

Auswahlmechanismen im Sehsystem der Katze

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften
am Fachbereich 1 (Physik / Elektrotechnik)
der Universität Bremen

vorgelegt von

Jan-Hinrich Schröder

aus

Wilster

Frankfurt am Main und Bremen, Juli 2001

Tag der mündlichen Prüfung: 18.9.2001

Gutachter: Prof. Dr. Klaus Pawelzik

Prof. Dr. Wolf Singer

Prüfer: Prof. Dr. Horst Diehl

Prof. Dr. Andreas Kreiter

Beisitzer: Dr. Udo Ernst

Jens Otterpohl

Inhaltsverzeichnis

KAPITEL 1 EINLEITUNG.....	1
KAPITEL 2 NEUROBIOLOGISCHER HINTERGRUND.....	5
2.1 Das Neuron	5
2.2 Das Sehsystem der Katze	7
2.3 Auswahlmechanismen	12
2.4 Bindungsproblem und neuronale Synchronisation	15
KAPITEL 3 METHODEN.....	19
3.1 Präparation für Versuche unter Narkose	19
3.2 Elektrodenimplantation für Ableitungen im wachen Zustand	21
3.3 Analoge Signalverarbeitung und Datenaufnahme	22
3.4 Histologische Rekonstruktion der Ableitstellen	23
3.5 Signalanalyse	23
3.6 Statistische Verfahren	28
3.6.1 Die Normalverteilung	29
3.6.2 Vergleich von Stichprobenmittelwerten für abhängige Stichproben ...	30
3.6.3 Die Binomialverteilung	31
3.6.4 Präsentation von Populationsdaten	32
KAPITEL 4 INTEGRATION KORTIKALER EINGANGSSIGNALE IM COLLICULUS SUPERIOR	35
4.1 Einleitung	35
4.2 Methoden	37
4.2.1 Visuelle und elektrische Reizung	38
4.2.2 Pharmakologische Inaktivierung	39
4.2.3 Auswertung	40
4.3 Ergebnisse	43
4.3.1 Einfluß des visuellen Reizes auf die Effizienz der Mikrostimulation ..	43
4.3.2 Bedeutung der Position des visuellen Reizes für die Effizienz der Mikrostimulation	45
4.3.3 Stärke und räumliche Schärfe der Positionseffekte	47
4.3.4 Inaktivierung der kortikalen Mikrostimulationsorte	53
4.3.5 Verstärkung von Mikrostimulationsantworten mit kurzer Latenz	55
4.3.6 Beeinflussung der LFP-Mikrostimulationsantworten durch einen Lichtreiz	56
4.3.7 Beeinflussung der kollikulären Antworten auf Mikrostimulation in Area PMLS durch einen Lichtreiz	58
4.3.8 Abhängigkeit der Mikrostimulationseffizienz von der Bewegungsrichtung eines Lichtreizes	61
4.4 Diskussion	62
4.4.1 Ein Erklärungsansatz: Kompartimentalisierte dendritische Signalverarbeitung	63
4.4.2 Frühere Arbeiten zur dendritischen Signalverarbeitung	65
4.4.3 Frühere Arbeiten zur Integration im CS	66
4.4.4 Funktionelle Aspekte	67

KAPITEL 5 KOINZIDENZDETEKTION IM KORTIKOTEKTALEN SYSTEM.....	69
5.1 Einleitung	69
5.2 Methoden	69
5.3 Ergebnisse	70
5.4 Diskussion	72
KAPITEL 6 BINOKULÄRER WETTSTREIT: SYNCHRONISIERTE AKTIVITÄT ALS.....	
KORRELAT DER WAHRNEHMUNG	75
6.1 Einleitung	75
6.2 Methoden	79
6.2.1 Schielinduktion	79
6.2.2 Sehschärfenmessung	79
6.2.3 Psychophysische Untersuchung	81
6.2.4 Elektrophysiologische Ableitungen	83
6.2.5 Auswertung der psychophysischen Daten	87
6.2.6 Auswertung der neuronalen Daten	88
6.3 Ergebnisse	90
6.3.1 Schielinduktion und Sehschärfe	90
6.3.2 Psychophysische Untersuchung	91
6.3.3 Synchronisation bei monokulärer Stimulation	95
6.3.4 Neuronale Signalkorrelationen bei gleichem Kontrast	99
6.3.5 Neuronale Signalkorrelationen: Dominanzumkehr über den relativen Stimuluskontrast	101
6.3.6 Neuronale Signalkorrelationen: Dominanzumkehr durch versetzte Einblendung	104
6.4 Diskussion	108
6.4.1 Bewertung der psychophysischen Ergebnisse	108
6.4.2 Zusammenfassung der neurophysiologischen Ergebnisse	110
6.4.3 Frühere Arbeiten an anästhesierten Katzen	112
6.4.4 Frühere Arbeiten an wachen trainierten Affen	113
6.4.5 Frühere Arbeiten am Menschen	115
6.4.6 Kritik am Versuchskonzept	116
6.4.7 Bewertung der neurophysiologischen Ergebnisse	120
KAPITEL 7 OKULÄRE DOMINANZ IN EXTRASTRIÄREN AREALEN ALS KORRELAT DER.....	
SCHIELAMBLYOPIE.....	123
7.1 Einführung	123
7.2 Methoden	125
7.3 Ergebnisse	126
7.3.1 Ausprägung der Amblyopie	126
7.3.2 Okuläre Dominanz	128
7.3.3 Kontrollen	133
7.4 Diskussion	135
7.4.1 Okuläre Dominanz in amblyopen Katzen	135
7.4.2 Ein Beispiel für Koinzidenzdetektion als Auswahlmechanismus ?	137
7.4.3 Die Rolle der kortikalen Verarbeitungspfade in der Amblyopie	138
KAPITEL 8 AUSWAHLMECHANISMEN IM VISUELLEN SYSTEM	143
8.1 Zusammenfassung und Diskussion	143
8.2 Ausblick	148
KAPITEL 9 LITERATUR.....	151
Abkürzungen	163

Abstract: Response selection in the cat visual system

The research projects reported in this thesis aimed at the demonstration and description of important mechanisms of response selection operating in the visual system of the cat.

The first project focused on selection mechanisms on the cellular level. In the anesthetized preparation, we studied the interaction of visually and electrically evoked cortical inputs to the superior colliculus. Cortical cell groups were stimulated electrically during presentation of a light stimulus to the eyes of the cat. Collicular cells responded to this combined stimulation with amplitudes depending on the match of their visual input to the receptive field characteristics of the cortical cells stimulated electrically. As supported by some control measurements and discussed in this thesis, it seems that compartmentalized dendritic input processing within single collicular cells causes this selective facilitation of matching inputs with respect to others.

The second project addressed the question if neurons must be characterized as integrators or can act as coincidence detectors as well. By electrically stimulating two cortical sites with variable time delays and measuring collicular response amplitudes, we examined the dependence of response amplitudes on the timing of cortical microstimulation. First results indicate that collicular cells can indeed detect the timing of their inputs with a precision of a few milliseconds.

The two following chapters of this work are dedicated to the role of neural firing rates and temporal coding in perception. The hypothesis of the temporal structure of neural activity as a carrier of information in the brain is already supported by the results of the first two projects because precise dendritic processing and coincidence detection are prerequisites of such a coding mechanism. If temporal structure really is crucial for neural processing, perception should be impaired if this structure is disturbed. The third project tested this prediction for a particularly prominent form of temporally coordinated activity: neural synchronization. To this end, microelectrodes were chronically implanted in the primary visual cortex of cats. During recording sessions, these cats were exposed to incongruently moving grating stimuli presented simultaneously but separately to the two eyes. Such a stimulation leads to the phenomenon of binocular rivalry: Only one of the two stimuli is perceived at a time. In this study, perception was determined by the analysis of smooth pursuit eye movements. The analysis of the neural data showed that during binocular rivalry the strength of neural synchronization correlated well with perception. This held for stationary rivalry as well as for dynamic rivalry introduced by time-delayed presentation of the two rivaling images.

In strabismic cats displaying a different perceptual performance of the two eyes it has been shown that synchronization is reduced among cells in primary visual cortex that represent the weak, so-called amblyopic eye. In the last project of this work we found that in higher-level visual areas of such cats cells representing the amblyopic eye fired much less than those connected to the normal eye. The results confirm the expectation that reduced synchrony on one level of neural processing should be followed by reduced firing rate on the next level. This would imply that neurons are able to detect temporal structure with a precision greater or equal to that of the measured synchrony, like demonstrated in the second project described in this thesis.

1. Einleitung

Unsere Wahrnehmung vermittelt uns ein zusammenhängendes und stimmiges Bild der Außenwelt. Im Gegensatz dazu beginnt die Bildverarbeitung im Sehsystem zunächst mit der Zerlegung des Bildes in elementare Merkmale. Zellen in verschiedenen Arealen scheinen darauf spezialisiert, verschiedene Merkmale des visuellen Reizes zu repräsentieren, während sie jeweils andere ignorieren. Beispielsweise sind Neurone im primären visuellen Kortex darauf spezialisiert, die Orientierung von Kanten in kleinen Bereichen des Gesichtsfeldes zu kodieren (z. B. Hubel und Wiesel 1977), während solche im mediotemporalen Kortex spezifisch auf Lichtreize antworten, die sich in eine bestimmte Richtung bewegen (z. B. Blakemore und Zumbroich 1987). Zellen im inferotemporalen Kortex reagieren schließlich auf die Präsentation komplexer Muster und vernachlässigen dabei deren genaue Position und Größe (Lueschow et al. 1994, Ito et al. 1995).

Dieser Analyse folgt die Konstruktion des Bildes, das wir schließlich wahrnehmen. Dabei werden manche Merkmale besonders betont und andere vernachlässigt, so daß das entstehende Erregungsmuster nicht notwendigerweise physikalische Größen wie Lichtintensität oder Lichtwellenlänge widerspiegelt. Der Auswahl dieser hervorgehobenen Merkmale sollten Veränderungen neuronaler Parameter entsprechen.

Die Aktivität einzelner Zellen, also die Folge der von ihnen abgegebenen Aktionspotentiale, wird oft vereinfachend durch die Häufigkeit dieser Potentiale, die sogenannte Feuerrate beschrieben. Wie in Untersuchungen zur räumlichen Aufmerksamkeit gezeigt worden ist, kann die Feuerrate die Auswahl bestimmter Merkmale (hier die Reizposition) für eine bevorzugte Weiterverarbeitung widerspiegeln. Zellen, deren rezeptive Felder sich im Fokus der Aufmerksamkeit befinden, antworten nämlich mit einer erhöhten Feuerrate auf Lichtreize (z. B. Desimone und Duncan 1985). Ein Beispiel für einen präattentiven, unbewußt ablaufenden Auswahlprozeß ist der binokuläre Wettstreit: Hier werden den beiden Augen zwei unterschiedliche Reize dargeboten, von denen Versuchspersonen aber nur einen wahrnehmen. Im inferotemporalen Kortex von Affen korreliert dies mit einer erhöhten Feuerrate von Zellen, die den wahrgenommenen Reiz kodieren (Sheinberg und Logothetis 1997). Weitere Beispiele für die Feuerrate als Korrelat von Auswahlprozessen sind in den Kapiteln 4 und 7 dieser Arbeit beschrieben.

2 Einleitung

Neben der Feuerrate hat in den letzten Jahren die Zeitstruktur der neuronalen Aktivität wachsende Beachtung gefunden. Dies gilt besonders für die Synchronisation der Aktivität verschiedener Zellen. Wie die Feuerrate wird sie durch den Grad der räumlichen Aufmerksamkeit moduliert (Fries et al. 2000). Auch beim binokulären Wettstreit gibt es einen Zusammenhang zwischen der Auswahl eines der beiden Stimuli für die Wahrnehmung und der Synchronisation der Aktivität von Zellen, die auf den wahrgenommenen Reiz antworten (Fries et al. 1997). Dieses Beispiel wird in Kapitel 6 aufgegriffen und dabei das von Fries verwandte Paradigma erweitert. Wie von Roelfsema und Mitautoren (1996) ausführlich dargelegt, erscheint es plausibel, daß das Zusammenwirken von Feuerraten und Synchronisation über die Wahrnehmung hinaus auch bei Auswahl und Organisation zielgerichteter Handlungen von großer Bedeutung ist.

Mechanismen, die zur Auswahl in neuronalen Systemen dienen können, sind das Thema dieser Arbeit. Solche Mechanismen sind von der molekularen bis zur Wahrnehmungs- und Verhaltensebene auf allen Größenskalen dieser Systeme denkbar. In dieser Arbeit habe ich zwei Beschreibungsebenen herausgegriffen: Die erste war die zelluläre, auf der die Signalverarbeitung durch die einzelne Zelle untersucht wird, also eine Beziehung zwischen Eingangs- und Ausgangssignalen hergestellt wird. Die andere ist die systemische, auf der Beziehungen zwischen sensorischen Reizen, neuronalen Antworten und der Wahrnehmung betrachtet werden. Für beides werden in dieser Arbeit Beispiele vorgestellt, näher untersucht und miteinander in Beziehung gesetzt. Als Modellsystem wurde das Sehsystem der Katze gewählt. Allerdings spielen diese Mechanismen sehr wahrscheinlich auch in anderen Hirnstrukturen und bei anderen Säugetieren (einschließlich der Primaten) eine wichtige Rolle.

Zum besseren Verständnis werden die neurobiologischen Grundlagen dieser Arbeit im nachfolgenden Kapitel kurz dargestellt. Darin ist auch eine Einführung in die untersuchten Auswahlmechanismen enthalten. Darauf folgt zunächst ein Kapitel, in dem einige Standardmethoden der elektrophysiologischen Ableitung, der Datenaufnahme und der Auswertung dargestellt sind, die in dieser Arbeit verwendet wurden. Nachfolgend wird über die Forschungsarbeiten berichtet, die ich im Rahmen meines Promotionsvorhabens durchgeführt habe. Untersucht wurden vier verschiedene Auswahlmechanismen, denen jeweils ein Kapitel dieser Arbeit gewidmet ist (Kap. 4-7). Jedes von ihnen enthält vier Abschnitte, beginnend mit einer Einführung in den Hintergrund und die Fragestellung des jeweiligen Teilprojekts. Darauf folgt eine Darstellung von Versuchs- und Auswertemethoden, die in dem betreffenden

Teilprojekt Verwendung fanden. Anschließend wird über die Ergebnisse der Versuche berichtet, bevor diese in einem vierten Abschnitt, der Diskussion, vor dem Hintergrund früherer Arbeiten eingeordnet und bewertet werden. In der übergreifenden Abschlußdiskussion (Kap. 8) werden die Zusammenhänge zwischen den vorgestellten Auswahlmechanismen erläutert und ein Blick auf einen wichtigen solchen Mechanismus geworfen, der in dieser Arbeit nicht untersucht worden ist, nämlich die bewußt gesteuerte Auswahl von Objekten im Gesichtsfeld durch visuelle Aufmerksamkeit. Die Arbeit schließt mit einem Ausblick auf künftige Fragestellungen.

4 Einleitung

2. Neurobiologischer Hintergrund

Dieses Kapitel soll den Leser mit dem neurobiologischen Hintergrund der Arbeit vertraut machen. Dabei geht es in den ersten beiden Abschnitten um die Anatomie und Funktion des Neurons und des Sehsystems der Katze. Soweit nicht anders angegeben, folgt die Darstellung dabei den Monographien von Schmidt (1993) und von Orban (1984). Aufbauend auf diese Grundlagen werden anschließend einige Auswahlmechanismen vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht worden sind. Schließlich wird in einem vierten Abschnitt die Rolle von Raten- und Zeitkodierung im Gehirn diskutiert.

2.1 Das Neuron

Der Grundbaustein des Nervensystems ist die Nervenzelle, auch Neuron genannt. Sie besteht aus dem Zellkörper oder Soma und zwei Arten von Fortsätzen: den Dendriten und dem Axon. Meist gehen mehrere Dendriten vom Zellkörper ab und verzweigen sich. Bei Pyramidenzellen wie in Abb. 2-1 unterscheidet man zwischen basalen und apikalen Dendritenzweigen, je nach ihrem Ursprung am Zellkörper. Von der Basis des pyramidenförmigen Zellkörpers ausgehende Dendritenzweige werden basal genannt, von der Spitze ausgehende apikal. Apikale Dendriten reichen oft bis in andere Schichten der jeweiligen Hirnstruktur. Das Axon hingegen entspringt nur an einer Stelle aus dem Zellkörper. Es unterscheidet sich von den Dendriten u. a. durch einen geringeren Durchmesser und ein andersartiges Verzweigungsmuster. Das Axon kann Seitenzweige, sogenannte Kollaterale, bilden, die sich ihrerseits weiter verzweigen können. Es kann erstaunliche Längen erreichen und damit weit entfernte Teile des Nervensystem miteinander verbinden.

Die Dendriten sind diejenigen Fortsätze, die die Erregung von anderen Nervenzellen aufnehmen und zum Zellkörper leiten. Das Axon hingegen leitet die Erregung vom Zellkörper fort und gibt sie an die Dendriten oder Somata nachgeschalteter Nervenzellen weiter. In der einfachsten Modellvorstellung werden die einlaufenden Signale vom Dendriten passiv elektrotonisch weitergeleitet und am Soma aufsummiert. Am Ursprung des Axons, dem Axonhügel, fällt die Entscheidung, ob das Neuron das aufsummierte Signal weitergibt oder nicht. Nur wenn dieses einen bestimmten Schwellwert überschreitet, wird ein Aktionspotential erzeugt. Dies ist ein

6 Neurobiologischer Hintergrund

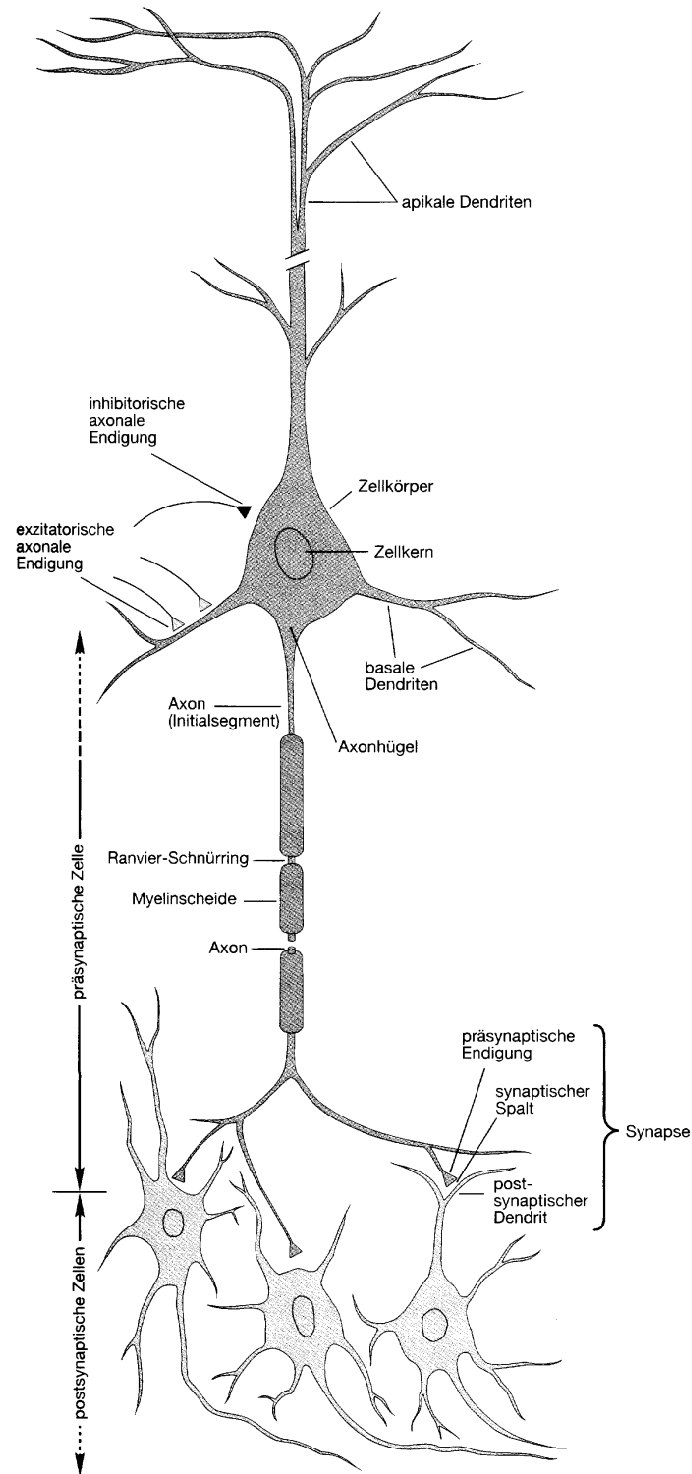


Abb. 2-1 Die Anatomie einer Pyramidenzelle. Erläuterungen finden sich im Text. Die Abbildung ist dem Lehrbuch von Kandel, Schwartz und Jessell (1995) entnommen.

Impuls einer für das Neuron charakteristischen Amplitude und Form, der, wenn er einmal ausgelöst worden ist, mit gleichbleibender Amplitude bis zum Ende des Axons fortgeleitet wird. Wegen seiner dornenartigen Impulsform wird das Aktionspotential auch mit dem englischen Wort „Spike“ bezeichnet.

Der Übergang der Erregung von einem Neuron zum nächsten findet an den sogenannten Synapsen statt. Dort sind die axonale Endigung der präsynaptischen Zelle und der postsynaptische Dendrit nur durch einen Spalt von 20-30 nm Breite voneinander getrennt. Die meisten Synapsen arbeiten chemisch, d. h. die vom Axon vermittelte elektrische Erregung wird über den Spalt hinweg durch Diffusion eines chemischen Botenstoffes oder „Transmitters“ auf das nächste Neuron übertragen. Der Transmitter wird in Bläschen (Vesikeln) auf der präsynaptischen Seite gespeichert, weswegen Synapsen nur in eine Richtung, nämlich vom Axon zum Dendriten, wirken können. Die postsynaptische Zelle trägt auf ihrer Membran im Bereich der Synapse Rezeptormoleküle, an die sich der Transmitter anheftet.

Die Wirkung der Synapse kann exzitatorisch sein, d. h. die nachgeschaltete Zelle wird durch die Übertragung ebenfalls erregt. Sie kann aber auch inhibitorisch sein, d. h. die nachgeschaltete Zelle wird durch das Signal in ihrer Aktivität gehemmt. Ob eine Synapse inhibitorisch oder exzitatorisch ist, hängt sowohl vom Transmitter als auch vom Rezeptor ab. Inhibitorische Synapsen befinden sich häufiger am Zellkörper und exzitatorische am Dendriten der postsynaptischen Zelle (vgl. Abb. 2-1).

2.2 Das Sehsystem der Katze

Die Katze verfügt über zwei verschiedene Grundtypen von Photorezeptoren in der Netzhaut, die sogenannten Stäbchen und Zapfen, die dem Schwarz/Weiß- und dem Farbsehen dienen. Die Zapfen verteilen sich auf zwei Untergruppen, die eine unterschiedliche Abhängigkeit ihrer Empfindlichkeit von der Lichtwellenlänge aufweisen, wobei die Maxima bei 450 und 556 nm liegen. Darüber hinaus erwähnt Sterling (1983) in seinem Überblick auch Hinweise auf einen dritten Zapfentyp mit einem Empfindlichkeitsmaximum bei 500 nm. Trotzdem ist das Farbsehen im Gegensatz zu den Primaten bei der Katze sehr schwach ausgeprägt, wie Verhaltensuntersuchungen zeigen. Die Rezeptordichte ist im Zentrum der Retina am höchsten, also dort, wo der Punkt abgebildet wird, den die Katze gerade fixiert. Dementsprechend wird der Repräsentation dieser *Area centralis* auch in den nachgeschalteten Teilen des Sehsystems ein überproportional hohes Gewicht beigemessen.

Das auf den Photorezeptoren eintreffende Licht ruft dort elektrische Membranpotentiale hervor, die innerhalb der Retina über die Bipolarzellen an die Ganglienzellen weitergeleitet werden. Bereits an dieser Stelle beginnt die Auswertung des

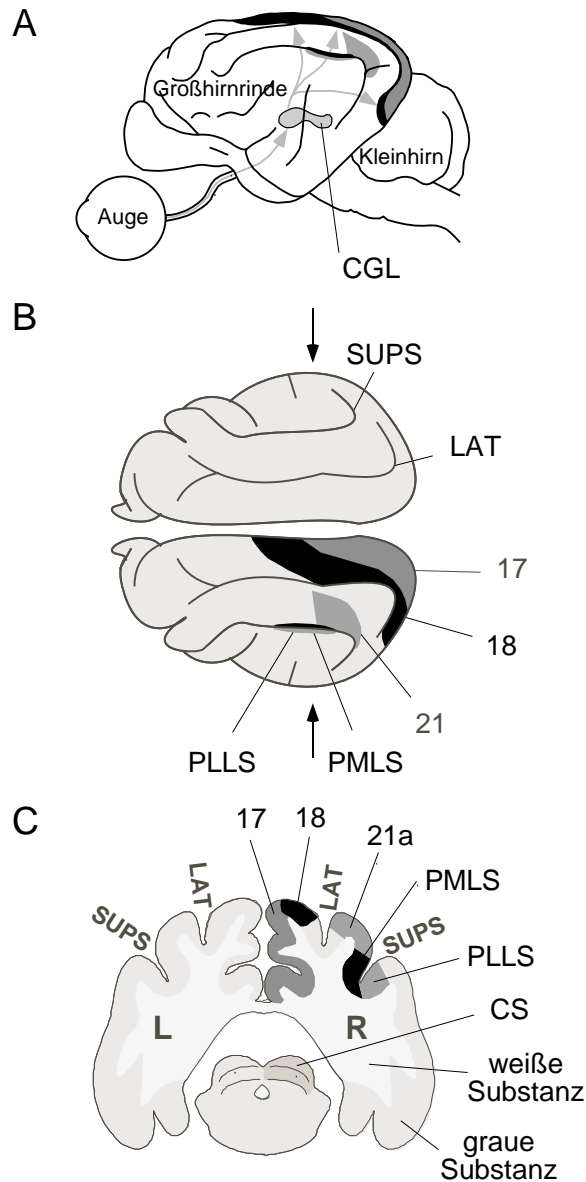


Abb. 2-2 Sehsystem der Katze. **A** Seitenansicht des Katzenhirns mit einem Auge. Die dicken Linien innerhalb der Großhirnrinde deuten die Furchen (Sulci) an. Die Fasern des Sehnervs ziehen von der Netzhaut des Auges zum Corpus Geniculatum Laterale (CGL), einem Kern im Thalamus, der eigentlich unter der Großhirnrinde verborgen liegt. Der CGL innerviert seinerseits die primären visuellen Kortexareale 17 und 18 (dunkle Schattierungen an der Ober- und Rückseite des Kortex; vgl. B). **B** Blick auf die Großhirnrinde von oben (dorsal). Auf die Kortexoberfläche sind die Areale 17, 18, 21a, PMLS und PLLS durch Schattierung gekennzeichnet. Die letzten beiden Areale erreichen in Wirklichkeit nicht die Kortexoberfläche, sondern sind vollständig im Sulcus verborgen. LAT: Sulcus lateralis, SUPS: Sulcus suprasylvius. **C** Koronarschnitt des Katzenhirns in Höhe der Pfeile in Teil B. Der eigentliche Kortex wird durch die graue Substanz gebildet, die weiße Substanz enthält nur langreichweitige, myelinisierte Axone. Im unteren Teil erkennt man das Mittelhirn und darauf die Hügelchen, die Colliculi superiores (CS). Alle in B und C eingezeichneten Strukturen findet man spiegelbildlich auch in der anderen Hirnhälfte.

Netzhautbildes. Durch die spezifische Verschaltung entstehen die sogenannten rezeptiven Felder (RF). Darunter versteht man denjenigen Bereich der Netzhaut, von dem aus die Aktivität einer Zelle beeinflusst werden kann. Dieser Begriff wird bei der Charakterisierung der räumlichen und manchmal auch zeitlichen Filtereigenschaften von Neuronen in allen Teilen des Sehsystems verwandt. Die RF der Ganglienzellen bestehen aus einem Zentrum, von wo aus ein Lichtfleck die Zelle erregt (exzitiert), und einem Umfeld, von wo aus er die Zellaktivität hemmt (inhibiert). Dieser Mechanismus dient neben der Kontrastverstärkung der Anpassung des Arbeitsbereiches der Zellen an die starken Helligkeitsschwankungen, die selbst bei Tageslicht auftreten können.

Die Nervenfasern der Ganglienzellen ziehen im Sehnerv zum Chiasma opticum, wo die nasalen Fasern aus beiden Augen kreuzen. Auf diese Weise ist hinter dem Chiasma die linke Gesichtsfeldhälfte in der rechten Hemisphäre repräsentiert und umgekehrt. Hinter dem Chiasma laufen die gekreuzten Fasern des kontralateralen und die ungekreuzten Fasern des ipsilateralen Auges gemeinsam zum Corpus geniculatum laterale (CGL), wobei Verbindungen zum Colliculus superior (CS) und anderen subkortikalen Strukturen abzweigen. Im CGL, einer im Thalamus gelegenen Schaltstation der Sehbahn, erfolgt eine monosynaptische Übertragung von den Sehnervenzellen auf die genikulären Zellen, die ohne weitere Verschaltung in die Großhirnrinde, genauer den primären visuellen Kortex, ziehen. Diese Projektion folgt den Regeln der retinotopen Abbildung: Benachbarte Orte in der Netzhaut werden im CGL und der Sehrinde benachbart repräsentiert.

Im Okzipitallappen liegt in Brodmann-Area 17 die primäre Sehrinde, auch striärer oder Streifenkortex genannt. Die Axone aus dem CGL enden dort in den kortikalen Schichten 4 und 6. Die Neurone der Schichten 2 und 3 projizieren in andere visuelle Hirnrindenareale. Zellen aus Schicht 5 projizieren zum CS, die Pyramidenzellen der Schicht 6 sorgen für eine Rückkopplung zum CGL. Die rezeptiven Felder der Kortexneurone unterscheiden sich durch besondere Spezifitäten von den Feldern ihrer subkortikalen Eingänge. Neben die Ortsspezifität treten in frühen Kortexarealen solche für die Orientierung eines Reizes im Raum, seine Bewegungsrichtung und seine Länge. Dabei unterscheiden sich die Areale und innerhalb der Areale verschiedene Zelltypen hinsichtlich der Ausprägung dieser Spezifitäten, welche deshalb für fast alle Zellen oder Zellgruppen, die in die vorliegende Arbeit eingegangen sind, charakterisiert wurden.

Okuläre Dominanzsäulen von etwa 500 μm Breite, in denen jeweils das ipsilaterale oder das kontralaterale Auge bei der Innervation der Neurone überwiegt, verlaufen vertikal durch die Schichten und bilden ein Streifenmuster auf der Kortexoberfläche. Die Repräsentation der Reizorientierung ist in wesentlich feineren Säulen organisiert. Die Orientierungen sind dabei wie Windmühlenflügel um Zentren, die sogenannten „pin wheels“, angeordnet. Die Verteilung der Richtungen ist weniger systematisch, aber auch hier werden unterschiedliche Richtungen von unterschiedlichen, räumlich getrennten Zellgruppen repräsentiert.

Eine auffällige Eigenschaft des Sehsystems ist die hochgradig parallele Signalverarbeitung. Dazu gehört nicht nur, daß z. B. an allen Orten auf der Retina gleichartige Rechenoperationen simultan ablaufen, sondern auch, daß bereits auf dieser ersten Verarbeitungsstufe spezialisierte Kanäle existieren. Die Ganglienzellen lassen sich nämlich in drei funktionelle Klassen einteilen, die sogenannten X-, Y- und W-Zellen. X-Zellen entsprechen dem parvozellulären β -System der Primaten, Y-Zellen dem magnozellanulären α -System. Erstere antworten tonisch auf Lichtreize und dienen insbesondere der hohen räumlichen Auflösung und der Formanalyse, letztere bei phasischem Antwortverhalten mehr dem Kontrast- und Bewegungssehen. Diese Systeme werden in den retinotop organisierten Schichten des CGL getrennt verschaltet: Die dorsalen Schichten A und A1 werden überwiegend von den X-Zellen innerviert, wobei Schicht A von den kreuzenden und A1 von den nicht kreuzenden Bahnen erreicht wird. Die dritte nach einer Nissl-Färbung der Zellkörper erkennbare Schicht, Schicht B, gliedert sich funktionell in mehrere Schichten auf, von denen Schicht C hauptsächlich Y- und W-Input erhält, während in Schicht C1 und C2 die Signale von den retinalen W-Zellen dominieren. Die CGL-Zellen behalten die funktionellen Eigenschaften aus der Retina im wesentlichen bei. Allerdings führt laterale Hemmung zu einem noch stärkeren Zentrum-Umfeld-Antagonismus und weiterer Kontrastverschärfung.

Neben Area 17 empfängt bei der Katze auch Area 18 direkte Projektionen aus dem CGL, weshalb Area 18 häufig mit zum primären visuellen Kortex gerechnet wird. Während für Area 17 der Input aus dem X-System dominiert, überwiegt in Area 18 der Y-Input. Diese beiden Areale liefern die hauptsächlichsten Eingangssignale zu den Arealen 21a, PMLS und PLLS; die beiden Abkürzungen stehen für **posteromediales** und **posterolaterales** Areal im lateralen suprasylvischen Sulcus. Dabei setzt sich die Auftrennung in X-System und Y-System fort, da die wichtigsten Afferenzen in Area 21a aus Area 17 kommen und für Area PMLS von Area 18 ausgehen. Area PMLS

verfügt über einen besonders hohen Anteil richtungsspezifischer Zellen und antwortet auf bewegte Reize mit vergleichsweise hohen Geschwindigkeiten. Es dient offenbar vor allem der Bewegungsanalyse, während Area 21a auf die Verarbeitung von Mustern spezialisiert ist (Dreher et al. 1996). Diese beiden Areale gelten als Ausgangspunkte der beiden wichtigen kortikalen Verarbeitungspfade: Area 21a ist in dieser Vorstellung das Tor zum formverarbeitenden „Was?“-Pfad, der nach der Lage der zugehörigen Areale auch ventraler oder temporaler Pfad genannt wird. Area PMLS hingegen gilt als Eingang zum „Wo?“-Pfad, in dem Bewegungs- und Tiefeninformation analysiert wird. Der Anatomie nach heißt er auch dorsaler oder parietaler Pfad (Burke et al. 1998). Der ventrale Pfad geht also aus dem X-System hervor, während der parietale Pfad vorzugsweise vom Y-System versorgt wird. An dieser Stelle muß darauf hingewiesen werden, daß dieses Modell sehr stark vereinfacht ist und es auf allen Ebenen Querverbindungen zwischen beiden Pfaden gibt.

Als letzte Struktur soll nun auf den Colliculus superior (CS) eingegangen werden. Er besteht aus einer Vielzahl von Schichten, von denen die oberen vornehmlich visuell getrieben sind. Von fast allen visuellen Kortexarealen ziehen Fasern in diese Schichten; dazu kommen direkte Verbindungen aus der Retina: Etwa 50% der Netzhautzellen senden Axone in den CS (Wässle und Illing 1980). Tiefer im CS folgen Schichten, die vor allem der auditorischen und der somatosensorischen Modalität, also dem Hör- und dem Tastsinn, vorbehalten sind. Noch tiefere Schichten haben einen direkten Einfluß auf die Blickmotorik.

Schon die Vielfalt der Eingänge läßt auf eine integrierende Funktion des CS schließen. Außerdem sind die Übergänge von den visuellen bis zu den motorischen Funktionen gleitend. Die Integration der Modalitäten wird zusätzlich durch die einheitliche topographische Organisation der horizontal gelegenen sensorischen und motorischen Karten begünstigt. Dadurch erregen verschiedene Eigenschaften ein und desselben Reizes, wie z.B. die Form und der Gesang eines Vogels, übereinander angeordnete Zellen im CS. In den motorischen Schichten gibt es eine Karte der Ziele von Augenbewegungen, die wiederum an der sensorischen Topographie ausgerichtet ist. Funktionell ist der CS vor allem ein Reflexzentrum, von dem aus visuell ausgelöste sakkadische Augenbewegungen zur Zentrierung neu auftretender Reize im Bereich der Area centralis gesteuert werden, dem Mittelpunkt des Gesichtsfeldes mit der höchsten Photorezeptordichte.

2.3 Auswahlmechanismen

Unsere Gehirnfunktionen sind mit vielerlei Auswahlprozessen verbunden. Beispiele dafür sind unsere visuelle Wahrnehmung, bei der wir uns auf ein Objekt „konzentrieren“ können, aber auch unsere Handlungen, die meist das Ergebnis der Auswahl aus einer Vielzahl von Alternativen sind. Deswegen stehen Auswahlmechanismen im Zentrum des Interesses der Neurophysiologen.

Ein Ort, an dem eine Auswahl stattfinden kann, ist das Neuron selbst. Einfache Modelle betrachten das Neuron als passiven Integrator mit einem Schwellenelement. Ein Aktionspotential von Neuron j , das an einer Synapse des Neurons i eintrifft, erhöht das Membranpotential m_i am Axonhügel von Neuron i um einen bestimmten Betrag:

$$\frac{d}{dt}m_i(t) = \sum_{j=1}^n w_{ij}x_j(t) .$$

x_j nimmt in einem bestimmten Zeitschritt den Wert 1 an, wenn das Neuron j in diesem Zeitschritt ein Aktionspotential erzeugt, sonst den Wert 0. Das Aktionspotential wird mit w_{ij} gewichtet, $w_{ij}x_j$ steht also für die Amplitude des synaptischen Potentials. Die synaptischen Potentiale werden in jedem Zeitschritt aufsummiert und dem Membranpotential hinzugefügt. Verbindet man dieses Modell für die zeitliche Entwicklung des Membranpotentials mit einem Schwellenelement, so erhält man das sogenannte „Integrate-and-Fire-Neuron“. Sobald das Membranpotential den Schwellwert überschreitet, wird ein Aktionspotential erzeugt und das Membranpotential auf ein Ruhepotential zurückgesetzt. Je mehr Aktionspotentiale am Dendriten eintreffen, desto häufiger feuert das Neuron. Die Eigenschaften des Dendriten werden dabei vernachlässigt, es handelt sich um ein „Punktneuron“. In diesem Modell ist die Gewichtung der eintreffenden Signale durch die Konstanten w_{ij} festgelegt. Es gibt also keine Möglichkeit einer dynamischen Bevorzugung mancher Eingänge gegenüber anderen, d. h. zu einer Auswahl.

In anderen Modellen wird die Summation im Soma durch einen Leckintegrator bewerkstelligt. Er wird durch

$$\tau \cdot \frac{d}{dt} m_i(t) = -(m_i(t) - m_0) + \sum_{j=1}^n w_{ij} x_j(t)$$

beschrieben. Das „Leck“ wird durch $-(m_i(t) - m_0)/\tau$ eingeführt. Solange die Zelle nicht feuert, klingt das Membranpotential also mit der Zeitkonstanten τ ab. Je nach dem Wert dieser Konstanten im Vergleich zu typischen Inter-Spike-Intervallen kann das Neuron in diesem Modell als Integrator oder als Koinzidenzdetektor wirken. Im ersten Fall liefern viele an den Synapsen eintreffende Aktionspotentiale einen kleinen Beitrag und nach Integration über Hunderte oder Tausende solcher Potentiale wird gefeuert. Im zweiten Fall werden die einzelnen Aktionspotentiale höher gewichtet und fallen dafür aber in der Zeit schneller ab. Gleichzeitig eintreffende Aktionspotentiale können in ihrer Zielzelle also wesentlich leichter ein Aktionspotential auslösen, als solche, die zeitlich verstreut sind. Ob dies tatsächlich der Fall ist, wird in Kap. 5 dieser Arbeit untersucht.

Auch bei dem soeben beschriebenen Leckintegratormodell handelte es sich noch um ein Punktneuron. Die damit verbundene Vernachlässigung der dendritischen Leitungseigenschaften ist in vielen Fällen jedoch nicht zu rechtfertigen. Da in der Wirklichkeit die von den eintreffenden Aktionspotentialen erzeugten synaptischen Potentiale nicht nur mit einer bestimmten Zeitkonstante abfallen, sondern auch bei ihrer räumlichen Ausbreitung entlang dem betreffenden Dendritenzweig räumlich gedämpft werden, haben die synaptischen Potentiale auch bei gleicher Amplitude unterschiedlich viel Einfluß auf das Membranpotential am Axonhügel. Hinzu kommt, daß es auch im Dendriten nichtlineare Verstärkungsmechanismen gibt. So kann die Amplitude eines synaptischen Potentials als Antwort auf ein Aktionspotential beispielsweise von der Membranspannung am postsynaptischen Dendritenabschnitt abhängen. Dies ist der Fall, wenn die postsynaptische Membran mit NMDA-Rezeptoren ausgestattet ist (siehe Abschnitt 4.4.2). Die Wirkung eines einzelnen Aktionspotentials hängt also außer von der zeitlichen auch von der räumlichen Konstellation der eintreffenden Aktionspotentiale im Dendritenbaum ab. Bestimmte Aktionspotentiale werden bevorzugt weiterverarbeitet, also „ausgewählt“. Ein experimenteller Nachweis für einen solchen Mechanismus wird in Kap. 4 geführt.

Die beiden nachfolgenden Kapitel sind Auswahlmechanismen auf der Ebene der Zellverbände gewidmet. Die unterschiedlichen Vorstellungen über die Art, wie Neurone ihre Eingangssignale integrieren, haben hier zu verschiedenen Modellen der

neuronalen Kodierung geführt. Nimmt man an, daß Neurone über die Zeit integrieren, aber räumlich präzise arbeiten, so führt dies zum Modell der „Ratenkodierung“. Dabei nimmt man an, daß die mittels einer Spikefolge übermittelte Information allein in der Häufigkeit der Aktionspotentiale steckt, gemessen über ein sinnvolles Zeitintervall (z. B. 100 ms). Zur Wahrung der Genauigkeit der Informationsübermittlung können die Neuronen dabei sehr spezifische Funktionen bekommen, entsprechend einer hohen räumlichen Präzision der Verbindungen. Ein Beispiel für Ratenkodierung wird in Kapitel 7 gegeben. Hier stand die Frage im Mittelpunkt, ob eine mit „Schielamblyopie“ bezeichnete Sehschwäche sich (auch) durch selektiv verringerte Feuerraten in bestimmten Hirnrindengebieten erklären läßt.

Geht man hingegen von der Annahme aus, daß Neurone ihre synaptischen Potentiale mit einer hohen zeitlichen Präzision über den „Raum“ integrieren, also über zahlreiche verschiedene Eingänge hinweg, dann führt dies zu der Hypothese der zeitlichen Kodierung. Dabei feuern Neurone bevorzugt, wenn Aktionspotentiale an ihren Dendriten synchron eintreffen. In dieser Vorstellung trägt die zeitliche Struktur der Spikefolgen einen erheblichen Teil der Information. Synchronisierte Aktivität stellt dabei Beziehungen zwischen verschiedenen Neuronen her. Während bei der Ratenkodierung die „Lage“ des einzelnen Neurons im Netz die von ihm übermittelte Information angibt, steckt die Information im Modell der zeitlichen Kodierung auch im augenblicklichen Grad der Synchronisation zwischen zwei oder mehr Neuronen. Die räumliche Präzision kann dann geringer als bei Ratenkodierung sein, d. h. die Zellen können bezüglich ihrer gemeinhin über die Feuerraten definierten Filtereigenschaften im Sinnesraum weniger spezifisch sein. Auch wenn ich hier die Zeitstruktur der neuronalen Aktivität ausgehend von einer Einzelzeleigenschaft eingeführt habe, scheint es, daß die physikalischen Parameter der Einzelzellen zwar die zeitlich präzise Übertragung neuronaler Aktivität ermöglichen, aber nicht zwingend dazu führen. Dies ist z. B. von Lumer und Mitarbeitern (1997a, b) gezeigt worden, in deren biologienahem Modell des visuellen thalamokortikalen Systems die Zeitstruktur der neuronalen Aktivität erst aus den Netzwerkeigenschaften entstand. Ein Beispiel für die Rolle der Zeitstruktur der neuronalen Aktivität wird in Kapitel 6 behandelt. Dort ist das Ziel, den Nachweis für einen positiven Zusammenhang zwischen neuronaler Synchronisation und Wahrnehmung zu führen.

Selbstverständlich kommen die soeben beschriebenen Modelle in reiner Form in der Biologie kaum vor. Sie sollten also nicht als Alternativen, sondern als Extreme in einem Kontinuum betrachtet werden. Allerdings gibt es Hinweise darauf, daß in

manchen Teilen des Gehirns und auch in Abhängigkeit von den jeweils zu lösenden Aufgaben die eine oder die andere Art der Informationsübertragung überwiegt. Wegen der besonderen Bedeutung von Raten- und zeitlicher Kodierung für diese Arbeit wird darauf im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

2.4 Bindungsproblem und neuronale Synchronisation

Wie aus Abschnitt 2.2 deutlich geworden ist, erfordern selbst elementar erscheinende Wahrnehmungsleistungen die Aktivität ausgedehnter Hirnbereiche. Auf ein gesehenes Objekt reagiert eine Vielzahl im visuellen System verteilter Nervenzellen. Es erscheint offensichtlich, daß die verteilte Repräsentation eines visuellen Objektes in irgendeiner Weise zusammengefaßt werden muß, damit erstens eine Abgrenzung gegenüber anderen Repräsentationen sichergestellt ist und zweitens die einzelne Repräsentation als Einheit nachfolgende neuronale Prozesse beeinflussen kann. Es muß also eine Auswahl bestimmter Zellantworten erfolgen, die im nächsten Schritt gemeinsam weiterverarbeitet werden. Die Frage nach dem Mechanismus, der dies bewerkstelligen könnte, wird als Bindungsproblem bezeichnet und zählt zu den zentralen Fragen der heutigen Neurobiologie und Kognitionswissenschaft. Auch die in dieser Arbeit vorgestellten Forschungsprojekte hatten die Aufdeckung solcher Mechanismen zum Ziel.

Ein inzwischen klassischer Ansatz zur Lösung des Bindungsproblems wurde von Barlow (1972) vorgeschlagen. Dabei wird die Aktivität der zahlreichen Neurone, die durch ein einzelnes visuelles Objekt erregt werden, dadurch zusammengefaßt, daß alle diese Neurone Projektionen auf ein gemeinsames nachgeschaltetes Neuron besitzen. Dieses würde nur dann aktiviert, wenn ein großer Teil seiner Eingänge aktiv wäre und mithin nur dann, wenn ein ganz bestimmtes Objekt sich an einer ganz bestimmten Stelle im Gesichtsfeld befände. Diese hypothetischen Zellen werden als „Großmutterzellen“ bezeichnet, weil jeder Mensch zur Erkennung seiner Großmutter eine derartige hochspezialisierte Zelle benötigen würde. Es gibt durchaus experimentelle Hinweise, daß es hochspezifisch und gleichzeitig wahrnehmungskorreliert antwortende Zellen im Kortex der Primaten gibt (z. B. Freedman et al. 2001).

Trotzdem hat dieser Ansatz zu einer allgemeinen Lösung des Bindungsproblems deutliche Schwächen. So ist die Anzahl der wahrnehmbaren Objekte unermesslich groß und könnte nur durch eine entsprechend große Anzahl von Neuronen

repräsentiert werden. Jedes Objekt kann wiederum aus verschiedenen Blickwinkeln, an unterschiedlichen Positionen im Gesichtsfeld oder bei unterschiedlicher Beleuchtung gesehen werden. Besonders unbefriedigend ist, daß die Neurone ungenutzt bleiben, solange das passende Objekt nicht im Gesichtsfeld erscheint. Viele Neurone finden also über die gesamte Lebensdauer des Menschen oder Tieres keine Verwendung. Nimmt man alle diese Einwände gegen Barlows Vorschlag zusammen, so erscheint er wenig geeignet, das Bindungsproblem zu lösen.

Ein zweiter Ansatz ist fast gleich alt wie derjenige von Barlow, hat aber lange Zeit keine vergleichbare Beachtung gefunden. Milner schlug Mitte der 70er Jahre vor, daß Neuronen sich zu Gruppen zusammenschließen könnten, indem sie ihre Aktivität synchron oszillatorisch modulieren (Milner 1974). Demnach stimmen Neurone, die durch ein- und dasselbe Objekt aktiviert werden, die Zeiten, zu denen sie Aktionspotentiale feuern, untereinander ab. Neurone, die durch verschiedene Objekte aktiviert werden, zeigen keine derartige Koordination (Überblick: Singer und Gray 1995). Schließlich hat Abeles (1982) aus dem Vergleich der Schwellenhöhe mit der typischen Amplitude einzelner exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale geschlossen, daß Neurone eher als Koinzidenzdetektoren denn als Integratoren zu betrachten sind und darauf aufbauend vorgeschlagen, der relevante Code für die Informationsübertragung sei die Koinzidenz von Aktionspotentialen.

Ende der achtziger Jahre wiesen Gray sowie Eckhorn mit ihren jeweiligen Mitarbeitern nach, daß Zellen im primären visuellen Kortex der Katze ihre Feuerrate mit Frequenzen im Bereich von 40 bis 60 Hz, dem sogenannten γ -Band, oszillatorisch modulieren (Eckhorn et al. 1988, Gray und Singer 1989). Zusätzlich konnte gezeigt werden, daß zwei Zellen ihre Aktivität synchronisieren, wenn sie auf einen einzelnen bewegten Lichtbalken antworten, also durch dasselbe Objekt aktiviert werden, aber nicht, wenn sie auf zwei unabhängig voneinander bewegte Balken, also zwei getrennte Objekte, reagieren (Gray et al. 1989). Ein bestimmtes Objekt ist in der sich auf diese Ergebnisse aufbauenden Modellvorstellung durch eine Gruppe von Zellen repräsentiert, die ihre Feuerrate oszillatorisch und synchron mit einer Frequenz zwischen etwa 40 und 60 Hz modulieren.

In der Folge wurden etliche Voraussagen, die sich aus der Idee einer Bindung durch Synchronisation ergaben, experimentell getestet und bestätigt. So konnte etwa gezeigt werden, daß nicht nur Zellen innerhalb der primären Sehrinde in der Lage sind, ihre Aktionspotentiale zu synchronisieren. Auch Zellen im posteromedialen lateralen suprasylvischen Areal (PMLS), einem extrastriären Areal der Katze, welches

auf bewegte Reize spezialisiert ist, und Zellen im primären visuellen Kortex, wo hauptsächlich Position und Orientierung von Sehreizen repräsentiert sind, können miteinander synchronisieren, wenn sie durch dasselbe Objekt aktiviert werden (Engel et al. 1991). Müssen Repräsentationen verschiedener Merkmale zusammengebunden werden, so überschreitet die Synchronisation also auch Arealgrenzen und findet damit über Distanzen von mehreren Millimetern statt. Dennoch trat die Synchronisation ohne Phasenverschiebung auf, es handelte sich also trotz von Null verschiedener Signallaufzeiten um Synchronisation im strengen Sinne. Eine weitere bestätigte Vorhersage betrifft die Wahrnehmung bei Schielern. Werden nämlich auf den beiden Netzhäuten dauerhaft unstimulierende Reize abgebildet, dann fehlt die räumliche Wahrnehmung, was mit verringerter Synchronisation zwischen den mit den unterschiedlichen Augen verbundenen Zellen einhergeht (König et al. 1993). Sind diese darüber hinaus amblyop, weist also eines der Augen eine verringerte Sehschärfe auf, dann ist die Synchronisation unter den Zellen, die das betroffene Auge repräsentieren, schwächer als unter den Zellen des normalen Auges (Roelfsema et al. 1994). Synchronisation spielt auch bei der Integration der Aktivität von visuellen und motorischen Hirnrindenarealen eine Rolle (Roelfsema et al. 1997). Ein weiteres Beispiel für einen Zusammenhang zwischen Synchronisation und Bindung hat man in den neuronalen Antworten auf überlagerte und bewegte Streifenmustern unterschiedlicher Orientierung gefunden. Ihre Wahrnehmung als zwei getrennte Reize oder als eine einzige Fläche korreliert mit der Synchronisation zwischen den Neuronen, welche die beiden Streifenmuster repräsentieren (Castelo-Branco et al. 2000).

Mit der Erforschung der Zeitstruktur neuronaler Aktivität verbinden sich Hoffnungen, die über die Lösung des Bindungsproblems hinaus bis zur Synchronisation als mögliches Substrat der Wahrnehmung und des Bewußtseins reichen (Crick und Koch 1990, Engel und Singer 2000).

3. Methoden

In diesem Kapitel wird ein knapper Überblick über die in dieser Arbeit verwendeten Methoden zur Vorbereitung der Versuchstiere für die elektrophysiologischen Ableitungen, die analoge Signalverarbeitung, die Datenaufnahme, die mathematische Signalanalyse und die statistische Auswertung gegeben.

3.1 Präparation für Versuche unter Narkose

Für die chirurgische Präparation der Tiere und die elektrophysiologischen Ableitungen wurden Standardtechniken benutzt. Die Eingriffe an den Versuchstieren folgten dabei den Vorgaben des deutschen Tierschutzgesetzes. Alle Experimente wurden an Katzen aus der institutseigenen Zucht durchgeführt. Je nachdem, ob im anästhesierten oder wachen Zustand von den Tieren abgeleitet werden sollte, unterschieden sich die Methoden deutlich voneinander. In diesem Abschnitt wird zunächst die Präparation für Ableitungen unter Anästhesie beschrieben.

Nach Prämedikation mit Atropin (0.1 mg/kg Körpergewicht, intramuskulär [i.m.]) wurde die Narkose durch eine Kombination von Ketamin (10 mg/kg i. m.) und Xylazin (2 mg/kg i. m.) eingeleitet. Nach einer Tracheotomie wurde das Tier in einen stereotaktischen Rahmen eingespannt und künstlich beatmet. Die Beatmung erfolgte mit einem Gemisch aus 70% Lachgas (N_2O), 30% Sauerstoff und Halothan. Die Halothankonzentration lag während der operativen Eingriffe bei 1-1.5 % und wurde während der Ableitungen auf 0.4-0.6% abgesenkt. Mittels einer EKG-Ableitung wurden Herzfrequenz und -rhythmus überwacht. Die Körperkerntemperatur des Tieres wurde über ein geregeltes Heizkissen bei physiologischen 38° Celsius konstant gehalten. Die Qualität der Beatmung wurde durch eine Überwachung des Beatmungsdrucks und eine Messung des endexpiratorischen Kohlendioxidgehaltes kontrolliert. Über einen venösen Zugang wurden Flüssigkeit, Glukose und Elektrolyte zugeführt. Über die gesamte Versuchsdauer wurden die Tiere mit Clamoxyl (50 mg/(kg*d)) antibiotisch behandelt.

Nach Freilegung des Schädelknochens und Bestimmung der Ableitorte anhand stereotaktischer Koordinaten wurde der Kopf mit Hilfe von Zahnzement an einer geeigneten Halterung fixiert und die stereotaktischen Halterungen (Ohrstifte, Jochbeinhalter, Kieferbalken) entfernt. Anschließend wurde eine Kraniotomie über der

interessierenden Hirnstruktur durchgeführt. Zum Einbringen der Mikroelektroden wurde in dem Knochenfenster die Dura Mater entfernt. Nach Positionierung der Mikroelektroden über dem Kortex wurde die Öffnung mit warmem Agar und Knochenwachs verschlossen. Außerdem wurde eine Elektrode in die Nackenmuskulatur eingestochen, die als Referenz für die Ableitungen diente. Zur Vermeidung von Augenbewegungen während der Ableitungen wurde das Tier nach Beendigung aller potentiell schmerzhaften Eingriffe über den venösen Zugang mit Pancuroniumbromid ($0.06 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$) relaxiert. In die Augen wurden zur Pupillenerweiterung eine Atropinlösung und zur Retraktion der Nickhäute Neosynephrin eingetrofft. Kontaktlinsen verhinderten das Austrocknen der Hornhäute der Augen. Nach Bestimmung der Sehschärfe der Tiere mit einem Refraktometer wurde, wenn nötig, mit Hilfe dieser Linsen die Sehschärfe korrigiert. Mit einer Funduskamera wurden die Lage der Areae centrales und der blinden Flecken der beiden Augen bestimmt.

In einem Teil der Experimente (Kap. 4 und 5) wurde aus einem der Colliculi superiores (CS) abgeleitet. Zur Auffindung dieser subkortikalen Struktur wurden die auf den CS zielenden Elektroden durch den Kortex hindurch so lange vorgeschoben, bis in einer Tiefe von etwa 15 mm unter der Kortexoberfläche plötzlich auftretende, zahlreiche kleine Aktionspotentiale mit starken Lichtantworten die Oberfläche des CS anzeigten. Die Ableitungen wurden auf die folgenden $1500 \mu\text{m}$ Tiefe begrenzt. Für Einzelzelleableitungen ergab sich noch eine weitere Einschränkung: Der Sortieralgorithmus konnte die kleineren Spikes an der CS-Oberfläche nicht trennen. Deshalb stammen die Einzelzelldaten größtenteils von Zellen in den etwas tiefer gelegenen visuellen Schichten, dem Stratum griseum superficiale und dem Stratum opticum. Mit Hilfe histologischer Methoden wurden die Positionen der Ableitelektroden sowohl im CS als auch im Kortex im Nachhinein überprüft.

Für die Ableitung wurden ausschließlich selbst hergestellte Wolframelektroden mit niedriger Impedanz ($0.3\text{-}1.3 \text{ M}\Omega$) verwendet. Die elektrolytisch angespitzten Elektroden hatten eine Dicke von 125 oder $200 \mu\text{m}$, eine nicht isolierte Spitze von $10\text{-}12 \mu\text{m}$ Durchmesser und waren zum Teil mit Platin beschichtet. Die Elektroden wurden in Kämmen mit $2\text{-}5$ Elektroden mit einem Abstand von 0.5 mm bis 2 mm mit Mikrotrieben vorgefahren.

3.2 Elektrodenimplantation für Ableitungen im wachen Zustand

Für die elektrophysiologischen Ableitungen von wachen Katzen (Kap. 6) wurden diesen Tieren etwa ein bis zwei Wochen vor Beginn der Messungen Elektroden in die Großhirnrinde implantiert. Zu Beginn des Eingriffs wurden die Tiere nach dem oben schon beschriebenen Verfahren narkotisiert und in einem stereotaktischen Rahmen fixiert. Im Unterschied zu den unter 2.1 beschriebenen Versuchen wurde auf die Tracheotomie verzichtet und statt dessen intubiert. Die Beatmung und die Überwachung der Vitalparameter erfolgten analog zu dem oben geschilderten Ablauf. Ab dem Öffnen der Kopfhaut wurde steril gearbeitet. Die Lage der interessierenden Kortexareale wurde anhand eines Hirnatlanten der Katze ausgemessen. Anschließend wurde der Schädel oberhalb dieser Areale geöffnet und die Dura mater entfernt.

Die zu implantierenden Elektroden waren im Hause angefertigt und bestanden aus einem Platin-Iridium-Draht von 25 μm Durchmesser, der mit einer 2 μm dicken Teflonschicht isoliert war. Die Spitze war auf etwa 60 μm Länge von der isolierenden Ummantelung befreit und durch Ätzung in eine konische Form gebracht worden. Ihre typische Impedanz lag für eine Wechselspannung mit einer Frequenz von 100 Hz zwischen 0.4 und 0.8 $\text{M}\Omega$. Etwa 1.5 mm von der Spitze entfernt durchlief der Draht auf einer Länge von 1 mm einen Kragen aus Polyvinylschlauch mit einem Außendurchmesser von 0.6 mm. Etwa 1 mm oberhalb des Kragens waren die Elektroden abgeknickt. An dieser Stelle waren sie durch auskristallisierten Zucker an einem Haltestab befestigt.

Die Elektroden wurden mit Hilfe von Mikromanipulatoren senkrecht zur Kortexoberfläche so tief in den Kortex vorgeschoben, daß der Polyvinylkragen auf dem Kortex auflag, wodurch die Elektrodenspitzen etwa 1.5 mm in das Gewebe eindrangten. Die Liquorschicht auf dem Kortex wurde mit einer Pasteurpipette abgesaugt und die Pia mater an der Einstichstelle vorübergehend mit Saugtupfern trockengelegt. Mittels einer fein ausgezogenen Glaspipette wurde an die Kontaktstelle zwischen dem Elektrodenkragen und der Pia mater ein Tröpfchen Gewebekleber gebracht, das sofort aushärtete und damit die Elektrode am Kortex fixierte. Schließlich wurde die Zuckerverbindung zwischen dem Halteröhrchen und der Elektrode mit physiologischer Kochsalzlösung abgewaschen. Die Elektroden wurden im Abstand von etwa 1 mm implantiert.

Nachdem Abschluß der Implantation wurde das Knochenloch bis auf eine Höhe von etwa 1 mm über dem Knochenrand mit einer viskosen Mischung aus Silikonöl und Silikonpaste gefüllt. Auf diese Masse wurde eine dünne Schicht Knochenzement aufgetropft, die nach ihrer Aushärtung die Schädelöffnung verschloß. Die mit Silberdraht versehenen Enden der Elektrodendrähte wurden einzeln an einen Miniaturstecker angelötet. Anschließend wurden der Stecker und die Elektrodendrähte mit Hilfe von Knochenzement am Schädel befestigt, wobei noch ein Kopfhalter eingearbeitet wurde. Durch Fortlassung des Halothans aus der Atemluft der Katze wurde die Narkose ausgeleitet. Postoperativ wurden die Katzen für fünf Tage prophylaktisch mit dem Breitbandantibiotikum Chloramphenicol (25 mg/kg Körpergewicht) sowie dem Schmerzmittel Metamizol (100 mg/kg) behandelt.

