich in 11 von 12 Versuchspersonen ein relativer Anstieg des Gamma-Bandes mit einer sichtbaren oberen und unteren spektralen Begrenzung. Zwei Probanden wiesen eine Erhöhung aller Frequenzen $>25\text{Hz}$ auf ohne dass ein klarer Gamma-, 'peak' gefunden wurde. Bei einer Versuchsperson konnte kein Gamma-Band Anstieg zwischen 0% und 95% Michelson-Kontrast gefunden werden. Die spektrale Begrenzung und Bandbreite der Gamma-Band-Antwort war bei den einzelnen Probanden sehr verschieden und erstreckte sich von 25-85Hz. Bei einzelnen Probanden zeigte die Gamma-Band-Antwort eine höherfrequente Komponente zu Trial-Beginn, die nach ca. 500ms in eine lang anhaltende Antwort von konstanter spektraler Form und Intensität überging. Die Ergebnisse der einzelnen Versuchspersonen in der Zeit-Frequenzdarstellung sind in Abb. 26 dargestellt.

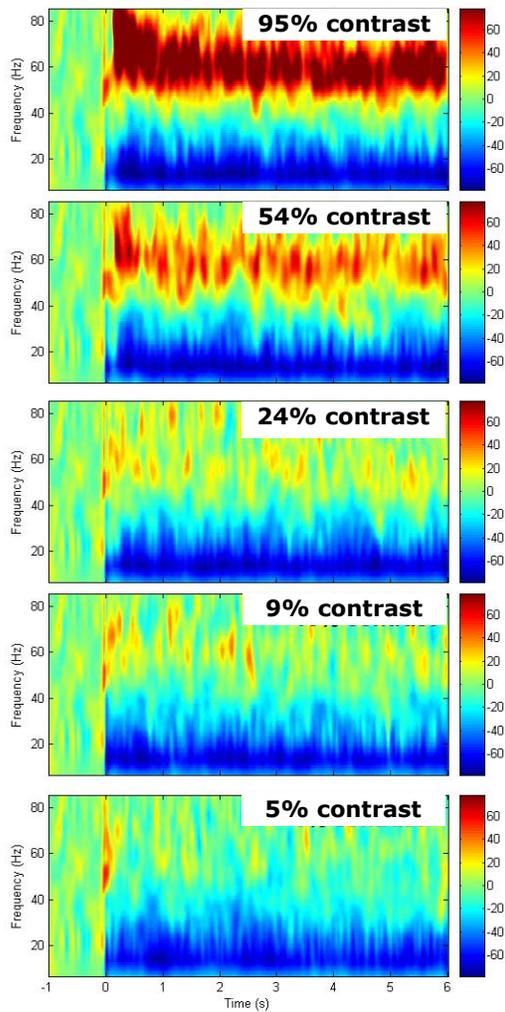
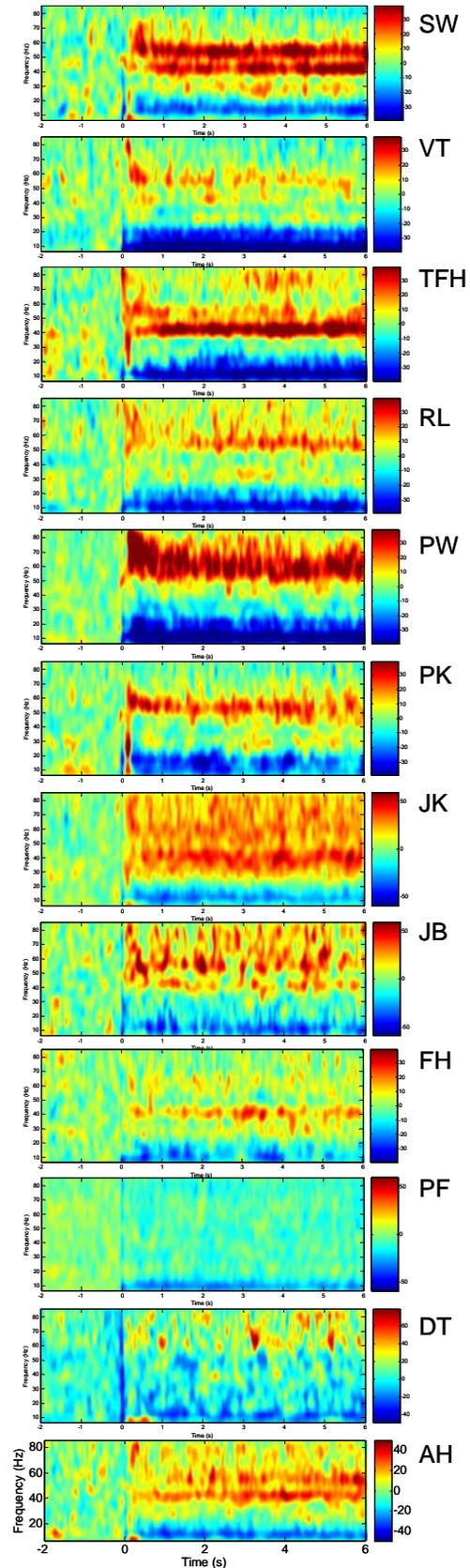


Abbildung 25 (oben) – Kontrastvariierte Zeit-Frequenz-Muster

In den Zeit-Frequenz-Grafiken (-2 bis 0s Ruhe, 0 bis 6s Stimulation) einer Versuchsperson zeigt sich der typische Schwelleneffekt. Beim 54%igen Kontrast tritt die GBA aus dem Rauschen heraus und wird gut sichtbar, während die oszillatorischen Antworten bei niedrigen Kontrasten sehr ähnlich sind.

Abbildung 26 (rechts) – Zeit-Frequenz-Muster aller Versuchspersonen

Bei allen Versuchspersonen ist bei Stimulation eine relative Abnahme der niederen Frequenzen (<20Hz) sichtbar. Bei 11 von 12 Probanden ist zudem eine Zunahme im Frequenzband >25Hz zu beobachten. Die spektrale Zusammensetzung und Intensität der GBA sind individuell sehr verschieden. Elektrode PO3 bei 95%igen Kontrast (-2 bis 0s Ruhe, 0 bis 6s Stimulation). Die Skalierung variiert.



Topographie

Der Anstieg der Gamma-Band-Amplitude wurde über allen okzipitalen Elektroden dorsal der zentroparietalen Elektroden beobachtet und hatte sein Maximum in den Elektroden PO3 und PO4. Über frontalen und zentralen Arealen, die nicht an der visuellen Reizverarbeitung beteiligt sind wurde keine bzw. nur eine geringe Amplitudenveränderung registriert (Abb. 27A).

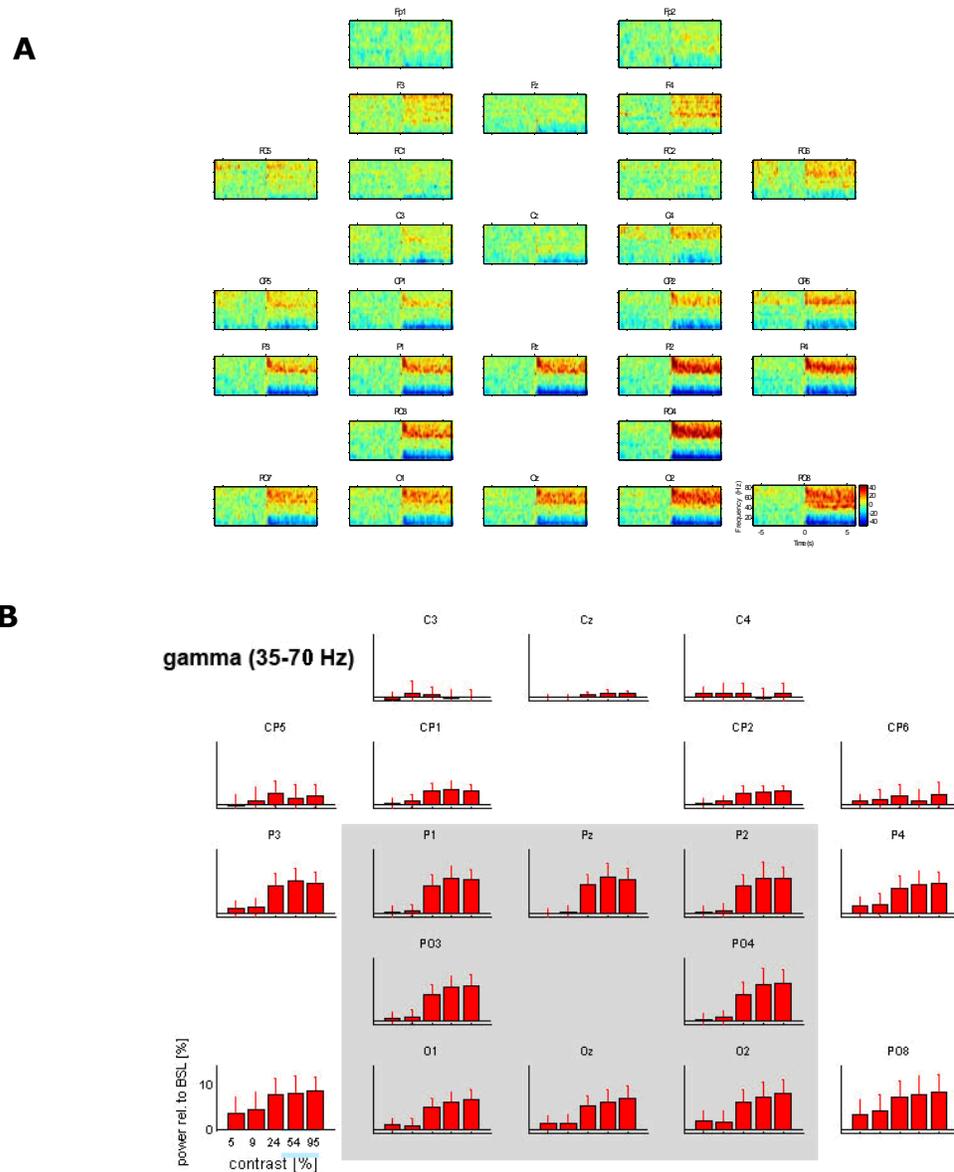


Abbildung 27 – Skalp-Verteilung der GBA

A Die GBA erstreckt sich über alle parieto- und okzipito-parietalen Elektroden und hat ihr Maximum über PO3 und PO4. **B** In diesen Elektroden zeigt sich relative Zunahme der GBA (MW über alle Probanden) als Funktion des Kontrastes.

Kontrastvariation

Ein Anstieg der GBA mit steigendem Kontrast wurde bei 10 von 12 Versuchspersonen beobachtet, wobei die Einzelpersonen oft eine CRF mit Schwellencharakter zeigten (siehe z.B. Abb. 25). Die GBA tritt also bei mittleren Kontrasten schwellenartig aus dem Rauschen heraus und wird gut sichtbar. Das Spektrum der Quantifizierung von 35-70Hz erfasste bei den Versuchspersonen jeweils einen unterschiedlich großen Teil der GBA was dazu führte, dass bei einem Teil der Versuchspersonen eine relative Abnahme der GBA bei Stimulation im Vergleich zu Ruhe gemessen wurde (Tabelle 4). Der Teil der GBA, der im Quantifizierungsspektrum liegt, stieg jedoch bei fast allen Probanden kontrastweise an und der Effekt ist unbeeinflusst vom Quantifizierungsproblem bei individuell unterschiedlichen GBA.

In der statistischen Analyse zeigte eine ANOVA für unabhängige Stichproben und Messwiederholung einen signifikanten Effekt des Michelson-Kontrastes auf die GBA ($p < 0.001$). Die post-hoc Bonferoni-Korrektur war in 6 von 10 möglichen Vergleichen signifikant (Abb. 28)

Proband	Veränderung der Gamma-Amplitude [%]				
	5%	9%	24%	54%	95%
1	12.2222	7.9920	19.5424	18.3112	14.1505
2	10.8420	11.4105	17.5209	9.1116	13.3494
3	.8653	-2.0919	-.5651	-1.1503	-1.0230
4	-.7135	-1.9149	.9463	2.6923	5.4683
5	16.2542	22.1856	21.3913	27.9889	24.6632
6	7.7254	4.4890	7.2270	8.7813	8.4620
7	-2.7583	-2.8436	.5365	5.1229	3.5189
8	-7.3617	-7.8285	-6.7158	-4.6897	-5.0711
9	-.5608	-1.5648	5.9840	11.4218	12.4497
10	-2.9461	-2.4139	8.7412	14.3704	13.5076
11	-8.8434	-7.6498	-5.0321	-2.7345	-1.9847
12	-1.9244	1.0475	2.8921	5.0508	9.9790
MW	1,9	1,735	6,039	7,856	8,122
SD	2,305	2,486	2,688	2,704	2,426

Tabelle 4 – Prozentuale Veränderung der GBA (35-70Hz) in der ROI bei allen Kontrasten und allen Versuchspersonen.

