

Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung
Neurophysiologische Abteilung
Frankfurt am Main
Leiter: Prof. Dr. med. W. Singer

Zeitliche Muster neuronaler Aktivität-
Stimulusgekoppelte und intrinsisch generierte Komponenten

Dissertation zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
an der Universität Hamburg

vorgelegt von
Ulrich Fickel
aus Karlsruhe

Hamburg, Juni 2007

Datum der Disputation:	28. November 2007
Betreuer und erster Dissertationsgutachter:	Prof. Dr. med. Andreas K. Engel
Zweite Dissertationsgutachterin:	Prof. Dr. rer. nat. Brigitte Röder
Erste Disputationsgutachterin:	Prof. Dr. rer. nat. Christiane Vahle-Hinz
Zweiter Disputationsgutachter	Prof. Dr. phil. Bernhard Dahme

Veröffentlichungen aus der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Fickel, U., Kluge, T., Galuske, R. A. W., Schröder, J.-H., Goebel, R., Singer, W. & Engel, A. K. *Desynchronization Reveals Distinct Representation of Objects in Cat Visual Cortex*. Manuskript zur Veröffentlichung eingereicht.

(Zeitschriftenbeitrag)

Fickel, U., Kluge, T., Galuske, R. A. W., Schröder, J. H., Goebel, R., Singer W. & Engel, A. K. Intrinsic gamma-activity prevents stimulus locking of flicker-induced oscillations in cat visual cortex. (Poster) 3rd Forum of European Neuroscience, Paris (2002)

Fickel, U., Kluge, T., Galuske, R.A.W., Schröder, J.-H., Goebel, R., Singer, W. & Engel, A.K. Desynchronization reveals distinct representation of objects in cat visual cortex. (Poster) Society for Neuroscience 32. Annual Meeting, Orlando (2002)

(Tagungsbeiträge)

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Andreas Engel, der mich mit unzähligen Ideen, unübertroffenem Organisationstalent und unermüdlichem Optimismus betreute. Ebenfalls herausragender Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wolf Singer, in dessen Institut ich diese Arbeit habe anfertigen dürfen. Mit seinem scharfen Blick und seinem unermesslichen Wissen hat er mich wissenschaftliches Arbeiten auf hohem Niveau gelehrt.

Ganz herzlichen Dank an Dr. Jan- Hinrich Schröder, der mir mit oft großer Geduld beibrachte, Signale mit den Augen eines Physikers zu betrachten. Ohne ihn würden in dieser Arbeit ganze Kapitel fehlen. An Dr. Ralf Galuske großen Dank, weil er in fast selbstloser Art bereit war, die Qualität dieser Arbeit durch seinen Einsatz der Optical-Imaging-Technik erheblich zu steigern. Großen Dank auch an Dr. Sonja Grün und Gordon Pipa, die bei vielen Fragen zur Signalanalyse souveräne Expertin und Experte waren, wo sonst nirgendwo Hilfe zu bekommen war.

Den Technischen Assistentinnen Carmen Selignow, Maren Kurschat, Sandra Schwegmann und Hanka Klon-Lipok möchte ich für ihre stets sehr motivierte und gewissenhafte Mitarbeit danken, die vor, während und nach den Experimenten unverzichtbar war. Frau Dr. Kiefert und dem Team vom Tierhaus des Max-Planck Institutes danke ich für die fürsorgliche und kompetente Pflege, die den Katzen dieser Arbeit zugute kam.

Frank Borchard danke ich für unzählige Tage und Nächte, die wir in diesem Institut Seite an Seite durchgestanden haben. Christian Moll gilt mein Dank neben aller Unterstützung besonders für die Energie, die man am Ende zum Durchhalten braucht.

Allen Kolleginnen und Kollegen vom Max-Planck-Institut in Frankfurt und vom Institut für Neurophysiologie in Hamburg danke ich für ihre stete Bereitschaft zur Diskussion und Hilfe. Dies gilt besonders für Dr. Tilman Kluge, Dr. Michael Brecht, Dr. Pascal Fries, Dr. Valerie Wespataat, Dr. Klaus Stiefel, Dr. Gerhard Engler, Dr. Stefan Debener und Dr. Cornelia Kranczioch.

Nur schwer in Worte fassen läßt sich die Bedeutung der Unterstützung jener, die mir in der oft harten Zeit halfen, Mensch zu bleiben - weil sie mir selbst als solche stets zur Seite standen. Hier gilt mein ganz besonderer Dank Regina und Dirk von Hagen, die mir in Frankfurt familiären Halt gaben und - nicht zuletzt - Ute Niendorf, die genau wußte, wie man die Zielgerade meistert.

Inhaltsverzeichnis

1. ALLGEMEINE EINLEITUNG.	1
1.1 Vorbemerkung	1
1.2 Neuronale Synchronisation und das Bindungsproblem der Wahrnehmung	4
1.3 Fragestellungen der Arbeit	13
2. ALLGEMEINE METHODEN	17
2.1 Präparation der Tiere.	17
2.1.1 Narkose und Kontrolle der Vitalparameter	17
2.1.2 Trepanation und Kammerimplantation	18
2.1.3 Behandlung der Augen	20
2.2 Einsatz von Optical Imaging zur gezielten Elektrodenplatzierung	21
2.2.1 Aufbau und Ableitung optischer Signale	23
2.2.2 Visuelle Stimulation während optischer Ableitungen	23
2.2.3 Auswertung optischer Daten	24
2.2.4 Theoretischer Hintergrund optischer Ableitungen	24
2.3 Gewinnung elektrophysiologischer Daten	27
2.3.1 Aufbau und Ableitung elektrophysiologischer Signale	27
2.3.2 Visuelle Stimulation während elektrophysiologischer Ableitungen	28
2.3.3 Verlauf einer Ableitsitzung	30
2.4 Datenanalyse.	32
2.4.1 Dokumentation der Orientierungspräferenz der Zellgruppen.	32
2.4.2 Berechnung von Korrelogrammen	33
2.4.3 Berechnung von Spike-Dichtefunktionen.	34
2.4.4 Fourier-Transformation von Signalen	35
3. EXPERIMENTE	37
3.1 Distinkte neuronale Ensembles durch intrinsische Synchronisation: Ein direkter Test.	37
3.1.1 Einführung	37
3.1.2 Methoden	39

3.1.3 Ergebnisse	43
3.1.4 Diskussion	49
3.2 Kortikale Entladungsmuster bei aperiodischer Flimmerstimulation	53
3.2.1 Einführung	53
3.2.2 Methoden	55
3.2.3 Ergebnisse	56
3.2.4 Diskussion	63
3.3 Destabilisierung stimulusgekoppelter Antworten durch Gamma-Aktivität	69
3.3.1 Einführung	69
3.3.2 Methoden	71
3.3.3 Ergebnisse	74
3.3.4 Diskussion	81
3.4 Befreiung der Korrelogramme vom Einfluß der Ratenkovarianz	87
3.4.1 Einführung	87
3.4.2 Darstellung des Verfahrens	89
3.4.3 Diskussion	100
4. ZUSAMMENFÜHRENDE DISKUSSION	103
5. AUSBLICK	109
6. LITERATUR	113
7. ABKÜRZUNGEN UND ERLÄUTERUNGSVERWEISE	129

Abstract

Temporal Patterns of Neural Activity: Stimulus-Coupled and Intrinsically Generated Components

A fundamental task of the visual system is to segment the visual scene into distinct objects. To understand the underlying mechanisms of response binding and segregation is a key challenge in systems neurophysiology. The experiments presented in this thesis investigate the specific hypothesis that responses are bound into dynamic assemblies by synchronization of action potentials and different assemblies can be segregated by asynchronous discharge patterns. Of particular interest was the role of temporal information of objects in scene segmentation since contrast changes in time are represented by synchronous stimulus-coupled responses. To this end, multiunit activity and local field potentials were recorded from cortical area 17 of anaesthetized cats while moving sinusoidal gratings were presented on a computer screen. The temporal patterns caused by the intrinsic synchronization of neuronal responses were studied as well as the synchronization resulting from phase-locked responses to flicker stimulation. The results presented here provide the first direct evidence of larger assemblies showing either the same or different synchronization patterns, depending on whether the neurons were activated by the same or by different stimuli. The segregation of different assemblies by synchronization was revealed to be much more distinct than expected from the smooth changes in firing rate of neurons whose receptive fields straddled the border between the two surfaces (ch. 3.1). Cortical neurons reflected the temporal course of visual input by phase-locked discharge patterns even in response to high-frequency aperiodic flicker, and different responses could be related to either the same or to different stimuli by means of these patterns (ch. 3.2). The mechanisms conveying the spatial and the temporal stimulus information were shown to interact when addressed in parallel. If spatial stimulus features evoked sufficient degrees of gamma activity, the cortex alternated between states of phase-coupled responses and states where intrinsic synchronization overrode the course of the flicker response. (ch. 3.3). In addition to physiological experiments, an off-line filtering algorithm was developed in this thesis to remove slow fluctuations of the firing rate from spike trains. The results obtained with this algorithm refute objections that reports on significant neuronal synchronization in the millisecond range were distorted by correlated fluctuations of the firing rate (ch. 3.4).

1. Allgemeine Einleitung

1.1 Vorbemerkung

Wie selbstverständlich gehen wir durch unsere Welt und erblicken die Dinge, die uns umgeben. Verborgен bleibt uns dabei, welche enorme Leistung erbracht werden muß, um die visuellen Eindrücke unserer Umwelt zu verarbeiten. Wahrnehmung ist ein Prozeß, bei dem verschiedenste Mechanismen in mehreren Schritten die Aktivierungen auswerten, welche das auf die Netzhaut fallende Licht auslöst. Daß die Lichtreize des Netzhautbildes dabei nach bestimmten Gesetzmäßigkeiten gruppiert werden, wurde bereits zu Beginn des vergangenen Jahrhunderts von den Gestaltpsychologen beschrieben (Koffka, 1935; Köhler, 1929; Wertheimer, 1912). Diese sogenannten Gestaltgesetze beschreiben die Prinzipien sehr früher Verarbeitungsschritte, bei denen eine visuelle Szene in die voneinander unterscheidbaren Objekte - in 'Gestalten' - segmentiert wird. Fast hundert Jahre später befinden wir uns heute in einer Situation, in der diese Prinzipien der Wahrnehmungsorganisation zwar benannt werden können, jedoch unbefriedigend wenig über die zentralnervösen Grundlagen bekannt ist, anhand derer solche Gruppierungsleistungen erbracht werden.

Im Bereich der Elektrotechnik und der Datenverarbeitung hat es seither eine enorme Entwicklung gegeben. Diese Entwicklung ermöglicht es uns, immer tiefere und umfangreichere Einblicke direkt dort zu gewinnen, wo die Prozesse der Wahrnehmungsverarbeitung ablaufen, nämlich im Gehirn. Aus diesem Grunde wurde auch in dieser Arbeit versucht, sich der Untersuchung der visuellen Wahrnehmungsverarbeitung von der neurophysiologischen Seite her zu nähern. Mit der Elektro-, der Magnetenzephalographie oder der funktionellen Magnetresonanztomographie stehen der psychologischen Forschung heute hochentwickelte Verfahren zur Verfügung, um auf nicht-invasivem Wege die Funktionsweise des Gehirns zu untersuchen. Diese Verfahren sind allerdings weder dazu geeignet, die Aktivitäten einzelner Neurone zu erfassen, noch dies mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich zu tun. Wie die Antworten einzelner Neurone auf verschiedene Reizelemente gruppiert oder separiert werden, kann bisher nur untersucht werden, indem mit einer Reihe eingebrachter Elektroden Ableitungen direkt aus dem Kortex durchgeführt werden. In dieser Arbeit

diente das visuelle System der Katze dazu als Modell.

Eine zentrale Frage der Hirnforschung ist die nach der Form, in welcher wahrgenommene Inhalte unserer Umwelt im Gehirn repräsentiert werden. Die Darbietung eines einzelnen Reizes führt bei einem Individuum zu einer Aktivitätsänderung von tausenden kortikaler Neurone, und in der Regel antworten einzelne Neurone wiederum auf eine Vielzahl verschiedener Reize. Weil eine spezifische Antwort auf einen bestimmten Reiz erst durch die gegenseitigen Interaktionen verschiedener Zellen möglich wird, nimmt die Untersuchung der Wechselwirkungen mehrerer Aktivitäten einen besonderen Stellenwert in der Hirnforschung ein. Zwei Hypothesen sind diesbezüglich in der Vergangenheit besonders kontrovers diskutiert worden: Die eine betrachtet das sensorische System als konvergentes Netzwerk, in dessen Hierarchie die Zellen Detektoren für immer komplexere Reizmerkmale darstellen. Die Aktivität nur einiger weniger Neurone an der Spitze dieser Hierarchie signalisiert hier das Vorhandensein eines spezifischen Reizes. Im Gegensatz dazu betrachtet die andere Hypothese die Gesamtheit der auf einen Reiz antwortenden Zellen als ein Ensemble, dessen spezifische Zusammensetzung die Repräsentation eines wahrgenommenen Objektes ausmacht. Ebenfalls kontrovers diskutiert wird hinsichtlich dieser Repräsentationen, in welcher Form einzelne Neurone Informationen kodieren. In der Theorie konvergenter Netzwerke signalisiert hauptsächlich die Änderung der Feuerrate, also der Anzahl der pro Zeit abgegebenen Aktionspotentiale der Zellen, die Detektion eines Merkmals. Eine zusätzliche Information ist vonnöten, wenn Repräsentationen jedoch in Ensembles entstehen, deren Zusammensetzung sich dynamisch verändern kann. In diesem Fall muß auch gekennzeichnet werden, welche der zu einem Zeitpunkt vorhandenen Aktivitäten welchem Ensemble zugehört.

Auf diese Frage Bezug nehmend widmet sich die vorliegende Arbeit der Theorie, daß die Neurone des selben Ensembles ihre Aktionspotentiale synchronisieren und verschiedene Ensembles sich durch zueinander asynchrone Aktivitäten unterscheiden. Seitdem vor etwa zwei Jahrzehnten entdeckt wurde, daß Neurone im visuellen Kortex von Katzen tatsächlich ein reizabhängiges Synchronisationsverhalten aufweisen, hat diese Theorie eine enorme Beachtung erfahren. Die Grundlagen und der derzeitige Forschungsstand dieser Theorie werden in Kap. 1.2 erläutert. In der vorliegenden Arbeit sollte insbesondere die Bedeutung untersucht werden, welche die zeitliche Struktur visueller Reize für die Wahrnehmungsorganisation hat. Hierbei spielt eine entscheidende Rolle, daß Helligkeitswechsel in der visuellen Stimulation neuronale Antworten hervorrufen, deren Verlauf an den des Reizes zeitlich eng gekoppelt ist,

denn damit führen synchrone Helligkeitswechsel innerhalb eines bestimmten Bereiches der Netzhaut zu einer entsprechenden Synchronisation der kortikalen Aktivierungen. In Hinblick auf die oben genannte Theorie stellt sich somit die Frage, ob diese stimulusgekoppelte Synchronisation einen essentiellen Beitrag zur Segmentierung visueller Szenen leisten könnte. Die Hypothesen und Ziele der einzelnen Arbeiten, welche zu dieser Frage geleistet wurden, werden in Kap. 1.3 erläutert.

1.2 Neuronale Synchronisation und das Bindungsproblem der Wahrnehmung

Bei der Erforschung der Funktionsweise sensorischer Systeme stellt das Bindungsproblem eine ungeklärte Frage dar, die seit langem viele der beteiligten Disziplinen wie die Wahrnehmungspsychologie, die Neurophysiologie oder die der künstlichen Intelligenz beschäftigt. Durch das in unser Auge einfallende Licht entsteht ein Bild auf unserer Netzhaut, welches dort entsprechend seiner räumlichen Ausdehnung unzählige sensorische Zellen aktiviert. Aus diesem Abbild sollen die Objekte erkannt werden, die unsere Umwelt ausmachen. Das visuelle System muß dazu unterscheiden, welche der retinalen Erregungen zusammengehören, weil sie vom gleichen Objekt hervorgerufen wurden, und welche nicht. Erst durch das Erstellen derartiger Assoziationen kann ein Erregungs-'Muster' entstehen, anhand dessen die verschiedenen Objekte einer Szene voneinander unterschieden werden können. Die Frage, wie nun diese Assoziationsleistung zu vollbringen sei, stellt den Inhalt des Bindungsproblems dar.

Die ersten grundlegenden Mechanismen dieser sogenannten Wahrnehmungsorganisation wurden am Beginn des vergangenen Jahrhunderts von den Gestaltpsychologen beschrieben. Der Begründer der Gestaltpsychologie, Max Wertheimer, behauptete, daß die Beziehungen einzelner Bildelemente zueinander ein ganz entscheidender Faktor für das Ergebnis des Wahrnehmungsprozesses seien (Wertheimer, 1912). Er stellte sich damit der Auffassung der Elementarpsychologie entgegen, nach welcher Wahrnehmung allein durch die Zusammensetzung elementarer Empfindungen entsteht, vergleichbar mit der Zusammensetzung von Atomen zu Molekülen. Die Gestaltgesetze, welche in den folgenden Jahrzehnten formuliert wurden, sind bis heute jeder Psychologin und jedem Psychologen bekannt und trotz einiger ernstzunehmender Kritik weitgehend anerkannt. Nicht zuletzt ist dies vermutlich der Fall, weil sie so eindrucksvoll demonstrieren, daß für die Assoziation verschiedener Bildelemente tatsächlich deren Relationen zueinander so entscheidend sind, wie beispielsweise ihre räumliche Anordnung zueinander, ihre Ähnlichkeit oder die Gemeinsamkeit ihres 'Schicksals'.

Von der Seite der Neurophysiologie stellt sich die Frage, welche Strukturen und Mechanismen das visuelle System in die Lage versetzen, eine solche Assoziationsleistung überhaupt vollbringen zu können. Hierbei weitet sich das Bindungsproblem aus: Es müssen nicht nur Bildelemente zu Objekten zusammengefügt werden, die im

Gesichtsfeld räumlich verteilt sind. Die Neurone verschiedener Areale sind auf unterschiedliche Arten von Reizeigenschaften spezialisiert (z. B. Felleman & van Essen, 1991), weshalb davon ausgegangen wird, daß im Gehirn eine massiv parallele Verarbeitung sensorischer Reize stattfindet. Daher muß ebenfalls erkannt werden, welche der Aktivitäten zusammengehören, die verschiedene Objekte in den verschiedenen Arealen hervorrufen. Man findet beispielsweise im primärvisuellen Kortex der Katze Neurone, die selektiv auf eine bestimmte Orientierung von Kanten antworten, und es wird entsprechend davon ausgegangen, daß in diesem Areal die Konturen von Objekten kodiert werden (Hubel, 1988). Dagegen sind Neurone im Areal des posteromedial-lateralen Sulcus (PMLS) sensitiv für eine bestimmte Richtung, in die sich ein Objekt bewegt. Entsprechend wird diesem Areal eine Beteiligung an der Bewegungsverarbeitung zugesprochen (Hubel & Wiesel, 1969; Krüger, Kiefer, Groh, Dinse & von Seelen, 1993; Rauschecker, 1988; Rauschecker, von Grunau & Poulin, 1987; Sherk, Kim & Mulligan, 1995). Wenn sich nun die Konturen mehrerer Objekte gleichzeitig durch das Gesichtsfeld bewegen, muß für weiterverarbeitende Strukturen die Zusammengehörigkeit der Aktivitäten erkennbar werden, welche jedes der Objekte in den beiden Arealen hervorrufen.

Ein in der Neurophysiologie klassischer Ansatz geht davon aus, daß diese Zusammengehörigkeit durch die anatomischen Verbindungen gewahrt bleibt, welche die vom selben Objekt erregten Neurone verschiedener Verarbeitungsstufen miteinander bilden. In dieser von Barlow formulierten Theorie stellen Neurone Merkmalsdetektoren dar, die sich nur durch Stimulation von Reizen mit bestimmten Eigenschaften aktivieren lassen (Barlow, 1972). Bei Neuronen früher Verarbeitungsstufen sind dies, ähnlich wie nach der atomistischen Theorie der Elementarpsychologie, sehr einfache Eigenschaften, wie beispielsweise die genannte Orientierung einer Kante. Die Erregungen solcher Zellen konvergieren auf Neurone, die Detektoren für eine bestimmte Kombination einfacherer Merkmale darstellen. Mit weiteren Verarbeitungsschritten wächst die Komplexität detektierter Eigenschaften an, sodaß aus der Menge aller möglichen Merkmalskombinationen letztlich jene herausgefiltert wird, welche dem gesehenen Objekt entspricht. In diesem von Barlow formulierten Konzept wird das Vorhandensein eines bestimmten Reizes durch das Ansteigen der Feuerrate sogenannter Kardinalzellen signalisiert, welche die Spitze der Verarbeitungshierarchie darstellen. Diese 'single neuron doctrine' hat sich bei der Erforschung zellulärer Antworteigenschaften als sehr

fruchtbar erwiesen. Mit der Entdeckung von Zellen mit sehr komplexen oder gar abstrakten Antworteigenschaften, die beispielsweise auf die Erkennung von Gesichtern spezialisiert sind (Desimone, Albright, Gross & Bruce, 1984; Gross, Rocha-Miranda & Bender, 1972), steht heute anders als noch vor 30 Jahren außer Frage, daß Wahrnehmungsleistungen und zelluläre Aktivität miteinander zusammenhängen. Die Beziehungen einzelner Bildelemente, deren Relevanz für das Wahrnehmungsergebnis die Gestaltpsychologen so ausdrücklich hervorgehoben hatten, finden in Barlows Theorie jedoch keine Entsprechung. Vielmehr folgt aus dem Konzept der Repräsentation durch Kardinalzellen, daß für jede denkbare Kombination von Bildelementen spezialisierte Neurone zur Verfügung stehen müßten. Diese Überlegung stellt das zentrale Problem der 'single neuron doctrine' dar, denn mit der Anzahl erkennbarer Eigenschaften explodiert die Anzahl möglicher Merkmalskombinationen und somit auch der Bedarf entsprechender Detektoren. Zudem bliebe der größte Teil der Zellen zeitlebens unbenutzt, was diese Theorie allein aus ökonomischen Überlegungen unwahrscheinlich macht.

Schon sehr früh wurden die Grundlagen einer anderen Theorie gelegt, nach welcher Objekte nicht durch die Aktivität einzelner Neurone, sondern die ganzer Zellverbände repräsentiert werden. Donald Hebb stellte 1949 sein Konzept des sogenannten Zellenensembles vor als "a diffuse structure comprising cells in the cortex and diencephalon (...), capable of acting briefly as a closed system, delivering facilitation to other such systems and usually having a specific motor facilitation" (Hebb, 1949). Das Ensemble könne mittels konvergenter und divergenter Verbindungen von verschiedenen Detektoren einfacher Merkmale aktiviert werden. Die Zellen innerhalb des Verbandes seien stark erregend miteinander verschaltet, wodurch derartige Repräsentationen bei der Objekterkennung auch Eigenschaften wie der Vervollständigung, der Invarianz und der Generalisierung aufwiesen (Hebb, 1949). Die besondere Stärke dieses Konzepts besteht aber in der Möglichkeit, Ensembles aus immer neuen Kombinationen einfacher Merkmalsdetektoren entstehen zu lassen und somit deren Flexibilität enorm zu erhöhen bzw. den Bedarf an repräsentierenden Zellen drastisch zu verringern. Auch diese Theorie hat bei der Erforschung der Grundlagen neuronaler Repräsentationen enormen Widerhall erfahren (zur Übersicht siehe z. B. Braitenberg, 1978; Edelman, 1987; Gerstein, Bedenbaugh & Aertsen, 1989; Palm, 1990).

Eine Problem dieses Konzeptes besteht jedoch darin, daß die erregende Verschaltung im Kortex tatsächlich umso stärker ist, je näher die Neurone beieinander liegen (Braitenberg & Schütz, 1991; Mountcastle, 1978; Peters & Sethares, 1991; Peters & Yilmaz,

1993; Szentagothai, 1973). Sehr häufig überschneiden sich die Bilder von Objekten unserer Umwelt, und aufgrund des topographischen Aufbaus im beispielsweise primärvisuellen Kortex erregen nah beieinander liegende Bildelemente entsprechend nah beieinander liegende kortikale Neurone (Tusa, Palmer & Rosenquist, 1978). Die stark erregende Verschaltung solcher Neurone würden bei sich überschneidenden Objekten eine Überlappung der Repräsentationen hervorrufen, bei der nicht mehr zu klären wäre, auf welches der Objekte eine neuronale Aktivierung zurückzuführen wäre. Dieses Problem wurde durch von der Malsburg aufgezeigt und als 'Superpositionskatastrophe' bekannt (von der Malsburg, 1981; von der Malsburg & Schneider, 1986). Wie zuvor schon Milner (Milner, 1974) schlug er vor, daß gleichzeitig aktive Neurone verschiedener Repräsentationen ihre Zugehörigkeit durch eine zeitliche Kodierung kennzeichnen könnten. Dabei würden alle Neurone des selben Ensembles ihre Aktionspotentiale synchronisieren, und verschiedene Ensembles könnten durch das zueinander asynchrone Muster ihrer Aktivität unterschieden werden.

Daß kortikale Zellpopulationen zu einer Synchronisation ihrer Aktivität in der Lage sind, ist ein in der Physiologie seit langem bekanntes Phänomen. Schon bei den frühesten elektroenzephalographischen (EEG-) Studien wurde beobachtet, daß unter Anästhesie und im Schlaf langsame Wellen der Hirnaktivität auftraten, was im Wachzustand nicht der Fall war (z.B. Adrian & Matthews, 1934). Es wurde geschlossen, daß kortikale Neurone ohne Stimulation von außen zu synchronen Pulsationen tendieren, und daß eine sensorische Anregung diese synchrone Aktivierung unterbinden würde. Bis heute werden die im EEG gemessenen Signale durch Synchronisation mehrerer tausend Pyramidenzellen und den damit verbundenen massiven Einstrom von Natrium in deren Apikaldendriten erklärt. Daß die zeitliche Struktur der neuronalen Aktivität im Gehirn tatsächlich Verbände von Neuronen kennzeichnet und voneinander unterscheidet, ist jedoch bis heute nicht vollständig experimentell nachgewiesen. Unter den Wissenschaftlern des Fachgebietes hat diese Theorie eine anhaltende Kontroverse ausgelöst (z.B. Phillips & Singer, 1997; Shadlen & Newsome, 1994). Damit eine Organisation von Zellverbänden aufgrund neuronaler Synchronisation stattfinden kann, müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein. Weil sich anhand der wichtigsten dieser Voraussetzungen die Eckpfeiler der Theorie und der derzeitige Forschungsstand besonders gut darstellen lassen, sollen sie im folgenden erläutert werden.

Zum einen müssen die Neurone zu einer hohen zeitlichen Präzision bei der Generie-

rung von Aktionspotentialen in der Lage sein. Die Zeitskala dieser Präzision muß deutlich unter der Zeitskala der Antwort auf einen Reiz liegen, damit eine Synchronisation überhaupt von einer Nicht-Synchronisation unterschieden werden kann (Crick, 1984; von der Malsburg, 1986). Ein genau solches Zellverhalten wird in den meisten physiologischen Untersuchungen zur Synchronisation als Bindungssignal neuronaler Ensembles berichtet. Die Synchronisation verschiedener neuronaler Antworten auf visuelle Reize weist dabei meist eine Genauigkeit von wenigen Millisekunden auf (zur Übersicht siehe Singer et al., 1997) und ist häufig mit oszillatorischer Aktivität im oberen Beta- bzw. Gamma-Band (30-60 Hz) verbunden (Herculano-Houzel, Munk, Neuenschwander & Singer, 1999; Munk, Roelfsema, König, Engel & Singer, 1996).

So wie die Wahrnehmung von den Relationen einzelner Bildelemente zueinander abhängt, muß weiterhin auch die Synchronisation der neuronalen Antworten ein reizabhängiges Verhalten zeigen. Tatsächlich konnte bereits in den ersten physiologischen Arbeiten zur Ensemblekodierung durch Synchronisation berichtet werden, daß die Antworten zweier Ableitstellen unter gleichförmiger visueller Stimulation synchron auftraten. Bei verschiedenartiger Stimulation wurde diese Synchronisation nicht beobachtet (Eckhorn et al., 1988; Gray, König, Engel & Singer, 1989; Gray & Singer, 1987). Mit Erscheinen dieser Arbeiten Ende der achtziger Jahre wurde eine ganze Welle weiterer Untersuchungen ausgelöst, da das den Gestaltgesetzen entsprechende dynamische Verhalten der Synchronisation dessen funktionelle Bedeutung nahelegte (Zur Übersicht siehe Singer & Gray, 1995). Bereits bekannt war, daß die Wahrscheinlichkeit und Stärke korrelierter Aktivität innerhalb eines Areals mit dem Abstand der Zellen abnimmt (Aiple & Krüger, 1988; Engel, König, Gray & Singer, 1990; Gray et al., 1989; Krüger, 1990; Michalski, Gerstein, Czarkowska & Tarnecki, 1983; Schwarz & Bolz, 1991; Ts'o & Gilbert, 1988; Ts'o, Gilbert & Wiesel, 1986). Der topographischen Repräsentation des Gesichtsfeldes in frühen Arealen entsprechend stimmt dieses Verhalten mit dem Gesetz der Nähe überein. Dem Gesetz der Ähnlichkeit gemäß wurde berichtet, daß die Wahrscheinlichkeit synchroner Antworten häufig dann höher ist, wenn die abgeleiteten Zellen ähnliche Antworteigenschaften aufweisen. Unter anderem wurde dies für ähnliche Orientierungspräferenzen (Gray et al., 1989; Hata, 1991; Schwarz & Bolz, 1991; Ts'o et al., 1986; Ts'o & Gilbert, 1988) und ähnliche Selektivität für Farben beschrieben (Ts'o & Gilbert, 1988). Sehr stark tritt der Effekt der dynamischen Synchronisation im Zusammenhang mit dem Gesetz des gemeinsamen Schicksals auf (Engel, König & Singer, 1991; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Engel, Kreiter, König & Singer, 1991; Freiwald, Kreiter & Singer, 1995;

Gray et al., 1989; Kreiter & Singer, 1996).

Allerdings müssen die in der einen Struktur synchron abgegebenen Aktionspotentiale in weiterverarbeitenden Strukturen auch synchron eintreffen. Die beteiligten Neurone müssen also dazu in der Lage sein, die zeitliche Präzision ihrer Antworten bei der Übertragung zuverlässig aufrecht zu erhalten. Hinsichtlich dieser Forderung wird häufig angeführt, daß die Antworten im auditorischen Kortex von Säugern auf Rufe der eigenen Spezies ein zeitliches Muster aufweisen, welches sich über verschiedene Versuchsdurchgänge mit einer Präzision im Millisekundenbereich wiederholen läßt (deCharms, Blake & Merzenich, 1998; Kilgard & Merzenich, 1998). Ähnliches gilt für die Antworten auditorischer Neurone von Singvögeln, die mit arteigenen Gesängen stimuliert werden (Doupe, 1997; Yu & Margoliash, 1996). Die Generierung solcher Muster wäre ohne den stabilen Erhalt zeitlicher Relationen bei der Übertragung neuronaler Erregung nicht möglich. Unter Flimmerstimulation läßt sich über weite Strecken des visuellen Systems eine Phasenkopplung der Antworten beobachten, also eine oszillatorische Aktivität der Neurone mit der Frequenz des Flimmerreizes (zur Übersicht siehe van de Grind, Grüsser & Lunkenheimer, 1973). Dabei wird das zeitliche Muster über zum Teil vier oder mehr synaptische Verschaltungen hinweg mit einer Präzision im Millisekundenbereich übertragen (Buracas, Zador, DeWeese & Albright, 1998). Die Experimente mit Flimmerreizen zeigen insbesondere, daß sich die Antwortmuster visueller Neurone den Stimulationsfrequenzen über weite Bereiche hinweg, d.h. zwischen 1 und 100 Hz, flexibel anpassen können (Rager & Singer, 1998).

Innerhalb einzelner kortikaler Areale sind oft große Teile des gesamten Gesichtsfeldes repräsentiert. Um Bildelemente verschiedener Bereiche des Gesichtsfeldes binden zu können, muß daher zum einen innerhalb des selben Areals eine Synchronisation zu beobachten sein. Verschiedene bedeutende Arbeiten zum Nachweis dieses Sachverhaltes wurden bereits im Zusammenhang mit der Entsprechung von neuronaler Synchronisation und den Gestaltgesetzen erwähnt. Innerhalb des selben Areals ist die Wahrscheinlichkeit zu synchroner Aktivität wesentlich höher, wenn der kortikale Abstand der Neurone weniger als zwei Millimeter beträgt, als wenn er darüber liegt. Jedoch wurden auch synchrone Aktivitäten von Neuronen des selben Areals beobachtet, die bis zu sieben Millimetern auseinander lagen (Gray et al., 1989). Erstaunlich ist die Synchronisation derartiger Neurone insbesondere deshalb, weil aufgrund der zu überbrückenden Distanzen Übertragungszeiten anfallen, bis das Aktionspotential des

vorgeschalteten Neurons das nachgeschaltete erreicht. Die Präzision der Synchronisation beträgt jedoch auch hier nur wenige Millisekunden.

Da eine Reizsituation in mehreren Arealen parallel verarbeitet wird, muß wie bereits erläutert auch eine Synchronisation der Antworten verschiedener Areale nachweisbar sein. Der experimentelle Aufwand ist in entsprechenden Untersuchungen deutlich höher als bei parallelen Ableitungen aus dem selben Areal. Daher berichteten zunächst nur wenige Studien von interarealen Korrelationen der Aktivität, wie z.B. zwischen Area 17, 18 und 19 der Katze (Eckhorn et al. 1988; Eckhorn, Schanze, Brosch, Salem & Bauer, 1992; Nelson, Salin, Munk, Arzi & Bullier, 1992) bzw. Area 17 und PMLS (Engel, Kreiter, König & Singer, 1991). Spätere Studien allerdings fanden auch in verschiedenen weiteren kortikalen Arealen eine reizabhängige Synchronisation der Aktivität (z.B. Roelfsema, Engel, König & Singer, 1997). Außerdem wurde eine solche zwischen kortikalen und subkortikalen Strukturen berichtet, wie z.B. zwischen Retina, Thalamus und dem primärvisuellen Kortex (Castelo-Branco, Neuenschwander & Singer, 1998; Neuenschwander & Singer, 1996; Sillito, Jones, Gerstein & West, 1994), zwischen dem Colliculus Superior und den kortikalen Arealen 18 und PMLS (Brecht, Singer & Engel, 1998), oder sogar zwischen entsprechenden Bereichen verschiedener Hemisphären (Eckhorn et al., 1992; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Nelson et al., 1992).

Bereits Milner (1974) nahm an, daß synchrone Aktionspotentiale einen stärkeren Effekt bei nachgeschalteten Neuronen haben sollten als asynchrone. Würden sich bei diesen die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSPs) synchroner Erregung mehr als nur summieren, bedeutete dies eine erhöhte Salienz von synchronisierten vorgeschalteten Zellaktivitäten und somit eine Begünstigung für deren gemeinsame, also gebundene Weiterverarbeitung. Lange Zeit wurde angenommen, daß postsynaptische Neurone aufgrund ihrer langen Integrationszeiten für EPSPs nicht dazu in der Lage seien, in der oben beschriebenen Art auf eine synchrone Aktivierung anders zu reagieren als auf eine asynchrone. Die Voraussetzung, daß postsynaptische Neurone als sogenannte Koinzidenzdetektoren fungieren können, ist für die Synchronisationshypothese allerdings essentiell. Eine der wenigen Arbeiten zu dieser Frage beschreibt, daß spontane Aktionspotentiale im Hippocampus größtenteils dann ausgelöst wurden, wenn die Aktivierung durch verschiedene präsynaptische Neurone synchron auftrat (Stevens & Zador, 1998). Von Pyramidenzellen des motorischen Kortex von Affen wird Vergleichbares berichtet (Matsumura, Chen, Sawaguchi, Kubota & Fetz, 1996). Eine Studie mit parallelen Ableitungen aus den kortikalen Arealen 18 und PMLS sowie dem

Colliculus Superior berichtet, daß die Projektionen der kortikalen Ableitstellen eine wesentlich stärkere Antwort bei den subkortikalen Zellen hervorriefen, wenn diese in beiden Arealen synchron auftraten, als wenn dies asynchron der Fall war (Brecht et al., 1998).

Das neuronale Synchronisationsverhalten weist also entsprechend der hier angeführten Studien viele der geforderten Eigenschaften auf, um in dynamisch konstituierten Zellverbänden die Aufgabe des Bindesignals übernehmen zu können. Viel schwieriger zu zeigen bleibt, daß das Gehirn die Synchronisation tatsächlich auch als Bindesignal nutzt. Um mit den vielleicht schärfsten Kritikern dieser Hypothese zu sprechen: "The acid test for any theory of the neural code is to establish a connection to behaviour" (Shadlen & Newsome, 1994). Daß eine solche Beziehung zwischen Verhalten und neuronaler Synchronisation besteht, deuten Untersuchungen an amblyopen Schielkatzen an. Diese Störung des Sehvermögens führt beim schielenden Auge zu einer schlechteren Sehleistung und zu einer Unterdrückung der Wahrnehmung im binokularen Wettstreit. Das amblyope Auge weist außerdem ein verringertes räumliches Auflösungsvermögen auf. Visuelle Reize, deren räumliches Muster das gesunde Auge gerade noch, das amblyope Auge jedoch bereits nicht mehr auflösen kann, eignen sich daher zu einer Untersuchung des neuronalen Korrelates dieser Beeinträchtigung. Es konnte gezeigt werden, daß Neurone des amblyopen Auges auf derartige Reize mit einer durchaus normalen Feuerrate antworten. Allerdings wurde eine verringerte Fähigkeit zur Synchronisation bei denjenigen Neuronen vorgefunden, die vorzugsweise auf Stimulation des amblyopen Auges antworteten (Roelfsema, König, Engel, Sireteanu & Singer, 1994). Die Wahrnehmung schielender Katzen wechselt ständig zwischen den beiden Augen, und eine unterschiedliche Stimulation beider Augen eignet sich zum Vergleich des Verhaltens von Neuronen, die auf den wahrgenommenen und solcher, die auf den von der Wahrnehmung unterdrückten Reiz antworten. Auch hier zeigt sich in den frühen visuellen Arealen 17 und 18 eine vergleichbare Stärke der Antwort beider Kategorien von Neuronen. Allerdings verringert sich die Synchronisation entsprechender Neurone, wenn die Wahrnehmung eines Reizes unterdrückt wird, und sie erhöht sich, wenn der Reiz wahrgenommen wird (Fries, Roelfsema, Engel, König & Singer, 1997). Ob die Synchronisation tatsächlich als ursächlich für die verminderten Wahrnehmungsleistungen gesehen werden kann, bleibt jedoch auch hier offen. Letzlich wird nur eine reversible Manipulation der neuronalen Synchronisations-

fähigkeit und einer daraus resultierenden reversiblen Verschlechterung der Wahrnehmung zeigen können, daß das Gehirn die zeitliche Koordination im Millisekundenbereich als Bindesignal in parallelen Verarbeitungsprozessen verwendet. Ein derartiger Nachweis steht allerdings derzeit aufgrund seiner schwierigen Durchführbarkeit noch aus.

1.3 Fragestellungen der Arbeit

Wie eingangs bereits erwähnt, widmet sich die vorliegende Arbeit der Theorie der Synchronisation von Aktionspotentialen als ein Signal, anhand dessen Neurone innerhalb von Ensembles ihre Zusammengehörigkeit kennzeichnen und sich von anderen, dazu asynchron aktiven Ensembles abgrenzen. Ein besonderes Augenmerk richtet sich dabei auf die zeitliche Struktur visueller Reize, die möglicherweise als Information zur Wahrnehmungsorganisation genutzt wird. Durch die Bewegung eines Bildes über die Netzhaut erfolgt eine Helligkeitsänderung an der Bildkante, auf welche die angesprochenen Rezeptoren mit einer zeitlich eng an den Reiz gekoppelten Aktivität antworten. Die Phasenkopplung der retinalen Aktivität wird mit einer Präzision weniger Millisekunden in den Kortex übertragen und ist auch dort über viele visuelle Areale hinweg beobachtbar (z.B. Tononi, Srinivasan, Russell & Edelman, 1998). Da die Rezeptoren von der Bildkante synchron erregt werden, erfolgen die phasengekoppelten Antworten der hierdurch angeregten kortikalen Neurone ebenfalls synchron. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit galt zu klären, ob diese stimulusgekoppelte Synchronisation im Sinne der oben genannte Theorie einen essentiellen Beitrag zur Segmentierung visueller Szenen leisten könnte.

Dabei ergaben sich mehrere sowohl physiologische als auch methodische Arbeiten, deren Fragen und Ziele im folgenden aufgeführt sind.

1.: Lassen sich in größeren Zellverbänden unterschiedliche Repräsentationen anhand ihrer zeitlichen Entladungsmuster unterscheiden?

Zur visuellen Stimulation wurden sinusoidale Streifenmuster verwendet, welche sowohl stetig bewegt als auch flimmernd bewegt dargeboten wurden. Hierdurch erhielten diese Reize neben ihrer räumlichen eine ausgeprägte, gut kontrollierbare zeitliche Struktur. In den Voruntersuchungen wurde allerdings beobachtet, daß die intrinsische Synchronisation unter flimmernder Stimulation stark oder gar ganz zurückgeht. Dieses Phänomen wurde bereits beschrieben (Kruse & Eckhorn, 1996; Rager & Singer, 1998). Unter anderem sollte deshalb versucht werden, mit möglichst vielen gleichzeitig eingebrachten Elektroden nach Kolumnen zu suchen, welche besonders gut auf das Streifenmuster der Reize antworten und dabei besonders starke Gamma-Aktivität aufweisen würden. Die durch diesen Mehraufwand erhaltenen Daten würden zusätzlich

die Möglichkeit zur Untersuchung einer entscheidenden Fragestellung eröffnen: Die Überlegung, daß tatsächlich ganze Ensembles neuronaler Zellen anhand ihres Synchronisationsverhaltens voneinander unterscheidbar werden, ist bis heute immer eine Annahme geblieben. Denn in den vielen bisher beschriebenen Untersuchungen ist eine reizabhängige Synchronisation nur für Paare jeweils zweier Ableitstellen beschrieben worden, nicht jedoch für größere Ensembles. Damit steht eine Reihe kritischer Fragen gegenüber der Synchronisationshypothese offen; diese werden an entsprechender Stelle diskutiert. Durch den Einsatz von Optical Imaging sollten vor dem Einbringen der Elektroden jene Orte ermittelt werden, welche innerhalb des abzuleitenden Areal auf den zu zeigenden Reiz besonders gut antworten würden. Durch das gezielte Plazieren der Elektroden in solchen Stellen sollte möglich werden, an bis zu acht Ableitstellen gleichzeitig starke Antworten auf visuelle Stimulation zu erhalten und in Folge die Konstitution von Ensembles mittels synchronisierter Aktionspotentiale zu beobachten. Die Ergebnisse, welche die Untersuchung zum Synchronisationsverhalten von Ensembles erbrachte, werden in Kap. 3.1 beschrieben.

2.: Lassen sich durch aperiodische Helligkeitsmodulationen phasengekoppelte zeitliche Antwortmuster hervorrufen?

Verschiedene psychophysikalische Arbeiten der vergangenen zehn Jahre weisen darauf hin, daß die zeitliche Struktur visueller Reize für die Wahrnehmungsorganisation genutzt werden kann. Die physiologische Forschung zur phasengekoppelten Aktivität, welche auf eine beträchtliche Geschichte zurückblickt (z.B. van de Grind et al. 1973), hat sich stets entweder einzelner Lichtblitze oder periodischer Flimmerreize zur Stimulation bedient. Diese unnatürlichen Reize rufen jedoch neuronale Antworten mit einer speziellen Dynamik hervor. Ob die phasengekoppelte Synchronisation auch bei permanenter, unregelmäßiger Stimulation wie unter natürlichen Bedingungen in ausreichendem Maße erfolgt, kann aufgrund dieser Untersuchungen nicht beantwortet werden. Aus diesem Grunde sollte untersucht werden, ob sich auch unter aperiodischer Flimmerstimulation eine entsprechende phasengekoppelte Synchronisation beobachten läßt. Weiterhin sollte geprüft werden, ob sich die Antworten auf aperiodisch flimmernde Reize hinsichtlich ihrer Synchronisationsmuster hinreichend unterscheiden, wenn sie auf asynchrones Flimmern zweier Reize hin erfolgen. Sollte die phasengekoppelte Synchronisation das Bindsignal für die Segmentierung verschiedener Objekte darstellen, dann müssen diese Voraussetzungen erfüllt sein. Die entsprechende Untersuchung ist in Kap. 3.2 geschildert.

3.: Welche Interaktionen treten zwischen stimulusgekoppelten und kortikal generierten zeitlichen Antwortmustern auf?

Die Synchronisationshypothese ist nicht ohne Einspruch geblieben. Neben dem generellen Einwand, daß die Synchronisation der Aktionspotentiale ein bedeutungsloses Phänomen sei, weil sie vom Gehirn nicht ausgewertet würde, entsteht im Kortex auch synchrone Aktivität, ohne daß diese mit der Kennzeichnung von Ensembles in Verbindung steht. Werden beispielsweise nach einem Blinzeln die Augen wieder geöffnet, so erreicht ein Großteil der dann hervorgerufenen retinalen Erregung den Kortex synchron. Bei einem Signal von Bedeutung müßte diese synchrone Aktivierung zu Fehlinterpretationen der Wahrnehmung führen, was offensichtlich nicht der Fall ist. Anhand der Frage, auf welche Weise die intrinsische und die phasengekoppelte Synchronisation miteinander interagieren, sollen in Kap. 3.3 die physiologischen Hintergründe dieses Widerspruchs untersucht, werden.

4.: Läßt sich das Verfahren zum Nachweis neuronaler Synchronisation vom Einfluß kohärenter Fluktuationen der Feuerraten befreien?

Ebenso kritisiert worden ist das mathematische Verfahren, mithilfe dessen nachgewiesen wurde, daß Neurone ihre Aktivität mit einer Präzision weniger Millisekunden synchronisieren können. Dabei handelt es sich um ein spezielles Korrelationsverfahren, welches allerdings nicht nur die Modulation der Zellaktivität im Millisekundenbereich abbildet, sondern auch von Fluktuationen der Feuerraten beeinflusst wird, die an den untersuchten Ableitstellen kohärent auftreten. Derartige Fluktuationen finden jedoch auf viel langsameren Zeitskalen als im Millisekundenbereich statt. Durch Anwendung frequenzanalytischer Berechnungsmethoden sollte ein Verfahren entwickelt werden, welches langsame Fluktuationen der Feuerrate aus den aufgezeichneten Signalen herausfiltert, um so eine verlässlichere Messung der neuronalen Synchronisation zu ermöglichen. Dieses Verfahren wird in Kap. 3.4 vorgestellt.

2. Allgemeine Methoden

In diesem Kapitel werden die bei den Untersuchungen eingesetzten Standardverfahren beschrieben. Dabei werden die Präparation der Tiere für Ableitungen unter Anästhesie, die Erstellung kortikaler Aktivierungskarten mittels Optical Imaging sowie die elektrophysiologischen Verfahren zur Datengewinnung behandelt. Darüber hinaus werden einige allgemeine Verfahren der Datenanalyse erläutert. Um die Arbeit auch für Leserinnen und Leser verständlich zu halten, die mit der systemischen Neurophysiologie nicht vertraut sind, sind die Beschreibungen in der Regel etwas ausführlicher gehalten.

In allen hier beschriebenen Experimenten dienten adulte Katzen aus der institutseigenen Zucht als Versuchstiere. Alle Eingriffe an den Tieren fanden im Einklang mit den Vorschriften des deutschen Tierschutzgesetzes statt.

2.1 Präparation der Tiere

2.1.1 Narkose und Kontrolle der Vitalparameter

Zunächst wurde eine initiale Narkose durch kombinierte intramuskuläre Applikation von Ketaminhydrochlorid (Ketavet, 10 mg / kg; Pharmacia & Upjohn) und Xylazinhydrochlorid (Rompun, 2,5 mg/kg; Bayer) eingeleitet. Der dissoziativen Anästhesie des Ketamins und der sedativen Analgesie des Xylazins wurde zur Kreislaufstabilisierung und zum Entgegenwirken von Vagusreizen während der Narkoseeinleitung das Parasympatholytikum Atropinsulfat (Atropinsulfat, 0,1 mg / kg; Braun) zur Seite gestellt, welches ebenfalls intramuskulär verabreicht wurde. Nach einer Tracheotomie (Luftröhrenschnitt) wurde das Tier fortan künstlich beatmet. Das dabei verwendete Gasgemisch aus ca. 70 % Lachgas (N_2O) und ca. 30 % Sauerstoff wurde während der operativen Eingriffe zu 1-1,5 % mit dem Anästhetikum Halothan versetzt. Während der Ableitungen wurde dessen Konzentration auf 0,4-0,8 % abgesenkt. Im Anschluß an die Tracheotomie wurde der Kopf des Tieres in einen stereotaktischen Rahmen eingespannt, wobei zunächst Ohrstifte, Jochbeinhalter und Kiefern balken zum Halten des Kopfes dienten. Mittels subkutaner Brustwandableitung und dessen Darstellung auf

dem Oszilloskop wurden Herzfrequenz und -rythmus kontinuierlich überwacht. Außer dem Atemdruck wurden die Konzentration des CO₂ in der ausgeatmeten Luft (5-15 mbar; 3-3,5 %), sowie Atemfrequenz (15-20/min) und -volumen (30-55 ml) mit einem Atemgasmonitor (Ohmeda 4700 OxiCap) ebenfalls kontinuierlich überwacht und innerhalb physiologischer Grenzen gehalten. Neben venös zugeführter isotoner Kochsalzlösung (0,9%; 6 ml / h) zum Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes wurden zur metabolischen Homöostase eine Elektrolytlösung (Tutofusin K10, 1,5 ml / h; Baxter) und Glukose (10 % in Wasser; 0,15 g / h) über eine Magensonde permanent zugeführt. Die Körperkerntemperatur wurde mittels Rektalthermometer gemessen und durch ein unter dem Tier liegendes Heizkissen auf 38° Celsius konstant gehalten. Prophylaktisch wurden die Tiere über die gesamte Versuchsdauer antibiotisch mit Amoxicillin (Clamoxyl, tägl. 50 mg / kg i.m.; Pfizer) behandelt.

2.1.2 Trepanation und Kammerimplantation

Nach Freilegen der Schädeldecke wurde im Stirnbereich des Schädels mit Acrylzement eine Halterung fixiert (siehe Abb. 2.1-A). Der Kopf wurde anschließend über diese am stereotaktischen Rahmen befestigt und die bisherigen Kopfhalter entfernt. Die stereotaktischen Koordinaten des dorsalen Bereiches der Areae 17 beider Hemisphären wurden bestimmt. Diesen Koordinaten folgend wurde auf beiden Seiten des Schädels ein Bereich zur Eröffnung desselben markiert (Mittelpunkt P3-4/L3, Horsley-Clarke-Koordinaten; sagittale Ausdehnung: 15 mm; coronare Ausdehnung: 7 mm). Innerhalb dieses Bereiches wurde zunächst der Knochen entfernt, dabei wurde eine medialer Knochensteg entlang des Sinus sagittalis superior belassen. Die beiden entstandenen Öffnungen umgebend wurde anschließend ein Titanzylinder ('Kammer') auf den Schädel aufgesetzt und ebenfalls mit Acrylzement befestigt. Entlang der Kante von Zylinder und Schädelöffnung wurden Zwischenräume von der Innenseite her mit angeschmolzenem Knochenwachs abgedichtet. Nach Säuberung des Kammerinnenraumes wurde innerhalb der Knochenfenster die Dura Mater entfernt. Während der optischen Ableitungen war die Kammer mit Silikonöl (Viskosität 50 cs; Boss Products) gefüllt und mit einer Glasscheibe verschlossen (Abb. 2.1-B). Zur Durchführung elektro-physiologischer Ableitungen wurde die Kammer geöffnet und das Silikonöl abgesaugt, anschließend die Elektroden in den Kortex eingeführt und die Kammer mit handwarmem Agar aufgefüllt. Nach dessen Erhärtung wurde die Kammer dann mit einer

Abb. 2.1-A: Darstellung der Schädelpräparation. Die Abbildung zeigt am Querschnitt des Katzenschädels die stereotaktische Halterung im rostralen Bereich des Kopfes, bei der ein Vierkant-Stahlstift (A) mittels Zahnzement (B) auf dem Schädelknochen befestigt ist. Im caudalen Bereich ist die ebenfalls mit Zahnzement (C) abgegebildete Kammer (C) abgebildet, darunter die Öffnung (D) des Schädels, die den Blick auf den Kortex (E) freigibt.

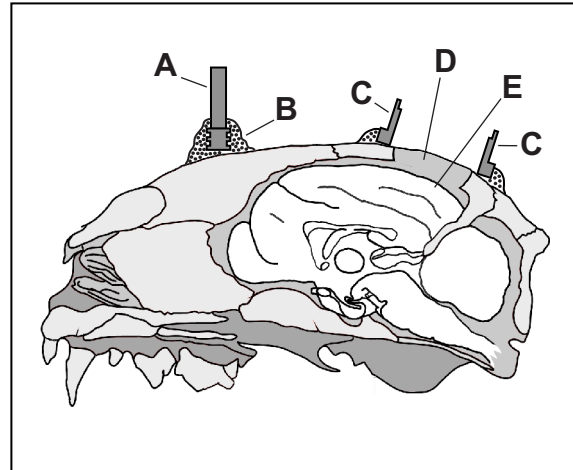


Abb. 2.1-B: Ableitsituation für das Optical Imaging. Die Kammer ist mit einer Glasplatte (F) verschlossen, die mittels eines Gewinderings (G) gegen einen Gummiring (H) gepreßt wird. Das Innere der Kammer ist mit Silikonöl gefüllt. Über zwei Lichtleiter (I) wird der freigelegte Kortex ausgeleuchtet, auf den das Objektiv (K) der CCD-Kamera gerichtet ist.

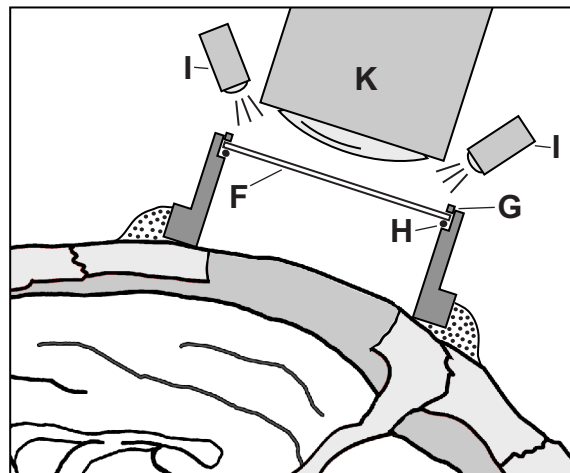
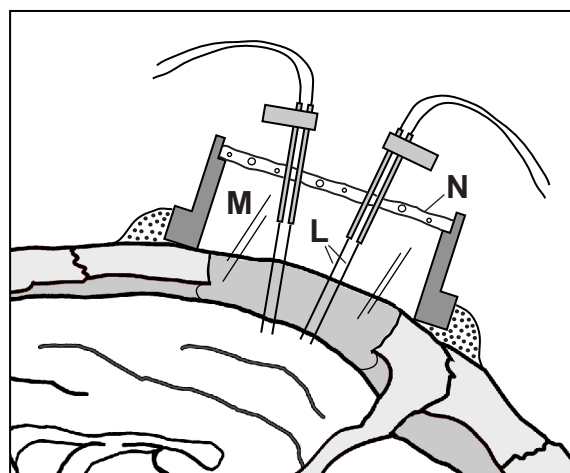


Abb. 2.1-C: Elektrophysiologische Ableitsituation. Jeweils zwei Wolframdrahtelektroden (L) werden von einem Mikrotrieb geführt in den Kortex vorgefahren. Die Kammer wurde mit handwarmem Agar (M) gefüllt. Auf diesen wird nach seiner Erhärtung eine abschließende Platte (N) aus Knochenwachs aufgegossen.



aufgegossenen Schicht aus Knochenwachs versiegelt (Abb. 2.1-C).

2.1.3 Behandlung der Augen

Zur Vermeidung von Augenbewegungen während der Ableitungen wurde das Tier nach Beendigung der operativen Eingriffe über den venösen Zugang mit Pancuroniumbromid (0,06 mg / kg / h) relaxiert. Das Pancuronium bewirkt desweiteren eine Relaxation des Ciliarmuskels, was die Ebene scharfen Sehens ins Unendliche verlagert. In die Augen wurde zur Pupillenerweiterung Atropinsulfat (Atropin AT, Dispersa) und zur Retraktion der Nickhäute Phenylephrinhydrochlorid (Neosynephrin, Ursapharm) eingetrofft. Über anschließend eingesetzte Kontaktlinsen wurde zum einen das Austrocknen der Hornhäute verhindert, zum anderen die Refraktionsebene unter Berücksichtigung eventueller Fehlsichtigkeit auf Höhe des Bildschirmes vor der Katze korrigiert. Zusätzlich wiesen die ansonsten schwarz gefärbten Kontaktlinsen eine künstliche Pupille von drei Millimetern Durchmesser auf, was in der Versuchssituation die Menge einfallenden Lichtes auf die Retina konstant hielt.

2.2 Einsatz von Optical Imaging zur gezielten Elektrodenplatzierung

Ein entscheidender Schritt bei dem Bemühen, in Experimenten mit Flimmerreizen von möglichst vielen der abgeleiteten Zellgruppen (siehe Abs. 2.3.1) gute Antworten auf die visuelle Stimulation zu erhalten, gelang durch gezieltes Platzieren der Elektroden. Üblicherweise werden die Elektroden in vergleichbaren Experimenten in den Kortex eingestochen, ohne Vorkenntnisse über die Antworteigenschaften der dort anzutreffenden Zellen zu haben. Neurone in Area 17 antworten selektiv auf Reize einer bestimmten Orientierung, und bei einem Platzieren mehrerer Elektroden ohne Vorkenntnisse erhält eine entsprechend zufällige Zusammensetzung der Orientierungspräferenzen der Zellgruppen. Entsprechend leitet man im Experiment von vielen Zellgruppen ab, die aufgrund der Orientierung des gezeigten Stimulus nur schlecht oder gar nicht auf diesen antworten.

In der vorliegenden Arbeit wurden von jeder Katze vor Beginn elektrophysiologischer Ableitungen in Zusammenarbeit mit Dr. Ralf Galuske Optical-Imaging-Aufnahmen des dorsalen Bereiches der Area 17 beider Hemisphären angefertigt. Mittels dieser Technik wurden von den gefilmten Kortexoberflächen Karten erstellt, die die Orientierungspräferenzen der kortikalen Kolumnen darstellen. Zusätzlich wurde ein Bild der Kortexoberfläche angefertigt, welches das Muster der Blutgefäße wiedergibt. Die auf der Orientierungspräferenzkarte markierten Stellen können anhand des Gefäßbildes leicht am Tier aufgefunden werden (siehe Abb. 2.2). Aufgrund dieser Information wird man in die Lage versetzt, alle Elektroden in solchen Kolumnen zu platzieren, deren Orientierungspräferenz zur Orientierung des später gezeigten Stimulus paßt. Zusätzlich läßt sich vermeiden, Elektroden an solchen Stellen zu platzieren, die höchstens mäßig auf visuelle Stimulation antworten. Wie sich in der Praxis herausstellte, kann auf diesem Weg die Zahl der Zellen erheblich gesteigert werden, die gut auf die Präsentation des Stimulus antworten. Dies ist um so erfreulicher, als zur Analyse des Synchronisationsverhaltens jeweils zwei Zellgruppen miteinander gepaart werden und sich die Zahl möglicher Paare von n gleichzeitig abgeleiteten Zellgruppen nichtlinear mit $n(n - 1) / 2$ erhöht.

Mit dem Auswählen von Kolumnen gleicher Orientierungspräferenz nähert man sich durch einen weiteren Faktor dem Ziel, die Koexistenz bzw. Interaktion stimulusgekoppelter und intrinsisch induzierter Synchronisation und Oszillation zu beobachten.

Neurone bzw. neuronale Zellgruppen verschiedener Kolumnen mit gleicher Orientierungspräferenz weisen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit zu synchronisierter Aktivität auf (Das & Gilbert, 1999; Frien & Eckhorn, 2000; Gray et al., 1989; Hata, Tsumoto, Sato & Tamura, 1991; T'so et al., 1986; T'so & Gilbert, 1988; Schwartz & Bolz, 1991). Damit ist zwischen solchen Paaren von Zellgruppen eher damit zu rechnen, daß trotz Phasenkopplung an den Flimmerreiz eine zusätzliche intrinsische Koordination ihrer Aktivität stattfindet.

Während elektrophysiologischer Ableitungen wurde die tatsächliche Orientierungspräferenz abgeleiteter Zellgruppen zusätzlich durch Orientierungstunings dokumentiert (vgl. Abs. 2.3.2.1; Abs. 2.4.1). Bei geringen Einstichtiefen stimmten diese Tunings in der Regel mit den vorhergesagten Präferenzen des Optical-Imagings überein. Daher wird davon ausgegangen, daß die ausgesuchten Kolumnen auch tatsächlich getroffen wurden.

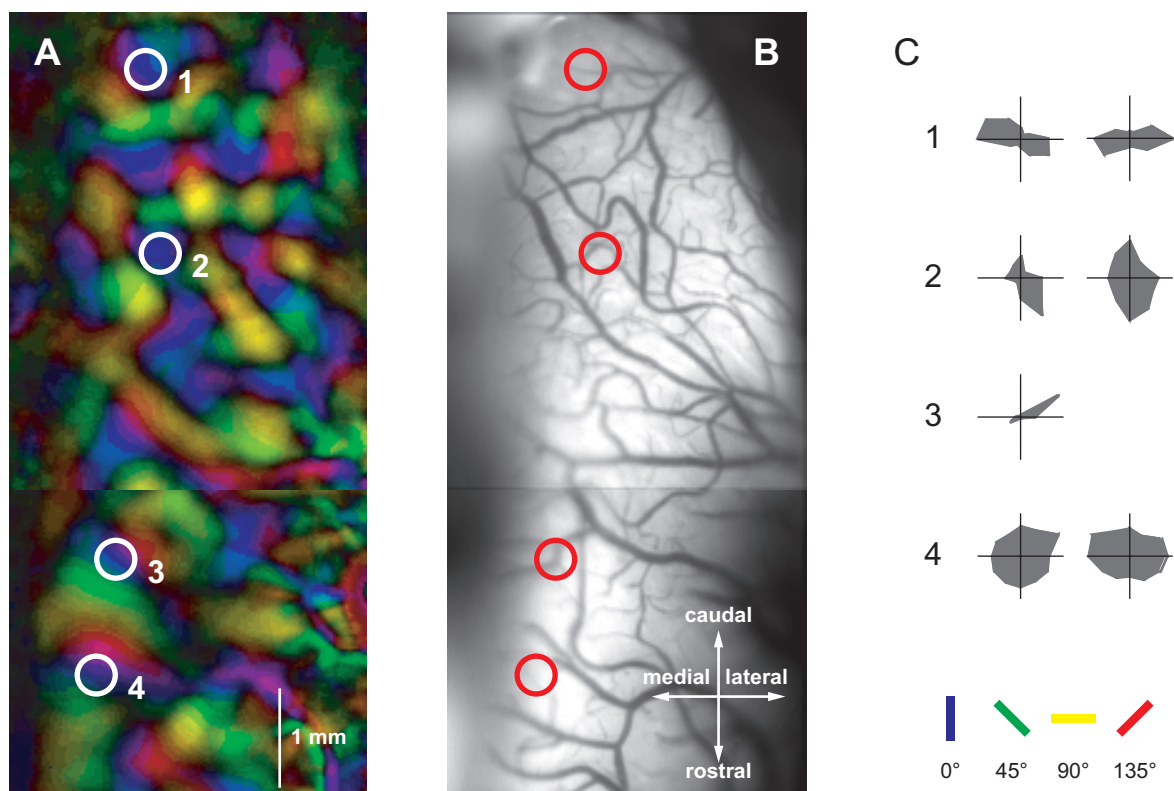


Abb. 2.2: Beispiel einer Optical-Imaging-Aufnahme. Zu sehen ist die Orientierungspräferenzkarte (A) und das zugehörige Gefäßbild (B) vom dorsalen Bereich der Area 17 einer Katze, linke Hemisphäre. Die Karte in (A) zeigt durch Farbcodierung die Orientierungspräferenzen der jeweiligen Zellen an; die entsprechende Legende ist unten in (C) dargestellt. Durch weiße Kreise sind die auf der Karte ausgewählten vier Kolumnen gekennzeichnet. Die Kennzeichnungen wurden vom Auswerteprogramm auf das Gefäßbild projiziert, anhand dessen dann am Tier die Einstichstellen gefunden wurden. In diese Stellen wurden jeweils zwei Elektroden mit einem Abstand der Spitzen von ca. 0,5 mm eingestochen. In (C) sind entsprechend der kortikalen Kolumne die Orientierungstunings der Zellgruppen abgebildet, welche in der ersten Ableitsitzung von sieben der acht Elektroden erhalten wurden.

2.2.1 Aufbau und Ableitung optischer Signale

Zur Durchführung optischer Ableitungen wurde die aus einem Titanring bestehende Kammer mit Silikonöl (Viskosität 50 cs; Boss Products) gefüllt und mit einer Glasscheibe verschlossen, die von einem Gewinding am oberen Rand der Kammer gegen einen Dichtungsring gepreßt wurde (siehe Abb. 2.1-B). Die innerhalb der Kammer freigelegte Kortexregion wurde mit Licht einer Wolfram-Halogenlampe ausgeleuchtet, welches durch mehrere Interferenzfilter unterschiedlicher Wellenlänge gefiltert und über bewegliche Lichtleiter geführt wurde. Eine 12-Bit CCD-Kamera (System ORA 2001, Optical Imaging Inc., München; Charge Coupled Device: ladungsgekoppeltes Element) wurde mit der Linse möglichst parallel zur Kortexoberfläche positioniert. Diese Kamera digitalisierte mit einer Auflösung von 384 x 288 Pixeln. Aufgrund der Anordnung der verwendeten Objektive entsprach einem Pixel des CCD-Chips eine kortikale Fläche von 13 x 13 μm ; jeweils vier Pixel wurden zu einem zusammengefaßt. Entsprechend wurde ein Bereich von ca. 4,8 x 3,6 mm^2 Kortexoberfläche observiert. Die von der Kamera aufgenommenen Lichtmengen wurden in 4096 Graustufen umgerechnet und die dabei mit 5 Hz entstehenden Graustufen-Aufnahmen von einem Pentium III - Rechner aufgezeichnet. Der CCD-Chip wurde mit Hilfe von Peltier-Elementen auf -25°C gekühlt, um störendes thermisches Rauschen desselben zu minimieren. Zur Erstellung von Gefäßbildern wurde Beleuchtung mit grünem Licht verwendet (540 nm), die anschließenden optischen Ableitungen wurden mit rotem Licht ($605 \pm 10\text{ nm}$) durchgeführt. Da man das beste optische Signal in den supragranulären Schichten beobachtet (400-500 μm kortikaler Tiefe), wurde die Fokusebene der Kamera entsprechend eingestellt.

2.2.2 Visuelle Stimulation während optischer Ableitungen

Zur visuellen Stimulation der Tiere wurde ein 21"-Monitor verwendet, dessen Mattscheibe senkrecht zur Blickrichtung 57 cm vor den Augen des Tieres aufgestellt wurde. Die Stimuli wurden auf einem Pentium III - Rechner mithilfe einer hauseigenen Software generiert (StimulPL, Prof. Rainer Goebel). Rechteck-Streifenmuster, die den ganzen Bildschirm ausfüllten und somit $34,5^\circ \times 27,3^\circ$ des Sehfeldes des Tieres stimulierten, wurden in acht verschiedenen Bewegungsrichtung in Schritten von je 45° präsentiert. Dabei wurde eine Bildschirmfrequenz von 100 Hz und der höchste dem

Bildschirm möglichen Kontrast verwendet ($I_{\max} = 111,7 \text{ cd/m}^2$; $I_{\min} = 0,3 \text{ cd/m}^2$). Die Stimuli hatten eine Ortsfrequenz von 0,5 cpd (cycles per degree; Perioden pro Grad Sehwinkel). Die Streifen bewegten sich mit 4 dps (degrees per second; Grad Sehwinkel pro Sekunde) orthogonal zur ihrer Orientierung. Bei jeder Stimuluspräsentation wurde das Streifenmuster mit einer der acht Richtungen für 3 s dargeboten, währenddessen wurden von der Kamera fünf Aufnahmen à 600 ms Belichtungszeit gemacht. Zwischen zwei Präsentationen verstrichen jeweils 7 s, in denen ein schwarzer Bildschirm ($I = 0,3 \text{ cd/m}^2$) gezeigt wurde. Je nach Datenqualität wurden 16-32 Wiederholungen der gleichen Stimulationsbedingung durchgeführt.

2.2.3 Auswertung optischer Daten

Zur Berechnung der Karten nach der Datenaufnahme wurden für jeden Pixel die Werte aller Aufnahmen arithmetisch gemittelt, die während Präsentation der gleichen Stimulusorientierung gewonnen worden. Dabei wurden jeweils die Stimulationsbedingungen entgegengesetzter Bewegungsrichtungen zusammengefaßt. Jeweils die erste der fünf Aufnahmen einer Präsentation wurde aufgrund möglicher Artefakte ausgeschlossen, welche der Stimulusbeginn hervorgerufen haben könnte. Somit verblieben den vier Orientierungen (0° ; 45° ; 90° ; 135°) entsprechend vier gemittelte Aufnahmen, die aus jeweils 192×144 Pixel großen Graustufen-Matrizen bestanden.

Um diese vier Aufnahmen in eine farbkodierte Karte der Orientierungspräferenzen zu überführen, wurde jedem Pixel einer jeden Aufnahme ein zweidimensionaler Vektor zugeordnet, dessen Betrag den Grauwert der optischen Aufnahme repräsentierte und dessen Winkel der jeweils präsentierten Stimulusorientierung entsprach. Die vier korrespondierenden Vektoren eines Pixels wurden anschließend addiert. Der Winkel des resultierenden Summenvektors wurde durch einen Farbwert eines 16-stufigen Farbkreises und der Betrag des Vektors durch den Sättigungsgrad des Farbwertes kodiert. Der Farbwert eines Pixels repräsentiert somit die Stimulusorientierung, welche an entsprechender Stelle der Karte die stärkste Antwort hervorruft, während der Sättigungsgrad die Stärke bzw. Selektivität der Antwort darstellt.

2.2.4 Theoretischer Hintergrund optischer Ableitungen

Stimuliert man den visuellen Kortex mit entsprechend geeigneten Lichtreizen, so können in Verbindung mit der neuronalen Aktivierung Änderungen bestimmter optischer

Parameter des Kortex beobachtet werden. Studien, in denen versucht wurde, die Herkunft dieser intrinsischen, also nicht von künstlichen Farbstoffen oder Fluoreszenzen herrührenden optischen Signale zu klären, weisen auf mindestens drei Faktoren hin, die Änderungen optischer Parameter hervorrufen können. Dies sind:

1. Blutflußveränderungen, welche vermutlich auf lokale Weitung kapillarer Blutgefäße in der Umgebung aktivierter Neurone zurückgehen und die Absorption durch veränderte Mengen an Hämoglobin beeinflussen,
2. Änderungen des Absorptionsverhaltens des Blutes aufgrund sich ändernder Zustände intrinsischer Chromophoren wie Hämoglobin, Zytochrom oder NADH,
3. eine veränderte Streuung des durch Nervenfasern fallenden Lichtes, für die Ionen- und Wasserbewegung, Dehnung und Kontraktion des Extrazellulärraumes, Dehnung der Kapillaren und Ausschüttung von Neurotransmittern die Ursache sind. (Zur Übersicht optischer Effekte aufgrund vaskulärer Regulation siehe Malonek & Grinvald, 1997; zur Übersicht optischer Effekte aufgrund von Streuungsänderungen siehe Cohen, 1973.)

Die optische Ableittechnik mißt die Änderung der Lichtreflektion des Kortex in Abhängigkeit von seiner Aktivierung. Zwei der oben aufgeführten Faktoren sind aus diesem Grunde von besonderem Interesse: Die lokalen Blutflußänderungen sowie der Übergang von Oxyhämoglobin zu Deoxyhämoglobin, der das Blut dunkler erscheinen läßt. Die theoretischen Hintergründe, anhand derer der Einfluß dieser beiden Komponenten auf das kortikale Reflektionsverhalten unterschieden werden kann, stützen sich auf die Kenntnis der Absorptionsspektren von Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin. Das Absorptionsverhalten dieser beiden Moleküle in Abhängigkeit von der Wellenlänge des Lichtes kann *in vitro* ermittelt werden (siehe Abb. 2.3A). Bei mehreren Wellenlängen absorbieren beide Substanzen gleiche Mengen an Licht (isosbestische Punkte), z.B. bei 570 nm. Bei dieser Wellenlänge können aktivierungsbedingte Änderungen der kortikalen Lichtabsorption also nicht von der Deoxygenierung des Hämoglobins herrühren. Daher werden hier Blutflußänderungen als Ursache für die vermehrte Lichtabsorption angesehen (Frostig et al., 1990). Da das bei Aktivierung einströmende Blut sauerstoffreich ist, wird das bei 570 nm gemessene Signal pauschal als Oxyhämoglobinsignal bezeichnet (Bonhoeffer & Grinvald, 1996).

Vergleicht man zwei Bedingungen visueller Stimulation, bei denen die eine zu einer optimalen, die andere zu einer suboptimalen Aktivierung der Zellen führt, so ist der

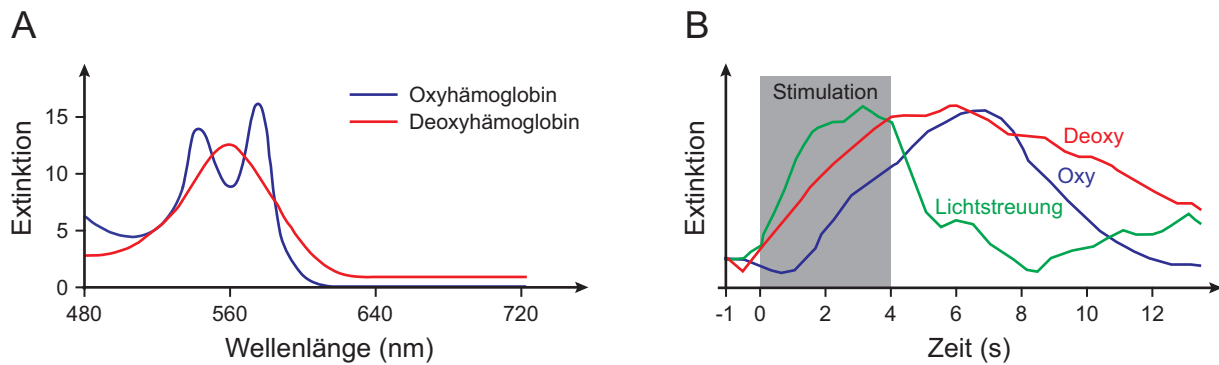


Abb. 2.3: A: Absorptionsspektren von Oxyhämoglobin (blau) und Deoxyhämoglobin (rot). Die Spektren weisen mehrere Wellenlängen auf, bei denen die Absorption des Hämoglobins in beiden Zuständen gleich ist, z.B. bei 570 nm. Bei diesen sog. isosbestischen Wellenlängen können Änderungen der Absorption nicht auf die Deoxygenierung des Blutes zurückgehen. Oberhalb von 590 nm absorbiert Hämoglobin im deoxygenierten Zustand durchgängig mehr Licht als im oxygenierten. B: Zeitlicher Verlauf intrinscher optischer Signale bei einer 4 s dauernden visuellen Stimulation. Dargestellt ist die Differenz der Signale aus optimaler und suboptimaler visueller Stimulation (siehe Text). Die Amplituden von Lichtstreuung, Oxy- und Deoxyhämoglobin wurden auf deren Maximalwert normiert und hängen von den exakten Wellenlängen der Filter ab, die zur Messung eingesetzt wurden. Während sich das Streuungssignal eng an die Stimulusdarbietung gebunden ändert, ist der Verlauf der vaskulär bedingten Signale deutlich langsamer als die elektrische Aktivität (aus: (A)Frostig, Lieke, Ts'o & Grinvald, 1990 (B) Bonhoeffer & Grinvald, 1996).

Unterschied der mit 570 nm gemessenen Blutflußänderungen bei diesen nur minimal. Er beträgt nur ca. 5% der Blutflußänderung, die die Stimulation als solche schon hervorruft. Bei 600 nm mißt man jedoch einen wesentlich deutlicheren Unterschied zwischen optimaler und suboptimalen Stimulation: Hier beträgt der Effekt ca. 30% des gesamten durch Stimulation hervorgerufenen Signals. Bei dieser Wellenlänge absorbiert deoxygeniertes Hämoglobin deutlich mehr Licht als Oxyhämoglobin. Der bei 600 nm erhaltene Unterschied bei den beiden Stimulationen wird deshalb auf die Deoxygenierung des Blutes zurückgeführt. Da das Deoxygenierungssignal also wesentlich deutlicher zwischen verschiedenen Stimulationsbedingungen unterscheidet als das der Blutflußänderung, wird es zur Anfertigung von Orientierungspräferenzkarten bevorzugt.

Wie Abb. 2.3B zeigt, weist auch der zeitliche Verlauf optischer Signale spezifische Unterschiede auf. Dabei ist insbesondere hervorzuheben, daß das bei 600 nm gemessene Signal des Deoxyhämoglobin bereits 200 ms nach Einsetzen der Stimulation anzusteigen beginnt. Es weicht damit mehr als 1 s früher von seinem Ausgangswert ab als das bei 570 nm gemessene Signal des Oxyhämoglobin. Die Ursache für diese Beobachtung ist vermutlich eine sofortige Deoxygenierung des vorhandenen Blutes und ein erst daran anschließendes Einströmen sauerstoffreichen Blutes in das Zellgewebe. Da auch dieses frische Blut zunehmend deoxygeniert wird, hält das Deoxyhämoglobinsignal länger an als das Oxyhämoglobinsignal.

2.3 Gewinnung elektrophysiologischer Daten

2.3.1 Aufbau und Ableitung elektrophysiologischer Signale

Für die kortikalen Ableitungen wurden ausschließlich Wolframelektroden aus instituts-eigener Herstellung mit niedriger Impedanz (0,8-1,2 M) verwendet. Die elektrolytisch angespitzten Elektroden hatten eine Schaftdicke von 80 μm und eine nicht-isolierte Spitze von 1-2 μm Durchmesser. Je zwei parallele Elektroden wurden mit einem Abstand der Spitzen von ca. 0,5 mm an einem Mikrotrieb befestigt und gemeinsam in den Kortex vorgefahren. Zwischen acht und zwölf Elektroden wurden so zu parallelen Ableitungen in Area 17 eingebracht (siehe auch Abb. 2.1-C). Die Abstände zwischen den Elektrodenspitzen verschiedener Triebe betrug an der Kortexoberfläche ca. 2-2,5 mm. Eine in die Nackenmuskulatur eingestochene Subkutanelektrode diente als Referenz, vier weitere im Nackenbereich verteilte Subkutanelektroden als Masseelektroden. Alle Elektroden wurden über abgeschirmte Mini-BNC-Kabel mit dem Vorverstärker verbunden. Nach einer Verstärkung um den Faktor 10 wurden die abgeleiteten Signale in die Hauptverstärker eingespeist.

Für die Detektion von Aktionspotentialen wurde aus dem nochmals um den Faktor 1000 verstärkten Signal der Frequenzbereich von 3-6 kHz mittels eines Bandpaßfilters (Abfall: 3 dB pro Oktave) herausgefiltert und an einen Schmitt-Trigger weitergeleitet. Dessen Schwelle wurde so eingestellt, daß sie mindestens dem doppelten Rauschpegel entsprach. Überschritt das hochpaßgefilterte Signal diese Schwelle, erzeugte der Schmitt-Trigger einen TTL-Puls (TTL: Transistor-Transistor-Logik), der später als Aktionspotential interpretiert wurde. Aufgrund der hier gewählten Impedanz der Elektrode ist zu erwarten, daß auf einem Kanal die Aktionspotentiale mehrerer Neurone aufgezeichnet wurden, die sich in unmittelbarer Nähe um die Elektrodenspitze herum befanden. In diesem Sinne wird bei entsprechenden Ableitungen von Zellgruppenaktivität gesprochen; in der englischsprachigen Literatur werden diese Signale als 'multiunit activity' (MUA) bezeichnet. Aktionspotentiale, die mit ihrer hohen Amplitude bei einer Dauer von wenigen Millisekunden 'nadelförmige' Ausschläge auf dem Oszilloskop bewirken, werden gemeinhin auch als Spikes bezeichnet. Aufzeichnungen von TTL-Pulsen geben die auf einem Kanal ermittelte Anzahl an Aktionspotentialen im jeweiligen Abtastintervall an und werden entsprechend als Spikefolgen bezeichnet.

Von den selben Mikroelektroden wurden durch Filtern des Originalsignals lokale Feldpotentiale (LFPs) gewonnen, hierbei wies der Bandpaß des Filters einen Bereich relativ niedriger Frequenzen (1-100 Hz) auf.

Der Stimulusrechner gab bei jeder Stimuluspräsentation zu Darbietungsbeginn und während Epochen flimmernder Reize mit jedem Wechsel der Flimmerphase von "Aus" zu "An" ein impulsförmiges elektrisches Signal ab. Diese als Trigger bezeichneten Impulse wurden parallel zu den elektrophysiologischen Signalen mit aufgezeichnet und dienten in der Analyse u.a. zur Präzisionskontrolle der Stimuluspräsentation.

Sowohl die Zeitpunkte der detektierten Aktionspotentiale als auch die LFPs und die vom Stimulusrechner übermittelten Triggerpulse wurden mit einer Abtastrate von 1 kHz von einem Micro-Vax -Computer (PDP 11/73) aufgezeichnet. Zur auditorischen Kontrolle wurden die TTL-Pulse parallel mit einem Lautsprecher hörbar gemacht. Auf einem Speicheroszilloskop wurde das hochfrequenzgefilterte Signal gemeinsam mit der gewählten Schwelle in seinem Verlauf abgebildet. Ein weiteres Oszilloskop diente zur Darstellung des LFPs, wobei durch Triggern auf eine bestimmte Phase der Netzspannung und Mittelung über mindestens zehn Perioden kontrolliert wurde, daß der Netzbrumm das abgeleitete Signal nicht verfälschte.

2.3.2 Visuelle Stimulation während elektrophysiologischer Ableitungen

Zur visuellen Stimulation wurden während der elektrophysiologischen Experimente die gleichen Geräte bei gleichen Einstellungen verwendet wie während der optischen Ableitungen (Abs. 2.2.2). Allerdings wurde die Bildwiederholrate auf 160 Hz erhöht, und es wurden sogenannte sinusoidale Streifenmuster dargeboten. Die Helligkeit dieser Reize ändert sich in der einen Richtung mit sinusoidalem Verlauf, während sie in der dazu orthogonalen Richtung konstant ist (siehe z. B. Abb. 2.4). Die Extremwerte der Lichtintensitäten innerhalb eines Streifenmusters betragen wie in den optischen Untersuchungen $I_{\max} = 111,7 \text{ cd/m}^2$; $I_{\min} = 0,3 \text{ cd/m}^2$; $I_{\text{Hintergrund}} = 0,3 \text{ cd/m}^2$; die Ortsfrequenz der Helligkeitsmodulation betrug 0,7 cpd. Der Stimulus wurde an jeweils unveränderter Stelle gezeigt; innerhalb dieses Bereiches wurden die Streifen seitwärts, d. h. senkrecht zu ihrer Ausdehnung bewegt. Die Bewegungsgeschwindigkeit wurde für jede Ableitsitzung zwischen 1 und 3 dps optimiert.

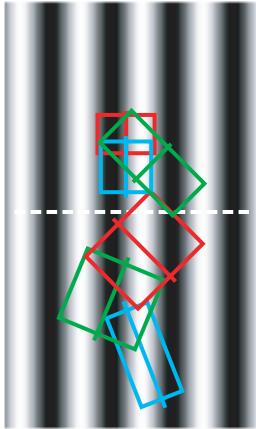


Abb. 2.4: Anordnung von RFs und den zwei Streifenmustern. Beispiel einer Situation, in der von sechs Zellgruppen gleichzeitig gute Antworten auf Stimulation mit vertikal orientierten Streifenmustern erhalten wurden. Die Position der entsprechenden sechs RFs ist mittels farbiger Rechtecke dargestellt, die jeweilige Orientierungspräferenz der Zellgruppen mittels eines Querstriches durch das Rechteck. Die beiden Stimuli, deren Grenze eine gestrichelte Linie andeutet, wurden so platziert, daß drei RFs vom oberen und drei vom unteren Stimulus bedeckt wurden. In den elektrophysiologischen Experimenten wurden Streifenmuster verwendet, die in einer Richtung einen sinusoidalen Helligkeitsverlauf von weiß nach schwarz aufwiesen. In der dazu orthogonalen Richtung war die Helligkeit konstant.

2.3.2.1 Stimulation bei Dokumentation der Orientierungspräferenz

Die Orientierungspräferenz der Zellgruppe, an der eine Elektrodenspitze im elektrophysiologischen Experiment zu liegen kommt, kann von der Präferenz der Kolumne abweichen, welche von der optischen Karte ausgewählt wurde. Zusätzlich kann sich die Orientierungspräferenz ändern, wenn die Elektroden mit fortschreitender Tiefe in benachbarte Kolumnen vordringen. Jeweils vor den Flimmerexperimenten wurde daher bei gegebener Elektrodenposition eine Untersuchung der aktuellen Orientierungspräferenz aller Ableitstellen vorgenommen. Dazu wurden Streifenmuster gezeigt, deren Bewegungsrichtung in 16 Schritten von je $22,5^\circ$ variiert wurde. Jede der 16 Richtungen wurde während einer Ableitsitzung 10 mal wiederholt, dabei wurde ein "Block-Random"-Verfahren angewandt. Bei diesem Verfahren wurden zuerst alle Bedingungen einmal in zufälliger Reihenfolge gezeigt und anschließend diese Zufallsfolge 9 mal identisch wiederholt. Die Reize wurden auf den Bereich der rezeptiven Felder (RFs) zentriert, also den jeweiligen Bereichen des visuellen Feldes, in dem eine visuelle Stimulation eine Änderung der Aktivität der abgeleiteten Neurone bewirkt. Die Reize wurden für jeweils 2,25 s gezeigt, ihre Größe betrug $15^\circ \times 15^\circ$ Sehwinkel.

2.3.2.2 Stimulation während weiterer elektrophysiologischer Untersuchungen

In den an das Orientierungstuning anschließenden Untersuchungen wurden in zwei direkt aneinander angrenzenden Bereichen ebenfalls sinusoidale Streifenmuster dargeboten. Mit einer Größe von jeweils $6^\circ \times 7^\circ$ des Sehfeldes wurden diese so

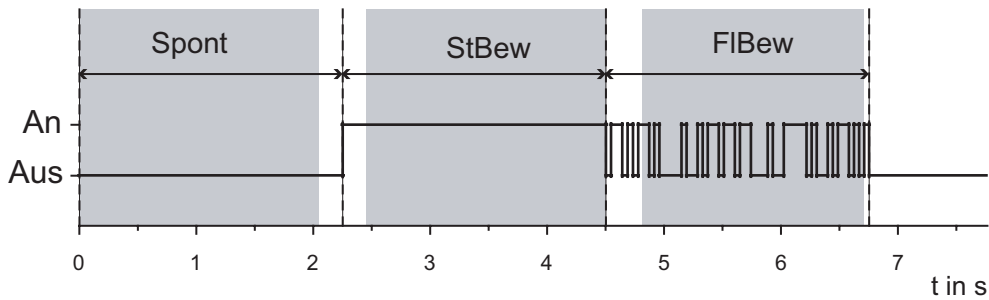


Abb. 2.5: Verlauf von Stimulusdarbietung und Datenaufnahme. Zunächst wurde für 2,25 s die Aktivität ohne Stimulusdarbietung aufgezeichnet (Spont), dann für 2,25 s unter Präsentation stetig bewegter Streifenmuster (StBew). Anschließend ging die stetige Bewegung für weitere 2,25 s in eine flimmernde Bewegung über (FIBew; hier für einen aperiodischen Reiz gezeigt). Für 1 s wurde abschließend erneut Spontanaktivität aufgezeichnet. Die grau hinterlegten Bereiche kennzeichnen die zur Datenanalyse verwendeten Zeitfenster.

angeordnet, daß alle RFs gerade bedeckt und jeweils möglichst die Hälfte der bestimmten RFs von je einem Stimulus angeregt wurden (siehe Abb. 2.4). Die Orientierung der Streifenmuster wurde so gewählt, daß sich bei einsetzender Stimulation die Feuerrate an möglichst vielen Ableitstellen stark an hob (sog. Kompromißorientierung). Die Stimulation erfolgte für 2,25 s durch eine stetige Bewegung der Streifenmuster und für die anschließenden 2,25 s durch eine Bewegung mit überlagerter Flimmern der Reize (siehe Abb. 2.5). Je nach Experimentalbedingung wurden die Muster der beiden Bereiche dabei in gleiche oder entgegengesetzte Richtung bewegt und flimmerten synchron oder asynchron. Die entsprechenden Einzelheiten dazu finden sich in den jeweiligen Methodenabschnitten der Kap. 3.1 - Kap. 3.3.

2.3.3 Verlauf einer Ableitsitzung

Während der elektrophysiologischen Ableitung wurden die Stimulusprotokolle an verschiedenen Sätzen von Zellgruppen wiederholt. Als eine Ableitsitzung werden hier sämtliche Handlungen umschrieben, die zur Aufnahme der Aktivitäten eines solchen Satzes von Zellgruppen notwendig sind. Dazu gehört a) das Suchen von Zellen, die auf visuelle Reize antworten. In dieser Phase erfolgte die visuelle Stimulation durch eine Handlampe, mithilfe derer ein Lichtbalken von ca. 10 x 1 cm Ausdehnung auf den abgeschalteten Stimulationsbildschirm projiziert und dort hin- und herbewegt wurde. In 20 μm -Schritten wurden die Elektroden dabei immer tiefer in den Kortex gefahren, bis entsprechend aktivierbare Zellen gefunden wurden; b) die Bestimmung von Position und Größe der RFs gefundener Zellgruppen mittels Handlampe; c) die Dokumentation der Orientierungspräferenz dieser Zellgruppen und schließlich d) die Durchführung des

Stimulusprotokolls mit Aufzeichnung der Aktivität der Zellen. Für die nächste Ableitsitzung wurden die Elektroden um mindestens 200 μm tiefer in den Kortex vorgetrieben. Von dort aus wurden die Schritte a - d wiederholt. Waren die Elektroden so tief in den Kortex vorgefahren, daß keine Aktivität mehr abgeleitet werden konnte, weil die weiße Substanz erreicht worden war, so wurden die Elektroden zurückgezogen. Die Kammer wurde geöffnet, um die Elektroden anhand der Karten in anderen Kolumnen zu plazieren, anschließend wieder verschlossen und erneut nach Zellgruppen gesucht, die auf visuelle Reize antworteten.

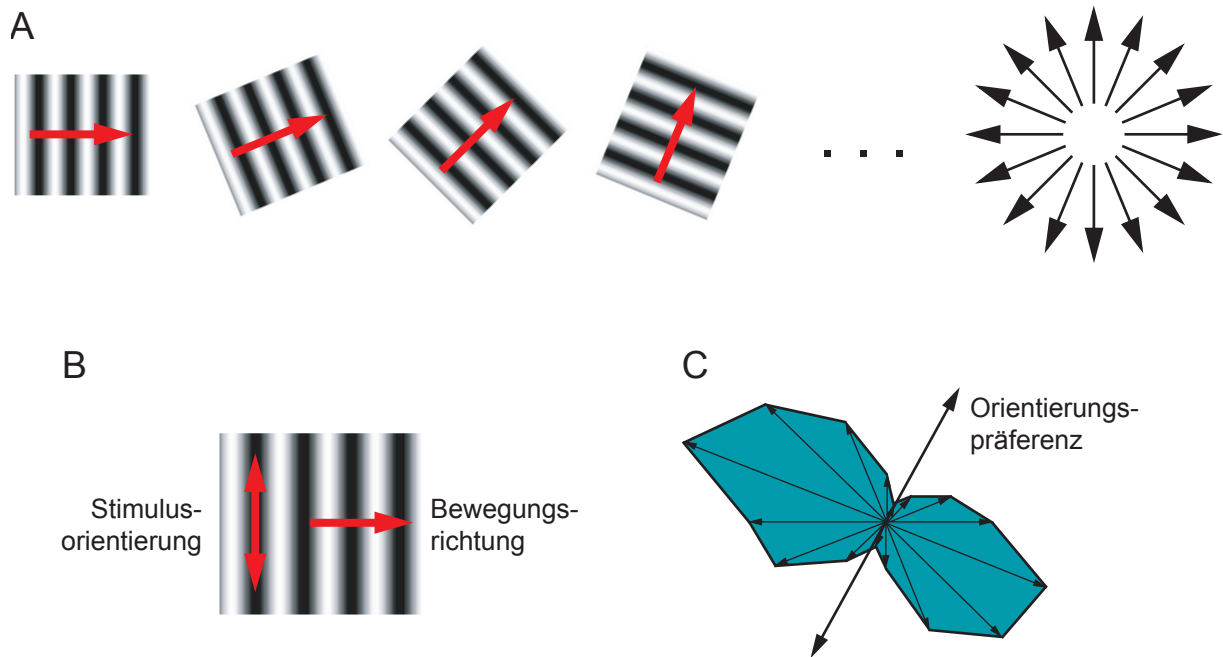


Abb. 2.6: Anfertigung eines Orientierungstunings der Zellgruppen. Der Stimulus wurde so plaziert, daß er die rezeptiven Felder aller Zellgruppen bedeckte. Während der Stimulus stets an der selben Stelle präsentiert wurde, bewegten sich die Streifen innerhalb dieses Bereiches senkrecht zu ihrer Orientierung (B). Die Orientierung der Streifen wurde in den verschiedenen Bedingungen kontinuierlich variiert; es wurden insgesamt 16 Bewegungsrichtungen gezeigt (A). Das Orientierungstuning stellt die bei jeder Bewegungsrichtung gemessene Feuerrate der Zellgruppe durch die Länge eines entsprechenden Vektors dar (C). Die Orientierungspräferenz wird aus den Vektoren rechnerisch ermittelt (siehe Text).