3.3 Analoge Signalverarbeitung und Datenaufnahme

Die Elektroden wurden über abgeschirmte Mini-BNC-Kabel mit dem Vorverstärker verbunden. Nach einer Verstärkung um den Faktor 10 wurden die abgeleiteten Signale in die Hauptverstärker eingespeist. Für die Detektion von Aktionspotentialen wurde aus dem nochmals um den Faktor 1000 verstärkten Signal der Frequenzbereich von 1-10 kHz mit einem Bandpaßfilter (Abfall: 3 dB pro Oktave) herausgefiltert und an einen Schmitt-Trigger weitergeleitet, dessen Schwelle so eingestellt wurde, das sie mindestens dem doppelten Rauschpegel entsprach. Bei Überschreiten der Schwelle erzeugte der Schmitt-Trigger einen TTL-Puls (TTL: Transistor-Transistor-Logik), der später als Aktionspotential interpretiert wurde. Insgesamt können die so gewonnenen Impulsfolgen als Aktivität von Zellgruppen betrachtet werden. Die Aktionspotentiale einzelner Zellen wurden aus dem bandpaßgefilterten Signal über einen in Echtzeit arbeitenden Algorithmus heraussortiert, der die Form der Aktionspotentiale mit einem vorgegebenen Muster verglich (MSD spike sorter, Alpha-Omega, Israel). Die lokalen Feldpotentiale (LFPs) wurden von denselben Mikroelektroden durch Filtern des Originalsignals mit einem Bandpaß mit einem Durchlaß im Bereich relativ niedriger Frequenzen (1-100 Hz) gewonnen. Sowohl die Zeitpunkte der mit den beiden verschiedenen Methoden detektierten Aktionspotentiale als auch die LFPs wurden mit einer Abtastrate von 1 kHz von einem MicroVax-Computer (PDP 11/73) aufgezeichnet. Abweichend davon wurde in den Experimenten zur dendritischen Integration (Kap. 4) eine erhöhte Abtastrate von 2 kHz gewählt. Zur auditorischen Kontrolle wur-

den die TTL-Pulse parallel auf einen Lautsprecher gegeben. Auf einem Speicheroszilloskop wurde das hochfrequenzgefilterte Signal gemeinsam mit der gewählten Schwelle in seinem Verlauf abgebildet. Ein weiteres Oszilloskop diente zur Darstellung des LFPs, wobei durch Triggern auf eine bestimmte Phase der Netzspannung und Mittelung über mindestens zehn Perioden kontrolliert wurde, daß der Netzbrumm das abgeleitete Signal nicht verfälschte.

3.4 Histologische Rekonstruktion der Ableitstellen

Ein großer Teil der Elektrodenspuren wurde nach dem Ende der Ableitungen durch kleine elektrolytische Läsionen im Gewebe markiert. Dazu wurde jeweils für 12 s ein Gleichstrom von 12 μA auf die Elektrode gegeben, die dabei den negativen Pol darstellte. Zum Abschluß des Versuches wurden die Tiere mit einer Überdosis Pentobarbital getötet und nach Eintritt des Herzstillstands transkardial perfundiert. Als Perfusionslösungen dienten gepufferte Kochsalzlösung und nachfolgend eine vierprozentige Paraformaldehydlösung in einem Phosphatpuffer. Nach Imprägnation in dreißigprozentiger Sukroselösung wurden auf einem Kryotom 60 μm dicke coronare Hirnschnitte angefertigt. Mit Kresylviolett wurden anschließend die Zellkerne angefärbt. Die histologische Rekonstruktion der Elektrodenspuren, die eine Zuordnung der Penetrationen zu Hirnstrukturen ermöglichte, folgte für die kortikalen Areale den Arbeiten von Tusa und Mitarbeitern (Palmer et al. 1978, Tusa et al. 1979, Tusa und Palmer 1980), für den Colliculus superior dem Artikel von Kanaseki und Sprague (1974).

3.5 Signalanalyse

In der Systemphysiologie geht es oft darum, den Zusammenhang zwischen einem äußeren Reiz und der Aktivität von Neuronen zu beschreiben. Da die Antworten eines Neurons auf zwei Präsentationen desselben Reizes nur in den seltensten Fällen identisch sind, lassen sich nur Aussagen über Wahrscheinlichkeiten für bestimmte Antworten treffen. Dies könnte die Wahrscheinlichkeit $P(\{t_i\} | s(t))$ einer Spikefolge $\{t_i\}$ als Antwort auf einen zeitabhängigen Stimulus $s(t)$ sein. Dabei sind die t_i die Zeitpunkte einzelner Spikes. Zur ausreichend genauen Schätzung dieser Wahrscheinlichkeitsverteilungen oder daraus abgeleiteter Größen muß der Reiz viele Male wie-

derholt werden, in dieser Arbeit zwischen 10 und 3000 Male, abhängig von der Art des Reizes. Doch selbst dann kann man in der experimentellen Praxis nur sehr einfache abgeleitete Größen bestimmen.

Ein Musterbeispiel dafür ist die zeitabhängige Feuerrate. Dies ist die Wahrscheinlichkeit $r(t)$, im Zusammenhang mit dem Reiz $s(t)$ zur Zeit t einen Spike zu detektieren. Gemessen werden kann diese Wahrscheinlichkeit nur für ein endlich breites Zeitfenster $\Delta\tau$. Die erwartete Zahl der Spikes in diesem Fenster ist dann durch

$$p(t) = r(t) \cdot \Delta\tau$$

gegeben. $p(t)$ wird als „Peri-“ oder „Post-Stimulus Time Histogram“ (PSTH) bezeichnet. Experimentell wird $p(t)$ durch das Zählen der Spikes geschätzt, die in ein bestimmtes Zeitfenster relativ zum zeitlichen Verlauf der Stimulation gefallen sind. Die gemessene Wahrscheinlichkeit oder Feuerrate $r(t)$ wird gewöhnlich in Spikes pro Sekunde angegeben. Die Ergebnisse aus den verschiedenen Versuchsdurchgängen werden gemittelt.

Außer den Feuerraten stand in dieser Arbeit die Zeitstruktur der neuronalen Aktivität im Mittelpunkt des Interesses. Deshalb wurden für parallel aufgenommene Folgen von Aktionspotentialen Auto- und Kreuzkorrelationsfunktionen

$$c_{gh}(\tau) = \int g(t)h(t-\tau)dt$$

berechnet. τ ist darin die relative Verschiebung der mit g und h bezeichneten Spikefolgen zueinander. Speziell für Autokorrelationen ist $g=h$ zu setzen. Das Integral erstreckte sich über einen Versuchsdurchgang oder bestimmte Zeitfenster darin. Wie die PSTHs wurde auch die Berechnung der Korrelationsfunktionen nach einer Zeitdiskretisierung durchgeführt, ohne daß dies hier explizit gemacht ist. Das Abtastintervall („Bin“) betrug dabei 1 ms. Bei einer größeren Auflösung wäre es möglich gewesen, daß die Neurone mehr als einmal gefeuert hätten. Bei einer größeren Genauigkeit wäre hingegen die Wahrscheinlichkeit von Koinzidenzen so gesunken, daß die gemessenen Korrelationsfunktionen nicht mehr statistisch sinnvoll gewesen wären. Graphisch dargestellt wurden die Korrelationsfunktionen in Form von Histogrammen, sogenannten Korrelogrammen (z. B. Abb. 6-7).

Autokorrelationen dienen in der Systemphysiologie zur Erfassung der Zeitstruktur der Aktivität auf einem Ableitkanal, z. B. von oszillatorisch modulierter Aktivität. Kreuzkorrelationsfunktionen benutzt man zur Erfassung der zeitlichen

Zusammenhänge zwischen den Aktivitäten auf zwei Kanälen, z.B. der Synchronisation dieser Aktivitäten. Die Untersuchungen in dieser Arbeit beschränken sich auf Korrelationsfunktionen 1. Ordnung, was in der Systemphysiologie weitgehend üblich ist.

Nach Mittelung über alle Versuchsdurchgänge wurden die Korrelationsfunktionen nach der Methode von König (1994) auf wenige Parameter reduziert. Dazu wurde an jede von ihnen eine Funktion der Form

$$f_c(\tau) = A \cdot \exp(-|\tau - \varphi|/\sigma_1) \cos(2\pi\nu(\tau - \varphi)) + B \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{\sigma_2}\right)^2 + O$$

angepaßt, also eine Summe aus einer verallgemeinerten Gabor- und einer Gaußfunktion. Darin ist A die Amplitude der Gabor- und B die der Gaußfunktion. σ_1 gibt die Standardabweichung der Gaborfunktion, σ_2 die Breite des höchsten Gipfels im Korrelogramm an. φ entspricht der Phasenverschiebung, die zwei Zellgruppen trotz zeitlich koordinierten Feuern aufweisen können. ν ist die Frequenz eines möglichen oszillatorischen Anteils im Korrelogramm. Die additive Konstante O (Offset) gibt an, wie viele Koinzidenzen von Aktionspotentialen zufällig auftraten. Um als signifikant eingestuft zu werden, mußte die angepaßte Funktion mindestens 15% der Varianz der Originaldaten erklären. Zudem mußten die z-Werte des zentralen Gipfels (für Synchronisation) bzw. des ersten Nebengipfels (für Oszillationen) den Wert 2 überschreiten, d. h. die Peakhöhe abzüglich des Offset mußte doppelt so groß sein wie ihre eigene Standardabweichung, ermittelt über alle gleichartigen Versuchsdurchgänge. Dies entspricht einer Signifikanz auf dem 5%-Niveau. Die Stärke der Synchronisation und die Regelmäßigkeit möglicher Oszillationen wurde durch die relative Modulationsamplitude (RMA) des zentralen und ersten Seitengipfels beschrieben. Neben der Höhe des betreffenden Gipfels P, die im Spezialfall B=0 gleich A ist, geht dabei der Offset O des Korrelogramms ein. Dann ist die Modulationsamplitude als

$$RMA = (P - O)/O$$

definiert. Kreuzkorrelationen wurden nur in die Analyse aufgenommen, wenn beide darin eingehenden Ableitorte auf den Stimulus mit einer Spikeratenerhöhung von mindestens 50 % gegenüber ihrer Spontanaktivität geantwortet hatten. Zwecks Vermeidung einer Verfälschung der Korrelogramme durch Antworttransienten nach dem Einblenden eines neuen Stimulus wurden die ersten 100 ms nach solch einem Ereignis

verworfen. Um die Analyse auf möglichst gute Antworten zu stützen, wurde aus den ersten beiden Stimulationsperioden diejenige herausgesucht, für die das Produkt aus den Feuerraten der beiden beteiligten Ableitstellen größer war.

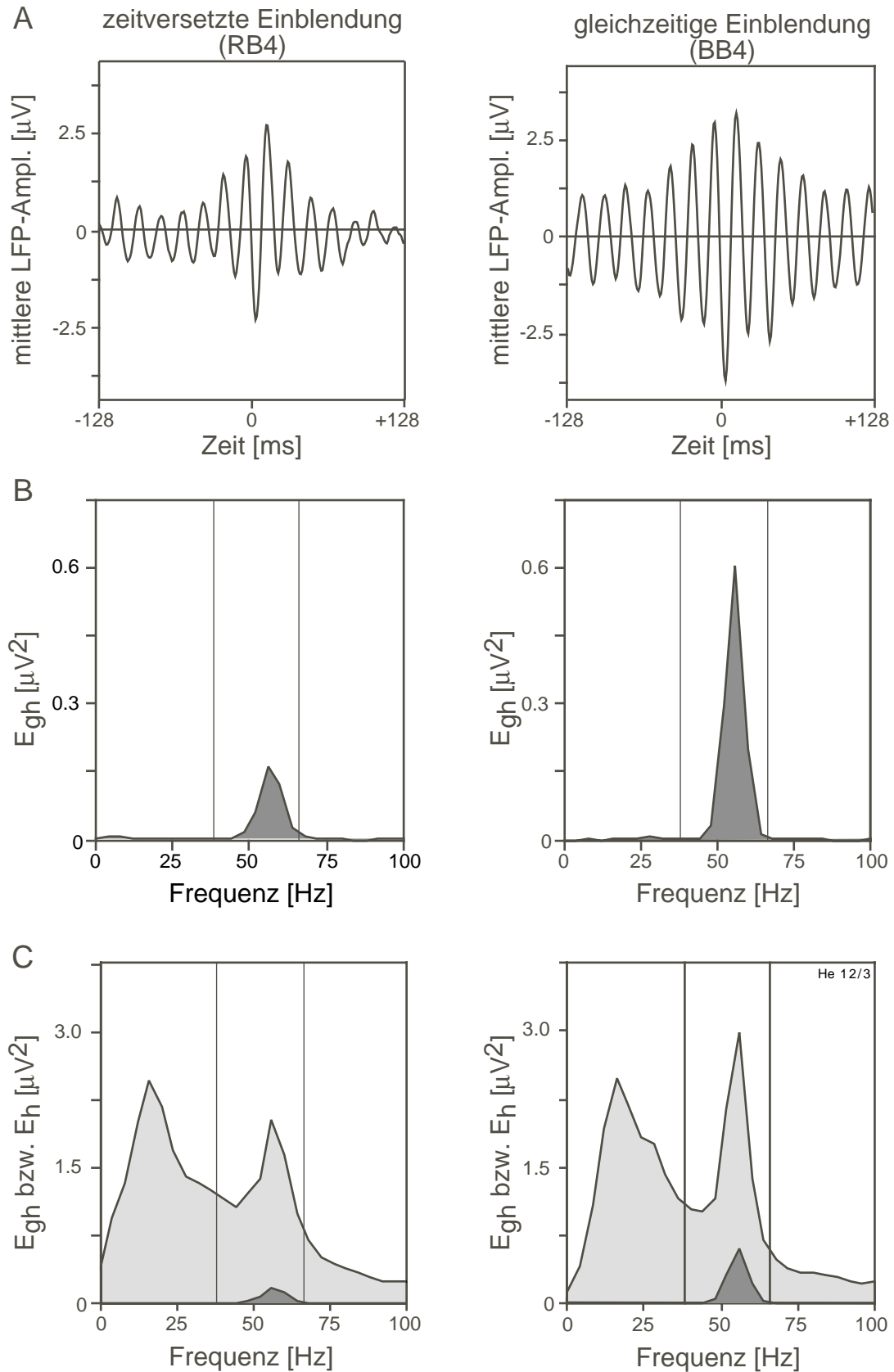


Abb. 3-1 Beispiel zur Berechnung der Spike-Feld-Kohärenz. **A** Kreuzkorrelationsfunktionen zwischen auf einer Elektrode abgeleiteten Spikes und einem LFP von einer anderen Elektrode, ein sogenanntes „spike-triggered average“ (STA) des LFP. Auf die unterschiedlichen Bedingungen, unter denen die Daten für die linke und die rechte Spalte der Abbildung aufgenommen wurden, wird erst in Abschnitt 6.3.6 eingegangen. Die Kopplung zwischen Spikes und LFP erscheint im rechten Korrelogramm deutlich größer als im linken. Doch sind beide noch nicht auf die Leistung des LFPs normiert. **B** Dies wird auf folgende Weise nachgeholt: Zunächst werden aus den STAs die Energiespektren $E_{gh}(f)$ der Korrelogramme bestimmt. Zu ihrer Berechnung wird also erst im Zeitbereich gemittelt (nämlich das STA berechnet) und dann die Transformation in den Frequenzbereich vorgenommen. Die senkrechten Linien zeigen die von mir gewählte Abgrenzung des γ -Bandes von 37-64 Hz an. Teil **C** gibt das Ergebnis des umgekehrten Vorgehens wieder. In hellgrauer Färbung sind die im Frequenzbereich gemittelten Spektren $E_h(f)$ der LFP-Stücke dargestellt, die in die unter **A** gezeigten Korrelogramme eingegangen sind. In dunkelgrauer Farbe sind die Spektren aus **B** eingesetzt, wobei die unterschiedliche Skalierung in **B** und **C** zu beachten ist. Aus dem Vergleich von **B** und **C** erkennt man, daß die LFP-Komponenten im γ -Band offenbar besonders stark an die Spikes gekoppelt sind, während die niederfrequenten Komponenten den Mittelungsprozeß im Zeitbereich kaum überstehen. Integriert man nun die spikegekoppelten γ -Komponenten und teilt diesen Wert durch das Integral über $E_h(f)$ in demselben Band, so erhält man die Spike-Feld-Kohärenz (SFK).

Für alle Antworten wurden auch Korrelationsfunktionen zwischen den Spikefolgen und allen parallel aufgezeichneten lokalen Feldpotentialen berechnet. Formal läßt sich eine Folge von Aktionspotentialen $\{t_i\}$ auch als eine Summe von Dirac-Stößen

$$g(t) = \sum_{i=1}^n \delta(t - t_i)$$

beschreiben. Der zeitliche Verlauf eines lokalen Feldpotentials werde durch $h(t)$ wiedergegeben. Unter Verwendung der oben angegebenen Formel für die Kreuzkorrelationsfunktion erhält man dann

$$c_{gh}(\tau) = \sum_{i=1}^n h(t_i - \tau)$$

als Korrelationsfunktion aus Spikes und LFP, das sogenannte „spike-triggered average“ (STA; Gray und Singer 1989). Bei der Berechnung wurde um jedes Aktionspotential, das in $g(t)$ enthalten war, ein Fenster von 257 ms Länge zentriert. Die in all diesen Fenstern gelegenen LFP-Stücke wurden wie angegeben gemittelt. Das so gebildete STA hing aber noch von der Leistung bzw. (für ein endliches langes Signal) der Energie des LFPs ab. Als ein davon unabhängiges Maß für die Synchronisation zwischen Aktionspotentialen und LFP wurde die Spike-Feld-Kohärenz (SFK) eingeführt, bei

der die Energien des STAs und des ursprünglichen LFPs miteinander verglichen wurden. Sei nun $C_{gh}(f)$ die Fouriertransformierte von $c_{gh}(\tau)$. Dann ist das Energiespektrum des STAs durch

$$E_{gh}(f) = C_{gh}(f)C_{gh}^*(f)$$

gegeben. Dabei steht das Symbol * wie üblich für die komplexe Konjugation. Analog berechnet man für das LFP

$$E_h(f) = \sum_{i=1}^n H_i(f)H_i^*(f)$$

$H_i(f)$ ist dabei die Fouriertransformierte des Datenstücks $h(t_i)$. Bei der Berechnung von $E_h(f)$ wurde also die Fouriertransformation durchgeführt, deren Betragsquadrat gebildet (also die Phaseninformation verworfen) und erst dann gemittelt. Für die Berechnung des Spektrums $E_{gh}(f)$ des STAs selbst war es umgekehrt. Da die Mittlung im Zeitbereich stattfand, blieb die Phaseninformation erhalten. Die SFK war definiert als

$$SFK(f) = E_{gh}(f)/E_h(f)$$

Die SFK ist ein Maß für die Phasenkopplung zwischen Spikes und Feldpotential. Sie wurde in dieser Arbeit nicht für einzelne Frequenzen, sondern für zwei verschiedene Frequenzbänder, nämlich für ein niederfrequentes (6-22 Hz) und für das γ -Band (37-64 Hz) bestimmt (Abb. 3-1). Dazu wurden E_{gh} und E_h vor der Bildung des Quotienten über diese Bänder integriert und dann diese Integrale durcheinander dividiert.

Der Grund für die Analyse der lokalen Feldpotentiale zusätzlich zu derjenigen der Aktionspotentiale war, daß ein kollektives Phänomen, wie die Synchronisation der Aktivität von Zellen in ganzen Kolumnen, von „Massensignalen“ wie LFPs besser wiedergegeben wird, als durch die Ableitung und Auswertung der Signale einzelner Zellen (diskutiert in der Modellstudie von Lumer et al. 1997b).

3.6 Statistische Verfahren

Wissenschaftliche Experimente dienen meistens zur Überprüfung von Hypothesen. In vielen Fällen ist es dabei notwendig, die Ergebnisse einem statistischen Verfahren unterwerfen, in dem die Glaubwürdigkeit einer Hypothese im Vergleich zu einer

Alternative, der Nullhypothese, untersucht wird. Vor der Anwendung statistischer Testverfahren muß die experimentell untersuchte Hypothese über die Meßgröße (z. B. a) in eine mathematische Form gebracht werden (z. B. $a < 0$). Im nächsten Schritt wird die Nullhypothese als das Gegenteil dieser Hypothese formuliert (im Beispiel $a \geq 0$). Das Experiment besteht nun in der Messung dieser Größe für eine Stichprobe aus n Einzelmessungen (z. B. n Neurone) aus der Grundgesamtheit (z. B. die Gesamtpopulation der Neurone in einem Hirnareal). Aus diesen Ergebnissen der Einzelmessungen wird durch Mittelwertbildung ein (fehlerbehafteter) Schätzwert für den wahren Wert der Meßgröße in der Gesamtpopulation errechnet. Wenn der Mittelwert die Hypothese bestätigt, ist noch zu klären, ob dies nur zufällig durch die Auswahl der Stichprobe geschehen ist. Die Hypothese kann erst dann als wahr angesehen werden, wenn dieser Mittelwert wesentlich oder „signifikant“ von der Nullhypothese abweicht. Dies zu prüfen, ist der Zweck der statistischen Tests. Dabei wird die Frage gestellt, mit welcher Wahrscheinlichkeit mit dem gefundenen oder einem stärker abweichenden Ergebnis zu rechnen ist, wenn man davon ausgeht, daß die Nullhypothese richtig ist.

3.6.1 Die Normalverteilung

Der erwähnte Mittelwert einer Stichprobe aus einer Grundgesamtheit ist durch

$$x_m = (1/n) \sum_{i=1}^n x_i$$

gegeben, wobei i die Elemente x_i der Stichprobe vom Umfang n durchnummeriert. Die Standardabweichung der Einzelmessung berechnet sich dann als

$$\sigma = \sqrt{\left(\sum_{i=1}^n (x_i - x_m)^2 \right) / (n-1)}$$

Die Standardabweichung des Mittelwertes oder der Standardfehler ist als

$$\sigma_m = \sigma / (\sqrt{n})$$

definiert und gibt an, wie stark der Mittelwert bei einer Wiederholung der Messung für andere Stichproben aus derselben Grundgesamtheit schwanken würde.

Nach dem zentralen Grenzwertsatz geht die Verteilung der dabei gemessenen Mittelwerte x_m dieser Stichproben im Grenzwert unendlich großer Stichproben in eine Normalverteilung

$$f(x_m) = 1/\sqrt{2\pi\sigma_m^2} \cdot \exp(-(x_m - \mu)^2/(2\sigma_m^2))$$

über. μ ist dabei der in der Nullhypothese angenommene Wert. Für praktische Zwecke reichen für den Übergang zur Normalverteilung schon Stichproben von 30 Einzelmessungen aus (Bortz 1989), was in dieser Arbeit fast immer erreicht wurde. Dies gilt auch dann, wenn die zugrundeliegende Verteilung der Einzelmessungen nicht normalverteilt ist.

Wenn x_1 der gefundene Mittelwert einer bestimmten Stichprobe ist und die Hypothese in der Annahme besteht, daß der wahre Wert größer als der in der Nullhypothese angenommene ist, dann ist Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese irrtümlicherweise zu verwerfen, durch

$$p = \int_{x_1}^{\infty} 1/\sqrt{2\pi\sigma_m^2} \cdot \exp(-(x_m - \mu)^2/(2\sigma_m^2)) dx_m$$

gegeben. Im Prinzip ist es nun dem Forscher überlassen, welche Irrtumswahrscheinlichkeit er akzeptiert. Es ist aber weithin üblich, die Nullhypothese zu verwerfen und die Alternativhypothese als bestätigt anzusehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,05 ist. Dieser Standard wurde auch in dieser Arbeit eingehalten, wobei oft die Irrtumswahrscheinlichkeiten mit angegeben wurden. Für $p < 0,01$ spricht man gelegentlich auch von hoher Signifikanz.

3.6.2 Vergleich von Stichprobenmittelwerten für abhängige Stichproben

In dieser Arbeit wurde häufig für dieselbe Zellpopulation ein neuronaler Parameter zweimal unter verschiedenen Bedingungen gemessen. Jeder Messung unter Bedingung 1 an einer bestimmten Ableitstelle innerhalb eines größeren Stichprobe entsprach dann eine Messung an derselben Ableitstelle unter Bedingung 2, beispielsweise unter veränderter visueller Stimulation. Geprüft werden sollte dann die Hypothese, daß der gemessene neuronale Parameter, etwa die Feuerrate, unter Bedingung 2 wesentlich von seinem Wert unter Bedingung 1 abwich. Dafür wurde der t-Test für abhängige Stichproben verwendet.

Beim t-Test wird für jedes Meßwertpaar die Differenz der Meßwerte bestimmt. Für Stichproben von mehr als 30 Meßwertpaaren kann man von einer Normalverteilung dieser Differenzen ausgehen. Eine wesentliche Veränderung des gemessenen Parameters entspricht einer signifikanten Abweichung dieser Differenzen von 0. Die Nullhypothese lautet also $\mu = 0$. Nach Berechnung des Mittelwertes und des Standardfehlers der Differenzen kann man aus der kumulativen Normalverteilung die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Hypothese eines Unterschiedes des gemessenen Parameters in der Grundgesamtheit ablesen.

Liegt der Umfang der Stichprobe unter 30 Meßwertpaaren, so kann der zentrale Grenzwertsatz nicht mehr ausgenutzt werden. Dann muß bei der Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit die Student-t-Verteilung verwendet werden. Dies ist in dieser Arbeit in den wenigen Fällen zu kleiner Stichproben auch geschehen. Da alle wichtigen Ergebnisse sich aber auf größere Stichproben stützen, möchte ich auf die Student-t-Verteilung hier nicht näher eingehen.

3.6.3 Die Binomialverteilung

In diesem Unterabschnitt geht es um die statistische Bewertung von Ereignissen, die in zwei Alternativen auftreten, wobei die Alternativen gleich oder ungleich wahrscheinlich sein können. Beispiele sind Zahl oder Adler beim Münzwurf und eine schwarze oder eine weiße Kugel aus einer großen Menge solcher Kugeln.

Führt man den Versuch (z. B. das Ziehen einer Kugel) n -mal durch, so erhält man k -mal das eine Ergebnis (eine weiße Kugel) und $(n-k)$ -mal das andere (eine schwarze Kugel). Sei nun q der Anteil der weißen Kugeln an der Gesamtmenge. Die Wahrscheinlichkeit, mit der man genau k weiße Kugeln zieht, ist durch die Binomialverteilung

$$b(q, n) = \binom{n}{k} q^k (1 - q)^{n - k}$$

gegeben, sofern die Zahl der Kugeln so groß ist, daß q während des Versuches als unverändert betrachtet werden kann. Die Wahrscheinlichkeit, mit der man m oder weniger weiße Kugeln erhält, wird durch die kumulative Binomialverteilung

$$p(m, n) = \sum_{k=0}^m \binom{n}{k} q^k (1 - q)^{n - k}$$

beschrieben.

Mit Hilfe dieser Verteilung kann man Hypothesen über die Wahrscheinlichkeit zweier solcher alternativer Ereignisse prüfen. Eine Hypothese könnte zum Beispiel sein, daß in einer zu untersuchenden unbekanntem Menge Kugeln mehr weiße als schwarze vorkommen. Dazu muß (wie oben) eine Nullhypothese aufgestellt werden, die das Komplement zur Hypothese bildet und gegen die die Hypothese geprüft wird. Die zugehörige Nullhypothese wäre, daß schwarze und weiße Kugeln gleich häufig sind oder die schwarzen überwiegen. Nehmen wir an, man zieht nun im Versuch tatsächlich mehr weiße als schwarze Kugeln, nämlich m weiße und $(n-m)$ schwarze. Dann stellt sich die Frage nach der Signifikanz dieses Ergebnisses. Die Nullhypothese wird über den Parameter q in die Binomialverteilung eingeführt: Man nimmt $q=0.5$ an, also den Fall der Nullhypothese, der der Hypothese am nächsten kommt. Dann ist $p(m,n)$ die Wahrscheinlichkeit, im Experiment aus dieser Menge m weiße Kugeln zu ziehen oder ein noch stärker von der Nullhypothese abweichendes Ergebnis zu bekommen. Dies ist also Wahrscheinlichkeit, aufgrund des Ausgangs des Experiments irrtümlich anzunehmen, es seien mehr schwarze als weiße Kugeln in der Gesamtmenge enthalten. Wiederum hängt es vom Forscher ab, wieviel Irrtumswahrscheinlichkeit er akzeptiert, bevor er seine Hypothese verwirft. In dieser Arbeit habe ich bis zu 5% Irrtumswahrscheinlichkeit hingenommen, ohne die jeweilige Hypothese zu verwerfen.

Bedingung für diese Art der Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit ist, daß für die Nullhypothese ein bestimmtes, „sicheres“ q sinnvoll angenommen werden kann. Wenn hingegen zwei Stichproben miteinander verglichen werden sollen, müssen aufwendigere Verfahren angewandt werden. Da bei den Anwendungen in dieser Arbeit (Kap. 7) ein bestimmtes, gut definiertes q angenommen werden konnte, gehe ich auf solche Methoden aber nicht ein.

3.6.4 Präsentation von Populationsdaten

Zum Abschluß möchte ich noch einige Formen der Datenpräsentation vorstellen. In einigen Fällen werden für die graphische Veranschaulichung der Ergebnisse Histogramme verwendet, bei denen die Höhe der Säule die Mittelwerte einer Meßgröße unter unterschiedlichen Bedingungen wiedergibt. Die verschiedenen Messungen der neuronalen Parameter können z. B. mit unterschiedlichen Lichtreizen, unterschiedlicher elektrischer Stimulation oder unterschiedlicher Wahrnehmung des Tieres verbunden gewesen sein. Zur Abschätzung der Meßgenauigkeit werden bei diesen

Histogrammen meist auch die Standardfehler angegeben, und zwar als kleine Balken am oberen Ende der Säule. Ein Beispiel für solche Histogramme ist Abb. 4-2.

Um dem Leser einen über die Standardabweichung hinaus reichenden Eindruck von der Qualität des Datensatzes und des unterschiedlichen Verhaltens verschiedener Neurone zu geben, werden oft sogenannte „Scatterplots“ verwendet. Dies ist ein kartesisches Koordinatensystem mit zwei Achsen, die die Werte desselben Parameters unter zwei verschiedenen Bedingungen wiedergeben. Für jede Ableitstelle im Datensatz wird ein Symbol (z. B. ein Punkt) in den Scatterplot eingetragen, wobei die Koordinaten durch die beiden Meßwerte vorgegeben sind. In Scatterplots läßt sich beispielsweise erkennen, ob die verschiedenen Neurone sich ähnlich verhalten haben, oder ob es Häufungen im Bereich bestimmter Kombinationen von Meßwerten gegeben hat. Ein Beispiel für Scatterplots liefert Abb. 4-9.

4. Integration kortikaler Eingangssignale im Colliculus superior

4.1 Einleitung

Ein wichtiger Teil der neuronalen Informationsverarbeitung ist die Integration verschiedener synaptischer Eingänge in einzelnen Neuronen. Auf der Suche nach den dabei gültigen Rechenregeln haben zahlreiche Studien untersucht, ob diese Integration als lineare Summation der synaptischen Potentiale beschrieben werden kann oder ob Nichtlinearitäten berücksichtigt werden müssen (Übersichtsartikel: Yuste 1996). Beispiele dafür sind supralineare Summation, Schwellenelemente zur Auslösung von dendritischen Aktionspotentialen oder auch „Shunting inhibition“, also die Unterbrechung der dendritischen Signalleitung durch eine lokale massive Erhöhung der Membranleitfähigkeit. Manche Ergebnisse intrazellulärer Ableitungen aus Hirnschnitten („*in vitro*“) deuten auf lineare Summation hin (Langmoen und Andersen 1983, Cash und Yuste 1998, 1999), während andere Veröffentlichungen Nichtlinearitäten betonen, die von der zeitlichen Abfolge der synaptischen Eingangssignale (Larkum et al. 1999) und dem Membranpotential der jeweiligen postsynaptischen Zelle abhängen (Ferster und Jagadeesh 1992). Die Dynamiken dieser Variablen im lebenden Organismus („*in vivo*“) unterscheiden sich deutlich von denen unter den vergleichsweise statischen Bedingungen *in vitro*. Dazu trägt insbesondere die *in vivo* um Größenordnungen stärkere synaptische Hintergrundaktivität bei, die zur Öffnung zahlreicher Ionenkanäle und deshalb zu einer deutlich erhöhten Membranleitfähigkeit und einer entsprechenden Verkürzung der Zeitkonstanten dendritischer Potentiale führt (Bindman et al. 1988, Bernander et al. 1991, Koch et al. 1996). Deshalb müssen *in vitro* gewonnene Erkenntnisse über die synaptische Integration unter den realistischeren *In-Vivo*-Bedingungen nachgeprüft werden.

Für solche Untersuchungen sind die frühen Stufen der sensorischen Systeme besonders gut geeignet, weil die anatomischen Verbindungen in diesen Strukturen gut erforscht sind und die Aktivität auf diesen Verbindungen durch Veränderung der Anordnung und Intensität der sensorischen Reize gesteuert werden kann. Ein Beispiel für eine solche Arbeit haben Hubel und Wiesel (1977) geliefert, nach deren Hypothese die Antworteigenschaften der sogenannten „Simple Cells“ in der Sehrinde

der Säugetiere durch lineare Summation geeignet angeordneter Afferenzen von retinalen Ganglienzellen erklärt werden können. Angeregt durch diesen Vorschlag sind zahlreiche intra- und extrazelluläre Studien durchgeführt worden, deren Ziel es war, die Bedeutung linearer und nichtlinearer Summation zu klären. Viele solche Studien ergaben, daß die räumliche Integration thalamischer Eingänge durch lineare Modelle zufriedenstellend beschrieben wird (Überblick: Ferster 1994). Andererseits sind aber auch Beispiele für dynamische Veränderungen der Integrationseigenschaften durch Wechselwirkungen im Netzwerk gefunden worden. Hervorzuheben sind hierbei sogenannte „Gating“-Effekte, bei denen ein Eingang darüber entscheidet, ob Signale aus anderen Eingängen ganz, teilweise oder gar nicht weitergeleitet werden (Borg-Graham et al. 1998). Beispielsweise hängen die Antworten kortikaler Zellen nicht nur vom Stimulus im klassischen rezeptiven Feld (RF), sondern auch von dem räumlichen Zusammenhang ab, in dem dieser Reiz auftritt (z. B. Stemmler et al. 1995). Neben die direkten exzitatorischen Eingänge treten offenbar zusätzliche Signale kortikalen Ursprungs, welche die exzitatorische Antwort regeln.

Ein weiteres Ziel retinaler Signale, das sich zur Erforschung dynamischer Wechselwirkungen mehrerer Eingänge unterschiedlichen Ursprungs anbietet, ist der Colliculus superior (CS), auch Tektum genannt. Neurone in den oberen Schichten des CS empfangen visuelle Eingänge nicht nur aus der Netzhaut, sondern auch aus allen Arealen der Sehrinde (Harting et al. 1992, Segal und Beckstead 1984). Die RFs der CS-Zellen sind dabei größer als die der jeweiligen kortikalen Zellen, die auf die ersteren projizieren, und ihre Spezifität für die Orientierung oder Bewegungsrichtung eines Sehreizes ist deutlich schwächer (Chalupa 1984). Es scheint, daß CS-Neurone Ziel der Projektionen von kortikalen Zellen sind, die unterschiedliche Merkmale bevorzugen und deren RFs weit verstreut liegen. Auf den ersten Blick wird also aus teilweise hochspezifischen Eingangssignalen ein unspezifisches Ausgangssignal geformt. In einem vordergründigen Widerspruch dazu steht die vom CS ausgehende Steuerung der Augenbewegungen, bei der gezielt bestimmte Orte im Gesichtsfeld ausgewählt werden müssen.

Studien zur Integration von kortikalen Signalen, die verschiedene Sinnesmodalitäten repräsentieren, haben Nachweise für eine nichtlineare wechselseitige Verstärkung solcher Signale erbracht (Stein & Meredith 1993). Wenn z. B. die Position einer Schallquelle mit der eines gesehenen Objekts übereinstimmt, fallen die Antworten auf den kombinierten Reiz deutlich stärker aus, als bei linearer Summation der Antworten auf die Einzelreize zu erwarten wäre (Stein & Meredith 1993). Innerhalb

der visuellen Modalität ist jedoch noch weitgehend unbekannt, wie die vielen kortikalen und subkortikalen Eingangssignale integriert werden. Zur Beantwortung dieser Frage wird im folgenden Abschnitt der Arbeit untersucht, wie die visuelle Stimulation mit einem bewegten Lichtbalken die Antworten von CS-Neuronen auf elektrische Mikrostimulation kortikaler Neuronen beeinflusst. Dafür wurde von CS-Neuronen abgeleitet, die Ziel der Projektionen der elektrisch erregten Kortexzellen waren. Die kortikalen Stimulationorte wurden in Area 17 und in der posteromediale Seite des lateralen suprasylvischen Sulcus (Area PMLS) gewählt, weil in diesen Gebieten die Verarbeitung zweier unterschiedlicher Merkmale besonders ausgeprägt ist: Dies sind die Position des Lichtreizes in Area 17 und seine Bewegungsrichtung in Area PMLS. Für einige Parameter wurde genauer untersucht, wie sie die Wirkung der kortikalen Mikrostimulation beeinflussen. Dies sind (1.) die räumliche Beziehung zwischen den RFs an den kortikalen Stimulationorten und dem kollikulären RF, (2.) die Amplitude der kollikulären Lichtantwort, (3.) die Position des Lichtreizes relativ zu den retinalen Koordinaten des kortikalen Stimulationortes und (4.) die Beziehung zwischen der Bewegungsrichtung des Lichtreizes und der Vorzugsrichtung der durch den elektrischen Stimulus aktivierten kortikalen Kolumnen.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Übereinstimmung zwischen den Eigenschaften des Lichtreizes (Position, Bewegungsrichtung) und der Stimuluspräferenz der kortikalen Zellen in der Umgebung der Mikrostimulationselektrode die kritische Variable ist, welche die Wirkung der Eingangssignale auf die kollikulären Zellen regelt. Demgegenüber hat die Amplitude der kollikulären Zellantworten auf den Lichtreiz offenbar keine Bedeutung, ebenso wie die retinotopen Beziehungen zwischen den Stimulationorten und den kollikulären Zellen.

4.2 Methoden

Die Experimente wurden an sechs Katzen durchgeführt. Die Ableitungen, die Datenaufnahme und die histologische Rekonstruktion der Ableitorte folgten den unter 3.1, 3.3 und 3.4 beschriebenen Standardtechniken. Im folgenden werden die für dieses Teilprojekt spezifischen Methoden dargestellt.

4.2.1 Visuelle und elektrische Reizung

Für alle Elektroden wurden die zugehörigen rezeptiven Felder mit einer Handlampe bestimmt, mit der einfache geometrische Reize auf einem Schirm dargeboten wurden. Außer den RFs wurden für jeden Ableitort die bevorzugte Orientierung und Bewegungsrichtung eines Lichtreizes und die okuläre Dominanz bestimmt.

Die Eigenschaften der Lichtreize wurden auf die rezeptiven Felder abgestimmt. Das Ziel war dabei, möglichst starke Reizantworten zu erzielen. Für die quantitativen Messungen wurden auf einem Monitor dargestellte Lichtbalken mit den Maßen $5^\circ \times 1^\circ$ Sehwinkel verwendet. Sie wurden eingeblendet und ruhten vorübergehend (0.7 s) am betreffenden Ort, bevor sie sich für 5 s mit einer Geschwindigkeit von $5^\circ/\text{s}$ entlang der Verbindungslinie der kortikalen und kollikulären RFs bewegten. Dadurch wurden die zugehörigen Zellgruppen nacheinander aktiviert. Die Orientierung der Lichtbalken wurde senkrecht zu ihrer Bewegungsrichtung gewählt. In manchen der Experimente, in denen die Mikrostimulationselektroden in Area PMLS platziert waren, wurde die Bewegungsrichtung des Reizes der am Stimulationsort bevorzugten Richtung angepaßt. In fast allen dieser Fälle überdeckten die RFs der Elektroden in PMLS und dem CS einander, so daß die Bewegungsrichtung des Reizes für die Abfolge der Aktivierung keine Rolle spielte.

Für die bipolare Mikrostimulation wurden Elektroden mit zwei Spitzen benutzt, deren vertikaler Abstand etwa 0.75 mm betrug. Mit dem Ziel, die beiden Spitzen innerhalb einer kortikalen Kolumne zu platzieren, wurden die Elektroden senkrecht zur Pia Mater in das Gewebe geschoben. Nach unseren eigenen wie auch fremden Erfahrungen (Ranck 1975) ist die Kathode bei der elektrischen Stimulation rund dreimal so wirkungsvoll wie die Anode. Deshalb bezieht sich der Begriff „Mikrostimulationsort“ in dieser Arbeit immer auf die Stelle, an der die als Kathode verwendete Elektrodenspitze steckte. Zur Mikrostimulation wurden Rechteckpulse von 0.3 ms Länge und einer Stromstärke von 15 bis 400 μA mit einer Rate von 10 Hz auf die Elektroden gegeben.

Bei diesen Stromstärken dürften die Pulse meistens mehr als eine kortikale Kolumne stimuliert haben. Insbesondere bei der Stimulation in Area PMLS erwies es sich jedoch als wichtig, gezielt Zellen mit bestimmten funktionellen Eigenschaften, also einzelne kortikale Kolumnen, zu stimulieren. Murasugi und Mitarbeiter (1993) haben in Area MT des Affen gezeigt, daß nur bei Strömen unter 80 μA Zellen mit einer bestimmten Vorzugsrichtung stimuliert wurden. Stoney und Mitarbeiter (1968)

schätzten, daß bei einem Strom von 20 (100) μA Neurone innerhalb eines Radius von 124 (280) μm um die Elektroden spitze erregt werden, wobei die Zahlen in Klammern durch Extrapolation ermittelt wurden. Diese Größenordnung wurde von Ranck (1975) bestätigt, demzufolge man bei einem Strom von 100 μA mit einer Reichweite von etwa 500 μm rechnen kann. Zum Vergleich: Der Durchmesser einer Orientierungskolumne liegt in der Größenordnung von 0.5 mm bis 1 mm (z. B. Orban 1984). In Area PMLS sind ähnliche Bewegungsrichtungen in Zellgruppen mit einem Durchmesser von 300-400 μm repräsentiert (Rauschecker et al. 1987). Insgesamt gesehen deuten diese Daten, die sich allerdings auf unipolare Mikrostimulation beziehen, darauf hin, daß für die sichere Aktivierung nur einer einzelnen Kolumne Stimulationsströme unter 100 μA nötig sind. Deswegen wurde vor allem im Falle von Area PMLS auf niedrige Ströme geachtet.

4.2.2 Pharmakologische Inaktivierung

In vier Hemisphären von drei Katzen wurden die visuell evozierten Eingangssignale zu den elektrisch gereizten Kortexarealen mit Hilfe von Muscimol blockiert, einem Agonisten von γ -Aminobuttersäure (GABA), des wichtigsten inhibitorischen Neurotransmitters in der Großhirnrinde (Krnjevic und Schwartz 1967, Iversen et al. 1971). GABA ist in allen Schichten gefunden worden (Hendrickson et al. 1981), inhibiert alle oder fast alle Neurone (Hess und Murata 1974) und wirkt in erster Linie postsynaptisch (Newberry und Nicoll 1985). Muscimol selbst bindet hauptsächlich an die GABA-A-Rezeptoren, deren Aktivierung die Hyperpolarisation der Zellen und damit die Inhibition bewirkt. Das Vorgehen in der vorliegenden Studie folgte der Beschreibung von Chapman und Mitarbeitern (1991). Ein großer Teil des visuellen Kortex (6-12 mm^2) im Bereich der Areale 17 und 18 wurde freigelegt, im Umfeld der Elektroden mit Gelschaum abgedeckt und über zwei bis drei Stunden mit einer Muscimollösung (Sigma, 50 mM, in Saline) beträufelt. Dabei wurden 75 μl der Lösung in der Stunde auf den Kortex gegeben. Danach waren in der jeweils betroffenen Region keine Aktionspotentiale mehr nachweisbar, ausgenommen sehr kleine Potentiale, die anhand funktionell-physiologischer Kriterien, wie z. B. Monokularität der Zellen und mangelnde Orientierungsselektivität, als thalamische Afferenzen eingestuft werden konnten. Dies entspricht dem Befund von Reiter und Stryker (1988), die zeigten, daß mit Hilfe dieser Restaktivität die Grenze zwischen Schicht IV, wo genikulokortikale Affe-

renzen eintreffen, und Schicht V physiologisch bestimmt werden kann, und ihre Deutung histologisch untermauern.

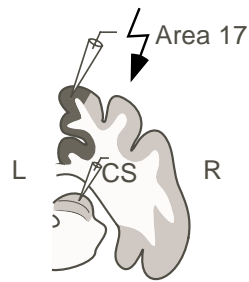
4.2.3 Auswertung

Von jeder Versuchsbedingung, ob sie nun rein visuelle oder elektrische Reizung oder eine Kombination aus beiden enthielt, wurden mindestens 50 und bis zu 200 Durchgänge aufgezeichnet. Eine kollikuläre Antwort auf die kortikale Mikrostimulation wurde als signifikant eingestuft und ging in die weitere Analyse ein, wenn in zwei aufeinanderfolgenden Intervallen von 0.5 ms Länge (den sogenannten „Bins“) innerhalb der ersten 25 ms nach dem Stimulationspuls mehr Spikes zu finden waren als in irgendeinem Bin innerhalb der darauf folgenden 75 ms.

Die Wirkung der Mikrostimulation wurde nach dem in Abb. 4-1 veranschaulichten Verfahren quantifiziert. Als erster Schritt wurde durch Mittelung aller auf die Einzelpulse folgenden Spikesequenzen die Bruttoantwort auf die Mikrostimulation (MS) berechnet, also ein „Post-Stimulus Time Histogram“ (PSTH) bestimmt. Daraus wurde die MS-Nettoantwort errechnet, indem von der Bruttoantwort für jedes einzelne Bin die mittlere Aktivität abgezogen wurde, die man bei Verzicht auf die Mikrostimulation unter sonst gleichen Bedingungen messen konnte. Sie wird im folgenden vereinfachend als „MS-Antwort“ bezeichnet. Die Wirkung eines Lichtreizes auf die MS-Antwort wurde als Quotient aus der MS-Antwort unter visueller Stimulation (VS) und derjenigen ohne VS quantifiziert und in Prozent ausgedrückt. Nahm diese „Fazilitierungsindex“ (FI) genannte Größe einen Wert von 100% an, so überlagerten die Antworten auf MS und VS einander linear; niedrigere und höhere Werte entsprechen einer Abschwächung beziehungsweise Verstärkung der MS-Antwort durch den Lichtreiz. Der Begriff der „Fazilitierung“ steht für „Verstärkung“ oder „Bahnung“.

Der Einfluß der Position des visuellen Reizes wurde nur für die dynamische Phase dieses Reizes bestimmt. Dabei wurde über die Hin- und Rückbewegung gemittelt. Die kollikulären MS-Antworten wurden für drei jeweils 1 s lange Fenster bestimmt. Den Anfang machte ein „Kortexfenster“, das um den Zeitpunkt der höchsten kortikalen Feuerrate innerhalb der Antwort auf den visuellen Reiz zentriert war. Die visuelle Antwort der Neurone am Mikrostimulationsort wurde zu diesem Zweck im Vorhinein in Versuchsdurchgängen ohne Mikrostimulation bestimmt. Des Weiteren wurde ein „CS-Fenster“ definiert, das um den Zeitpunkt der höchsten kollikulären Feuerrate zentriert war. Als drittes kam ein „peripheres“ Zeitfenster hinzu, das

Mikrostimulation in Area 17



B Mikrostimulation in Area 18

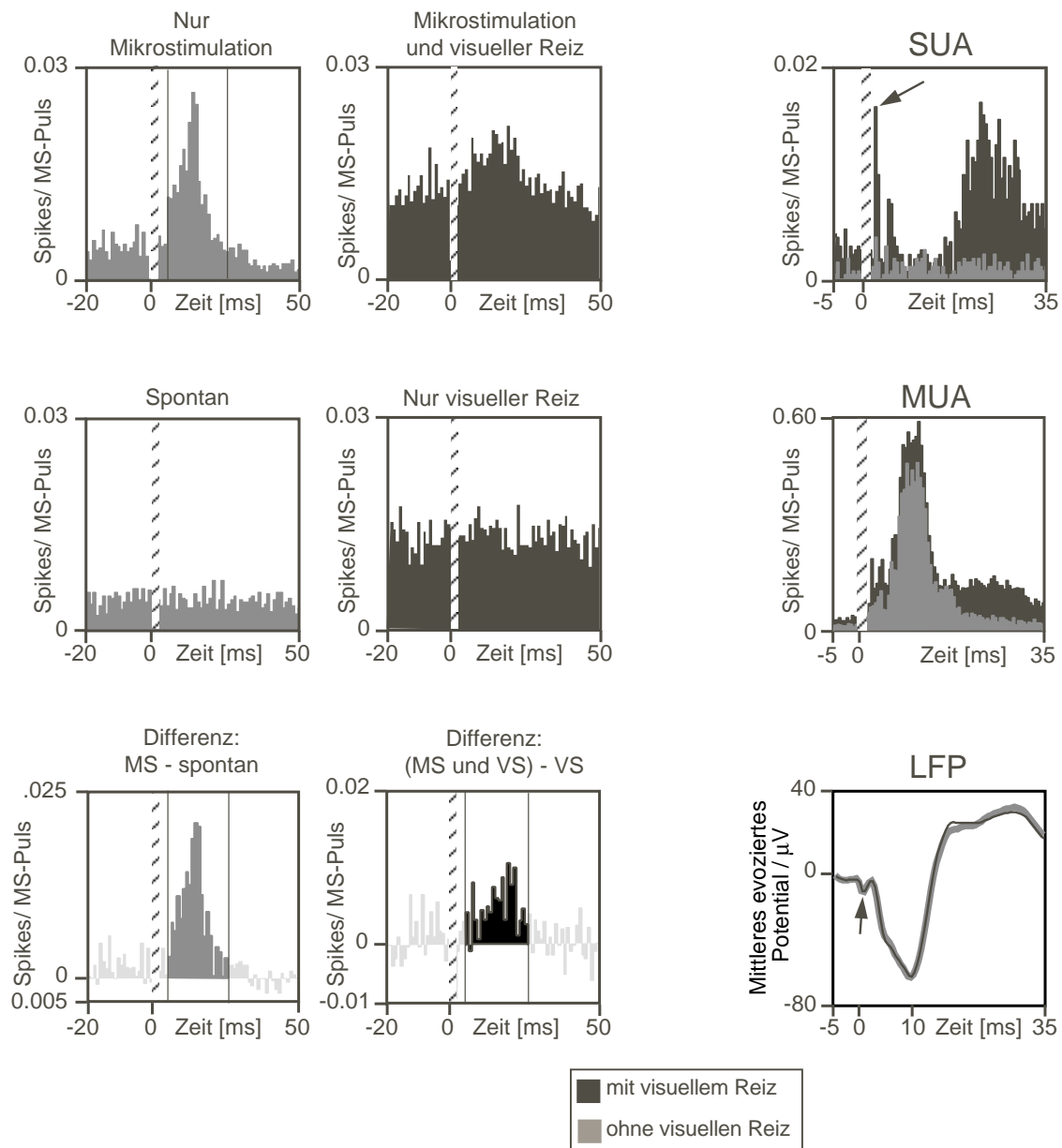
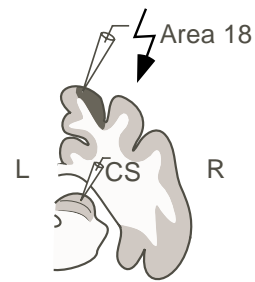


Abb. 4-1 Quantifizierung der Mikrostimulationsantworten. **A** Wechselwirkung zwischen der Mikrostimulation (MS) an einer Stelle in Area 17 (Strom: 200 μ A) und einem visuellen Reiz in einer Zelle des Colliculus superior (CS). Der Kopf der Abbildung zeigt die Lage der Ableit- und Stimulationsorte im Gehirn. In der linken Spalte wird die Berechnung der MS-Antwort ohne Einwirkung eines visuellen Reizes veranschaulicht. Von oben nach unten wird zunächst in Form eines PSTHs die gemittelte Antwort der CS-Zelle auf die MS dargestellt, wobei der Zeitpunkt des Strompulses der Zeit $t=0$ entspricht. Unter „spontan“ folgt dieselbe Berechnung für den Fall, daß zwar analog zum vorigen Fall Pulszeitpunkte registriert, tatsächlich aber auf elektrische Stimulation verzichtet wird. So wird die Spontanaktivität der Zelle bestimmt. Das untere Diagramm zeigt die Differenz aus MS-Bruttoantwort und Spontanaktivität, also den tatsächlichen Beitrag der MS zu der Aktivität der Zelle. Dieser wird im folgenden als „Mikrostimulationsantwort“ bezeichnet. In der rechten Spalte wird die zur linken Spalte analoge Berechnung für den Fall gezeigt, daß zusätzlich zur MS ein visueller Reiz dargeboten wurde. Wie dem unteren Diagramm zu entnehmen ist, fällt die MS-Antwort hier deutlich kleiner aus. Zur Quantifizierung der MS-Antwort wird ein Fenster von 20 ms Länge verwendet, dessen Lage durch die maximale Zahl von Spikes unter allen denkbaren solchen Fenstern bestimmt wird. Die MS-Antwort entspricht dann der dunkleren Fläche. Der gestreifte senkrechte Balken gibt in allen PSTHs die Lage des MS-Artefaktes an. **B** Mikrostimulation in Area 18 mit und ohne gleichzeitige visuelle Reizung (MS-Strom: 200 μ A). In allen drei Diagrammen ist die Antwort mit Lichtreiz durch den dunklen, diejenige ohne Lichtreiz durch den hellen Farbton gekennzeichnet. Dargestellt sind von oben nach unten die Antwort einer Einzelzelle (SUA), einer Zellgruppe (MUA) und eines LFPs, die gleichzeitig mit derselben Elektrode abgeleitet wurden. Der Pfeil im oberen Diagramm weist auf eine besonders frühe Antwortkomponente in der Aktivität der Einzelzelle (Latenz: 1.5 - 2 ms).

innerhalb der Präsentationszeit des visuellen Reizes möglichst weit von den beiden anderen entfernt gewählt wurde.

Zur gezielten Untersuchung vermutlich monosynaptischer Antworten wurden aus dem Datensatz Antworten mit besonders kurzer Latenz (1.5 – 3 ms) ausgewählt und von ihnen nur die ersten beiden Bins (die „ersten Spikes“) ausgewertet, die nach den obigen Kriterien eine signifikante Antwort aufwiesen. Als Latenz der Mikrostimulationsantworten wurde dabei der Zeitpunkt des ersten von zwei aufeinander folgenden Bins betrachtet, die mehr Spikes enthielten als jedes einzelne Bin in den 10 ms vor dem elektrischen Stimulationspuls.

Zur Berechnung des elektrisch getriebenen Anteils der Antworten auf die kombinierte elektrische und visuelle Stimulation wurde von den letzteren im allgemeinen die Antwort auf den rein visuellen Reiz Bin für Bin abgezogen. Hiervon mußte bei der Analyse der „ersten Spikes“ abgewichen werden, weil diese Daten zu rauschanfällig waren. Statt dessen wurde hier die über 10 Bins gemittelte Antwort auf den visuellen Reiz abgezogen. Für diese Differenzen, gemessen in Spikes/Mikrostimulationspuls

und als modifizierter Fazilitierungsindex (FI*) bezeichnet, wurden dieselben statistischen Berechnungen wie sonst für den FI durchgeführt.

Alle Signifikanzangaben beziehen sich auf den t-Test für abhängige Stichproben (vgl.3.6.2).

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Einfluß des visuellen Reizes auf die Effizienz der Mikrostimulation

Die Wechselwirkungen zwischen elektrisch aktivierten kortikotektalen Eingängen und visuell ausgelösten Antworten wurden für 601 verschiedene Konstellationen von kortikaler Stimulation und kollikulären Ableitorten untersucht. In 352 dieser Konstellationen ging die Aktivität einer einzelnen kollikulären Zelle (SUA) ein, in den übrigen 249 wurde die Gruppenaktivität (MUA) am kollikulären Ableitort verwendet. Nur 306 dieser Konstellationen (136 mit SUA und 170 mit MUA) konnten bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden, weil die übrigen keine ausreichend starken elektrisch und / oder visuell getriebenen Antworten aufwiesen. In 106 der 306 verwendbaren Fälle befand sich der kortikale Stimulationsort in Area 17 (54 SUA und 52 MUA), in 26 Fällen in Area 18 (11 SUA und 15 MUA) und in 174 weiteren in Area PMLS (67 SUA und 107 MUA). Zusätzlich wurden an 49 kollikulären Ableitorten die Mikrostimulationsantworten im lokalen Feldpotential (LFP) aufgezeichnet. Alle Antworten auf die kortikale Mikrostimulation können als orthodrom angesehen werden, da es keine direkte Projektion vom CS zum Kortex gibt.

Als erster Auswertungsschritt wurde überprüft, ob die visuelle Stimulation die tektalen Antworten auf die kortikale Mikrostimulation veränderte. Dafür wurden nach dem unter „Methoden“ beschriebenen Verfahren die MS-Antworten mit und ohne gleichzeitige visuelle Stimulation miteinander verglichen. Dabei zeigte sich, daß ein visueller Reiz die MS-Antwort auf unterschiedlichste Art beeinflussen konnte, von starker Unterdrückung bis hin zu deutlicher Verstärkung. Ein Beispiel für die Unterdrückung liefert Abb. 4-1 A, was vor allem beim Vergleich der beiden MS-Nettoantworten deutlich wird (untere Diagramme). Die in Abb. 4-1 B gezeigte Einzelzellaktivität (SUA) zeigte hingegen eine massive MS-Antwortverstärkung durch den visuellen Reiz. Dies gilt sowohl für die mit dem Pfeil angezeigte, frühe und wahrscheinlich monosynaptische Antwortkomponente als auch für die spätere. Die

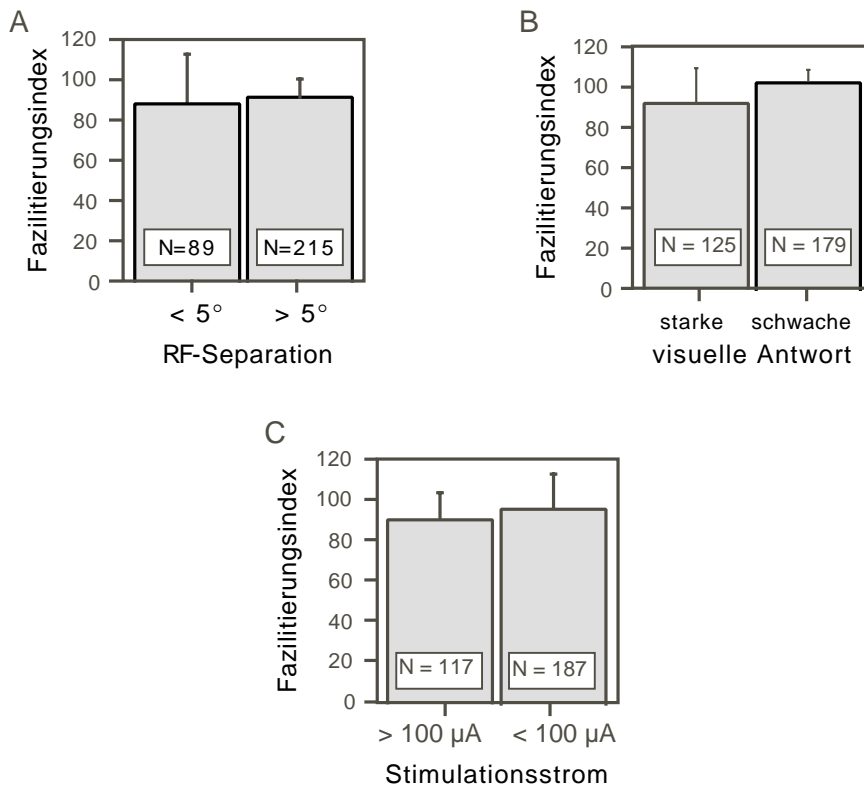


Abb. 4-2 Einfluß eines visuellen Reizes auf die MS-Effizienz. Jede Säule steht für den mittleren gemessenen Fazilitierungsindex. Die Zahlen in den Säulen nennen jeweils die Zahl der in die Mittlung eingegangenen Konstellationen aus einem Mikrostimulationsort und einem Ableitort an. Die senkrechten Linien geben die Standardabweichungen der mittleren Fazilitierungsindizes an. **A** Mittlere Fazilitierungsindizes für überlappende und für getrennte rezeptive Felder von Mikrostimulations- und Ableitort. Als Kriterium für die Überlappung galt der Abstand der RF-Zentren (< bzw. > 5°) **B** Mittlere Fazilitierungsindizes für starke und schwache visuelle Antworten der CS-Zellen. **C** Fazilitierungsindizes für hohe und geringe Stimulationsströme.

von derselben Elektrode abgeleitete Multi-Unit-Aktivität (MUA) zeigte ebenfalls eine verstärkte MS-Antwort unter visueller Reizung, die sich aber weitgehend auf die späte Komponente beschränkte. Im Gegensatz dazu hingen die MS-Antworten im kollikulären LFP nicht vom Lichtreiz ab (Abb. 4-1 B).

Gemittelt über alle untersuchten Konstellationen von Mikrostimulations- und Ableitorten war keine signifikante Veränderung der MS-Antwort durch eine gleichzeitige Stimulation mit einem Lichtreiz nachweisbar. Die Fazilitierungsindizes wichen im Mittel nicht signifikant von 100% ab (Abb. 4-2). Nach McIlwain (1973) läßt sich – bei Fortlassung visueller Reize – aus der retinotopen Korrespondenz der kortikalen Mikrostimulations- und der kollikulären Ableitorte eine Voraussage über die Wirksamkeit der Mikrostimulation treffen, was wir bestätigen konnten. Jedoch erklärte dieser Parameter in den hier beschriebenen Experimenten nicht, in welchen Fällen

zusätzlich zur elektrischen Stimulation dargebotene Lichtreize die kollikulären MS-Antworten verstärkten und in welchen sie sie abschwächten. Für die Fazilitierung war ohne Bedeutung, ob die RFs am MS-Ort und die der abgeleiteten Zelle oder Zellgruppe überlappten (Abb. 4-2 A). Dies gilt auch für einige andere Variablen, wie die visuelle Antwortstärke der CS-Zellen (Abb. 4-2 B), den Stimulationsstrom (Abb. 4-2 C) und die Stärke der MS-Antwort.