In der ROI wurde bei maximaler Kontraststimulation eine mittlere Steigerung der Gamma-Power (35-70Hz) von 8,122 % (SD = 2,426%) erreicht gegenüber einer mittleren Steigerung von 1,9% (SD=2,305%, $p < 0.05$) beim niedrigsten Kontrast (Tabelle 4). Der Zusammenhang zwischen Kontrast und GBA kann am besten durch ein logarithmisches Modell erklärt werden ($R^2=0.934$, $F=42,3061$, $p=0,007$) während eine einfache lineare Regression nicht signifikant wird ($R^2=0,76$, $F=9,862$, $p=0.52$) (Abb. 29).

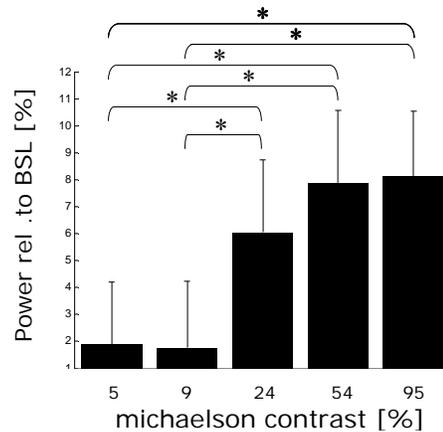


Abbildung 28 – Kontrastvariation der GBA in der ROI.

Relative Zunahme der GBA (MW über alle Probanden) als eine Funktion des Kontrastes. Nach Bonferoni-Korrektur ($p=0,05$) sind 6 von 10 möglichen Vergleichen signifikant verschieden. Die Balken stellen den SEM dar. Die GBA nimmt kontrastweise zu. Die ANOVA ergibt einen signifikanten Effekt des Kontrastes auf die GBA ($p < 0.001$).

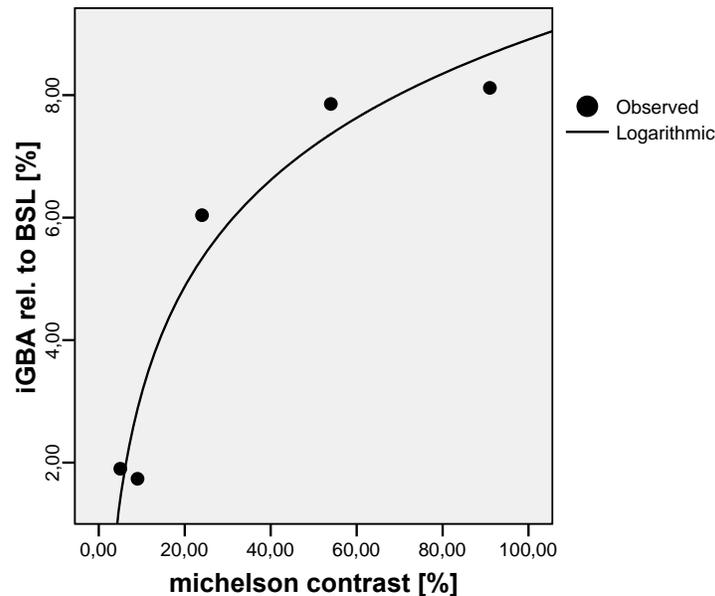


Abbildung 29 – logarithmische Kontrastvariation der GBA.

Die CRF der GBA kann am besten durch ein logarithmisches Modell beschrieben werden ($R^2=0.934$, $F=42,3061$, $p=0,007$).

3.1.4 Hämodynamische Antwort (HDA)

Als Kenngröße für die HDA wurden die Konzentrationsänderungen des deoxy-Hb und oxy-Hb untersucht. Für beide Messparameter wurde zunächst die Topographie der kontrastabhängigen HDA ermittelt. In einer festgelegten ROI wurden daraufhin die mittleren Zeitverläufe berechnet. Die weitere statistische Analyse bezog sich auf diese gemittelten Daten. Aufgrund physiologischer Überlegungen und Erfahrungen der Gruppe sind stimuluskorrelierte Konzentrationsabfälle des deoxy-Hb der verlässlichere Indikator einer Zunahme des rCBF, während oxy-Hb-Änderungen stärker durch extrazerebrale, systemische Änderungen der Hämodynamik kontaminiert sind (Boden et al., 2007). Auch korrelieren Veränderungen von [deoxy-Hb] invers mit dem BOLD-Kontrast der fMRT und erlauben es daher die Ergebnisse in den Kontext der vaskulären Bildgebung einzuordnen (Kleinschmidt et al., 1996). Eine Abnahme von [deoxy-Hb] kann als Indikator für eine höhere Blutflussgeschwindigkeit interpretiert werden, da es bei dieser durch Sauerstoffmetabolismus zu einem stärkeren Auswaschen von deoxy-Hb im Messvolumen kommt.

Topografie

Die stimuluskorrelierten Konzentrationsänderungen für alle 14 Messvolumina sind für deoxy-Hb in Abb. 31 für oxy-Hb in Abb. 30 dargestellt. Ein Abfall des [deoxy-Hb] und ein Anstieg des [oxy-Hb] entsprechen einer Zunahme des rCBF und damit einer kortikalen ‚Aktivierung‘ wie sie in den vaskulär basierten bildgebenden Verfahren beschrieben wird. Die 14 NIRS-Volumina decken ein okzipitales ca. 10x10cm großes Areal ab. Innerhalb dieser Region zeigt sich, dass die kaudalen Messvolumina eine höhere hämodynamische Antwort für hohe Kontraste aufweisen. In den kranialen Messvolumina bleibt dieser Effekt aus. Die Werte resultieren aus den beta-Werten die aus dem GLM berechnet wurden. Die höchsten t-Werte wurden für die Messvolumina L2bD und L1bD gesehen die zu einer okzipito-kaudalen ROI zusammengefasst wurden. Diese ROI ist mit V1 kolokalisiert und grenzt direkt an die Elektroden PO3, PO4, O1, Oz und O2 an.

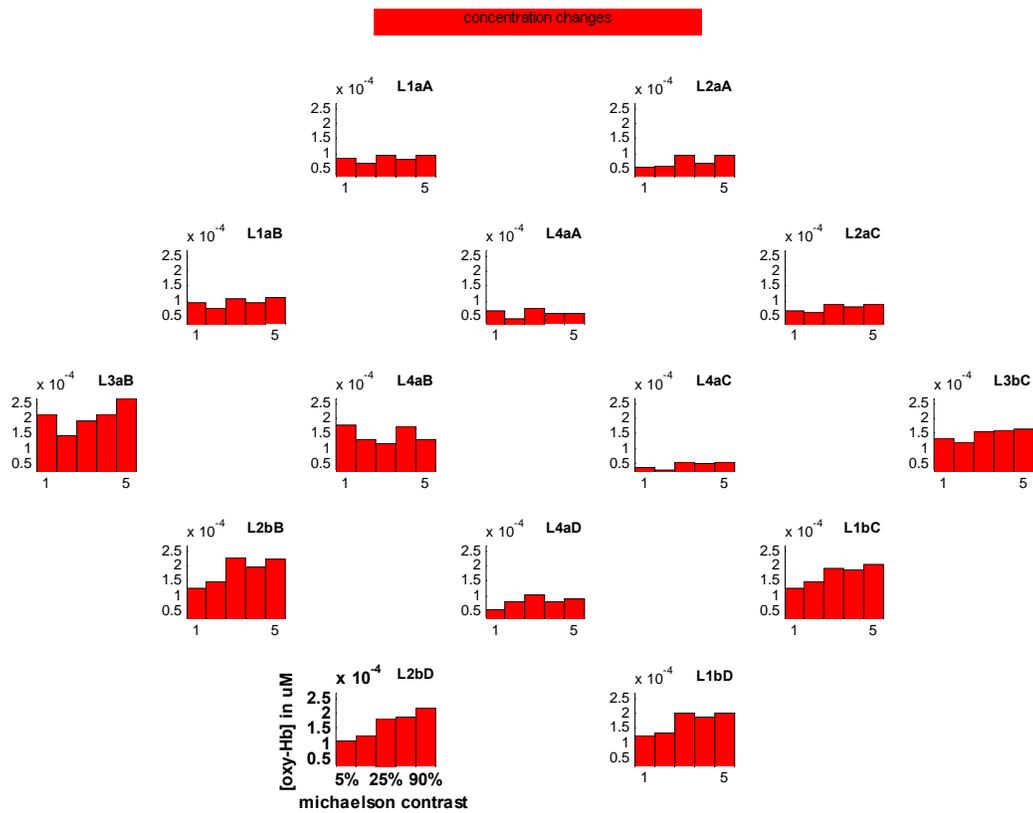


Abbildung 30 – Skalp-Verteilung der kontrastweisen Konzentrationsänderung von oxy-Hb.
 Konzentration von oxy-Hb (MW über alle Probanden) als eine Funktion des Kontrastes. Die 14 Messvolumina der NIRS sind angeordnet. Vom schwächsten bis zum stärksten Kontrast nimmt die Durchblutung insbesondere in den okzipito-kaudalen Messvolumina zu (L2bD, L1bD).

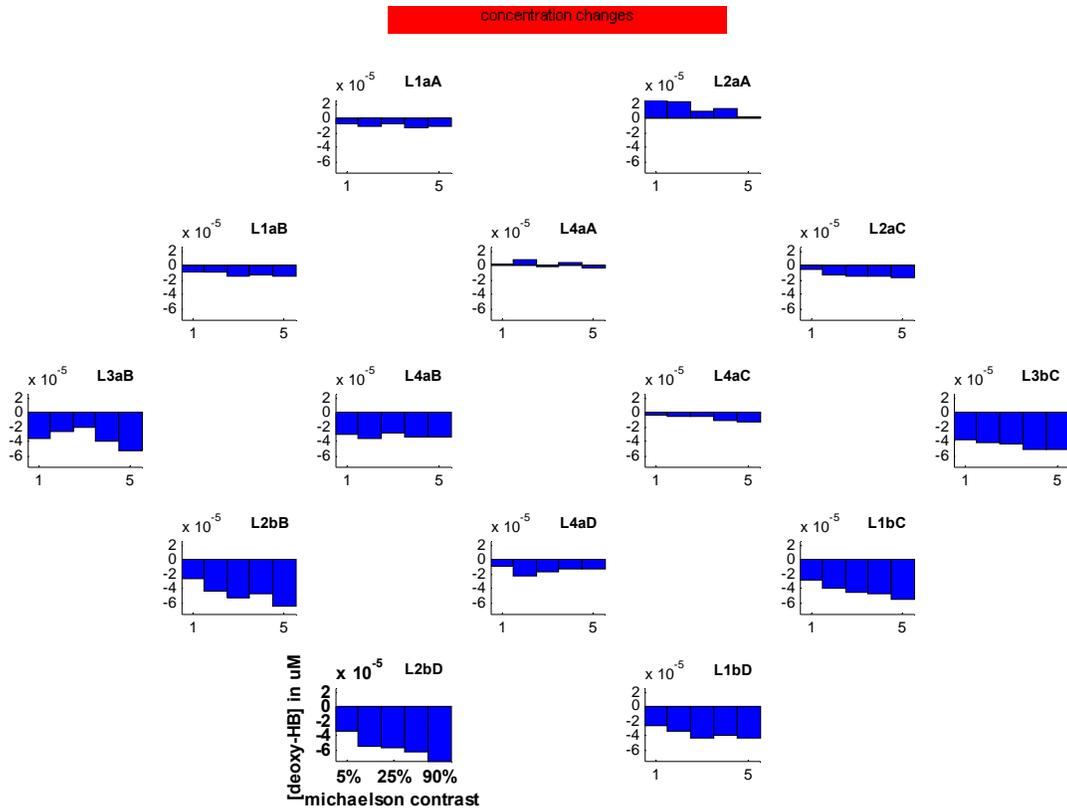


Abbildung 31 – Skalp-Verteilung der kontrastweisen Konzentrationsänderung von deoxy-Hb. Konzentration von deoxy-Hb (MW über alle Probanden) als eine Funktion des Kontrastes. Die 14 Messvolumina der NIRS sind angeordnet. Vom schwächsten bis zum stärksten Kontrast nimmt die Durchblutung insbesondere in den in okzipito-kaudalen Messvolumina zu.