2.4 Datenanalyse

2.4.1 Dokumentation der Orientierungspräferenz der Zellgruppen

Durch Ermitteln der Abhängigkeit der Feuerrate (also der pro Zeiteinheit gemessenen Aktionspotentiale) der Zellgruppen von der Orientierung der jeweils gezeigten Streifenmuster wurde das sogenannte 'Orientierungstuning' der Zellgruppen erstellt (siehe Abb. 2.6). Dazu wurde entsprechend jeder Stimulationsbedingung ein zweidimensionaler Vektor erstellt, dessen Winkel die Richtung der Streifenbewegung und dessen Betrag die dabei gemessene Feuerrate der neuronalen Antwort repräsentiert. Die Orientierungspräferenz der Zellgruppe wurde anschließend durch Vektoraddition ermittelt. Zu jedem Vektor der ersten acht Orientierungen wurde dabei der Vektorbetrag der jeweils entgegengesetzten Bewegungsrichtung addiert, und diese acht ersten Vektoren anschließend addiert. Die Orientierungspräferenz der Zellgruppe wird durch die beiden zu diesem Summenvektor senkrechten Vektoren angegeben.

2.4.2 Berechnung von Korrelogrammen

Im Zentrum des Interesses hier geschilderter Untersuchungen stand die zeitliche Struktur der neuronalen Antworten. Um diese zu ermitteln, wurden in verschiedenen Analysen Auto- bzw. Kreuzkorrelationsfunktionen der Signale berechnet. Autokorrelationen dienen in der Systemphysiologie der Erfassung der zeitlichen Struktur eines einzelnen neuronalen Signals; insbesondere dienen sie zur Darstellung von Amplitude, Frequenz und Stationarität oszillatorischer Aktivität. Mit Kreuzkorrelationen werden die zeitlichen Zusammenhänge von mehr als einem Signal beschrieben. Da sich die Untersuchungen dieser Arbeit auf Korrelationsfunktionen 1. Ordnung beschränken, bedeutet dies die Beschreibung zeitlicher Zusammenhänge der Aktivität auf zwei Kanälen. Das Korrelationsprodukt zweier Signale $s_1(t)$, $s_2(t)$ wird mit:

$$\varphi_{s_1s_2}(\tau) = \int s_1(t) \cdot s_2(t + \tau) \quad (2.1)$$

beschrieben, wobei τ die relative Verschiebung der Signale zueinander darstellt. Im Spezialfall der Autokorrelation ist $s_1(t) = s_2(t)$ zu setzen. Das Integral erstreckt sich über das gesamte Zeitfenster des zur Analyse stehenden Datenstückes. Ohne dies in der Darstellungsform des Korrelationsproduktes zu explizieren, wurde deren Berechnung nach einer Zeitdiskretisierung mit 1 kHz durchgeführt. Dieser Diskretisierung Rechnung tragend wurden die Korrelationsprodukte als Histogramme dargestellt, deren Intervallbreite 1 ms entspricht. Der Einfachheit halber werden diese Korrelations-Histogramme fortan als Korrelogramme bezeichnet. Es wurden jeweils die Signale einzelner Wiederholungen einer Stimulationsbedingung korreliert und anschließend die Korrelogramme dieser Wiederholungen arithmetisch gemittelt.

Eine anschauliche Darstellung einer Kreuzkorrelation, die zur oben angeführten Berechnung analog ist, läßt sich für Spikefolgen folgendermaßen beschreiben (siehe auch Abb. 2.7): Es sollen zwei Spikefolgen $s_1(t)$, $s_2(t)$ mit der maximalen zeitlichen Verschiebung von $\tau = \pm 80$ ms kreuzkorreliert werden. Für jeden Spike, der zum Zeitpunkt t_i im Signal $s_1(t)$ auftritt, sind alle Spikes des Signals $s_2(t)$ in ein 'Verschiebungsfenster' zu übertragen, die innerhalb des Zeitraumes $t_i \pm 80$ ms auftreten. Man erhält entsprechend der n Spikes in $s_1(t)$ n Verschiebungsfenster, die aufsummiert werden. Das Ergebnis ist ein Histogramm, bei dem der Wert eines Intervalls die absolute Häufigkeit der Spike-Koinzidenzen der Signale $s_1(t)$ und $s_2(t)$ der entsprechenden Verschiebung τ angibt.

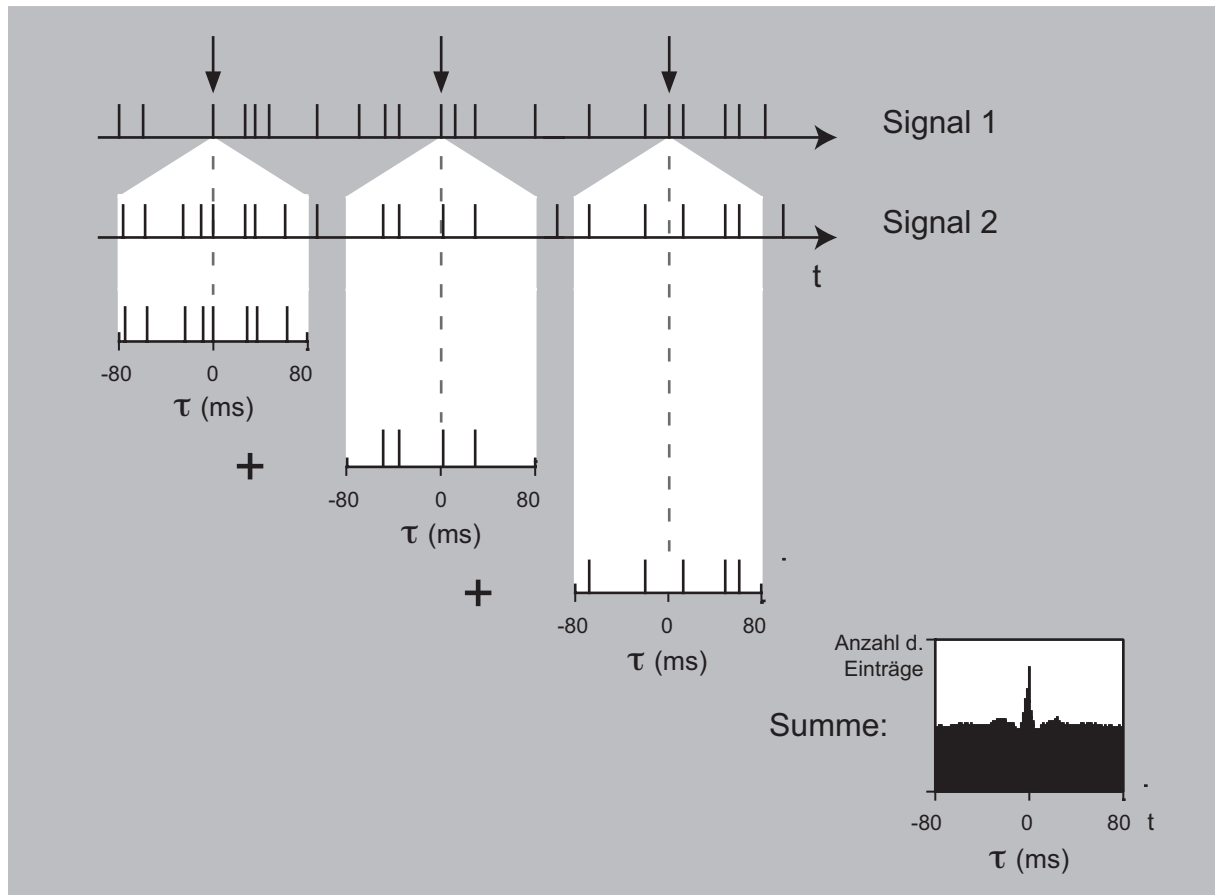


Abb. 2.7: Anschauliche Darstellung einer Kreuzkorrelation zweier Spikefolgen. Für jeden Spike zum Zeitpunkt t_i des Signals 1 wird ein Verschiebungsfenster auf das Signal 2 projiziert, dessen $\tau_{0ms} = t_i$ ist. Die Breite des Fensters ist hier mit $\tau_{max} = 80$ ms bzw. $\tau_{min} = -80$ ms festgelegt. Alle Spikes des Signals 2, die innerhalb des Verschiebungsfensters auftreten, werden in das Korrelations-Histogramm eingetragen. Exemplarisch ist dies für drei Spikes aus Signal 1 dargestellt. Treten im Bereich um τ_{0ms} besonders häufig Spikes in Signal 2 auf, so führt dies zu einem sog. Zentralgipfel im Korrelogramm, welcher die Synchronisation der Signale anzeigt.

2.4.3 Berechnung von Spike-Dichtefunktionen

Eine Spike-Dichtefunktion (SDF) kann als das Ergebnis der Tiefpaßfilterung einer Spikefolge betrachtet werden. Um zu einem solchen Ergebnis zu kommen, wird die jeweilige Spikefolge $s(t)$ mit einer geeigneten Kernfunktion $k(t)$ gefaltet. Die Faltung zweier Signale entspricht als Rechenprozeß bis auf ein Vorzeichen der oben beschriebenen Kreuzkorrelation:

$$f_{sk}(\tau) = \int s(t) \cdot k(t - \tau). \quad (2.2)$$

Aufgrund ihrer guten Filtereigenschaften wurde in dieser Arbeit eine Gaußfunktion als Faltungskern verwendet. Detailliertere Beschreibungen über Filterung von Spikefolgen finden sich in Kap. 3.4.

2.4.4 Fourier-Transformation von Signalen

Die Fourier-Transformation, deren genaue mathematische Erläuterung den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde, 'übersetzt' ein Signal $s(t)$ aus dem Zeit- in den Frequenzbereich. Dabei entsteht ein Spektrum komplexer Zahlen $S(f)$:

$$S(f) = \int s(t)e^{-j2\pi ft} dt. \quad (2.3)$$

Jeder Zahl des Spektrums entspricht eine Cosinusfunktion mit der Frequenz f . Der Betrag der komplexen Zahl gibt die Amplitude der Cosinusfunktion an, während der Winkel der Zahl die Phase des Cosinus relativ zum Signalbeginn beschreibt. Würde man im Zeitbereich alle Cosinusfunktionen dieses Spektrums aufsummieren, erhielte man wieder das ursprüngliche Signal $s(t)$. Aus dem Spektrum kann damit abgelesen werden, aus welchen Frequenzen und mit welcher Amplitude das Signal im Zeitbereich zusammengesetzt ist.

Multipliziert man ein solches Spektrum mit seinem komplexen Konjugat (das komplexe Konjugat eines Spektrums entsteht durch Umkehrung des Vorzeichens seines Imaginäranteils), so ist das Ergebnis das ebenfalls komplexe Auto-Spektrum $\phi_{s_1s_1}(f)$. Dessen Betrag stellt das Leistungsspektrum des Signals dar, und dessen Phasenspektrum ist konstant Null:

$$\phi_{s_1s_1}(f) = S_1^*(f) \cdot S_1(f). \quad (2.4)$$

Multipliziert man ein Fourier-transformiertes Signal mit dem komplexen Konjugat eines anderen Fourier-transformierten Signals, so erhält man das Kreuz-Spektrum $\phi_{s_1s_2}(f)$, dessen Betrag die geometrisch gemittelte Leistung der beiden Signale darstellt, und dessen Phasenspektrum die Phasendifferenz der jeweiligen Frequenzen beider Spektren zueinander beschreibt.

$$\phi_{s_1s_2}(f) = S_1^*(f) \cdot S_2(f). \quad (2.5)$$

Obwohl etwas unpräzise, werden Leistungsspektren im alltäglichen Sprachgebrauch auch als 'Autospektren' bzw. als 'Kreuzspektren' bezeichnet. Zur weiteren Information muß auf die Literatur der Signaltheorie verwiesen werden (z. B. Lüke, 1995; Watson, 1986).

3. Experimente

3.1 Distinkte neuronale Ensembles durch intrinsische Synchronisation: Ein direkter Test.

3.1.1 Einführung

Obwohl bereits Ende der achziger und Anfang der neunziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts einige Untersuchungen eindeutig belegt haben, daß die Aktivität des visuellen Systems ein dynamisches Synchronisationsverhalten zeigt (Engel et al., 1990; Engel, König & Singer, 1991; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Freiwald et al., 1995; Gray et al., 1989; Kreiter & Singer, 1996; Munk et al., 1996) und dabei den Gestaltgesetzen der Nähe, der Ähnlichkeit, der Kontinuität und des gemeinsamen Schicksals folgt und somit durchaus die Voraussetzungen für eine zeitliche Kodierung neuronaler Aktivität erfüllt (zur Übersicht siehe Phillips & Singer, 1997; Singer, 1999; Singer & Gray, 1995), wurden einige entscheidende Fragen bezüglich dieser tiefgreifenden Theorie bis heute nicht direkt untersucht.

In Hinblick auf die Existenz dynamischen Verhaltens neuronaler Ensembles beispielsweise ist bislang kein Beleg dafür erbracht worden, daß die zu verschiedenen Zeiten beobachtete Synchronisation und Desynchronisation nicht nur zwischen einzelnen Paaren neuronaler Einheiten auftritt, sondern auch in größeren Netzwerken von mehr als zwei Einheiten gleichzeitig zu beobachten ist. Zeigen die Neurone zweier Ableitstellen unter einer bestimmten Stimulationsbedingung eine zueinander geringere Synchronisation als unter anderen Bedingungen, kann aus allein dieser Beobachtung nicht zwingend geschlossen werden, daß sie ihre Aktivität währenddessen mit den Aktionspotentialen jeweils verschiedener Ensembles synchronisieren. Dieses muß in parallelen Ableitungen explizit zu beobachten sein.

Grund für ein bisheriges Fehlen solcher Belege ist unter anderem, daß die Entwicklung der elektrophysiologischen Ableittechnik und der digitalen Aufnahmesysteme es erst in der jüngsten Zeit ermöglicht haben, neuronale Aktivität von vielen Elektroden gleichzeitig abzuleiten. Zusätzlich bedeutet es stets eine große Herausforderung, im Experiment an möglichst vielen der eingebrachten Elektroden gleichzeitig Aktivitäten

von guter Signalqualität hervorzurufen. Dieser Herausforderung wurde in der vorliegenden Arbeit durch den Einsatz der Optical-Imaging-Technik (zur Übersicht siehe Bonhoeffer & Grinvald, 1996 sowie Abs. 2.2) begegnet. Durch Anfertigen von Orientierungspräferenzkarten des dorsalen primärvisuellen Kortex der Katzen wurde es möglich, die Elektroden gezielt in Kolonnen mit möglichst identischen Orientierungspräferenzen einzustechen. Auf diesem Weg ließ sich eine wesentlich höhere Anzahl an Elektroden erzielen, von denen unter Präsentation des visuellen Stimulus gleichzeitig gute Antworten abgeleitet werden konnten. Dieser Vorteil sollte genutzt werden, um zu prüfen, ob innerhalb zweier Ensembles eine Synchronisation der Aktionspotentiale mehrerer Zellgruppen zu beobachten ist, während die Aktivitäten zwischen diesen Ensembles je nach Kongruenz der Stimuluseigenschaften zueinander synchron oder asynchron auftreten.

Einen weiteren wesentlichen, jedoch offenen Aspekt betrifft die Frage, aufgrund welcher Mechanismen eine Unterscheidung von Antworten möglich wird, die beispielsweise im visuellen System durch nah beieinander befindliche Objekte hervorgerufen werden. In der klassischen Sichtweise werden eintreffende Reize von einfachen Merkmalsdetektoren gefiltert, welche in einem konvergenten Netzwerk über immer komplexer werdende Detektoren schließlich eine geringe Zahl sogenannter Kardinalneurone aktivieren, die wiederum eine spezielle Kombination von Objekteigenschaften und somit das Vorhandensein bestimmter Reize signalisieren (Barlow, 1972). Nah beieinander liegende oder sich gar überschneidende Reize können in einem solchen Netzwerk jedoch nicht problemlos unterschieden werden. Allein aufgrund der räumlichen Ausdehnung der RFs kortikaler Neurone käme es zu Überlappungen der Repräsentationen, sodaß die unterschiedlichen Aktivierungen von der folgenden Detektorebene nicht mehr unterschieden werden könnten (sog. 'Superpositionskatastrophe'). Nach der Synchronisationshypothese wäre eine Kennzeichnung der Zugehörigkeiten innerhalb solcher Überlappungen möglich, indem die Neurone ihre Aktionspotentiale mit ihrem jeweiligen Ensemble synchronisieren (Milner, 1974; von der Malsburg, 1981, 1986; von der Malsburg & Schneider, 1986). Allerdings gibt es derzeit keinen Beleg für die Existenz solch heterogener Überlappungen, innerhalb derer direkt benachbarte Neurone ihre Aktivität zueinander desynchronisieren können, sich währenddessen jedoch mit unterschiedlichen Ensembles synchronisieren. Gegen diese Hypothese spricht die enge Vernetzung, welche Neurone bei geringem kortikalen Abstand aufweisen: Auf kortikale Neurone terminieren ca. 3.000-10.000 Afferenzen, etwa 85% davon sind erregender Art; ungefähr die

Hälfte dieser Afferenzen entstammen benachbarten Neuronen aus einer Umgebung von 100-200 μ m (Braitenberg & Schütz, 1991; Mountcastle, 1978; Peters & Sethares, 1991; Peters & Yilmaz, 1993; Szentagothai, 1973). Vermutlich deshalb wird eine umso höhere Wahrscheinlichkeit synchroner Aktionspotentiale beobachtet, je dichter kortikale Neurone beieinander liegen (Aiple & Krüger, 1988; Das & Gilbert, 1999; Engel et al., 1990; Frien & Eckhorn, 2000; Gray et al., 1989; Hata et al., 1991; Krüger, 1990; Michalski, Czarkowska & Tarnecki, 1983; T'so et al., 1986; T'so & Gilbert, 1988; Schwarz & Bolz, 1991). Aus diesem Grund ist unklar, wie direkt benachbarte Neurone die zeitlichen Muster ihrer Antworten problemlos voneinander entkoppeln können. Alternativ wäre denkbar, daß sich zueinander desynchrone Ensembles nicht überschneiden, sondern durch die Synchronisation eine Trennung benachbarter Aktivierungen in distinkte Bereiche erkennen läßt.

Im folgenden wird ein Index vorgestellt, welcher als Kontinuum das Maß beschreibt, in dem Paare neuronaler Einheiten vorzugsweise auf den selben oder auf verschiedene Reize antworten. Dieser Separationsindex (SI) wurde dazu eingesetzt, um die Synchronisation zwischen zwei Ensembles kontinuierlich über deren Grenze hinweg zu beobachten.

3.1.2 Methoden

Eine detaillierte Schilderung allgemeiner experimenteller Methoden dieser Arbeit findet sich in Kap. 2, diese werden hier nur im Überblick erläutert. Weiterhin werden Besonderheiten dargestellt, welche die hier vorgestellte Untersuchung erforderte.

3.1.2.1 Vorbereitende Maßnahmen

In den dorsalen Bereich der Area 17 von drei anästhesierten Katzen (siehe Abs. 2.1) wurden zwischen acht und zwölf Wolframelektroden gezielt in Kolumnen mit ähnlichen Orientierungspräferenzen eingebracht (siehe Abs. 2.3.1). Zur gezielten Platzierung der Elektroden wurden Orientierungspräferenzkarten verwendet, welche mittels Optical Imaging vor Beginn elektrophysiologischer Ableitungen angefertigt worden waren (siehe Abs. 2.2). Von jeder Zellgruppe wurde anschließend eine zusätzliche elektrophysiologische Messung der Orientierungspräferenz durchgeführt (siehe Abs. 2.3.2.1; Abs. 2.4.1).

3.1.2.2 Visuelle Stimulation

Die visuelle Stimulation erfolgte durch einen Computerbildschirm, auf dem in zwei direkt aneinander angrenzenden Bereichen sinusoidale Streifenmuster mit einer Größe von jeweils $6^\circ \times 7^\circ$ des Sehfeldes dargeboten wurden. Jeweils möglichst die Hälfte der bestimmten RFs sollten von je einem Stimulus vollständig abgedeckt werden (siehe Abb. 2.4). Die Orientierung der Streifen war für beide Stimulusbereiche gleich und wurde so gewählt, daß möglichst viele der Zellgruppen ihre Feuerrate bei Stimulusdarbietung stark anhoben. Die Ortsfrequenz der Streifenmuster betrug 0,7 dps, die Geschwindigkeit der Bewegung wurde zwischen 1 - 3 dps optimiert. Die beiden Stimulusbereiche wurden in entweder die gleiche oder in entgegengesetzte Richtungen bewegt. Weitere Einzelheiten zu den Reizeigenschaften finden sich in Abs. 2.3.2.

3.1.2.3 Datenanalyse

Die in diesem Kapitel analysierten Daten entstammen der Phase der stetig bewegten Darbietung der Streifenmuster (siehe Abb. 2.5, StBew). Das entsprechende Datenfenster wurde auf 2450-4498 ms der Aufnahme festgelegt, sodaß die ersten 200 ms nach Einsetzen der visuellen Stimulation nicht mit in die Analyse eingingen.

Die Anordnung der RFs von jeweils zwei Zellgruppen in Bezug auf die beiden Streifenmuster wurde anhand des Separationsindex (SI) bestimmt. Der SI basiert auf dem Unterschied der Feuerraten, den jede der Zellgruppen bei Einzelpräsentation der beiden Stimulusbereiche aufweist. Hierdurch wird die Eindeutigkeit, mit der zwei Zellgruppen auf den gleichen oder auf verschiedene Stimulusbereiche antworten, als Kontinuum darstellbar. Folgende Formel wurde zur Berechnung der Separation der RFs entwickelt:

$$SI = \frac{FR(1|A) - FR(1|B)}{|FR(1|A)| + |FR(1|B)|} \cdot \frac{FR(2|A) - FR(2|B)}{|FR(2|A)| + |FR(2|B)|} \quad (3.1)$$

Dabei ist $FR(i|k)$ die Feuerrate, mit welcher die Zellgruppe i auf Einzelpräsentation des Stimulus k antwortet. Wie der Leser sich leicht selbst überzeugen kann, ist der Index nur vom Verhältnis der Feuerraten einer Zellgruppe, nicht aber von deren Absolutwer-

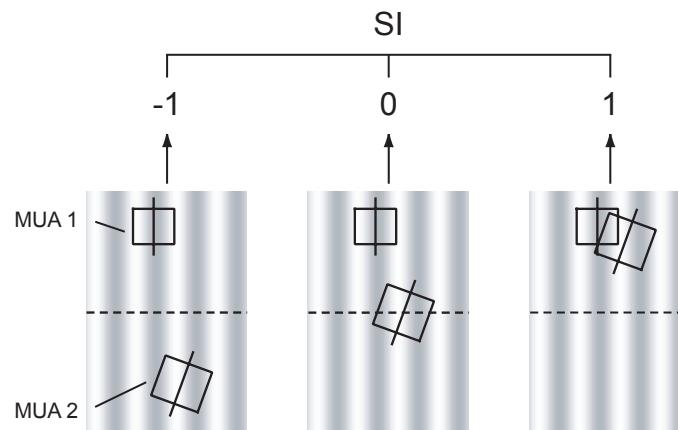


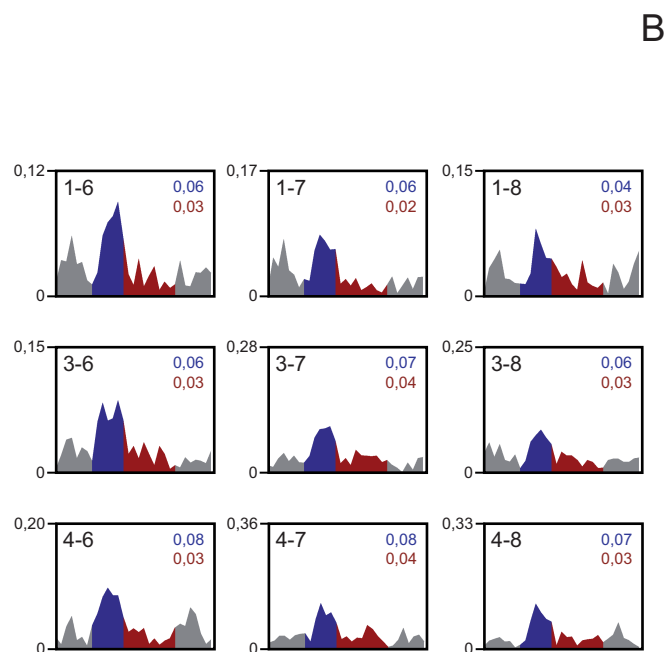
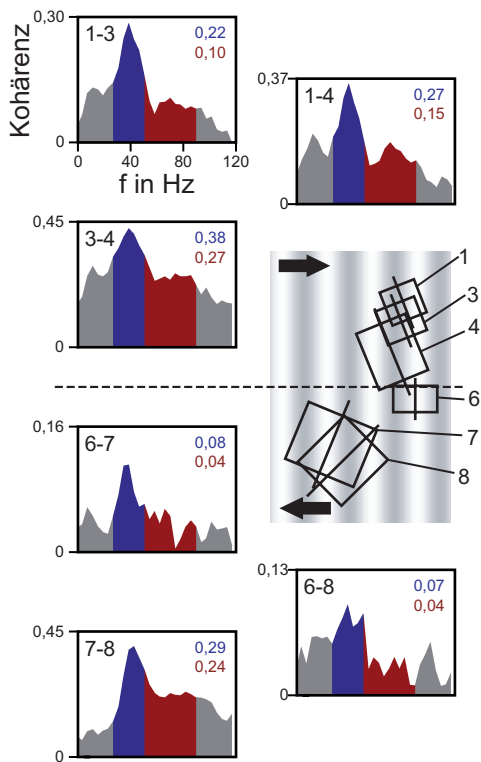
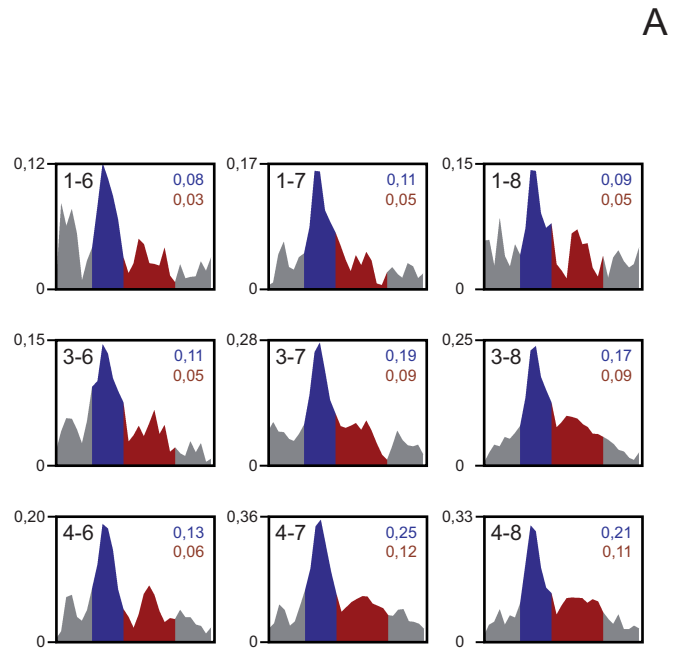
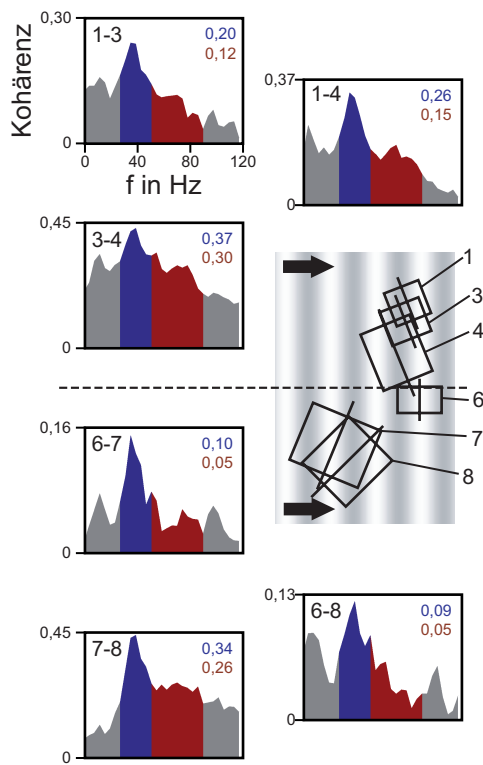
Abb. 3.1: Lage der RFs zweier Zellgruppen (MUA 1, MUA 2) relativ zur Stimulusgrenze und entsprechender Separationsindex. Je nachdem, ob zwei neuronale Einheiten bevorzugt auf den gleichen oder auf verschiedene Stimulusbereiche antworten, nimmt der Index positive oder negative Werte im Bereich $-1,1$ an. Antwortet mindestens eines der RFs gleichermaßen auf beide Bereiche, errechnet der Index den Wert Null.

ten abhängig. Der Beitrag der beiden einzelnen Zellgruppen zum Index wird ebenfalls unabhängig von ihren Feuerraten gleich gewichtet. Entsprechend dem Verhalten der Zellgruppen nimmt der Index folgende Werte an:

- 1) Antworten beide Zellgruppen ausschließlich auf den gleichen Stimulus, hat der Index den Wert Eins.
- 2) Antworten beide Zellgruppen ausschließlich auf verschiedene Stimulusbereiche, nimmt der Index den Wert Minus Eins an.
- 3) Je weniger unterschiedlich die einzelnen Zellgruppen auf die beiden Stimulusbereiche antworten, desto mehr nähert sich der Index dem Wert Null.
- 4) Der Index ist gleich Null, wenn mindestens eine der Zellgruppen auf beide Stimuli mit der gleichen Feuerrate antwortet.

Die Kohärenz der Antworten zweier Zellgruppen auf visuelle Stimulation wurde auf folgendem Wege ermittelt: Von den Antworten der Zellgruppen wurden zur Tiefpaßfilterung zunächst Spike-Dichtefunktionen (SDF, siehe Abs. 2.4.3) berechnet, deren Faltungskern eine Gaußkurve von 3 ms Breite auf halber Höhe war. Anschließend wurde jede SDF in Schritten von 16 ms in überlappende Datenstücke von 256 ms Länge unterteilt. Diese Datenstücke wurden Fourier-transformiert (siehe Abs. 2.4.4). Aus allen Fourier-Transformierten, die von allen Stimulationswiederholungen jeweils zweier Zellgruppen erhalten worden waren, wurde schließlich die Kohärenz der Antworten berechnet mit:

Stimulation aller Zellgruppen durch ein gemeinsames Streifenmuster



Vom jeweils gleichen Streifenmuster stimulierte Zellgruppen

Von jeweils verschiedenen Streifenmustern stimulierte Zellgruppen

Abb. 3.2: Bildung und Trennung zweier neuronaler Ensembles während einer Ableitsitzung, bei der von sechs Zellgruppen gleichzeitig abgeleitet wurde. (A) Wenn sich beide Streifenmuster in die gleiche Richtung bewegten, zeigten alle Kohärenzspektren eine starke Kopplung der neuronalen Aktivität im unteren Gamma-Band (blau) und kennzeichnen so die Bildung eines gemeinsamen Ensembles aller Antworten. Zellgruppenpaare mit überlappenden RFs wiesen zusätzlich eine erhöhte Kohärenz im oberen Gamma-Band auf (rot). (B) Mit entgegengesetzter Bewegung der Streifenmuster trennten sich die Antworten in zwei Ensembles: Zwischen Antworten auf verschiedene Streifenmuster verringerte sich die Kohärenz im unteren wie im oberen Gamma-Band deutlich, während Antworten auf den gleichen Stimulusbereich die nahezu gleiche Kohärenz aufwiesen wie bei gleichgerichteter Bewegung. Farbige dargestellte Zahlen kennzeichnen die durchschnittliche Kohärenz innerhalb eines Frequenzbandes.

$$AK(f) = \frac{1}{N} \cdot \left| \sum_n \frac{S_{12}(f, n)}{\sqrt{S_{11}(f, n) \cdot S_{22}(f, n)}} \right|, \quad (3.2)$$

wobei $AK(f)$ die Antwortkohärenz bei der Frequenz f darstellt, sowie S_{12} das Kreuzspektrum und S_{11} und S_{22} die jeweiligen Autospektren der Fourier-Transformierten der beiden Zellgruppen während der n -ten Wiederholung. Der Fehler, mit dem das Maß der Kohärenz bei kleiner Anzahl an Datenstücken systematisch Werte >0 annimmt, wurde durch Subtraktion eines Shift-Prädiktors von der Roh-Kohärenz minimiert. Dabei entsteht die Rohkohärenz, indem AK von jeweils zeitgleich aufgezeichneten Antworten beider Zellgruppen berechnet wurde. Für den Shift Prädiktor wurde AK von Antworten berechnet, die die beiden Zellgruppen um jeweils eine Stimulationswiederholung versetzt abgegeben hatten.

3.1.3 Ergebnisse

Die gleichzeitige Beobachtung der zeitlichen Struktur der Aktivität innerhalb und zwischen verschiedenen Ensembles erforderte Datensätze, bei denen auf jeden Reiz mehrere Ableitstellen zur gleichen Zeit antworteten. Die hier beschriebenen Ergebnisse wurden von drei Katzen aus unterschiedlichen Ableittiefen erhalten. Es wurden nur jene 20 der insgesamt 36 Messungen verwendet, bei denen auf jedes der beiden Streifenmuster jeweils mindestens zwei Ableitstellen gleichzeitig geantwortet hatten. Die Feuerrate dieser Zellgruppen mußte dazu um drei Standardabweichungen gegenüber der Spontanaktivität ansteigen, sowohl bei gleichförmiger als auch bei gegenläufiger Bewegung der die Streifenmuster. Obwohl bei Platzierung der Mikroelek-

troden nicht immer genau jene Kolumnen getroffen wurden, welche von der Orientierungspräferenzkarte ausgesucht worden waren, war dies bei 133 von 139 Zellgruppen dieser Messungen der Fall. Durch die Bestimmung des SI wurde bei 185 Paaren ein Antworten auf den selben, und bei 200 Paaren ein Antworten auf verschiedene Stimulusbereiche festgestellt.

Ein Beispiel für das Kopplungsverhalten mehrerer gleichzeitig abgeleiteter Aktivitäten ist in Abb. 3.2 dargestellt. Die Bewegung beider Streifenmuster in die gleiche Richtung (A) bedeutete für alle sechs in dieser Sitzung abgeleiteten Zellgruppen eine identische Stimulation. Dabei zeigten Paare mit überlappenden RFs innerhalb eines weiten Frequenzbereiches eine hohe Kohärenz ihrer Antworten. Das Maximum an Kohärenz ist jeweils im unteren Gamma-Band zu sehen (27,3-50,8 Hz, blau). Paare, deren RFs in verschiedenen Stimulusbereichen zu liegen kamen, wiesen aufgrund der topographischen Anordnung kortikaler Neurone einen höheren Elektrodenabstand auf. Bei diesen Paaren tritt das Kohärenzmaximum im unteren Gamma-Bereich deutlich stärker hervor als bei Paaren mit geringeren Elektrodenabständen. Unter Bewegung der Streifenmuster in entgegengesetzte Richtungen (B) änderte sich die Situation der Antwortkopplung maßgeblich. Die von den entsprechenden Antworten berechneten Spektren zeigen, daß in diesem Fall die erhöhte Kohärenz innerhalb der drei Antworten auf das obere Streifenmuster nahezu unverändert blieb, und ebenso innerhalb der drei Antworten auf das untere Streifenmuster. Zwischen Paaren von Antworten auf verschiedene Streifenmuster jedoch war das zuvor ausgeprägte Kohärenzmaximum im unteren Gamma-Band stark vermindert. Desweiteren war bei Darbietung von Reizen mit verschiedenen Eigenschaften die Kohärenz im oberen Gamma-Band (50,8-89,8 Hz, rot) bei diesen Paaren auf den Rauschpegel zurückgegangen. Die Kohärenz im Gamma-Band wurde daher als zuverlässiges Signal bei der Unterscheidung von Antworten beobachtet, die auf entweder den gleichen oder auf verschiedene Stimuli abgegeben wurden.

Die mittlere Kohärenz, die jeweils in einer der 20 Ableitsitzungen beobachtet wurde, ist in Abb. 3.3 dargestellt. Der Effekt der gleichgerichteten und gegenläufigen Bewegung auf die Kohärenz innerhalb und zwischen den Ensembles wurde durch lineare Regression geschätzt (Abb. 3.3A):

$$\text{Kohärenz}_{\text{gleich}} = b \cdot \text{Kohärenz}_{\text{gegen}}, \quad (3.3)$$

wobei b den Steigungskoeffizienten repräsentiert. Während der Effekt auf Paare des gleichen Ensembles ($SI > 0$) nur minimal ist ($b = 0,95$), verringert sich die Kohärenz von

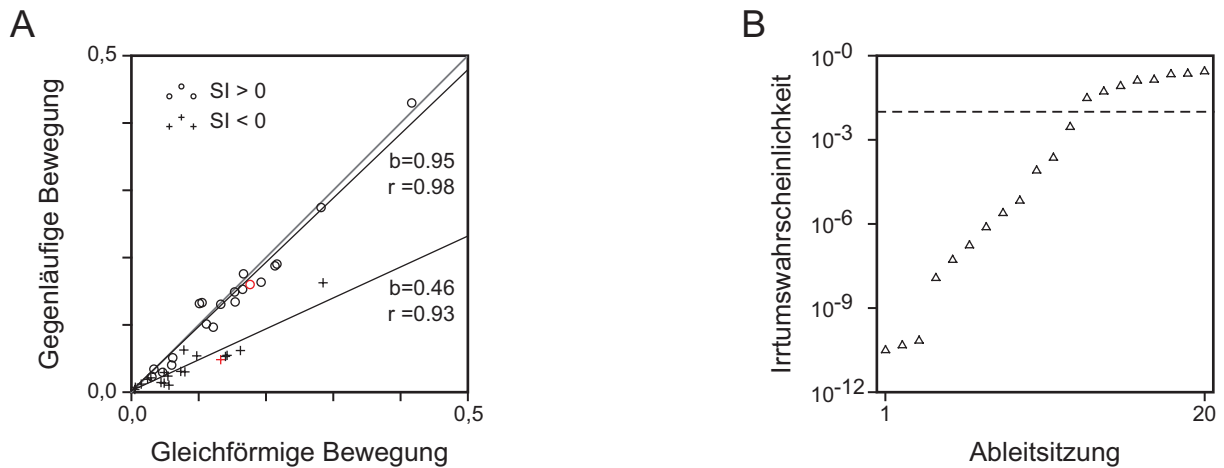


Abb. 3.3: Mittlere Kohärenz der Ensembles innerhalb einzelner Ableitsitzungen bei 27,3 -50,8 Hz. (A) Von jedem Satz gleichzeitig abgeleiteter Aktivitäten wurde ein mittlerer Kohärenzwert der Antworten auf das gleiche Streifenmuster berechnet ($SI > 0$, Kreise) sowie ein mittlerer Wert der Kohärenz, die bei den selben Antworten in Paarungen über die Stimulusgrenze hinweg beobachtet worden war ($SI < 0$, Kreuze). Durch das gleiche Muster stimulierte Zellgruppen zeigen in beiden Stimulationsbedingungen vergleichbare Maße an Kohärenz. Zwischen Antworten auf verschiedene Muster sinkt bei entgegengesetzter Bewegung der Streifen die Kohärenz auf weniger als die Hälfte ab und läßt so die Trennung der Aktivitäten in zwei getrennte Ensembles erkennen. Die Pearson-Koeffizienten kennzeichnen das hohe Maß an Wiederholbarkeit über verschiedene Sitzungen hinweg. (B) Statistische Trennbarkeit der Antwortkohärenz innerhalb und zwischen Ensembles für jede der Ableitsitzungen, dargestellt in einer Rangreihung (siehe Text). Trotz dem im Schnitt von nur 6,67 Zellgruppen Antworten untersucht wurden, war der Effekt der Stimulation auf die Antwortkohärenz in 12 von 20 Ableitsitzungen hoch signifikant.

Antworten auf verschiedene Stimulusbereiche unter gegenläufiger Bewegung um mehr als die Hälfte ($b=0,46$). Dieses Verhalten wiederholte sich bei den 20 Ableitsitzungen zuverlässig, wie die Pearson-Koeffizienten der Werte verschiedener Sitzungen erkennen lassen ($r=0,98$ für $SI > 0$; $r=0,94$ für $SI < 0$). Die Hypothese, daß die Kohärenz der Gamma-Aktivität ein Signal zur dynamischen Bildung und Unterscheidung neuronaler Ensembles sei, wurde für jeden Satz gleichzeitig abgeleiteter Zellgruppen einzeln getestet (Abb. 3.3B). Zu diesem Zweck wurde der Effekt der Stimulation auf Paare des gleichen und Paare verschiedener Bereiche für jede Sitzung separat mittels zweier linearer Regressionen geschätzt. Der Unterschied der beiden Steigungskoeffizienten wurde im Anschluß jeweils durch einen t-Test geprüft (Cohen & Cohen, 1983). Insgesamt antworteten im Durchschnitt jeweils 3,33 Zellgruppen gleichzeitig auf jeden der Stimulusbereiche. Obwohl damit nur relativ kleine Stichproben untersucht wurden, ist der stärkere Effekt der Stimulusbedingung auf die Kohärenz von Paaren verschiedener Bereiche in 12 der 20 Sitzungen hoch signifikant ($p \leq 0,01$).

Die Analyse der Antworten aller 385 Zellgruppen-Paare auf gleichgerichtete Bewegung erbrachte, daß sich mit dem kortikalen Abstand frequenzspezifische Aspekte der

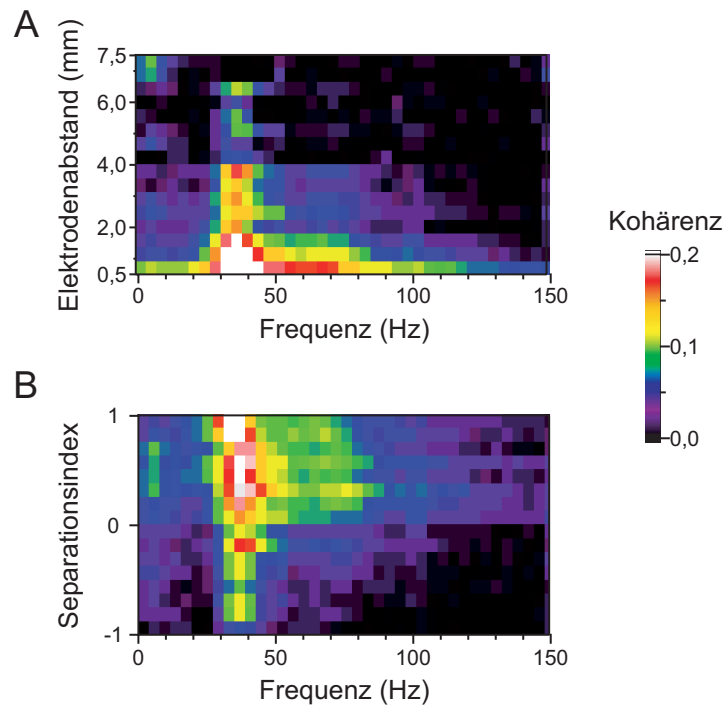


Abb. 3.4: Abhängigkeit der Frequenz der neuronalen Kopplung von kortikalem Abstand und Anordnung der RFs relativ zum Stimulus. Elektrodenabstand (A) und SI (B) wurden gegen Kohärenzspektren aufgetragen, die von Antworten während gleichförmiger Stimulation berechnet worden waren. Die Wertebereiche von Elektrodenabstand und SI wurden in jeweils 16 Intervalle unterteilt, und die Spektren aller Zellgruppenpaare eines Intervalls gemittelt. (A) Das Kohärenzmaximum wurde allgemein bei 27,3-50,8 Hz beobachtet und ging mit anwachsendem kortikalem Abstand zurück. Bei Abständen <2 mm weisen die Antworten zudem eine deutliche Kohärenz im oberen Gamma-Band auf. (B) RFs von Paaren mit solch kleinen Abständen finden sich sowohl mitten im Bereich eines einzelnen Stimulus als auch nahe der Grenze zwischen den Stimuli. Daher wurden in allen Intervallen mit $SI > 0$ Paare mit einer starken Kopplung auch im oberen Gamma-Band beobachtet. Paare mit RFs in verschiedenen Stimulusbereichen wiesen höhere kortikale Abstände auf und eine damit deutlich schwächere Kopplung im oberen Gamma-Band. Im unteren Gamma-Band verringerte sich die Kopplung zunehmend mit dem

neuronalen Kopplung ändern. Um diesen Zusammenhang darzustellen, wurde der Gesamtbereich der Elektrodenabstände (0,5-7,5 mm) in 16 Intervalle untergliedert und die Kohärenzspektren all jener Paare gemittelt, deren Abstand dem gleichen Intervall entsprach (Abb. 3.4A). Bei allen Abständen wurde eine maximale Kohärenz im unteren Gamma-Band beobachtet, die von durchschnittlich 0,22 bei Abständen <1 mm auf 0,15 bei 1-2 mm, auf 0,1 bei 2-4 mm und auf 0,04 bei Abständen >4 mm absank. Bei Abständen von <2 mm wurde außerdem beträchtliche Kohärenz im oberen Gamma-Band gefunden. Diese verringerte sich ebenfalls mit dem kortikalen Abstand, und zwar von 0,15 bei <1 mm auf 0,08 bei 1-2 mm, auf 0,04 bei 2-4 mm und auf $<0,01$ bei Abständen >4 mm. Elektroden mit einem Abstand von <1 mm wiesen eine hohe Kopplung im gesamten Spektrum bis 120 Hz auf. Die Anordnung der RFs relativ zu Stimulusgrenze weist einen anderen Zusammenhang mit den Kopplungsfrequenzen auf als der kortikale Abstand: Wie schon beim Elektrodenabstand wurde der Gesamt-

bereich des SI von -1 bis 1 in 16 Intervalle unterteilt und die Kohärenzspektren gleicher Intervalle gemittelt (Abb. 3.4B). Die Kohärenz im unteren Gamma-Band sank mit sich verringerndem SI von 0,16 bei $SI > 0,875$ auf 0,04 bei $SI < -0,875$. Dahingegen wurden im oberen Gamma-Band bei allen Intervallen mit $SI > 0$ vergleichbar hohe Werte der Kohärenz gefunden. Bei $SI < 0$ verringerte sich die Kohärenz jedoch auch hier mit dem SI, bei $SI < -0,875$ betrug sie 0,01. Die Beobachtung hoher Kohärenzwerte in diesem Frequenzband im gesamten Bereich von $SI > 0$ geht darauf zurück, daß sich Paare mit besonders geringen Abstand in alle entsprechenden Intervalle verteilten. Dabei konnten die beiden RFs eines Paares in entweder nur einem Stimulusbereich zu liegen kommen oder aber beide im Bereich der Stimulusgrenze. Im Gegensatz dazu waren die RFs von Paaren der Intervalle mit $SI < 0$ zunehmend voneinander getrennt, und der damit ansteigende kortikale Abstand der Neurone erklärt das Zurückgehen der Kohärenz mit dem SI.

Der Effekt der Stimulation auf die Antwortkohärenz wurde auch im Zusammenhang mit der Eindeutigkeit untersucht, mit der Paare auf den gleichen oder auf verschiedene Reize antworteten. Dazu wurde die Differenz der Kohärenz in den beiden Stimulusbedingungen (Gleichförmig-Gegenläufig; Δ Kohärenz) innerhalb von 8 Intervallen des SI gleicher Breite separat berechnet (Abb. 3.5). Dabei wurden sechs Frequenzbänder unterschieden (δ : 0-3,9 Hz; θ : 3,9-7,8 Hz; α : 7,8-11,7 Hz; β : 11,7-27,3 Hz; γ_1 : 27,3-50,8 Hz; γ_2 : 50,8-89,8 Hz). Kein bzw. ein nur geringer Effekt des Stimulus auf die Antwortkohärenz wurde bei allen Frequenzbändern unter 27,3 Hz gefunden, bei denen Δ Kohärenz in allen Intervallen unterhalb von 0,01 lag. Im unteren Gamma-Band hingegen führte die Stimulusbedingung bei Intervallen mit $SI < 0$ zu einem Δ Kohärenz von etwa 0,04, was einem Rückgang der Antwortkohärenz unter verschiedenartiger Stimulation auf 31%-50% entspricht. Bei Paaren der Intervalle mit $SI > 0$ jedoch zeigte sich nahezu keine Auswirkung der Stimulusbedingung. Besonders bemerkenswert ist die abrupte Änderung von Δ Kohärenz um $SI=0$. In beiden angrenzenden SI-Intervallen ragten die RFs zu beträchtlichem Ausmaß in jeweils beide Stimulusbereiche hinein; im Schnitt betrug die schwächere der beiden Antworten einer Zellgruppe auf die einzelnen Stimulusbereiche dort 47,8% der stärkeren Antwort. Dennoch verringerte sich die Antwortkohärenz durch die Darbietung verschiedener Reizen im Intervall direkt unterhalb von $SI=0$ signifikant stärker als in allen Intervallen mit $SI > 0$; umgekehrt ist der Effekt im ersten Intervall oberhalb von $SI=0$ signifikant geringer als bei allen Intervallen

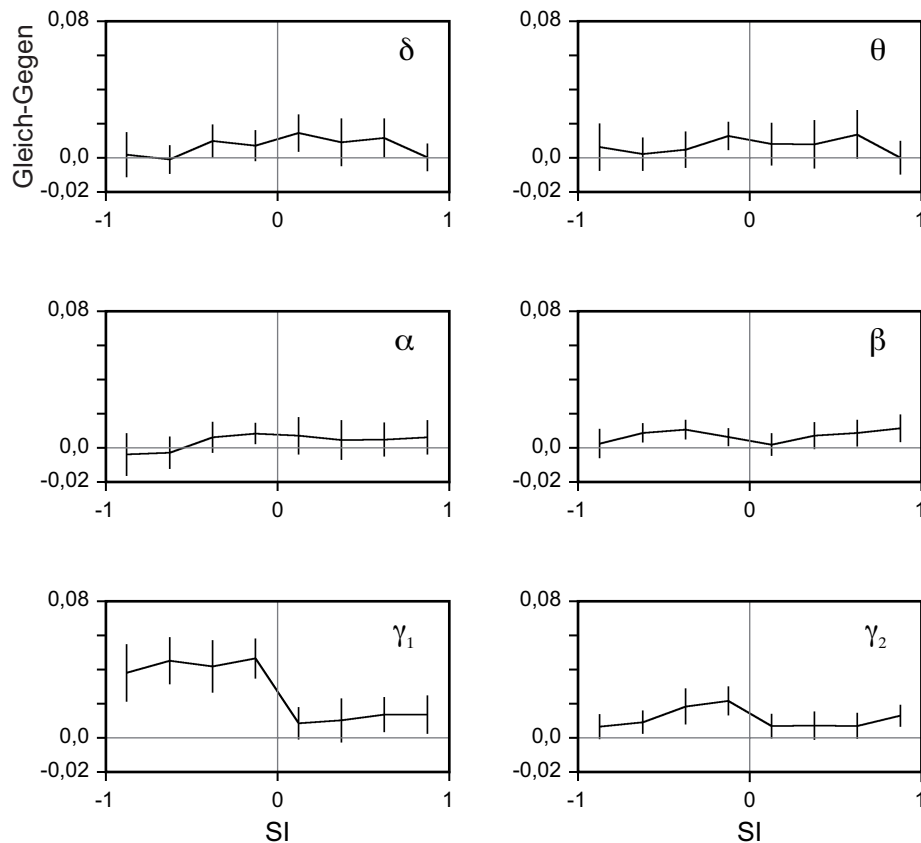


Abb. 3.5: Differenz der Antwortkohärenz bei gleicherförmiger und gegenläufiger Bewegung der Reize (Gleich-Gegen) für sechs Frequenzbänder. Die mittlere Differenz der Kohärenz (± 2 Standardfehler) wurde für jedes von acht Intervallen des SI separat berechnet. Nur bei Paaren verschiedener Bereiche und nur oberhalb von 30 Hz ist durch die gegenläufige Bewegung eine ausgeprägte Verringerung der Antwortkohärenz zu beobachten. Im unteren Gamma-Band verringerte sich diese in allen entsprechenden Intervallen um vergleichbare Beträge, während im oberen Gamma-Band die Stimulation nur die Kohärenz solcher Paare beeinflusste, deren RFs nahe der Stimulusgrenze lagen,

mit $SI < 0$ (t-Test, Bonferoni-korrigiert $p < 10^{-3}$). Weiterhin zeigte sich ein Effekt im oberen Gamma-Band bei Paaren, deren Zellgruppen von verschiedenen Stimulusbereichen stimuliert wurden und deren RFs die Stimulusgrenze deutlich überquerten. In diesem Frequenzband ist der Effekt der Stimulusbedingung deutlich geringer, und nur Paare des ersten Intervalls unterhalb $SI=0$ verringern die Antwortkohärenz signifikant stärker als Paare der ersten drei Intervalle oberhalb $SI=0$ (t-Test, Bonferoni-korrigiert $p < 10^{-3}$).

Zuletzt wurde der Effekt von Δ Kohärenz im Gamma-Band auf Paare gleicher und verschiedener Stimulusbereiche bei verschiedenen Elektrodenabständen verglichen. Der Gesamtbereich der Elektrodenabstände wurde in 6 Intervalle unterteilt, und für Paare mit $SI < 0$ und Paare mit $SI > 0$ wurde separat das mittlere Δ Kohärenz jedes Intervalls berechnet. Bei Paaren, die auf den selben Stimulus antworteten, hatte der Elektrodenabstand weder im unteren, noch im oberen Gamma-Band einen signifikanten Einfluß

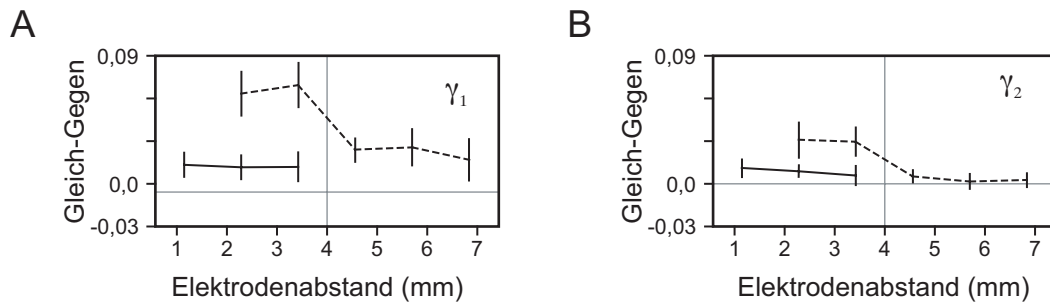


Abb. 3.6: Einfluß des Elektrodenabstandes auf stimulationsbedingte Änderungen der Antwortkohärenz. Unabhängig vom kortikalen Abstand war bei Paaren des gleichen Stimulusbereiches die Differenz der Antwortkohärenz der beiden Stimulationsbedingungen nahe Null (durchgezogene Linien). Bei vergleichbaren Abständen zeigte sich ein deutlicher Effekt der Stimulation auf Paare, welche auf verschiedene Bereiche antworteten (gestrichelte Linien). Durch den allgemeinen Rückgang der Antwortkohärenz reduzierte sich dieser Effekt mit steigendem kortikalen Abstand im unteren Gamma-Band erheblich (A) und im oberen Gamma-Band völlig (B).

auf den Effekt der Stimulation (t -Test, $p < 10^{-3}$). Auf Paare verschiedener Stimulusbereiche wirkte sich die Stimulusbedingung bei Abständen bis zu 4 mm stärker aus als auf Paare, die auf den gleichen Bereich antworteten ($p < 10^{-3}$, mit Ausnahme von γ_2 ; Elektrodenabstand 2,83-4 mm: $p < 5 \cdot 10^{-2}$). Bei Paaren verschiedener Bereiche verringerte sich das Δ Kohärenz zunehmend mit dem kortikalen Abstand. Diese mit höheren Abständen abnehmende Effektstärke ist durch die von vornherein geringe Kohärenz von $< 0,05$ zu erklären, mit der Paare bei Abständen > 4 mm auf gleichförmige Bewegung antworten. In der hier untersuchten Stichprobe lagen keine vom gleichen Bereich stimulierten Paare vor, deren Elektrodenabstand größer war als 4 mm.

3.1.4 Diskussion

Die hier gezeigten Ergebnisse bestätigen frühere Studien eines dynamischen Synchronisationsverhaltens kortikaler Antworten. Unter gleichförmiger Stimulation aller RFs konnte an bis zu allen acht Ableitstellen gleichzeitig ein hohes Maß an Synchronisation der Aktionspotentiale beobachtet werden. Dagegen führte die Stimulation mit verschiedenen Bewegungsrichtungen zu einer selektiven deutlichen Verringerung der Synchronisation jener Ableitstellen, die bevorzugt auf verschiedene Reize antworteten. Eine solche Entkopplung der Antwortmuster ist im Zusammenhang mit der Synchronisationshypothese in einer ganzen Reihe von Untersuchungen berichtet worden (deCharms & Merzenich, 1996; Eckhorn et al., 1988; Engel et al., 1990; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Engel, Kreiter, König & Singer, 1991; Freiwald et al.,

1995; Gray et al., 1989; Kreiter & Singer, 1996; Munk et al., 1996; Neuenschwander & Singer, 1996). Der direkte Nachweis einer dynamischen Bildung und Trennung neuronaler Ensembles gelang jedoch erstmals in der vorliegenden Arbeit.

In vorangegangenen Studien wurde nicht durchgängig explizit dokumentiert, daß die untersuchten Neurone auf nur einen der gezeigten Stimulusbereiche antworteten, also bei Präsentation keines anderen Stimulusbereiches ihre Feuerrate änderten. Dieser Aspekt ist insofern problematisch, als daß bei verminderter Synchronisation von Antworten auf verschiedene Reize davon ausgegangen wurde, daß sich diese Aktivitäten zu diesem Zeitpunkt mit anderen Ensembles synchronisieren. Beim bisherigen Kenntnisstand konnte nicht ausgeschlossen werden, daß Stimulation des einzelnen RFs mit mehreren verschiedenartigen Reizen die allgemeine Fähigkeit eines Neurons vermindert, sich mit anderen Zellen zu synchronisieren. Dies macht eine parallele Beobachtung der Desynchronisation von Antworten auf verschiedene und eine Synchronisation der selben Antworten auf gleiche Reize erforderlich. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit nur Daten von Ableitsitzungen herangezogen, in denen auf jeden Stimulusbereich mehrerer Zellgruppen gleichzeitig antworteten. Tatsächlich bestätigte sich bei Präsentation gegenläufiger Streifenmuster ein oft hohes Maß an Synchronisation von Antworten auf den selben Stimulusbereich, während diese Aktivitäten in Antwortpaaren verschiedener Bereiche zueinander asynchron beobachtet wurden. Die gleichzeitige Präsentation verschiedener Reize führt somit nicht nur zu einer allgemeinen 'Störung' des Synchronisationsprozesses einzelner Zellen, sondern die Reizdarbietung bedingt eine Synchronisation all jener Neurone, die auf den jeweils gleichen Stimulus antworten. Weiterhin konnte somit nachgewiesen werden, daß die Präsentation verschiedener Reize zur einer parallelen Existenz mehrerer, durch Desynchronisation voneinander entkoppelter Ensembles führt. Die hier gezeigten Ergebnisse stützen somit in entscheidender Hinsicht eine Theorie, bei welcher einzelne Reize nicht allein durch die gesteigerte Aktivität einiger hochspezialisierter Neurone repräsentiert werden, sondern durch die gemeinsame Aktivierung ganzer Populationen von Neuronen (Ballard, Hinton & Sejnowski, 1983; Braitenberg, 1978; Gerstein, Bedenbaugh & Aertsen, 1989; Hebb, 1949; Palm, 1990; von der Malsburg, 1986), die ihre Zusammengehörigkeit dynamisch durch Synchronisation ihrer Aktionspotentiale kennzeichnen (Milner, 1974; von der Malsburg, 1981, 1986; von der Malsburg & Schneider, 1986).

Die frühere Forderung, das dynamische Synchronisationsverhalten nur an Zellgruppen mit eindeutig trennbaren RFs zu untersuchen, führt im Experiment zu einem Dilemma:

Mit steigendem Abstand der RFs zueinander steigt im Kortex der Abstand der zugehörigen Neurone. Mit steigendem kortikalen Abstand jedoch sinkt die Wahrscheinlichkeit synchroner Aktionspotentiale (Aiple & Krüger, 1988; Das & Gilbert, 1999; Engel et al., 1990; Frien & Eckhorn, 2000; Gray et al., 1989; Hata et al., 1991; Krüger 1990; Michalski et al., 1983; T'so et al., 1986; T'so & Gilbert, 1988; Schwarz & Bolz 1991), was der Absicht, die Dynamik des Synchronisationsverhaltens zu beobachten, eindeutig entgegenwirkt. Das in diesem Kapitel beschriebene Verfahren macht die oben genannte Einschränkung überflüssig, was jedoch nicht nur das damit verbundene Dilemma löst: Es ist davon auszugehen, daß sich in der Natur der größte Teil von Paaren, zwischen denen sich synchrone Aktivität feststellen ließe, aus nicht eindeutig stimulierten Einheiten zusammensetzt. Hinsichtlich dieses Aspektes liefert das hier vorgestellte Verfahren ein Instrument, welches eine weit adäquatere Beschreibung des neuronalen Synchronisationsverhaltens ermöglicht als bisherige Vorgehensweisen.

Überraschend war die Erkenntnis, daß sich bei Darbietung zweier direkt aneinander angrenzender Reize eine klare Grenze zwischen den kortikalen Repräsentationen abzeichnete. Obwohl viele der Zellgruppen bei Einzelpräsentation der Stimulusbereiche in beträchtlichem Ausmaß auf beide Bereiche antworteten, konnte hinsichtlich der zeitlichen Muster eine eindeutige Zuordnung der Antworten zu den jeweiligen Repräsentationen festgestellt werden. Im Hinblick auf die anatomischen Gegebenheiten im visuellen Kortex ist dies erstaunlich, denn die Projektionen vom Auge in den Kortex verzweigen sich weit: Das Projektionsgebiet einzelner thalamokortikaler Afferenzen kann die Breite einer gesamten Kolumne, manchmal sogar von zwei Kolumnen aufweisen. Die dendritischen Felder von Zellen der afferenten Schichten wiederum dehnen sich über etwa anderthalb Kolumnen aus (Blasdel & Lund, 1983; Freund, Martin, Soltesz, Somogyi & Whitteridge, 1989; Katz, Gilbert & Wiesel, 1989; Lund 1973). Hinzu kommt das einleitend erwähnte dichte Geflecht horizontaler Verbindungen innerhalb des Kortex. Dabei können die Axone pyramidaler Zellen im primärvisuellen Kortex Distanzen von bis zu 6 mm überbrücken (Gilbert & Wiesel, 1979, 1983; Martin & Whitteridge, 1984; Rockland & Lund, 1982, 1983). Die Integrationsbereiche einzelner Zellen überschreiten die Größe ihres RFs also deutlich und sind somit auch im Bereich der Repräsentation der Stimulusgrenze weit ineinander verzweigt.

Die Entstehung der räumlich scharfen Abgrenzung, welche zwischen den Antworten hinsichtlich ihrer zeitlichen Muster zu beobachten ist, kann hier jedoch nicht erklärt

werden. Entscheidend bleibt allerdings die Erkenntnis, daß die theoretische Überlegung einer Superpositionskatastrophe nicht durch überlappende Repräsentationen gelöst zu sein scheint, in welchen die Neurone ihre Zugehörigkeit zum jeweiligen Ensemble durch Synchronisation ihrer Aktionspotentiale kennzeichnen. Vielmehr scheint es, daß hinsichtlich der Synchronisation der Aktivitäten eine schärfere räumliche Grenze der Repräsentationen entsteht, als dies von den Feuerraten her zu erwarten ist.

Frühere Studien berichten von synchronisierten Antworten auf gleichförmige Stimulation, die unter verschiedenartiger Stimulation nahezu völlig asynchron auftraten (z. B. Eckhorn et al., 1988; Engel, König & Singer, 1991; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Engel, Kreiter, König & Singer, 1991; Gray et al., 1989; Kreiter & Singer 1996). In der hier vorgestellten Untersuchung wurden in der Bedingung mit verschiedenen Reizen jedoch eher selten entsprechend flache Kohärenzspektren vorgefunden. Hingegen wurde beobachtet, daß die Kopplung der Antworten beim Vergleich von gleicher und entgegengesetzter Bewegung sich relativ und nicht absolut ändert. Dieser Widerspruch zu früheren Ergebnissen läßt sich durch die deutlich häufiger gemessene oszillatorische Aktivität im Gamma-Bereich (ca. 25-70 Hz) erklären, die in Messungen mit gezielt platzierten Elektroden erhalten wurde, und die eine oft weit höhere Amplitude aufwies als in Experimenten ohne gezielte Platzierung. Bei relativem Rückgang der Kopplung unter Stimulation mit verschiedenen Reizen wurde durch diese vorab wesentlich ausgeprägteren Oszillationen eine Restkohärenz in der vorliegenden Arbeit erkennbar, die in anderen Untersuchungen nicht gefunden werden konnte.

In geringem Maße zeigten in der hier untersuchten Stichprobe auch die Antworten auf gleiche Stimulusbereiche eine leicht verringerte Kopplung, wenn sich die Streifenmuster in entgegengesetzte Richtungen bewegten. Diese Beobachtung könnte darauf zurückzuführen sein, daß bei entgegengesetzter Bewegung in jeweils zwei Bereichen eine Fläche gleichförmiger Stimulation entsteht, die jede nur halb so groß ist wie die Gesamtfläche bei gleichgerichteter Bewegung. Verschiedene Autoren berichten, daß das Maß korrelierter Aktivität positiv mit der Größe des Stimulus korreliert ist (Eckhorn & Frien, 1995; Gray, Engel, König & Singer 1990). Der Rückgang der neuronalen Kopplung unter verschiedenartiger Stimulation ist bei Paaren verschiedener Bereiche jedoch erheblich stärker als bei den Paaren gleicher Bereiche.

3.2 Kortikale Entladungsmuster bei aperiodischer Flimmerstimulation

3.2.1 Einführung

Wahrnehmung ist ein Prozeß der Begegnung zwischen der Umwelt und unseren Sinnen. Die Informationen über die Beschaffenheit unserer Umwelt können sich dabei in den verschiedensten Qualitäten ausdragen. Dieser Vielfalt entsprechend haben sich unsere Sinne zu komplexen Systemen entwickelt, welche die Informationen mittels unterschiedlichster Mechanismen auswerten und zur Orientierung nutzen. Beispielsweise nutzt das visuelle System vieler höherer Wirbeltiere nicht nur die Wellenlänge und die Intensität des reflektierten Lichtes zur Erkennung von Objekten, sondern insbesondere die raum-zeitliche Anordnung der Lichtkontraste. Unter anderem wird diese herangezogen, um eine visuellen Szene in ihre distinkten Objekte zu segmentieren. Das Problem der Wahrnehmungsorganisation und die damit in Verbindung stehende Gestaltpsychologie wurden eingangs erläutert (Kap. 1.2).

Die Untersuchung von Mechanismen, welche die rein zeitlichen Informationen visueller Reize verarbeiten, kann in der jüngeren Zeit einen besonderen Zuwachs an Interesse verzeichnen. Die Gleichzeitigkeit des Erscheinens oder Verschwindens mehrerer Lichtreize kann als Hinweis darauf gesehen werden, daß diese Reize mit erhöhter Wahrscheinlichkeit Elemente des selben Objektes sind. Erscheint eine längliche Kontur mit geringem zeitlichen Abstand vor den sie umgebenden Strukturen, so wird diese Kontur vor ihrem Hintergrund deutlich wahrnehmbar. Differenzen von wenigen Millisekunden sind dabei ausreichend (Beaudot, 2002; Bex, Simmers & Dakin, 1990; Ziebell & Nothdurft, 1999).

Wie aus einer Vielzahl von Arbeiten mehrerer Jahrzehnte bekannt ist, werden abrupte Helligkeitswechsel vom afferenten visuellen System durch phasengekoppelte Aktivität beantwortet (zur Übersicht siehe van de Grind et al., 1973). Bewegt sich beispielsweise das Bild eines Objektes über die Retina, so werden entsprechende Rezeptoren von der Kante dieses Bildes stets synchron erregt. Es ist anzunehmen, daß die hervorgerufenen phasengekoppelten Antworten dann ebenfalls synchron auftreten. In diesem Zusammenhang wurde diskutiert, daß synchrone Helligkeitswechsel der retinalen Erregung aufgrund der hervorgerufenen synchronen Antworten

zusammengehörenden Bildelementen zugeordnet werden müßten. Der Synchronisationshypothese liegt die Annahme zugrunde, daß die Synchronisation von Aktionspotentialen ein Bindesignal zusammengehörender neuronaler Aktivitäten darstellt (siehe erneut Kap. 1.2). Antworten auf asynchrone Helligkeitswechsel treten entsprechend asynchron zueinander auf und würden in diesem Sinne verschiedenen Objekten zugeordnet. Tatsächlich konnte mehrfach gezeigt werden, daß durch synchrones Flimmern der Elemente eines Objektes eine Figur-Hintergrund-Trennung herbeigeführt werden kann, wenn diese Elemente asynchron zum Bildhintergrund flimmern. Auch hier genügen Phasendifferenzen von 10-12 ms (Fahle, 1993; Leonards, Singer & Fahle, 1996; Usher & Donnelly, 1998). Untersuchungen, in denen die phasengekoppelte Aktivität anders als durch Flimmerreize hervorgerufen wurde, kommen zu ähnlichen Ergebnissen (Alais, Blake & Lee, 1998; Kandil & Fahle, 2001; Lee & Blake, 1999). Einige Autoren berichten, daß die Bindung von Bildelementen durch das Flimmern der Reize nicht beeinflußt werden konnte (Fahle & Koch, 1995; Kiper, Gegenfurtner & Movshon, 1996). Spätere Arbeiten jedoch verdeutlichen neben der Flimmerfrequenz eine Abhängigkeit des beschriebenen Effektes von mehreren Parametern wie dem Abstand der Elemente zueinander (Forte, Hogben & Ross, 1999), der relativen Modulationstiefe des Flimmerns (Leonards & Singer, 1998), der Dauer der Stimulusdarbietung (Beaudot, 2002) sowie zusätzlichen Orientierungseigenschaften der Elemente (Lee & Blake, 2001; Leonards et al., 1996). Es ist zu vermuten, daß die unterschiedlichen Resultate durch diese Interaktionen erklärt werden können.

Allerdings verwendeten viele der oben genannten psychophysischen und physiologischen Studien einzelne Lichtblitze oder periodische Flimmerreize. Die visuelle Stimulation der natürlichen Umgebung beinhaltet jedoch eine anhaltende zeitliche Information und tritt dabei höchst selten periodisch auf. Es ist nicht auszuschließen, daß die neuronale Phasenkopplung bei aperiodischer Flimmerstimulation viel schwächer als erforderlich ausfällt, beispielsweise weil die Antworten anders als bei einzelnen Lichtblitzen adaptieren oder weil gegenüber periodischer Stimulation eventuell keine Resonanzeigenschaften kortikaler Antworten angesprochen werden.

Wenn synchrone Helligkeitsänderungen unter natürlichen Bedingungen die Wahrnehmungsorganisation unterstützen, weil diese eine als Bindesignal fungierende Synchronisation der Aktionspotentiale hervorrufen, so muß sich auch unter aperiodischer Anregung eine ausreichende neuronale Phasengekopplung zeigen lassen. Dieser Fragestellung widmet sich das vorliegende Kapitel.

3.2.2 Methoden

Die Daten der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen wurden in den selben Experimenten gewonnen, anhand welcher bereits das Synchronisationsverhalten von Ensembles untersucht wurde. Detaillierte Beschreibungen allgemeiner Methoden der Arbeit zur Tierpräparation, der visuellen Stimulation sowie der Datenaufnahme finden sich entsprechend in Kap. 2. Von den Aufnahmen wurden die Antworten analysiert, welche die Zellgruppen in dem Abschnitt von 4800 - 6700 ms abgegeben hatten (siehe Abb. 2.5). Dies entsprach dem Datenfenster 200 ms nach Einsetzen der flimmenden Bewegung.

3.2.2.1 Visuelle Stimulation mit Flimmerreizen

Vor dem schwarzen Hintergrund des Computerbildschirmes wurden zwei angrenzende sinusoidale Streifenmuster von je $6^\circ \times 7^\circ$ des Sehfeldes dargeboten. Jeder Stimulusbereich bedeckte etwa die Hälfte der ermittelten RFs (siehe Abb. 2.4). Die Orientierung, die Ortsfrequenz und der Kontrast der Streifen sowie die Geschwindigkeit und die Richtung ihrer Seitwärtsbewegung war in beiden Bereichen identisch. Zur Flimmerstimulation wurde ein 100% An-Aus-Kontrast eingesetzt. In vier der Stimulationsbedingungen flimmerten die beiden Stimulusbereiche synchron und dabei periodisch mit entweder 16 Hz, 20 Hz, 26,7 Hz oder 40 Hz. In zwei weiteren Bedingungen flimmerten die Bereiche entweder synchron oder asynchron, wobei ein aperiodischer Flimmerreiz eingesetzt wurde. Bei diesem wechselte der Stimulus in zufälliger Reihenfolge nach entweder zwei, drei, vier oder fünf Bildwiederholungen des Bildschirmes von 'An' zu 'Aus' oder umgekehrt. Zu 6,7% wechselte der Zustand nach fünf, zu 13,3% nach vier, zu 26,7% nach drei und zu 53,3% nach zwei Wiederholungen. Aufgrund der 160 Hz-Bildwiederholrate setzte sich der aperiodische Reiz aus entsprechend 16 Hz-, 20 Hz-, 26,7 Hz- und 40 Hz-Komponenten zusammen, und es ergab sich eine mittlere Frequenz von 29,3 Perioden/s. Aufgrund der zufälligen Anordnung der Komponenten und ihrer Häufigkeitsverteilung innerhalb der Sequenz wurde die Anordnung als quasi-poissonverteilt bezeichnet. Jede Stimulusbedingung wurde während einer Ableitsitzung 20 mal wiederholt, dabei wurde das "Block-Random"-Verfahren angewandt (siehe Abs. 2.3.2.1). Die Zufallssequenz der Kontrastwechsel wurde vor der ersten Präsentation generiert und in den 19 folgenden Darbietungen

identisch wiederholt. Bei synchronem Flimmern war die Zufallssequenz beider Stimulusbereiche identisch, bei asynchronem Flimmern wurden zwei unabhängige Sequenzen für die beiden Stimulusbereiche verwendet.

3.2.2.2 Berechnung von flimmergetriggerten Spike-Histogrammen (FTSHs)

Zur Bestimmung der phasengekoppelten Aktivität wurden Kreuzkorrelogramme zwischen den Antworten der Zellgruppen und den Flimmertriggern berechnet. Der Flimmertrigger ist ein Signal des Stimulationsrechners, welches immer dann abgegeben wurde, wenn der Stimulus von 'Aus' zu 'An' wechselte. Dieser Spezialfall der Kreuzkorrelation ist mathematisch identisch mit dem Verfahren, mit welchem beispielsweise evozierte Potentiale eines Electroencephalogrammes berechnet werden. Bei diesem Verfahren werden diejenigen Abschnitte des Signals gemittelt, welche in fixer zeitlicher Relation zu einem bestimmten Ereignis aufgenommen wurden. Im Fall des Flimmertriggers als solches Ereignis entstand das FTSH entsprechend aus der Summe aller Signalabschnitte, welche von 127 ms vor bis 127 ms nach entsprechenden Helligkeitswechseln erhalten wurden. Beispiele solcher FTSHs sind in Abb. 3.9 zu sehen. Die Null auf der Abszisse kennzeichnet dabei den Moment des Helligkeitswechsels von 'Aus' zu 'An'; auf der Ordinate ist die pro Trigger aufgetretene Anzahl von Spikes abgetragen. Die FTSHs zeigen in den meisten Fällen eine deutliche Modulationen zwischen 0 ms und 127 ms, welche die Kopplung der Antwort an den Flimmerreiz anzeigt.

3.2.3 Ergebnisse

Die hier beschriebenen Ergebnisse stammen aus den Messungen an drei Katzen bei unterschiedlichen Einstichtiefen der Elektroden. In den entsprechenden 36 Ableitsitzungen wurden von insgesamt 221 Zellgruppen Daten erhalten.

3.2.3.1 Phasenkopplung an verschiedene Frequenzkomponenten aperiodischer Flimmerstimulation

Berechnet man die FTSHs selektiv anhand jener Trigger, welche innerhalb einer aperiodischen Flimmersequenz nur die schnellen oder aber nur die langsamen Helligkeitswechsel anzeigen, so entstehen unterschiedliche Modulationen in den

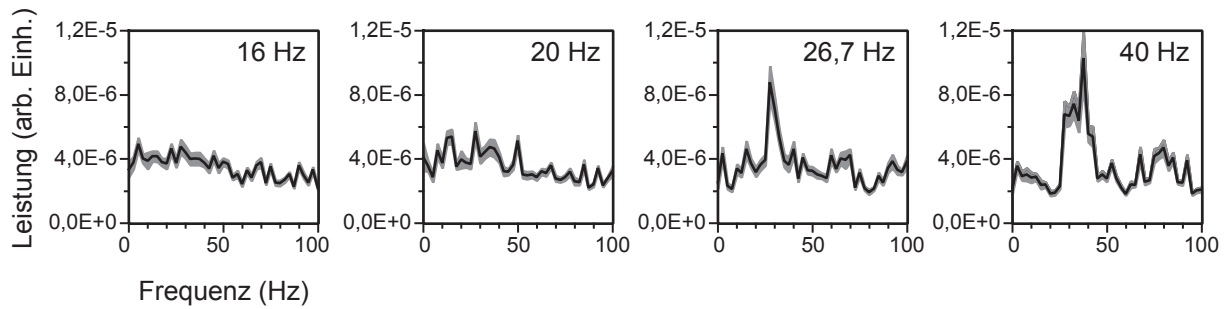


Abb. 3.7: Leistungsspektren von FTSHs, welche selektiv nur anhand von Triggern berechnet wurden, denen entweder eine 16 Hz-, 20 Hz- 26,7 Hz- oder 40 Hz-'An'-Komponente folgte. Gemittelte Spektren von 221 Zellgruppen. Der grau hinterlegte Graph zeigt den Bereich von ± 2 Standardfehlern. Wie die Spitzenwerte der Spektren zeigen, werden die 26,7 Hz- und die 40 Hz-Komponenten durch phasengekoppelte Modulationen mit der Anregungsfrequenz beantwortet. Auf die Stimulation mit einer 16 Hz- bzw. einer 20 Hz-Komponente wurde eine Antwort mit der entsprechenden Frequenz nicht beobachtet.

FTSHs. Es wird erkennbar, daß die Zellgruppen auf die unterschiedlichen Frequenzkomponenten des Reizes mit der jeweils entsprechenden Frequenz antworten und ihre Aktivität somit eine Phasenkopplung auch an die aperiodische Stimulation aufweist. Um dies zu verdeutlichen, wurden die FTSHs der 221 gemessenen Zellgruppen einmal nur anhand derjenigen Trigger berechnet, auf welche hin der Stimulus für 31,25 ms 'An' war, denen also eine 16 Hz-'An'-Komponente folgte. Die entstandenen FTSHs wurden so normiert, daß die Korrelationswerte Pearson-Koeffizienten entsprachen. Von dem FTSH jeder Stimulationswiederholung wurde ein Leistungsspektrum errechnet, und die Spektren aller Wiederholungen aller Zellgruppen wurden gemittelt (Abb. 3.7). Analog wurden FTSHs und gemittelte Spektren anhand der Trigger berechnet, die eine 20 Hz-'An'-Komponente anzeigten, sowie entsprechend anhand der Trigger, die eine 26,7 Hz- oder eine 40 Hz- Komponente kennzeichneten. Die Spektren von FTSHs, die anhand der 26,7- bzw. 40- Hz-Sequenzen berechnet wurden, zeigen bei der Anregungsfrequenz das jeweilige Leistungsmaximum. Daran lassen sich zweierlei Dinge erkennen: Zum einen kann dieses Resultat nur entstehen, weil die Zellgruppen trotz des aperiodischen Stimulationsverlaufes auf die einzelnen 'An'-Phasen mit der jeweils entsprechenden Anregungsfrequenz antworten. Zum anderen kann die stimulusabhängige Maximalleistung in den Spektren als Beleg dafür gelten, daß die Modulationen der FTSHs durch die phasengekoppelten Antworten bedingt sind. In den Spektren der FTSHs der beiden langsamen Flimmerkomponenten wurde allerdings keine gesteigerte Leistung bei der Anregungsfrequenz beobachtet.

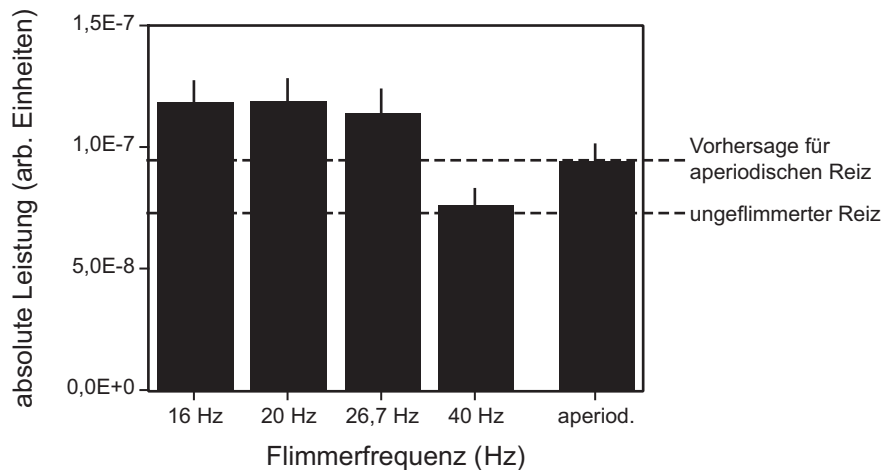


Abb. 3.8: Leistung der flimmerevozierten Antwort unter periodischer Anregung mit vier verschiedenen Frequenzen (links) sowie unter aperiodischer Anregung (rechts). Dargestellt ist die absolute Leistung, die zwischen 10 -100 Hz in den normierten PSTHs von 221 Zellgruppen ermittelt wurde. Mittelwerte \pm 1 SEM. Die aperiodischen Reizsequenzen waren aus einer zufälligen Abfolge von Elementen der vier periodischen Frequenzen zusammengesetzt. Aus den unter periodischer Stimulation erhaltenen Leistungen jeder Zellgruppe wurde die Leistung für den aperiodischen Reiz vorhergesagt (obere gestrichelte Linie). Diese entspricht genau der unter aperiodischer Stimulation gemessenen Leistung. Ebenso angedeutet ist die mittlere Leistung, die in den PSTHs bei ungeflimmerter Darbietung des bewegten Streifenmuster gemessen wurde (untere gestrichelte Linie).

3.2.3.2 Vergleich der stimulusgekoppelten Leistung unter periodischer und aperiodischer Anregung

Der Vergleich der Kopplungsstärke bei periodischer und aperiodischer Flimmerstimulation wurde aus den Peri-Stimulus-Time-Histogrammen (PSTHs) der Antworten der 221 gemessenen Zellgruppen ermittelt. Ein PSTH zeigt entlang der Zeitachse für jeden Kanal die Summe an Aktionspotentialen an, welche über verschiedene Wiederholungen hinweg innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls erhalten wurden. Hier erhaltene PSTHs wurden auf die Anzahl der eingehenden Spikes normiert und anschließend von ihnen Leistungsspektren berechnet. Als Maß für die Kopplungsstärke wurde die Summe der dort zwischen 10 Hz und 100 Hz aufgetretenen Leistung betrachtet.

Das Maß der Phasenkopplung, zu der sich kortikale Neurone durch Flimmerreize anregen lassen, hängt unter anderem von der Frequenz der Stimulation ab. Dabei zeigt das visuelle System die Eigenschaft eines Tiefpaßfilters (Hermann, 2001; Kimura, 1980; Rager & Singer, 1998). Dieses Verhalten konnte auch in den PSTHs der hier erhaltenen Antworten auf periodische Flimmerstimulation festgestellt werden (Abb. 3.8). Je höher die Stimulationsfrequenz, desto geringer das Maß der Kopplung. Bei Anregung mit 40 Hz ist die Leistung in den PSTHs nur noch geringfügig höher als die von Ant-

worten auf ungeflimmerte Bewegung der Streifenmuster, welche in gleicher Weise berechnet wurde.

Die aperiodischen Flimmersequenzen setzten sich, wie bereits beschrieben, aus Frequenzkomponenten von 16 Hz, 20 Hz, 26,7 Hz und 40 Hz zusammen. Diese Komponenten traten innerhalb einer Sequenz mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Die Kopplungsstärke, welche unter periodischer Anregung mit diesen vier Frequenzen gemessen wurde, ging daher mit entsprechender Gewichtung in die Vorhersage der Kopplungsstärke bei aperiodischer Anregung ein:

$$P_{\text{aperiod}} = \frac{1}{100}(6,7 \cdot P_{16\text{Hz}} + 13,3 \cdot P_{20\text{Hz}} + 26,7 \cdot P_{26,7\text{Hz}} + 53,3 P_{40\text{Hz}}). \quad (3.4)$$

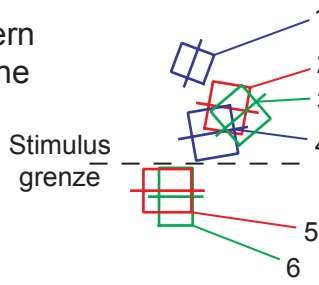
Dabei bezeichnet P_x die Kopplungsstärke, welche unter Anregung mit entsprechender Frequenz X erhalten wurde. Der Mittelwert der Kopplungsstärke, welche für jede Zellgruppe unter aperiodischer Anregung vorhergesagt wurde, entspricht mit $9,38 \cdot 10^{-8}$ arbiträren Einheiten nahezu genau der unter aperiodischem Flimmern gemessenen Leistung, welche im Mittel $9,34 \cdot 10^{-8}$ beträgt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit für eine Verschiedenheit dieser Mittelwerte beträgt im zweiseitigen t-Test 15,8%.

3.2.3.3 Stimulusgekoppelte Antworten bei synchroner und asynchroner Anregung

Durch synchrones Flimmern läßt sich bei den stimulierten Zellgruppen eine Synchronisation der Antworten hervorrufen, und durch asynchrones Flimmern lassen sich diese Zellgruppen in verschiedene in sich synchron, jedoch zueinander asynchron antwortende Ensembles separieren. Dies wurde nicht, wie sonst üblich, anhand von Kreuzkorrelogrammen der Zellantworten nachgewiesen, da diese auch von der nicht-phasengekoppelten Synchronisation beeinflusst werden. Der Nachweis phasengekoppelter Antworten auf synchrone und asynchrone Stimulation wurde durch Berechnung von FTSHs erbracht. Diese wurden zum einen anhand des Triggersignals desjenigen Stimulusbereiches berechnet, in dem der größere Teil des RF der Zellgruppe lag (also des hauptsächlich stimulierenden Bereiches). Bei asynchroner Stimulation wurde zum anderen ein zweites FTSH berechnet, bei welchem das Triggersignal des dazu benachbarten Stimulusbereiches verwendet wurde. Abb. 3.9 zeigt die FTSHs von sechs Zellgruppen einer Ableitsitzung. Die RFs der ersten vier Zellgruppen lagen im

Synchrones Flimmern
der Stimulusbereiche

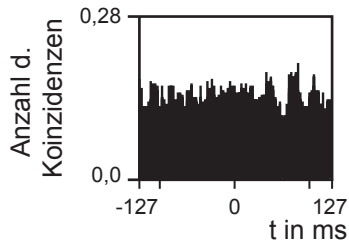
Asynchrones Flimmern
der Stimulusbereiche



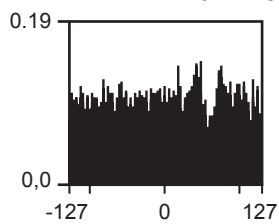
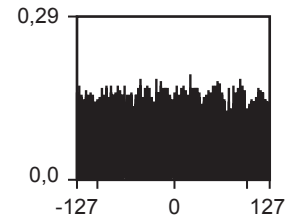
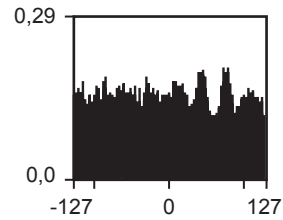
FSTH berechnet mit dem Trigger des:

oberen
Stimulusbereiches

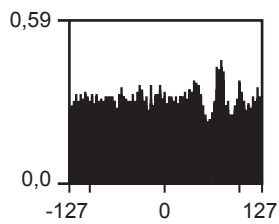
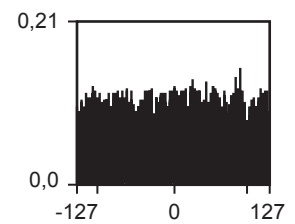
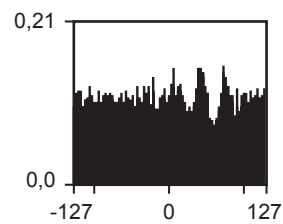
unteren
Stimulusbereiches



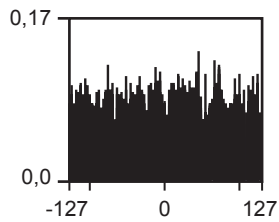
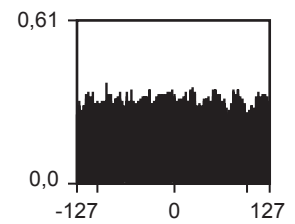
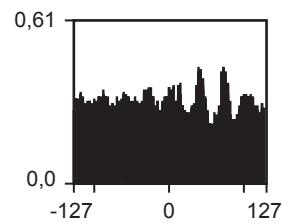
MUA 1



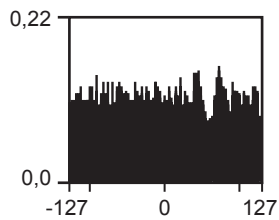
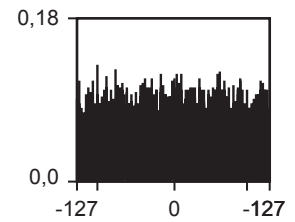
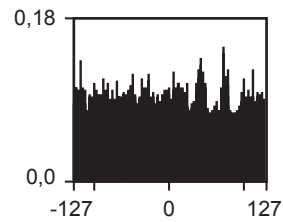
MUA 2



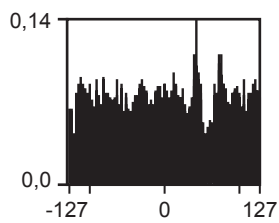
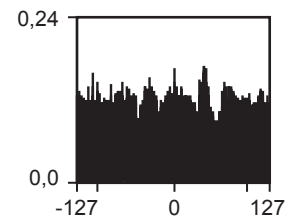
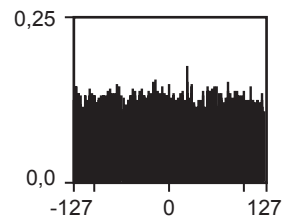
MUA 3



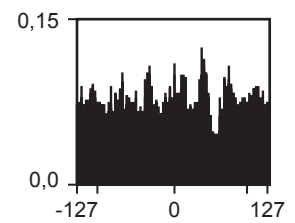
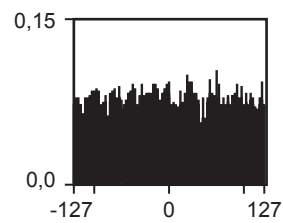
MUA 4



MUA 5



MUA 6



g2o20101

g2o20103

Abb. 3.9: FTSHs der Aktivität von sechs gleichzeitig abgeleiteten Zellgruppen (MUA 1-6) unter Stimulation mit zwei aperiodisch flimmernden Streifenmustern. Auf der Abszisse jedes Graphen ist die Zeit von 127 ms vor bis 127 ms nach einem Helligkeitswechsel von 'Aus' zu 'An' des Stimulus abgetragen. Die Ordinate kennzeichnet die pro solchem Wechsel aufgetretene Anzahl an Spikes. Im oberen Bereich der Abbildung ist die Lage der entsprechenden RFs dargestellt, dabei kennzeichnet die gestrichelte Linie die Grenze zwischen den beiden Stimulusbereichen. Unter synchronem Flimmern zeigen sich die FTSHs aller Zellgruppen im Bereich zwischen 0-127 ms moduliert (linke Spalte). Bei asynchronem Flimmern unterscheiden sich die Triggersignale, welche das Flimmern der beiden Stimulusbereiche dokumentieren. Entsprechend der Lage der RFs koppeln die Antworten von MUA 1-4 nur das Triggersignal des oberen Stimulusbereiches (mittlere Spalte). An das Triggersignal des unteren Bereiches sind nur die Antworten der MUAs 5 und 6 gekoppelt (rechte Spalte).

oberen Stimulusbereich, die der beiden anderen im Bereich des unteren Stimulus. Bei synchronem Flimmern sind die Triggersignale der beiden Stimulusbereiche identisch; entsprechend lassen die FTSHs aller Zellgruppen Modulationen zwischen 0 ms und 127 ms erkennen. Bei asynchronem Flimmern unterscheiden sich die beiden Triggersignale. Die Histogramme der ersten vier Zellgruppen sind nur bei Berechnung mit dem Trigger des oberen Stimulusbereiches moduliert, nicht aber bei Berechnung mit dem Trigger des unteren Bereiches. Umgekehrt zeigen die Histogramme der Zellgruppen 5 und 6 nur bei Berechnung mit dem Trigger des unteren Bereiches Modulationen. Die FTSHs sind also nur dann moduliert, wenn das zur Berechnung herangezogene Triggersignal mit dem Flimmern des stimulierenden Bereiches kohärent ist.

Die Phasenkopplung an die beiden Stimulusbereiche wurde an der gesamten Stichprobe der 221 gemessenen Zellgruppen verglichen. Auch hier wurden die FTSHs einmal anhand des Triggers des stimulierenden Bereiches errechnet und ein weiteres mal anhand des dazu benachbarten Bereiches. Die Werte der FTSHs wurden zu Pearson-Koeffizienten normiert. Von den normierten FTSHs wurden Leistungsspektren berechnet und als Maß der Kopplung die Summe der zwischen 10 Hz und 100 Hz aufgetretenen Leistung ermittelt. Die gemittelte Differenz der Kopplung unter synchroner und asynchroner Stimulation wurde in Abhängigkeit von der Lage des jeweiligen RF in Abb. 3.10 dargestellt. Die Lage des RF relativ zur Grenze zwischen den Stimulusbereichen wurde mittels des in Abs. 3.1.2.3 beschriebenen Separationsindex (SI) bestimmt. Die Feuerrate der zu behandelnden Zellgruppe galt dabei für die Werte bei der in entsprechender Formel erfragten Zellgruppen.

An den stimulierenden Bereich war die neuronale Antwort unter synchronem und asynchronem Flimmern vergleichbar gut gekoppelt: Die Differenz, mit welcher die entsprechenden FTSHs in den beiden Stimulationsbedingungen moduliert sind, ist nur

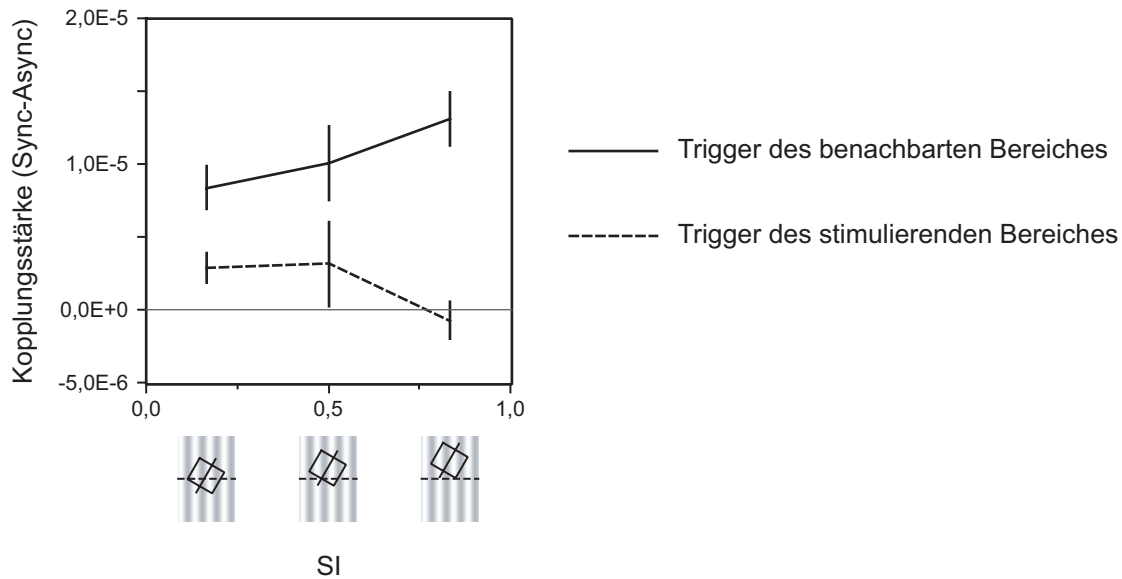


Abb. 3.10: Gemittelte Leistung der FTSHs von 221 Zellgruppen (± 1 SEM). Auf der X-Achse sind die Werte des in Abs. 3.1.2.3 beschriebenen Separationsindex abgetragen, auf der Y-Achse die Differenz der Leistung, die in den FTSHs zwischen synchronem und asynchronem Flimmern gemessen wurde. Die Kopplung der Antworten an das Flimmern desjenigen Stimulusbereiches, in dem das RF der Zellgruppe lag, läßt in den beiden Stimulationsbedingungen nur wenig Unterschied erkennen (gestrichelte Linie). An den Trigger des nicht-stimulierenden Bereiches sind die Zellantworten bei synchronem Flimmern deutlich stärker gekoppelt als bei asynchronem (durchgezogene Linie; bei synchronem Flimmern sind die Triggersequenzen beider Stimulusbereiche identisch). Der Effekt wird umso deutlicher, je weiter das RF von der Grenze zwischen den Bereichen entfernt liegt.

geringfügig von Null verschieden. An den Stimulusbereich, in dem das RF nicht lag, ist die Aktivität der Zellgruppe bei asynchronem Flimmern deutlich weniger gekoppelt als bei synchronem. Dies läßt die entsprechend große Differenz erkennen, welche die Modulationswerte der FTSHs in den beiden Stimulationsbedingungen aufweisen.

Die unterschiedlich starke Kopplung bei synchronem und asynchronem Flimmern zeigt eine Abhängigkeit von der Lage des rezeptiven Feldes relativ zur Grenze zwischen den Stimulusbereichen: Liegt das rezeptive Feld eindeutig in einem der Bereiche (SI \Rightarrow 1), ist auch das Kopplungsverhalten eindeutig. Die Kopplung an den stimulierenden Bereich ist bei synchroner und asynchroner Stimulation fast identisch, die Kopplung an den benachbarten Bereich weist zwischen diesen beiden Stimulusbedingungen die höchste Differenz der Messung auf. Je näher das RF an die Stimulusgrenze rückt (SI \Rightarrow 0), desto weniger unterscheidet sich das Kopplungsverhalten an den stimulierenden und an den benachbarten Bereich.

Der Einfluß, den die Berechnung mit dem stimulierenden oder benachbarten Trigger auf die Differenz der Kopplung bei synchroner und asynchroner Stimulation hat, wurde mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen getestet. Der SI wurde dabei in drei gleich breite Intervalle zwischen 0 und 1 unterteilt. Der Einfluß des

Triggers ist höchst signifikant ($F(1, 204) = 45,29; p < 10^{-9}$). Der Einfluß des SI allein ist nicht signifikant ($F(2, 816) = 0,49; p = 0,953$), wohl aber die Interaktion zwischen Trigger und SI ($F(2, 816) = 4,69; p = 0,010$).

3.2.4 Diskussion

3.2.4.1 FTSHs als Methode: Die Bestimmung phasengekoppelter Aktivität

Vermutlich einer der Gründe, warum in früheren Untersuchungen stets periodische Reize zur Flimmerstimulation eingesetzt wurden, ist die genauere Kontrollierbarkeit der Antworten bei der Datenanalyse. Werden zur Flimmerstimulation aperiodische Reize verwendet, kann die Kopplung der neuronalen Aktivität an den Reizverlauf beispielsweise nicht wie üblich durch Korrelogramme der Zellantworten dargestellt werden. Die am Zentralgipfel des Kreuzkorrelogrammes (d.h. dessen lokalem Maximum um $\tau = 0$) ablesbare Synchronisation der neuronalen Aktivität ist kein zuverlässiger Indikator: Diese Synchronisation ist in der Regel nicht nur durch kohärente phasengekoppelte Signalanteile bedingt, sondern auch durch die intrinsischen Prozesse der neuronalen Verarbeitung. Dies gilt auch für die sogenannten 'Shift-Prädiktoren' der Korrelogramme (siehe Kap. 3.3). Die lokalen Maxima seitlich des Zentralgipfels ('Seitengipfel'), welche eine oszillatorische Phasenkopplung der Antwort anzeigen und die auch in Autokorrelogrammen zu sehen sind, entstehen nur durch die periodisch modulierten Signalkomponenten. Alternativ dazu wurden daher Kreuzkorrelogramme zwischen den Antworten der Zellgruppen und den Flimmertriggern berechnet. Diese Art der Berechnung ist insbesondere vorteilhaft, weil sie eine Ermittlung der Kopplung an einen bestimmten Trigger ermöglicht. In der vorliegenden Untersuchung wurde dies genutzt, um die Kopplung der Antworten an die verschiedenen Frequenzkomponenten des Reizes zu bestimmen. Desweiteren konnte so die Kopplung an das Triggersignal des stimulierenden Reizes und die des benachbarten Reizes unterschieden werden.

Die Modulation der Spikewahrscheinlichkeit ist in den FTSHs nur im Bereich von ca. 0 - 100 ms nach dem Trigger zu sehen. Dies ist darauf zurückzuführen, daß bei der Erstellung der Histogramme die Antworten auf unterschiedlichste Frequenzabfolgen des Reizes überlagert werden. Daß diese Modulationen dennoch auf die stimulusge-

koppelten Antworten der Zellgruppen zurückgehen, verdeutlicht das reizabhängige Verhalten der FTSHs: Zum einen konnte nachgewiesen werden, daß die Antworten der Zellgruppen auf die 40 Hz- und die 26,7 Hz-Flimmerkomponenten dieselben Frequenzen aufweisen wie der visuelle Reiz. Zum anderen ist bei asynchroner Stimulation die Modulation in den FTSHs viel größer, wenn die FTSHs mit dem Trigger des Reizes berechnet werden, in dem das RF der Zellgruppe lag, als wenn das Triggersignal des benachbarten Reizes verwendet wird.

Allerdings kann bei aperiodischer Stimulation nicht wirklich die Leistung der neuronalen Koppelung aus den FTSHs bestimmt werden, weil die Antwortmodulationen verschiedener Frequenzen überlagert werden und sich somit teilweise auslöschen. Wo die Berechnung einer derartigen Leistung erforderlich war, wurden PSTHs der Antworten errechnet, um dann von diesen Leistungsspektren zu erstellen.

3.2.4.2 Phasenkopplung an verschiedene Frequenzkomponenten aperiodischer Flimmerstimulation

Die erste inhaltliche an die Daten gestellte Frage war jene, ob überhaupt eine Kopplung neuronaler Aktivität an eine aperiodische Stimulation stattfindet. Es wäre durchaus denkbar, daß eine anhaltende Kopplung nur dann möglich ist, wenn diese oszillatorische Eigenschaften aufweist. Wie seit langem bekannt, neigen kortikale Neurone zu oszillatorischer Aktivität (z.B. Adrian & Matthews, 1934). Wenn zur intermittierenden Stimulation in früheren Studien nicht einzelne Lichtblitze verwendet wurden, dann waren dies periodisch flimmernde Reize unterschiedlicher Frequenz. Es ist nicht auszuschließen, daß eine anhaltende Antwort auf eine derartige Anregung nur deshalb möglich war, weil diese Anregung genau der Tendenz zu oszillatorischer Aktivität entsprach. Während derartige Reize eine konstante Periode aufweisen, ändert sich bei natürlichen Reizen die Dauer zwischen zwei Helligkeitswechseln permanent. Ob kortikale Neurone an diese permanenten Frequenzwechsel in ausreichendem Maße adaptieren können, um die zeitlich Struktur visueller Reize zu verarbeiten, ist daher nicht selbstverständlich.

Die von separaten Triggern berechneten FTSHs zeigen, daß die Antworten auf aperiodische Stimulation eine deutliche Kopplung sowohl an die 40 Hz- als auch an die 26,7 Hz-Komponente der Flimmerstimulation aufweisen. In nur etwa einem Viertel aller Fälle erfolgen direkt nacheinander eine 40 Hz An- und eine 40 Hz Aus-Komponente der Stimulation, und in nur ca. 7% aller Fälle treten zwei vollständige 40 Hz-An-Aus-

Zyklen direkt nacheinander auf. Dies entspricht bei einer mittleren Flimmerfrequenz von 29,3 Hz einem Auftreten von etwa 3,7 mal während des 1,9 s langen Analysezeitfensters, wohingegen der einfache 40 Hz-An-Trigger fast 30 mal während dieses Zeitraumes auftrat. Für die 26,7 Hz-Flimmerkomponenten ist das entsprechende Auftreten gar nur halb so häufig. Die Wahrscheinlichkeit, daß die in den FTSHs beobachtete Phasenkopplung deswegen zustandekommt, weil die aperiodischen Stimulussequenzen zufallsbedingt auch oszillatorische Phasen enthalten, ist also vernachlässigbar. Daher wird angenommen, daß die Zellgruppen nicht nur bei periodischer Stimulation dazu in der Lage sind, dem Reiz zu folgen. Vielmehr wird davon ausgegangen, daß die Neurone des primärvisuellen Kortex ihre Antworten auch bei sich ständig ändernden Frequenzen an den Verlauf des Reizes koppeln können.

Es fällt auf, daß nur bei den beiden hohen Frequenzkomponenten entsprechende Spitzenwerte in den Leistungsspektren auftreten. Warum dies so zu beobachten ist, war nicht zu klären. Wie bereits erwähnt, ist die Phasenkopplung bei periodischer Stimulation um so stärker, je niedriger die Reizfrequenz ist. Es muß daher angenommen werden, daß das hier beobachtete gegenteilige Ergebnis keine tatsächlichen Filtereigenschaften des neuronalen Netzwerkes widerspiegelt. Die niederfrequenten Stimuluselemente von 13,3 Hz und 6,7 Hz traten deutlich seltener innerhalb der aperiodischen Sequenzen auf als die hochfrequenten Elemente. Daher muß entweder vermutet werden, daß diese Elemente zu selten auftraten, um entsprechende phasengekoppelte Antworten hervorrufen zu können - oder aber daß die hervorgerufenen Antworten in zu geringer Anzahl vorhanden waren, um sich in dem Mittelungsprozeß, bei dem das FTSH entsteht, durchzusetzen. An dieser Stelle wäre eine Wiederholung des Experimentes angezeigt, bei der hoch- und niederfrequente Flimmererelemente mit gleichverteilter Häufigkeit auftreten.

3.2.4.3 Vergleich der stimulusgekoppelten Leistung unter periodischer und aperiodischer Anregung

Die Überlegung, phasengekoppelte Antworten könnten entsprechend der Synchronisationshypothese die Wahrnehmungsorganisation unterstützen, war unter anderem aufgrund der Beobachtung entstanden, daß kortikale Neurone ihre Aktivität mit hoher Präzision selbst an hochfrequente periodische Flimmerreize koppeln können. Die

Kopplung an eine aperiodische Stimulation allerdings mußte als viel schwächer erwartet werden als die an eine periodische. Um die Haltbarkeit der oben genannten Überlegung zu prüfen, sollte daher die Kopplungsstärke an die beiden Flimmerqualitäten miteinander verglichen werden. Die anhand der Leistung der PSTHs vorhergesagte Phasenkopplung bei aperiodischer Stimulation stimmt überraschend genau mit jenem Wert überein, welcher unter aperiodischer Stimulation tatsächlich gemessen wurde. Aus diesem Ergebnis muß geschlossen werden, daß die Zellgruppen des primärvisuellen Kortex an periodische und aperiodische Flimmerreize gleich gut koppeln. Es ist für diese Kopplung offensichtlich nicht erforderlich, den Kortex seiner Eigenschaft zu oszillatorischer Aktivität entsprechend anzuregen.

Allerdings sei an dieser Stelle erwähnt, daß es relativ frühe Untersuchungen gibt, welche ein Ansteigen der kritischen Flimmerfusionsfrequenz mit der Darbietungsdauer des Stimulus beschreiben (Anderson, Huntington & Simonson, 1966; Bartley, Nelson & Ronney, 1961; Granit & Hammond, 1931; Marbe, 1903; Nelson, Bartley & Harper, 1964). Hier könnte spekuliert werden, daß sich die entsprechende phasengekoppelte Antwort erst 'aufbauen' muß, und daß dazu eine repetitive zeitliche, also periodische Struktur nötig ist. Ob dies allerdings tatsächlich der Fall ist, kann hier nicht geklärt werden.

Es erfolgt vielmehr eine, wie bereits erwähnt, sehr dynamische Kopplung der Antwort, deren Latenz zwischen zwei Impulsen jederzeit verändert werden kann. Selbst wenn die Kopplung an eine aperiodische Stimulation nicht, wie hier vorgefunden, in genau gleichem Maße stattfindet wie an eine periodische, so ist doch davon auszugehen, daß auch mit einer unregelmäßigen, anhaltenden Stimulation eine zumindest sehr deutliche phasengekoppelte Synchronisation beobachtet werden kann, ähnlich wie dies von der intrinsischen Synchronisation bekannt ist.

3.2.4.4 Stimulusgekoppelte Antworten bei synchroner und asynchroner Anregung

Die phasengekoppelten Antworten können nur dann die Wahrnehmungsorganisation im Sinne der Synchronisationshypothese unterstützen, wenn sich auf unterschiedliche parallel dargebotene Objekte auch hinreichend unterschiedliche Synchronisationsmuster der entsprechenden Antworten beobachten lassen. Diese Voraussetzung wurde anhand zweier aneinander angrenzender Streifenmuster geprüft, welche sowohl synchron als auch asynchron flimmernd dargeboten wurden. Wie an dem Beispiel einer Ableitung von sechs Zellgruppen gezeigt, wiesen bei synchronem Flimmern der beiden

Bereiche alle Antworten eine synchrone Phasenkopplung auf. Unter asynchronem Flimmern jedoch waren die Antworten deutlich stärker an jenen Stimulusbereich gekoppelt, in dem das rezeptive Feld der jeweiligen Zellgruppe lag. Damit sind die Zellgruppen zu einer dynamischen phasengekoppelten Synchronisation in der Lage, ähnlich, wie dies für die intrinsische Synchronisation beschrieben worden ist (vgl. Kap. 3.1). Eine Unterscheidung neuronaler Ensembles, welche aufgrund der zeitlichen Information verschiedener Objekte unterschiedliche Synchronisationsmuster aufweisen, ist somit auch für aperiodische Reize denkbar.

Das unterschiedliche Kopplungsverhalten ließ sich an der Stichprobe aller gemessenen Zellgruppen mit hoher Signifikanz bestätigen. Hierbei wurde deutlich, daß sich die Kopplung an den eigenen und an den benachbarten Stimulus weniger eindeutig unterscheidet, wenn das rezeptive Feld auf der Grenze zwischen den beiden Bereichen liegt. Dies deutet darauf hin, daß zwischen den Ensembles keine abrupte Grenze hinsichtlich ihrer phasengekoppelten Antwortmuster besteht, sondern ein allmählicher Übergang. Es stellt sich also die Frage, ob bei der Auswertung der zeitlichen Information visueller Reize die Repräsentationen in ihren Grenzbereichen nur unklar voneinander getrennt sind. Je mehr sich die Antwortmuster auf zwei Objekte in diesem Bereich gleichen, desto weniger können diese als zwei distinkte Repräsentationen verarbeitet werden. Verschiedene Überlegungen wären möglich: Es könnte sein, daß eine Objektsegmentierung aufgrund zeitlicher Information tatsächlich nicht eindeutig gelingt. Weiterhin wäre denkbar, daß die Grenze benachbarter Repräsentationen zwar unscharf ist, aufgrund eines Schwellenmechanismus jedoch die Antworten immer entweder der einen oder anderen Repräsentation zugeordnet werden, oder aber daß der Übergang zwischen diesen Repräsentationen zwar allmählich, jedoch nicht linear verläuft und daher die Grenze entsprechend schärfer ist, als es in dieser Untersuchung gezeigt werden konnte. Die Klärung dieser Fragen bleibt Gegenstand späterer Forschungen.

3.3 Destabilisierung stimulusgekoppelter Antworten durch Gamma-Aktivität

3.3.1 Einführung

Viele der Informationen unserer natürlichen Umgebung sind eng an die Änderung von Zuständen über die Zeit gebunden. Dazu gehören nicht nur Bewegungen in unserem visuellen Umfeld, sondern auch die menschliche Sprache oder tierische Laute, die durch typische spektral-zeitliche Muster gekennzeichnet sind. Die Sequenzen propriozeptorischer Signale bei der Kontrolle körpereigener Bewegungen stellen ein weiteres Beispiel dar. Da Mensch und Tier zur Wahrnehmung solcher Informationen in der Lage sind, muß davon ausgegangen werden, daß je nach ökologischer Nische Mechanismen zur Aufnahme, Übertragung und Verarbeitung der entsprechenden Signale entwickelt wurden.

Von der Beteiligung eines zeitsensitiven zentralnervösen Mechanismus wird beispielsweise im Fall des Pulfrich-Phänomens ausgegangen. Zur Demonstration dieses Effektes werden den beiden Netzhäuten Reize mit einer leichten raum-zeitlichen Disparation dargeboten, was beim Beobachter die Illusion einer räumlichen Tiefe des zweidimensional dargebotenen Reizes herbeiführt (Burr & Ross, 1979; Julesz & White, 1969; Morgan & Thompson, 1975; Pulfrich, 1922). Der Effekt dieser räumlichen Tiefenillusion wird auch dann wahrgenommen, wenn der visuelle Reiz korrespondierenden Netzhautbereichen allein mit einem zeitlichen Abstand von wenigen Millisekunden dargeboten wird (Burr & Ross, 1979; Morgan, 1979; Morgan & Thompson, 1975; Lee, 1970). Als Ursache für die Entstehung dieses Phänomens werden die raum-zeitlichen Relationen gesehen, mit welcher die Erregungen aus beiden Augen bei der binokulären Integration entsprechende Zellen im Kortex erreichen. Tatsächlich konnten Anzai und Mitarbeiter in einer jüngeren Studie an der primären Sehrinde von Katzen aufzeigen, daß das Antwortverhalten binokulärer Komplexzellen nicht nur von der räumlichen Disparation der Netzhautbereiche entscheidend beeinflusst wird, sondern auch von der zeitlichen Differenz, mit welcher ein Stimulus auf korrespondierende Netzhautbereiche fällt (Anzai, Ohzawa & Freeman, 2001).

Es ist zu vermuten, daß die Phasenkopplung der neuronalen Aktivität ein relevantes Signal für die Wahrnehmung zeitlich modulierter Reize ist. Einige Parallelen der Ergeb-

nisse psychophysischer und neurophysiologischer Flimmerexperimente legen dies nahe: Über mehrere Jahrhunderte hinweg ist versucht worden, die Sensitivität des visuellen Systems für zeitlich modulierte Reize mit Flimmerreizen oder einzelnen Lichtblitzen zu untersuchen (zur Übersicht siehe z.B. Landis, 1953). Die Bedingungen, unter welchen ein flimmernder Reiz als flimmernd wahrgenommen werden kann, wird mittels der kritischen Fusionsfrequenz (engl. critical fusion frequency, CFF) untersucht. Dies ist in psychophysischen Untersuchungen diejenige Frequenz, ab der eine Versuchsperson einen flimmernden Reiz als stetigen Reiz wahrzunehmen beginnt. Unter anderem ist für diese Frequenz die Modulationstiefe des Reizes entscheidend, welche der Flimmerkontrast über die Zeit relativ zur mittleren Helligkeit aufweist (Ferry-Porter'sches Gesetz, Ferry, 1892; Porter, 1902). Ebenfalls von entscheidender Bedeutsamkeit ist die Größe des dargebotenen Reizes (Granit-Harper'sches Gesetz, Granit & Harper, 1930; Landis, 1954). Werden in neurophysiologischen Untersuchungen die Antworten neuronaler Zellen auf Flimmerstimulation untersucht, so wird die CFF von derjenigen Frequenz bestimmt, ab welcher die abgeleiteten Zellen nicht mehr auf jede Flimmerperiode mit mindestens einem Aktionspotential antworten. Wie in den vergangenen Jahrzehnten in Untersuchungen an der Retina, dem Thalamus und dem Kortex verschiedener Spezies nachgewiesen werden konnte, hängt diese neuronale CFF in erstaunlich ähnlicher Weise von der Modulationstiefe und der Fläche des Reizes ab wie die bei der Wahrnehmung gemessene CFF (zur Übersicht siehe van de Grind et al., 1973). Damit scheint die Wahrnehmung des Flimmerreizes davon abhängig zu sein, daß zeitliche Modulation des Stimulus mittels phasengekoppelter Aktionspotentiale präzise in den Kortex übertragen wird. Diese Phasenkopplung wäre demnach bei der Verarbeitung zeitlich modulierter Reize ein Signal von entscheidendem Informationsgehalt.

Allerdings ist zu erwarten, daß die Phasenkopplung neuronaler Antworten mit den kortikal generierten zeitlichen Antwortmustern interagiert. In diesem Sinne beschreiben beispielsweise Kruse & Eckhorn (1996), daß intrinsisch generierte Gamma-Oszillationen mit anwachsender Intensität abrupter Reizbewegungen immer weiter zurückgehen. Rager & Singer (1998) berichten, daß unter Verwendung eines Stroboskopes und einer damit sehr intensiven Flimmerstimulation fast gar keine intrinsisch generierte Synchronisation mehr beobachtet wurde. Im Rahmen der Synchronisationshypothese, welche eine Funktion der neuronalen Synchronisation als Bindesignal innerhalb von Zellpopulationen annimmt (siehe Kap. 1.2), ist die Phasenkopplung neuronaler Antworten auf synchrone Lichtwechsel besonders sorgfältig zu behandeln. Die

synchrone Stimulation retinaler Rezeptoren hat im visuellen System synchrone Antworten entsprechender Neurone zur Folge (Rager & Singer, 1998; siehe auch Abs. 3.2.3.3), was der Hypothese zufolge eine perzeptive Bindung entsprechender Bildelemente herbeiführen müßte. In unserer Umwelt treten jedoch auch abrupte Helligkeitsänderungen auf, deren Synchronizität nicht die Zusammengehörigkeit einzelner Elemente zu dem selben Objekt signalisiert, und die dennoch mit einer synchronen Phasenkopplung beantwortet werden. Das Augenblinzeln, welches mit einer kurzen Unterbrechung der retinalen Stimulation einhergeht, kann beispielsweise zu diesen gezählt werden. Würden hier alle Elemente der visuellen Szene auf ein gemeinsames Objekt zurückgeführt, die einer synchronen Helligkeitsmodulation unterlagen, so würde die gesamte Szene als ein einziges Objekt erscheinen. Bewegt sich ein Objekt durch die visuelle Szene, so verdeckt es dabei für kurze Zeit jeweils einen Teil des Hintergrundes. Aufgrund synchronen Wiedererscheinens müßten dann verschiedene Elemente des Hintergrundes als dem gleichen Objekt zugehörig verstanden werden. Ist also die phasengekoppelte Synchronisation afferenter Aktionspotentiale ein bedeutsames Signal für die Bildsegmentierung, dann müßte es in diesen Fällen zu Fehlinterpretationen bei der Wahrnehmung kommen. In der Regel neigen wir nicht zu derartigen Fehlwahrnehmungen. Dies könnte zum einen darauf hinweisen, daß dieser Bedeutungsgehalt phasengekoppelter Aktivitäten nicht gegeben ist, oder aber, daß das visuelle System in besonderer Weise auf derartige Artefakte reagiert. Aus diesem Grunde sollen in diesem Kapitel die Interaktionen zwischen den intrinsisch generierten und den an visuelle Reize phasengekoppelten Antworten genauer untersucht werden.

3.3.2 Methoden

Die Daten der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen wurden in den selben Experimenten gewonnen, anhand welcher bereits das Synchronisationsverhalten von Ensembles untersucht wurde. Eine detaillierte Beschreibung der dabei angewandten Verfahren der Tierpräparation, der visuellen Stimulation, der Datenaufnahme sowie Teile der Datenanalyse findet sich im Kapitel über allgemeine Methoden (Kap. 2).

Für das hier beschriebene Experiment wurde mittels Computerbildschirm ein sinusoidales Streifenmuster mit einer Ausdehnung von je $12^\circ \times 7^\circ$ des Sehfeldes vor einem schwarzen Hintergrund dargeboten, dessen Streifen sich innerhalb eines fixen Berei-

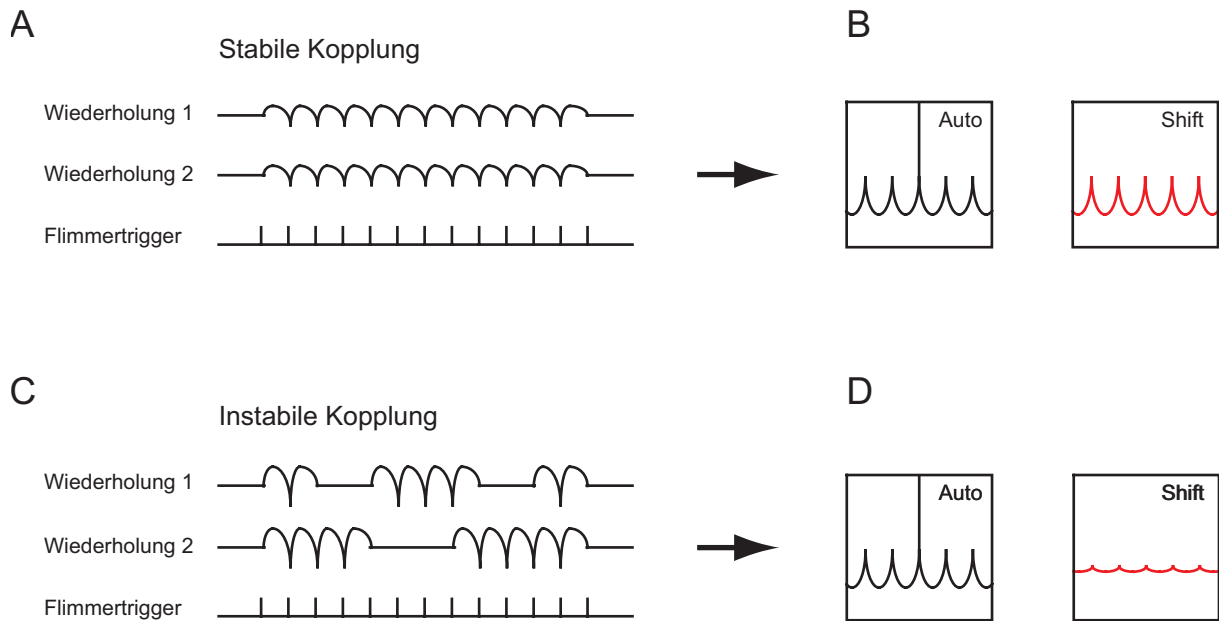


Abb. 3.11: Auswirkungen von stabiler und instabiler Phasenkopplung der Zellantwort auf Autokorrelogramm und Shift Prädiktor. Das Autokorrelogramm entsteht aus den beiden gemittelten Korrelogrammen der Antworten von Wiederholung 1 mit sich selbst und Wiederholung 2 mit sich selbst. Der Shift-Prädiktor dagegen entspricht einem Kreuzkorrelogramm der Antworten von Wiederholung 1 und 2. Der Verlauf des Flimmerreizes wird durch den Flimmertrigger verdeutlicht, welcher vom Stimuluscomputer immer dann abgegeben wird, wenn der Stimulus von 'Aus' zu 'An' wechselt. Folgen die Antworten in verschiedenen Wiederholungen dem Flimmerverlauf gleichförmig (A), zeigt der Prädiktor die gleiche Modulationsamplitude wie das Autokorrelogramm (B). Koppelt die Flimmerantwort zu verschiedenen Zeiten an den Verlauf der Stimulation (C), ist die Korrelation über verschiedene Wiederholungen hinweg geringer, und die Oszillation im Shift-Prädiktor entsprechend schwächer als im Autokorrelogramm (D).

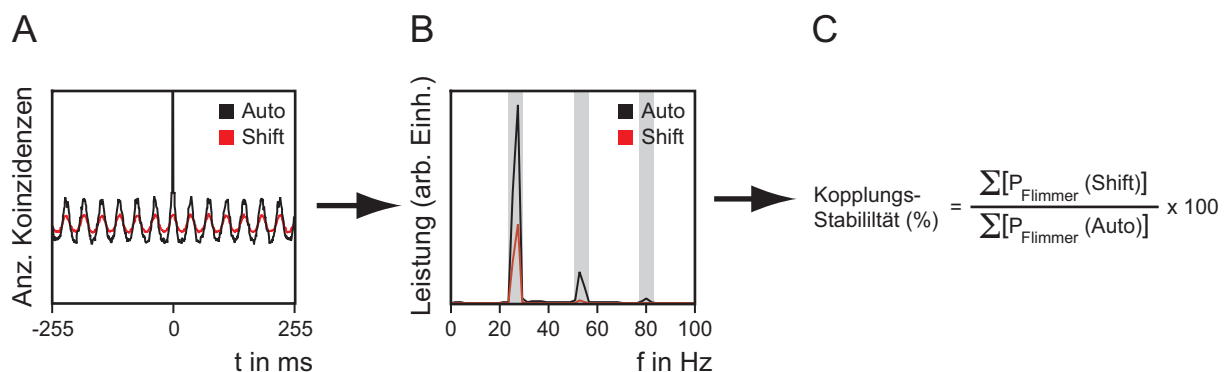


Abb. 3.12: Zur Bestimmung der Stabilität, mit welcher neuronale Antworten an die Phase des Flimmerreizes koppeln, wurden von den Autokorrelogrammen und Shift-Prädiktoren (A) der Zellgruppen-Aktivität Leistungsspektren berechnet (B). Von diesen wurde die jeweilige Leistung aufsummiert, welche innerhalb 1,6 Hz breiter Bänder um die Flimmerfrequenz (hier 26,7 Hz) und die höheren Harmonischen aufgetreten war. Das Verhältnis der flimmerinduzierten Leistung von Shift-Prädiktor und Autokorrelogramm multipliziert mit 100 gibt die Kopplungsstabilität in Prozent an (C).

ches seitwärts bewegen. Dabei wurde eine Bildschirmfrequenz von 160 Hz und der höchste dem Bildschirm möglichen Kontrast verwendet ($I_{\max} = 111,7 \text{ cd/m}^2$; $I_{\min} = 0,3 \text{ cd/m}^2$; $I_{\text{Hintergrund}} = 0,3 \text{ cd/m}^2$). Die Bewegungsgeschwindigkeit wurde in jeder Ableitung zwischen 1 und 3 dps angepaßt, um eine optimale Anhebung der Feuerraten hervorzurufen. Der Seitwärtsbewegung war ein periodisches Flimmern des Streifenmusters mit einem 100% An-Aus-Kontrast überlagert, dessen Frequenz je nach Stimulusbedingung 16 Hz, 20 Hz, 26,7 Hz oder 40 Hz betrug.

Zur Analyse der Antworten der Zellgruppen wurde der Bereich von 4800-6700 ms herangezogen, bei dem in den 20 Wiederholungen eine flimmernde Bewegung der Streifenmuster zu sehen war (siehe Abb. 2.5, FIBew). Von jedem der aufgezeichneten Antwortsignale wurde zunächst die eigene SDF subtrahiert, um den Einfluß der Ratenkovarianz bei der Berechnung von Korrelogrammen zu eliminieren (siehe Kap. 3.4). Dabei wurde zur Berechnung der SDF ein Gauss-Kern von 200 ms Breite auf halber Höhe verwendet. Anschließend wurden von diesen Antworten Autokorrelogramme und entsprechende Shift-Prädiktoren berechnet. Der Shift-Prädiktor eines Autokorrelogrammes entsteht, wenn nicht die Korrelation zeitgleich aufgenommener Signale berechnet wird, sondern die Korrelation von Signalen verschiedener Wiederholungen eines Kanals. Hierdurch wird im Shift-Prädiktor die Korrelation jener Modulationen abgebildet, welche über verschiedene Wiederholungen hinweg gleichförmig auftreten (Perkel, Gerstein & Moore, 1967a). Da die Zellgruppen des visuellen Systems ihre Antwort unter Flimmerstimulation phasengekoppelt modulieren, zeigen davon berechnete Korrelogramme Modulationen mit der Frequenz des Stimulus und deren höheren Harmonischen. Ist der Verlauf der Phasenkopplung über verschiedene Wiederholungen hinweg konstant, dann weisen Autokorrelogramm und Shift-Prädiktor die gleiche Modulationsamplitude auf. Ist die Kopplung instabil, so fällt die Modulationsamplitude im Shift-Prädiktor geringer aus als im Autokorrelogramm (siehe Abb. 3.11). Um die Stabilität der flimmerinduzierten Modulation zu bestimmen, wurden Leistungsspektren von beiden Korrelogrammtypen berechnet. Von jedem Spektrum wurde die Leistung aufsummiert, die jeweils innerhalb 1,6 Hz breiter Bänder um die Stimulusfrequenzen und deren Harmonischen bis 100 Hz aufgetreten war. Der Quotient aus diesen beiden Leistungssummen gibt mit dem Faktor 100 multipliziert die Kopplungsstabilität der Flimmerantwort in Prozent an (siehe Abb. 3.12). Die Kopplungsstabilität wurde zum einen mit der Leistung im Gamma-Frequenzband (25 Hz-70 Hz) jeder Zellgruppe ver-

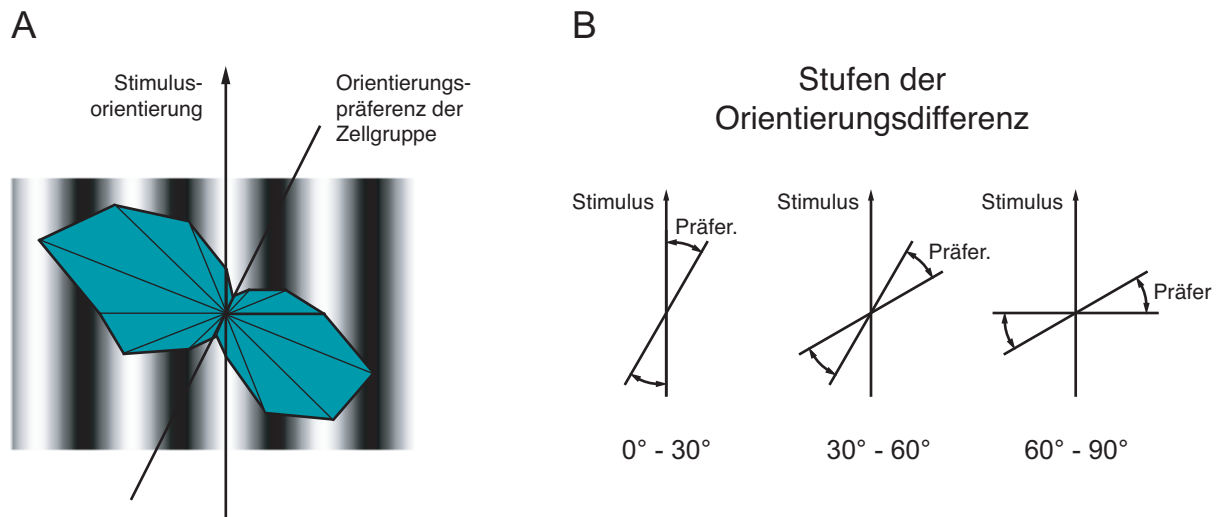


Abb. 3.13: Bestimmung der Differenz zwischen Stimulusorientierung und Orientierungspräferenz der Zellgruppe (A). Die Orientierungsdifferenz kann zwischen 0° und 90° betragen, jede Zellgruppe wurde dieser Abweichung entsprechend einer von drei Stufen zugeordnet (B).

glichen, zum anderen mit der Differenz zwischen der Orientierungspräferenz der Zellgruppe und der gezeigten Stimulusorientierung. Die Leistung der Gamma-Aktivität jeder Zellgruppe wurde aus den gemittelten Leistungsspektren der Spikefolgen einzelner Wiederholungen bestimmt, nachdem diese mit einem Gauss-Impuls von 5 ms Breite auf halber Höhe gefaltet worden waren. Die oben beschriebenen flimmerassoziierten Bänder des Spektrums wurden von der Summe dieser Leistung ausgenommen und die Leistung des Gamma-Bandes an der Gesamtleistung des berechneten Spektrums relativiert. Die Orientierungspräferenz jeder Zellgruppe wurde nach dem in Abs. 2.4.1 beschriebenen Verfahren bestimmt. Die Differenz zwischen Orientierungspräferenz und Stimulusorientierung wurde aus dem jeweils kleineren eingeschlossenen Winkel ermittelt (siehe Abb. 3.13) und einer von drei 30° breiten Stufen zugeordnet. Der Zusammenhang zwischen der Stabilität der Flimmerantwort und der Gamma-Leistung bzw. der Orientierungsdifferenz wurde mittels Scheffé-Test auf Signifikanz geprüft.

3.3.3 Ergebnisse

3.3.3.1 Einfluß der Reizfrequenz auf die intrinsisch generierte Gamma-Aktivität

Es wurden die Antworten all jener abgeleiteten Zellgruppen untersucht, deren Feuer-rate bei Erscheinen der Streifenmuster um drei Standardabweichungen gegenüber der

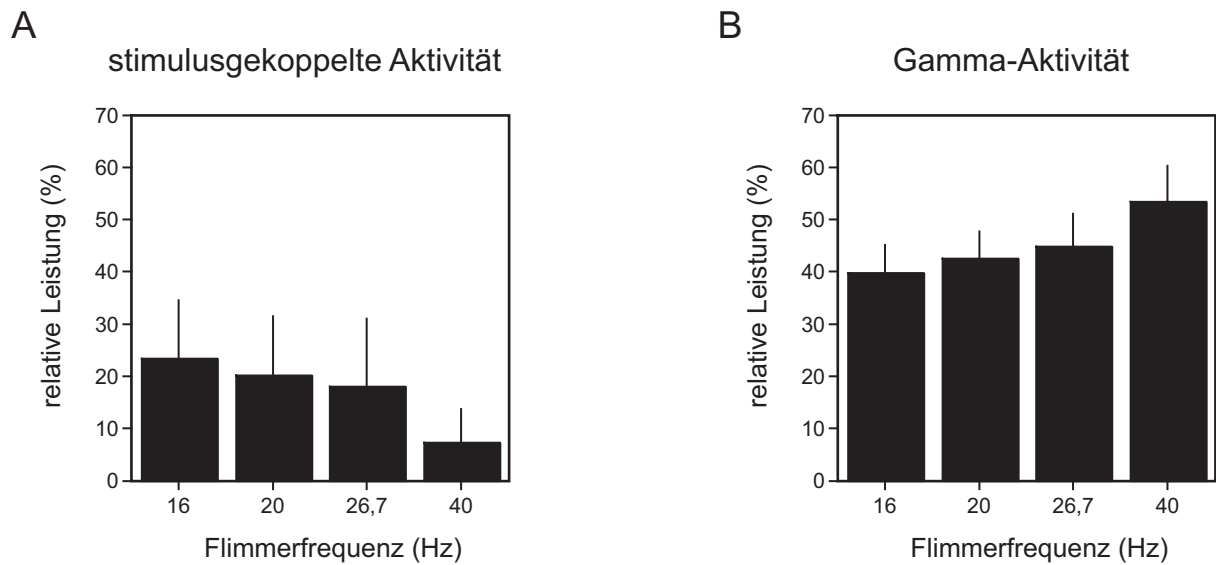
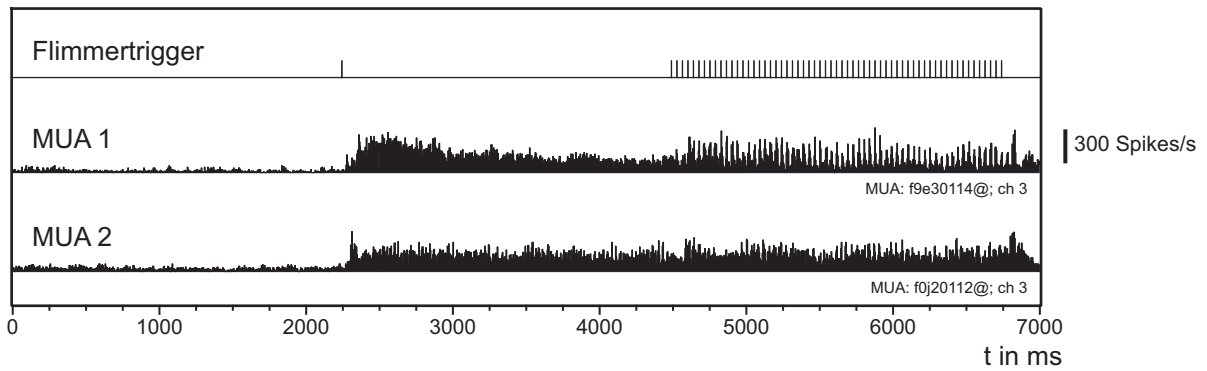


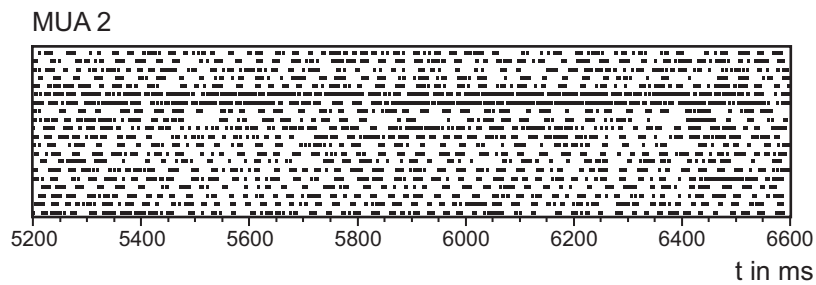
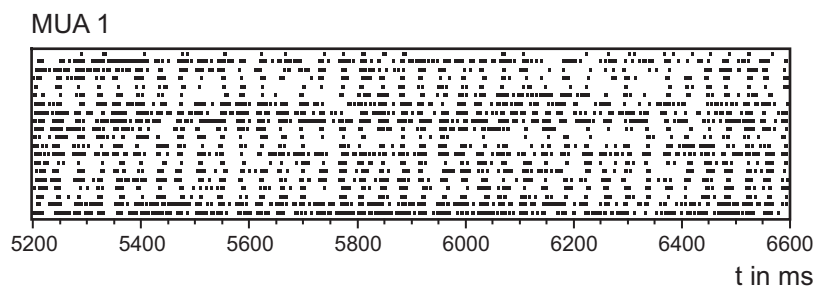
Abb. 3.14: Relative Leistung der Zellgruppenaktivität unter periodisch flimmernder Stimulation mit bewegten Streifenmustern. Mittelwerte + 1 Standardabweichung von 205 Zellgruppen bei vier verschiedenen Flimmerfrequenzen. Abbildung A zeigt die Summe der Leistungen, welche bei den Fundamentalen bzw. Harmonischen der Flimmerfrequenzen gemessen wurden; Abbildung B zeigt die Leistung innerhalb des Gamma-Bandes (25-70 Hz), wobei die Harmonischen der Stimulusfrequenzbänder ausgenommen wurden (siehe Text).

Spontanaktivität anstieg. Dies war bei 205 von 221 Zellgruppen der Fall, deren Aktivität in insgesamt 36 Ableitsitzungen bei unterschiedlichen Einstichtiefen von drei Katzen aufgezeichnet worden waren. Die relative Leistung stimulusgekoppelter Oszillationen wurde anhand von Leistungsspektren der Spikefolgen berechnet, nachdem diese mit einem Gauss-Kernfunktion, 5 ms Breite auf halber Höhe, gefaltet worden waren. Von diesen Spektren wurde jene Leistung aufsummiert, welche im Bereich bis 100 Hz an der Fundamentalen bzw. den Harmonischen der jeweiligen Flimmerfrequenz aufgetreten war. Dabei wurden jeweils Frequenzbänder von 1,6 Hz Breite um diese Frequenzen berücksichtigt. Abschließend wurde diese Leistung an der Gesamtleistung des Spektrums zwischen 5 und 100 Hz relativiert. Wie bereits in Abs. 3.2.3.2 beschrieben, zeigt sich unter periodischer Anregung ein Tiefpaßverhalten der Zellantworten. Während bei Stimulation mit 16 Hz im Mittel noch 23,4% der Leistung auf die entsprechenden Frequenzbänder entfällt, nimmt diese mit steigender Anregungsfrequenz kontinuierlich ab und beträgt bei 40 Hz-Flimmern nur noch 7,29% (Abb. 3.14A). Die Leistung der Gamma-Aktivität zeigt ein entgegengesetztes Verhalten (Abb. 3.14B). Diese wurde von den selben Spektren im Bereich von 25-70 Hz bestimmt, wobei in die Berechnung dieses Wertes jene Frequenzbänder nicht mit eingingen, anhand welcher die stimulusgekoppelte Leistung berechnet worden war. Bei

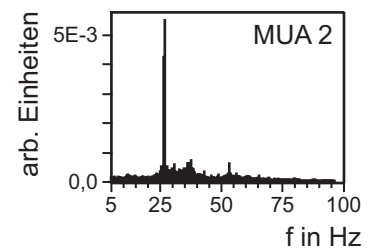
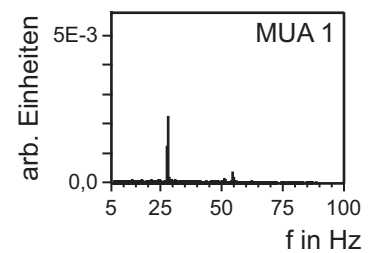
A



B



C



D

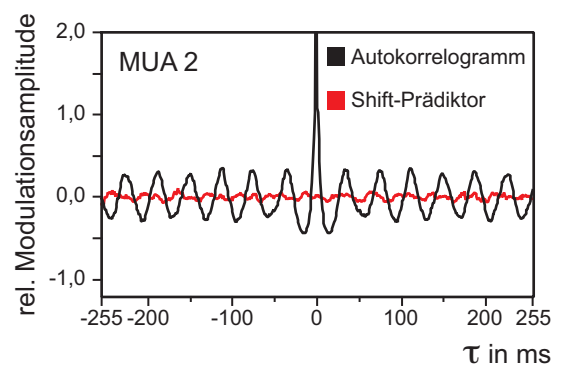
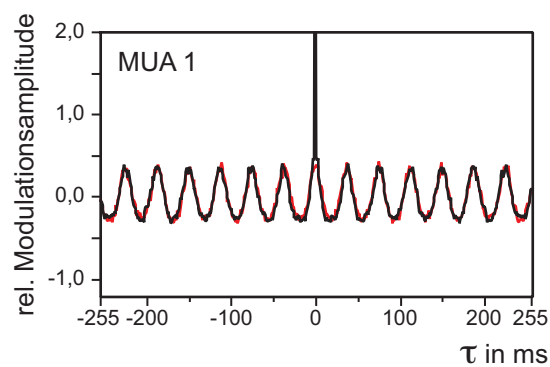


Abb. 3.15: Beispiel einer deutlich verschiedenen Stabilität der Antworten zweier Zellgruppen (MUA 1 bzw. MUA 2) auf einen 26,7 Hz-Flimmerreiz. Das PSTH (A) zeigt den Verlauf der Antworten der Zellgruppen, der mit Einsetzen der Stimulation bei 2250 ms einen deutlichen Anstieg der Feuerrate erkennen läßt. Mit Beginn des Flimmerns bei 4500 ms geht die zuvor tonische Antwort in eine periodische Modulation mit 26,7 Hz über, die bei MUA 1 wesentlich deutlicher zu sehen ist als bei MUA 2. Rasterplots eines Ausschnittes der Flimmerstimulationsphase (B) veranschaulichen, daß die Antwort von MUA 1 in allen Wiederholungen eine fast identische Phasenkopplung aufwies, was bei MUA 2 nicht zu erkennen ist. Wie Leistungsspektren dieser Aktivitäten zeigen (C), ist dies der Fall, obwohl die 26,7 Hz-Oszillation von MUA 2 deutlich stärker war als die von MUA 1. Bei MUA 2 war jedoch zusätzlich erhebliche Leistung im Gamma-Band aufgetreten. Die unterschiedlich enge Phasenkopplung dieser Antworten wird durch den Vergleich von Autokorrelogrammen und Shift-Prädiktoren (D) meßbar (siehe Text).

Anregung mit 16 Hz-Flimmern beträgt der Anteil des Gamma-Bandes an der Gesamtleistung im Mittel 39,8% und wächst mit steigender Flimmerfrequenz kontinuierlich an. Bei 40 Hz-Flimmern beträgt dieser Wert 53,5%.

3.3.3.2 Einfluß der Gamma-Aktivität auf die Stabilität phasengekoppelter Antworten

Die tonischen Antworten, die bei ungeflimmert bewegter Reizdarbietung zu beobachten sind, werden unter kombinierter Stimulation von Flimmern und Bewegung von ausgeprägten phasengekoppelten Oszillationen überlagert. Dabei lassen verschiedenen Ableitstellen deutliche Unterschiede der Antworten erkennen, wie in Abb. 3.15 an einem Beispiel zweier Zellgruppen veranschaulicht wird. Das PSTH dieser Zellgruppen zeigt entlang der Zeitachse die Modulation der Feuerrate (A). Das Erscheinen des stetig bewegten Streifenmusters bei 2250 ms führt bei beiden Zellgruppen zu einem deutlichen Anstieg der Feuerrate. Während der gesamten 2250 ms stetiger Reizdarbietung zeigen diese eine tonische Aktivierung, wobei die Feuerrate von Zellgruppe 1 leicht abnimmt. Mit Einsetzen des Flimmerns bei 4500 ms gehen die Antworten in eine Oszillation über, welche bei Zellgruppe 1 deutlicher zu sehen ist als bei Zellgruppe 2. Wie der Flimmertrigger erkennen läßt, ist diese Oszillation mit 26,7 Hz an den Flimmerverlauf phasengekoppelt. Einen Ausschnitt der Antworten auf die Flimmerstimulation zeigen die Rasterplots in (B). In jeder Zeile sind hier durch Punkte die Aktionspotentiale dargestellt, welche während einer Wiederholung zu einem bestimmten Zeitpunkt gemessen wurden. Es wird deutlich, daß die Antworten von Zellgruppe 1 eine wesentlich engere Kopplung der Phase an den Flimmerreiz aufwiesen als die von Zellgruppe 2: Der Rasterplot von Zellgruppe 1 weist eine vertikal gestreifte Struktur auf, die im Plot

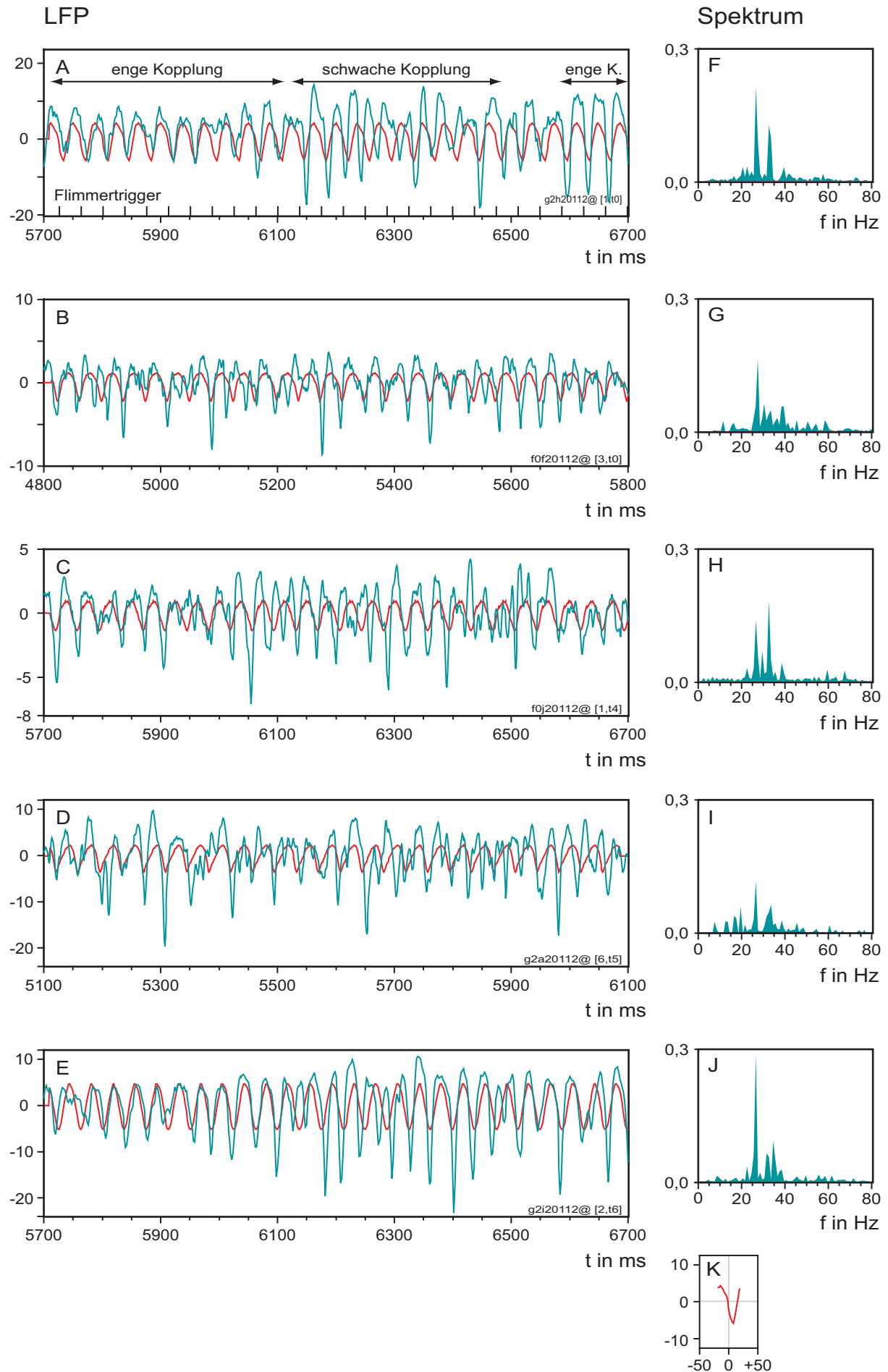


Abb. 3.16: Wechsel der neuronalen Antwort von Phasen enger zu Phasen schwacher Kopplung und umgekehrt. LFPs einzelner Wiederholungen aus fünf verschiedenen Ableitsitzungen, die unter Stimulation mit 26,7 Hz-Flimmern gemessen wurden (A-E, blauer Graph). Von den 1000 ms langen Signalstücken wurde das jeweilige flimmergetriggerte evozierte Potential (SS-VEP) ermittelt; das SS-VEP des in (A) dargestellten Roh-LFPs ist in (K) zu sehen. Plaziert man in (A) überall dort eine Abbildung dieses SS-VEP, wo ein Flimmertrigger aufgenommen wurde, so erhält man den rot hinterlegten Graphen. Alle Beispiele zeigen Phasen, wo das LFP eng an den Flimmerverlauf gekoppelt ist und Phasen, wo es sich von diesem entkoppelt. Die korrespondierenden Leistungsspektren des LFPs sind jeweils rechts dargestellt (F-J) und zeigen neben einer Spitze bei der Flimmerfrequenz stets deutliche Leistung im Gamma-Bereich.

von Zellgruppe 2 nicht vorzufinden ist. Eine derartige vertikale Struktur entsteht, weil Frequenz und Phase der Zellaktivität fast ausschließlich durch die Flimmerantwort determiniert werden. Die Leistung der Antwort von Zellgruppe 2 auf das 26,7 Hz-Flimmern war allerdings deutlich stärker als die von Zellgruppe 1, wie entsprechende Leistungsspektren dieses Ausschnittes offensichtlich machen (C). Die Antwort von Zellgruppe 2 war dabei zusätzlich von deutlicher Leistung im Gamma-Band überlagert, sodaß die Phasenkopplung von Zellgruppe 2 im Rasterplot nicht zu erkennen ist. Die unterschiedlich stabile Phasenkopplung an den Flimmerreiz schlägt sich in den Autokorrelogrammen und Shift-Prädiktoren beider Zellantworten nieder (D): Die Autokorrelogramme sind in vergleichbar ausgeprägtem Maß mit 26,7 Hz moduliert. Während der Shift-Prädiktor der Zellgruppe 1 jedoch aufgrund der stabilen Phasenkopplung die fast gleiche Amplitude aufweist wie das zugehörige Autokorrelogramm, ist der Shift-Prädiktor von Zellgruppe 2 nahezu flach.

Rohsignale der LFPs, welche in verschiedenen Ableitsitzungen unter 26,7 Hz-Stimulation gemessen wurden, sind in Abb. 3.16 zu sehen. Von jedem dieser 1000 ms langen Signale wurde ein Steady-State Visual Evoked Potential (SS-VEP) berechnet, um für jeden Zeitpunkt des Rohsignals die Phase der Flimmerantwort vorhersagen zu können. Wie jedes evozierte Potential entsteht das SS-VEP durch Mittelung der Antworten, die an ein bestimmtes Ereignis zeitlich gekoppelt auftreten; hier war dies der Moment, in dem der Flimmerreiz von 'Aus' zu 'An' wechselte. Das evozierte Potential eines Flimmerzyklus mit seiner Periodendauer von 37,6 ms wurde anschließend über die gesamte Zeitspanne von 1000 ms vervielfältigt, um somit den Verlauf einer reinen Flimmerantwort zu simulieren, und dem Roh-LFP hinterlegt. Das Ergebnis verdeutlicht, daß sich Zustände stabiler und instabiler Kopplung der Zellantworten abwechseln. Das erste der Beispiele (A) zeigt ein LFP, das während der ersten gezeigten 400 ms mit der

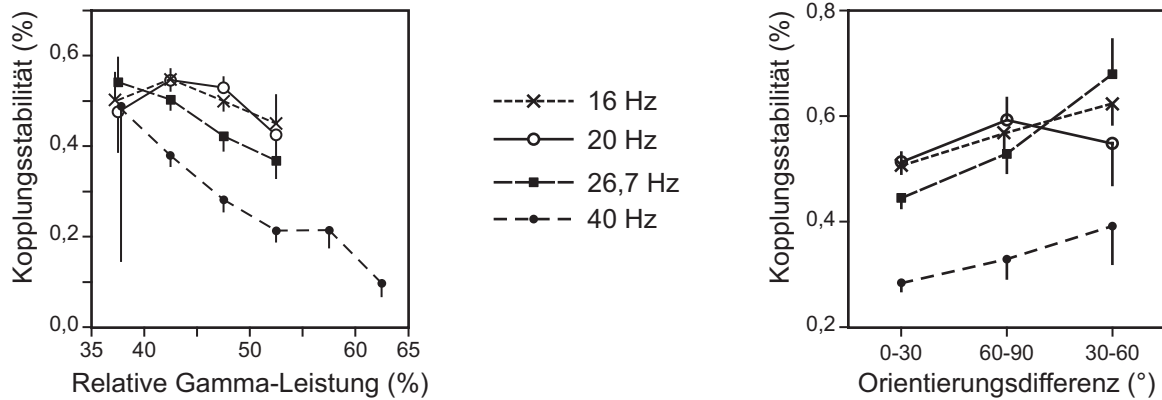


Abb. 3.17: Abhängigkeit der Kopplungsstabilität von relativer Gamma-Leistung bzw. Orientierungsdifferenz. Die linke Darstellung zeigt Mittelwerte der Kopplungsstabilität, die innerhalb jeweils 5% breiter Intervalle der Gamma-Leistung erhalten worden waren; in der rechten Gegenüberstellung wurden jeweils die Werte innerhalb 30° breiter Intervalle der Orientierungsdifferenz gemittelt. Bei weniger als fünf Meßwerten innerhalb eines Intervalls wird kein Mittelwert angegeben. Die Kopplung der Antwort an den Flimmerreiz wird bei vermehrter Gamma-Leistung zunehmend instabil bzw. umso stabiler, je weiter die Stimulusorientierung von der Orientierungspräferenz der Zellgruppe abweicht. Bei hohen Flimmerfrequenzen hat die Gamma-Aktivität einen stärkeren Effekt auf die Kopplungsstabilität, der Effekt der Orientierungsdifferenz ist trotz insgesamt geringerer Stabilität bei 40 Hz für die verschiedenen Frequenzen vergleichbar.

vorhergesagten Flimmerantwort nahezu synchron verläuft, dann jedoch für ungefähr die gleiche Dauer etwas unregelmäßiger mit einer höheren Frequenz oszilliert. Mit den letzten drei Zyklen der vorhergesagten Flimmerantwort ist das Roh-LFP wiederum eindeutig kohärent. Das Leistungsspektrum dieses Rohsignals (F) zeigt deutlich zwei Gipfel, von denen der eine bei ungefähr 26,7 Hz und somit der Flimmerfrequenz auftritt. Der andere Gipfel ist Teil des Gamma-Bandes und repräsentiert mit ungefähr 33 Hz die Oszillation, welche nicht an die Flimmerphase gekoppelt ist. Dieses Verhalten kann in den weiteren vier Ableitungen in ähnlicher Form verfolgt werden. Stets ist zu beobachten, wie das LFP für einige Zyklen eng an den Flimmerverlauf gekoppelt ist, um sich zu einem unvorhersehbaren Zeitpunkt von diesem für eine Weile zu entkoppeln. Dabei wurden in entsprechenden Leistungsspektren stets erhebliche Aktivitäten im Gamma-Frequenzbereich festgestellt.

Tatsächlich kann ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Kopplungsstabilität und der Gamma-Leistung festgestellt werden: Je stärker die Gamma-Aktivität einer Zellgruppe, desto instabiler wird ihre Phasenkopplung an den Flimmerreiz. Wie in Abb. 3.17 zu sehen ist, nimmt die Kopplungsstabilität an deutlichsten bei einer Stimulation mit 40 Hz-Flimmern ab. Bereits geringe Maße erhöhter Gamma-Aktivität führen bei dieser Frequenz zu einer deutlich verringerten Kopplungsstabilität. Mit weiterer Zunahme der relativen Gamma-Leistung auf bis zu über 60% geht die Stabilität der

Kopplung konsequent zurück. Bei niedrigeren Frequenzen der Flimmerstimulation ist die Leistung der intrinsisch generierten Gamma-Aktivität geringer (siehe Abs. 3.3.3.1), daher kann für diese Frequenzen nur ein Zusammenhang für eine relative Leistung bis zu 55% angegeben werden. Bei einer Stimulation mit 26,7 Hz nimmt die Kopplungsstabilität ebenfalls stetig ab. Bei gleichen Ausmaßen relativer Gamma-Leistung treten allerdings höhere Werte der Kopplungsstabilität auf als unter 40 Hz-Stimulation. Unter Stimulation mit 20 Hz- und 16 Hz- Flimmern sind die Mittelwerte der Kopplungsstabilität nur geringfügig voneinander verschieden. Im Vergleich zu höheren Stimulationsfrequenzen sind diese insgesamt weiter erhöht, der Zusammenhang zwischen Kopplungsstabilität und Gamma-Aktivität ist nicht mehr ganz eindeutig. Bei ca 40% relativer Gamma-Leistung ist der Zusammenhang positiv, bei höheren Anteilen an Gamma-Aktivität negativ.

Weiterhin konnte ein Zusammenhang zwischen der Kopplungsstabilität und der Abweichung zwischen der Stimulusorientierung und der Orientierungspräferenz der Zellgruppe festgestellt werden. Je größer diese Differenz, desto stabiler koppelt die Zellantwort an die Phase des Flimmerreizes. Wie bereits im Zusammenhang mit der relativen Gamma-Leistung erwähnt, ist die insgesamte Kopplungsstabilität bei Stimulation mit 40 Hz geringer als bei anderen Flimmerfrequenzen. Das Maß der Abhängigkeit der Kopplungsstabilität von der Orientierungsdifferenz ist für die verschiedenen Frequenzen vergleichbar, bei 20 Hz-Stimulation wurde allerdings kein stetiger Anstieg ermittelt.

3.3.4 Diskussion

Die Stimulation mit flimmernden Streifenmustern wird von den Zellgruppen des primärvisuellen Kortex mit oszillatorischer Aktivität beantwortet, deren Frequenz von der Frequenz des Flimmerreizes bestimmt wird. Derartige durch Flimmern angeregte Oszillationen sind, wie bereits eingangs erläutert, in den vergangenen Jahrzehnten Gegenstand zahlreicher Untersuchungen des afferenten visuellen Systems gewesen. In diesen wurde eine über verschiedene Wiederholungen hinweg stabile Phasenbeziehung zwischen Stimulus- und Antwortmodulation berichtet. In der natürlichen Umgebung treten zeitliche Modulationen der Helligkeit jedoch stets gemeinsam mit räumlichen Stimulusattributen auf. Auf diese Anregung durch räumlich strukturierte

Reize wiederum antworten Neurone des primärvisuellen Kortex häufig mit ausgeprägten Gamma-Oszillationen (siehe Kap. 3.1). In diesem Kapitel wurde die Frage bearbeitet, wie diese intrinsisch generierten zeitlichen Antwortmuster mit der zeitlichen Struktur phasengekoppelter Aktivierungen interagieren.

Die gemeinsame Stimulation durch eine sowohl räumliche Struktur eines bewegten Reizes als auch durch dessen An-Aus-Flimmern über die Zeit zeigt, daß von extern angeregte und intrinsisch generierte Oszillationen miteinander kompetitiv interagieren. Die LFPs einzelner Ableitungen belegen deutlich, daß sich Phasen enger Kopplung und Phasen ohne Kopplung an den Flimmerreiz abwechseln. Die abgeleiteten Zellen lassen sich zur einen Zeit von der zeitlichen Struktur des Flimmerns 'mitreißen', zu anderen Zeiten binden sie ihre Aktivität in die intrinsisch generierte Gamma-Oszillation mit ein und widerstehen der Phasenkopplung an die externe zeitliche Struktur.

3.3.4.1 Einflußgrößen der Kopplungsstabilität

Es können verschiedene Faktoren benannt werden, welche die Stabilität der Flimmerantwort beeinflussen: Insbesondere bei Stimulation mit 40 Hz bzw. 26,7 Hz geht die Kopplung an den Flimmerreiz stetig zurück, je mehr Gamma-Leistung in den Antworten gemessen wurde. Die Gamma-Aktivität ist eine Antwort der Zellen auf die räumlichen und nicht die zeitlichen Reizeigenschaften, denn die von zeitlich strukturierten phasengekoppelten Antworten drängen intrinsisch generierte Gamma-Aktivität zurück (Kruse & Eckhorn, 1996; Rager & Singer, 1998). Die Kopplungsstabilität wurde aus dem Verhältnis der Flimmerleistung in Autokorrelogramm und Shift-Prädiktor berechnet und bezeichnet daher die Regelmäßigkeit der Flimmerantwort und nicht deren Amplitude. Je stärker also räumliche Reizeigenschaften die Zellen zu intrinsischer Generierung von Gamma-Oszillationen anregen, desto unregelmäßiger ist die Kopplung der Zellantwort an den Flimmerverlauf.

Weiterhin besteht eine Abhängigkeit der Kopplungsstabilität von der Orientierungsdifferenz. Diese macht einmal mehr deutlich, daß es intrinsische Mechanismen sind, welche einer Kopplung kortikaler Zellantworten an die Phase afferenter Aktionspotentiale entgegenwirken. Die Orientierungspräferenz einer Zellgruppe wird durch jene Stimulusorientierung bestimmt, welche bei Darbietung des Reizes die stärkste Antwort hervorruft. Es sollte anzunehmen sein, daß je stärker die abgeleiteten Zellen auf einen Reiz reagieren, desto verlässlicher diese dem Verlauf des Flimmerreizes folgen. Das

Gegenteil ist jedoch der Fall. Trotz ansteigender Feuerrate nimmt die Kopplungsstabilität umso mehr ab, je besser die Stimulusorientierung zur bevorzugten Orientierung der Zellgruppe paßt. Dieser Widerspruch ist durch den stärker werdenden Einfluß anderer, intrinsischer Mechanismen zu erklären, welcher bei Aktivierung derartige Zellgruppen daran hindern, gleichmäßig auf den Flimmerreiz zu antworten. Zu vermuten ist, daß das bei geringer Orientierungsdifferenz gesteigerte Maß an Gamma-Aktivität (Frien & Eckhorn, 2000) hier die entscheidende Rolle spielt.

Ein letzter Zusammenhang wird daran deutlich, daß die Kopplungsstabilität bei den hier getesteten niedrigen Flimmerfrequenzen von 16 Hz bzw. 20 Hz unter vergleichbaren Anteilen an Gamma-Aktivität deutlich höher ist als unter Stimulation mit 26,7 Hz bzw. 40 Hz. Die Kopplungsstabilität hängt also auch von der Frequenz des Stimulus ab. Physikalisch gesehen ist die Intensität der Stimulation für alle Flimmerfrequenzen gleich. Entsprechend der Tiefpaßeigenschaft des afferenten visuellen Systems jedoch ist die Leistung phasengekoppelter Oszillationen umso höher, je niedriger die Anregungsfrequenz ist (zur Übersicht der Literatur siehe van de Grind et al., 1973). Daraus kann geschlossen werden, daß kortikale Neurone dem Verlauf des Flimmerreizes umso beständiger folgen, je stärker das vom afferenten visuellen System übertragene phasengekoppelte Signal ist.

3.3.4.2 Einordnung in die bestehende Literatur

Es wurde gezeigt, daß bei Antwort auf einen sowohl räumlich als auch zeitlich strukturierten Reiz die Stabilität der Flimmerantwort umso mehr abnimmt, je stärker die hervorgerufene Gamma-Aktivität ist. Bei bisher berichteten Ergebnissen war die Richtung des Effektes umgekehrt: Kruse und Eckhorn stimulierten Zellen des primärvisuellen Kortex durch einen Lichtbalken, dessen Seitwärtsbewegung eine ruckartige Vor- und Rückwärtsbewegung überlagert war. Je größer die Amplitude dieser ruckartigen Bewegung, desto mehr ging die Gamma-Aktivität zurück (Kruse & Eckhorn, 1996). Rager & Singer verwendeten ein Stroboskop zur Flimmerstimulation und berichten, daß unter dieser sehr intensiven Reizung fast gar keine Gamma-Aktivität mehr vorgefunden wurde (Rager & Singer, 1998). Allgemein entsteht so das Bild, daß räumliche und zeitliche Reizeigenschaften im primärvisuellen Kortex um die Ausprägung einer Antwort konkurrieren: Je stärker räumliche Stimulusattribute zu einer

intrinsischen Generierung von Gamma-Aktivität anregen, desto erfolgreicher können kortikale Neurone einer Phasenkopplung an den Reizverlauf widerstehen. Je stärker abrupte Lichtkontraste die Zellen zu phasengekoppelter Aktivität stimulieren, desto stärker wird die intrinsische Gamma-Aktivität zurückgedrängt, und desto beständiger wird die Antwort auf den Flimmerreiz.

Ein psychophysikalisches Experiment von Leonards und Mitarbeitern stützt die Hypothese, daß die Synchronisation neuronaler Aktionspotentiale eine Bindung kortikaler Aktivitäten zu Ensembles signalisieren könnte (Leonards et al., 1996): Flimmerten orientierte Bildelemente innerhalb eines rechteckigen Bereiches synchron, jedoch asynchron zu den Elementen des Hintergrundes, so wurde hierdurch das Rechteck wahrnehmbar. Phasendifferenzen von 12 ms des Flimmerns zwischen Figur und Hintergrund waren dabei für eine erfolgreiche Bildsegmentierung ausreichend. Der Bindungshypothese entsprechend wurde diese Segmentierung möglich, weil das synchrone Flimmern der Figurelemente zu synchronen phasengekoppelten Aktionspotentialen angesprochener Neurone führte und zu dazu asynchronen Antworten auf den Bildhintergrund. Allerdings änderte sich die Wahrnehmung, wenn nicht mehr nur eine Figur durch synchrones Flimmern, sondern eine weitere, dazu orthogonale Figur durch eine kohärente Orientierung der Bildelemente definiert wurde und sich diese vom Hintergrund durch eine andere Orientierung dortiger Elemente unterschied. Bereits bei geringen Orientierungsdifferenzen zwischen Figur und Hintergrund wurde die Segmentierung nicht mehr anhand der zeitlichen, sondern der räumlichen Reizeigenschaft vollzogen. Die in diesem Kapitel gezeigten Ergebnisse könnten dieses Phänomen folgendermaßen erklären: Es ist anzunehmen, daß die gleich orientierten Bildelemente synchrone Gamma-Aktivitäten hervorriefen und die synchron flimmernenden Elemente synchrone phasengekoppelte Antworten. Da die Gamma-Aktivität die neuronale Phasenkopplung verringert, könnte die intrinsische Synchronisation infolge dessen über die phasengekoppelte Synchronisation dominiert haben und so die Bindung gleich orientierter Elemente begünstigen.

3.3.4.3 Implikationen für weitere Untersuchungen

Das PSTH der MUA 2 weist im oben dargestellten Beispiel eine geringere Amplitude der 26,7-Oszillation auf als das der MUA 1. Dennoch zeigt die flimmerinduzierte Antwort dieser Zellgruppe im Spektrum mehr Leistung als die der anderen Zellgruppe. Dieser Widerspruch ist vermutlich auch durch eine höhere Variation der Phase stimu-

lusgekoppelter Oszillationen zu erklären, welche die Zellgruppe 2 über verschiedene Wiederholungen hinweg zeigt. Das Leistungsspektrum der Zellantwort wurde aus den Leistungsspektren der einzelnen Wiederholungen gemittelt, daher ist die gemessene Leistung von der Phasenschwankung über verschiedene Wiederholungen unabhängig. Beim PSTH allerdings führt die Schwankung der Phase dazu, daß die flimmerinduzierten Aktionspotentiale verschiedener Wiederholungen in unterschiedliche Intervalle des Histogrammes eingehen und somit optisch verschwinden. Derartige Phasenschwankungen flimmerinduzierter Oszillationen über verschiedene Wiederholungen, teilweise sogar innerhalb einzelner Wiederholungen, wurden häufiger beobachtet. Diese waren nicht Teil der hier dargestellten Untersuchungen. Da im Rahmen der Zeitkodierungshypothese die Phasenbeziehungen gleichzeitig aktivierter Neurone jedoch eine durchaus bedeutsame Rolle spielen, gibt dieses Phänomen Anreiz zu einer Fortführung der Untersuchungen in diesem Bereich. Insbesondere wäre interessant, ob in Abhängigkeit von der Phase bestehender Gamma-Oszillationen eine systematische Verschiebung phasengekoppelter Oszillationen zu beobachten ist oder nicht.

Durch die Gamma-Aktivität, mit welcher das visuelle System auf die räumlichen Reizeigenschaften antwortet, können im Kortex phasengekoppelte Antworten auf abrupte Helligkeitsmodulationen verhindert werden. Kortikale Neurone können also tatsächlich die zeitliche Struktur afferenter Aktivierungen 'überschreiben'. Synchrone Helligkeitskontraste in der Umwelt müssen somit nicht zwingend zu Fehlinterpretationen führen, wenn die Synchronisation von Aktionspotentialen ein kortikales Signal für Bindung ist. Kopplungsstabilität und Gamma-Aktivität zeigen allerdings nicht bei allen Flimmerfrequenzen einen gleichermaßen negativen Zusammenhang. Bei 16 Hz bzw. bei 20 Hz geht die Stabilität der Flimmerantwort erst zurück, wenn ein gewisses Mindestmaß an Gamma-Aktivität vorzufinden ist. Eine direkte Verallgemeinerung der Ergebnisse dahingehend, daß eine durch Augenblinzeln ausgelöste phasengekoppelte Aktivierung kortikal durch Gamma-Aktivität unterdrückt werden kann, bleibt daher nicht ganz ohne Zweifel. Auch hier wäre eine gezielte Untersuchung erforderlich.

Interessant bleibt jedoch die generelle Schlußfolgerung, daß die afferente zeitliche Struktur der visuellen Stimulation kortikal restrukturiert werden kann. Es scheint, daß eine ausreichende Gamma-Aktivität den Effekt afferenter Erregungen verändert. Dieser Aspekt eröffnet ein ganzes Feld an Anregungen zu weiteren Untersuchungen,

beispielsweise im Bereich der Selektion kortikaler Aktivitäten innerhalb des visuellen Systems bzw. im Bereich von Interaktionen zwischen Top-Down- und Bottom-Up-Einflüssen der Reizverarbeitung. Ebenfalls sehr interessant wäre, ob die hier gefundenen Effekte Teil der Prozesse sind, welche im Gehirn während visueller Imaginationen ablaufen. Unter geöffneten Augen treffen bei diesen ebenfalls extern angeregte Aktivierungen auf intrinsische Antwortmuster, und die Frage, wie der Einfluß der sensorischen Stimulation unterdrückt wird, um das Sehen des 'imaginären Auges' zu ermöglichen, ist bislang unbeantwortet geblieben.

3.4 Befreiung der Korrelogramme vom Einfluß der Ratenkovarianz

3.4.1 Einführung

Um die Kopplung der Aktivität zweier Neurone oder Zellgruppen zu ermitteln, ist die Berechnung eines Kreuzkorrelogrammes eine weit verbreitete Technik, welche zur Analyse neurophysiologischer Daten erstmals von Perkel vorgestellt wurde (Perkel et al., 1967a, 1967b). Derartige Korrelogramme ermitteln den Zusammenhang, welchen zwei neuronale Signale miteinander aufweisen, wobei dieser Zusammenhang in Abhängigkeit von einer zeitlichen Verschiebung der Signale zueinander angegeben wird. Dem Korrelogramm kann nicht nur entnommen werden, ob ein solcher Zusammenhang besteht, sondern unter anderem auch, auf welcher Zeitskala die Signale miteinander kovariieren und ob eine regelmäßige Modulation dieses Zusammenhanges besteht. Eine anschauliche Erklärung dieser Korrelationsmethode findet sich in Abs. 2.4.2, eine gute Übersicht über verschiedene Arten und Zeitskalen der Kovariation neuronaler Aktivität findet sich bei Nowak und Bullier (2000).

Die Zeitkodierungshypothese geht davon aus, daß bei der Übertragung von Informationen die präzise zeitliche Abstimmung der Aktionspotentiale verschiedener Neurone zueinander von Bedeutung ist. In einem solchen Fall stellen die Aktivitäten, welche diese Neurone unter Stimulation zeigen, keinen stochastischen Prozeß dar (siehe Abs. 1.2). Die von synchronisierten neuronalen Antworten berechneten Korrelogramme müssen dieser Hypothese zufolge in einem engen zeitlichen Bereich maßgeblich erhöhte Korrelationswerte aufweisen. Entsprechende Untersuchungen brachten hervor, daß kortikale Neurone unter kohärenter Stimulation zur Synchronisation ihrer Aktionspotentiale fähig sind, welche dann mit einer Präzision von wenigen Millisekunden zueinander auftreten (Eckhorn et al., 1988; Gray et al., 1989; Gray & Singer, 1987). Die Korrelogramme solcher Aktivitäten zeigen dabei einen Verlauf mit einem schmalen, mittigen Gipfel (sog. Zentralgipfel), welcher im Falle synchroner Oszillation zu beiden Seiten periodisch wiederholt auftritt. Für diese Form der neuronalen Koordination wird insbesondere die Bedeutung des Gamma-Bandes (ca. 25-70 Hz) hervorgehoben, in welchem synchrone oszillatorische Aktivität im Zusammenhang mit sensorischer Stimulation (Brosch, Bauer & Eckhorn, 1997; Eckhorn et al., 1988; Eckhorn, Fien, Bauer, Woelbern & Kehr, 1993.; Engel et al., 1990; Engel, König & Sin-

ger, 1991; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Engel, Kreiter, König & Singer, 1991; Gray et al., 1989; Gray & Singer, 1987; Gray & Viana di Prisco, 1997; König, Engel, Roelfsema & Singer, 1995; Kreiter & Singer, 1992; Livingstone, 1996; Munk, Nowak, Nelson & Bullier, 1995; Roelfsma et al., 1994) oder Aufmerksamkeit (Baker, Olivier & Lemon, 1997; Lopes da Silva, van Rotterdam, Storm van Leeuwen & Tielen, 1970; Rougeul, Bouyer, Dedet & Debra, 1979; Bouyer, Montaron & Rougeul, 1981; Murthy & Fetz, 1992; Sanes & Donoghue, 1993; Fries, Neuenschwander, Engel, Goebel & Singer, 2001) beobachtet wurde.

Weist die Modulation eines Korrelogrammes auf eine Kopplung im Gamma-Bereich hin, kann die errechnete Signifikanz der Korrelationswerte jedoch nicht immer auf diese Form der Kopplung zurückgeführt werden. Wie einige Autoren berichten, trägt eine kohärente Änderung der Feuerraten oder der Antwortlatenzen (also der Dauer zwischen Stimulationsbeginn und einem signifikanten Ansteigen der Zellaktivitäten) beider Signale zu den Korrelationswerten bei und bewirkt mitunter erst deren Signifikanz (Brody, 1998, 1999a, 1999b; Ben-Shaul, Bergman, Ritov & Abeles, 2001; Eggermont & Smith, 1995; Friston, 1995). Um also eine signifikante Kohärenz zweier neuronaler Signale tatsächlich auf synchrone Aktivität im Gamma-Bereich zurückführen zu können, scheint die Bemühung sinnvoll, die Korrelogramme vom Einfluß der Raten- bzw. Latenzkovariation zu befreien.

Die Kovarianz der Antwortlatenzen zweier Zellen bzw. Zellgruppen kann als Spezialfall der Ratenkovarianz gesehen werden, da die Antwortlatenz aus dem Verhalten der Feuerraten erschlossen wird. Aus Gründen der Vereinfachung wird fortan nur noch der Begriff der Ratenkovarianz verwendet und die Latenzkovarianz unter diesem Begriff subsumiert.

Zum Zweck einer isolierten Betrachtung korrelierter Aktivität im Gamma-Bereich wurde in dieser Arbeit ein Verfahren entwickelt, dessen Grundgedanke der Methode der Partialkorrelation ähnelt. Dabei wird der Zusammenhang zweier Signale jenseits ihrer Ratenkovarianz ermittelt, nachdem aus jedem der beiden Signale die langsamen Modulationen eliminiert wurden. Dies geschieht, indem zunächst für jeden Datenpunkt der Spikefolge eine momentane Feuerrate aus einer begrenzten zeitlichen Umgebung des Datenpunktes bestimmt wird. Einander zeitlich entsprechende Werte der so entstehenden 'Feuerratenfolge' und der Spikefolge werden im Anschluß voneinander subtrahiert. Zur Ermittlung einer zeitabhängigen Feuerrate wird von verschiedenen Autoren die Berechnung einer Dichtefunktion empfohlen, welche für jeden Abtastpunkt die Auftretenswahrscheinlichkeit eines Spikes angibt (Nawrot, Aertsen & Rotter, 1999;

Paulin, 1992; Richmond, Optican & Spitzer, 1990; Richmond, Optican, Podell & Spitzer, 1987; Sanderson, 1980; Szücs, 1998). Die Berechnung dieser allgemein als Spike-Dichtefunktion (SDF) bezeichneten Funktion wurde in Abs. 2.4.3 erläutert.

Die Subtraktion der eigenen SDF einer Spikefolge (im folgenden als SDF-Subtraktion bezeichnet) entspricht einer Hochpaßfilterung dieser Spikefolge. Unter diesem Aspekt wird deutlich, warum von derart modifizierten Signalen berechnete Korrelogramme vom Einfluß kovariierender Feuerraten befreit sind: Da die langsamen Modulationen, welche die Feuerrate darstellen, aus den Spikefolgen herausgefiltert werden, können durch sie auch keine Zusammenhänge mehr in den Korrelogrammen auftreten. Es sei noch einmal betont, daß dies auch für die Kovarianz der Antwortlatenz gilt. Tatsächlich wird die Antwortlatenz von einigen Autoren mittels einer SDF bestimmt

(Baker & Gerstein, 2001; Fries, Neuenschwander, Engel, Goebel & Singer, 2001; Gawne, Kjaer & Richmond, 1996; Richmond et al., 1990). Die Antwortlatenzen der Zellaktivität sind durch Ratenänderungen in der SDF repräsentiert, und entsprechend wird auch derjenige Einfluß kohärenter Feuerraten durch SDF-Subtraktion eliminiert, der durch kohärente Variation der Antwortlatenzen bedingt ist. Sofern der Einfluß kovariierender Feuerraten bzw. Antwortlatenzen nicht separat betrachtet werden soll, kann in der gleichzeitigen Eliminierung beider Einflüsse ein Vorteil gesehen werden, weil dies den zu treibenden Aufwand vermindert.

Bei der Entwicklung des hier dargestellten Verfahrens wurden frequenzanalytische Methoden verwandt, um dessen Leistungsfähigkeit zu optimieren bzw. darzustellen. Der notwendige Hintergrund zum Verständnis solcher Methoden kann hier aufgrund seines Umfangs nicht immer vermittelt werden; in diesem Fall muß auf die Literatur der Signaltheorie verwiesen werden (z. B. Lüke, 1995; Watson, 1986).

3.4.2 Darstellung des Verfahrens

Das hier vorzustellende Verfahren soll, den Gegebenheiten neurophysiologischer Untersuchungen folgend, für zeitdiskrete Signale beschrieben werden. Die heute meist digitalen Aufnahmesysteme tasten das kontinuierliche Signal $s(t)$ eines Kanals mit einer Frequenz f_A ab und speichern die somit zu diskreten Meßzeitpunkten t_n registrierten Werte als Folgen von Meßwerten $s(t_n)$ ab. Für diese zeitdiskreten Signale gilt:

$$t_n = n \cdot \Delta t, \text{ wobei} \quad (3.5)$$

$$\Delta t = \frac{1}{f_A}. \quad (3.6)$$

Um die Darstellung hier zu vereinfachen, sollen bei der Schilderung des Verfahrens unendlich lange Signale betrachtet werden. Obwohl dieses Verfahren problemlos auf Signale wie lokale Feldpotentiale oder EEG übertragen werden kann, soll die Beschreibung desweiteren für eine Anwendung auf Spikefolgen ausgerichtet werden. Um bei der Korrelation zweier Spikefolgen $s_1(t_n)$, $s_2(t_n)$ den Einfluß der Ratenkovarianz aus den ermittelten Korrelogrammen zu eliminieren, wird zunächst der Verlauf der Feuerrate $sdf(t_n)$ innerhalb jeder Spikefolge als eine Spike-Dichtefunktion (SDF) bestimmt. Dazu wird die Spikefolge mit einem um t_0 symmetrischen Kern $k(t_n)$ für zeitdiskrete Signale gefaltet:

$$sdf(t_n) = \sum_{\eta=-\infty}^{\infty} s(t_n) \cdot k(t_n - \eta). \quad (3.7)$$

Der Flächeninhalt α des Kerns wird auf den Wert Eins normiert:

$$\alpha = \sum_{\eta=-\infty}^{\infty} k(t_\eta) \text{ mit } \alpha \stackrel{!}{=} 1 \quad (3.8)$$

(siehe auch Abb. 3.21 A). Eine anschauliche Erklärung dieser Faltung liefert die Vorstellung, daß in der Spikefolge jeder Spike durch die Verlaufsform des Faltungskerns ersetzt wird und die Werte dann überlappender Kerne addiert werden.

Die Werte des Ratenverlaufes werden im nächsten Schritt von den Werten der Spikefolge subtrahiert. Diese Diskrepanzwerte werden mit $s^*(t_n)$ bezeichnet:

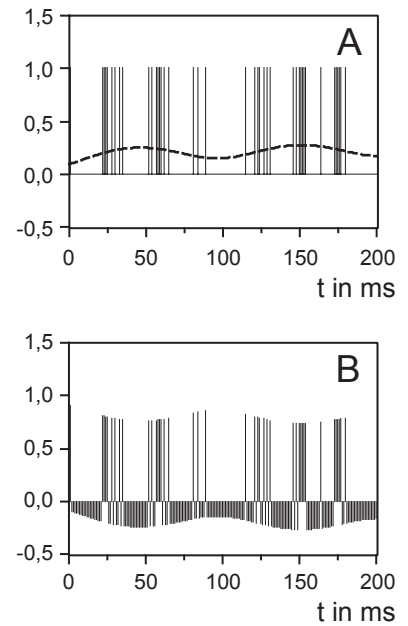
$$\begin{aligned} s_1^*(t_n) &= s_1(t_n) - sdf_1(t_n); \\ s_2^*(t_n) &= s_2(t_n) - sdf_2(t_n). \end{aligned} \quad (3.9)$$

Bedingt durch Gl. 3.8 ist die Summe der Werte von $s(t_n)$ und $sdf(t_n)$ und damit auch deren Mittelwert identisch. Der Mittelwert von $s_1^*(t_n)$ und $s_2^*(t_n)$ ist somit:

$$s_1^* = s_2^* = 0. \quad (3.10)$$

Die Korrelationen, welche zwischen zwei Spikefolgen nach Entfernen dieser langsamen Modulationen beobachtet werden, müssen auf den verbleibenden hochfrequenten Anteil der Signale zurückgeführt werden. Derart berechnete Korrelogramme sind somit frei von Einflüssen der Ratenkovarianz:

Abb. 3.18: Bestimmung und Eliminierung des niederfrequenten Signalanteils aus den Spikefolgen. A: Von einer Spikefolge (vertikale Striche entlang der Zeitachse) wird durch Faltung mit einem Gauss-Impuls zunächst eine Spike-Dichtefunktion erstellt (SDF, gestrichelte Linie). Die Breite des Impulses betrug auf halber Höhe 200 ms. Die SDF bildet die niederfrequente Modulation der Feuerrate ab. Wird die SDF anschließend von den Spikefolgen abgezogen, so entsteht eine Funktion, welche diese niederfrequenten Abweichungen von Null nicht mehr aufweist (B). Frequenzanalytisch gesehen entspricht dies einer Hochpaßfilterung der Spikefolge.



$$\rho_{s_1 * s_2^*}(\tau_k) = \sum_{n=-\infty}^{\infty} s_1^*(t_n) \cdot s_2^*(t_{n+k}) \quad (3.11)$$

mit $\tau_k = k \cdot \Delta t$.

Wie in Abs. 3.4.2.1 deutlich werden wird, entspricht die Subtraktion der SDF einer Hochpaßfilterung der Spikefolgen. Die unterschiedlichen Funktionen, die sich durch Korrelation ursprünglicher bzw. hochpaßgefilterter Spikefolgen zweier Zellgruppen ergeben, sind an einem Beispiel in Abb. 3.19 und Abb. 3.20 veranschaulicht.

3.4.2.1 Der Einfluß des Faltungskerns bei der Bestimmung des hochfrequenten Signalanteils

Die Bestimmung des hochfrequenten Signalanteils soll wie oben beschrieben mittels Subtraktion der jeweiligen SDF von der Spikefolge erfolgen. Bei der Berechnung der SDF sind zwei Faktoren des Faltungskerns von maßgeblichem Einfluß. Auf diese beiden Faktoren, nämlich die Verlaufsform und die Breite des Faltungskerns, soll im folgenden eingegangen werden.

3.4.2.1.1 Der Einfluß der Verlaufsform des Faltungskerns

Da bei der Analyse der Korrelation von Zellaktivitäten häufig Aspekte wie deren Fre-

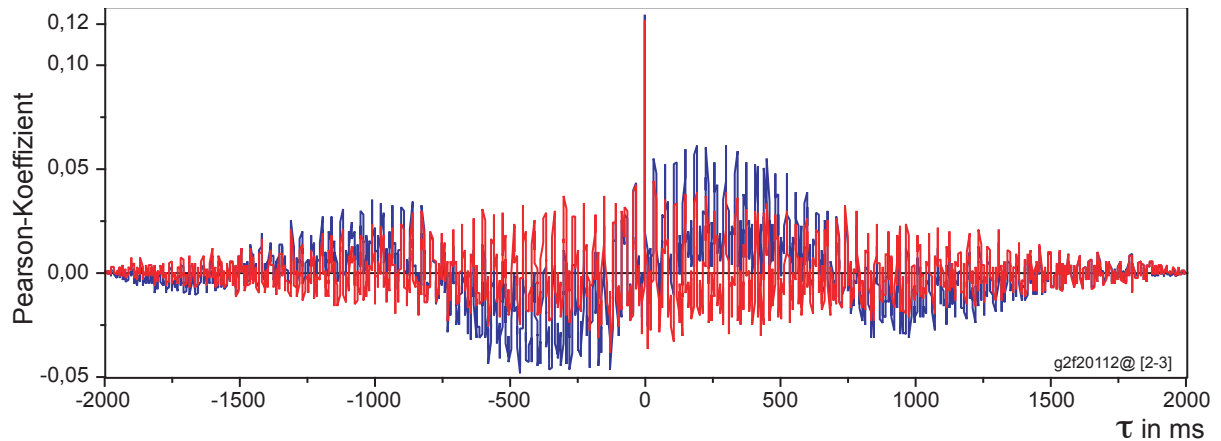


Abb. 3.19: Kreuzkorrelogramme der Antworten zweier Zellgruppen, deren RFs mit einem langsam bewegten Streifenmuster stimuliert wurden. Der blaue Graph zeigt das ursprüngliche Korrelogramm, welches eine ausgeprägte langsame Modulationskomponente aufweist. Mit $f = 0,7$ Hz entspricht diese Modulation genau der Frequenz, mit der die Streifen über die versetzt angeordneten RFs bewegt wurden. Der rote Graph zeigt das Korrelogramm der selben Zellgruppen nach SDF-Subtraktion. Kern: Gauss, 200 ms Breite.

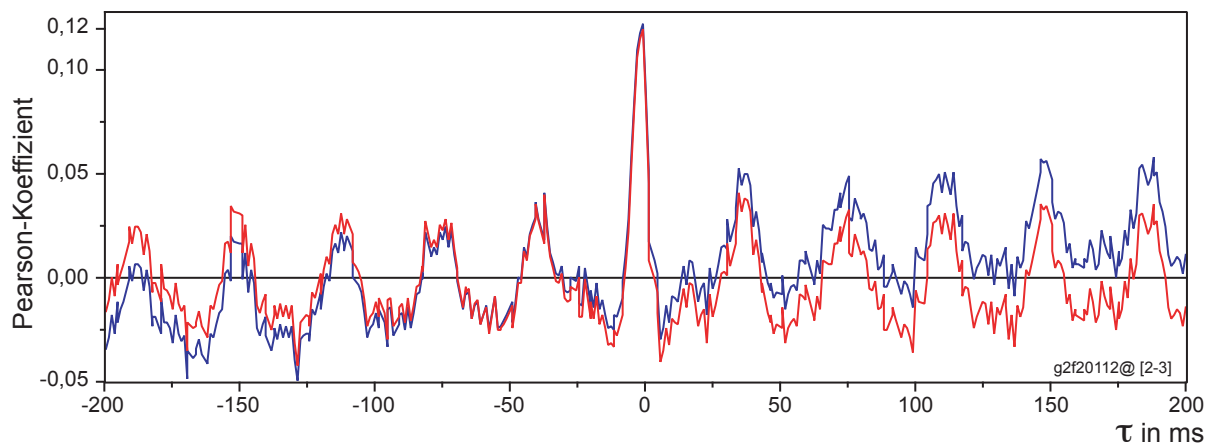


Abb. 3.20: Ausschnitt der Korrelogramme aus Abb. 3.19. Das 26,7 Hz-Flimmern des Stimulus rief eine Aktivität der Zellgruppen hervor, die sich im Korrelogramm als Oszillation der selben Frequenz niederschlägt. Während diese feine Zeitstruktur unverändert bleibt, sind die Einflüsse der Ratenkovarianz im Korrelogramm des hochpaßgefilterten Signals korrigiert. Wie deutlich zu sehen ist, können diese Einflüsse bereits innerhalb von Zeitfenstern geringer Breite erhebliche Ausmaße annehmen.

quenz, Amplitude und Phase im Vordergrund stehen, muß bei Ermittlung des hochfrequenten Signalanteils besonderer Wert auf eine möglichst verzerrungsfreie Berechnung desselben gelegt werden. Die Verlaufsform des verwendeten Faltungskerns hat dabei einen entscheidenden Einfluß; dieser Einfluß ist am besten im Frequenzbereich dargestellt. Entsprechend werden dabei die Fourier-Transformierten der Signale $s(t)$, $s^*(t)$, $k(t)$ und $sdf(t)$ betrachtet, welche mit $S(f)$, $S^*(f)$, $K(f)$ und $SDF(f)$ bezeichnet werden.

Aufgrund des Faltungstheorems:

$$\text{SDF}(f) = S(f) \cdot K(f) \quad (3.12)$$

kann der frequenzspezifische Einfluß des Faltungskerns auf die SDF aus dessen jeweiligem Spektrum abgeleitet werden (siehe z.B. Lüke, 1995). Bei Subtraktion der SDF von ihrer Spikefolge gilt dann:

$$\begin{aligned} S^*(f) &= S(f) - \text{SDF}(f) \\ &= S(f) - S(f) \cdot K(f) \\ &= S(f) \cdot [1 - K(f)] \end{aligned} \quad (3.13)$$

Nun ist für eine verzerrungsfreie Berechnung des hochfrequenten Signalanteils zum einen essentiell, daß das Phasenspektrum der Spikefolge $\varphi_s(f)$ unverändert erhalten bleibt. Diese Forderung wird von allen Kernen erfüllt, deren Phasenspektrum konstant Null ist:

$$\varphi_k(f) = 0. \quad (3.14)$$

Der Imaginäranteil des Spektrums $K(f)$ dieser Kerne ist gleich Null. Die Multiplikation von $S(f)$ mit $1-K(f)$ in Gl. 3.13 kommt somit der Multiplikation mit einem Skalar gleich, weshalb die Phasenspektren von $S(f)$ und $S^*(f)$ identisch sind. Da die hier diskutierten Faltungskerne diese Forderung erfüllen, wird auf eine weitere Betrachtung der Phasenspektren verzichtet.

Desweiteren sollten die Amplituden unterhalb einer bestimmten Frequenz in $S^*(f)$ möglichst stark unterdrückt werden, während die Amplituden oberhalb dieser Frequenz möglichst unbelassen abgebildet werden sollten. Das Verhältnis der Amplituden vor und nach der Subtraktion der SDF wird mit dem Betragsspektrum der Übertragungsfunktion $|h(f)|$ angegeben. Dieses ist:

$$|h(f)| = \left| \frac{S^*(f)}{S(f)} \right| = \left| \frac{S(f) \cdot [1 - K(f)]}{S(f)} \right| = |1 - K(f)|. \quad (3.15)$$

Der Einfluß des Faltungskerns läßt sich damit unter Berücksichtigung von Gl. 3.14 allein aus dessen Amplitudenbetragsspektrum herleiten (siehe auch Abb. 3.21 B).

Der einfachste Weg, die Spikedichte zu ermitteln, besteht darin, für jeden Zeitpunkt t_n des Spikesignals innerhalb einer Umgebung von $\pm j$ Abtastpunkten das Verhältnis der Anzahlen von Spikes und Abtastpunkten zu ermitteln:

Kerntyp	Funktion
Rechteckimpuls	$k(t, \theta) = 0 \text{ für } t > \frac{\theta}{2}$ $k(t, \theta) = \frac{1}{\theta} \text{ für } t \leq \frac{\theta}{2}$
si-Funktion	$k(t, \theta) = \frac{\sin(\pi t / \theta)}{(\pi t / \theta)}$
Gauss-Impuls	$k(t, \theta) = \frac{1}{\sigma \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{t^2}{2\sigma^2}}; \quad \sigma = \frac{\theta}{2\sqrt{\ln 4}}$

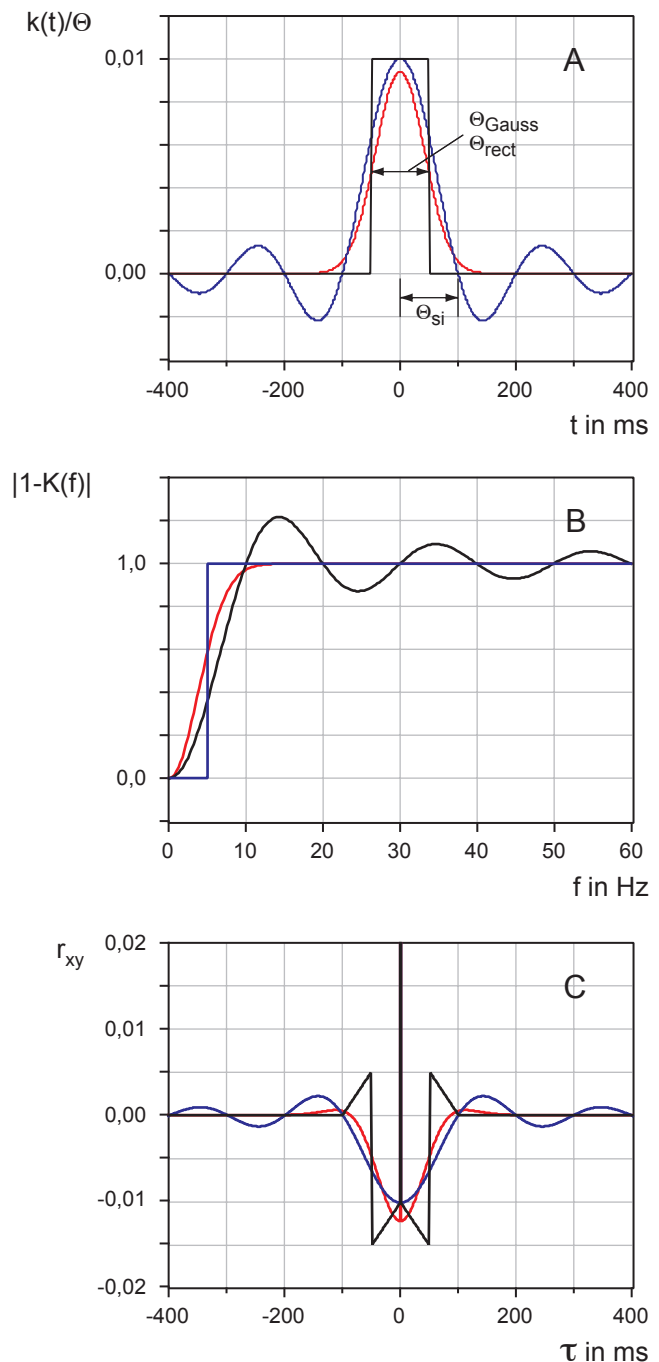
Tab. 3.1: Funktionen der diskutierten Faltungskerne.

$$p_{\text{spike}}(t_n) = \frac{\sum_{\eta=-j}^j s(t_{n+\eta})}{2j+1}. \quad (3.16)$$

Diese Art der Berechnung kommt der Faltung der Spikefolge mit einem *Rechteckimpuls* (siehe Tab. 3.1) der Breite $2j+1$ gleich. Durch seine geringe zeitliche Ausdehnung zeigt dieser Faltungskern ein optimales Verhalten im Zeitbereich. Im Frequenzbereich weist der Rechteckimpuls jedoch eine sehr ungünstige Eigenschaft auf: Nach Subtraktion der SDF zeigen die Spikefolgen Veränderungen bis in hohe Frequenzbereiche. Wie in Abb. 3.21 B zu sehen ist, 'pendelt' die Übertragungsfunktion mit steigenden Werten von f um den Wert Eins. Auf diese Weise werden nicht nur Amplituden verringert, sondern auch erhöht. Daher kann diese Messung einer momentanen Feuerrate keinen geeigneten Weg der Filterung darstellen.

Wie bereits erwähnt, ist von einer idealen Hochpaßfilterung neben der unveränderten Übertragung der Phaseninformation zu erwarten, daß die Amplituden der Spikefolge unterhalb einer Grenzfrequenz f_g zu Null werden, während Amplituden oberhalb von f_g unverändert übertragen werden (siehe z.B. Lüke, 1995). Unter Berücksichtigung von Gl. 3.14 und Gl. 3.15 ist also derjenige Faltungskern als ideal einzustufen, für den gilt:

Abb. 3.21: A: Verlaufsform der Kernfunktionen: Rechteckimpuls (schwarz), si-Funktion (blau) und Gauss-Impuls (rot). Die Breite θ (ms) des Kerns wird für Rechteck- und Gauss-Impuls auf halber Höhe des maximalen Funktionswertes bestimmt, für die si-Funktion ist sie die Distanz zwischen Funktionsmaximum und erstem Nulldurchgang. Die Summe aller Funktionswerte eines Kerns ist gleich Eins. B: Betragsspektren der Übertragungsfunktionen $|h(f)| = |1 - K(f)|$, die sich bei Subtraktion der SDF von der Spikefolge ergeben (gleiche Farbcodierung wie in (A)). Die Abbildung verdeutlicht, warum bei der SDF-Subtraktion von einer Hochpaßfilterung gesprochen werden kann: Oberhalb von 10 Hz konvergiert die Übertragungsfunktion gegen Eins; die Amplituden dieser Frequenzen sind nach der Subtraktion weitgehend dieselben wie vorher. Modulationen unterhalb von 10 Hz werden jedoch in ihrer Amplitude verringert bzw. ganz zu Null. Weiterhin wird anschaulich, welchen Einfluß die unterschiedlichen Verlaufsformen der Kerne aus (A) im Frequenzbereich haben. Dabei ist die si-Funktion als besonders günstig und der Rechteckimpuls aufgrund seines Konvergenzverhaltens bei hohen Frequenzen als besonders ungünstig einzustufen. Auf die Darstellung negativer Frequenzen wurde verzichtet, da $|h(f)| = |h(-f)|$. C: Autokorrelogramm einer Spikefolge, die nur einen einzelnen Spike enthielt und von der die zugehörige SDF subtrahiert wurde. Die SDF wurde mit jeweils einem der drei Kerne aus (A) berechnet; die Farbcodierung wurde beibehalten. Wie die Abbildung erkennen läßt, verzerren die unterschiedlichen Kerne die Korrelogramme unterschiedlich stark. Der bei $\tau = 0$ abgeschnittene Wert der Pearson-Koeffizienten beträgt für alle drei Korrelogramme Eins.



$$K(f) = 1 \quad \text{für } |f| \leq f_g; \quad (3.17)$$

$$K(f) = 0 \quad \text{für } |f| > f_g. \quad (3.18)$$

Diese Voraussetzung wird von einer *si-Funktion* erfüllt. Damit zeigt dieser Faltungskern ein optimales Verhalten im Frequenzbereich.

Das Autokorrelogramm eines gefilterten Signals läßt sich entsprechend der Wiener-Lee-Beziehung (Wiener, 1949) durch die Faltung der Autokorrelogramme von Eingangssignal $s(t)$ und Filterstoßantwort $h(t)$ vorhersagen:

$$\rho_{s^*s^*}(\tau) = \rho_{ss}(\tau) * \rho_{hh}(\tau). \quad (3.19)$$

Die Filterstoßantwort im hier vorgestellten Verfahren wird im Frequenzbereich durch Gl. 3.15 beschrieben, im Zeitbereich entspricht sie einem Signal, welches nur einen einzelnen Spike enthält und von dem die zugehörige SDF subtrahiert wurde. Die Autokorrelogramme der drei hier erörterten Filterstoßantworten sind in Abb. 3.21 C veranschaulicht. Dabei wird erkennbar, daß die oszillatorische Komponente der si-Funktion bei Anwendung von Gl. 3.19 zu Modifikationen von $\rho_{ss}(\tau)$ mit besonders weiter zeitlicher Ausdehnung führt. Zusätzlich kann gezeigt werden, daß dieser Kern eine größere Gesamtabweichung zwischen den Autokorrelogrammen des ursprünglichen und des gefilterten Signals bewirkt als die anderen diskutierten Kernfunktionen. Da aus Amplitude und Frequenz der Modulationen eines Korrelogrammes das neuronale Synchronisationsverhalten erschlossen werden soll, müssen diese Abweichung so gering wie möglich gehalten werden. Die si-Funktion zeigt damit im Zeitbereich ein deutlich weniger optimales Verhalten.

Die Inspektion der Daten der vorliegenden Arbeit ergab, daß Kreuzkorrelogramme von Zellgruppenaktivitäten durch die Filterung nur unerheblich verzerrt wurden. Diese Verzerrung konnte nur in Autokorrelogrammen beobachtet werden, welche von Signalen mit sehr wenigen Spikes berechnet wurden. Durch die sprunghaften Änderungen der Werte bei $\tau = 0$ findet der in Abb. 3.21 C dargestellte Verlauf dort als Fehler Eingang. An dieser Stelle sind die entscheidenden Kriterien bei der Wahl des Faltungskerns bezüglich seiner Verlaufsform bereits umrissen. Sie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- 1.: Das Phasenspektrum des Kerns muß konstant Null sein.
- 2.: Das Betragsspektrum des Kerns sollte dem eines idealen Tiefpasses möglichst nahe kommen.
- 3.: Die Impulsautokorrelation der Filterstoßantwort sollte ein möglichst geringes Integral aufweisen und bei nur geringen Beträgen von τ von Null abweichen.

Da sich die absolute Entsprechung der beiden letzten Kriterien gegenseitig ausschließt, kann die Wahl des Faltungskerns nur einen Kompromiß darstellen.

Neben den bereits dargestellten wurden weitere Kerne getestet, die hier nicht explizit diskutiert werden. Dazu gehören Dreiecksimpuls, Doppelsexponentialimpuls, Alias-Free-Histogram (Paulin, 1992) und andere. Gegenüber all diesen hat sich der *Gauss-*

Impuls als optimale Lösung herausgestellt. In Bezug auf die oben genannten Kriterien ist dieser Faltungskern wie folgt zu beurteilen:

Ad 1.: Das Phasenspektrum des Kerns ist konstant Null.

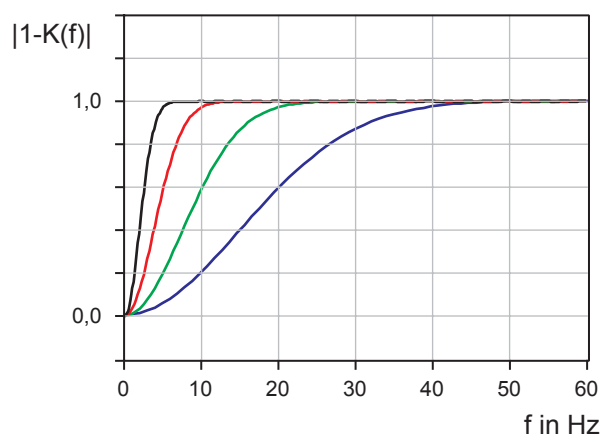
Ad 2.: Das Betragsspektrum dieses Kerns ist ebenfalls eine Gauss-Kurve, die Funktion wird bei der Fourier-Transformation auf sich selbst abgebildet. Das Filterverhalten ist zwar schlechter als das der si-Funktion, kann aber durch die gute Konvergenz der Übertragungsfunktion gegen Eins bei höheren Frequenzen als relativ gut eingestuft werden. Langsame Modulationen, die z.B. die Ratenkovarianz bedingen, können mit einem Gauss-Kern von 50 ms ausreichend von Modulationen im Gamma-Bereich (ca. 25-70 Hz) getrennt werden.

Ad 3.: Die vom Autokorrelogramm eingeschlossene Fläche ist deutlich geringer als die bei Verwendung der meisten anderen Faltungskerne.

3.4.2.1.2 Der Einfluß der Breite des Faltungskerns

Wie bereits erwähnt, entspricht die Subtraktion der SDF einer Hochpaßfilterung der Spikefolge. Die Breite des Kerns beeinflusst den entsprechenden Durchlaßbereich des Filters. Abb. 3.22 zeigt die Übertragungsfunktionen der SDF-Subtraktion, bei denen zur Erstellung der SDF verschieden breite Gauss-Kerne eingesetzt wurden. Je breiter der jeweilige Faltungskern, desto ausschließlicher werden nur niedere Frequenzen aus der Spikefolge eliminiert; je schmaler er ist, desto stärker werden dort auch hohe Frequenzen unterdrückt.

Abb. 3.22: Einfluß der Breite des Faltungskerns auf die Filtereigenschaften der SDF-Subtraktion. Dargestellt sind die Betragsspektren von Übertragungsfunktionen, die sich aus der Subtraktion der SDF von der Spikefolge ergeben. Es wurden Gaussimpuls-Kerne verwendet mit 200 ms (schwarz); 100 ms (rot); 50 ms (grün) bzw. 25 ms (blau) Breite. Je breiter der eingesetzte Kern ist, desto weniger hohe Frequenzen werden durch die SDF-Subtraktion verändert. Je schmaler er ist, desto weiter reicht der Frequenzbereich, dessen Amplituden reduziert werden.



3.4.2.1.3 Abgrenzung zu ähnlichen Verfahren

Ein dem hier vorgestellten sehr ähnliches Verfahren wird von Eggermont und Smith beschrieben (Eggermont & Smith, 1995), bei dem zunächst ein Kreuzkorrelogramm von den SDFs der beiden Spikefolgen s_1 , s_2 erstellt wird und anschließend dieses Korrelogramm von dem Kreuzkorrelogramm der Spikefolgen subtrahiert wird:

$$\rho_{s_1, s_2}^E(\tau) = \rho_{s_1 s_2}(\tau) - \rho_{sdf_1 sdf_2}(\tau). \quad (3.20)$$

Auch hier werden die langsamen Modulationen der Spikefolgen durch Dichtefunktionen erfaßt, allerdings schlägt sich der durch Ratenänderungen bedingte Anteil korrelierter Aktivität dann zunächst in einem separaten Korrelogramm nieder, bevor er eliminiert wird. Der Unterschied, der sich hierdurch für die Eigenschaften der Filterung ergibt, soll im folgenden am Beispiel der Filterung eines Autokorrelogrammes erläutert werden. Dieses ist analog zu Gl. 3.20:

$$\rho_{ss}^E(\tau) = \rho_{ss}(\tau) - \rho_{sdfsdf}(\tau). \quad (3.21)$$

Entsprechend dem Wiener-Khintchine-Theorem für zufällige Leistungssignale läßt sich Gl. 3.21 im Frequenzraum ausdrücken durch:

$$|S^E(f)|^2 = |S(f)|^2 - |SDF(f)|^2. \quad (3.22)$$

Der Einfluß des Faltungskerns ergibt sich durch Umformen. Entsprechend dem Faltungstheorem ist:

$$\begin{aligned} |S^E(f)|^2 &= |S(f)|^2 - |S(f) \cdot K(f)|^2 \\ &= |S(f)|^2 - |S(f)|^2 \cdot |K(f)|^2 \\ &= |S(f)|^2 \cdot [1 - |K(f)|^2]. \end{aligned} \quad (3.23)$$

In das nach Eggermont und Smith gefilterte Korrelogramm gehen die Frequenzeigenschaften des Kerns also mit $1 - |K(f)|^2$ ein.

Das Autokorrelogramm $\rho_{s^*s^*}(\tau)$ eines Signals, das nach dem in dieser Arbeit vorgestellten Verfahren gefiltert wurde, läßt sich im Frequenzraum entsprechend dem Wiener-Khintchine-Theorem beschreiben als $|S^*(f)|^2$. Mit Gl. 3.13 gilt dabei:

$$\begin{aligned} |S^*(f)|^2 &= |S(f) \cdot [1 - K(f)]|^2 \\ &= |S(f)|^2 \cdot |1 - K(f)|^2. \end{aligned} \quad (3.24)$$

Der Faltungskern beeinflußt das Autokorrelogramm hier also mit $|1 - K(f)|^2$.

Abb. 3.23 veranschaulicht die unterschiedlichen Auswirkungen der beiden Filterver-

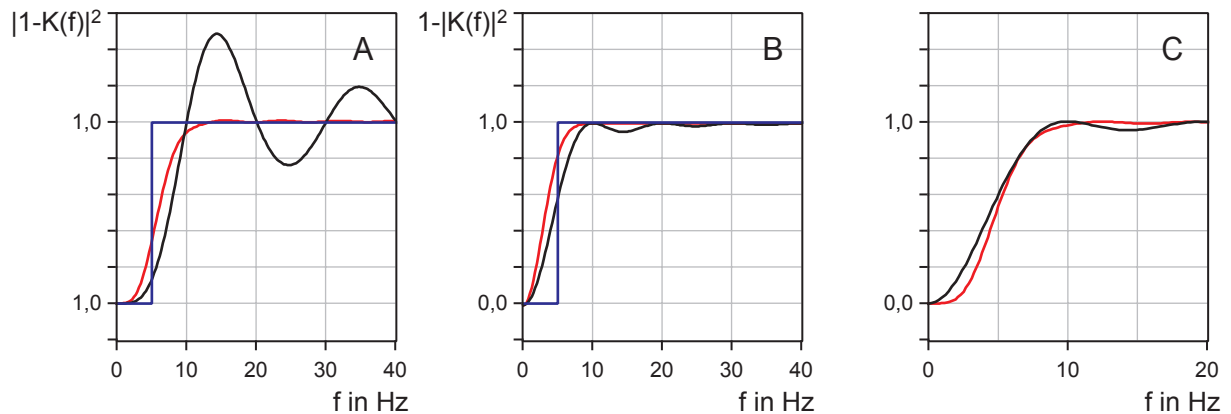


Abb. 3.23: Übertragungsfunktionen der Korrelogramme bei Filterung mit einem Rechteckimpuls, (schwarz), einer si-Funktion (blau) und einem Gauss-Impuls (rot). Vergleich der Filtereigenschaften des hier entwickelten Verfahrens (A) mit einem von Eggermont und Smith beschriebenen Verfahren (B, siehe Text). Während der Gauss-Impuls im erstgenannten Verfahren die steilere Anstiegsflanke aufweist, zeigt der Rechteckimpuls im letzteren deutlich geringere Verzerrungen im Bereich oberhalb von 10 Hz. Im direkten Vergleich dieser beiden Filterungen (C) setzt sich der Gauss-Impuls mit dem hierbeschriebenen Verfahren durch, da er eine steilere Anstiegsflanke und das verzerrungsfreiere Verhalten im Durchlaßbereich bewirkt als der Rechteckimpuls im Verfahren von Eggermont und Smith. Breite des Kerns auf halber Höhe: 100 ms; bei der Filterung mit Gauss-Impuls in (C) 120 ms.

fahren an den in Abs. 3.4.2.1.1 diskutierten Kernen. Kein Unterschied zeigt sich bei Verwendung einer si-Funktion, der Kern filtert in beiden Verfahren ideal. Weist ein Kern im Frequenzraum dagegen oszillatorische Modulationen auf, so wirkt sich dies bei dem in dieser Arbeit entwickelten Verfahren ungünstiger aus als bei dem von Eggermont und Smith beschriebenen. Dies wird am Beispiel der Übertragungsfunktion bei Verwendung eines Rechteckimpulses deutlich (Abb. 3.23 A und B). Das hier entwickelte Verfahren verstärkt die Amplitude der Modulation, das von Eggermont und Smith beschriebene verringert sie. Umgekehrt verhalten sich die Verfahren hinsichtlich des Gauss-Impulses: Das hier beschriebene Verfahren bewirkt eine steilere Anstiegsflanke der Übertragungsfunktion, das von Eggermont und Smith beschriebene eine flachere. Je steiler die Anstiegsflanke ist, desto stärker nähert sich der Filter dem idealen Hochpaß. Den direkten Vergleich des im hier beschriebenen Verfahren eingesetzten Gauss-Impulses mit dem nach Eggermont und Smith eingesetzten Rechteck-Impuls zeigt Abb. 3.23 C. Mit dem hier vorgestellten Verfahren zeigt die Übertragungsfunktion nicht nur eine steilere Anstiegsflanke, sondern auch ein deutlich verzerrungsfreieres Verhalten im Durchlaßbereich (hier oberhalb 10 Hz). Im Gegensatz zu dem von Eggermont und Smith beschriebenen Verfahren treten in diesem Frequenzbereich der Übertragungsfunktion keine Oszillationen mehr auf.

Nicht zuletzt sei der Vorteil der geringeren Rechenzeit hervorgehoben, welche das hier entwickelte Filterverfahren im Gegensatz zu dem von Eggermont und Smith beschriebenen erfordert: Im hier entwickelten Verfahren wird zweimal eine SDF von einer Spikefolge subtrahiert und dann nur ein Korrelogramm berechnet. Im Verfahren nach Eggermont und Smith muß zusätzlich ein zweites Korrelogramm berechnet werden, dann erfolgt (nur) eine Subtraktion der beiden Korrelogramme voneinander. Die Berechnung eines zweiten Korrelogrammes dauert stets wesentlich länger als die Durchführung einer zweiten Subtraktion. Berechnet man ein gemittelttes Korrelogramm von den Daten mehrerer Durchführungen einer Stimulusbedingung, so multipliziert sich dieser Vorteil mit der Anzahl der Wiederholungen. Auch die Tatsache, daß bei der Datenanalyse mit steigender Anzahl der verwendeten Elektroden sehr viele Korrelogramme berechnet werden, spricht für eine Berücksichtigung dieses Vorteils.

3.4.3 Diskussion

Das vorgestellte Verfahren entfernt durch Subtraktion der Spike-Dichtefunktion (SDF) die niederfrequenten Modulationen der Spikefolge. Der kohärente Anteil dieser langsamen Modulationen, der als Ratenkovarianz bezeichnet wird, findet somit keinen Eingang in Korrelogrammen, welche von derart behandelten Spikefolgen berechnet werden. Diese Prozedur kann für jede Spikefolge separat durchgeführt werden, die während einer einzelnen Stimuluspräsentation aufgenommen wurde. Dies bedeutet in der Anwendung einen erheblichen Vorteil. Andere Methoden ermitteln zunächst Erwartungswerte der neuronalen Antwort, um kohärente Abweichungen ausgleichen zu können. Dabei wird durch die hohe Anzahl notwendiger Wiederholungen der gleichen Stimulation ein erheblicher experimenteller Aufwand in Kauf genommen (Baker & Gerstein, 2001; Ben-Shaul et al., 2001). Mitunter lassen sich Experimente an wachen Tieren jedoch nicht mit identischen Wiederholungen durchführen, da z. B. die Verhaltensantwort des Tieres individuell ausfällt oder die Stimulation gar auf das momentane Verhalten des Tieres ausgerichtet wird. In Experimenten an anästhesierten Tieren kann die mittlere Feuerrate in verschiedenen Wiederholungen aufgrund spontaner Schwankungen der Anästhesietiefe sehr unterschiedlich ausfallen. Dieser Umstand erschwert die Ermittlung eines Erwartungswertes und stellt seine Bedeutung in Frage. Da die SDF-Subtraktion auf jede einzelne Spikefolge separat angewendet wird, berücksichtigt sie die individuellen Unterschiede verschiedener Wiederholungen. Dies ist insbesondere interessant, da die Untersuchung individuell ausfallender Zellantwort-

ten einzelner Wiederholungen ein steigendes Interesse verzeichnet (Arieli, Sterkin, Grinvald & Aertsen, 1996; Azouz & Gray, 1999; Gur, Beylin & Snodderly, 1997).

Einen weiteren erheblichen Vorteil gegenüber vergleichbaren Verfahren stellt die geringe Anforderung an die Rechenleistung dar: Wie Baker und Gerstein (2001) berichten, erfolgte die Ermittlung von Antwortlatenzen mittels SDF 10 bis 430 (!) mal schneller als mit den dort verglichenen Verfahren. Nun wird die Zeitkodierungshypothese in engem Zusammenhang mit der Idee diskutiert, daß kortikale Repräsentationen durch dynamische Bildung synchron aktiver Zellenembles realisiert werden könnten. Diese Theorie kann zum Teil nur durch 'massiv parallele Ableitungen', also gleichzeitige Aufnahmen mit sehr vielen Elektroden, geprüft werden. Derartige Vorhaben rücken durch die technischen Entwicklungen, welche derzeit im Bereich der Ableittechnik zu beobachten sind, mehr und mehr in den Bereich des Möglichen. Der rechnerische Aufwand allerdings, welcher mit der Untersuchung von Zusammenhängen der Aktivitäten solcher Zellensembles einhergeht, steigt deutlich nichtlinear mit der Anzahl der Ableitstellen an. Aus diesem Grund ist der Vorteil eines Verfahrens mit geringem Rechenaufwand bei der Analyse nicht zu unterschätzen, auch trotz der stetig steigenden Computerleistung.

Mit dem hier angewandten Verfahren kann die Ratenkovarianz nur so gut aus den Korrelogrammen entfernt werden, wie die langsamen Modulationen von der SDF erfaßt werden. Die Wahl eines Kerns mit optimalem Verhalten sowohl im Zeit- als auch im Frequenzbereich ist nicht möglich. Je besser seine Eigenschaften im Frequenzbereich, desto stärker die Verzerrung im Zeitbereich und umgekehrt. Dennoch ist als entscheidender Vorteil zu sehen, daß mit der Wahl des Faltungskerns in sehr einfacher Weise Einfluß auf die Filtereigenschaften genommen werden kann. Die Theorie der Tiefpaßsysteme ermöglicht die hier nötigen Vorhersagen, die sich bei der Wahl eines bestimmten Faltungskerns treffen lassen. Die Überprüfung dieser Vorhersagen durch simulierte Daten ist mehrfach beschrieben und bestätigt worden (Paulin, 1992; Nawrot et al., 1999; Baker & Gerstein, 2001). Zwar wurde berichtet, daß die Filtereigenschaften bei der Ermittlung der SDF keine besondere Rolle spielen (Nawrot et al., 1999), jedoch kann gezeigt werden, daß bei deren Mißachtung mitunter ganz erhebliche Verzerrungen des Signals auftreten (Paulin, 1992). Dieser Einwand muß berücksichtigt werden, wenn bei der Untersuchung frequenzanalytische Aspekte im Vordergrund stehen. Im vorliegenden Fall sollte das Gamma-Band ohne Verzerrung im

Frequenzbereich übertragen werden. Gleichzeitig sollte im Zeitbereich der Fehler, der mit dem Faltungskern in das Korrelogramm eingeht, so gering wie möglich gehalten werden. Diesen Forderungen kam der Gauss-Impuls am nächsten.

Es ist allerdings zu erwarten, daß das vorgestellte Verfahren bei geringen mittleren Feuerraten, bei ausgeprägten Amplituden tiefer gegenüber denen hoher Frequenzen bzw. bei einzelnen Antworttransienten und sprunghaften Ratenänderungen nicht immer die optimale Leistungsfähigkeit zeigt. Diese ist letztlich nur durch eine empirische Untersuchung festzustellen, in der das Verfahren auf simulierte Daten angewandt wird. Durch die Inspektion der Rohdaten dieser Arbeit wurde jedoch sichergestellt, daß die oben genannten Bedenken für die vorliegende Arbeit nicht zutrafen. Aus diesem Grunde wurde von der empirischen Prüfung des Verfahrens abgesehen.

4. Zusammenführende Diskussion

In der hier geführten allgemeinen Diskussion wird auf eine Erörterung der Einzelergebnisse verzichtet; eine ausführliche Diskussion der speziellen Untersuchungsergebnisse ist in den jeweils zugehörigen Kapiteln zu finden.

Die Bemühungen dieser Arbeit sind der Frage gewidmet, wie in unserem Gehirn Repräsentationen unserer Umwelt entstehen. Unsere Umwelt enthält Informationen verschiedenster Qualität, die beispielsweise die Art, den Ort oder den Zustand von Objekten beschreiben. Durch die Verarbeitung jener Informationen, zu der ein Individuum aufgrund seiner sensorischen bzw. kognitiven Systeme in der Lage ist, gelingt ihm die Orientierung in dieser Umwelt. Die neuronalen Aktivitätsmuster, welche mit der Verarbeitung solcher Informationen einhergehen, können in dieser Hinsicht als Repräsentationen verstanden werden. Wie eingangs diskutiert, gehen verschiedene Theorien davon aus, daß im Gehirn eine verteilte Verarbeitung von Reizen erfolgt. Die Repräsentation dieser Reize findet durch dabei dynamisch konstituierte Ensembles, also sich immer wieder neu organisierende Zellverbände statt. Als Bindesignal der teilnehmenden Neurone eines Ensembles wird mitunter eine Synchronisation ihrer Aktionspotentiale angenommen, welche von mehreren Autoren als dynamisch auftretend beobachtet wurde (siehe Kap. 1.2). Allgemein wurde eine Synchronisation neuronaler Aktivitäten über weite Strecken des gesamten visuellen Systems hinweg beobachtet. So berichten beispielsweise Neuenschwander und Mitarbeiter synchrone Aktivität sowohl innerhalb der Retina (Neuenschwander, Castelo-Branco & Singer, 1999), als auch zwischen Retina und Thalamus (Neuenschwander & Singer, 1996). Ebenso wurde eine Synchronisation zwischen Thalamus und Kortex (Sillito et al., 1994) sowie zwischen verschiedenen visuellen Arealen beschrieben (z. B. Eckhorn et al. 1988, 1992; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Munk et al., 1995; Roelfsema et al., 1997). Bereits relativ frühe Arbeiten zur neuronalen Synchronisation belegen die Abhängigkeit ihres Auftretens von der Reizkonfiguration (Eckhorn et al. 1988; Engel, König & Singer, 1991; Gray et al., 1989; Gray & Singer 1987). Diese Beobachtungen unterstützen die Annahme, daß die Synchronisation im Gehirn ein bedeutsames Signal darstellt.

In der vorliegenden Arbeit konnten erstmalig ganze Ensembles neuronaler Aktivitäten anhand ihres Synchronisationsverhaltens voneinander unterschieden werden. Wie zuvor bei Paaren von jeweils zwei Ableitstellen wurde bei kohärenter Stimulation ein großes Ensemble synchroner Aktivität und bei inkohärenter Stimulation zwei zueinander asynchrone Ensembles beobachtet. Diese Beobachtung unterstreicht die Annahme einer dynamischen Synchronisation als Binde- bzw. 'Unterscheidungs'-signal innerhalb einer verteilten Reizverarbeitung.

Um die Beobachtung ganzer Ensembles zu ermöglichen, wurde das Verfahren des Optical Imaging bei der Elektrodenplatzierung eingesetzt und damit die Anzahl analysierbarer Reizantworten erheblich erhöht (Kap. 3.1). Die dabei erreichte Stichprobengröße von acht Ableitstellen ist, verglichen mit der Anzahl der auf einen einzelnen Reiz antwortenden Zellen, zwar verhältnismäßig klein. Fällt in ausreichender Intensität Licht auf die Retina, so werden dort tausende von Ganglienzellen erregt, die ihre Aktivität in den Thalamus und von dort aus in die verschiedenen visuellen kortikalen Areale projizieren. Eine Erhöhung der Elektrodenanzahl im Experiment bedeutet jedoch zum einen einen erheblichen Mehraufwand, welcher hier schon bedeutend höher lag als in vergleichbaren Experimenten aus dem gleichen Labor. Zum anderen verletzen die Elektroden an der Einstichstelle das kortikale Gewebe geringfügig und rufen damit Ödeme hervor, was bei einer hohen Anzahl von Elektroden vermutlich die neuronalen Netzwerkeigenschaften verändert. Intrakortikale Ableitungen können immer nur in Form einer Stichprobe durchgeführt werden. Für das Aufzeigen parallel existierender Ensembles ist dabei die Beobachtung von Neuronen entscheidend, deren Aktivität mit Antworten auf den selben Reiz synchronisiert und mit denen auf andere Reize desynchronisiert ist. Dies ist in der vorliegenden Arbeit mehrfach gelungen und damit der erste experimentelle Nachweis für das dynamische Entstehen und Zerfallen neuronaler Ensembles bei der Reizverarbeitung.

Die Beobachtung der Synchronisation von Neuronen des gleichen und ihre gleichzeitige Desynchronisation mit Neuronen anderer Ensembles widerspricht einer zentralen Kritik an der Synchronisationshypothese. In bisherigen Untersuchungen wurde an einzelnen Paaren von Zellgruppen deren Synchronisationsverhalten unter kohärenter und inkohärenter Stimulation untersucht (Engel, König & Singer, 1991; Engel, König, Kreiter & Singer, 1991; Gray et al., 1989; Kreiter & Singer, 1996; siehe jedoch auch Freiwald et al., 1995). Der Kritik zufolge könnte dabei von den selben Elektroden die Aktivität verschiedener Neurone aufgezeichnet worden sein, die durch die unterschiedlichen Reize der Stimulationsbedingungen hervorgerufen worden war. So

könnten durch kohärente Stimulation Paare von Neuronen aktiviert worden seien, die miteinander synaptisch verbunden waren und daher immer synchron antworteten, während inkohärente Stimulation andere Neurone aktiviert hatte, die nicht synchronisierten. Im hier durchgeführten Experiment traten Synchronisation und Desynchronisation an den Ableitstellen gleichzeitig auf, letztere jedoch systematisch zwischen Antworten auf verschiedene Reize. Das unterschiedliche Korrelationsverhalten kann daher nicht von einer Änderung der Zusammensetzung der Zellgruppen herrühren.

Um die Annahme aufrecht erhalten zu können, daß die Synchronisation das Bindesignal verteilter neuronaler Aktivität im Gehirn darstellt, muß die Fähigkeit der beteiligten Strukturen zu einer hohen zeitlichen Präzision ihrer Aktivität nachweisbar sein. Dies betrifft zum einen die Aufrechterhaltung der zeitlichen Relationen der Aktionspotentiale bei ihrer Übermittlung über viele Synapsen hinweg. Eine hohe zeitliche Präzision bei der Übermittlung belegen eine ganze Reihe von Experimenten (u. a. Buraças et al., 1998; Castelo-Branco et al., 1998; Neuenschwander & Singer, 1996; Tononi et al. 1998). Sofern diese zeitlichen Relationen Informationen über Objekte der Umwelt widerspiegeln, könnten sie entsprechend an all jenen Orten des Gehirns, bis zu denen die Präzision in ausreichendem Maße erhalten bleibt, als Informationsträger dienen. Desweiteren muß die Fähigkeit von Neuronen nachgewiesen werden, synchrone und asynchrone Eingänge afferenter Aktivität voneinander unterscheiden zu können. Diese Fähigkeit von Neuronen, als sogenannte Koinzidenzdetektoren zu fungieren, wurde lange angezweifelt (siehe z. B. Shadlen & Newsome, 1994). Die Synchronisationsmuster wurden häufig im Zusammenhang mit Gamma-Aktivität beschrieben, weshalb die Neurone zeitliche Unterschiede der afferenten Aktivierung unterscheiden können müßten, die im Millisekundenbereich liegen. Mittlerweile weisen tatsächlich eine ganze Reihe von Befunden darauf hin, daß Neurone auf synchrone und asynchrone Eingänge unterschiedlich antworten (Alonso & Martinez, 1998; Alonso, Usrey & Reid, 1996; Brecht et al., 1998; Matsumara, 1996; Stevens & Zador, 1998; Usrey & Reid, 1999).

Diese Beobachtung, daß zeitliche Relationen neuronaler Aktivität präzise übermittelt und an entsprechender Stelle auch ausgewertet werden können, legt die folgende Überlegung nahe: Bewegt sich das Bild eines visuellen Reizes auf der Retina, dann führt dies an der Kante des Bildes zu einer synchronen Erregung der Rezeptoren der

Netzhaut. Diese synchrone phasengekoppelte Aktivität könnte bei der kortikalen Reizverarbeitung beispielsweise Ensembles erzeugen, die aufgrund ihrer Synchronisation die Kante eines Objektes repräsentieren und somit als Signal für die Objektsegmentierung dienen. Um eine phasengekoppelte Aktivierung hervorzurufen, wurden in den Experimenten dieser Arbeit flimmernde Reize verwendet. Es wurde ein aperiodischer Reizverlauf gewählt, um sich einer natürlichen Reizsituation zu nähern und gezielt nicht die oszillatorischen Antworteigenschaften des Kortex' anzusprechen. Es konnte gezeigt werden, daß sich ein phasengekoppeltes Synchronisationsverhalten auch bei Darbietung solch aperiodischer Flimmerreize beobachten läßt. Diese stimulusgekoppelten Antworten auf aperiodische Reize können eine Charakteristik aufweisen, die der intrinsisch generierten Synchronisation in Frequenz und Amplitude sehr ähnlich ist (Kap. 3.2). Durch asynchron flimmernde Reize konnten entsprechend zueinander asynchron aktive Ensembles hervorgerufen werden. Geht man davon aus, daß das einzelne Neuron nicht zwischen einer stimulusgekoppelten und einer vom kortikalen Netzwerk selbst erzeugten Synchronisation unterscheiden kann, dann kann dies als Hinweis darauf gesehen werden, daß nicht nur räumliche, sondern auch zeitliche Eigenschaften visueller Reize bei der Bildsegmentierung genutzt werden können.

Tatsächlich liefern im afferenten visuellen System zwei entsprechend spezialisierte neuronale Systeme die Voraussetzungen für die Übertragung von räumlichen und zeitlichen Reizeigenschaften: Die Zellen des einen, des sogenannten parvozellulären (P-) Systems, weisen eine besonders hohe räumliche Auflösung auf und sind zudem für Farben sensitiv. Die Zellen des anderen, magnozellanulären (M-) Systems, reagieren auf zeitlich modulierte Reize über einen weiten Frequenzbereich hinweg mit kurzen Antworttransienten und weisen somit die Fähigkeit zu einer hohen zeitlichen Auflösung auf (zur Übersicht siehe Lee, 1991; Stone et al., 1979). Die Projektionen dieser beiden Systeme verlaufen in Retina, Corpus Geniculatum Laterale sowie teilweise dem primärvisuellen Areal getrennt. Im sogenannten ventralen Pfad projiziert das P-System zum inferioren Temporalkortex und ermöglicht dabei die Analyse und letztlich Identifikation visueller Objekte. Die Projektionen des M-Systems verlaufen im dorsalen Pfad zum mediotemporalen und parietalen Kortex. Letzterem System wird die Funktion einer örtlichen Zuordnung im Raum von Objekten zugeschrieben, sowie der Analyse motorischer Bewegungen und der Vorbereitung visuell kontrollierter motorischer Handlungen (zur Übersicht siehe Maunsell, 1992; Merigan & Maunsell, 1993). Allerdings kann an dieser Stelle nicht geklärt werden, ob die zeitlichen Reizeigenschaften eher im dorsalen als im ventralen Pfad von entscheidender Bedeutung bei der Wahr-

nehmungsorganisation sind. Zum einen müßten die hier vorgestellten Experimente mit aperiodisch flimmernden Reizen wiederholt werden, um aus den entsprechenden Arealen visuelle Antworten abzuleiten. Zum anderen aber stellt sich an diesem Punkt die generelle Frage, ob die entscheidenden Verarbeitungsschritte der Segmentierung verschiedener Objekte nicht schon in den frühen visuellen Arealen abgeschlossen sind. Grund für diese Überlegung ist, daß die Größe der rezeptiven Felder in den höheren Arealen immer mehr zunimmt (z.B. Tusa et al., 1978; Tusa & Palmer, 1980), wodurch eine topographische Zuordnung der Antworten immer schwerer möglich wird. Von entscheidender Bedeutung bleibt die Frage, wie verschiedene zeitliche Entladungsmuster im Gehirn miteinander interagieren. Die Experimente dieser Arbeit liefern hierzu zwei Hinweise: Zum einen können im primärvisuellen Kortex benachbarte Repräsentationen eine vom Synchronisationsmuster her schärfere Trennung aufweisen, als dies von den Feuerraten her zu erwarten ist. Liegt das rezeptive Feld eines Neurons auf der Grenze zwischen zwei Reizen, so können die als Antwort abgegebenen Aktionspotentiale theoretisch von beiden Reizen herrühren. Eine eindeutige Zuordnung der Antwort zu einer der beiden entsprechenden Ensembles ist in diesem Fall aufgrund der Feuerrate nicht möglich. Wie in Kap. 3.1 gezeigt wurde, zeigt das feine zeitliche Entladungsmuster derartiger Zellen jedoch nicht etwa eine Synchronisation der Antwort mit beiden Ensembles, sondern vielmehr eine überraschend eindeutige Zuordnung der Antwort zu entweder dem einen oder aber dem anderen Ensemble. Mit Hilfe welcher Mechanismen jedoch diese Abgrenzung der zeitlichen Muster gegeneinander erfolgt, bleibt zu klären.

Zum anderen konkurrieren die zeitliche Muster, welche der Kortex selbst erzeugt, mit jenen, welche durch Phasenkopplung der Antwort an den Stimulusverlauf hervorgerufen werden. Wie Kruse und Eckhorn (1996) zeigen konnten, wird die intrinsische Synchronisation der Aktivität durch afferente phasengekoppelte Impulse verringert. Die in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Ergebnisse legen nahe, daß die intrinsisch generierte Gamma-Aktivität wiederum die Phasenkopplung neuronaler Antworten auf Flimmerreize destabilisiert, daß also die durch den Reizverlauf strukturierten zeitlichen Muster vom kortikalen Netzwerk 'überschrieben' werden können. Ein solcher Mechanismus ist notwendig, damit kortikal generierte Entladungsmuster vor 'ungewollter' Synchronisation von außen geschützt werden können, die beispielsweise beim Blinzeln oder bei vorübergehender Verdeckung eines Objektes auftreten kann.

Maßgeblich dafür, ob sich bei dieser Interaktion letztlich das intrinsisch generierte oder das stimulusgekoppelte Muster durchsetzt, ist vermutlich die jeweilige Salienz räumlicher und zeitlicher Reizeigenschaften. Wie Leonards und Singer (1996) zeigen, lassen sich zeitliche und räumliche Informationen visueller Reize gegeneinander ausgespielen. Sie boten ihren Probanden auf einem Monitor eine Anordnung flimmernder Balken dar, bei der sich durch eine gemeinsame Orientierung der Balken ein liegendes Rechteck vom Hintergrund abhob und durch zeitlich zum Hintergrund versetztes Flimmern ein stehendes Rechteck. Je höher die Flimmerfrequenz bzw. je geringer die Phasendifferenz zwischen Rechteck und Hintergrund war, desto eher nahmen die Probanden das liegende Rechteck wahr. Umgekehrt stieg die Wahrscheinlichkeit zur Wahrnehmung des stehenden Rechteckes, je niedriger die Flimmerfrequenz bzw. je größer die Phasendifferenz war. Hintergrund dieser Untersuchung war die Überlegung, daß sich bei der Objektgestaltung ein durch Phasenkopplung synchron aktives Ensemble bilden und somit die Repräsentation bestimmen müßte, wenn die zeitlichen Eigenschaften die vorrangige Information über das gesehene Objekt liefern. Sind derartige zeitliche Informationen nicht vorhanden, dann würden die Repräsentationen aufgrund von räumlichen Reizeigenschaften und damit durch intrinsische Synchronisation definiert. Die Annahme, daß sich die Deutlichkeit der Informationen visueller Reize auch in den entsprechenden zeitlichen Mustern kortikaler Signale durchsetzt, wird von den Ergebnissen der hier beschriebenen Arbeit bestätigt.

5. Ausblick

Die Projekte der vorliegenden Arbeit beschäftigen sich mit der Hypothese, daß nicht nur räumliche, sondern auch zeitliche Informationen visueller Reize zur Unterscheidung verschiedener Objekte einer visuellen Szene herangezogen werden können. Es wurde diskutiert, daß die zeitliche Information vermutlich durch phasengekoppelte und die räumliche Information durch intrinsische Synchronisation der neuronalen Aktivität repräsentiert wird, und daß diese beiden Informationskategorien von zwei verschiedenen neuronalen Systemen in den Kortex übermittelt werden (Kap. 4).

Mit den hier erbrachten Nachweisen sind die Untersuchungen zu der oben genannten Hypothese allerdings bei weitem nicht abgeschlossen. Das letzte Kapitel dieser Arbeit soll daher mit einem Ausblick auf Projekte schließen, welche die hier vorgestellten Experimente weiterführen könnten.

In dem ersten vorgestellten Projekt wurden mittels Optical Imaging Orientierungspräferenzkarten angefertigt, um gezielt Elektroden in Kolumnen der gleichen Orientierungspräferenz einzustechen. Ziel war hier unter anderem, von möglichst vielen antwortenden Zellgruppen gleichzeitig ableiten zu können. Es lassen sich zahlreiche verwandte Experimente vorstellen, welche die Antworteigenschaften des Kortex mit möglichst vielen gleichzeitig eingeführten Elektroden untersuchen, um die Entstehung und den Abruf kortikaler Repräsentationen besser verstehen zu können. Dazu gehören unter anderem Ableitungen aus kortikalen Kolumnen, deren Antworteigenschaften nicht optimal angesprochen werden und die dennoch einen Beitrag zu der gesamten Antwort auf einen Reiz leisten. Weiterhin sind Untersuchungen vonnöten, die durch massive parallele Ableitungen verfolgen, auf welchem Wege das Gehirn zu seinen präzisen Leistungen imstande ist, obwohl ein einzelnes Neuron auf Stimulation so ungenau antwortet. Seit langem ist hier die Vermutung, daß die gemeinsame Antwort einer hohen Anzahl von Neuronen diese Präzision durch eine 'statistische Analyse' des Gehirns ermöglicht. Nicht zuletzt wären Ableitungen von einzelnen Zellen wünschenswert, da diese verlässlichere Aussagen über die Funktionsweise des kortikalen Netzwerkes und dessen Bausteine zulassen als Ableitungen von Zellgruppen. Hieran schließt sich eine Vielzahl von Experimenten an, welche die Funktion verschiedener Zelltypen innerhalb eines Ensembles während paralleler Ableitungen

nachweisen.

In dieser Arbeit wurden Flimmerreize dargeboten, um eine Stimulation mit kontrollierbaren zeitlichen Eigenschaften zu verwenden. Es ist davon auszugehen, daß in der natürlichen Umgebung flimmernde Reize nur selten auftreten. Dennoch weisen die dort anzutreffenden Objekte zeitliche Informationen auf. Die gleichzeitige Erregung der retinalen Rezeptoren entlang der Kante eines Bildes, wenn dieses sich über die Netzhaut bewegt, kann als eine solche Information gesehen werden, die zur Objektsegmentierung dienen kann. Der Umriß bewegter Bilder würde entsprechend zu einer Segmentierung von Objekten führen, die bereits auf der Netzhaut durch eine phasengekoppelte Synchronisation gekennzeichnet wäre. Aus dieser Überlegung läßt sich die folgende interessante Hypothese formulieren: Während bewegte Objekte einen erhöhten zeitlichen Informationsgehalt aufweisen, überwiegt bei Bildern, die relativ zur Netzhaut stehen, der räumliche Informationsgehalt. Bilder sind auf der Retina in der Regel dann stehend, wenn die entsprechenden Objekte fokussiert werden. Dabei befindet sich das Bild des betrachteten Objektes normalerweise im Bereich der Fovea, in dem die Ganglienzellen des X- bzw. parvozellulären Systems ihre höchste Dichte aufweisen (Abb. 5.1). Da die zeitliche Präzision dieses Systems in nur geringem Maße die Übertragung phasengekoppelter Aktivitätsmuster zuläßt, könnte man nun vermuten, daß fokussierte Objekte Repräsentationen ausprägen, die eher durch intrinsische Synchronisationen gekennzeichnet werden. Bilder bewegter Objekte hingegen befinden sich höchstens kurzzeitig im fovealen Bereich der Retina und stimulieren daher hauptsächlich die Ganglienzellen des Y- bzw. magnozellular Systems. Entsprechend wäre hier die Vermutung, daß die Repräsentationen bewegter Objekte eine phasengekoppelte Synchronisation kennzeichnet. Wie bereits in Kap. 4 diskutiert, ist die zeitliche Präzision dieses Systems ausreichend, um eine phasengekoppelte Synchronisation im Millisekundenbereich bei der Übertragung in den Kortex aufrechtzuerhalten.

Die Untersuchung dieser Hypothese läßt sich in verschiedene Bereiche unterteilen: Zum einen ließe sich untersuchen, wie sich der Anteil intrinsischer und phasengekoppelter Synchronisation relativ zur Feuerrate ändern, je nachdem, ob foveale oder parafoveale Bereiche der Netzhaut stimuliert werden. Desweiteren sollte untersucht werden, wie diese Ergebnisse von einer bewegten oder unbewegten Stimulation abhängen. Da stehende Reize bei anästhesierten Tieren nur schwache neuronale Antworten hervorrufen, müßten diese Experimente an wachen Personen bzw.

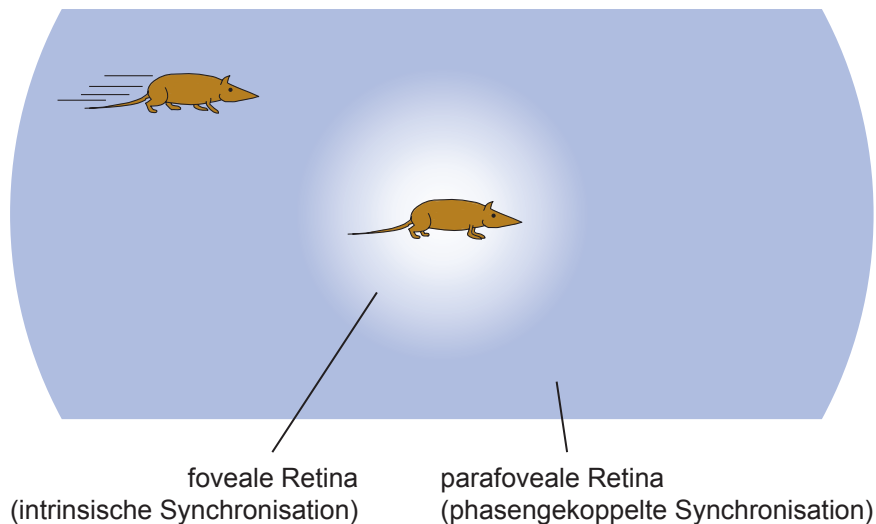


Abb. 5.1: Fokussierte (und damit auf der Retina stillstehende) Objekte werden auf der Fovea abgebildet, bewegte Objekte dagegen eher im parafovealen Bereich. Damit stimulieren fokussierte Objekte vermehrt Ganglienzellen des parvozellulären Systems und werden im Kortex vermutlich durch intrinsische Synchronisation voneinander unterschieden. Bewegte Objekte hingegen stimulieren eher Zellen des magnozellanulären Systems. Weil die Aktivität dieser Zellen eine hohe zeitliche Präzision aufweist, werden bewegte Objekte möglicherweise verstärkt durch eine phasengekoppelten Synchronisation gekennzeichnet.

Versuchstieren durchgeführt werden. Außerdem sollten die Befunde dieser Untersuchungen in den Arealen des ventralen bzw. dorsalen Pfades verglichen werden, in die das parvozelluläre und das magnozellanuläre System jeweils projizieren. Während den Arealen des ventralen Pfades eine Beteiligung an der Identifikation von Objekten zugesprochen wird, ermöglichen die Areale des dorsalen Pfades deren örtliche Zuordnung im Raum (siehe Kap. 4).

Ein seit langem ungelöstes Problem bei der Untersuchung der Synchronisationshypothese ist, daß zwar durchaus ein Auftreten der neuronalen Synchronisation beobachtet werden kann, wenn entsprechende Bedingungen der Stimulation erfüllt werden, daß aber bislang nicht direkt nachgewiesen werden konnte, daß diese Synchronisation im Gehirn auch als Information genutzt wird. Dazu müßte die intrinsische Synchronisation von außen manipuliert und die daraus folgende Beeinträchtigung der Wahrnehmung nachgewiesen werden. In Abb. 5.2 wird ein Vorgehen veranschaulicht, welches hier einen Ansatz darstellen könnte: Flimmerreize rufen eine phasengekoppelte Synchronisation hervor und unterdrücken dabei die intrinsische Synchronisation des Kortex (Kruse & Eckhorn, 1996; siehe auch Kap. 3.3). Mit einer entsprechend zu erstellenden Versuchsanordnung wäre denkbar, die Phase des Flimmerreizes an die Phase der kortikalen Oszillation und damit der intrinsischen Synchronisation zu koppeln. Der

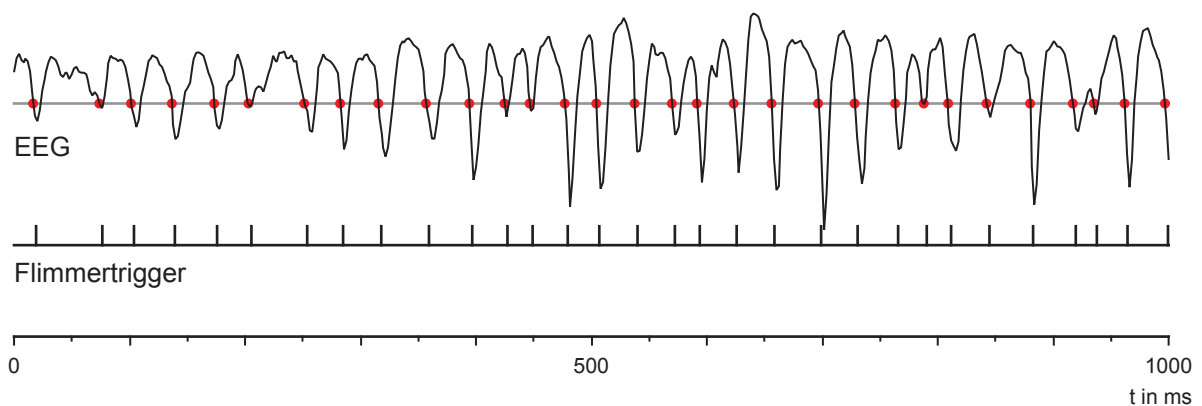


Abb. 5.2: An die kortikale Oszillation gekoppeltes Flimmern. Durch eine entsprechend eingestellte Schwelle (graue Linie) wird jeweils der Durchgang des EEGs von positiv nach negativ registriert. Jeder Durchgang wird von der Versuchssteuerung als Flimmertrigger interpretiert, auf welchen der Flimmerreiz von 'Aus' auf 'An' umspringen soll. Zwischen dem Schwellendurchgang und dem Anspringen kann im Experiment eine Phasendifferenz variiert werden.

Flimmerreiz würde beispielsweise immer dann von 'Aus' nach 'An' umgestellt, wenn die Oszillation eine bestimmte Schwelle von positiv nach negativ überschreitet. Würde zwischen diesem Überschreiten und dem Angehen des Flimmerns eine Phasendifferenz systematisch variiert, dann ließe sich damit die Phase beeinflussen, mit der die stimulusgekoppelte Oszillation auf die intrinsische trifft. Die intrinsische Synchronisation sollte darauf unterschiedlich stark zurückgedrängt werden, und entsprechende Auswirkungen auf die Wahrnehmung wäre prüfbar. Wichtig ist, daß Reize verwendet werden, die selbst im EEG eine starke Gamma-Aktivität beobachten lassen, und daß die Stärke der phasengekoppelten Synchronisation durch entsprechende Flimmerreize angepaßt wird (siehe Kap. 3.2). Zu bedenken wäre auch, daß beim Menschen mit einer Latenz von 100 ms zu rechnen ist, bis die retinale Aktivierung in den Kortex übertragen worden ist. Vorversuche an den hier vorgestellten LFP-Daten lassen jedoch hoffen, daß eine Vorhersage der Phase der kortikalen Oszillation von 100 ms gut möglich ist. Sollte sich die o.g. Phasendifferenz spürbar auf die Wahrnehmung auswirken, so wäre dies ein großer Erfolg bei der Untersuchung der Synchronisationshypothese.

6. Literatur

- Adrian, E. D., & Matthews, B. H. C. (1934). The interpretation of potential waves in the cortex. *Journal of Physiology*, *81*, 440-471.
- Aiple, F., & Krüger, J. (1988). Neuronal synchrony in monkey striate cortex: Interocular signal flow and dependency on spike rates. *Experimental Brain Research*, *72*, 141-149.
- Alais, D., Blake, R., & Lee S. H. (1998). Visual features that vary together over time group together over space. *Nature Neuroscience*, *1*, 160-164.
- Alonso, J. M., & Martinez, L. M. (1998). Functional connectivity between simple cells and complex cells in cat striate cortex. *Nature Neuroscience*, *1*, 395-403.
- Alonso, J.M., Usrey, W. M., & Reid, R. C. (1996). Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature*, *383*, 815-819.
- Anderson, D. A., Huntington, J., & Simonson, E. (1966). Critical fusion frequency as a function of exposure time. *Journal of the Optical Society of America*, *56*, 1607-1611.
- Anzai, A., Ohzawa, I., & Freeman, R. D. (2001). Joint-encoding of motion and depth by visual cortical neurons: Neural basis of the Pulfrich effect. *Nature Neuroscience*, *4*, 513-518.
- Arieli, A., Sterkin, A., Grinvald, A., & Aertsen, A. (1996). Dynamics of ongoing activity: Explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science*, *273*, 1868-71.
- Azouz, R., & Gray, C. M. (1999). Cellular mechanisms contributing to response variability of cortical neurons in vivo. *Journal of Neuroscience*, *19*, 2209-2223.
- Baker, S. N., & Gerstein, G. L. (2001). Determination of response latency and its application to normalization of cross-correlation measures. *Neural Computation*, *13*, 1351-1377.
- Baker, S. N., Olivier, E., & Lemon, R. N. (1997). Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *Journal of Physiology*, *501*, 225-241.
- Ballard, D. H., Hinton, G. E., & Sejnowski, T. J. (1983). Parallel visual computation. *Nature*, *306*, 21-26.

- Barlow, H. B. (1972). Single units and sensation: A neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception*, *1*, 371-394.
- Bartley, S. H., Nelson, T. M., & Ronney JE. (1961). The sensory parallel of the reorganization period in the cortical response in intermittent retinal stimulation. *Journal of Physiology*, *52*, 137-147.
- Beaudot, W. H. (2002). Role of onset asynchrony in contour integration. *Vision Research*, *42*, 1-9.
- Ben-Shaul, Y., Bergman, H., Ritov, Y., & Abeles, M. (2001). Trial to trial variability in either stimulus or action causes apparent correlation and synchrony in neuronal activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *111*, 99-110.
- Bex, P. J., Simmers, A. J., & Dakin, S. C. (2001). Snakes and ladders: The role of temporal modulation in visual contour integration. *Vision Research*, *41*, 3775-3782.
- Blasdel, G. G., & Fitzpatrick, D. (1984). Physiological organization of layer 4 in macaque striate cortex. *Journal of Neuroscience*, *4*, 880-895.
- Blasdel, G. G., & Lund, J. S. (1983). Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *Journal of Neuroscience*, *3*, 1389-1413.
- Bonhoeffer, T., & Grinvald, A. (1996). Optical imaging based on intrinsic signals: The Methodology. In A. Toga & J. C. Maziotta (Eds.), *Brain mapping: The methods* (pp. 55-97). San Diego: Academic Press.
- Bortz, J. (1993). *Statistik für Sozialwissenschaftler* (3. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag.
- Bouyer, R., Montaron, M. F., & Rougeul, A. (1981). Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: Cortical and thalamic localization. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *51*, 244-252.
- Braitenberg, V. (1978). Cell assemblies in the cerebral cortex. In R. Heim, & G. Palm (Eds.), *Lecture notes in biomathematics: Vol. 21. Theoretical approaches to complex systems* (pp. 171-188). Berlin: Springer-Verlag.
- Braitenberg, V., & Schüz, A. (1991). *Anatomy of the cortex: Statistics and geometry*. Berlin: Springer-Verlag.
- Brecht, M., Singer, W., & Engel, A. K. (1998). Correlation analysis of corticotectal interactions in the cat visual system. *Journal of Neurophysiology*, *79*, 2394-2407.
- Brody, C. D. (1998). Slow covariations in neuronal resting potentials can lead to artefactually fast cross-correlations in their spike trains. *Journal of*

- Neurophysiology*, 80, 3345-3351.
- Brody, C. D. (1999). Disambiguating different covariation types. *Neural Computation*, 11, 1527-1535.
- Brody, C. D. (1999). Correlations without synchrony. *Neural Computation*, 11, 1537-1551.
- Brosch, M., Bauer, R., & Eckhorn, R. (1997). Stimulus-dependent modulations of correlated high-frequency oscillations in cat visual cortex. *Cerebral Cortex*, 7, 70-76.
- Buracas, G. T., Zador, A. M., DeWeese, M. R., & Albright, T. D. (1998). Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron*, 20, 959-969.
- Burr, D. C., & Ross, J. (1979). How does binocular delay give information about depth? *Vision Research*, 19, 523-532.
- Castelo-Branco, M., Neuenschwander, S., & Singer, W. (1998). Synchronization of visual responses between the cortex, lateral geniculate nucleus, and retina in the anesthetized cat. *Journal of Neuroscience*, 18, 6395-6410.
- Cohen, L. B. (1973). Changes in neuron structure during action potential propagation and synaptic transmission. *Physiological Reviews*, 53, 373-418.
- Cohen, J. & Cohen, P. (1983) *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences* (2. Aufl.) Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates
- Crick, F. (1984). Function of the thalamic reticular complex: The searchlight hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 81, 4586-4590.
- Das, A., & Gilbert, C. D. (1999). Topography of contextual modulations mediated by short-range interactions in primary visual cortex. *Nature*, 399, 655-661.
- deCharms, R. C., Blake, D. T., & Merzenich, M. M. (1998). Optimizing sound features for cortical neurons. *Science*, 280, 1439-43.
- deCharms, R. C., & Merzenich, M. M. (1996). Primary cortical representation of sounds by the coordination of action-potential timing. *Nature*, 381, 610-613.
- Desimone, R., Albright, T. D., Gross, C. G., & Bruce, C. (1984). Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *Journal of Neuroscience*, 4, 2051-2062.
- Doupe, A. J. (1997). Song- and order-selective neurons in the songbird anterior fore-

- brain and their emergence during vocal development. *Journal of Neuroscience*, *17*, 1147-1167.
- Dresp, B. (1993). Bright lines and edges facilitate the detection of small light targets. *Spatial Vision*, *7*, 213-225.
- Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M. H., & Reitboeck, H. J. (1988). Coherent oscillations: A mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biological Cybernetics*, *60*, 121-130.
- Eckhorn, R., & Frien, A. (1995). Neural signals as indicators for spatial and temporal segmentation coding in the visual system. In J. Mira-Mira (Ed.), *Proceedings of the International Conference on Brain Processes: Theories and Models* (pp. 1-10). Cambridge, MA: MIT Press.
- Eckhorn, R., Frien, A., Bauer, R., Woelbern, T., & Kehr. (1993). High frequency (60-90 Hz) oscillations in primary visual cortex of awake macaque monkey. *NeuroReport*, *5*, 2273-2277.
- Eckhorn, R., Schanze, T., Brosch, M., Salem, W., & Bauer, R. (1992). Stimulus-specific synchronisations in cat visual cortex: Multiple microelectrode and correlation studies from several cortical areas. In E. Basar (Ed.), *Induced rhythms in the brain* (pp. 47-82). New York: Springer-Verlag
- Edelman, G. (1987). *Neural Darwinism: The theory of neuronal group selection*. New York: Basic Books.
- Eggermont, J. J., & Smith, G. M. (1995). Rate covariance dominates spontaneous cortical unit-pair correlograms. *Neuroreport*, *6*, 2125-2128.
- Engel, A. K., König, P., Gray, C. M., & Singer, W. (1990). Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual cortex: Inter-columnar interaction as determined by cross-correlation analysis. *European Journal of Neuroscience*, *2*, 588-606.
- Engel, A. K., König, P., Kreiter, A. K., & Singer, W. (1991). Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science*, *252*, 1177-1179.
- Engel, A. K., König, P., & Singer, W. (1991). Direct physiological evidence for scene segmentation by temporal coding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *88*, 9136-9140.
- Engel, A. K., Kreiter, A. K., König, P., & Singer, W. (1991). Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America, 88, 6048-6052.

- Fahle, M. (1993). Figure-ground discrimination from temporal information. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 254, 199-203.
- Fahle, M., & Koch, C. (1995). Spatial displacement, but not temporal asynchrony, destroys figural binding. *Vision Research*, 35, 491-494.
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1, 1-47.
- Ferry ES. (1892). Persistence of vision. *American Journal of Science*, 44, 192-207.
- Forte J, Hogben JH, & Ross J. (1999). Spatial limitations of temporal segmentation. *Vision Research*, 39, 4052-4061.
- Freiwald WA, Kreiter AK, & Singer W. (1995). Stimulus dependent intercolumnar synchronization of single unit responses in cat area 17. *NeuroReport*, 6, 2348-2352.
- Freund TF, Martin KA, Soltesz I, Somogyi P, & Whitteridge D. (1989). Arborisation pattern and postsynaptic targets of physiologically identified thalamocortical afferents in striate cortex of the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 289, 315-336.
- Frien A, & Eckhorn R. (2000). Functional coupling shows stronger stimulus dependency for fast oscillations than for low-frequency components in striate cortex of awake monkey. *European Journal of Neuroscience*, 12, 1466-1478.
- Fries, P., Neuenschwander, S., Engel, A. K., Goebel, R., & Singer, W. (2001). Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nature Neuroscience*, 4, 194-200.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291, 1560-1563.
- Fries, P., Roelfsema, P. R., Engel, A. K., König, P., & Singer, W. (1997). Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94, 12699-12704.
- Friston, K. J. (1995). Neuronal transients. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 261, 401-405.
- Frostig, R. D., Lieke, E. E., Ts'o, D. Y., & Grinvald, A. (1990). Cortical functional archi-

- ecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 6082-6086.
- Gawne, T. J., Kjaer, T. W., & Richmond, B. J. (1996). Latency: Another potential code for feature binding in striate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 76, 1356-1360.
- Gerstein, G. L., Bedenbaugh, P., & Aertsen, A. (1989). *Neuronal assemblies*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 36, 4-14.
- Gilbert, C. D., & Wiesel, T. N. (1979). Morphology and intracortical projections of functionally characterised neurones in the cat visual cortex. *Nature*, 280, 120-125.
- Gilbert, C. D., & Wiesel, T. N. (1983). Clustered intrinsic connections in cat visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 3, 1116-1133.
- Granit, R., & Hammond, E. L. (1931). Comparative studies on the peripheral and central retina V. *American Journal of Physiology*, 98, 654-663.
- Granit, R., & Harper, P. (1930). Comparative studies on the peripheral and central retina II. *American Journal of Physiology*, 95, 211-228.
- Gray, C. M., Engel, A. K., König, P., & Singer, W. (1990). Stimulus-dependent neuronal oscillations in cat visual cortex: Receptive field properties and feature dependence. *European Journal of Neuroscience*, 2, 607-619.
- Gray, C. M., König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338, 334-337.
- Gray, C. M., & Singer, W. (1987). Stimulus-specific neuronal oscillations in the cat visual cortex: A cortical functional unit. *Society for Neuroscience Abstracts*, 13, 404.3.
- Gray, C. M., & Viana Di Prisco, G. (1997). Stimulus-dependent neuronal oscillations and local synchronization in striate cortex of the alert cat. *Journal of Neuroscience*, 17, 3239-3253.
- Gross, C. G., Rocha-Miranda, C. E., & Bender, D. B. (1972). Visual properties of neurons in inferotemporal cortex of the Macaque. *Journal of Neurophysiology*, 35, 96-111.
- Grüsser, O. J. (1956). *Reaktionen einzelner corticaler und retinaler Neurone der Katze auf Flimmerlicht und ihre Beziehungen zur subjektiven Sinnesphysiologie*.

Medizinische Dissertation.

- Grüsser, O. J. (1957). Lichtreaktionen einzelner Neurone des optischen Sehsystems und ihre Beziehungen zur subjektiven Sinnesphysiologie. *Klinische Wochenschrift*, 35.
- Grüsser, O. J., & Creutzfeldt, O. D. (1957). Eine neurophysiologische Grundlage des Brücke-Bartley-effektes: Maxima der Impulsfrequenz retinaler und corticaler Neurone bei Flimmerlicht mittlerer Frequenzen. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 263, 668-681.
- Gur, M., Beylin, A., & Snodderly, D. M. (1997). Response variability of neurons in primary visual cortex (V1) of alert monkeys. *Journal of Neuroscience*, 17, 2914-2920.
- Hata, Y., Tsumoto, T., Sato, H., & Tamura, H. (1991). Horizontal interactions between visual cortical neurones studied by cross-correlation analysis in the cat. *Journal of Physiology*, 441, 593-614.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behaviour*. New York: Wiley.
- Herculano-Houzel, S., Munk, M. H., Neuenschwander, S., & Singer, W. (1999). Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *Journal of Neuroscience*, 19, 3992-4010.
- Herrmann, C. S. (2001). Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: Resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Experimental Brain Research*, 137, 346-353.
- Hubel, D. H. (1988). *Eye, brain, and vision*. New York: Scientific American Books.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1969). Visual area of the lateral suprasylvian gyrus (Clare-Bishop area) of the cat. *Journal of Physiology*, 202, 251-260.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1977). Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 198, 1-59.
- Julesz, B., & White, B. (1969). Short term visual memory and the Pulfrich phenomenon. *Nature*, 222, 639-641.
- Kandil, F. I., & Fahle, M. (2001). Purely temporal figure-ground segregation. *European Journal of Neuroscience*, 13, 2004-2008.
- Kapadia, M. K., Ito, M., Gilbert, C. D., & Westheimer, G. (1995). Improvement in visual sensitivity by changes in local context: Parallel studies in human observers and

- in V1 of alert monkeys. *Neuron*, 15, 843-856.
- Katz, L. C., Gilbert, C. D., & Wiesel, T. N. (1989). Local circuits and ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Journal of Neuroscience*, 9, 1389-1399.
- Kilgard, M. P., & Merzenich, M. M. (1998). Plasticity of temporal information processing in the primary auditory cortex. *Nature Neuroscience*, 1, 727-731.
- Kimura, M. (1980). Neuronal responses of cat's striate cortex to flicker light stimulation. *Brain Research*, 192, 560-563.
- Kiper, D. C., Gegenfurtner, K. R., Movshon, J. A. (1996). Cortical oscillatory responses do not affect visual segmentation. *Vision Research*, 36, 539-544.
- Koffka, K. (1935). *Principles of gestalt psychology* [Repr. 2001]. - London: Routledge.
- Köhler, W. (1929). *Gestalt psychology*. New York: Liveright.
- König, P., Engel, A. K., Roelfsema, P. R., & Singer, W. (1995). How precise is neuronal synchronization? *Neural Computation*, 7, 469-485.
- Kreiter, A. K., & Singer, W. (1992). Oscillatory neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *European Journal of Neuroscience*, 4, 369-375.
- Kreiter, A. K., & Singer, W. (1996). Stimulus-dependent synchronization of neuronal responses in the visual cortex of the awake macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, 16, 2381-2396.
- Krüger, J. (1990). Multi-microelectrode investigation of monkey striate cortex: Link between correlational and neuronal properties in the infragranular layers. *Visual Neuroscience*, 5, 135-142.
- Krüger, K., Kiefer, W., Groh, A., Dinse, H. R., & von Seelen, W. (1993). The role of the lateral suprasylvian visual cortex of the cat in object-background interactions: Permanent deficits following lesions. *Experimental Brain Research*, 97, 40-60.
- Kruse, W., & Eckhorn, R. (1996). Inhibition of sustained gamma oscillations (35-80 Hz) by fast transient responses in cat visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 6112-6117.
- Kuhnt, U., & Creutzfeldt, O. D. (1971). Decreased post-synaptic inhibition in the visual cortex during flicker stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 30, 79-82.
- Landis, C. (1953). *An annotated bibliography of flicker fusion phenomena covering the period from 1740-1952*. Ann Arbor: University of Michigan, Armed Forces-National Research Council, Vision Committee Secretariat.
- Landis, C. (1954). Determinants of the critical flicker-fusion threshold. *Physiological*

- Reviews*, 34, 259-286.
- Lee, B. B. (1991). On the relation between cellular sensitivity and psychophysical detection. In A. Valberg, B. Valberg & B. B. Lee (Eds.). *From pigment to perception* (pp. 105-115). New York: Plenum.
- Lee, D. N. (1970). Spatio-temporal integration in binocular-kinetic space perception. *Vision Research*, 10, 65-78.
- Lee, S. H., & Blake, R. (1999). Visual form created solely from temporal structure. *Science*, 284, 1165-1168.
- Lee, S. H., & Blake, R. (2001). Neural synergy in visual grouping: When good continuation meets common fate. *Vision Research*, 41, 2057-2064.
- Leonards, U., & Singer, W. (1998). Two segmentation mechanisms with differential sensitivity for colour and luminance contrast. *Vision Research*, 38, 101-109.
- Leonards, U., Singer, W., & Fahle, M. (1996). The influence of temporal phase differences on texture segmentation. *Vision Research*, 36, 2689-2697.
- Livingstone, M. S. (1996). Oscillatory firing and interneuronal correlations in squirrel monkey striate cortex. *Journal of Neurophysiology*, 75, 2467-2485.
- Lopes da Silva, F. H., van Rotterdam, A., Storm van Leeuwen, W., & Tielen, A. M. (1970). Dynamic characteristics of visual evoked potentials in the dog. I. Beta frequency selectivity in evoked potentials and background activity. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 29, 260-268.
- Löwel, S., & Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*, 255, 209-212.
- Lüke, H. D. (1995). *Signalübertragung. Grundlagen der digitalen und analogen Nachrichtenübertragungssysteme* (6. Aufl.). Berlin: Springer-Verlag.
- Lund, J. S. (1973). Organization of neurons in the visual cortex, area 17, of the monkey (*Macaca mulatta*). *The Journal of Comparative Neurology*, 147, 455-496.
- Malonek, D., & Grinvald, A. (1997). Vascular regulation at sub millimeter range. Sources of intrinsic signals for high resolution optical imaging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 413, 215-220.
- Marbe, K. (1903). Tatsachen und Theorie des Talbot'schen Gesetzes. *Pflügers Archiv für die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere*, 97, 335-393.
- Martin, K. A., & Whitteridge, D. (1984). Form, function and intracortical projections of spiny neurones in the striate visual cortex of the cat. *Journal of Physiology*,

353, 463-504.

- Matsumura, M., Chen, D., Sawaguchi, T., Kubota, K., & Fetz, E. E. (1996). Synaptic interactions between primate precentral cortex neurons revealed by spike-triggered averaging of intracellular membrane potentials in vivo. *Journal of Neuroscience*, *16*, 7757-7767.
- Maunsell, J. H. (1992). Functional visual streams. *Curr Opin Neurobiol* *2*, 506-510.
- Merigan, W. H., & Maunsell, J. H. (1993). How parallel are the primate visual pathways? *Annual Review of Neuroscience*, *16*, 369-402.
- Michalski, A., Gerstein, G. L., Czarkowska, J., & Tarnecki, R. (1983). Interactions between cat striate cortex neurons. *Experimental Brain Research*, *51*, 97-107.
- Milner, P. (1974). A model for visual shape recognition. *Psychological Review*, *81*, 512-535.
- Morgan, M. J. (1979). Perception of continuity in stroboscopic motion: A temporal frequency analysis. *Vision Research*, *19*, 491-500.
- Morgan, M. J., & Thompson, P. (1975). Apparent motion and the Pulfrich effect. *Perception*, *4*, 3-18.
- Morrone, M. C., Di Stefano, M., & Burr, D. C. (1986). Spatial and temporal properties of neurons of the lateral suprasylvian cortex of the cat. *Journal of Neurophysiology*, *56*, 969-986.
- Mountcastle, V.B. (1978) An organizing principle for cerebral function: The unit module and the distributed system. In G. Edelman, V.B Mountcastle (Eds.), *The Mindful Brain* (pp. 7-50). Cambridge, MA: MIT Press.
- Munk, M. H., Nowak, L. G., Nelson, J. I., & Bullier, J. (1995). Structural basis of cortical synchronization. II. Effects of cortical lesions. *Journal of Neurophysiology*, *74*, 2401-2414.
- Munk, M. H., Roelfsema, P. R., König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1996). Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science*, *272*, 271-274.
- Murthy, V. N., & Fetz, E. E. (1992). Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *89*, 5670-5674.
- Nawrot, M., Aertsen, A., & Rotter, S. (1999). Single-trial estimation of neuronal firing rates: From single-neuron spike trains to population activity. *Journal of Neuroscience Methods*, *94*, 81-92.
- Nelson, J. I., Salin, P.A., Munk, M. H., Arzi, M., & Bullier, J. (1992). Spatial and temporal

- coherence in cortico-cortical connections: A cross-correlation study in areas 17 and 18 in the cat. *Visual Neuroscience*, 9, 21-37.
- Nelson, T. M., Bartley, S. H., & Harper, E. S. (1964). CFF for short trains of photic stimulation having various temporal distributions and separations. *Journal of Psychology*, 58, 333-341.
- Neuenschwander, S., Castelo-Branco, M., & Singer, W. (1999). Synchronous oscillations in the cat retina. *Vision Research*, 39, 2485-2497.
- Neuenschwander, S., & Singer, W. (1996). Long-range synchronization of oscillatory light responses in the cat retina and lateral geniculate nucleus. *Nature*, 379, 728-732.
- Nowak, L. G., & Bullier, J. (2000). Cross-correlograms for neuronal spike trains. Different types of temporal correlation in neocortex, their origin and significance. In R. Miller, (Ed.), *Time and the Brain* (pp. 53-96). Amsterdam: Harwood Academic Publishers.
- Nowak, L. G., Munk, M.H., Nelson, J. I., James, A. C., & Bullier J. (1995). Structural basis of cortical synchronization. I. Three types of interhemispheric coupling. *Journal of Neurophysiology*, 74, 2379-2400.
- Palm, G. (1990). Cell assemblies as a guideline for brain research. *Concepts in Neuroscience*, 1, 133-137.
- Paulin, M. G. (1992). Digital filters for firing rate estimation. *Biological Cybernetics*, 66, 525-531.
- Perkel, D. H., Gerstein, G. L., & Moore, G. P. (1967a). Neuronal spike trains and stochastic point processes. I. The single spike train. *Biophysical Journal*, 7, 391-418.
- Perkel, D. H., Gerstein, G. L., & Moore, G. P. (1967b). Neuronal spike trains and stochastic point processes. II. Simultaneous spike trains. *Biophysical Journal*, 7, 419-440.
- Peters, A., & Sethares, C. (1991). Organization of pyramidal neurons in area 17 of monkey visual cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 306, 1-23.
- Peters, A., & Yilmaz, E. (1993). Neuronal organization in area 17 of cat visual cortex. *Cerebral Cortex*, 3, 49-68.
- Phillips, W. A., & Singer, W. (1997). In search of common foundations for cortical computation. *The Behavioral and Brain Sciences*, 20, 657-83; discussion 683-722.
- Polat, U., & Sagi, D. (1993). Lateral interactions between spatial channels: Suppres-

- sion and facilitation revealed by lateral masking experiments. *Vision Research*, *33*, 993-999.
- Polat, U., & Sagi, D. (1994). The architecture of perceptual spatial interactions. *Vision Research*, *34*, 73-78.
- Porter, T. (1902). Contribution to the study of flicker. I. *Proceedings of the Royal Society of London*, *70*, 313-329.
- Pulfrich, C. (1922). Die Stereoskopie im Dienste der isochromen und heterochromen Photometrie. *Naturwissenschaft*, *10*, 553-564.
- Rager, G., & Singer, W. (1998). The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency. *European Journal of Neuroscience*, *10*, 1856-1877.
- Rauschecker, J. P. (1988). Visual function of the cat's LP/LS subsystem in global motion processing. *Progress in Brain Research*, *75*, 95-108.
- Rauschecker, J. P., von Grunau, M. W., & Poulin, C. (1987). Centrifugal organization of direction preferences in the cat's lateral suprasylvian visual cortex and its relation to flow field processing. *Journal of Neuroscience*, *7*, 943-958.
- Richmond, B. J., Optican, L. M., Podell, M., & Spitzer, H. (1987). Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. I. Response characteristics. *Journal of Neurophysiology*, *57*, 132-146.
- Richmond, B. J., Optican, L. M., & Spitzer, H. (1990). Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate primary visual cortex. I. Stimulus-response relations. *Journal of Neurophysiology*, *64*, 351-369.
- Rockland, K. S., & Lund, J. S. (1982). Widespread periodic intrinsic connections in the tree shrew visual cortex. *Science*, *215*, 1532-1534.
- Rockland, K. S., & Lund, J. S. (1983). Intrinsic laminar lattice connections in primate visual cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *216*, 303-318.
- Roelfsema, P. R., Engel, A. K., König, P., & Singer, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature*, *385*, 157-161.
- Roelfsema, P. R., König, P., Engel, A. K., Sireteanu, R., & Singer, W. (1994). Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *European Journal of Neuroscience*, *6*, 1645-1655.
- Rougeul, A., Bouyer, J. J., Dedet, L., & Debray, O. (1979). Fast somato-parietal rhythms during combined focal attention and immobility in baboon and squirrel monkey. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *46*, 310-319.
- Sanderson, A. C. (1980). Adaptive filtering of neuronal spike train data. *IEEE Transac-*

- tions on Biomedical Engineering*, 27, 271-274.
- Sanes, J. N., & Donoghue, J. P. (1993). Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90, 4470-4474.
- Schwarz, C., & Bolz, J. (1991). Functional specificity of a long-range horizontal connection in cat visual cortex: A cross-correlation study. *Journal of Neuroscience*, 11, 2995-3007.
- Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (1994). Noise, neural codes and cortical organization. *Current Opinion in Neurobiology*, 4, 569-579.
- Sherk, H., Kim, J. N., & Mulligan, K. (1995). Are the preferred directions of neurons in cat extrastriate cortex related to optic flow? *Visual Neuroscience*, 12, 887-894.
- Sillito, A. M., Jones, H. E., Gerstein, G. L., & West, D. C. (1994). Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex. *Nature*, 369, 479-482.
- Singer, W. (1995). Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science*, 270, 758-764.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: A versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24, 49-65, 111-125.
- Singer, W., Engel, A. K., Kreiter, A. K., Munk, M. H. J., Neuenschwander, S., & Roelfsema, P. R. (1997). Neuroal assemblies: Necessity, signature and detectability. *Trends in Cognitive Science*, 1, 252-261.
- Singer, W., & Gray, C. M. (1995). Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 18, 555-586.
- Singer, W., & Phillips, W. A. (1974). Function and interaction of on and off transients in vision. II. Neurophysiology. *Experimental Brain Research*, 19, 507-521.
- Stevens, C. F., & Zador, A. M. (1998). Input synchrony and the irregular firing of cortical neurons. *Nature Neuroscience*, 1, 210-217.
- Stone, J., Dreher, B., & Leventhal, A. (1979). Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex. *Brain Research Reviews*, 1, 345-394.
- Szentágothai, J. (1973). Synaptology of the visual cortex. In Jung, R. (Ed), *Handbook of Sensory Physiology*, Vol. VII/3B. Berlin: Springer-Verlag.
- Szücs, A. (1998). Applications of the spike density function in analysis of neuronal firing patterns. *Journal of Neuroscience Methods*, 81, 159-167.

- Tononi, G., Srinivasan, R., Russell, D. P., & Edelman, G.M. (1998). Investigating neural correlates of conscious perception by frequency-tagged neuromagnetic responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*, 3198-3203.
- Ts'o, D. Y., & Gilbert, C. D. (1988). The organization of chromatic and spatial interactions in the primate striate cortex. *Journal of Neuroscience*, *8*, 1712-1727.
- Ts'o, D. Y., Gilbert, C. D., & Wiesel, T. N. (1986). Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. *Journal of Neuroscience*, *6*, 1160-1170.
- Tusa, R. J., & Palmer, L. A. (1980). Retinotopic organization of areas 20 and 21 in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, *193*, 147-164.
- Tusa, R. J., Palmer, L. A., & Rosenquist, A. C. (1978). The retinotopic organization of area 17 (striate cortex) in the cat. *The Journal of Comparative Neurology*, *177*, 213-235.
- Usher, M., & Donnelly, N. (1998). Visual synchrony affects binding and segmentation in perception. *Nature*, *394*, 179-182.
- Usrey, W. M., & Reid, R. C. (1999). Synchronous activity in the visual system. *Annual Review of Physiology*, *61*, 435-456.
- van de Grind, W. A., Grüsser, O.-J., & Lunkenheimer, H. U. (1973). Temporal transfer properties of the afferent visual system - Psychophysical, neurophysiological and theoretical investigations. In R. Jung (Ed.), *Handbook of sensory physiology VII/3: Central processing of visual information A* (pp. 431-573). Berlin: Springer-Verlag.
- van der Tweel, L. H. (1961). Some problems in vision regarded with respect to linearity and frequency response. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *89*, 829-856.
- van der Tweel, L. H. (1964). Relations between psychophysics and electrophysiology of flicker. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*, *18*, 287-304.
- van der Tweel, L. H., & Verduyn Lunel, H. F. E. (1965). Human visual responses to sinusoidally modulated light. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *18*, 578-598.
- von der Malsburg, C. (1981). *The correlation theory of brain function* (Internal Report No. 81-2). Göttingen: Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie.
- von der Malsburg, C. (1986). Am I thinking assemblies? In G. Palm & A. Aertsen (Eds.),

- Brain Theory* (pp. 161-176). Berlin: Springer-Verlag.
- von der Malsburg, C., & Schneider, W. (1986). A neural cocktail-party processor. *Biological Cybernetics*, 54, 29-40.
- Watson, A. B. (1986). Temporal Sensitivity. In K. R. Boff, L. Kauffman & J. P. Thomas (Eds.), *Handbook of Perception and Human Performance. Vol. I. Sensory Processes and Perception* (pp. 1-43). New York: Wiley.
- Wertheimer, M. (1912). Experimentelle Studien über das Sehen von Bewegung. *Zeitschrift für Psychologie*, 61, 161-265.
- Wiener, N. (1949). *Extrapolation, interpolation and smoothing of stationary time series, with engineering applications*. Cambridge: Technology Press of the Massachusetts Institute of Technology.
- Yu, A. C., & Margoliash, D. (1996). Temporal hierarchical control of singing in birds. *Science*, 273, 1871-1875.
- Ziebell, O., & Nothdurft, H. C. (1999). Cueing and pop-out. *Vision Research*, 39, 2113-2125.

7. Abkürzungen und Erläuterungsverweise

Vollständige Bezeichnung	Kürzel	Erläutert in:
charge-coupled device (ladungsgekoppeltes Element)	CCD	Abs. 2.2.1
cycles per degree (Perioden pro Grad Sehwinkel)	cpd	Abs. 2.2.2
degrees per second (Grad Sehwinkel pro Sekunde)	dps	Abs. 2.2.2
Feurerrate	FR	Abs. 2.4.1
flimmergetriggertes Spike-Histogramm	FTSH	Abs. 3.2.2.2
Korrelogramm		Abs. 2.4.2
lokales Feldpotential	LFP	Abs. 2.3.1
multiunit activity (Zellgruppenaktivität)	MUA	Abs. 2.3.1
Optical Imaging		Abs. 2.2.4
Orientierungstuning		Abs. 2.4.1
Orientierungspräferenz		Abs. 2.4.1
Peri-Stimulus-Time-Histogramm	PSTH	Abs. 3.2.3.2
rezeptives Feld	RF	Abs. 2.3.2.1
Trigger		Abs. 2.3.1
Separationsindex	SI	Abs. 3.1.2
sinusoidales Streifenmuster, Sinus-Streifenmuster		Abs. 2.3.2
Spike, Spikefolge		Abs. 2.3.1
Shift-Prädiktor		Abs. 3.3.2
Spike-Dichtefunktion	SDF	Abs. 2.4.3
Zellgruppe	MUA	Abs. 2.3.1
Zentralgipfel		Abs. 3.2.4.1