4.3.2 Bedeutung der Position des visuellen Reizes für die Effizienz der Mikrostimulation

Eine zeitaufgelöste Analyse zeigte, daß die Effizienz der Mikrostimulation von der Position abhing, die der visuelle Stimulus zum Zeitpunkt des jeweiligen Mikrostimulationspulses einnahm. Auf der Suche nach der dafür kritischen Variablen wurden die räumliche Beziehung zwischen dem Lichtreiz und den RFs der CS-Neurone einerseits und den retinalen Koordinaten des Mikrostimulationsortes andererseits in Betracht gezogen. Dementsprechend wurden innerhalb der Versuchsdurchgänge die bereits unter „Methoden“ erwähnten zwei Zeitfenster von 1 s Länge definiert, die um die maximale visuelle Antwort der CS- beziehungsweise der kortikalen Neurone zentriert waren. Zum Vergleich diente das dritte, „periphere“ Fenster.

Diese Analyse offenbarte, daß die Wirkung der Mikrostimulation kritisch von der Übereinstimmung der Position des visuellen Reizes mit den retinalen Koordinaten des Mikrostimulationsortes abhing. Wie durch die Beispiele in Abb. 4-3 und Abb. 4-4 belegt wird, antworteten die CS-Zellen im Kortexfenster am besten auf die Mikrostimulation, also dann, wenn der Lichtbalken gerade das RF am Mikrostimulationsort überstrich. Diese „Positionseffekte“ konnten sehr kräftig ausfallen und zu einer Verstärkung der MS-Antworten auf ein Mehrfaches, in Einzelfällen bis auf das Zehnfache führen. Wenn von mehreren CS-Zellen mit unterschiedlichen RFs gleichzeitig abgeleitet wurde, zeigten ihre MS-Antworten im allgemeinen eine ähnliche Abhängigkeit von der Position des Lichtreizes, wobei die Stärke dieser Modulation von Zelle zu Zelle variierte. Sofern in den MS-Antworten mehrere getrennte Komponenten unterschiedlicher Latenz erkennbar waren, zeigten diese eine qualitativ ähnliche Modulation.

Besonders deutlich wurde die Natur der Positionseffekte in den Experimenten, in denen eine CS-Zelle von zwei kortikalen MS-Orten mit räumlich getrennten RFs aktiviert wurde. Wie in Abb. 4-5 veranschaulicht, zeigten die Antworten auf die

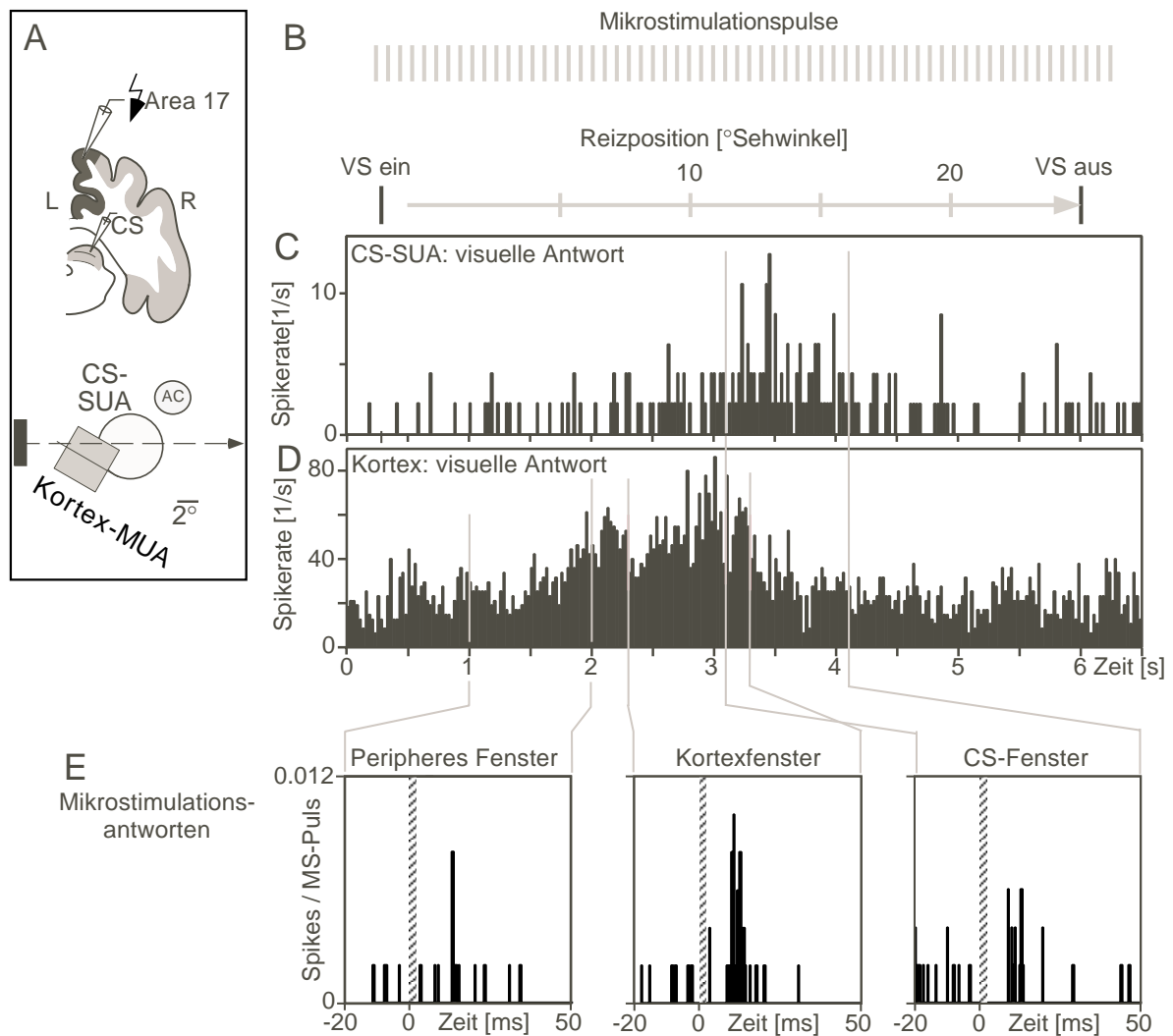


Abb. 4-3 Abhängigkeit der MS-Antworten von der Position des visuellen Reizes. **A** MS-Ort in Area 17 (Strom: 300 μ A) und Ableitort in einer oberflächlichen Schicht des CS. Darunter: Lage der RFs relativ zur Area centralis (AC) und zum visuellen Reiz, dessen Bahn durch die durchbrochene Linie beschrieben wird. Kortex-MUA: RF der von der Kortexelektrode abgeleiteten Multi-Unit-Aktivität. CS-SUA: RF der abgeleiteten CS-Zelle. **B** Protokoll der MS-Pulse und der Bewegung des Lichtreizes. Die zugehörige Zeitskala ist in Teil D zu finden. **C** Über alle Versuchsdurchgänge gemittelte visuelle Antwort der CS-Zelle (PSTH). Die Abszisse gibt die Zeit im Verlauf des Versuchsdurchgangs an, die Ordinate die für kurze Intervalle innerhalb des Durchgangs berechnete Spikerate. **D** Analoge Darstellung für den MS-Ort im Kortex vor Beginn der MS. **E** Über alle Versuchsdurchgänge gemittelte MS-Antworten. Das „Kortexfenster“ ist auf die maximale Antwort am MS-Ort zentriert, das CS-Fenster auf die maximale visuelle Antwort der CS-Zelle. Das „periphere Fenster“ ist so positioniert, daß es von den beiden anderen möglichst weit entfernt ist. Der gestreifte senkrechte Balken gibt die Lage des MS-Artefaktes an.

MS unterschiedliche Modulationen, welche die räumliche Verschiebung der RFs an den MS-Orten gegeneinander widerspiegeln. Diese Experimente mit zwei MS-Orten erbrachten den unzweideutigen Nachweis, daß die Wirkung der Mikrostimula-

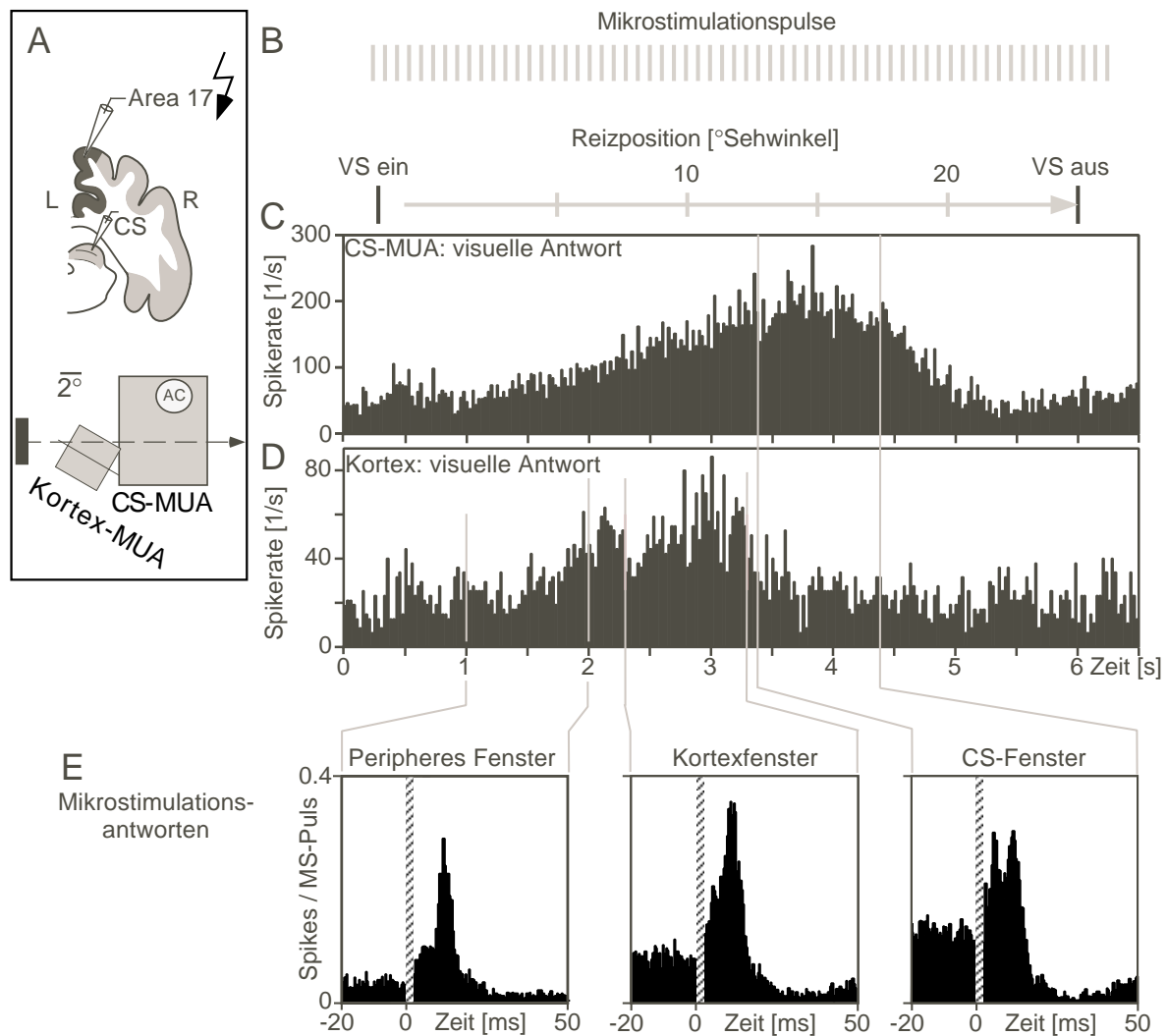


Abb. 4-4 Abhängigkeit der MS-Antwort von der Position des visuellen Reizes. Die hier vorgestellten Daten wurden parallel zu denen aus Abb. 4-3 aufgenommen. Der MS-Ort ist derselbe, statt der Antwort einer CS-Einzelle wird nun diejenige einer Zellgruppe gezeigt. **A** Rezeptive Felder. Unter CS-MUA wird das RF einer Zellgruppe im CS gezeigt. **B** wie in Abb. 4-3. **C** Gemittelte visuelle Antwort dieser Zellgruppe im Verlauf der Versuchsdurchgänge. **D** wie in Abb. 4-3. **E** Gemittelte MS-Antworten für drei verschiedene Zeitfenster.

tion kritisch von der Übereinstimmung der Position des Lichtreizes mit dem RF am MS-Ort, aber nicht von dem RF des abgeleiteten CS-Neurons abhängt.

4.3.3 Stärke und räumliche Schärfe der Positionseffekte

In einigen Fällen fielen die MS-Antworten so stark aus, daß sie trotz der überlagerten Lichtantworten leicht auffindbar waren, ohne daß über die oben beschriebenen Fenster hätte gemittelt werden müssen. Dies ermöglichte den direkten Zugang zu der räumlichen Skala, auf der die Lichtreize die Wirkung der Mikrostimulation beeinflus-

48 Integration kortikaler Eingangssignale im Colliculus superior

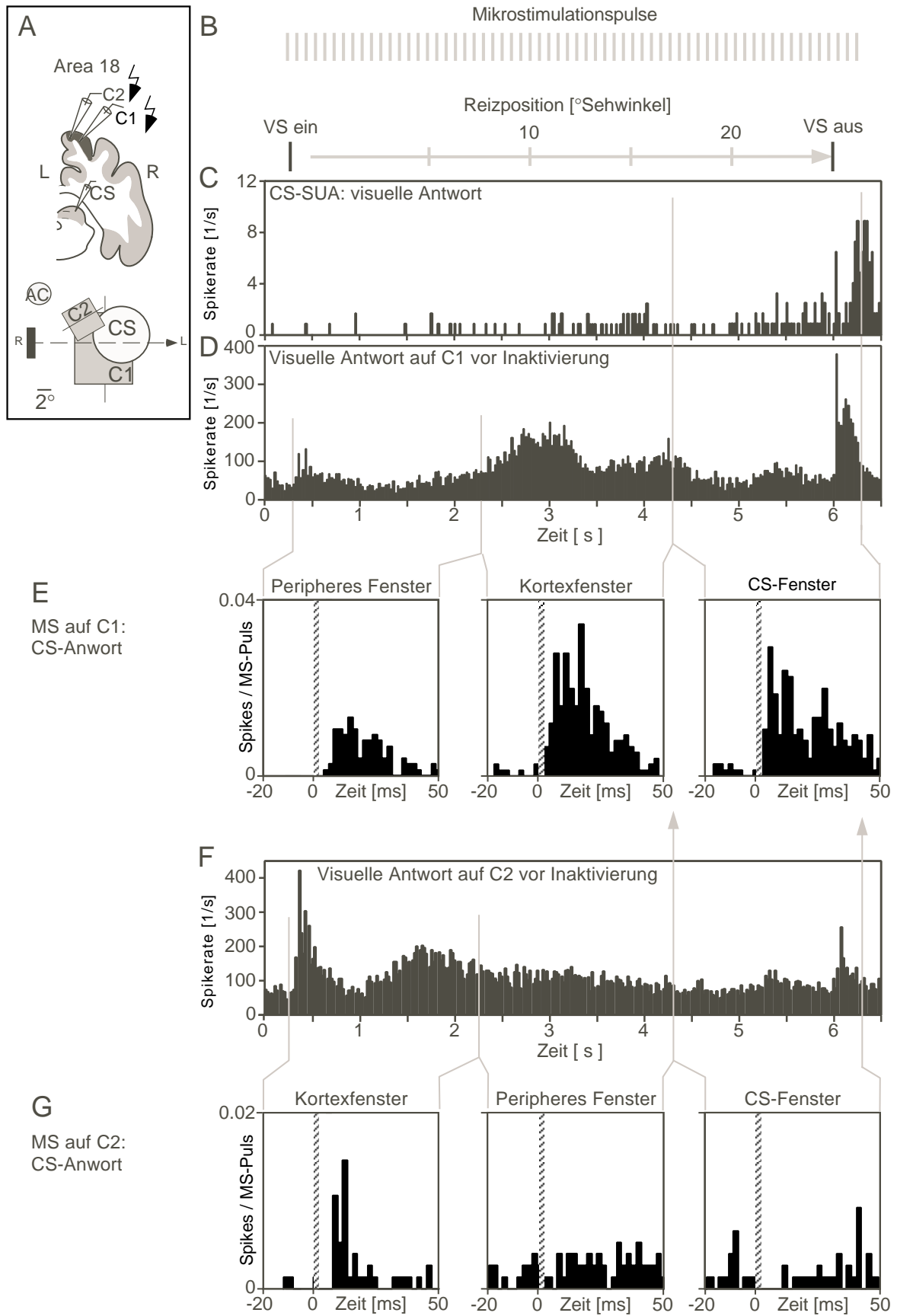


Abb. 4-5 Abhängigkeit der MS-Effizienz vom RF am Mikrostimulationsort. **A** Mikrostimulation mit zwei Elektroden (C1 und C2) in Area 18 und Ableitung mit einer Elektrode aus dem CS. Unten: Lage der RFs an den MS-Orten und dem Ableitort. **B** Protokoll der elektrischen und visuellen Stimulation. **C** Visuelle Antwort einer Einzelzelle im CS. **D** und **F** Visuelle Antworten an den beiden MS-Orten vor Beginn der MS. Man beachte die unterschiedliche Lage der Antwortmaxima für C1 und C2. Während der MS wurde die visuell getriebene Aktivität am MS-Ort mit Hilfe von auf den Kortex geträufeltem Muscimol unterbunden. **E** Bei MS auf Elektrode C1 zeigte sich die stärkste MS-Antwort im Kortexfenster. **G** Bei MS auf Elektrode C2 fand sich die stärkste MS-Antwort ebenfalls im zugehörigen Kortexfenster, dessen Lage sich aber deutlich von C1 unterschied.

ten (Abb. 4-6 und Abb. 4-7). Aus diesen Messungen lassen sich folgende Schlüsse ziehen: (1.) Die Mikrostimulation ist am wirkungsvollsten, wenn sich der Lichtreiz innerhalb eines Bereichs von 5° um das Zentrum des kortikalen RFs befindet, also um die Stelle, an der er die maximale kortikale Antwort hervorruft. (2.) In den meisten Konstellationen von Mikrostimulations- und Ableitorten wird die MS-Antwort in Abhängigkeit von der Lichtreizposition sowohl verstärkt als auch abgeschwächt: Oft flankieren Zonen der Abschwächung (Pfeile in Abb. 4-6) das Gebiet der Verstärkung. (3.) In einigen Fällen ($n=7$) mit Mikrostimulation in Area 17 war der Bereich, in dem der Lichtreiz die MS-Antwort verstärkte, wesentlich kleiner als das RF am kollikulären Ableitort (Abb. 4-7). (4.) Die Ausdehnung dieses Verstärkungsbereichs skalierte ungefähr mit der Größe der RFs an den Mikrostimulationsorten in Area 17 und 18. In Area 18 entsprachen den Mikrostimulationsorten periphere Positionen im Gesichtsfeld, so daß die Zellen über größere RFs verfügten und Lichtreize die Wirkung der Mikrostimulation über ein größeres Gebiet als bei Mikrostimulation in Area 17 verstärkten. Dagegen entsprachen den Mikrostimulationsorten in Area 17 kleine RFs im Zentrum des Gesichtsfeldes. Hier verstärkte der Lichtreiz die MS-Antwort meist nur in einer vergleichsweise kleinen Region (Abb. 4-6 und Abb. 4-7).

Abb. 4-8 und Abb. 4-9 geben einen statistischen Überblick über die Ergebnisse für die verschiedenen Analysefenster (CS-Fenster, Kortexfenster, peripheres Fenster). Wie bereits im vorigen Absatz anhand von Beispielen erläutert, wird der Fazilitätsindex für MS in Area 17 oder 18 im jeweiligen Kortexfenster maximal (Abb. 4-8 A, B), also dann, wenn sich der Lichtreiz im kortikalen RF befindet. Für Area 18 überschritt dieser Effekt wegen des relativ kleinen Datensatzes nicht die Signifikanzschwelle auf dem Populationsniveau, obwohl für einzelne Konstellationen signifikante Effekte nachweisbar waren. Die weitere statistische Auswertung stützt sich deswegen ausschließlich auf MS-Orte in Area 17 und PMLS. Für erstere erreichte die

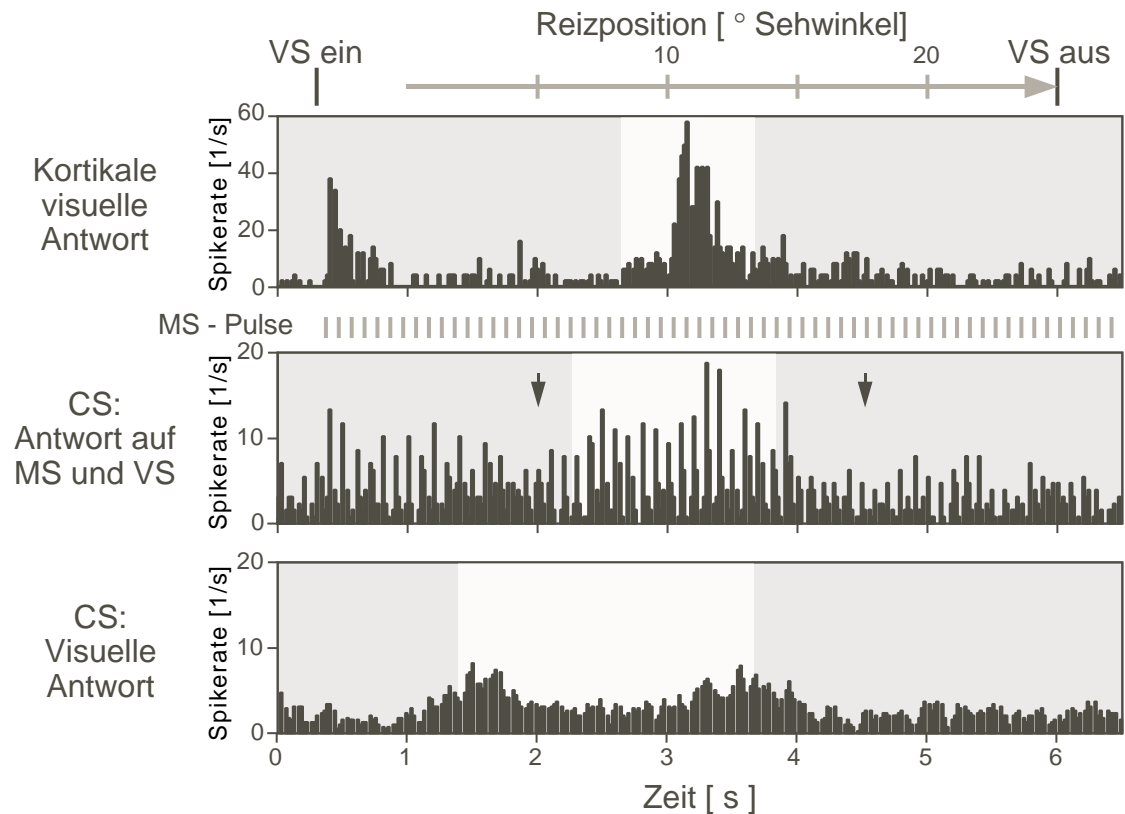


Abb. 4-6 MS-Antworten im Verlauf des Versuchsdurchgangs. MS in der Repräsentation des zentralen Gesichtsfeldes in Area 17 (Strom: $200 \mu\text{A}$) wurde mit der Ableitung von einer kollikulären Einzelzelle kombiniert. Von oben nach unten sind die gemittelte visuelle Antwort am kortikalen MS-Ort, die Antwort der CS-Zelle auf gleichzeitige visuelle und Mikrostimulation sowie die Antwort dieser Zelle auf rein visuelle Stimulation dargestellt. Im mittleren Graphen sind die MS-Antworten als Nadeln erkennbar. Die hellen Flächen geben den jeweiligen kleinsten Bereich an, in dem 50% der Antwort während der Bewegung des Lichtreizes konzentriert sind. Die MS ist offenbar am effektivsten, wenn sich der Lichtreiz über dem RF am MS-Ort befindet. In der Umgebung der Zone maximaler Verstärkung werden die MS-Antworten unterdrückt. Diese Bereiche sind durch Pfeile markiert.

MS-Antwort im Kortexfenster das 1,26-fache des Wertes ohne visuelle Reizung. Der Fazilitierungsindex betrug also im Mittel über alle Konstellationen 126%. Im peripheren Fenster wurde die MS-Antwort hingegen durch den Lichtreiz auf drei Viertel abgeschwächt, während der Lichtreiz keine signifikante Veränderung der MS-Effizienz bewirkte, wenn er sich im CS-Fenster befand (Abb. 4-8 A). Die visuellen Antworten waren im peripheren Fenster am schwächsten und - per definitionem - im CS-Fenster am stärksten. Für das Kortexfenster ergab sich ein mittlerer Wert, was darauf zurückzuführen ist, daß Kortex- und CS-Fenster einander in vielen Fällen ganz oder teilweise überdeckten (Abb. 4-8 D). Visuelle Antworten und Fazilitierungsindex waren also weder positiv noch negativ korreliert. Eine positive Korrelation entspräche der Erwartung, daß die MS-Antworten durch die visuell induzierte Depolarisa-

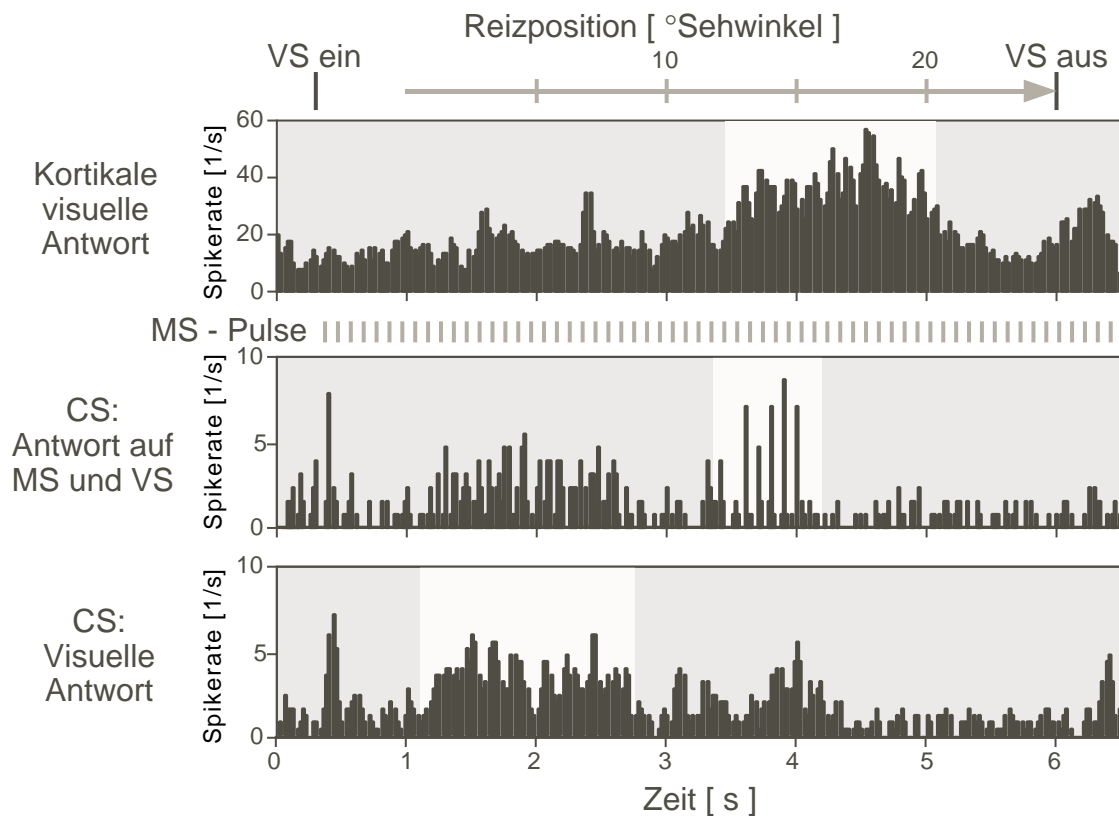


Abb. 4-7 Räumliche Skala des Positionseffektes. Der Aufbau der Abbildung entspricht dem von Abb. 4-6. Wiederum wurde eine Zellgruppe aus der Repräsentation des zentralen Gesichtsfeldes in Area 17 elektrisch erregt. Diese Abbildung liefert ein besonders deutliches Beispiel dafür, daß die Zone maximaler MS-Effizienz dem kortikalen RF folgt. Auffällig ist auch, daß diese Zone wesentlich kleiner als das RF derselben Zelle ist.

tion verstärkt würden. Eine negative Korrelation könnte die Folge einer gegenseitigen Ausschließung („Okklusion“) von MS- und visuellen Antworten sein, wie sie z. B. aufträte, wenn schon durch eine der beiden Stimulationsarten die für die Zelle maximal mögliche Feuerrate erreicht würde. Tatsächlich sind visuelle und MS-Antworten der CS-Zellen aber unabhängig voneinander.

In Abb. 4-9 A-C sind die Positionseffekte für MS-Orte in Area 17 genauer dargestellt. Die MS-Antworten waren im Kortexfenster signifikant stärker als im peripheren ($p < 0.0001$) oder im CS-Fenster ($p < 0.0005$). Der Unterschied der Fasilitierungsindizes zwischen CS- und peripherem Fenster erreichte keine statistische Signifikanz.

Die vorhandenen Daten unterschätzen wahrscheinlich die förderliche Wirkung eines passend positionierten Lichtreizes auf die MS-Effizienz. Diese Annahme wird unter anderem dadurch gestützt, daß die Messungen nicht für verschiedene visuelle Reize durchgeführt wurden: Es dürfte fast immer einen effektiveren Lichtreiz als den

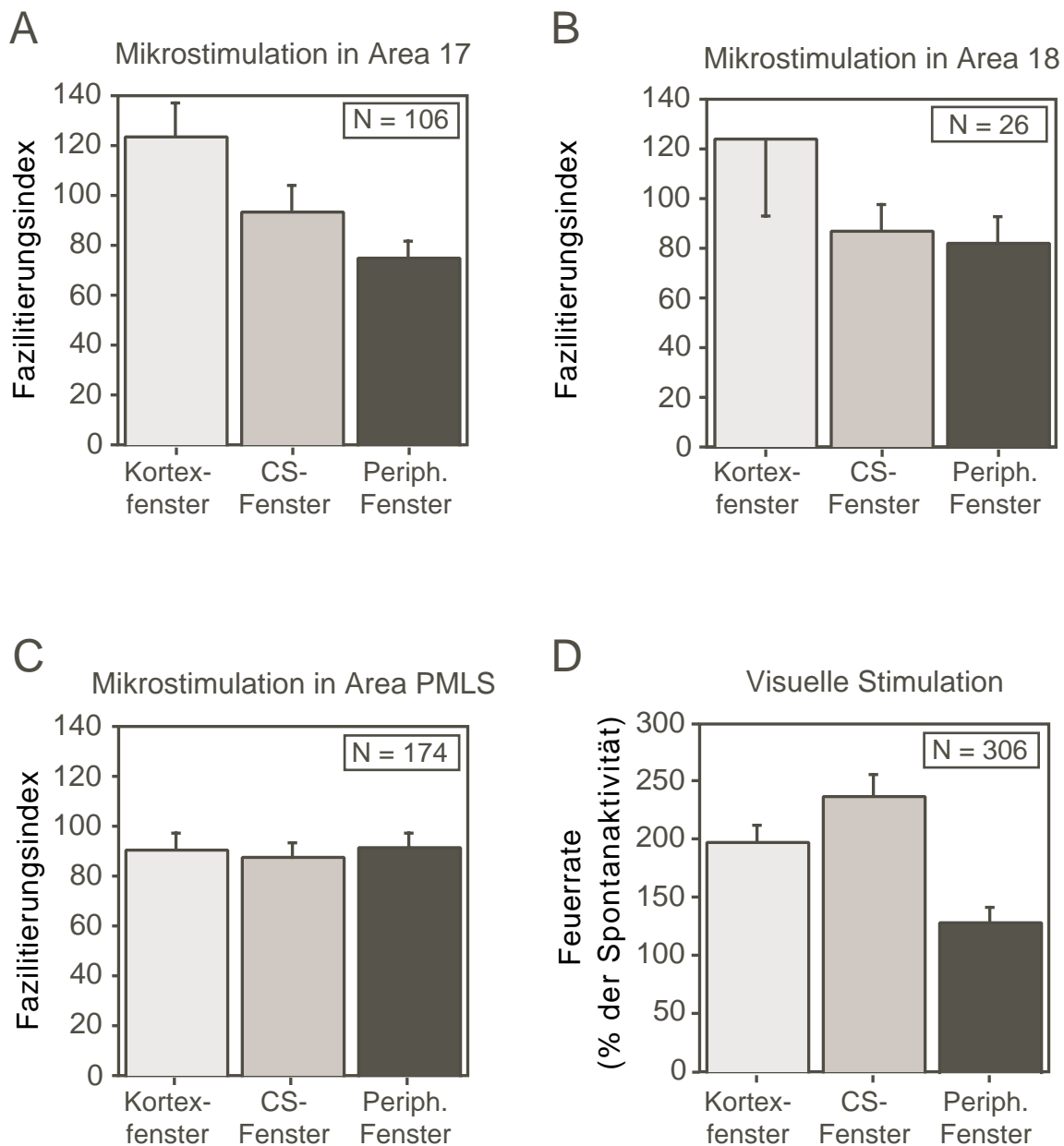


Abb. 4-8 Fazilitierungsindizes (FI) und visuelle Antworten für verschiedene Positionen des visuellen Reizes. **A** Mittlerer FI für MS in Area 17. Er wird maximal, wenn der visuelle Reiz sich über dem Kortexfenster befindet. **B** Mittlerer FI für MS in Area 18. Das Ergebnis ähnelt dem für Area 17 erhaltenen. **C** Mittlerer FI für MS in Area PMLS. Der Lichtreiz hat anscheinend - unabhängig von seiner Position - keinen signifikanten Einfluß auf die Stärke der MS-Antworten. **D** Visuelle Antworten der CS-Zellen in den verschiedenen Fenstern.

gewählten Lichtbalken einer bestimmten Orientierung und Bewegungsrichtung gegeben haben. Außerdem war bei der Analyse eine bestimmte Fensterbreite vorgegeben, obwohl das Gebiet der Verstärkung von unterschiedlicher Größe sein konnte. Immerhin wurde aber im Kortexfenster im Mittel das 1,65-fache des entsprechenden Wertes für das periphere Fenster erreicht (Abb. 4-8 A). Die stärkste vorkommende Verstär-

kung der MS-Antworten durch einen Lichtreiz lag in der Größenordnung des Zehnfachen.

4.3.4 Inaktivierung der kortikalen Mikrostimulationsorte

Die Stimulation mit einem Lichtreiz könnte eine Vordepolarisation der Kortexzellen bewirkt und dadurch die Zahl der elektrisch stimulierbaren Zellen erhöht haben. Um diese naheliegende und besonders einfache Erklärung für die verbesserte MS-Effizienz unter Einfluß eines geeigneten Lichtreizes zu prüfen, wurden die visuell ausgelösten Antworten am Orte der MS in einigen Experimenten mit dem GABA-Agonisten Muscimol blockiert (vgl. Abschnitt 4.2.2). Dieser Versuch wurde in vier Hemisphären von drei Katzen durchgeführt, davon dreimal in Area 17 und einmal in Area 18. Wie durch Ableitung von der kortikalen Stimulationselektrode nachgewiesen werden konnte, führte die Gabe von Muscimol zu einer völligen Blockade der visuellen Antworten. Außerdem wurden in Übereinstimmung mit früheren Berichten über die Auswirkungen kortikaler akuter Inaktivierungen (Osagawara et al. 1984) die spontane und die visuell getriebene Aktivität im CS abgeschwächt. Die Wirkung der Muscimolgabe auf die MS-Antworten wurde in neun CS-Zellen studiert, von denen vor und nach der kortikalen Inaktivierung abgeleitet werden konnte. In den meisten Fällen (n=6) waren auch die MS-Antworten abgeschwächt, was insbesondere für die Komponenten mit größerer Latenz (>5 ms) gilt.

Die kortikale Inaktivierung hatte keinen offensichtlichen Einfluß auf die Verstärkung der MS-Antworten durch den Lichtreiz. Ein Beispiel für eine lichtinduzierte Fazilitierung der kollikulären MS-Antworten trotz kortikaler Inaktivierung ist in Abb. 4-5 dargestellt. Weder in dem kleinen Datensatz aus Konstellationen, die vor und nach der Inaktivierung getestet wurden, noch in dem größeren aus 32 Konstellationen (16 mit CS-SUA und 16 mit CS-MUA), die nur nach erfolgter Inaktivierung untersucht wurden, war eine Abschwächung der lichtinduzierten Modulation der MS-Effizienz zu beobachten. Dies wird durch die zusammenfassende Statistik in Abb. 4-9 D belegt, die für den Vergleich zwischen Kortex- und peripherem Fenster unter lokaler kortikaler Inaktivierung qualitativ den gleichen Effekt zeigt wie Teil A derselben Abbildung ohne eine solche Inaktivierung.

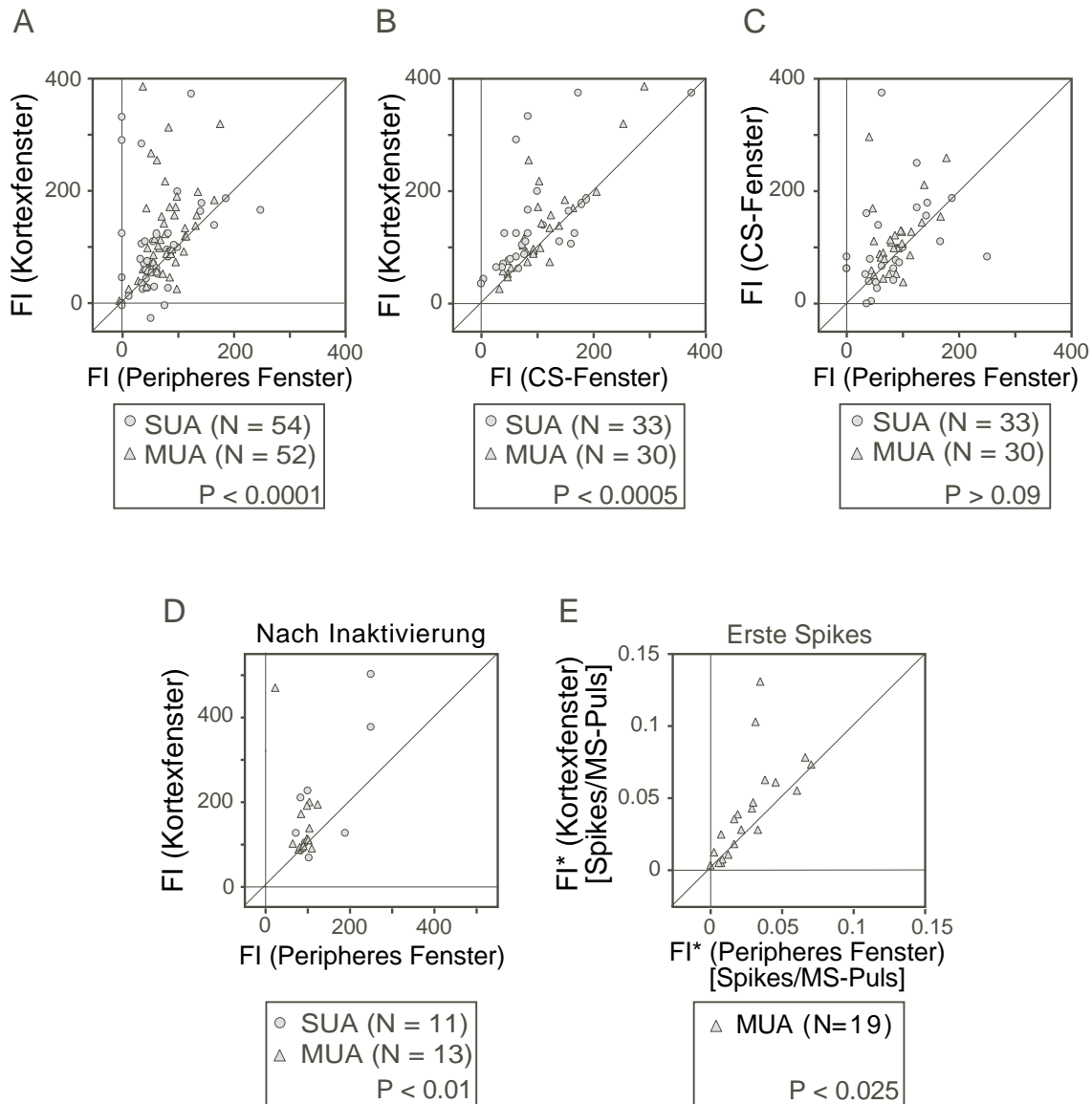


Abb. 4-9 Positionseffekte für MS in Area 17. Verglichen werden jeweils die Fazilitierungsindizes (FI) für den Durchgang des Lichtreizes durch zwei verschiedene Fenster. Die Zahlen N beziehen sich auf die Anzahl der jeweils in die Statistik eingegangenen Konstellationen. Die Signifikanzen (P) geben jeweils das Ergebnis eines t-Tests für abhängige Stichproben wieder. **A** Vergleich Kortexfenster gegen peripheres Fenster. zeigt eine signifikant höhere MS-Effizienz im Kortexfenster. **B** Vergleich zwischen Kortex- und CS-Fenster. Hier und in der nachfolgenden Statistik (C) wurden nur Fälle berücksichtigt, in denen die beiden Fenster einander nicht mehr als zur Hälfte überlappten. **C** Zwischen dem visuellen Reiz im CS-Fenster und im peripheren Fenster ergibt sich kein signifikanter Unterschied der FI. **D** Vergleich zwischen Kortex- und peripherem Fenster bei kortikaler Inaktivierung. Er führt qualitativ zum gleichen Ergebnis wie ohne Inaktivierung (vgl. A). **E** Vergleich der FI im Kortex- und im peripheren Fenster für die MS-Antworten mit einer Latenz bis höchstens 3 ms. Wie unter 4.2.3 begründet, war der FI hier leicht abweichend definiert, wodurch auch die andere Skala bedingt ist.

4.3.5 Verstärkung von Mikrostimulationsantworten mit kurzer Latenz

Der Ausgang der Inaktivierungsversuche läßt es unwahrscheinlich erscheinen, daß der Einfluß des Lichtreizes auf die MS-Effizienz auf intrakortikale Wechselwirkungen zurückzuführen ist und spricht für den CS als Ort der Wechselwirkung. Zur genaueren Bestimmung des Ortes, an dem die Wechselwirkung zwischen MS und Lichtstimulation stattfindet, wurde untersucht, ob auch die sehr frühen, vermutlich monosynaptischen MS-Antwortkomponenten von der Fazilitierung betroffen waren oder ob dies nur für die späteren, wahrscheinlich polysynaptischen Komponenten galt. Bei dieser Analyse wurden nur MS-Antworten mit einer Latenz zwischen 1.5 und 3 ms berücksichtigt. Von den darin enthaltenen Spikes gingen nur diejenigen in die Analyse ein, die innerhalb eines Intervalls von 1 ms Länge nach den ersten Spikes lagen. Diese Kriterien sollten die Analyse im wesentlichen auf monosynaptische Antworten beschränkt haben, denn die Latenzen innerhalb des verbliebenen Datensatzes lagen alle unterhalb der mittleren minimalen Antwortlatenz (3.93 ms), die McIlwain (1977) bei sehr starker Mikrostimulation in Area 17 gemessen hatte. Darüber hinaus sind sie nur unwesentlich länger als die kürzeste von ihm gefundene Antwortlatenz.

Die meisten MS-Antworten einzelner Zellen enthielten zu wenig Spikes in dem fraglichen Fenster, um eine statistische Analyse zuzulassen. Doch gab es einige erwähnenswerte Ausnahmen, von denen ein Beispiel in Abb. 4-1 B dargestellt ist. Diese Zelle wies eine der kürzesten Latenzen (1.5-2 ms) im Datensatz auf und zeigte eine drastische Verstärkung dieser frühen Antwort durch einen begleitenden visuellen Reiz. Sie fiel im Kortexfenster am größten aus (was in der Abbildung allerdings nicht gezeigt ist). Ein anderes Beispiel für eine MS-Einzelzellantwort mit einer starken positionsabhängigen Modulation durch den Lichtreiz wird in Abb. 4-5 E vorgestellt.

Eine quantitative Analyse der modulatorischen Wirkung des Lichtreizes auf die ersten Antwortspikes in MUA-Ableitungen findet sich in Abb. 4-9 E. In der Mehrzahl der untersuchten Fälle wurden die MS-Antworten im Kortexfenster im Vergleich zum peripheren Fenster verstärkt. Dieser Effekt war trotz des kleinen Datensatzes ($n=19$) und der meist geringen Zahl der Aktionspotentiale in der frühen Antwort signifikant ($p<0.03$). Die Fazilitierung war für diese frühen Antwortkomponenten mit einer Latenz unter 3 ms deutlich stärker ausgeprägt als für die späteren, vermutlich polysynaptischen Anteile: Gemittelt über den gesamten Satz der Antworten mit kurzen Latenzen betrug der Fazilitierungsindex 223%, während er unter Einschluß der späteren Anteile (Fensterlänge 20 ms) aus demselben Datensatz auf 93% abfiel. Dieser

Unterschied war signifikant ($p < 0.05$), so daß der Schluß gerechtfertigt ist, daß der visuelle Stimulus bevorzugt die Antworten kollikulärer Zellen auf die erste Salve der kortikotektalen Projektionen moduliert. Die folgende Verringerung der Erregbarkeit der Zellen geht möglicherweise auf intrakollikuläre Inhibition als Folge der massiven Erregung durch die ersten ankommenden Spikes zurück.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß die Fazilitierung der MS-Antworten durch geeignete Lichtreize die frühesten, vermutlich monosynaptischen Anteile mehr als die späteren, vermutlich polysynaptischen Komponenten erfaßte. Gemeinsam mit den Ergebnissen der Inaktivierungsexperimente rechtfertigt dies die Annahme, daß die Wechselwirkung zwischen elektrisch und visuell ausgelösten Signalen in den hier untersuchten CS-Zellen stattfand und nicht das Ergebnis einer Verrechnung an früherer Stelle im visuellen System war.

4.3.6 Beeinflussung der LFP-Mikrostimulationsantworten durch einen Lichtreiz

Die durch die kortikale Mikrostimulation ausgelösten Antworten im kollikulären LFP ähnelten hinsichtlich ihrer Latenz und Amplitude den mit derselben Elektrode gemessenen Spikeantworten. Gewöhnlich leiteten die Elektroden mit den größten Feldpotentialantworten auch die stärksten Spikeantworten ab. Trotzdem wurden die insgesamt 18 untersuchten Mikrostimulationsantworten im LFP nicht signifikant durch die Lichtstimulation moduliert. Dies galt selbst in Fällen, in denen die entsprechende MUA einen klaren Effekt zeigte, wie in Abb. 4-10 an einem Beispiel erläutert und in Abb. 4-11 statistisch belegt ist. Darin findet sich allerdings ein Ausreißer, der in Abb. 4-11 A durch ein Kreuz markiert ist. Diese LFP-Antwort war durch einen ausgeprägten Abfall der Antwortamplitude im Verlauf der Stimulationsperiode gekennzeichnet, der den Unterschied zwischen Kortex- und peripherem Fenster erklärt. Er dürfte auf Habituation zurückzuführen sein, weil der Effekt auch bei fehlender visueller Reizung auftrat.

Zur weiteren Charakterisierung der durch MS hervorgerufenen LFPs wurde mit paarweise auftretenden Pulsen im Abstand von 20 ms mikrostimuliert ($n=8$ in Area 17 und 18, $n=14$ in Area PMLS). In allen Fällen führte dies zu deutlich stärkeren Spikeantworten auf den zweiten Stimulationspuls. Die LFP-Antworten auf den zweiten Puls blieben jedoch unverändert gegenüber denen auf den ersten Puls oder zeigten eine leichte Abschwächung. Gemeinsam mit dem Befund, daß die LFP-Antworten

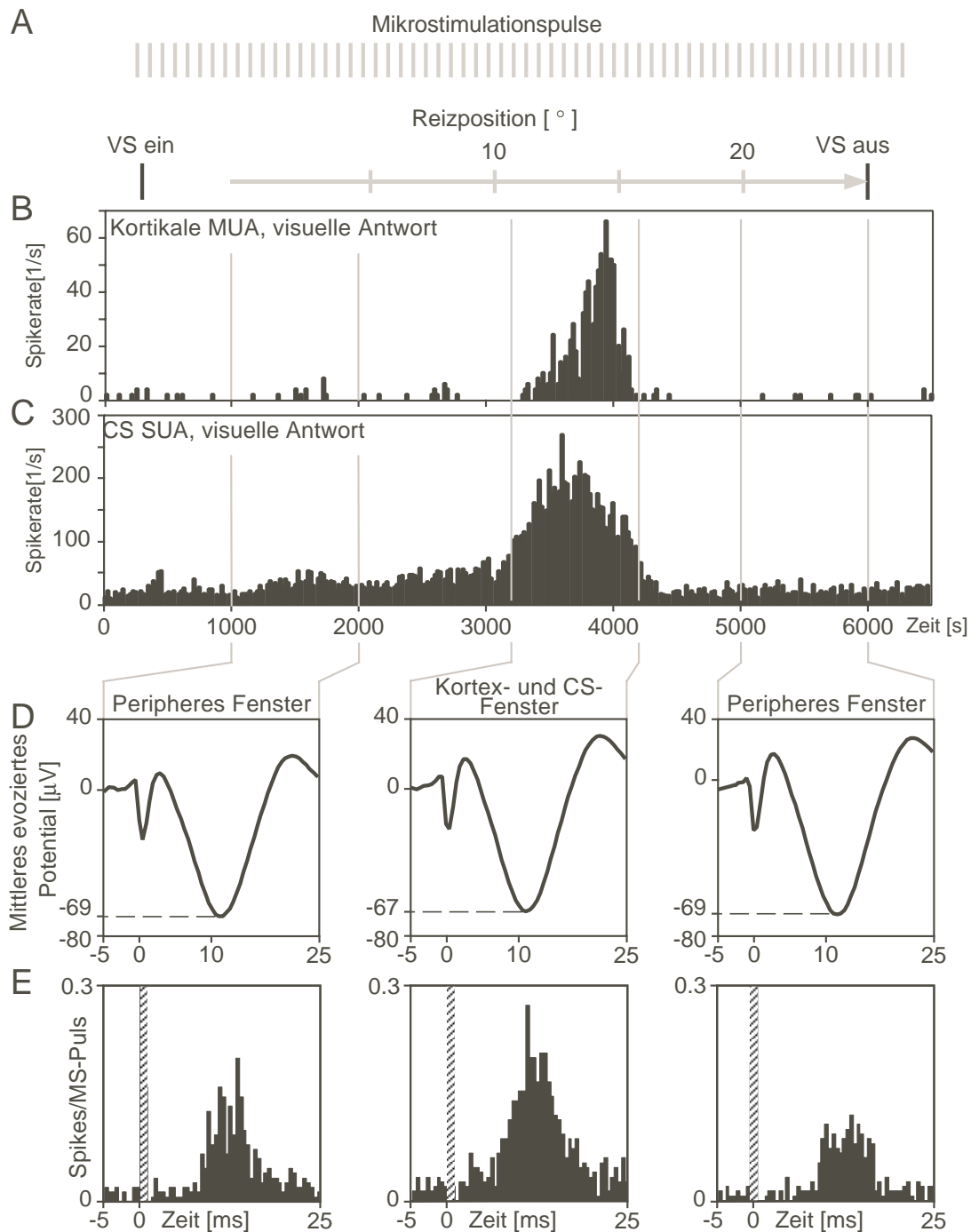


Abb. 4-10 MS-Antworten in lokalen Feldpotentialen. Im Beispiel wurde mit einem Strom von $100 \mu\text{A}$ in Area 17 mikrostimuliert und gleichzeitig von einer Elektrode im CS die Spikeaktivität einer Einzelzelle und das dortige lokale Feldpotential abgeleitet. **A** Protokoll der Mikrostimulation und der Bewegung des Lichtreizes über die RFs. **B** Gemittelte visuell getriebene Spikeaktivität auf der MS-Elektrode vor Beginn der MS. **C** Gemittelte visuelle Antwort der Einzelzelle im CS. **D** Gemittelte MS-Antworten des lokalen Feldpotentials. Hier ist keine Abhängigkeit von der Position des Lichtreizes erkennbar. **E** MS-Antworten der Einzelzelle. Sie sind offenbar stark von der Reizposition abhängig.

auf die Mikrostimulation von einem Lichtreiz nicht verändert wurden, legt diese erneute Dissoziation zwischen LFP und Aktionspotentialen von derselben Elektrode den Schluß nahe, daß das LFP in erster Linie synaptische Potentiale wiedergibt. Ähnliche Schlüsse wurden bereits aus der Analyse der Stromquellendichte im CS der Katze (Freeman und Singer 1983) und der Vögel (Stone und Freeman 1971) sowie im visuellen Kortex der Katze (Mitzdorf und Singer 1978, Rappelsberger und Kossut 1981, Kossut und Singer 1991) gezogen. Gleichzeitig belegen die LFP-Daten noch einmal, daß die MS-bedingten Eingangssignale zum CS noch nicht durch den visuellen Reiz beeinflusst waren und der Ort der Wechselwirkung also im CS liegen muß.

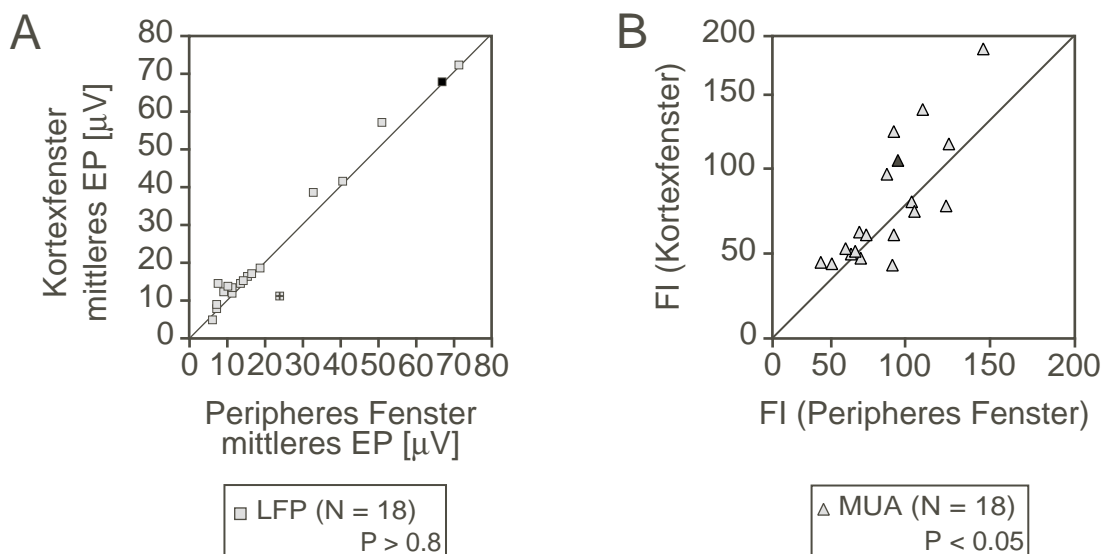


Abb. 4-11 Statistik zum möglichen Einfluß der Reizposition auf die Amplitude der MS-evozierten Potentiale (EP) im LFP. Das LFP war offenbar unabhängig von der Position des Lichtreizes. **B** Die Spikeantworten von Zellen oder Zellgruppen auf die MS, die mit denselben Elektroden gleichzeitig abgeleitet wurden, zeigten eine signifikante Abhängigkeit von der Position des Lichtreizes. Die schwarzen Symbole in beiden Statistiken entsprechen dem Beispiel von Abb. 4-10.

4.3.7 Beeinflussung der kollikulären Antworten auf Mikrostimulation in Area PMLS durch einen Lichtreiz

Im Gegensatz zu den aus Area 17 und 18 ausgelösten MS-Antworten zeigten die aus Area PMLS hervorgerufenen Antworten keine Abhängigkeit ihrer visuell bedingten Modulation von der Beziehung zwischen der Position des Lichtreizes und den RFs der kortikalen Neurone am Stimulationsort. Statt dessen hing diese Modulation von

der Übereinstimmung zwischen der Richtung der Reizbewegung und der Vorzugsrichtung der kortikalen Zellen am Ort der MS ab. Darauf wird jedoch erst im nachfolgenden Abschnitt näher eingegangen.

Der Fazilitierungsindex war für verschiedene Reizpositionen gleich und knapp unter 100%, d. h. die Stärke der MS-Antworten wurde durch visuelle Stimulation kaum verändert (Abb. 4-8 C). Diese Beobachtung ist bemerkenswert, wenn man bedenkt, wie stark die visuell getriebene Aktivität in den verschiedenen Testfenstern variierte (Abb. 4-8 D). So scheint es, daß das Niveau der Spikeaktivität der kollikulären Zellen wenig oder keinen Einfluß auf die Integration von Eingangsaktivität aus Area PMLS hat. Da die RFs von Zellen in Area PMLS wesentlich größer als diejenigen von Zellen in Area 17 sind, könnte man einwenden, daß mögliche von der Reizposition abhängige Effekte nicht erkennbar gewesen seien, weil der Stimulus nur eine relativ kurze Strecke im Gesichtsfeld zurücklegte. Aus mehreren Gründen ist dies unwahrscheinlich: (1.) Der Stimulus deckte auf seiner Bahn 25° Sehwinkel ab, eine Strecke, die deutlich länger als der typische Durchmesser der RFs in Area PMLS ist. Letzterer beträgt im Zentrum des Gesichtsfeldes, wo die zu den Stimulationselektroden gehörigen RFs lagen, weniger als 6° (Dreher et al. 1996). (2.) Selbst in den Fällen, in denen sich die PMLS-RFs am Rande des visuell stimulierten Ausschnitts befanden und in denen deshalb auch Reizpositionen mit einer Entfernung von mehr als 20° vom RF-Zentrum betrachtet werden konnten, war keine reizpositionsabhängige Modulation der MS-Effektivität zu beobachten. (3.) Viele der untersuchten Mikrostimulationsorte in Area 18 lagen an peripheren Positionen im Gesichtsfeld und hatten größere RFs als die meisten Mikrostimulationsorte in Area PMLS. Trotzdem wurde die Effizienz ihrer Mikrostimulation stark durch die Position des begleitenden Lichtreizes moduliert (z.B. Abb. 4-5).

Auch wenn letzteres für die Effizienz der von Area PMLS ausgehenden kortikotektalen Projektion offenbar nicht zutrifft, so scheint diese Projektion doch retinotop organisiert zu sein. Die Wahrscheinlichkeit und Stärke einer kollikulären Antwort auf kortikale Mikrostimulation hing nämlich vom Grad der Überlappung des kollikulären mit dem PMLS-RF ab. Es wäre also falsch, die Effekte der Reizposition bei Mikrostimulation in Area 17 nur als Nebenprodukt der Topographie der kortikotektalen Projektion anzusehen.