Zeitverlauf

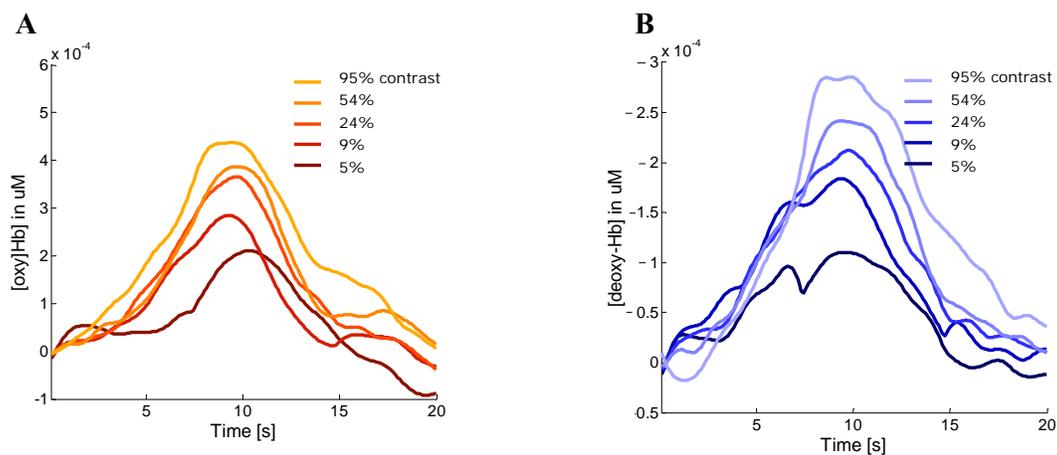


Abbildung 32 - Hämodynamischen Antwort auf Kontraststimulation in der ROI

Die Ausprägung der hämodynamischen Antwort ändert sich deutlich mit dem Kontrast. Die Zeitverläufe zeigen die typische Dynamik der HDA für oxy-Hb (A) und deoxy-Hb (B). Die Skalierung für [deoxy-Hb] wurde invertiert um eine bessere Vergleichbarkeit mit der elektrophysiologischen Antwort zu ermöglichen.

Kontrastvariation

Unsere Hypothese war, dass mit zunehmendem Kontrast die Gamma-Aktivität steigt und es gleichzeitig zu einer Zunahme der Amplitude der vaskulären Antwort kommt. Für deoxy-Hb ergab sich bei 12 von 13 Probanden eine parametrische Abhängigkeit der Antwortgröße vom Kontrast (Tabelle 5).

Die ANOVA für unabhängige Stichproben und Messwiederholung zeigte einen signifikanten Effekt des Michelson-Kontrastes auf die Konzentration von deoxy-Hb ($p < 0.001$). Die post-hoc Bonferoni-Korrektur war in 5 von 10 möglichen Vergleichen signifikant (Abb. 33).

Bei Stimulation mit dem stärksten Kontrast verringerte sich die Konzentration von deoxy-Hb in der ROI um $0,243 \mu\text{mol/L}$ (SD: $0,1499 \mu\text{mol/L}$). Beim niedrigsten Kontrast verringerte sie sich nur um $0,12 \mu\text{mol/L}$ (SD: $0,0936$) (Tabelle 5). Der Zusammenhang zwischen Kontrast und [deoxy-Hb] kann am ehesten durch ein logarithmisches Modell erklärt werden ($R^2=0.958$, $F=67,66$, $p=0,004$). Wie bei der GBA zeigt die sich keine lineare Abhängigkeit von [deoxy-Hb] und Kontrast ($R^2=0,747$, $F=8,868$, $p=0.59$) (Abb. 34).

Proband	Δ concentration deoxy-Hb [$\mu\text{mol/L}$]				
	5%	9%	24%	54%	95%
1	-0,19	-0,21	-0,25	-0,25	-0,244
2	-0,080	-0,0795	-0,14	-0,13	-0,139
3	-0,11	-0,0879	-0,11	-0,12	-0,131
4	-0,29	-0,37	-0,27	-0,4	-0,408
5	-0,0707	-0,17	-0,2	-0,19	-0,304
6	-0,2	-0,21	-0,23	-0,2	-0,228
7	-0,0327	-0,0584	-0,0853	-0,0543	-0,0658
8	0,0800	-0,0835	-0,14	-0,15	-0,194
9	-0,0422	-0,12	-0,17	-0,18	-0,176
10	-0,11	-0,15	-0,15	-0,19	-0,214
11	-0,31	-0,38	-0,61	-0,65	-0,668
12	-0,0735	-0,1	-0,25	-0,31	-0,277
13	-0,0982	-0,0936	-0,12	-0,1	-0,115
MW	-0,12	-0,16	-0,21	-0,22	-0,243
SD	0,0936	0,1012	0,1296	0,1505	0,1499

Tabelle 5 – Kontrastweise Veränderung von Δ [deoxy-Hb] in allen Probanden.

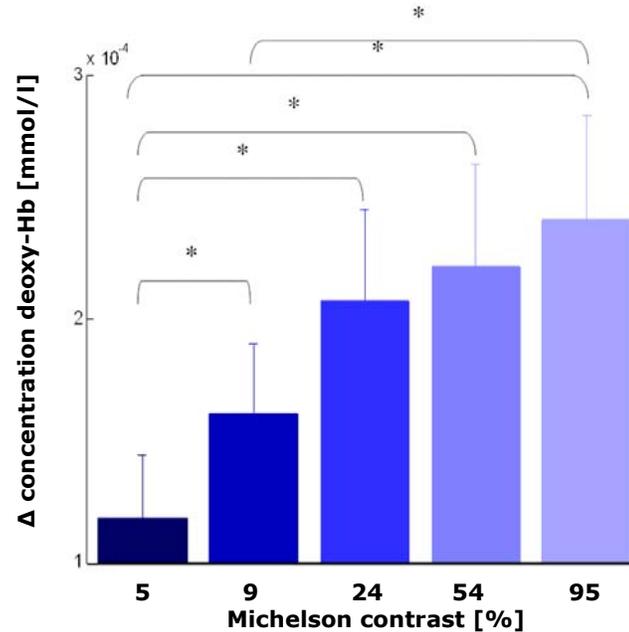


Abbildung 33 – Kontrastvariation von [deoxy-Hb] in der ROI.

Konzentration von deoxy-Hb (MW über alle Probanden) als eine Funktion des Kontrastes. Nach Bonferoni-Korrektur sind 5 von 10 möglichen Vergleichen signifikant verschieden. Die Balken stellen den SEM dar. Die Konzentrationsveränderung nimmt kontrastweise zu. Die ANOVA zeigt einen signifikanten Effekt des Kontrastes auf die Konzentration von deoxy-Hb ($p < 0.001$).

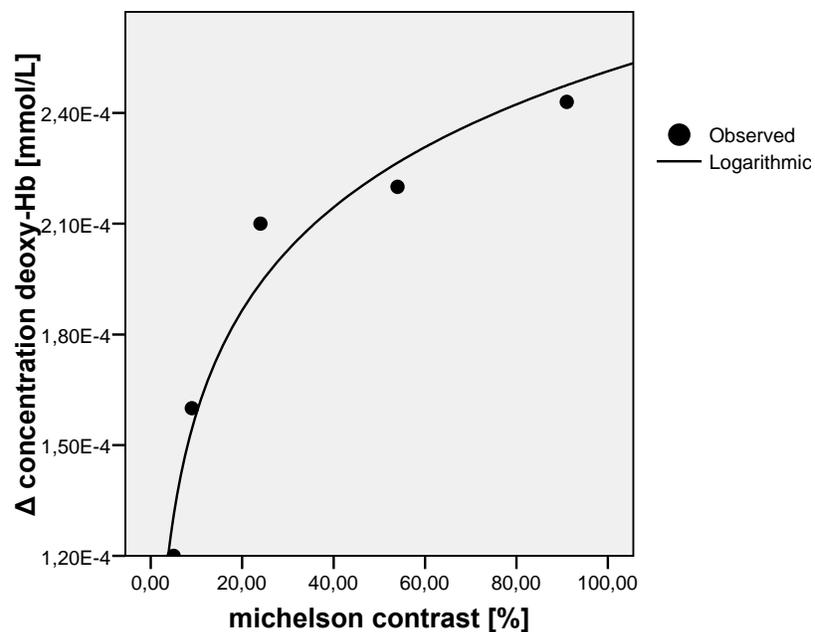


Abbildung 34 – Logarithmische Kontrastvariation von [deoxy-Hb].

Die CRF der Konzentration von deoxy-Hb (MW über alle Probanden) kann am besten durch ein logarithmisches Modell beschrieben werden ($R^2=0.953$, $F=60,291$, $p=0,004$).

3.1.5 Kopplung von GBA und HDA

Die GBA ist im Gegensatz zu den restlichen Frequenzbändern systematisch mit dem Kontrast variiert. Zudem weist sie genau wie die HDA eine logarithmische Abhängigkeit vom Michelson-Kontrast auf (Abb. 29 und 34). Der direkte Zusammenhang zwischen GBA und HDA kann zudem am besten durch eine lineare Funktion beschrieben werden (Abb. 35).

Zusammenfassend lässt sich also eine logarithmische Zunahme der neuronalen Aktivität und hämodynamischen Antwort mit steigendem Kontrast feststellen. Neuronale Aktivität und hämodynamische Antwort stehen dabei in einem engen linearen Zusammenhang.

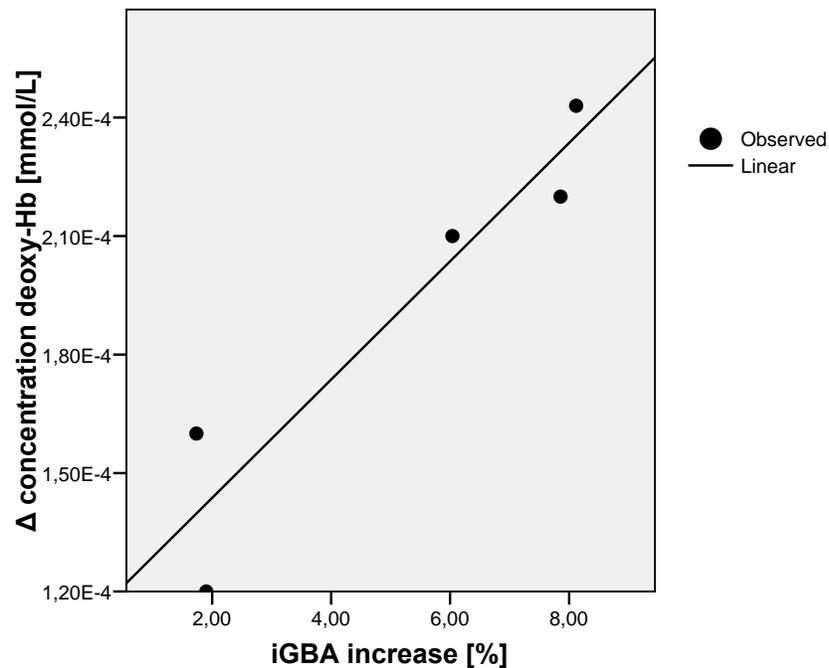


Abbildung 35 – Lineare Korrelation zwischen GBA und Abnahme von [deoxy-Hb].

Beide Parameter (MW über alle Probanden) weisen eine starke lineare Abhängigkeit auf ($R^2=0,886$, $F=22,788$, $p=0.017$).

