Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Möller

Die frühe auditorisch evozierte Gammaband-Antwort und ihre Quellen im auditorischen und anterioren cingulären Cortex: Einfluss von Aufgabenschwierigkeit und mentaler Anstrengung

DISSERTATION zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gregor Maximilian Leicht
aus München

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Prof. Dr. U. Hegerl Prof. Dr. H. Strasburger 2. Berichterstatter: Mitberichterstatter: Prof. Dr. U. Büttner Prof. Dr. F. P. Kolb Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. C. Mulert Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt Tag der mündlichen Prüfung: 13.12.2007

1. Berichterstatter:

Diese Arbeit wurde unter folgenden Titeln veröffentlicht:

- C. Mulert, G. Leicht, O. Pogarell, R. Mergl, S. Karch, G. Juckel, H.J. Möller, U. Hegerl. Auditory cortex and anterior cingulate cortex sources of the early evoked gamma-band response: relationship to task difficulty and mental effort. *Neuropsychologia*, 2007 Jun 11;45(10):2294-306
- G. Leicht, C. Mulert, R. Mergl, S. Karch, G. Juckel, O. Pogarell, U. Hegerl Influence of task difficulty and mental effort on the transient gamma response and its sources in the auditory cortex and the anterior cingulate cortex 50. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung in Bad Nauheim, 2006
- C. Mulert, G. Leicht, R. Mergl, S. Karch, G. Juckel, U. Hegerl, O. Pogarell

 The transient gamma peak in cognitive tasks: Evidence for a feedback loop
 between dorsal ACC and auditory association areas?

 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping in Florence, Italy,
 2006
- G. Leicht, C. Mulert, O. Pogarell, S. Karch, U. Hegerl

 Der Einfluss von Schwierigkeit und mentaler Anstrengung auf den transienten

 Gamma-Band-Peak

 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und

 Nervenheilkunde 2006 in Berlin, 2006

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG		
1.1 V	on langsamen zu schnellen elektroenzephalographischen Oszillationen	- 3 -
1.2 Fo	ormen der Phasenbeziehung von schnellen Oszillationen	- 5 -
1.2.1	Inter-neuronale Phasensynchronisation	- 5 -
1.2.2	,	- 5 -
1.2.3	Phasensynchronisation zwischen ereigniskorrelierten Potentialen	- 6 -
	amma-Aktivität	- 7 -
1.3.1	Typen von Gamma-Aktivität	- 7 -
1.3.2	Generatoren von Gamma-Aktivität	- 9 -
	e transiente Gammaband-Antwort als Korrelat kognitiver Prozesse	- 10 -
1.4.1	Aktuelle Befunde	- 10 -
1.4.2	Ein Modell zur Gammaband-vermittelten Interaktion von Neuronen	- 12 -
	e Rolle der transienten Gammaband-Antwort in der Verarbeitung	
	scher Information	- 13 -
1.5.1 1.5.2	Das akustisch evozierte N1-Potential Transiente Gammaband-Antwort und dorsaler ACC	- 14 -
1.5.2	Transferite Gammaband-Antwort und dorsaler ACC	- 15 -
	amma-Aktivität und neuropsychiatrische Erkrankungen	- 16 -
1.6.1		- 16 -
1.6.2	Gamma-Oszillationen bei Patienten mit Schizophrenie	- 16 -
1.7 Fr	ragestellung	- 19 -
2 MET	THODEN	- 20 -
2.1 Pı	robanden	- 20 -
2.2 Pa	aradigma	- 20 -
2.2.1		- 21 -
2.2.2	Antwortmöglichkeiten	- 21 -
2.2.3	Teilexperimente	- 22 -
2.3 Ve	erhaltensdaten	- 23 -
2.3.1	Visuelle Analog-Skala zur Selbsteinschätzung	- 23 -
2.3.2		- 24 -
2.3.3		- 24 -
2.3.4	Rangreihe der Teilexperimente bezüglich der Schwierigkeit der Aufgabe	- 24 -
	EG-Aufzeichnung und evozierte Potentiale	- 24 -
2.4.1	EEG-Aufzeichnung	- 25 -
2.4.2	Auswertung und Parametrisierung	- 26 -
	avelet-Analyse	- 27 -
2.5.1	Die kontinuierliche Wavelet-Transformation	- 27 -
2.5.2	Parametrisierung	- 28 -

2.6 LC	DRETA	- 29 -
2.6.1	Die LORETA als Lösungsansatz für das inverse Problem	- 29 -
2.6.2	Genauigkeit der Lokalisation	- 30 -
2.6.3	LORETA-ROI-Analyse	- 31 -
2.7 Bi	ometrie und Statistik	- 32 -
3 ERG	EBNISSE	- 34 -
3.1 V	erhaltensdaten	- 34 -
3.1.1	Visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung	- 34 -
3.1.2	Reaktionszeiten Fehler	- 38 -
3.1.3	Fehler	- 39 -
3.1.4	Rangreihe der Teilexperimente nach Reaktionszeiten, Fehlern und	
der Sch	nwierigkeit der Aufgabe	- 39 -
3.2 Ga	amma-Peaks	- 40 -
3.2.1	Anzahl der Mittelungen	- 40 -
3.2.2	Amplituden und Latenzen	- 41 -
3.3 N1	I-Amplitude des akustisch evozierten Potentials	- 45 -
3.3.1	Anzahl der Mittelungen	- 45 -
3.3.2	N1-Amplituden und Latenzen	- 45 -
3.4 LC	DRETA-Analyse	- 48 -
3.4.1	Stromdichte-Maxima	- 48 -
3.4.2	ROI-Analyse	- 52 -
4 DISK	KUSSION	- 56 -
5 ZUS	AMMENFASSUNG	- 62 -
6 LITE	RATURVERZEICHNIS	- 64 -
7 ANH	IANG	- 71 -

1 Einleitung

Eine der spannendsten Fragen der Neurowissenschaften in den letzten Jahren ist die Suche nach den Mechanismen der zeitlich hochsynchronen Kommunikation typischerweise räumlich voneinander getrennter Regionen des Gehirns, wie sie Vorgängen wie dem sogenannten "binding" oder der Top-down-Kontrolle höherer Hirnregionen auf sensorische Areale im Rahmen von kognitiven Funktionen wie Wahrnehmung, Gedächtnis, Sprache oder Bewusstsein zugrunde liegt. In den letzten Jahren gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass die zeitliche Synchronisation der Depolarisationen der beteiligten Neurone eine wichtige Rolle bei der Bildung solcher neuronaler Ensembles spielen könnte. Die präzise Synchronisation neuronaler Feuerraten im Millisekunden-Bereich wurde mit schnellen Oszillationen im so genannten Gammaband in Zusammenhang gebracht (Engel and Singer 2001). Dabei handelt es sich um hochfrequente elektroenzephalographische Aktivität im Bereich oberhalb von 30 Hz. Diese Gamma-Aktivität könnte für einen allgemeinen Mechanismus zur vorübergehenden Assoziation neuronaler Ensembles stehen.

Die Funktion schneller Gammaband-Oszillationen als Modulator der funktionellen Verknüpfung von Hirnregionen bei Vorgängen im Rahmen kognitiver Prozesse wird in letzter Zeit verstärkt untersucht. In verschiedenen Studien fanden sich Befunde, die eine gesteigerte Gammaband-Aktivität zum Beispiel bei selektiver Aufmerksamkeit zeigen konnten (Debener et al. 2003; Tiitinen et al. 1993). In der vorliegenden Arbeit wurde die Gammaband-vermittelte Interaktion zwischen sensorischen Arealen im Hörcortex und höheren Hirnregionen im Frontallappen während der auditorischen Informationsverarbeitung untersucht.

1.1 Von langsamen zu schnellen elektroenzephalographischen Oszillationen

Seit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) im Jahr 1929 durch Hans Berger können oszillatorische Muster im Gehirn untersucht werden (Berger 1929). Die berühmteste Oszillation im Spontan-EEG liegt im Frequenz-Band von 8 bis 12 Hz und wurde von Berger als "Basis-Rhythmus" angesehen und als α -Rhythmus bezeichnet. α -Oszillationen zeigen im Spontan-EEG deutlich erkennbare Amplituden von 10 bis 80 μ V und haben viele verschiedene kognitive Korrelate (Basar et al. 1997). Das in chronologischer Reihenfolge als nächstes beschriebene Frequenz-Band im Bereich von 12 bis 30 Hz bezeichnete Berger als β -Band. Schnellere Oszillationen im menschlichen EEG zwischen 30 und 80 Hz konnten erst später identifiziert werden und wurden entsprechend der Nomenklatur von Berger nach dem

dritten Buchstaben des griechischen Alphabets als Gamma-Aktivität bezeichnet. Langsamere EEG-Aktivität im Frequenz-Bereich unterhalb des α -Bandes wurde zunächst mit dem Buchstaben δ benannt und später in Delta- (1–3 Hz) und Theta-Band (4–7 Hz) unterteilt. Heute ist bekannt, dass im menschlichen EEG Oszillationen mit Frequenzen von bis zu 600 Hz zu finden sind (Curio et al. 1994).

Zur funktionellen Bedeutung von Hirn-Aktivitäten im Alpha-, Theta- und Delta-Band und von durch bestimmte Trigger hervorgerufene Oszillationen in diesen Frequenzbereichen (Ereignis-korrelierte Potentiale) gab es relativ früh Konzepte und Forschungsergebnisse, weil diese langsamen Wellen relativ einfach im EEG beobachtet werden können (Demiralp and Basar 1992; Steriade et al. 1990). Höher-frequente Oszillationen ließen sich wegen ihrer relativ niedrigen Amplituden nur mit Hilfe von speziellen Verstärkern und Analyse-Techniken adäquat untersuchen. Die ersten Gamma-Oszillationen wurden von Adrian gefunden, der Igel mit verschiedenen Duftstoffen stimulierte (Adrian 1942). In einem Überblick über die Forschung an EEG-Aktivierungen in diesem Frequenzbereich bezeichnen Basar-Eroglu et. al. (Basar-Eroglu et al. 1996) dies als erste Stufe der Gamma-Forschung. Die zweite Phase leitete nach dieser Einteilung Freeman ein, der für den Frequenzbereich um 40 Hz eine Schlüssel-Rolle bei der Geruchs-Wahrnehmung von Hasen nachweisen konnte (Freeman 1975). In diese Phase fällt auch die Entdeckung von Gamma-Aktivität im menschlichen Gehirn und in evozierten Potentialen (Chatrian et al. 1960). Die dritte Phase startete mit einer Arbeit von Galambos et al. (Galambos et al. 1981), die erstmals 40Hz-Aktivität in auf dem Skalp des Menschen abgeleiteten akustisch evozierten Potentialen nachwiesen. Seit dieser Zeit wird dem Gamma-Band in der Erforschung der menschlichen Wahrnehmung eine wichtige Rolle zugeschrieben. Als Gray et al. 1989 das synchrone Feuern einzelner Neurone als Lösungs-Ansatz für das "binding problem" vorschlugen, begann die vierte und bis dato bekannteste Phase der Gammaband-Forschung (Gray et al. 1989). In den letzten Jahren wurde intensiv die Rolle dieser schnellen Oszillationen bei der Interaktion verschiedener Hirnregionen bei der Verarbeitung visueller und auditorischer Informationen im Zusammenhang mit kognitiven Aufgaben untersucht (Debener et al. 2003; Engel et al. 2001; Tallon et al. 1995; Tiitinen et al. 1993).

1.2 Formen der Phasenbeziehung von schnellen Oszillationen

Eine wichtige Eigenschaft von Oszillationen aus dem menschlichen Gehirn ist, dass sie Phasenbeziehungen im Sinne von Phasen-Synchronisierungen zwischen verschiedenen Oszillatoren oder im Sinne einer Phasen-Bindung zu einem bestimmten Ereignis aufweisen können. Die Unterscheidung der verschiedenen Phasenbeziehungen ist wichtig für die funktionelle Bewertung der oszillatorischen Aktivität des Gehirns (Varela et al. 2001). Drei Typen der Phasen-Synchronisation hirnelektrischer Signale können unterschieden werden: inter-neuronal, zwischen EEG-Elektroden und von Ereignis zu Ereignis (also z.B. bei der Untersuchung ereigniskorrelierter Potentiale von Stimulus zu Stimulus).

1.2.1 Inter-neuronale Phasensynchronisation

Als inter-neuronale Phasensynchronisation bezeichnet man eine lokale Synchronisation zwischen Neuronen in einem relativ kleinen Areal von wenigen Millimetern Durchmesser, die sich aus einer Oszillation von Membranpotentialen dieser Neurone in Phase, synchronem Feuern dieser Neurone oder einer Kombination dieser beiden Mechanismen ergibt. Dieser der Synchronisation wird entweder durch die simultane Ableitung Membranpotentialen eng benachbarter Einzelneurone oder durch die Ableitung lokaler Feldpotentiale mittels eng zusammenliegenden Elektroden untersucht. Auf diese Weise lassen sich grundlegende Phänomene der Entstehung des EEGs darstellen, weil sich nur synchrone Oszillationen größerer Zellpopulationen im auf dem Skalp abgeleiteten EEG abbilden und jede EEG-Elektrode die räumliche Summe einer großen Zahl von interneuronal phasensynchron oszillierenden Neuronen aufzeichnet (Steriade et al. 1990). Höhere Amplituden im auf dem Skalp abgeleiteten EEG entstehen also entweder dadurch, dass eine größere Zahl von Neuronen mit gleichem Grad inter-neuronaler Phasensynchronie oder eine gleichbleibende Zahl von Neuronen mit höherem Grad inter-neuronaler Phasensynchronie oszilliert.

1.2.2 Phasensynchronisation zwischen Hirnregionen

Phasensynchronisation lässt sich nicht nur zwischen eng zusammen liegenden Neuronen, sondern auch in einem größeren räumlichen Abstand beobachten. So lassen sich in den Ableitungen von Elektroden größerer Entfernung zusammenhängende Oszillationen mit keiner oder konstanter Phasenverschiebung finden (Varela et al. 2001), die mit Hilfe von Kohärenz-Funktionen nachgewiesen werden können. Die synchrone Aktivität über räumlich getrennten Hirnregionen kann Hinweise auf funktionelle Verknüpfungen anatomisch getrennter Hirnareale liefern, die entweder mit derselben subkortikalen Struktur (keine

Phasenverschiebung) oder über lange kortiko-kortikale Bahnen (konstante Phasenverschiebung) untereinander kommunizieren.

1.2.3 Phasensynchronisation zwischen ereigniskorrelierten Potentialen

Der dritte Typ der Phasensynchronie ist für die Untersuchung ereigniskorrelierter Potentiale von Wichtigkeit. Es werden durch häufig wiederkehrende, gleiche Ereignisse evozierte Potentiale untersucht. In diesem Zusammenhang werden zwei verschiedene Arten der ereigniskorrelierten Aktivität unterschieden (Herrmann and Demiralp 2005; Senkowski and Herrmann 2002):

- · Evozierte Aktivität und
- Induzierte Aktivität.

1.2.3.1 Evozierte Aktivität

Die so genannte "evozierte" Aktivität tritt in einer von Stimulus zu Stimulus mehr oder weniger gleich bleibenden, festen Phasen- und Latenzbeziehung zum triggernden Stimulus auf. Man spricht von einer "inter-trial synchrony", also von einer Phasensynchronie der evozierten Aktivität von Ereignis zu Ereignis. Evozierte Aktivität kann deshalb durch Mittelungstechniken extrahiert werden (siehe Abb. 1-1) und tritt im über alle Einzelereignisse gemittelten Potential deutlich hervor, auch wenn kein eindeutiges Signal in den Einzelpotentialen sichtbar ist.

1.2.3.2 Induzierte Aktivität

Der zweite Typ der ereigniskorrelierten Aktivität, die so genannte induzierte Aktivität, tritt zwar in Verbindung mit einem externen Stimulus auf, variiert aber in Latenz oder Phase von Ereignis zu Ereignis. Die induzierte Aktivität ist also – genauso wie die evozierte Aktivität – zu den von externen Stimuli getriebenen EEG-Rhythmen zu rechnen, zeigt aber – im Gegensatz zur evozierten Aktivität – keine Phasensynchronie von Ereignis zu Ereignis und lässt sich deshalb nicht mit den bei der Untersuchung evozierter Potentiale üblichen Mittelungsverfahren darstellen (siehe Abb. 1-1). Induzierte Aktivität kann dargestellt werden, indem auf der Ebene der Einzel-Ereignisse die Aktivität einzelner Frequenz-Spektren unter Vernachlässigung der Phasen-Information extrahiert wird, bevor die Daten gemittelt werden.

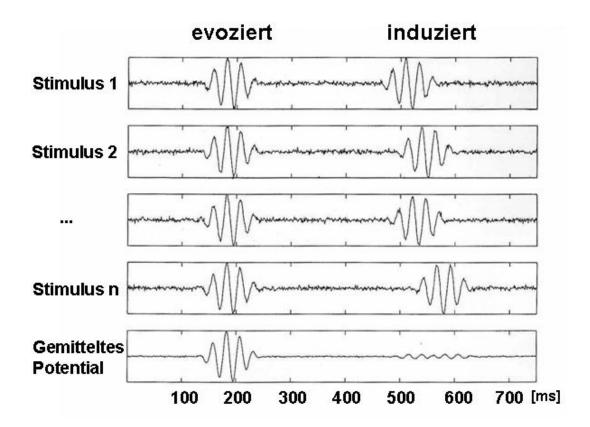


Abb. 1-1: Unterschiede zwischen evozierter und induzierter EEG-Tätigkeit: Oszillationen, die von Stimulus zu Stimulus mit gleicher Latenz nach dem Stimulus und mit gleicher Phase relativ zum Stimulus auftreten, bezeichnet man als "vom Stimulus evoziert". Evozierte Aktivität erscheint im gemittelten Potential (links).

Oszillationen, deren Latenz oder Phase relativ zum Stimulus von Stimulus zu Stimulus variiert, bezeichnet man als "vom Stimulus induziert". Induzierte Aktivität erscheint nicht im gemittelten Potential. [Abbildung modifiziert nach (Herrmann et al. 2004)].

1.3 Gamma-Aktivität

1.3.1 Typen von Gamma-Aktivität

Es werden verschiedene Arten von Gamma-Aktivität unterschieden. So beschreibt Galambos eine Unterteilung in *Spontane Gammabandrhythmen*, Getriebene Gammabandrhythmen, die als evozierte oder als induzierte Aktivität auftreten können, und *Steady-state-Rhythmen* im Gamma-Frequenzbereich (Galambos 1992).

1.3.1.1 Spontane Gammabandrhythmen

Als *Spontane Gammabandrhythmen* bezeichnet man den Anteil der totalen EEG-Power aus dem Gammaband-Bereich zu einem bestimmten Zeitpunkt im kontinuierlichen EEG. Sie treten im EEG ohne Bezug zu einem Stimulus auf und wurden im Zusammenhang mit thalamokortikalen Interaktionen diskutiert (Llinas 1992). Es wird angenommen, dass diese Gammaband-Aktivierungen den Vigilanz-Grad widerspiegeln.

1.3.1.2 Induzierte Gammaband-Aktivität

Getriebene Gammabandrhythmen werden – induziert oder evoziert – durch einen externen Stimulus hervorgerufen. In einer Reihe von Studien konnten auf sensorische Stimuli folgende induzierte Gamma-Oszillationen in sensorischen Cortex-Arealen bei verschiedenen Spezies nachgewiesen werden, die keine exakte, von Stimulus zu Stimulus gleichbleibende Phasenbindung zum triggernden Ereignis aufwiesen (Engel et al. 1992). Induzierte Gamma-Aktivität wird als elektrophysiologisches Korrelat des sogenannten "feature-binding" diskutiert. In diesem Sinn soll es eine Rolle bei der Integration verschiedener Teilaspekte eines Stimulus und der neuronalen Repräsentation dieser Teilaspekte zu einem für den Gesamtaspekt des Stimulus repräsentativen neuronalen Netzwerk spielen, wobei zum Beispiel auch mit dem Stimulus verknüpfte motorische Reaktionen mittels Gamma-Aktivität integriert zu werden scheinen (Roelfsema et al. 1997).

1.3.1.3 Evozierte Gammaband-Aktivität

Die evozierte Gamma-Aktivität erscheint in einem früheren Zeitfenster nach dem Stimulus als die induzierte Antwort, zeigt Phasensynchronie von Ereignis zu Ereignis und weist meist nur wenige Zyklen auf. Die evozierte Gamma-Antwort im auf dem Skalp des Menschen abgeleiteten EEG nach einfachen sensorischen Stimuli ist inzwischen ein gut beschriebenes Phänomen, das auch in intrakraniellen Ableitungen bei Tieren nachgewiesen werden konnte (Demiralp et al. 1996). Eine Reihe von Studien beschäftigte sich im besonderen mit einer früh nach auditorischer Stimulation auftretenden evozierten Gammaband-Aktivität, der so genannten transienten Gammaband-Antwort (TGA), die typischerweise im Zeitfenster zwischen 25 ms und 100 ms nach einem akustischen Stimulus erscheint und durch Aufmerksamkeits-Prozesse beeinflusst zu sein scheint (Debener et al. 2003; Tiitinen et al. 1997; Tiitinen et al. 1993).

1.3.1.4 Steady-state-Rhythmen im Gamma-Frequenzbereich

Als *Steady-state-Rhythmen* bezeichnet man Oszillationen, die durch die Darbietung von in einer bestimmten Frequenz wiederholten akustischen oder visuellen Stimuli getrieben werden und sich im EEG als Schwingungen in dieser Frequenz abbilden (Picton et al. 1987). Steady-state-Rhythmen erreichen ihr Maximum bei Stimulations-Raten von ca. 40 Hz (Galambos et al. 1981). Pantev et al. zeigten 1991 mit Hilfe von MEG-Messungen, dass die Generatoren der Steady-state-Antwort im Gammaband-Bereich bei akustischer Stimulation teilweise mit denen der TGA übereinstimmen, und schlossen daraus, Steady-state-Rhythmen seien das Ergebnis aneinander gereihter evozierter Gamma-Antworten auf die einzelnen akustischen Stimuli (Pantev et al. 1991).

1.3.2 Generatoren von Gamma-Aktivität

Als obligatorische Generatoren von Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich kommen zunächst die sensorischen Cortex-Areale in Betracht (Pantev et al. 1991). Die Quellen der auditorischen Steady-state-Antwort wurden im primären auditorischen Cortex lokalisiert (Gutschalk et al. 1999; Herdman et al. 2002). Auch für die Ereignis-korrelierte Gamma-Aktivität konnten mittels intrakranieller Ableitungen beim Affen (Brosch et al. 2002) und beim Menschen (Crone et al. 2001) Generatoren im Hörcortex nachgewiesen werden. Bei visueller Stimulation wurden Quellen der Steady-state-Antwort im menschlichen visuellen Cortex gefunden (Hillyard and Anllo-Vento 1998; Müller et al. 1997), ebenso wie mittels intrakranieller Messungen die Generatoren visuell evozierter und induzierter Gamma-Aktivität beim Menschen (Tallon-Baudry et al. 2005) und beim Affen (Fries et al. 2001a; Rols et al. 2001).

Hinweise auf mögliche, zusätzliche frontale Generatoren von Gammaband-Aktivierungen werden in letzter Zeit verstärkt diskutiert. Für die transiente Gammaband-Antwort (TGA) wird neben dem obligatorischen Generator der TGA im auditorischen Cortex eine Beteiligung des Frontallappens, im speziellen des anterioren cingulären Cortex (ACC) vorgeschlagen (Ahveninen et al. 2000). Für diese These gibt es allerdings bis heute nur indirekte Hinweise: ein Effekt von Haloperidol auf die TGA war nur mittels EEG nachzuweisen und nicht mit MEG. Angesichts der Limitierungen der MEG-Methode bei der Darstellung radialer Aktivierungen, wie sie im Gyrus cinguli und im Sulcus cinguli generiert werden, könnte ein Nachweis des Haloperidol-Einflusses auf die TGA, der nur im EEG, nicht aber im MEG sichtbar wird, also für einen Generator der TGA im dorsalen ACC sprechen, wohingegen die Generatoren der TGA im akustischen Cortex unbeeinflusst bleiben (Ahveninen et al. 2000). In diesem Zusammenhang ist es interessant festzustellen, dass es umfassendes Wissen aus Tier-Studien mit Affen gibt, was die anatomischen Verbindungen zwischen dem dorsalen,

Tier-Studien mit Affen gibt, was die anatomischen Verbindungen zwischen dem dorsalen, kognitiven Anteil des ACC (Brodmann Areale 24, 24a′-b′, und 32, nicht aber 24c′) und auditorischen Hirnarealen betrifft. Neben dem auditorischen Input des dorsalen ACC über das anteriore mediale Claustrum gibt es eine kleinere Verbindung mit dem akustischen Assoziations-Cortex im temporal superior gelegenen Brodmann-Areal 22 (Mega and Cummings 1997; Vogt and Pandya 1987). Verschiedenen Studien haben außerdem nachgewiesen, dass der anteriore cinguläre Cortex Efferenzen zum Gyrus temporalis superior aufweist (Pandya et al. 1981; Van Hoesen et al. 1993). Im Gegensatz zu diesen anatomischen Verbindungen zwischen auditorischem Assoziations-Cortex und dorsalem cingulären Cortex in beiden Richtungen gibt es keine Hinweise auf anatomische Beziehungen zwischen primärem akustischen Cortex (Brodmann Areal 41) und dem ACC.