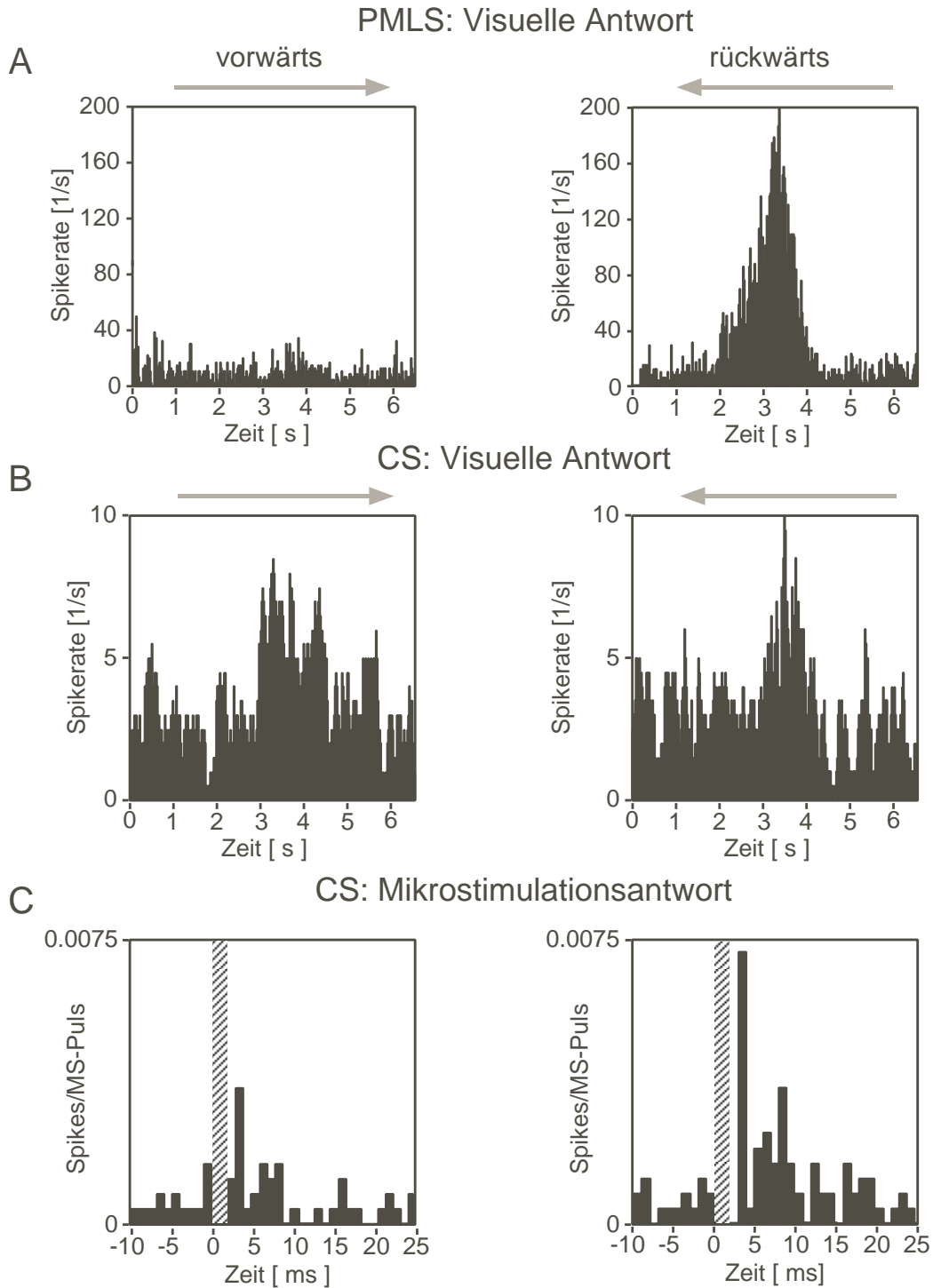


Abb. 4-12 Abhängigkeit des Fazilitierungsindex in Area PMLS von der Bewegungsrichtung eines Lichtreizes. **A** Gemittelte visuelle Antworten am MS-Ort in Area PMLS für Vorwärts- und Rückwärtsbewegung. Die Zellgruppe antwortet fast ausschließlich auf Bewegung in Rückwärtsrichtung. **B** Die Zelle im CS zeigt keine Richtungsselektivität. **C** Trotzdem antwortet die CS-Zelle auf MS in Area PMLS wesentlich stärker, wenn der gleichzeitig gezeigte visuelle Reiz sich in die Rückwärtsrichtung bewegt. Dies gilt auch für die frühe, vermutlich monosynaptische Antwortkomponente. Der gestreifte Balken zeigt die Lage des Stimulationsartefaktes an.

4.3.8 Abhängigkeit der Mikrostimulationseffizienz von der Bewegungsrichtung eines Lichtreizes

Wie bereits in Abschnitt 2.2 erwähnt, spielt Area PMLS eine wichtige Rolle in der Verarbeitung von Bewegungsinformation (Payne 1993, Lomber et al. 1994). Zellen in diesem Areal verfügen über eine herausragende Richtungsselektivität (Dreher et al. 1996). Deshalb wird in diesem Abschnitt der Frage nachgegangen, ob anstelle der Position (wie in Area 17) möglicherweise die Bewegungsrichtung des Lichtreizes die Weiterverarbeitung kortikotektaler Signale beeinflusste. Wie in Abb. 4-12 veranschaulicht, ist dies offenbar der Fall. Die MS-Antwort wird durch einen Lichtreiz verstärkt, wenn dessen Bewegungsrichtung mit der Vorzugsrichtung der Neurone am Mikrostimulationsort übereinstimmt. Diese Verstärkung trat auch in CS-Zellen auf, die selbst keine Richtungsspezifität aufwiesen (Abb. 4-12 B und C). Insgesamt war die Richtungsspezifität dieser Verstärkung schärfer als diejenige der CS-Zellen bei rein visueller Stimulation. Abb. 4-13 A dient dem Nachweis, daß der Effekt richtungs- und nicht orientierungsspezifisch war. Die MS-Antworten waren signifikant stärker, wenn der Reiz sich in die Vorzugsrichtung der PMLS-Zellen bewegte, verglichen mit der Bewegung in Gegenrichtung ($p < 0.003$). Wie schon bei Stimulation in Area 17, zeigte sich kein entsprechender Effekt in den Amplituden der LFP-Antworten (Abb. 4-13 B).

Bemerkenswerterweise verschwand die Richtungsselektivität dieser Fazilitierung bei höheren Stimulationsströmen ($> 100 \mu\text{A}$), was nicht für die positionsspezifische Verstärkung bei Mikrostimulation in Area 17/18 galt. In den 89 Experimenten, in denen an Mikrostimulationsorten in Area PMLS mit Strömen über $100 \mu\text{A}$ stimuliert wurde, trat im Mittel nur eine schwache richtungsspezifische Verstärkung auf. Wenn sie doch etwas stärker ausfiel, dann glich die Richtung des Lichtreizes nicht notwendigerweise der Vorzugsrichtung der Zellen am kortikalen Mikrostimulationsort. Dieser Unterschied ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß Orte in Area 17 oder 18, die verschiedene Positionen im Sehraum repräsentieren, voneinander so weit entfernt liegen, daß sie verschiedenen Hyperkolumnen angehören, während Orte in Area PMLS, die verschiedene Richtungen repräsentieren, enger beieinander liegen können (Rauschecker et al. 1987). Starke Mikrostimulation wird deshalb meist PMLS-Zellen mit unterschiedlichen Richtungspräferenzen aktivieren, während es weniger wahrscheinlich ist, daß bei gleich starkem Strom in Area 17 oder 18 Zellen mit unterschiedlichen Positionen im Gesichtsfeld stimuliert werden.

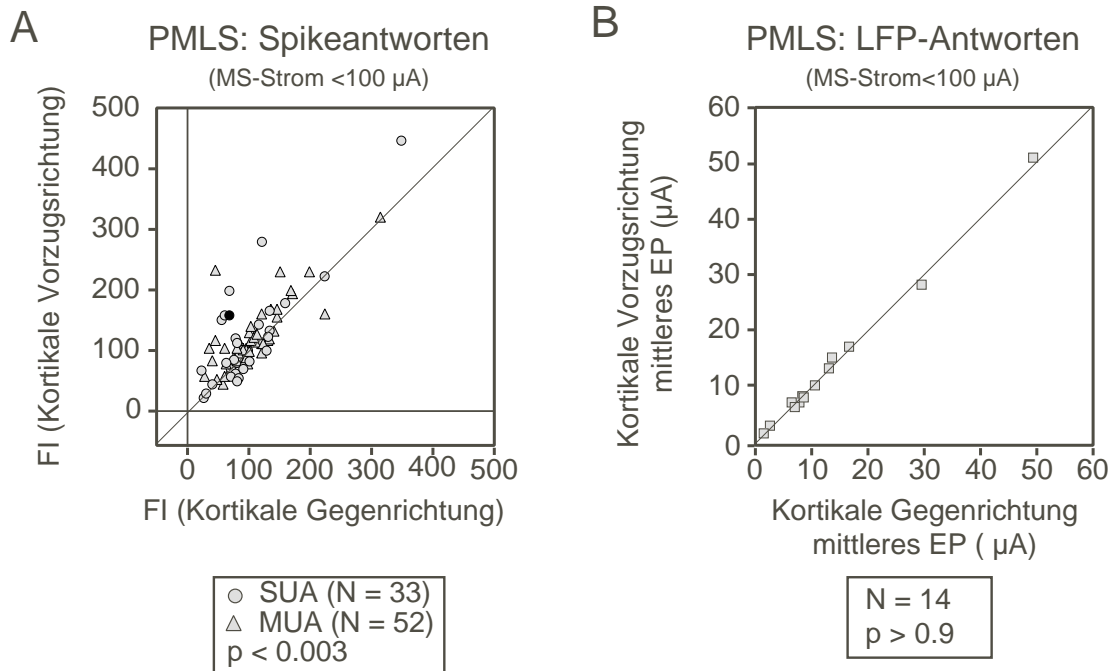


Abb. 4-13 Statistik zur Abhängigkeit des Fazilitierungsindex von der Bewegungsrichtung des Lichtreizes. **A** Die MS in Area PMLS ist signifikant effektiver, wenn der Lichtreiz sich in die am MS-Ort bevorzugte Richtung bewegt. Dies gilt allerdings nur bei MS-Strömen unter 100 μ A. Der schwarz gefüllte Kreis entspricht dem Beispiel aus Abb. 4-12. **B** Die Amplitude der MS-evozierten Potentiale (EP) im LFP ist unabhängig von der Bewegungsrichtung eines Lichtreizes.

Durch kleine Stimulationsströme und sorgfältige Anpassung des Lichtreizes an die Richtungsspezifität der jeweiligen kortikalen Neurone wurde versucht, optimale Bedingungen für die richtungselektive Verstärkung der MS-Antworten zu schaffen. Trotzdem waren diese Effekte schwach im Vergleich zu den für Area 17 beschriebenen Positionseffekten (durchschnittlich 12% Antwortverstärkung bei Vergleich zwischen kortikaler Vorzugs- und Gegenrichtung). Richtungselektive Fazilitierung wurde auch für die Antwortkomponenten mit kürzerer Latenz beobachtet, wofür Abb. 4-12 C ein Beispiel zeigt. Doch waren diese in Einzelfällen hervorstechenden Effekte in der Population nicht signifikant.

4.4 Diskussion

Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, daß visuelle Reize kollikuläre Antworten auf Mikrostimulation im visuellen Kortex in selektiver Weise verändern können. Der entscheidende Parameter ist die Übereinstimmung zwischen bestimmten Merkmalen des visuellen Reizes und den RF-Eigenschaften am MS-Ort, wodurch ausgewählte

Gruppen von Eingängen verstärkt und andere unterdrückt werden können. Die Stärke dieser Modulation und manchmal auch ihr Vorzeichen lassen sich nicht durch lineare Summation der durch Mikrostimulation und der durch den Lichtreiz bedingten Antworten erklären. Die Integration von Signalen retinalen und kortikotektalen Ursprung läßt sich also nicht zufriedenstellend durch einfache Summation beschreiben. Statt dessen wird in diesem Abschnitt die Modellvorstellung entwickelt, daß verschiedene Orte im Kortex, deren RFs unterschiedliche Teilbereiche eines großen CS-RFs abdecken, auf unterschiedliche Zweige des Dendriten dieser CS-Zelle projizieren und umgekehrt ein solcher dendritischer Zweig nur Eingänge mit ähnlichen RFs erhält.

Im Folgenden werden drei Aspekte dieser Wechselwirkungen diskutiert, nämlich der mögliche zelluläre Mechanismus, andere Hinweise auf nichtlineare Signalverarbeitung im CS und die Funktion dieser Wechselwirkungen.

4.4.1 Ein Erklärungsansatz: Kompartimentalisierte dendritische Signalverarbeitung

Sowohl die Versuche unter lokaler kortikaler Inaktivierung als auch das Fehlen einer visuell bedingten Modulation in den LFP-Antworten deuten darauf hin, daß die Wechselwirkung zwischen MS-Antworten und visuell erzeugten Antworten an einem noch näher zu bestimmenden Ort im CS stattfindet. Daß die Wechselwirkung in vermutlich monosynaptischen Antworten mit kurzer Latenz nachweisbar ist, schränkt die denkbaren Orte weiter ein, nämlich auf die Zielneurone der elektrisch angeregten kortikotektalen Projektionen. Weiterhin war der Fazilitierungsindex unabhängig von der Feuerrate des tektalen Neurons (Abb. 4-8), so daß die Modulation nicht auf globale Änderungen des Membranpotentials oder der Feuerwahrscheinlichkeit zurückgeführt werden kann.

Deswegen stellen direkte Wechselwirkungen auf dendritischer Ebene zwischen den auf Licht und den auf Mikrostimulation zurückgehenden Eingangssignalen das wahrscheinlichste Szenario dar. Zur Erklärung der positionsspezifischen Fazilitierung der MS-Antworten wird ein dendritischer Toröffnungsmechanismus („Gating“) vorgeschlagen. Wenn Eingänge, die auf einen Zweig des Dendriten konvergieren, besser miteinander kooperieren als solche, die auf verschiedenen Zweigen endigen, kann dies die positionsspezifische Fazilitierung der MS-Antworten durch Lichtreize erklären. Die Inhibition von MS-Antworten durch einen gegenüber dem

Kortex-RF versetzten Lichtreiz wäre am einfachsten durch laterale Inhibition zu erklären, welche bei nicht zusammenpassenden Eingangssignalen die Signalleitung in Dendritenzweigen verringern würde. In diesem Szenario können Lichtreize die Wirkung bestimmter Untergruppen von Eingängen auf ein bestimmtes Neuron in positionsspezifischer Weise modulieren. Diese Sichtweise paßt zu McIlwains (1977) Theorie, daß kortikale Projektionsneurone kollikuläre Dendriten mit hoher topographischer Genauigkeit und in einem Muster ansteuern, das mit ihren RFs isomorph ist. Wenn die auf diesem Wege ankommenden Signale in der oben vorgeschlagenen kompartmentalisierten Weise weiterverarbeitet würde, könnte dadurch eine positionsspezifische Modulation erreicht werden, deren Präzision größer wäre, als die Größe der kollikulären RFs es erwarten läßt.

Nach demselben Prinzip ließe sich die richtungsspezifische Modulation der Antworten auf Mikrostimulation in Area PMLS erklären. In diesem Falle müßten Afferenzen in ein dendritisches Kompartiment münden und miteinander kooperieren, die ähnliche Richtungspräferenzen statt ähnlicher Lage ihrer RFs im Gesichtsfeld aufweisen. Diese Afferenzen könnten wiederum unterschiedlichen Ursprungs sein und z. B. von richtungselektiven retinalen W-Ganglienzellen und / oder Kortexzellen stammen.

Da Zellen in Area 17 eine im Vergleich zu anderen Arealen ungewöhnlich starke Orientierungsspezifität aufweisen (z. B. Orban 1984), ist ein analoger Mechanismus mit dem kritischen Parameter „Orientierung“ für die Verstärkung von kortikotektalen Signalen mit Ursprung in Area 17 zu erwarten. Bei Übereinstimmung der Vorzugsorientierung am Mikrostimulationsort und der Orientierung eines simultan dargebotenen Lichtbalkens sollte die Mikrostimulation wirkungsvoller sein. Der entsprechende Nachweis im Rahmen der vorliegenden Studie ist allerdings nicht gelungen, was vermutlich durch zu hohe Stimulationsströme bedingt war, durch die Zellen mit zu unterschiedlicher Orientierungsspezifität stimuliert wurden.

Unser Ansatz erlaubt keine genauere Identifikation der synaptischen Pfade, welche die visuelle Modulation der MS-Antworten herbeiführen. Die Tatsache, daß die Positionseffekte unter kortikaler Inaktivierung nicht verschwanden, legt die Annahme nahe, daß die Fazilitierung durch retinotop organisierte Eingänge bewirkt wurde, die nicht vom mikrostimulierten Areal ausgingen. Ein mögliches Substrat für die inhibitorischen Effekte sind die Horizontalzellen im CS selbst. Diese inhibitorischen Zellen liegen in den oberflächlichen Schichten des CS, die Signale aus Area 17

und 18 empfangen und sind wegen ihrer horizontalen Orientierung gut geeignet, laterale Inhibition zu vermitteln (Sterling 1971, Mize 1992).

4.4.2 Frühere Arbeiten zur dendritischen Signalverarbeitung

Kompartimentalisierte dendritische Signalverarbeitung erfordert eine selektive Innervierung der dendritischen Kompartimente und eine lokale Verrechnung dieser Untergruppen von Eingangssignalen. Physiologische (Hoffmann 1973, Freeman und Singer 1983) und anatomische (Harting et al. 1992) Studien belegen, daß retinale und kortikale Afferenzen mit Ursprüngen in allen kortikalen Arealen den CS in schichtspezifischer Weise innervieren. Auffällig ist dabei, daß Afferenzen, die verschiedene CS-Schichten innervieren, trotzdem zu einem erheblichen Teil auf dieselben Zellen konvergieren (McIlwain 1977). Diese Beobachtung und Ultrastrukturstudien (Sterling 1971, Behan 1984, Harting et al. 1997) legen nahe, daß die laminare Trennung der Afferenzen der Auffindung bestimmter Orte auf den Dendriten und nicht etwa der Ansteuerung verschiedener Zellpopulationen dient. Bisher gibt es keinen direkten Nachweis für lokale Signalverarbeitung in kollikulären Dendriten, aber das Übergewicht dendrodendritischer Synapsen in den oberflächlichen Schichten des CS (Sterling 1971) stützt diese Vermutung.

Die Übertragung an den kortikotektalen Synapsen wird zu einem großen Teil durch NMDA-Rezeptoren vermittelt (Binns und Salt 1996a, b). Diese haben die besondere Eigenschaft, daß ihr Ionenkanal sich nur öffnet, wenn außer einer Mindestkonzentration des Transmitters (hier Glutamat) auch eine starke Depolarisation der Zellmembran vorliegt. Liegt das Ruhepotential an, so ist der Kanal durch ein Magnesiumion verschlossen, das sich erst bei Depolarisation löst. Im konkreten Falle hängt also die Effizienz der kortikotektalen Eingangssignale vom Membranpotential in dem Kompartiment ab, an dem die Afferenzen endigen: Sie steigt mit wachsender Depolarisation. Eine Vordepolarisation ausgewählter dendritischer Kompartimente durch retinotop organisierte Eingangssignale als Antworten auf Lichtreize könnte die positionsabhängige Fazilitierung der MS-Antworten erklären.

Auch die Modellstudie von Mel (1993) stützt die Hypothese, daß solch eine kompartimentspezifische Kooperation zwischen den auf eine Zelle konvergierenden Eingängen zu einer Empfindlichkeit der Neurone gegenüber der räumlichen Struktur ihrer Eingänge führen könnte.

Die Ergebnisse intrazellulärer Ableitungen *in vitro* deuten darauf hin, daß die synaptische Integration im wesentlichen linear ist (Langmoen und Andersen 1983, Cash und Yuste 1998, 1999). Andererseits sind bei intrazellulären Ableitungen *in vivo* nichtlineare Wechselwirkungen zwischen bestimmten Gruppen von Eingangssignalen nachgewiesen worden (Larkum 1999). Wahrscheinlich spiegeln diese gegensätzlichen Ergebnisse die verschiedenen experimentellen Bedingungen wider. Bei Ableitungen aus Hirnschnitten sind nur wenige Eingänge eines Neurons aktiv. Folglich können die dendritischen Integrationseigenschaften sich wesentlich von *In-Vivo*-Bedingungen unterscheiden. Außerdem ist zu bedenken, daß sich die in der vorliegenden Studie aufgedeckten Nichtlinearitäten nur unter bestimmten Stimulationsbedingungen zeigten. Sie wären unentdeckt geblieben, wenn die Integrationseigenschaften der CS-Zellen nicht so genau analysiert worden wären.

4.4.3 Frühere Arbeiten zur Integration im CS

Mehrere Forscher haben die Wirkung kortikaler Mikrostimulation auf die Antworten auf visuelle Reize im CS untersucht (Hoffmann und Straschill 1971, McIlwain und Fields 1971, Rhoades 1980). Sie alle verwandten relativ starke elektrische Reize und fanden ausschließlich unterdrückende Wechselwirkungen, die auf intrakolikuläre Mechanismen zurückgeführt wurden.

In wenigen Studien wurden die Antworten von CS-Zellen auf mehrere, gleichzeitig dargebotene visuelle Reize untersucht. In Tauben sind dabei Zellen gefunden worden, die selektiver auf zusammengesetzte als auf einzelne Reize antworteten (Frost und Nakayama 1983). In Katzen (Rizzolatti et al. 1974) und Affen (Glimcher und Sparks 1982) unterdrückten die Antworten auf mehrere gleichzeitig gezeigte Reize einander, was aus den mit Einzelstimuli ermittelten Antwortcharakteristiken nicht vorhersagbar war.

Andere Hinweise auf nichtlineare Wechselwirkungen zwischen mehreren Eingängen ergaben sich aus Studien der polymodalen Integration (Überblick: Stein und Meredith 1993). Tritt zu einem visuellen Reiz ein auditorischer oder somatosensorischer Reiz hinzu, der sich an einer im Sinnesraum korrespondierenden Position befindet, so fallen die Antworten polymodaler Zellen auf die kombinierten Stimuli deutlich kräftiger aus als die Summe der Antworten auf die Einzelreize erwarten ließe. Diese Effekte werden durch kortikotektale Afferenzen vermittelt (Wallace und Stein 1994) und wurden auf Kooperativität zwischen den präzise angeordneten Ein-

gängen (Stein und Meredith 1993, Kadunce et al. 1997) zurückgeführt, die durch NMDA-Rezeptoren ermöglicht wird (Binns und Salt 1996a). Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse erweitern diese Erkenntnisse über supralineare Summation, indem sie zeigen, daß auch die Wechselwirkung zwischen zwei visuellen Reizen im CS supralineare Komponenten enthalten kann, und zwar auf einer wesentlich feineren räumlichen Skala, als aus den kollikulären RFs vorhergesagt werden könnte.

4.4.4 Funktionelle Aspekte

Die hier vorgestellten Daten lassen den Schluß zu, daß die Verstärkung und Abschwächung der kortikotektalen Signale das Ergebnis eines Abgleichmechanismus mit den übrigen ankommenden Signalen ist, bei dem verschiedene Merkmale parallel ausgewertet werden. So war die Übertragung von Signalen aus Area 17 in empfindlicher Weise von der Anwendung dieses Abgleichmechanismus für das Merkmal „Reizposition“ abhängig, während die Bewegungsrichtung des Reizes unberücksichtigt blieb. Das umgekehrte galt für Area PMLS.

In Analogie zur intermodalen Fazilitierung begünstigt dieser Verstärkungsmechanismus die Auswahl von Reizen, die sich anderen gegenüber durch eine einzigartige Kombination von Merkmalen auszeichnen. In dieser Arbeit wurden nur zwei Merkmale aus der visuellen Modalität untersucht: die genaue Reizposition innerhalb des rezeptiven Feldes einer Colliculuszelle und die Bewegungsrichtung solch eines Reizes. Mit weiteren Experimenten wäre zu klären, ob eine ähnliche Verstärkung auch für bestimmte Kombinationen von weiteren im Kortex erarbeiteten Merkmalen wie beispielsweise Orientierung, Farbe oder Kontrast auftritt. Eigentlich könnten solche Merkmalsverbindungen auch durch spezielle CS-Zellen ausgewertet werden, auf welche die kortikotektalen Zellen konvergieren würden, welche die Einzelmerkmale repräsentieren. Entsprechend der großen Zahl der möglichen Konstellationen wäre dazu allerdings eine große Zahl konstellationsspezifischer Zellen nötig. Der Mechanismus lokaler dendritischer Signalverarbeitung, der hier vorgestellt worden ist, ließe eine parallele Auswertung verschiedener Merkmalsverbindungen in verschiedenen dendritischen Abschnitten derselben Zelle zu. Dies würde die Zahl der benötigten Neurone erheblich senken.

Für eine spezifische Verstärkung der konvergierenden Eingangssignale sollten diese etwa gleichzeitig die betreffenden dendritischen Kompartimente erreichen. In früheren Experimente ist bereits gezeigt worden, daß kortikotektale Zellen aus unter-

schiedlichen Arealen der Sehrinde ihre Entladungen synchronisieren können, wenn sie von einem gemeinsamen visuellen Reiz aktiviert werden (Brecht et al. 1998). Solch eine Synchronisation könnte eine bevorzugte Wechselwirkung zwischen Untergruppen von Eingangssignalen im Colliculus sicherstellen, die von unterschiedlichen Merkmalen ein und desselben Reizes aktiviert werden. Die Abhängigkeit der Antworten von CS-Zellen von der Zeitstruktur ihrer Eingangssignale ist das Thema des nachfolgenden Kapitels.

5. Koinzidenzdetektion im kortikotektalen System

5.1 Einleitung

Nachdem das vorige Kapitel der räumlichen Präzision der dendritischen Signalverarbeitung gewidmet war, steht nun die zeitliche Genauigkeit der Integration im Dendriten und im Soma im Mittelpunkt. Wie unter 2.3 und 2.4 ausführlich erläutert, deuten experimentelle und theoretische Studien der letzten zehn Jahre darauf hin, daß synchrones Feuern von Neuronen eine wichtige Rolle in der Informationsverarbeitung des Gehirns spielt. Voraussetzung dafür ist eine Empfindlichkeit der nachgeschalteten Neurone für den Grad der Synchronizität ihrer Inputs – und zwar mit einer Präzision auf einer Zeitskala von wenigen Millisekunden. Bisher ist kaum bekannt, inwieweit Neurone tatsächlich als Koinzidenzdetektoren arbeiten oder ob sie eher als zeitliche Integratoren betrachtet werden sollten (Abeles 1982, König et al. 1996).

Besonders pointiert haben Shadlen und Newsome (1994) wegen der zu großen Membranzeitkonstanten den Neuronen die Fähigkeit zur Koinzidenzdetektion abgesprochen. Andererseits hat z. B. eine frühere Studie aus unserer Arbeitsgruppe gezeigt, daß der Einfluß der kortikalen Zellen auf die Zeitstruktur der Aktivität von CS-Zellen vergrößert ist, wenn die Entladungen der Kortexzellen synchronisiert auftreten (Brecht et al. 1998). Die Integration kortikotektaler Inputs hing also kritisch von der zeitlichen Beziehung derselben untereinander ab. An dieser Stelle soll über Experimente berichtet werden, in denen wir der Frage nach der Rolle der Neurone als Koinzidenzdetektoren oder Integratoren mit einem anderen experimentellen Ansatz nachgegangen sind. Im Mittelpunkt stand dabei die Bestimmung des Integrationsintervalls nachgeschalteter Zellen. Die Versuche werden hier nur kurz skizziert, weil sie noch nicht endgültig abgeschlossen sind. Erste Ergebnisse wurden jedoch als Tagungsbeitrag veröffentlicht (Schröder et al. 1997).

5.2 Methoden

In dieser Studie wurden zeitliche Aspekte der dendritischen Integration im kortikotektalen System anästhesierter und paralysierter Katzen untersucht. Es wurde also eine In-vivo-Präparation gewählt, während die meisten bekannten Daten von Ablei-

tungen aus Hirnschnitten stammen, das heißt stark isolierten Teilsystemen. Im Experiment wurden Folgen von kleinen Strompulsen (10-150 μA) durch Elektroden auf zwei kortikale Neuronengruppen von je etwa 100 μm Durchmesser gegeben. Typischerweise befand sich eine dieser Elektroden in Area 17 oder 18 und die andere im lateralen suprasylvischen Sulcus. Zwischen den beiden Pulsfolgen gab es eine Phasenverschiebung, die zwischen 0 und 48 ms variierte. Mit weiteren Elektroden wurden gleichzeitig die orthodromen Antworten von Zellen in den oberen Schichten des Colliculus superior (CS) nach dem unter 3.1 beschriebenen Verfahren abgeleitet. Soweit möglich, wurden die abgeleiteten Spikes nach ihrer Wellenform sortiert, so daß man auf das Antwortverhalten einzelner Zellen zurückschließen konnte.

Die kortikotektale Projektion wurde für das Experiment ausgewählt, weil die kortikotektalen Verbindungen im Gegensatz zu den intrakortikalen nicht reziprok sind: Zellen im CS, die von kortikalen Zellen innerviert werden, projizieren nicht direkt auf diese Zellen zurück, so daß antidrome Antworten ausgeschlossen werden können. Die Positionen der Elektroden im Kortex und im CS wurden so gewählt, daß die rezeptiven Felder einander möglichst gut überdeckten, da dies die Wahrscheinlichkeit von CS-Antworten auf die kortikale Mikrostimulation drastisch erhöhte.

Zur Bestimmung des Integrationsintervalls der CS-Zellen wurden zunächst die Antworten einzelner Zellen über 30 bis 50 Versuchsdurchgänge mit je 30 Pulsen gemittelt. Zusätzlich wurde aus den Antworten auf die alleinige Stimulation mit einer der beiden Kortexelektroden eine lineare Voraussage für die paarweise Stimulation mit verschiedenen Phasenlagen berechnet.

5.3 Ergebnisse

In vielen Fällen hingen die Antworten der CS-Zellen stark vom Zeitversatz zwischen den Pulsen an den beiden kortikalen Stimulationsstellen ab. Ein Beispiel dafür ist in Abb. 5-1 gegeben. Sie gibt die Wirkung einer kombinierten Mikrostimulation einer Zellpopulation in Area 17 und einer anderen im posterolateralen Teil des lateralen suprasylvischen Sulcus (Area PLLS) wieder. Gleichzeitig wurde von einer Einzelzelle im CS abgeleitet (A). Teil B der Abbildung ist eine schematische Zeichnung der rezeptiven Felder an den Stimulations- und Ableitorten. Die wechselseitige Beeinflussung der beiden Antworten der CS-Zelle auf Mikrostimulation nur in Area 17 beziehungsweise nur in Area PLLS (C und D) wird in Teil E dargestellt. Die Antworten der Zelle

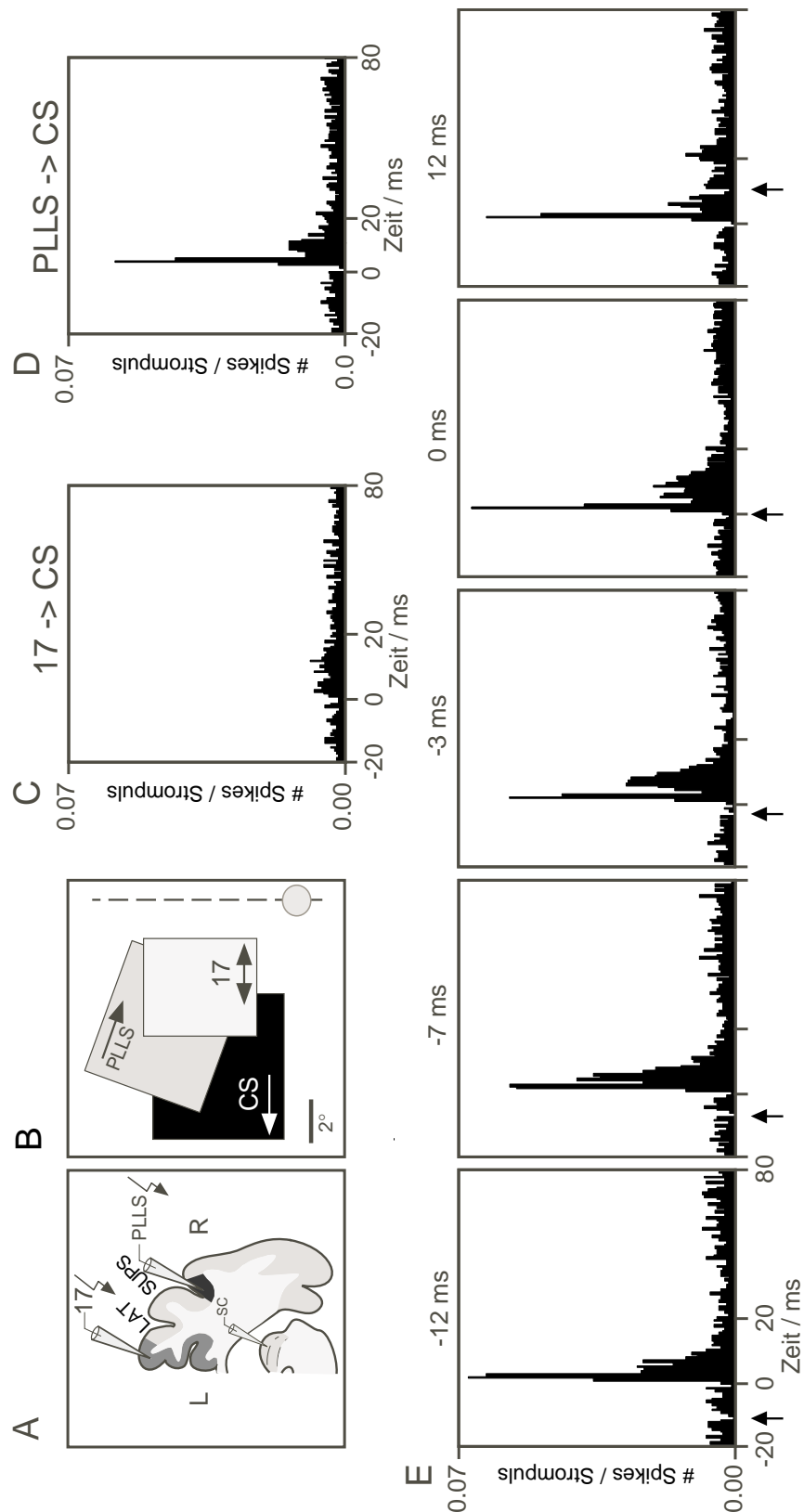


Abb. 5-1 Koinzidenzdetektion im Colliculus superior (CS) der Katze. Die Einzelheiten sind im Text beschrieben.

auf paarweise Mikrostimulation in beiden Kortexarealen hing stark von der Phasenverschiebung der beiden applizierten Pulsfolgen ab. In den hier gezeigten gemittelten

Spikeantworten („peri-stimulus time histograms“, PSTH) ist der Zeitpunkt der Stimulation in Area PLLS als Referenz (Zeit 0) verwendet worden. Die Stimulation in Area 17 war demgegenüber um bestimmte Intervalle verschoben, die durch die Zahlen über den einzelnen Graphen angegebenen sind. So geht die ganz links wiedergegebene Antwort beispielsweise auf Stimulation in Area 17 zurück, der 12 ms später eine Reizung in Area PLLS folgte. Vergleicht man die in E dargestellten Antworten, so erkennt man zwei Antwortkomponenten unterschiedlicher Latenz, von denen die spätere, vermutlich polysynaptische, eine systematische Abhängigkeit vom Zeitversatz zeigte und die lineare Voraussage aus den Einzelstimuli um bis zu 82% übertraf (-7 ms).

Auch in vielen anderen Fällen zeigten die Antworten der CS-Zellen eine Abhängigkeit von der relativen Phase der Pulsfolgen an den beiden kortikalen Stimulationsstellen. In etwa der Hälfte dieser Fälle ließ sich die Zahl der in den Antworten auf die paarweise Stimulation enthaltenen Spikes nicht durch lineare Summation der Antworten auf die Einzelstimuli erklären. Stattdessen konnten die Antworten bis auf das doppelte der linearen Voraussage ansteigen. Oft zeigten diese Effekte eine Abhängigkeit selbst von kleinen Veränderungen (<5 ms) im Zeitversatz der Pulsfolgen. Diese Effekte fanden sich sowohl für exzitatorische und als auch für inhibitorische Antwortkomponenten. Meist bevorzugten die CS-Zellen synchron eintreffende Aktionspotentiale.

5.4 Diskussion

Unsere Ergebnisse bestätigen die Erwartung, daß Veränderungen in der Synchronisationsstärke auf einer Ebene der Informationsverarbeitung veränderte Entladungsraten auf der nächsten hervorrufen. Zumindest ein Teil der Antworten im CS zeigte eine nichtlineare Antwortverstärkung, die von der feinen Zeitstruktur der Inputs abhing.

Schon 1982 hat Abeles plausibel gemacht, daß gleichzeitig eintreffende Spikes bei der postsynaptischen Auslösung von Aktionspotentialen in einem weiten Parameterraum massiv bevorteilt werden (Abeles 1982). Jedoch haben Shadlen und Newsome (1994) behauptet, wegen der großen Zeitkonstanten der dendritischen Membranen von mehr als 10 ms könne die Zeitstruktur von Spikefolgen nicht als Parameter in der neuronalen Codierung genutzt werden. Andererseits ist es Stevens und Zador (1998) gelungen, das unregelmäßige Feuern kortikaler Neurone durch

deren bevorzugte Antwort auf synchronisierte Eingangssignale zu erklären. Außerdem zeigen selbst Modelle von Einzelzellen mit ausschließlich passiven Membraneigenschaften, daß die neuronalen Antworten von den zeitlichen Eigenschaften der Inputs auf einer wesentlich feineren Zeitskala als den erwähnten Membrankonstanten abhängen können (Kisley und Gerstein 1999) und daß sich Pakete von synchronen Spikes über eine Kette von Neuronensembles, eine sogenannte „Syn-fire Chain“ (Abeles et al. 1994), fortpflanzen können, ohne zeitlich zu verwischen oder sogar ganz auszusterben (Diesmann et al. 1999).

Einen experimentellen Nachweis für einen solchen Mechanismus der Koinzidenzdetektion erbrachten Alonso und Mitarbeiter (1996) durch simultane Ableitungen von drei gekoppelten Stellen in der thalamokortikalen Übertragungskette des Sehsystems. Diese Triplets bestanden aus einer kortikalen Simple-Zelle und zwei monosynaptisch darauf projizierenden genikulären Zellen. Dabei zeigte sich, daß exzitatorische postsynaptische Potentiale (EPSPs), die bis auf maximale Intervalle von rund 2.5 ms genau synchronisiert waren, in den kortikalen Zielneuronen mehr Aktionspotentiale auslösten als EPSPs, die über längere Intervalle verstreut waren (Alonso et al. 1996, Usrey et al. 2000).

Auch die hier kurz skizzierten Ergebnisse bestätigen die Hypothese, daß Neurone *in vivo* die Funktion von Koinzidenzdetektoren mit hoher zeitlicher Präzision erfüllen können und nicht in erster Linie auf einer langsamen Zeitskala als Integratoren wirken. Die Zeitstruktur neuronaler Aktivität auf der Millisekundenskala sollte also die nachfolgende Informationsverarbeitung beeinflussen.

6. Binokulärer Wettstreit: Synchronisierte Aktivität als Korrelat der Wahrnehmung

6.1 Einleitung

Der nächste Auswahlmechanismus, der in dieser Arbeit betrachtet werden soll, basiert auf der Zeitstruktur der neuronalen Aktivität. Soweit sie nicht schon allein durch die zeitlichen Eigenschaften des sensorischen Reizes erklärt werden kann, hat sie in den letzten fünfzehn Jahren wachsendes Interesse auf sich gezogen. Dies gilt insbesondere für einen Teilaspekt dieser Zeitstruktur, nämlich die Synchronisation der Aktivität zweier oder auch vieler Zellen, die als ein denkbarer Mechanismus zur Lösung des Bindungsproblems angesehen wird (Überblick: Singer und Gray 1995). Dies ist unter 2.4 bereits ausführlich diskutiert worden.

Eine geeignete Testsituation für neuronale Korrelate der Wahrnehmung bietet das Phänomen des binokulären Wettstreits. Dieser erfolgt immer dann, wenn auf korrespondierenden Netzhautbereichen so unterschiedliche Reize abgebildet werden, daß die beiden Bilder nicht miteinander verschmolzen werden können. Das ist beispielsweise bei Objekten der Fall, die sich nicht in der Fixationsebene befinden. In dieser Situation wird nur einer der beiden angebotenen Stimuli wahrgenommen, der andere Reiz hingegen von der Wahrnehmung ausgeschlossen. In diesem Kapitel wird die Hypothese geprüft, daß dieser Auswahlprozeß durch eine selektive Erhöhung der Synchronisation unter den Neuronen gesteuert wird, die Elemente des gerade dominierenden Reizes repräsentieren.

Bis vor kurzem beschränkte sich die Suche nach neuronalen Korrelaten im binokulären Wettstreit auf Messungen von EEG und MEG beim Menschen (Lansing 1964, Cobb et al. 1967, MacKay 1968, Tononi et al. 1998, Srinivasan et al. 1999). Diese Studien, auf die im Rahmen der Diskussion noch näher eingegangen wird, haben Hinweise auf eine Korrelation zwischen Synchronisation, die zeitlich an den Stimulus gekoppelt ist, und der Wahrnehmung zweier den beiden Augen separat gezeigten, inkongruenten Flimmerreize erbracht. Allerdings konnte nur indirekt von der Amplitude und der Synchronisationsstärke der Summenpotentiale auf das Verhalten einzelner Zellen oder Zellgruppen geschlossen werden. Demgegenüber bieten die nachfolgend beschriebenen intrakortikalen Ableitungen von Katzen den Vorteil, daß

Feuerraten und Synchronisation getrennt voneinander quantifiziert und auf zellulärer Ebene beschrieben werden können. Das hier benutzte Verfahren folgt im wesentlichen dem von Fries (1997) beschriebenen Vorgehen.

In elektrophysiologischen Experimenten zum binokulären Wettstreit ist es nötig, eine Zuordnung der abgeleiteten Signale zu einem der beiden Reize sicherzustellen. Eine Möglichkeit dazu besteht darin, von Zellen abzuleiten, die monokulär sind, sich also eindeutig einem Auge und damit einem Stimulus zuordnen lassen. Da solche Zellen im visuellen Kortex der Katze normalerweise selten sind, wurde ihr Anteil in den hier verwendeten Tieren künstlich erhöht, indem etwa drei Wochen nach der Geburt der Katzen durch eine Operation eine Fehlstellung der Augen hervorgerufen wurde. Neben der Erhöhung des Anteils monokulärer Zellen kann als unerwünschte Nebenwirkung des Schielen eine bestimmte Form der Sehschwäche eines der beiden Augen, die Amblyopie, auftreten (von Noorden 1990). Deshalb wurde einige Monate später die Sehschärfe der Tiere für beide Augen getrennt gemessen. Katzen mit signifikant unterschiedlicher Sehschärfe der beiden Augen wurden für die in Kapitel 7 beschriebenen Experimente zur Amblyopie verwendet.

Die übrigen wurden einem interokulären Wettstreitparadigma unterworfen. Dabei wurden die relativen Zeiten gemessen, zu denen die Tiere das eine oder das andere Auge für die Wahrnehmung benutzten. Hierfür wurden die Augenbewegungen der Katzen ausgenutzt. Zeigt man nämlich einem Betrachter einen bewegten Reiz und nimmt er wird diesen auch wahr, so folgen seine Augen mit einer gewissen Verzögerung diesem Stimulus. Wenn letzterer immer weiter in eine Richtung läuft, bewegt sich das Auge sprunghaft in die entgegengesetzte Richtung – es führt eine sogenannte Sakkade aus. Es kommt zu einer Abfolge von glatten Folgebewegungen und Sakkaden, die als „optokinetischer Nystagmus“ (OKN) bezeichnet wird (Enoksson 1974). Werden nun den beiden Augen Stimuli dargeboten, die sich in verschiedene Richtungen bewegen, so wird nur einer von ihnen wahrgenommen und man folgt auch nur diesem mit den Augen. Über den OKN läßt sich also die Wahrnehmung bestimmen. In den meisten bisherigen Studien wurde die Wahrnehmung jedoch direkt abgefragt: Die Probanden oder Versuchstiere gaben mit einem Schalter an, welches Bild sie gerade wahrnahmen. In Studien an Menschen und trainierten Affen konnte nachgewiesen werden, daß beide Methoden fast identische Ergebnisse erbringen (Enoksson 1968, Fox et al. 1975, Logothetis und Schall 1990). Ein Vorteil der Instrumentalisierung des OKN ist die Objektivität dieser Methode: Mit der Ausnut-

zung des optokinetischen Reflexes umgeht der Experimentator die Abfrage der subjektiven Antwort des Probanden oder Versuchstieres.

Selbst wenn die Sehschärfen der beiden Augen nicht signifikant verschieden sind, also keine Amblyopie vorliegt, und beide Augen mit (abgesehen von der Bewegungsrichtung) gleichartigen Stimuli gereizt werden, dominiert einer dieser beiden Stimuli bei den meisten Katzen die Wahrnehmung. Dies ist bereits von Fries und Mitarbeitern (1997) gezeigt und in der vorliegenden Arbeit bestätigt worden (siehe 6.3.2). Das entsprechende Auge wird in dieser Arbeit „dominant“, das andere „nicht-dominant“ oder „unterdrückt“ genannt. Es treten folgende Wahrnehmungssituationen auf: (1) Wird dem dominanten Auge ohne parallele Stimulation des anderen ein Bild angeboten, so wird dieses uneingeschränkt wahrgenommen. (2) Wird gleichzeitig auch dem nicht-dominanten Auge ein Bild angeboten, so tritt binokulärer Wettstreit auf und die Wahrnehmung verbleibt beim dominanten Auge, während das andere unterdrückt wird. (3) Wird nur das nicht-dominante Auge stimuliert, wird der präsentierte Reiz sicher wahrgenommen.

Führt man nun gleichzeitig elektrophysiologische Ableitungen von Neuronen durch, die selektiv auf Stimulation eines der beiden Augen antworten, so können Änderungen ihres Feuerverhaltens sowohl auf die geänderte Stimulation als auch auf die unterschiedliche Wahrnehmung zurückzuführen sein. Unterschiede im Feuerverhalten zwischen monokulärer und binokulärer Stimulation, die sowohl vom dominanten als auch vom nicht-dominanten Auge aktivierte Zellen aufweisen, zeigen nur die Einführung des zweiten Stimulus vor dem anderen Auge an und bilden folglich kein Wahrnehmungskorrelat. Hingegen müssen Änderungen im Feuerverhalten, die in den beiden Zellpopulationen unterschiedlich ausfallen, mit der Wahrnehmung des kodierten Reizes korreliert sein, da diese den definierenden Unterschied zwischen dominantem und nicht-dominantem Auge ausmacht. Als Parameter zur Beschreibung des Feuerverhaltens wurden in dieser Studie neben der oben diskutierten Synchronisation von Aktionspotentialen auch die Kopplung der letzteren an die lokalen Feldpotentiale und als dritter Parameter die Feuerrate verwendet. Diese Wahl spiegelt die langjährige Debatte über die Rolle von Feuerraten und Synchronisation in der neuronalen Kodierung wider (siehe Abschnitt 2.4).

Erste Ergebnisse einer solchen Studie haben Fries und Mitarbeiter 1997 veröffentlicht. Im Vergleich zu monokulärer Stimulation des dominanten Auges war die Synchronisation von Aktionspotentialen verschiedener Zellen des dominanten Auges in Area 17 und 18 stärker, wenn die beiden Augen mit Streifenmustern unterschiedli-

cher Orientierung stimuliert wurden. Umgekehrt zeigten Zellen des unterdrückten Auges im Vergleich zur monokulären Reizung eine signifikant schwächere Synchronisation, wenn binokulär stimuliert wurde. Es war den Autoren also gelungen, eine Korrelation zwischen Synchronisation und Wahrnehmung im binokulären Wettstreit nachzuweisen. Hingegen fand sich kein Zusammenhang zwischen den Feuerraten derselben Zellen und der Wahrnehmung.

Durch das bisher beschriebene Wettstreitparadigma wird den beiden Augen eine durch den Stimulus fest vorgegebene Rolle als dominantes beziehungsweise nicht-dominantes Auge zugewiesen. Diese Rollenverteilung ist zwar nicht wie im Falle der Amblyopie durch die Entwicklung fixiert, denn bei ungleichen Kontrasten der beiden Stimuli können die Augen ihre Rollen tauschen, wie unter 6.3.2 gezeigt wird. Trotzdem ist es sinnvoll, zu zeigen, daß die wahrnehmungsabhängigen Veränderungen der Synchronisation im binokulären Wettstreit nicht an ein Auge gebunden sind. Das von Fries und Mitarbeitern benutzte Paradigma wurde deshalb in dieser Arbeit um eine dynamische Komponente ergänzt: In zwei der fünf verschiedenen Stimulationsbedingungen wurde nach der 3 s dauernden Präsentation eines monokulären Streifenmusters ein zweites, inkongruentes Muster vor dem anderen Auge eingeblendet. Psychophysische Messungen an Menschen (Wolfe 1984) und Affen (Sheinberg und Logothetis 1997) ließen erwarten, daß das zweite Muster wegen der plötzlichen Änderung der Stimulation vorübergehend die Wahrnehmung dominieren würden. Auf diese Weise ließ sich also ein Rollentausch zwischen den beiden Augen herbeiführen, der entsprechende Veränderungen im Feuerverhalten hervorrufen sollte. Ein erstes Ziel dieser Studie war es, diese Veränderungen quantitativ zu erfassen.

Bei zusammenfassender Betrachtung der bisher vorliegenden Arbeiten über neuronale Korrelate zum binokulären Wettstreit bei Menschen (u. a. Lansing 1964, Tononi et al. 1998), Affen (u. a. Leopold und Logothetis 1996, Sheinberg und Logothetis 1997) und Katzen (Fries et al. 1997) liegt die Interpretation nahe, daß in frühen visuellen Arealen die Synchronisation und nicht etwa die Feuerrate mit der Wahrnehmung korreliert und daß erstere in höheren Arealen, insbesondere im inferotemporalen Kortex, in eine Ratenkodierung umgesetzt wird. Daraus ergab sich ein zweites Ziel dieser Studie: Durch gleichzeitige Ableitung aus den schon von Fries und Mitarbeitern untersuchten primären Arealen 17 und 18 einerseits und einem in der Hierarchie der visuellen Informationsverarbeitung eine Stufe höher angesiedelten Areal,

nämlich 21a, andererseits sollte der Übergang von der zeitlichen zur Ratenkodierung nachgezeichnet werden.

Zum dritten sollte in dieser Arbeit die teilweise recht schmale Datenbasis der Publikation von Fries und Mitarbeitern ausgebaut und deren Ergebnisse noch einmal überprüft werden. Ein Teil der hier wiedergegebenen Daten ist als Tagungsbeitrag auf dem „Forum of European Neuroscience 2000“ und der Jahrestagung der „Society for Neuroscience“ vorgestellt worden (Schröder et al. 2000a, b).

6.2 Methoden

6.2.1 Schielinduktion

Für die Experimente wurden acht Katzen verwendet. Im Alter von drei Wochen wurde zweien von ihnen unter Allgemeinanästhesie, die durch eine geeignete Kombination von Xylazin und Ketamin eingeleitet worden war, der seitliche Augenmuskel (Musculus rectus lateralis) des rechten Auges durchschnitten. Dieser Eingriff führte zu einem einwärts gerichteten (esotropen) Schielen. Bei fünf weiteren wurde der innere Augenmuskel (Musculus rectus medialis) durchtrennt, was ein auswärts gerichtetes (exotropes) Schielen bewirkte. Der Schielwinkel wurde während der Entwicklung der Katzen mehrfach mit der Kornealreflexmethode gemessen (Sherman 1972). Dazu wurden mit einem Blitzlicht mehrere Photographien der Katzen aufgenommen. Auf den Bildern wurden der Abstand der beiden Reflexe auf den Hornhäuten der beiden Augen und der Abstand der beiden Pupillen bestimmt. Der Quotient aus beiden Meßgrößen ist dem Schielwinkel äquivalent. Die achte Katze wurde nicht operiert und sollte also nicht geschielt haben.

6.2.2 Sehschärfenmessung

Im Alter von vier bis fünf Monaten wurde den beiden esotrop schielenden Tieren unter leichtem Futterentzug beigebracht, zwischen einem Streifenmuster und äquilibriuminantem Grau zu unterscheiden. Von einem etwas erhöhten Podest aus konnten die Katzen in zwei Abteile einer Kiste springen, an deren Rückwänden die Stimuli erschienen (sogenannter „Jumping Stand“, vgl. Mitchell et al. 1976, Katz und Sireteanu 1992). Die Streifenmuster waren auf standardisierte Pappkarten aufgedruckt,

die „Teller Acuity Cards“. Die mittlere Luminanz der Karten während der Messungen betrug 25 cd/m^2 , der Kontrast lag bei 82 bis 84%. Sprangen die Katzen auf die Seite mit dem Streifenmuster als Rückwand, so wurden sie dafür mit einer kleinen Portion Futter belohnt. Eine Sitzung dauerte so lange, bis die Katze von sich aus auf weitere Sprünge verzichtete, so daß sie immer an genügend Futter herankommen konnte. Nach ausreichendem Training wurde den Katzen während der Sitzungen eine schwarze Kontaktlinse in eines der beiden Augen eingesetzt, so daß die Tiere ihre Aufgabe allein mit dem jeweils anderen Auge lösen mußten. Von Tag zu Tag abwechselnd wurden so das normale und das schielende Auge untersucht. Durch Variation der Ortsfrequenz der Streifenmuster konnten nun die Sehschärfen der beiden Augen unabhängig voneinander bestimmt werden. Der Meßbereich erstreckte sich von 0.21 bis 14.2 Perioden pro Grad Sehwinkel, in Intervallen von einer halben Oktave. Jedes Auge wurde an mindestens drei verschiedenen Tagen getestet, an denen die Katze insgesamt mindestens 180 Versuchsdurchgänge absolvierte. Dabei wurden Ortsfrequenzen nahe der Diskriminationsschwelle des betreffenden Auges überproportional häufig dargeboten.

Diese Schwelle war als die Ortsfrequenz definiert, bei der das Tier in 75% der Versuche zum Streifenmuster sprang. Bei der Wahl dieses Kriteriums wurde berücksichtigt, daß die Wahrscheinlichkeit, daß die Katze zufällig richtig sprang, schon 50% betrug. An die gemessene Häufigkeit richtiger Sprünge P in Abhängigkeit von der Ortsfrequenz x wurde die Funktion

$$P(x) = 1/2 + 1/2 \cdot [1 + (x/a)^b]^{-1}$$

angepaßt, wobei die Parameter a und b die Diskriminationsschwelle und die Steigung an dieser Schwelle angeben. Mit Hilfe einer Monte-Carlo-Simulation (Press et al. 1992) wurde zu jeder solchen Schwelle ein 95%-Konfidenzintervall ermittelt. Die Tiere wurden als amblyop betrachtet, wenn sich die Diskriminationsschwellen für die beiden Augen um mindestens eine halbe Oktave voneinander unterschieden und die zugehörigen Konfidenzintervalle einander nicht überlappten.

Bei den fünf exotrop schielenden und der normalen Katze wurde auf die Sehschärfenbestimmung verzichtet. Diese sollte lediglich dazu dienen, eine starke Amblyopie mit einer signifikant verringerten Sehschärfe eines der beiden Augen auszuschließen, was bei nicht schielenden Katzen selten auftritt. Auch bei exotrop schielenden Katzen ist Amblyopie deutlich seltener als bei esotropen Schielern (Ikeda und Tremain 1977 und 1979, Mitchell et al. 1984).

6.2.3 Psychophysische Untersuchung

Die Bestimmung der Augendominanz während des binokulären Wettstreits wurden an acht Katzen vorgenommen. Um Messungen unter kontrollierten Bedingungen zu ermöglichen, war es notwendig, die Bewegungsfreiheit der Katzen einzuschränken. Hierzu wurden sie in einem Stoffbeutel auf den Ableittisch gelegt und mit Hilfe eines Kopfhalters, der zusätzlich zu den Kortexelektroden implantiert worden war, an einem Rahmen fixiert. Die Tiere wurden schrittweise über mehrere Wochen daran gewöhnt und zeigten keine Zeichen von Aufregung, selbst wenn sie bis zu zwei Stunden so verblieben. In dieser Position wurden den Katzen lateral zu den beiden Augen feine Silberdrähte unter die Haut gestochen, die als Elektroden zur Messung der horizontalen Komponente der Augenbewegungen und damit der Bestimmung der Wahrnehmung der Katze dienten. Diese Methode zur Messung von Augenbewegungen beruht auf der Dipoleigenschaft des Augapfels. Die typische Signalamplitude liegt hier in der Größenordnung von $100 \mu\text{V}$. Die Drähte wurden auf dem kürzesten Weg an einen Vorverstärker (Verstärkungsfaktor 10) gehängt, dessen Signal über einen Hauptverstärker in den Amplitudenbereich zwischen -5 V und $+5 \text{ V}$ gebracht wurde. Dabei wurde gleichstromverstärkt, um auch die sehr langsamen Anteile der Augenbewegungen messen zu können.

Zur getrennten visuellen Stimulation der beiden Augen wurden zwei von Personal Computern (PCs) gesteuerte Monitore und zwei Spiegel benutzt. Zur Projektion der visuellen Stimuli von den Monitoren auf die Augen wurde vor jedem Auge ein Spiegel in einem Winkel von 45° relativ zur Längsachse der Katze montiert, so daß die Blickrichtung der Katze um 90° nach außen abgelenkt wurde. Die sichtbare Bildfläche des Monitors deckte etwa $50^\circ * 60^\circ$ des Gesichtsfeldes ab. Streulicht wurde durch Verkleidungen abgeschirmt, die vom Monitor bis zum Fell der Katze reichten und die Spiegel mit einschlossen.

Zur visuellen Stimulation wurden zwei Systeme aus je einem PC (At 386), einer Graphikkarte (ELSA Winner 2000) und einem 20"-Monitor verwendet. Die Auflösung betrug $1028 * 768$ Bildelemente und die Bildwiederholrate 100 Hz . Bei dieser räumlichen und zeitlichen Auflösung war sichergestellt, daß die neuronalen Antworten dem Takt der Bildwiederholung nicht folgen konnten. Die hohe räumliche Auflösung war nötig, damit auch langsam bewegte Reize noch kontinuierlich erschienen. Bei zu geringer Auflösung verschiebt sich solch ein Stimulus nämlich nicht bei jeder

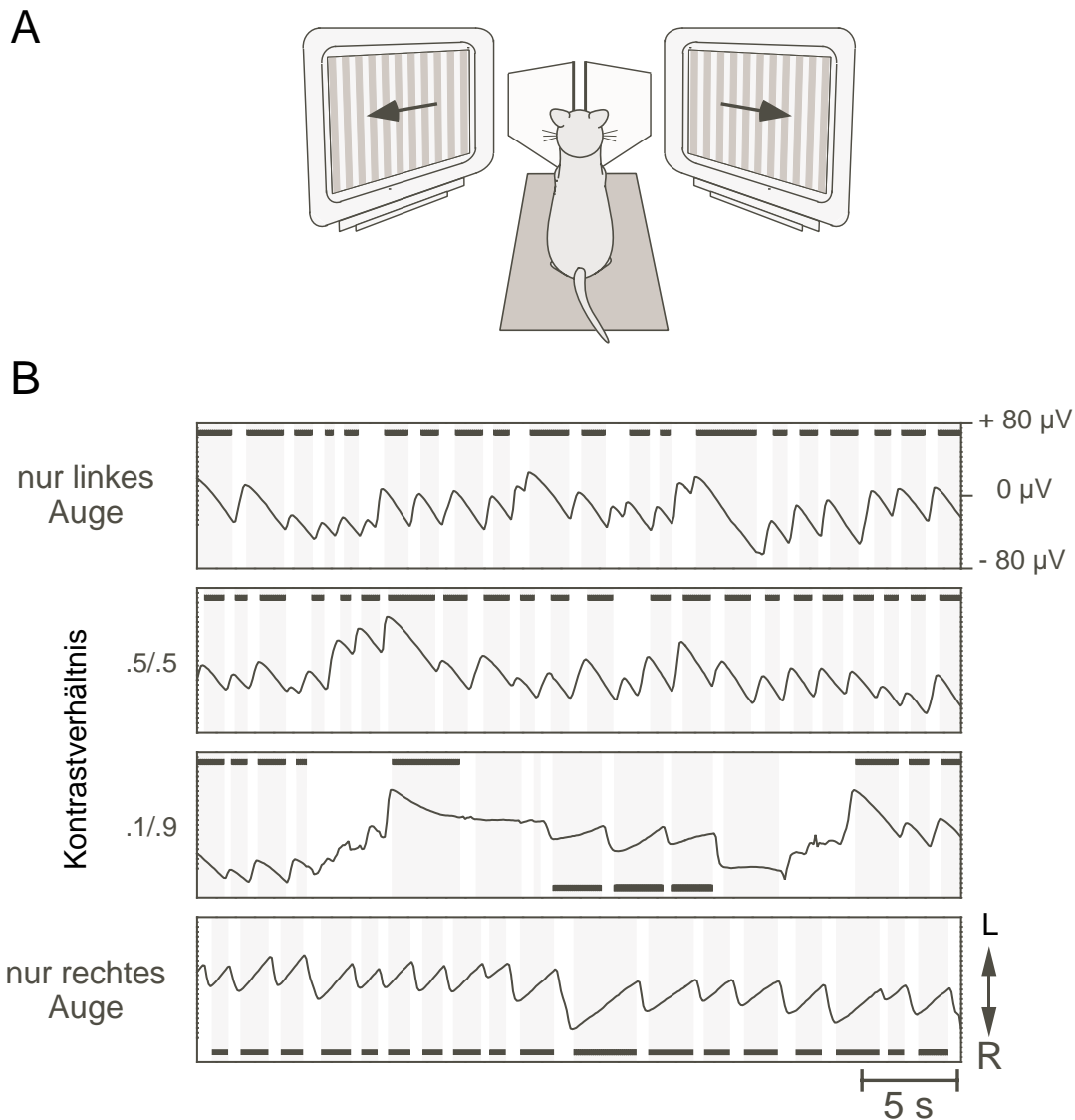


Abb. 6-1 Aufbau der visuellen Stimulation und Bestimmung der psychophysischen Dominanz im interokulären Wettstreit. **A** Die Katzen wurden auf den Ableittisch gelegt und ihr Kopf mit Hilfe eines vorher implantierten Bolzens fixiert. Vor dem Kopf waren zwei Spiegel derart angebracht, daß die beiden Augen auf zwei getrennte Bildschirme sahen. Als Stimuli wurden Streifenmuster verwendet, die sich in horizontaler Richtung gegenläufig bewegten. **B** Ableitungen von horizontalem optokinetischen Nystagmus. Die abgebildeten Signale stammen aus vier Versuchsdurchgängen mit vier verschiedenen relativen Kontrasten zwischen Links- und Rechtsaugenstimulus. Sakkadenfreie Phasen über 500 ms Dauer sind in grau unterlegt und bei Klassifikation als Augenfolgebewegung mit schwarzen Balken markiert (oben linkes, unten rechtes Auge). Der Algorithmus zur Detektion von Augenfolgebewegungen ist unter 6.2.5 beschrieben. Die Abbildung ist mit freundlicher Genehmigung von Pascal Fries aus dem Artikel von Fries und Mitarbeitern (1997) übernommen worden.

Bildwiederholung, so daß das Sehsystem die einzelnen Verschiebungen des Reizes auflösen kann und die Bewegung sprunghaft wird. Die räumliche und zeitliche Auf-

lösung geben also gemeinsam eine untere Grenze für die darstellbare Reizgeschwindigkeit vor.

Die Stimuli waren Streifenmuster mit einer Ortsfrequenz von 0.1 Perioden pro Grad Sehwinkel und einer Driftgeschwindigkeit von 15° Sehwinkel/s. Ist L_{\max} die Leuchtdichte der hellen und L_{\min} diejenige der dunklen Streifen im Muster, so berechnet man den Kontrast üblicherweise als $(L_{\max}-L_{\min})/(L_{\max}+L_{\min})$. Die Summe der Kontraste der Streifenmuster auf den beiden Bildschirmen war immer gleich eins. Die Bewegungsrichtung war für beide Augen horizontal von temporal nach nasal (von außen nach innen), also entgegengerichtet (Abb. 6-1 A). Die temporonasale Bewegung löst bei schielenden Menschen und Tieren den stärkeren optokinetischen Nystagmus als die nasotemporale Bewegung aus (Distler 1992).

Ein Beispiel für solche Folgebewegungen ist in Abb. 6-1 B gegeben. Wenn nur dem linken oder dem rechten Auge der dort untersuchten Katze ein bewegtes Streifenmuster gezeigt wurde, so waren die Folgebewegungen immer nach einer Seite gerichtet und gaben die Bewegungsrichtung des Reizes wieder. Wenn beide Augen mit Stimuli gleichen Kontrastes gereizt wurden, so war der optokinetische Nystagmus in diesem Beispiel vollständig vom linken Auge dominiert. Er wurde abwechselnd von dem einen oder dem anderen Auge bestimmt, wenn das Kontrastverhältnis stark asymmetrisch war (links=0.1, rechts=0.9), was eine ausgeprägte Dominanz des linken Auges anzeigt.

Die Stimuli wurden in zufälliger Reihenfolge dargeboten, bis jeder Stimulus bis zu viermal gezeigt war. In mehreren aufeinander folgenden Sitzungen wurden insgesamt bis zu 14 gleichartige Versuchsdurchgänge aufgezeichnet. In einem Durchgang wurde zunächst für 20 s ein gleichmäßiges Grau mit derselben mittleren Leuchtdichte wie die darauffolgenden bewegten Streifenmuster gezeigt, welche für 70 s dargeboten wurden. Die Zwischenschaltung einer relativ langen Zeit ohne Stimulation zwischen den Versuchsdurchgängen sollte einen Einfluß eines Reizes auf die Antwort auf seinen Nachfolger ausschließen.

6.2.4 Elektrophysiologische Ableitungen

Nach Abschluß der psychophysischen Messungen begannen elektrophysiologische Ableitungen von Elektroden, die den Katzen in die Kortexareale 17, 18 und 21a implantiert worden waren. Die Implantationsmethode ist unter 3.2 beschrieben. Für die Kortexableitungen wurden die Katzen in gleicher Weise wie für die psychophysi-

schen Messungen vorbereitet. Die Elektroden wurden über den festzementierten Stecker und abgeschirmte Mini-BNC-Kabel mit dem Vorverstärker verbunden. Die nachfolgende Signalverarbeitung bis hin zur Datenaufnahme ist bereits unter 3.3 beschrieben worden.

In den ersten Ableitsitzungen nach der Elektrodenimplantation wurden die Okularität sowie die Orientierungs- und Richtungsspezifität der abgeleiteten Zellgruppen bestimmt. In einer zufälligen Reihenfolge wurden Streifenmuster als Sehrize dargeboten, die sich in 8 verschiedene Richtungen bewegten. Außerdem wurden sie dem linken oder rechten Auge allein oder beiden gleichzeitig gezeigt. Aufgezeichnet wurden pro Versuchsdurchgang 2 s spontane und 3 s stimulusgetriebene Aktivität. Jeder Stimulus wurde mindestens viermal gezeigt. Dies reichte für eine zuverlässige Aussage über die bevorzugte Richtung und das bevorzugte Auge der abgeleiteten Zellgruppen.

Analog zur psychophysischen Messung wurden auch in den elektrophysiologischen Experimenten zwei inkongruente Streifenmuster als Stimuli verwendet. Zur Ableitung wurden jeweils acht Elektroden ausgewählt, die etwa zur Hälfte in Area 17/18 und Area 21a steckten, was dem ursprünglichen Schwerpunkt des Interesses (vgl. 6.1) entsprach. Außerdem sollten die ausgesuchten Elektroden von Zellen ableiten, die eine ähnliche Vorzugsrichtung aufwiesen. Auf diese Weise ließ sich bei entsprechender Stimulation auf mehreren Elektroden gleichzeitig eine deutliche Antwort erzielen. Zur Untersuchung der neuronalen Korrelate von interokulärem Wettstreit wurden dann abwechselnd ein Stimulus allein dem einen Auge, derselbe Reiz mit umgekehrter Bewegungsrichtung dem anderen Auge und beide Reize gemeinsam gezeigt. Mit zwei weiteren Variationen dieser Stimuli ergaben sich insgesamt fünf verschiedene Typen von Versuchsdurchgängen, auch Stimulationsbedingungen genannt. Sie werden im folgenden mit den Kürzeln LL, RR, LB, RB und BB bezeichnet und sind in ihren Einzelheiten in Abb. 6-2 dargestellt.

Jeder Versuchsdurchgang dauerte 9 s. In den ersten 3 s wurde sogenannte Spontanaktivität aufgezeichnet, also die Aktivität der Zellen ohne visuelle Reizung. Dies wird in Abb. 6-2 durch die schwarzen Rechtecke symbolisiert, mit denen die Versuchsdurchgänge beginnen. In den nächsten beiden Zeitfenstern (2 und 3) von je 1.5 s Dauer folgte in der ersten Bedingung eine monokuläre Stimulation des linken Auges mit einem bewegten Streifenmuster, das nach 1.5 s seine Laufrichtung umkehrte, wodurch der Übergang von Fenster 2 zu 3 definiert war. Der Pfeil gibt dabei die Laufrichtung an. Die Geschwindigkeit der Streifenmuster betrug $15^\circ/\text{s}$, die Breite der

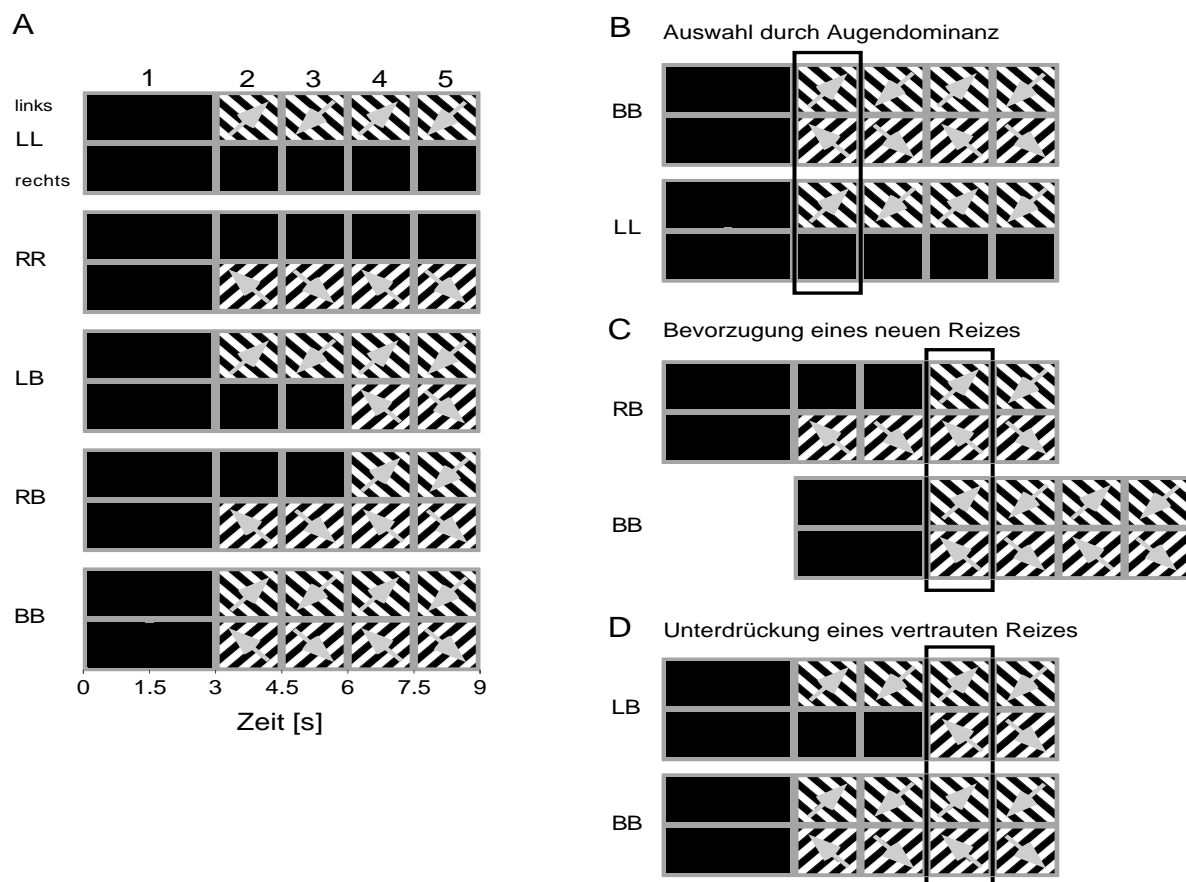


Abb. 6-2 Visuelle Stimulation zur Untersuchung neuronaler Korrelate des interokulären Wettstreits. Teil **A** der Abbildung zeigt den zeitlichen Ablauf der visuellen Stimulation innerhalb der Versuchsdurchgänge. Die Kürzel LL, ..., BB bezeichnen die fünf verwendeten Stimulationsbedingungen. Die obere (untere) Zeile jedes der fünf Piktogramme zeigt die Abfolge der dem linken (rechten) Auge dargebotenen Streifenmuster. Die Pfeile weisen in die Bewegungsrichtung der verwendeten Streifenmuster. **B**, **C**, und **D** Zur Auswertung wurden neuronale Daten aus verschiedenen Zeitfenstern und verschiedenen Stimulationsbedingungen miteinander verglichen. Die Piktogramme sind aus **A** übernommen, die schwarzen Rahmen geben die miteinander verglichenen Zeitfenster an. Die Darstellung gilt in dieser Form für Zellen, die überwiegend vom linken Auge getrieben waren; für Zellen des rechten Auges tauschten die Versuchsbedingungen LL und RR sowie LB und RB ihre Rollen. Die Einzelheiten der Stimulation sind im Haupttext beschrieben.

Streifen lag meist bei 3.7° Sehwinkel, in manchen Ableitsitzungen auch bei 10° , wobei diese Parameter innerhalb einer Sitzung für alle Stimulationsbedingungen gleich waren. In Fenster 4 und 5 wurde wie in 2 beziehungsweise 3 gereizt. Diese erste Bedingung wird mit dem am linken Rand der Abbildung angegebenen Kürzel LL (für links/links) bezeichnet. Die zweite Bedingung (RR) ist analog zur ersten, nur daß hier das rechte anstelle des linken Auges stimuliert und außerdem die Bewegungsrichtung umgekehrt wurde. In den Bedingungen LB und RB wurde nach monokulärer

Stimulation in den Fenstern 2 und 3 vor dem bisher nicht stimulierten Auge ein Streifenmuster eingeblendet. Dabei bewegten sich die Muster vor den beiden Augen in entgegengesetzte Richtungen. In den Fenstern 4 und 5 entsprach die Stimulation in LB und RB der Kombination der Bedingungen LL und RR. In der Bedingung BB wurde von Beginn an binokulär mit Streifenmustern entgegengesetzter Bewegungsrichtung stimuliert, was für alle Fenster der Kombination aus LL und RR entspricht. Alle Stimulationsbedingungen wurden in zufälliger Folge jeweils vierzigmal wiederholt. Bei jedem Durchgang wurden insgesamt 9 s neuronaler Aktivität aufgezeichnet: 3 s Spontanaktivität und 6 s visuell getriebene Aktivität.

In 15 der 42 Ableitsitzungen unterschieden sich die Muster, die den beiden Augen gleichzeitig gezeigt wurden, außer in ihrer Bewegungsrichtung auch in ihrer Orientierung, wie in der Arbeit von Fries und Mitarbeitern (1997). Weil sie für die Interpretation der Daten von Bedeutung ist, möchte ich die Wahl der relativen Orientierung der miteinander wettstreitenden Stimuli näher erläutern. Ziel dieses Projektes war unter anderem, zu zeigen, daß die Aktivität binokulärer Zellen in Area 21a mit derjenigen der beiden monokulären Zellpopulationen in Area 17/18 synchronisiert werden kann und daß der Grad der Synchronisation von der Wahrnehmung abhängig ist. Nach dieser Hypothese sollte beispielsweise bei monokulärer Stimulation des linken Auges eine starke Synchronisation von binokulären Zellen in Area 21a mit den links-monokulären Zellen in Area 17/18 auftreten, die bei Einblendung eines zusätzlichen, psychophysisch dominanten Reizes vor dem rechten Auge einer Synchronisation mit den rechts-monokulären Zellpopulation weichen sollte. Dieses Experiment setzte eine Aktivierung der binokulären Zellen in Area 21a durch beide Einzelstimuli voraus, was angesichts der meist recht ausgeprägten Orientierungspräferenz dieser Zellen nur bei gleicher Orientierung der beiden Streifenmuster möglich war.

In den meisten der 40 Ableitsitzungen wurden den beiden Augen Streifenmuster gleichen Kontrastes dargeboten, weil dies erstens einen direkten Vergleich der Feuerraten der abgeleiteten Zellen bei monokulärer Stimulation des linken bzw. rechten Auges erlaubte, zweitens eine klare Voraussage über die Auswahl des wahrgenommenen Reizes zuließ und drittens den Bedingungen eines schielenden Tieres in natürlicher Umgebung näher kam. In zwei Sitzungen wurde aber von diesem Standard abgewichen: Durch Erhöhung des Reizkontrastes vor dem Auge, das unter den Standardbedingungen unterdrückt wurde, und eine entsprechende Verringerung des Kontrastes vor dem unter solchen Bedingungen dominanten Auge wurde die psychophysische Dominanz umgekehrt. Damit sollte der Nachweis erbracht werden, daß

Unterschiede in der Synchronisation tatsächlich auf die unterschiedliche Wahrnehmung zurückzuführen und nicht etwa fest mit den beiden Augen verbunden waren.

Bei der Ableitung der neuronalen Antworten sollten Augenbewegungen so weit wie möglich unterdrückt werden, da sonst die Relativbewegung der Stimuli zur Netzhaut unkontrolliert beeinflußt würde. Zu diesem Zweck wurde die Bewegungsrichtung der Stimuli alle 1.5 s umgekehrt (Abb. 6-2). Auch in Katzen, die nicht schie-len, und unter Verwendung von Stimuli, die sich optimal zur Auslösung des OKN eignen, werden Augenfolgebewegungen durch diese Maßnahme nahezu vollständig unterdrückt (Godaux et al. 1983). Die Augenbewegungen wurden mit derselben Technik wie in den psychophysischen Experimenten gemessen. Eine Kalibrierung des Elektrookulogramms war zwar nicht möglich, weil die Katzen dazu erst hätten lernen müssen, bestimmte Objekte zu fixieren. Trotzdem wurden die Augenbewegungssignale während der elektrophysiologischen Ableitsitzungen auf dem Oszilloskop beobachtet. Systematische Augenbewegungen während der Stimulationsperioden wären auf dem Oszilloskop leicht zu erkennen gewesen, traten aber nicht auf.

6.2.5 Auswertung der psychophysischen Daten

Für die Analyse der Augenbewegungen während der psychophysischen Messungen wurden mir Programme von einem Kollegen im Hause (Pascal Fries) zur Verfügung gestellt. Sie waren in der Programmiersprache IDL (Interactive Data Language) geschrieben und wurden auf Alpha-Workstations betrieben.

Innerhalb der Versuchsdurchgänge wurden die ersten 10 s nach Erscheinen der Streifenmuster verworfen, weil der optokinetische Nystagmus (OKN) sich unter Wettstreitbedingungen erst langsam aufbaut. Die verbleibenden 60 s wurden folgendermaßen analysiert: Zunächst wurden die erste und die zweite Ableitung des Signals gebildet. Verlies die letztere ein symmetrisch um den Wert 0 definiertes Fenster, galten der entsprechende Anteil im Originalsignal und die darauf folgenden 100 ms als Teil einer Sakkade oder eines Artefakts, wie es z. B. durch Augenblinzeln entstehen kann. Die verbleibenden Abschnitte wurden nur dann weiter analysiert, wenn sie mindestens 500 ms lang waren. Sie konnten noch gerichteten Augenfolgebewegungen, langsamen ungerichteten Bewegungen oder Zeiten mit ruhenden Augen entsprechen. Zur Detektion der Augenfolgebewegungen wurde mit der Methode der kleinsten Quadrate an jeden solchen Abschnitt eine Gerade angepaßt, wobei eine signifikante Abweichung der Geradensteigung von Null als Kriterium für eine gericht-

tete Bewegung diente. Diese Signifikanzbestimmung folgte der Beschreibung von Press und Mitarbeitern (1992, S. 661ff.). War diese Geradenanpassung nicht sinnvoll möglich, so wurde dieser Abschnitt als ungerichtete, langsame Augenbewegung klassifiziert. Für jeden Versuchsdurchgang wurde so die Zeit mit gerichteten Bewegungen nach links (T_L) und nach rechts (T_R) bestimmt. Der von keinen, ungerichteten oder schnellen Bewegungen geprägte Rest wurde mit T_U bezeichnet. Der relative Anteil nach links gerichteter Augenbewegungen wurde als „Dominanzfunktion“ $D_L = T_L / (T_L + T_R + T_U)$ berechnet, analog für nach rechts gerichtete Bewegungen.

6.2.6 Auswertung der neuronalen Daten

Die Signalanalyse der neuronalen Daten wurde mit Hilfe von Computerprogrammen durchgeführt, die in der Sprache IDL geschrieben waren. Einen Teil davon konnte ich von Herrn Fries übernehmen, die übrigen habe ich selbst entwickelt. Für die statistischen Untersuchungen wurde das Programm StatView benutzt.

Alle Analysen wurden für jedes der in Abb. 6-2 definierten Stimulationsfenster einzeln durchgeführt. Dabei wurden sämtliche Daten aus den ersten 200 ms eines solchen Fensters verworfen, da für diesen Zeitabschnitt die Stationarität nicht gesichert war. In diesen Bereich fielen nämlich die kurzzeitigen Feuerraten erhöhungen als Antworten auf die Änderung der Stimuli. Es verblieben Zeitabschnitte von 1300 ms vom Ende der Transiente bis zur erneuten Änderung der Stimulation.

Für jedes Fenster wurden die mittleren Feuerraten als Quotient aus der Zahl der Spikes in diesem Fenster und der Länge des Fensters (1300 ms) berechnet. Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit verschiedener Zellgruppen wurden die Feuerraten außerdem auf die Spontanaktivität dieser Zellgruppen normiert. Unter der Spontanaktivität versteht man die Feuerrate ohne Stimulation, was dem Fenster 1 in Abb. 6-2 entspricht. Die normierte Feuerrate ist eine dimensionslose Größe. In manchen Analysen war auch die Koaktivierung zweier Ableitstellen von Bedeutung. Darunter versteht man das Produkt aus den Feuerraten der beiden Ableitstellen.

Wie erwähnt, ging es in diesem Projekt um das Feuerverhalten monokulärer Zellen. Deswegen wurde die okuläre Dominanz der Ableitstellen bestimmt. Dazu wurden die Feuerraten der Antworten auf die beiden in den Ableitsitzungen gezeigten monokulären Stimuli miteinander verglichen, und zwar für das Stimulationsfenster, das bei binokulärer Reizung die meisten Spikes enthielt. Fiel die Antwort auf

Stimulation des linken Auges mindestens zehnmal so stark wie auf die des rechten aus, so wurde die Zelle in OD-Klasse 1 eingeordnet, im umgekehrten Falle wurde ihr OD 5 zugeschrieben. Antworteten die Zellen auf Stimulation des einen Auges mit doppelt so vielen Aktionspotentialen wie auf die des anderen, so wurde je nach Tendenz OD 2 oder 4 zugewiesen. Waren die Unterschiede in der Feuerrate noch geringer, dann wurden die Zellen als binokulär (OD3) betrachtet.

Für alle parallel aufgenommenen Folgen von Aktionspotentialen wurden Auto- und Kreuzkorrelationsfunktionen berechnet. Hinzu kamen die Kreuzkorrelationen zwischen den Spikefolgen und allen parallel aufgezeichneten lokalen Feldpotentialen (sogenannte „spike-triggered averages“, STAs). Die Korrelationsstärke der STAs wurde mit Hilfe der Spike-Feld-Kohärenz (SFK) quantifiziert. Die verschiedenen Korrelationsanalysen sind bereits in Abschnitt 3.5 erklärt worden.

Für die Bewertung der gemessenen Effekte wurden Statistiken über alle Ableitstellen erstellt, sogenannte Populationsstatistiken. Die untersuchten Parameter waren

- die mittlere Feuerrate (wie oben definiert),
- die relative Modulationsamplitude (RMA) des ersten Seitenpeaks der Spike-Autokorrelationsfunktion als Maß für die Oszillationsstärke,
- die RMA des Mittelpeaks der Spike-Kreuzkorrelationsfunktion als Maß für Synchronisation,
- die SFK als Maß für die Kopplung von Spikes an das LFP an demselben oder einem anderen Ableitort.

Für die Aufnahme in die Populationsstatistiken mußten die Daten, auf denen diese Parameter beruhten, einige Kriterien erfüllen. Das wichtigste unter ihnen war die okuläre Dominanz. Es gingen nur die Spikeaktivitäten monokulärer Zellen und Zellgruppen in die Statistik ein. Paare von Zellgruppen, die in die RMA-Statistik für Kreuzkorrelationen eingehen sollten, mußten darüber hinaus von demselben Auge getrieben sein, also entweder beide OD 1 oder 2 oder beide OD 4 oder 5 aufweisen. Die Berücksichtigung der Eigenschaften der LFPs bei der Auswahl für die SFK-Statistik war nicht sinnvoll, weil sie fast keine okuläre Dominanz aufwiesen, d. h. sie antworteten auf Stimulation der beiden Augen mit etwa gleich starker Erhöhung ihrer Leistung.

Als zweites Kriterium diente die Antwortstärke der Zellgruppen. Es wurden generell nur die Aktionspotentiale von Zellgruppen berücksichtigt, die auf binokuläre Stimulation mit einer Spikeratenerhöhung von mindestens 50 % gegenüber ihrer Spontanaktivität geantwortet hatten, d. h. deren normierte Feuerrate für mindestens

eines der Stimulationsfenster 1.5 betrug. Die Kreuzkorrelationen wurden nur in die Analyse aufgenommen, wenn beide darin eingehenden Ableitorte dieses Kriterium erfüllten. Bei den SFK-Daten galt dieses Kriterium nur für die darin eingegangene Spontanaktivität. Die analoge Berücksichtigung der LFP-Leistung erübrigte sich, weil die LFPs zuverlässig auf die Stimulation antworteten.

Um die Analyse auf möglichst gute Antworten zu stützen, wurde aus den ersten beiden Stimulationsperioden (Fenster 2 und 3) diejenige mit der höheren Feuerrate herausgesucht. Speziell für Spike-Kreuzkorrelationen wurde dabei statt der Feuerraten die Koaktivierung der beiden Zellgruppen verwendet.

Die Signifikanz der gefundenen Effekte wurde mit Hilfe des t-Tests für abhängige Stichproben untersucht (siehe Abschnitt 3.6.2).

6.3 Ergebnisse

6.3.1 Schielinduktion und Sehschärfe

Die Induktion des Einwärtsschielens gelang bei Katze „Trine“ und „Tilly“, ebenso die des Auswärtsschielens bei den Katzen „Metha“, „Dunja“, „Harle“ und „Magda“. Das Verhältnis aus dem Abstand der Kornealreflexe und dem der Pupillen im Erwachsenenalter ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Es weicht für diese sechs Katzen signifikant von dem Wert für nicht schielende erwachsene Katzen ab, der nach von Grünau (1979) bei 0.954 ± 0.007 liegt. Dies gilt nicht für die Katzen „Metha“ und „Hella“; auch bei „Dunja“ war die Abweichung gering. Für diese drei Katzen sind deshalb auch die im Alter von vier Wochen gemessenen Werte angegeben. Sie weichen bei „Metha“ und „Dunja“ signifikant vom Wert für normale gleichaltrige Katzen (0.93; von Grünau 1979) ab. Es verbleibt „Hella“ mit einem unklaren Ausgang der Schielinduktion. Dieses Tier hat aber nur wenig zu den späteren Ergebnissen beigetragen. Deshalb wurden diese Daten nicht verworfen.

Für die beiden konvergent schielenden Katzen („Trine“ und „Tilly“) wurde die unter 6.2.2 beschriebene Sehschärfenmessung durchgeführt. Die Diskriminationsschwellen betragen bei „Trine“ („Tilly“) für das nicht operierte linke Auge 2.1 (2.04) und für das operierte rechte Auge 2.4 (3.10) Perioden/° Schwinkel. Die zusätzlich bestimmten 95%-Konfidenzintervalle erstreckten sich für das linke Auge von 1.7 bis 2.8 (1.58 bis 2.84) Perioden/Grad, für das rechte von 1.8 bis 3.6 (2.35 bis 4.60) Perioden/Grad,

überdeckten einander also bei beiden Katzen weitgehend. Deshalb können der Sehschärfeunterschied zwischen den beiden Augen als nicht signifikant und die Katzen damit als nicht-amblyop betrachtet werden (Abb. 6-3). Bei den fünf exotropen Katzen wurde auf den Amblyopietest verzichtet, weil bei ihnen die Wahrscheinlichkeit gering war, daß sie eine Amblyopie ausprägen würden, wie bereits unter 6.2.2 erwähnt.

Katze	Art des Schielens und operiertes Auge (L/R)	Reflexabstand/ Pupillenabstand	Neuronale Ableitungen?
Trine	konvergent (R)	0.98 ± 0.01	ja
Tilly	konvergent (R)	0.98 ± 0.01	nein
Metha	divergent (L)	0.95 ± 0.01 (0.90 ± 0.01)	nein
Dunja	divergent (L)	0.94 ± 0.01 (0.90 ± 0.02)	ja
Hella	divergent (L)	0.95 ± 0.01 (0.93 ± 0.01)	ja
Harle	divergent (L)	0.93 ± 0.01	ja
Magda	divergent (L)	0.94 ± 0.01	ja
Erna	keine Schielinduktion	nicht gemessen	nein

Tabelle 6-1 Pupillenabstände mit Standardabweichungen. Die Angaben in der dritten Spalte beziehen sich auf die Schielwinkelmessung im Erwachsenenalter, diejenigen in Klammern auf die Messung im Alter von vier Wochen. Bei allen Tieren wurden psychophysische Messungen durchgeführt, elektrophysiologische hingegen nur bei den in der rechten Spalte gekennzeichneten Tieren.

6.3.2 Psychophysische Untersuchung

Mit dem Ziel, die relative Dominanz eines Auges unter Wettstreitbedingungen zu bestimmen, wurden die Augen binokulär inkongruent stimuliert. Der Einfluß der Kontraste der beiden monokulären Stimuli auf die Wahrnehmung des einen oder des anderen Stimulus stand dabei im Mittelpunkt. Die Kontraste der den beiden Augen dargebotenen Stimuli wurde in elf äquidistanten Schritten variiert, wobei die Summe der beiden Kontraste jeweils 1 betrug. Die beiden asymmetrischsten Fälle waren dabei maximaler Kontrast vor einem Auge und ein isoluminantes Grau vor dem anderen Auge und umgekehrt. Abb. 6-1 B zeigt Beispiele von Augenbewegungsableitungen für verschiedene Kontrastverhältnisse. Die psychometrischen Dominanzfunktionen

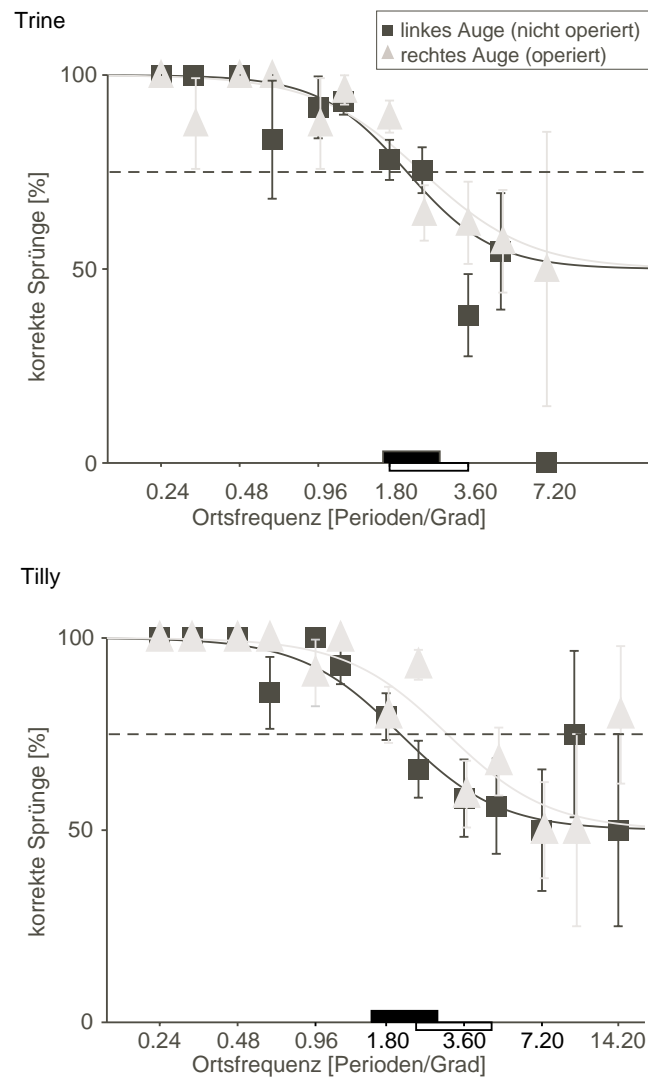


Abb. 6-3 Psychophysische Bestimmung der räumlichen Auflösung für das normale und das schielende Auge. Dieser Test wurde nur für die beiden konvergent schielenden Katzen („Trine“ und „Tilly“) durchgeführt. Der Anteil der richtigen Sprünge ist gegen die Ortsfrequenz der Streifenmuster auf den Testkarten aufgetragen. Dabei beziehen sich die Quadrate auf das nicht operierte, linke Auge und die Dreiecke auf das operierte, rechte Auge. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung des Mittelwertes an. Die gestrichelte Linie liegt bei 75% richtigen Sprüngen, dem Niveau, das als Kriterium für die Diskriminationsschwelle diente. Das dunkle (helle) Rechteck auf der Abszisse erstreckt sich über die 95%-Konfidenzintervalle zu der Diskriminationsschwelle für das nicht-operierte (operierte) Auge. Diese Intervalle wurden über eine Monte-Carlo-Simulation bestimmt. Sie überlappen bei beiden Katzen deutlich, so daß beide als nicht amblyop klassifiziert wurden.

in Abb. 6-4 und 6-5 geben den Anteil des linken bzw. des rechten Auges an der Zeit an, in der einer der beiden Stimuli den OKN dominierte. In allen Fällen führte eine Verminderung des Kontrastes eines der beiden Stimuli zu einer Verringerung der Zeit, über die dieser Stimulus ausgewählt wurde. In allen Tieren waren die psychometrischen Funktionen stark asymmetrisch, wobei das nicht-operierte Auge den

OKN für ausgeglichenen Kontrast dominierte. Im Folgenden wird dieses Auge deswegen auch als das „dominante“ bezeichnet.

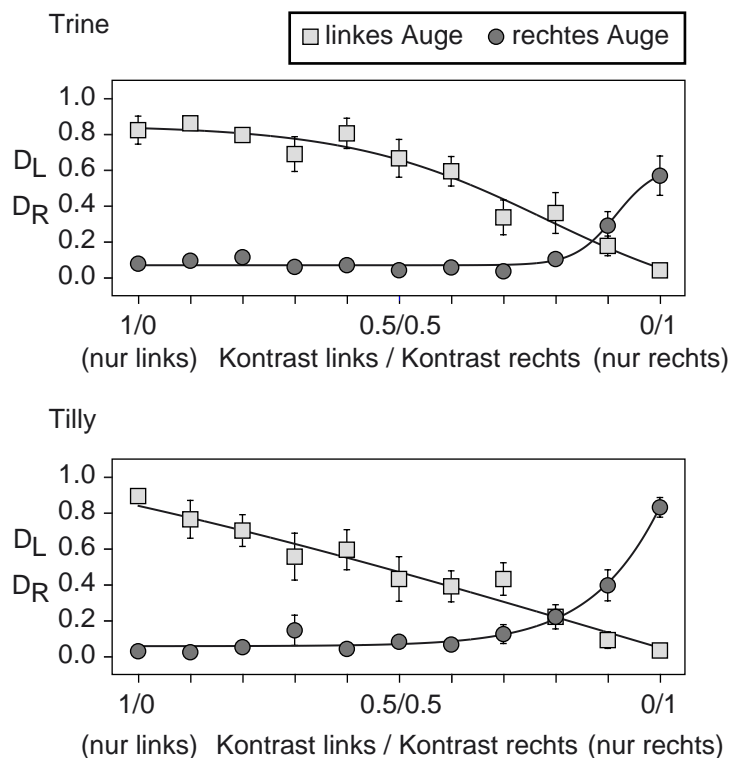


Abb. 6-4 Abhängigkeit der psychophysischen Augendominanz vom relativen Kontrast der Streifenmuster. Aufgetragen sind die Dominanzfunktionen des linken und des rechten Auges, wie in Abschnitt 6.2.5 definiert. Dies ist i.w. der Anteil von Zeitabschnitten mit Dominanz des linken (D_L) bzw. des rechten Auges (D_R) an der Meßzeit in Abhängigkeit vom relativen Kontrast der den beiden Augen gezeigten Reize. Für einwärts schielende Katzen („Tilly“ und „Trine“) ist eine klare Dominanz des linken, nicht operierten Auges bei gleichem Kontrast der den beiden Augen präsentierten Streifenmuster zu erkennen. Bei beiden Katzen kann dies nur durch eine massive Verschiebung des Kontrastverhältnisses zugunsten des rechten Auges ausgeglichen werden.

Bei Katze „Harle“ fielen die Zeitintervalle besonders lang aus, in denen keine Augenfolgebewegungen detektiert werden konnten. Dieses Tier wirkte während der Ableitsitzungen besonders „schläfrig“. Auch wenn peinlich darauf geachtet wurde, daß die Augen offen blieben, war der optokinetische Nystagmus durch die mangelnde Aufmerksamkeit offenbar beeinträchtigt. Bei Katze „Hella“ fällt auf, daß bei monokulärer Stimulation des linken Auges keine überzufällig häufigen Augenfolgebewegungen nachgewiesen werden konnten – jedenfalls nicht in der Gesamtstatistik. Allerdings waren während der Ableitsitzungen doch seltene Perioden mit einer

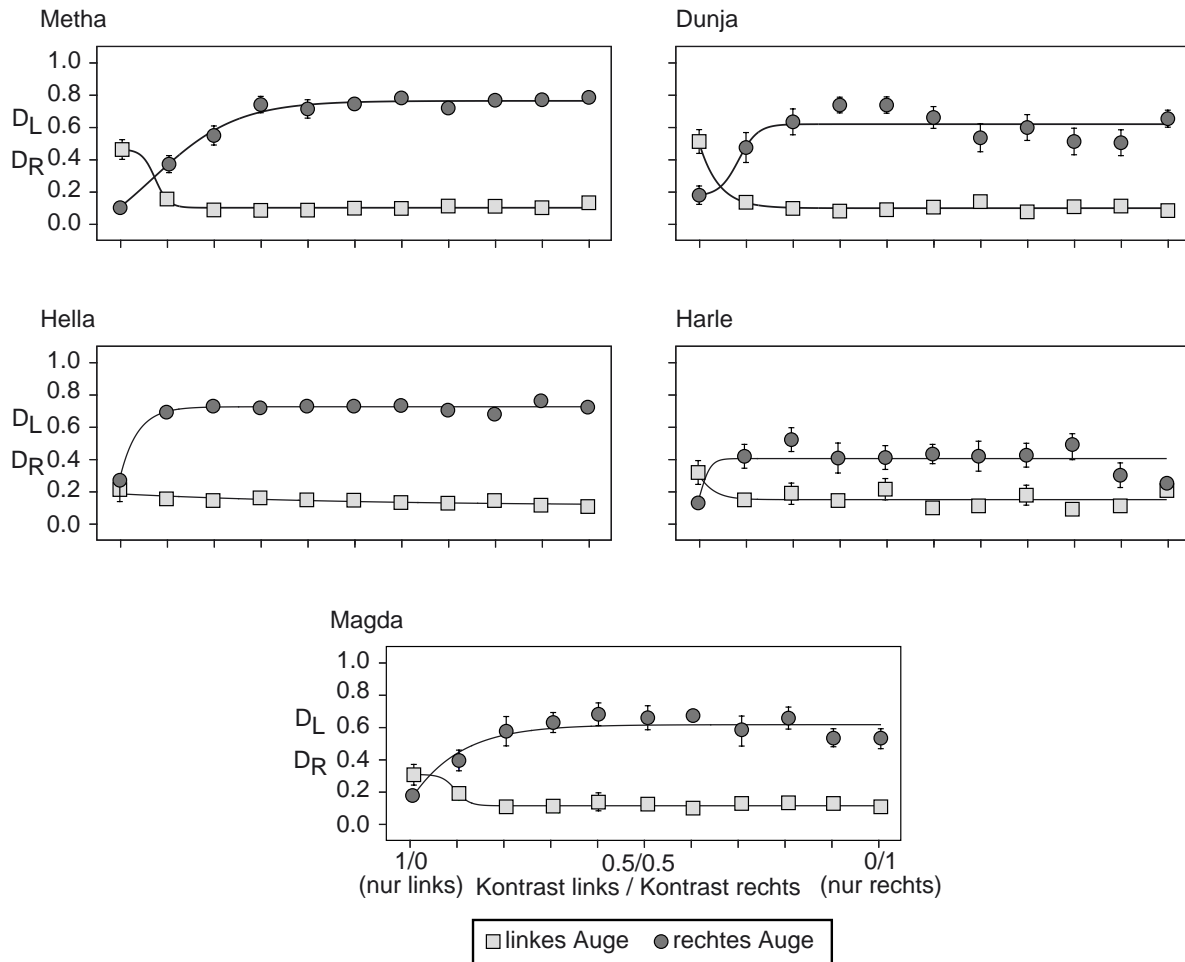


Abb. 6-5 Abhängigkeit der psychophysischen Augendominanz vom relativen Kontrast. Hier sind die Daten der fünf auswärts schielenden Katzen zusammengefaßt. Auch bei ihnen zeigte sich eine deutliche Dominanz des nicht operierten, rechten Auges.

gerichteten, vom linken Auge geführten Bewegung zu erkennen. Deshalb wurden die Daten aus dieser Katze nicht verworfen.

Zum Ausschluß der Deutung der Asymmetrie als Folge des Schielens wurde eine normale, also nicht schielende Katze („Erna“) mit derselben Methode untersucht. Auch diese Katze zeigte eine deutliche Dominanz eines Auges bei gleichem Kontrast der den beiden Augen dargebotenen Stimuli. Insgesamt war die psychometrische Funktion auch bei ihr stark zu einem Auge verschoben (Abb. 6-6). Die starke Asymmetrie, die sich bei den Schielkatzen fand, kann also nicht allein auf die Schielinduktion zurückgeführt werden.

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Daten von den Katzen „Trine“, „Tilly“, „Dunja“, „Hella“, „Magda“ und „Erna“ sind in den Artikel von Fries, Schröder, Singer und Engel (2001) eingegangen. Die Katzen sind dort als Eso2, Eso3, Exo1, Exo3,

Exo4 und Norm3 bezeichnet. Über die hier dargestellte Variation des Kontrastes hinaus wurde für diese Veröffentlichung in den Katzen Trine, Metha, Dunja und Erna auch für ein festes Kontrastverhältnis die Geschwindigkeit der beiden Stimuli einzeln variiert. Dabei wurde eine ausgeprägte Abhängigkeit der Richtung des OKN von diesem Parameter gefunden: Je langsamer ein Streifenmuster sich bewegte, desto größer die Wahrscheinlichkeit, daß das zugehörige Auge den OKN dominierte. Da diese Ergebnisse für die Diskussion der im folgenden Abschnitt darzustellenden neurophysiologischen Daten keine Bedeutung haben, wird an dieser Stelle nicht näher auf sie eingegangen.

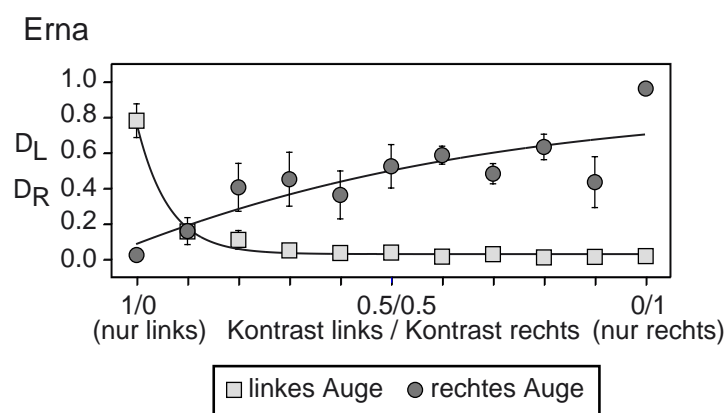


Abb. 6-6 Abhängigkeit der psychophysischen Augendominanz vom relativen Kontrast bei einer nicht schielenden Katze („Erna“).

An fünf Tieren, die in Tabelle 6-1 gekennzeichnet sind, wurden neuronale Ableitungen durchgeführt. Die übrigen drei fanden in anderen Forschungsprojekten Verwendung.

6.3.3 Synchronisation bei monokulärer Stimulation

Insgesamt wurden 167 Elektroden implantiert, die sich ungefähr gleichmäßig auf die fünf Katzen und auf die Areale 17 und 18 einerseits und 21a andererseits verteilten (Tab. 6-2). Damit sie in die weitere Auswertung eingehen konnten, mußten die abgeleiteten Zellgruppen in mindestens einer Ableitsitzung mit einer Spikeratenerhöhung von mindestens 50% im Vergleich zur Spontanaktivität auf die monokuläre Darbietung eines Streifenmusters antworten. Dies war in Area 17/18 für etwa zwei Drittel der Elektroden der Fall, was den Erfahrungen aus früheren Experimenten entspricht

(Fries et al. 1997). Von den 84 in Area 21a implantierten Elektroden hingegen antworteten nach diesem Kriterium nur 22 auf den Stimulus.

	Trine	Dunja	Hella	Harle	Magda	alle Katzen
Area 17/18	11/18	15/20	10/15	9/14	12/16	57/83
Area 21	10/17	5/15	4/18	2/19	1/15	22/84

Tabelle 6-2 Verteilung der Elektroden auf die Katzen und die Areale. Vor dem Schrägstrich ist jeweils die Zahl der Elektroden angegeben, die in dem betreffenden Areal in der jeweiligen Katze mit einer Spikeratenerhöhung von mindestens 50% auf einen visuellen Stimulus antworteten. Dahinter steht jeweils die Gesamtzahl der implantierten Elektroden.

Die meisten abgeleiteten Zellgruppen zeigten eine ausgeprägte Okularität, d. h. unterschiedlich starke Antworten auf monokuläre Stimulation des linken oder rechten Auges. Die okuläre Dominanz der abgeleiteten Neuronengruppen stand zwar nicht im Mittelpunkt dieser Studie. Dazu hätte gezielt für jede Elektrode der optimale Stimulus gesucht und für die Bestimmung der okulären Dominanz verwendet werden müssen, wie dies beispielsweise in Kapitel 6 beschrieben ist. Um aber trotzdem einen Eindruck von der Verteilung der okulären Dominanz zu bekommen, wurde aus den beiden monokulären Stimuli, die in den Ableitsitzungen zum Studium der Synchronisationseffekte ohnehin dargeboten worden waren, derjenige mit der stärkeren Antwort bestimmt. Dies gibt zumindest einen groben Eindruck von der Okularität der Zellen. Von den 57 in Area 17 und 18 abgeleiteten Zellgruppen antworteten 35 stärker auf einen monokulären Reiz, der dem nicht operierten Auge dargeboten wurde (Tab. 6-3). Die übrigen 22 zeigten eine größere Spikerate bei monokulärer Stimulation des Schielauges. Die 22 Zellgruppen in Area 21a, die überhaupt auf einen monokulären Stimulus antworteten, bevorzugten je zur Hälfte eine Stimulation des schielenden und des nicht schielenden Auges.

	Anzahl der Ableitstellen	nicht-operiertes Auge dominant	operiertes Auge dominant	Oszillationen (AKF)
Area 17/18	57	35 (61%)	22 (39%)	30 (53%)
Area 21a	22	11 (50%)	11 (50%)	6 (27%)

Tabelle 6-3 Okuläre Dominanz und Häufigkeit von Oszillationen in wachen, schielenden, aber nicht amblyopen Katzen.

Neben den Spikeraten wurden für jede Zellgruppe, von der abgeleitet worden war, auch die Autokorrelationsfunktionen der Folgen von Aktionspotentialen bestimmt. Dies ist vor allem mit Blick auf das Auftreten von oszillatorischer Aktivität interessant, die auf ein zeitlich koordiniertes Feuern der Mitglieder der abgeleiteten Zellgruppe hinweist. Je ein Beispiel für oszillatorische Autokorrelationsfunktionen in Area 18 und Area 21a zeigt Abb. 6-7. Von den 57 Zellgruppen in Area 17 und 18, die auf die Stimulation mit einem Streifenmuster geantwortet hatten, wies etwa die Hälfte (30) in mindestens einer Ableitsitzung signifikante oszillatorische Aktivität auf. In Area 21a galt dies nur für sechs der 22 abgeleiteten Zellgruppen. Unabhängig von den Arealen lagen die typischen Oszillationsfrequenzen im γ -Band im Bereich zwischen 47 und 55 Hz.

	Synchronisation in der KKF		oszillatorische KKF	
	Area 17/18	Area 21a	Area 17/18	Area 21a
Area 17/18	68/95 (72%)	24/57 (42%)	47/95 (50%)	18/57 (32%)
Area 21a	-	8/11 (73%)	-	3/11 (27%)

Tabelle 6-4 Häufigkeit synchronisierter Aktivität und phasenstarrer Oszillationen.

Wie oben bereits erwähnt, antwortete von den in Area 21a implantierten Elektroden nur etwa ein Viertel auf die monokuläre Stimulation mit einem Streifenmuster. Dadurch waren die Möglichkeiten stark eingeschränkt, eines der wichtigsten Ziele des Projektes zu erreichen, nämlich interareale Synchronisation zwischen den Arealen 17/18 und 21a unter interokulärem Wettstreit zu untersuchen. Dennoch führten die gewonnenen Daten zu dem erstmaligen Nachweis, daß Synchronisation neuronaler Antworten zwischen diesen Arealen überhaupt existiert. Ein Beispiel dafür ist in Abb. 6-7 E gegeben.

Die Wahrscheinlichkeit dafür, daß zwei gleichzeitig abgeleitete Neurone ihre Aktionspotentialen synchronisieren, hängt ab von der Entfernung der beiden Neurone voneinander, von der Ähnlichkeit ihrer Merkmalsselektivitäten und davon, wie gut die Stimuli dazu passen (Singer und Gray 1995). Da die Elektroden innerhalb der Areale zufällig im Kortex verteilt waren, war eine neuronale Synchronisation nur bei einem Teil der möglichen Ableitpaare zu erwarten. Andererseits erhöhte diese Implantationstechnik auch die Objektivität der Messung. Tatsächlich synchronisierten Zellgruppen in Area 21a ihre Aktivität mit Zellgruppen in Area 17/18 mit einer Häu-

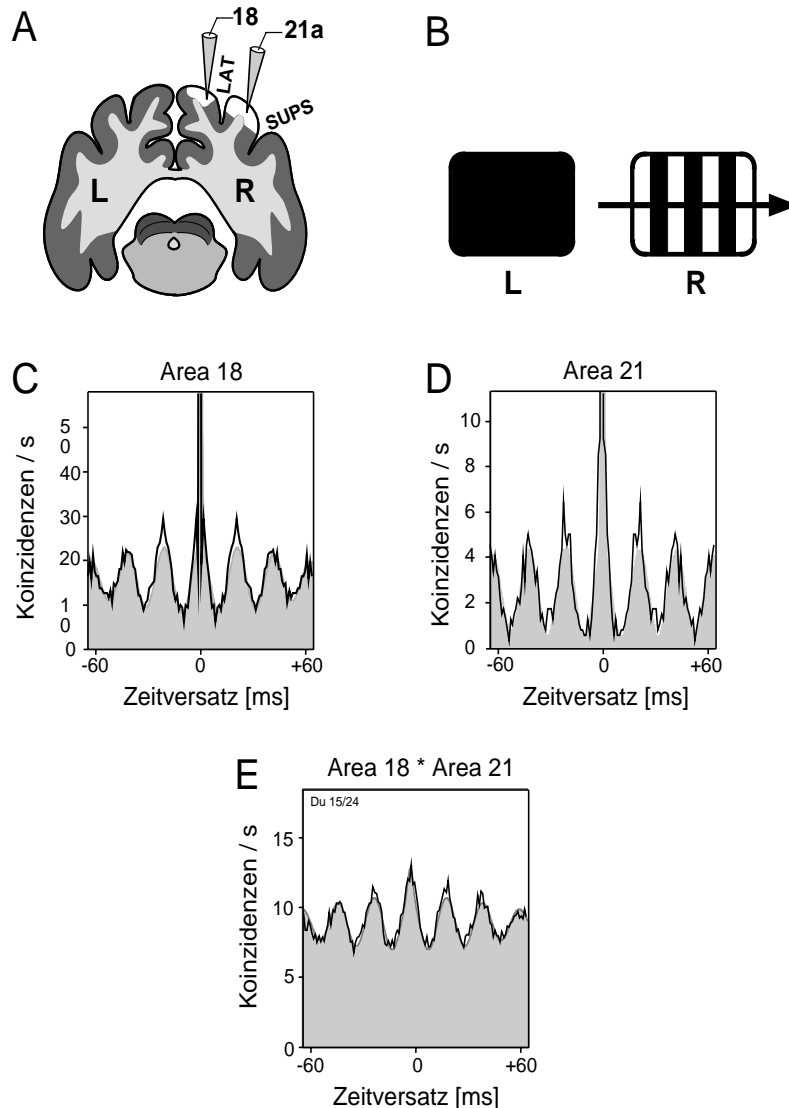


Abb. 6-7 Beispiel für neuronale Synchronisation zwischen Area 18 und Area 21. **A** Koronarschnitt durch das Gehirn der Katze im Bereich der Interaurallinie. Unter den beiden Hemisphären des Großhirns ist das Mittelhirn zu erkennen. LAT steht für den lateralen, SUPS für den suprasylvischen Sulcus. In Weiß sind die beiden Areale angegeben, aus denen abgeleitet wurde. Bei allen Katzen wurden die Elektroden in die Hemisphäre implantiert, die sich kontralateral zum Schielauge befand. **B** Als visueller Reiz diente ein Streifenmuster, das nur dem rechten Auge präsentiert wurde. Der Pfeil zeigt die Bewegungsrichtung des Reizes an. **C, D** Autokorrelogramme der Spikeaktivitäten zweier Elektroden in Area 18 und 21a. Beide zeigen eine oszillatorische Modulation der Spikehäufigkeit in der Zeit. Die dicke Linie gibt die Originaldaten an, die graue Fläche wird nach oben durch die daran angepaßte Funktion begrenzt. Die Frequenz der oszillatorischen Komponente dieser Funktion betrug 47 Hz beziehungsweise 48 Hz. Die Spitzen der Autokorrelogramme sind abgeschnitten. **E** Kreuzkorrelogramm der beiden Spikefolgen, deren Autokorrelogramme in C und D dargestellt sind. Auch dieses ist oszillatorisch moduliert, d.h. die oszillatorischen Prozesse, die auf beiden Elektroden bereits unter C und D nachgewiesen wurden, waren weitgehend phasenstarr gekoppelt. Die Phasenverschiebung zwischen beiden betrug lediglich 3 ms gegenüber eine Oszillationsperiode von etwa 20 ms, d. h. die Aktivität war über die Arealgrenzen hinweg synchronisiert.

figkeit von etwa 40%. Der Vergleichswert für Zellgruppen in Area 17/18 untereinander lag bei rund 70%. Etwa gleich häufig trat Synchronisation innerhalb von Area 21a auf (Tab. 6-4), wobei die geringe Zahl der in dieser Messung enthaltenen Ableitpaare die Aussagekraft dieses Wertes schmälert. In den meisten signifikant modulierten Kreuzkorrelogrammen lag das Maximum bei einer Phasenverschiebung nahe Null, d.h. wenn zwei Zellen zeitlich koordiniert feuerten, so geschah dies meist synchron.

Ein Spezialfall zeitlich koordinierter Aktivität ist eine für mehrere Perioden feste Phasenbeziehung zwischen Oszillationen an zwei verschiedenen Ableitorten. Innerhalb von Area 17/18 wies etwa die Hälfte aller untersuchten Ableitpaare Kreuzkorrelationsfunktionen mit einer signifikanten oszillatorischen Modulation auf. Deren Häufigkeit lag für interareale Ableitpaare (Area 17/18 einerseits, 21a andererseits) deutlich niedriger, nämlich bei etwa einem Drittel. Interareal sind also sowohl Synchronisation als auch phasengekoppelte Oszillationen wesentlich seltener als innerhalb eines Areals. Innerhalb von Area 21a zeigten nur drei von elf Ableitpaaren solche Oszillationen, ein Wert, der wegen des zu kleinen Datensatzes nicht verallgemeinert werden sollte (Tab. 6-4).

6.3.4 Neuronale Signalkorrelationen bei gleichem Kontrast

Um in die Analyse der Abhängigkeit der Synchronisation vom interokulären Wettstreits einzugehen, mußten die Elektrodenpaare drei Bedingungen erfüllen: Erstens mußten beide Partner auf die binokuläre Stimulation mit einem Streifenmuster mit einer Erhöhung der Spikerate um 50% gegenüber der Spontanaktivität geantwortet haben. Zweitens mußten sie überwiegend vom gleichen Auge aktiviert sein, also entweder beide den OD-Klassen 1 und 2 oder beide den OD-Klassen 4 und 5 angehören. Drittens mußten sie unter mindestens einer der zu vergleichenden Stimulationsbedingungen eine signifikante Synchronizität ihrer Aktionspotentiale aufweisen. Innerhalb von Area 17 und 18 fanden sich über alle fünf Katzen hinweg 53 Paare von Ableitstellen, die alle drei Forderungen gleichzeitig erfüllten. Davon waren 36 hauptsächlich vom dominanten und 17 vom nicht-dominanten, psychophysisch unterdrückten Auge getrieben.

In diesem und den beiden nachfolgenden Unterabschnitten wird die Abhängigkeit einiger neuronaler Parameter von der Wahrnehmung im interokulären Wettstreit quantifiziert. Zur Vereinfachung der Darstellung wird die visuelle Stimulation der beiden Augen mit zwei inkongruenten, konkurrierenden Streifenmuster in die-

sem Teil der Arbeit kurz als „binokuläre Stimulation“ bezeichnet. Mit „monokulärer Stimulation“ ist immer die Stimulation des Auges gemeint, das die Aktivität der abgeleiteten Zellen dominiert.

Um Änderungen in der Stärke der Synchronisation zu quantifizieren, wurde für jede Kreuzkorrelationsfunktion die relative Modulationsamplitude (RMA) im zentralen Maximum der Kreuzkorrelogramme bestimmt (vgl. 3.5). Für Zellen, die vom psychophysisch dominanten Auge getrieben waren, war die Synchronisation bei binokulärer Stimulation stärker ausgeprägt als bei monokulärer Reizung (Abb. 6-8 A). Verglichen wurde hierbei zwischen der Synchronisation in Fenster BB2 und derjenigen in einem entsprechenden Fenster mit monokulärer Stimulation, also LL2 oder RR2 (vgl. Abb. 6-2 B). War das linke (rechte) Auge dominant, so wurde also BB2 mit LL2 (RR2) verglichen. Abweichend von der Darstellung in der Abbildung wurde Fenster 3 statt Fenster 2 für diese Analyse verwendet, wenn die untersuchten Zellgruppen in Fenster 3 eine höhere Koaktivierung (Produkt der beiden Feuerraten) aufwiesen. Dies war für etwa ein Drittel der untersuchten Ableitpaare der Fall. Für 24 der insgesamt 36 Ableitpaare war die RMA bei binokulärer Stimulation größer. Die mittlere RMA betrug 47% bei binokulärer und 30% bei monokulärer Reizung. Der Unterschied war signifikant ($p < 0.05$).

Der umgekehrte Effekt zeigte sich nicht: Bei binokulärer Stimulation der 17 Ableitpaare, die vom psychophysisch unterdrückten Auge aktiviert wurden, gab es keine über die Population signifikante Abweichung der Synchronisationsstärke von dem bei monokulärer Stimulation gemessenen Vergleichswert ($p = 0.5$) (Abb. 6-8 B). Der bei binokulärer Reizung zusätzlich eingeblendete Stimulus, der dem konkurrierenden, in diesem Falle psychophysisch dominanten Auge dargeboten wurde, beeinflusste die Synchronisationsstärke also nicht.

Die in den letzten beiden Absätzen dargestellten Vergleiche wurden analog auch für die Spike-Feld-Kohärenz (SFK) durchgeführt. Dafür wurde für jedes Elektrodenpaar von den Fenstern 2 und 3 das Fenster gewählt, in dem die in die SFK eingegangene Folge von Aktionspotentialen für Bedingung BB die höhere Feuerrate aufwies. Für die Überprüfung der Signifikanz möglicher Populationseffekte in der SFK wurde der paarweise t-Test verwendet. Für Zellen, die mit dem unterdrückten Auge verbunden waren, ergab sich eine signifikant stärkere Kopplung der Spikes an das LFP bei binokulärer im Vergleich zu monokulärer Stimulation ($p < 0.02$). Ein Trend in dieselbe Richtung fand sich auch für Zellen des dominanten Auges. Er verfehlte aber knapp die Signifikanz ($p = 0.057$).

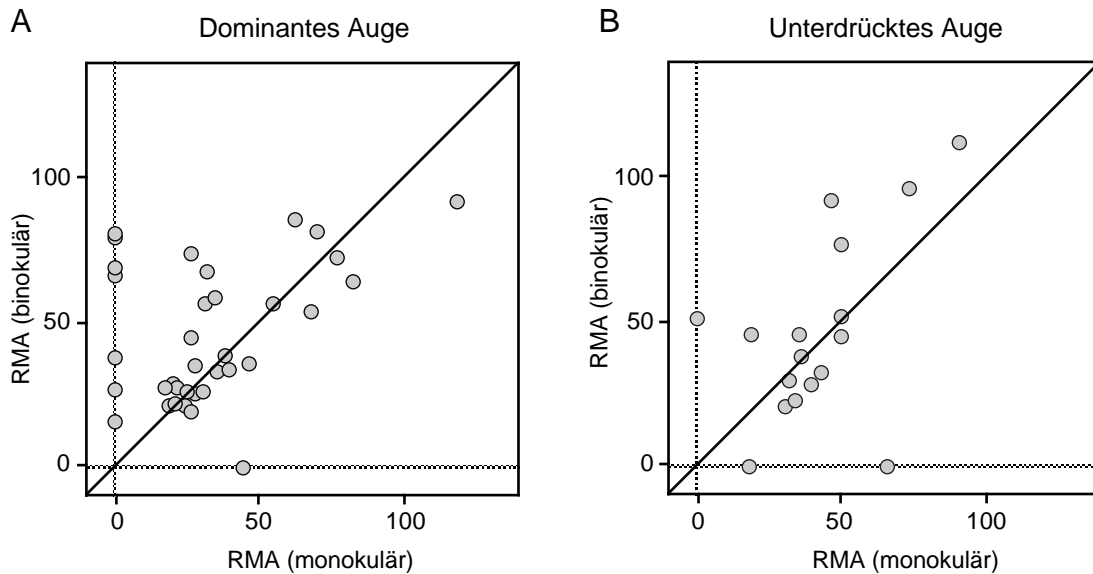


Abb. 6-8 Statistik zur Synchronisation von Aktionspotentialen im binokulären Wettstreit. Die relativen Modulationsamplituden der Kreuzkorrelationsfunktionen bei binokulärer Stimulation (Ordinate) werden mit denjenigen bei monokulärer Stimulation (Abszisse) verglichen. Jeder Punkt entspricht einem Paar von Zellgruppen. **A** Die 36 Paare des psychophysisch dominanten Auges zeigten eine signifikant höhere Synchronisation bei binokulärer Reizung ($p < 0.05$). **B** Die 17 vom psychophysisch unterdrückten Auge aktivierten Paare zeigten keine unterschiedliche Synchronisationsstärke bei monokulärer oder binokulärer Reizung. Alle in dieser Abbildung berücksichtigten Daten stammen aus den Arealen 17 und 18.

Die Auswertung desselben Experiments für interareale Synchronisation zwischen den Arealen 17 und 18 einerseits und 21a andererseits ergab keine signifikante Abhängigkeit derselben von der Rolle des aktivierenden Auges als dominantes oder nicht-dominantes. Dies ist wahrscheinlich auf den kleinen Datensatz von insgesamt 34 Ableitpaaren zurückzuführen, welche die oben erwähnten Kriterien erfüllten. Deshalb soll an dieser Stelle nicht näher darauf eingegangen werden.

6.3.5 Neuronale Signalkorrelationen: Dominanzumkehr über den relativen Stimuluskontrast

Die Arbeit von Fries und Mitarbeitern (1997) hat ein Korrelat zwischen Wahrnehmung und Zeitstrukturen in neuronalen Signalen nachgewiesen, aber keinen kausalen Zusammenhang gezeigt, was in der Systemphysiologie auch generell kaum möglich ist. Um die Hypothese eines direkten Zusammenhangs zwischen Wahrnehmung und Signalkorrelationen weiter zu untermauern, wurde in der hier vorliegenden Arbeit versucht, durch Veränderung der dargebotenen Reize die Wahrnehmung

gezielt zu beeinflussen, d. h. dominantes und unterdrücktes Auge ihre Rollen tauschen zu lassen. Eine Möglichkeit dazu liegt im zeitlichen Ablauf der Stimulation, was unter 6.3.6 beschrieben wird.

Eine andere Möglichkeit wird durch die oben dargestellten psychophysischen Ergebnisse (Abb. 6-4 und 6-5) eröffnet: Bei gleichen Kontrasten der den beiden Augen dargebotenen Stimuli dominierte ein Auge zwar sehr klar die Wahrnehmung, aber die „Schwäche“ des anderen Auges konnte durch eine geeignete Wahl der beiden Stimuluskontraste wieder kompensiert werden. Das bei gleichem Kontrast unterlegene Auge wurde dazu einem wesentlich höheren Kontrast (0.9) ausgesetzt als das überlegene Auge (0.1). Für die Ableitungen wurden Zellen ausgewählt, die hauptsächlich vom bei gleichem Kontrast unterlegenen Auge aktiviert waren. Wegen des schwachen Kontrastes wären Zellen des anderen Auges kaum zu treiben gewesen. Durchgeführt wurde dieses Experiment in zwei Ableitsitzungen, je einmal mit den Katzen „Trine“ und „Dunja“. Wegen des sehr kleinen Datensatzes wurde bei der Analyse nicht nach Arealen unterschieden. Wie aus Abb. 6-9 zu entnehmen, zeigte sich zwischen intra- und interarealen Signalkorrelationen auch kein wesentlicher Unterschied.

Verglichen wurde zwischen monokulärer Stimulation des die Zelle aktivierenden Auges und binokulärer Reizung, wie in 6-2 B dargestellt. Dieser Vergleich erfolgte für mehrere neuronale Parameter. Die Auswahl der in die Analyse eingeschlossenen Zellgruppen folgte denselben Kriterien wie im vorigen Abschnitt. Elf von zwölf untersuchten Zellgruppenpaaren synchronisierten ihre Aktionspotentiale bei binokulärer Reizung stärker als bei monokulärer Stimulation (Abb. 6-9 A). Trotz des kleinen Datensatzes überschritt dieser Effekt die Signifikanzschwelle ($p < 0.01$).

Derselbe Vergleich wurde auch für die Korrelation zwischen Aktionspotentialen in Area 17 oder 18 und lokalen Feldpotentialen in Area 17, 18 oder 21a angestellt. Bei den LFPs wurde dabei unterschieden zwischen ihren niederfrequenten Komponenten (6-22 Hz) und den höherfrequenten γ -Anteilen. Als Maß für die Kopplungsstärke wurde wiederum die Spike-Feld-Kohärenz gewählt. Die Spikes und die LFPs waren bei binokulärer Stimulation signifikant stärker aneinander gekoppelt als bei monokulärer (Abb. 6-9 B und C). Dies gilt sowohl für Spikes und γ -Band im LFP ($p < 0.01$) als auch für Spikes und niederfrequente LFP-Komponenten ($p < 0.05$). Die Feuerraten in Area 17 und 18 zeigten eine gegenteilige Abhängigkeit: Sie waren signifikant niedriger, wenn binokulär statt monokulär stimuliert wurde (Abb. 6-9 D).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß bei Umkehr der Wahrnehmung über den Stimuluskontrast die Synchronisation im wesentlichen der Wahrnehmung folgte.

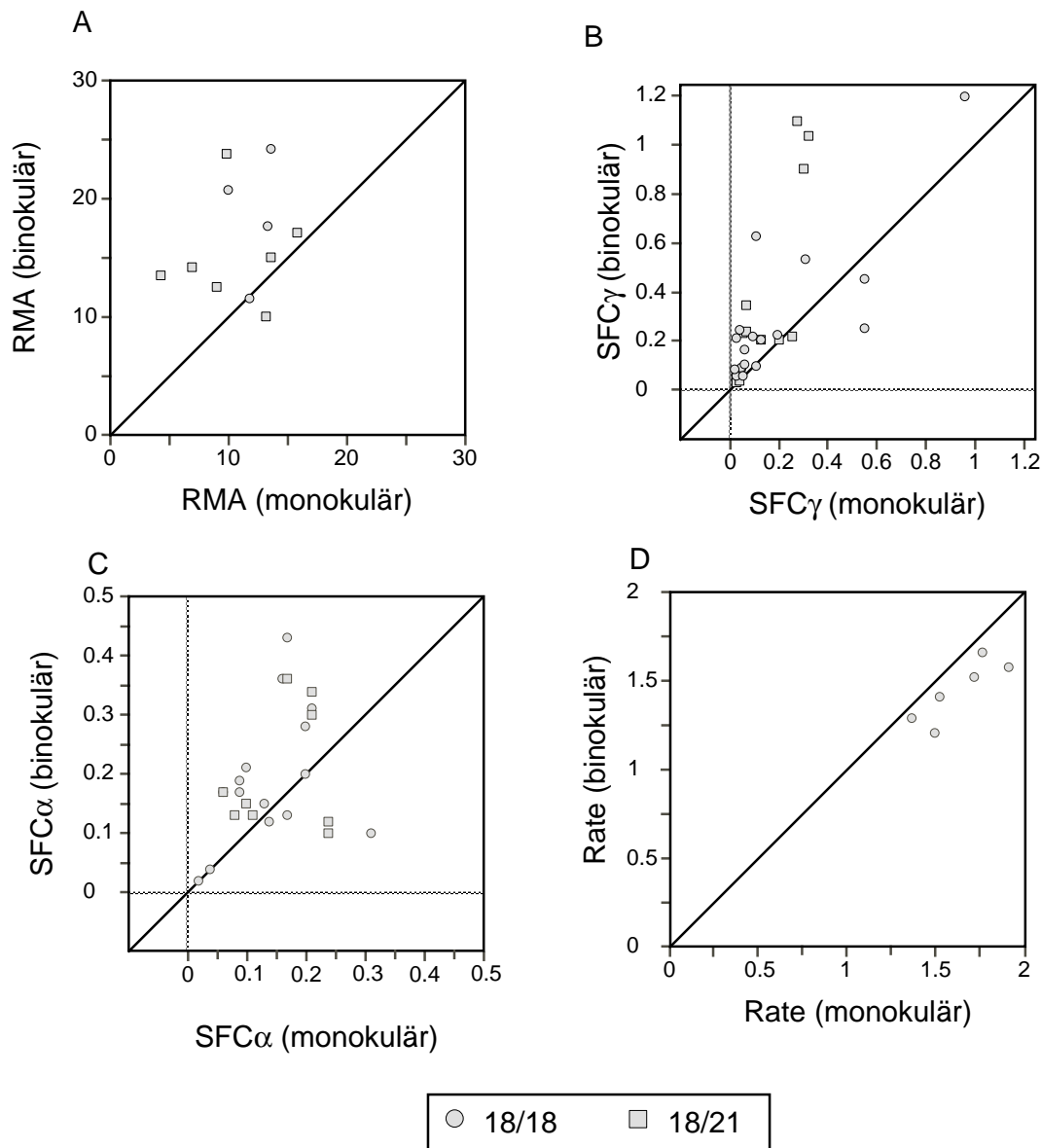


Abb. 6-9 Neuronale Korrelate der Dominanzumkehr über den relativen Stimuluskontrast. Hier wurden nur Zellen untersucht, die mit dem Auge verbunden waren, das bei gleichem Kontrast unterdrückt wurde. In den dieser Statistik zugrundeliegenden Ableitsitzungen wurde der relative Kontrast jedoch massiv zugunsten des sonst unterdrückten Auges verschoben, so daß dieses nun die Wahrnehmung dominierte. Die Synchronisation von Aktionspotentialen untereinander (RMA), von Aktionspotentialen mit den γ -Komponenten im LFP (SFK γ) und von Aktionspotentialen mit niederfrequenten Komponenten im LFP (SFK α) war bei binokulärer, aber inkongruenter Stimulation signifikant stärker als bei monokulärer Reizung dieser Zellen und Zellgruppen. Ihre Feuerraten hingegen fielen bei monokulärer Reizung höher aus. Nur zwei von 40 Ableitsitzungen waren diesem Experiment gewidmet, wobei nur ein Teil der Elektroden in Area 17/18 steckte. Um dem Datensatz die für eine sinnvolle Auswertung nötige Mindestgröße zu geben, wurden ausnahmsweise auch die interareal zwischen Area 17/18 und Area 21a gemessenen Korrelationen in die Statistik einbezogen.

6.3.6 Neuronale Signalkorrelationen: Dominanzumkehr durch versetzte Einblendung

Wie bereits oben erwähnt, folgte in den Stimulationsbedingungen LB und RB auf eine Hin- und Rückbewegung eines monokulären Streifenmusters die Einblendung eines solchen auch vor dem anderen Auge. Danach bewegte sich das erste Streifenmuster wieder in die ursprüngliche Richtung, das neu hinzugekommene in die dazu entgegengesetzte. Wie von Wolfe (1984) ausführlich untersucht, dominiert in diesem Falle der neue Stimulus für etwa eine Sekunde die Wahrnehmung, während der bereits vertraute Reiz unterdrückt wird. In diesem Abschnitt werden die Kopplung von Spikes an die Phase lokaler Feldpotentiale im γ -Band (37-64 Hz) und im niederfrequenten Bereich (6-22 Hz), die Synchronisation von Aktionspotentialen sowie die Spikeraten als mögliche neuronale Korrelate dieses Effektes in Area 17 und 18 des visuellen Kortex untersucht.

Verglichen wurde dafür jeweils der Wert des betreffenden Parameters nach Einblendung des zweiten Stimulus mit demjenigen bei gleichzeitiger Einblendung beider Stimuli. Unterschieden wurde dabei nach Zellen, die vom zuerst stimulierten Auge getrieben waren, also den vertrauten Reiz repräsentierten, und solchen Zellen, die den neuartigen Reiz repräsentierten. Je nach zeitlicher Abfolge der Stimulation konnten die (monokulären) Zellen mal die eine, mal die andere Rolle spielen (siehe Abb. 6-2 C und D). Weil die abgeleiteten LFPs fast alle binokulär waren, richtete sich die Zuordnung der Spike-LFP-Paare zu den Augen allein nach der okulären Dominanz der Aktionspotentiale.

Die Auswertung der Korrelationsfunktionen zwischen Spikes und dem LFP im γ -Band (37-64 Hz) ergab dabei eine hochsignifikante positive Korrelation der Spike-Feld-Kohärenz mit der oben erwähnten Wahrnehmung der Stimuli durch einen (menschlichen) Beobachter. Ein Beispiel für den Effekt ist im Kapitel 3.5 in Abb. 3-1 gegeben. Hier trat ein Unterschied in der Spike-Feld-Kohärenz (SFK) auf, obwohl die Sehreize in den beiden miteinander verglichenen Stimulationsbedingungen dieselben waren: In beiden Fällen wurde binokulär mit Streifenmustern entgegengesetzter Bewegungsrichtung stimuliert. Allerdings waren in einem Falle beide Stimuli gleichzeitig eingeblendet worden (rechte Spalte der Abbildung), im anderen zeitlich um 3 s versetzt, wobei zuerst das Auge stimuliert worden war, von dem die untersuchten monokulären Zellen aktiviert wurden (linke Spalte). Nach dem Übergang zur binokulären Stimulation repräsentierten sie also den vertrauten Stimulus. Zu dieser Zeit war

die Spike-Feld-Kohärenz für diese monokulären Zellen wesentlich schwächer als bei gleichzeitiger Einblendung. Dieser Effekt fand sich zwar nicht in allen untersuchten Paaren aus Spikes und LFPs, wohl aber im überwiegenden Teil der Gesamtpopulation von 420 verschiedenen Spike-LFP-Paaren, wie in Abb. 6-10 B gezeigt wird ($p < 0.001$).

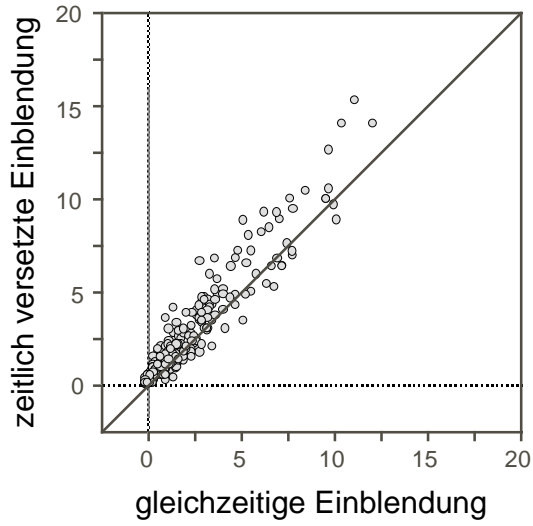
Für dieselbe Zellpopulation konnte auch der umgekehrte Effekt nachgewiesen werden. Wurde vor dem Auge, mit dem die Zellen verbunden waren, der Reiz später eingeblendet (repräsentierten diese Zellen also den neuartigen Reiz, entsprechend Abb. 6-2 C), so zeigten die Zellen in der binokulären Phase eine stärkere Kopplung ihrer Spikeaktivität an das LFP anderer Elektroden als bei gleichzeitiger Einblendung der beiden Stimuli. Für das linke Auge waren dies die Bedingungen RB4 im Vergleich mit BB2, für das rechte Auge LB4 im Vergleich mit BB2. Dieser Unterschied war für die Population hochsignifikant ($p < 0.001$; Abb. 6-10 A).

Die Analyse der Spike-Feld-Kohärenz wurde nicht nur für die γ -Komponente, sondern auch für die niederfrequenten Anteile im LFP durchgeführt. Dafür wurde das Band von 6-22 Hz gewählt. Die Absolutwerte der SFK lagen für dieses Band fast eine Größenordnung niedriger als für das γ -Band. Es war also ein wesentlich geringerer Anteil der niederfrequenten LFP-Komponenten an die Spikes gekoppelt. Doch auch der Einfluß der zeitlich verzögerten Stimulation des einen gegenüber dem anderen Auge unterschied sich grundsätzlich von demjenigen auf die γ -SFK. Bei monokulärer Stimulation erst des Auges, von dem die Zellen aktiviert wurden, und nachfolgender binokulärer Reizung war die Kopplung zwischen Spikes und niederfrequenten LFP-Anteilen in der binokulären Phase stärker als bei gleichzeitiger Einblendung der beiden Reize ($p < 0.001$, Abb. 6-10 D). Im einzelnen wurden dabei die Fenster LB4 mit BB4 für Zellen des linken und RB4 mit BB4 für Zellen des rechten Auges verglichen. Zellen, die den vertrauten Reiz repräsentierten, zeigten also bei zeitversetzter Stimulation eine stärkere Kopplung ihrer Spikes an die niederfrequenten LFP-Komponenten als bei gleichzeitiger Einblendung. Zellen, die den neuen Reiz repräsentierten, zeigten hingegen bei zeitversetzter Stimulation eine schwächere Kopplung ihrer Spikes an die niederfrequenten LFP-Komponenten als bei gleichzeitiger Einblendung ($p < 0.001$, Abb. 6-10 C). Hier wurden die Fenster RB4 mit BB2 für Zellen des linken und LB4 mit BB2 für Zellen des rechten Auges verglichen.

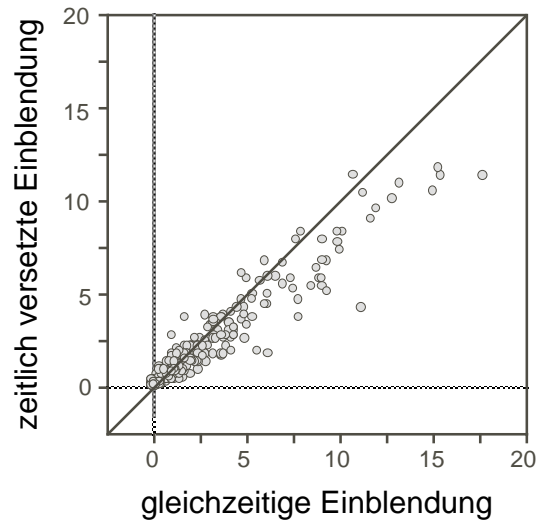
Im Gegensatz zur Spike-Feld-Kohärenz korrelierte die Synchronisation von Aktionspotentialen nicht mit dem psychophysischen Effekt. Als Meßgröße für den Grad der Synchronisation zweier Zellen oder Zellgruppen diente wiederum die relative Modulationsamplitude (RMA) der Kreuzkorrelationsfunktion der Aktionspoten-

Spike-Feld-Kohärenz (Gamma-Band)

A Neuer Stimulus

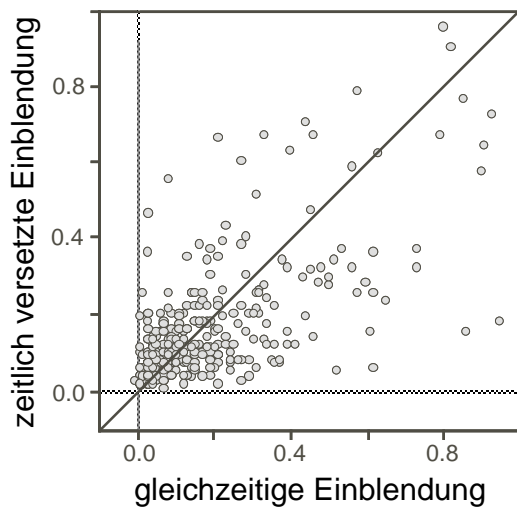


B Vertrauter Stimulus



Spike-Feld-Kohärenz (6-22 Hz)

C



D

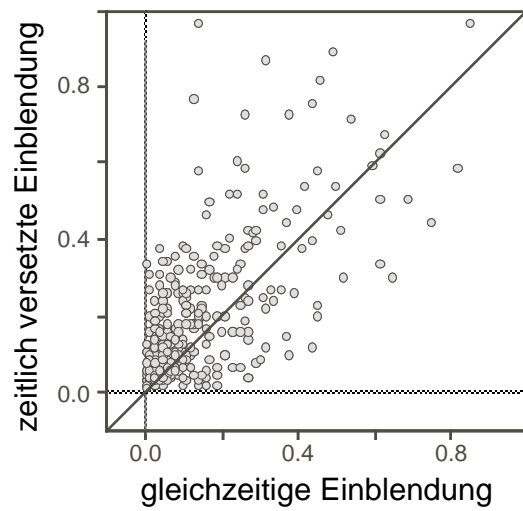


Abb. 6-10 Statistik zur Spike-Feld-Kohärenz (SFK) bei zeitlich versetzter Einblendung der Stimuli vor den beiden Augen. Auf der Abszisse ist der Wert der SFK bei gleichzeitigem, auf der Ordinate bei zeitversetztem Beginn der Stimulation des linken und des rechten Auges aufgetragen. Über den Diagrammen ist angegeben, ob der Stimulus, der die untersuchten Zellgruppen im letzteren Falle aktivierte, als erster oder als zweiter eingeblendet worden war. Mit anderen Worten: Es ist angezeigt, ob diese Zellen den bereits länger dargebotenen, also den vertrauten Reiz oder den später dazugekommenen, neuen Stimulus repräsentierten. **A** Verglichen mit dem Fall gleichzeitiger Reizeinblendung war die SFK bei zeitversetzter Einblendung signifikant erhöht, wenn die beteiligten Aktionspotentiale von Zellgruppen stammten, die den neuen Reiz repräsentierten. Unter A und B wurden vom LFP nur die Komponenten im γ -Band berücksichtigt, wie im Beispiel in Abb. 3-1. **B** Wurde die Reihenfolge der Einblendung hingegen umgekehrt, so daß dieselben Zellgruppen nun den vertrauten Reiz repräsentierten, so war die SFK deutlich schwächer als bei gleichzeitiger Reizeinblendung. **C** Gleiche Analyse wie unter A, aber unter Verwendung der niederfrequenten Komponenten des LFP (6-22 Hz). Repräsentierten die Zellen den neuen Stimulus, so fiel die SFK bei zeitlich versetzter Reizeinblendung geringer aus als bei gleichzeitiger. **D** Für niederfrequente LFP-Komponenten bewirkte der vertraute Stimulus hingegen eine größere SFK bei zeitversetzter als bei gleichzeitiger Einblendung. Insgesamt gesehen zeigten die Aktionspotentiale also eine entgegengesetzte Abhängigkeit ihrer Kopplung an die langsameren und die schnelleren LFP-Komponenten. Alle vier in diesen Statistiken gefundenen Effekte waren hochsignifikant ($p < 0.001$).

tiale. Es gab keine signifikant unterschiedliche RMA zwischen zeitversetzter und gleichzeitiger Einblendung der Streifenmuster vor den beiden Augen in der Population der abgeleiteten 56 Paare von Zellgruppen. Dies galt, wenn die Zellen den neuen, wie auch wenn sie den vertrauten Reiz repräsentierten ($p > 0.1$ für beide Fälle; Abb. 6-11). Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist aber zu berücksichtigen, daß die Zahl der in diese Statistik eingegangenen Ableitpaare um fast eine Größenordnung kleiner war als die der Spike-LFP-Kohärenzen.

Die Feuerraten der abgeleiteten Zellen zeigten wie die Niederfrequenz-SFK eine Antikorrelation zur vom Menschen bekannten und für die Katze postulierten Wahrnehmung. Die Effekte waren zwar schwach, aber signifikant (Abb. 6-12). Wurde das Auge, das die Zellen aktivierte, verspätet stimuliert, so feuerten die Zellen in der binokulären Phase mit einer niedrigeren Rate als bei gleichzeitiger Einblendung der Stimuli. Die auf die Spontanaktivität normierten Feuerraten lagen bei gleichzeitiger Einblendung um 4.6% niedriger als bei zeitversetzter (3.9 statt 4.1, $p < 0.001$). Die Umkehrung galt auch: Wurde das Auge, das die Zellen trieb, zuerst stimuliert und danach der Stimulus vor dem anderen Auge dazugeschaltet, so feuerten die Zellen um 6.1% häufiger als bei gleichzeitiger Einblendung beider Stimuli (3.4 statt 3.2, $p < 0.01$). Anders ausgedrückt: Bei zeitlich versetzter Einblendung feuerten Zellen, die

Synchronisation von Aktionspotentialen

(relative Modulationsamplitude der Kreuzkorrelationsfunktion)

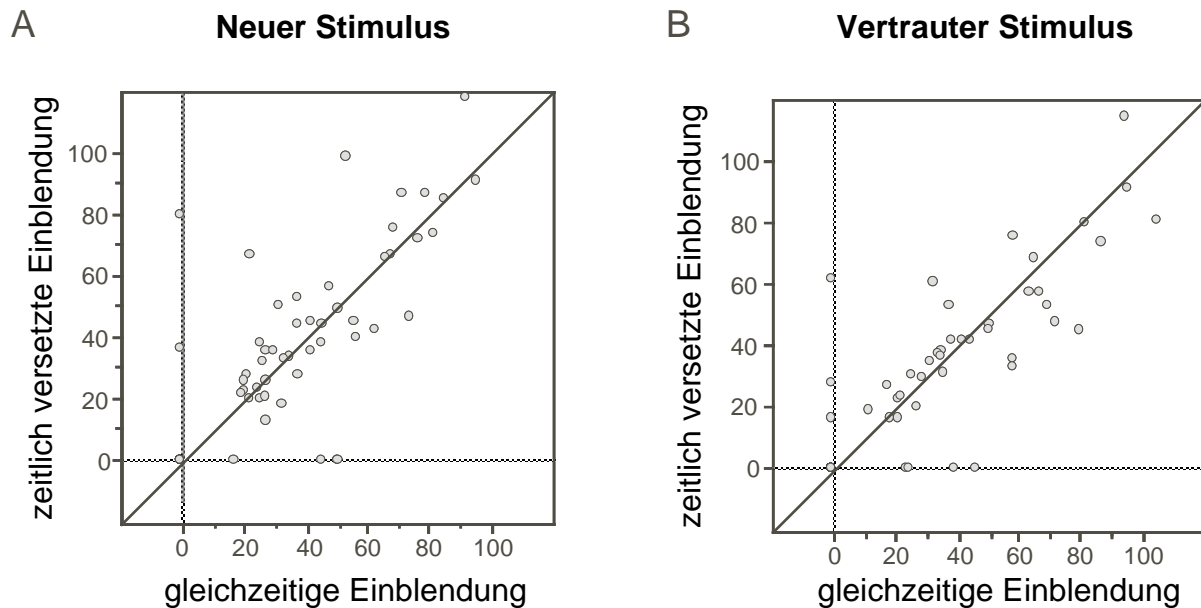


Abb. 6-11 Statistik zur Synchronisation bei zeitlich versetzter Einblendung der Stimuli vor den beiden Augen. Die Abbildung ist analog zu Abb. 6-10 A und B zu lesen. Der Unterschied liegt nur im untersuchten Parameter, nämlich der Synchronisationsstärke für Aktionspotentiale, wie üblich gemessen als relative Modulationsamplitude (RMA). Sie zeigte keine Abhängigkeit vom Zeitverlauf der Stimulation.

den neuartigen Stimulus repräsentierten, seltener und Zellen, die den vertrauten Stimulus repräsentierten, häufiger als bei gleichzeitiger Stimuluseinblendung.

Alle Analysen, über deren Ergebnisse in diesem Abschnitt berichtet worden ist, wurden auch getrennt nach Zellen des dauerhaft psychophysisch dominanten und des unterdrückten Auges entsprechend den Ergebnissen aus 6.3.2 (Psychophysik) durchgeführt. Dabei ergaben sich keinerlei auffällige Unterschiede zwischen den beiden Teilpopulationen, unabhängig davon, welcher Parameter betrachtet wurde.

6.4 Diskussion

6.4.1 Bewertung der psychophysischen Ergebnisse

Kapitel 6 untersucht die Hypothese, daß die Wahrnehmung eines Reizes mit einer Synchronisation der Signale der von diesem Stimulus aktivierten Neurone korreliert. Dazu wurde das Modell des interokulären Wettstreits in schielenden Katzen benutzt.

Feuerraten

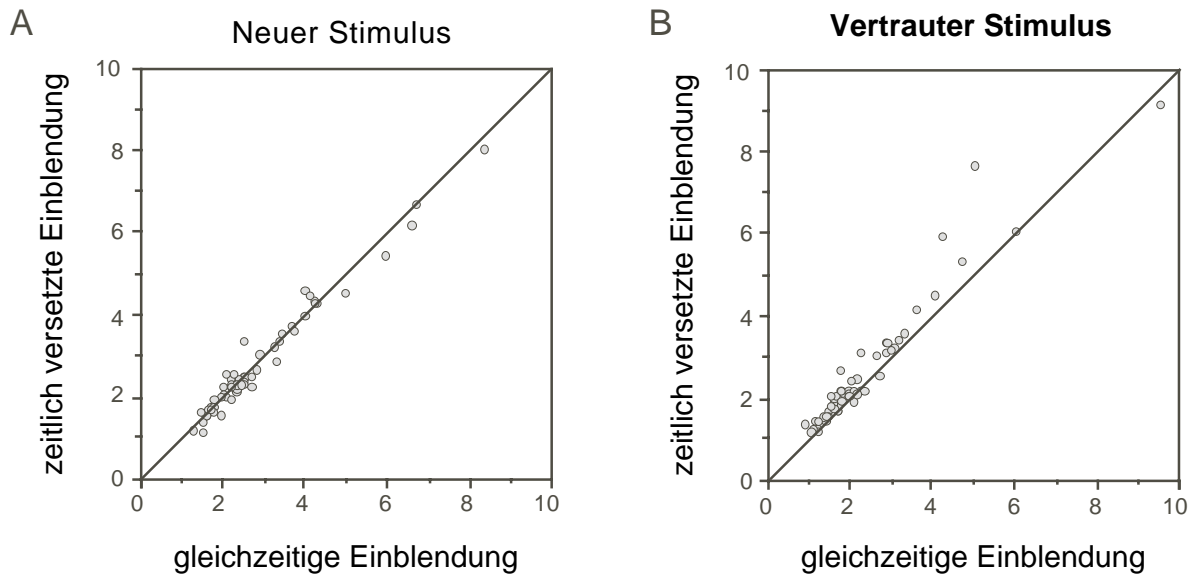


Abb. 6-12 Feuerratenstatistik zur zeitlich versetzten Einblendung der Stimuli vor den beiden Augen. Die Raten sind auf die Spontanaktivität normiert und daher dimensionslos. **A** Wurde das Streifenmuster vor dem Auge, das die Zellen aktiviert, mit Verspätung gezeigt, so feuerten diese weniger häufig als bei gleichzeitiger Einblendung. **B** Wurde dagegen das andere Auge verspätet stimuliert, so zeigten die Zellen in der binokulären Stimulationsphase eine höhere Feuerrate als bei gleichzeitiger Einblendung. Der neue Stimulus wurde also durch eine niedrigere, der vertraute durch eine höhere Feuerrate repräsentiert. Diese Effekte waren zwar schwach, aber signifikant.

Im einzelnen wurde bei sieben Kätzchen im Alter von drei Wochen operativ Schielen induziert. Der Schielwinkel wies bei regelmäßigen Kontrollen eine Abweichung vom Normalbereich auf, die in sechs der sieben Katzen signifikant war. Bei den beiden einwärts schielenden Katze wurde nach einigen Monaten eine Sehschärfenmessung durchgeführt, wobei sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Augen ergab. Für die übrigen fünf, auswärts schielenden Katzen wurde auf diesen Test verzichtet, weil ein interokulärer Sehschärfenunterschied bei divergenten Schielern sehr selten ist. Alle sieben Schielkatzen wurden einer visuellen Stimulation mit entgegengerichtet bewegten Streifenmustern vor den beiden Augen ausgesetzt, was einen interokulären Wettstreit auslöste. In Übereinstimmung mit einer früheren Untersuchung in unserer Arbeitsgruppe (Fries et al. 1997) stellte sich heraus, daß trotz gleicher Sehschärfe eines der beiden Augen wesentlich öfter die Wahrnehmung bestimmte.

Dieses Ergebnis steht auf den ersten Blick in einem gewissen Widerspruch zum Ausgang des Amblyopietests bei den konvergenten Schielern beziehungsweise zu der Annahme des Normalsehens für die divergenten Schieler. Tatsächlich handelt es sich aber um zwei sehr verschiedene Phänomene. Beim Sehschärfentest war ein Auge mit einer undurchsichtigen Kontaktlinse verschlossen und daher traten die Augen nicht in Konkurrenz zueinander. Im Alltag der schielenden Katzen waren hingegen beide Augen geöffnet. Die beiden von den Augen gelieferten Bilder sind dann zwar inkongruent, ansonsten aber hinsichtlich physikalischer Parameter wie Helligkeit, Kontrast oder mittlerer Ortsfrequenz sehr ähnlich. Deswegen muß eine starke Asymmetrie im binokulären Wettstreit nicht notwendigerweise ein Zeichen für Amblyopie sein.

Im Gegensatz zu der vorherigen Studie war es bei den hier untersuchten Katzen immer das operierte Auge, welches im binokulären Wettstreit unterlag. Innerhalb einer größeren Population, von der diese Katzen nur einen Teil bilden, haben wir jedoch festgestellt, daß in manchen künstlich schielenden Katzen das operierte Auge den OKN dominierte. Zur Sicherheit wurde aber noch eine achte, nicht schielende Katze untersucht, bei der sich ebenfalls eine starke interokuläre Asymmetrie der Wahrnehmung fand. Deswegen kann die bevorzugte Wahrnehmung über eines der beiden Augen nicht als Artefakt der Schieloperation gelten.

6.4.2 Zusammenfassung der neurophysiologischen Ergebnisse

Die grobe Bestimmung der okulären Dominanz der abgeleiteten Zellgruppen ergab ein leichtes Übergewicht der Repräsentation des ipsilateralen Auges, was für schielende Katzen ungewöhnlich ist (Cynader et al. 1984, siehe auch Kapitel 7 dieser Arbeit). Bei der Bewertung dieses Ergebnisses ist zu berücksichtigen, daß in allen Fällen die kontralateral zum Schielaugeliegende Hemisphäre implantiert worden war. Das ipsilaterale Auge war also jeweils das normale. Möglicherweise hat diese Tatsache doch einen Einfluß auf die Verteilung der okulären Dominanz gehabt. Zellgruppen in Area 21a bevorzugten je zur Hälfte einen Reiz vor dem schielenden und dem nicht-schielenden Auge. Vergleichsdaten hierzu sind mir nicht bekannt. Den Ergebnissen von Kapitel 7 zufolge hätte man für amblyope Schielkatzen ein deutliches Übergewicht des nicht-operierten Auges erwartet. Da die hier untersuchten Katzen aber als nicht-amblyop angesehen werden können, ist eine ausgeglichene Verteilung der okulären Dominanz im Rahmen der Erwartungen.

Die Tatsache, dass auch bei gleichem Kontrast der beiden Stimuli eines der beiden Augen die Wahrnehmung dominierte, wurde im Folgenden zur Untersuchung neuronaler Korrelate von Dominanz und Unterdrückung in der Wahrnehmung genutzt. Dazu wurde die Aktivität von Zellen in zwei frühen visuellen Arealen (Area 17 und 18) aufgezeichnet, während monokuläre Stimulation eines der beiden Augen sowie binokuläre, inkongruente Stimulation beider Augen einander abwechselten. Dabei wurde unter anderem versucht, die Ergebnisse der erwähnten früheren Studie (Fries et al. 1997) zu reproduzieren. Ihre Autoren hatten unter diesen Stimulationsbedingungen eine höhere Synchronisation zwischen Zellen des psychophysisch dominanten Auges gefunden, wenn dieses Auge mit binokulär wettstreitenden Reizen statt einem monokulären Stimulus stimuliert wurde. Zellen des psychophysisch unterdrückten Auges hingegen zeigten bei binokulärer Reizung eine schwächere Synchronisation untereinander als bei monokulärer Stimulation dieses Auges. Diese Ergebnisse ließen sich aus den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten weder bestätigen noch eindeutig widerlegen.

Wurde der Stimulus zuerst nur einem Auge dargeboten und danach zusätzlich vor dem anderen Auge ein rivalisierender Stimulus eingeblendet, so zeigte die zuerst stimulierte monokuläre Zellpopulation eine geringere Kopplung ihrer Aktionspotentiale an die Gamma-Aktivität lokaler Feldpotentiale im selben Areal als bei gleichzeitiger Einblendung derselben Reize vor beiden Augen. Die andere, erst später stimulierte Zellpopulation zeigte den umgekehrten Effekt: eine stärkere Kopplung ihrer Aktionspotentiale an die Gamma-Aktivität der Feldpotentiale als bei gleichzeitiger Einblendung der beiden Stimuli. Dieser Effekt korreliert mit der Wahrnehmung solcher Stimuli beim Menschen. Aktionspotentiale untereinander zeigten diese Effekte nicht. Ähnliche, aber umgekehrte Effekte fanden sich für die Kopplung von Aktionspotentialen an die niederfrequenten Komponenten der lokalen Feldpotentiale und für die Feuerraten der beteiligten Zellgruppen. Beide Meßgrößen verhielten sich also antikorreliert zur Wahrnehmung beim Menschen.

Zusätzlich wurde aus Area 21a abgeleitet, einem Feld, das etwas höher in der Hierarchie der visuellen Informationsverarbeitung angesiedelt ist. Da dort nur vergleichsweise wenige Zellen auf die verwendeten Streifenmuster antworteten, konnten die soeben beschriebenen Untersuchungen nicht für Wechselwirkungen innerhalb dieses Areals sowie zwischen Area 17/18 einerseits und Area 21a andererseits durchgeführt werden. Immerhin gelang aber der erstmalige Nachweis der Synchronisation von Aktionspotentialen zwischen diesen Arealen. In den meisten Fällen handelte es

sich dabei um die phasenstarre Kopplung zweier oszillatorisch modulierter Spikefolgen. Die Eigenschaften interarealer Spikekorrelationen zwischen striärem und extrastriärem Kortex der Katze sind bisher nur von Engel und Mitarbeitern (1991) quantitativ untersucht worden, und zwar am Beispiel von Area 17 und Area PMLS. Dabei zeigte etwa die Hälfte der über die Arealgrenzen hinweg gebildeten Paare von Zellgruppen eine signifikante Synchronisation der Aktivität, was nur wenig über dem Wert von 42% liegt, der sich in der vorliegenden Arbeit für Paare aus Zellgruppen in Area 17/18 und 21a ergab.

6.4.3 Frühere Arbeiten an anästhesierten Katzen

Blakemore und Mitarbeiter haben in mehreren Studien an anästhesierten Katzen ebenfalls versucht, ein Korrelat des perzeptuellen Wettstreits zu finden (Sengpiel und Blakemore 1994, Sengpiel et al. 1994, Sengpiel et al. 1995). Sie benutzten sowohl normale als auch schielende Katzen, testeten aber weder die perzeptuelle Dominanz der Augen noch deren Sehschärfe. Die abgeleiteten monokulären Zellen im primären visuellen Kortex wurden zunächst für fünf Sekunden mit dem für sie optimalen Streifenmuster durch das Auge gereizt, mit dem die jeweilige Zelle verbunden war. Dann wurde ein zweites Muster vor dem anderen Auge hinzugefügt. In den nicht schielenden Katzen wurde dadurch die Spikerate in 42 von 45 Neuronen erhöht, wenn der zweite Stimulus dieselbe Orientierung besaß. Dieser Effekt ist als binokuläre Fazilitierung bekannt. War der zweite Stimulus aber senkrecht zum ersten orientiert, so sank in 25 der 45 Neurone die Feuerrate ab. Wurden die beiden orthogonalen Stimuli gleichzeitig angeschaltet, so antworteten die Zellen etwa so, als ob nur der für sie optimale Stimulus vor dem Vorzugsaug vorhanden gewesen wäre. In den schielenden Katzen ergab sich ebenfalls eine Reduktion der Feuerraten bei plötzlicher Präsentation eines orthogonalen Stimulus in dem Auge, das die jeweilige Zelle weniger stark aktivierte. Derselbe Effekt wurde hier aber auch dann sichtbar, wenn ein Stimulus gleicher Orientierung hinzugeschaltet wurde.

Zeigt man einem menschlichen Probanden zunächst einen Stimulus vor einem Auge und fügt nach einiger Zeit plötzlich einen nicht fusionierbaren Stimulus vor dem anderen Auge hinzu, so kommt es häufig zur perzeptuellen Unterdrückung des ersten. Schaltet man hingegen beide Stimuli gleichzeitig ein, so läßt sich nicht vorher sagen, welches Auge ausgewählt wird - es sei denn, man hat dies vorher getestet. Hier scheint also eine Analogie zwischen Wahrnehmung im wachen Menschen und Feuer-

ratenänderungen in der anästhesierten Katze zu bestehen. Eine sichere perzeptuelle Unterdrückung eines Stimulus erfolgt nur, wenn er bereits länger vorhanden ist und der konkurrierende Stimulus plötzlich eingeführt wird. Parallel dazu wird die Feuerrate eines Neurons nur dann unterdrückt, wenn der entsprechende Stimulus bereits länger gezeigt worden ist und der wettstreitende Reiz vor dem anderen Auge plötzlich eingeführt wird. Man kann allein auf der Grundlage der Daten von Blakemore und Mitarbeitern aber nicht ausschließen, daß die Verminderung der Feuerraten lediglich ein Korrelat der Einführung eines nicht fusionierbaren Stimulus vor dem anderen Auge darstellt. In diesem Falle hätte die Feuerratenänderung nichts mit der Wahrnehmung dieses Reizes zu tun gehabt. Entsprechende Kontrollen wurden in den genannten Untersuchungen nicht durchgeführt. Zudem ist es problematisch, daß diese Untersuchungen an anästhesierten Katzen durchgeführt wurden, die über keine Wahrnehmung verfügen.

6.4.4 Frühere Arbeiten an wachen trainierten Affen

Logothetis und Mitarbeiter haben in mehreren visuellen Arealen von wachen Rhesusaffen untersucht, ob für einzelne Neurone eine Korrelation zwischen Wahrnehmung und Feuerrate besteht (Logothetis und Schall 1989, Leopold und Logothetis 1996, Sheinberg und Logothetis 1997). Diese Studien sind zunächst einmal wegen der Methodik der Wahrnehmungsmessung von Interesse, auf die an dieser Stelle etwas näher eingegangen wird.

Logothetis und Mitarbeiter stimulierten die beiden Augen mit nicht fusionierbaren Mustern und trainierten Affen darauf, mit einer Handbewegung oder einer Sakkade anzugeben, welchen Stimulus sie wahrnahmen. Solch ein Training ist äußerst aufwendig; außerdem muß man etliche Kontrollen einführen, um den Affen zu zwingen, tatsächlich anzugeben, was er sieht (Logothetis und Schall 1989). Da in der Wettstreitsituation die Wahrnehmung offen ist, kann der Experimentator nicht mehr zwischen richtigen und falschen Antworten unterscheiden und muß den Affen also immer belohnen. Deshalb kann der Affe dazu übergehen, rein zufällig zu antworten. Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen, sind sogenannte „Catch-Trials“, nämlich Versuchsdurchgänge, in denen die Stimulation eine eindeutige Wahrnehmung erwarten läßt, weil gleiche Stimuli vor beiden Augen gezeigt wurden. Allerdings ist es für Menschen relativ leicht, zu erkennen, wann eine Wettstreitsituation vorliegt und wann nicht. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist dies bei Affen auch der

Fall, so daß es dem Tier gelingen sollte, die „Falle“ zu erkennen. Es könnte also in diesen Versuchsdurchgängen richtig antworten, im Falle rivalisierender Stimuli aber ohne Bezug zu seiner Wahrnehmung antworten. Eine andere Möglichkeit, die Wahrnehmung des Affen zu messen, ist durch den optokinetischen Nystagmus gegeben. Sofern Logothetis und Mitarbeiter bewegte Streifenmuster als Stimuli benutzten, erlaubten sie den Affen in etwa der Hälfte aller Durchgänge, nach einer gewissen Zeit der Stimulation dem Muster mit den Augen zu folgen, also OKN zu entwickeln. Am Ende des Durchgangs mußte der Affe durch eine Sakkade seine Wahrnehmung angeben. Dabei stimmte diese Angabe immer mit der aus dem OKN abgeleiteten Vorhersage überein. Da vom Menschen bekannt ist, daß die Augen immer dem wahrgenommenen Stimulus folgen, war dies die überzeugendere Kontrolle. Deshalb folgte die vorliegende Arbeit derjenigen von Fries und Mitarbeitern (1997) darin, den OKN zur Wahrnehmungsbestimmung zu verwenden.

Logothetis und Mitarbeiter leiteten von einzelnen Zellen in den Arealen V1/V2, V4, und MT sowie im inferotemporalen Kortex von Rhesusaffen ab, während die Tiere wie oben beschrieben visuell stimuliert wurden und kontinuierlich oder nach jedem Durchgang ihre Wahrnehmung angaben. In V1/V2 wurden 33 Neurone untersucht, von denen sechs ihre Feuerrate im Zusammenhang mit Änderungen der Wahrnehmung des Tieres modulierten (Leopold und Logothetis 1996). Allerdings wiesen drei dieser sechs Neurone eine Bevorzugung weder einer Stimulusorientierung noch eines Auges auf, so daß unklar ist, ob ihre Feuerraten positiv oder negativ mit der Wahrnehmung korreliert waren. Ihrer geringen Anzahl wegen läßt sich aus den verbleibenden drei Zellen keine sinnvolle Aussage treffen. In V4 wurden 68 Zellen abgeleitet und 26 zeigten eine Modulation ihrer Aktivität in Zusammenhang mit Änderungen der Wahrnehmung (Leopold und Logothetis 1996). Von diesen 26 Zellen antworteten zwölf am besten, wenn der Affe angab, ihren Vorzugsstimulus wahrzunehmen, sechs antworteten jedoch stärker, wenn der Affe vorgab, gerade den anderen Reiz zu sehen. Die restlichen zeigten keine Selektivität für einen der beiden Stimuli, so daß ihre Modulation nicht in einen eindeutigen Zusammenhang mit der Wahrnehmung eines der beiden Stimuli zu bringen ist. In MT wurden 59 Neurone untersucht, von denen 13 ihre Feuerrate mit den Angaben des Affen modulierten, davon etwa die Hälfte im Sinne einer Korrelation und die andere Hälfte im Sinne einer Antikorrelation (Logothetis und Schall 1989). Lediglich in visuellen Arealen am oberen Ende der Hierarchie, nämlich im inferotemporalen Kortex und im visuellen Teil des oberen Temporalsulcus wurde eine klare Korrelation zwischen Feuerraten und Wahrneh-

mung gefunden (Sheinberg und Logothetis 1997). Es wurden 50 Zellen getestet, davon 25 in dem Paradigma, in dem der Affe seine spontanen Wahrnehmungsänderungen unter anhaltendem Wettstreit angeben muß. 33 Zellen wurden in dem Paradigma untersucht, in dem abwechselnd einer der beiden Stimuli zuerst gezeigt und der zweite Stimulus nach ein bis zwei Sekunden plötzlich dem anderen Auge präsentiert wird und damit den ersten Reiz perzeptuell unterdrückt. Von den 25 erstgenannten Zellen korrelierten bei 21 und von den 33 letztgenannten Zellen bei 31 die Feuerraten mit der Wahrnehmung. Zellen in V4 hingegen zeigten praktisch keine Modulation ihrer Feuerrate in diesem zweiten Paradigma.

6.4.5 Frühere Arbeiten am Menschen

Mehrere Studien in den sechziger Jahren benutzten die Elektroenzephalographie (EEG), um nach Korrelaten des interokulären Wettstreits beim Menschen zu suchen (Lansing 1964, Cobb et al. 1967, Lehmann und Fender 1967, MacKay 1968). Lansing leitete über dem okzipitoparietalen Bereich ein kontinuierlich durch monokuläre Flimmerstimulation hervorgerufenen Potential ab, also ein stationäres visuelles evoziertes Potential (VEP). Bot er dem anderen Auge einen nicht fusionierbaren Stimulus an, so unterdrückte dieser nicht nur die Wahrnehmung des Flimmerstimulus, sondern auch das durch ihn angeregte VEP. Lansing benutzte zwei verschiedene Paradigmen, die jedoch zu ähnlichen Ergebnissen führten: Erstens nahm mit zunehmender Luminanz des unterdrückenden Stimulus die Unterdrückungszeit zu und im gleichen Maße die mittlere Amplitude des VEP ab. Wurde - zweitens - der zweite Stimulus plötzlich angeschaltet, so unterdrückte er die Wahrnehmung des Flimmerns besonders eindeutig und ebenso das VEP.

Mehrere darauf folgende Studien bestätigten im wesentlichen die Ergebnisse und untersuchten die genaue Abhängigkeit des Suppressionseffektes von der zeitlichen Abfolge der Stimuluspräsentation und den verwendeten Mustern (Cobb et al. 1967, Lehmann und Fender 1967, MacKay 1968).

Neuere Arbeiten von Edelman und Mitarbeitern (Tononi et al. 1998, Srinivasan et al. 1999) wiederholten die Versuche von Lansing in leicht veränderter Form und mit einer anderen Ableitmethode, der Magnetenzephalographie (MEG). Es konnte hierbei gleichzeitig von 148 Orten abgeleitet werden, die über die gesamte Schädeloberfläche verteilt waren. In diesen Versuchen erhielten die beiden Augen Flimmerreize unterschiedlicher Frequenz. Eine Analyse der Leistungsspektren der VEPs ermöglichte

dann einen direkten Vergleich der neuronalen Antworten auf die beiden Reize. Interessanterweise konnten an manchen Orten, darunter auch anterioren Positionen, evozierte Potentiale abgeleitet werden, die dem nicht wahrgenommenen Stimulus zuzuschreiben sind. An vielen Stellen war die Amplitude der evozierten Potentiale positiv mit der Wahrnehmung des induzierenden Stimulus korreliert, aber an einer geringen Zahl von Ableitorten auch negativ. In der neueren Arbeit wurde zusätzlich die (amplitudennormierte) Kohärenz der abgeleiteten Signale über große Entfernungen (>12 cm) bestimmt. Für die meisten Sensorenpaare war diese Kohärenz für den wahrgenommenen Stimulus größer.

Zur Interpretation der EEG- und MEG-Daten ist interessant, daß EEG und MEG genau wie das in der vorliegenden Arbeit untersuchte LFP die synchrone Aktivität großer Neuronenpopulationen widerspiegeln. Nur synchron auftretende Potentiale summieren sich effektiv auf und können von bzw. über der Haut mit Hilfe von EEG-Elektroden oder MEG-Sensoren abgeleitet werden. Die Signalamplitude dient also als Maß für Synchronisation. Im Fall der Wahrnehmung des Flimmerreizes besteht eine Synchronisation der neuronalen Potentiale durch die zeitliche Bindung an das Flimmern. Offensichtlich ist diese Art der Synchronisation der Neurone mit der Wahrnehmung des induzierenden Reizes korreliert. Srinivasan und Mitarbeitern (1999) ist darüber hinaus mit ihrer Kohärenzmessung der Nachweis gelungen, daß es neben einer wahrnehmungsspezifischen Kopplung an den Stimulus, die ihren Ausdruck in der Signalamplitude findet, auch zu einer davon unabhängigen wahrnehmungsspezifischen zeitlichen Bindung der neuronalen Aktivitäten aneinander kommt.

6.4.6 Kritik am Versuchskonzept

Ein möglicher Ansatzpunkt für Kritik ist, daß die Katzen ihre Wahrnehmung nicht gleichzeitig mit der Aufzeichnung der neuronalen Signale angaben. Vielmehr wurde in einem psychophysischen Vorexperiment herausgefunden, daß bei Stimulation beider Augen mit kontrastgleichen Reizen einer der beiden Reize länger wahrgenommen wurde als der andere. Diese Asymmetrie wurde dann genutzt, indem eine monokuläre Stimulation des dominanten und des unterdrückten Auges mit binokulärer Stimulation abwechselte und von den Ergebnissen des Vorexperiments auf die Wahrnehmung unter den jeweiligen Bedingungen geschlossen wurde. Die elektro-physiologischen Ableitungen fanden in einem Zeitraum von mehreren Wochen nach

den psychophysischen Messungen statt. Eine Änderung der Augendominanz in diesem Zeitraum könnte zu falschen Voraussagen über die Wahrnehmung des Tieres geführt haben. Auf den ersten Blick scheint dies eine mögliche Erklärung für die nur teilweise gelungene Reproduktion der Ergebnisse von Fries und Mitarbeitern (1997) zu sein. Andererseits ist von Studien am Menschen bekannt, daß die Augendominanz beim Erwachsenen fast nie wechselt (von Noorden 1990). Die psychophysischen Messungen an den Katzen, die in dieser Studie verwendet wurden, erstreckten sich über Wochen und teilweise Monate. In dieser Zeit blieb die Augendominanz unverändert. Es ist deshalb äußerst unwahrscheinlich, daß die Augendominanz sich gerade in der relativ kurzen Zeitspanne zwischen dem Ende der psychophysischen Messung und dem Beginn der neuronalen Ableitung verändert haben sollte.

Es ist allerdings anzumerken, daß in der Statistik nur über längere Zeiträume in der Größenordnung von mehreren Sekunden eine klare Augendominanz gemessen werden kann. Daher sind vermutlich auch Abschnitte in die Analyse der neuronalen Signale eingegangen, in denen keine eindeutige Wahrnehmung vorlag oder - wesentlich seltener - nicht das eigentlich dominante, sondern das andere Auge die Wahrnehmung beherrschte. Dies könnte die meßbaren Effekte bis unter die Signifikanzschwelle abgeschwächt oder sogar verfälscht und damit die Reproduktion der früheren Ergebnisse erschwert haben. Abgesehen von der Katze „Harle“, die nur sehr wenig zu den hier vorgestellten Daten beigetragen hat, zeigten die Katzen aber alle eine sehr klare Dominanz: Etwa 60% der Meßzeit konnte eine Dominanz eines Auges nachgewiesen werden. Nur etwa 10% der Zeit wurden scheinbar vom anderen Auge dominiert. Dies dürfte methodenbedingt sein und dem Anteil falsch positiver Detektionen entsprechen, da es auch bei monokulärer Reizung des dominanten Auges auftrat.

Ein weiteres Problem in der Interpretation der Daten ist, daß die Stimuli bei der psychophysischen Ermittlung der Augendominanz und den Ableitungen der neuronalen Aktivität nicht völlig identisch waren. Bei der psychophysischen Untersuchung der Katzen wurden senkrecht orientierte horizontal bewegte Streifenmuster verwendet, deren Bewegungsrichtung sich zwischen den beiden Augen unterschied. Während der elektrophysiologischen Ableitungen wurden zum Zwecke der Anpassung an die Selektivität der Zellen auch Streifenmuster anderer als vertikaler Orientierung verwendet, wobei die Orientierung nach wie vor zwischen linkem und rechtem Auge übereinstimmte. Sollte die psychophysische Augendominanz stark von der absoluten Orientierung („absolut“ im Gegensatz zu „relativ“, nämlich dem im fol-

genden Absatz diskutierten Unterschied der Orientierungen) der Streifenmuster abhängen, so wäre dies eine plausible Erklärung für das negative Ergebnis der Suche nach einer Korrelation zwischen Augendominanz und Synchronisation für gleichzeitig eingeblendete Stimuli. Ein weiterer Unterschied in der Stimulation zwischen psychophysischen und elektrophysiologischen Messungen liegt in der Richtungsumkehr, die alle 1.5 s erfolgte. Dies könnte möglicherweise die Ausprägung einer von einem Reiz dominierten Wahrnehmung behindert haben, so wie es ja auch den optokinetischen Nystagmus verhindert hat. Dieser Wahl der Stimuli lag die Annahme zugrunde, daß die Wahrnehmung dem Beginn der Augenfolgebewegung zeitlich vorausginge.

Alle bisher genannten Einwände könnte man aber auch gegen die Studie von Fries und Mitarbeitern (1997) anbringen. Sie waren auf der Suche nach solch einem Zusammenhang zwischen Synchronisation und Wahrnehmung gleichzeitig eingeblendeter inkongruenter Streifenmuster jedoch erfolgreich. Dies gilt, obwohl sie Stimuli verwendet haben, die sich noch stärker als in der vorliegenden Arbeit von der psychophysischen Ableitsituation unterschieden: In ihrer Studie standen die Orientierungen der beiden wettstreitenden Reize senkrecht aufeinander. Andererseits ist nicht auszuschließen, daß gerade dieses Vorgehen den Effekt des binokulären Wettstreits auf die neuronale Synchronisation verstärkt hat. Wie unter „Methoden“ (6.2.4) beschrieben, wurde in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu Fries et al. (1997) eine übereinstimmende Orientierung gewählt, damit Zellen in Area 21a gemeinsam mit monokulären Zellen beider Teilpopulationen in Area 17/18 aktiviert werden konnten. Die Orientierung der Streifenmuster ist das einzige Merkmal, in dem sich die in dieser Arbeit verwandten Reize von der Studie von Fries und Mitarbeitern (1997) unterschieden. Die gleichen Orientierungen entsprechen zwar dem in beiden Arbeiten analogen Vorgehen bei den psychophysischen Messungen und haben dort den Augenbewegungen zufolge einen binokulären Wettstreit hervorgerufen. Es ist aber nicht auszuschließen, daß die Stimuli von den Katzen als ein einziges auf den Betrachter zu oder von ihm weg bewegtes Muster wahrgenommen worden sind. Die dazu im Widerspruch stehenden Augenbewegungen wären dann von der Wahrnehmung abgekoppelt gewesen und könnten dann z. B. durch einen subkortikalen Mechanismus gesteuert worden sein.

Diese Kritikpunkte hängen damit zusammen, daß ein Reflex, nämlich der optokinetische Nystagmus, für die Bestimmung der Wahrnehmung der Katze instrumentalisiert wurde. Es ist zwar für den Menschen gezeigt worden, daß dieser im

binokulären Wettstreit mit der Wahrnehmung der Stimuli korreliert, doch läßt sich dies a priori nicht auf die Katze übertragen. Deswegen stellt sich die Frage, ob man die Unsicherheiten in der Interpretation hätte umgehen können, indem man die Katzen darauf dressiert hätte, ihre Wahrnehmung anzugeben, wie dies bei Experimenten mit Affen üblich ist. Doch auch diese Methode hat ihre Schwächen. Ein dressiertes Tier kann den Experimentator „betrügen“: Schließlich gibt es im binokulären Wettstreit keine „richtige“ oder „falsche“ Antwort, so daß das Tier bei beiden Antworten belohnt werden muß. Diese Gefahr läßt sich zwar reduzieren, indem man Versuchsdurchgänge mit gleichen Stimuli vor beiden Augen einbaut, bei denen eine richtige Antwort vorgegeben ist. Dann wird das Tier aber bald Durchgänge mit und ohne interokulären Unterschied zwischen den Stimuli unterscheiden können und aus Bequemlichkeit nur bei eindeutigen Stimuli seine Antworten optimieren. Deshalb ist die Ausnutzung eines Reflexes einem adressierten Verhalten überlegen. Davon abgesehen ist es sehr aufwendig, Katzen zu lehren, ihre Wahrnehmung (z. B. durch Bewegung einer Pfote) anzugeben.

Psychophysische Untersuchungen der Abhängigkeit der Augendominanz vom zeitlichen Verlauf der Stimulation, konkreter der gleichzeitigen oder versetzten Einblendung der Stimuli vor den beiden Augen, sind für Menschen (Wolfe 1984) und Affen (Sheinberg und Logothetis 1997) bereits durchgeführt worden. Das Ergebnis war, wie erwähnt, daß der zuletzt eingeblendete Stimulus auch dann dominiert, wenn er bei gleichzeitiger Einblendung unterdrückt würde. Dieser Effekt dauert nur etwa eine Sekunde an. Selbstverständlich wäre eine ähnliche Untersuchung bei den für diese Studie verwendeten Katzen wünschenswert gewesen. Weil aber zur Bestimmung der Augendominanz mit Hilfe des optokinetischen Nystagmus eine über mehrere Sekunden durchgehaltene Augenfolgebewegung nötig ist, erscheint ein solches Experiment wenig aussichtsreich. Nun ist die Psychophysik des binokulären Wettstreits bei Menschen einerseits und Katzen andererseits aber trotz unterschiedlicher Methoden durch ähnliche Abhängigkeiten von Parametern wie Kontrast und Geschwindigkeit der Stimuli charakterisiert. Deswegen ist es wahrscheinlich, daß sich auch die Wahrnehmung inkongruenter Stimuli mit relativem zeitlichen Versatz nicht wesentlich zwischen Katzen und Menschen unterscheidet.

6.4.7 Bewertung der neurophysiologischen Ergebnisse

Ein erstes Ziel dieser Studie war, den von Fries und Mitarbeitern (1997) erhobenen Datensatz aus drei Katzen zu erweitern. Dies ist zwar gelungen, allerdings lassen sich nur schwache und wenig schlüssige Korrelate zur Wahrnehmung finden. Neben den oben diskutierten Unterschieden in der Stimulation sind als Erklärung auch große interindividuelle Unterschiede zwischen den Katzen denkbar. Da man als Experimentator keinen direkten Zugang zur Wahrnehmung der Katzen hat, läßt sich nicht endgültig klären, ob den Unterschieden in der Ausprägung der neuronalen Synchronisation auch Unterschiede in der Wahrnehmung entsprachen. Hinweise gibt es aber schon: Die Katze mit den deutlichsten Effekten aus der früheren Studie war besonders wach und führte den OKN besonders zuverlässig aus. Umgekehrt gab es unter den in dieser Arbeit vorgestellten Katzen eine, die besonders schläfrig war und deren OKN von langen Phasen ohne Augenbewegungen oder mit sehr langsamen Drifts unterbrochen war. Auch wenn während der Ableitungen peinlich darauf geachtet worden ist, daß die Katzen wach blieben und insbesondere auch die Augen offen hielten, kann nicht ausgeschlossen werden, daß in manchen der Katzen die Wahrnehmung eingeschränkt war und deswegen auch wahrnehmungskorrelierte Unterschiede im Feuerverhalten nicht mehr nachweisbar waren. Außerdem wird der absolute Wert der Synchronisation durch den Grad der Wachheit beeinflußt (Herculano-Houzel et al. 1999).

Da beide in dieser Studie benutzten Paradigmen Korrelate der Wahrnehmung aufzeigen, liegt es nahe, ihre Ergebnisse miteinander zu vergleichen und einen gemeinsamen neuronalen Mechanismus zu suchen. Wegen der erwähnten interindividuellen Unterschiede sollte man dabei nur Katzen berücksichtigen, aus denen Daten zu beiden Paradigmen vorliegen. Da in der vorliegenden Arbeit nur für den Fall der zeitlich verzögerten Einblendung eines der beiden Streifenmuster ein klares neuronales Korrelat gefunden wurde, liegt die Annahme nahe, daß auch die Wahrnehmung eindeutiger zugunsten des neuen Reizes ausfiel, als dies bei gleichzeitiger Reizeinblendung zugunsten eines der beiden Reize geschehen wäre. Wegen der zu kurzen Dauer des Effektes von etwa 1 s (beim Menschen, Wolfe 1984) war eine Messung des OKN in den Phasen der interokulären Wahrnehmungssuppression aber nicht möglich.

Bei der Interpretation der wahrnehmungskorrelierten Veränderung der SFK stellt sich - gerade angesichts der etwas von der Spikesynchronisation abweichenden

Ergebnisse – die Frage, welche neuronalen Prozesse dem LFP an einem Ableitort zugrunde liegen. Nach einer Studie von Mitzdorf (1985) enthält das LFP eine gewichtete Summe der synaptischen und dendritischen Membranpotentiale von Zellen im Umkreis von einem halben Millimeter um die Elektrodenspitze. Feuert eine Zelle synchron zu einer bestimmten Phase eines LFPs an einem Ort, so feuert sie synchron mit (oder zumindest in einer festen Phasenbeziehung zu) den meisten Zellen, die zum LFP an diesem Ort beitragen. Durch die räumliche Integration stellt die SFK ein wesentlich stabileres Maß für Synchronisation dar als Korrelationen zwischen Aktionspotentialen. Dies könnte der Grund dafür sein, daß diese Studie einen Zusammenhang zwischen SFK und Wahrnehmung aufdecken konnte, während dies für Spikekorrelationen nicht überzeugend gelungen ist. Hinzu kommt die wesentlich kleinere Zahl der Ableitpaare, die in die Statistik über die Spike-Spike-Korrelationen eingegangen sind (beispielsweise für das dominante Auge: 36 gegenüber 259).

Durch die räumliche Integration gewinnt das LFP zwar an Stabilität, andererseits verliert es aber an räumlicher und funktioneller Spezifität. Dazu kommt, daß das LFP auch durch die Eingangssignale der abgeleiteten Kolumne geprägt wird, was den Integrationsbereich effektiv noch weiter vergrößert. Ein großer Teil dieser Eingänge entspringt zwar derselben Kolumne im Kortex. Zusätzlich spiegeln sich aber Eingangssignale aus anderen Kortexarealen oder aus subkortikalen Strukturen im LFP wider. Wie bedeutend dieser Anteil sein kann, zeigte sich z. B. in Abschnitt 4.3.6 dieser Arbeit, wo gezeigt wurde, daß das LFP im Colliculus superior im Gegensatz zur Spikeaktivität nicht von der Interaktion zwischen elektrisch und visuell aktivierten kortikotektalen Eingängen beeinflusst ist, die offenbar erst im Colliculus stattfindet. Eine wichtige Projektion, deren Signale in das LFP in Area 17/18 eingegangen sein könnten, ist die thalamokortikale. Daneben gibt es die vielfältigen intrakortikalen interarealen Verbindungen, insbesondere aus den extrastriären visuellen Arealen. Da bisher keine Korrelate der Wahrnehmung im CGL gefunden worden sind, kann man annehmen, daß die Projektionen aus diesem Kern nicht zur wahrnehmungsspezifischen Synchronisation beigetragen haben. Denkbar ist aber, daß Projektionen aus extrastriären Arealen das Feuerverhalten von Zellen in Area 17/18 beeinflusst haben und zur Wahrnehmungsspezifität der Kohärenz von Spikes und LFP beigetragen haben.

Wolfe (1984) hat aus seiner Untersuchung der Wahrnehmung im binokulären Wettstreit mit relativer Verzögerung der Stimuluseinblendung unter anderem geschlossen, daß ein schon dominantes Auge nicht „noch dominanter“ gemacht wer-

den kann. Diese Vorstellung läßt sich auf der neuronalen Ebene nicht bestätigen. Bei monokulärer Stimulation dominiert das entsprechende Auge bereits eindeutig die Wahrnehmung. Wenn ein enger Zusammenhang zwischen Wahrnehmung und neuronaler Synchronisation besteht, sollte letztere nach Wolfes Hypothese unabhängig davon sein, ob zusätzlich dem anderen Auge ein irgendwie gearteter Stimulus dargeboten wird – sofern das erste Auge weiterhin dominiert. Trotzdem fiel die Synchronisation unter dieser Bedingung in den früheren Experimenten (Fries et al. 1997) deutlich stärker als bei monokulärer Reizung aus. Ähnlich war es in der vorliegenden Arbeit bei zeitlich verzögerter Reizeinblendung. Die Zellen des unter binokulärer Stimulation dominanten Auges verstärkten die Kopplung ihrer Spikes an das LFP, wenn dieses Auge mit relativer Verzögerung stimuliert wurde. Möglicherweise fänden sich in weiteren psychophysischen Untersuchungen Hinweise auf ein abgestufte Dominanz der Wahrnehmung durch eines der beiden Augen. Andererseits kann es durchaus sein, daß die Wahrnehmung im Falle des binokulären Wettstreits trotz dieser Ergebnisse ein bistabiler Prozeß ist, bei dem die endgültige Auswahl des einen oder anderen Bildes erst an höherer Stelle in der Hierarchie der Informationsverarbeitung erfolgt. Dort ermittelte wahrnehmungsabhängige neuronale Parameter sollten dann nur zwei verschiedene Werte annehmen.

Zur Beantwortung der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Synchronisation und Wahrnehmung im binokulären Wettstreit werden weitere Studien unumgänglich sein. Dabei können sich neue Forschungsvorhaben auch weiterhin am Modell einer Korrelation der Wahrnehmung mit der zeitlichen Struktur des Feuerverhaltens auf frühen und mit der Feuerrate auf späteren Stufen der Informationsverarbeitung orientieren. Bei der Einschätzung der relativen Bedeutung von zeitlicher und Ratenkodierung im Auswahlprozeß der Wahrnehmung wäre es hilfreich, wenn es gelänge, den Übergang von dem einen zum anderen Code nachzuzeichnen.

7. Okuläre Dominanz in extrastriären Arealen als Korrelat der Schielamblyopie

7.1 Einführung

Eine Fehlstellung der Augen in der frühen Entwicklung des Menschen verhindert die funktionsgemäße Verschmelzung der von den beiden Augen gesehenen Bilder. Die entstehenden Doppelbilder lassen sich vermeiden, indem zu einer bestimmten Zeit nur ein Auge für die Fixation benutzt wird und gleichzeitig die Signale vom anderen Auge von der bewußten Wahrnehmung ausgeschlossen werden. Viele Schieler fixieren aus diesem Grunde abwechselnd mit einem der beiden Augen, was eine gleichartige Entwicklung der Sehfähigkeit mit beiden Augen begünstigt. Allerdings wird häufig auch eine andere Strategie zur Vermeidung der Doppelbilder angewandt, nämlich das permanente Fixieren mit demselben Auge (von Noorden 1990).

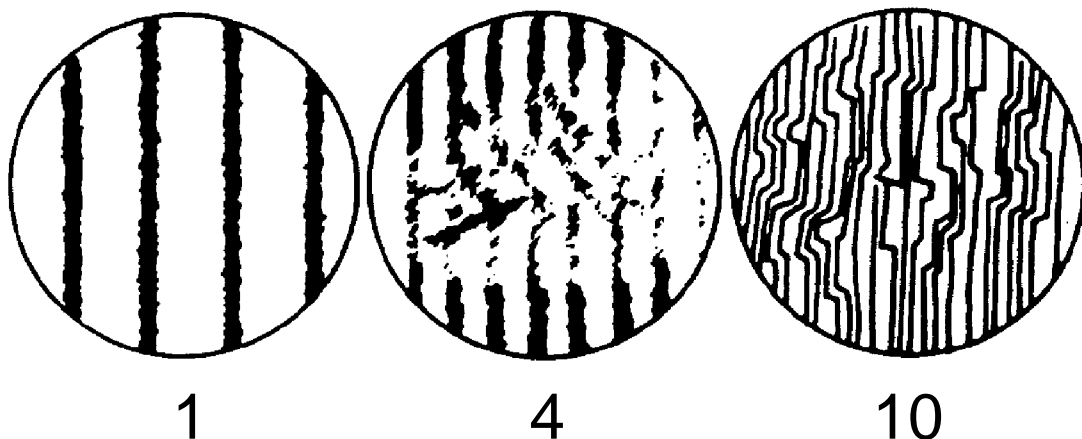


Abb. 7-1 Verzerrte Wahrnehmung bei Amblyopen. Mit diesen Zeichnungen gab eine amblyope Versuchsperson ihre Wahrnehmung unterschiedlich feiner Streifenmuster wieder, wie sie ihr bei geschlossenem normalen Auge vom amblyopen Auge vermittelt wurde. Verschiedene Abschnitte der Streifen werden einander falsch zugeordnet. - Die dargebotenen Muster hatten einen Durchmesser von 4° Sehwinkel. Die Zahlen unten geben die Ortsfrequenz der Muster in Perioden pro Grad an. Die Abbildung ist dem Artikel von Hess und Mitarbeitern (1978a) entnommen.

In diesem Falle erwirbt das nicht zur Fixation verwendete Auge charakteristische Wahrnehmungsdefizite, die in ihrer Gesamtheit als Schielamblyopie bezeichnet werden. Solange die betroffenen Patienten beide Augen geöffnet halten, haben sie

meist keinen Zugang zu Informationen, die über das amblyope Auge vermittelt werden müßten. Erst wenn sie das gesunde, für die Fixation benutzte Auge schließen, können sie mit dem amblyopen sehen. Dann werden die Sehschwächen erkennbar, wie beispielsweise die verringerte Sehschärfe, die zeitliche Instabilität des Bildes (Hess et al. 1978a, Altmann und Singer 1986) und räumliche Verzerrungen (Lagrèze und Sireteanu 1991, Sireteanu et al. 1993). Letztere führen auch zu ungenauer Ortsbestimmung visueller Reize (Hess und Holliday 1992) und falscher Zuordnung von Elementen visueller Reize zu bestimmten Objekten (Abb. 7-1; Hess et al. 1978a). Möglicherweise bedingt durch solche falschen Verknüpfungen von Teilobjekten kommt das Überfüllungsphänomen („crowding phenomenon“) zustande, ein andere Schwäche in der Wahrnehmung des amblyopen Auges: Die Fähigkeit, Einzelheiten der betrachteten Objekte oder Muster zu unterscheiden, nimmt ab, wenn einfache Störreize in der Nähe dieser Objekte hinzukommen (z.B. von Noorden 1990).

Die psychophysische Forschung ist zu dem Schluß gekommen, daß die Ursache für die Wahrnehmungsdefizite in der Großhirnrinde, dem Kortex, zu finden sein sollte (Levi und Klein 1985, Hess und Pointer 1985). Auf der Suche nach den genaueren physiologischen Grundlagen der Amblyopie hat man versucht, Tiermodelle zu nutzen. Ein Beispiel dafür sind künstlich schielende Affen, bei denen man sich innerhalb der Großhirnrinde bisher auf V1, den primären visuellen Kortex, beschränkt hat. Kiorpes und Mitarbeiter (1998) haben herausgefunden, daß beide Augen in V1 gleich gut repräsentiert sind. Die räumliche Auflösung der vom amblyopen Auge getriebenen Zellen war als einziger der untersuchten Parameter wesentlich beeinträchtigt. Sie ist als die höchste Ortsfrequenz definiert, bei der diese Neurone noch stärker auf ein entsprechendes Streifenmuster antworten als auf ein isoluminantes Grau. Auffällig war hingegen, daß die optimale Ortsfrequenz, die Kontrastempfindlichkeit und auch die räumliche Auflösung der mit dem amblyopen Auge verbundenen Zellen besser waren, als aus der psychophysischen Untersuchung derselben Tiere zu erwarten gewesen war. Daraus schlossen die Autoren, daß zur vollständigen Aufklärung des physiologischen Hintergrundes der Amblyopie die Untersuchung höherer, über den primären visuellen Kortex hinausreichender Verarbeitungsstufen vonnöten sei.

Wie bei Menschen und Affen kann frühes Schielen auch bei Katzen zu tiefer Amblyopie des von der normalen Ausrichtung abweichenden Auges führen. In einer Studie von Roelfsema und Mitarbeitern (1994) korrelierte dies mit einer reduzierten Fähigkeit der Zellen des amblyopen Auges zur Synchronisation ihrer Aktionspotentiale, verglichen mit den Zellen der normalen Augen derselben Tiere. Es wurde jedoch

kein Unterschied zwischen diesen beiden Zellpopulationen hinsichtlich ihrer Feuerraten gefunden. Wie in Kap. 4 diskutiert, sollte es gleichzeitig eintreffenden Aktionspotentialen leichter fallen, einen Spike im postsynaptischen Neuron auszulösen. Deswegen sollten Veränderungen der Synchronisation auf einer Verarbeitungsstufe zu Feuerratenänderungen auf der nächsten Stufe führen. Ziel der im folgenden zu beschreibenden Experimente war es, diese Hypothese zu überprüfen und herauszufinden, ob und wie stark die visuelle Informationsverarbeitung in Area 18 und den extrastriären Arealen PMLS und 21a bei schielamblyopen Katzen verändert oder auch geschädigt ist und dadurch den physiologischen Hintergrund der Amblyopie weiter aufzuklären. Die Ergebnisse wurden bereits als Tagungsbeitrag vorgestellt (Schröder et al. 1998) und sind zur Veröffentlichung als Zeitschriftenartikel vorgesehen (Schröder et al. 2001c).

7.2 Methoden

Die Schielinduktion und die Sehschärfenmessung sind bereits in den Abschnitten 6.2.1 und 6.2.2 beschrieben worden. Für die folgenden physiologischen Meßreihen wurden aus einer größeren Gruppe fünf einwärts schielende Katzen ausgesucht, von denen vier nach den unter 6.2.2 angegebenen Kriterien amblyop waren (Katzen 1-4). Eine fünfte (Katze 5), die nach dem Wahrnehmungstest als nicht-amblyop klassifiziert worden war, diente einer Kontrollmessung.

Für die Anästhesie, die chirurgische Präparation der Tiere und die akuten elektrophysiologischen Ableitungen wurden die unter 3.1 und 3.3 dargestellten Standardtechniken benutzt. Nach der Präparation der Tiere wurde die Aktivität von Einzelzellen oder kleinen Gruppen von Zellen in den Arealen 18, 21a und dem Posteromedialen Lateralen Suprasylvischen Areal (PMLS) extrazellulär abgeleitet. Die Ableitstellen wurden zum Teil histologisch rekonstruiert, wie unter 3.4 beschrieben.

Mit Hilfe einer Handlampe wurden Lichtbalken und -punkte unterschiedlicher Größe, Bewegungsrichtung, Orientierung und Geschwindigkeit auf einer vor der Katze aufgestellten Projektionswand erzeugt. Die abgeleiteten Aktionspotentiale wurden mit einem Lautsprecher hörbar gemacht, so daß die rezeptiven Felder an den jeweiligen Ableitorten und andere Antworteigenschaften der betreffenden Zellen unter Variation der visuellen Reize ermittelt werden konnten. Quantitativ wurde hingegen die okuläre Dominanz (OD) an den Ableitorten untersucht. Dazu wurden die

beiden Augen monokulär mit bewegten Lichtbalken optimaler Länge, Breite, Orientierung, Richtung und Geschwindigkeit stimuliert. Nur in Fällen, in denen mit der Handlampe eine klare Antwort bei Stimulation des einen Auges zu finden war und trotz ausführlichen Probierens keine Antwort des anderen erzielt werden konnte, wurde auf die quantitative Messung der OD verzichtet.

Zur Klassifikation der Ableitorte nach ihrer okulären Dominanz wurden fünf OD-Klassen definiert. Den OD-Klassen 1 und 5 wurden monokuläre Antworten zugeordnet, die über das linke bzw. rechte Auge ausgelöst worden waren. Binokulären Antworten war die OD-Klasse 3 vorbehalten. Fiel die Antwort an dem Ableitort auf Stimulation des einen mehr als doppelt so stark wie die auf Reizung des anderen Auges aus, so wurde OD-Klasse 2 oder 4 zugewiesen, je nachdem welches Auge die Antwort dominierte.

Die Signifikanz der hervorstechendsten Eigenschaft der OD-Verteilungen, der Bevorzugung eines der beiden Augen, wurde gegen die Nullhypothese einer Gleichverteilung monokulärer Zellen des rechten und des linken Auges geprüft. Dazu wurden die OD-Verteilungen vereinfacht, indem die Ableitorte auf nur zwei Gruppen aufgeteilt wurden: solche mit Dominanz des linken (OD 1 und 2) und solche mit Dominanz des rechten Auges (OD 4 und 5). Die Seltenheit binokulärer Zellen in Schielkatzen erlaubte es, die OD-Klasse 3 bei den Signifikanztests zu vernachlässigen. Dann wurden die Irrtumswahrscheinlichkeiten (p-Werte) nach der in 3.6.3 angegebenen Formel für die kumulative Binomialverteilung berechnet. Die Nullhypothese wurde über den angenommenen Wert für q eingeführt. Bei der Annahme einer Gleichverteilung von Zellen des linken und des rechten Auges gilt z. B. $q=0.5$.

7.3 Ergebnisse

7.3.1 Ausprägung der Amblyopie

Mit Hilfe der Kornealreflexmethode konnte nachgewiesen werden, daß die Durchtrennung des lateralen Augenmuskels bei allen Tieren erfolgreich gewesen war. Der oben erwähnte Quotient aus Reflex- und Pupillenabstand lag für die hier verwendeten Katzen zwischen 0.97 und 1.03. Diese Werte weichen signifikant von demjenigen für mehr als zwei Monate alte normale Katzen ab (0.954 ± 0.007 , von Grünau 1979).

Alle Katzen fixierten mit dem nicht-operierten Auge, was als ein erstes Anzeichen für Amblyopie gedeutet werden kann.

Katze	Reflexabstand/ Pupillenabstand	Schwelle nicht- operiertes Auges	Schwelle operiertes Auges	Unterschied (Oktaven)
1	1.03 ± 0.01	2.07 (1.66-2.79)	1.19 (0.87-1.86)	0.80
2	0.99 ± 0.01	2.19 (1.91-2.71)	1.36 (1.2-1.6)	0.69
3	1.01 ± 0.002	1.68 (1.36-2.23)	1.04 (0.88-1.36)	0.69
4	1.02 ± 0.005	1.47 (1.35-1.65)	0.92 (0.79-1.07)	0.68
5	1.00 ± 0.03	2.35 (1.91-3.13)	2.86 (2.3-3.93)	-0.28

Tabelle 7-1 Pupillenabstände und Unterscheidungsschwellen. In der zweiten Spalte sind zusätzlich Standardabweichungen angegeben. Die Unterscheidungsschwellen sind in Perioden / ° Sehwinkel angegeben. Die Zahlen in Klammern geben die zugehörigen Konfidenzintervalle an.

Genauer wurden die Folgen der Fehlstellung der Augen für die mit den beiden einzelnen Augen erzielte räumliche Auflösung untersucht, wozu das unter 6.2.2 beschriebene psychophysische Verfahren diente. Die Ergebnisse für die Katzen 1-4 sind in Abb. 7-2 dargestellt. Mit dem nicht-operierten, linken Auge konnten die Katzen höhere Ortsfrequenzen vom isoluminanten Grau unterscheiden als mit dem schielenden, rechten Auge. Die Diskriminationsschwellen unterschieden sich zwischen linkem und rechtem Auge um etwa 0.7 Oktaven. Außer bei Katze 1 überschritten die 95%-Konfidenzintervalle sich nicht. Die Katzen 2, 3 und 4 erfüllten also die Signifikanzkriterien und konnten als amblyop klassifiziert werden (Tab. 7-1). Wegen der geringfügigen Überlappung der Konfidenzintervalle war eine Einstufung von Katze 1 als amblyop zunächst nicht ganz berechtigt. Andererseits waren die Verteilungen der Ableitorte auf die OD-Klassen bei Katze 1 konsistent mit denen der Katzen 2 - 4, so daß es schließlich sinnvoll erschien, die Daten der ersteren nicht zu verwerfen. Im übrigen stammt nur ein unverhältnismäßig kleiner Teil der Daten von Katze 1.

Bei Katze 5 hingegen ergab der Verhaltenstest einen wesentlich kleineren Abstand der Diskriminationsschwellen der beiden Augen als bei den Katzen 1 - 4. Dieser Unterschied war eindeutig nicht signifikant, so daß diese Katze zumindest nach dem Sehschärfenkriterium als nicht-amblyop betrachtet werden kann (Abb. 7-7 A).

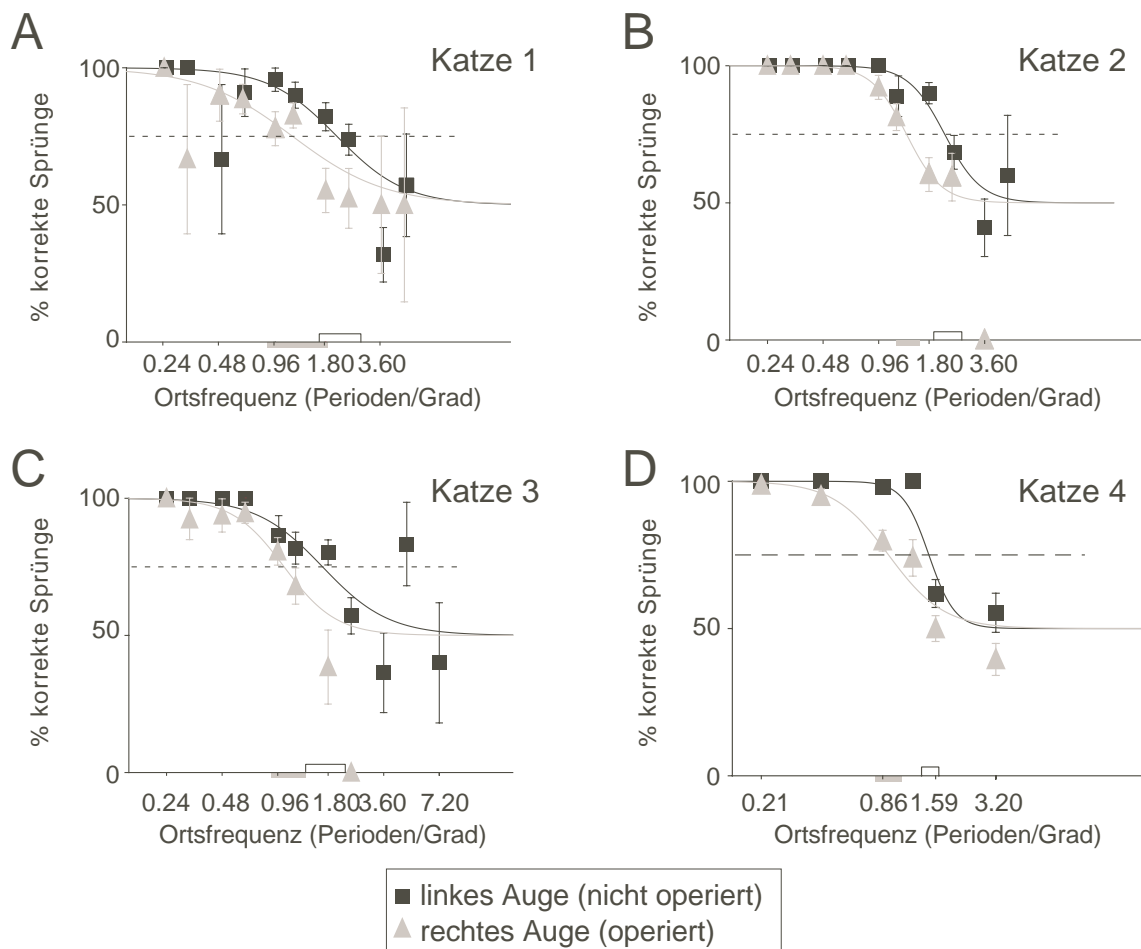


Abb. 7-2 Psychophysische Bestimmung der räumlichen Auflösung für das normale und das schielende Auge der Katzen 1-4. Der Anteil der richtigen Sprünge ist gegen die Ortsfrequenz der Streifenmuster auf den Testkarten aufgetragen. Dabei beziehen sich die Quadrate auf das nicht-operierte, linke Auge und die Dreiecke auf das operierte, rechte Auge. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung des Mittelwertes an. Die gestrichelte Linie liegt bei 75% richtigen Sprüngen, dem Niveau, das als Kriterium für die Diskriminationsschwelle diente. Die hellen und dunklen Rechtecke auf der Abszisse erstrecken sich über die 95%-Konfidenzintervalle zu den Diskriminationsschwellen für das nicht-operierte und das operierte Auge. Sie wurden über eine Monte-Carlo-Simulation bestimmt.

7.3.2 Okuläre Dominanz

Insgesamt wurden von 511 Ableitorten Daten erhoben, die sich auf 109 unabhängige Elektrodenpenetrationen in acht Hemisphären von vier amblyopem Katzen verteilten. Dabei wurde, wie oben erwähnt, aus drei verschiedenen Arealen, nämlich Area 18, 21a und PMLS, abgeleitet. Die rezeptiven Felder lagen größtenteils innerhalb der inneren 15° Sehwinkel um die Area Centralis herum. Die Zellen antworteten meist so

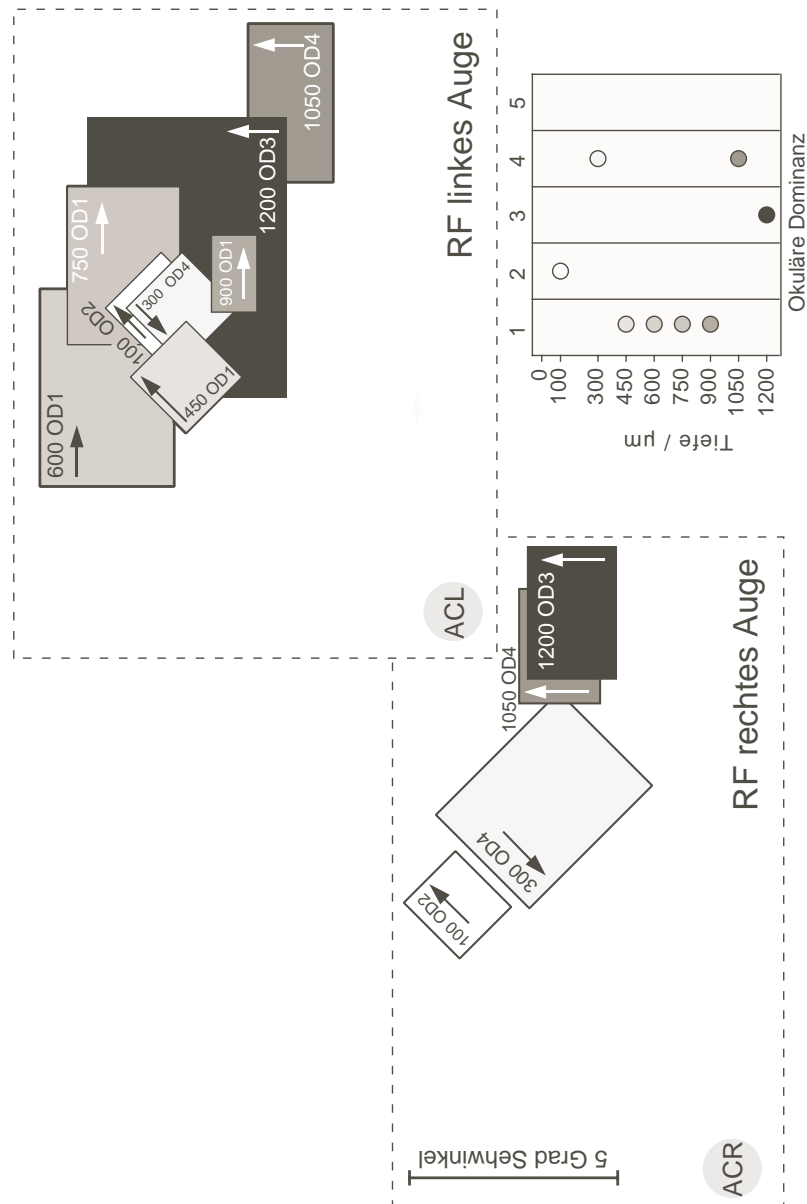


Abb. 7-3 Beispiel einer Folge von rezeptiven Feldern (RF), die einer Penetration mit einer Elektrode in Area 21a der linken Hemisphäre von Katze 3 entstammen. Die in die RF eingetragenen Zahlen und Buchstaben geben erstens die Penetrationstiefe der Elektrode und zweitens die okuläre Dominanz an der Ableitstelle an. Die Pfeile weisen in die bevorzugte Bewegungsrichtung eines visuellen Reizes. Man beachte die Variabilität der RF-Eigenschaften und der okulären Dominanz entlang der Elektrodenspur. ACL und ACR bezeichnen die Areae Centrales des linken und des rechten Auges. Der Abstand der Areae Centrales war wesentlich größer, als er hier scheint: Unter Paralyse betrug er etwa 31° . Die rechts unten eingefügte Graphik veranschaulicht die Variabilität der okulären Dominanz in Abhängigkeit von der Elektrodenposition entlang einer schräg zur Kortexoberfläche geführten Spur.

kräftig auf die visuellen Reize, daß die Lage und Ausdehnung der rezeptiven Felder, die bevorzugte Orientierung eines Lichtbalkens, die bevorzugte Richtung bewegter

Reize und vor allem die okuläre Dominanz der Ableitorte leicht zu bestimmen waren. Alle diese Parameter veränderten sich meist stetig, manchmal aber auch abrupt mit dem Verschieben der Elektroden. Ein Beispiel dafür ist in Abb. 7-3 gegeben. Diese Variation entlang der Elektrodenspur spiegelt die Tatsache wider, daß die Elektroden schräg zur Kortexoberfläche eingestochen wurden, also verschiedene Kolumnen durchquerten.

In allen untersuchten Arealen antworteten etwa 80 % der Ableitstellen monokulär, also nur auf Stimulation eines der beiden Augen (Abb. 7-4). In Area 18 der Katzen 1 - 4 antworteten knapp 80 % der Zellen in beiden Hemisphären ausschließlich auf eine Reizung des jeweiligen kontralateralen Auges (Abb. 7-4 A). Gleichzeitig war auch eine im Vergleich zu den anderen Arealen schwache Bevorzugung des normalen Auges (hier des linken) festzustellen. Diese beiden Trends überlagerten sich in der rechten, kontralateral zum normalen Auge gelegenen Hemisphäre konstruktiv, während sie einander in der linken Hemisphäre entgegenwirkten.

In Area PMLS waren diese beiden Effekte gleichfalls zu beobachten, ihre relative Stärke war allerdings etwas verschoben. Das normale Auge wurde im Vergleich zum amblyopen stärker, das kontralaterale im Vergleich zum ipsilateralen weniger stark bevorzugt: Fast 90 % der Ableitstellen in der kontralateral zum nicht-amblyopen Auge befindlichen rechten Hemisphäre konnten ausschließlich von diesem getrieben werden. In der linken Hemisphäre war das kontralaterale, in diesem Falle amblyope Auge zwar auch deutlich überrepräsentiert, aber immerhin rund 20% der Zellen antworteten stärker auf Reizung des ipsilateralen, nicht-amblyopen Auges (Abb. 7-4 A).

Für Area 21a hat diese Studie ein qualitativ anderes Ergebnis geliefert: In beiden Hemisphären antworteten 75% der abgeleiteten Zellen oder Zellgruppen ausschließlich auf visuelle Stimulation des normalen Auges, ohne eine Antwort auf Reizung des amblyopen Auges zu zeigen (OD 1). In diesem Areal waren nur 5% der Ableitorte monokulär vom amblyopen Auge dominiert (OD 5). Die verbleibenden 20% der Neurone in Area 21a antworteten binokulär mit unterschiedlicher Gewichtung der beiden Augen (OD 2-4; siehe Abb. 7-4 A).

Die OD-Verteilungen für Area 18 (linke und rechte Hemisphäre), für Area PMLS der rechten Hemisphäre und für Area 21a (links und rechts) wichen signifikant von einer gleich guten Repräsentation des linken und rechten Auges ab ($p < 0.001$ für jedes einzelne Areal). Dies gilt zwar auch für Area PMLS der linken Hemisphäre, aber nur auf einem wesentlich niedrigeren Signifikanzniveau ($p = 0.024$).

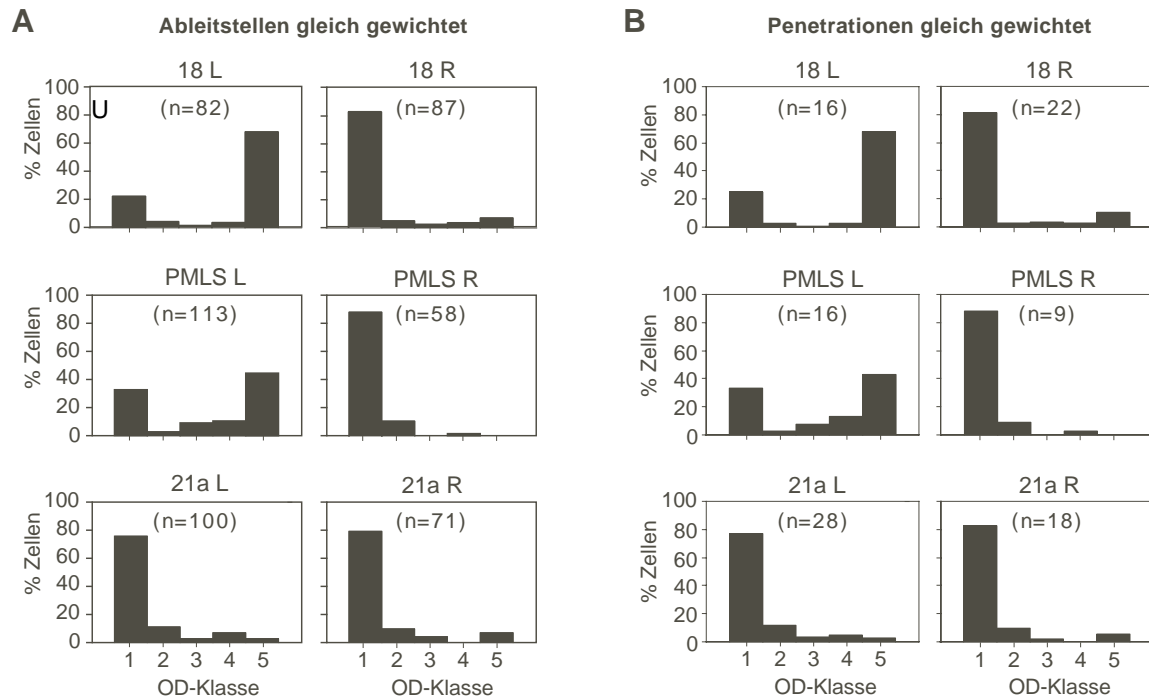


Abb. 7-4 **A** Verteilungen der okulären Dominanz. Die OD-Klassen sind jeweils auf der Abszisse angegeben, auf der Ordinate ist der prozentuale Anteil der Ableitorte in einer OD-Klasse an den im betreffenden Areal untersuchten Ableitorten aufgetragen. L und R stehen für die linke und die rechte Hemisphäre. Die Zahlen Klammern geben die Anzahl der jeweils in die Statistik eingegangenen Ableitorte an. **B** Nachweis der statistischen Unabhängigkeit der okulären Dominanz von Ableitstellen aus derselben Penetration. Auch hier wurden die OD-Verteilungen über die Katzen 1-4 bestimmt. Allerdings wurden nicht mehr die Ableitstellen gleich gewichtet, sondern die in einem bestimmten Areal durchgeführten Penetrationen. Dazu wurden für jede Penetration separate OD-Verteilungen berechnet, auf die jeweils enthaltene Zahl von Ableitstellen normiert und danach aufsummiert. Diese Methode erbrachte im wesentlichen das gleiche Ergebnis wie die Standardmethode (vgl. mit A). Die Zahlen Klammern geben hier die Anzahl der berücksichtigten Penetrationen an.

Die Abb. 7-5 und 7-6 zeigen die OD-Verteilungen für die einzelnen amblyopen Katzen. In einer von ihnen (Katze 4, Abb. 7-6 B) wich das Ergebnis unserer Studie leicht von dem bisher Beschriebenen ab, indem bei ihr in allen untersuchten Arealen das amblyope Auge schlechter repräsentiert war als in den entsprechenden Arealen der Katzen 1 – 3 (Abb. 7-5 A, 7-5 B und 7-6 A). In Area PMLS führte dies zu einer - wenn auch nur schwachen - Dominanz des nicht-amblyopen Auges in der linken Hemisphäre (Abb. 7-6 B), also der kontralateral zum amblyopen Auge gelegenen. Der Unterschied zwischen Katze 4 und den anderen amblyopen Katzen (1-3) war für die

linke Hemisphäre sowohl für Area PMLS allein wie auch für alle drei Areale zusammen signifikant ($p < 0.001$ in beiden Fällen).

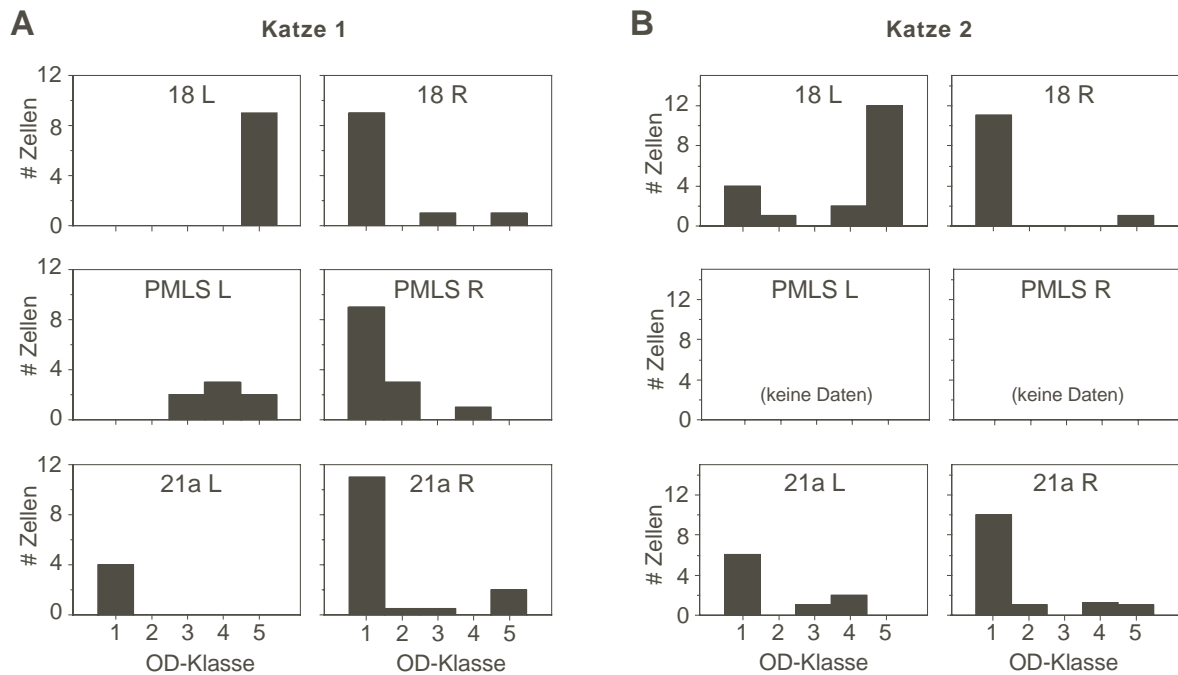


Abb. 7-5 Verteilungen der okulären Dominanz bei den Katzen 1 (A) und 2 (B). Statt der Anteile der OD-Klassen an der Gesamtzahl der Ableitorte ist die absolute Zahl der Ableitorte in einer bestimmten OD-Klasse angegeben. Die Verteilungen aus diesen Katzen weisen trotz der kleinen Zahl von Ableitstellen dieselben Charakteristika wie die Gesamtverteilungen auf (Abb. 7-4).

Manche Autoren sind bei der Untersuchung schielender Katzen auf binokuläre Zellen gestoßen, deren zwei über das normale und über das Schielauge bestimmte receptive Felder einander überlappten, was angesichts der Fehlstellung der Augen nicht erwartet worden war. Dieses Ergebnis bedeutet, daß die Positionen dieser Felder auf der Netzhaut so gegeneinander verschoben sein mußten, daß der Schielwinkel kompensiert wurde. Beispiele für diese sogenannte „anomale Korrespondenz“ sind in Area 18 (Cynader et al. 1984) und im lateralen suprasylvischen Kortex (Sireteanu und Best 1992) gefunden worden. In den hier untersuchten Katzen war dieses Phänomen jedoch nicht nachweisbar. Angesichts der Amblyopie der untersuchten Katzen ist denkbar, daß die starke Bevorzugung eines der beiden Augen die binokulären Funktionen so stark eingeschränkt hat, daß die Ausbildung von anomaler Korrespondenz vollständig unterdrückt wurde.

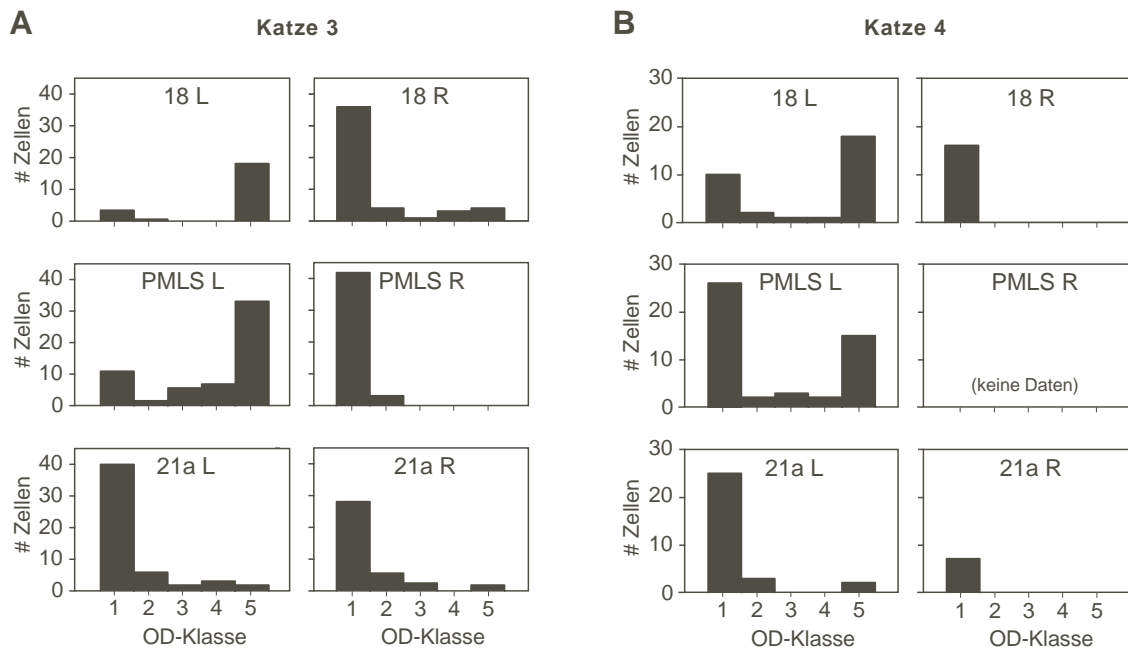


Abb. 7-6 Verteilungen der okulären Dominanz bei den Katzen 3 und 4. **A** Die Daten aus Katze 3 bestätigten die Ergebnisse aus den ersten beiden Tieren auf der Grundlage einer wesentlich größeren Stichprobe. Bei allen sechs hier dargestellten Verteilungen waren die jeweiligen Abweichungen von einer Gleichverteilung links und rechts monokulärer Zellen signifikant. **B** OD-Verteilungen in Katze 4. Hier wich das Ergebnis etwas von denen aus den Katzen 1-3 ab. Das amblyope Auge war über alle Areale hinweg etwas schlechter repräsentiert als bei den anderen drei Katzen. Insbesondere führte dies in Area PMLS der linken Hemisphäre zu einem leichten Übergewicht des nicht-amblyopen, ipsilateralen Auges.

7.3.3 Kontrollen

Die Ergebnisse der sequentiellen Ableitung an verschiedenen Stellen entlang einer Elektrodenspur könnten möglicherweise nicht unabhängig voneinander gewesen sein. Zum Nachweis, daß die ausgewählten Ableitorte trotz der Ableitung von mehreren Stellen innerhalb einer Penetration eine repräsentative Stichprobe aller innerhalb des Areals möglichen Ableitorte darstellen, wurde ein alternatives Verfahren zur Berechnung der OD-Verteilungen angewandt. Dabei wurde für jede Penetration, also entlang jeder Elektrodenspur, eine separate OD-Verteilung bestimmt und auf die Zahl der darin enthaltenen Ableitorte normiert. Diese Einzelverteilungen wurden dann über alle Penetrationen in einem Areal und über alle amblyopen Katzen (1-4) aufsummiert und durch die Zahl der Penetrationen geteilt, wobei alle Penetrationen gleich gewichtet wurden. Wie aus Abb. 7-4 deutlich wird, unterschieden sich die so erhalte-

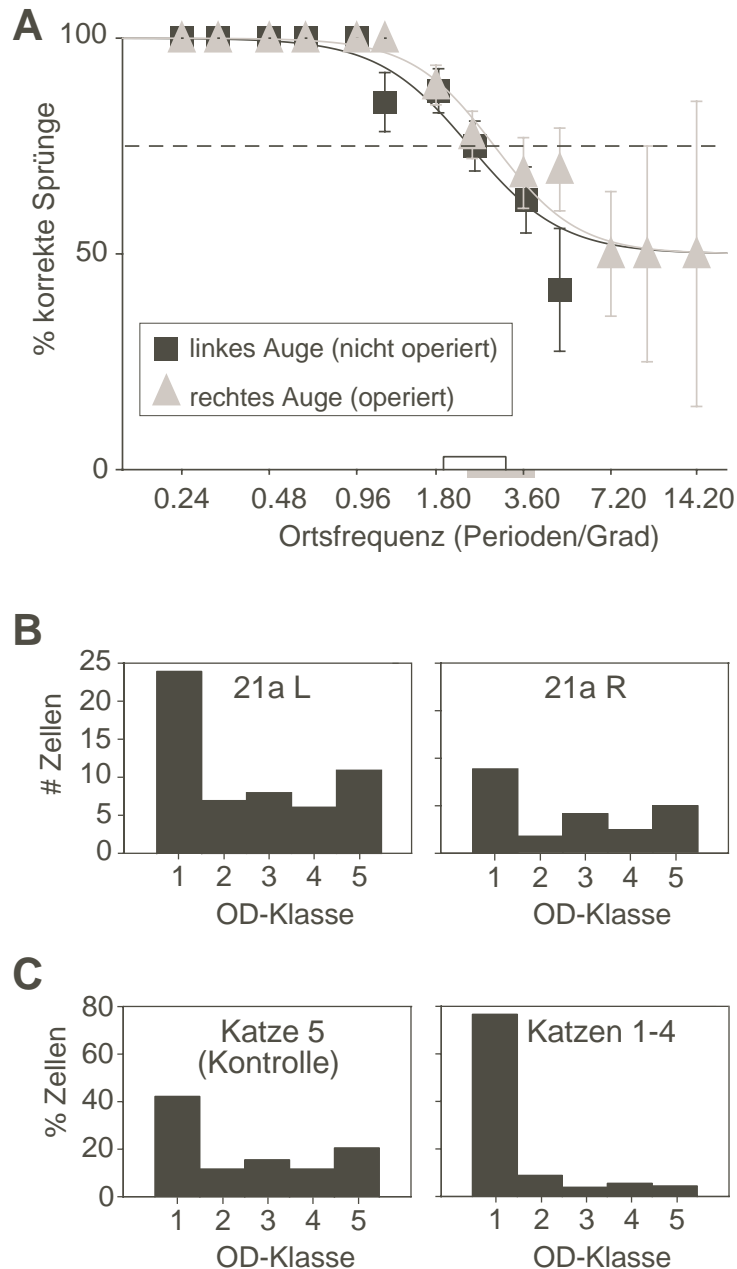


Abb. 7-7 Einfluß der unilateralen Schielinduktion auf die OD-Verteilungen. **A** Ergebnis der psychophysischen Untersuchung von Katze 5 (Bezeichnungen wie in Abb. 7-2). **B** Bei dieser Katze wurde nur von Area 21a abgeleitet. Die OD-Verteilungen für die linke (L) und die rechte (R) Hemisphäre zeigten beide eine vergleichsweise schwache Asymmetrie, die das nicht-operierte Auge begünstigte. Faßte man beide Hemisphären zusammen, so wurde dieser Trend signifikant ($p=0.021$). **C** Zum Vergleich der OD-Verteilung in Area 21a von Katze 5 einerseits und der amblyopischen Katzen 1-4 andererseits wurde über beide Hemisphären summiert. Die Anteile der einzelnen OD-Klassen an der Gesamtzahl der Zellen sind für diesen Vergleich prozentual ausgedrückt.

nen Gesamtverteilungen (Abb. 7-4 B) nicht wesentlich von denen, die durch einfaches Abzählen der in jede OD-Klasse fallenden Ableitstellen (Abb. 7-4 A) ermittelt wurden. Deshalb können die Ergebnisse von verschiedenen Ableitorten auch dann als ausrei-

chend unabhängig voneinander betrachtet werden, wenn sie zu einer gemeinsamen Elektrodenspur gehört haben.

Bei allen amblyopen Katzen (1 - 4) war es das operierte Auge, welches amblyop geworden war. Deswegen war nicht auszuschließen, daß die in Area 21a gefundene Asymmetrie in der okulären Dominanz ein Artefakt der einseitigen Schielinduktion und damit nicht originär ein Korrelat der Amblyopie gewesen sein könnte. Deshalb wurde die okuläre Dominanz in Area 21a auch bei einem Tier (Katze 5) untersucht, das zwar derselben Schieloperation unterzogen, aber als nicht-amblyop klassifiziert worden war, weil die Sehschärfe sich zwischen den beiden Augen um weniger als 0.3 Oktaven unterschied (Diskriminationsschwelle links: 2.35 Perioden/Grad, rechts: 2.86 Perioden/Grad) und die 95%-Konfidenzintervalle einander fast vollständig überdeckten (Abb. 7-7 A). Bei diesem Tier fand sich zwar ebenfalls eine gewisse Überrepräsentation des nicht-operierten Auges, die auch signifikant war ($p=0.021$, Abb. 7-7 B). Aus den Ergebnissen für die Katzen 1-4 ließ sich aber eine Vorhersage (Nullhypothese) über die Zahl der Zellen errechnen, die bei Katze 5 vom linken und vom rechten Auge hätten dominiert werden müssen, wenn dieses Tier eine gleich starke Amblyopie entwickelt hätte. Dieser Wert wurde dann für q in die unter 3.6.3 angegebene kumulative Binomialverteilung eingesetzt. Die Abweichung der bei Katze 5 tatsächlich gemessenen OD-Verteilung von dieser Vorhersage war hoch signifikant ($p<0.001$, Abb. 7-7 C). Deshalb ist die Annahme berechtigt, daß die okuläre Dominanz in Area 21a in den hier untersuchten Katzen den psychophysisch bestimmten Grad der Amblyopie widerspiegelt und nicht einfach als unmittelbare Folge der unilateralen Schielinduktion betrachtet werden kann.

In allen Fällen, in denen eine histologische Rekonstruktion der Elektrodenspuren möglich war, bestätigte diese die Zuordnung der Ableitstellen zu den Arealen.

7.4 Diskussion

7.4.1 Okuläre Dominanz in amblyopen Katzen

In dieser Studie wurde in den meisten Fällen die okuläre Dominanz von Zellgruppen statt einzelnen Zellen bestimmt. Die meisten Zellgruppen erwiesen sich dabei als monokulär. In diesen Fällen waren also auch alle Einzelzellen innerhalb der jeweiligen Gruppe monokulär und mit demselben Auge verbunden. In Fällen, wo nur

wenige Zellen innerhalb solch einer Gruppe eine abweichende OD aufwiesen, ist die Zellgruppe methodenbedingt als binokulär eingestuft worden. Deswegen wurde vermutlich die Häufigkeit binokulärer Zellen überschätzt.

Hubel und Wiesel berichteten 1965, daß die meisten Zellen in Area 17 nach künstlicher Schielinduktion monokulär geworden waren. Für natürlich schielende Katzen wurde dies 1983 durch von Grünau und Rauschecker gezeigt. Dabei waren beide Augen in jeder Hemisphäre etwa gleich gut vertreten. Spätere Forscher bestätigten Hubel und Wiesel im wesentlichen, allerdings wurde nach ihrem Eindruck das nicht-operierte Auge in der okulären Dominanz leicht bevorzugt (Yinon et al. 1975, Berman und Murphy 1982, Sireteanu und Best 1992). In Experimenten in unserer Arbeitsgruppe an amblyopen Schielkatzen wurde in Area 17 kein signifikanter Unterschied in der Zahl der mit dem normalen und dem amblyopen Auge verbundenen Zellen gefunden, während die Fähigkeit zur Bildung synchronisierter Ensemble für die Zellpopulation des amblyopen Auges signifikant beeinträchtigt war (Roelfsema et al. 1994).

In der hier vorgestellten Studie ließen sich nur wenige Neurone der extrastriären Areale von beiden Augen treiben, was zu früheren Ergebnissen in Area 18 (Cyndader et al. 1984, Chino et al. 1988) und PMLS (Sireteanu und Best 1991) von Schielkatzen paßt. Im Gegensatz zu Area 17 zeigte Area 18 dabei aber keine symmetrische U-förmige OD-Verteilung in den beiden einzelnen Hemisphären. Statt dessen fand sich eine starke Bevorzugung des jeweiligen kontralateralen Auges, die von einem vergleichsweise schwachen Trend zugunsten des normalen Auges begleitet war. Dieser war in Area PMLS etwas stärker betont; ansonsten ähnelten sich die OD-Verteilungen in Area 18 und PMLS sehr stark. Hierin stimmen die Daten mit denen von Sireteanu und Best (1992) überein, wenn man annimmt, daß deren Katzen eine Amblyopie des schielenden Auges entwickelt hatten, was aber nicht explizit überprüft worden war. Das dazu im Widerspruch stehende Ergebnis von von Grünau (1982), demzufolge die Binokularität in den lateralen suprasylvischen (LS-) Arealen weitgehend erhalten geblieben war, ist wahrscheinlich auf den späten Termin der Schielinduktion zurückzuführen: Er hat die Versuchstiere erst im Alter von sechs bis neun statt etwa drei Wochen operiert, also in einem wesentlich reiferen Entwicklungszustand.

Das interessanteste Ergebnis der hier vorgestellten Experimente war schließlich, daß in beiden Hemisphären gleichermaßen die große Mehrheit der Ableitstellen in Area 21a monokulär geworden und fast ausschließlich mit dem nicht-amblyopen

Auge verbunden war. Diese Studie ist nach meiner Kenntnis die erste, in der nach Korrelaten von Schielen und Amblyopie in diesem Areal gesucht wurde. Um auszuschließen, daß die asymmetrische OD-Verteilung in Area 21a ein Artefakt der einseitigen Schielinduktion gewesen sein könnte, wurde auch eine Katze untersucht, die im psychophysischen Verhaltenstest keinen interokulären Sehschärfeunterschied gezeigt hatte. Die auch hier gefundene Bevorzugung des nicht-operierten Auges in der Verteilung der okulären Dominanz könnte auf die dauerhafte Fixation mit diesem Auge zurückzuführen sein, die u. a. auf den Photographien zur Messung des Schielwinkels deutlich erkennbar war. Unabhängig davon legen die Experimente mit dieser Katze eine positive Korrelation zwischen dem Grad der Amblyopie und dem Anteil der mit dem nicht-amblyopen Auge verbundenen Zellen in Area 21a nahe.

Die im Vergleich zu den Katzen 1-3 signifikant schwächere Repräsentation des amblyopen Auges in Katze 4 deutet möglicherweise auf eine etwas stärkere Amblyopie dieses Tieres hin. Einen ersten Hinweis darauf liefert das psychophysische Testergebnis: Im Vergleich zu den anderen zeigte diese Katze die am deutlichsten voneinander getrennten Konfidenzintervalle.

7.4.2 Ein Beispiel für Koinzidenzdetektion als Auswahlmechanismus ?

Frühere Experimente in unserem Labor haben gezeigt, daß im primären visuellen Kortex amblyoper Schielkatzen die Synchronisation unter denjenigen Neuronen schwächer ist, die mit dem amblyopen und nicht mit dem normalen Auge verbunden sind (Roelfsema et al. 1994). Möglicherweise sind darauf die schwachen Antworten in Area 21a auf Stimulation des amblyopen Auges zurückzuführen. Wie bereits in Kapitel 3 diskutiert, ist sowohl experimentell (Alonso et al. 1996, Usrey et al. 2000) als auch durch Simulationen (Lumer et al. 1997, Stevens und Zador 1998) gezeigt worden, daß mangelnde Synchronisation die Übertragung neuronaler Aktivität von einer Verarbeitungsstufe auf die nächste erschwert. Der Grund dafür liegt in der geringeren Effizienz der Summation synaptischer Potentiale. Auch die Ergebnisse der Experimente am kortikotektalen System weisen auf die Fähigkeit zumindest mancher Neurone zur Koinzidenzdetektion hin (Kap. 5). Im Falle der Schielamblyopie könnten die verringerte Synchronisation der vom amblyopen Auge ausgehenden neuronalen Antworten die Antworten in Area 21a auf zwei verschiedene Weisen abgeschwächt haben: Erstens durch die gerade beschriebene unmittelbare Unterbrechung der laufenden Übertragung, zweitens mittelbar durch aktivitätsabhängige Langzeitveränderungen

der synaptischen Effizienz. Letztere folgen im visuellen Kortex der Hebbschen Regel (Hebb 1949): Synapsen werden verstärkt, wenn sie häufig im zeitlichen Zusammenhang mit ihrer postsynaptischen Zielzelle aktiv sind. Umgekehrt werden sie geschwächt, wenn sie nicht aktiv sind, während ihre Zielzelle von anderen Eingängen getrieben wird (Rauschecker und Singer 1979, Miller et al. 1989). Vor der künstlichen Schielinduktion sollten die meisten Zellen in Area 21a wie bei normalen Katzen binokulär (Dreher et al. 1993) gewesen sein, weil auch ihre wichtigsten Afferenzen binokulär sind, nämlich die Neurone in Area 17. Das Schielen führt zu einem Wettbewerb zwischen den Afferenzen aus den beiden Augen, der die Zellen in Area 17 monokulär werden läßt (Hubel und Wiesel 1965). Dadurch bedingt kommt es möglicherweise zum Wettbewerb unter den monokulären Afferenzen aus Area 17 um die binokulären Zellen in Area 21a. Dabei sind die Eingangssignale, die auf das amblyope Auge zurückgehen, benachteiligt: Weil sie schlechter synchronisiert sind, können sie binokuläre Zellen in Area 21a weniger gut treiben als Afferenzen aus Area 17, die das normale Auge repräsentieren. Meist verlieren sie den Wettbewerb um die Ziele synaptischer Verbindungen in Area 21a, so daß die große Mehrheit der Zellen schließlich vom normalen Auge dominiert wird.

Da der Effekt der Amblyopie in Area PMLS wesentlich schwächer als in Area 21a ausgeprägt war, ist anzunehmen, daß der soeben beschriebene Mechanismus spezifisch auf die Afferenzen in Area 21a gewirkt hat. Ein Grund könnte in den unterschiedlichen subkortikalen Eingängen dieser beiden Areale liegen, welche die Wirkung kortikaler Mechanismen modulieren könnten. Zum Beispiel erhält Area PMLS im Gegensatz zu Area 21a Eingangssignale aus den magnozellulären C-Schichten im Corpus geniculatum laterale (CGL) und aus dem Nucleus interlaminaris medialis, die beide hauptsächlich Y-Zellen enthalten (Überblick: Orban 1984, Rosenquist 1985). Generell werden die Areale 18 und PMLS durch Y-Eingänge dominiert, die in 17 und 21a vergleichsweise geringes Gewicht haben (Burke, Dreher und Wang 1998). Diese unterschiedlichen subkortikalen Eingänge könnten die intrakortikalen Verbindungen von Area 17 nach Area PMLS so modulieren, daß die okularitätsspezifische Synchronisation in Area 17 nur wenig Einfluß auf die OD in Area PMLS hätte.

7.4.3 Die Rolle der kortikalen Verarbeitungspfade in der Amblyopie

Wie bereits erwähnt, ist die psychophysische Forschung zu dem Schluß gekommen, daß die Suche nach der Ursache der Wahrnehmungsschwäche in der Großhirnrinde

am aussichtsreichsten ist (Levi und Klein 1985, Hess und Pointer 1985). Während in einer Reihe von Studien Anomalien im primären visuellen Kortex aufgedeckt wurden, ist noch ungeklärt, ob und, wenn ja, wie stark extrastriäre Areale betroffen sind (Hess et al. 1997). In diesem Zusammenhang hat eine Vielzahl psychophysischer Studien - mit widersprüchlichen Ergebnissen - die Frage aufgegriffen, ob die beiden wichtigsten Verarbeitungspfade im visuellen System, nämlich der objektbezogene „Was?“-Pfad und der räumliche sowie Bewegungsinformation verarbeitende „Wo?“-Pfad unterschiedlich stark beeinträchtigt sind. Hess und Mitarbeiter (1978b, vgl. auch Hess und Anderson 1993) stellten aufbauend auf psychophysischen Messungen der Kontrastempfindlichkeit für Form- und Bewegungswahrnehmung erstmals die Hypothese auf, der Bewegungspfad sei bei Amblyopen normal entwickelt. Dazu passend stellten Levi und Harwerth (1977) fest, daß transient antwortende Kanäle bei Amblyopen normal funktionieren. Außerdem ist bei Amblyopen die binokuläre Wahrnehmung von Bewegung in der Tiefe mit Ausnahme eines zentralen Ausschnitts des Gesichtsfeldes erhalten, wobei die Größe des betroffenen Ausschnitts mit dem Schielwinkel korreliert (Sireteanu, Fronius und Singer, 1981).

Inzwischen hat die Forschung aber eine Reihe von Beispielen für eine gestörte Bewegungswahrnehmung bei Amblyopen gefunden. Dazu gehören eine stark erhöhte Detektionsschwelle für die Bewegung zweier Streifenmuster, die einander überlagern und in entgegengesetzte Richtungen laufen (Schor und Levi 1980b) und nasotemporale Asymmetrien des optokinetischen Nystagmus (OKN) (Schor und Levi 1980a, Tychsen und Lisberger 1986). Die subjektiv wahrgenommene Geschwindigkeit eines in temporaler Richtung bewegten Streifenmusters wird von Amblyopen deutlich unterschätzt (Tychsen und Lisberger 1986). Passend dazu ist die Amplitude visuell evozierter Potentiale für diesen Stimulus verkleinert (Norcia et al. 1991, Kommerell et al. 1995). Außerdem ist die subjektiv wahrgenommene scheinbare Bewegung eines stehenden Reizes in die Gegenrichtung eines unmittelbar zuvor angebotenen, tatsächlich bewegten Stimulus, also der sogenannte „motion aftereffect“, bei amblyopen Augen wesentlich schwächer ausgeprägt (Hess et al. 1997).

Über die okuläre Dominanz in der Sehrinde amblyoper Menschen liegen nur wenige Daten vor. In Messungen des Blutflusses mit Hilfe der Positronenemissionstomographie zeigten die Brodmann-Areale 18 und 19 der ipsilateral zum amblyopen Auge gelegenen Hemisphäre eine signifikant schwächere Aktivität, wenn das amblyope Auge statt des gesunden stimuliert wurde. Als visueller Reiz diente dabei ein Schachbrettmuster. Für Area 17 war dieser Effekt nicht nachweisbar (Imamura et al.

1997). Im Magnetenzephalogramm (MEG) fanden Anderson und Mitarbeiter (1999) eine signifikant kleinere Signalamplitude in den Arealen V1 und V2 als Antwort auf ein farbiges, nicht bewegtes Muster, wenn das amblyope anstelle des normalen Auges stimuliert wurde. Dieses Ergebnis könnte im Prinzip von einer verringerten Aktivität oder auch von einer schwächeren Synchronizität des Feuerns herrühren. Nachdem Imamura und Mitarbeiter (1997) einen Zusammenhang zwischen Amblyopie und Feuerraten in Area 17 / V1 beim Menschen ausgeschlossen haben, stützt dieses Ergebnis die Hypothese einer geringeren Synchronisationsfähigkeit der Zellen im primären visuellen Kortex, wie bei der Katze bereits von Roelfsema und Mitarbeitern (1994) gemessen.

Elektroenzephalographische (EEG-) Messungen bei amblyopen Kindern haben für das amblyope Auge eine kleinere Amplitude und eine größere Latenz der kortikalen visuell evozierten Potentiale bei Stimulation durch Phasenumkehr von Streifenmuster ergeben, während die Antworten auf Beginn einer Bewegung desselben Stimulus nicht beeinträchtigt waren (Kubova et al. 1996). Weil der dorsale Pfad hauptsächlich der Verarbeitung von Bewegungsinformation dient, legt dieses Ergebnis die Annahme nahe, der dorsale Pfad sei im Vergleich zum ventralen weniger an der Amblyopie beteiligt, vielleicht sogar ganz von der Schädigung ausgenommen. Kürzlich haben Muckli und Mitarbeiter (1998) die Hirnaktivität bei amblyopen Erwachsenen mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) gemessen. Bei dieser sehr indirekten Methode wird die Sauerstoffsättigung des Blutes in verschiedenen Hirnregionen gemessen, von der auf die neuronale Aktivität im betreffenden Teil des Hirns zurückgeschlossen wird. Sie fanden eine stärkere Aktivierung des extrastriären visuellen Kortex bei monokulärer Reizung des normalen im Vergleich zur Stimulation des amblyopen Auges. Dieser Unterschied wuchs entlang dem ventralen Pfad ausgehend von Area V2 bis zum fusiformen Gyrus an, während er entlang dem dorsalen Pfad von V2 bis hin zu posterioren intraparietalen Arealen abnahm. Insgesamt gesehen rechtfertigen diese Ergebnisse die erstmals von Hess und Mitarbeitern (1978) aufgrund psychophysischer Experimente aufgestellte These einer unterschiedlich starken Schädigung der beiden Verarbeitungspfade im Sehsystem.

Nach einem Vorschlag von Dreher und Mitarbeitern (1996) könnte Area 21a bei der Katze das Tor zu einem sogenannten „ventralen“ Pfad sein, in dem hauptsächlich Informationen über die Form visueller Stimuli verarbeitet würden. Gleichzeitig wäre Area PMLS der Eingang zu einem „dorsalen“ Pfad, in dem Bewegungsinformation analysiert würde (siehe auch Burke, Dreher und Wang 1998). Die Homologien zwi-

schen Area PMLS der Katze und Area MT des Affen (Payne 1993) sowie zwischen Area 21a der Katze und den Affenarealen VP und/oder V4 (Dreher et al. 1993, Payne 1993) legen eine ähnliche Homologie der entsprechenden Pfade nahe. Die in diesem Kapitel dargestellten Katzendaten stützen die Hypothese einer unterschiedlichen starken Beeinträchtigung der beiden Verarbeitungspfade. Deswegen erscheint es vielversprechend, auch beim Affen die okuläre Dominanz in Arealen des dorsalen und ventralen Pfades als mögliches Korrelat der Amblyopie zu untersuchen. Der erwähnten Homologien wegen gilt dies insbesondere für Areale wie MT einerseits und VP und V4 andererseits. Insbesondere könnte es sein, daß in Affenarealen wie VP und V4 das amblyope Auge stark unterrepräsentiert ist.

8. Auswahlmechanismen im visuellen System

8.1 Zusammenfassung und Diskussion

Das gemeinsame Ziel der in dieser Arbeit vorgestellten Forschungsprojekte war, einige Auswahlmechanismen nachzuweisen und näher zu beschreiben, die im Sehsystem der Katze eine wichtige Rolle spielen.

In den ersten beiden Teilprojekten wurde versucht, Auswahlmechanismen auf der zellulären Ebene aufzuspüren. Während die meisten Kenntnisse über zelluläre Mechanismen von intrazellulären Ableitungen aus Hirnschnitten stammen, wurde für die vorliegenden beiden Studien eine In-vivo-Präparation gewählt, damit ein Zusammenhang zwischen zellulären Mechanismen und der Funktion in der Wahrnehmung hergestellt werden konnte. Ein weiteres Ziel dieser beiden Teilprojekte war, den Zweck der vielfältigen Projektionen aus fast allen visuellen Kortexarealen in den Colliculus superior näher aufzuklären.

Im ersten Projekt (Kap. 4) wurden kleine Zellpopulationen in einem Kortexareal (Area 17 oder PMLS) elektrisch stimuliert und die Abhängigkeit der Effizienz der von dieser Population ausgehenden kortikotektalen Projektion von einem gleichzeitig dargebotenen visuellen Reiz untersucht. Die retinalen Antworten auf den letzteren wurden über die diversen kortikotektalen, aber auch über die retinotektale Projektion in den CS weitergeleitet und traten dort mit dem elektrisch erregten Signal in Wechselwirkung. Wie in Kapitel 4 dargestellt, war die kortikotektale Projektion am effektivsten, wenn die Antwortcharakteristika der elektrisch angeregten Kortexzellen mit den Eigenschaften des visuellen Reizes übereinstimmten. Aktivierte man durch elektrische Mikrostimulation Zellen im Kortexareal PMLS, die eine bestimmte Richtung repräsentierten, und bewegte sich gleichzeitig ein Lichtbalken über das Gesichtsfeld, so hing die Feuerrate, mit der CS-Zellen darauf antworteten, vom Grad der Übereinstimmung zwischen der Vorzugsrichtung der PMLS-Zellen und der Bewegungsrichtung des Lichtbalkens ab. Bei ausreichender Ähnlichkeit beider Richtungen ergab sich eine supralineare Verstärkung. Wählte man hingegen Zellen in Area 17 als elektrischen Stimulationsort, dann verstärkten visuell und elektrisch hervorgerufene Antworten einander supralinear, wenn die Position eines Lichtreizes mit dem rezeptiven Feld der elektrisch angeregten Zellen übereinstimmte. In diesem Falle war die Bewegungsrichtung des Lichtreizes ohne Bedeutung. Es fanden sich deutli-

che Hinweise, daß diese Verstärkung in kompartmentalisierten Dendriten des Colliculus superior durchgeführt wird, wo einzelne Zweige des Dendriten offenbar auf bestimmte Merkmalskonstellationen antworten. Dies setzt eine hohe räumliche Präzision in der Bildung synaptischer Kontakte von der kortikalen zur kollikulären Zelle voraus.

Mit einer ähnlichen Präparation wurde im zweiten Teilprojekt versucht, die zeitliche Präzision zu analysieren, mit der kortikotektale Projektion interagieren. Dazu wurden unter Verzicht auf eine visuelle Stimulation zwei gut voneinander getrennte Zellpopulationen im Kortex elektrisch stimuliert, wobei die Phasenbeziehung der elektrischen Pulsfolgen von synchron zu antiphasisch variiert wurde. Die in Kapitel 5 beschriebenen ersten Ergebnisse deuten darauf hin, daß synchrone Pulse eine höhere Feuerrate in gemeinsamen kollikulären Zielzellen bewirken können, als der Summe der Antworten auf die Stimulation der beiden Einzelpopulationen entspräche. Das Koinzidenzfenster liegt dabei in der Größenordnung von 5 ms. Synchronisierte Aktivität kortikaler Zellen hat offenbar mehr Einfluß auf die Informationsweiterleitung im CS als zeitlich unkoordinierte. Die Fähigkeit der CS-Zellen, Koinzidenz zu detektieren, stellt also ebenfalls einen Auswahlmechanismus zur Verfügung: Durch Synchronisation ihrer Aktivität können kortikale Zellpopulationen kooperieren, wenn sie beispielsweise verschiedene Merkmale desselben Objektes in einer oder mehreren Modalitäten repräsentieren. Synchronisation und nachfolgende Koinzidenzdetektion könnten gemeinsam die Grundlage für die Lösung des in Abschnitt 2.4 diskutierten Bindungsproblem darstellen.

Die beiden nachfolgenden Kapitel 6 und 7 waren der Rolle von Synchronisation und Feuerraten in der Wahrnehmung gewidmet. Damit verbunden war der Wechsel von der zellulären Beschreibungsebene auf diejenige der Zellensemble und Zellpopulationen. Ein Nachweis, daß die Zeitstruktur der neuronalen Aktivität für die Wahrnehmung tatsächlich von besonderer Bedeutung ist, wurde in Kapitel 6 erbracht. Der binokuläre Wettstreit diente dabei als Paradigma zur Untersuchung der Bedeutung der Synchronisation bei der Auswahl eines von zwei widersprüchlichen Reizen. Die Wahrnehmung der Katze wurde im Experiment über ihre Augenfolgebewegungen abgefragt. Wie erwartet, beherrschte eines der beiden Muster die Wahrnehmung, wobei das andere unterdrückt wurde. Dabei wurde die Hypothese geprüft, daß sich die Auswahl des wahrgenommenen Reizes aus der Zeitstruktur der neuronalen Aktivität im primären und sekundären visuellen Kortex vorhersagen läßt. Diese Frage ist von Fries und Mitarbeitern (1997) eindeutig positiv beantwortet worden,

was sich aus den in dieser Arbeit vorgestellten fast gleichartigen Experimenten nur mit Einschränkungen bestätigen ließ. Es gab zwar eine wahrnehmungskorrelierte Synchronisation zwischen der Aktivität einzelner Zellen und der im LFP gemessenen Massenaktivität. Der Zusammenhang zwischen der Synchronisation der Spikeaktivität einzelner Zellen und der Wahrnehmung war dagegen relativ schwach. Mit zwei unterschiedlichen Methoden konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß die erstgenannte Form der Synchronisation und die Feuerrate sich systematisch verändern, wenn die Augen ihre Rollen in der Wahrnehmung tauschen, wenn also das dominante zum unterdrückten Auge wird und umgekehrt. Dieser Rollentausch wurde dabei einerseits durch Veränderung der Kontraste der den beiden Augen dargebotenen Stimuli, andererseits durch die zeitliche Abfolge der Reizeinblendung herbeigeführt. Im ersten Falle zeigten Zellen, die mit dem nun dominant gewordenen Auge verbunden waren, eine erhöhte Synchronisation unter binokulärem Wettstreit im Vergleich zu monokulärer Stimulation. Bei Kontrastverhältnissen, bei denen dieses Auge unterdrückt worden war, hatten die Zellen dagegen eine schwächere Synchronisation ihrer Aktivität unter binokulärem Wettstreit gezeigt. Führte man den Rollentausch mit der zweiten Methode herbei, so bewirkte die zeitlich versetzte Einblendung der beiden Muster für den neuen Reiz eine erhöhte und für den vertrauten Reiz eine verringerte Synchronisation, jeweils verglichen mit gleichzeitigem Beginn der Stimulation.

Ähnlich wie beim binokulären Wettstreit fallen auch bei schielenden Menschen oder Tieren widersprüchliche Bilder auf die beiden Augen, wobei aber nur eines der beiden Bilder wahrgenommen wird. Im speziellen Falle der amblyopen Schieler, wie z. B. den hier untersuchten künstlich schielenden Katzen, wird dauerhaft die Information von einem der beiden Augen unterdrückt. Wie in Kapitel 7 geschildert, führte der Strabismus bei diesen Katzen zu einer Auftrennung der Informationsverarbeitung in den Arealen 18 und PMLS. Dabei antwortete jede Hemisphäre hauptsächlich auf Sehreize, die dem jeweiligen kontralateralen Auge dargeboten wurden. Das Hauptziel dieser Experimente war jedoch, einen Mechanismus zu finden, der die Entscheidung für die dauerhafte Unterdrückung des von einem Auge gelieferten Bildes erklären könnte. Während in frühen Arealen vor allem die Synchronisation mit der Amblyopie korreliert, spielt in höheren Feldern wie Area 21a offenbar ein massives Ungleichgewicht in der Zahl der die beiden Augen repräsentierenden Aktionspotentiale eine Rolle. Dies kann als physiologisches Korrelat zu den Wahrnehmungsdefiziten betrachtet werden, die bei Amblyopen beobachtet werden. Die Kombination aus

wahrnehmungsspezifischer Synchronisation in frühen Arealen und ebensolchen Feurraten in höheren Feldern läßt sich mit dem bereits diskutierten Mechanismus aus kombinierter Synchronisation und Koinzidenzdetektion plausibel machen (vgl. Kap. 5).

Dieses Schema, das offenbar nicht nur auf die Wahrnehmung der Amblyopen paßt, sondern auch den binokulären Wettstreit gut beschreibt, ist möglicherweise von allgemeinerer Bedeutung. Besonders deutlich wird dies, wenn man die umfangreiche Literatur über Aufmerksamkeitseffekte in sensorischen Systemen einbezieht. Neben der unwillkürlichen Auswahl, die im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit stand, sind nämlich auch bewußt gesteuerte Auswahlprozesse von großer Bedeutung. Sie werden gemeinhin unter dem Stichwort „Aufmerksamkeit“ zusammengefaßt.

Wenn sich eine Vielzahl von Objekten im Gesichtsfeld befindet, werden oft nicht alle bewußt wahrgenommen. Vielmehr springt die Wahrnehmung in diesem Falle von einem Objekt zum anderen. Dieser Fokus der visuellen Wahrnehmung geht mit einer meßbaren Erhöhung der Verarbeitungsleistung einher (Desimone und Duncan 1985). Auf Änderungen an mit Aufmerksamkeit belegten Objekten können wir schneller reagieren und auch feinere Unterscheidungen über die Eigenschaften dieser Objekte treffen. Zahlreiche Untersuchungen haben sich den neuronalen Korrelaten der Aufmerksamkeit gewidmet (Moran und Desimone 1985, Spitzer et al. 1988, Miller et al. 1993, Treue und Maunsell 1996, Luck et al. 1997). Es konnte gezeigt werden, daß in Arealen, die in der Hierarchie weiter oben stehen und auf visuelle Objekte reagieren, Neurone deutlich aktiver sind, wenn die Aufmerksamkeit des Tieres dem von diesen Neuronen repräsentierten Objekt gilt. In Arealen auf der mittleren Stufe der Hierarchie sind solche Aufmerksamkeitseffekte zwar auch nachweisbar, aber deutlich schwächer. Im primären visuellen Kortex sind diese Effekte nur noch minimal, jedenfalls unter Verwendung derselben Paradigmen, die in höheren Arealen einen deutlichen Effekt hervorrufen.

Hier könnte es nun eine Parallele zur Wahrnehmung im binokulären Wettstreit und bei Schielamblyopie geben. In frühen sensorischen Arealen könnte die Synchronisation neuronaler Signale die Wahrnehmung bei wechselndem Aufmerksamkeitsfokus vorhersagen. Für ein frühes somatosensorisches Areal, nämlich S2, ist ein solcher Zusammenhang bereits beschrieben worden (Steinmetz et al. 2000). Kürzlich haben Fries und Mitarbeiter (2001) eine solche Abhängigkeit durch Messungen in Area V4 des Affen auch für die visuelle Aufmerksamkeit nachgewiesen. Hingegen deuten die erwähnten bisherigen Daten aus späteren, dem motorischen Ausgang näher liegen-

den Strukturen, wie dem Inferotemporalkortex beim Affen oder auch dem Colliculus superior bei der Katze, darauf hin, daß dort vor allem Veränderungen der Feuerrate wichtig sein könnten. Wie bereits unter 5.4 erläutert, könnte dies mit zeitlich präziser Integration im Dendriten erreicht werden, wodurch synchron einlaufende Aktionspotentiale sich gegenseitig stützen könnten und damit das Feuerverhalten der Zellen nachhaltig beeinflussen.

Diese Charakterisierung der wahrnehmungsspezifischen Aktivität in früheren und späteren Arealen kann aber nur als relativ grob und vorläufig, also als Arbeitshypothese, betrachtet werden. Denn erstens ist zu erwarten, daß die Zuordnung der Großhirnareale zu zeitlicher und Ratenkodierung von der gestellten Aufgabe abhängt. Zweitens ist klar, daß in einem Areal beide Formen gleichzeitig eine Rolle spielen können. Darauf deuten z. B. die Ergebnisse der MEG-Studie zum binokulären Wettstreit von Srinivasan und Mitarbeitern (1998) hin, die wahrnehmungskorrelierte Amplituden- und Kohärenzveränderungen an bzw. zwischen weit über die Schädeloberfläche verstreuten Sensoren fanden. In dieselbe Richtung weisen die Ergebnisse einer biologienahen Modellstudie von Lumer (1998) zum binokulären Wettstreit. Er hat darin gezeigt, daß in einem extrastriären Modellareal tatsächlich die Feuerraten der Zellen die Stimulation der beiden Augen mit kongruenten bzw. widersprüchlichen Mustern widerspiegelten. In seinem frühen kortikalen Modellareal (stellvertretend für Area 17 oder 18) waren sowohl Synchronisation als auch Feuerraten von der Art der Stimulation abhängig. Für die Feuerraten war diese Abhängigkeit allerdings durch die Rückkopplung aus dem höheren Areal hervorgerufen. Da alle Verbindungen innerhalb der Großhirnrinde reziprok sind, ist die Durchmischung beider Arten der Kodierung auch für andere Areale zu erwarten. Es ist umso bemerkenswerter, daß trotzdem in frühen Arealen die zeitliche und in späteren die Ratenkodierung vorzuherrschen scheint.

Es besteht also noch Forschungsbedarf. Dabei sollte es vor allem darum gehen, den Übergang von der zeitlichen zur Ratenkodierung nachzuzeichnen. Zu diesem Zweck ist in den in Kapitel 6 geschilderten Experimenten zum binokulären Wettstreit auch von Area 21 als einem Beispiel für ein Areal der mittleren Hierarchieebene abgeleitet worden. Wegen zu schwacher Antworten auf die gewählten Stimuli war diesem Vorhaben zwar kein Erfolg beschieden, doch dies spricht nicht gegen die Hypothese, daß in solchen Arealen der Übergang von der einen zur anderen Form der Kodierung stattfinden könnte. Diese sollte mit anderen Paradigmen oder einer anderen Präparation weiter untersucht werden.

8.2 Ausblick

Zum Schluß möchte ich noch einen Blick in die Zukunft wagen. Immer wieder haben technische Neuentwicklungen die Möglichkeiten der Grundlagenforschung erweitert und Experimente ermöglicht, die vorher undenkbar waren. Auch in der experimentellen Neurobiologie ist dies der Fall gewesen; Beispiele sind die Patch-Clamp-Technik für die Strommessung an einzelnen Ionenkanälen, die spannungsempfindlichen Farbstoffe für optische Ableitungen und die Weiterentwicklung der Kernspintomographie für funktionelle Untersuchungen. Die Aufklärung der in dieser Arbeit untersuchten Auswahlmechanismen könnte von drei Neuerungen besonders profitieren. Zwei von ihnen betreffen den Meßprozeß, nämlich die fortschreitenden Möglichkeiten zu intrazellulären Ableitungen *in vivo* und den Trend zu hochgradig parallelen Ableitungen.

Zuerst sei aber noch ein ganz anderer vielversprechender Ansatz erwähnt. Dies ist die gentechnische Manipulation der Versuchstiere, also ein Eingriff in den Auswahlmechanismus selbst. Dabei könnte es sich zum Beispiel um die Ausschaltung einzelner Ionenkanäle, bestimmter Rezeptortypen oder anderer synaptischer Strukturen handeln (z. B. Nase et al. 2001). Die sich daraus ergebenden funktionellen Veränderungen können dann als Hinweise darauf dienen, welche Rolle die veränderten Strukturen in dem Mechanismus spielen. Der Hauptnachteil dieser Methode liegt darin, daß Eingriffe in das Genom nicht so exakt vorgenommen werden können, daß gezielt nur eine bestimmte molekulare Struktur in einem bestimmten Teil des Nervensystems verändert würde. Statt dessen treten unerwünschte Nebeneffekte auf, die indirekt und unkontrolliert den zu erforschenden Mechanismus beeinflussen können.

Doch nun zu den neuen Meßmethoden. Bisher gab es eine ziemlich klare Trennung zwischen intrazellulären Ableitungen von identifizierten Zellen, die meistens im Hirnschnitt durchgeführt wurden, und extrazellulären Ableitungen aus dem lebenden Tier. Diese beiden Methoden ergänzten einander, hatten aber jeweils ihre Grenzen. Intrazelluläre Ableitungen ließen zwar eine ausführliche Charakterisierung der einzelnen Zellen und eine gezielte Untersuchung intrazellulärer Mechanismen zu. Außerdem waren diese Mechanismen mit Pharmaka relativ leicht zu manipulieren. Dafür war aber die funktionelle Bedeutung dieser Mechanismen auf der System- oder gar Wahrnehmungsebene mit diesen Methoden nicht zugänglich. Auf der anderen Seite standen die extrazellulären Ableitungen *in vivo*, die im Rahmen dieser Arbeit angewandt worden sind. Sie ermöglichten eine ausführliche funktionelle Charakteri-

sierung der Ableitstellen, die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Stimulus und neuronaler Aktivität in sensorischen Arealen und zwischen dieser Aktivität und Muskelbewegungen in motorischen Arealen. Gegebenenfalls konnten auch Zusammenhänge zwischen neuronaler Aktivität und Wahrnehmung hergestellt werden, wie in Kapitel 6 und - indirekt - in Kapitel 7 dieser Arbeit. Der Nachteil dieser Methoden lag darin, daß der Rückschluß auf intrazelluläre Mechanismen nur sehr indirekt möglich war, wofür Kapitel 4 ein gutes Beispiel ist. Die Beschränkungen, die mit der Anwendung der beiden Methoden verbunden sind, lassen sich mit intrazellulären Ableitungen *in vivo* überwinden. Sie sind allerdings schwer durchzuführen, weil im lebenden Tier der Herzschlag und die damit verbundene Bewegung des Gehirns einer stabilen Ableitung im Wege stehen. Dieses Problem ist erst durch die Ableitung mit dünnen Mikropipetten gelöst worden, bei der durch einen geeigneten Unterdruck in der („Patch“-) Pipette eine feste Verbindung mit der Zellmembran hergestellt wird. Bei Anwendung dieser Technik vermeidet man zunächst einmal die Isolation des Hirnschnitts, die u.a. zu einer massiven Verschiebung der Membranzeitkonstanten führt. Darüber hinaus lassen sich mit dieser Technik wesentlich direkter als z. B. in Kapitel 4 dieser Arbeit Zusammenhänge zwischen funktionellen Eigenschaften der Zellen (wie rezeptiven Feldern) und intrazellulären Mechanismen herstellen. Die Bedeutung zellulärer Auswahlmechanismen für die Systemebene und möglicherweise für die Wahrnehmung sollte sich mit solchen neuen Techniken besser erschließen lassen.

Während die soeben vorgestellte Technik dazu beiträgt, die Rolle der einzelnen Zelle im Gesamtsystem genauer als bisher zu erforschen, steht nun das Geschehen auf der Systemebene selbst im Mittelpunkt. Während es noch einzelne Labors gibt, die sich bei extrazellulären Ableitungen *in vivo* auf eine einzige Elektrode beschränken, gehen andere inzwischen zu hochgradig parallelen Ableitungen mit sehr dichten Anordnungen von bis zu 100 Elektroden über. Dabei können die Elektrodenspitzen vertikal angeordnet sein, so daß viele Stellen innerhalb einer Kolumne untersucht werden (www.engin.umich.edu/facility/cnct). Dies dient insbesondere der Untersuchung intrakolumnärer Verschaltungen. Alternativ können die Elektroden in einer Ebene angeordnet sein, so daß von vielen verschiedenen Stellen innerhalb einer kortikalen Schicht abgeleitet wird (Nicolelis et al. 1997, Rousche et al. 1999). Zusätzlich zu den neuen Elektroden erfordern die neuen Techniken eine aufwendige Elektronik zur Vorverarbeitung der Signale und entsprechend leistungsfähige Rechner und Programme für die Speicherung und Auswertung. Sie machen nicht nur die Laborarbeit

effektiver, sondern sie führen auch zu einer bisher unbekanntem gleichermaßen hohen zeitlichen *und* räumlichen Auflösung. Zum Beispiel erlauben solche Messungen, die raumzeitliche Entwicklung von neuronalen Parametern wie Feuerrate, Oszillationsstärke und Synchronisation zu kartieren, welche das Verhalten einzelner Zellen und ihre Beziehungen untereinander beschreiben. In diesem Zusammenhang könnte man die Ausbreitung der Spikeaktivität durch eine „Synfire-Chain“ genauer nachzuvollziehen oder auch die Bildung und Auflösung großer neuronaler Ensemble studieren, die durch die gemessenen Parameter definiert werden. Insbesondere nichtlineare Wechselwirkungen werden dabei stärker ins Blickfeld rücken, da die Beschreibung höherer Ordnungen von Wechselwirkungen durch die großen Datensätze erst statistisch sinnvoll wird. Dies könnte zu einer anderen Sichtweise auf die Abläufe im Gehirn führen, bei der die Einzelzelle zugunsten der sogenannten „emergenten“ Netzwerkeigenschaften mehr und mehr in den Hintergrund träte.

Solange eine detaillierte Aufklärung der zellulären Mechanismen, die für die zeitliche Struktur der neuronalen Aktivität und die zeitliche Kodierung verantwortlich sind, nicht möglich ist, wird ein anderer Ansatz mit hoher Priorität weiterverfolgt werden müssen: die Suche nach Zusammenhängen zwischen der Wahrnehmung der Versuchstiere und neuronalen Parametern, die sich aus der Aktivität ableiten lassen. Denn selbst wenn der genaue zelluläre oder gar molekulare Mechanismus unbekannt bleiben sollte, eine Kausalkette also nicht aufgebaut werden könnte, könnten durch geeignete Experimente Korrelationen zwischen neuronalen Parametern und der Wahrnehmung nachgewiesen werden, die die Hypothese der zeitlichen Kodierung zwar nicht beweisen, aber doch immer glaubwürdiger werden lassen könnten. Sollten solche Korrelationen hingegen schwer zu finden sein, wäre dies ein Hinweis darauf, daß die Synchronisationshypothese das Geheimnis der neuronalen Kodierung nicht lösen hülfe.

9. Literatur

- Abeles, M. (1982) Role of the cortical neuron: Integrator or coincidence detector? *Israel. J. Med. Sci.* 18, 83-92.
- Abeles, M., Prut, Y., Bergman, H., & Vaadia, E. (1994) Synchronization in neural transmission and its importance for information processing. *Progr. Brain Res.* 102, 395-404.
- Alonso, J. M., Usrey, W. M., & Reid, R. C. (1996) Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature* 383, 815-819.
- Anderson, S. J., Holliday, I. E., & Harding, G. F. A. (1999) Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vision Res.* 39, 1723-1738.
- Behan, M. (1984) An EM-autographic analysis of the projection from cortical areas 17,18 and 19 to the superior colliculus in the cat. *J. Comp. Neurol.* 225, 591-604.
- Barlow, H. B. (1972) Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* 1, 371-394.
- Berman N., & Murphy, E. H. (1982) The critical period for alteration in cortical binocularity resulting from divergent and convergent strabismus. *Dev. Brain Res.* 2, 181-202.
- Bernander, Ö., Douglas, R. J., Martin, K. A. C., & Koch, C. (1991) Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 11569-11573.
- Bindman, L. J., Meyer, T., & Prince, C. A. (1988) Comparison of the electrical properties of neocortical neurones in slices in vitro and in the anesthetized rat. *Exp. Brain Res.* 69, 489-496.
- Binns, K. E., & Salt, T. E. (1996a) Importance of NMDA receptors for multimodal integration in the deep layers of the cat superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 75, 920-930.
- Binns, K. E., & Salt, T. E. (1996b) Corticofugal influences on visual responses in cat superior colliculus: The role of NMDA receptors. *Vis. Neurosci.* 13, 683-694.
- Blakemore, C., & Zumbroich, T. J. (1986) Stimulus selectivity and functional organization in the lateral suprasylvian visual cortex of the cat. *J. Physiol.* 389, 569-603.
- Borg-Graham, L. J., Monier, C., & Fregnac, Y. (1998) Visual input evokes transient and strong shunting inhibition in visual cortical neurons. *Nature* 393, 369-373.
- Bortz, J. (1989) Statistik für Sozialwissenschaftler. Springer-Verlag, Berlin.
- Brecht, M., Singer, W., & Engel, A. K. (1998) Correlation analysis of corticotectal interactions in the cat visual system. *J. Neurophysiol.* 79, 2394-2407.

- Burke, W., Dreher, B. & Wang, C. (1998) Selective block of conduction in Y optic nerve fibres: Significance for the concept of parallel processing. *Eur. J. Neurosci.* 10, 8-19.
- Cash, S., & Yuste, R. (1998) Input summation by cultured pyramidal neurons is linear and position-independent. *J. Neurosci.* 18, 10-15.
- Cash, S., & Yuste, R. (1999) Linear summation of excitatory inputs by CA1 pyramidal neurons. *Neuron* 22, 383-394.
- Castelo-Branco, M., Goebel, R., Neuenschwander, S., & Singer, W. (2000) Neural synchrony correlates with surface segregation rules. *Nature* 405, 685-689.
- Chapman, B., Zahs, K.R., & Stryker, M. P. (1991) Relation of cortical cell orientation selectivity to alignment of receptive fields of the geniculocortical afferents that arborize within a single column in ferret visual cortex. *J. Neurosci.* 11, 1347-1358.
- Chalupa, L. M. (1984) Visual physiology of the mammalian superior colliculus. In: Comparative neurology of the optic tectum. Hrsg.: Vanegas, H., New York, Plenum Press, S. 775-818.
- Chino, Y. M., Ridder, W. H., Czora, E. P. (1988) Effects of convergent strabismus on spatio-temporal response properties of neurons in cat area 18. *Exp. Brain Res.* 72, 264-278.
- Cobb, W. A., Morton, H.B., & Ettliger, G. (1967) Cerebral potentials evoked by pattern reversal and their suppression in visual rivalry. *Nature* 216, 1123-1125.
- Crick, F., & Koch, C. (1990) Towards a neurobiology of consciousness. *Sem. Neurosci.* 2, 263-275.
- Cynader, M., Gardner, J. C., & Mustari, M. (1984) Effects of neonatally induced strabismus on binocular responses in cat area 18. *Exp. Brain Res.* 53, 384-399.
- Distler, C. H., & Hoffmann, K.-P. (1992) Early development of the subcortical and cortical pathway involved in optokinetic nystagmus: The cat as a model for man? *Behav. Brain Res.* 49, 69-75.
- Diesmann, M., Gewaltig, M.-O., & Aertsen, A. (1999) Stable propagation of synchronous spiking in cortical networks. *Nature* 402, 529-533.
- Dreher, B., Michalski, A., Ho, R. T., Lee, C.W.F., & Burke, W. (1993) Processing of form and motion in area 21a of cat visual cortex. *Vis. Neurosci.* 10, 93-115.
- Dreher, B., Wang, C., Turlejski, K. J., Djavadian, R. L., & Burke, W. (1996) Areas PMLS and 21a of cat visual cortex: Two functionally distinct areas. *Cerebr. Cortex* 6, 585-599.
- Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M. & Reitboeck, H. (1988) Coherent oscillations: A mechanism for feature linking in the visual cortex? *Biol. Cybern.* 60, 121-130.

- Engel, A. K., & Singer, W. (2000) Binding and the neural correlates of consciousness. (eingereicht bei *Trends Cogn. Sci.*)
- Engel, A. K., Kreiter, A. K., König, P., & Singer, W. (1991) Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 6048-6052.
- Enoksson, P. (1968) Studies in optokinetic binocular rivalry with a new device. *Acta Ophthalmologica* 46, 71-74.
- Enoksson, P. (1974) Optokinetic nystagmus. *Ophthalmologica* 169, 176-183.
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 1, 1-47.
- Ferster, D. (1994) Linearity of synaptic interactions in the assembly of receptive fields in cat visual cortex. *Curr. Opinion in Neurobiol.* 4, 563-568.
- Ferster, D., & Jagadeesh, B. (1992) EPSP-IPSP interactions in cat visual cortex studied with in vivo whole-cell patch recording. *J. Neurosci.* 4, 1262-74.
- Fox, R., Todd, S., & Bettinger, L. A. (1975) Optokinetic nystagmus as an objective indicator of binocular rivalry. *Vision Res.* 15, 849-853.
- Freedman, D. J., Riesenhuber, M., Poggio, T., & Miller, E. K. (2001) Categorical representation of visual stimuli in the primate prefrontal cortex. *Science* 291, 312-316.
- Freeman, B., & Singer, W. (1983) Direct and indirect visual inputs to superficial layers of cat superior colliculus: A current source density analysis of evoked potentials. *J. Neurophysiol.* 49, 1075-1091.
- Fries, P., Roelfsema, P. R., Engel, A. K., König, P., & Singer, W. (1997) Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 12699-12704.
- Fries, P., Schröder, J.-H., Singer, W. & Engel, A. K. (2001) Conditions of perceptual selection and suppression during interocular rivalry in strabismic and normal cats. *Vision Res.* 41,771-783.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001) Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291, 1560-1563.
- Frost, B. J., & Nakayama, K. (1983) Single visual neurons code opposing motion independent of direction. *Science* 220, 744-745.
- Glimcher, P. W., & Sparks, D. L. (1992) Movement selection in advance of action in the superior colliculus. *Nature* 355, 542-545.
- Godaux, E., Gobert, C., & Halleux, J. (1983) Vestibuloocular reflex, optokinetic response and their interactions in the alert cat. *Exp. Neurol.* 80, 42-54.

- Gray, C. M. & Singer, W. (1989) Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 1698-1702.
- Gray, C. M., König, P., Engel, A. K. & Singer, W. (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338, 334-337.
- von Grünau, M. W. (1979) The role of maturation and visual experience in the development of eye alignment in cats. *Exp. Brain Res.* 37, 41-47.
- von Grünau, M. W., & Singer, W. (1980) Functional amblyopia in kittens with unilateral exotropia: II. Correspondence between behavioural and electro-physiological assessment. *Exp. Brain Res.* 40, 305-310.
- von Grünau, M. W. (1982) Comparison of the effects of induced strabismus on binocularity in area 17 and the LS area of the cat. *Brain Res.* 246, 325-329.
- von Grünau, M. W., & Rauschecker, J. P. (1983) Natural strabismus in non-Siamese cats: Lack of binocularity in the Striate Cortex. *Exp. Brain Res.* 52, 307-310.
- Harting, J. K, Feig, S. & van Lieshout, D. P. (1997) Cortical somatosensory and trigeminal inputs to the cat superior colliculus: Light and electron microscopic analyses. *J. Comp. Neurol.* 388, 313-326.
- Harting, J. K., Updyke, B. V. & van Lieshout, D. P. (1992) Corticotectal projections in the cat: Anterograde transport studies of twenty-five cortical areas. *J. Comp. Neurol.* 324, 379-414.
- Hebb, D. O. (1949) *The organization of behavior* (Wiley, New York, 1949).
- Hendrickson, A. E., Hunt, S. P., & Wu, J.-Y. (1981) Immunocytochemical localization of glutamic acid decarboxylase in monkey striate cortex. *Nature* 292, 605-607.
- Herculano-Houzel, S., Munk, M. H. J., Neuenschwander, S., & Singer, W. (1999) Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *J. Neurosci.* 19, 3992-4010.
- Hess, R., & Murata, K. (1974) Effects of glutamate and GABA on specific response properties of neurons in the visual cortex. *Exp. Brain Res.* 21, 285-297.
- Hess, R. F., Campbell, F. W., & Greenhalgh, T. (1978a) On the nature of neural abnormality in human amblyopia: Neural aberrations and neural sensitivity losses. *Pflügers Archiv* 377, 201-207.
- Hess, R. F., Howell, E. R. & Kitchin, J. (1978b) On the relationship between pattern and movement perception in strabismic amblyopia. *Vision Res.* 18, 375-377.
- Hess, R. F., & Pointer, J. S. (1985) Differences in the neural basis of human amblyopia: The distribution of the anomaly across the Visual Field. *Vision Res.* 25, 1577-1594.
- Hess, R. F. & Holliday, I. E. (1992) The spatial localization deficit in amblyopia. *Vision Res.* 32, 1319-1339.
- Hess, R. F., Demanins, R., & Bex, P. J. (1997) A reduced motion aftereffect in strabismic amblyopia. *Vision Res.* 37, 1303-1311.

- Hoffmann, K. P., & Straschill, M. (1971) Influences of corticotectal and intertectal connections on visual responses in the cat's superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 12, 120-131.
- Hoffmann, K. P. (1973) Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat: A correlation with receptive-field properties. *J. Neurophysiol.* 36, 409-424.
- Hubel, D. H. (1995) Eye, brain, and vision. Scientific American Books, New York, USA.
- Hubel, D. H. & Wiesel, T. N. (1965) Binocular interactions in striate cortex of kittens reared with artificial squint. *J. Neurophysiol.* 28, 1041-1059.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1977) Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 198, 1-59.
- Ikeda, H., & Tremain, K. E. (1977) Different causes for amblyopia and loss of binocularity in squinting kittens. *J. Physiol.* 269, 26P-27P.
- Ikeda, H., & Tremain, K. E. (1979) Amblyopia occurs in retinal ganglion cells in cats reared with convergent squint without alternating fixation. *Exp. Brain Res.* 35, 559-582.
- Imamura, K., Richter, H., Fischer, H., Lennerstrand, G., Franzèn, O., Rydberg, A., Andersson J., Schneider, H., Onoe, H., Watanabe, Y., & Långström, B. (1997) Reduced activity in extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neurosci. Lett.* 225, 173-176.
- Ito, M., Tamura, H., Fujita, I., & Tanaka, K. (1995) Size and position invariance of neuronal responses in monkey inferotemporal cortex. *J. Neurophysiol.* 73, 218-226.
- Iversen, L. L., Mitchell, J. F., & Srinivasan, V. (1971) The release of γ -aminobutyric acid during inhibition in the cat visual cortex. *J. Physiol.* 212, 519-534.
- Kadunce, D. C., Vaughan, J. W., Wallace, M. T., Benedek, G., & Stein, B. E. (1997) Mechanisms of within- and cross-modality suppression in the superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 78, 2834-2847.
- Kanaseki, T., and Sprague, J. M. (1974) Pretectal nuclei and tectal laminae in the cat. *J. Comp. Neurol.* 158, 319-338.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Jessell, T. M. (1995) Neurowissenschaften. Eine Einführung. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- Katz, B., & Sireteanu, R. (1992) Development of visual acuity in kittens: A comparison between jumping stand and Teller Acuity Card test. *Clin. Vision Sci.* 7, 219-224.
- Kiorpes, L., Kiper, D. C., O'Keefe, L. P., Cavanaugh, J.R., & Movshon, J. A. (1998) Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J. Neurosci.* 18, 6411-6424.
- Kisley, M. A., & Gerstein, G. L. (1999) The continuum of operating modes for a passive model neuron. *Neur. Comput.* 11, 1139-1154.
- Koch, C., Rapp, M., & Segev, I. (1996) A brief history of time (constants). *Cerebral Cortex* 6, 93-101.

- Kommerell, G., Ulrich, D., Gilles, U., & Bach, M. (1995) Asymmetry of motion VEP in infantile strabismus and in central vestibular nystagmus. *Documenta Ophthalmologica* 89, 373-381.
- König, P., Engel, A. K., Löwel, S., & Singer, W. (1993) Squint affects synchronization of oscillatory responses in cat visual cortex. *Eur. J. Neurosci.* 5, 501-508.
- König, P. (1994) A method for the quantification of synchrony and oscillatory properties of neuronal activity. *J. Neurosci. Meth.* 54, 31-37.
- König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1996) Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends Neurosci.* 19, 130-137.
- Kossut, M., & Singer, W. (1991) The effect of short periods of monocular deprivation on excitatory transmission in the striate cortex of kittens: A current source density analysis. *Exp. Brain Res.* 85, 519-527.
- Krnjevic, K., & Schwartz, S. (1967) The action of γ -aminobutyric acid on cortical neurons. *Exp. Brain Res.* 3, 320-336.
- Kubova, Z., Kuba, M., Juran, J., & Blakemore, C. (1996) Is the motion system relatively spared in amblyopia? Evidence from cortical evoked responses. *Vision Res.* 36, 181-190.
- Lagrèze, W.D., & Sireteanu, R. (1991) Two-dimensional spatial distortions in human strabismic amblyopia. *Vision Res.* 31, 1271-1288.
- Langmoen, I. A., & Andersen, P. (1983) Summation of excitatory postsynaptic potentials in hippocampal pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 50, 1320-1329.
- Larkum, M. E., Zhu, J. J., & Sakmann, B. (1999) A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature* 398, 338-341.
- Lansing, R. W. (1964) Electroencephalographic correlates of binocular rivalry in man. *Science* 146, 1325-1327.
- Lehmann, D., & Fender, D. H. (1967) Monocularly evoked electroencephalogram potentials: Influence of target structure presented to the other eye. *Nature* 215, 204-205.
- Leopold, D. A., & Logothetis, N. K. (1996) Activity changes in early visual cortex reflect monkey's percept during binocular rivalry. *Nature* 379, 549-553.
- Levi, D. M., & Klein, S. (1982) Hyperacuity and amblyopia. *Nature* 298, 268-270.
- Levi, D. M., & Klein, S. (1985) Vernier acuity, crowding and amblyopia. *Vision Res.* 25, 979-991.
- Logothetis, N. K., & Schall, J. D. (1990) Binocular motion rivalry in macaque monkeys: eye dominance and tracking eye movements. *Vision Res.* 30, 1409-1419.
- Lomber, S. G., Cornwell, P., Sun, J. S., Mac Neil, M. A., & Payne, B. R. (1994) Reversible inactivation of visual processing operations in middle suprasylvian cortex of the behaving cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 2999-3003.
- Löwel, S., & Singer, W. (1992) Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science* 255, 209-212.

- Lueschow, A., Miller, E. K., & Desimone, R. (1994) Inferior temporal mechanisms for invariant object recognition. *Cerebral Cortex* 4, 523-531.
- Luck, S. J., Chelazzi, L., Hillyard, S. A., & Desimone, R. (1997) Neural mechanisms of spatial selective attention in areas V1, V2, and V4 of macaque visual cortex. *J. Neurophysiol.* 77, 24-42.
- Lumer, E. D., Edelman, G. M., & Tononi, G. (1997a) Neural dynamics in a model of the thalamocortical system. I. Layers, loops, and the emergence of fast synchronous rhythms. *Cerebral Cortex* 7, 207-227.
- Lumer, E. D., Edelman, G. M., & Tononi, G. (1997b) Neural dynamics in a model of the thalamocortical system. II. The role of neural synchrony tested through perturbations of spike timing. *Cerebral Cortex* 7, 228-236.
- Lumer, E. D. (1998) A neural model of binocular integration and rivalry based on the coordination of action-potential timing in primary visual cortex. *Cerebral Cortex* 8, 553-561.
- MacKay, D. M. (1968) Evoked potentials reflecting interocular and monocular suppression. *Nature* 217, 81-83.
- McIlwain, J. T., & Fields, H. L. (1971) Interactions of cortical and retinal projections on single neurons of the cat's superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 34, 763-772.
- McIlwain, J. T. (1973) Retinotopic fidelity of striate cortex – superior colliculus interactions in the cat. *J. Neurophysiol.* 36, 702-710.
- McIlwain, J. T. (1977) Topographic organization and convergence in corticotectal projections from areas 17, 18, 19 in the cat. *J. Neurophysiol.* 40, 189-198.
- Mel, B. W. (1993) Synaptic integration in an excitable dendritic tree. *J. Neurophysiol.* 70, 1086-1101.
- Miller, E. K., Li, L., & Desimone, R. (1993) Activity of neurons in anterior inferotemporal cortex during a short-term memory task. *J. Neurosci.* 13, 1460-1478.
- Miller, K. D., Keller, J. B., & Stryker, M. P. (1989) Ocular dominance column development: Analysis and simulation. *Science* 245, 605-615.
- Milner, P. M. (1974) A model for visual shape recognition. *Psychological Review* 81, 521-535.
- Mitchell, D. E., Griffin, F., Wilkinson, F., Anderson, P., & Smith, M. L. (1976) Visual resolution in young kittens. *Vision Res.* 16, 363-366.
- Mitchell, D. E., Ruck, M., Kaye, M. G., & Kirby, S. (1984) Immediate and long-term effects on visual acuity of surgically induced strabismus in kittens. *Exp. Brain Res.* 55, 420-430.
- Mitzdorf, U., & Singer, W. (1978) Prominent excitatory pathways in the cat visual cortex (A17 and A18): A current source density analysis of electrically evoked potentials. *Exp. Brain Res.* 33, 371-394.
- Mize, R. R. (1992) The organization of GABAergic neurons in the mammalian superior colliculus. *Progress in Brain Res.* 90, 219-248.

- Moran, J., & Desimone, R. (1985) Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229, 782-784.
- Muckli, L., Tonhausen, N., Goebel, R., Lanfermann, H., Zanella, F. E., Singer, W., & Sireteanu, R. (1998) Reduced fMRI response to monocular amblyopic eye stimulation in extrastriate visual areas. *NeuroImage* 7, 4, Seite 19 (Abstract).
- Murasugi, C. M., Salzman, C. D., & Newsome, W. T. (1993) Microstimulation in visual area MT: Effects of varying pulse amplitude and frequency. *J. Neurosci.* 13, 1719-1729.
- Nase, G., Hormuzdi, S. G., Monyer, H., Singer, W., & Engel, A. K. (2001) Stimulus-induced correlation patterns in visual cortex of connexin-36-deficient mice. *Society for Neuroscience Abstracts*.
- Newberry, N. R., & Nicoll, R. A. (1985) Comparison of the action of baclofen with γ -aminobutyric acid on rat hippocampal pyramidal cells *in vitro*. *J. Physiol.* 360, 161-185.
- Nicolelis, M. A. L., Ghazanfar, A. A., Faggin, B. M., Votaw, S., Oliveira, L. M. (1997) Reconstructing the engram: simultaneous, multiple-site many single neuron recordings. *Neuron* 18, 529-537.
- von Noorden, G. K. (1990) Binocular vision and ocular motility. C. V. Mosby, St. Louis.
- Norcia, A. M., Garcia, H., Humphrey, R., Holmes, A., Hamer, R. D., & Orel-Bixler, D. (1991) Anomalous motion VEPs in infants and in infantile esotropia. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32, 436-439.
- Orban, G. A. (1984) Neural operations in the visual cortex. Springer; Berlin, Heidelberg.
- Osagawara, K., McHaffie, J. G., & Stein, B. E. (1984) Two visual corticotectal systems in the cat. *J. Neurophysiol.* 52, 1226-1245.
- Palmer, L. A., Rosenquist, A. C., & Tusa, R. J. (1978) Retinotopic organization of lateral suprasylvian visual areas in the cat. *J. Comp. Neur.* 177, 237-256.
- Payne, B. R. (1993) Evidence for visual cortical area homologs in cat and monkey. *Cerebr. Cortex* 3, 1-25.
- Press, W. H., Teukolsky, S. A., Vetterling, W. T., & Flannery, B. P. (1992) Numerical recipes in C. The art of scientific computing. Cambridge University Press, Cambridge (GB), 2. Auflage.
- Raczkowski, D., & Rosenquist, A. C. (1983) Connections of the multiple visual cortical areas with the lateral posterior-pulvinar complex and adjacent thalamic nuclei in the cat. *J. Neurosci.* 3, 1912-1942.
- Ranck, J. B., Jr. (1975) Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Research* 98, 417-440.
- Rauschecker, J. P., & Singer, W. (1979) Changes in the circuitry of the kitten visual cortex are gated by postsynaptic activity. *Nature* 280, 58-60.

- Rauschecker, J.P., von Grünau, M.W, Poulin C. (1987) Centrifugal organization of direction preferences in the cat's lateral suprasylvian visual cortex and its relation to flow field processing. *J. Neurosci.* 7, 943-58.
- Rentschler, I., Hilz, R. & Brettel, H. (1981) Amblyopic abnormality involves neural mechanisms concerned with movement processing. *Inv. Ophthalm. Visual Sci.* 20, 695-700.
- Rhoades, R. W. (1980) Response suppression induced by afferent application to simultaneously recorded field potentials of the rabbit's visual cortex. *Pflügers Archiv* 389, 159-170.
- Rhoades, R. W. (1980) Response suppression induced by afferent stimulation in the superficial and deep layers of the hamster's superior colliculus. *Exp. Brain Res.* 40, 185-195.
- Reiter, H. O., & Stryker, M. P. (1988) Neural plasticity without postsynaptic action potentials: Less-active inputs become dominant when kitten visual cortical cells are pharmacologically inhibited. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85, 3623-3627.
- Rieke, F., Warland, D., de Ruyter van Steveninck, R., & Bialek, W. (1997) Spikes. Exploring the neural code. MIT Press, Cambridge, MA, USA.
- Roelfsema, P.R., König, P., Engel, A.K., Sireteanu, R., & Singer, W. (1994) Reduced synchronization in the visual cortex of cats with strabismic amblyopia. *Eur. J. Neurosci.* 6, 1645-1655.
- Roelfsema, P. R., Engel, A. K., König, P., & Singer, W. (1996) The role of neuronal synchronization in response selection: A biologically plausible theory of structured representations in the visual cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 8, 603-625.
- Roelfsema, P. R., Engel, A. K., König, P., Singer, W. (1997) Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 385, 157-161.
- Rosenquist, A. C. (1985) Connections of visual areas in the cat. In: Peters, A. & Jones, E. G. (Hrsg.), *Cerebral cortex*, Bd. 3: Visual cortex, 81-117. Plenum Press, New York.
- Rousche, P. J., Petersen, R. S., Battiston, S., Giannotta, S., & Diamond, M. E. (1999) Examination of the spatial and temporal distribution of sensory cortical activity using a 100-electrode array. *J. Neurosci. Meth.* 90, 57-66.
- Schmidt, R. F. (1993) *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer, Berlin und Heidelberg.
- Schor, C. M., & Levi, D. M. (1980a) Disturbances of small-field horizontal and vertical optokinetic nystagmus in amblyopia. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 19, 668-683.
- Schor, C. M., & Levi, D. M. (1980b) Direction selectivity for perceived motion in strabismic and anisometric amblyopia. *Inv. Ophthalmol. Vis. Sci.* 19, 1094-1104.
- Schröder, J.-H., Brecht, M., Singer, W. & Engel, A. K. (1997) Coincidence detection in the cat superior colliculus. *Society for Neuroscience Abstracts* 1997, Nr. 510.4.

- Schröder, J.-H., Fries, P., Roelfsema, P. R., Singer, W., & Engel, A. K. (1998) Correlates of strabismic amblyopia in cat extrastriate visual areas. *Eur. J. Neurosci.* 10, suppl. 10, Nr. 93.30.
- Schröder, J.-H., Fries, P., Singer, W., Engel, A. K. (2000a) The Neural Representation of Stimulus Novelty in Binocular Rivalry. *Eur. J. Neurosci.* 12 (Suppl. 11), 194.
- Schröder, J.-H., Fries, P., Singer, W., Engel, A. K. (2000b) Neural Correlates of Perception in Binocular Rivalry: The Effect of Stimulus Novelty. *Society for Neuroscience Abstracts 2000*, Nr. 736.21.
- Schröder, J.-H., Fries, P., Singer, W., & Engel, A. K. (2001c) Ocular dominance of cells in cat extrastriate visual cortex: A correlate of strabismic amblyopia. (eingereicht bei *Vision Research*)
- Segal, R. L., & Beckstead, R. M. (1984) The lateral suprasylvian corticotectal projection in cats. *J. Comp. Neurol.* 225, 259-279.
- Sengpiel, F., & Blakemore, C. (1994) Interocular control of neuronal responsiveness in cat visual cortex. *Nature* 368, 847-850.
- Sengpiel, F., Blakemore, C., Kind, P., & Harrad, R. (1994). Interocular suppression in the visual cortex of strabismic cats. *J. Neurosci.* 14, 6855-6871.
- Sengpiel, F., Blakemore, C., & Harrad, R. (1995) Interocular suppression in the primary visual cortex: A possible neural basis of binocular rivalry. *Vision Res.* 35, 179-195.
- Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (1994) Noise, neural codes and cortical organization. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 569-579.
- Sheinberg, D. L., & Logothetis, N. K. (1997) The role of temporal cortical areas in perceptual organization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 3408-3413.
- Sherman, S. M. (1972) Development of interocular alignment in cats. *Brain Res.* 37, 187-203.
- Singer, W., & Gray, C. M. (1995) Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Ann. Rev. Neurosci.* 18, 555-586.
- Singer, W., von Grünau, M.W., & Rauschecker, J. (1980) Functional amblyopia in kittens with unilateral exotropia. I. Electrophysiological assessment. *Exp. Brain Res.* 40, 294-304.
- Sireteanu, R. (1991) Restricted visual fields in both eyes of kittens raised with a unilateral, surgically induced strabismus: Relationship to extrastriate cortical binocularity. *Clin. Vision Sci.* 6, 277-287.
- Sireteanu, R., & Best, J. (1992) Squint-induced modification of visual receptive fields in the lateral suprasylvian cortex of the cat: Binocular interaction, vertical effect and anomalous correspondence. *Eur. J. Neurosci.* 4, 235-242.

- Sireteanu, R., Lagrèze, W. D., & Constantinescu, D. H. (1993) Distortions in two-dimensional visual space perception in strabismic observers. *Vision Res.* 33, 677-690.
- Spitzer, H., Desimone, R., & Moran, J. (1988) Increased attention enhances both behavioral and neuronal performance. *Science* 240, 338-340.
- Srinivasan, R., Russell, D. P., Edelman, G. M., & Tononi, G. (1999) Increased synchronization of neuromagnetic responses during conscious perception. *J. Neurosci.* 19, 5435-5448.
- Stein, B. E., & Meredith, A. M. (1993) *The merging of the senses*. London, MIT Press.
- Steinmetz, P. N., Roy, A., Fitzgerald, P. J., Hsiao, S. S., Johnson, K. O., & Niebur, E. (2000) Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 404, 187-190.
- Stemmler, M., Usher, M., & Niebur, E. (1995) Lateral interactions in primary visual cortex: A model bridging physiology and psychophysics. *Science* 269, 1877-1880.
- Sterling, P. (1971) Receptive fields and synaptic organization of the superficial gray layer of the cat superior colliculus. *Vision Res.* 3, 309-328.
- Sterling, P. (1983) Microcircuitry of the cat retina. *Ann. Rev. Neurosci.* 6, 149-185.
- Stevens, C. F., & Zador, A. M. (1998) Input synchrony and the irregular firing of cortical neurons. *Nat. Neurosci.* 1, 210-217.
- Stone, J., & Freeman, J. A. (1971) Synaptic organization of the pigeon's tectum: A Golgi and current source density analysis. *Brain Res.* 27, 203-221.
- Stoney, S. D., Thompson, W. D., & Asanuma, H. (1968) Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: Effective extent of stimulating current. *J. Neurophysiol.* 31, 659-669.
- Tononi, G., Srinivasan, R., Russell, D. P., & Edelman, G. M. (1998) Investigating neural correlates of conscious perception by frequency-tagged neuromagnetic responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 3198-3203.
- Treue, S., & Maunsell, J. H. (1996) Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* 382, 539-541.
- Tusa, R. J., Rosenquist, A. C., & Palmer, L. A. (1979) Retinotopic organization of areas 18 and 19 in the cat. *J. Comp. Neur.* 185, 657-678.
- Tusa, R. J., & Palmer, L. A. (1980) Retinotopic organization of areas 20 and 21 in the cat. *J. Comp. Neur.* 193, 147-164.
- Tychsen, L. & Lisberger, S. G. (1986) Maldevelopment of visual motion processing in humans who had strabismus with onset in infancy. *J. Neurosci.* 6, 2495-2508.
- Usrey, W. M., Alonso, J.-M. & Reid, R. C. (2000) Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *J. Neurosci.* 20, 5461-5467.
- Wallace, M. T., & Stein, B. E. (1994) Cross-modal synthesis in the midbrain depends on input from cortex. *J. Neurophysiol.* 71, 429-432.

- Wässle, H., & Illing, R. B. (1980) The retinal projection to the superior colliculus in the cat: A quantitative study with HRP. *J. Comp. Neurol.* 190, 333-356.
- Wolfe, J. M. (1984) Reversing ocular dominance and suppression in a single flash. *Vision Res.* 24, 471-478.
- Wolfe, J. M. (1986) Stereopsis and binocular rivalry. *Psychological Review* 93, 269-282.
- Yinon, U., Auerbach, E., Blank, M., & Friesenhausen, J. (1975) The ocular dominance of cortical neurons in cats developed with divergent and convergent strabismus. *Vision Res.* 15, 1251-1256.
- Yuste, R., & Tank, D.W. (1996) Dendritic integration in mammalian neurons, a century after Cajal. *Neuron* 16, 701-716.

Abkürzungen

CGL	Corpus geniculatum laterale
CS	Colliculus superior
EEG	Elektroenzephalographie /-gramm
EKG	Elektrokardiographie / -gramm
EOG	Elektrookulographie /-gramm
FI	Fazilitierungsindex
GABA	γ -Aminobuttersäure
LFP	lokales Feldpotential
MEG	Magnetenzephalographie /-gramm
MS	elektrische Mikrostimulation
MT	mediotemporales Areal (Affe)
MUA	Aktivität einer kleinen Zellgruppe (multi-unit activity)
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
OD	okuläre Dominanz
OKN	optokinetischer Nystagmus
PLLS	posterolaterales lateral-suprasylvisches Areal (Katze)
PMLS	posteromediales lateral-suprasylvisches Areal (Katze)
PSTH	Zeitverlauf der mittlere stimulusgekoppelte Antwort (post-stimulus time histogram)
RF	rezeptives Feld
RMA	relative Modulationsamplitude
SFK	Spike-Feld-Kohärenz (Kohärenz von Aktionspotentialen und LFP)
SUA	Einzelzellaktivität (single-unit activity)
TTL	Transistor-Transistor-Logik
V1, V2, V4	primäres, sekundäres, quartäres visuelles Kortexareal (Affe)
VP	ventroposteriores Areal (Affe)
VS	visuelle Stimulation

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Wolf Singer, Andreas Engel, Michael Brecht und Pascal Fries für die ausgezeichnete Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit und die zahlreichen fruchtbaren und motivierenden Diskussionen. Weiterhin danke ich Prof. Klaus Pawelzik für sein Interesse an der Thematik und seine Bereitschaft, diese Arbeit zu begutachten.

Pascal Fries und Michael Brecht fühle ich mich durch die freundschaftliche (und erfolgreiche) tägliche Zusammenarbeit in den gemeinsamen Projekten besonders verbunden. Tilmann Kluge hat sich nicht nur, aber besonders durch eine sorgfältige Durchsicht um diese Arbeit verdient gemacht. In mehr oder weniger wissenschaftlichen Gesprächen haben auch Kerstin Schmidt, Miguel Castelo Branco und meine Arbeitsgruppenkollegen Ulrich Fickel und Jun-Suk Kang zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Für die zuverlässige technische Assistenz bei den Experimenten danke ich Carmen Selignow, Hanka Klon-Lipok, Sandra Schwegmann und Maren Kurschat. Sie haben auch die exzellenten Elektroden hergestellt, ohne die diese Daten nicht hätten erhoben werden können. Petra Janson hat in mühevoller Kleinarbeit die histologischen Schnitte hergestellt und angefärbt. Bei der Gestaltung der Abbildungen halfen mir mit viel Geduld Renate Ruhl und Selina Völsing.

Frau Kiefert, Frau Zydorek und das ganze Team vom Tierhaus haben sich sorgfältig und liebevoll um die Versuchstiere gekümmert. Die EDV-Gruppe, die elektronische und die mechanische Werkstatt haben mir immer wieder bei technischen Problemen aus der Patsche geholfen. Besonders hervorheben möchte ich hier Michael Stephan mit seinem geballten IT-Sachverstand und seiner unendlichen Hilfsbereitschaft.

Viel von meinem wissenschaftlichen Rüstzeug verdanke ich der Marburger Arbeitsgruppe Neurophysik, insbesondere Prof. Reinhard Eckhorn, Prof. Roman Bauer, Axel Frien und Thomas Wölbern. Sie haben entscheidend dazu beigetragen, daß ich den Weg in die Hirnforschung gefunden habe.

Meine Eltern, die mich während meiner Ausbildungszeit in jeder Hinsicht vorbehaltlos unterstützt haben, haben sicher den größten Anteil an der erfolgreichen Bewältigung dieser langen Wegstrecke.