3.2 Internale Variation

Es wurde gezeigt, dass GBA und vaskuläre Antwort gekoppelt sind, wenn sie durch externe Stimulusparameter, hier die parametrische Änderung des visuellen Kontrastes, moduliert werden. In einer invasiven Studie an Primaten wurde gezeigt, dass auch interne Parameter wie die Aufmerksamkeit des Versuchstieres die Amplitude des Gamma-Bandes beeinflussen. Da in unserem Experiment die Reaktion nicht auf die Varianz des Stimuluskontrastes, sondern auf den Geschwindigkeitswechsel gefordert war, konnten wir anhand der gemessenen Reaktionszeiten den Parameter der Aufmerksamkeit separat untersuchen. Wir analysierten dazu in der EEG und der NIRS die Modulierung der GBA bei verschiedenen Reaktionszeiten. Unsere Annahme war, dass eine längere Reaktionszeit bei gleichem Kontrast eine geringere Aufmerksamkeit anzeigt. Eine Gruppierung der Geschwindigkeitswechsel bezüglich schneller, mittlerer und langsamer Reaktionszeiten sollte also bei gleichem Kontrast die Untersuchung des Einflusses des ‚internen‘ Parameters Aufmerksamkeit erlauben.

Alle behavioralen Daten, welche in Reaktion auf Geschwindigkeitswechsel erfolgten, wurden entsprechend der Reaktionszeit gruppiert (durchschnittliche RTs: schnell: 395.9ms; mittel: 492.4ms; langsam: 611.1ms). Um mögliche Fehler durch eine hohe Error-Rate gering zu halten, wurde die Analyse für den höchsten Michelson-Kontrast (c5, 95%) durchgeführt. Der Ansatz basiert auf der Beobachtung dass die Variabilität der behavioralen Reaktionen nicht nur auf unterschiedliche Stimuli und Aufgabeneigenschaften, sondern ebenfalls auf den unmittelbaren internen Zustand zurückzuführen ist (Arieli et al., 1996).

3.2.1 Prädiktion der Reaktionszeit durch die GBA

Betrachtet man die GBA in der okzipitalen ROI während der Geschwindigkeitswechsel, unterscheiden sich die Zeitverläufe im Mittel über die Probanden in der Tat deutlich. Trials mit schnellen, mittleren und langsamen Reaktionszeiten wiesen bereits vor den Geschwindigkeitswechseln und bei konstantem Kontrast unterschiedliche Gammaband-Amplituden auf (Abb. 36). Da diese Differenzierung bereits vor dem nicht prädizierbaren Geschwindigkeitswechsel auftritt, bestätigt sich, dass stimulusunabhängige interne Parameter die GBA modulieren. Die okzipitalen TFRs über das ganze Frequenzspektrum als auch die Zeitverläufe der gemittelten GBA (35-70Hz) zeigen, dass die Reaktionszeit sich umgekehrt zur GBA vor dem Geschwindigkeitswechsel verhält.

Nun wurde die GBA im Zeitfenster von 200-100ms vor den Geschwindigkeitswechseln gemittelt. Hier wurde deutlich, dass schnellen Reaktionen eine stärkere GBA vorausging als mittleren und langsamen Reaktionen. Gepaarte t-Tests zeigen einen signifikanten Unterschied

der GBA zwischen schnellen und langsamen Trial-Fractionen. ($t[11] = 2.871, p = 0.015$). Im selben Zeitfenster zeigen Amplituden der niederen Frequenzbänder keine signifikanten Unterschiede für schnelle, mittlere und langsame Reaktionen (theta: $t[11] = 0.409, p = 0.691$; alpha: $t[11] = 0.204, P = 0.842$; beta: $t[11] = 1.736, P = 0.11$) (Abb. 37).

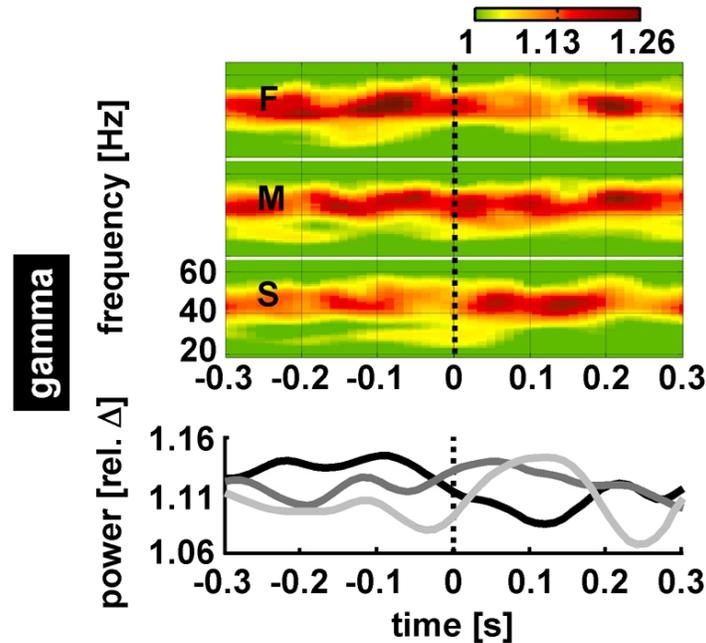


Abbildung 36 – Gamma Synchronisation vor Geschwindigkeitswechseln.

Oben: Zeit-Frequenz-Muster der GBA für die Trials mit schnellen, mittleren und langsamen Reaktionszeiten. Zeitfenster: -0.3s bis 0.3s nach Geschwindigkeitswechsel. Die GBA kurz vor dem Geschwindigkeitswechsel prädiziert die Reaktionszeit am besten. Unten: Zeitverläufe der GBA über die Frequenzen 35-70Hz gemittelt.

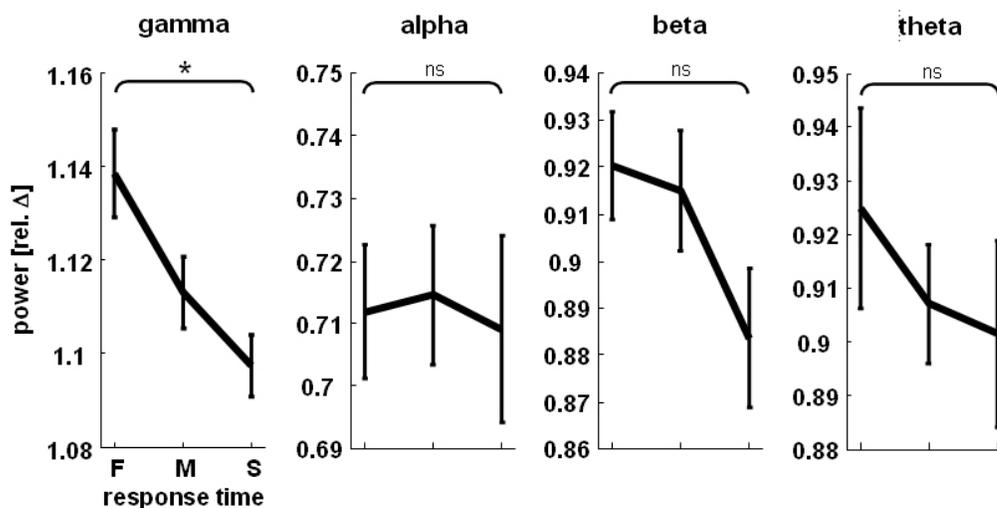


Abbildung 37 – Trial-Fractionen in verschiedenen Frequenzbändern

Gemittelte Frequenzamplituden von 200-100ms vor einem Geschwindigkeitswechsel für Trials mit schnellen(f), mittleren(m) und langsamen(s) Reaktionszeiten. Es zeigt sich eine deutliche Verringerung der GBA mit zunehmender Reaktionszeit. Die Balken stellen den SEM dar. Die niedrigen Frequenzbänder weisen keine

signifikanten Unterschiede zwischen der schnellen und langsamen Trialfraktionen auf (theta: $t[11] = 0.409$, $p = 0.691$; alpha: $t[11] = 0.204$, $p = 0.842$; beta: $t[11] = 1.736$, $p = 0.11$).

3.2.2 Prädiktion der Reaktionszeit durch die hämodynamische Antwort

Die unterschiedliche Power der GBA war eng an die hämodynamische Antwort gekoppelt (gepoolte Daten aus den NIRS-Messpositionen neben den Elektroden O1 und O2; Abb. 38A). Für schnelle Reaktionszeiten wurde ein stärkerer Anstieg der Blutoxygenierung registriert als für langsame Reaktionen (HbO $t[11] = 2.712$, $p = 0.02$; HbR $t[11] = -2.935$, $p = 130.01$; Abb. 38 B und C).

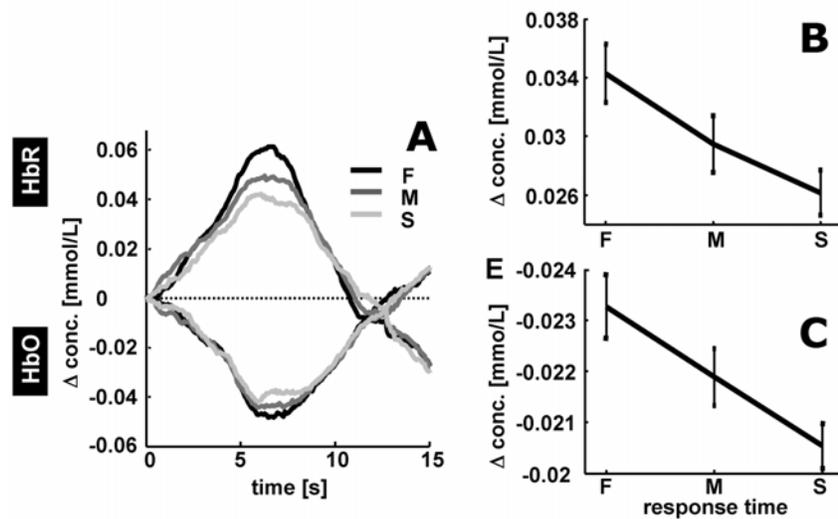


Abbildung 38 – Trialfraktionen der hämodynamischen Antwort

A Gemittelte hämodynamische Antwort über alle Probanden für schnelle(f), mittlere(m) und langsame(s) Trials in der okzipitalen ROI (gepoolte Daten aus den Nirs-Optoden neben den Elektroden O1 und O2). B Konzentrationsänderung des Oxyhämoglobins. C bzw. Deoxyhämoglobins für schnelle, mittlere und langsame Trials. Die Skalierung für Deoxyämoglobin (HbR) ist invertiert.

3.2.3 Topografie der Messmodalitäten

Die Topografie der Gamma-Band Veränderungen zeigt, dass sich die elektrophysiologische Antwort nach weiter hochparietal ausdehnt. Das in der NIRS gemessene Areal erfasst nur die okzipitalen Areale (Abb. 39A-C).

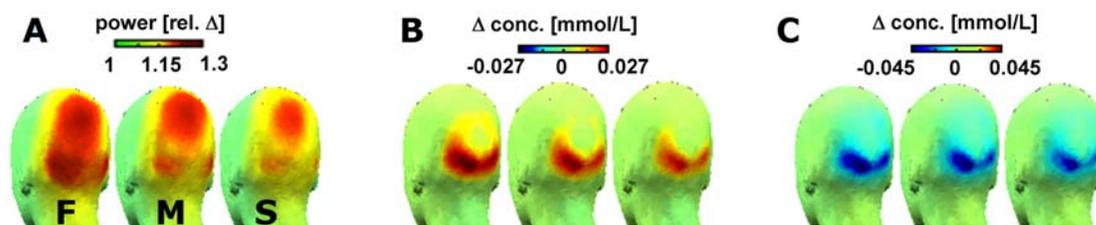


Abbildung 39 – Topografie der GBA (A) des Oxyhämoglobins (B) und des Deoxyhämoglobins (C) für schnelle(f), mittlere(m) und langsame(s) Trials.

4 Diskussion

Die Synchronisation neuronaler Signalübertragung im Gamma-Frequenzband ist ein mutmaßlicher Mechanismus zur Verarbeitung komplexer Stimuli. Dabei wird im Modell des ‚feature-bindings‘ davon ausgegangen, dass synchronisierte Neuronenverbände verschiedene Merkmale eines komplexen Stimulus zusammenfassen und zur effizienten Integration im Rahmen eines Perzeptes führen (Engel et al., 2001). Der Gamma-Synchronisation kommt so eine Schlüsselrolle bei der hocheffizienten Generation und Integration von Perzepten zu. Für die meisten höheren kognitiven Prozesse ist diese Fähigkeit des menschlichen Gehirns zur schnellen Integration unablässig. Durch die Messungen am visuellen Kortex des Menschen unterstützt unsere Arbeit zwei wichtige Hypothesen, welche die Bedeutung von Gamma-Band Oszillationen für die nichtinvasive Bildgebung weiter unterstreichen.