1.4 Die transiente Gammaband-Antwort als Korrelat kognitiver Prozesse

Die Befunde zur Rolle von Gamma-Aktivität bei der funktionellen Verknüpfung von Hirnregionen haben die Frage aufgeworfen, in wie weit Aktivierungen im Gamma-Frequenzbereich am Ablauf kognitiver Prozesse im Gehirn beteiligt sind. In diesem Zusammenhang wurden große Anstrengungen unternommen, die Rolle des Gamma-Bandes bei der Verarbeitung sensorischer Informationen im Rahmen von kognitiven Aufgaben zu untersuchen. Eine Reihe von Studien beschäftigte sich im besonderen mit der transienten Gammaband-Aktivität nach auditorischer Stimulation, die typischerweise früh nach dem Stimulus im Zeitfenster zwischen 25 ms und 100 ms poststimulus erscheint (Tiitinen et al. 1997). Phasengebundene, transiente Oszillationen im EEG nach akustischer Stimulation wurden 1990 erstmals von Makeig berichtet (Makeig 1990). Zunächst nahm man an, es handele sich bei diesen evozierten Gammaband-Antworten im Wesentlichen um Anteile mittellatenter Komponenten des akustisch evozierten Potentials wie beispielsweise der P50-Komponente (Bertrand 1994). Eine alternative Erklärung bot das Modell von Llinas und Ribary (Llinas and Ribary 1993; Llinas 1992). Nach diesem Modell entstehen diese Gammaband-Oszillationen durch kohärente thalamo-kortikale Verbindungsschleifen und stellen ein Korrelat von bewussten kognitiven Prozessen dar. Evozierte Gammaband-Antworten sind im REM und Tiefschlaf (Llinas and Ribary 1993) und unter Narkose (John and Prichep 2005; Madler et al. 1991) vermindert oder nicht vorhanden und weisen eine nach dem Modell konsistente zeitliche Verzögerung zwischen subkortikalen und kortikalen Aktivierungen auf, die thalamo-kortikalen Übertragungszeiten entsprechen (Ribary et al. 1991).

1.4.1 Aktuelle Befunde

Die Annahme, dass evozierte Gammaband-Aktivität mit kognitiven Prozessen korreliert, unterstützen seitdem mehrere Befunde (Debener et al. 2003; Fries et al. 2001b; Gurtubay et al. 2004; Ross et al. 2004; Tiitinen et al. 1997; Tiitinen et al. 1993). Bis heute ist allerdings nicht ganz geklärt, ob diese frühe Gamma-Antwort im Zusammenhang mit einer top-down-Kontrolle im Rahmen bewusster Aufmerksamkeitsprozesse steht (Engel et al. 2001), oder als Trigger für erhöhte Aufmerksamkeit im Sinne einer bottom-up-Rekrutierung verstärkter Aufmerksamkeit dient. Bei der top-down-Kontrolle von Aufmerksamkeits-Prozessen könnte eine Aktivierung des Frontalcortex erwartet werden, während bottom-up Prozesse vor allem sensorische Cortex-Areale aktivieren.

Es gibt Hinweise darauf, dass die auditorische Steady-state-Antwort im Gammaband-Bereich auf die Präsentation von mit einer Frequenz von 40 Hz wiederholten akustischen Stimuli von

Aufmerksamkeits-Prozessen beeinflusst ist. So fanden Ross et al. größere Amplituden der Gammaband-Antwort auf die hochfrequente auditorische Stimulation, wenn Aufmerksamkeit auf die akustischen Stimuli gerichtet war im Vergleich zu einer Kontrollbedingung, in der die Aufmerksamkeit auf zusätzliche visuelle Stimuli gerichtet werden sollte (Ross et al. 2004).

Tiitinen et al. zeigten 1993 erstmals einen engen Zusammenhang zwischen der Gammaband-Antwort auf einzelne akustische Stimuli und selektiver Aufmerksamkeit. Es zeigten sich größere Amplituden der auf dem Skalp abgeleiteten transienten Gamma-Antwort, wenn die Aufmerksamkeit der Probanden auf die Töne gerichtet war, die auf dem einen Ohr präsentiert wurden, im Vergleich zu den Tönen, die auf dem anderen Ohr präsentiert wurden und auf die keine Aufmerksamkeit gerichtet war (Tiitinen et al. 1997; Tiitinen et al. 1993). Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse so, dass ein Effekt der gerichteten Aufmerksamkeit eine Vergrößerung der Zahl der beteiligten neuronalen Ensembles sein könnte, die den Stimulus repräsentieren, auf den die Aufmerksamkeit gerichtet ist. Die größere Zahl der synchron oszillierenden Zellverbände könne zu dem in den Ableitungen auf dem Skalp beobachteten Anstieg der Amplituden der TGA bei selektiver Aufmerksamkeit führen. Bereits bei Stimulus-Onset könnten auf diese Weise Aufmerksamkeits-Mechanismen im Sinne einer top-down-Kontrolle Einfluss auf die weitere Stimulus-Verarbeitung nehmen.

Einen weiteren Hinweis auf eine Rolle von Gammaband-Aktivierungen im Rahmen von topdown-Mechanismen lieferte ein Experiment zur selektiven Aufmerksamkeit an wachen Affen
(Fries et al. 2001b). Mittels intrakortikaler Mikroelektroden wurde bei akustischer Stimulation
ein Aufmerksamkeits-Einfluss sowohl auf die frühe, transiente Gamma-Antwort als auch auf
späte, induzierte Aktivierungen im Gamma-Frequenzbereich nachgewiesen. In beiden Fällen
zeigte sich ein Anstieg der Amplituden bei zunehmender Aufmerksamkeit. Die
Synchronisation der Gamma-Aktivität war bereits vor Stimulus-Onset zu beobachten,
nachdem den Affen angezeigt worden war, worauf sie ihre Aufmerksamkeit richten sollten,
was deutlich für das Vorliegen eines top-down-Einflusses spricht.

Yordanova et al. konnten 1997 zeigen, dass die transiente Gamma-Antwort in einem auditorischen Wahlreaktions-Paradigma in einer sehr engen Phasen-Bindung zum triggernden Stimulus steht und die Amplitude der transienten Gamma-Antwort nach auditorischen Stimuli, auf die mit Knopf-Druck geantwortet werden musste und auf die aus diesem Grund Aufmerksamkeit gerichtet war, größer war als nach Stimuli, auf die nicht geantwortet werden musste (Yordanova et al. 1997).

Auch Gurtubay et al. fanden eine signifikant niedrigere transiente Gamma-Antwort im Bereich zwischen 30 ms und 60 ms poststimulus während eines auditorischen Oddball-Paradigmas, wenn die Probanden ihre Aufmerksamkeit nicht auf die präsentierten Töne

richteten, im Vergleich zu einer Bedingung, in der die seltenen Zielreize gezählt werden sollten (Gurtubay et al. 2004).

In einer kürzlich von Debener et al. veröffentlichten Studie konnte eine im Vergleich zu den häufigen Stimuli gesteigerte transiente Gamma-Antwort 60 ms poststimulus nur für die seltenen Target-Stimuli eines novelty-oddball-Paradigmas gezeigt werden, während für die ebenfalls seltenen novel-Ereignisse kein Anstieg dieses Gamma-Peaks zu beobachten war (Debener et al. 2003). Diese Ergebnisse könnten ebenfalls für eine Rolle der frühen, evozierten Gamma-Antwort in der top-down-Kontrolle von Aufmerksamkeits-Prozessen sprechen.

1.4.2 Ein Modell zur Gammaband-vermittelten Interaktion von Neuronen

Wie könnte man die These von der Rolle von Gammaband-Aktivierungen bei bottom-upoder top-down-Mechanismen im Zusammenhang mit den bereits bekannten Befunden zur Synchronisations-Eigenschaften des Gammabandes im Rahmen der binding-Hypothese einordnen? Einen Lösungs-Vorschlag zu dieser Frage machen Fell et al. in einer Arbeit aus dem Jahr 2003 (Fell et al. 2003).

Dort wird vorgeschlagen, dass bestimmte synchronisierte neuronale Zellverbände in der Lage sein könnten, "Koinzidenz-sensitive" Ziel-Neurone zuverlässig und wiederholbar anzuregen (Abeles 1982; Konig et al. 1996). Die Einzelzellen solcher phasensynchron schwingender Neuronenverbände feuern in einer hohen zeitlichen Synchronie. Wenn solche Aktionspotentiale exakt zur gleichen Zeit auf ein gemeinsames Zielneuron treffen, kann das Membranpotential dieser Zelle über die Depolarisations-Schwelle gehoben werden (von der Malsburg 1999). Es ist gezeigt worden, dass solche schnelle, von synchronem exzitatorischem synaptischem Input abhängige Depolarisationen durch Spannungsabhängige Natrium- und Kalium-Kanäle generiert werden (Azouz and Gray 2000). Die Depolarisation erfolgt nicht, wenn zeitlich versetzt Aktionspotentiale auf das Ziel-Neuron treffen, die nicht durch synchronisierte Neuronen-Verbände generiert wurden. In einem solchen Fall verfällt das Membranpotential in der Zeit zwischen den eintreffenden, einzelnen unterschwelligen Erregungen sehr schnell. Diese Art der Erregungs-Weiterleitung wurde für Neurone im visuellen und im somatosensiblen Cortex berichtet, die durch exzitatorische Afferenzen aus dem Thalamus erregt werden (Alonso et al. 1996; Roy and Alloway 2001). In der geniculo-kortikalen Bahn bei der Katze wird eine Verzögerung zwischen eintreffenden Aktionspotentialen zweier verschiedener präsynaptischer Neurone von maximal 7 ms toleriert, wenn diese beiden Aktionspotentiale zur Depolarisation der Zielzelle führen sollen (Usrey et al. 2000). Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich können eine solche zeitliche Genauigkeit in der Synchronie erreichen (Engel and Singer 2001; Fries et al. 2001a). Auf diese Art könnte ein Mechanismus funktionieren, der mittels synchronisierter Gamma-Aktivität im Sinn eines bottom-up-Mechanismus oder des feature-bindings Erregungen von sensorischen Arealen niedrigerer Ordnung auf Hirnareale höherer Ordnung überträgt. Ebenso könnte auf diese Weise, z.B. im Rahmen der Aufmerksamkeits-Kontrolle, die top-down-Regulation sensorischer Areale ablaufen (Engel et al. 2001; Keil et al. 2001).

1.5 Die Rolle der transienten Gammaband-Antwort in der Verarbeitung auditorischer Information

In den letzten Jahren erlauben uns bildgebende Verfahren wie PET oder die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), Aktivierungen bestimmter Hirnregionen mit hoher räumlicher Auflösung darzustellen. Rückschlüsse auf die zeitliche Abfolge der Aktivierungen verschiedener Hirnregionen und damit auf das Zusammenspiel der Hirnregionen, zum Beispiel im Rahmen kognitiver Prozesse, sind aber nur in begrenztem Umfang möglich, weil diese Techniken Hirnaktivierungen auf indirektem Weg messen und die zeitliche Auflösung der Abläufe im Gehirn nahezu vollständig verloren geht (Friston 2002). Detaillierte Fragen zum Ablauf der Informationsverarbeitung im Gehirn und zum Zusammenspiel von Hirnregionen, zum Beispiel zur Unterscheidung von "top-down"- und "bottom-up"-Prozessen bei der Informationsverarbeitung, können nur beantwortet werden, wenn Hirnaktivierungen in ihrem tatsächlichen zeitlichen Verlauf abgebildet werden können (Engel et al. 2001).

Die Untersuchung einzelner Subkomponenten evozierter Potentiale im EEG und die Lokalisation der Generatoren solcher Subkomponenten mit verschiedenen Quellen-Lokalisations-Verfahren bietet die Möglichkeit, Hinweise auf die zeitliche Abfolge von Hirn-Aktivierungen zu erhalten. Der Blick auf die verschiedenen an der Entstehung evozierter Potentiale beteiligten Frequenzanteile der elektroenzephalographischen Aktivität erweitert die Informationen zum zeitlichen Ablauf der Informationsverarbeitung, indem weitere Subkomponenten in der zeitlichen Abfolge nach Stimulus-Präsentation definiert werden können. Zusätzlich werden mit Blick auf die Rolle des Gammabands bei der funktionellen Verknüpfung von Hirnregionen auch zunehmend Aussagen über die direkte Interaktion neuronaler Ensembles möglich, die über die Darstellung der reinen zeitlichen Abfolge der Aktivierungen in verschiedenen Hirnregionen hinausgehen.

In der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob sich auf solche Weise neue Hinweise auf die Verarbeitung auditorischer Reize im Rahmen einer kognitiven Aufgabe und das Zusammenspiel sensorischer Areale im Hörcortex und höherer Hirnareale im Frontalhirn finden lassen. Zu diesem Zweck wurden die TGA und das N1-Potential, eine typischerweise ca. 100 ms nach Präsentation eines akustischen Stimulus auftretende negative Komponente des akustisch evozierten Potentials, untersucht. Der zeitliche Verlauf der Verarbeitung

auditorischer Information mit der früheren TGA bei 50 bis 60 ms nach Stimulus-Präsentation und dem darauf folgenden N1-Potential könnte zu einem besseren Verständnis der funktionellen Interaktion von Hirnregionen bei der auditorischen Informationsverarbeitung beitragen.

1.5.1 Das akustisch evozierte N1-Potential

Im Vergleich zu den Befunden zur Gamma-Aktivität ist die Literatur bezüglich elektrophysiologischer Korrelate von Aufmerksamkeits-Prozessen weit ergiebiger, was das akustisch evozierte N1-Potential betrifft. Seit den frühen 1970er Jahren ist gut bekannt, dass das akustische N1-Potential eng mit (selektiver) Aufmerksamkeit in Beziehung steht und eine größere Amplitude bei auf den Stimulus gerichteter Aufmerksamkeit zeigt (Hillyard et al. 1973). In einer ähnlichen Form wird dies jetzt auch für die TGA beschrieben.

Für das N1-Potential wurden zwei verschiedene Ursachen der Aufmerksamkeits-bedingten Vergrößerung der Amplitude beschrieben: eine Vergrößerung durch die qualitative Veränderung der exogenen akustischen Stimulation und ein zusätzlicher Prozess der selektiven Aufmerksamkeit, beschrieben als früher Anteil der "processing negativity" (PN) (Naatanen and Alho 2004; Naatanen et al. 1992). Die Vergrößerung des N1-Potentials durch die Veränderung der Stimulus-Qualität kann als früher bottom-up-Effekt des auditorischen Cortex gesehen werden. Zur Vergrößerung der N1-Amplitude bei auf den Stimulus gerichteter Aufmerksamkeit gibt es verschiedene Erklärungs-Ansätze: In einer Arbeit von Näätänen wird vorgeschlagen, dass der frühe Anteil der PN, der sich zeitlich mit dem Fenster der N1 überlappt und so zu einer Vergrößerung der N1-Amplitude bei auf den Stimulus gerichteter Aufmerksamkeit beitragen könnte, im auditorischen Cortex entsteht, und nur der späte Anteil der PN im Frontallappen generiert wird (Naatanen and Alho 2004). In einer Reihe von anderen Studien aber wurde mittels verschiedener Techniken der Quellen-Lokalisation ein Generator im anterioren cingulären Cortex (ACC) beschrieben, der sich in seiner Aktivität zeitlich mit der obligatorischen N1-Antwort aus dem auditorischen Cortex überschneidet und damit auf eine Beteiligung frontaler Hirnregionen an der Aufmerksamkeits-bedingten Vergrößerung der N1-Amplitude hinweist (Gallinat et al. 2002; Giard et al. 1994; Mulert et al. 2003; Mulert et al. 2001; Mulert et al. 2005b). Dies könnte für eine Interaktion von sensorischen Arealen und übergeordneten Hirnregionen bereits zu diesem frühen Zeitpunkt der Informationsverarbeitung sprechen. Für den beschriebenen ACC-Generator des N1-Potentials wurde vor kurzem eine Beziehung zur aktiven willentlichen Anstrengung und Motivation der Probanden in einer Wahlreaktionsaufgabe gezeigt (Mulert et al. 2005b), was für einen top-down-Mechanismus als Ursache des N1-Effekts spricht. Auch in intrakraniellen Messungen konnte vor kurzem ein im Zeitfenster des N1-Potentials aktiver ACC-Generator nachgewiesen werden (Rosburg et al. 2005).

1.5.2 Transiente Gammaband-Antwort und dorsaler ACC

Ähnlich wie für das akustisch evozierte N1-Potential kommt auch für die TGA neben den Quellen im Hörcortex der ACC als Urheber für die auf dem Skalp abgeleitete Aktivität in Betracht. Wie oben beschrieben gibt es bereits Hinweise auf Generatoren von Gammaband-Aktivität im ACC. Aktuelle Konzepte zur Rolle des dorsalen ACC bei kognitiven Prozessen schlagen eine Beteiligung dieser Hirnregion beim sog. "Conflict monitoring" (Botvinick et al. 1999) oder bei der sog. "Response selection" (Turken and Swick 1999) vor. In einer Reihe von Studien wurde eine funktionelle Beziehung zwischen dorsalem ACC und Hörcortex gezeigt, so zum Beispiel bei auf auditorische Stimuli gerichteter Aufmerksamkeit oder in der ACC-abhängigen Modulation spontaner Aktivität im auditorischen Cortex (Benedict et al. 2002; Hunter et al. 2006). Um einen ACC-Generator der transienten Gamma-Antwort nachzuweisen oder auszuschließen und die Rolle einer möglichen solchen Quelle von Gammaband-Aktivität für die auditorische Informationsverarbeitung zu prüfen, wurde ein parametrisches experimentelles Design mit sechs Teilexperimenten verwendet, das mit hoher Wahrscheinlichkeit eine von Teilexperiment zu Teilexperiment ansteigende ACC-Aktivierung hervorrufen würde. Es handelte sich um ein auditorisches Wahlreaktions-Paradigma mit ansteigender Anzahl von Stimuli und Antwortmöglichkeiten und damit verbunden ansteigender Anforderung an den ACC als Detektor für Konflikt-Situationen und als Aufmerksamkeits-Modulator. Nimmt man einen ACC-Generator der transienten Gamma-Antwort an, sollte die auf dem Skalp abgeleitete Amplitude der Gamma-Aktivität bei einer solchen Manipulation in Zusammenhang stehen mit der Komplexität der Aufgabe.

Neben dem Versuch, auf diese indirekte, funktionelle Weise Hinweise auf einen Generator der TGA im dorsalen ACC zu finden, sollte in einem nächsten Schritt mit einem Verfahren zur EEG-Quellen-Lokalisation (LORETA) aus der Verteilung der Gamma-Aktivität auf dem Skalp eine mögliche Quellen-Verteilung im Gehirn errechnet werden. So ließe sich ein Zusammenhang zwischen elektrischer 40Hz-Aktivität des dorsalen ACC während der transienten Gamma-Antwort und der Komplexität der Aufgabe untersuchen.

Es ist bekannt, dass anatomische Beziehungen zwischen dorsalem ACC und dem auditorischen Assoziations-Cortex bestehen, nicht aber zwischen dorsalem ACC und primärem auditorischen Cortex. Deshalb und im Hinblick auf die Unterscheidung zwischen top-down und bottom-up Prozessen interessierte uns auch die Beziehung zwischen dorsalem ACC und beiden auditorischen Regionen. Sollte während der transienten Gamma-Antwort eine funktionelle Interaktion (Rückkopplungsschleife) zwischen dorsalem ACC und dem auditorischen Assoziations-Cortex (BA22) bestehen, könnte während des N1-Zeitfensters ein in beiden Hirnregionen in Abhängigkeit von der Komplexität der Aufgabe ähnlich variierendes Aktivierungsmuster bestehen. Solche Ergebnisse könnten auch im Licht des bekannten starken efferenten Einflusses des dorsalen ACC auf den auditorischen

Assoziationscortex dafür sprechen, dass der bereits bekannte Einfluss der Hörcortex-Aktivität auf höhere Hirnfunktionen wie Kategorisierung (Brechmann and Scheich 2005; Ohl et al. 2001) oder selektive Aufmerksamkeit erst erfolgt, nachdem bereits zu einem früheren Zeitpunkt eine Interaktion im Rahmen einer Rückkopplungsschleife und eines "top-down"-Prozesses zwischen Hörcortex und dorsalem ACC stattgefunden hat.

1.6 Gamma-Aktivität und neuropsychiatrische Erkrankungen

Die Befunde zum feature binding, zur Aufmerksamkeits-Abhängigkeit von Gammaband-Oszillationen und zur Funktion des Gammabandes bei Gedächtnis-Vorgängen haben dazu geführt, dass die Rolle des Gammabandes in der Pathophysiologie neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen untersucht wurde. Verschiedene Ergebnisse zu Veränderungen der Aktivierungen im Gammaband bei neuropsychiatrischen Erkrankungen aus den letzten Jahren zeigen die pathophysiologische und diagnostische Relevanz der Untersuchungen an hochfrequenten elektroenzephalographischen Oszillationen.

1.6.1 Aktuelle Befunde

Die Gamma-Aktivität im auf dem Skalp bei gesunden Menschen abgeleiteten EEG variiert intra- und interindividuell in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern (Busch et al. 2004; Karakas et al. 2003; Struber et al. 2000). So nimmt zum Beispiel die Gamma-Aktivität im Frontalcortex des Menschen mit dem Alter ab (Bottger et al. 2002). In den letzten Jahren wurde aber eine Reihe von Veränderungen im Gammaband-Bereich neuropsychiatrischen Erkrankungen berichtet, die über die physiologische Bandbreite der bisher bei Gesunden gemessenen Aktivierungen hinausgeht. Es zeigten sich erhöhte Gamma-Aktivierungen bei Epilepsie-Patienten (Fisher et al. 1992; Medvedev 2002; Willoughby et al. 2003; Worrell et al. 2004), beim Aufmerksamkeits-Defizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom (Yordanova et al. 2001) oder im Zusammenhang mit Positivsymptomen bei der Schizophrenie (Spencer et al. 2004). Verminderte Gammaband-Aktivität wurde zum Beispiel bei der Alzheimer-Demenz (Stam et al. 2002) und im Zusammenhang mit der Negativ-Symptomatik der Schizophrenie (Lee et al. 2003) gefunden.

1.6.2 Gamma-Oszillationen bei Patienten mit Schizophrenie

Eine Studie von Kwon et al. untersuchte die Steady-state-Antwort im Gammaband-Bereich bei Patienten mit Schizophrenie. Verschiedene Studien hatten zuvor bereits Unterschiede zu gesunden Kontrollen in der oszillatorischen Antwort auf rhythmische, in hohen Frequenzen dargebotene Stimuli festgestellt (Clementz et al. 2004; Wada et al. 1995). Kwon et al. zeigten

explizit für den Frequenzbereich um 40 Hz eine verminderte Steady-state-Antwort auf kontinuierliche akustische Stimulation bei Patienten mit Schizophrenie (Kwon et al. 1999), was als Korrelat einer degenerativen Veränderung in frühen sensorischen Cortexarealen interpretiert wurde. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine kürzlich veröffentlichte Studie von Light et al., in der verminderte Steady-state-Aktivierungen nach akustischer Stimulation bei Patienten mit Schizophrenie im Frequenzbereich um 40 Hz, nicht aber in niedrigeren Frequenzbereichen gefunden wurden (Light et al. 2006).

