

Aus dem  
CharitéCentrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie  
Klinik für Neurologie  
Direktor: Professor Dr. med. Matthias Endres

## **Habilitationsschrift**

# **Räumlich-zeitliche Dynamik spontaner und evozierter „large-scale“ Signale im Gehirn des Menschen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Neurologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Petra Ritter**  
**geboren am 24.6.1974 in Berlin**

Eingereicht: 6. Juli 2009  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Kleinschmidt  
2. Gutachter: Prof. Dr. Gereon R. Fink

# Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung .....	1
2 Einleitung .....	3
3 Publikationen .....	6
3.1 Teil 1: fMRT-Artefakte im EEG .....	7
3.1.1 Publikation 1: Ritter et al., 2007 .....	8
3.2 Teil 2: Simultane Hochfrequenz-EEG - fMRT .....	18
3.2.1 Publikation 2: Ritter et al., 2008 .....	19
3.2.2 Publikation 3: Freyer et al., 2009 .....	27
3.3 Teil 3: fMRT-Korrelate von EEG-Hintergrundrhythmen .....	42
3.4.1 Publikation 4: Moosmann et al., 2003 .....	43
3.4.2 Publikation 5: Ritter et al., 2009 .....	57
3.4 Teil 4: Interaktion von Rhythmen und evozierter Aktivität .....	77
3.4.1 Publikation 6: Becker et al., 2008 .....	78
3.4.2 Publikation 7: Reinacher et al., 2009 .....	88
4 Diskussion .....	96
5 Literaturangaben .....	106
6 Abkürzungen .....	111
Danksagung .....	112
Erklärung .....	114

# 1. Zusammenfassung

Räumlich und zeitlich koordinierte Aktivitäten großer Neuronenpopulationen im Gehirn bilden die Voraussetzung für das Entstehen von Kognition und Verhalten. Die resultierenden Summenaktivitäten treten als dynamische makroskopische „large-scale“ Signale in Erscheinung, die mit nichtinvasiven Methoden wie der Elektroenzephalographie (EEG) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) am Menschen gemessen werden können. Die Kenntnis der dynamischen Eigenschaften von neuronalen large-scale Signalen gibt - in Kombination mit theoretischen Modellen - Aufschluss über allgemeine Prinzipien der Hirnfunktion. In dieser Habilitationsschrift werden sieben Originalarbeiten vorgestellt, die sich mit der räumlich-zeitlichen Dynamik von spontanen und evozierten large-scale Signalen im Gehirn befassen. Publikation 1 „Evaluating gradient artifact correction of EEG data acquired simultaneously with fMRI“ beschreibt die Problematik von Interferenzen beim gleichzeitigen Erfassen von EEG und fMRT Daten. Simultanes EEG-fMRT erfasst unterschiedliche Dimensionen neuronaler Aktivität und bietet gleichzeitig eine hohe zeitliche und räumliche Auflösung der gemessenen large-scale Signale. Die Kombination beider Methoden führt jedoch zu schwerwiegenden Artefakten im EEG-Signal. In der Publikation werden vorhandene und selbst entwickelte Algorithmen zur Entfernung von „fMRT-Artefakten“ vorgestellt und bezüglich ihrer Leistungsfähigkeit evaluiert. In Publikation 2 „High frequency (600Hz) population spikes in human EEG delineate thalamic and cortical fMRI activation sites“ lokalisieren wir fMRT Korrelate innerhalb weniger Millisekunden nacheinander ablaufender ultraschneller Potentiale entlang der thalamo-kortikalen Bahn in den (vermuteten) Generatorstrukturen. In Publikation 3 „Ultrahigh-frequency EEG during fMRI: Pushing the limits of imaging-artifact correction“ demonstrieren wir, wie diese ultraschnellen EEG-Korrelate von Summenaktionspotentialen gleichzeitig *und* kontinuierlich mit fMRT und dem klassischen niedrigfrequenten (postsynaptisch generierten) EEG erfasst werden können. Koordinierte neuronale large-scale Aktivität wird im EEG in Form von Oszillationen bzw. Rhythmen sichtbar. Diese treten nicht nur als Antwort auf äußere Reize oder Aufgaben auf, sondern werden kontinuierlich - scheinbar spontan – vom Gehirn generiert. Publikationen 4 „Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy“ und 5 „Rolandic Alpha and Beta EEG Rhythms' Strengths are Inversely Related to fMRI-BOLD Signal in Primary Somatosensory and Motor Cortex“ zeigen, dass spontane Amplitudenfluktuationen des klassischen Alpha- und der subtilen Rolandischen Rhythmen negativ zum

blutogenen (BOLD) fMRT Signal korreliert sind – und zwar spezifisch in den Kortexarealen, die den Rhythmus jeweils generieren. Das sind im Fall des klassischen Alpha-Rhythmus visuelle und für die Rolandischen Rhythmen sensomotorische Regionen. Die negativen Korrelationen deuten drauf hin, dass bei stark ausgeprägten Rhythmen, also in Phasen hoher Synchronizität innerhalb der Neuronenpopulation, die entsprechenden Generatorareale weniger Energie verbrauchen. Letzteres ist ein Indiz für verminderte neuronale Aktivität in diesen Arealen und unterstützt die Theorie, dass Hintergrundrhythmen von inhibierten Kortexarealen generiert werden. Publikationen 6 „Influence of Ongoing Alpha Rhythm on the Visual Evoked Potential“ und 7 „Oscillatory brain states interact with late cognitive components of the somatosensory evoked potential“ beleuchten die Bedeutung von Hintergrundrhythmen für die Generierung von evozierten Potentialen (EPs). In der ersten Arbeit haben wir mit selbst entwickelten theoretischen Modellen Vorhersagen für konkurrierende Theorien getroffen und mit experimentellen Daten verglichen. So konnten wir nachweisen, dass die Beziehung des Alpha Rhythmus zu frühen Anteilen des visuellen EPs (VEP) im Einklang steht mit der so genannten „Evoked Theory“. Diese besagt, dass Rhythmus und EP unabhängig voneinander generiert werden und sich linear summieren. Die ebenfalls populäre „Phase-Reset Theory“ wurde durch unsere Daten nicht bestätigt. Laut dieser Theorie entsteht das EP durch die Ausrichtung der Phase des zuvor spontanen Hintergrundrhythmus zum Stimulus. Wir konnten außerdem zeigen, dass der Alpha-Rhythmus mit der späten kognitiven Komponente des VEPs interagiert. In der zweiten Arbeit, in der wir die Beziehung zwischen Rolandischem Rhythmus und somatosensorischem EP (SEP) untersuchten, fanden wir ein grundsätzlich mit der visuellen Modalität übereinstimmendes Verhalten. Unsere Ergebnisse deuten auf eine funktionelle Bedeutung von Hintergrundrhythmen für die höhere kognitive Verarbeitung von Reizen hin.

Wir konnten mit den sieben vorgestellten Arbeiten zeigen, dass mit den von uns optimierten Verfahren die multimodale Erfassung von large-scale Signalen des Gehirns möglich ist. Funktionelle MRT, klassisches EEG sowie ultraschnelle EEG-Korrelate von Summenaktionspotentialen können gleichzeitig nichtinvasiv am Menschen gemessen werden. Das zeitliche und räumliche Verhalten dieser Signaturen gibt Aufschluss über die der Hirnfunktion zugrunde liegenden Prinzipien und Mechanismen.

## 2. Einleitung

Es gibt ein Paradoxon zwischen dem scheinbar kontinuierlichen Fluss von Kognition und Verhalten und den erratisch verrauchten Aktivitätsimpulsen einzelner Neurone (Breakspear et al., 2009). Komplexe Systeme wie das Gehirn weisen hierarchische zeitliche und räumliche Organisationsebenen auf (Friston, 2008). Kooperatives Verhalten von Neuronen einer hierarchischen Ebene generiert räumlich-zeitlich kohärente Aktivität in der übergeordneten Ebene. Nichtinvasive Methoden zur Darstellung von Hirnfunktion sind in der Lage neuronale Aktivität auf räumlich makroskopischer Ebene zu messen. Die gemessenen Signale spiegeln die aufsummierte Aktivität tausender Neurone wieder (Nunez and Silberstein, 2000). Veränderte koordinierte Aktivitäten führen zu Änderungen im makroskopischen Signal und sind durch nichtinvasive Methoden messbar. Die koordinierte Aktivität vieler Neurone ist Grundlage von Kognition und Verhalten. Die Kenntnis der räumlich-zeitlichen Dynamik makroskopischer „large-scale“ Signale ist somit relevant für die Entschlüsselung genereller Mechanismen im Gehirn.

Es gibt zwei grundsätzlich unterschiedliche Ansätze für die Erfassung von large-scale Signalen des Gehirns (Bandettini, 2009): (1) Das Messen von Stoffwechsel- und Blutflussveränderungen, die mit neuronaler Aktivität gekoppelt sind (Vanzetta and Grinvald, 2008). Zu diesem indirekten Verfahren gehören Methoden wie funktionelle Magnetresonanztomographie, fMRT (Logothetis, 2008), und Nahinfrarotspektroskopie, NIRS (Obrig and Villringer, 2003). (2) Das Erfassen von elektromagnetischer Aktivität, die direkt von den Neuronen ausgeht. Hierzu gehören die Elektroenzephalographie, EEG (Niedermeyer and Lopes da Silva, 2004) und Magnetenzephalographie, MEG (Ioannides, 2006). Jeder dieser beiden nichtinvasiven Ansätze hat Stärken und Schwächen. Beide Verfahren können simultan Signale aus dem gesamten Gehirn erfassen. Funktionelle MRT, die meist genutzte Methode zur *indirekten* Darstellung neuronaler Aktivität im Gehirn, bietet eine hohe räumliche Auflösung im Bereich von Kubikmillimetern. Durch die zeitliche Verzögerung und Verschmierung der Stoffwechsel- und Blutflussantwort auf neuronale Aktivität liegt die zeitliche Auflösung allerdings nur im Bereich von einigen Sekunden. Das häufigste *direkte* Verfahren EEG bietet eine hohe zeitliche Auflösung im Bereich von Millisekunden, wohingegen die räumliche Auflösung nur in der Größenordnung eines Kubikzentimeters liegt.

Durch die Kombination von fMRT und EEG können beide Methoden synergistisch genutzt werden (Ritter and Villringer, 2006). Allerdings sind kombinierte Messungen mit großen technischen Herausforderungen verbunden. Funktionelle MRT Messungen gehen einher mit Magnetfeldänderungen, die im EEG Artefakte („fMRT-Artefakte“) erzeugen (Allen et al., 2000; Ritter et al., 2009a). Die Beseitigung dieser Artefakte und das Sicherstellen einer hohen EEG-Signalqualität nach Artefaktkorrektur sind wichtige Voraussetzungen für erfolgreiche simultane EEG-fMRT Messungen.

Den ersten Teil der vorliegenden Habilitationsschrift bildet eine Arbeit, die sich mit den technischen Herausforderungen simultaner EEG-fMRT Messungen befasst. In Publikation 1 wird - neben anderen bereits etablierten – ein selbst entwickelter Algorithmus für die fMRT-Artefaktkorrektur vorgestellt. Anschließend werden Möglichkeiten für die Evaluierung der Leistungsfähigkeit verschiedener Algorithmen aufgezeigt (Ritter et al., 2007). Wir demonstrieren, dass die erzielte Signalqualität für Signaturen in unterschiedlichen Frequenzbereichen des EEGs variiert. Dementsprechend sollte der Korrekturalgorithmus nach der Zielstellung ausgewählt und optimiert werden.

Der klassische Frequenzbereich (<100 Hz) des EEGs spiegelt räumlich summierte postsynaptische Potentialschwankungen wieder. In diesem Frequenzbereich liegen auch die durch äußere Reize hervorgerufenen (evozierten) Potentiale (EPs), wobei jedoch somatosensorisch evozierte Potentiale (SEPs) auch hochfrequente Oszillationen (um 600 Hz) enthalten können (Curio et al., 2005). Hierbei handelt es sich um Korrelate von Summenaktionspotentialen („population spikes“) (Baker et al., 2003). Diese schnellen Oszillationen bieten somit die seltene Möglichkeit, nichtinvasiv die Kommunikation zwischen Nervenzellen zu beobachten. Gerade im Hochfrequenzbereich treten jedoch im EEG-Signal bei simultaner fMRT-Akquisition massive fMRT-Artefakte auf. Die simultane Aufnahme von Hochfrequenz-EEG und fMRT stellt somit eine besondere Herausforderung aber gleichzeitig auch eine Chance dar. Im zweiten Teil der Habilitationsschrift werden methodische Entwicklungen und Ergebnisse zur simultanen Hochfrequenz-EEG und fMRT Akquisition vorgestellt. Publikation 2 zeigt erstmals kortikale und subkortikale (thalamische) fMRT-Substrate von ultraschnell aufeinander folgenden Hochfrequenzoszillationen (Ritter et al., 2008). In Publikation 3 stellen wir erstmals

die Möglichkeit dar, Hochfrequenz-EEG und fMRT gleichzeitig und *kontinuierlich* zu erfassen (Freyer et al., 2009).

Wenn das Gehirn nicht durch Reize oder Aufgaben stimuliert wird, sich also im „Ruhezustand“ (resting state) befindet, generiert es dennoch koordinierte neuronale Aktivitäten, die im EEG in Form von niedrigfrequenten (<30 Hz) „Hintergrundrhythmen“ in Erscheinung treten (Lopes da Silva and Pfurtscheller, 1999; Niedermeyer, 1997). Die funktionelle Bedeutung dieser Rhythmen, aber auch Mechanismen ihrer Generierung und mögliche Auswirkungen auf Stoffwechsel und Blutfluss sind größtenteils noch ungeklärt. Im dritten Teil der Habilitationsschrift geht es um die Kopplung von Hintergrundrhythmen und Blutoxygenierung. In Publikation 4 berichten wir über den Einfluss des am stärksten ausgeprägten Hintergrundrhythmus - des klassischen Alpha-Rhythmus (Berger, 1929) - auf die Blutoxygenierung und das fMRT-Signal (Moosmann et al., 2003). Wesentlich subtiler in ihrer Ausprägung sind die Rolandischen Rhythmen (Gastaut, 1952; Kuhlman, 1978; Salmelin and Hari, 1994). In Publikation 5 zeigen wir, dass auch niedrigamplitudige Rolandische Rhythmen mit spezifischen fMRT-Signaländerungen assoziiert sind (Ritter et al., 2009b).

Es ist bisher ungeklärt, welche Bedeutung Hintergrundrhythmen für die Verarbeitung von externen Reizen haben. Theorien, die Rhythmen eine besondere Rolle für die Generierung von evozierten Potentialen zuschreiben (Makeig et al., 2002) stehen solchen gegenüber, die endogene und evozierte Aktivität als zwei unabhängige Prozesse sehen (Arieli et al., 1996). Die Klärung dieser Kontroverse ist methodisch schwierig (Ritter and Becker, 2009; Sauseng et al., 2007). Der vierte Teil der Habilitationsschrift befasst sich mit der Frage der Interaktion zwischen Hintergrundrhythmen und evozierter Aktivität. Publikation 6 beschreibt auf der Grundlage theoretischer Modelle und experimenteller Daten den Einfluss des klassischen Alpha-Rhythmus auf das VEP (Becker et al., 2008). Publikation 7 beleuchtet die Beziehung von Rolandischen Rhythmen und SEP (Reinacher et al., 2009).

### 3. Publikationen

1. **Ritter P**, Becker R, Graefe C, Villringer A Evaluating gradient artifact correction of EEG data acquired simultaneously with fMRI, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 7/2007, 923-32

**25(6)**

2. **Ritter P**, Freyer F, Curio G, Villringer A. High frequency (600Hz) population spikes in human EEG delineate thalamic and cortical fMRI activation sites. Neuroimage, 8/2008, 483-90

**42(2)**

3. Freyer F, Becker R, Anami K, Curio G, Villringer A, **Ritter P**. Ultrahigh-frequency EEG during fMRI: Pushing the limits of imaging-artifact correction. Neuroimage, 2009  
**(Epub ahead of print)**

4. Moosmann M\*, **Ritter P\*** (\*gleichberechtigte Erstautorenschaft), Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Obrig H, Villringer A Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. Neuroimage, 9/2003,145-158

**20(1)**

5. **Ritter P**, Moosmann M, Villringer A. Rolandic Alpha and Beta EEG Rhythms' Strengths are Inversely Related to fMRI-BOLD Signal in Primary Somatosensory and Motor Cortex. Human Brain Mapping. 4/2009, 1168-87

**30(4)**

6. Becker R, **Ritter P\*** (\*gleichberechtigte Letztautorenschaft), Villringer A\* Influence of Ongoing Alpha Rhythm on the Visual Evoked Potential. Neuroimage, 1/2008, 707-16

**39(2)**

7. Reinacher M, Becker R, Villringer A, **Ritter P**. Oscillatory brain states interact with late cognitive components of the somatosensory evoked potential. J Neurosci Methods

**(Epub ahead of print)**

### 3.1 Teil 1: fMRT Artefakte im EEG

**Ritter P**, Becker R, Graefe C, Villringer A Evaluating gradient artifact correction of EEG data acquired simultaneously with fMRI, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 7/2007, 923-32  
**25(6)**

Die simultane Akquisition von EEG und fMRT ist inzwischen eine etablierte Methode zur nichtinvasiven multimodalen Erfassung von large-scale Signalen des Gehirns. Elektromagnetische Interferenzen zwischen den Methoden führen jedoch zu veränderten EEG-Signalen. Insbesondere das Schalten von Magnetgradienten führt zu hochamplitudigen fMRT-Artefakten im EEG. Es existieren verschiedene Methoden zur Korrektur dieser Artefakte. In dieser Arbeit stellen wir einen eigenen Algorithmus vor und entwickeln einen Ansatz zur systematischen Evaluierung und zum Vergleich der Leistungsfähigkeit verschiedener Korrekturalgorithmen. Wir führen Indizes für den Grad der fMRT-Artefaktentfernung und für den Grad der Erhaltung von physiologischen EEG-Signaturen ein. Die Kombination aus beiden Indizes dient als Maß für die Güte der Artefaktkorrektur und somit der Leistungsfähigkeit der Algorithmen. Wir demonstrieren, dass die Leistungsfähigkeit der Algorithmen für verschiedene EEG-Frequenzbänder variiert. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass Artefaktkorrekturalgorithmen in Abhängigkeit von der im EEG zu untersuchenden Signatur ausgewählt und optimiert werden sollten.

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 8 bis 17 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

**Ritter P**, Becker R, Graefe C, Villringer A Evaluating gradient artifact correction of EEG data acquired simultaneously with fMRI, Journal of Magnetic Resonance Imaging, 7/2007, 923-32 **25(6)**

## 3.2 Teil 2: Simultane Hochfrequenz-EEG - fMRT

**Ritter P**, Freyer F, Curio G, Villringer A. High frequency (600Hz) population spikes in human EEG delineate thalamic and cortical fMRI activation sites. *Neuroimage*, 8/2008, 483-90 **42(2)**

Freyer F, Becker R, Anami K, Curio G, Villringer A, **Ritter P**. Ultrahigh-frequency EEG during fMRI: Pushing the limits of imaging-artifact correction. *Neuroimage*, 2009 (**Epub ahead of print**)

Die fMRT erfasst neuronale Aktivität indirekt, in Form der zeitlich verzögerten vaskulären Antwort. Postsynaptische Aktivität dominiert das fMRT Signal; Aktionspotentiale hingegen haben einen geringen Einfluss. Auch im EEG sind postsynaptische Potentiale prominent, da sie sich durch ihre Langsamkeit räumlich summieren. Keine der beiden Neuroimaging-Methoden fMRT und EEG erfasst primär diejenigen Signale, die für die Kommunikation zwischen den Nervenzellen verantwortlich sind - Aktionspotentiale. Im EEG können aber unter besonderen Bedingungen evozierte kohärente Aktionspotentiale in Form von hochfrequenten (600Hz) Oszillationen sichtbar gemacht werden. In der Arbeit Ritter et al., 2008 demonstrieren wir einen Ansatz, mit dem diese Hochfrequenzsignale simultan mit der fMRT akquiriert werden. Die Hochfrequenzsignale werden jeweils zwischen zwei aufeinander folgenden fMRT-Akquisitionen, also im „interleaved“ Modus, erfasst. Wir zeigen, dass frühe und späte Komponenten der 600-Hz Oszillationen – beide sind nur wenige Millisekunden voneinander getrennt – spezifische fMRT Korrelate entlang der thalamokortikalen Achse haben. Somit konnten wir durch die Kombination von EEG und fMRT Substrate von ultraschnellen Summenaktionspotentialen räumlich hochaufgelöst lokalisieren.

Herkömmliche EEG-fMRT Ansätze erlauben es nicht, Hochfrequenzsignale kontinuierlich, also auch während der fMRT-Artefaktperioden, zu erfassen. Das liegt an den hochfrequenten fMRT-Artefakten, die mit konventionellen Methoden nicht aus dem EEG beseitigt werden können. Ziel der Arbeit Freyer et al., 2009 war es, ein kontinuierliches Monitoring von EEG-Hochfrequenzsignalen während der fMRT-Akquisition zu ermöglichen. Dazu haben wir das experimentelle Setup und die fMRT-Artefaktkorrekturalgorithmen modifiziert. Detailliert zeigen wir für verschiedene Frequenzbänder, welche Datenqualität erzielt werden kann. 600-Hz Oszillationen können mit einem Signal-zu-Rausch Verhältnis (SNR) von 72% (im Vergleich zu artefaktfreien Perioden) aus fMRT-Artefaktperioden rekonstruiert werden.

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 19 bis 26 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

**Ritter P**, Freyer F, Curio G, Villringer A. High frequency (600Hz) population spikes in human EEG delineate thalamic and cortical fMRI activation sites. *Neuroimage*, 8/2008, 483-90 **42(2)**

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 27 bis 41 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

Freyer F, Becker R, Anami K, Curio G, Villringer A, **Ritter P**. Ultrahigh-frequency EEG during fMRI: Pushing the limits of imaging-artifact correction. Neuroimage, 2009 **(Epub ahead of print)**

### 3.3 Teil 3: fMRT-Korrelate von EEG-Hintergrundrhythmen

Moosmann M\*, **Ritter P\*** (\*gleichberechtigte Erstautorenschaft), Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Obrig H, Villringer A Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. Neuroimage, 9/2003,145-158 **20(1)**

**Ritter P**, Moosmann M, Villringer A. Rolandic Alpha and Beta EEG Rhythms' Strengths are Inversely Related to fMRI-BOLD Signal in Primary Somatosensory and Motor Cortex. Human Brain Mapping. 4/2009, 1168-87 **30(4)**

Der prominenteste Hintergrundrhythmus im EEG ist der klassische Alpha-Rhythmus. Er ist eng mit dem visuellen System verbunden. Seine Amplitude wird beispielsweise durch Öffnen und Schließen der Augen moduliert. In der Studie Moosmann et al., 2003 haben wir mit den zwei indirekten Verfahren NIRS und fMRT untersucht, ob spontane Amplitudenfluktuationen des Alpha-Rhythmus mit Änderungen der lokalen cerebralen Blutoxygenierung einhergehen. Wir fanden mit beiden Methoden eine negative Korrelation zwischen Alpha-Rhythmusamplitude und Blutoxygenierung im okzipitalen Kortex – also in der Region, wo die elektrophysiologischen Korrelate des Rhythmus zu finden sind. Hohe Alpha-Rhythmusamplituden sind also mit einer Minderaktivierung des okzipitalen Kortex verbunden.

Ob es sich bei den in Moosmann et al., 2003 gewonnenen Erkenntnissen um ein generelles Phänomen für Hintergrundrhythmen handelt, haben wir in der Studie Ritter et al., 2009 untersucht. Anstelle des klassischen Alpha-Rhythmus haben wir die subtileren Rolandischen Alpha- sowie Beta-Rhythmen mit fMRT Signalen korreliert. Rolandische Hintergrundrhythmen stehen in enger Beziehung zum sensomotorischen System. Bei motorischer Aktivität wird besonders der Rolandische Beta- und bei somatosensorischer Stimulation der Alpha-Rhythmus unterdrückt. Entsprechend fanden wir negative Korrelationen des fMRT-Signals mit der Amplitude des Rolandischen Alpha-Rhythmus in postcentralen primär-somatosensorischen Arealen (SI) und mit der Amplitude des Rolandischen Beta-Rhythmus in precentralen primär-motorischen Arealen (MI).

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 43 bis 56 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

Moosmann M\*, **Ritter P\*** (\*gleichberechtigte Erstautorenschaft), Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Obrig H, Villringer A Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. Neuroimage, 9/2003,145-158 **20(1)**

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 57 bis 76 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

**Ritter P**, Moosmann M, Villringer A. Rolandic Alpha and Beta EEG Rhythms' Strengths are Inversely Related to fMRI-BOLD Signal in Primary Somatosensory and Motor Cortex. Human Brain Mapping. 4/2009, 1168-87 **30(4)**

### 3.4 Teil 4: Interaktion von Rhythmen und evozierter Aktivität

Becker R, **Ritter P\*** (\*gleichberechtigte Letztautorenschaft), Villringer A\* Influence of Ongoing Alpha Rhythm on the Visual Evoked Potential. *Neuroimage*, 1/2008, 707-16 **39(2)**

Reinacher M, Becker R, Villringer A, **Ritter P**. Oscillatory brain states interact with late cognitive components of the somatosensory evoked potential. *J Neurosci Methods* (**in press**)

Im vorigen Teil haben wir anhand von simultan akquirierten EEG-fMRT Daten gezeigt, dass Hintergrundrhythmen mit einer verminderten Blutoxygenierung in denjenigen Kortexarealen einhergehen, welche die Rhythmen generieren. Dieser Befund deutet auf verminderte postsynaptische Aktivität (Hauptmodulator des fMRT-Signals) in diesen Arealen hin. Haben Hintergrundrhythmen eine darüber hinaus gehende funktionelle Bedeutung für kognitive Prozesse im Gehirn? Es gibt eine Theorie, die davon ausgeht, dass Hintergrundrhythmen, deren Phase zum Stimulus ausgerichtet wird, für die Generierung des EPs verantwortlich sind („Phase-Reset Theory“). Dem gegenüber steht die Theorie, dass endogene Hintergrundaktivität und evozierte Aktivität voneinander unabhängig sind und sich innerhalb von large-scale Signalen linear addieren („Evoked Theory“). In der Arbeit Becker et al., 2008 haben wir für beide Theorien mathematische Modelle erstellt. Die mit den Modellen getroffenen Vorhersagen wurden mit experimentellen Daten bei visueller Stimulation verglichen. Für den klassischen Alpha-Rhythmus und das VEP unterstützen unsere Ergebnisse die Evoked Theory. Für späte kognitive Komponenten des VEPs konnten wir allerdings eine Interaktion mit dem Alpha Rhythmus (vor Stimulation) feststellen.

Ziel der Studie Reinacher et al., 2009 war es, die Befunde der vorigen Studie (Becker et al., 2008) auf Generalisierbarkeit zu überprüfen. Dazu haben wir die Beziehung zwischen Rolandischem Alpha-Rhythmus und SEP untersucht. Auch hier fanden wir eine Interaktion von Rhythmus und später kognitiver Komponente des SEPs. Da die Topographien beider EEG-Signaturen unterschiedlich sind, kann ein „Phase-Reset“ als der EP-Komponente zugrunde liegender Mechanismus ausgeschlossen werden.

Die Ergebnisse beider Arbeiten unterstützen die Theorie, dass Hintergrundrhythmen eine funktionelle Bedeutung für die höhere kognitive Verarbeitung von externen Reizen haben.

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 78 bis 87 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

Becker R, **Ritter P\*** (\*gleichberechtigte Letztautorenschaft), Villringer A\* Influence of Ongoing Alpha Rhythm on the Visual Evoked Potential. Neuroimage, 1/2008, 707-16  
**39(2)**

In der Originalschrift befindet sich auf den Seiten 88 bis 95 der Nachdruck folgender Veröffentlichung:

Reinacher M, Becker R, Villringer A, **Ritter P**. Oscillatory brain states interact with late cognitive components of the somatosensory evoked potential. J Neurosci Methods (**in press**)

## 4. Diskussion

Die Hauptergebnisse der sieben vorgestellten Publikationen sind im Folgenden zusammengefasst:

- 1) Bei der multimodalen Erfassung von large-scale Signalen des Gehirns mit simultanen EEG-fMRT-Messungen machen fMRT-Artefakte das EEG unkenntlich. Eine Artefaktkorrektur ist notwendig und erlaubt die Rekonstruktion der zugrunde liegenden physiologischen EEG-Signaturen. Es gibt verschiedene fMRT-Artefaktkorrekturalgorithmen. Zur Evaluierung ihrer Leistungsfähigkeit müssen zwei Faktoren berücksichtigt werden: Artefaktreduktion und Erhaltung des physiologischen Signals. Ein Vergleich verschiedener Algorithmen zeigt, dass es einen einzigen, optimalen Ansatz zur Artefaktentfernung nicht gibt. Je nach Frequenzband und Signatur, die im EEG untersucht werden sollen, hat jeder der Algorithmen seine Stärken und Schwächen. Wichtig ist es, den optimalen Ansatz für die jeweilige Fragestellung zu finden und die erzielte Signalqualität zu kontrollieren, da auch die individuellen Eigenschaften eines jeden EEG-Datensatzes die Leistungsfähigkeit der Algorithmen unterschiedlich beeinflussen (Ritter et al., 2007).
- 2) Wir haben demonstriert, dass in den kurzen (ca. 2-sekündigen) fMRT-artefaktfreien Perioden zwischen aufeinanderfolgenden fMRT-Akquisitionen, („interleaved mode“), ultraschnelle EEG-Korrelate von somatosensorisch evozierten Summenaktionspotentialen zuverlässig erfasst werden können. Spontane und unabhängige Amplitudenfluktuationen (trotz konstanter Stimulation) der frühen (16-18 ms nach der Stimulation) und späten (18-25 ms nach der Stimulation) Komponenten der 600-Hz Oszillationen ermöglichten eine voxelweise Korrelataionsanalyse mit den fMRT Daten. Wir identifizierten spezifische fMRT-Korrelate für beide (wenige Millisekunden nacheinander ablaufenden) Komponenten entlang der thalamokortikalen Bahn – innerhalb der Strukturen, die als potentielle Generatoren der Oszillationen gelten: Thalamus und primär somatosensorischer Kortex (Ritter et al., 2008).

- 3) Wir haben eine Methode entwickelt, um ultraschnelle Oszillationen im EEG *kontinuierlich* simultan zur fMRT zu akquirieren. In herkömmlichen Ansätzen konnten bei simultanen EEG-fMRT-Messungen, die von fMRT-Artefakten überlagerten EEG-Signaturen nur bis zu einem Frequenzbereich von maximal 100 Hz rekonstruiert werden. Höhere Frequenzbereiche waren von residuellen fMRT-Artefakten kontaminiert. Wir haben zur Optimierung Hard- und Softwaremodifizierungen vorgenommen. Auf Hardware-Seite haben wir sichergestellt, dass wir ultraschnelle physiologische EEG-Signaturen und konstant abgegriffene fMRT-Artefakte erfassen. Eine konstante Artefaktform erleichtert erheblich die Artefaktkorrektur. Wir haben außerdem einen existierenden Artefaktkorrekturalgorithmus derart weiterentwickelt, dass er in der Lage ist, auch den nicht Hardware-bedingten variablen Artefaktformen gerecht zu werden. Mit diesem Ansatz war es möglich, evozierte 600-Hz Oszillationen zuverlässig mit einem mittleren Signal-zu-Rausch Verhältnis (signal-to-noise ratio, SNR) von 72% (im Vergleich zu Nichtartefaktperioden) aus fMRT-Artefaktperioden zu rekonstruieren (Freyer et al., 2009b).
- 4) Wir fanden bei simultanen EEG-fMRT-Messungen und EEG-NIRS Aufnahmen, dass Amplitudenfluktuationen des klassischen „posterioren“ Alpha-Rhythmus negativ mit der Blutoxygenierung in okzipitalen Arealen korrelieren. Die Zeitverzögerung zwischen Alpha-Rhythmus und maximaler fMRT-Antwort lag bei 8 s und somit im typischen Bereich der neurovaskulären Kopplung. Wir konnten desweiteren positive Korrelationen mit dem fMRT Signal im Thalamus nachweisen (Moosmann et al., 2003).
- 5) Amplitudenfluktuationen von Rolandischen Alpha- und Beta-Rhythmen korrelieren negativ mit dem fMRT Signal in primär sensomotorischen Arealen mit einem Schwerpunkt des Alpha-Rhythmus im primär somatosensorischen Kortex und des Beta-Rhythmus im primär motorischen Kortex. Wir konnten erneut eine negative Korrelation von fMRT-Signal und klassischem Alpha-Rhythmus in okzipitalen Arealen zeigen (Ritter et al., 2009b).
- 6) Wir haben theoretische Modelle entwickelt, die es ermöglichen, Parameter zu identifizieren, die eine Unterscheidung zwischen den beiden vorherrschenden Theorien zur VEP Generierung erlauben. Experimentelle Daten wurden in Bezug auf diese Parameter analysiert. Für frühe Komponenten des VEPs stehen die Ergebnisse im Einklang mit der „Evoked Theory“, die postuliert,

dass Alpha-Rhythmus und evoziertes Potential unabhängig voneinander sind und sich linear addieren. Unsere Ergebnisse unterstützen nicht die „Phase-Reset Theory“, die besagt, dass die Ausrichtung der Phase des spontanen Alpha-Rhythmus zum Stimulus für die Generierung des VEP (mit-) verantwortlich ist. Zusätzlich fanden wir eine Interaktion von Alpha-Rhythmus und späten kognitiven Komponenten des VEP – die nicht durch die „Phase-Reset Theory“ erklärt werden kann (Becker et al., 2008).

- 7) Ein von uns neu entwickelter methodischer Ansatz erlaubt es, Stimuli in Abhängigkeit von der Amplitude spontaner Rhythmen zu applizieren. Mit diesem Ansatz fanden wir in Übereinstimmung mit den Resultaten für den klassischen Alpha-Rhythmus keinen Zusammenhang zwischen der Amplitude des Rolandischen Alpha-Rhythmus und frühen Komponenten des SEP. Ebenfalls in Übereinstimmung mit Ergebnissen zum klassischen Alpha-Rhythmus fanden wir jedoch eine Interaktion von Rolandischen Rhythmen und späten kognitiven Komponenten des SEP. Die Topographien von Rhythmen und EP sind unterschiedlich. Ein „Phase-Reset“ als Ursache der Interaktion kann daher ausgeschlossen werden (Reinacher et al., 2009).

Mit nichtinvasiven Methoden wie EEG, fMRT, NIRS können räumliche und zeitliche Aspekte der neuronalen large-scale Dynamik des Gehirns untersucht werden. Durch die Kombination von EEG und fMRT werden gleichzeitig direkte (elektromagnetische) und indirekte (vaskuläre) Substrate neuronaler Aktivität erfasst. Synergien wie die hohe räumliche Auflösung des fMRT und die hohe zeitliche Auflösung des EEG werden genutzt. Die Kombination beider Methoden ist allerdings mit technischen Herausforderungen verbunden (Ritter and Villringer, 2006). So arbeitet die fMRT mit wechselnden elektromagnetischen Feldern, die im EEG hochamplitudige Artefakte erzeugen (Allen et al., 2000; Ritter et al., 2009a). Diese fMRT-Artefakte werden mit Korrekturalgorithmen beseitigt. Mehrere dieser Algorithmen sind etabliert so dass der Anwender zwischen verschiedenen wählen kann. Es stellt sich die Frage nach der Leistungsfähigkeit der einzelnen Algorithmen und nach Wegen diese zu evaluieren. In der Studie Ritter et al., 2007 haben wir demonstriert, dass der Grad der Artefakt-Attenuierung und der Erhaltung des physiologischen EEG-Signals komplementäre Maße für die Güte der Artefaktkorrektur sind. Die Reduktion der fMRT-Artefakte alleine reicht als Qualitätsmerkmal nicht aus, da sie keinerlei Aussage über den Erhalt der

physiologischen EEG-Signatur macht. Wir haben demonstriert, dass es Situationen gibt, in denen ein hoher Grad an Artefaktreduktion verbunden ist mit einer teilweisen Auslöschung des physiologischen EEG-Signals. Des Weiteren haben wir für die Algorithmen Unterschiede in der erzielten Qualität für verschiedene EEG-Frequenzbänder nachgewiesen. Das ist deshalb von Bedeutung, da EEG-Signaturen unterschiedliche Frequenzbänder dominieren können. Beispiele sind Delta- (1-4 Hz), Theta- (4-8 Hz), Alpha- (8-12 Hz), Beta- (12-30Hz) und Gamma- (30-100 Hz), schnelle Gammaaktivität bis 250 Hz, ultraschnelle Signale um 600 Hz und evozierte Potentiale, die meist ein breites Frequenzspektrum unterhalb von 100 Hz dominieren. Es sollte also in Abhängigkeit des zu untersuchenden EEG-Frequenzspektrums und abhängig von der Anzahl der Mittelungen (residuelle Artefakte mitteln sich heraus) der passende Algorithmus gewählt werden.

Im „interleaved“ Modus werden die mit fMRT-Artefakten kontaminierten Perioden verworfen und nur die dazwischen liegenden (je nach Design wenige 100 ms bis zu wenigen Sekunden dauernden) artefaktfreien EEG-Perioden analysiert (Goldman et al., 2000, 2002; Ives et al., 1993; Kruggel et al., 2000; Ritter et al., 2008; Sommer et al., 2003). Wir haben diesen Ansatz gewählt, um ultraschnelle (600 Hz) EEG-Oszillationen zu untersuchen, die weit außerhalb des konventionellen EEG-Frequenzspektrums liegen, das hauptsächlich von niedrigfrequenten postsynaptischen Potentialen bestimmt wird (Ritter et al., 2008). 600-Hz Oszillationen im EEG bieten die seltene Möglichkeit, die Aktivität von Summenaktionspotentialen nichtinvasiv zu beobachten (Baker et al., 2003). Der Anteil von Aktionspotentialen im EEG-Signal ist aufgrund ihrer zeitlichen Charakteristik (kurze Dauer), der kleinen Generatorstrukturen und den Tiefpass-Filteigenschaften des Gewebes sehr gering (Nunez and Silberstein, 2000). Demzufolge haben die durch somatosensorische Stimulation evozierten 600-Hz Oszillationen sehr kleine Amplituden von wenigen 100 Nanovolt (Curio, 2000), was eine Erfassung während simultaner fMRT-Messungen erschwert. Die 600-Hz Signaturen werden entlang der thalamokortikalen Achse generiert. Frühe Oszillationen (16 bis 18 ms nach der Stimulation) haben thalamische Generatoren (Curio et al., 2005; Gobbele et al., 1998; Klostermann et al., 2003; Restuccia et al., 2002). Spätere (18-25 ms nach der Stimulation) werden im primären somatosensorischen Kortex generiert (Baker et al., 2003). Korrelationsanalysen zwischen den spontanen Amplitudenfluktuationen der Hochfrequenzoszillationen und dem fMRT Signal erlauben die Lokalisation von spezifischen fMRT-Korrelaten dieser innerhalb von wenigen Millisekunden aufeinanderfolgenden, hochfrequenten

„population spikes“ entlang der Bahn ihrer Generierung, also im Thalamus (frühe Komponente) und im primären somatosensorischen Kortex (späte Komponente). Damit konnten wir zeigen, dass durch die Kombination von EEG und fMRT large-scale-Signale, die Aktionspotentiale repräsentieren, zeitlich und räumlich hochaufgelöst beobachtet werden können. Diese Möglichkeit ist für viele neurowissenschaftliche und klinische Fragen von Bedeutung. Beispielsweise kann mit diesem Ansatz in der Regenerationsphase nach Schlaganfall beurteilt werden, ob es sich um neuronale Regeneration handelt oder nur um eine Erholung der vaskulären Antwort. Die simultane Erfassung von Aktionspotentialen mit fMRT ist von großem Interesse, da Aktionspotentiale die Kommunikation zwischen den Neuronen widerspiegeln (wohingegen postsynaptische Potentialschwankungen unerschwellig sein können und nicht zwingend zum Informationstransfer zwischen den Neuronen führen).

In der Studie Freyer et al., 2009 haben wir den in Ritter et al., 2008 entwickelten methodischen Ansatz zur simultanen Akquisition von Hochfrequenz-EEG und fMRT weiterentwickelt. Durch eine optimierte Hard- und Software war es unser Ziel, die 600-Hz Oszillationen im EEG auch kontinuierlich (im Gegensatz zum „interleaved“ Modus) zu erfassen. Das kontinuierliche Messen von ultraschnellen EEG-Signaturen (>100 Hz) stellt jedoch eine hohe Herausforderung dar, da fMRT-Artefakte besonders stark diesen Frequenzbereich kontaminieren. In einer Phantom-Studie wurde demonstriert, dass mit herkömmlichen Methoden fMRT-Artefakte bis zu einem Frequenzbereich von 150 Hz erfolgreich entfernt werden können (Mandelkow et al., 2006). Physiologische EEG-Signaturen im 600-Hz Bereich wurden noch nie zuvor aus fMRT-Artefaktperioden rekonstruiert. Zur Optimierung unserer Hardware haben wir eine spezielle fMRT-Sequenz genutzt (Anami et al., 2003) und EEG- und MRT-Geräte synchronisiert (Mandelkow et al., 2006). Durch die „stepping-stone“ fMRT-Sequenz konnten wir sicherstellen, dass die Amplituden der fMRT-Artefakte nicht die dynamische Bandbreite des EEG-Verstärkers überschritten (das würde eine Artefaktkorrektur unmöglich machen). Gleichzeitig konnte die Amplitudenauflösung des EEGs ausreichend fein gewählt werden um die subtilen 600-Hz Oszillationen darzustellen. Die Kombination aus „stepping-stone“ Sequenz und Synchronisation ermöglichte ein konstantes Aufzeichnen der fMRT-Artefakte. Eine stabile Form der Artefakte erleichtert die Artefaktkorrektur. Zur Artefaktkorrektur haben wir eine neue Methode zur „artefact template“ Berechnung eingeführt. Das „artefact template“ (Modell des fMRT-Artefaktes) wird von den kontaminierten EEG-Perioden abgezogen. Um veränderten Artefaktformen, wie sie beispielsweise durch eine

veränderte Lage der Elektroden im MRT bei Probandenbewegungen auftreten können, gerecht zu werden, wurde ein dynamisches Template aus gemittelten fMRT-Artefaktperioden berechnet. Dabei gingen nur hochkorrelierte Artefaktperioden in die Berechnung ein. Des Weiteren haben wir eine kaskadierte Principal Component Analysis (PCA) verwendet, die auch residuelle fMRT-Artefakte im Hochfrequenzbereich entfernt. Die Qualität der so erzielten Artefaktkorrektur haben wir evaluiert, indem wir die Eigenschaften rekonstruierter 600-Hz Oszillationen mit denjenigen aus Nichtartefaktperioden verglichen und das SNR berechnet haben. Wir konnten demonstrieren, dass bei einer ausreichenden Optimierung auch EEG Signaturen mit Amplituden im Nanovoltbereich und Frequenzen um 600 Hz zuverlässig rekonstruiert werden können. Die simultane Erfassung von Hochfrequenz-EEG und fMRT erlaubt also das kontinuierliche Monitoring einer weiteren Dimension neuronaler Aktivität, nämlich von Summenaktionspotentialen, zusätzlich zu den langsamen postsynaptischen Potentialänderungen und der vaskulären Aktivität.

„Spontane“ Rhythmen im EEG sind large-scale Signale, die kohärente postsynaptische Potentialschwankungen großer Neuronenpopulationen reflektieren (Nunez and Silberstein, 2000). Die Amplituden der Rhythmen hängen von der Anzahl synchroner Neurone ab (Hari et al., 1997). Änderungen im Grad der Synchronizität einer Neuronenpopulation führen also bei gleich bleibender Anzahl aktiver Neurone zu einer veränderten Amplitude des entsprechenden Frequenzbandes bzw. Rhythmus im EEG. Es ist unklar, ob Amplitudenänderungen eines Frequenzbandes mit Signaländerungen (also einem veränderten Stoffwechsel) im fMRT einhergehen. Theoretische Modellierungen deuten jedoch darauf hin, dass Synchronisation einen Einfluss auf die postsynaptische Aktivität – und somit den Stoffwechsel – hat (Chawla et al., 1999). In der Studie Moosmann et al., 2003 haben wir simultane EEG-NIRS und EEG-fMRT Messungen an ruhenden Probanden mit geschlossenen Augen durchgeführt, um die Beziehung zwischen Alpha-Rhythmus und Blutoxygenierung zu untersuchen. Die von uns gefundenen negativen Korrelationen im okzipitalen Kortex unterstützen eine Reihe weiterer Publikationen, die zu dieser Frage erschienen sind (de Munck et al., 2007; Feige et al., 2005; Goldman et al., 2002; Goncalves et al., 2005). Die verminderte Blutoxygenierung im okzipitalen Kortex deutet auf verminderte postsynaptische Aktivität, also eine Deaktivierung hin. Dieser Befund steht im Gegensatz zur Aktivierung, die wir für ultraschnelle evozierte large-scale EEG-Signale gefunden haben. Er steht jedoch im Einklang mit der Theorie, dass der Alpha-Rhythmus einen Ruhezustand des zugrunde liegenden

Kortex anzeigt (Adrian and Matthews, 1934). Positive Korrelationen im Thalamus wurden auch in Goldman et al., 2002; de Munck et al., 2007 und Feige et al., 2005 gefunden und unterstützen die Theorie, dass der Thalamus ein aktiver Generator des Alpha-Rhythmus ist (da Silva et al., 1973; Lopes da Silva et al., 1980).

Ähnlich dem klassischen Alpha-Rhythmus, gelten Rolandische EEG-Rhythmen, die über zentralen Kortexarealen abgeleitet werden (Salmelin and Hari, 1994a), als Ruhe- oder Hintergrundrhythmen (Pfurtscheller et al., 1996). Um zu untersuchen, ob die negative Beziehung zwischen Amplitude des Hintergrundrhythmus und der Blutoxygenierung in solchen den Rhythmus-exprimierenden Arealen ein universelles Phänomen ist (und nicht nur für den klassischen Alpha-Rhythmus zutrifft), haben wir in einer simultanen EEG-fMRT Studie die Beziehung zwischen fMRT-Signal und der Amplitude Rolandischer Alpha- und Beta-Rhythmen untersucht (Ritter et al., 2009b). Rolandische Rhythmen haben eine kleinere Amplitude als der klassische Alpha-Rhythmus und sind häufig aufgrund des schlechteren SNR schwer zu identifizieren. In Ritter et al., 2009b benutzen wir einen „blind source separation“ Algorithmus, um die Rolandischen Rhythmen aus dem EEG zu extrahieren. Desweiteren werden die Probanden einer motorischen Aufgabe unterzogen, um durch gezielte Desynchronisation bei motorischer Aktivität den Rhythmus leichter identifizierbar zu machen (Salmelin and Hari, 1994b). Für beide Rolandischen Rhythmen fanden wir eine negative Korrelation mit der Blutoxygenierung in zentralen Kortexarealen. Allerdings lag die maximale negative Korrelation des Rolandischen Alpha-Rhythmus in der postzentralen Region SI und die des Rolandischen Beta-Rhythmus in der präzentralen Region MI. Diese Ergebnisse stimmen überein mit elektrophysiologischen Studien, die Generatoren des Rolandischen Beta-Rhythmus in MI (Salmelin et al., 1995) und des Rolandischen Alpha-Rhythmus in SI (Cheyne et al., 2003) lokalisierten. Unsere Untersuchungen zeigen, dass sowohl der klassische Alpha-Rhythmus als auch Rolandische Rhythmen in den Arealen, in denen sie elektrophysiologisch abgeleitet werden, mit einer verminderten Blutoxygenierung einhergehen. Hintergrundrhythmen scheinen also Korrelate weniger aktivierter (deaktivierter) Kortexareale zu sein.

Es ergibt sich die Frage, spielen Hintergrundrhythmen – von denen wir nun wissen, dass sie in deaktivierten Kortexarealen generiert werden - eine Rolle für die Verarbeitung von Informationen im Gehirn? Eine Theorie postuliert, dass Hintergrundrhythmen einen Mechanismus zur Top-Down Modulation bei der Verarbeitung externer Reize darstellen (Pineda, 2005). Eine enge Verbindung von

Top-Down Prozessen in Form von Aufmerksamkeit und evozierter Aktivität wurde in einer unserer Studien nachgewiesen (Schubert et al., 2008b). Dass auch Hintergrundrhythmen einen direkten Einfluss auf die EP-Generierung haben, wird in der „Phase-Reset Theory“ postuliert (Becker et al., 2008; Makeig et al., 2002; Ritter and Becker, 2009; Sayers et al., 1974). Siehe hierzu auch die Debatte in *NeuroImage* (Klimesch et al., 2009; Risner et al., 2009; Ritter and Becker, 2009). Diese Theorie steht im Gegensatz zur „Evoked Theory“, bei der spontane und evozierte Aktivität unabhängig sind und sich – innerhalb von large-scale Signalen - linear addieren (Arieli et al., 1996). Die Ergebnisse früherer Studien sind bezüglich des Mechanismus der EP-Generierung nicht eindeutig interpretierbar (Yeung et al., 2004). Das liegt daran, dass klar definierte Modelle der Theorien fehlten und Vorhersagen unterschiedlichen Verhaltens für spezifische Signalparameter nicht getroffen wurden. Wir haben für beide Theorien - Phase-Reset und Evoked - theoretische Modelle entwickelt und das Signalverhalten (Amplitude des EPs, absolute und relative Power im Alpha-Frequenzbereich, „phase-locking index“) für beide Theorien vorhergesagt (Becker et al., 2008). Um jedoch Unterschiede im Zeitverlauf der verschiedenen Signalparameter für die beiden Theorien zu erhalten, eignet sich nicht das über alle Einzelepochen gemittelte Signal. Erst die Sortierung einzelner Epochen nach Alphanbandamplitude vor der Stimulation macht qualitative Unterschiede im Signalverhalten für beide Situationen sichtbar. Im experimentellen Teil der Arbeit haben wir VEPs gemessen und diese – sortiert nach Alphanbandamplitude vor Stimulation – in Bezug auf diejenigen Parameter untersucht, die bei unseren theoretischen Vorhersagen für beide Modelle divergierten. Das Verhalten der experimentellen Daten befand sich für die frühen Komponenten des VEPs im Einklang mit der Evoked Theory. Die Phase-Reset Theory wird von unseren Ergebnissen nicht gestützt. Für späte kognitive Komponenten des VEPs fanden wir eine Interaktion mit der Alpha-Bandamplitude vor der Stimulation.

In der Studie Reinacher et al., 2009 war es das Ziel – ähnlich wie bei den Arbeiten zur Beziehung von Hintergrundrhythmen und lokaler kortikaler Blutoxygenierung - zu untersuchen, ob die Befunde aus Becker et al., 2008 auch für andere Hintergrundrhythmen als den klassischen Alpha-Rhythmus in Kombination mit EPs anderer sensorischer Modalitäten gelten. Wir haben dazu die Beziehung zwischen der Amplitude des Rolandischen Alpha-Rhythmus und von SEPs untersucht. Frühere Studien haben gezeigt, dass mittel-hohe Amplituden des Rolandischen Rhythmus die Wahrnehmung somatosensorischer Stimuli erhöhen (Linkenkaer-Hansen et al., 2004) und dass die Amplitude des Rolandischen Alpha-Rhythmus vor

somatosensorischer Stimulation die Detektion bei Maskierung durch einen zweiten, stärkeren Stimulus verbessert (Schubert et al., 2008a). In Reinacher et al., 2009 haben wir gezielt bei hohen Amplituden des Rolandischen Alpha-Rhythmus somatosensorisch stimuliert. Unser Ergebnis ist dem aus Becker et al., 2008 für den klassischen Alpha-Rhythmus und das VEP sehr ähnlich. Wir fanden keine Interaktion für frühe SEP Komponenten, aber wir fanden eine Interaktion für die späten kognitiven Komponenten N140-P260 (Kenntner-Mabiala et al., 2008; Miltner et al., 1989). Hohe Rhythmusamplituden vor Stimulation waren mit hohen Amplituden der späten Komponenten verbunden. Ähnlich wie beim VEP, kann dieser Effekt nicht durch ein Phase-Reset erklärt werden, da Rhythmus und späte EP-Komponenten unterschiedliche Topographien aufweisen. Der späte N140-P260 Komplex beim SEP wird von höheren sensorischen und exekutiven Arealen wie dem präfrontalen Kortex generiert (Mountcastle, 1984), während Rolandische Rhythmen überwiegend in primären sensomotorischen Arealen zu finden sind. In anderen Studien wurde gezeigt, dass hohe N140-Amplituden mit stärkerer Aufmerksamkeit und verbesserter Wahrnehmung verbunden sind (Garcia-Larrea et al., 1995; Zhang and Ding, 2009).

Es ist bekannt, dass der Alpha-Rhythmus in rezeptiven Feldern, auf welche die Aufmerksamkeit gerichtet ist, desynchronisiert. Hohe Alpha-Rhythmusamplituden können hingegen in inhibierten Kortexarealen gefunden werden (Klimesch et al., 2007; Neuper et al., 2006; Pfurtscheller, 1992) und gehen in fMRT-Studien mit einer Deaktivierung einher (Moosmann et al., 2003; Ritter et al., 2009b). Im Licht dieser Befunde mag unser Ergebnis erhöhter kognitiver Verarbeitung – angezeigt durch die höhere Amplitude des N140-P260 Komplexes – bei höherer Alpha-Rhythmusamplitude vor Stimulation zunächst kontraintuitiv erscheinen. Der Befund befindet sich jedoch in guter Übereinstimmung mit der Theorie, dass erhöhte kognitive Leistungsfähigkeit einerseits mit hohen *Ruhe*-Alphaamplituden verbunden ist, andererseits jedoch mit niedrigen Alpha-Rhythmusamplituden während der eigentlichen kognitiven Verarbeitung einher geht (Hanslmayr et al., 2005). Unsere Ergebnisse unterstützen die Theorie, dass Hintergrundrhythmen eine funktionelle Bedeutung für die höhere kognitive Verarbeitung sensorischer Reize haben.

Mit den Methoden EEG, fMRT und NIRS haben die vorgestellten Arbeiten beigetragen, Eigenschaften und Generierungsmechanismen von large-scale Signalen im Gehirn zu verstehen. Wir haben den EEG-fMRT Ansatz weiterentwickelt, um Hintergrundrhythmen, evozierte postsynaptische Potentiale und Summenaktionspotentiale simultan mit den vaskulären Korrelaten zu erfassen und

gleichzeitig mehrere Dimensionen neuronaler Aktivität zu beurteilen. Da neuronale large-scale Signale und deren Dynamik ein komplexes Verhalten zeigen, gibt es viele noch unzureichend untersuchte Facetten dieser Signale. Kürzlich zeigten wir, dass EEG-Alpha und Beta-Rhythmen nichtlineare Eigenschaften aufweisen (Freyer et al., 2009a). Die funktionelle Bedeutung und vaskulären Korrelate der Nichtlinearitäten gilt es in Zukunft weiter zu untersuchen.

## 5. Literaturangaben aus dem freien Text

Adrian ED, Matthews BH. The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 1934; 57: 355-85.

Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage*, 2000; 12: 230-9.

Anami K, Mori T, Tanaka F, Kawagoe Y, Okamoto J, Yarita M, Ohnishi T, Yumoto M, Matsuda H, Saitoh O. Stepping stone sampling for retrieving artifact-free electroencephalogram during functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*., 2003; 19: 281-95.

Arieli A, Sterkin A, Grinvald A, Aertsen A. Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, 1996; 273: 1868-71.

Baker SN, Curio G, Lemon RN. EEG oscillations at 600 Hz are macroscopic markers for cortical spike bursts. *J.Physiol*, 2003; 550: 529-34.

Bandettini PA. What's new in neuroimaging methods? *Ann N Y Acad Sci*, 2009; 1156: 260-93.

Becker R, Ritter P, Villringer A. Influence of ongoing alpha rhythm on the visual evoked potential. *Neuroimage*, 2008; 39: 707-16.

Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch.Psychiat.Nervenkr.*, 1929; 87: 527-70.

Breakspear M, Daffertshofer A, Ritter P. Editorial. Brain Modes: A principled approach to modelling and measuring large-scale neuronal activity. *J Neurosci Methods*, 2009; 183(1):1-4

Chawla D, Lumer ED, Friston KJ. The relationship between synchronization among neuronal populations and their mean activity levels. *Neural Comput.*, 1999; 11: 1389-411.

Cheyne D, Gaetz W, Garnero L, Lachaux JP, Ducorps A, Schwartz D, Varela FJ. Neuromagnetic imaging of cortical oscillations accompanying tactile stimulation. *Brain Res.Cogn Brain Res.*, 2003; 17: 599-611.

Curio G. Linking 600-Hz "spikelike" EEG/MEG wavelets ("sigma-bursts") to cellular substrates: concepts and caveats. *J.Clin Neurophysiol*, 2000; 17: 377-96.

Curio G, Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. Ultrafast EEG activities. Ultrafast EEG activities. In: *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 2005: 495-504.

da Silva FH, van Lierop TH, Schrijer CF, van Leeuwen WS. Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 1973; 35: 627-39.

de Munck JC, Goncalves SI, Huijboom L, Kuijter JP, Pouwels PJ, Heethaar RM, Lopes da Silva FH. The hemodynamic response of the alpha rhythm: an EEG/fMRI study. *Neuroimage*, 2007; 35: 1142-51.

- Feige B, Scheffler K, Esposito F, Di Salle F, Hennig J, Seifritz E. Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *J.Neurophysiol*, 2005; 93: 2864-72.
- Freyer F, Aquino K, Robinson PA, Ritter P, Breakspear M. Bistability and non-Gaussian fluctuations in spontaneous cortical activity (in press). 2009a.
- Freyer F, Becker R, Anami K, Curio G, Villringer A, Ritter P. Ultrahigh-frequency EEG during fMRI: Pushing the limits of imaging-artifact correction. *Neuroimage*, 2009b.
- Friston K. Hierarchical models in the brain. *PLoS Comput Biol*, 2008; 4: e1000211.
- Garcia-Larrea L, Lukaszewicz AC, Mauguiere F. Somatosensory responses during selective spatial attention: The N120-to-N140 transition. *Psychophysiology*, 1995; 32: 526-37.
- Gastaut H. Etude ,lectrocorticographique de la r,activit, des rythmes rolandiques. *Rev.Neurol.Paris.*, 1952; 87: 176-82.
- Gobbele R, Buchner H, Curio G. High-frequency (600 Hz) SEP activities originating in the subcortical and cortical human somatosensory system. *Electroencephalogr.Clin Neurophysiol*, 1998; 108: 182-9.
- Goldman RI, Stern JM, Engel J, Jr., Cohen MS. Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clin.Neurophysiol.*, 2000; 111: 1974-80.
- Goldman RI, Stern JM, Engel J, Jr., Cohen MS. Simultaneous EEG and fMRI of the alpha rhythm. *Neuroreport*, 2002; 13: 2487-92.
- Goncalves SI, de Munck JC, Pouwels PJ, Schoonhoven R, Kuijter JP, Maurits NM, Hoogduin JM, Van Someren EJ, Heethaar RM, Lopes da Silva FH. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: Inter-subject variability. *Neuroimage.*, 2005; .
- Hanslmayr S, Sauseng P, Doppelmayr M, Schabus M, Klimesch W. Increasing individual upper alpha power by neurofeedback improves cognitive performance in human subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2005; 30: 1-10.
- Hari R, Salmelin R, Makela JP, Salenius S, Helle M. Magnetoencephalographic cortical rhythms. *Int.J Psychophysiol.*, 1997; 26: 51-62.
- Ioannides AA. Magnetoencephalography as a research tool in neuroscience: state of the art. *Neuroscientist*, 2006; 12: 524-44.
- Ives JR, Warach S, Schmitt F, Edelman RR, Schomer DL. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 1993; 87: 417-20.
- Kennetner-Mabiala R, Andreatta M, Wieser MJ, Muhlberger A, Pauli P. Distinct effects of attention and affect on pain perception and somatosensory evoked potentials. *Biol Psychol*, 2008; 78: 114-22.
- Klimesch W, Sauseng P, Gruber W. The functional relevance of phase reset A comment to Risner et al. (2009): The visual evoked potential of surface alpha rhythm phase. *Neuroimage*, 2009.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing

hypothesis. *Brain Res Rev*, 2007; 53: 63-88.

Klostermann F, Vesper J, Curio G. Identification of target areas for deep brain stimulation in human basal ganglia substructures based on median nerve sensory evoked potential criteria. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*, 2003; 74: 1031-5.

Kruggel F, Wiggins CJ, Herrmann CS, von Cramon DY. Recording of the event-related potentials during functional MRI at 3.0 Tesla field strength. *Magn Reson.Med.*, 2000; 44: 277-82.

Kuhlman WN. Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 1978; 44: 83-93.

Linkenkaer-Hansen K, Nikulin VV, Palva S, Ilmoniemi RJ, Palva JM. Prestimulus oscillations enhance psychophysical performance in humans. *J Neurosci*, 2004; 24: 10186-90.

Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 2008; 453: 869-78.

Lopes da Silva FH, Pfurtscheller G. Basic concepts on EEG synchronization and desynchronization. *Event-Related Desynchronization*. Elsevier: Amsterdam, 1999: 3-11.

Lopes da Silva FH, Vos JE, Mooibroek J, Van Rotterdam A. Relative contributions of intracortical and thalamo-cortical processes in the generation of alpha rhythms, revealed by partial coherence analysis. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 1980; 50: 449-56.

Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*, 2002; 295: 690-4.

Mandelkow H, Halder P, Boesiger P, Brandeis D. Synchronization facilitates removal of MRI artefacts from concurrent EEG recordings and increases usable bandwidth. *Neuroimage.*, 2006; 32: 1120-6.

Miltner W, Johnson R, Jr., Braun C, Larbig W. Somatosensory event-related potentials to painful and non-painful stimuli: effects of attention. *Pain*, 1989; 38: 303-12.

Moosmann M, Ritter P, Krastel I, Brink A, Thees S, Blankenburg F, Taskin B, Obrig H, Villringer A. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 2003; 20: 145-58.

Mountcastle VB. Central nervous system mechanisms in the mechanoreceptive sensibility. *Handbook of physiology*. American Psychological Association: Bethesda, MD, 1984: 789-878.

Neuper C, Wortz M, Pfurtscheller G. ERD/ERS patterns reflecting sensorimotor activation and deactivation. *Prog Brain Res*, 2006; 159: 211-22.

Niedermeyer E. Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int.J Psychophysiol.*, 1997; 26: 31-49.

Niedermeyer E, Lopes da Silva FH. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

- Nunez PL, Silberstein RB. On the relationship of synaptic activity to macroscopic measurements: does co-registration of EEG with fMRI make sense? *Brain Topogr.*, 2000; 13: 79-96.
- Obrig H, Villringer A. Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2003; 23: 1-18.
- Pfurtscheller G. Event-related synchronization (ERS): an electrophysiological correlate of cortical areas at rest. *Electroencephalogr.Clin Neurophysiol*, 1992; 83: 62-9.
- Pfurtscheller G, Stancak A, Jr., Neuper C. Event-related synchronization (ERS) in the alpha band--an electrophysiological correlate of cortical idling: a review. *Int J Psychophysiol*, 1996; 24: 39-46.
- Pineda JA. The functional significance of mu rhythms: translating "seeing" and "hearing" into "doing". *Brain Res Brain Res Rev*, 2005; 50: 57-68.
- Reinacher M, Becker R, Villringer A, Ritter P. Oscillatory brain states interact with late cognitive components of the somatosensory evoked potential. *J Neurosci Methods*, 2009.
- Restuccia D, Valeriani M, Grassi E, Mazza S, Tonali P. Dissociated changes of somatosensory evoked low-frequency scalp responses and 600 Hz bursts after single-dose administration of lorazepam. *Brain Research*, 2002; 946: 1-11.
- Risner ML, Aura CJ, Black JE, Gawne TJ. The Visual Evoked Potential is Independent of Surface Alpha Rhythm Phase. *Neuroimage*, 2009.
- Ritter P, Becker R. Detecting alpha rhythm phase reset by phase sorting: caveats to consider. *Neuroimage*, 2009; 47: 1-4.
- Ritter P, Becker R, Freyer F, Villringer A. EEG Quality: The Image Acquisition Artefact. In C Mulert and L Lemieux, eds. *EEG-fMRI Physiology, Technique and Application*, 2009a.
- Ritter P, Becker R, Graefe C, Villringer A. Evaluating gradient artifact correction of EEG data acquired simultaneously with fMRI. *Magn Reson Imaging*, 2007; 25: 923-32.
- Ritter P, Freyer F, Curio G, Villringer A. High-frequency (600 Hz) population spikes in human EEG delineate thalamic and cortical fMRI activation sites. *Neuroimage*, 2008; 42: 483-90.
- Ritter P, Moosmann M, Villringer A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Hum Brain Mapp*, 2009b; 30: 1168-87.
- Ritter P, Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neurosci.Biobehav.Rev.*, 2006; 30: 823-38.
- Salmelin R, Hamalainen M, Kajola M, Hari R. Functional segregation of movement-related rhythmic activity in the human brain. *Neuroimage.*, 1995; 2: 237-43.
- Salmelin R, Hari R. Characterization of spontaneous MEG rhythms in healthy adults. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 1994a; 91: 237-48.
- Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic

rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*, 1994b; 60: 537-50.

Sauseng P, Klimesch W, Gruber WR, Hanslmayr S, Freunberger R, Doppelmayr M. Are event-related potential components generated by phase resetting of brain oscillations? A critical discussion. *Neuroscience*, 2007; 146: 1435-44.

Sayers BM, Beagley HA, Henshall WR. The mechanism of auditory evoked EEG responses. *Nature*, 1974; 247: 481-3.

Schubert R, Haufe S, Blankenburg F, Villringer A, Curio G. Now You'll Feel It-Now You Won't: EEG Rhythms Predict the Effectiveness of Perceptual Masking. *J Cogn Neurosci*, 2008a.

Schubert R, Ritter P, Wustenberg T, Preuschhof C, Curio G, Sommer W, Villringer A. Spatial attention related SEP amplitude modulations covary with BOLD signal in S1-- a simultaneous EEG--fMRI study. *Cereb Cortex*, 2008b; 18: 2686-700.

Sommer M, Meinhardt J, Volz HP. Combined measurement of event-related potentials (ERPs) and fMRI. *Acta Neurobiol.Exp.(Wars.)*, 2003; 63: 49-53.

Vanzetta I, Grinvald A. Coupling between neuronal activity and microcirculation: implications for functional brain imaging. *HFSP J*, 2008; 2: 79-98.

Yeung N, Bogacz R, Holroyd CB, Cohen JD. Detection of synchronized oscillations in the electroencephalogram: an evaluation of methods. *Psychophysiology*, 2004; 41: 822-32.

Zhang Y, Ding M. Detection of a Weak Somatosensory Stimulus: Role of the Prestimulus Mu Rhythm and Its Top-Down Modulation. *J Cogn Neurosci*, 2009.

## 6 Abkürzungen

BOLD	Blood Oxygen Level Dependent (blutoxygenierungsabhängig)
EEG	Elektroenzephalographie
EP	Evoziertes Potential
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MI	Primär motorischer Kortex
MEG	Magnetenzephalographie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
PCA	Principal Component Analysis
SI	Primär somatosensorischer Kortex
SEP	Somatosensorisch evoziertes Potential
SNR	Signal-zu-Rausch Verhältnis (signal-to-noise ratio)
VEP	Visuell evoziertes Potential

## Danksagung

Herrn Prof. Dr. Arno Villringer danke ich für die langjährige großzügige Förderung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Karl Max Einhäupl und Herrn Prof. Dr. Matthias Endres danke ich für die Möglichkeit, meine wissenschaftliche Arbeit an der Neurologischen Klinik der Charité durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Gabriel Curio, Herrn Prof. Dr. Andreas Herz und Herrn Prof. Dr. Uwe Heinemann danke ich für die Unterstützung meiner wissenschaftlichen Entwicklung.

Für die fruchtbare Zusammenarbeit in der Klinischen Forschergruppe und später dem Berlin Neuroimaging Center danke ich: Herrn Dr. Felix Blankenburg, Frau cand. med. Andrea Brink, Herrn MSc. Matti Gärtner, Frau MSc. Christine Gräfe, Herrn Prof. Dr. Hauke Heekeren, Herrn Prof. Dr. Matthias Kohl, Frau Dr. Ina Krastel, Herrn Dr. Matthias Moosmann, Herrn Dipl. Biophys. Till Nierhaus, Herrn PD Dr. Hellmuth Obrig, Frau Dr. med. Claudia Preuschhof, Herrn Dr. med. Jan Ruben, Herrn cand. med. Tobias Schön, Frau Dr. Ruth Schubert, Herrn Dr. Jens Steinbrink, Herrn Dr. Birol Taskin, Herrn Dr. Sebastian Thees, Frau Dipl. Psych. Sabrina Thiel, Frau Prof. Dr. Isabell Wartenburger, Herrn Dr. Rüdiger Wenzel und Herrn Dipl. Ing. Torsten Wüstenberg.

Ich danke den Mitarbeitern der Synchrony and Oscillations EEG-fMRI Group Herrn MSc. Robert Becker, Herrn MSc. Frank Freyer, Herrn cand. med. Matthias Reinacher und Herrn BSc. Matthias Schultze-Kraft für die vielen anregenden wissenschaftlichen Gespräche und ihr großes Engagement bei der gemeinsamen Forschung.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen nationalen und internationalen Kooperationspartnern für die exzellente Zusammenarbeit: Herrn PD Dr. Hubert Dinse (Bochum), Herrn Prof. Dr. Werner Sommer (Berlin), Herrn Prof. Dr. Arthur Jacobs (Berlin), Herrn Dr. Lars Kuchinke (Berlin), Herrn Dipl. Psych. Markus Hofmann (Berlin), Herrn Prof. Dr. Kimitaka Anami (Tokyo), Herrn Prof. Dr. Michael Breakspear (Brisbane), Herrn MSc. Kevin Aquino (Sydney), Herrn Prof. Dr. Peter Robinson (Sydney), Herrn Prof. Dr. Randy McIntosh (Toronto), Herrn Prof. Dr. Pedro Valdes-

Sosa (Havanna), Herrn Prof. Dr. Viktor Jirsa (Marseille), Herrn Prof. Dr. Mike Greicius (Palo Alto) und Herrn Dr. Andreas Daffertshofer (Amsterdam).

Ich bedanke mich für die ideelle und finanzielle Unterstützung der Charité (Rahel Hirsch Habilitationsstipendium und Mentoring Programm), der Christiane Nüsslein Volhard Stiftung und UNESCO-L'ORÉAL („For Women in Science“ Programm) und der Robert Bosch Stiftung (Fast-Track Programm).

Ich danke meiner Familie dafür, dass sie mir immer einen starken Rückhalt gewähren: meinem Mann Gerd Ritter, meinen Eltern Marianne Wobst und Dr. Joachim Wobst und meiner Schwester Martina Wobst.

Paul Linus Ritter und Eva Lien Ritter danke ich dafür, dass sie zwei so liebe, wunderbare Kinder sind.

## Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern / Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden;
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

12.7.2009

Datum

Unterschrift