- (1) Die GBA im visuellen Kortex des Menschen nimmt bei einer parametrischen Zunahme des Stimuluskontrastes zu (Siegel et al., 2007). Über diese „externe“ Modulation hinaus konnte gezeigt werden, dass die vor einem aufgabenbezogenen Reiz (Geschwindigkeitswechsel) gemessene GBA die Reaktionszeit auf diesen Reiz mitbestimmt. Damit liefern unsere Daten zusätzlich Evidenz für die Abhängigkeit der GBA vom internen, mentalen Zustand. Die GBA kann also als Vermittler zwischen internen und externen Faktoren betrachtet werden, welche beide Einfluss auf die Variabilität der Reaktionsgeschwindigkeit nehmen.
- (2) Die Arbeit belegt weiterhin, dass die GBA im menschlichen Gehirn eng an die vaskuläre Antwort gekoppelt ist. Die Änderung der GBA in Reaktion auf Stimulusänderungen spiegelt sich in hämodynamischen Veränderungen wider. Das gilt auch für Änderungen der GBA, die in Abhängigkeit des Reaktionsgeschwindigkeit-prädizierenden internen Zustandes beeinflusst werden. Die gezeigte enge Kopplung zwischen der elektrophysiologischen und vaskulären Antwort und den behavioralen Ergebnissen ist wichtig für die Bildgebung kognitiver Prozesse beim Menschen.

4.1 VEP und HDA bei Kontrastwechsel

Die vorliegende Arbeit fokussiert auf die Änderungen der GBA bei interner und externer Modulation. Dabei ist bezüglich des Kontrastes (extern) wichtig, dass die GBA über den gesamten Stimulationszeitraum moduliert wurde. Es handelt sich also um eine ‚tonische‘ elektrophysiologische Antwort. Wir analysierten zusätzlich die phasische Antwort auf den Wechsel des Kontrastes und der Geschwindigkeitswechsel, was im visuellen System dem

VEP entspricht. Der stärkste Effekt des Kontrastes auf die P100 war in den okzipitalen Elektroden zu beobachten. Diese Ergebnisse stimmen überein mit vorangegangenen Studien zur Kontrastvariation des VEP bei bewegtem (Bach and Ullrich, 1994; Bach and Ullrich, 1997; Gopfert et al., 1998; Kubova et al., 1995) und unbewegtem (Schadow et al., 2007; Vassilev et al., 1994) Stimulus. Die gemessenen VEPs zeigen die charakteristische Skalp-Verteilung und Kontrastvariation der P100. Die P100 im VEP zeigte ähnlich wie die vaskuläre Antwort eine logarithmische Abhängigkeit vom Kontrast. Die N200 als elektrophysiologisches Korrelat der Bewegungsverarbeitung (Niedeggen and Wist, 1999) zeigte hingegen eine geringere Amplitude und variiert nicht signifikant mit dem Kontrast. In einer Studie mit statischen Stimuli wurde diese Kovarianz beider Messparameter (VEP und HDA) bereits beobachtet (Rovati et al., 2007). Aufgrund der Länge der Trials von 7 Sekunden ist es jedoch schwer vorstellbar, dass dieses frühe und kurze elektrophysiologische Ereignis den O₂-Bedarf und somit die vaskuläre Antwort über den ganzen Stimulationszeitraum maßgeblich beeinflusst. Aufgrund der zeitlichen Nähe zum Stimulus (Kontrastwechsel) gibt es eine geringere Phasenverschiebung der Oszillationen und die Komponenten des VEP treten bei bloßer Mittelung über die Trials hervor. Eine mögliche Erklärung ist, dass das VEP in seiner Form und Größe eine kleine Repräsentation der ihr unterliegenden, über die Dauer des Trials bestehenden Oszillationen ist (Becker et al., 2008) und darum mit der vaskulären Antwort kovariiert.

4.2 Stimulus abhängige Variation des Gesamtspektrums

4.2.1 Gamma-Band

Die auf okzipitale Elektroden begrenzte Skalpverteilung der GBA mit einer maximalen Antwort über den Elektroden PO3 und PO4 und somit dem primär-visuellen Kortex entspricht den Ergebnissen früherer Arbeiten (Hall et al., 2005; Hoogenboom et al., 2006). Die Frequenz und Amplitudengröße der GBA variierte über die Probanden hinweg deutlich. Unterschiede in der Amplitudenzunahme (zwischen 0% und 80%) können dabei nur teilweise über Impedanzschwankungen und die Schädeldicke mit resultierender unterschiedlicher SNR erklärt werden.

Wenn man von einer parametrischen, „externen“ bottom-up Modulation der GBA ausgeht, kann man mit einem Anstieg der GBA mit zunehmender Stimulusstärke rechnen. Tatsächlich nimmt die gemessene GBA mit dem Kontrast zu. Zusätzlich wird die GBA über top-down

Effekte wie Aufmerksamkeit moduliert (Taylor et al., 2005). Dass in unseren Daten die GBA nicht wie vorher beobachtet (Hall et al., 2005) linear sondern logarithmisch mit dem Kontrast zunimmt, mag der Tatsache geschuldet sein, dass die Erfüllung der Aufgabe bei niedrigen Kontrasten erschwert ist und mehr Aufmerksamkeit erfordert. Das Erkennen des bewegten Musters und somit das Auffinden der Geschwindigkeitswechsel erfordert Aufmerksamkeit. Die top-down induzierte GBA steigt mit zunehmender Aufmerksamkeit an. Bei den niedrigsten Kontrasten sollte also die top-down induzierte GBA und die Aufmerksamkeit am größten sein. Ein kontrastweiser Anstieg der extern modulierten bottom-up GBA und eine kontrastweise Abnahme der internen top-down GBA können im insgesamt beobachteten logarithmischen GBA-Anstieg resultieren. In Übereinstimmung mit unseren Messungen zeigte eine Studie einen nicht-linearen aber stetigen Anstieg der GBA bei einer forced-choice Aufgabe (Schadow et al., 2007). Zusätzlich wurde im Tiermodell eine lineare Abhängigkeit für niedrige und mittlere Kontraste beobachtet, die einer logarithmischen Abhängigkeit für höhere Kontraste wich (Tolhurst et al., 1981).

Die GBA war über die volle Länge der Trials erhalten. In einer ähnliche Studie (Hoogenboom et al., 2006) wurde der anhaltende Anstieg (bis zu 3s) der GBA in Reaktion auf ein festes Kontrastmuster (100%) bereits demonstriert.

4.2.1 Andere Frequenzbänder

Im Gegensatz zur GBA war die Power des Alpha- und Beta-Bandes verringert. Die Veränderung des unteren Spektrums in Reaktion auf lang anhaltende Kontrastsimulation beim Menschen ist nur in wenigen Studien (Brookes et al., 2005; Hall et al., 2005; Hoogenboom et al., 2006) beschrieben. So wurde in den Arbeiten neben der Amplitudenzunahme im Gamma-Band eine Desynchronisierung in niederen Frequenzen (<25Hz) beobachtet. Diese so genannte Entkopplung blieb über die Stimulationsdauer erhalten. Dabei war in den Studien bei allen Versuchspersonen die Amplitudenverringerng im Alpha-Band messbar und ist somit ein stabilerer Effekt als die Amplitudenzunahme im Gamma-Band. Letzterer war in 4 von 5 (Brookes et al., 2005), in 6 von 7 (Hoogenboom et al., 2006) bzw. in 9 von 9 (Hall et al., 2005) Versuchspersonen zu sehen. Die vorliegende Arbeit liegt im Einklang mit den nichtinvasiven Beobachtungen. Wir konnten bei allen Versuchspersonen eine Verringerung der Amplitude im Alpha- und Beta-Band feststellen, während die anhaltende GBA und somit die vollständige Entkopplung schneller und langsamer Frequenzen nur in 10 von 12 Messungen registriert wurde (Abb. 26).

Über die Kontrastvariation der niedrigeren Frequenzen gibt hingegen nur eine Arbeit Auskunft (Henrie and Shapley, 2005). Während der Stimulation wird die Amplitude weder verringert, noch ist sie signifikant kontrastvariiert. In Übereinstimmung mit dieser Arbeit beobachteten wir in unseren Messungen ein Fehlen der kontrastabhängigen Modulation der unteren Frequenzbänder. Gleichzeitig zeigt sich im Vergleich der Ruhe mit allen Stimulationsepochen die typische Desynchronisierung der niedrigeren Frequenzbänder in der EEG.

4.3 Stimulusabhängige Variation der NIRS

Die größte vaskuläre Antwort, quantifiziert anhand der relativen Veränderung der Konzentration von deoxy-Hb, wurde in den Messvolumina um O1 und O2 beobachtet. Die okzipital kortikale Veränderung von [deoxy-HB] in Reaktion auf visuelle Stimulation wurde schon in mehreren Arbeiten gezeigt (Jasdzewski et al., 2003; Koch et al., 2006; Obrig and Villringer, 2003). Im Mehrkanal-NIRS konnte die maximale vaskuläre Antwort noch genauer um den Sulcus calcarinus lokalisiert werden (Plichta et al., 2006a; Plichta et al., 2006b).

Zur Kontrastvariation liegen bisher keine NIRS-Arbeiten vor. Da aber der BOLD-Kontrast im fMRT negativ mit [deoxy-Hb] korreliert (Boas et al., 2004; Strangman et al., 2002) und die vaskulären Antworten im visuellen Kortex in Form und Latenz vergleichbar sind (Schroeter et al., 2006; Toyoda et al., 2008), können Ergebnisse aus vergleichbaren fMRT-Studien herangezogen werden.

In der Mehrzahl dieser Arbeiten wurde bei statischen Stimuli eine lineare Zunahme der BOLD-Antwort mit dem Kontrast, beobachtet (Boynton et al., 1996; Boynton et al., 1999). Ohlman und Kollegen (Olman et al., 2004) beobachten hingegen einen linearen Anstieg der BOLD-Antwort mit steigendem Kontrast der bei hohen Kontrasten sättigt. Das [deoxy]-Signal in der vorliegenden Arbeit korreliert logarithmisch mit dem Kontrast und ist mit den Beobachtungen aus einer fMRI-Studie mit bewegtem Stimulus (Buracas and Boynton, 2007) gut vereinbar (Abb. 39).

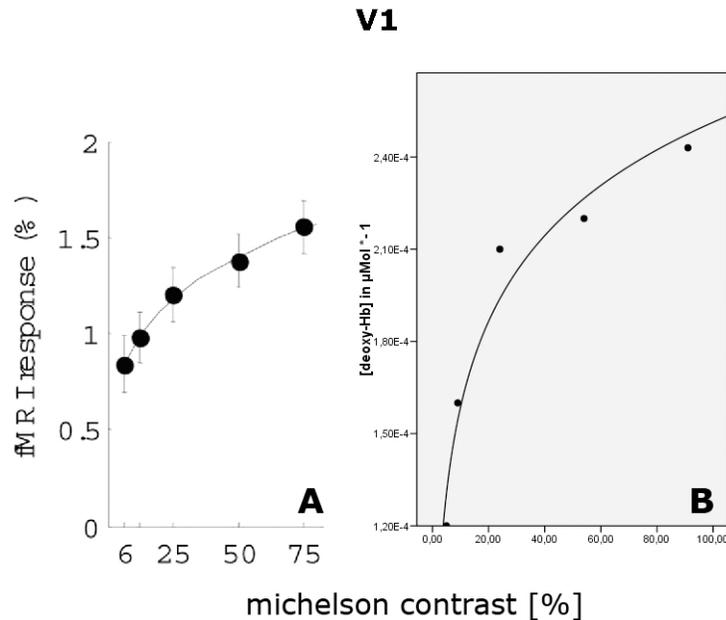


Abbildung 37 – Visuelle Stimulation bei verschiedenen Kontrasten.

A BOLD-Antwort bei Stimulation mit bewegten Mustern (Buracas and Boynton, 2007). B (vorliegende Arbeit) Veränderung der [deoxy-Hb] in Reaktion auf einen bewegten Stimulus.