Auch die oben beschriebenen Einflüsse von Aufmerksamkeitsprozessen auf die Gammaband-Antwort bei der Stimulusverarbeitung wurden im Zusammenhang mit Schizophrenie untersucht. Haig et al. zeigten mittels einer Studie zur Erkennung auditorischer Zielreize unter nicht-relevanten Standard-Stimuli für die Standard-Stimuli eine verminderte transiente Gamma-Antwort bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit gesunden Kontrollen. Über der dominanten linken Hemisphäre zeigte sich dieser Befund auch für die relevanten Stimuli, während er sich über der rechten Hemisphäre umkehrte (Haig et al. 2000). Gallinat et al. fanden 2004 verminderte evozierte Gamma-Oszillationen bei unmedizierten Patienten mit Schizophrenie im Vergleich mit gesunden Kontrollen bei einem Oddball-Paradigma. Der Unterschied zwischen Patienten und Gesunden zeigte sich nur in der Verarbeitung der auditorischen Zielreize, nicht aber für die transiente Gamma-Antwort auf Aufgaben-irrelevante Stimuli (Gallinat et al. 2004).

Die Befunde zur korrekten Verknüpfung der Einzelaspekte eines Objektes und zur Rolle des Gammabandes bei diesem "binding"-Prozess wurden ebenfalls auf mögliche pathologische Veränderungen in der Schizophrenie hin untersucht. Die für gesunde Probanden beschriebenen Gamma-Aktivierungen bei der visuellen Stimulation mit illusorischen, so genannten Kanizsa-Figuren (Tallon et al. 1995; Tallon-Baudry et al. 1997), bei deren Verarbeitung einzelne visuelle Eindrücke zu einer Figur zusammengesetzt werden müssen, waren bei Patienten mit Schizophrenie vermindert (Spencer et al. 2003; Spencer et al. 2004). Während einer Kopfrechenaufgabe zeigten gesunde Probanden einen Anstieg der Gamma-Aktivität über der linken Hemisphäre, der bei Patienten mit Schizophrenie nicht zu beobachten war (Kissler et al. 2000).

Die Studien zur Gamma-Aktivität bei Patienten mit Schizophrenie erbrachten aber nicht immer nur verminderte Aktivierungen in diesem Frequenzbereich, wie sie gut mit Aufmerksamkeits-Defiziten und Gedächtnisstörungen im Rahmen der Negativ-Symptomatik der Schizophrenie im Einklang stehen. So zeigten verschiedene Studien eine gesteigerte Gamma-Aktivität bei somatosensorischen Halluzinationen (Baldeweg et al. 1998; Spencer et al. 2004). Lee at al. unterteilte eine Gruppe von Patienten mit Schizophrenie nach verschiedenen Kategorien in eine Gruppe mit vorwiegend negativer und eine Gruppe mit vorwiegend positiver Symptomatik. Es zeigte sich, dass eine Verminderung der Gamma-

Aktivität hauptsächlich mit Negativ-Symptomen korrelierte, während die Gruppe mit vorwiegend positiver Symptomatik signifikant größere Gamma-Aktivierungen zeigte als eine gesunde Kontroll-Gruppe (Lee et al. 2003).

1.7 Fragestellung

Das Haupt-Anliegen der vorliegenden Arbeit war der Nachweis eines Generators der transienten Gammaband-Antwort (TGA) auf auditorische Stimulation im anterioren cingulären Cortex (ACC). Dieses Ziel sollte über die beiden folgenden Fragestellungen erreicht werden:

- Zeigt sich im Rahmen eines Studiendesigns, das mit Hilfe zunehmender Komplexität einer auditorischen Wahlreaktions-Aufgabe bei steigender Anzahl der Antwortmöglichkeiten auf einen Anstieg der Aktivität im ACC abhebt, eine zunehmende Amplitude der TGA und damit ein Hinweis auf einen ACC-Generator der TGA?
- Ergeben sich aus der tomographischen Analyse mittels des Quellen-Lokalisations-Verfahrens LORETA für elektroenzephalographische Aktivität Hinweise auf Generatoren der TGA im Bereich des ACC?

Nach Berechnung der Generatoren der TGA sollten dann zwei weitere Fragestellungen bearbeitet werden:

- Finden sich für die Stärke der Aktivierungen der Generatoren der TGA von der Komplexität der Aufgabe abhängige Effekte?
- Ergeben sich aus der Beobachtung der Effekte bei zunehmender Komplexität der Aufgabe Hinweise auf den zeitlichen Verlauf der auditorischen Informations-Verarbeitung bei kognitiven Aufgaben, im Besonderen und unter der Annahme eines ACC-Generators der TGA auf das Zusammenspiel zwischen ACC und auditorischem Cortex?

2 Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 30 gesunde Probanden (12 weibliche, 18 männliche) im Alter zwischen 20 und 40 Jahren (Durchschnittsalter 26,2 Jahre, SD = 6,83) untersucht. Sie wurden durch Mundpropaganda rekrutiert und für ihre Mitarbeit bezahlt. Unter den Probanden waren zwei Akademiker, 25 Versuchspersonen mit Abitur (davon 21 Studenten) und drei Schüler.

Ausschlusskriterien waren anamnestisch erfragbare psychiatrische oder neurologische Erkrankungen, aktueller Alkohol- oder Drogenkonsum und die aktuelle Einnahme zentral wirksamer Medikamente. Kein Proband gab auf Nachfrage an, Verwandte ersten Grades mit psychiatrischen Erkrankungen oder Suchterkrankungen zu haben. Zum Zeitpunkt des Experiments gaben alle Probanden an, körperlich gesund zu sein. 26 Probanden erklärten auf Nachfrage, in der letzten Nacht normal oder gut geschlafen zu haben, 4 Probanden gaben an, wenig oder schlecht geschlafen zu haben. Acht Probanden waren Raucher und sechs Probanden gaben an, am Vorabend geringe Mengen Alkohol konsumiert zu haben.

Alle Probanden wurden vor Beginn des Experiments einem Routine-EEG von fünf Minuten mit einem Test der visuellen Blockadereaktion unterzogen. Bei der visuellen Auswertung nach üblichen klinischen Gesichtspunkten zeigte sich bei keinem der Probanden ein pathologischer Befund. Vor der EEG-Ableitung wurde bei allen Probanden ein Hörtest (Audiogramm von 0,1 kHz bis 8 kHz, Audiometer: PHILIPS HP 8745/10) durchgeführt, um einen Hörfehler auszuschließen. Die Probanden mussten bei einer Frequenz von 1000 Hz mindestens ein Hörvermögen von 30 dB aufweisen, um abgeleitet zu werden.

Die Untersuchung war vom Ethik-Komitee der LMU München geprüft. Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis, nachdem ihnen die Untersuchung vollständig erklärt worden war.

2.2 Paradigma

Das experimentelle Paradigma geht zurück auf das von Mulert et al. in früheren Studien (Mulert et al. 2001; Mulert et al. 2005b) verwendete Wahlreaktions-Paradigma (zwei verschiedene, in gleicher Häufigkeit präsentierte Stimuli von 800 Hz und 1200 Hz, wobei auf den tiefen Ton mit Druck auf einen Taster in der linken Hand, auf den hohen Ton mit Druck auf einen Taster in der rechten Hand reagiert werden sollte). Dieses Paradigma wurde in der vorliegenden Arbeit in der Zahl der präsentierten Stimuli und in der Zahl der Antwortmöglichkeiten, und damit in der Komplexität der Aufgabe variiert.

2.2.1 Stimuli und Interstimulus-Intervalle

Während einer 32-Kanal-EEG-Ableitung wurden den Probanden über Kopfhörer Töne präsentiert. Die Audiostimulation erfolgte über das PC-Programm "Brainstim" der Firma Brain Products GmbH (München) mittels einer Soundkarte. Es wurden drei verschiedene Töne unterschiedlicher Tonhöhen (800 Hz, 1000 Hz, 1200 Hz) verwendet. Die Ton-Dauer betrug 250 ms, die Lautstärke 80 dB. Die Reihenfolge der Töne unterschiedlicher Höhe war pseudo-randomisiert, so dass die Töne in einer für den Probanden unvorhersehbaren Abfolge präsentiert wurden.

Das Interstimulus-Intervall variierte pseudo-randomisiert zwischen 2500 ms und 7500 ms, so dass sich ein mittleres Interstimulus-Intervall von 5 s zwischen zwei Stimuli ergab. Der mittlere zeitliche Abstand zwischen zwei relevanten Tönen variierte von Teilexperiment zu Teilexperiment, ebenso der mittlere zeitliche Abstand zwischen zwei Stimuli der gleichen Frequenz (Tonhöhe). Eine Zusammenfassung der Interstimulus-Intervalle in den verschiedenen Teilexperimenten zeigt Tabelle 2-1.

Tab. 2-1: Interstimulus-Intervalle (ISI) in Sekunden								
	ISI	ISI relevanter Stimuli	ISI Stimuli gleicher Frequenz					
TE 1	5	5	5					
TE 2	5	10	10					
TE 3	5	15	15					
TE 4	5	5	10					
TE 5	5	7,5	15					
TE 6	5	5	15					

2.2.2 Antwortmöglichkeiten

Auf Töne vorgegebener Höhe (relevante Stimuli) sollten die Probanden innerhalb von 1500 ms mit Druck auf eine vorher festgelegte Taste reagieren. Es standen drei verschiedene Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: Druck auf einen Taster in der linken Hand, Druck auf einen Taster in der rechten Hand oder Druck auf beide Taster zur gleichen Zeit.

2.2.3 Teilexperimente

Die Studie war in sechs Teilexperimente unterteilt. Um die Komplexität der Aufgaben schrittweise zu steigern, wurde die Anzahl der Stimuli oder die Anzahl der Antwortmöglichkeiten von Teilexperiment zu Teilexperiment erhöht.

In den ersten drei Teilexperimenten wurde die Zahl der konkurrierenden Stimuli von einem auf zwei und schließlich drei erhöht: Im Teilexperiment 1 wurde den Probanden ein Ton (800 Hz) angeboten, auf den sie mit Tastendruck links reagieren sollten. Im Teilexperiment 2 wurden zwei verschiedene Stimuli (800 Hz, 1000 Hz) und im Teilexperiment 3 drei verschiedene Stimuli (800 Hz, 1000 Hz) präsentiert. Im Sinne einer Wahlreaktion sollte im Teilexperiment 2 nur auf den höheren Ton (1000 Hz) und im Teilexperiment 3 nur auf den höchsten Ton (1200 Hz) mit Tastendruck links reagiert werden.

In den restlichen Teilexperimenten wurde die Zahl der konkurrierenden Antwortmöglichkeiten schrittweise von eins auf drei erhöht: Im Teilexperiment 4 wurden zwei verschiedene Stimuli präsentiert, wobei auf den tieferen Ton (800 Hz) mit dem Taster in der linken Hand und auf den höheren Ton (1000 Hz) mit dem Taster in der rechten Hand reagiert werden sollte. Auch für die Teilexperimente mit drei angebotenen Stimuli wurde die Zahl der Reaktionsmöglichkeiten erhöht: Im Teilexperiment 5 sollten die Probanden mit der linken Hand auf den mittleren Ton (1000 Hz) sowie mit der rechten Hand auf den hohen Ton (1200 Hz) reagieren und im Teilexperiment 6 mit dem linken Taster auf den hohen Ton (1200 Hz), mit dem rechten Taster auf den tiefen Ton (800 Hz) und mit beiden Tastern gleichzeitig auf den mittleren Ton (1000 Hz).

Eine Zusammenfassung der Paradigmen in den verschiedenen Teilexperimenten zeigt Tabelle 2-2.

Jedes Teilexperiment enthielt 60 relevante Stimuli, wobei verschiedene Töne in einem Teilexperiment immer gleich oft präsentiert wurden. Daraus folgte eine unterschiedliche Gesamtzahl der Stimuli in den verschiedenen Teilexperimenten und damit bei gleichbleibendem mittlerem Interstimulus-Intervall eine unterschiedliche Dauer der Teilexperimente (siehe Tabelle 2-2). Die Reihenfolge der Teilexperimente war von Proband zu Proband verschieden, so dass nach 30 Probanden jedes Teilexperiment fünfmal an jeder Stelle der Abfolge durchgeführt worden war. Es wurde bei der Abfolge der Teilexperimente darauf geachtet, dass in keinem Fall in zwei Teilexperimenten hintereinander der gleiche Ton mit der gleichen Reaktion zu beantworten war. Diese Variation der Reihenfolge der einzelnen Teilexperimente wurde nötig, nachdem in einer Vorstudie mit fortschreitendem Ablauf und gleichbleibenden Antworten für einen bestimmten Ton offensichtlich Gewöhnungs- und Ermüdungseffekte auftraten. Die Gesamtdauer des Experiments für einen Probanden betrug ca. eine Stunde.

Die Probanden wurden vor Beginn jedes Teilexperimentes über die kommende Aufgabe aufgeklärt und dazu angehalten, sich stark auf die Töne zu konzentrieren und möglichst schnell mit einem Druck auf die entsprechende Taste zu reagieren. Vor der endgültigen Aufzeichnung der Daten wurde vor jedem Teilexperiment ein ca. einminütiger Testlauf durchgeführt. Zwischen den Teilexperimenten lag eine kurze Pause von ca. 2 Minuten.

Tab. 2-2: Aufbau und Dauer der verschiedenen Teilexperimente									
	Anzahl der relevanten Stimuli	Zugehörige Antwort und Anzahl der verschiedenen Stimuli			Dauer				
	(Antwort- möglichkeiten)	800 Hz	1000 Hz	1200 Hz					
TE 1	1 (1)	linker Taster 60 Töne			5 min				
TE 2	2 (1)	keine Antwort 60 Töne	linker Taster 60 Töne		10 min				
TE 3	3 (1)	keine Antwort 60 Töne	keine Antwort 60 Töne	linker Taster 60 Töne	15 min				
TE 4	2 (2)	linker Taster 30 Töne	rechter Taster 30 Töne		5 min				
TE 5	3 (2)	keine Antwort 30 Töne	linker Taster 30 Töne	rechter Taster 30 Töne	7,5 min				
TE 6	3 (3)	rechter Taster 20 Töne	beide Taster 20 Töne	linker Taster 20 Töne	5 min				

2.3 Verhaltensdaten

2.3.1 Visuelle Analog-Skala zur Selbsteinschätzung

Um einschätzen zu können, ob das Ziel unseres Paradigmas, die Aufgabenschwierigkeit von Teilexperiment zu Teilexperiment zu steigern, erreicht worden war, sollten die Probanden im Anschluss an die Durchführung der Teilexperimente mit Hilfe eines in der Arbeitsgruppe entworfenen Fragebogens (Mulert et al. 2005b) die Schwierigkeit der Aufgabe bewerten. Diese Bewertung sollte zusammen mit Reaktionszeiten und Anzahl der Fehler zur Erstellung einer Rangreihe der Teilexperimente bezüglich der Aufgabenkomplexität herangezogen werden.

Nachdem mit Hilfe des Fragebogens in einer früheren Studie (Mulert et al. 2005b) ein enger Zusammenhang zwischen den Bewertungen der bei der Durchführung der Aufgabe aufgebrachten Mühe und der ACC-Aktivität beobachtet worden war, sollte dieser

Zusammenhang in der vorliegenden Arbeit erneut geprüft werden. Außerdem wurden die Probanden zur weiteren Einschätzung der Unterschiede im Verhalten während der Durchführung der einzelnen Teilexperimente zu der bei der Durchführung der Aufgabe empfundene Anstrengung und der eigenen Leistung befragt.

Nach jedem Teilexperiment wurde den Probanden deshalb ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung vorgelegt. In den beschriebenen vier Kategorien sollte das vorangegangene Teilexperiment bewertet werden. Auf einer visuellen Analog-Skala von 1 bis 5 wurden folgende Wertungen vorgenommen:

- die Bewertung der objektiven Schwierigkeit der Aufgabe,
- die Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe passiv empfundenen Anstrengung,
- die Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe aktiv aufgebrachten Mühe,
- die Bewertung der Einschätzung der eigenen Leistung im Bezug auf Fehler und Reaktionszeiten.

Die Probanden nahmen die Bewertungen vor, indem sie die entsprechende Ziffer (1–5) mit einem Kreuz markierten.

2.3.2 Reaktionszeiten

Parallel zur EEG-Aufzeichnung wurden die Reaktionszeiten als Zeitabstand zwischen Stimulus-Präsentation und Tastendruck gemessen und für jeden einzelnen Probanden eine durchschnittliche Reaktionszeit für jedes Teilexperiment berechnet.

2.3.3 Fehler

Als Fehlerzahl war die Anzahl der relevanten Stimuli in einem Teilexperiment definiert, auf die der Proband nicht oder mit einem falschen Tastendruck geantwortet hatte.

2.3.4 Rangreihe der Teilexperimente bezüglich der Schwierigkeit der Aufgabe

Zur Einschätzung der Frage, ob sich aus unserem Paradigma wie gewünscht eine von Teilexperiment zu Teilexperiment steigende Aufgabenschwierigkeit ergeben hatte, sollte eine Rangreihe aus Reaktionszeiten, Fehlern und Bewertungen der Schwierigkeit der Aufgabe erstellt werden. Dazu wurden die Mittelwerte über alle Probanden für die sechs Teilexperiment einer Normalisierung (Z-Wert-Transformation) unterzogen und die normalisierten Werte für Reaktionszeiten, Fehler und Bewertungen der Schwierigkeit der Aufgabe pro Teilexperiment addiert.

2.4 EEG-Aufzeichnung und evozierte Potentiale

2.4.1 **EEG-Aufzeichnung**

Die EEG-Aufzeichnung wurde unter standardisierten Bedingungen zwischen 8 und 16 Uhr durchgeführt und die Probanden wurden vor Beginn ausführlich über die Untersuchung aufgeklärt. Während der Ableitung lagen die Probanden in einem bequemen Sessel in einem elektromagnetisch abgeschirmten, schalldichten Raum, in dem sie durch eine Glasscheibe vom Nebenraum aus beobachtet werden konnten. Die Probanden erhielten die Anweisung, entspannt und ruhig liegen zu bleiben, die Gesichtsmuskulatur nicht zu bewegen und die Augen offen und ruhig zu halten. Um Augenbewegungen zu minimieren, war in der Ableitekabine ein Bild als Fixpunkt an der Wand angebracht.

Die EEG-Aufzeichnung erfolgte mittels einer individuell angepassten Elektrodenkappe ("Electro-Cap Electrode System" der Firma "Electro-Cap International, Inc. (ECI)", Eaton, Ohio). Die 32 Elektroden waren entsprechend dem internationalen 10/20-System (American Electroencephalographic Society, 1991) erweitert um die Zusatzelektroden Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, T1, T2, Cp5, Cp6, P9 und P10 standardisiert angeordnet (siehe Abbildung 2-1), wobei 29 Elektroden und die Elektrode zur Erdung (Fc1 = Gnd) in die Kappe integriert waren und drei Zusatzelektroden an den Mastoiden links und rechts und als Elektrookulogramm (EOG) 1 cm lateral des linken Auges angebracht waren. Der Kontakt zwischen Kopfhaut und den Sn/SnCl-Elektroden wurde durch ein Elektrodengel ("Electro-GelTM" der Firma "Electro-Cap International, Inc. (ECI)", Eaton, Ohio) hergestellt. Zur Aufzeichnung verwendeten wir ein konventionelles 32-Kanal-EEG-Gerät der Marke Neuroscan. Die Hautwiderstände aller 32 Kanäle wurden vor Beginn der Messung gemessen und waren typischerweise kleiner als 7 kΩ. Das EEG wurde mit einer Abtastrate von 1000 Hz aufgezeichnet. Bei der Aufzeichnung wurde ein 200Hz-Tiefpass-Filter verwendet. Alle Kanäle wurden gegen eine gemeinsame Referenz Cz gemessen. Horizontale Augenbewegungen wurden mittels der EOG-Elektrode aufgezeichnet.

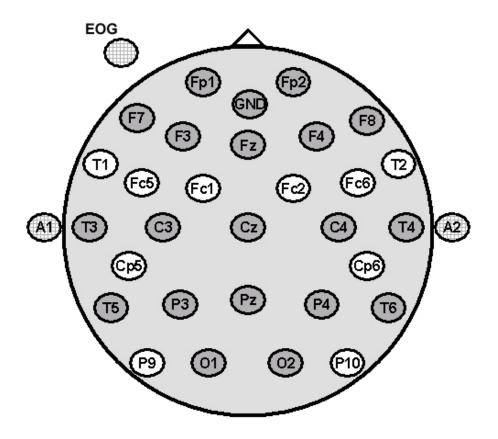


Abb. 2-1: Schematische Darstellung der verwendeten Elektrodenkappe (grau: Elektroden nach dem internationalen 10/20-System; weiß: Zusatzelektroden).

2.4.2 Auswertung und Parametrisierung

Die Bearbeitung der aufgezeichneten EEG-Rohdaten und die Wavelet-Analyse wurde computergestützt mit dem Programm $Brain\ Vision\ Analyzer\ Version\ 1.05$ der Firma $Brain\ Products\ GmbH\ (München)\ durchgeführt.$ Die Segmentierung des aufgezeichneten EEG-Signals erfolgte Stimulus-abhängig, wobei nur die Stimuli eingeschlossen wurden, auf die der Proband richtig und innerhalb von 1,5 s geantwortet hatte. Die automatische, computergestützte Artefaktelimination erfolgte mit einem Amplitudenkriterien von > $\pm 70\ \mu V$.

Nach einer Baseline-Korrektur (Baseline = 200 ms prästimulus) und einer Filterung mit einem 70Hz-Tiefpass-Filter und einem 1Hz-Hochpass-Filter (Zeitkonstante = 0,16 s) wurden die reizsynchronen Mittel (Averages) der evozierten Potentiale (N1-Amplituden) für jeden Probanden aus mindestens 30 artefaktfreien EEG-Segmenten eines Teilexperimentes errechnet. Latenzen und Amplituden des N1-Potentials wurden bei Cz analysiert. Die N1-Amplituden-Peaks waren bei der Computer-gestützten Detektion definiert als der höchste negative Wert des evozierten Potentials im Zeitfenster 70 ms bis 140 ms poststimulus. Die

auf diese Weise errechneten Averages wurden auch zur LORETA-Analyse der N1-Amplitude verwendet.

Um die Aktivität im Bereich des Gammabandes ebenfalls mit Hilfe der LORETA lokalisieren zu können, wurden die Daten mit einem 45Hz-Tiefpass-Filter und einem 35Hz-Hochpass-Filter behandelt. Vor der Mittelung der Einzelsegmente wurde eine Baseline-Korrektur (Baseline = 200 ms prästimulus) durchgeführt.

Vor Durchführung der Wavelet-Transformation wurden die Daten analog zur Errechnung der mittleren N1-Amplituden segmentiert und Artefakt-korrigiert. Die Filterung erfolgte mit einem 100Hz-Tiefpass-Filter und einem 1Hz-Hochpass-Filter (Zeitkonstante = 0,16 s). Die Baseline-Korrektur wurde mit einer Baseline von 200 ms prästimulus durchgeführt. Zur Berechnung der induzierten Gamma-Aktivität wurde die Transformation mit einem komplexen Morlet-Wavelet bereits auf der Einzel-Segment-Ebene und vor Berechnung des mittleren Potentials durchgeführt. Die transiente Gamma-Aktivität wurde dagegen nach einer Mittelung über mindestens 30 artefaktfreie EEG-Segmente mittels Wavelet-Transformation errechnet (siehe Kapitel 2.5).

2.5 Wavelet-Analyse

2.5.1 Die kontinuierliche Wavelet-Transformation

Die Wavelet-Transformation stellt ebenso wie die Fast-Fourier-Transformation (FFT) ein Verfahren zur Frequenzanalyse eines Signals dar. Sie erlaubt die Zerlegung des vom Skalp abgeleiteten EEG-Signals in die Anteile, die die verschiedenen Frequenz-Bänder zur Entstehung dieses Signals beitragen. Im Unterschied zur FFT ermöglicht die Wavelet-Transformation die Analyse nicht-stationärer Daten. Als "nicht-stationär" bezeichnet man ein Signal, in dem die Frequenzanteile über die Zeit hinweg variieren. So benötigt man, um mit Hilfe der FFT in einer guten Frequenzauflösung Aussagen über den Signalinhalt bestimmter Frequenzen machen zu können, relativ lange EEG-Strecken. Es können also nur die Frequenzinhalte von längeren EEG-Intervallen mit zureichender Genauigkeit analysiert werden, nicht aber nicht-stationäre Signale, die zeitlich eng umschriebene Aktivierungen bestimmter Frequenzen beinhalten (Herrmann et al. 1999). Ein Beispiel einer solchen Aktivierung ist die transiente, evozierte Antwort im Gamma-Band im Rahmen des akustisch evozierten Potentials die in dieser Arbeit untersucht wurde (Tiitinen et al. 1993).

Die Wavelet-Transformation berechnet die Übereinstimmung des EEG-Signals mit dem verwendeten Wavelet über den gesamten zeitlichen Verlauf des EEG-Signals und für verschiedene Frequenzbereiche. Für jeden Zeitpunkt in der Zeitdomäne liefert sie einen Wavelet-Wert für jeden Frequenzbereich. Dadurch ermöglicht sie Aussagen über die spektrale Zusammensetzung des Signals zu jedem bei der Aufzeichnung des EEG-Signals

definierten Zeitpunkt und damit auch zu Veränderungen in bestimmten Frequenz-Bändern, die nur über sehr kurze Zeitabschnitte zu beobachten sind. Die Änderung des spektralen Gehaltes von EEG-Signalen lässt sich also mit Hilfe der kontinuierlichen Wavelet-Transformation in ihrem zeitlichen Verlauf exakt abbilden.

Die kontinuierliche Wavelet-Transformation arbeitet mit so genannten Mother-Wavelets. Dies sind kurze Signalabschnitte, die auf der Basis der ihnen zugrunde liegenden Funktionen so geformt sind, dass sie bestimmte Signalcharakteristiken im Zeit-Frequenzraum möglichst genau abbilden. Zur Analyse der Daten wird das Mother-Wavelet sukzessive über die Rohdaten "geschoben" und für jeden Punkt in den Rohdaten wird ein Skalarprodukt mit allen Punkten im Wavelet errechnet. Daraus resultiert eine Filterung der Daten, indem eine Art Korrelationsfunktion des Wavelets mit den Daten in der Zeitdomäne, also eine Punkt-für-Punkt-Korrelation der Rohdaten mit dem Wavelet erstellt wird. Das Wavelet zeigt an solchen Strecken der Daten, die der Zeit-Frequenz-Charakteristik des Wavelets gut entsprechen, hohe Wavelet-Koeffizienten an. Durch eine "mathematisch Verbreiterung" des Mother-Wavelets können bei einem erneuten Analyse-Schritt andere, niedrigere Frequenzanteile herausgefiltert werden. Dieser Vorgang wird für das gesamte Frequenzspektrum wiederholt und auf diese Weise können alle gewünschten Frequenzbereiche untersucht werden.

Bei der Analyse der Daten dieser Arbeit wurde als Mother-Wavelet das komplexe Morlet-Wavelet verwendet, das durch folgende Formel gegeben ist:

$$Ψ(t) = Ae^{-t^2/2} e^{i2πct}$$

Um die Frequenz-Auflösung einer Morlet-Wavelet-Analyse festzulegen, wird das von den einzelnen Wavelets abgedeckte Frequenzspektrum mit Hilfe des Morlet-Parameters c definiert. Die Frequenz-Verteilung eines Morlet-Wavelets folgt einer annähernd Gaussförmigen Funktion. Die Standardabweichung dieser Funktion wird durch den Parameter c definiert und errechnet sich als 1/c. Der Frequenzbereich innerhalb einer Standardabweichung um den Mittelwert eines Morlet-Wavelets trägt zu 68 % zu dem errechneten Ergebnis der Wavelet-Analyse zu einem bestimmten Zeitpunkt bei.

2.5.2 Parametrisierung

Zur Berechnung der evozierten Gamma-Peaks wurde aus dem mit 50 Frequenz-Schritten, also mit 50 verschiedenen Wavelets unterschiedlicher "Breite" und damit Mittelfrequenzen, errechneten ersten Ergebnis (siehe Abbildung 3-10) das Ergebnis des Wavelets mit der Mittelfrequenz 40 Hz extrahiert und zweidimensional (Aktivität über der Zeit) dargestellt.

Es wurde ein Morlet-Parameter c von 5 verwendet, aus dem sich bei einer Mittelfrequenz des verwendeten Morlet-Wavelets von 40 Hz eine Standardabweichung von 8 Hz errechnet. Die errechneten Werte der Gammaband-Aktivität bestehen also bei der angenommenen Gauss-Normalverteilung zu 68 % aus dem Frequenz-Spektrum zwischen 32 Hz und 48 Hz.

Latenzen und Amplituden des transienten Gamma-Peaks wurden computer-gestützt bei Cz ausgewertet. Die Gamma-Peaks waren definiert als der höchste Wert der 40-Hz-Power im Bereich zwischen 30 und 80 ms. Um die Amplituden-Werte der Gamma-Peaks der in der Literatur üblichen Skalierung anzupassen, wurden die im Datenanalyseprogramm (*Brain Vision Analyzer*) errechneten, von der Abtast-Rate bei der EEG-Aufzeichnung (1000 Hz) abhängigen Werte mit einer Division durch die Wurzel aus der Abtast-Rate (~ 31,62) reskaliert.

Zur Berechnung der induzierten Gamma-Aktivität wurde die Wavelet-Transformation bereits auf der Einzel-Segment-Ebene und vor Berechnung des mittleren Potentials durchgeführt. Es wurden die absoluten Ergebnis-Werte der Transformation mit dem komplexen Morlet-Wavelet errechnet, so dass auch Aktivität im Gammaband, die nicht streng von Stimulus zu Stimulus im gleichen Abstand zum Stimulus auftrat, nach Mittelung über alle Segmente im Ergebnis enthalten war. Auf diese Weise erhält man nach Mittelung der Ergebnisse der Wavelet-Transformation die totale Gamma-Aktivität, die aus der Summation von evozierter und induzierter Aktivität besteht. Die induzierte Aktivität im Gammaband wurde als Differenz von totaler und evozierter Gammaband-Aktivität errechnet.

2.6 LORETA

2.6.1 Die LORETA als Lösungsansatz für das inverse Problem

Das inverse Problem beschreibt die Schwierigkeit, die intrazerebralen Generatoren von auf dem Skalp abgeleiteten EEG-Daten zu errechnen. Die Lösungsversuche für dieses Problem können in zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze unterteilt werden: die Dipolquellen-Analyse, bei der eine Vorannahme über die Zahl der zulässigen Quellen gemacht werden muss, und lineare Ansätze, bei denen alle möglichen Quellen gleichzeitig in die Berechnung einbezogen werden.

Der Lösungsansatz der LORETA, erstmals 1994 von Pascual-Marqui publiziert, ist ein linearer Ansatz und eine Weiterentwicklung der (linearen) Minimum-Norm Methode (kleinste Quadrate-Schätzung), die von Hämälainen und Ilmoniemi (Hamalainen and Ilmoniemi 1994) beschrieben wurde. Sie erweitert diese Methode, indem sie eine besonders günstige Form der Regularisierung hinzufügt, die "smoothness-assumption". Diese basiert auf der

physiologisch gut begründeten Annahme, dass benachbarte Neurone während der Informationsverarbeitung nach einem externen Stimulus simultan und synchron aktiv sind und somit einen ähnlichen Ladungszustand haben (Gray et al. 1989; Llinas 1988; Silva et al. 1991). Der dreidimensionale Lösungsraum, in dem das inverse EEG-Problem gelöst wird, ist auf die graue Substanz und den Hippocampus beschränkt (Pascual-Marqui et al. 1999) und wird durch die LORETA in 2394 Voxel mit einer Kantenlänge von 7 mm unterteilt. Die Definition dieser 2394 Voxel erfolgte basierend auf dem digitalisierten Talairach Atlas (Talairach and Tournoux 1988), wie er vom Brain Imaging Centre, Montreal Neurologic Institute, zur Verfügung gestellt wird. Ein Voxel wurde dem Lösungsraum der LORETA zugeordnet, wenn es folgende drei Kriterien erfüllte: Eine höhere Wahrscheinlichkeit, zur grauen als zur weißen Substanz zu gehören, eine höhere Wahrscheinlichkeit, zur grauen Substanz als zum Liquor zu gehören, und grundsätzlich eine höhere Wahrscheinlichkeit als 33 %, zur grauen Substanz zu gehören. Zur dreidimensionalen Registrierung der EEG-Elektrodenpositionen wurden die EEG-Elektrodenkoordinaten entsprechend dem Vorschlag von Towle et al. verwendet (Towle et al. 1993). Mit Hilfe dieser Annahmen errechnet die LORETA die wahrscheinlichste Quellenlokalisation für vorgegebene EEG-Daten als Stromdichte-Werte (nA/mm²) für jedes Voxel.

In den letzten Jahren wird die LORETA häufig zur Lokalisation elektrischer Generatoren von EEG-Skalp-Daten genutzt (Gallinat et al. 2002; Mulert et al. 2003; Mulert et al. 2001; Mulert et al. 2004b; Pizzagalli et al. 2001).

2.6.2 Genauigkeit der Lokalisation

Im Gegensatz zur Dipolquellenanalyse besteht bei der LORETA als linearem Lösungsversuch für das inverse EEG-Problem nicht die Problematik, eine Annahme über die Anzahl zulässiger Quellen machen zu müssen. Als Konsequenz der "smoothnessassumption" aber ist die Lokalisation der Quellen im Vergleich zu Dipollokalisationen relativ unscharf. Sollte die zugrunde liegende Quelle im Gehirn also ursprünglich punktförmig sein, was nicht typischerweise der Fall ist, würde mittels LORETA eine verschwommene, das Maximum aber korrekt lokalisierende Lösung berechnet werden. Liegt jedoch keine punktförmige cerebrale Quelle vor, so dürfte die LORETA-Lösung eine realistischere Lösung ermöglichen, als es durch Dipolquellenanalysen möglich ist.

Basierend auf den Untersuchungen von Cohen et al. (Cohen et al. 1990) wird von Pascual-Marqui eine Genauigkeit der Lokalisation von mindestens ca. 14 mm angegeben (Pascual-Marqui et al. 1999). Sowohl mit künstlich erzeugten als auch mit realen Quellen konnte gezeigt werden, dass mit LORETA eine korrekte Lokalisation im dreidimensionalen Raum möglich ist (Pascual-Marqui et al. 1994). Die Validität der LORETA wurde auch in unabhängigen Studien bestätigt (Grova et al. 2006; Waberski et al. 2000), in denen man mit

dieser Methode eine korrekte Lokalisation bereits bekannter Quellen erzielen konnte. Andere Studien lieferten wichtige Ergebnisse bezüglich der "cross-modalen" Validierung der LORETA zum Beispiel in Kombination mit fMRT (Mulert et al. 2004a; Vitacco et al. 2002), struktureller MRT (Worrell et al. 2000) oder PET (Pizzagalli et al. 2003).

Auch im Vergleich mit anderen Vorschlägen zur Lösung des inversen EEG-Problems lieferte die LORETA für die Genauigkeit der Lokalisation gute Ergebnisse (Michel et al. 2004; Mulert et al. 2002).

2.6.3 LORETA-ROI-Analyse

Um die mittleren LORETA-Stromdichte-Werte in spezifischen, funktionell und anatomisch zusammenhängenden Hirnregionen zu untersuchen, wurden vier "Regions of Interest" (ROIs) für die weitere LORETA-Analyse definiert: der primäre akustische Cortex (Brodmann Areal 41), der sekundäre akustische Cortex (Brodmann Areal 22) und zwei Mittellinien-Strukturen (dorsaler ACC und posteriorer cingulärer Cortex). Um die mittleren Stromdichte-Werte in einer ROI für ein bestimmtes Zeitintervall zu ermitteln, wurden zunächst die Mittelwerte für jedes in der ROI enthaltene Voxel über alle Datenpunkte im Zeitintervall errechnet. Anschließend wurde der Mittelwert über alle Voxel der ROI berechnet. Zur Durchführung dieser Berechnungen wurde der "ROI-Extracter" verwendet, der von Marco Congedo (http://www.irisa.fr/siames/GENS/ mcongedo/MC_Software.html) angeboten wird.

Die ROI "ACC kognitiv" bestand aus 85 Voxeln aus den Brodmann Arealen 24, 32 und 33 und erstreckte sich im Talairach-Raum von x = -10 bis x = 11, von y = -18 bis y = 38 und von z = 15 bis z = 50. Alle Voxel dieser ROI wurden von der LORETA im Gyrus cinguli lokalisiert. Zur genauen Lokalisation der einzelnen, an der ROI "ACC kognitiv" beteiligten Voxel siehe Tabelle 2-3 im Anhang.

Um die Aktivität im primären akustischen Cortex untersuchen zu können, wurde eine ROI mit allen Voxeln des Brodmann Areals 41 (ROI "BA41") definiert. Die ROI "BA41" bestand aus 10 Voxeln und erstreckte sich im Talairach-Raum von x = 46 bis x = 60 und x = -38 bis x = -59, von y = -18 bis y = -39 und von z = 8 bis z = 15. Zur genauen Lokalisation der einzelnen, an der ROI "BA41" beteiligten Voxel siehe Tabelle 2-4 im Anhang.

Um die Aktivität im auditorischen Assoziations-Cortex untersuchen zu können, wurde eine ROI mit allen Voxeln des Brodmann Areals 22 (ROI "BA22") definiert. Die ROI "BA22" bestand aus 88 Voxeln und erstreckte sich im Talairach-Raum von x = 46 bis x = 67 und x = -45 bis x = -66, von y = 10 bis y = -60 und von z = -6 bis z = 22. Zur genauen Lokalisation der einzelnen, an der ROI "BA22" beteiligten Voxel siehe Tabelle 2-5 im Anhang.

Die ROI "PCC" enthielt 46 Voxel aus den Brodmann Arealen 23, 29, 30 und 31 und erstreckte sich im Talairach-Raum von x = -24 bis x = 25, von y = -67 bis y = -39 und von

z = 8 bis z = 22. Alle Voxel dieser ROI wurden von der LORETA im posterioren Gyrus cinguli lokalisiert. Zur genauen Lokalisation der einzelnen, an der ROI "PCC" beteiligten Voxel siehe Tabelle 2-6 im Anhang.

Eine Zusammenstellung der verwendeten ROIs zeigt Abbildung 2-2.

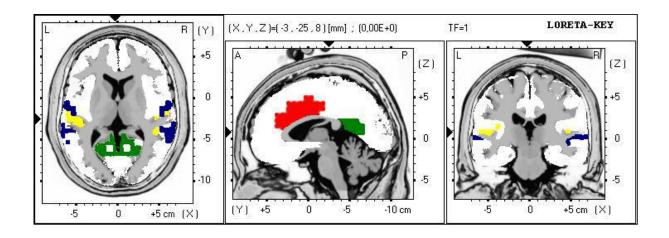


Abb. 2-2: Für die LORETA-Analyse verwendete Regions of Interest (ROIs). ROI "ACC kognitiv" (rot), ROI "BA22" (dunkelblau), ROI "BA41" (gelb) und ROI "PCC" (grün).

2.7 Biometrie und Statistik

Die wie oben beschrieben parametrisierten Daten wurden in das Programm *SPSS 13.0.1 for Windows* eingelesen und statistisch ausgewertet.

Um signifikante Einflüsse der Aufgabentypen auf die untersuchten Parameter zu testen, wurde eine MANOVA mit Messwiederholungen verwendet. Bei einem signifikant positiven Ergebnis des Mauchly-Tests auf Sphärizität (also auf Abhängigkeit zwischen Ergebnissen einer Variable verschiedener Teilexperimente) wurde die Anzahl der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser korrigiert. Erbrachte der Mauchly-Test auf Sphärizität kein signifikantes Ergebnis, wurde Sphärizität angenommen und keine Korrektur der Anzahl der Freiheitsgrade durchgeführt. Ein signifikanter Haupteffekt der Aufgabentypen auf die untersuchten Parameter wurde bei einem Signifikanz-Niveau von p < 0,05 für den Test auf Innersubjekteffekte angenommen.

Um Unterschiede zwischen den Teilexperimenten bezüglich parametrischer Variablen (Reaktionszeiten, Fehler, Mittelungszahlen, N1-Amplituden, Gamma-Peaks, Latenzen, Stromdichte-Werte) zu testen, wurde der "t-Test bei gepaarten Stichproben" verwendet. Um Unterschiede bezüglich non-parametrischer Variablen (Schwierigkeit, Anstrengung, Mühe, Leistung) zu testen, wurde der "Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben" verwendet.

Als signifikant galten die Unterschiede zwischen zwei Teilexperimenten nach Bonferroni-Korrektur für multiples Testen (basierend auf sechs verschiedenen Teilexperimenten wurden 15 verschiedene paar-weise Tests gerechnet) bei zweiseitigen p-Werten ≤ 0,003.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

3.1.1 Visuelle Analogskala zur Selbsteinschätzung

3.1.1.1 Schwierigkeit

Einen Überblick über die Ergebnisse zur Bewertung der Schwierigkeit der Aufgaben gibt Abbildung 3-1.

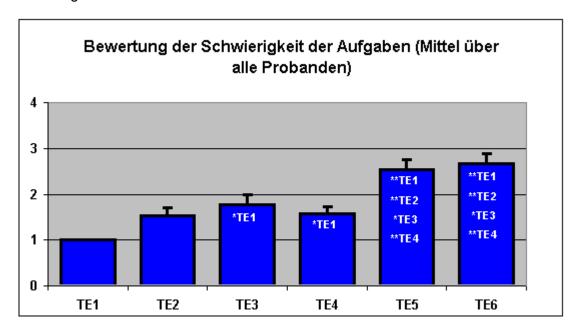


Abb. 3-1: Ergebnisse zur Bewertung der Schwierigkeit der Aufgabe in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (Visuelle Analog-Skala von 1 bis 5; ** = mit p < 0,001 signifikant größer als; * = mit p < 0,003 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Bewertung der Schwierigkeit der Aufgabe (F[5; 145] = 21,00; p < 0,001). Alle 30 Probanden bewerteten das Teilexperiment 1 mit dem Schwierigkeits-Grad 1. Im Mittel über alle Probanden ergab sich für das Teilexperiment 2 ein Schwierigkeits-Grad von 1,53 (SD = 0,973), für das Teilexperiment 3 von 1,77 (SD = 1,17), für das Teilexperiment 4 von 1,57 (SD = 0,90), für das Teilexperiment 5 von 2,53 (SD = 1,25) und für das Teilexperiment 6 von 2,67 (SD = 1,12).

Im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergaben sich für die Teilexperimente 3 (Z = 3,11; p = 0,002), 4 (Z = 3,21; p = 0,001), 5 (Z = 4,15; p < 0,001) und 6 (Z = 4,35;

p < 0,001) nach Bonferroni-Korrektur signifikant größere Werte als für das Teilexperiment 1. Für das Teilexperiment 6 wurde die Schwierigkeit nach Bonferroni-Korrektur signifikant höher bewertet als für die Teilexperimente 2 (Z = 3,97; p < 0,001), 3 (Z = 3,20; p = 0,001) und 4 (Z = 4,00; p < 0,001). Auch das Teilexperiment 5 erbrachte nach Bonferroni-Korrektur signifikant größere Schwierigkeits-Scores als die Teilexperimente 2 (Z = 3,67; p < 0,001), 3 (Z = 3,41; p = 0,001) und 4 (Z = 3,93; p < 0,001).

3.1.1.2 Anstrengung

Einen Überblick über die Ergebnisse zur Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe empfundenen Anstrengung gibt Abbildung 3-2.

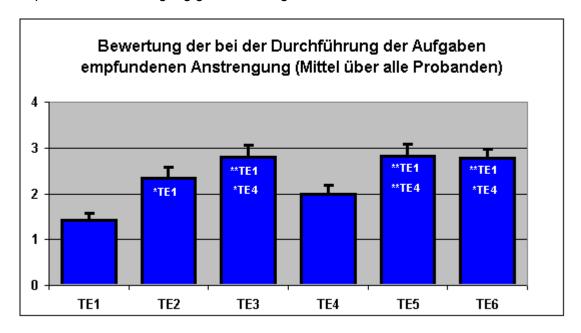


Abb. 3-2: Ergebnisse zur Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe empfundenen Anstrengung in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (Visuelle Analog-Skala von 1 bis 5; ** = mit p < 0,001 signifikant größer als; * = mit p < 0,003 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe empfundenen Anstrengung (F[5; 145] = 13,50; p < 0,001). Im Mittel über alle Probanden ergab sich für das Teilexperiment 1 ein Wert von 1,43 (SD = 0,73), für das Teilexperiment 2 von 2,33 (SD = 1,40), für das Teilexperiment 3 von 2,80 (SD = 1,45), für das Teilexperiment 4 von 2,00 (SD = 1,05), für das Teilexperiment 5 von 2,83 (SD = 1,37) und für das Teilexperiment 6 von 2,77 (SD = 1,10).

Im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergaben sich für die Teilexperimente 2 (Z = 3,34; p = 0,001), 3 (Z = 3,92; p < 0,001), 5 (Z = 4,17; p < 0,001) und 6 (Z = 3,93;

p < 0,001) nach Bonferroni-Korrektur signifikant größere Werte als für das Teilexperiment 1. Der Anstrengungs-Score für das Teilexperiment 4 lag nach Bonferroni-Korrektur signifikant niedriger als die Scores für die Teilexperimente 3 (Z = 3,17; p = 0,002), 5 (Z = 3,68; p < 0,001) und 6 (Z = 3,28; p = 0,001).

3.1.1.3 Mühe

Einen Überblick über die Ergebnisse zur Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe aufgebrachten Mühe gibt Abbildung 3-3.

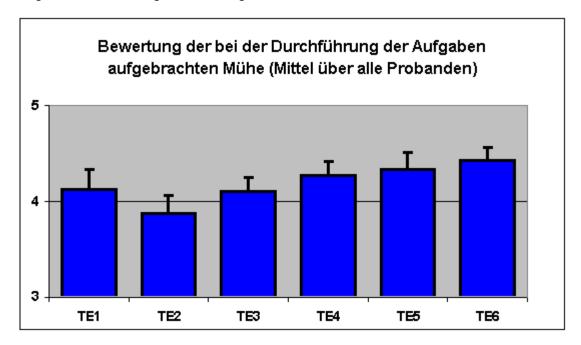


Abb. 3-3: Ergebnisse zur Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe aufgebrachten Mühe in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (Visuelle Analog-Skala von 1 bis 5). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe aufgebrachten Mühe $(F[3,65;105,93]=3,76;\ p=0,008)$. Im Mittel über alle Probanden ergab sich für das Teilexperiment 1 ein Wert von 4,13 (SD = 1,14), für das Teilexperiment 2 von 3,87 (SD = 1,04), für das Teilexperiment 3 von 4,10 (SD = 0,80), für das Teilexperiment 4 von 4,27 (SD = 0,83), für das Teilexperiment 5 von 4,33 (SD = 0,96) und für das Teilexperiment 6 von 4,43 (SD = 0,73).

Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergaben sich keine nach Bonferroni-Korrektur signifikanten Unterschiede in der Bewertung der bei der Durchführung der Aufgabe aufgebrachten Mühe.

3.1.1.4 **Leistung**

Einen Überblick über die Ergebnisse zur Bewertung der eigenen Leistung bei der Durchführung der Aufgabe gibt Abbildung 3-4.

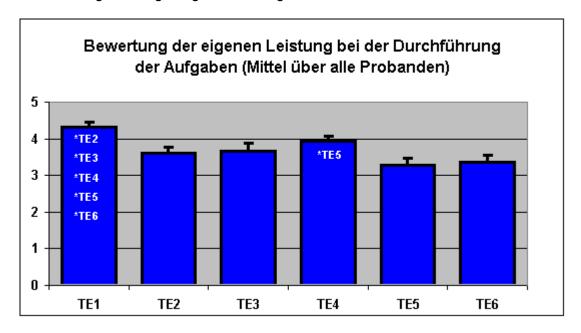


Abb. 3-4: Ergebnisse zur Bewertung der eigenen Leistung bei der Durchführung der verschiedenen Teilexperimente (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (Visuelle Analog-Skala von 1 bis 5; * = mit p < 0,003 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Bewertung der eigenen Leistung bei der Durchführung der Aufgabe (F[3,57; 103,62] = 9,22; p < 0,001). Im Mittel über alle Probanden ergab sich für das Teilexperiment 1 ein Wert von 4,33 (SD = 0,71), für das Teilexperiment 2 von 3,60 (SD = 1,00), für das Teilexperiment 3 von 3,67 (SD = 1,16), für das Teilexperiment 4 von 3,93 (SD = 0,74), für das Teilexperiment 5 von 3,27 (SD = 1,05) und für das Teilexperiment 6 von 3,37 (SD = 0,93).

Im Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben ergaben sich für die Teilexperimente 2 (Z = 3,70; p < 0,001), 3 (Z = 3,21; p = 0,001), 4 (Z = 3,21; p = 0,001), 5 (Z = 4,14; p < 0,001) und 6 (Z = 3,84; p < 0,001) nach Bonferroni-Korrektur signifikant kleinere Werte als für das Teilexperiment 1. Die eigene Leistung im Teilexperiment 4 wurde nach Bonferroni-Korrektur signifikant besser bewertet als im Teilexperiment 5 (Z = 3,05; p = 0,002).

3.1.2 Reaktionszeiten

Einen Überblick über die Ergebnisse der Analyse der Reaktionszeiten gibt Abbildung 3-5.

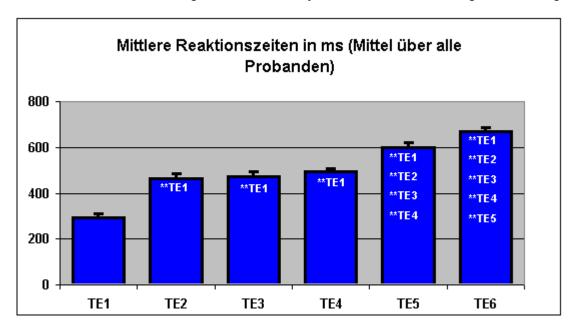


Abb. 3-5: Ergebnisse für die Reaktionszeiten in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (** = mit p < 0,001 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die mittleren Reaktionszeiten der Probanden (F[3,20; 92,7] = 160,56; p < 0,001). Die Probanden reagierten im Mittel im Teilexperiment 1 nach 294 ms (SD = 93,8), im Teilexperiment 2 nach 465 ms (SD = 99,7), im Teilexperiment 3 nach 473 ms (SD = 103,2), im Teilexperiment 4 nach 492 ms (SD = 81,4), im Teilexperiment 5 nach 599 ms (SD = 110,8) und im Teilexperiment 6 nach 667 ms (SD = 107,6) auf die relevanten Stimuli.

Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente ergaben sich im T-Test für gepaarte Stichproben folgende Ergebnisse: Die mittleren Reaktionszeiten im Teilexperiment 6 waren nach Bonferroni-Korrektur signifikant größer als in allen anderen Teilexperimenten: im Vergleich zu Teilexperiment 1 (T = 18,86; p < 0,001), im Vergleich zu Teilexperiment 2 (T = 13,22; p < 0,001), im Vergleich zu Teilexperiment 3 (T = 12,29; p < 0,001), im Vergleich zu Teilexperiment 5 (T = 5,63; p < 0,001). Die mittleren Reaktionszeiten im Teilexperiment 5 waren nach Bonferroni-Korrektur signifikant größer als in den Teilexperimenten 1 (T = 15,42; p < 0,001), 2 (T = 10,09; p < 0,001), 3 (T = 9,67; p < 0,001) und 4 (T = 9,22; p < 0,001). Die mittleren Reaktionszeiten im Teilexperiment 1 waren nach Bonferroni-Korrektur signifikant kleiner als in den Teilexperimenten 4 (T = 12,51; p < 0,001), 3 (T = 11,21; p < 0,001) und 2 (T = 12,39;

p < 0,001). Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen den mittleren Reaktionszeiten der Teilexperimente 2, 3 und 4.

3.1.3 Fehler

Einen Überblick über die Ergebnisse der Analyse der Fehlerzahlen gibt Abbildung 3-6.

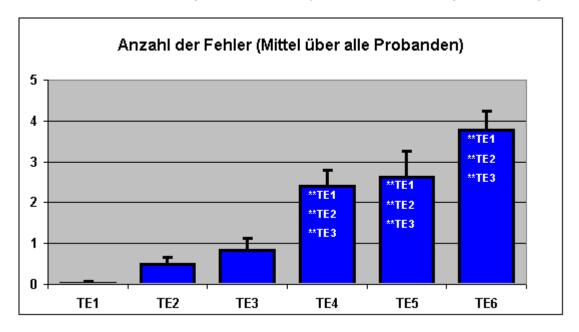


Abb. 3-6: Ergebnisse für die Fehlerzahlen in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (** = mit p < 0,001 signifikant größer als; * = mit p < 0,003 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Zahl der Fehler (F[2,74;79,42] = 16,39; p < 0,001). Die mittlere Fehlerzahl lag im Teilexperiment 1 bei 0,03 (SD = 0,18), im Teilexperiment 2 bei 0,50 (SD = 0,86), im Teilexperiment 3 bei 0,83 (SD = 1,58), im Teilexperiment 4 bei 2,40 (SD = 2,19), im Teilexperiment 5 bei 2,63 (SD = 3,42) und im Teilexperiment 6 bei 3,77 (SD = 2,60).

Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente ergaben sich mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben folgende Ergebnisse: Die mittlere Zahl der Fehler im Teilexperiment 1 war nach Bonferroni-Korrektur signifikant kleiner als in den Teilexperimenten 4 (Z = 4,59; p < 0,001), 5 (Z = 4,14; p < 0,001) und 6 (T = 4,43; p < 0,001). Ebenso die mittlere Zahl der Fehler im Teilexperiment 2 und 3: Teilexperiment 2 im Vergleich zu Teilexperiment 4 (T = 3,55; p < 0,001), 5 (T = 3,63; p < 0,001) und 6 (T = 4,39; p < 0,001); Teilexperiment 3 im Vergleich zu Teilexperiment 4 (T = 3,21; p = 0,001), 5 (T = 3,55; p < 0,001) und 6 (T = 4,20; p < 0,001).

3.1.4 Rangreihe der Teilexperimente nach Reaktionszeiten, Fehlern und Bewertungen der Schwierigkeit der Aufgabe

Abbildung 3-7 zeigt die Rangreihe der sechs Teilexperimente bzgl. Reaktionszeiten, Fehler und Bewertung der Schwierigkeit der Aufgabe.

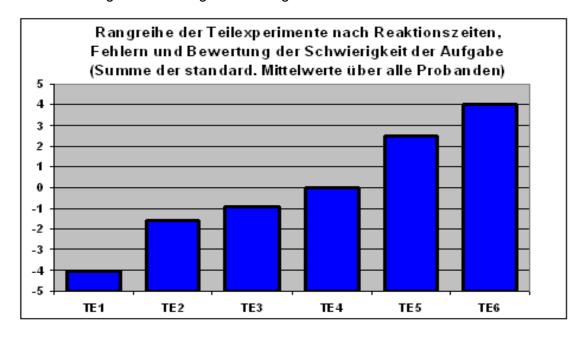


Abb. 3-7: Rangreihe der verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6, für die je die Summe aus den normalisierten Mittelwerten über alle Probanden von Reaktionszeit, Fehler und Bewertung der Schwierigkeit der Aufgabe aufgetragen ist.

3.2 Gamma-Peaks

3.2.1 Anzahl der Mittelungen

Die mittlere Anzahl der EEG-Segmente, die für die Mittelung der Wavelet-transformierten Daten zur Berechnung der Gamma-Peaks verwendet wurde, betrug für das Teilexperiment 1 52.9 (SD = 9.6), für das Teilexperiment 2 51.2 (SD = 8.4), für das Teilexperiment 3 48.5 (SD = 8.5), für das Teilexperiment 4 50.4 (SD = 8.3), für das Teilexperiment 5 51.8 (SD = 8.0) und für das Teilexperiment 6 53.7 (SD = 7.4).

Die Mittelungszahlen im Teilexperiment 3 waren nach Bonferroni-Korrektur signifikant kleiner als die im Teilexperiment 6 (T = 3.96; p < 0.001). Zwischen allen anderen Teilexperimenten bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mittelungszahlen.

3.2.2 Amplituden und Latenzen

3.2.2.1 Latenzen der Gamma-Peaks

Die mittleren Latenzen der Gamma-Peaks bei Cz zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Teilexperimenten und lagen im Teilexperiment 1 bei 54,4 ms (SD = 16,4), im Teilexperiment 2 bei 56,3 ms (SD = 18,2), im Teilexperiment 3 bei 57,9 ms (SD = 15,8), im Teilexperiment 4 bei 58,7 ms (SD = 15,9), im Teilexperiment 5 bei 59,1 ms (SD = 12,6) und im Teilexperiment 6 bei 50,4 ms (SD = 16,3).

3.2.2.2 Amplituden der Gamma-Peaks

Abbildung 3-8 zeigt die Skalp-Verteilung der Gammaband-Aktivität im Teilexperiment 5 im Mittelwert aller Probanden. Die größten Amplituden der transienten Gamma-Antwort fanden sich in der Elektrode Cz. Einen Überblick über die Ergebnisse der Analyse der Gamma-Peaks bei Cz geben die Abbildungen 3-9 und 3-10.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Größe der Gamma-Peaks bei Cz (F[5; 145] = 10,30; p < 0,001). Die maximale Amplitude der 40Hz-Wavelet-transformierten Daten im Intervall 30 ms bis 80 ms (Gamma-Peak) bei Cz war im Teilexperiment 1 am niedrigsten (0,048 μ V; SD = 0,027). Am höchsten waren die Gamma-Peaks bei Cz im Teilexperiment 5 (0,075 μ V; SD = 0,053). Im Bereich zwischen diesen Werten lagen die Ergebnisse für das Teilexperiment 2 (0,065 μ V; SD = 0,039), das Teilexperiment 3 (0,074 μ V; SD = 0,049), das Teilexperiment 4 (0,053 μ V; SD = 0,035) und das Teilexperiment 6 (0,059 μ V; SD = 0,041).

Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente ergaben sich im T-Test für gepaarte Stichproben folgende Ergebnisse: Im Teilexperiment 5 waren die Gamma-Peaks bei Cz nach Bonferroni-Korrektur signifikant größer als im Teilexperiment 1 (T = 3,96; p < 0,001), im Teilexperiment 4 (T = 4,28; p < 0,001) und im Teilexperiment 6 (T = 3,51; p = 0,001). Auch im Teilexperiment 3 waren die Gamma-Peaks signifikant größer als im Teilexperiment 1 (T = 4,44; p < 0,001), im Teilexperiment 4 (T = 3,76; p = 0,001) und im Teilexperiment 6 (T = 3,35; p = 0,002). Im Teilexperiment 2 waren die Gamma-Peaks bei Cz nach Bonferroni-Korrektur signifikant größer als im Teilexperiment 1 (T = 3,63; p = 0,001).

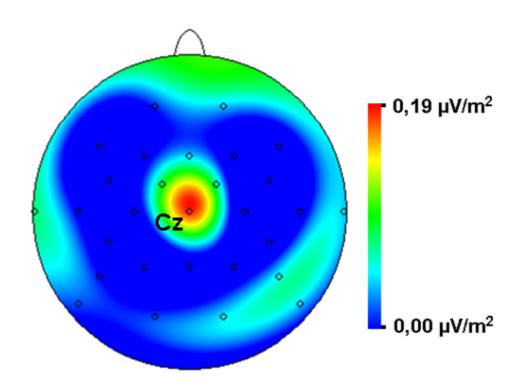


Abb. 3-8: Skalp-Verteilung der Gammaband-Aktivität im Teilexperiment 5 für das Zeitfenster 30–80 ms im Mittel über alle Probanden. Die größten Werte zeigen sich im Bereich der Elektrode Cz.

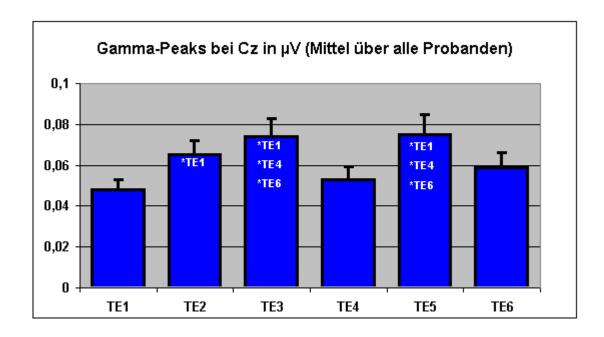


Abb. 3-9: Ergebnisse für die Gamma-Peaks bei Cz im Zeitfenster 30–80 ms in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (* = mit p < 0,003 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

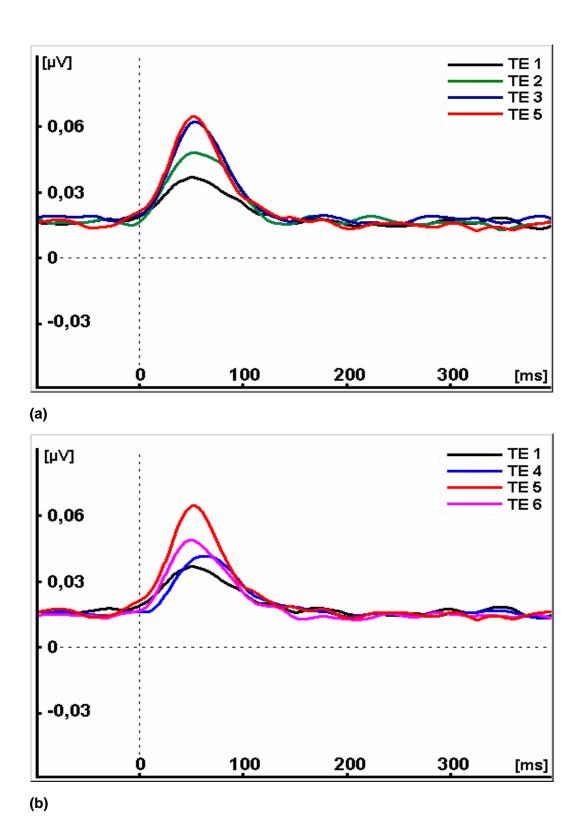


Abb. 3-10: Transiente Gamma-Antwort in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) je im Mittel über alle Probanden. Es zeigte sich in allen TEn ein deutlicher Anstieg der Gammaband-Aktivität im Bereich von 50 ms nach Stimulus-Präsentation. Im Sinn der besseren Darstellbarkeit werden die Ergebnisse der sechs TE in zwei Teilabbildungen gezeigt. (a) Teilexperimente 2 (grün) und 3 (dunkelblau) im Vergleich zur niedrigsten Amplitude in Teilexperiment 1 (schwarz) und zur Amplitude in Teilexperiment 5 (rot). (b) Teilexperiment 1 (schwarz) und zur Amplitude in Teilexperiment 5 (rot).

Einen zusammenfassenden Überblick über die Ergebnisse zu N1-Amplituden und transienter Gamma-Antwort bietet die Abbildung 3-11.

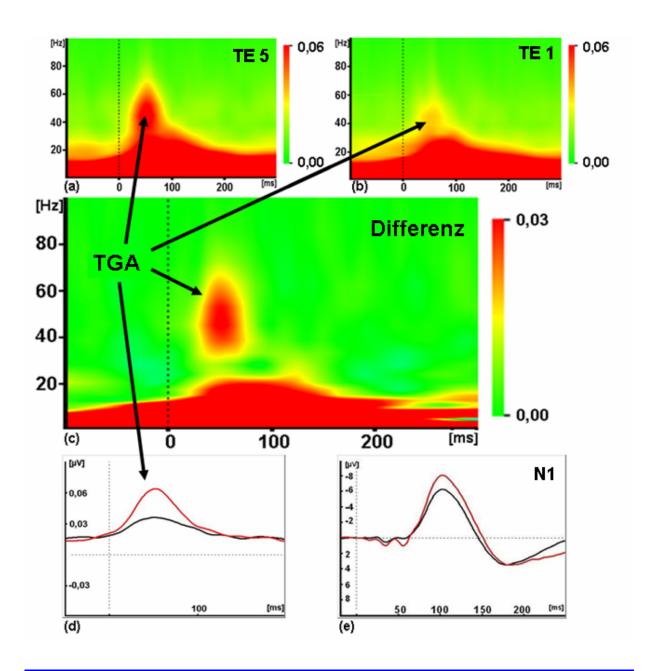


Abb. 3-11: Zeit-Frequenz-Analyse gemittelt über alle Probanden für das Teilexperiment 1 **(a)**, 5 **(b)** und als Differenz-Bild **(c)**, das den Unterschied zwischen beiden Teilexperimenten darstellt. Die transiente Gammaband-Antwort (TGA) stellt sich als erhöhte Aktivität im Frequenzbereich um 40 Hz bei ca. 50 ms poststimulus dar. Man erkennt die deutlich höhere Gammaband-Aktivität im TE 5 im Vergleich zum TE 1. **(d)** Die transiente Gamma-Antwort dargestellt als Resultat des komplexen Morlet-Wavelets mit der Zentralfrequenz 40 Hz für das Teilexperiment 1 (schwarz) und das Teilexperiment 5 (rot). **(e)** N1-Amplitude für das Teilexperiment 1 (schwarz) und das Teilexperiment 5 (rot).

3.3 N1-Amplitude des akustisch evozierten Potentials

3.3.1 Anzahl der Mittelungen

Die mittlere Anzahl der EEG-Segmente, die für die Mittelung der evozierten Potentiale verwendet wurde, betrug für das Teilexperiment 1 54,2 (SD = 8,6), für das Teilexperiment 2 51,9 (SD = 8,2), für das Teilexperiment 3 50,6 (SD = 7,3), für das Teilexperiment 4 51,7 (SD = 6,4), für das Teilexperiment 5 52,4 (SD = 7,1) und für das Teilexperiment 6 58 (SD = 7,5).

Die Mittelungszahlen im Teilexperiment 6 waren nach Bonferroni-Korrektur signifikant größer als die in den Teilexperimenten 2 (T = 5.21; p < 0.001), 3 (T = 6.84; p < 0.001), 4 (T = 5.62; p < 0.001) und 5 (T = 4.70; p < 0.001). Zwischen allen anderen Teilexperimenten bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mittelungszahlen.

3.3.2 N1-Amplituden und Latenzen

3.3.2.1 Latenzen der N1-Amplituden

Die Latenzen der N1-Amplituden bei Cz zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen allen Teilexperimenten und lagen im Mittel aller Teilexperimente bei 105 ms (SD = 0,71) poststimulus.

3.3.2.2 N1-Amplituden

Abbildung 3-12 zeigt die Skalp-Verteilung der elektroenzephalographischen Aktivität im Bereich des N1-Potentials für das Teilexperiment 5 im Mittelwert aller Probanden. Die größten N1-Amplituden fanden sich bei der Elektrode Cz. Einen Überblick über die Ergebnisse der Analyse der N1-Amplituden bei Cz geben die Abbildungen 3-13 und 3-14.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Größe der N1-Amplituden bei Cz (F[3,56; 103,08] = 7,00; p < 0,001). Die N1-Amplitude bei Cz war im Teilexperiment 1 am niedrigsten (6,89 μ V; SD = 2,93) und im Teilexperiment 5 am höchsten (8,77 μ V; SD = 3,97). Im Bereich dazwischen lagen die N1-Amplituden bei Cz im Teilexperiment 2 (7,54 μ V; SD = 2,88), im Teilexperiment 3 (8,24 μ V; SD = 3,52), im Teilexperiment 4 (7,41 μ V; SD = 2,79) und im Teilexperiment 6 (7,52 μ V; SD = 3,59).

Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente ergaben sich im T-Test für gepaarte Stichproben folgende Ergebnisse: Im Teilexperiment 5 war die N1-Amplitude nach Bonferroni-Korrektur signifikant größer als im Teilexperiment 1 (T = 4,50; p < 0,001), im Teilexperiment 4 (T = 3,53; p = 0,001) und im Teilexperiment 6 (T = 4,36; p < 0,001). Im Teilexperiment 3 war die N1-Amplitude signifikant größer als im Teilexperiment 1 (T = 3,61; p = 0,001), ebenso im Teilexperiment 2 (T = 3,26; p = 0,003).

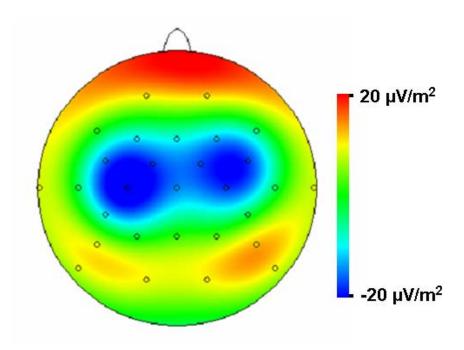


Abb. 3-12: Skalp-Verteilung der elektroenzephalographischen Aktivität für das N1-Zeitfenster 70–140 ms im Teilexperiment 5 im Mittel über alle Probanden.

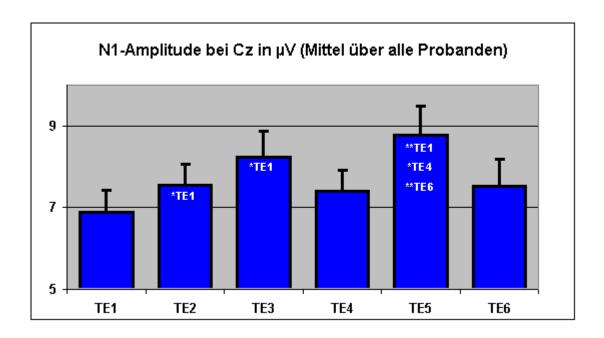


Abb. 3-13: Ergebnisse N1-Amplituden in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (** = mit p < 0,001 signifikant größer als; * = mit p < 0,003 signifikant größer als). Die Werte sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts.

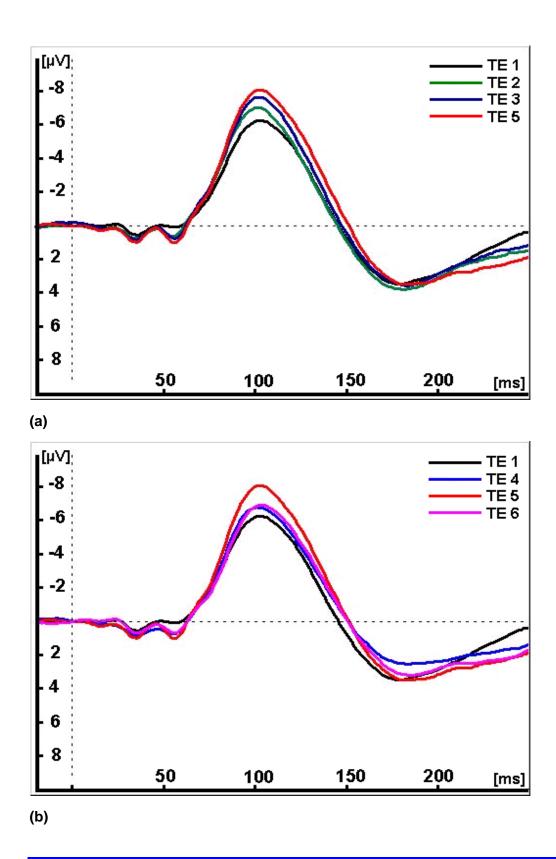


Abb. 3-14: N1-Amplituden in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) je im Mittel über alle Probanden. Im Sinn der besseren Darstellbarkeit werden die Ergebnisse der sechs TE in zwei Teilabbildungen gezeigt. **(a)** Teilexperimente 2 (grün) und 3 (dunkelblau) im Vergleich zur niedrigsten Amplitude in Teilexperiment 1 (schwarz) und zur größten Amplitude in Teilexperiment 5 (rot). **(b)** Teilexperiment 4 (hellblau) und 6 (rosa) im Vergleich zur niedrigsten Amplitude in Teilexperiment 1 (schwarz) und zur größten Amplitude in Teilexperiment 5 (rot).

3.4 LORETA-Analyse

3.4.1 Stromdichte-Maxima

3.4.1.1 Gamma-Peaks

Zur Quellen-Lokalisation der transienten Gamma-Band-Aktivität im Bereich von 50 ms bis 70 ms poststimulus wurden die mit einem 35Hz-Hochpass-Filter und einem 45Hz-Tiefpass-Filter bandpassgefilterten Daten verwendet (siehe Kapitel 2.4.2).

In diesem Intervall fanden sich bei der LORETA-Stromdichte-Analyse in allen Teilexperimenten Aktivierungs-Maxima im Bereich des akustischen Cortex links und rechts und in der Mittellinie im Bereich des ACC und des supplementär-motorischen Cortex (SMA). Eine Zusammenfassung der Maxima in den verschiedenen Teilexperimenten zeigt Tabelle 3-1. Beispielhaft für die Aktivierungen in allen Teilexperimenten werden in Abbildung 3-15 die Aktivierungen im Teilexperiment 5 (rechts) im Vergleich zum Teilexperiment 1 (links) gezeigt.

Tab. 3-1: Gamma-Peaks, Stromdichte-Maxima für das Zeitfenster 50 bis 70 ms in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) im Mittel über alle Probanden

	Lokalisation	Brodmann Areal	Talairach- Koordinaten			Stromdichte in nA/mm²
TE 1	Auditorischer Cortex links	BA 21	-59	-32	-13	0,25
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42/41	60	-25	15	0,24
TE 2	SMA/ACC	BA 6	-3	-11	64	0,33
	Auditorischer Cortex links	BA 42/41	-59	-25	15	0,19
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42/41	60	-25	22	0,18
TE 3	SMA/ACC	BA 6	-3	-11	64	0,33
	Auditorischer Cortex links	BA 42/41	-59	-25	15	0,22
	Auditorischer Cortex rechts	BA 21/22	60	-32	-6	0,18
TE 4	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-4	57	0,25
	Auditorischer Cortex rechts	BA 21/22	60	-32	-6	0,22
	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	22	0,21
TE 5	SMA/ACC	BA 6	-3	-11	64	0,41
	Auditorischer Cortex links	BA 21	-59	-18	-13	0,26
	Auditorischer Cortex rechts	BA 21/22	60	-32	-6	0,22
TE 6	SMA/ACC	BA 6	-3	-11	64	0,30
	Auditorischer Cortex links	BA 21	-52	3	-20	0,25
	Auditorischer Cortex rechts	BA 21/22	60	-32	-6	0,24

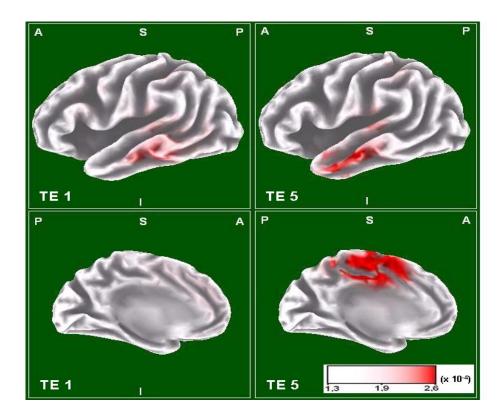


Abb. 3-15: Stromdichte-Maxima der Gammaband-Aktivität im Intervall 50–70 ms im Teilexperiment 1 (TE 1) und im Teilexperiment 5 (TE 5) je im Mittel über alle Probanden. A = anterior, S = superior, P = posterior, I = inferior.

Die Gamma-Band-Aktivität zeigte einen Anstieg der Global Field Power (GFP) über das normale Aktivitätsniveau im Zeitintervall 15 ms bis 70 ms poststimulus. Die zeitliche Abfolge der Lokalisationen der Stromdichte-Maxima wurde anhand des Teilexperiments 5 exemplarisch genauer untersucht. Die Unterteilung des Intervalles 15 ms bis 70 ms poststimulus wurde anhand der Peaks der GFP vorgenommen. Der erste Peak der GFP zwischen 15 ms und 29 ms zeigt in der LORETA-Analyse das Stromdichte-Maximum im linken akustischen Cortex (x = .59, y = .32, z = .6; Amplitude = 0,21 nA/mm²), für den zweiten Peak (30 ms bis 42 ms) wurde ein Stromdichte-Maximum im rechten akustischen Cortex (x = 60, y = .32, z = .6; Amplitude = 0,23 nA/mm²) errechnet. Für die folgenden beiden Peaks (42 ms bis 55 ms und 55 ms bis 70 ms) zeigte die Loreta-Analyse ein Maximum in der Mittellinie im Bereich des ACC und des supplemetär motorischen Cortex (Maximum im Voxel x = .3, y = .11, z = 64; Amplitude = 0,43 nA/mm²). Diese zeitliche Abfolge der Stromdichte-Maxima, die während der frühen Phase der transienten Gammaband-Antwort in den beiden Hörcortices und in der späten Phase in der Mittellinie zu finden waren, konnte in allen sechs Teilexperimenten nachgewiesen werden.

3.4.1.2 N1-Amplituden

Zur LORETA-Stromdichte-Analyse der N1-Amplitude des akustisch evozierten Potentials wurde das Zeitfenster 70 ms bis 140 ms untersucht: Unter den errechneten Quellen mit den größten Stromdichte-Werten fanden sich in allen Teilexperimenten der akustische Cortex links und rechts (je G. temporalis sup.) und zwei Quellen in der Mittellinie, nämlich im G. frontalis med. (BA 6 oder BA 24) und im G. cinguli (BA 31). Diese Aktivierungs-Maxima wurden in allen Teilexperimenten in denselben LORETA-Voxeln lokalisiert. Im Unterschied zur Aktivierung im rechten akustischen Cortex waren die Stromdichte-Werte auf der linken Seite in jedem Teilexperiment größer. Eine Zusammenfassung der Maxima in den verschiedenen Teilexperimenten zeigt Tabelle 3-2. Beispielhaft für die Aktivierungen in allen Teilexperimenten werden in Abbildung 3-16 die Aktivierungen im Teilexperiment 5 gezeigt.

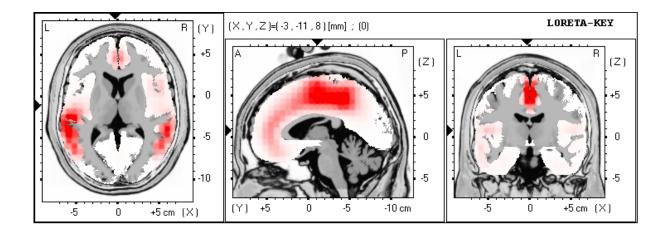


Abb. 3-16: Stromdichte-Maxima während des gesamten N1-Amplituden-Fensters (70–140 ms poststimulus) im Teilexperiment 5 im Mittel über alle Probanden.

Tab. 3-2: N1-Amplitude, Stromdichte-Maxima für das Zeitfenster 70 bis 140 ms in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) im Mittel über alle Probanden

	Lokalisation	Brodmann Areal	Talairach- Koordinaten			Stromdichte in nA/mm²
TE 1	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	15	3,59
	G. cinguli	BA 31	-3	-39	43	2,94
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42	60	-39	15	2,85
	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-11	50	2,54
TE 2	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	15	4,13
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42	60	-39	15	3,40
	G. cinguli	BA 31	-3	-39	43	3,11
	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-11	50	2,79
TE 3	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	15	4,37
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42	60	-39	15	3,82
	G. cinguli	BA 31	-3	-39	43	3,19
	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-11	50	2,88
TE 4	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	15	3,98
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42	60	-39	15	3,12
	G. cinguli	BA 31	-3	-39	43	3,10
	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-11	50	2,75
TE 5	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	15	4,28
	G. cinguli	BA 31	-3	-39	43	3,75
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42	60	-39	15	4,28
	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-11	50	3,58
TE 6	Auditorischer Cortex links	BA 42	-59	-32	15	3,92
	Auditorischer Cortex rechts	BA 42	60	-39	15	3,21
	G. cinguli	BA 31	-3	-39	43	2,97
	SMA/ACC	BA 6/24	-3	-11	50	2,94

3.4.2 ROI-Analyse

3.4.2.1 Gamma-Peaks

Einen Überblick über die Ergebnisse der LORETA-ROI-Analyse für die Gamma-Peaks (50–70 ms) gibt die Abbildung 3-17 sowie Tabelle 3-3.

In der MANOVA ergab sich bei der Analyse des Gamma-Frequenzbandes ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die mittleren Stromdichte-Werte der ROI "ACC kognitiv" (F[2,74; 79,35] = 3,15; p = 0,033): Für die ROIs "BA22" (F[3,12; 90,41] = 1,31; p = 0,28), "BA41" (F[3,79; 109,87] = 0,80; p = 0,72) und "PCC" (F[5; 145] = 1,34; p = 0,25) ergab sich in der MANOVA kein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die mittleren Stromdichte-Werte für den Gammaband-Bereich.

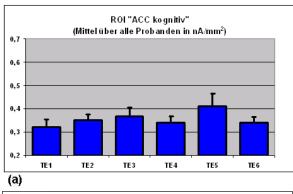
Die Mittelwerte (Stromdichte-Werte) der ROI-Aktivierungen im Gammaband-Bereich im Intervall 50–70 ms zeigt die Tabelle 3-3. Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente ergaben sich bezüglich aller vier ROIs im T-Test für gepaarte Stichproben nach Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Teilexperimenten.

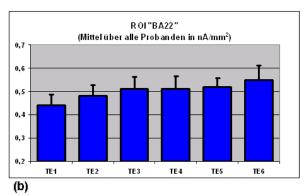
Tab. 3-3: Mittlere Stromdichte-Werte der verschiedenen ROIs in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) für die Gammaband-Aktivität im Zeitfenster 50–70 ms¹ im Mittel über alle Probanden

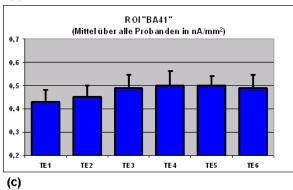
	ROI "ACC kognitiv"	ROI "BA22"	ROI "BA41"	ROI "PCC"
TE 1	0,32 (SF = 0,034)	0,44 (SF = 0,047)	0,43 (SF = 0,051)	0,21 (SF = 0,021)
TE 2	0,35 (SF = 0,026)	0,48 (SF = 0,048)	0,45 (SF = 0,048)	0,27 (SF = 0,025)
TE 3	0,37 (SF = 0,036)	0,51 (SF = 0,053)	0,49 (SF = 0,058)	0,26 (SF = 0,031)
TE 4	0,34 (SF = 0,027)	0,51 (SF = 0,056)	0,50 (SF = 0,064)	0,24 (SF = 0,024)
TE 5	0,41 (SF = 0,054)	0,52 (SF = 0,038)	0,50 (SF = 0,041)	0,25 (SF = 0,023)
TE 6	0,34 (SF = 0,024)	0,55 (SF = 0,060)	0,49 (SF = 0,057)	0,27 (SF = 0,027)

¹Angaben der Stromdichte-Werte in nA/mm²

SF = Standardfehler des Mittelwerts







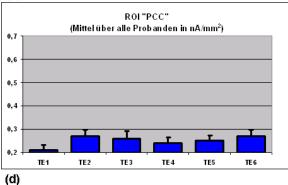


Abb. 3-17: Ergebnisse der LORETA-ROI-Analyse für die Gamma-Peaks im Zeitfenster 50 ms bis 70 ms in den Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden. **(a)** ROI "ACC kognitiv". **(b)** ROI "BA22". **(c)** ROI "BA41". **(d)** ROI "PCC".Die Werte sind dargestellt als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts.

3.4.2.2 N1-Amplitude

Einen Überblick über die Ergebnisse der LORETA-ROI-Analyse für die N1-Amplitude im Zeitfenster 70–140 ms gibt die Abbildung 3-18.

In der MANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die mittleren Stromdichte-Werte der ROI "ACC kognitiv" (F[3,69;107,04] = 7,22; p < 0,000). Für die ROI "BA22" ergab sich in der MANOVA ein ähnlich starker Haupteffekt des Aufgabentypus auf die mittleren Stromdichte-Werte (F[5;145] = 7,22; p < 0,000) wie für die ROI "ACC kognitiv", für die ROI "BA41" ein deutlich schwächerer (F[5;145] = 3,83; p = 0,004) und für die ROI "PCC" (F[5;145] = 1,14; p = 0,341) kein signifikanter Haupteffekt.

Die Mittelwerte (Stromdichte-Werte) der ROI-Aktivierungen für die N1-Amplitude während des Zeitfensters 70-140 ms zeigt die Tabelle 3-4.

Im paarweisen Vergleich der Teilexperimente ergaben sich im T-Test für gepaarte Stichproben nach Bonferroni-Korrektur signifikant größere Aktivierungen der ROI "ACC kognitiv" im Teilexperiment 5 im Vergleich zu den Teilexperimenten 1 (T = 4,47; p < 0,001), 4 (T = 3,82; p = 0,001) und 6 (T = 4,62; p < 0,001). Zwischen allen anderen Teilexperimenten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Für die ROI "BA22" ergaben sich signifikant kleinere Aktivierungen im Teilexperiment 1 als im Teilexperiment 2 (T = 3.93; p < 0.001), 3 (T = 5.13; p < 0.001), 4 (T = 4.80; p < 0.001), 5 (T = 5.33; p < 0.001) und 6 (T = 3.53; p = 0.001). Zwischen allen anderen Teilexperimenten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Für die ROI "BA41" ergaben sich signifikant kleinere Aktivierungen im Teilexperiment 1 als im Teilexperiment 4 (T = 3,58; p = 0,001) und 5 (T = 3,72; p = 0,001). Zwischen allen anderen Teilexperimenten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tab. 3-4: Mittlere Stromdichte-Werte der verschiedenen ROIs in den verschiedenen Teilexperimenten (TEn) für die N1-Amplitude im Zeitfenster 70–140 ms¹ im Mittel über alle Probanden

	ROI "ACC kognitiv"	ROI "BA22"	ROI "BA41"	ROI "PCC"
TE 1	2,69 (SF = 0,22)	2,78 (SF = 0,19)	2,94 (SF = 0,23)	1,63 (SF = 0,13)
TE 2	2,95 (SF = 0,22)	3,18 (SF = 0,20)	3,24 (SF = 0,22)	1,76 (SF = 0,12)
TE 3	3,04 (SF = 0,25)	3,27 (SF = 0,21)	3,31 (SF = 0,24)	1,75 (SF = 0,13)
TE 4	2,89 (SF = 0,22)	3,16 (SF = 0,21)	3,30 (SF = 0,25)	1,71 (SF = 0,11)
TE 5	3,49 (SF = 0,33)	3,30 (SF = 0,23)	3,34 (SF = 0,27)	1,79 (SF = 0,12)
TE 6	2,87 (SF = 0,27)	3,06 (SF = 0,21)	3,18 (SF = 0,24)	1,60 (SF = 0,13)

¹Angaben der Stromdichte-Werte in nA/mm²

SF = Standardfehler des Mittelwerts

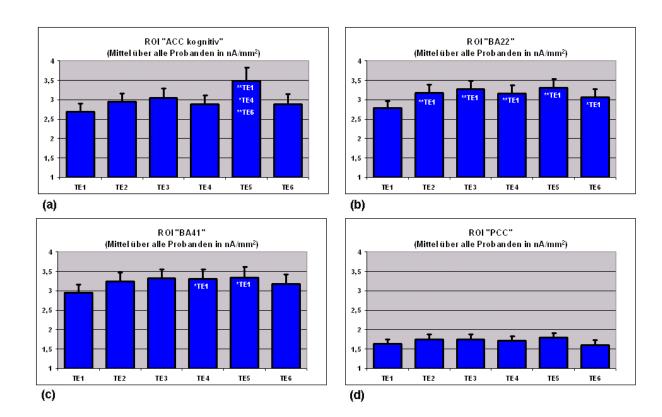


Abb. 3-18: Ergebnisse der LORETA-ROI-Analyse für die N1-Amplitude im Zeitfenster 70–140 ms in den Teilexperimenten (TEn) 1 bis 6 je im Mittel über alle Probanden (** = mit p < 0,001 signifikant größer als; * = mit p < 0,003 signifikant größer als). (a) ROI "ACC kognitiv". (b) ROI "BA22". (c) ROI "BA41". (d) ROI "PCC".

4 Diskussion

Erwartungsgemäß konnten wir Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Aufgabenschwierigkeit und der akustisch evozierten, transienten Gammaband-Antwort (TGA) finden. Unsere Ergebnisse stimmen überein mit den Befunden aus mehreren anderen Studien, in denen der Einfluss der Aufgaben-Schwierigkeit oder -Komplexität auf die Gammaband-Aktivität untersucht worden war (Posada et al. 2003; Senkowski and Herrmann 2002; Simos et al. 2002). In der MANOVA zur Analyse des Einflusses der gestellten Aufgabe auf die Zielvariablen zeigten sich signifikante Haupteffekte des Aufgabentypus auf die Gammabandaktivität, das N100-Potential und die entsprechenden Stromdichtewerte in Hörcortex und dACC. Unser Paradigma war darauf ausgelegt, durch Änderung des Aufgabentypus die Aufgaben-Komplexität von Teilexperiment zu Teilexperiment zu steigern. was beispielsweise im Sinne der Konflikt-Monitoring-Hypothese durch eine Zunahme der Anzahl der Antwortmöglichkeiten hervorgerufen werden sollte (Botvinick et al. 1999). Die Wertungen der Probanden zur Schwierigkeit der Aufgabe in den einzelnen Teilexperimenten, die Ergebnisse zu Reaktionszeiten und Fehlerraten und eine aus diesen drei Parametern errechnete Rangreihe der Teilexperimente unterstreichen, dass dieses Ziel der Studie erreicht wurde. Wir gehen also davon aus, dass die durch die Variation des Aufgabentypus entstandenen Effekte vor allem auf eine Zunahme der Aufgabenkomplexität zurückgehen, wenn auch die fehlende statistische Validierung des Konstruktes Komplexität auf diese Weise nur implizit gelingt und damit der Zusammenhang der Zielvariablen zur Aufgabenschwierigkeit nicht statistisch nachgewiesen werden kann, was als Limitation der Arbeit gesehen werden muss.

In unserem Experiment war eine Zunahme der Aufgabenschwierigkeit mit einer Zunahme der Anzahl der Antwortmöglichkeiten verbunden. Gemäß der Konflikt-Monitoring-Hypothese sollte dieses Moment zu einer Zunahme der Aktivität im anterioren cingulären Cortex (ACC) führen (Botvinick et al. 1999). Die Hinweise aus den vorliegenden Daten auf einen Zusammenhang zwischen steigender Aufgaben-Komplexität und ansteigenden TGA-Amplituden passen angesichts des Designs der Studie, das mit dem Hintergrund der Konflikt-Monitoring-Hypothese darauf ausgelegt war, über die zunehmende Schwierigkeit der Aufgabe ansteigende ACC-Aktivierungen hervorzurufen, bereits für sich alleine stehend gut zur Idee eines ACC-Generators der TGA. Mit Hilfe des Quellen-Lokalisations-Verfahrens für elektroenzephalographische Aktivität LORETA konnten wir einen Generator der TGA im Bereich des anterioren cingulären Cortex (ACC) auch direkt in einer tomographischen Analyse zeigen. Ein ACC-Generator der frühen evozierten Gammaband-Antwort auf auditorische Stimulation war bereits früher vorgeschlagen worden (Ahveninen et al. 2000),

bis jetzt aber hat keine Studie diese Hypothese direkt untersucht. In der vorliegenden Arbeit konnten wir erstmals einen Nachweis für einen ACC-Generator der TGA erbringen.

Um auch die Abhängigkeit der Stärke der Aktivierungen der einzelnen Generatoren der TGA von der Komplexität der Aufgabe zu testen, wurden Regions of Interest (ROIs) in diesen Regionen definiert. In der LORETA-ROI-Analyse für das TGA-Zeitfenster ging der Effekt der ansteigenden Amplituden der TGA nur auf die ansteigende Aktivierung der ROI im dorsalen ACC (dACC) zurück. In den ROIs im primären Hörcortex und im auditorischen Assoziationscortex und in einer Kontroll-Region im posterioren cingulären Cortex (PCC) zeigte sich dieser Effekt nicht.

Auch für das akustisch evozierte N100-Potential zeigte sich ein signifikanter Haupteffekt des Aufgabentypus auf die Amplitude. In Anbetracht der Rangreihe der Teilexperimente, die sich aus steigenden Reaktionszeiten, Fehlerzahlen und Bewertungen der Schwierigkeit der Aufgabe ergibt und die die steigende Aufgabenschwierigkeit dokumentiert, ist von einem Einfluss der Schwierigkeit der Aufgabe auf das N100-Potential auszugehen. Die LORETA-Quellen-Analyse erbrachte Generatoren des N100-Potentials im auditorischen Cortex und in der Mittellinie im Bereich des ACC. Es zeigte sich in der MANOVA-Analyse ein starker Haupteffekt der Aufgabentypen unterschiedlicher Komplexität auf die Aktivität in der ROI für den dorsalen ACC. Zusätzlich zeigte sich ein ähnlicher Haupteffekt im auditorischen Assoziationscortex (BA22). Im primären Hörcortex fand sich dagegen für das N1-Potential nur ein schwacher Haupteffekt. Nach Studienlage ist dieser Effekt für den primären auditorischen Cortex nicht überraschend: Nach Näätänen and Alho könnte eine naheliegende Erklärung dieses Phänomens ein auditorischer bottom-up-effekt sein (Naatanen and Alho 2004).

Interessanterweise war im früheren TGA-Zeitfenster (30-80 ms nach Stimulus-Präsentation) im Gegensatz zum späteren N1-Zeitfenster (70-140 ms) kein solcher Effekt für den primären akustischen Cortex nachweisbar. Ein Einfluss der Aufgabenschwierigkeit zeigte sich nur für die Aktivität im dorsalen ACC. Ein wichtiger Aspekt der Ergebnisse dieser Studie ist also die Tatsache, dass zu einem relativen frühen Zeitpunkt in der Verarbeitung akustischer Stimuli (30-80 ms poststimulus) nicht nur sensorische, sondern bereits auch höhere, frontale Hirnregionen aktiv sind und Abhängigkeit von kognitiven Anforderungen zeigen. Dieser Zeitbereich liegt deutlich früher als das Zeitfenster, in dem typischerweise das akustisch evozierte N1-Potential erscheint, das als Hauptantwort des Gehirns auf auditorische Stimulation gilt. Mit Blick auf das frühe Erscheinen der evozierten Gammaband-Antwort kann also die Aktivität im auditorischen Cortex während des N1-Zeitfensters nicht nur als frühe, basale Aktivierung in der Verarbeitung akustischer Stimuli, sondern auch als späte,

möglicherweise nach Ablauf einer Interaktion zwischen auditorischem Cortex und ACC auftretende Aktivität gesehen werden.

Ein funktionelles Zusammenspiel zwischen dACC und auditorischem Cortex wurde bereits früher bei der Erforschung von Prozessen der Sprache untersucht: so wird zum Beispiel eine Rolle des dACC beim Zugriff auf abgespeicherte semantische Informationen diskutiert. Der Einfluss des cingulären Cortex auf das Sprechen und die Sprache wird durch Untersuchungen am Menschen und am Tier belegt (Mega and Cummings 1997). In einer kürzlich veröffentlichten fMRT-Studie wird berichtet, dass ein großer Anteil der sprachsensitiven Regionen im auditorischen Cortex während Stille spontan aktiv ist. Diese Aktivität geht einher mit einem Anstieg von Aktivität im ACC. Es wird deshalb vorgeschlagen, dass die ACC-Aktivität die spontane endogene Aktivität im auditorischen Cortex moduliert (Hunter et al. 2006).

Die vorliegenden Daten können also auf folgende Art interpretiert werden: der beschriebene Effekt für die auditorische N1-Amplitude tritt "spät" auf, nämlich erst nach einer "frühen" Aktivierung des dorsalen ACC im TGA-Zeitfenster. Die Abhängigkeit der Aktivität im auditorischen Assoziationscortex von der Komplexität der Aufgabe zeigt sich demnach möglicherweise erst nach einer frühen Interaktion zwischen ACC und auditorischem Cortex über eine Rückkopplungsschleife. Eine Stärke der vorliegenden Studie ist deshalb die Möglichkeit, in hoher zeitlicher Auflösung verschiedene Phasen der Informationsverarbeitung (TGA, N1-Potential) zu unterscheiden und die möglicherweise in diesen Phasen aktiven Hirnregionen abzubilden, was mit bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Kernspintomographie nicht möglich wäre. Die Ergebnisse der Studie geben Hinweise darauf, dass eine frühe Synchronisation von auditorischem Cortex und frontalen Mittellinien-Strukturen wie dem ACC bereits stattfindet, bevor das N1-Potential generiert wird.

Bezüglich der *passiv* bei der Durchführung der Aufgabe empfundenen Anstrengung ergab sich ein interessanter Befund. So wurde nicht die Bedingung mit den höchsten Werten für Reaktionszeit, Fehler und Bewertung der Schwierigkeit (Teilexperiment 6) von den Probanden mit den höchsten Werten für die *passiv* empfundene Anstrengung bewertet, sondern eine andere Bedingung (Teilexperiment 5). Zusätzlich war das Teilexperiment 5 auch die Bedingung mit den höchsten Amplituden von TGA und N1-Potentialen. Da Teilexperiment 6 als schwierigste und Teilexperiment 5 als anstrengendste Bedingung bewertet wurden, scheint es möglich zu sein, dass die Stärke der Aktivierungen in bestimmten Hirnarealen, im Besonderen im ACC, während der Durchführung kognitiver Aufgaben stärker mit der bei der Durchführung der Aufgabe *passiv* empfundenen Anstrengung zusammenhängt als mit der objektiven Aufgabenschwierigkeit. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden aus einer kürzlich veröffentlichten Fallvorstellung: ein

Patient mit einer Läsion im ACC zeigte während der Durchführung einer Stroop-Aufgabe eine gut erhaltene Aufgaben-Performance, während die subjektive Wahrnehmung der bei der Durchführung der Aufgaben empfundenen mentalen Anstrengung bei dem Patienten abgestumpft war (Naccache et al. 2005).

In früheren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen aktiv aufgebrachter Mühe und ACC-Aktivität während eines auditorischen Wahlreaktions-Paradigmas vorgeschlagen (Mulert et al. 2003) und nachgewiesen (Mulert et al. 2005b), indem die Probanden dazu aufgefordert wurden, die Wahlreaktions-Aufgabe einmal entspannt durchzuführen und beim zweiten Mal aktiv mehr Mühe aufzubringen, die Aufgabe schnell und korrekt zu leisten. Im Gegensatz dazu sollte in dieser Studie die während der Durchführung der Aufgabe passiv empfundene Anstrengung moduliert werden, indem die Aufgabenschwierigkeit zwischen den Teilexperimenten variierte. In der Zusammenschau beider Studien könnten die Ergebnisse im Hinblick auf einen allgemeinen Zusammenhang zwischen bewusster mentaler Anstrengung (aktiv oder passiv) und ACC-Aktivität interpretiert werden.

Eine weitere Möglichkeit die Ergebnisse zur in der Abfolge der verschiedenen Teilexperimente dieser Studie zunehmenden ACC-Aktivität einzuordnen, sind die Konzepte aus dem Bereich des "conflict monitoring" (Botvinick et al. 1999; Botvinick et al. 2004) oder der "response selection" (Posner et al. 1988). Das Hauptziel dieser Arbeit war aber nicht, zwischen verschiedenen Konzepten zur ACC-Funktion zu unterscheiden, sondern eine robuste ACC-Aktivierung zu erreichen, um die Möglichkeit eines ACC-Generators der TGA zu prüfen.

Im Hinblick auf die Frage, ob die TGA eher eine bottom-up- oder eine top-down-Funktion einnimmt, geben die vorliegenden Ergebnisse Hinweise auf eine frühe Synchronisation von sensorischen und übergeordneten, supervidierenden Hirnarealen. Nach dem von Herrmann et al. vorgeschlagenen "match and utilization model" generieren Stimuli, die die Erwartungen des Probanden erfüllen (z.B. Zielreize), unter anderem deswegen größere elektrophysiologische Aktivierungen als Stimuli, auf die keine Aufmerksamkeit gerichtet ist, weil Top-down-Signale, die für die selektive Aufmerksamkeit auf ein bestimmtes Stimulus-Merkmal (z.B. Frequenz eines Tones) stehen, unterschwellige Oszillationen Merkmalspezifischer Neuronen-Verbände synchronisieren (Herrmann et al. 2004). Speziell die so genannte "frühe" Gammaband-Aktivität, die in den ersten 150 ms der Stimulus-Verarbeitung erscheint, steht nach Herrmann et al. für einen Abgleich im Arbeitsgedächtnis abgespeicherter relevanter Stimulus-Merkmale mit der aktuell zu verarbeitenden Information ("match"). Die transiente Gammaband-Antwort mit ihren Generatoren im auditorischen Cortex und im ACC könnte deshalb den Prozess eines frühen Top-down Einflusses auf die

Informationsverarbeitung in den sensorischen Arealen repräsentieren (Busch et al. 2005; Herrmann et al. 2004).

Obwohl die vorliegenden Befunde deutliche Hinweise auf elektrische Generatoren der transienten Gammaband-Antwort im ACC und im auditorischen Cortex, auf einen Zusammenhang zwischen der Aktivität dieser Quellen und der Aufgabenschwierigkeit und mentaler Anstrengung, und auf eine Interaktion zwischen dACC und auditorischem Assoziations-Cortex liefern, ist es wichtig, die Limitationen der vorliegenden Studie aufzuzeigen. Mit den in dieser Studie verwendeten Methoden kann kein direkter Beweis für ein funktionelles Zusammenspiel zwischen dACC und auditorischem Cortex geführt werden. Die simultane Messung von EEG und fMRT hat zwar in jüngst veröffentlichten Studien gezeigt, dass der LORETA-Ansatz ausreichend valide Ergebnisse liefern kann (Mulert et al. 2005a; Mulert et al. 2004a), aber die Genauigkeit der Lokalisation mit diesem Verfahren beträgt nicht mehr als 1 bis 2 cm. Um eine größere Lokalisations-Genauigkeit zu errreichen, kann die direkte Verknüpfung der Information aus EEG und fMRT auf der single-trial-Ebene mittels simultan aufgezeichneter Daten hilfreich sein.

Die bei der LORETA-Auswertung der Daten verwendeten Regions-of-interest waren relativ groß und ausschließlich nach anatomischen Kriterien definiert. Vermutlich könnte eine Definition nach funktionellen Kriterien, die eine Messung der Konnektivität zwischen den Regionen im cingulären und temporalen Cortex einschließt, zu mehr Präzision der möglichen Schlüsse führen, weil es nicht zu erwarten ist, dass die gesamte, anatomisch als dACC und die gesamte als Brodmann-Areal 22 definierten Regionen funktionell verknüpft sind. Zusätzlich wurden anatomische Verbindungen zwischen dACC und auditorischem Assoziationscortex nicht direkt nachgewiesen. Die Annahme solcher Verbindungen beruhte auf Erkenntnissen aus der Literatur zu anatomischen Studien an Affen. Der direkte Nachweis anatomischer Beziehungen zwischen dACC und auditorischen Arealen und die genauere Definition der Regions-of-interest könnten mit Hilfe des Diffusion Tensor Imaging (DTI) gelingen.

Die Frequenz-Analyse mittels Wavelet-Transformation bietet im Vergleich zu anderen Methoden der Darstellung der verschiedenen Frequenz-Anteile des elktroenzephalographischen Signals, wie zum Beispiel der Fast Fourier Transformation (FFT), verschiedene Vorteile. Der größte Vorteil ist die Möglichkeit, die Aktivität eines bestimmten Frequenz-Bereichs kontinuierlich in hoher zeitlicher Auflösung abzubilden. Aus diesem Grund erlaubt auch erst die kontinuierliche Wavelet-Transformation die Einteilung oszillatorischer Aktivität in Kategorien wie "evozierte Aktivität" und "induzierte Aktivität". Aus Gründen der Transparenz und einer methodisch korrekten Vorgehensweise schien aber die weiterführende Analyse der mit Hilfe der Wavelet-Transformation aus dem ursprünglichen EEG-Signal errechneten Gammaband-Aktivität in der LORETA nicht möglich. Deshalb

wurden zur Lokalisation der Quellen der Gammaband-Aktivität mittels LORETA Daten verwendet, die mit einem 45Hz-Tiefpass-Filter und einem 35Hz-Hochpass-Filter behandelt worden waren.

Die vorliegenden Daten erbrachten keine Hinweise auf einen Anstieg induzierter Gammaband-Aktivität im Verlauf der Verarbeitung der auditorischen Stimuli. Ähnliche Befunde erbrachten vor kurzem Arbeiten von Debener et al. und Senkowski et al., in denen ebenfalls kein Anstieg der induzierten Gammaband-Aktivität im Rahmen der Stimulusverarbeitung bei der Durchführung einfacher kognitiver Aufgabe nachgewiesen werden konnte (Debener et al. 2003; Senkowski and Herrmann 2002).

Zusammenfassend ergeben die Ergebnisse der vorliegenden Studie deutliche Hinweise auf Generatoren der TGA im auditorischen Cortex und im anterioren cingulären Cortex und eine funktionelle Interaktion zwischen beiden Regionen. Weitere Studien, die verschiedene Untersuchungs-Methoden wie EEG, fMRT und DTI zusammenführen, sind nötig, um die Mechanismen der funktionellen Konnektivität in der auditorischen Informationsverarbeitung besser verstehen zu können.

5 Zusammenfassung

Eine der spannendsten Fragen der Neurowissenschaften in den letzten Jahren ist die Suche nach den Mechanismen der zeitlich hochsynchronen Kommunikation typischerweise räumlich voneinander getrennter Regionen des Gehirns, wie sie Vorgängen wie dem sogenannten "binding" oder der Top-down-Kontrolle höherer Hirnregionen auf sensorische Areale zugrunde liegt. Es gibt immer mehr Hinweise darauf, dass die zeitliche Synchronisation der Depolarisationen der beteiligten Neurone eine wichtige Rolle bei der vorübergehenden Assoziation neuronaler Ensembles spielen könnte. Die präzise Synchronisation neuronaler Feuerraten im Millisekunden-Bereich wurde mit schnellen Oszillationen im so genannten Gammaband (hochfrequente elektroenzephalographische Aktivität im Bereich oberhalb von 30 Hz) in Zusammenhang gebracht (Engel and Singer 2001). In verschiedenen Studien fanden sich Befunde, die eine gesteigerte Gammaband-Aktivität bei kognitiven Prozessen wie der selektiven Aufmerksamkeit zeigen konnten.

In der vorliegenden Arbeit sollten Generatoren einer früh im Rahmen der auditorischen Informationsverarbeitung auftretenden Gammaband-Aktivität (transiente Gammaband-Antwort, TGA) untersucht werden. Das Design der Studie war darauf ausgelegt, mit Hilfe der zunehmenden Komplexität und Schwierigkeit auditorischer Wahlreaktions-Aufgaben bei steigender Anzahl der Antwortmöglichkeiten ansteigende Aktivierungen im anterioren Gyrus cinguli (ACC) hervorzurufen, und so die Hypothese von einem Generator der TGA im ACC zu bestätigen. In einem nächsten Schritt sollte die Gammaband-vermittelte Interaktion zwischen sensorischen Arealen im Hörcortex und höheren Hirnregionen im Frontallappen wie dem ACC während der auditorischen Informationsverarbeitung untersucht werden.

Es wurden 30 gesunde Probanden mit sechs verschiedenen auditorischen Wahlreaktions-Aufgaben unterschiedlicher Schwierigkeit untersucht. Die Aufgaben variierten in der Zahl der akustischen Stimuli (bis zu drei durch die Höhe unterschiedene Töne) und in der Zahl der konkurrierenden Antwortmöglichkeiten (bis zu drei). Während der Durchführung der Aufgaben wurden mittels 32-Kanal-EEG ereigniskorrelierte Potentiale aufgezeichnet. Mittels einer Frequenzband-Analyse mit einem Morlet-Wavelet wurde die evozierte Gammaband-Aktivität im Bereich von 40 Hz bestimmt. Zur Berechnung der Stromdichteverteilung im dreidimensionalen Raum wurde die Low Resolution Electromagnetic Tomography (LORETA) verwendet. Es wurden die mittleren Stromdichte-Werte für definierte Regions-of-interest (ROIs) errechnet.

Die LORETA-Stromdichte-Analyse zeigte Generatoren der Gamma-Aktivität im Bereich des akustischen Cortex links und rechts und in der Mittellinie im Bereich des ACC und des supplementär motorischen Cortex (SMA). Wir fanden Hinweise auf einen Zusammenhang

zwischen der Schwierigkeit der Aufgabe und der TGA und der N100-Amplitude des akustisch evozierten Potentials mit größeren Amplituden in den schwierigeren Teilexperimenten. In der LORETA-ROI-Analyse zeigte sich für das früher im Verlauf der auditorischen Informationsverarbeitung auftretende Zeitfenster, in dem die TGA ihr Maximum erreicht (50-70 ms poststimulus), ein eben solcher Effekt nur für ansteigende Aktivierungen im dorsalen ACC, während für das spätere Zeitfenster der N100-Amplitude (70-140 ms poststimulus) neben einem starken Effekt im dorsalen ACC zusätzlich ein ähnlicher Effekt im auditorischen Assoziationscortex (Brodmann Areal 22) zu finden war.

Mit Hilfe des Quellen-Lokalisations-Verfahrens LORETA konnten wir neben den bekannten Quellen der TGA im auditorischen Cortex einen Generator im Bereich des dorsalen ACC zeigen. Zusätzlich zu diesem direkten tomographischen Nachweis passt auch der Befund mit der Aufgaben-Komplexität ansteigender Amplituden der TGA gut zur Idee eines ACC-Generators dieser Gammaband-Oszillationen, weil das Design der Studie darauf ausgelegt war, mit Hilfe der zunehmenden Schwierigkeit der auditorischen Wahlreaktions-Aufgaben ansteigende ACC-Aktivierungen hervorzurufen. Die Tatsache, dass sich der Effekt der ansteigenden Amplituden der TGA nur auf die ansteigende Aktivierung der ROI im dorsalen ACC zurückführt, während im späteren N100-Zeitfenster auch die Stärke der Aktivität im Hörcortex von der Schwierigkeit der Aufgabe abhängt, könnte dafür sprechen, dass die Abhängigkeit der Aktivität im auditorischen Assoziationscortex von der Komplexität der Aufgabe möglicherweise erst nach einer frühen Interaktion zwischen ACC und auditorischem Cortex über eine Rückkopplungsschleife zustande kommt.

In der vorliegenden Arbeit konnten wir also Hinweise auf eine Gammaband-vermittelte Interaktion zwischen auditorischem Cortex und ACC sammeln und erstmals einen Nachweis für einen ACC-Generator der TGA erbringen.

6 Literaturverzeichnis

- Abeles, M. Role of the cortical neuron: integrator or coincidence detector? *Isr J Med Sci* (1982) 18(1):83-92.
- Adrian, E. D. Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *J. Physiol.* (1942) 100:459-473.
- Ahveninen, J., Kahkonen, S., Tiitinen, H., Pekkonen, E., Huttunen, J., Kaakkola, S., Ilmoniemi, R. J., and Jaaskelainen, I. P. Suppression of transient 40-Hz auditory response by haloperidol suggests modulation of human selective attention by dopamine D2 receptors. *Neurosci Lett* (2000) 292(1):29-32.
- Alonso, J. M., Usrey, W. M., and Reid, R. C. Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature* (1996) 383(6603):815-9.
- Azouz, R., and Gray, C. M. Dynamic spike threshold reveals a mechanism for synaptic coincidence detection in cortical neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2000) 97(14):8110-5.
- Baldeweg, T., Spence, S., Hirsch, S. R., and Gruzelier, J. Gamma-band electroencephalographic oscillations in a patient with somatic hallucinations. *Lancet* (1998) 352(9128):620-1.
- Basar, E., Schurmann, M., Basar-Eroglu, C., and Karakas, S. Alpha oscillations in brain functioning: an integrative theory. *Int J Psychophysiol* (1997) 26(1-3):5-29.
- Basar-Eroglu, C., Struber, D., Schurmann, M., Stadler, M., and Basar, E. Gamma-band responses in the brain: a short review of psychophysiological correlates and functional significance. *Int J Psychophysiol* (1996) 24(1-2):101-12.
- Benedict, R. H., Shucard, D. W., Santa Maria, M. P., Shucard, J. L., Abara, J. P., Coad, M. L., Wack, D., Sawusch, J., and Lockwood, A. Covert auditory attention generates activation in the rostral/dorsal anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* (2002) 14(4):637-45.
- Berger, H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch Psychiat Nervenkrankh* (1929) 87:527-570.
- Bertrand, O., Pantev C. Stimulus frequency dependence of the transient oscillatory auditory evoked response (40 Hz) studied by electric and magnetic recordings in human. *In:* Pantev, C., Elbert, T., Lütkenhöner, B., editors: Oscillatory Event-related Brain Dynamics New York: Plenum Press (1994).
- Bottger, D., Herrmann, C. S., and von Cramon, D. Y. Amplitude differences of evoked alpha and gamma oscillations in two different age groups. *Int J Psychophysiol* (2002) 45(3):245-51.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., and Cohen, J. D. Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* (1999) 402(6758):179-81.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., and Carter, C. S. Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends Cogn Sci* (2004) 8(12):539-46.
- Brechmann, A., and Scheich, H. Hemispheric shifts of sound representation in auditory cortex with conceptual listening. *Cereb Cortex* (2005) 15(5):578-87.
- Brosch, M., Budinger, E., and Scheich, H. Stimulus-related gamma oscillations in primate auditory cortex. *J Neurophysiol* (2002) 87(6):2715-25.
- Busch, N. A., Debener, S., Kranczioch, C., Engel, A. K., and Herrmann, C. S. Size matters: effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. *Clin Neurophysiol* (2004) 115(8):1810-20.
- Busch, N. A., Schadow, J., Frund, I., and Herrmann, C. S. Time-frequency analysis of target detection reveals an early interface between bottom-up and top-down processes in the gamma-band. *Neuroimage* (2005).
- Chatrian, G. E., Bickford, R. G., and Uihlein, A. Depth electrographic study of a fast rhythm evoked from the human calcarine region by steady illumination. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1960) 12:167-76.

- Clementz, B. A., Keil, A., and Kissler, J. Aberrant brain dynamics in schizophrenia: delayed buildup and prolonged decay of the visual steady-state response. *Brain Res Cogn Brain Res* (2004) 18(2):121-9.
- Cohen, D., Cuffin, B. N., Yunokuchi, K., Maniewski, R., Purcell, C., Cosgrove, G. R., Ives, J., Kennedy, J. G., and Schomer, D. L. MEG versus EEG localization test using implanted sources in the human brain. *Ann Neurol* (1990) 28(6):811-7.
- Crone, N. E., Boatman, D., Gordon, B., and Hao, L. Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. Brazier Award-winning article, 2001. *Clin Neurophysiol* (2001) 112(4):565-82.
- Curio, G., Mackert, B. M., Burghoff, M., Koetitz, R., Abraham-Fuchs, K., and Harer, W. Localization of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994) 91(6):483-7.
- Debener, S., Herrmann, C. S., Kranczioch, C., Gembris, D., and Engel, A. K. Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport* (2003) 14(5):683-6.
- Demiralp, T., and Basar, E. Theta rhythmicities following expected visual and auditory targets. *Int J Psychophysiol* (1992) 13(2):147-60.
- Demiralp, T., Basar-Eroglu, C., and Basar, E. Distributed gamma band responses in the brain studied in cortex, reticular formation, hippocampus and cerebellum. *Int J Neurosci* (1996) 84(1-4):1-13.
- Engel, A. K., Fries, P., and Singer, W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* (2001) 2(10):704-16.
- Engel, A. K., Konig, P., Kreiter, A. K., Schillen, T. B., and Singer, W. Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci* (1992) 15(6):218-26.
- Engel, A. K., and Singer, W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci* (2001) 5(1):16-25.
- Fell, J., Klaver, P., Elfadil, H., Schaller, C., Elger, C. E., and Fernandez, G. Rhinal-hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization? *Eur J Neurosci* (2003) 17(5):1082-8.
- Fisher, R. S., Webber, W. R., Lesser, R. P., Arroyo, S., and Uematsu, S. High-frequency EEG activity at the start of seizures. *J Clin Neurophysiol* (1992) 9(3):441-8.
- Freeman, W. Mass Action in the Nervous System. Academic Press, New York (1975).
- Fries, P., Neuenschwander, S., Engel, A. K., Goebel, R., and Singer, W. Rapid feature selective neuronal synchronization through correlated latency shifting. *Nat Neurosci* (2001a) 4(2):194-200.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., and Desimone, R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* (2001b) 291(5508):1560-3.
- Friston, K. Beyond phrenology: what can neuroimaging tell us about distributed circuitry? *Annu Rev Neurosci* (2002) 25:221-50.
- Galambos, R. A comparison of certain gamma band 40 Hz brain rythms in cat and man. *In:* Basar, E., Bullock, T.H., editors. Induced rythms in the brain. Boston: Birkhäuser (1992):201-16.
- Galambos, R., Makeig, S., and Talmachoff, P. J. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1981) 78(4):2643-7.
- Gallinat, J., Mulert, C., Bajbouj, M., Herrmann, W. M., Schunter, J., Senkowski, D., Moukhtieva, R., Kronfeldt, D., and Winterer, G. Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia. *Neuroimage* (2002) 17(1):110-27.
- Gallinat, J., Winterer, G., Herrmann, C. S., and Senkowski, D. Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. *Clin Neurophysiol* (2004) 115(8):1863-74.
- Giard, M. H., Perrin, F., Echallier, J. F., Thevenet, M., Froment, J. C., and Pernier, J. Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1994) 92(3):238-52.

- Gray, C. M., Konig, P., Engel, A. K., and Singer, W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* (1989) 338(6213):334-7.
- Grova, C., Daunizeau, J., Lina, J. M., Benar, C. G., Benali, H., and Gotman, J. Evaluation of EEG localization methods using realistic simulations of interictal spikes. *Neuroimage* (2006) 29(3):734-53.
- Gurtubay, I. G., Alegre, M., Labarga, A., Malanda, A., and Artieda, J. Gamma band responses to target and non-target auditory stimuli in humans. *Neurosci Lett* (2004) 367(1):6-9.
- Gutschalk, A., Mase, R., Roth, R., Ille, N., Rupp, A., Hahnel, S., Picton, T. W., and Scherg, M. Deconvolution of 40 Hz steady-state fields reveals two overlapping source activities of the human auditory cortex. *Clin Neurophysiol* (1999) 110(5):856-68.
- Haig, A. R., Gordon, E., De Pascalis, V., Meares, R. A., Bahramali, H., and Harris, A. Gamma activity in schizophrenia: evidence of impaired network binding? *Clin Neurophysiol* (2000) 111(8):1461-8.
- Hamalainen, M. S., and Ilmoniemi, R. J. Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med Biol Eng Comput* (1994) 32(1):35-42.
- Herdman, A. T., Lins, O., Van Roon, P., Stapells, D. R., Scherg, M., and Picton, T. W. Intracerebral sources of human auditory steady-state responses. *Brain Topogr* (2002) 15(2):69-86.
- Herrmann, C. S., and Demiralp, T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin Neurophysiol* (2005) 116(12):2719-33.
- Herrmann, C. S., Mecklinger, A., and Pfeifer, E. Gamma responses and ERPs in a visual classification task. *Clin Neurophysiol* (1999) 110(4):636-42.
- Herrmann, C. S., Munk, M. H., and Engel, A. K. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci* (2004) 8(8):347-55.
- Hillyard, S. A., and Anllo-Vento, L. Event-related brain potentials in the study of visual selective attention. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1998) 95(3):781-7.
- Hillyard, S. A., Hink, R. F., Schwent, V. L., and Picton, T. W. Electrical signs of selective attention in the human brain. *Science* (1973) 182(108):177-180.
- Hunter, M. D., Eickhoff, S. B., Miller, T. W., Farrow, T. F., Wilkinson, I. D., and Woodruff, P. W. Neural activity in speech-sensitive auditory cortex during silence. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2006) 103(1):189-94.
- John, E. R., and Prichep, L. S. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology* (2005) 102(2):447-71.
- Karakas, S., Bekci, B., and Erzengin, O. U. Early gamma response in human neuroelectric activity is correlated with neuropsychological test scores. *Neurosci Lett* (2003) 340(1):37-40.
- Keil, A., Gruber, T., and Müller, M. M. Functional correlates of macroscopic high-frequency brain activity in the human visual system. *Neurosci Biobehav Rev* (2001) 25(6):527-34
- Kissler, J., Müller, M. M., Fehr, T., Rockstroh, B., and Elbert, T. MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest. *Clin Neurophysiol* (2000) 111(11):2079-87.
- Konig, P., Engel, A. K., and Singer, W. Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends Neurosci* (1996) 19(4):130-7.
- Kwon, J. S., O'Donnell, B. F., Wallenstein, G. V., Greene, R. W., Hirayasu, Y., Nestor, P. G., Hasselmo, M. E., Potts, G. F., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* (1999) 56(11):1001-5.
- Lee, K. H., Williams, L. M., Haig, A., and Gordon, E. "Gamma (40 Hz) phase synchronicity" and symptom dimensions in schizophrenia. *Cognit Neuropsychiatry* (2003) 8(1):57-71
- Light, G. A., Hsu, J. L., Hsieh, M. H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N. R., and Braff, D. L. Gamma Band Oscillations Reveal Neural Network Cortical Coherence Dysfunction in Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry* (2006).

- Llinas, R., and Ribary, U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1993) 90(5):2078-81.
- Llinas, R. R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* (1988) 242(4886):1654-64.
- Llinas, R. R., Ribary, U. Rostrocaudal scan in human brain: a global characteristic of the 40 Hz response during sensory input. *In: Basar, E., Bullock, T.H., editors. Induced rythms in the brain. Boston: Birkhäuser* (1992):147-54.
- Madler, C., Keller, I., Schwender, D., and Poppel, E. Sensory information processing during general anaesthesia: effect of isoflurane on auditory evoked neuronal oscillations. *Br J Anaesth* (1991) 66(1):81-7.
- Makeig, S. A dramatic increase in the auditory middle latency response at very low rates. *In:* Brunia, C., Gaillard, A., Kok, A., editors: Psychophysiological Brain Research. Tilburg University Press (1990):56-60.
- Medvedev, A. V. Epileptiform spikes desynchronize and diminish fast (gamma) activity of the brain. An "anti-binding" mechanism? *Brain Res Bull* (2002) 58(1):115-28.
- Mega, M., and Cummings, J. The Cingulate and Cingulate Syndromes. *In: Trimble MR, Cummings JL (eds) Contemporary Behavioral Neurology: Blue Books of Practical Neurology. Butterworth-Heinemann, Boston* (1997):189-214.
- Michel, C. M., Murray, M. M., Lantz, G., Gonzalez, S., Spinelli, L., and Grave de Peralta, R. EEG source imaging. *Clin Neurophysiol* (2004) 115(10):2195-222.
- Mulert, C., Gallinat, J., Dorn, H., Herrmann, W. M., and Winterer, G. The relationship between reaction time, error rate and anterior cingulate cortex activity. *Int J Psychophysiol* (2003) 47(2):175-83.
- Mulert, C., Gallinat, J., Pascual-Marqui, R., Dorn, H., Frick, K., Schlattmann, P., Mientus, S., Herrmann, W. M., and Winterer, G. Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage* (2001) 13(4):589-600.
- Mulert, C., Jager, L., Propp, S., Karch, S., Stormann, S., Pogarell, O., Moller, H. J., Juckel, G., and Hegerl, U. Sound level dependence of the primary auditory cortex: Simultaneous measurement with 61-channel EEG and fMRI. *Neuroimage* (2005a) 28(1):49-58.
- Mulert, C., Jager, L., Schmitt, R., Bussfeld, P., Pogarell, O., Moller, H. J., Juckel, G., and Hegerl, U. Integration of fMRI and simultaneous EEG: towards a comprehensive understanding of localization and time-course of brain activity in target detection. *Neuroimage* (2004a) 22(1):83-94.
- Mulert, C., Juckel, G., Augustin, H., and Hegerl, U. Comparison between the analysis of the loudness dependency of the auditory N1/P2 component with LORETA and dipole source analysis in the prediction of treatment response to the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in major depression. *Clin Neurophysiol* (2002) 113(10):1566-72.
- Mulert, C., Menzinger, E., Leicht, G., Pogarell, O., and Hegerl, U. Evidence for a close relationship between conscious effort and anterior cingulate cortex activity. *Int J Psychophysiol* (2005b) 56(1):65-80.
- Mulert, C., Pogarell, O., Juckel, G., Rujescu, D., Giegling, I., Rupp, D., Mavrogiorgou, P., Bussfeld, P., Gallinat, J., Moller, H. J., and Hegerl, U. The neural basis of the P300 potential. Focus on the time-course of the underlying cortical generators. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* (2004b) 254(3):190-8.
- Müller, M. M., Teder, W., and Hillyard, S. A. Magnetoencephalographic recording of steady-state visual evoked cortical activity. *Brain Topogr* (1997) 9(3):163-8.
- Naatanen, P., and Alho, K. Mechanisms of Attention in Audition as Revealed by thre Event-Related Potentials of the Brain. In M. I. Posner, ed., *Cognitive Neuroscience of Attention*. The Guilford Press, 2004.
- Naatanen, R., Teder, W., Alho, K., and Lavikainen, J. Auditory attention and selective input modulation: a topographical ERP study. *Neuroreport* (1992) 3(6):493-496.
- Naccache, L., Dehaene, S., Cohen, L., Habert, M. O., Guichart-Gomez, E., Galanaud, D., and Willer, J. C. Effortless control: executive attention and conscious feeling of mental effort are dissociable. *Neuropsychologia* (2005) 43(9):1318-28.

- Ohl, F. W., Scheich, H., and Freeman, W. J. Change in pattern of ongoing cortical activity with auditory category learning. *Nature* (2001) 412(6848):733-6.
- Pandya, D. N., Van Hoesen, G. W., and Mesulam, M. M. Efferent connections of the cingulate gyrus in the rhesus monkey. *Exp Brain Res* (1981) 42(3-4):319-330.
- Pantev, C., Makeig, S., Hoke, M., Galambos, R., Hampson, S., and Gallen, C. Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1991) 88(20):8996-9000.
- Pascual-Marqui, R. D., Lehmann, D., Koenig, T., Kochi, K., Merlo, M. C., Hell, D., and Koukkou, M. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* (1999) 90(3):169-79.
- Pascual-Marqui, R. D., Michel, C. M., and Lehmann, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* (1994) 18(1):49-65.
- Picton, T. W., Vajsar, J., Rodriguez, R., and Campbell, K. B. Reliability estimates for steady-state evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1987) 68(2):119-31.
- Pizzagalli, D., Pascual-Marqui, R. D., Nitschke, J. B., Oakes, T. R., Larson, C. L., Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Koger, J. V., Benca, R. M., and Davidson, R. J. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain electrical tomography analysis. *Am J Psychiatry* (2001) 158(3):405-15.
- Pizzagalli, D. A., Oakes, T. R., and Davidson, R. J. Coupling of theta activity and glucose metabolism in the human rostral anterior cingulate cortex: an EEG/PET study of normal and depressed subjects. *Psychophysiology* (2003) 40(6):939-49.
- Posada, A., Hugues, E., Franck, N., Vianin, P., and Kilner, J. Augmentation of induced visual gamma activity by increased task complexity. *Eur J Neurosci* (2003) 18(8):2351-6.
- Posner, M. I., Petersen, S. E., Fox, P. T., and Raichle, M. E. Localization of cognitive operations in the human brain. *Science* (1988) 240(4859):1627-31.
- Ribary, U., Ioannides, A. A., Singh, K. D., Hasson, R., Bolton, J. P., Lado, F., Mogilner, A., and Llinas, R. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* (1991) 88(24):11037-41.
- Roelfsema, P. R., Engel, A. K., Konig, P., and Singer, W. Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* (1997) 385(6612):157-61.
- Rols, G., Tallon-Baudry, C., Girard, P., Bertrand, O., and Bullier, J. Cortical mapping of gamma oscillations in areas V1 and V4 of the macaque monkey. *Vis Neurosci* (2001) 18(4):527-40.
- Rosburg, T., Trautner, P., Dietl, T., Korzyukov, O. A., Boutros, N. N., Schaller, C., Elger, C. E., and Kurthen, M. Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain* (2005) 128(Pt 4):819-28.
- Ross, B., Picton, T. W., Herdman, A. T., and Pantev, C. The effect of attention on the auditory steady-state response. *Neurol Clin Neurophysiol* (2004) 2004:22.
- Roy, S. A., and Alloway, K. D. Coincidence detection or temporal integration? What the neurons in somatosensory cortex are doing. *J Neurosci* (2001) 21(7):2462-73.
- Senkowski, D., and Herrmann, C. S. Effects of task difficulty on evoked gamma activity and ERPs in a visual discrimination task. *Clin Neurophysiol* (2002) 113(11):1742-53.
- Silva, L. R., Amitai, Y., and Connors, B. W. Intrinsic oscillations of neocortex generated by layer 5 pyramidal neurons. *Science* (1991) 251(4992):432-5.
- Simos, P. G., Papanikolaou, E., Sakkalis, E., and Micheloyannis, S. Modulation of gammaband spectral power by cognitive task complexity. *Brain Topogr* (2002) 14(3):191-6.
- Spencer, K. M., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M. A., Salisbury, D. F., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* (2003) 23(19):7407-11.
- Spencer, K. M., Nestor, P. G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M. A., Klump, M. C., Frumin, M., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. Neural synchrony indexes disordered

- perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2004) 101(49):17288-93.
- Stam, C. J., van Cappellen van Walsum, A. M., Pijnenburg, Y. A., Berendse, H. W., de Munck, J. C., Scheltens, P., and van Dijk, B. W. Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol* (2002) 19(6):562-74.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinas, R. R., Lopes de Silva, F. H., and Mesulam, M. M. Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1990) 76(6):481-508.
- Struber, D., Basar-Eroglu, C., Hoff, E., and Stadler, M. Reversal-rate dependent differences in the EEG gamma-band during multistable visual perception. *Int J Psychophysiol* (2000) 38(3):243-52.
- Talairach, J., and Tournoux, P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme, Stuttgart. (1988).
- Tallon, C., Bertrand, O., Bouchet, P., and Pernier, J. Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans. *Eur J Neurosci* (1995) 7(6):1285-91.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Henaff, M. A., Isnard, J., and Fischer, C. Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cereb Cortex* (2005) 15(5):654-62.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Wienbruch, C., Ross, B., and Pantev, C. Combined EEG and MEG recordings of visual 40 Hz responses to illusory triangles in human. *Neuroreport* (1997) 8(5):1103-7.
- Tiitinen, H., May, P., and Naatanen, R. The transient 40-Hz response, mismatch negativity, and attentional processes in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* (1997) 21(5):751-71.
- Tiitinen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J., and Naatanen, R. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* (1993) 364(6432):59-60.
- Towle, V. L., Bolanos, J., Suarez, D., Tan, K., Grzeszczuk, R., Levin, D. N., Cakmur, R., Frank, S. A., and Spire, J. P. The spatial location of EEG electrodes: locating the best-fitting sphere relative to cortical anatomy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (1993) 86(1):1-6.
- Turken, A. U., and Swick, D. Response selection in the human anterior cingulate cortex. *Nat Neurosci* (1999) 2(10):920-924.
- Usrey, W. M., Alonso, J. M., and Reid, R. C. Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *J Neurosci* (2000) 20(14):5461-7.
- Van Hoesen, G., Morecraft, R. J., and Vogt, B. A. Connections of the Monkey Cingulate Cortex. In M. Gabriel, ed., *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus*. Birkhäuser, 1993.
- Varela, F., Lachaux, J. P., Rodriguez, E., and Martinerie, J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* (2001) 2(4):229-39.
- Vitacco, D., Brandeis, D., Pascual-Marqui, R., and Martin, E. Correspondence of event-related potential tomography and functional magnetic resonance imaging during language processing. *Hum Brain Mapp* (2002) 17(1):4-12.
- Vogt, B. A., and Pandya, D. N. Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* (1987) 262(2):271-89.
- von der Malsburg, C. The what and why of binding: the modeler's perspective. *Neuron* (1999) 24(1):95-104, 111-25.
- Waberski, T. D., Gobbele, R., Herrendorf, G., Steinhoff, B. J., Kolle, R., Fuchs, M., Paulus, W., and Buchner, H. Source reconstruction of mesial-temporal epileptiform activity: comparison of inverse techniques. *Epilepsia* (2000) 41(12):1574-83.
- Wada, Y., Takizawa, Y., and Yamaguchi, N. Abnormal photic driving responses in never-medicated schizophrenia patients. *Schizophr Bull* (1995) 21(1):111-5.
- Willoughby, J. O., Fitzgibbon, S. P., Pope, K. J., Mackenzie, L., Medvedev, A. V., Clark, C. R., Davey, M. P., and Wilcox, R. A. Persistent abnormality detected in the non-ictal

- electroencephalogram in primary generalised epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2003) 74(1):51-5.
- Worrell, G. A., Lagerlund, T. D., Sharbrough, F. W., Brinkmann, B. H., Busacker, N. E., Cicora, K. M., and O'Brien, T. J. Localization of the epileptic focus by low-resolution electromagnetic tomography in patients with a lesion demonstrated by MRI. *Brain Topogr* (2000) 12(4):273-82.
- Worrell, G. A., Parish, L., Cranstoun, S. D., Jonas, R., Baltuch, G., and Litt, B. High-frequency oscillations and seizure generation in neocortical epilepsy. *Brain* (2004) 127(Pt 7):1496-506.
- Yordanova, J., Banaschewski, T., Kolev, V., Woerner, W., and Rothenberger, A. Abnormal early stages of task stimulus processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder--evidence from event-related gamma oscillations. *Clin Neurophysiol* (2001) 112(6):1096-108.
- Yordanova, J., Kolev, V., and Demiralp, T. The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. *Neuroreport* (1997) 8(18):3999-4004.

7 Anhang

Tab. 2-3: LORETA-Voxel der ROI "ACC kognitiv"

Nummer des LORETA-Voxels	X	у	z	Brodmann Areal	LORETA- Lokalisation
1327	-3	31	15	Brodmann Areal 24	ACC
1328	4	31	15	Brodmann Areal 24	ACC
1334	-10	38	15	Brodmann Areal 32	ACC
1335	-3	38	15	Brodmann Areal 32	ACC
1336	4	38	15	Brodmann Areal 32	ACC
1337	11	38	15	Brodmann Areal 32	ACC
1481	-3	17	22	Brodmann Areal 33	ACC
1482	4	17	22	Brodmann Areal 33	ACC
1488	-3	24	22	Brodmann Areal 24	ACC
1489	4	24	22	Brodmann Areal 24	ACC
1493	-10	31	22	Brodmann Areal 32	ACC
1494	-3	31	22	Brodmann Areal 24	ACC
1495	4	31	22	Brodmann Areal 24	ACC
1496	11	31	22	Brodmann Areal 32	ACC
1501	-3	38	22	Brodmann Areal 32	ACC
1502	4	38	22	Brodmann Areal 32	ACC
1615	-3	-11	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1616	4	-11	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1621	-3	-4	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1622	4	-4	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1627	-3	3	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1628	4	3	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1635	-3	10	29	Brodmann Areal 33	ACC
1636	4	10	29	Brodmann Areal 33	ACC
1644	-10	17	29	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1645	-3	17	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1646	4	17	29	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1652	-10	24	29	Brodmann Areal 32	ACC
1653	-3	24	29	Brodmann Areal 24	ACC
1654	4	24	29	Brodmann Areal 24	ACC
1655	11	24	29	Brodmann Areal 32	ACC
1658	-10	31	29	Brodmann Areal 32	ACC
1659	-3	31	29	Brodmann Areal 32	ACC
1660	4	31	29	Brodmann Areal 32	ACC
1661	11	31	29	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1668	-3	38	29	Brodmann Areal 32	ACC
1669	4	38	29	Brodmann Areal 32	ACC
1777	-3	-18	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1778	4	-18	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli

1783	-3	-11	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1784	4	-11	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1789	-3	-4	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1790	4	-4	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1796	-3	3	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1797	4	3	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1804	-10	10	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1805	-3	10	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1806	4	10	36	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1807	11	10	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1812	-10	17	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1813	-3	17	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1814	4	17	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1815	11	17	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1819	-3	24	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1820	4	24	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1821	11	24	36	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1959	-10	-18	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1960	-3	-18	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1961	4	-18	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1962	11	-18	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1967	-10	-11	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1968	-3	-11	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1969	4	-11	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1970	11	-11	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1974	-10	-4	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1975	-3	-4	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1976	4	-4	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1977	11	-4	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1981	-10	3	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1982	-3	3	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1983	4	3	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1984	11	3	43	Brodmann Areal 24	G. cinguli
1990	-3	10	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1991	4	10	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1992	11	10	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1998	-3	17	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
1999	4	17	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
2006	-3	24	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
2007	4	24	43	Brodmann Areal 32	G. cinguli
2122	-10	-11	50	Brodmann Areal 24	G. cinguli
2131	-3	-4	50	Brodmann Areal 24	G. cinguli
2132	4	-4	50	Brodmann Areal 24	G. cinguli
2133	11	-4	50	Brodmann Areal 24	G. cinguli
	-3	3	50	Brodmann Areal 24	G. cinguli
2140					

Tab. 2-4: LORETA-Voxel der ROI "BA41"

Nummer des LORETA-Voxels	x	У	z	Brodmann Areal	LORETA- Lokalisation
1070	46	-39	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1076	-52	-32	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1077	-45	-32	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1082	-52	-25	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1083	-45	-25	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1086	46	-25	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1090	-59	-18	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1097	60	-18	8	Brodmann area 41	G. temporalis sup.
1081	-59	-25	8	Brodmann area 41	G. temporalis trans.
1281	-38	-25	15	Brodmann area 41	G. temporalis trans.

Tab. 2-5: LORETA-Voxel der ROI "BA22"

Nummer des LORETA-Voxels	X	У	z	Brodmann Areal	LORETA- Lokalisation
706	46	-25	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
712	-52	-18	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
718	-52	-11	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
719	-45	-11	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
724	46	-11	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
725	53	-11	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
733	46	-4	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
734	53	-4	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
743	60	3	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
744	-52	10	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
749	46	10	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
750	53	10	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
751	60	10	-6	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
864	-66	-46	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
865	-59	-46	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
870	60	-46	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
871	67	-46	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
872	-66	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
873	-59	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
874	-52	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
881	46	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
882	53	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
883	60	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
884	67	-39	1	Brodmann area 22	G. temporalis med.
892	-66	-25	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
893	-59	-25	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
895	53	-25	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
896	60	-25	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
897	67	-25	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
898	-66	-18	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
903	46	-18	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
904	67	-18	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
905	-59	-11	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
906	-52	-11	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
910	46	-11	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
912	-59	-4	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
913	-52	-4	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
917	53	-4	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
918	60	-4	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
919	-59	3	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
920	-52	3	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.

925	53	3	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
926	60	3	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
927	-52	10	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
932	53	10	1	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1050	-59	-53	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1059	60	-53	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1060	-66	-46	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1065	60	-46	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1066	67	-46	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1067	-66	-39	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1068	-59	-39	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1069	-52	-39	8	Brodmann area 22	G. temporalis med.
1071	53	-39	8	Brodmann area 22	G. temporalis med.
1072	60	-39	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1073	67	-39	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1074	-66	-32	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1079	67	-32	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1091	-52	-18	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1096	53	-18	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1099	-59	-10	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1100	-52	-11	8	Brodmann area 22	
1105		-11	8		G. temporalis sup.
	53			Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1106	60	-11	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1107	-59	-4	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1114	60	-4	8	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1230	-59	-60	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1231	-52	-60	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1232	-45	-60	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1239	46	-60	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1240	53	-60	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1241	60	-60	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1242	-59	-53	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1251	60	-53	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1252	-66	-46	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1253	-59	-46	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1254	-52	-46	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1258	53	-46	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1259	60	-46	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1260	67	-46	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1261	-66	-39	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1262	-59	-39	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1265	60	-39	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1266	67	-39	15	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1434	-66	-39	22	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1435	-59	-39	22	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1441	60	-39	22	Brodmann area 22	G. temporalis sup.
1442	67	-39	22	Brodmann area 22	G. temporalis sup.

Tab. 2-6: LORETA-Voxel der ROI "PCC"

Nummer des LORETA-Voxels	Х	У	Z	Brodmann Areal	LORETA- Lokalisation
1025	-24	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1026	-17	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1027	-10	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1028	-3	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1029	4	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1030	11	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1031	18	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1032	25	-67	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1038	-24	-60	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1039	-17	-60	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1041	-3	-60	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1042	4	-60	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1044	18	-60	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1045	25	-60	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1052	-10	-53	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1053	4	-53	8	Brodmann Areal 29	G. cinguli posterior
1054	11	-53	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1055	18	-53	8	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1063	4	-46	8	Brodmann Areal 29	G. cinguli posterior
1222	-17	-67	15	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1223	-10	-67	15	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1224	-3	-67	15	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1225	4	-67	15	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1226	 11	-67	15	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1227	18	-67	15	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1233	-17	-60	15	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1234	-10	-60	15	Brodmann Areal 23	G. cinguli posterior
1235	-3	-60	15	Brodmann Areal 23	G. cinguli posterior
1236	4	-60	15	Brodmann Areal 23	G. cinguli posterior
1237	 11	-60	15	Brodmann Areal 23	G. cinguli posterior
1238	18	-60	15	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1245	-3	-53	15	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1246	4	-53	15	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1247	11	-53	15	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1248	18	-53	15	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1255	-3	-35 -46	15	Brodmann Areal 29	G. cinguli posterior
1256	4	-46 -46	15	Brodmann Areal 29	G. cinguli posterior
1410	-3	-46	22	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1410	-3 4	-60	22	Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1411	11		22		· .
		-60 53		Brodmann Areal 31	G. cinguli posterior
1420	-3 4	-53 -53	22	Brodmann Areal 23 Brodmann Areal 23	G. cinguli posterior G. cinguli posterior

1428	-3	-46	22	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1429	4	-46	22	Brodmann Areal 30	G. cinguli posterior
1438	-3	-39	22	Brodmann Areal 29	G. cinguli posterior
1439	4	-39	22	Brodmann Areal 29	G. cinguli posterior

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Möller für die Möglichkeit, meine Promotion und die damit verbundenen Untersuchungen an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München durchzuführen. Herrn Prof. Dr. Hegerl danke ich für die Überlassung des Themas, die stets motivierende und unterstützende Begleitung des Projekts und die Durchsicht und Korrektur der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Christoph Mulert, der in vielen Gesprächen meine Begeisterung für die spannende Forschung am menschlichen Gehirn wecken konnte, mich in die Methoden und Fragestellungen der Elektrophysiologie eingewiesen hat und mich in den letzten Jahren in vieler Hinsicht unterstützt und gefördert hat.

Auch bei meinen beiden Kollegen aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung, Susanne Karch und Oliver Pogarell, möchte ich mich für viele fachliche Ratschläge, unser angenehmes Arbeitsklima und die persönliche Unterstützung herzlich bedanken. Außerdem danke ich den vielen "Doktoranden-Kollegen" aus unserer Abteilung für unser motivierendes Gruppengefühl.

Mein herzlicher Dank geht an die technischen Assistentinnen der Abteilung für Klinische Neurophysiologie, namentlich an Frau Beimler, Frau Dornheim, Frau Fischer, Frau Hantschk, Frau Huber, Frau Kraft und Frau Obermüller, die mich in die Geheimnisse der EEG-Ableitung eingeführt haben. Außerdem danke ich Jörg Kunz für seine Motivationsarbeit und die Unterstützung bei allen Fragen technischer Natur. Herrn Prof. Dr. Engel und Roland Mergl danke ich für die Unterstützung in Fragen der Statistik, Sabine Hohlfeld für die Durchsicht des Manuskripts.

Bei allen Probanden, die sich im Rahmen dieser EEG-Studie eine Haube aufgesetzt haben und eine Stunde lang Pieps-Töne angehört haben, bedanke ich mich ebenfalls.

Den größten Dank verdienen Julia, meine Eltern, meine Brüder und meine Freunde, die mich stets unterstützt und geduldig ertragen haben.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Leicht

Vorname: Gregor Maximilian

Geburtsdatum: 09.10.1977
Geburtsort: München
Familienstand: ledig

<u>Ausbildung</u>

Hochschulbildung

Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2001–2002 Studium der Philosophie an der Hochschule für Philosophie in

München

2001 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2000 Ärztliche Vorprüfung

1998–2005 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-

Universität München

Schulbildung

1988–1997 Gymnasium Donauwörth

Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

1984–1988 Grundschule Bissingen

Berufliche Tätigkeiten

Aktuelle Tätigkeit

seit Dezember 2005 Assistent der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der

Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. H.J. Möller) und wissenschaftliche Arbeit in der Abteilung für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der

Klinik

Studienbegleitende Tätigkeiten

1999–2005 Redaktionelle Mitarbeit beim Medizinbuch-Verlag Elsevier

Urban & Fischer Verlag

2001–2005 Studentische Hilfskraft in der Abteilung für Klinische

Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-

Universität München

Zivildienst

1997–1998 Ambulanter Pflegedienst der AWO Wertingen