

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

DISSERTATION

**Eine systemische Analyse von
Teilprozessen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit
im menschlichen Gehirn**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Manuel-Christopher Joachim Olma

aus München

Gutachter:

1. Prof. Dr. Stephan Brandt
2. Prof. Dr. Manfred Fahle
3. Prof. Dr. Georg Kerkhoff

Datum der Promotion:

23.06.2013

MEINEN ELTERN

LINDA UND BERND OLMA

Attention is ...the mechanism that turns looking into seeing.
Marisa Carrasco (in Vision Research 2011)

INHALTSVERZEICHNIS

| | |
|-----------------------------|----|
| I. Einleitung | 01 |
| II. Zielstellung | 02 |
| III. Methodik | 04 |
| IV. Ergebnisse | 10 |
| V. Diskussion | 13 |
| VI. Conclusio und Ausblick | 16 |
| VII. Literaturverzeichnis | 18 |
| Anhang | 23 |
| Anteilsklärung | |
| Lebenslauf | |
| Publikationsliste | |
| Selbstständigkeitserklärung | |
| Danksagung | |

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---------|---|
| AIPS | anteriorer Abschnitt des sulcus intraparietalis |
| BOLD | blood oxygen level dependency |
| CS | sulcus calcarinus |
| ERTS | experimental run-time system |
| EPI | echo planar imaging |
| FEF | frontales Augenfeld |
| FLASH | fast low-angle shot |
| FPN | fronto-parietales Netzwerk |
| fMRT | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| GLM | general linear model |
| IPTO | Kreuzung des intraparietalen und transversen okzipitalen Sulcus |
| MP-RAGE | magnetization prepared - rapid gradient-echo |
| PFC | präfrontaler Kortex |
| PIPS | posteriorer Abschnitt des sulcus intraparietalis |
| ROI | region of interest |
| TDCS | transkranielle Gleichstromstimulation |
| VO | visueller Kortex im Okzipitallappen |

ZUSAMMENFASSUNG

Natürliche visuelle Szenen konfrontieren uns in jedem Augenblick mit einer Vielzahl von Objekten, von denen nur wenige für unsere Handlungen von Bedeutung sind. Visuelle Aufmerksamkeit bezeichnet die Fähigkeit, relevante Reize auszuwählen und gleichzeitig irrelevante Informationen zu unterdrücken. In funktionell bildgebenden Untersuchungen konnte beim Menschen ein fronto-parietales Netzwerk identifiziert werden, das visuell-räumliche Aufmerksamkeit bei einer Vielzahl von Aufgaben kontrolliert. Es gibt eine anhaltende Debatte über die Spezifität der Subregionen dieses Netzwerkes für verschiedene Teilfunktionen von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit. In der vorliegenden Arbeit wurde an insgesamt 42 gesunden Probanden eine systemische Analyse der Kontrolle und Expression von Teilfunktionen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit mit psychophysikalischen Verfahren, funktioneller Bildgebung und transkranieller Gleichstrom-Stimulation (tDCS) durchgeführt. Es wurde ein Messverfahren entwickelt, das die Effekte von visuell-räumlicher Aufmerksamkeit im visuellen Kortex erfassbar macht. Dieses Verfahren erlaubt es, spezifische Teilbereiche des Gesichtsfelds in den visuellen Arealen (V1-V4v) effizient zu kartieren, d.h. die Größe und Überlappung der kortikalen Repräsentationen dieser Gesichtsfeldbereiche auf jeder Verarbeitungsebene zu bestimmen (Kraft et al., 2005). Ferner konnte gezeigt werden, dass die kortikalen Repräsentationen der Gesichtshalbfelder innerhalb des fronto-parietalen Netzwerkes für unterschiedliche Teilfunktionen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit ein spezifisches Verteilungsmuster haben. Bei stationären Aufmerksamkeitsprozessen sind im fronto-parietalen Netzwerk rechtshemisphäriell beide Halbfelder des Gesichtsfeldes repräsentiert, linkshemisphäriell nur das kontralaterale Halbfeld. Das Muster während dynamischer Aufmerksamkeitsprozesse verhält sich dazu umgekehrt (Sommer et al., 2008). Schließlich konnte auf Verhaltensebene ein psychophysikalischer Parameter etabliert werden, der die Effekte erhöhter Erregbarkeit im visuellen Kortex auf die Interaktion zwischen visueller Verarbeitung und visuell-räumlicher Aufmerksamkeit quantifiziert. Stimulationsbedingte erhöhte Erregbarkeit im visuellen Kortex führte für zentral dargebotene Reize zu einer Verbesserung der Diskriminationsleistung (Olma et al., 2011). Für zukünftige Studien eröffnet die Kombination der hier beschriebenen Verfahren eine interessante Perspektive. Die Effekte einer tDCS-vermittelten Modulation der Aktivität des frontoparietalen Netzwerkes könnten mithilfe der fMRT an zuvor kartierten retinotopen Orten im visuellen Kortex direkt gemessen werden. Sollte die Modulation der Aktivität des frontoparietalen Netzwerkes effektiv sein, würde dies einen therapeutischen Ansatz für Neglect-Patienten bieten.

I. EINLEITUNG

Wie kommt es zu einer bewussten visuellen Wahrnehmung eines Objektes? Die Verarbeitung visueller Informationen, ausgehend von der Registrierung eines Lichtreizes auf der Netzhaut bis hin zum bewussten Wahrnehmen von komplexen Szenen, stellt ein zentrales Thema der kognitiven Grundlagenforschung dar. Lediglich ein relativ kleiner, selektierter Teil der in einer Szene vorhandenen visuellen Informationen wird bewusst wahrgenommen (Rensink et al., 1997). Die Verarbeitung der visuellen Information ist gekennzeichnet durch das Prinzip der funktionellen Spezialisierung und durch die retinotopische Organisation, welche die räumlichen Nachbarschaftsbeziehungen abbildet. Der visuelle Kortex ist in hierarchisch angelegte visuelle Areale untergliedert. Mit aufsteigender Hierarchie werden immer komplexere Merkmale der visuellen Information auf Kosten der räumlichen Auflösung verarbeitet (Kandel et al., 2000). Zielgerichtete visuelle Aufmerksamkeit bezeichnet den kognitiven Vorgang, sich selektiv auf ein Merkmal eines Gegenstands, einen Ort oder ein Ereignis zu konzentrieren und dabei andere zu ignorieren (Bundesen 1990). Mikroelektrodenableitungen bei wachen, nicht-menschlichen Primaten und nicht-invasive Neurophysiologie (insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie) bei gesunden menschlichen Probanden lieferten in den letzten 25 Jahren zunehmend Hinweise dafür, dass im menschlichen Gehirn räumliche Aufmerksamkeitsverschiebungen von einem 'fronto-parietalen Netzwerk' (FPN) kontrolliert werden (Carrasco 2011) (siehe Abbildung 1).

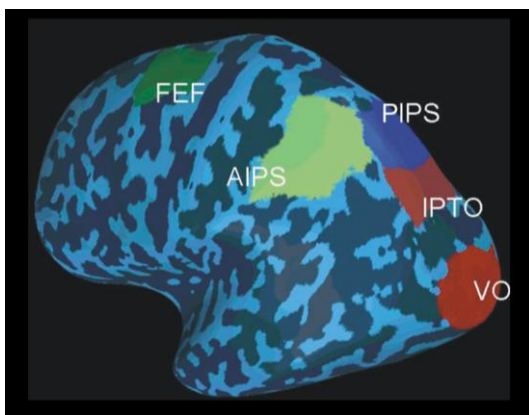


Abbildung 1:

Laterale Ansicht auf eine oberflächenrekonstruierte, entfaltete Hemisphäre (Sulci = dunkelgrau; Gyri = graublau). Farblich markiert sind die wesentlichen Komponenten des fronto-parietalen Netzwerks für visuell-räumliche Aufmerksamkeit: FEF, AIPS, PIPS und IPTO (Corbetta & Shulman, 2002) sowie der visuelle Kortex im Okzipitallappen VO.

Ein ähnliches FPN wurde bei Selektionsprozessen während zielgerichteter visueller Suche gefunden, so dass diese anatomische Überlappung als Hinweis für „selektive räumliche Aufmerksamkeitsprozesse“ während visueller Suche gesehen wurde (Donner et al., 2000; Ellison et al., 2003; Olma et al., 2007). Darüber hinaus gibt es Anhaltspunkte dafür, dass auch selektive

objekt- und merkmalsbasierte Aufmerksamkeitsprozesse in teilweise überlappenden und teilweise distinkten Arealen des FPN verarbeitet werden (Corbetta et al., 2008).

Die Areale des FPN sind direkt oder indirekt mit dem visuellen Kortex verknüpft. Neuronenpopulationen im visuellen Kortex, die für eine zielrelevante Repräsentation kodieren, können vom FPN „top-down“ dadurch ausgewählt werden, dass beim Auslesen der selektierten Neuronenpopulationen das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis vergrößert wird (Noudosst et al., 2010). Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) ist ein non-invasives Stimulationsverfahren, mit dem sich transient die kortikale Erregbarkeit beim Menschen modifizieren lässt (Nitsche et al., 2008). Es wird angenommen, dass tDCS primär auf das Ruhemembranpotential kortikaler Neurone wirkt (Stagg et al., 2011). Es gibt Hinweise, dass tDCS das Signal-zu-Rauschen-Verhältnis neuronaler Repräsentationen im visuellen Kortex verändert und somit Einfluss auf die visuelle Wahrnehmung und Selektion visueller Information nimmt (Antal et al., 2004b).

II. ZIELSTELLUNG

1. Um die Effekte visuell-räumlicher Aufmerksamkeit an verschiedenen Positionen im Gesichtsfeld im visuellen Kortex zu erfassen, müssen retinotop Repräsentationen (d.h. die bildgetreue Abbildung der Retina-Topologie im visuellen Kortex) der entsprechenden Positionen in den visuellen Arealen (V1-V4v) identifiziert werden. Wesentlich hierfür ist die Abgrenzbarkeit der einzelnen Repräsentationen bzw. die Quantifizierbarkeit, in welchem Ausmaß diese Repräsentationen mit zunehmender Hierarchieebene im visuellen System überlappen (Müller et al., 2003).

Ziel der ersten Experimentalserie (Kraft et al., 2005) war es deshalb, ein Messverfahren zu etablieren, welches ermöglicht, effizient umschriebene Positionen im Gesichtsfeld in den retinotopen visuellen Arealen V1-V4v mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) zu lokalisieren. Aus diesen kartierten Regionen des visuellen Kortex kann das BOLD-Signal (=Blood Oxygen Level Dependency Signal) für unterschiedliche Versuchsbedingungen extrahiert und analysiert werden.

2. Positionen in einem Gesichtshalbfeld werden in den frühen visuellen Arealen strikt kontralateral verarbeitet, d.h. das linke Gesichtshalbfeld wird in der rechten Gehirnhemisphäre und das rechte Gesichtshalbfeld in der linken Gehirnhemisphäre

prozessiert. Erkenntnisse aus dem klinischen Bereich zu visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsstörungen legen nahe, dass sich diese Raumrepräsentation auf höheren Verarbeitungsebenen von visuell-räumlichen Informationen verändert. Im Rahmen des Neglekt-Syndroms vernachlässigen Patienten die kontralateral zur Läsion gelegene Raumbälfte (Mesulam 1999). Die pathophysiologischen Mechanismen des Neglekt werden kontrovers diskutiert, da verschiedene fMRT-Studien an Gesunden widersprüchliche Ergebnisse bezüglich dieser räumlichen Kodierung lieferten (Corbetta & Shulman 2011).

Ziel der zweiten Experimentalserie (Sommer et al., 2008) war es, mithilfe von fMRT zu untersuchen, ob sich die räumlichen Repräsentationen der Gesichtshalbfelder bei unterschiedlichen Teilprozessen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit, d.h. während zielgerichteter visueller Suche und stationärer Aufmerksamkeitsverschiebung innerhalb des FPN unterscheiden.

3. In funktionell bildgebenden Studien konnte gezeigt werden, dass stationäre Aufmerksamkeitsverschiebungen auf selektierte Positionen im Gesichtsfeld zu einem Aktivitätsanstieg der kortikalen Repräsentationen dieser Positionen in den frühen visuellen Arealen führte. Diese Aktivitätsveränderung wird über eine Interaktion zwischen dem FPN und dem visuellen Kortex vermittelt (Serences & Yantis 2006). Appliziert man tDCS über dem visuellen Kortex, führt anodale Gleichstrom-Stimulation zu einer Erhöhung und kathodale Gleichstrom-Stimulation zu einer Erniedrigung der kortikalen Erregbarkeit im visuellen Kortex (Antal et al., 2006).

Ziel der dritten Experimentalserie (Olma et al., 2011) war es zu untersuchen, ob die Interaktion von visueller Verarbeitung und visuell-räumlicher Aufmerksamkeit auf der Ebene des visuellen Kortex durch tDCS manipuliert und anhand von psychophysikalischer Methoden quantifiziert werden kann. In der dritten Experimentalserie sollte die Hypothese getestet werden, dass eine stimulationsbedingte erhöhte Erregbarkeit im visuellen Kortex zu einer effektiveren Interaktion zwischen dem FPN und dem visuellen Kortex führt, was sich wiederum in einer Steigerung der psychophysischen Performanz niederschlagen sollte.

Die unterschiedlichen methodischen Ansätze dieser drei Experimentalserien erlauben es auf zueinander komplementären Betrachtungsebenen die Kontrolle von Teilprozessen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit im FPN und deren Expression in den retinotopen Gesichtsfeld-Repräsentationen im visuellen Kortex systemisch zu analysieren.

III. METHODIK

Probanden

Es nahmen insgesamt 42 Probanden an den drei Experimentalserien teil: An der ersten Experimentalserie nahmen 8 Probanden teil. In der zweiten Experimentalserie partizipierten 25 Probanden an den psychophysischen Experimenten, wovon 11 Probanden zusätzlich im MRT funktionell gemessen wurden. In der dritten Experimentalserie wurden 9 Probanden untersucht. Die Probanden waren Studenten der Humboldt-Universität zu Berlin im Alter zwischen 20 und 32 Jahren ohne relevante Vorerkrankungen. Das Farbsehvermögen aller Probanden war subjektiv ungestört bei insgesamt ausreichender Sehschärfe. Alle Experimente dieser Arbeit wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Stimulationsreize, experimentelle Paradigmen und Datenanalyse:

Die visuellen Reize wurden durch das Präsentationsprogramm ERTS (Experimental Run-Time System, BeriSoft Cooperation), Presentation (NeuroBehavioral Systems) bzw. Matlab 7.5.0 (The MathWorks) generiert und präsentiert. Während der gesamten Experimente mussten die Probanden einen zentralen Punkt fixieren, da die unterschiedlichen experimentellen Aufmerksamkeitsparadigmen verdeckt, d.h. ohne Augenbewegungen durchgeführt werden sollten. Augenbewegungen wurden in der zweiten und dritten Experimentalserie durch den Einsatz von Augenbewegungsmessgeräten kontrolliert (s.u.).

In der ersten Experimentalserie bestand die Aufgabe darin, verschiedene visuelle Reize (wie z.B. farbige Objekte oder Schachbrettmuster) passiv zu betrachten, die an einem von 4 möglichen Orten im Gesichtsfeld in einem randomisierten Block-Design präsentiert wurden.

In der zweiten und dritten Experimentalserie wurden die Probanden instruiert, eine aktive Diskriminierungsaufgabe auszuführen, in der verschieden orientierte Balken voneinander unterschieden werden mussten. Eine spezifische Balken-Orientierung definierte das Zielobjekt. In einigen Durchgängen war das Zielobjekt in der Reizeanordnung vorhanden, in anderen erschienen ablenkende Objekte (=Distraktoren). Die Probanden hatten die Aufgabe zu entscheiden, ob das Zielobjekt vorhanden war oder nicht. In jedem Durchgang erhielten die Probanden vor der Diskriminierungsaufgabe einen räumlichen Hinweisreiz, der anzeigte, in welchem Teil des Gesichtsfeldes Aufmerksamkeit zu richten ist (stationäre Aufmerksamkeit). In der zweiten Experimentalserie war der Ort des eventuell vorhandenen Zielobjektes ungewiss, d.h. das Zielobjekt musste unter mehreren gleichzeitig präsentierten Distraktoren gesucht werden

(visuelle Suchaufgabe). In diesem experimentellen Paradigma konnten somit zwei verschiedene Teilprozesse visuell-räumlicher Aufmerksamkeit ereigniskorreliert untersucht werden.

In der dritten Experimentalserie hingegen musste das Zielobjekt nicht gesucht werden, da der Ort des einzigen Diskriminationsreizes bekannt war, und es nur identifiziert werden musste. Als psychophysische Parameter wurden zur Bestimmung der Diskriminationsgenauigkeit zwei Parameter bestimmt, die aus der Signalentdeckungstheorie stammen und eine Differenzierung zwischen Detektionssensitivität und der Antworttendenz erlauben (MacMillan und Creelman, 2004). Die Detektionssensitivität d' wird eingesetzt, um die Leistung unabhängig von der Antworttendenz bestimmen zu können, und entspricht der Differenz zwischen der normalisierten Treffer- und Fehlalarmrate:

$$d' = z(\text{Trefferrate}) - z(\text{Fehlalarmrate}) \quad (1)$$

Die Antworttendenz c gibt an, inwieweit ein eher liberales oder konservatives Entscheidungskriterium vorliegt, und berechnet sich aus der Summe der normalisierten Treffer- und Fehlalarmrate multipliziert mit $-0,5$:

$$c = -0,5 (z(\text{Trefferrate}) + z(\text{Fehlalarmrate})) \quad (2)$$

Um bei den Probanden ausreichend Fehler zu provozieren, wurde die Schwierigkeit der Diskriminierungsaufgaben durch zwei Faktoren gesteigert. In der zweiten Experimentalserie wurde die Heterogenität der gleichzeitig dargebotenen Distraktoren erhöht, und in der dritten Experimentalserie wurde die Präsentationsdauer des Zielobjektes durch das Verwenden einer visuellen Maske verkürzt.

Außerhalb und innerhalb des Magnetresonanztomographen erfolgte die Registrierung der Antworten von den Versuchspersonen per Tastendruck.

Nach einer Ausreißerkorrektur wurden die Daten inferenzstatistisch mit der Statistiksoftware SPSS analysiert. Hierfür wurden Varianzanalysen mit Messwiederholungen gerechnet, bei Verletzung der Varianzenhomogenität das Korrekturverfahren Greenhouse-Geisser angewandt und parametrische Einzelvergleiche durchgeführt.

MRT-Versuchsaufbau

Die visuellen Reize wurden von dem Kontroll-Raum eines 1,5 Tesla MAGNETOM Vision MRT-Systems (Experimentalserie 1) bzw. eines 3 Tesla GE MRT-Systems (Experimentalserie 2) durch ein „λ-halbe-Rohr“ zu einem LCD-Videoprojektor (N-EC Multisync 8000 G) im MRT-Raum geleitet. Der Projektor projizierte die Reize auf eine Mattscheibe (Dalite, Daplex), die sich über der Kopfspule des MRT-Gerätes befand. Die Optik des Projektors wurde durch ein externes Linsensystem mit großer Brennweite (Bodal-Linse) ersetzt, wodurch das vollständige

Bild trotz der Entfernung von 4.40 m auf der Mattscheibe scharf projiziert werden konnte (Tootell et al., 1997). Ein 45° nach vorn gekippter, auf Plastik aufgezogener Spiegel lenkte das Mattscheibenbild in das Sichtfenster des Probanden innerhalb der Kopfspule um.

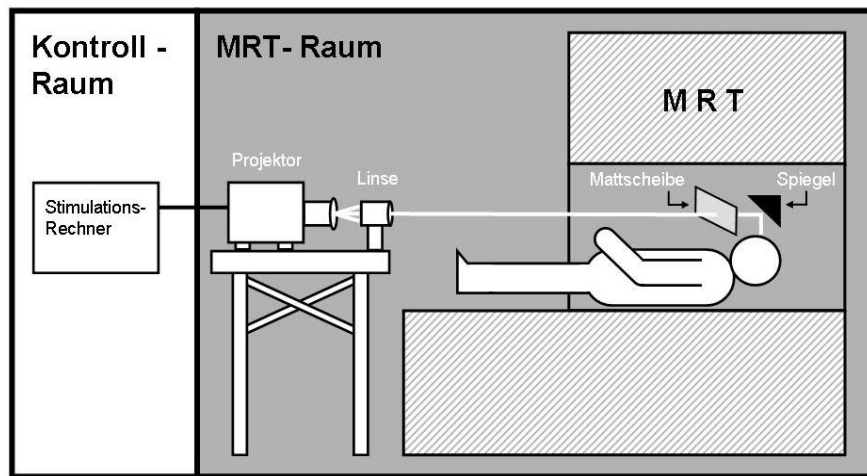


Abbildung 2:
Versuchsaufbau
im MRT.

fMRT:

Die funktionelle MRT wird seit 1991 (Belliveau et al., 1991; Kwong et al., 1992) in der neurowissenschaftlichen Forschung verwendet und hat in der Kognitionsforschung einen beträchtlichen Stellenwert erlangt. Das Verfahren der funktionellen Bildgebung erlaubt es, über den Kortex verteilte Aktivierungsmuster systemisch zu erfassen. Mit einer räumlichen Auflösung (~2-3 mm) und einer zeitlichen Auflösung im Sekundenbereich können metabolische Veränderungen im gesunden menschlichen Gehirn gemessen werden (Logothetis & Wandell, 2004). Der im fMRT erfassbare Oxygenierungsgrad des Hämoglobins ist von der Aktivität perivaskulärer Neurone abhängig. Aus diesem Grund wird dieses Messverfahren „blood oxygenation level dependent“ (BOLD) fMRT bezeichnet (Kwong et al., 1992, Ogawa et al., 1992).

Messequenzen

Mithilfe einer Übersichtsaufnahme wurden die transversalen Schichten der folgenden funktionellen Messungen positioniert. Während jedes Durchlaufes der EPI-Sequenz (=echo planar imaging Sequenz) führte der Proband die Aufgaben des jeweiligen Experimentes durch. Das Stimulationsprogramm wurde von einem Signal des Magnetresonanztomographen getriggert. Um die EPI-Daten in den dreidimensionalen Raum zu transformieren sowie eine über mehrere Sitzungen laufende Datenanalyse zu ermöglichen, erfolgte zu Beginn jeder funktionellen Sitzung die Aufnahme eines T1-gewichteten anatomischen Datensatzes des Kopfes mit einer 3D-MPRAGE-Sequenz. Die individuellen kortikalen Oberflächen wurden mithilfe einer besonders

kontrastreichen T1-gewichteten, anatomischen 3D-FLASH-Sequenz rekonstruiert. Mit Ausnahme der Messungen zur „Retinotopie“ (s.u.) wurde der gesamte cerebrale Kortex in das Messvolumen eingeschlossen.

Vorverarbeitung der Daten

Die MRT-Daten wurden mit der Software Brainvoyager (BrainInnovation, Maastricht, Netherlands) ausgewertet. Zunächst wurden die funktionellen Daten einer Sitzung mit dem anatomischen 3D-Datensatz koregistriert. Anschließend erfolgte die Überführung aller 3D-Datensätze und 3D-Zeitverläufe in den stereotaktischen Standard-Raum von Talairach und Tournoux (1988). Die Anwendung dieses Verfahrens ermöglicht, dass statistische Analysen funktioneller Datensätze über mehrere Probanden im Standard-Raum durchgeführt werden können. Die dort korrespondierenden Regionen individueller Gehirne liegen annäherungsweise übereinander. Zudem wird der Vergleich mit anderen Studien erleichtert. Als nächster Schritt wurden lineare Trends aus dem Signalverlauf jedes Voxels (= kleinste Volumeneinheit des 3D-Datensatzes) entfernt.

Berechnung der Aktivierungen des Gehirns

Mithilfe statistischer Verfahren wurden aus fMRT-Datensätzen die Aktivierungen des Gehirns berechnet; der Signifikanzwert der Aktivierung wurde für jeden Voxel farblich kodiert. Eingesetzt wurde hierfür in allen Experimenten das „General Linear Modell“ (GLM). Für jede der experimentellen Bedingungen wurde ein Prädiktor definiert. Die einzelnen Prädiktoren wurden in die Designmatrix G eingetragen. In der fMRT-Datenmatrix Y wurden nach einer z -Transformation die 3D-Zeitverläufe eines Probanden bzw. die Zeitverläufe der gesamten Gruppe aneinandergelagert. Mit diesen GLMs erfolgte die Testung der Prädiktoren auf die BOLD-Antwort. Voxel wurden nur dann als signifikant aktiviert gewertet und angezeigt, wenn sie einem vorher festgelegten restriktiven Signifikanzkriterium von mindestens $p < 0,005$ in der Gruppenanalyse („random effect Analyse“) und $p < 0,001$ auf Einzelsubjektebene genügten.

Kortikale Oberflächenrekonstruktion

Für die Rekonstruktion der individuellen kortikalen Oberfläche in einem 3D-Datensatz muss die graue Substanz von der weißen Substanz segmentiert werden. Dadurch kann eine Grenzfläche zwischen der grauen und weißen Substanz rekonstruiert werden, welche im Anschluss durch virtuelles „Aufblasen“ entfaltet werden kann (Dale et al., 1999). Die Oberflächenrekonstruktionen hatten zum einen den Zweck, die Visualisierung der individuellen

statistischen Karten zu ermöglichen und zum anderen, die regions of interest (ROIs) graphisch zu definieren, um selektiv die BOLD-Antwort innerhalb dieser Regionen zu analysieren (siehe Abbildung 1).

Retinotopie

Invasive tierexperimentelle Untersuchungen an Makaken zeigen, dass die Grenzen zwischen den visuellen Arealen (V1-V4v) entlang der horizontalen und vertikalen Meridiane verlaufen (Hadjikhani et al., 1998). Beim Menschen können die Grenzen der visuellen Areale mittels fMRT bestimmt werden. Während die Versuchspersonen einen zentralen Punkt fixieren, werden ihnen abwechselnd Reizmuster entlang der verschiedenen Meridiane präsentiert, was zu einer BOLD-Antwort entlang der korrespondierenden retinotopen Orte innerhalb der visuellen Areale führt. Die kortikalen Repräsentationen beider Meridiane sind somit getrennt voneinander messbar und die retinotopie Ausdehnung der Areale wird bestimmbar (DeYoe et al., 1996; Engel et al., 1997; Sereno et al., 1995; Tootell et al., 1998). In der ersten Experimentalserie wurde dieses Verfahren zur Bestimmung der Grenzen der visuellen Areale eingesetzt.

Augenkontrollmessung

Um die Fixationsleistung kontrollieren zu können, wurden Augenbewegungen mit dem I-View-System der Firma SMI (Sensomotoric Instruments, Berlin Teltow) und mit dem Video-Augenbewegungsmessgerät HS-VET der Firma Cambridge Research Systems aufgezeichnet. Beide hier verwendeten Systeme arbeiten mit einem mindestens 50 Hz-Kamerasystem, wodurch eine Fixationskontrolle valide gewährleistet werden konnte. Die Daten wurden mittels der Software ILAB (Gitelman, 2002) analysiert.

Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Zur Gleichstromstimulation wurde das Stimulationsgerät „Eldith“ der Firma Neuroconn (Ilmenau, Deutschland) eingesetzt. Die Dauer der Gleichstrom-Stimulation betrug 15 min und wurde bei einer Stromstärke von 1 mA durchgeführt. Je nach Polarisation der Elektroden erfolgte eine anodale oder kathodale Stimulation. Die Stromstärke wurde innerhalb der ersten und letzten 15 Sekunden der Stimulation auf 1 mA hoch- bzw. wieder heruntergefahren. Für die Placebo-Stimulationsbedingung wurde nach der ersten 15 Sekunden der Strom abgestellt, so dass keine effektive Gleichstrom-Stimulation durchgeführt wurde. Das Stimulationsprocedere war doppelt verblindet, wodurch sowohl der Proband als auch der Versuchsleiter nicht beurteilen konnten, ob eine aktive Stimulation oder eine Scheinstimulation durchgeführt wurden. Alle Probanden

nahmen an allen 3 Stimulationsbedingungen teil. Der Abstand zwischen den 3 Stimulationen war mindestens 3 Tage.

Da sich die neuronale Anatomie zwischen den individuellen menschlichen Gehirnen unterscheidet, wurde ein struktureller, drei-dimensionaler MRT-Datensatz mithilfe einer 3D-MPRAGE-Sequenz für jeden Probanden erhoben. Unter Benutzung der Software Exima (Exima, NBS-System, Nexstim, Helsinki, Finnland) wurde die Kopfoberfläche des Probanden mit dessen MRT-Daten koregistriert, so dass damit zielgenau die tDCS-Elektrode über den anvisierten kortikalen Strukturen platziert werden kann.



Abbildung 3:

Parasagittale Ansicht der linken Hemisphäre des Probanden KL. Die 5 x 5 cm große Stimulationselektrode wurde auf Höhe des Sulcus calcarinus positioniert (=CS, siehe weiß-gestrichelte Linie), so dass der linke okzipitale Kortex bedeckt war. Die grauen Pfeile kennzeichnen die obere und untere Begrenzung der Stimulationselektrode (aus Olma et al., 2011).

Die 8 x 10 cm große Referenzelektrode wurde an der Mitte des Kopfes, d.h. an der Schnittstelle der direkten Verbindungslinien zwischen Inion und Nasion sowie dem rechten und linken Tragus des Ohres positioniert.

IV. ERGEBNISSE

1. Kraft A., Schira M.M., Hagendorf H., Schmidt S., Olma M., Brandt S.A. (2005). *fMRI localizer technique: Efficient acquisition and functional properties of single retinotopic positions in the human visual cortex. Neuroimage. 28(2):453-63.*
2. Sommer W.H., Kraft A., Schmidt S., Olma M.C., Brandt S.A. (2008). *Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task. PLoS ONE 3(9): e3167.*
3. Olma M.C., Kraft A., Roehmel J., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2011). *Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis. Restorative Neurology and Neuroscience Restorative Neurology and Neuroscience 29(6):453-6.*

In der ersten Experimentalserie (Kraft et al., 2005) wurden in einem randomisierten Blockdesign verschiedene Stimuli an einer von vier peripheren Gesichtsfeldpositionen präsentiert, die die Probanden passiv betrachteten. Wir konnten bei allen Versuchspersonen die retinotopen Repräsentationen aller vier Gesichtsfeldpositionen in den Arealen V1-V4v lokalisieren. Je komplexer die präsentierten Stimuli konfiguriert waren, desto effizienter ließen sich deren retinotope Repräsentationen in den visuellen Arealen kartieren. Einfache weißflächige Reize waren den komplexeren, farbigen Objektreizen, beide präsentiert mit einer Stimulationsfrequenz von 7Hz, hierbei deutlich unterlegen.

Mit zunehmender rezeptiver Feldgröße in den höheren visuellen Arealen nahmen die Größe der Repräsentationen und erwartungsgemäß deren Überlappung zu. Die Aktivierungsstärke war in den frühen visuellen Arealen (V1-V2) im Vergleich zu den höher visuellen Arealen (V3a/ V4v) ausgeprägter. Die direkt angrenzenden Positionen einer stimulierten Position wiesen in den frühen Verarbeitungsebenen (V1-V2) einen Abfall in der Aktivierungsstärke im Vergleich zur Ruhe-Bedingung auf. Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei den höheren visuellen Arealen (V3a/ V4v), in denen die rezeptiven Felder größer sind als in den frühen visuellen Arealen, in den anliegenden Positionen einen Signalanstieg. Da sich die rezeptiven Felder der höheren visuellen Areale in das ipsilaterale Gesichtsfeld erstrecken, sind folglich die ipsilateralen Eingangssignale stärker. Dies konnte in diesem Experiment anhand von ausgeprägten interhemisphärischer Aktivierung in den höheren visuellen Arealen (V3a/V4v) nachgewiesen werden.

In der zweiten Experimentalserie (Sommer et al., 2008) wurden unterschiedliche Aufmerksamkeitsprozesse untersucht. Zum einen das stationäre räumliche Ausrichten von Aufmerksamkeit (=stationäre Aufmerksamkeit) und zum anderen dynamische Aufmerksamkeitsprozesse, die während einer visuellen Suche involviert sind. Für die visuelle Suche gab es zwei unterschiedlich schwere Bedingungen.

Die Verhaltensdaten ergaben in der Analyse der beiden Schwierigkeitsbedingungen während der visuellen Suche, dass die schwierigere Suche zu einer erniedrigten Detektionssensitivität d' führte, die Antworttendenz c jedoch nicht beeinflusste. In welchem Gesichtshalbfeld das Zielobjekt gesucht werden sollte, hatte keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten, c und d' . Hingegen zeigte sich in den fMRT-Daten im Hinblick auf die Halbfeldpräferenz ein differenziertes Muster. Für die Analyse der Halbfeldpräferenz der einzelnen FPN-Subregionen wurden diejenigen Voxel selektiert, die während der visuellen Suche und/oder der stationären Aufmerksamkeit aktivierten wurden, unabhängig davon, ob das Zielobjekt in dem kontralateralen oder ipsilateralen Gesichtshalbfeld präsentiert wurde. Für jedes dieser aktivierten Voxel wurde im Anschluss untersucht, ob in den einzelnen Aufmerksamkeitsbedingungen die Verarbeitung eines Gesichtshalbfeldes präferiert wird oder beide Gesichtshalbfelder räumlich kodiert werden. Während stationärer Aufmerksamkeit ergab sich ein Muster, bei dem die Mehrzahl der linkshemisphärischen ROIs des FPN (FEF, PIPS, IPTO) nur das kontralaterale Halbfeld verarbeitet, wobei im AIPS keine klare kontralaterale Präferenz vorlag. In den rechtshemisphärischen ROIs des FPN hingegen wurden beide Halbfelder in 3 von 4 ROIs repräsentiert (FEF, PIPS, AIPS), während im IPTO das kontralaterale Hemifeld präferiert wurde. Dazu invers verhielt sich die Verteilung der Halbfelder während der visuellen Suche: in der linken Hemisphäre prozessieren das AIPS und IPTO beide Halbfelder (PIPS sogar das ipsilaterale Halbfeld), während alle rechtshemisphärischen ROIs des FPN das kontralaterale Halbfeld präferiert. Die visuellen Areale zeigten für beide Aufmerksamkeitsprozesse eine moderate Präferenz für das kontralaterale Halbfeld.

In der dritten Experimentalserie (Olma et al., 2011) wurde auf Verhaltensebene untersucht, inwiefern tDCS induzierte Erregbarkeitsveränderungen in den frühen visuellen Arealen die Interaktion von visueller Verarbeitung und stationärer Aufmerksamkeit beeinflusst. In einem Vorexperiment wurde die effektive Präsentationsdauer der Diskriminierungsreize so angepasst, dass der Proband durchschnittlich 70-80% richtige Antworten gab. Dies wurde durch eine mittlere Präsentationsdauer über alle Bedingungen und alle Probanden von 143 ms erreicht.

Im Hauptexperiment führten diese titrierten Präsentationszeiten zu 79,45% richtigen Antworten und entsprechend 20,55% falschen Antworten.

Im Hauptexperiment wurde vor und nach 15-minütiger anodaler, kathodaler bzw. Placebo-Stimulation des visuellen Kortex die Diskriminierungsaufgabe durchgeführt. Es zeigte sich, dass anodale Gleichstrom-Stimulation des visuellen Kortex im Vergleich zur Messung vor der Stimulation die Detektionssensitivität d' für die zentral präsentierten visuellen Reize verbessern kann. Dieser Anstieg der Detektionssensitivität d' war sowohl durch Erhöhung der Trefferrate um 4.3% sowie durch eine Abnahme der Fehlalarmrate um 16.8% bedingt. Die Verbesserung der Detektionssensitivität d' war somit stärker durch eine Reduktion der Fehlalarme als durch eine Zunahme der Trefferquote bedingt. Distraktoren scheinen nach anodaler tDCS leichter als solche identifiziert werden zu können.

Weitere peripher gelegene Positionen zeigten keinen positiven Effekt. Kathodale und Placebo-Stimulation des visuellen Kortex beeinflussten die Detektionssensitivität d' Leistung nicht. Die Antworttendenz c wurde erwartungsgemäß durch keine Stimulationsbedingung beeinflusst.

Die Ergebnisse der drei Experimentalserien liefern sich ergänzende Aspekte im Bezug auf die Kontrolle und Expression von Teilprozessen visuell räumlicher Aufmerksamkeit: In der **ersten Experimentalserie** konnten umschriebene retinotopie Gesichtsfeldrepräsentationen im visuellen Kortex durch passives Betrachten visueller Reize kartiert werden. Demgegenüber ergab die **zweite Experimentalserie**, dass die Repräsentationen der Gesichtshalbfelder im FPN dynamisch kodiert werden, je nachdem welche Teilprozesse der visuell räumlichen Aufmerksamkeit eingesetzt werden. In der **dritten Experimentalserie** wurde die Interaktion von visuell räumlicher Aufmerksamkeit und visueller Verarbeitung durch tDCS beeinflusst. Eine tDCS-vermittelte, erhöhte Erregbarkeit im visuellen Kortex führte zu einer verbesserten psychophysischen Leistung im Bereich der zentralen Gesichtsfeldrepräsentation.

V. DISKUSSION

Im Rahmen dieses Dissertationsprojektes wurde mithilfe psychophysikalischer Verfahren, der fMRT und transkranieller Gleichstromstimulation eine systemische Analyse von Teilfunktionen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit durchgeführt. Sie umfasste das sogenannte frontoparietale Netzwerk, welches visuell-räumliche Aufmerksamkeit kontrolliert (Corbetta & Shulman 2002) sowie den visuellen Kortex, in dem visuell-räumliche Aufmerksamkeitsprozesse exprimiert

werden (Serences & Yantis 2006). Als Teilprozesse visuell-räumlicher Aufmerksamkeit wurden zum einen stationäre Aufmerksamkeitsprozesse untersucht, die beim räumlichen Ausrichten visueller Aufmerksamkeit involviert sind, zum anderen dynamische Aufmerksamkeitsprozesse, die bei der visuellen Suche eingesetzt werden.

1. *fMRI localizer-technique: Efficient acquisition and functional properties of single retinotopic positions in the human visual cortex (Kraft et al., 2005)*

Um die Effekte visuell-räumlicher Aufmerksamkeit an den kortikalen Repräsentationen einzelner Gesichtsfeldbereiche in frühen visuellen Arealen erfassen zu können, wurde in der ersten Experimentalserie ein effizientes Kartierungsverfahren entwickelt. Hiermit konnten die funktionalen und räumlichen Eigenschaften der retinotopen Repräsentationen definierter Gesichtsfeldbereiche im visuellen Kortex quantifiziert werden. Für die verschiedenen Reizarten wurden unterschiedlich starke Aktivierungen innerhalb der visuellen Areale nachgewiesen. Emir und Kollegen (2008) konnten in ihrer Studie zeigen, dass mit ansteigender Stimulationsfrequenz auch die BOLD-Antwort in den frühen visuellen Arealen ansteigt, mit einem Maximum bei 8 Hz. Die Stimulationsfrequenz kann jedoch nicht der einzige ausschlaggebende Faktor hierfür sein. In dieser Experimentalserie wurde eine effizientere Kartierung durch komplex konfigurierte Objektreize erreicht, die in derselben Stimulationsfrequenz wie die einfachen weißflächigen Reize präsentierten wurden.

Darüber hinaus konnte ein charakteristisches Muster der Fazilitierungs- und der Suppressionsaktivierungen innerhalb der retinotopen Repräsentationen für jede visuelle Region (V1-V4v) beschrieben werden, welches in seiner Verteilung einem „Mexican-Hat“ ähnelt. Horizontale neuronale Verschaltungen zwischen kortikalen retinotopen Orten ermöglichen eine neuronale Interaktion innerhalb eines visuellen Areals und bieten für diese „Mexican-Hat-Effekte“ eine mögliche Erklärung. Dieser Erklärungsansatz wird durch Ergebnisse elektrophysiologischer Studien an Makaken unterstützt (Angelucci et al., 2002, Stettler et al., 2002). Ein alternativer Erklärungsansatz besteht darin, dass diese „Mexican-Hat-Effekte“ auf Aufmerksamkeitsmodulationen zurückzuführen sind. Es ist denkbar, dass Aufmerksamkeit unwillentlich, d.h. durch die reizgetriebene Auffälligkeit an dem Ort der Stimuluspräsentation automatisch eingesetzt wurde. In mehreren fMRT-Studien wurden nicht nur verstärkte Aktivierungen an den retinotopen Repräsentationen attendierter Stimuli beobachtet, sondern auch ausgeprägte Deaktivierung in dem umgebenden Kortex (Slotnick et al., 2003; Müller et al., 2005).

Des Weiteren zeigte sich in dieser Experimentalserie ein differentielles Aktivierungsmuster in Bezug auf Größe und Überlappung dieser Repräsentationen für jedes visuelles Areal (V1-V4v). Die Größe der visuellen Gesichtsfeld-Repräsentationen innerhalb der visuellen Areale ist abhängig von der rezeptiven Feldgröße. Mit zunehmender Verarbeitungsebene innerhalb des visuellen Kortex steigen die rezeptiven Feldgrößen an (Smith et al., 2001). Gleichzeitig umspannen frühe visuelle Areale im Verhältnis zu den höheren visuellen Regionen eine größere Region des visuellen Kortex (Schira et al., 2007). Daraus ergibt sich für definierte Gesichtsfeldregionen, dass sie in den frühen visuellen Arealen größer repräsentiert sind als in höher visuellen Arealen. Letztere Hypothese spiegelt sich in den Ergebnissen dieser Experimentalserie wider. Entsprechend sollten sich die Aktivierungen der retinotopen Repräsentationen in den frühen visuellen Arealen weniger stark überlappen als in den höheren visuellen Arealen. Auch diese Vorhersage bestätigt sich in dieser Experimentalserie. Zwischen den ipsilateralen und kontralateralen Gesichtsfeld-Repräsentationen, sowie zwischen dem oberen und unteren Gesichtsfeld wurden Überlappungen festgestellt. Besonders ausgeprägt traf das auf die höheren Regionen V3a und V4v zu. Dieser Befund bestätigt frühere fMRT Studien (Slotnick und Yantis, 2003; Tootell et al., 1998c).

2. *Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task* (Sommer et al., 2008)

Wenn sowohl ipsilaterale als auch kontralaterale Anteile des Gesichtsfeldes in den höher visuellen Arealen innerhalb einer Hemisphäre repräsentiert sind, ließe das vermuten, dass räumliche Repräsentationen in dem FPN ebenso bilateral kodiert sind. Wir konnten zeigen, dass die Repräsentation der Halbfelder zwischen verschiedenen Teilfunktionen der räumlichen Aufmerksamkeit markante Unterschiede aufweist. Im FPN wird während stationärer Aufmerksamkeit linkshemisphäriell nur das kontralaterale Halbfeld prozessiert, rechtshemisphäriell aber beide Halbfelder verarbeitet. Das Muster der Halbfeldpräferenz während visueller Suche verhält sich spiegelbildlich.

Dieser Ergebnisbefund deutet darauf hin, dass die Verarbeitung von stationärer Aufmerksamkeit und visueller Suche von zwei verschiedenen neuronalen Populationen geleistet wird. Diese Schlussfolgerung ist gut vereinbar mit den früheren Ergebnissen von Luck et al. (1989) und Holtzman et al. (1984). Laut deren Untersuchungen erfolgt die Verarbeitung von stationärer Aufmerksamkeit und visueller Suche von zwei anatomisch und funktionell unterschiedlichen Systemen.

Für den Befund, dass die topographische Information von den frühen visuellen Arealen zu den dorsalen Regionen des FPN (PIPS, AIPS, FEF) abnimmt, sind zwei Erklärungsalternativen zu

diskutieren. Einerseits ist es möglich, dass diese Kernregionen des FPN zwar präzise topographisch organisiert sind, dennoch große und schnell ansprechende rezeptive Felder aufweisen (Schluppeck et al. 2005). Die Konsequenz wäre, dass durch das Überschreiten der rezeptiven Felder über die Mittellinie hinweg keine klare Trennung der Halbfelder möglich ist. Auf der anderen Seite ist es denkbar, dass die Abnahme der topographischen Organisation auf eine Abnahme der räumlichen Funktionen hinweist. Dieser Erklärungsansatz wird jedoch durch die Ergebnisse des zweiten Experiments nicht gestützt. Die Ergebnisse dieser Experimentalserie unterstützen eine komplexere pathophysiologische Modellvorstellung des visuell räumlichen Neglekts und motivieren die Entwicklung detaillierter diagnostischer Verfahren, die eine Differenzierung betroffener Aufmerksamkeitsprozesse bei Neglekt-Patienten erlaubt.

3. Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis (Olma et al., 2011)

Sowohl stationäre als auch dynamische Aufmerksamkeitsprozesse haben gemein, dass durch sie spezifische neuronale Repräsentationen ausgewählt werden können. Die Selektion wird durch eine Verstärkung zielrelevanter Informationen auf Kosten irrelevanter Informationen erreicht, wodurch das Signal-zu-Rausch-Verhältnis erhöht wird (Noudosst et al., 2010). Die Erregbarkeit innerhalb des visuellen Kortex wurde in der dritten Experimentalserie mittels tDCS modifiziert, womit auf die Interaktion zwischen der visuellen Verarbeitung und der eingesetzten Aufmerksamkeitsprozesse eingewirkt wurde. Wir konnten nachweisen, dass sich die Detektionssensitivität d' nur durch anodale tDCS in dem zentralen Gesichtsfeldbereich im Vergleich zu der Messung vor der Stimulation verbessert hat. Dagegen zeigte sich keine Verbesserung der Detektionssensitivität d' nach anodaler tDCS für Stimuli in den weiter peripher gelegenen Gesichtsfeldbereichen, die sich bis zu $2,5^\circ$ des Gesichtsfeldes erstreckten.

Diese Ergebnisse sind gut vereinbar mit einer aktuellen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie aus unserem Labor, welche untersuchte, ob tDCS-Effekte im visuellen Kortex durch eine Schwellen-Perimetrie messbar sind (Kraft et al., 2010). Anodale tDCS führte zu einer Verbesserung der Kontrastsensitivität in den zentralen Bereich des Gesichtsfeldes ($0-2^\circ$), verglichen mit der Messung vor der Stimulation. In dem Bereich $2-4^\circ$ des Gesichtsfeldes zeigte sich keine Verbesserung der Kontrastschwellen; wohingegen der Bereich $4-8^\circ$ des Gesichtsfeldes wieder von anodaler tDCS profitierte. Eine mögliche Erklärung für dieses dissoziierte Datenmuster nach anodaler tDCS sind hemmende Mechanismen außerhalb der rezeptiven Felder, die durch weitreichende lokale Verbindungen vermittelt werden (Walker et al., 1999). In der dritten Experimentalserie wurde stationäre Aufmerksamkeit im zentralen Gesichtsfeldbereich „offen“ und in den weiter peripher gelegenen Gesichtsfeldbereichen „verdeckt“ eingesetzt. Ob

diese Tatsache Einfluss auf das beobachtete dissoziierte Datenmuster hatte, kann durch unsere Studie letztendlich nicht geklärt werden und sollte systematisch in weiteren Studien untersucht werden.

Der Effekt von anodaler und kathodaler tDCS auf den visuellen Kortex wurde in mehreren Studien untersucht. Beschrieben sind unterschiedliche Stimulationseffekte in Abhängigkeit von Elektrodenposition, der spezifischen Aufgabe bzw. des erhobenen Messparameters (Antal et al., 2001, 2003a, b, 2004a, b; Accornero et al., 2007). Die genannten Studien konnten jedoch keine psychophysikalische Leistungsverbesserungen durch anodale Stimulation des visuellen Kortex nachweisen. Dies führte zu dem Standpunkt, dass das intakte visuelle System nicht weiter optimierbar sei (Antal und Paulus 2008). Indem die Schwierigkeit in der von uns eingesetzten Diskriminierungsaufgabe so angepasst wurde, dass die Probanden durchschnittlich ca. 20% Fehler machten, wurden die Probanden an die Grenze ihrer visuellen Wahrnehmungskapazität geführt. Unsere Daten implizieren, dass das visuelle System, gerade wenn die Wahrnehmungskapazität überschritten ist, von anodaler tDCS profitieren kann. Dies ist insbesondere relevant für ein dysfunktionales visuelles System, dessen Leistungsfähigkeit durch eine Hirnläsion beeinträchtigt und limitiert ist.

VI. CONCLUSIO UND AUSBLICK

Die durchgeführten Experimente dieser Dissertation machen deutlich, dass Gesichtsfeldefeffekte für die Untersuchung von Aufmerksamkeitsprozessen eine wesentliche Bedeutung haben. Dies ist nicht nur relevant für die Grundlagenforschung, sondern auch entscheidend für Störungsmodelle, wie z.B dem Neglect. Hier ließe sich bei Neglect-Patienten mittels tDCS untersuchen, ob beeinträchtigte Aufmerksamkeitsprozesse durch tDCS über den Regionen des FPN verbessert werden können (Hesse et al. 2011). Das Rational hinter einem solchen therapeutischen Ansatz basiert auf dem neurophysiologischen Konzept der interhemisphärischen Inhibition. Aufgrund des verminderten inhibitorischen Einflusses der betroffenen Hemisphäre entsteht eine pathologische Überaktivierung der kontraläsionalen Hemisphäre. Dieses interhemisphärische Ungleichgewicht könnte durch kathodale tDCS auf der kontraläsionalen Hemisphäre oder durch andodale tDCS auf der Läsionsseite reduziert werden.

Der Nachweis, dass anodale tDCS über dem visuellen Kortex die Detektionssensitivität transient positiv beeinflussen kann, legte die Grundlage für randomisiert kontrollierte tDCS-Studien mit

gesunden Probanden (Behrens et al., 2011, Abstracts DGKN) und Schlaganfallpatienten mit Läsionen im visuellen Kortex (Dargie et al., 2011, Abstracts DGKN). Durch eine Intensivierung des tDCS-Stimulationsprotokolls waren mittels schwellenperimetrischer Verfahren in beiden Studien moderate Verbesserungen der Kontrastsensitivität 4 Wochen nach der letzten anodalen tDCS-Sitzung noch nachweisbar.

Darüber hinaus wurde das im Rahmen dieses Dissertationsprojektes entwickelte Kartierungsverfahren, das eine positionsspezifische Erfassung von räumlichen Aufmerksamkeitseffekten im visuellen Kortex ermöglicht, bereits in einer fMRT Studie (Kraft et al., 2011) eingesetzt. Darin konnte gezeigt werden, dass die Effekte stationärer und dynamischer Aufmerksamkeitsprozesse in den frühen visuellen Arealen davon beeinflusst werden, ob sie über beide Gesichtshalbfelder hinweg oder innerhalb eines Gesichtshalbfeldes exprimiert werden. Stationäre Aufmerksamkeitsprozesse liefern eher einen Vorteil für die Verarbeitung über beide Gesichtshalbfelder, wohingegen die Verarbeitung visueller Information innerhalb eines Gesichtshalbfeldes von dynamischen Aufmerksamkeitsprozessen stärker profitiert.

Aufmerksamkeitsprozesse können auf unterschiedlichen Ebenen mit verschiedenen Methoden gemessen werden. Das Dissertationsprojekt liefert neue Ansätze, um innerhalb des visuellen Systems frühe Aufmerksamkeitsprozesse und deren Modulation durch Hirnstimulation zu untersuchen. Die gewonnenen Erkenntnisse dieses Dissertationsprojektes führen zu neuen Perspektiven im Hinblick auf die Diagnostik von Teilfunktionen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit und liefern die Entwicklungsgrundlage für neue Therapieansätze von Störungen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- Angelucci A., Levitt J.B., Walton E.J., Hupe J.M., Bullier J., Lund J.S. (2002). Circuits for local and global signal integration in primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 22(19), 8633–8646.
- Accornero N., Li Voti P., La Riccia M. & Gregori B. (2007). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res*, 178(2), 261-266.
- Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A. & Paulus W. (2003a). Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*, 150(3), 375-378.
- Antal A., Kincses T.Z., Nitsche M.A. & Paulus W. (2003b). Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia*, 41(13), 1802-1807.
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W (2004a). Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45(2):702–707.
- Antal A., Nitsche M.A., Kruse W., Hoffmann K.P., Paulus W. (2004b). Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci*. 16(4):521-7.
- Antal A., Nitsche M.A., Paulus W. (2006). Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Res Bull*. 68(6):459-63. Epub 2005 Nov 2.
- Antal A, Paulus W (2008) Transcranial direct current stimulation and visual perception. *Perception* 37(3):367–374.
- Behrens J.R., Olma M.C., Kraft A., Irlbacher K., Brandt S.A. (2011). Does repetitive anodal tDCS applied on the visual cortex induce long-term improvements in visual contrast perception? Beitrag auf der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN) Abst. *Klinische Neurophysiologie* 42(1):P313.
- Bundesen C. (1990). A theory of visual attention. *Psychol Rev*. 97(4):523-47.
- Carrasco M. (2011) Visual attention: the past 25 years. *Vision Res*. 51(13):1484-525. Epub 2011 Apr 28.
- Corbetta M., Shulman G.L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3(3), 201-15.
- Corbetta M., Shulman G.L. (2011). Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci*. 34:569-99. Review.

- Dale A.M., Fischl B., Sereno M.I. (1999). Cortical surface-based analysis I: segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9: 179-194.
- Dargie R.A., Olma M.C., Behrens J. R., Kraft A., Irlbacher K., Brandt S.A. (2012). Serial transcranial direct current stimulation in the treatment of post-stroke homonymous visual field defects. Beitrag auf der 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN) Abst. *Klinische Neurophysiologie* 43(1) P141.
- DeYoe E.A., Carman G.J., Bandettini P., Glickman S., Wieser J., Cox R., Miller D., Neitz J. (1996). Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 93, 2382-2386.
- Donner T.H., Kettermann A., Diesch E., Ostendorf F., Villringer A., Brandt S.A. (2000). Involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. *Eur J Neurosci* 12, 3407-3414.
- Ellison A., Rushworth M., Walsh V. (2003). The parietal cortex in visual search: a visuomotor hypothesis. *Suppl Clin Neurophysiol* 56, 321-30.
- Emir U.E., Bayraktaroglu Z., Ozturk C., Ademoglu A., Demiralp T. (2008). Changes in BOLD transients with visual stimuli across 1-44 Hz. *Neurosci Lett.* 436(2):185-8. Epub 2008 Mar 13.
- Engel S.A., Glover G.H., Wandell B.A. (1997). Retinotopic organization in human visual cortex and the spatial precision of functional MRI. *Cereb cortex* 7, 181-192.
- Hesse M.D., Sparing R., Fink G.R. (2011). Ameliorating spatial neglect with non-invasive brain stimulation: from pathophysiological concepts to novel treatment strategies. *Neuropsychol Rehabil.* 21(5):676-702. Epub 2011 Aug 25.
- Gitelman D.R. (2002). ILAB: a program for postexperimental eye movement analysis. *Behav Res Methods Instrum Comput* 34(4), 605-612.
- Hadjikhani N., Liu A.K., Dale A.M., Cavanagh P., Tootell R.B.H. (1998). Retinotopy and color sensitivity in human visual cortical area V8. *Nat Neurosci* 1(3), 235-241.
- Holtzman J. D., Volpe B. T., Gazzaniga M. S. (1984). Spatial orientation following commissural section. In R.Parasuraman, D.R.Davies(Eds.), *Varieties of attention* (pp.375-394).Orlando, FL: AcademicPress.
- Kandel E.R., Jessell T.M., Sanes J.R. (2000). *Principles of Neural Science* (4 ed.), McGraw-Hill, pp. 533–540.
- Kraft A., Schira M.M., Hagendorf H., Schmidt S., Olma M., Brandt S.A. (2005). fMRI localizer technique: Efficient acquisition and functional properties of single retinotopic positions in the human visual cortex. *Neuroimage.* 28(2):453-63.

- Kraft A., Roehmel J., Olma M.C., Schmidt S., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2010). Transcranial direct current stimulation effects measured by threshold perimetry. *Experimental Brain Research* 207(3-4):283-90.
- Kraft A., Kehler S., Hagendorf H., Brandt S.A. (2011). Hemifield effects of spatial attention in early human visual cortex. *Eur J Neurosci.* 33(12):2349-58. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07709.x. Epub 2011 May 5.
- Kwong K.K., Belliveau J.W., Chesler D.A., Goldberg I.E., Weisskoff R.M., Poncelet B.P., Kennedy D.N., Hoppel B.E., Cohen M.S., Turner R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 89, 5675-5679.
- Leonards U., Sunaert S., Van Hecke P., Orban G.A. (2000). Attention mechanisms in visual search – an fMRI study. *J Cogn Neurosci* 12 (S 2), 61-75.
- Logothetis N. K., Wandell B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* 66, 735–769.
- Luck S.J., Hillyard S.A., Mangun G.R., Gazzaniga M.S. (1989). Independent hemispheric attentional systems mediate visual search in split-brain patients. *Nature* 342, 543-545.
- MacMillan, N.A., Creelman, C.D. (2004). *Detection Theory: A User's Guide*. Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey.
- Mesulam M.M. (1999). Spatial attention and neglect: parietal, frontal, and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Phil. Trans. R. Soc. Lond., B.*, 354: 1325-1346.
- Muller N.G., Donner T.H., Bartelt O.A., Brandt S.A., Villringer A., Kleinschmidt A. (2003). The functional neuroanatomy of visual conjunction search: a parametric fMRI study. *Neuroimage* 20(3), 1578-1590.
- Müller N.G., Mollenhauer M., Rösler A., Kleinschmidt A. (2005). The attentional field has a Mexican hat distribution. *Vision Res.* 45(9):1129-37. Epub 2004 Dec 15.
- Nitsche M.A., Cohen L.G., Wassermann E.M., Priori A., Lang N., Antal A., Paulus W., Hummel F., Boggio P.S., Fregni F., Pascual-Leone A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul.* 1(3):206-23. Epub 2008 Jul 1.
- Noudoost B., Chang M.H., Steinmetz N.A., Moore T. (2010). Top-down control of visual attention. *Curr Opin Neurobiol.* 20(2):183-90. Epub 2010 Mar 19.
- Olma M.C., Donner T.H., Brandt S.A. (2007). Control of Visual Search in the Human Brain. *Journal of Eye Movement Research* 1(1):4, 1-9.

- Olma M.C., Kraft A., Roehmel J., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2011). Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis. *Restorative Neurology and Neuroscience* 29 1–9.
- Ogawa S., Tank D., Menon R., Ellermann J.M., Kim S.-G., Merkle H. & Ugurbil K. (1992). Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 5951-5955.
- Rensink R. A., O'Regan J. K., Clark J. J. (1997). To see or not to see: The need for attention to perceive changes in scenes. *Psychol Sci*, 8, 368–373.
- Schluppeck D., Glimcher P., Heeger D.J. (2005). Topographic organization for delayed saccades in human posterior parietal cortex. *Journal of Neurophysiology* 94: 1372-1384.
- Schwartz S., Vuilleumier P., Hutton C., Maravita A., Dolan R.J., Driver J. (2005). Attentional load and sensory competition in human vision: modulation of fMRI responses by load at fixation during task-irrelevant stimulation in the peripheral visual field. *Cereb cortex* 15: 770-786.
- Serences J.T., Yantis S. (2006). Selective visual attention and perceptual coherence. *Trends Cogn Sci*. 10(1):38-45. Epub 2005 Nov 28.
- Sereno M.I., Dale A.M., Reppas J.B., Kwong K.K., Belliveau J.W., Brady T.J., Rosen B.R., Tootell R.B.H. (1995). Borders of multiple visual areas in human revealed by functional magnetic resonance imaging. *Science* 268, 889–893.
- Shulman G.L., McAvoy M.P., Cowan M.C., Astafiev S.V., Tansy A.P., d'Avossa G., Corbetta M. (2003). Quantitative analysis of attention and detection signals during visual search. *J Neurophysiol* 90(5), 3384-97. Epub 2003 Aug 13.
- Silver M.A., Ress D., Heeger D.J. (2005). Topographic maps of visual spatial attention in human parietal cortex. *J Neurophysiol* 94(2), 1358-71. (Epub 2005 Apr 7. Erratum in: *J Neurophysiol* (2006), 95(2), 1291).
- Slotnick S.D., Yantis S. (2003). Efficient acquisition of human retinotopic maps. *Hum. Brain Mapp.* 18, 22–29.
- Slotnick S.D., Schwarzbach J., Yantis S., (2003). Attentional inhibition in human striate and extrastriate cortex. *NeuroImage* 19 (4), 1602– 1611.
- Smith A.T., Singh K.D., Williams A.L., Greenlee M.W. (2001). Estimating receptive field size from fMRI data in human striate and extrastriate visual cortex. *Cereb. Cortex* 11, 1182–1190.

- Schira M.M., Wade A.R., Tyler C.W. (2007). Two-dimensional mapping of the central and parafoveal visual field to human visual cortex. *J Neurophysiol.* 97(6):4284-95. Epub 2007 Mar 14.
- Sommer W.H., Kraft A., Schmidt S., Olma M.C., Brandt S.A. (2008). Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task. *PLoS ONE.* Sep 9;3(9):e3167.
- Stagg C.J., Nitsche M.A. (2011). Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist.*17(1):37-53.
- Stettler D.D., Das A, Bennett J, Gilbert CD. (2002) Lateral connectivity and contextual interactions in macaque primary visual cortex. *Neuron.* 36(4):739-50.
- Talairach, J., Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain.* New York: Thieme.
- Thompson K.G., Bichot N.P. (2005). A visual salience map in the primate frontal eye field. *Prog Brain Res* 147, 251-62 Review.
- Tootell R.B.H., Mendola J.D., Hadjikhani N.K., Ledden P.J., Liu A.K., Reppas J.B., Sereno M.I., Dale A.M. (1997). Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J. Neurosci.*, 17: 7060-7078.
- Tootell R.B.H., Hadjikhani N., Hall E.K., Marett S., Vanduffel W., Vaughan J.T., Dale A.M. (1998). The retinotopy of visual spatial attention. *Neuron* 21, 1409–1422.
- Toth L.J., Assad J.A. (2002). Dynamic coding of behaviourally relevant stimuli in parietal cortex. *Nature* 415(6868), 165-8.
- Vandenberghe R., Geeraerts S., Molenberghs P., Lafosse C., Vandenbulcke M., Peeters K., Peeters R., Van H.P., Orban G.A. (2005). Attentional responses to unattended stimuli in human parietal cortex. *Brain* 128: 2843-2857.
- Walker G.A., Ohzawa I., Freeman R.D. (1999). Asymmetric suppression outside the classical receptive field of the visual cortex. *J. Neurosci.* 19, 10536-10553.

ANHANG

ANTEILSERKLÄRUNG

Medizinische Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin
An den Promotionsausschuss

Berlin, 29. August 2012

Sehr geehrte Damen und Herren,

der selbständige Anteil, den ich, Manuel C. Olma, geb. am 21.02.1978, an der Erstellung der im Anhang der Dissertationsschrift genannten Publikationen habe, setzt sich prozentual ca. wie folgt zusammen:

Referenz #1:

Kraft, A., Schira, M.M., Hagendorf, H., Schmidt, S., Olma, M., Brandt, S.A. fMRI localizer technique: Efficient acquisition and functional properties of single retinotopic positions in the human visual cortex.

Beitrag im Einzelnen: 25 %

- Mithilfe bei der Datenerhebung
- Mithilfe bei der Datenanalyse
- Mithilfe beim Verfassen der Publikation

Referenz #2:

Sommer, W.H., Kraft, A., Schmidt, S., Olma, M.C., Brandt, S.A. Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task.

Beitrag im Einzelnen: 30 %

- Mithilfe bei der Datenerhebung
- Mithilfe bei der Datenanalyse
- Mithilfe beim Verfassen der Publikation

Referenz #3:

Olma, M.C., Kraft, A., Roehmel, J., Irlbacher, K. and Brandt, S.A. Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis.

Beitrag im Einzelnen: 90%

- Literatur zusammengetragen
- Thema vorgeschlagen

- Stimulationsmethode tDCS etalbiert
- Durchführung und Analyse der Experimente
- Verfassen der Publikation

Doktorvater

Prof. Dr. Stephan Brandt

Manuel Olma

Promovend

fMRI localizer technique: efficient acquisition and functional properties of single retinotopic positions in the human visual cortex.

Kraft A, Schira MM, Hagendorf H, Schmidt S, Olma M, Brandt SA.

Neuroimage. 2005 Nov 1;28(2):453-63. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.050. Epub 2005 Jul 12.

Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task

Wieland H. Sommer^{1,2,3*}, Antje Kraft^{1*}, Sein Schmidt^{1,2}, Manuel C. Olma¹, Stephan A. Brandt^{1,2*}

1 Department of Neurology, Charité, Berlin Neuroimaging Center, Berlin, Germany, **2** Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin, Berlin, Germany, **3** Department of Clinical Radiology, University Hospital-Grosshadern, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany

Abstract

To what extent are the left and right visual hemifields spatially coded in the dorsal frontoparietal attention network? In many experiments with neglect patients, the left hemisphere shows a contralateral hemifield preference, whereas the right hemisphere represents both hemifields. This pattern of spatial coding is often used to explain the right-hemispheric dominance of lesions causing hemispatial neglect. However, pathophysiological mechanisms of hemispatial neglect are controversial because recent experiments on healthy subjects produced conflicting results regarding the spatial coding of visual hemifields. We used an fMRI paradigm that allowed us to distinguish two attentional subprocesses during a visual search task. Either within the left or right hemifield subjects first attended to stationary locations (spatial orienting) and then shifted their attentional focus to search for a target line. Dynamic changes in spatial coding of the left and right hemifields were observed within subregions of the dorsal frontoparietal network: During stationary spatial orienting, we found the well-known spatial pattern described above, with a bilateral hemifield representation in the right hemisphere and a contralateral preference in the left hemisphere. However, during search, the right hemisphere had a contralateral preference and the left hemisphere equally represented both hemifields. This finding leads to novel perspectives regarding models of visuospatial attention and hemispatial neglect.

Citation: Sommer WH, Kraft A, Schmidt S, Olma MC, Brandt SA (2008) Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task. PLoS ONE 3(9): e3167. doi:10.1371/journal.pone.0003167

Editor: Alain Chédotal, Institut de la Vision, France

Received: April 3, 2008; **Accepted:** August 18, 2008; **Published:** September 9, 2008

Copyright: © 2008 Sommer et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Funding was obtained from the Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin (W.H.S., S.S., C3-CH) and the German Research Foundation (A.K., S.S.; BR 1691/3-2).

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: stephan.brandt@charite.de

† These authors contributed equally to this work.

Introduction

In the primate visual system, visual input from the retina reaches the primary visual cortex (V1) and is subsequently processed in a ventral and dorsal pathway. The ventral ‘perception’ pathway runs from the primary occipital cortex (V1) to the inferotemporal cortex and mainly processes foveal vision. However, the dorsal ‘action’ pathway runs from V1 to the frontoparietal network (FPN), which consists of regions in the posterior parietal cortex and the frontal eye fields (FEF). The FPN is known to represent the entire visual field and plays a critical role in spatial attention as well as action control, for example, goal-directed limb and eye movements [1].

There is a strong contralateral preference in the visual pathway from the retina to the primary visual cortex (V1). However, in higher level visual areas, patterns of contralateral preference are the subject of controversy. For higher level visual areas in the ventral pathway, a significant preference for contralateral stimuli was recently demonstrated for both hemispheres in the lateral occipital cortex and in object-selective and face-selective regions of the fusiform gyrus in both hemispheres [2,3].

For the dorsal pathway consisting of the FPN, unequal representations of the visual hemifields have been intensely debated. According to the widely known model of Marsel Mesulam [4], frontoparietal areas of the left hemisphere have a

contralateral preference and therefore represent mainly the right hemifield, whereas the corresponding areas of the right hemisphere represent both hemifields. This model attempts to explain why hemispatial neglect arises mainly after right hemispheric lesions and shows a deficit in attending to left-sided space. However, pathophysiological mechanisms of hemispatial neglect are controversially debated [5–8]. A recent model of Corbetta and Shulman (2002) [5] associates the dorsal frontoparietal network with top-down control of attention. The authors suggest that the activation in the dorsal FPN is predominantly bilateral for either visual field. In a subset of parietal areas the response might be spatially selective (stronger contralateral preference). In contradistinction, the ventral network should be involved in stimulus-driven attention and the authors propose that the anatomy of neglect better matches with the ventral attention system. They also mentioned that at present, it is not known whether the ventral network contains a spatial map that could direct attention to the location of unexpected events. In contrast, the detection deficits in neglect patients show a gradient across the visual field while the right TPJ responds equally well to stimuli in the contralateral and ipsilateral hemifield. Thus, Corbetta & Shulman [5] hypothesize that spatial precision might depend on the co-activation of the TPJ with the dorsal frontal network. They point out that topographical mapping of the TPJ and the dorsal network might indicate the relative role of each in directing attention to a location during

exogenous orienting. Understanding the spatial coding in both networks will help to clarify the pathophysiology of neglect.

Recent fMRI studies using paradigms such as peripheral [9] and central detection tasks with peripheral stimulation [10] in healthy subjects describe unequal spatial representations within the dorsal FPN compatible with the Mesulam model. However, other visual tasks did not verify this unequal representation of space. Rather, a contralateral preference was found in both hemispheres during a delayed saccade task [11], a n-back working memory task [12] and a detection task in which the focus of attention systematically traversed the visual field [13].

Recently, it has been reported that contralateral preference in some cortical regions changes between finger pointing and saccade tasks [14]. In this paper, we address the question whether patterns of contralateral preference are dependent on different subprocesses of covert visuospatial attention, which in turn, might resolve previous controversial findings. Using a visual search task, we show that contralateral preference changes concomitantly between subprocesses of visuospatial attention in subregions of the dorsal pathway.

Materials and Methods

Subjects

All 25 participating subjects were strictly right-handed and had normal vision. Participants were students from the Humboldt-University Berlin and were compensated for participation in the study which was conducted in conformity with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the Charité Berlin. Written informed consent was obtained from all participants.

As in previous studies analyzing covert attention processes in visual search [15–17], it was important to make sure that subjects can perform the task without overt eye movements within a

circular array of 7° visual angle. Each subject was tested in a behavioral experiment (240 trials) on the ability to perform the task correctly without eye movements. To ensure that subjects maintained proper fixation, eye-movements were recorded with the I-View-System (50 Hz) of SMI (Sensomotoric Instruments, Berlin-Teltow) applying the I-View 3.01.11 software. Subjects had to maintain fixation during the spatial orienting and visual search phase within 2° of the fixation cross. Eye data were analyzed with ILAB software [18]. Eleven of the test subjects (mean age = 25.3 ± 2.3 years) fulfilled the criteria (eye-movements in less than 5% of all trials) and were subsequently tested in the fMRI experiment.

Experimental paradigm

We utilized a novel event-related fMRI paradigm to investigate patterns of contralateral preference for two subprocesses of spatial attention in the same task (see Fig. 1). The subprocesses were either spatial orienting, in which the focus of attention remains stationary, or visual search, in which the focus shifts through the visual field. Our paradigm consisted of a circular array of 7° visual angle comprising 12 placeholders. Central fixation was maintained throughout the experiment. A trial started when one side of the central fixation symbol turned white, defining the relevant hemifield for the current trial. Subjects covertly allocated their attentional focus to the indicated hemifield (spatial orienting to six positions) for a variable period of time (3, 6 or 9 s). The variable delay served to prevent anticipatory responses. The placeholders allowed subjects to more precisely direct voluntary attentional shifts [19–21]. Subsequently, 12 black lines of 1° visual angle with different orientations appeared at the positions of the placeholders and a target line had to be detected among distractors within the previously cued hemifield (visual search at 6 positions). The target line had an angle of 30° counterclockwise to the horizontal

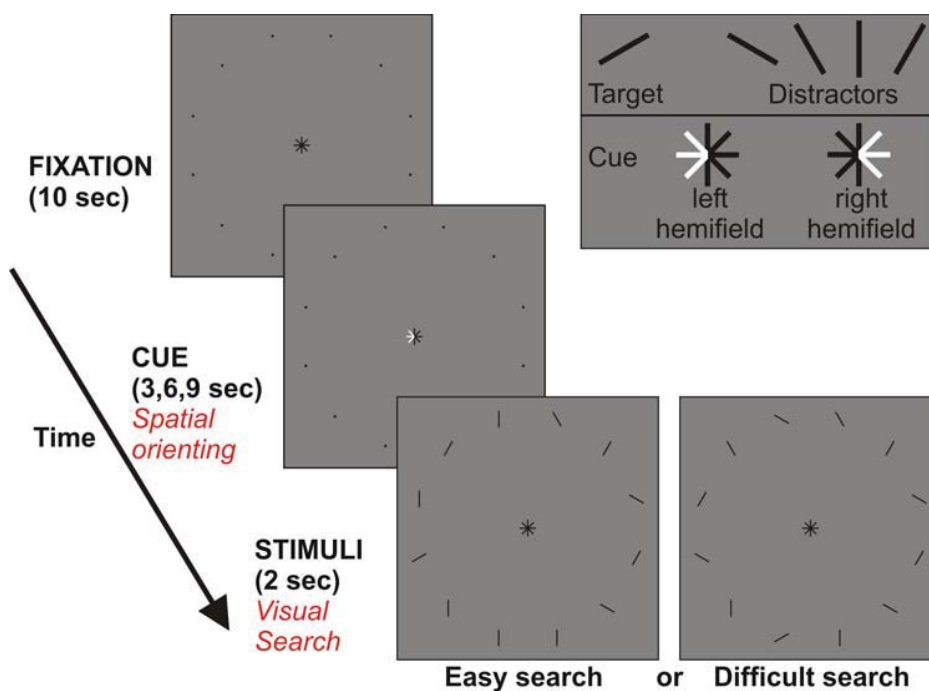


Figure 1. Paradigm separating spatial orienting (SO) and visual search (VS). After a fixation period, a central cue indicated the relevant hemifield for the next trial. When stimuli appeared, subjects had to search covertly for a target line among the 6 positions of the cued hemifield. Task difficulty was modified by the number of distractors with nonvertical orientations in the relevant hemifield (easy: 2; difficult: 5). doi:10.1371/journal.pone.0003167.g001

meridian; the distractor lines had angles of 60°, 90°, 120° and 150°, respectively (see Fig. 1). Task difficulty was modified by varying the number of lines that had nonvertical orientations in the relevant hemifield [22]. For easy conditions only two lines were nonvertical, whereas for difficult search conditions, 5 of the 6 lines in the cued hemifield had nonvertical orientations (see Fig 1). The same pattern of 6 lines was used throughout all trials in the non-cued hemifield. Equal numbers of easy and difficult trials were employed and the target was absent in 50% of all trials. Subjects had to respond with a target absent/present judgment as quickly and as accurately as possible by pressing buttons with their right index or right middle finger (randomized across subjects). Each experimental condition was repeated 60 times within 12 scanning runs in two sessions (12 trials with 3 s cueing interval, 24 trials with 6 s or 9 s cueing interval, respectively). Data from the 3 s cueing interval were only introduced to ensure that subjects paid attention during the whole cueing period. They were not further analyzed because of the delay in the BOLD response [15].

Data acquisition

fMRI data were acquired in a 3 Tesla GE scanner using an 8-channel phased array coil. Stimuli were displayed by a LCD-projector and a custom-made lens on a small back-projection screen mounted in front of a standard head coil. Subjects viewed the screen via a mirror. A vacuum cushion inside the coil served to stabilize the subject's head and minimize head movements.

During the experimental blocks, we used a high resolution whole brain EPI sequence (voxel size 2 mm×2 mm×3.5 mm, TR = 3 s, TE = 60 ms, FA = 90°, 32 slices, 128×128 matrix). Each fMRI session included three preliminary saturation scans for T1 equilibration effects.

After three blocks, a 3D SPGR anatomical scan consisting of 222 slices was recorded to align the functional data on the high quality three-dimensional data set, which we acquired in an additional session on a Siemens 1.5 Tesla scanner using a T1-weighted sagittal Flash sequence (TR/TE = 38/5 ms, FA = 30°, voxel size = 1 mm³) with two acquisitions for excellent gray-white contrast for accurate segmentation and reconstruction of individual surface structures.

Data analysis

fMRI data were analyzed using BrainVoyager QX (BrainInnovation, Maastricht, Netherlands). All anatomical and functional data were individually registered into a 3D stereotaxic coordinate system [23]. Functional data preprocessing included slice time correction, motion correction, linear trend removal and high pass filtering of frequencies above 3 cycles per time course to remove slow drifts in fMRI signal. Blocks with motion exceeding 2 mm were excluded. For one subject, the data from three of twelve blocks had to be excluded; the data from another subject was excluded completely from analysis due to excessive motion in numerous blocks.

We segmented and reconstructed the surface of the white matter from the high resolution structural MRI images of each subject. Four ROIs of the FPN were predefined for each subject by anatomical landmarks: AIPS and PIPS (anterior and posterior intraparietal sulcus (IPS)), IPTO (IPS junction with the transverse occipital sulcus) [16,17,24] and the frontal eye field (FEF) [25]. Functional data were then realigned onto the high resolution T1-Flash images by using the anatomical information of the 3D SPGR anatomical scans.

A random effects analysis (RFX, $p < 0.005$, cluster threshold of 50 mm²) was performed on the regions activated by SO and VS periods, and they were separately marked on the surface of a single

subject. It is important to note that these activated voxels were defined across both ipsilateral and contralateral stimulus presentations. For each activated voxel (1 voxel = 1 mm³) that corresponded to the activation on the surface (range from -1 to 3 mm), a t-test was performed separately for SO and VS, calculating whether the voxel responded more strongly to the left or the right hemifield condition [26]. These t-tests were based on the beta values of the voxel during the left or right hemifield condition, respectively. Resulting negative and positive t-values represented a preference for the left or right hemifield, respectively. T-values for each voxel were color-coded on the surface, with red for left hemifield preference and blue for right hemifield preference (see Fig. 2b). T-values around zero were coded by white and represented voxels that were activated by the subprocess of attention, but did not show a preference for either hemifield. Additionally, t-values were displayed in histograms, depicting the degree of contralateral preference within each ROI (see Fig. 2a).

Mean RTs, and response criterion differences (percentage of error, d' the measure of target detection sensitivity, c the measure of response criterion; [27]) were calculated separately for VS in the left and right hemifield and for easy and difficult feature search conditions, respectively. The response criterion is a measure of response bias (present or absent response-tendency). It is calculated by adding the z-scores of the hit-rate probability and of the false alarm rate probability, multiplied with -0.5 [27].

Statistical data analyses were conducted with the SPSS software (Version 12.0). Mean RTs, accuracy rates and the response criterion were entered in two-way repeated measures ANOVAs with factors task difficulty and hemifield.

Results

Behavioral results

We calculated separate two-way ANOVAs with factors "task difficulty" (easy vs. difficult search) and "hemifield" (left vs. right hemifield) for RTs, percentage of error, d' and c , respectively (see Table 1). There was a significant main effect for the factor "task difficulty" for RTs [$F(1,9) = 91.77$; $p < 0.001$], percentage of error [$F(1,9) = 23.77$; $p < 0.001$], d' [$F(1,9) = 23.36$; $p < 0.001$] but not for c [$F(1,9) = 1.8$; $p > 0.05$]. However, none of these measures achieved a significant main effect for the factor "hemifield" with RT: [$F(1,9) = 3.98$; $p > 0.05$], percentage of error [$F(1,9) = 2.62$; $p > 0.05$], d' [$F(1,9) = 2.10$; $p > 0.05$] and c [$F(1,9) = 1.7$; $p > 0.05$]. There were no significant interactions between these two factors (RT: [$F(1,9) = 0$; $p > 0.05$]; percentage of error [$F(1,9) = 0.11$; $p > 0.05$]; d' [$F(1,9) = 0.05$; $p > 0.05$]; c [$F(1,9) = 1$; $p > 0.05$]).

The response criterion showed positive values in all conditions, indicating that the frequency of missed targets was higher than of false alarms. The positive criterion corresponds to a "no-tendency" for the responses, which is a known phenomenon for visual search tasks [28]. In most visual search tasks, distractors are more common than targets, and therefore subjects adapt to a strategy to classify unclear stimuli rather as a distractor than as a target. This in turn leads to the observed "no-tendency" corresponding to positive values of the criterion.

fMRI results

Spatial coding. During the SO and VS subprocesses, we found activation patterns that corresponded to the known FPN [17,24]. Regarding the hemispheric representation of the hemifields, our analysis revealed that patterns of contralateral preference dynamically change between subprocesses of spatial attention within the same task. Mean t-values for activated voxels

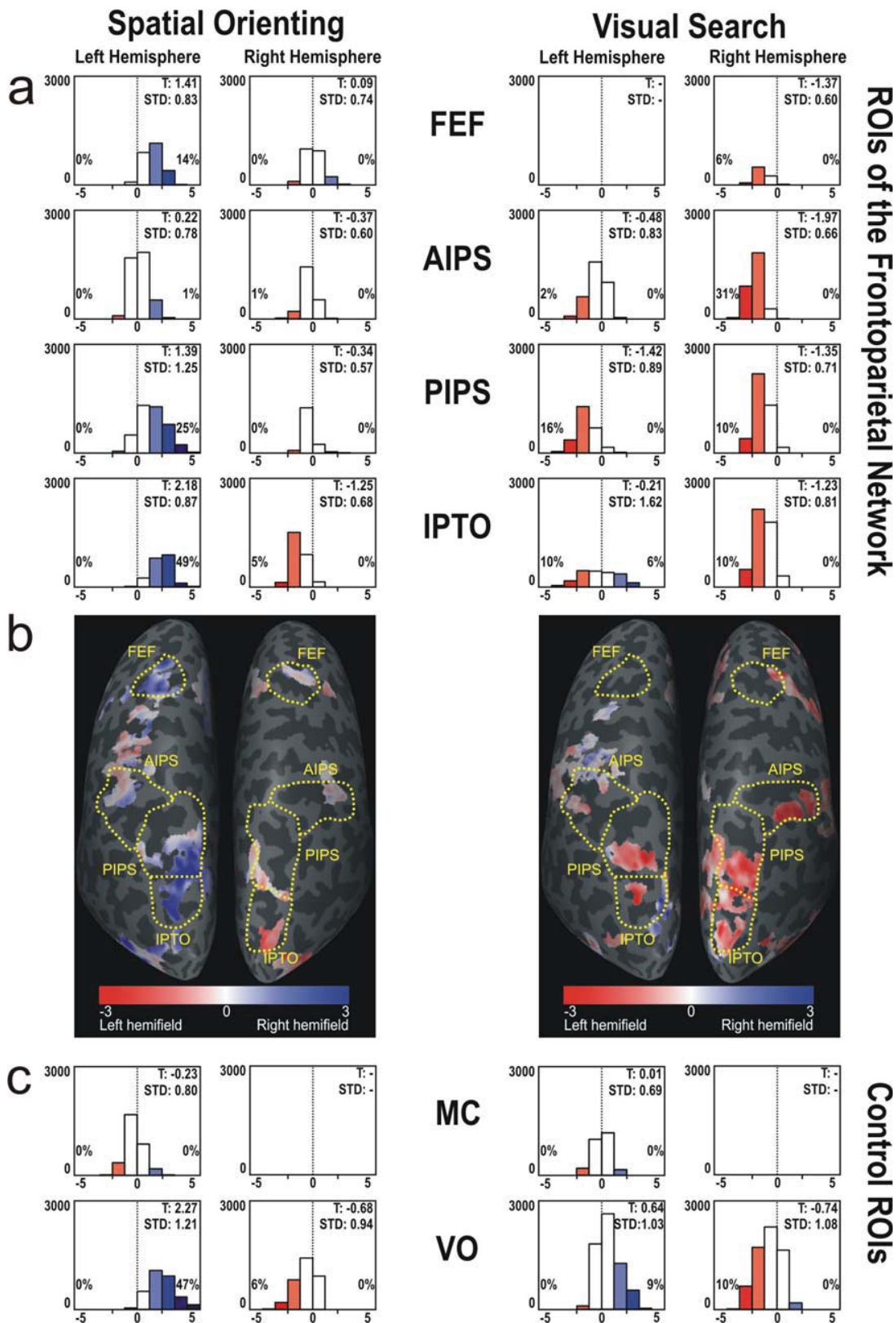


Figure 2. Contralateral preference of activated voxels during spatial orienting (SO) and visual search (VS). Contralateral preference visualized by t-tests for all voxels activated by SO and VS ($p < 0.005$, RFX, cluster threshold: 50 mm²). Negative (red) and positive (blue) t-values indicate a preference for the left and right hemifield, respectively. Voxels with t-values < -2.26 or > 2.26 show a significant contralateral preference ($p < 0.05$) and are indicated by dark blue or red, respectively. White color indicates voxels involved in the process with no preference for either

hemifield. **(a)** Histograms with t-values for all activated voxels within predefined ROIs of the dorsal FPN. The range of t-values represented by each bar is 1.13. The significance level ($p < 0.05$) for contralateral preference to the left (–) or right (+) is indicated by black lines on the x-axis of each histogram. Additionally, the percentage of voxels with a significant contralateral preference for the left or right hemifield is shown on the appropriate side of the histograms. **(b)** Dorsal posterior view of the flattened left and right hemisphere with representation of t-values on the surface. **(c)** Histograms with t-values for all activated voxels within control ROIs MC (motor cortex) and VO (visual occipital). **T**: mean t-value of activated voxels; **STD**: standard deviation of t-values; **Yellow dotted lines**: predefined anatomical ROIs.
doi:10.1371/journal.pone.0003167.g002

during the SO period indicated a pattern of contralateral preference according to Mesulam's model described above [4] (see Fig. 2a, left). In early visual areas (VO), both hemispheres showed a contralateral preference that was stronger in left VO (mean t-value T: 2.27) than in right VO (T: –0.68) (see Fig. 2c, left). Within the left FPN, positive mean t-values were observed in IPTO (T: 2.18), PIPS (T: 1.39) and the FEF (T: 1.41) which corresponded to a preference for the right hemifield. However, in AIPS of the left hemisphere, there was no clear contralateral preference (T: 0.22). In contradistinction, the right hemispheric ROIs of the FPN showed a preference for the left hemifield (corresponding to negative t-values) only in IPTO (T: –1.25), whereas in PIPS, AIPS and the FEF, t-values indicated a comparable representation of both hemifields that corresponded to t-values around zero (PIPS T: –0.34; AIPS T: –0.37; FEF T: 0.09).

During the VS period, early visual areas of both hemispheres showed a comparable, moderate preference for the contralateral hemifield (left VO (T: 0.64); right VO: (T: –0.74)) (see Fig. 2c, right). In the FPN, however, the pattern of contralateral preference was reversed to the pattern of SO. This time, right hemispheric ROIs preferentially processed the contralateral hemifield as indicated by its negative t-values (IPTO T: –1.23; PIPS T: –1.35; AIPS T: –1.97; FEF T: –1.37). In contrast, within the left hemisphere, ROIs of the FPN either showed an equal representation of both hemifields (IPTO T: –0.21; AIPS T: –0.48) or even an ipsilateral preference (PIPS T: –1.42) (see Fig. 2a, right).

The change of contralateral preference for SO and VS was evident both for easy and difficult search conditions (see Fig. 3). Furthermore, easy search condition showed even lower t-values within our predefined regions ($p < 0.01$) and corresponded to a more ipsilateral tendency in the left hemisphere and to a higher degree of CP in the right hemisphere.

The control ROI of the left motor cortex revealed no hemifield specificity, neither during SO and VS, nor during easy or difficult search, respectively (see Fig. 2c and 3c).

Further results. Among the ROIs of the FPN, only IPTO showed a dependency of activated voxels on task difficulty (see Table 2). Additionally, activation in early visual areas (VO) was highly dependent on task difficulty. For VO, the total number of activated voxels is given here since VO was not anatomically predefined and therefore percentages of activated voxels could not be calculated. VO left (easy search: 1017 voxels; difficult search: 4711 voxels), VO right (easy search: 1980 voxels; difficult search: 4772 voxels). The remaining ROIs (PIPS, AIPS and FEF) did not show a comparable dependency on task difficulty.

In addition, there was a slight difference in the lateralization of activated regions between these two subprocesses of spatial attention. Comparing the percentage of activated voxels among all voxels within the predefined ROI at the given significance level (RFX, $p < 0.005$), we found a lateralization of the activation pattern into the left FPN ROIs during SO, especially for the subregions PIPS, AIPS and FEF (see Table 2 & Fig. 2). In contradistinction, during VS, the lateralization pattern was inverted: the activations were more strongly lateralized to the right FPN ROIs than to the left ones. This lateralization into the right hemisphere during VS was most prominent in IPTO, PIPS and the FEF. It was evident both for easy and difficult search conditions, but the lateralization into the right hemisphere was stronger during easy search.

Detailed numbers of voxels and percentages of activated voxels during SO and VS for all ROIs of the FPN are given in Table 2.

Discussion

Our data revealed that the pattern of contralateral preference in the dorsal “action” pathway changes between different subprocesses of visuospatial attention. In fact, we observed the well-known pattern of spatial representation according to Mesulam's model during the subprocess SO [4]. Here, the left hemisphere had a strong preference for the contralateral field, while the right hemisphere processed both hemifields equally. In contrast, VS led to an inversed pattern of contralateral preference in which the right FPN showed a preference for the left hemifield. In the left hemisphere, however, regions along the IPS showed rather comparable representations of both hemifields. This change of pattern was observed both in easy and difficult search conditions, but was more prominent in easy search condition.

Spatial coding

Our results indicate a difference between areas of the dorsal “action” pathway and the high-level areas of ventral “perception” pathway where stable preferences for contralateral stimuli were found, for example, in the object-selective and face-selective cortex [2]. It is important to note that the unequal hemifield representations in our study started to arise in regions along the IPS, while visual areas showed a comparable contralateral preference. This argues against a systematic bias of our task. Additionally, since our data were obtained within the same group of subjects and within the same experimental paradigm, the

Table 1. Summary of behavioral results.

| Condition | RT (ms) | ER (%) | d' | c |
|-----------------------------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Left hemifield | 1229±59 | 4.45±0.66 | 3.51±0.14 | 0.18±0.07 |
| Right hemifield | 1207±56 | 5.52±0.99 | 3.41±0.17 | 0.29±0.07 |
| Easy Search | 1090±59 | 2.60±0.38 | 3.90±0.07 | 0.19±0.06 |
| Difficult Search | 1352±58 | 7.36±1.24 | 3.12±0.20 | 0.28±0.07 |
| Easy - left hemifield | 1101±60 | 2.20±0.67 | 3.76±0.15 | 0.11±0.08 |
| Easy - right hemifield | 1076±56 | 3.01±0.74 | 3.59±0.10 | 0.27±0.07 |
| Difficult - left hemifield | 1364±61 | 6.70±1.27 | 3.03±0.19 | 0.25±0.07 |
| Difficult - right hemifield | 1339±58 | 8.03±1.34 | 2.92±0.16 | 0.32±0.09 |

Reaction times (RT), error rates (ER), target detection sensitivity (d') and the response criterion (c) for visual search in the left and right hemifield, comparison of easy and difficult search conditions and comparison of the behavioral data of the left and right hemifield during easy and difficult search conditions. Data shown ± standard errors.
doi:10.1371/journal.pone.0003167.t001

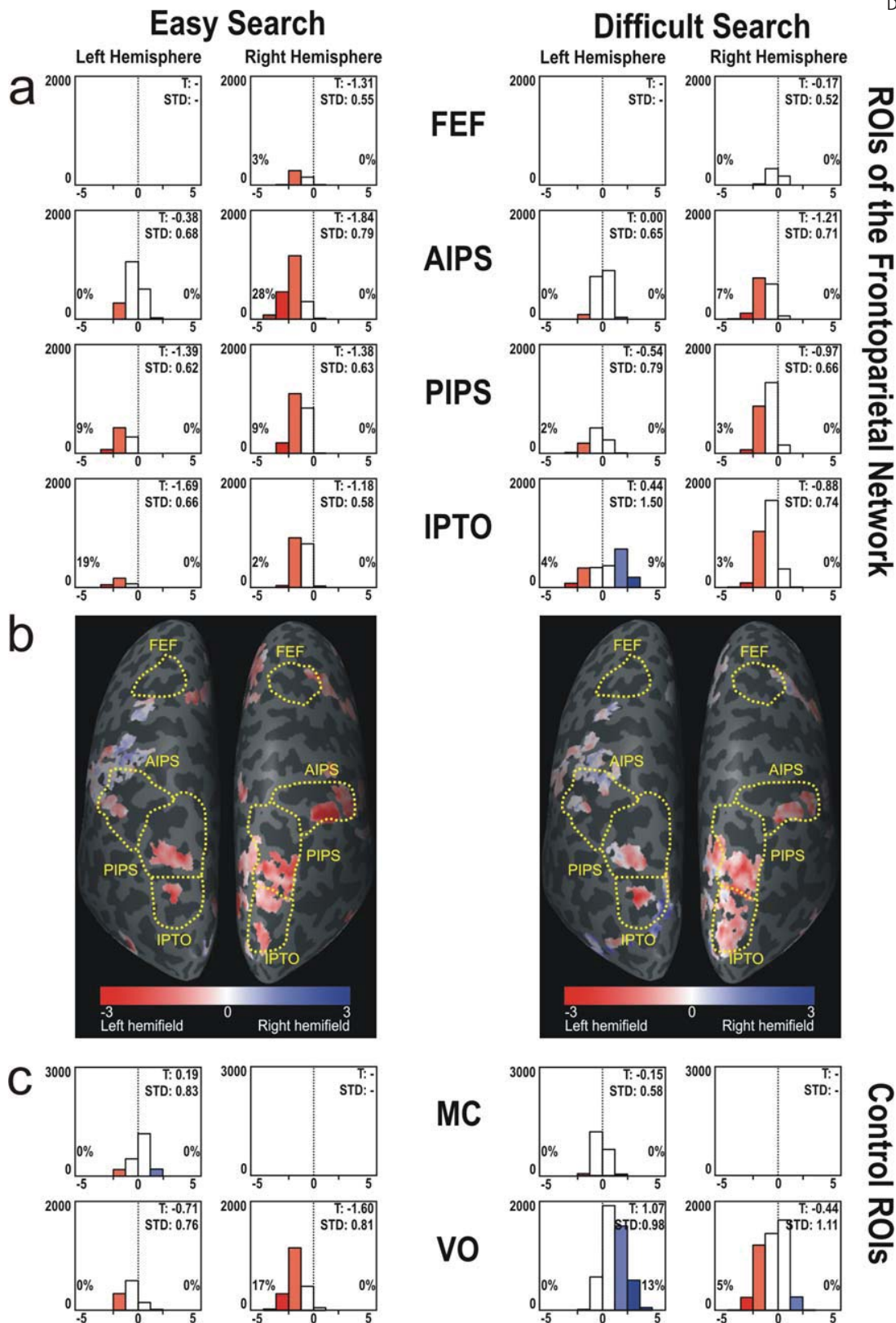


Figure 3. Contralateral preference of activated voxels during easy and difficult search conditions. Contralateral preference visualized by t-tests for all voxels activated by easy search and difficult search conditions ($p < 0.005$, RFX, cluster threshold: 50 mm^2). The color convention and the significance level for hemisphere preference are described in Fig. 2. **(a)** Histograms with t-values for all activated voxels within predefined ROIs of the dorsal FPN. The range of t-values represented by each bar is 1.13. The significance level ($p < 0.05$) for contralateral preference to the left (–) or right (+) is indicated by black lines on the x-axis of each histogram. As in Figure 2, the percentage of voxels with a significant contralateral preference for the left or right hemisphere is given on the appropriate side of the histograms. **(b)** Dorsal posterior view of the flattened left and right hemisphere with representation of t-values on the surface. **(c)** Histograms with t-values for all activated voxels within control ROIs MC (motor cortex) and VO (visual occipital). **T:** mean t-value of activated voxels; **STD:** standard deviation of t-values; **Yellow dotted lines:** predefined anatomical ROIs.
doi:10.1371/journal.pone.0003167.g003

Table 2. Activated voxels in the left and right ROIs of the FPN during spatial orienting (SO) and visual search (VS).

| ROI | ROI size (mm) | SO (%) | VS (%) | easy VS (%) | difficult VS (%) |
|------------------------|---------------|-----------|-----------|-------------|------------------|
| left FEF | 3863 | 65 | 0 | 0 | 0 |
| right FEF | 4451 | 50 | 18 | 9 | 11 |
| left AIPS | 7437 | 56 | 44 | 26 | 24 |
| right AIPS | 5460 | 40 | 56 | 38 | 29 |
| left PIPS | 8719 | 48 | 29 | 10 | 11 |
| right PIPS | 5970 | 27 | 68 | 36 | 40 |
| left IPTO | 4997 | 41 | 39 | 6 | 42 |
| right IPTO | 5846 | 46 | 81 | 30 | 53 |
| Total left FPN | 25016 | 52 | 31 | 12 | 19 |
| Total right FPN | 21727 | 40 | 58 | 30 | 34 |

Anatomically defined ROI sizes (1 mm×1 mm×1 mm voxels); Percentage (%) of activated voxels during spatial orienting (SO) and distinct visual search (VS) conditions. doi:10.1371/journal.pone.0003167.t002

limited comparability of fMRI results due to interexperiment and intersubject variabilities is eliminated.

The disparity in visual field representations was also not explained by differences in behavioral results between the left and right hemifield; no significant differences had been found between visual search in the left and right hemifield, neither in reaction times nor in the accuracy rates. Furthermore, an overall increase in activation within both hemispheres under higher task demands was evident only in the visual areas and area IPTO, indicating a successful manipulation of task difficulty on a neural level [29].

It could be argued that during VS, the attentional focus was shifted within one hemifield in both ipsiversive and contraversive directions, while the initial shift of SO was only in one direction, the one of the cued hemifield. Furthermore, while left-right shifts take place in SO, up and down shifts are additionally needed during search. By this argumentation, the different patterns of contralateral preference during these subprocesses could at least partly be explained by the different directions of the attentional shifts. Furthermore, the higher degree of contralateral preference in the easy search condition could be explained in the same way by numerous shifts needed for target detection in the difficult search condition. However, previous experiments demonstrated that activations within the FPN depend more on the hemifield in which the attentional focus is located than on its direction [30]. Moreover, a recent study of Macaluso and Patria (2007) [31] showed that the axis of orientation of attentional shifts does not produce differences in brain activations. Therefore, this reasoning does not seem strong enough to fully explain the large differences of patterns found during SO and VS. But further research is necessary to analyze how the upper and lower visual fields are spatially coded within the hemispheres during spatial orienting compared to search.

Beside the dynamics of the attentional focus (stationary in SO, shifting in VS) the differential findings of spatial coding in SO, easy and difficult search conditions might result from a difference between endogenous (sustained) and exogenous (transient) attention processes [32–34]. In our study, SO was clearly guided by endogenous attention (central cue, long interval), which is strongly top-down driven [32–34]. In contrast, it is not so clear whether VS was implemented via endogenous or exogenous shifts of attention, or a mixture of both. While the observer can implement an endogenous task set to look for information in a certain manner, the saliency of stimulation will also guide the search [35]. Easy and difficult search conditions might affect whether the VS task is implemented

exogenously or endogenously. In the case of the easy task, endogenous attention might not be necessary because the target may pop out, causing an exogenous, stimulus-driven shift of attention. In contradistinction, difficult VS seems to be a mixture of stimulus-driven exogenous and endogenous top-down-guided attention as the search array is too complex for purely stimulus-driven attention. The gradual change of contralateral preference from SO (endogenous) to difficult search (endogenous and exogenous) and easy search (exogenous) can be explained by this attentional dimension. Thereby, the lateralization of exogenous and endogenous attention has to be taken into account. The results of spatial coding match well with the change of lateralization during SO, difficult search and easy search condition. This will be discussed in more detail in the next section.

It is also important to note that the effects during VS reflect spatial attention mechanisms since stimuli were presented over both hemifields [3]. Thus, the resulting differences between the hemifields during VS cannot be ascribed to sensory stimulation differences between the hemifields. However, while SO exclusively measures the effect of attention, VS reflects the combined influence of sensory stimulation and spatial attention. As suggested by Hemond and colleagues [2], the relative contribution of these two factors might vary across processing stages. For instance in the present study, the FEFs were mainly activated during SO and showed only a small effect during target presentation. This is consistent with previous studies showing that the FEFs are mainly involved in large scale attention shifts and maintenance of attention [16,36,37].

Furthermore, in the present study, only VS required a motor response made with the right hand. Thus, it should be discussed whether spatial coding of the left and right hemifield can also be influenced by the side of response hand. Currently, there is no evidence in the literature that the response hand might influence spatial coding in visual areas or areas of the FPN [12,13].

Lateralization

In our data, SO showed an activation pattern slightly lateralized into the left hemisphere, while VS slightly more activated the right FPN. In Corbetta & Shulman's model [5], a strong asymmetry for the right hemisphere is only proposed for the ventral FPN. Otherwise, the authors also described that the activation in the dorsal FPN is predominantly bilateral for either visual hemifield, but in a subset of parietal areas, the response is spatially selective (stronger CP) and slightly right lateralized [8,38,39]. Additionally, they mentioned that the dorsal FPN corresponds to the parietal

and frontal cores of the Mesulam model. Our results of slight lateralization within the dorsal FPN are in line with these findings but for the first time demonstrated a direct change of lateralization within the same paradigm.

On the other hand, several alternative accounts have to be ruled out for the difference in lateralization between SO and VS:

It is unlikely that SO and VS differ in their local vs. global attention dimension. During SO we used placeholders to prevent subjects to attend the whole hemifield [15,16,19–21]. Irrespective of placeholders, it has been proposed that more global stimuli were preferentially processed in the right hemisphere [40]. From that perspective, one would expect a stronger lateralization during SO to the right hemisphere. Our findings are diametrically opposed to the global-local-hypothesis.

Further, SO and VS differ in the necessity of a perceptual decision. Perceptual decision by itself might require more left-lateralized resources [41], which is not in line with our results. A perceptual decision was only necessary during VS, where we found a slightly right-lateralized activation.

As described above, VS and SO periods differ in their necessity of a motor response. As the response was not counterbalanced across subjects it is impossible to ascertain whether the differences in lateralization are influenced by the right hand response to the search display. Reviewing the literature addressing lateralization in attentional subprocesses [17,38,39,42,43] revealed that only the study of Hopfinger and colleagues counterbalanced the hand of response across subjects. All other studies used the right hand across subjects. Only one response after target presentation was necessary in most of the studies. Slight lateralizations were reported for spatial orienting to the left hemisphere and for search to the right hemisphere. In the current study we found a lateralization to the right hemisphere during search, which is in line with the results of Donner et al. (2000) [17]. If the right response hand influenced the lateralization of activation, one would rather expect a bias of activation to the left hemisphere. Also, the left hemisphere has a general dominance for action [44]. In consequence, the unbalanced response hand doesn't seem to account for the slight differences in lateralization between SO and VS.

A difference between endogenous and exogenous attention processes could also account for the change of lateralization between SO and VS [32–34]. It is under discussion whether the same or distinct neural networks are involved in endogenous and exogenous attention processes [45–48]. According to the model of Corbetta & Shulman (2002) [5], a right lateralization should be observed if exogenous attention plays a crucial role. Hahn et al. (2006) also proposed, that top-down (i.e. endogenous) attention shows a stronger lateralization into the left hemisphere than bottom-up (i.e. exogenous) attention processes [42]. In line with these findings Gainotti (1996) [49] proposed that volitional orienting of attention is stronger lateralized to the left hemisphere (see also [45]). Consistent with these predictions, in the present study SO showed a slight lateralization to the left frontoparietal network while difficult and easy search showed a slight or stronger lateralization to the right frontoparietal network, respectively [38,39,42,43].

Spatial coding and lateralization

It is known that spatial and nonspatial functions overlap within the FPN [50]. This could also account for the change in spatial coding and lateralization as it was observed in our experiment. In both SO and VS, a bilateral network of regions with non-spatial functions is activated that does not show a pattern of contralateral preference and should be equally activated by both hemifields. For instance, in the present study, the left AIPS was equally activated for both hemifields during SO and VS. This is consistent with previous studies,

suggesting that the left AIPS is predominantly involved in feature-based attention and object identification [16,17,51]. In contrast, regions concerned with spatial attention would show a contralateral preference in both the left and right hemispheres (e.g., area PIPS): SO is mainly processed by the left hemispheric network and VS by the right hemispheric network. For the former subprocess, this results in a higher degree of contralateral preference in the left hemisphere and for the latter, it explains the higher degree of contralateral preference in the right hemisphere. Additionally, it leads to the direct change of lateralization in our paradigm. In line with this finding, a recent transcranial magnetic stimulation (TMS) study [52] demonstrates that TMS over the right posterior parietal cortex (PPC) during a top-down selection by color diminished top-down control for the left hemifield while enhancing this for the right hemifield. In contrast, TMS over the left PPC does not change the pattern of performance. On the one hand, the results underline a strong interaction between spatial and nonspatial aspects of visual selection within the FPN [53]. Yet, on the other hand, the laterality and hemifield specificity within a subregion of the FPN is evident. Future work could apply TMS on single left and right subregions of the FPN to determine their selective role during different subprocesses of attention in the left and right hemifields, respectively.

Conclusions and Perspectives

In summary, our data show that spatial coding within the dorsal frontoparietal network is dynamic. The two factors which may account for the changes in spatial coding appear to be the component of attention (endogenous vs. exogenous) and the dynamic of the focus of attention (stationary vs. shifting). The changes in contralateral preference emphasize the complexity of spatial representations in the human brain and may lead to further clarification of the current discussion of asymmetries in spatial attention and of pathophysiological models of hemispatial neglect. Firstly, our results give rise to a possible solution to the ongoing debate about spatial coding in the dorsal path of the attention system as described in the introduction [9–13,54]. In these experiments, different paradigms were used that varied in addition to other factors in the subprocess of attention (spatial orienting/working memory/attentional shifting tasks) and in the type of attention (endogenous/exogenous; overt/covert). As we could show the dependency of the pattern of contralateral preference on the subprocess of attention, this may account for the conflicting results in recent attention research. However, a recent study demonstrates that contralateral preference in some cortical regions changes between finger pointing and saccade tasks [14], i.e. different response modalities. Thus, further research is needed to clarify in which regions changes in spatial coding largely depend on different attention subprocesses or different response modalities. Secondly, our results contribute to the discussion of models for spatial neglect. The pathophysiology of spatial neglect is currently under discussion since current models do not account for the broad variation in the clinical syndrome [4,6,7]. It is possible that several distinct disorders or cognitive processes have been erroneously pooled under the single label “spatial neglect”. For instance, the two cardinal diagnostic tests – line bisection and search/line cancellation – demonstrate the heterogeneity of the disorder, with double dissociations between patients and tests, as well as differences in neglect lesion localization [7,55–57]. Our data support the view of a more complex pathophysiology of this syndrome and suggest a more detailed exploration of patients with circumscribed lesions using paradigms that allow differentiation between distinct subprocesses of spatial attention, as well as between other cognitive processes [7,58], e.g. spatial working memory.

Acknowledgments

We are grateful to A. Heinecke and A. Naito for help in data analysis and to B. O'Leary and Laurenz Wiskott for constructive comments. We thank P. Bartolomeo, Ana B. Chica and one anonymous reviewer for extremely helpful comments on an earlier draft of this paper.

References

- Danckert JA, Goodale MA (2003) Ups and Downs in the Visual Control of Actions. In: SHJohnson-Frey, ed. *Taking Action: Cognitive Neuroscience Perspectives on Intentional Actions*. Cambridge, MA: MIT Press. pp 29–64.
- Hemond CC, Kanwisher NG, Op de Beek HP (2007) A preference for contralateral stimuli in human object- and face-selective cortex. *PLoS ONE* 2: e574.
- Niemeier M, Goltz HC, Kuchinad A, Tweed DB, Vilis T (2005) A contralateral preference in the lateral occipital area: sensory and attentional mechanisms. *Cereb Cortex* 15: 325–331.
- Mesulam MM (1999) Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1325–1346.
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 201–215.
- Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A (2005) Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci* 8: 1603–1610.
- Milner AD, McIntosh RD (2005) The neurological basis of visual neglect. *Curr Opin Neurol* 18: 748–753.
- Corbetta M, Kincade JM, Shulman GL (2002) Neural systems for visual orienting and their relationships to spatial working memory. *J Cogn Neurosci* 14: 508–523.
- Vandenbergh R, Geeraerts S, Molenberghs P, Lafosse C, Vandenbulcke M, Peeters K, Peeters R, Van HP, Orban GA (2005) Attentional responses to unattended stimuli in human parietal cortex. *Brain* 128: 2843–2857.
- Schwartz S, Vuilleumier P, Hutton C, Maravita A, Dolan RJ, et al. (2005) Attentional load and sensory competition in human vision: modulation of fMRI responses by load at fixation during task-irrelevant stimulation in the peripheral visual field. *Cereb Cortex* 15: 770–786.
- Sereno MI, Pitzalis S, Martinez A (2001) Mapping of contralateral space in retinotopic coordinates by a parietal cortical area in humans. *Science* 294: 1350–1354.
- Hagler DJ Jr, Sereno MI (2006) Spatial maps in frontal and prefrontal cortex. *Neuroimage* 29: 567–577.
- Silver MA, Ress D, Heeger DJ (2005) Topographic maps of visual spatial attention in human parietal cortex. *J Neurophysiol* 94: 1358–1371.
- Hagler DJ Jr, Riecke L, Sereno MI (2007) Parietal and superior frontal visuospatial maps activated by pointing and saccades. *Neuroimage* 35: 1562–1577.
- Muller NG, Bartelt OA, Donner TH, Villringer A, Brandt SA (2003) A physiological correlate of the “Zoom Lens” of visual attention. *J Neurosci* 23: 3561–3565.
- Muller NG, Donner TH, Bartelt OA, Brandt SA, Villringer A, Kleinschmidt A (2003) The functional neuroanatomy of visual conjunction search: a parametric fMRI study. *Neuroimage* 20: 1578–1590.
- Donner T, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, Brandt SA (2000) Involvement of the human frontal eye field and multiple parietal areas in covert visual selection during conjunction search. *Eur J Neurosci* 12: 3407–3414.
- Gitelman DR (2002) ILAB: a program for postexperimental eye movement analysis. *Behav Res Methods Instrum Comput* 34(4): 605–612.
- Turatto M, Benso F, Facoetti A, Gallano G, Mascetti GG, Umiltà C (2000) Automatic and voluntary focusing of attention. *Percept Psychophys* 62: 935–952.
- Kraft A, Muller NG, Hagendorf H, Schira MM, Dick S, et al. (2005) Interactions between task difficulty and hemispheric distribution of attended locations: implications for the splitting attention debate. *Brain Res Cogn Brain Res* 24: 19–32.
- Kraft A, Pape N, Hagendorf H, Schmidt S, Naito A, et al. (2007) What determines sustained visual attention? The impact of distracter positions, task difficulty and visual fields compared. *Brain Res* 1133: 123–135.
- Forster DH, Ward PA (1991) Asymmetries in oriented-line detection indicate two orthogonal filters in early vision. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 243: 75–81.
- Talairach J, Tournoux P (1988) *Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme. Brain.
- Donner TH, Kettermann A, Diesch E, Ostendorf F, Villringer A, et al. (2002) Visual feature and conjunction searches of equal difficulty engage only partially overlapping frontoparietal networks. *Neuroimage* 15: 16–25.
- Beauchamp MS, Petit L, Ellmore TM, Ingeholm J, Haxby JV (2001) A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuospatial attention. *Neuroimage* 14: 310–321.
- Haynes JD, Rees G (2005) Predicting the stream of consciousness from activity in human visual cortex. *Curr Biol* 15: 1301–1307.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AK SAB. Performed the experiments: WHS AK. Analyzed the data: WHS SS MO. Wrote the paper: WHS AK.

- MacMillan NACCD (2004) *Detection Theory: A User's Guide*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Zenger B, Fahle M (1997) Missed targets are more frequent than false alarms: a model for error rates in visual search. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 23: 1783–1791.
- Kastner S, Pisk MA (2004) Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4: 483–500.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE (1993) A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 13: 1202–1226.
- Macaluso E, Patria F (2007) Spatial re-orienting of visual attention along the horizontal or the vertical axis. *Exp Brain Res* 180: 23–34.
- Nakayama K, Mackeben M (1989) Sustained and transient components of focal visual attention. *Vision Res* 29: 1631–1647.
- Weichselgartner E, Sperling G (1987) Dynamics of automatic and controlled visual attention. *Science* 238: 778–780.
- Collie A, Maruff P, Yucel M, Danckert J, Currie J (2000) Spatiotemporal distribution of facilitation and inhibition of return arising from the reflexive orienting of covert attention. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26: 1733–1745.
- Wolfe JM, Butcher SJ, Lee C, Hyle M (2003) Changing your mind: on the contributions of top-down and bottom-up guidance in visual search for feature singletons. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 29(2): 483–502.
- Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, Carlson RL, Steinmetz MA, Pekar JJ, Courtney SM (2002) Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nat Neurosci* 5: 995–1002.
- Kincade JM, Abrams RA, Astafiev SV, Shulman GL, Corbetta M (2005) An event-related functional magnetic resonance imaging study of voluntary and stimulus-driven orienting of attention. *J Neurosci* 25: 4593–4604.
- Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL (2000) Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat Neurosci* 3: 292–297.
- Hopfinger JB, Buonocore MH, Mangun GR (2000) The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nat Neurosci* 3: 284–291.
- Robertson LC, Lamb MR, Knight RT (1988) Effects of lesions of temporal-parietal junction on perceptual and attentional processing in humans. *J Neurosci* 8: 3757–3769.
- Vallar G, Bisiach E, Cerizza M, Rusconi ML (1988) The role of the left hemisphere in decision-making. *Cortex* 24: 399–410.
- Hahn B, Ross TJ, Stein EA (2006) Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention. *Neuroimage* 32: 842–853.
- Nobre AC, Sebestyén GN, Gitelman DR, Mesulam MM, Frackowiak RS, et al. (1997) Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography. *Brain* 120(Pt 3): 515–533.
- Schluter ND, Krams M, Rushworth MF, Passingham RE (2001) Cerebral dominance for action in the human brain: the selection of actions. *Neuropsychologia* 39: 105–113.
- Kim YH, Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, et al. (1999) The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry. *Neuroimage* 9: 269–277.
- Peelen MV, Heslenfeld DJ, Theeuwes J (2004) Endogenous and exogenous attention shifts are mediated by the same large-scale neural network. *Neuroimage* 22: 822–830.
- Mayer AR, Dorflinger JM, Rao SM, Seidenberg M (2004) Neural networks underlying endogenous and exogenous visual-spatial orienting. *Neuroimage* 23: 534–541.
- Mort DJ, Perry RJ, Mannan SK, Hodgson TL, Anderson E, Quest R, et al. (2003) Differential cortical activation during voluntary and reflexive saccades in man. *Neuroimage* 18: 231–246.
- Gainotti G (1996) Lateralization of brain mechanisms underlying automatic and controlled forms of spatial orienting of attention. *Neurosci Biobehav Rev* 20: 617–622.
- Coull JT, Frith CD (1998) Differential activation of right superior parietal cortex and intraparietal sulcus by spatial and nonspatial attention. *Neuroimage* 8: 176–187.
- Sereno AB, Maunsell JH (1998) Shape selectivity in primate lateral intraparietal cortex. *Nature* 395: 500–503.
- Hung J, Driver J, Walsh V (2005) Visual selection and posterior parietal cortex: effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on partial report analyzed by Bundesen's theory of visual attention. *J Neurosci* 25: 9602–9612.
- Tsal Y, Lavie N (1988) Attending to color and shape: the special role of location in selective visual processing. *Percept Psychophys* 44: 15–21.

54. Schluppeck D, Glimcher P, Heeger DJ (2005) Topographic organization for delayed saccades in human posterior parietal cortex. *Journal of Neurophysiology* 94: 1372–1384.
55. Heilman KM, Watson RT, Valenstein E, Damasio AR (1983) Localization of lesions in neglect. In: Kertesz A, ed. *Localization in neuropsychology*. New York: Academic Press. pp 471–492.
56. Rorden C, Karnath HO (2004) Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci* 5: 813–819.
57. Ferber S, Karnath HO (2001) How to assess spatial neglect—line bisection or cancellation tasks? *J Clin Exp Neuropsychol* 23: 599–607.
58. Duncan J, Bundesen C, Olson A, Humphreys G, Chavda S, et al. (1999) Systematic analysis of deficits in visual attention. *J Exp Psychol Gen* 128: 450–478.

Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis

Manuel C. Olma, Antje Kraft, Jasper Roehmel, Kerstin Irlbacher and Stephan A. Brandt*
Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Abstract. Purpose: TDCS can increase excitability in the visual cortex. It is a matter of current debate if tDCS can improve visual performance. Promising parameters to measure detection sensitivity may be those of the signal detection theory (= SDT), as it allows differentiating between response bias and detection sensitivity changes. The measure of detection sensitivity can be used to predict actual performance under a wide variety of different response criteria.

Methods: Here we test if the SDT can quantify tDCS-induced effects in a visual contrast discrimination task in healthy subjects.

Results: Anodal stimulation of the visual cortex improved performance, as calculated by detection sensitivity for stimuli presented in the center of the visual field. More peripheral locations in the visual field were unaffected by anodal stimulation. Cathodal stimulation and sham stimulation of the visual cortex had no consistent effect on detection sensitivity. The response bias was not affected by any type of stimulation.

Conclusions: Neuroplastic changes in the visual cortex induced by anodal tDCS can be measured by SDT, suggesting SDT could prospectively be a useful approach for monitoring restorative tDCS-effects on visual function in patients with central visual deficits.

Keywords: Transcranial direct current stimulation (tDCS), neuromodulation, visual psychophysical performance, signal detection theory, visual cortex

1. Introduction

Over the last decade, the manipulation of perceptual functions by noninvasive stimulation of the human brain has caused great interest. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a pain-free, non-invasive method for delivering weak polarizing electrical currents to the human cortex by means of two electrodes placed on the scalp (Nitsche and Paulus, 2000). It modulates neuronal excitability and activity in the human brain. Reliably, tDCS focally alters neuronal resting membrane potential, inducing prolonged changes in synaptic efficiency in the motor cortex: anodal tDCS

enhances cortical excitability, while cathodal stimulation reduces it (Nitsche et al., 2008).

In the occipital lobe, tDCS is able to induce bidirectional excitability shifts of the primary visual cortex (V1). Importantly, changes in cortical excitability have been measured by an altered TMS phosphene threshold in V1 (Antal et al., 2003a). In the primary visual cortex, anodal tDCS diminished the threshold for static phosphenes. Cathodal stimulation resulted in an increase of the threshold for static phosphenes (Antal et al., 2003a).

In a prior study by Antal and colleagues (2001), it was demonstrated that 7 min of cathodal tDCS of the visual cortex induced a significant decrease in static and dynamic contrast sensitivities using a large $13^\circ \times 13^\circ$ Gabor patch. However, no effect of anodal tDCS on the sensitivity for temporal and spatial frequencies could be found. According to Antal and

*Corresponding author: Stephan A. Brandt, Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. Tel.: +49 30 450 660 111; Fax: +49 30 450 560 942; E-mail: stephan.brandt@charite.de.

colleagues, a possible explanation is that an optimal functioning visual system, which processes an optimal stimulus, cannot be improved in its perceptual visual functions due to a ceiling effect (Antal et al., 2001).

Further studies revealed that tDCS is also able to neuromodulate the extrastriate visual cortical areas such as V5 effectively (Antal et al., 2004b,c). Specifically, anodal stimulation of V5 improved learning in a visuo-motor coordination task, while cathodal tDCS of the same region improved performance of the same task in an over-learned state. The effects of tDCS differ depending on which learning phase is affected by stimulation. While excitability enhancement during learning should increase the strength of task-relevant synaptic connections, the advantage of suppressing task-irrelevant connections may be greater during performance of an over-learned task (Antal et al., 2004b).

It seems that the duration of the after-effects is shorter in the visual cortex as compared to the motor system (Antal et al., 2006). Explanations for this discrepancy may be structural differences of the orientation, the neuronal architecture and the distribution of receptor densities of both cortices. Importantly, the distance from the scalp increases with eccentricity, i.e. cortical representations of more peripheral parts of the visual field, whereas the motor cortex is approximately equidistant from the scalp (Nitsche et al. 2008).

Comparability between tDCS-studies in the visual system is yet somewhat limited, as stimulation effects vary in dependence of stimulation parameter, such as stimulation site (O1, O2, Oz, V5), position of the reference electrode (posterior neckbase vs Cz), measured parameter (VEP, motion perception, moving phosphene threshold, contrast sensitivity), (e.g. Antal et al., 2001, 2003a,b, 2004a,b,c; Accornero et al., 2007) and target eccentricity (Kraft et al., 2010). Thus, it is assumed that effects of tDCS in the visual system are strongly task dependent. However, the influence of changed excitability on standard psychophysical parameters (reaction time, error rate, detection sensitivity, threshold) is only poorly understood (Antal et al., 2008).

In a recent study, we have demonstrated that stimulating the visual cortex by anodal tDCS increases contrast sensitivity measured by threshold perimetry and this effect was dependent on eccentricity (Kraft et al., 2010). However, using threshold perimetry for measuring tDCS stimulation-effects necessitates an expensive ophthalmologic clinical device, which is usually not available in a standard clinical setting.

Therefore, an experimental psychophysical parameter that reflects tDCS-effects would simplify measurements in an experimental setup substantially.

The aim of our present study is to systematically investigate the impact of altered excitability in the visual cortex on the “signal detection theory” (SDT) parameters (Macmillan and Creelman, 2005), since it allows for quantification of the detection of signal against noise. The measure of detection sensitivity can be used to predict actual performance irrespective of different response criteria. Being able to test visual sensitivity independently of response bias makes the SDT a promising tool to monitor changes of excitability on visual psychophysical performance, and perspective, to monitor restorative tDCS-effects on visual function in patients with visual deficits.

2. Methods

2.1. Subjects

Nine healthy right-handed subjects (age ranging from 22 to 29 years; 4 female) participated in the study with visual acuity better than 0.8 (without glasses). Subjects had no metallic implants or electrical devices, no evidence of neurological, psychiatric or ophthalmological pathology and were free of CNS-affecting medication or recreational drug use during the course of the experiments. All subjects gave written informed consent prior to their inclusion in the study. All subjects were paid for their participation. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

2.2. Stimulation experiment

On each of three testing days, subjects were tested in a dimly lit room with a visual field testing distance of 60 cm. For the psychophysical visual discrimination task we chose the modality of orientation because it is a psychophysically thoroughly-studied modality, which also permits the task difficulty to be increased simply by enhancing orientation similarity between stimuli. Furthermore, it has been shown that the modality of orientation is already processed in the early visual areas, such as V1 (Yacoub et al., 2008).

Subjects' task was to report as accurately as possible, whether a target or a distractor stimulus had been

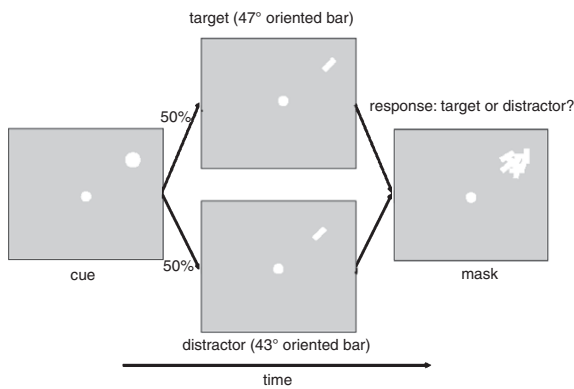


Fig. 1. Behavioral task with the three stimulus displays used. The left display depicts the location cue (displayed for 150 ms), which could appear at one of five possible locations: central or at an eccentricity of 2° on the bisection of each quadrant. The middle display shows the stimulus that had to be judged being either the target stimulus or the distractor stimulus. Target and distractor stimulus differed only in degrees of orientation. The orientation of the target stimulus was either 47° and the orientation of the distractor stimulus was 43° (as depicted) or vice versa. The presentation time of the stimulus was predetermined in a preceding control experiment calibrating individual performance to 80% correct with a mean presentation time of 143.1 ms (standard error 7.6 ms) over all subjects and locations. The right display shows the visual masking stimulus, which was present until response was given by finger press.

displayed on a previously cued location (see Fig. 1). The stimuli were displayed on a laptop computer running Matlab 7.5.0 (The MathWorks). The visual stimuli were presented at an eccentricity of 2° on one of the four diagonals of the display (i.e., at polar angles of 45° , 135° , 225° , and 315°) or at the centre of the display. The maximum eccentricity of the performed task was restricted to 2° , as it has been shown that visual discriminability decreases with eccentricity (Sally and Gurnsey, 2007). Moreover, cortical representations of peripheral eccentricities might be too distant from the scalp and thus from the occipital electrode for effective stimulation (Kraft et al., 2010).

The stimuli were light gray bars, which encompassed $1^\circ \times 0.17^\circ$ visual angle. The orientation of the stimuli was tilted in either 43° or 47° . Before the experiment, subjects were instructed which orientation was assigned to the target and to the distractor stimulus. Thus, the orientation of the target stimulus was either 43° and the orientation of the distractor stimulus was 47° or vice versa. This assignment of orientation was counterbalanced over the group. Thus, target and distractor stimuli differed only in degrees of orientation.

The location-cue was a white filled circle subtending 1° of visual angle, and was displayed at one of the five possible positions. Throughout the experiment a central fixation dot of 0.5° of visual angle was presented.

Each trial began with the presentation of a location-cue for 150 ms. Then, the discrimination stimulus was presented at the cued location for a predetermined duration until the mask appeared. The presentation time of the discrimination stimulus was determined in an additional calibration experiment (see below). The mask was displayed until response was given.

The structured backward mask consisted of ten randomly-oriented bars of same size and color as the discrimination stimulus, presented at the position of the discrimination stimulus. The mask covered the full size of the target and the distractor stimulus, respectively.

Responses were given on a response box by finger press, with one key for the left thumb and one key for the right thumb. The response mapping of the target and distractor stimulus were counterbalanced over subjects and sessions. The inter-trial interval lasted for a fixed duration of 1 s.

Subjects had to fixate throughout the entire experiment in order to maintain a static and stable visual field on the retina. To control fixation, eye movements were recorded by an eye-movement recording device (high speed video eye tracker, 250 Hz, Cambridge Research Systems). Trials in which eye movements occurred were excluded from further analysis.

2.3. Calibration experiment

On each testing day, the stimulation experiment was preceded by a calibration experiment. In the calibration experiment, the same task was used as in the stimulation experiment with the exception that the presentation time of the discrimination stimulus was variable in order to effectively manipulate the difficulty of the discrimination task. To this end, a stimulus onset asynchrony (SOA) was introduced. The SOA between discrimination stimulus and mask was individually calibrated for each subject for all five stimulus positions separately, to reach a psychophysical performance level of 70–80% correct. For calibration, a threshold algorithm described by Kontsevich et al. (1999) was used, which implements a Bayesian adaptive method for threshold evaluation. This threshold algorithm has been shown to be robust to mistakes made at the beginning of the experiment. The algorithm was started in parallel and independently for all

four quadrants and the central position. As a result, specific SOAs were determined within 300 valid trials, i.e., 60 trials per position. The mean SOA over all subjects and all positions was 143 ms with a standard error of 8 ms.

In the calibration experiment, fixation was monitored by the same eye-movement recording device described above; invalid trials, in which central fixation was not maintained, were repeated. Thus, the total duration of the calibration varied between 11 and 22 min.

2.4. Experimental procedure

Each session lasted approximately 2 hours and began with the SOA-calibration of the five positions. These SOA were used in the stimulation experiment before and after tDCS. The stimulation experiment lasted at least 15 min and ended after a multiple of 50 trials was completed (in order to test each position equally frequently).

Transcranial DC stimulation was applied for 15 min at intensity of 1.0 mA. The current intensity was ramped over 15 s at the beginning and end of the stimulation. All subjects participated in three stimulation sessions, i.e., anodal, cathodal and sham stimulation.

The sequence of stimulation (sham, anodal, cathodal) was randomized and balanced across subjects. Given 6 possible permutations of the order of experiments, 3 of the possible permutations were used twice (6 subjects), the other 3 possible permutations were used only once (3 subjects). The interval between each of the three stimulation sessions was at least 3 days.

Transcranial direct current stimulation was carried out by an Eldith DC-stimulator (Neuroconn) in a double-blind design. Blinding of the examiner was realized by using the code list mode of the Eldith DC-stimulator. The code list included codes for sham and active stimulation. Stimulation codes were selected by a second person and not by the examiner. When the examiner entered a code number into the DC-stimulator, the subject received active or sham stimulation while the stimulation type was not displayed on the DC-stimulator. Since the DC-stimulator was able to stimulate in a bipolar fashion, both polarities (anodal and cathodal) could be applied without changing the set-up of the stimulation electrodes. Thus, examiner and subjects were uninformed about the stimulation type.

The reference polarizing scalp electrode, wrapped in an 8 × 10 cm piece of saline-soaked synthetic sponge, was placed at the middle of the subject's head at Cz. The occipital scalp polarizing electrode (5 × 5 cm sponge) was placed between the interhemispheric fissure and the left upper limit of the cerebellum, so that left occipital cortex was covered by the electrode.

TDCS can be focused by either enhancing the size of the reference or reducing the size of the stimulation electrode (Nitsche et al., 2007). Here we use a larger reference electrode. Due to the high inter-subject variability of the precise location of these neuroanatomical structures, software for navigation (Exima, NBS-System, Nexstim, Helsinki, Finland) was used for the placement of the occipital electrode (see Fig. 2). To this end, structural three-dimensional magnetic resonance imaging (MRI) data sets were acquired from each participant with a 1.5 Tesla Magnetom Vision (Siemens, Erlangen, Germany). Structural data sets were acquired using a T1-weighted sagittal Magnetization Prepared - Rapid Gradient-Echo (MP-RAGE) sequence (TR/TE = 10/4 ms, FA = 12°, TI = 100 ms, voxel size = 1 mm³). The data sets were loaded into the personal computer-based navigation software system and were co-registered with landmarks of the subjects' head surface.

2.5. Data analysis

Performance was measured using signal detection analysis (Macmillan and Creelman, 2005). Detection sensitivity (d') scores were calculated by subtracting the z-scores of the proportion of correct responses on the target trials (hit rate) from the proportion of incorrect responses on distractor trials (false alarm rate):

$$d' = z(\text{hit rate}) - z(\text{false alarm rate}) \quad (1)$$

where the z scores represent the area under a standardized normal distributed curve (mean = 0, standard deviation = 1) for the hit rate and false alarm rate ratios. Response bias "criterion c" was calculated as:

$$c = -(z(\text{hit rate}) + z(\text{false alarm rate}))/2 \quad (2)$$

Statistical data analysis was conducted with the PASW software (Version 18.0). Psychophysical performance values (detection sensitivity " d' ", response bias "criterion c" and reaction times "rt") were entered in separate repeated measures three-way analyses of variance (ANOVA) with stimulation type (sham,

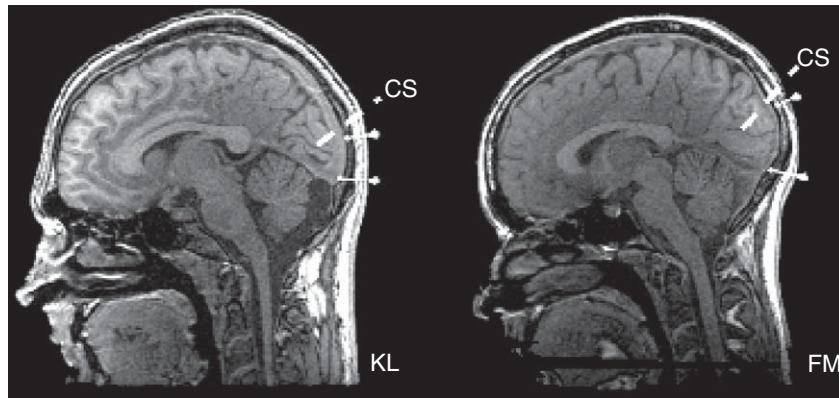


Fig. 2. MRI navigated positioning of the electrodes for stimulation of the visual cortex (navigated by Exima software, NBS-System, Nexstim, Helsinki, Finland). Parasagittal view of the left hemisphere of subject KL and FM. The occipital polarizing scalp electrode (5×5 cm sponge) was placed around the left sulcus calcarinus (CS, indicated by the white dashed line), so that the left occipital cortex was covered by the electrode. The gray arrows mark the projection of the upper and lower border of the electrode on the skull.

anodal, cathodal), time (pre, post) and position (upper left, upper right, lower left, lower right, central position). Additionally, the determined SOAs were entered in a regression analysis testing the variable day (day 1, day 2, day 3) to evaluate potential learning effects across testing days. Where appropriate, degrees of freedom and p -values were corrected (Greenhouse-Geisser) and planned paired t -tests were used to evaluate the differences between specific conditions.

3. Results

3.1. Analysis of signal detection theory parameters

Using the predetermined presentation times from the calibration experiment (see above) in the main experiment, 24.8% false alarms and 75.2% correct rejections were made across subjects when the distractor was presented. 16.3% misses and 83.7% hits occurred as a response to the presentation of the target.

The sensitivity parameter d' was entered in a repeated measures ANOVAs with factors stimulation type (sham, anodal, cathodal), time (pre, post) and location (upper left, upper right, lower left, lower right, central). The two-way interactions between the factors stimulation and location [$F(8,64)=2.31$, $p=0.03$], and between the factors time and location [$F(4,32)=3.34$, $p=0.02$] reached significance. Analysis revealed no significant main

effects for the factors stimulation [$F(1.2,9.5)=0.37$, $p>0.05$], location [$F(4,32)=0.12$, $p>0.05$] and time [$F(1,8)=0.75$, $p>0.05$]. The two-way interaction between stimulation \times time [$F(1.1,8.6)=1.42$, $p>0.05$] and the three-way interaction between stimulation \times location \times time did not obtain significance [$F(8,64)=1.47$, $p>0.05$].

For planned paired t -test comparisons, data of the more peripheral locations was pooled in one condition. Planned t -test comparisons show that anodal stimulation increased d' at the central location (see Fig. 3) with a mean difference of d' before and after stimulation ($=\Delta d'$) of 0.41 ($p=0.02$). Anodal stimulation did not affect d' at the more peripheral locations with $\Delta d'$ of 0.00 ($p>0.05$). After cathodal or sham stimulation d' did not change significantly at any target location ($\Delta d'$ cathodal: central -0.15 , peripheral -0.06 ; $\Delta d'$ sham central -0.25 , peripheral -0.39) ($p>0.05$).

As d' relates the hit rate and false alarm rate to each other, an increase of d' can either reflect more "hits" or less "false alarms" or both. In order to clarify which possibility is present in our data we analyzed the rate of hits and false alarms separately for the central position in the anodal stimulation condition, averaged over all subjects. Hit rate increased 4.3% and "false alarm" rate dropped 16.8% relative to the rates before anodal stimulation.

Since we stimulated the left hemisphere of the occipital cortex, we investigated whether there is any hemispheric benefit for targets that have been presented in the right hemifield. To this end, we conducted an

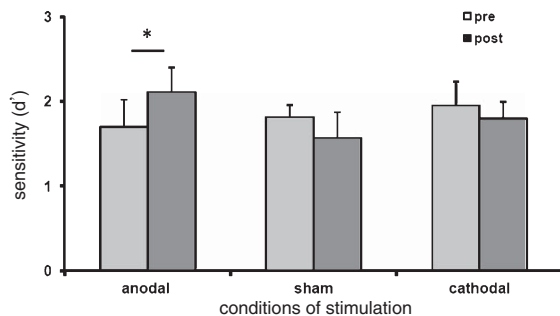


Fig. 3. Task performance. Sensitivity parameter d' depicted before (pre, light gray bars) and after (post, dark gray bars) anodal, cathodal and sham stimulation in the central condition of the discrimination task. *indicates significant difference ($p < 0.05$), as revealed by planned t -test comparisons. The error bars indicate the standard error.

ANOVA for d' for the factors stimulation type, time and hemifield (data of the central position was excluded for this analysis). There was no significant main effect or interaction effect of hemifield ($p > 0.05$, detailed results not reported).

In order to investigate whether DC-stimulation also changes the response bias, an ANOVA was conducted for “criterion c ” for the factors stimulation type, time and location. There was no significant difference between stimulation [$F(2,16) = 1.68$, $p > 0.05$], time [$F(1,8) = 0.66$, $p > 0.05$] or location [$F(4,32) = 1.34$, $p > 0.05$]. No interaction of the factors stimulation \times time [$F(2,16) = 0.13$, $p > 0.05$], stimulation \times location [$F(8,64) = 1.16$, $p > 0.05$], location \times time [$F(4,32) = 0.22$, $p > 0.05$] or stimulation \times time \times location [$F(8,64) = 0.51$, $p > 0.05$] reached significance.

Since all subjects practiced the task repeatedly, learning effects need to be taken into account (see Kraft et al., 2010). However, in order to maintain a constant level of errors, in the present study, the presentation time of the stimulus was readjusted (see methods) before each stimulation session. We hypothesized that this procedure should balance possible learning effects. We entered the stimulus presentation time as dependent variable into a linear regression analysis. As expected, the stimulus presentation time significantly decreased in the course of the sessions ($p = 0.02$).

3.2. Explorative analysis of reaction times

Although the discrimination task was not speeded (subjects were not under time pressure to respond), we investigated exploratively whether there were also

effects of tDCS on reaction times. To this end, extreme reaction times (below the 2.5% percentile or above the 97.5% percentile) were excluded from further analysis. The mean reaction times were 578 ms ($sd = 186$), indicating that subjects responded not only accurately but also relatively fast.

Reaction times were entered in a three-way ANOVA with factors stimulation type, time and location. A significant main effect for the factor “time” was obtained [$F(1,8) = 11.49$, $p = 0.01$] and a significant two-way interaction was found between the factors location \times stimulation [$F(8,64) = 2.75$, $p = 0.01$]. The two-way interaction between the factors location \times time [$F(4,32) = 2.29$, $p = 0.08$] yielded marginal significance, whose meaningfulness could be corroborated by a high partial eta-squared of 0.22 and a low calculated power of 60.0%. No significant main effects were revealed for the main factor stimulation [$F(2,16) = 0.98$, $p > 0.05$] or location [$F(4,32) = 1.82$, $p > 0.05$]. Nor did the interactions between the factors stimulation \times time [$F(2,16) = 1.29$, $p > 0.05$] or stimulation \times time \times location [$F(8,64) = 0.44$, $p > 0.05$] reach significance. Planned t -tests comparisons reflect that stimulation affected reaction times in the following way: both after anodal and sham stimulation of the visual cortex reaction times decreased significantly (for the left upper quadrant after anodal stimulation ($p = 0.045$), for all other positions ($p < 0.01$). After cathodal stimulation, reaction times increased in the central, left upper and right lower quadrant ($p < 0.05$); the right upper quadrant showed marginal significance ($p = 0.08$) and the lower left quadrant did not reach significance.

Since the parameter d' was affected for the central position by anodal stimulation we also compared the reaction times for the central position in the anodal stimulation condition for each response type (hits, correct rejections, false alarms and misses) separately. Reaction times of correct responses (hits, correct rejection) decreased significantly ($p = 0.04$) as opposed to incorrect responses (false alarm, miss). Here reaction times were not significantly changed after anodal stimulation ($p > 0.05$).

4. Discussion

The present study tested whether excitability changes in the visual cortex induced by transcranial direct current stimulation can be quantified with

signal detection analysis parameters. By manipulating excitability via anodal tDCS applied to the occipital cortex, detection sensitivity could be increased in the central representation after stimulation in a discrimination task. Moreover, the increase of the sensitivity measure d' was reflected in an increase of the hit rate and the reduction of the false alarm rate indicating no criterion shift as expected. No improvement was seen in the more peripheral positions. Cathodal and sham stimulation did not alter detection sensitivity. The explorative analysis of reaction times showed that tDCS had an impact on reaction times. Subjects responded faster after both anodal and sham stimulation in all tested positions and tended to respond slower after cathodal stimulation in four out of five tested positions (the exception being the lower left quadrant).

The presence of an improvement in detection sensitivity cannot solely be ascribed to learning effects as each position of the visual field was tested equally frequent, thus was exposed to a comparable learning function. Otherwise one would expect that the sham condition, which reflects also a baseline learning condition, would yield the same pattern of improvement. Thus, the improvement of accuracy must be ascribed to the anodal tDCS, regardless of whether anodal stimulation influences the perceptual learning function.

With respect to the possibility that differential learning functions for the more peripheral positions were present, difficulty was readjusted for each position before each stimulation session by means of titrating the presentation time of the visual stimuli. Dockery and colleagues (2009) reported that the sequence of anodal or cathodal tDCS may interact with training phase (early vs. late) and possibly modify the effect of anodal or cathodal stimulation. This possible confounding effect has been addressed by balancing the sequence of anodal, cathodal and sham stimulation in the present study over subjects.

Another possible confounder is the anatomical variability of visual cortex in relation to the skull (Dougherty et al., 2003). Therefore, the usage of a skull based reference system (10–20 EEG-system), may lead to a broader cortical stimulation site, making stimulation effects less specific to the targeted cortical area. In order to address this issue we identified the visual cortex using MRI-navigation.

The here presented positive effect of anodal tDCS on psychophysical performance agrees well with a recent tDCS study of our lab (Kraft et al., 2010), in which a visual detection task was performed using visual

threshold perimetry. Only anodal tDCS was effective and thresholds for the central visual field positions were affected to a greater extent by anodal tDCS than thresholds at peripheral positions.

In this present study, anodal DC-stimulation yielded a dissociative pattern of results for discrimination stimuli in the periphery and the central location. Reaction times and d' are both positively affected by anodal stimulation in the centre; this is in contrast to the peripheral locations, where anodal stimulation decreased only reaction times effectively but not d' . A possible explanation could be that the stimuli at the peripheral positions had to be discriminated covertly, i.e., while maintaining central fixation. The central location could be performed overtly, i.e., eyes and the discrimination stimuli were at the same position. On the cortical level, the central visual field is represented overproportionally as compared to more peripheral locations of the visual field. Hence, more neurons are involved in encoding central stimulus information. Under the assumption that perceptual baseline noise is constant in the visual system, the stimulus signal-to-noise-ratio increases. This might be advantageous for further processing of the stimulus signal in the visual system.

Alternatively, this differential effect may result from an increased distance for more peripheral cortical representations of the visual field from the polarizing electrodes. Possibly, to impact on d' might necessitate a higher current density (putatively present in the representation of the central location) in comparison to impacting on reactions times. However, the interpretation of the reaction time results remains speculative, since the subjects' response was not speeded. A future study should test whether tDCS of the visual cortex leads to specific reaction time effects under speeded instruction.

In the study of Kraft and colleagues (2010) the occipital cortex was stimulated either on the left or the right hemisphere, but lateralized DC-stimulation affected both the contralateral and the ipsilateral visual hemifield. This is in line with our present study where no hemifield-effect was detectable for detection sensitivity or reaction times, e.g., reaction times were decreased by anodal stimulation over both hemifields by left occipital stimulation. In a realistic tDCS-head model, Sadleir and colleagues (2010) reported that high current densities were not only found directly under the electrodes but also occurred *inter alia* in proximate locations of the brain.

Efficacy of anodal tDCS to enhance the excitability of the visual cortex has been demonstrated in other experiments (Antal et al., 2003a, b) measuring TMS-induced phosphene thresholds. However, Antal and colleagues reported no effect on the sensitivity for temporal and spatial frequencies after 7 min of anodal tDCS of the visual cortex (Antal et al., 2001). The absence of the expected aftereffects of anodal tDCS in this earlier experiment was assumed to be due to a ceiling effect as the visual system is highly optimized in perceptual performance. Differences in stimulus position and stimulus type could also be relevant factors as described in more detail in the introduction.

Our data, however, imply that performance of the visual system can be positively impacted by anodal tDCS in healthy subjects if the capacity of a specific visual perceptual function is at its limit. This effect might be particularly relevant and potentially beneficial for a visual system whose function has been limited by a brain lesion. Prospectively, SDT parameters might be adequate to monitor possible restorative effects of anodal tDCS on visual function in patients with central visual deficits. Along this clinical perspective, measuring d' is not based on the assumption that the motor system is unimpaired. If the motor system is affected by the patient's lesion, the motor impairment could confound the interpretation of reaction times, in contrast to d' , which is independent from reaction times.

We demonstrate here for the first time that anodal stimulation of V1 can lead to a transient improvement of visual sensitivity during a discrimination task, measured by an established psychophysical parameter such as detection sensitivity, while response bias remained unaffected. TDCS modulates perceptual visual functions on a neural level, making it a promising tool in the field of neurorehabilitation. It is an open question whether patients with central visual field defects might benefit from anodal tDCS on the visual cortex, which needs to be tested in further clinically controlled studies.

Acknowledgments

We would like to thank the Else Kröner-Fresenius-Stiftung for funding this study. Furthermore, thanks to Richard A. Dargie for the helpful comments on the manuscript and English corrections.

References

- Accornero, N., Li Voti, P., La Riccia, M. & Gregori, B. (2007). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Exp Brain Res*, 178(2), 261-266.
- Antal, A., Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2001). External modulation of visual perception in humans. *Neuroreport*, 12(16), 3553-3555.
- Antal, A., Kincses, T.Z., Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2003a). Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man. *Exp Brain Res*, 150(3), 375-378.
- Antal, A., Kincses, T.Z., Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2003b). Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia*, 41(13), 1802-1807.
- Antal, A., Kincses, T.Z., Nitsche, M.A., Bartfai, O. & Paulus, W. (2004a). Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 45(2), 702-707.
- Antal, A., Nitsche, M.A., Kincses, T.Z., Kruse, W., Hoffmann, K.P. & Paulus, W. (2004b). Facilitation of visuo-motor learning by transcranial direct current stimulation of the motor and extrastriate visual areas in humans. *Eur J Neurosci*, 19, 2888-2892.
- Antal, A., Nitsche, M.A., Kruse, W., Kincses, T.Z., Hoffmann, K.P. & Paulus, W. (2004c). Direct current stimulation over V5 enhances visuomotor coordination by improving motion perception in humans. *J Cogn Neurosci*, 16(4), 521-527.
- Antal, A., Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2006). Transcranial direct current stimulation and the visual cortex. *Brain Res Bull*, 68(6), 459-463.
- Antal, A., Terney, D., Poreisz, C. & Paulus, W. (2007). Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 26(9), 2687-2691.
- Antal, A. & Paulus, W. (2008). Transcranial direct current stimulation and visual perception. *Perception*, 37(3), 367-374.
- Dockery, C.A., Hueckel-Wenig, R., Birbaumer, N. & Plewnia, C. (2009). Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation. *J Neurosci*, 29(22), 7271-7277.
- Dougherty, R.F., Koch, V.M., Brewer, A.A., Fischer, B., Modersitzki, J. & Wandell, B.A. (2003). Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. *J Vis*, 3(10), 586-598.
- Kontsevich, L.L. & Tyler, C.W. (1999). Bayesian adaptive estimation of psychometric slope and threshold. *Vision Res*, 39(16), 2729-2737.
- Kraft, A., Roehmel, J., Olma, M.C., Schmidt, S., Irlbacher, K. & Brandt, S.A. (2010). Transcranial direct current stimulation affects visual perception measured by threshold perimetry. *Exp Brain Res*, 207(3-4), 283-290.
- Macmillan, N.A. & Creelman, C.D. (2005). *Detection Theory: A User's Guide* (2nd ed.), Lawrence Erlbaum Associates., Mahwah, N.J.

- Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527, (Pt 3), 633-639.
- Nitsche, M.A. & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-1901.
- Nitsche, M.A., Nitsche, M.S., Klein, C.C., Tergau, F., Rothwell, J.C. & Paulus, W. (2003). Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 114, 600-604.
- Nitsche, M.A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol*, 97(4), 3109-3117.
- Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F. & Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*, 1(3), 206-223.
- Paulus, W. (2004). Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Suppl Clin Neurophysiol*, 57, 708-714.
- Sadleir, R.J., Vannorsdall, T.D., Schretlen, D.J. & Gordon, B. (2010). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in a realistic head model. *Neuroimage*, 51(4), 1310-1318.
- Sally, S.L. & Gurnsey, R. (2007). Foveal and extra-foveal orientation discrimination. *Exp Brain Res*, 183(3), 351-360.
- Yacoub, E., Harel, N. & Uğurbil, K. (2008). High-field fMRI unveils orientation columns in humans. *Proc Natl Acad Sci*, 105, 10607-10612.

LEBENS LAUF

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

PUBLIKATIONSLISTE

Als Ergebnis mehrjähriger Grundlagenforschung unter Leitung von Prof. Dr. Stephan A. Brandt („Vision & Motor System Research Group“, Neurologische Klinik, Universitätsmedizin Charité & Berlin NeuroImaging Center) sind folgende wissenschaftlichen Publikationen unter meiner Mitwirkung entstanden.

Originalarbeiten

- Olma M.C.**, Kraft A., Roehmel J., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2011). Excitability changes in the visual cortex quantified with signal detection analysis. *Restorative Neurology and Neuroscience* 29(6):453-6.
- Kraft A., Roehmel J., **Olma M.C.**, Schmidt S., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2010). Transcranial direct current stimulation effects measured by threshold perimetry. *Experimental Brain Research* 207(3-4):283-90.
- Sommer W.H., Kraft, A., Schmidt S., **Olma M.C.**, Brandt S.A. (2008). Dynamic Spatial Coding within the Dorsal Frontoparietal Network during a Visual Search Task. *PLoS ONE* 3(9):e3167.
- Olma M.C.**, Donner T.H., Brandt S.A. (2007). Control of Visual Search in the Human Brain. *Journal of Eye Movement Research* 1(1):1-9. Review
- Kraft A., Schira M.M., Hagendorf H., Schmidt S., **Olma M.**, Brandt S.A. (2005). fMRI localizer technique: Efficient acquisition and functional properties of single retinotopic positions in the human visual cortex. *Neuroimage* 28(2):453-63.

Kurzbeiträge

- Dargie R.A., **Olma M.C.**, Behrens J. R., Kraft A., Irlbacher K., Brandt S.A. (2012). Serial transcranial direct current stimulation in the treatment of post-stroke homonymous visual field defects. **Beitrag auf der 56. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN). *Klinische Neurophysiologie* 43(1) P141.**
- Behrens J.R., **Olma M.C.**, Kraft A., Irlbacher K., Brandt S.A. (2011). Does repetitive anodal tDCS applied on the visual cortex induce long-term improvements in visual contrast perception? **Beitrag auf der 55. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN). *Klinische Neurophysiologie* 42(1):P313.**
- Olma M.**, Roehmel J., Kraft A., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2010). Foveal effects of transcranial direct current stimulation on visual psychophysical performance. **Beitrag auf**

- der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN). *Klinische Neurophysiologie* 41 (1):ID97.
- Roehmel J., Kraft A., **Olma M.C.**, Schmidt S., Irlbacher K. and Brandt S.A. (2010). Effects of transcranial direct current stimulation on threshold perimetry. **Beitrag auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN). *Klinische Neurophysiologie* 41(1):ID36.**
- Brandt S.A., Roehmel J., Kraft A., **Olma M.C.** (2009). Transcranial brain stimulation and cortical plasticity. **Beitrag auf dem 19. World Congress of Neurology (WCN) Bangkok. *Journal of the Neurological Sciences* 285 Supplement 1:S178-S179.**
- Olma M.**, Donner T., Kettermann A., Kraft A., Sommer W., Brandt S.A. (2008). Visual selection during covert visual search in the human cortex. **Beitrag auf der 54. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie (DGKN). *Klinische Neurophysiologie* 39(1):A93.**
- Sommer W.H., Kraft A., **Olma M.**, Schmidt S. & Brandt, S.A. (2007). Different patterns of contralateral preference for spatial orienting and visual search. **Beitrag auf der 14. European Conference on Eye Movements (ECEM). *Journal of Eye Movement Research* 1(1) Special issue: G1.**
- Brandt S.A., Yago E., **Olma M.C.**, Donner T. (2005). Visual search: Impact of eye movements, task difficulty and spatial distribution. **Beitrag auf der 13. European Conference on Eye Movements (ECEM). *Journal of Eye Movement Research* 1(1) Special issue: WF-37.**
- Yago E., **Olma M.C.**, Donner T., Kraft A., Schira M., Brandt S.A. (2004). Overt visual search is different: a parametric event-related fMRI study. **Beitrag auf der 34. Jahrestagung der Society for Neuroscience (SFN) 202.5.**
- Olma M.C.**, Donner T., Kettermann A., Hagendorf H., Villringer A., Brandt S.A. (2002). Varieties of cortical attention mechanisms during visual search. **Beitrag auf der 8. Jahrestagung der Organization for Human Brain Mapping (OHBM) *NeuroImage* 16(2) Supplement 1:S1465.**
- Olma M.C.**, Donner T., Kettermann A., Hagendorf H., Villringer A., Brandt S.A. (2001). Isolating different selection mechanisms of visual search. **Beitrag auf der 31. Jahrestagung der Society for Neuroscience (SFN) 416.3.**

SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

„Ich, Manuel-Christopher Joachim Olma, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Eine systemische Analyse von Teilprozessen visuell-räumlicher Aufmerksamkeit im menschlichen Gehirn“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 22. September 2012

Manuel-Christopher Joachim Olma

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich für die wertvolle Zusammenarbeit zahlreicher Wissenschaftler, Freunde und Kollegen bedanken, deren Unterstützung, Anregung und Förderung entscheidend zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Stephan A. Brandt. Als Doktorvater meiner Dissertation lehrte er mich, abstrakte Zusammenhänge einfach und klar darzustellen und stand mir mit seinem Rat und seiner Erfahrung jederzeit zur Seite.

Weiterhin gilt mein ganz besonderer Dank Tobias Donner für seine intensive Betreuung, wissenschaftliche Diskussion und seine zahlreichen konstruktiven Anregungen. Seine ausgeprägte Begeisterung für die Kognitiven Neurowissenschaften hat mein Interesse an diesem Gebiet nachhaltig bekräftigt.

Für viele inspirierende Gespräche und für die Durchsicht des Manuskripts dieser Dissertation gebührt mein herzlicher Dank der „Vision & Motor Research System Group“ der Neurologischen Klinik der Charité insbesondere meinen Kollegen: Antje Kraft, Wieland Sommer, Kerstin Irlbacher, Martin Köhnlein, Sein Schmidt, Stephanie Kehrer, Jasper Röhmel und Sven Ohl; und weiterhin Andreas Kettermann, Michael Scheibe, Alysia Hotaman, und Petra Leitmeir und meinen Geschwistern Isabelle und Michael Olma.

Dem Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin (C3-CH) und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (BR 1691/3-2, Graduiertenkollegs 423 „klinische und kognitive Neurowissenschaft“), sowie der Else Kröner-Fresenius-Stiftung möchte ich für ihre finanzielle Unterstützung danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt meinen Eltern Linda Olma und Bernd Olma für ihre vielfältige Unterstützung und Aufmunterung zur rechten Zeit.