4.4 Schlussfolgerungen für die neurovaskuläre Kopplung

Die vorbeschriebenen Ergebnisse bei visueller Stimulation mit einer kognitiven Aufgabe zeigen eine deutliche Kollokalisierung der visuell evozierten Potentiale, der oszillatorischen elektrophysiologischen Veränderungen und der Änderung der vaskulären Antwort. Letztere wurde anhand des stimuluskorrelierten Abfalls von [deoxy-Hb] bestimmt. In allen Messmodalitäten liegt die Maximalausprägung der Effekte jeweils okzipital über dem primären visuellen Kortex. Allein die Kollokalisierung unterstützt aktuelle Erkenntnisse, dass die hämodynamische Antwort eng an die ihr unterliegende neuronale Funktion gekoppelt ist (Brookes et al., 2005; Logothetis et al., 2001; Rees et al., 2000; Singh et al., 2002). In den Kontrastvariationen der Oszillationen zeigen sich jedoch frequenzspezifische Unterschiede zur NIRS.

4.4.1 Alpha und vaskuläre Antwort

Die Alpha-Desynchronisation stellt sich schon beim geringsten Kontrast ein und bleibt bei stärkerer Kontraststimulation unbeeinflusst, während die vaskuläre Antwort mit dem Kontrast stufenweise zunimmt. Diese Beobachtung unterstützt einerseits Studien zur Kollokalisierung der Alpha-Desynchronisation mit der hämodynamischen Antwort (Brookes et al., 2005; Hoogenboom et al., 2006; Moosmann et al., 2003) und bestätigt die Aussage, dass die Alpha-

Desynchronisation ein Korrelat erhöhter neuronaler Aktivität ist (Moosmann et al., 2003; Pfurtscheller, 1992). Moosmann hat zudem eine negative Korrelation zwischen der spontanen Alpha-Aktivität und der vaskulären Antwort beobachtet. Für die in der vorliegenden Arbeit untersuchte stimulationsabhängige Alpha-Desynchronisation zeigt sich keine Korrelation mit der Oxygenierung, wie es auch in anderen Studien der simultanen Erfassung der vaskulären und neuronalen Antwort beschrieben ist (Niessing et al., 2005; Nir et al., 2007). Eine Arbeit aus unserer Gruppe stellt eine Unabhängigkeit der vaskulären Antwort von der Resonanz zwischen Stimulationsfrequenz und individuellem Alparhythmus dar (Koch et al., 2006). Wir beobachten hier folgende Diskrepanz in der Kontrastvariation: schon beim geringsten Kontrast ist die Alpha-Desynchronisation fast maximal während die Gefäßantwort im Vergleich zur Ruhe nahezu unverändert ist (Abb. 25). Das ist ein Hinweis darauf, dass die Aufrechterhaltung der Alpha-Synchronisation bei Ruhe entweder weitgehend energieneutral ist oder dass die energieintensiveren Alpha-rhythmisierenden Strukturen nicht in dem vom NIRS erfassten Gehirnarealen liegen. Weiterhin ist die generelle Abwesenheit der Alpha-Synchronisation während jeglicher Stimulation ein weiterer Hinweis darauf, dass erhöhte Aufmerksamkeit und weniger die Stimulus-Prozessierung die neuronale Entsprechung der Alpha-Desynchronisation ist.

4.4.1 Gamma und vaskuläre Antwort

Das Maximum der GBA in der EEG ist okzipital genauer umschrieben als die Alpha-Desynchronisation und darum mit der maximalen NIRS-Antwort in den okzipitalen Messvolumina besser kolokalisiert. Eine ähnlich klare Kolokalisation wurde nichtinvasiv mittels MEG und fMRT schon zuvor beim Menschen beschrieben (Brookes et al., 2005; Hoogenboom et al., 2006). Während die anderen Frequenzbänder sich mit steigendem Kontrast nicht systematisch ändern, zeigt die GBA eine logarithmische Zunahme mit dem Kontrast und entspricht der Kontrastvariation der vaskulären Antwort. Hinzu kommt, dass beide Messparameter hoch korrelieren.

Bisher haben sich lediglich zwei Tierstudien (Logothetis et al., 2001; Niessing et al., 2005) der simultanen Messung hochfrequenter Oszillationen und optischer Signale bei Kontrastvariation gewidmet und beide haben bei höheren Kontrasten eine erhöhte Gamma-Aktivität und eine stärkere vaskuläre Antwort beobachtet.

Die vorliegende Arbeit ist damit die erste, die nichtinvasiv im menschlichen visuellen Kortex beide Parameter synchron erhoben hat. Mit ähnlichen CRF für die GBA und der vaskulären Antwort (Änderung des [deoxy-Hb]) gibt sie einen weiteren Hinweis auf den metabolischen

Bedarf von Gamma-Oszillationen als ursächlich für die lokale kortikale Durchblutungssteigerung.

Wie ist die vaskuläre Antwort funktionell an die GBA gekoppelt? Die Zunahme der Power in einem Frequenzband reflektiert theoretisch zwei Prozesse. Entweder resultiert die gemessene Amplitudenzunahme aus der Rekrutierung eines größeren neuronalen Zellverbandes, oder die Phasensynchronisation zwischen neuronalen Oszillatoren ist optimiert und resultiert bei gleicher Entladungsaktivität der Neurone in einer höheren messbaren Amplitude. Diese Unterscheidung kann mit nichtinvasiven Verfahren nicht gemacht werden. Generell ist Phasensynchronisation ein Zustand höherer Ordnung dessen Aufrechterhaltung Energie kosten sollte.

Insbesondere für höherfrequente Oszillationen weiß man, dass die Aktivität inhibitorischer Interneurone stark erhöht ist (Hasenstaub et al., 2005; Singh et al., 2002; Traub et al., 1996). Man kann also schlussfolgern, dass der metabolische Bedarf durch Interneuronaktivität erhöht ist. In einem derartigen Szenario reguliert die Interneuronenaktivität entweder die Synchronisierung ohne zusätzliche Rekrutierung exzitatorischer Neurone. Oder Interneurone in Netzwerken beeinflussen sich gegenseitig durch Inhibition und Disinhibition und über kortikale Kolumnen und Layer hinweg, so dass ein lokales Aktivitätsmaximum entsteht, in welchem exzitatorische Neurone rekrutiert werden.

In Anbetracht der früheren Arbeiten zur positiven Korrelation von Gamma-Oszillationen und vaskulärer Antwort beim Tier (Logothetis et al., 2001; Niessing et al., 2005) und beim Menschen (Mukamel et al., 2005; Nir et al., 2007) und der vorliegenden Arbeit darf ein enger Zusammenhang zwischen BOLD-Antwort und Gamma-Oszillationen als Korrelat höherer kognitiver Prozesse für den Menschen angenommen werden. So unwahrscheinlich es ist, dass die vaskuläre Antwort vollständig durch das Auftreten von Gamma-Oszillationen erklärt wird, so sicher ist es doch, dass ein gut messbarer Teil der vaskulären Antwort auf diese schnellen Oszillationen zurückgeführt werden kann.

Unsere nichtinvasive Untersuchung zeigt, dass die Stimulusstärke die Gamma-Band Aktivität und die hämodynamische Antwort systematisch moduliert. Das bestätigt die Vorstellung, dass von extern induzierte Gamma-Band Oszillationen auch beim Menschen eng an die hämodynamische Antwort gekoppelt sind. Für die nichtinvasive Bildgebung mittels BOLD-Kontrast ist dann wahrscheinlich der Umkehrschluss gültig: Ein Teil der vaskulären Antwort

repräsentiert schnelle Oszillationen im Gamma-Band, welche weithin als Korrelat höherer kognitiver Prozesse akzeptiert sind.

Bis die zugrunde liegenden Mechanismen durch weitere simultane Studien gesichert sind, muss man einen scheinbar kausalen Zusammenhang ebenfalls in Betracht ziehen.

4.5 Aufmerksamkeitsabhängige GBA-Veränderungen

Die GBA variierte auch bei gleichbleibendem Kontrast. Es ist anzunehmen, dass diese Variation endogene Fluktuationen widerspiegelt wie z.B. Aufmerksamkeitsmodulation oder die „Bereitschaft zu Reagieren“ (Engel et al., 2001; Schoffelen et al., 2005). Wir können zeigen, dass schnellen Reaktionen auf den Geschwindigkeitswechsel vor dem eigentlichen Reiz eine erhöhte Gamma Aktivität vorausgeht. Dieses Resultat liegt im Einklang zu LFP-Messungen des Areals V4 beim Affen (Womelsdorf et al., 2006) und bestätigt nun auch für den Menschen dass die GBA die Reaktionszeit prädiziert. In einem Experiment zur fokussierten Aufmerksamkeit kovariert die Reaktionszeit mit der GBA die einige hundert Millisekunden vor dem Aufgaben-bezogenen Reiz vorlag. Die vorliegende Arbeit weist eine auffallend ähnliche Dynamik und spektrale Breite der GBA auf. (Abb. 40)

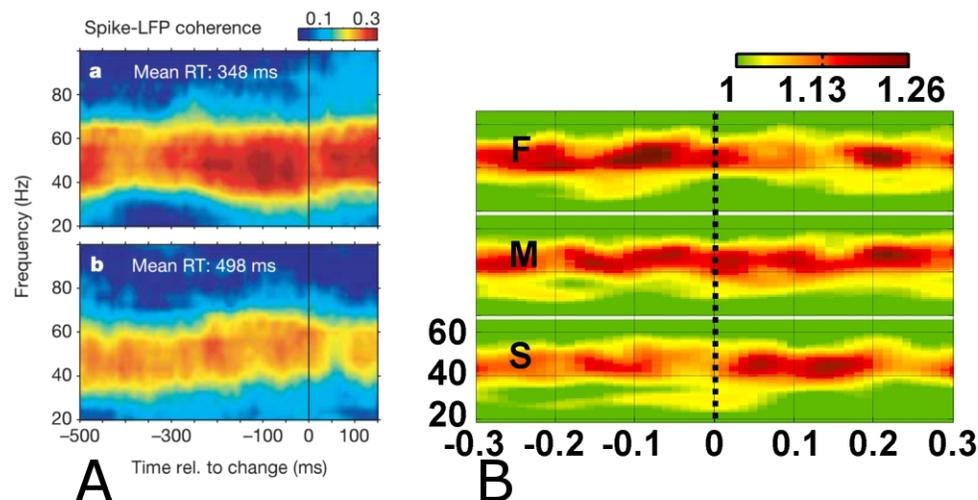


Abbildung 38 – Gamma-Synchronisation vor dem Ziel-Reiz ist mit einer Vorarbeit vergleichbar

Die spektrale Zusammensetzung und der zeitliche Verlauf der GBA gemessen anhand des LFP beim Affen (Womelsdorf et al., 2006) (A) sind grundsätzlich vergleichbar mit den beim Menschen gemessenen EEG-Daten der vorliegenden Arbeit (B). Die GBA vor dem Reiz ist beim Menschen wie beim Affen deutlich höher für schnelle Reaktionszeiten (Aa und BF) als für langsame Reaktionszeiten (Ab und BS).

Die Beobachtung, dass GBA-Fluktuationen vor dem Erscheinen des Reizes eine unterschiedlich starke vaskuläre Antwort hervorrufen, macht deutlich, dass eine durch interne

Zustandsveränderungen hervorgerufene GBA durch vaskulär basierte bildgebende Verfahren gemessen werden kann. Das ist von Bedeutung, da Synchronisation durch entfernte Netzwerke erfolgen kann und dann nicht notwendigerweise den lokalen metabolischen Bedarf widerspiegelt.

In Bezug auf die elektrophysiologisch-optische Studie an Katzen kann angenommen werden, dass die stimulusunabhängige GBA und die eng gekoppelte hämodynamische Antwort (Niessing et al., 2005) bei einer Testung mit Schwankungen des inneren Zustandes korrelieren würden. Beim Menschen wurde der prädiktive Wert der GBA für psychophysikalische Reaktionen in visomotorischen und anderen Aufgabenparadigmen demonstriert (Gonzalez Andino et al., 2005; Womelsdorf et al., 2006).

Ein Vorteil der vorliegenden Arbeit ist, dass im Paradigma die Salienz des Stimulus (Kontrast) und der aufgabenrelevante Reiz (Geschwindigkeitswechsel) unabhängig voneinander verändert werden. Das erlaubt eine separate Testung beider Einflussfaktoren auf die GBA innerhalb desselben Experiments. In einer Studie an Primaten wurde der Zusammenhang zwischen dem LFP und der MUA im visuellen MT (middle temporal) Areal geprüft und es konnte gezeigt werden, dass das LFP mit der Auswahl tendenz in einer Aufgabe zur Detektion von Geschwindigkeit verknüpft ist (Liu and Newsome, 2006). Diese Korrelation wurde nur für höhere Frequenzen beobachtet (>40Hz) während für niedrigere Frequenzen eine Antikorrelation vorlag. Trotz größerer Skalierung kann in der vorliegenden Arbeit ein ähnlicher prädiktiver Wert der GBA im menschlichen visuellen Kortex beobachtet werden, was auf eine enge Beziehung zwischen lokaler neuronaler Aktivität und vaskulärer Antwort hinweist.

Erst kürzlich wurde in einem eleganten Ansatz gezeigt, dass nicht-attentionale interne Modulation, in diesem Fall die Tendenz zu einer Entscheidung und die bewusste Wahrnehmung, durch prä-stimulus Gamma-Synchronisation beeinflusst wird (Wyart and Tallon-Baudry, 2009). Das Zeitfenster der GBA, von welchem in der genannten Arbeit gezeigt wurde, dass es mit einer Entscheidungsneigung korreliert, liegt 300-100ms vor dem Stimulus. Dies entspricht dem Zeitfenster (200-100ms vor dem Geschwindigkeitswechsel), in dem wir die zustandsabhängige Gamma-Änderung finden, das die Reaktionszeit prädiziert. Zukünftige Studien mit kombinierten neurovaskulären Ansätzen sind erforderlich um zu klären, ob die vorgeschlagene enge Kopplung zwischen GBA und vaskulärer Antwort auch für weitere Unterkategorien der internalen Modulation zutrifft.

5 Zusammenfassung

In der funktionellen Bildgebung beim Menschen kommt der fMRT eine immer bedeutendere Rolle zu. Mit hoher spatialer Frequenz können Aktivierungen auch bei komplexen kognitiven Aufgaben anhand der lokalen Durchblutungssteigerung dargestellt und lokalisiert werden. Dabei ist der genaue Zusammenhang zwischen der zugrunde liegenden neuronalen Aktivität und der daraus resultierenden vaskulären Antwort bis heute nicht endgültig geklärt. Im Bereich der elektrophysiologischen Darstellung neuronaler Aktivierung sind hochfrequente Oszillationen im Gamma-Frequenzband (30-120Hz) aufgrund zahlreicher Studien ein wichtiger Kandidat als Indikator höherer kognitiver Prozesse wie Gedächtnisleistung, Wahrnehmung und Aufmerksamkeit. Gleichzeitig erbrachten rezente Studien Hinweise auf einen engen Zusammenhang zwischen Änderungen der Amplitude der Gamma-Oszillationen und der vaskulären Antwort. Daher war die Motivation der vorliegenden Arbeit, die Kopplung zwischen Gamma-Aktivität und vaskulärer Antwort nicht-invasiv beim Menschen zu untersuchen. Untersucht wurde der Einfluss verschiedener Kontraste im visuellen System. Während der Präsentation eines kontrastvariierten bewegten Musters wurde dazu die elektrophysiologische Aktivität mittels EEG und die vaskuläre Antwort mittels NIRS über dem visuellen Kortex von 13 Versuchspersonen erfasst. Im Zentrum der Arbeit standen dabei die stimulationsabhängigen Änderungen der verschiedenen Frequenzbänder des EEG, insbesondere im Gamma-Frequenzband. Neben der Frage nach der ‚externen‘ Modulation des Gamma-Bandes bei Modulation des Stimulus Kontrastes sollte zusätzlich untersucht werden, inwiefern spontane, also stimulationsunabhängige Änderungen der Gamma-Oszillationen, ‚interne‘ Prozesse wie Fluktuationen der Aufmerksamkeit widerspiegeln.

Für die ‚externe‘ Kontrastvariation beobachteten wir eine gute Kollokalisierung der vaskulären Antwort mit den Maxima der oszillatorischen Veränderungen über dem visuellen Kortex. Die vaskuläre Antwort gemessen als lokale Hyperoxygenierung (Abfall des [deoxy-Hb]) zeigte eine logarithmische Zunahme mit steigendem Kontrast. Die elektrophysiologische Antwort zeigte nur im Gamma-Band eine ähnliche logarithmische Abhängigkeit von der Kontraststärke. Diese kontrastabhängige Änderung der GBA war stabil über den gesamten Zeitraum der Stimulationsepochen (7s). Die weiteren langsameren Frequenzbänder zeigten keine systematische Abhängigkeit vom Kontrast. So konnte für das Alpha-Band zwar eine klare Desynchronisation im Vergleich zwischen Ruhe und visueller Stimulation gezeigt werden, diese Desynchronisation zeigte aber keine parametrische Abhängigkeit von der parametrischen Variation der Stimuluseigenschaften (Kontrast). Damit zeigt nur die anhaltende Gamma-Band-Aktivität eine zur Gefäßantwort passende Kontrastvariation.

Bezüglich der Frage, ob die GBA auch durch interne Prozesse, etwa die Aufmerksamkeitsleistung moduliert wird, konnte weiterhin gezeigt werden, dass bei konstantem Kontrast spontane GBA-Fluktuationen vor dem Erscheinen eines Ziel-Reizes Reaktionszeiten präzisieren. Im Hinblick auf die Frage nach der neurovaskulären Kopplung zeigten wir auch, dass diese ‚internen‘ Gammavariationen von einer vaskulären Antwort begleitet werden.

Dass sowohl externe als auch interne Änderungen der GBA sich in der vaskulären Antwort abbilden, ist von großer Relevanz für die Frage der Sensitivität vaskulär basierter funktionell-bildgebender Verfahren für insbesondere komplexe kognitive Prozesse, die von einer Interaktion zwischen internen und stimulationsabhängigen Variablen kritisch abhängen.

Oszillationen im Gamma Band können als multifunktionaler Codierungsmechanismus betrachtet werden, der die Basis für die Integration visueller Features darstellt (Gray and McCormick, 1996) und der Erkennung von Objekten dient (Mima et al., 2001; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). Höhere kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit (Fries et al., 2001; Gray and McCormick, 1996; Taylor et al., 2005) und Erwartung (Fitzgibbon et al., 2004; Lee, 2003) nehmen einen modulierenden Einfluss auf den genannten Mechanismus.

Die Arbeit ist die erste, die Gamma-Oszillationen und die vaskuläre Antwort synchron und nichtinvasiv beim Menschen gemessen hat. Die Kolokalisation und Kovariation beider Parameter liegen im Einklang mit den ersten invasiv durchgeführten Korrelationsstudien am Menschen und Tier und geben einen weiteren Hinweis auf einen hohen metabolischen Bedarf schneller Oszillationen. Weiterhin zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, dass sich extern und intern getriggerte Fluktuationen im Gamma Band in der vaskulären Antwort widerspiegeln und somit der funktionellen Bildgebung zugänglich werden, die auf cerebralen Durchblutungsänderungen basiert.

6 Abkürzungsverzeichnis

[deoxy-Hb]	-	Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins
[oxy-Hb]	-	Konzentration des oxygenierten Hämoglobins
Blob	-	Bereiche des visuellen Cortex, wo farbsensitive Neurone in zylindrischer Anordnung gruppiert sind
CRF	-	contrast response function
EEG	-	Elektroenzephalographie
GBA	-	Gamma-Band-Antwort
HDA	-	hämodynamische Antwort
LFP	-	local field potential
MEG	-	Magnetenzephalographie
MUA	-	multi unit activity
NIRS	-	Nahinfrarotspektroskopie
rCBF	-	regionaler cerebraler Blutfluss
ROI	-	region of interest
RT	-	Reaktionszeit
SEM	-	standard error of mean
SNR	-	signal to noise ratio
TFR	-	time frequency representation
VEP	-	visuell evoziertes Potential

7 Literaturverzeichnis

- Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., Aertsen, A., 1996. Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* 273, 1868-1871.
- Bach, M., Ullrich, D., 1994. Motion adaptation governs the shape of motion-evoked cortical potentials. *Vision Res.* 34, 1541-1547.
- Bach, M., Ullrich, D., 1997. Contrast dependency of motion-onset and pattern-reversal VEPs: interaction of stimulus type, recording site and response component. *Vision Res.* 37, 1845-1849.
- Barth, D.S., MacDonald, K.D., 1996. Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex. *Nature* 383, 78-81.
- Bartos, M., Vida, I., Jonas, P., 2007. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat.Rev.Neurosci.* 8, 45-56.
- Becker, R., Ritter, P., Villringer, A., 2008. Influence of ongoing alpha rhythm on the visual evoked potential. *Neuroimage.* 39, 707-716.
- Bertrand, O., Tallon-Baudry, C., 2000. Oscillatory gamma activity in humans: a possible role for object representation. *Int.J.Psychophysiol.* 38, 211-223.
- Blake, R., Logothetis, N.K., 2002. Visual competition. *Nat.Rev.Neurosci.* 3, 13-21.
- Boas, D.A., Dale, A.M., Franceschini, M.A., 2004. Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *Neuroimage.* 23 Suppl 1, S275-S288.
- Boden, S., Obrig, H., Kohncke, C., Benav, H., Koch, S.P., Steinbrink, J., 2007. The oxygenation response to functional stimulation: is there a physiological meaning to the lag between parameters? *Neuroimage.* 36, 100-107.
- Boynton, G.M., 2005. Contrast gain in the brain. *Neuron* 47, 476-477.
- Boynton, G.M., Demb, J.B., Glover, G.H., Heeger, D.J., 1999. Neuronal basis of contrast discrimination. *Vision Res.* 39, 257-269.
- Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J., 1996. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J.Neurosci.* 16, 4207-4221.
- Brookes, M.J., Gibson, A.M., Hall, S.D., Furlong, P.L., Barnes, G.R., Hillebrand, A., Singh, K.D., Holliday, I.E., Francis, S.T., Morris, P.G., 2005. GLM-beamformer method demonstrates stationary field, alpha ERD and gamma ERS co-localisation with fMRI BOLD response in visual cortex. *Neuroimage.* 26, 302-308.
- Buracas, G.T., Boynton, G.M., 2007. The effect of spatial attention on contrast response functions in human visual cortex. *J.Neurosci.* 27, 93-97.
- Buzsaki, G., 2002. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325-340.

- Buzsaki, G., Leung, L.W., Vanderwolf, C.H., 1983. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res.* 287, 139-171.
- Caesar, K., Gold, L., Lauritzen, M., 2003. Context sensitivity of activity-dependent increases in cerebral blood flow. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 100, 4239-4244.
- Cardin, J., Carlen, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L., Moore, C., 2009. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459, 663-667.
- Cope, M., Delpy, D.T., Reynolds, E.O., Wray, S., Wyatt, J., van der Zee, P., 1988. Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv.Exp.Med.Biol.* 222, 183-189.
- Engel, A.K., Fries, P., Singer, W., 2001. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat.Rev.Neurosci.* 2, 704-716.
- Fitzgibbon, S.P., Pope, K.J., Mackenzie, L., Clark, C.R., Willoughby, J.O., 2004. Cognitive tasks augment gamma EEG power. *Clin.Neurophysiol.* 115, 1802-1809.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 83, 1140-1144.
- Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E., Desimone, R., 2001. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291, 1560-1563.
- Fries, P., Roelfsema, P.R., Engel, A.K., Konig, P., Singer, W., 1997. Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 94, 12699-12704.
- Goldman, R.I., Stern, J.M., Engel, J., Jr., Cohen, M.S., 2002. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport* 13, 2487-2492.
- Gonzalez Andino, S.L., Michel, C.M., Thut, G., Landis, T., Grave de, P.R., 2005. Prediction of response speed by anticipatory high-frequency (gamma band) oscillations in the human brain. *Hum.Brain Mapp.* 24, 50-58.
- Gopfert, E., Muller, R., Breuer, D., Greenlee, M.W., 1998. Similarities and dissimilarities between pattern VEPs and motion VEPs. *Doc.Ophthalmol.* 97, 67-79.
- Gray, C.M., McCormick, D.A., 1996. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science* 274, 109-113.
- Hall, S.D., Holliday, I.E., Hillebrand, A., Singh, K.D., Furlong, P.L., Hadjipapas, A., Barnes, G.R., 2005. The missing link: analogous human and primate cortical gamma oscillations. *Neuroimage.* 26, 13-17.
- Hasenstaub, A., Shu, Y., Haider, B., Kraushaar, U., Duque, A., McCormick, D.A., 2005. Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron* 47, 423-435.

- Henrie, J.A., Shapley, R., 2005. LFP power spectra in V1 cortex: the graded effect of stimulus contrast. *J.Neurophysiol.* 94, 479-490.
- Hoogenboom, N., Schoffelen, J.M., Oostenveld, R., Parkes, L.M., Fries, P., 2006. Localizing human visual gamma-band activity in frequency, time and space. *Neuroimage.* 29, 764-773.
- Jaszewski, G., Strangman, G., Wagner, J., Kwong, K.K., Poldrack, R.A., Boas, D.A., 2003. Differences in the hemodynamic response to event-related motor and visual paradigms as measured by near-infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 20, 479-488.
- Jensen, O., Hari, R., Kaila, K., 2002. Visually evoked gamma responses in the human brain are enhanced during voluntary hyperventilation. *Neuroimage.* 15, 575-586.
- Jokisch, D., Jensen, O., 2007. Modulation of gamma and alpha activity during a working memory task engaging the dorsal or ventral stream. *J.Neurosci.* 27, 3244-3251.
- Kawakami, O., Kaneoke, Y., Maruyama, K., Kakigi, R., Okada, T., Sadato, N., Yonekura, Y., 2002. Visual detection of motion speed in humans: spatiotemporal analysis by fMRI and MEG. *Hum.Brain Mapp.* 16, 104-118.
- Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K.D., Dirnagl, U., Villringer, A., Frahm, J., 1996. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 16, 817-826.
- Koch, S.P., Steinbrink, J., Villringer, A., Obrig, H., 2006. Synchronization between background activity and visually evoked potential is not mirrored by focal hyperoxygenation: implications for the interpretation of vascular brain imaging. *J.Neurosci.* 26, 4940-4948.
- Kreegipuu, K., Allik, J., 2007. Detection of motion onset and offset: reaction time and visual evoked potential analysis. *Psychol.Res.* 71, 703-708.
- Kubova, Z., Kuba, M., Spekreijse, H., Blakemore, C., 1995. Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Res.* 35, 197-205.
- LeBeau, F.E., Traub, R.D., Monyer, H., Whittington, M.A., Buhl, E.H., 2003. The role of electrical signaling via gap junctions in the generation of fast network oscillations. *Brain Res.Bull.* 62, 3-13.
- Lee, D., 2003. Coherent oscillations in neuronal activity of the supplementary motor area during a visuomotor task. *J.Neurosci.* 23, 6798-6809.
- Lenz, D., Jeschke, M., Schadow, J., Naue, N., Ohl, F.W., Herrmann, C.S., 2007. Human EEG very high frequency oscillations reflect the number of matches with a template in auditory short-term memory. *Brain Res.*
- Liu, J., Newsome, W.T., 2006. Local field potential in cortical area MT: stimulus tuning and behavioral correlations. *J.Neurosci.* 26, 7779-7790.

- Logothetis, N.K., 2002. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 357, 1003-1037.
- Logothetis, N.K., 2003. The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J.Neurosci.* 23, 3963-3971.
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., Oeltermann, A., 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150-157.
- Martinovic, J., Gruber, T., Muller, M.M., 2007. Induced gamma band responses predict recognition delays during object identification. *J.Cogn Neurosci.* 19, 921-934.
- Mathiesen, C., Caesar, K., Akgoren, N., Lauritzen, M., 1998. Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *J.Physiol* 512 (Pt 2), 555-566.
- Mima, T., Oluwatimilehin, T., Hiraoka, T., Hallett, M., 2001. Transient interhemispheric neuronal synchrony correlates with object recognition. *J.Neurosci.* 21, 3942-3948.
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Obrig, H., Villringer, A., 2003. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 20, 145-158.
- Mukamel, R., Gelbard, H., Arieli, A., Hasson, U., Fried, I., Malach, R., 2005. Coupling between neuronal firing, field potentials, and FMRI in human auditory cortex. *Science* 309, 951-954.
- Niedeggen, M., Wist, E.R., 1999. Characteristics of visual evoked potentials generated by motion coherence onset. *Brain Res.Cogn Brain Res.* 8, 95-105.
- Niessing, J., Ebisch, B., Schmidt, K.E., Niessing, M., Singer, W., Galuske, R.A., 2005. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *Science* 309, 948-951.
- Nir, Y., Dinstein, I., Malach, R., Heeger, D.J., 2008. BOLD and spiking activity. *Nat.Neurosci.* 11, 523-524.
- Nir, Y., Fisch, L., Mukamel, R., Gelbard-Sagiv, H., Arieli, A., Fried, I., Malach, R., 2007. Coupling between neuronal firing rate, gamma LFP, and BOLD fMRI is related to interneuronal correlations. *Curr.Biol.* 17, 1275-1285.
- Obrig, H., Villringer, A., 2003. Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J.Cereb.Blood Flow Metab* 23, 1-18.
- Olman, C.A., Ugurbil, K., Schrater, P., Kersten, D., 2004. BOLD fMRI and psychophysical measurements of contrast response to broadband images. *Vision Res.* 44, 669-683.
- Pantev, C., Elbert, T., Makeig, S., Hampson, S., Eulitz, C., Hoke, M., 1993. Relationship of transient and steady-state auditory evoked fields. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 88, 389-396.

- Pfurtscheller, G., 1992. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 83, 62-69.
- Plichta, M.M., Herrmann, M.J., Baehne, C.G., Ehlis, A.C., Richter, M.M., Pauli, P., Fallgatter, A.J., 2006a. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage.* 31, 116-124.
- Plichta, M.M., Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Baehne, C.G., Richter, M.M., Fallgatter, A.J., 2006b. Event-related visual versus blocked motor task: detection of specific cortical activation patterns with functional near-infrared spectroscopy. *Neuropsychobiology* 53, 77-82.
- Rees, G., Friston, K., Koch, C., 2000. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nat.Neurosci.* 3, 716-723.
- Rovati, L., Salvatori, G., Bulf, L., Fonda, S., 2007. Optical and electrical recording of neural activity evoked by graded contrast visual stimulus. *Biomed.Eng Online.* 6, 28.
- Schadow, J., Lenz, D., Thaerig, S., Busch, N.A., Frund, I., Rieger, J.W., Herrmann, C.S., 2007. Stimulus intensity affects early sensory processing: visual contrast modulates evoked gamma-band activity in human EEG. *Int.J.Psychophysiol.* 66, 28-36.
- Schoffelen, J.M., Oostenveld, R., Fries, P., 2005. Neuronal coherence as a mechanism of effective corticospinal interaction. *Science* 308, 111-113.
- Schroeter, M.L., Kupka, T., Mildner, T., Uludag, K., von Cramon, D.Y., 2006. Investigating the post-stimulus undershoot of the BOLD signal--a simultaneous fMRI and fNIRS study. *Neuroimage.* 30, 349-358.
- Siegel, M., Donner, T.H., Oostenveld, R., Fries, P., Engel, A.K., 2007. High-frequency activity in human visual cortex is modulated by visual motion strength. *Cereb.Cortex* 17, 732-741.
- Singer W, 1997. Neuronal assemblies: necessity, signature and detectability. 1 ed, pp. 252-260.
- Singer, W., Gray, C.M., 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu.Rev.Neurosci.* 18, 555-586.
- Singh, K.D., Barnes, G.R., Hillebrand, A., Forde, E.M., Williams, A.L., 2002. Task-related changes in cortical synchronization are spatially coincident with the hemodynamic response. *Neuroimage.* 16, 103-114.
- Sirotin, Y.B., Das, A., 2009. Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature* 457, 475-479.
- Steriade, M., McCormick, D.A., Sejnowski, T.J., 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679-685.
- Strangman, G., Culver, J.P., Thompson, J.H., Boas, D.A., 2002. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage.* 17, 719-731.

- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., 1999. Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci.* 3, 151-162.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., Pernier, J., 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual responses in human. *J.Neurosci.* 16, 4240-4249.
- Taylor, K., Mandon, S., Freiwald, W.A., Kreiter, A.K., 2005. Coherent oscillatory activity in monkey area v4 predicts successful allocation of attention. *Cereb.Cortex* 15, 1424-1437.
- Tolhurst, D.J., Movshon, J.A., Thompson, I.D., 1981. The dependence of response amplitude and variance of cat visual cortical neurones on stimulus contrast. *Exp.Brain Res.* 41, 414-419.
- Toyoda, H., Kashikura, K., Okada, T., Nakashita, S., Honda, M., Yonekura, Y., Kawaguchi, H., Maki, A., Sadato, N., 2008. Source of nonlinearity of the BOLD response revealed by simultaneous fMRI and NIRS. *Neuroimage.* 39, 997-1013.
- Traub, R.D., Michelson-Law, H., Bibbig, A.E., Buhl, E.H., Whittington, M.A., 2004. Gap junctions, fast oscillations and the initiation of seizures. *Adv.Exp.Med.Biol.* 548, 110-122.
- Traub, R.D., Whittington, M.A., Stanford, I.M., Jefferys, J.G., 1996. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature* 383, 621-624.
- Tudor, M., Tudor, L., Tudor, K.I., 2005. [Hans Berger (1873-1941)--the history of electroencephalography]. *Acta Med.Croatica* 59, 307-313.
- Vassilev, A., Stomonyakov, V., Manahilov, V., 1994. Spatial-frequency specific contrast gain and flicker masking of human transient VEP. *Vision Res.* 34, 863-872.
- Vida, I., Bartos, M., Jonas, P., 2006. Shunting inhibition improves robustness of gamma oscillations in hippocampal interneuron networks by homogenizing firing rates. *Neuron* 49, 107-117.
- Viswanathan, A., Freeman, R.D., 2007. Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat.Neurosci.* 10, 1308-1312.
- von der, M.C., 1999. The what and why of binding: the modeler's perspective. *Neuron* 24, 95-25.
- Wang, X.J., Buzsaki, G., 1996. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J.Neurosci.* 16, 6402-6413.
- Wobst, P., Wenzel, R., Kohl, M., Obrig, H., Villringer, A., 2001. Linear aspects of changes in deoxygenated hemoglobin concentration and cytochrome oxidase oxidation during brain activation. *Neuroimage.* 13, 520-530.
- Womelsdorf, T., Fries, P., Mitra, P.P., Desimone, R., 2006. Gamma-band synchronization in visual cortex predicts speed of change detection. *Nature* 439, 733-736.

Zheng, D., LaMantia, A.S., Purves, D., 1991. Specialized vascularization of the primate visual cortex. *J.Neurosci.* 11, 2622-2629.

8 Anhang

- I Lebenslauf**
- II Publikationen/Vorträge**
- III Danksagung**
- IV Erklärung**

I Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.“

III Danksagung

Hiermit möchte ich meiner Mutter und meinen Großeltern danken, da sie mein Studium erst ermöglicht haben. Durch bedingungslose Unterstützung in allen Lebensbereichen konnte ich mich überhaupt erst einer Promotionsarbeit widmen.

Mein besonderer Dank gilt Stefan Paul Koch, der durch seine Anleitung, seine Projekt- und Analyseerfahrung, seine Kreativität, seine anregenden Diskussionen und sein Durchhaltevermögen maßgeblich zum Gelingen des Forschungsprojekts beigetragen hat.

Hellmuth Obrig danke ich für Konzeption der Arbeit sowie für die enge Betreuung der Erstellung der Dissertationsschrift. Er stand mir in allen fachlichen und organisatorischen Fragen stets zur Seite und hat das Projekt in den richtigen Momenten in die richtigen Bahnen geleitet.

Ebenso möchte ich mich beim BNIC bedanken, eine Institution die einen guten organisatorischen Rahmen für wissenschaftliches Arbeiten geboten hat und die Arbeit auch finanziell im Rahmen eines Stipendiums unterstützt hat.

IV Erklärung

Hiermit erkläre ich, Peter Werner, an Eides statt, dass die Dissertationsschrift mit dem Titel:

„Gamma-Aktivität und vaskuläre Antwort im visuellen Kortex des Menschen. Einfluss von Kontrast und Aufmerksamkeit.“

selbst verfasst ist und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt wurden. Die Arbeit wurde ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst und stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar.