

**Effekte von sensorischer Stimulation auf Hirnrhythmen:
Modellbasierte Simulationen und
magnetoenzephalographische (MEG) Studien**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Milan Majtanik

aus Žilina

Mai 2007

Aus dem Psychologischen Institut
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Dr. P. A. Tass
Koreferent: Prof. Dr. A. Buchner
Koreferent: Prof. Dr. M. Niedeggen

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.2007

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abstract	7
Danksagung	8
Kapitel 1. Einleitung	9
1.1. Neuronale Rhythmen	9
Kapitel 2. Mathematisches Modell eines Hirnrhythmus: Ergebnisse einer Simulationsstudie	23
2.1. Einleitung	23
2.2. Das Modell	26
2.3. Dynamik des einzelnen Neurons	30
2.4. Dynamik des Netzwerkes unter kontinuierlicher Stimulation	33
2.5. Dynamik des Netzwerkes unter Stimulation mit endlicher Länge	36
2.6. Wie findet man optimale Stimulationsparameter? Die Kalibrierungstechnik.	40
2.7. Phasenunabhängige Desynchronisation	45
2.8. Diskussion	51
Kapitel 3. Experimente	53
3.1. Motivation	53
3.2. Allgemeiner Methodenteil	53
3.3. Experiment I: Entrainment der Hirnrhythmen	59
3.4. Untersuchung II: Einzelfallstudie zur Dämpfung von Hirnrhythmen mit verzögertem Feedback	88
3.5. Untersuchung III : Desynchronisation der Hirnrhythmen mit Soft-Phase-Resetting (SPR)	118
Kapitel 4. Komplexe Effekte der Stimulation auf die Konnektivität des Netzwerkes	128
4.1. Einleitung	128
4.2. Das Modell	128
4.3. Spontane Dynamik	131
4.4. Kindling durch Stimulation mit niederfrequenter Pulsfolge (NF)	134
4.5. Einfrieren der Kopplungsmuster mittels Stimulation mit hochfrequenten Pulszügen (HF)	134
4.6. Anti-Kindling durch desynchronisierende Stimulation (KR)	136
4.7. Diskussion	137
Kapitel 5. Schlussfolgerung und Ausblick	139
Anhang A	142
Definitionen und Lemmas aus der Theorie der dynamischen Systeme.	142

Anhang B	144
Literaturverzeichnis	145
Publikationen	160

Für meine Frau Helga und meine Eltern Emilia und Pavol.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die Modulation von Hirnrhythmen, eine Anregung und eine Dämpfung, theoretisch mit den Methoden der mathematischen Modellierung und der Computersimulationen, sowie experimentell mit der Methode der Magnetoenzephalographie (MEG) untersucht. Eine besondere Form der Hirnrhythmendämpfung, bei der die makroskopischen Oszillationen verschwinden aber das Feuern der einzelnen Neurone nicht unterdrückt wird, ist eine Desynchronisation. Eine Desynchronisation ist also eine selektive Zerstörung der Synchronizität einer neuronalen Population. Mit dem Phase-Resetting Ansatz hat Tass die Desynchronisation in Populationen von Phasenoszillatoren untersucht und als milde Methode zur Behandlung von schweren Krankheitsymptomen bei der Parkinsonschen Krankheit und beim Essentiellen Tremor vorgeschlagen (Tass, 1999). Dieser Ansatz wird hier auf die Hirnrhythmen angewandt.

Im ersten Teil dieser Arbeit wird ein mathematisches Modell eines rhythmisch aktiven Neurons mit dendritischer Dynamik entwickelt. Ein Netzwerk von solchen gekoppelten Neuronen dient als Modell eines Hirnrhythmus. Neben Bistabilität vom oszillatorischen und ruhenden Zustand in einem solchen Netzwerk wurde eine signifikant verlängerte stimulusinduzierte transiente Dynamik des Netzwerks beobachtet. Daher tritt die maximale Desynchronisation nicht während, sondern erst später, nach dem Ausschalten der Stimulation auf. Um diese Effekte bei der Desynchronisation eines Hirnrhythmus zu berücksichtigen, wurde eine neue Kalibrierungstechnik mittels verzögerten Phase-Resetting-Kurven entwickelt. Mit Hilfe dieser Kalibrierungstechnik können verschiedene Desynchronisationstechniken an Hirnrhythmen angewandt werden.

In drei magnetoenzephalographischen Untersuchungen wurde die Modulierbarkeit der Hirnrhythmen mit visueller Stimulation untersucht. Im ersten Experiment (Anzahl der Probanden $N=10$) wurden mit einer neuen Methode, den zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven, das Entrainment (eine Phasenkopplung zwischen den Hirnrhythmen und der Stimulation) und die Anregung der Hirnrhythmen mit einer periodischen Luminanzstimulation in präzise definierten Hirnarealen charakterisiert. Die Luminanzstimulation induzierte in visuellen Arealen ein starkes und in sensomotorischen Arealen ein schwaches Entrainment, das in den visuellen Arealen von einer Anregung der oszillatorischen Aktivität begleitet wurde. Die Anregung und das Entrainment waren maximal für die 8 Hz-Stimulation. In der Untersuchung II ($N=4$) wurde der Alpha-Rhythmus mit linearem und nichtlinearem verzögertem Feedback unterdrückt. Für alle Probanden konnten dämpfunginduzierende Stimulationsparameter bestimmt werden. Es wurde an einem Probanden gezeigt, dass die Feedback-Suppression des Alpha-Rhythmus sich von einem einfachen Alpha-Blocking unterscheidet. In der Untersuchung III ($N=1$) wurde die Soft-Phase-Resetting-Desynchronisationstechnik auf den Alpha-Rhythmus angewandt. Mit der im ersten Teil der Arbeit entwickelten Kalibrierungstechnik wurde die vulnerable Phase des Alpha-Rhythmus bestimmt. Eine Stimulation während dieser Phase führte zur höchsten Dämpfung der oszillatorischen Aktivität und induzierte eine transiente Reduktion der Phasenkohärenz des Alpha-Rhythmus. Die Ergebnisse der Untersuchungen II und III belegen eine prinzipielle Übertragbarkeit der theoretischen Ergebnisse zur Desynchronisation auf die Hirnrhythmen.

Im dritten Teil der Arbeit werden die Effekte der Modulation von Hirnrhythmen auf die synaptischen Konnektivität des Hirnsubstrats theoretisch untersucht. Zu diesem Zweck wird eine Form der Plastizität in ein generisches Netzwerk von Phasenoszillatoren eingebaut, das als Modellnetzwerk für die synaptisch interagierenden Neuronen dient. Im Netzwerk trat eine Bistabilität zwischen dem synchronen, gekoppelten und dem desynchronen, ungekoppelten Zustand auf. Mit einer spezifischen Manipulation der neuronalen Aktivität, einem Entrainment oder einer Desynchronisation, war es möglich, das Netzwerk von einem stabilen Zustand in den anderen stabilen Zustand zu überführen.

Abstract

In this thesis modulation of brain rhythms (excitation and damping) is investigated theoretically by means of mathematical modeling and computer simulations, and experimentally with the magnetoencephalography (MEG). A special form of brain rhythm damping is desynchronization, which suppresses the macroscopic oscillations but leaves the firing of the neurons intact. The desynchronization can be viewed as a selective destruction of the synchrony in a neural population. In the population of coupled phase oscillator Tass investigated the desynchronization with the phase resetting approach Tass (1999). He proposed the desynchronization for the therapy of Parkinson's disease and essential tremor.

In the first part of the thesis a mathematical model of periodically active neuron with dendritic dynamics has been developed. Network of such coupled neurons serves as a model of brain rhythms. In the model under stimulation a bistability of oscillatory and quiet state was observed. The stimulation induced transients endured after the end of the stimulation and cause maximal desynchronization to occur with some delay after the stimulation has been turned off. To account for this delayed desynchronization effect, a new calibration procedure for finding optimal stimulation parameters has been designed. Using this new calibration procedure several desynchronization techniques can be applied to the brain rhythms.

Modulation of brain rhythms by means of luminance stimulation has been investigated in three magnetoencephalographic studies. In the experiment I (number of subjects $N=10$) entrainment (phase coupling between brain rhythm and stimulation) and excitation of brain rhythms by periodic light stimulation has been studied with the new developed cytoarchitectonic frequency tuning curves. Luminance stimulation induces in visual areas strong and in sensorimotor areas weak entrainment. The entrainment of the visual areas is associated with the excitation of the oscillatory activity. Both the entrainment and the excitation were maximal for the 8 Hz stimulation. In the study II ($N=4$) the alpha rhythm has been suppressed with the linear and nonlinear delayed feedback. For all subjects desynchronizing stimulation parameters have been found. In one subject the distinction of the feedback induced suppression of the alpha rhythm from the simple alpha blocking has been demonstrated. In the study III ($N=1$) soft phase resetting desynchronization technique has been applied to the alpha rhythm. With the new developed calibration procedure from part one the vulnerable phase of the alpha rhythm has been detected. Stimulation in this phase induced strong damping of the oscillatory activity and transient suppression of the phase coherence of the alpha rhythm. The results of the studies II and III demonstrate that the theoretical result for desynchronization can be transferred to the real brain rhythms.

In the third part rewiring effects of the rhythm modulation have been studied. For this, spike-timing-dependent plasticity has been incorporated into a generic network of coupled phase oscillators, which serves as a model network of synaptically interacting neurons. Two states may coexist under spontaneous conditions: a state of uncorrelated firing and state of pathological synchrony. Appropriate manipulations of the rhythmic states of the network (entrainment or desynchronization) make the network to learn or unlearn the synaptic interactions. The desynchronizing stimulation may have powerful long-term anticonvulsant effects and enables the network to unlearn pathological strong synaptic interactions.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Alexander Tass, Prof. Dr. rer. nat. Michael Niedeggen und Prof. Dr. rer. nat. Axel Buchner für die Betreuung dieser Arbeit. Bei Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Peter Alexander Tass möchte ich mich für die vielen Möglichkeiten und Freiheiten, die ich in all den Jahren hatte, herzlich bedanken. Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Karl Zilles für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit im Forschungszentrum Jülich durchzuführen, für seine Geduld und supportive Art.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Kevin Dolan für die vielen Gespräche und die hochkompetente Unterstützung in Bereichen der nichtlinearen Dynamik und des Programmierens. Die hervorragende Zusammenarbeit mit Herrn Dr. rer. nat. Volker Hadamschek und Herrn Dr. ing. Heinz Rongen bei der Implementierung der Experimente im Echtzeit-MEG-System war eine große Freude für mich. Ich danke Herrn Prof. Dr. rer. nat. Yuriy Maistrenko, Herrn Dr. rer. nat. Oleksander Popovych und Herrn Dr. rer. nat. Valerij Krachkovsky für die vielen Gespräche und ihre Unterstützung im Bereich der nichtlinearen Dynamik.

Herrn Ernesto Palmero-Soler danke ich für die Unterstützung bei der Rekonstruktion der MEG Daten. Einen herzlichen Dank möchte ich an Frau Andrea Muren, Frau Ester Alonso-Prieto, Herrn Dr. rer. nat. Jürgen Dammers und Herrn Frank Boers richten. Ich möchte außerdem allen Mitarbeitern der MEG & Hirnschrittmacher Gruppe danken, die direkt oder indirekt zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Frau Dolores Dimic, Frau Ingrid Lange und Herrn Gert Gerats danke ich für das Korrekturlesen der Arbeit.

Frau Prof. Dr. med. Katrin Amunts danke ich für die Zurverfügungstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten. Herrn Dr. rer. nat. Peter Pieperhoff danke ich für die Unterstützung bei der Segmentierung und Transformation der MRI Datensätze. Herrn Dr. rer. nat. Hartmut Mohlberg danke ich für die Transformation der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten auf die individuellen Gehirne der Probanden.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. rer. nat. Klaus Steffen richten. Seine hervorragenden Vorlesungen und Seminare über die Analysis und über die Theorie der partiellen Differentialgleichungen haben bei mir einen tiefen Eindruck hinterlassen.

Meiner Frau Helga Gerats bin ich für ihre unermüdliche Liebe und Hilfe in kritischen Momenten unendlich dankbar.

KAPITEL 1

Einleitung

A change of behavior does not necessarily mean that some neural units, active before, have become inactive, and that inactive ones have become active (except at the level of the final common path, and very often not even here since the same effectors may enter into different responses). The same neural cells may still be active, but in new combinations, when a different response occurs. This is one of the profoundly important implications of recognizing the role of timing in neural transmission and of such conceptions as that of "optional transmission". Stimulate AB and CD and the excitation follows one set of pathways; stimulate AC and BD and the excitation may follow different efferent pathways and determine a totally different response - although the same internuncial cells are active (D.O. Hebb, 1949, Organization of Behavior).

1.1. Neuronale Rhythmen

Rhythmen, definiert als wiederholtes Auftreten charakteristischer Ereignisse, sind ein universelles Phänomen und können auf allen zeitlichen und räumlichen Skalen beobachtet werden. Zum Beispiel sind es auf der Ebene der Atome die rhythmischen Bewegung der Teilchen, das Licht zeigt oszillatorisches Verhalten und die Bewegungen der Planeten sind ein Beispiel für rhythmisches Verhalten auf einer großen räumlichen und zeitlichen Skala.

Zyklisch wiederkehrende Aktivitäten sind fundamentale Eigenschaften von lebenden Organismen. Auch der menschliche Körper zeigt eine große Vielfalt von physiologischen Rhythmen, wie z.B. den Atem- und Herzrhythmus, den Schlaf-Wach-Rhythmus sowie die koordinierten Rhythmen der Arme und Beine während des Gehens. Andere körperliche Rhythmen sind nicht direkt der Sinneswahrnehmung zugänglich, z.B. einige Rhythmen, die die hormonelle Regulation des Wachstums und des Metabolismus steuern (Gilllete and Sejnowski, 2005).

Ein Rhythmus kann durch die Dauer zwischen zwei aufeinanderfolgenden charakteristischen Ereignissen, z.B. den Aktionspotentialen, beschrieben werden. Diese Dauer wird die Periode T des Rhythmus genannt (Abb. 1.1.1a). Der reziproke Wert der Periode ist die Frequenz $f = 1/T$ des Rhythmus. Die Frequenz gibt an, wie oft das charakteristische Ereignis in einer Sekunde auftritt. Als Eigenfrequenz eines Rhythmus wird diejenige Frequenz bezeichnet, mit der das System spontan ohne äußere Einflüsse schwingt. Ein Rhythmus kann sehr einfach in zweidimensionaler Ebene, der Gausschen Ebene, visualisiert werden (Abb. 1.1.1b,c). Dazu identifiziert man die Trajektorie einer Oszillation mit einer geschlossenen Kurve in der Gausschen Ebene, dem Orbit. Eine Schwingung kann dann als eine Bewegung eines Punktes entlang dieser Kurve repräsentiert werden. Diese Betrachtung ist in der Abbildung 1.1.1a,b veranschaulicht. Der blaue Punkt auf der Oszillation (Abb. 1.1.1a) entspricht dem blauen Punkt auf der Kurve in Abbildung 1.1.1b. Der Verlauf der Schwingung vom blauen zum roten Punkt auf der Schwingung entspricht der Bewegung des roten Punktes zum blauen Punkt hin auf dem Orbit.

In der Gausschen Ebene kann die Phase und die Amplitude der Oszillation definiert werden. Die Phase ist der Winkel zwischen der x-Achse und der Verbindungslinie zwischen dem Nullpunkt und dem

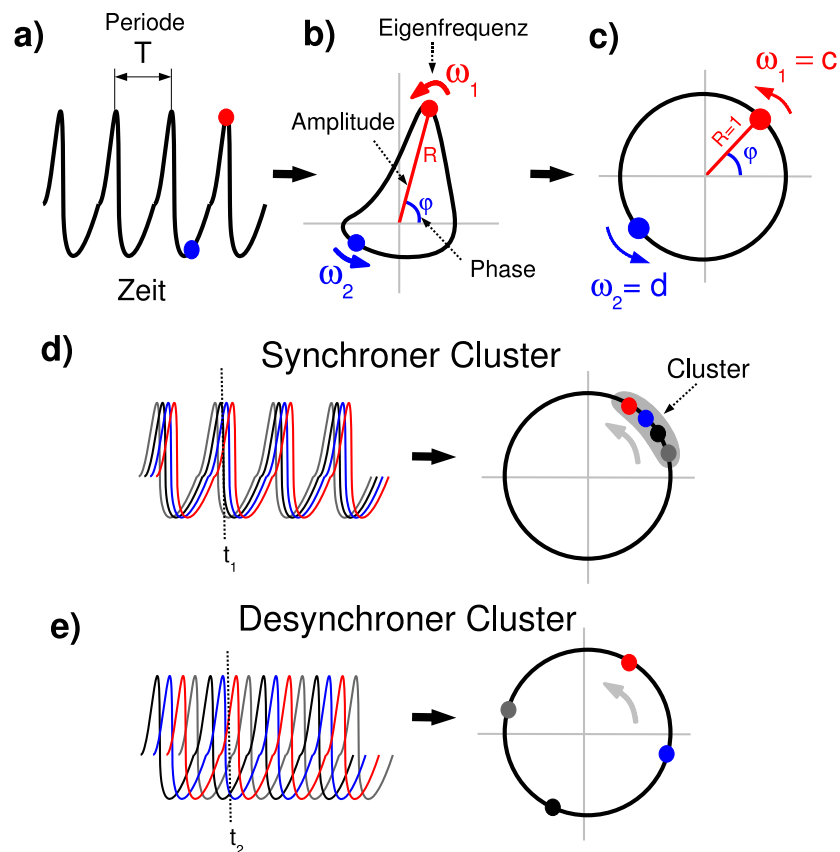


ABBILDUNG 1.1.1. Repräsentation der Aktivität einzelner Oszillatoren bzw. Rhythmen (a-c), sowie Darstellung einer Population von Oszillatoren (d, e). **(a)** Der Zeitgang eines Rhythmus. Die Dauer zwischen zwei charakteristischen Ereignissen (z.B. den Spikes) wird als Periode T bezeichnet. **(b)** Eine zweidimensionale Repräsentation des Rhythmus aus (a). Hier wird der Zeitgang des Rhythmus als eine Bewegung eines Punktes auf dem Orbit um den Nullpunkt herum (schwarze Linie) dargestellt. Jeder Position auf dem Orbit kann eine Phase φ (blau) und eine Amplitude R (rot) zugewiesen werden. Dies Phasengeschwindigkeit ω_1 und ω_2 gibt an wie schnell sich die Phase in diesem Punkt ändert, d.h. die instantane Frequenz der Oszillation. **(c)** Mittels einer zusätzlichen Transformation kann der Orbit zu einem Kreis gemacht werden. Dies bedeutet auch, dass die Amplitudeninformation vernachlässigt wird. Zusätzlich bewegen sich die Oszillatoren mit konstanten Phasengeschwindigkeiten $\omega_1 = c$ und $\omega_2 = d$. **(d)** Eine Darstellung der synchronen Aktivität mehrerer Schwingungen erfolgt analog zum Fall eines Oszillators. Relative Position jedes Oszillators in ihren Zyklen zum Zeitpunkt t_1 wird auf dem Kreis aufgetragen. Eine synchrone Population manifestiert sich als eine Punktwolke auf dem Kreis. Die Punktwolke wird ein Cluster (grau unterlegt) genannt. **(e)** Desynchron schwingende Oszillatoren bilden keinen Cluster, sondern verteilen sich gleichmäßig auf dem Kreis.

Punkt auf dem Orbit (der blaue Kreisbogen in der Abbildung 1.1.1b). Die Amplitude der Oszillation ist die Länge dieser Verbindungslinie (die rote Linie in der Abbildung 1.1.1b). Die instantane Frequenz ω ist die Änderung der Phase, die Phasengeschwindigkeit, während der Bewegung des Punktes auf dem Orbit. In der Abbildung 1.1.1b ist die Phasengeschwindigkeit nicht überall gleich. Im oberen Teil des Orbits, d.h. während des Feuerns, ist die Bewegung schneller als im unteren Teil. Mit einer zusätzlichen Transformation

kann erreicht werden, dass sowohl die Phasengeschwindigkeit als auch die Amplitude konstant sind. Nach dieser Transformation entspricht eine Oszillation einer Umrundung des Nullpunktes auf der Kreislinie (Abb. 1.1.1c).

Die letzte Darstellung ermöglicht eine einfache Beschreibung des kollektiven Verhaltens von mehreren Oszillationen. Die Abbildung 1.1.1d zeigt synchrone Aktivität einer Population von vier Oszillatoren. Zum Zeitpunkt t_1 kann die Position der Oszillatoren in der Schwingung mit vier eng beieinander liegenden Punkte auf dem Kreis dargestellt werden (rechts in Abb. 1.1.1d). Eine solche Konfiguration von Punkten auf dem Orbit nennt man einen Cluster. Jedem Oszillator kann seine relative Position im Cluster zugewiesen werden. So befindet sich in der Abbildung 1.1.1d der rote Oszillator am Anfang und der graue Oszillator am Ende des Clusters. Inhaltlich bedeutet eine Position im Cluster eine zeitliche Relation zu Schwingungen der anderen Oszillatoren. So feuert der sich am Anfang des Clusters befindliche Oszillator vor allen anderen Oszillatoren. Eine desynchrone Population von Oszillatoren wird als gleichmäßig über dem Kreis verteilte Punktwolke sichtbar sein (Abb. 1.1.1e).

Der Schwerpunkt dieser Arbeit soll auf organspezifischen Rhythmen, den Hirnrhythmen, liegen. Die Definition eines Rhythmus fordert ein wiederkehrendes Ereignis, spezifiziert jedoch nicht die zeitlichen Abstände, die Periode, zwischen den Ereignissen. Experimentelle Beobachtungen zeigen aber, dass die Hirnrhythmen nicht alle Frequenzen gleichzeitig beinhalten, sondern nur einen reduzierten, aber zusammenhängenden Frequenzgehalt haben. Folglich haben einige Forscher versucht, die Hirnrhythmen in oszillatorische Kategorien einzuteilen. Gestützt auf experimentelle Daten konnte Buzsaki die Hirnrhythmen der Ratte, die die Frequenzen von 0.02 bis 600 Hz abdecken, in 10 oszillatorische Kategorien aufteilen. Diese Kategorien bilden eine lineare Folge auf der natürlichen logarithmischen Skala mit konstantem Verhältnis zwischen benachbarten Frequenzen (Buzsaki and Draguhn, 2004).

Bei der Betrachtung der Hirnrhythmen muss auch ihre räumliche Skala beachtet werden, da die rhythmischen Ereignisse auf allen Ebenen des Hirns substrats auftreten. Auf der zellulären Ebene kann dies das selbsterhaltende, von anderen Neuronen unabhängige Feuern der Schrittmacher-Zellen im Thalamus sein (Llinas and Jahnsen, 1982). Auf einer größeren Ebene, z.B. in einer Population von vielen gekoppelten Neuronen, kann auch eine rhythmische Aktivität beobachtet werden. Diese mesoskopischen Rhythmen zeigen verschiedene Oszillationsfrequenzen innerhalb der gleichen Population (Freeman, 2000; Palva et al., 2005), wobei niederfrequente Rhythmen dazu tendieren, sich über größere neurale Populationen und hochfrequente Rhythmen eher über lokalere neuronale Populationen auszubreiten. Der Übergang zwischen den unterschiedlichen Frequenzen wird z.B. durch die Änderung in den Leitfähigkeiten der Ionenkanäle induziert (K^+ , K_{slow}^+) (Lopez da Silva et al., 2003; Hughes and Crunelli, 2005). Auf der Ebene der interagierenden neuronalen Populationen ist *eine Hirnmethapher* postuliert worden: Die funktionelle Organisation des Kortex ähnelt einem Mosaik von verschiedenen aktiven neuronalen Populationen (Assemblies), die große Variationen der Oszillationen mit verschiedenen dominanten Frequenzen zeigen kann (Lopez da Silva et al., 2003). Eine räumlich ausgedehnte rhythmische Aktivität wird eher unter pathologischen physiologischen Bedingungen beobachtet, z.B. bei epileptischen Anfällen (Lopez da Silva et al., 2003) oder großräumliche hochamplitudige Oszillationen im periläsionalen Gewebe (Butz et al., 2004).

Die ersten Aufzeichnungen der neuronalen Rhythmen wurden von dem Liverpoolscher Chirurgen Richard Caton im Jahre 1875 gemacht. Er hatte die elektrischen Potentiale von den Hirnen der Katzen und Affen nachgewiesen. Der erste Nachweis der menschlichen Hirnoszillationen gelang dem deutschen Psychiater Hans Berger im Jahr 1929 mit seinem berühmten Alpha- und Beta-Rhythmus (Berger, 1929). Seit dieser Entdeckung hat sich das Wissen über diese Rhythmen stetig erweitert und es wurden weitere Hirnrhythmen

beschrieben. Angesichts der Fülle der rhythmischen Prozesse im Gehirn ist es notwendig sich zu fragen, ob die Hirnrhythmen nur ein Epiphänomen, d.h. nur eine Nebenerscheinung der Struktur des Hirns substrats ist, oder ob diese ein essentieller Bestandteil der Architektur des Gehirns sind (Buzsaki and Draguhn, 2004; Glass, 2001). Mehrere Beobachtungen sprechen für eine funktionelle Bedeutung der Rhythmen im Design des Gehirns. Zum einen wurden Hirnrhythmen während der Phylogenese konserviert (Buzsaki and Draguhn, 2004), sind wesentlich für die Perzeption (Singer, 1989; Stopfer et al., 1997), und es wurde gezeigt, dass die Neuronen verhaltensabhängige oszillatorische Netzwerke bilden (Nicollelis, 2003).

Die oszillatorischen Kategorien innerhalb der gleichen neuronalen Netzwerke sind assoziiert mit verschiedenen Funktionen, können koexistieren (Palva et al., 2005), konkurrieren (Pfurtscheller and Aranibar, 1977; Pfurtschelleller et al., 1996) und sich gegenseitig beeinflussen (Jensen and Lisman, 1998, 2000). Um jedoch die Frage nach der Interaktion der neuronalen Oszillationen im gleichen Hirns substrat zu beleuchten, ist es notwendig sich mit der Frage nach dem Ursprung der Rhythmen im Gehirn zu befassen.

1.1.1. Ursprung von Hirnrhythmen. Einer der ersten Wissenschaftler, die sich mit dem Urprüngen von Hirnrhythmen befassten, war Norbert Wiener (Wiener, 1961). In den 40-er Jahren beschäftigte er sich mit dem Problem von vielen gekoppelten Oszillatoren und sah die Verbindung zur Genese der Hirnrhythmen, vor allem beschäftigte er sich sehr detailliert mit dem Alpha-Rhythmus. Die Informationsverarbeitung im Gehirn wird gemäß Wieners Hypothese mittels einer zentralen Uhr, ähnlich wie im Computer, gesteuert. Diese Uhr taktet den Informationsfluss und erhöht damit dessen Effektivität. Somit koordiniert ein Hirnrhythmus den Informationsfluss, indem er die Neuronen zwingt, gemeinsam in einem Rhythmus zu schwingen. Seine Vorstellung der Informationsverarbeitung war von der Gleichzeitigkeit der Ereignisse geprägt. Die Eingänge/Inputs zu einem Neuron müssen gleichzeitig, bzw. in einem sehr engen Zeitfenster ankommen, damit sie an der Informationsverarbeitung partizipieren, oder wie Wiener es nannte: sich kombinieren. Kommen sie außerhalb dieses Zeitfensters an, kombinieren sie sich nicht mit den anderen Inputs. Um diese hohe zeitliche Präzision zu erreichen, sollte es einen Mechanismus des Taktens (gating mechanism) im Hirn geben, der sicherstellt, dass die eingehenden Informationen gleichzeitig ankommen. Er betrachtete den Alpha-Rhythmus als diesen zentralen Taktmechanismus und versuchte dessen Entstehungsmechanismus zu finden. Dabei stützte er sich auf Licht-Flicker Experimente (Wiener, 1961), in denen der Alpha-Rhythmus mittels 10Hz Lichtblitzen so beeinflusst werden konnte, dass eine starke Komponente der Stimulationsfrequenz im Spektrum sichtbar wurde. Das folgende Gedankenexperiment von Wiener (Wiener, 1961) wurde zur Erklärungsgrundlage für eine Reihe von nachfolgenden Arbeiten zur Synchronisation von Oszillatoren, z.B. von Winfree (Winfree, 1967), Kuramoto (Kuramoto, 1984), und Tass (Tass, 1999). Man stellte sich eine Population von Oszillatoren vor, die mit der Frequenz von 10 Hz oszillieren. In dieser Population haben nicht alle Oszillatoren genau 10 Hz, sondern manche sind ein wenig langsamer oder schneller als 10 Hz und einige wenige weichen deutlich von 10 Hz ab. Zusätzlich erlaube man eine nicht-lineare Interaktion zwischen den Oszillatoren, so dass sich die Frequenzen von zwei Oszillatoren in gewissen Grenzen gegenseitig anziehen können. In so einer Population ist es wahrscheinlich, dass sich einige Oszillatoren zu einem Cluster zusammenziehen, d.h. zu einem Cluster von Oszillatoren, in dem sie mit identischer Frequenz oszillieren. Diese Cluster können dann als Gipfel und Täler (die abgezogenen Oszillatoren) in den Frequenzspektren der Hirnaktivität detektiert werden (Abb. 1.1.2a rechts). Dieses Phänomen des Frequenzziehens sollte nach Wiener der Mechanismus der Entstehung von Hirnrhythmen sein. An der gleichen Stelle hatte Wiener den Mechanismus der Genese der ereigniskorrelierten Potentiale als transientes Frequenzziehen der Neuronen in einen kohärenten Cluster postuliert. Das Konzept des Frequenzziehens

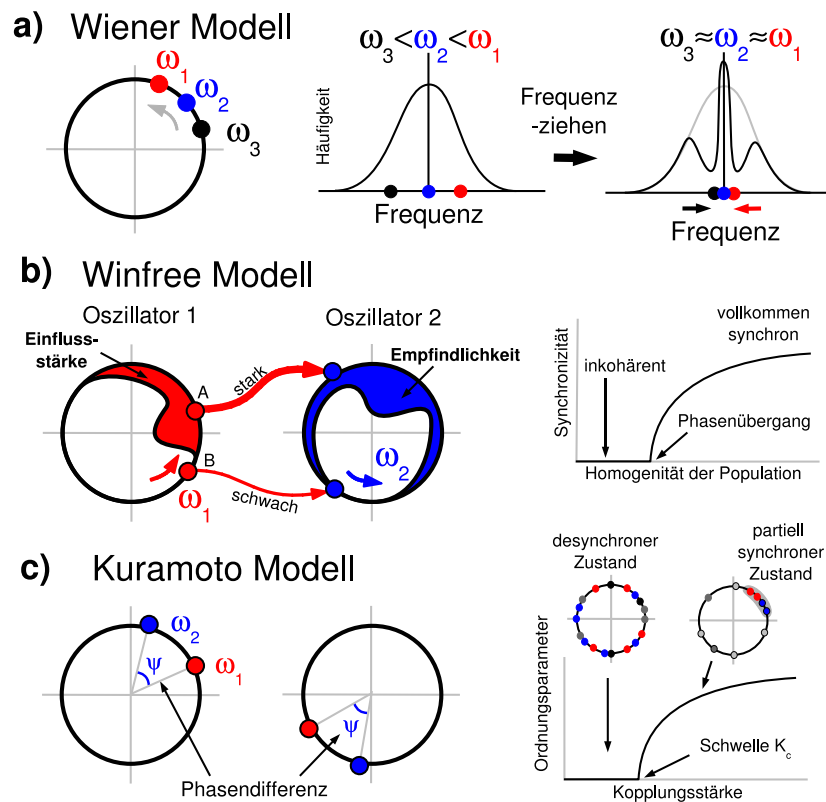


ABBILDUNG 1.1.2. Eine Übersicht der Modelle von Wiener, Winfree und Kuramoto. **(a)** Im Wienerschen Modell wird ein Oszillator nur durch seine Frequenz ω repräsentiert. Hier betrachte ich drei Oszillatoren aus einer Population mit normalverteilten Eigenfrequenzen, wobei $\omega_1 < \omega_2 < \omega_3$ gilt. Die Häufigkeitsverteilung der Eigenfrequenzen dieser Population wird mit einer Glockenkurve dargestellt (in der Mitte) und die drei Oszillatoren werden farbig hervorgehoben. Die Oszillatoren synchronisieren sich durch eine besondere Form der Wechselwirkung, dem Frequenzziehen. Der langsamere Oszillator (schwarz) beschleunigt und der schnellere Oszillator (rot) verlangsamt ein wenig, d.h. die Frequenzen verlagern sich näher zur Frequenz des blauen Oszillators (rechts). Dies äußert sich in den symmetrischen Einbuchtungen der Häufigkeitsverteilung. **(b)** Einseitige Interaktion zwischen zwei Winfreeschen Oszillatoren (von 1 nach 2). Ein Winfree-Oszillator wird mit der Eigenfrequenz ω , der Einfluß- und der Empfindlichkeitsfunktion beschrieben. Die Stärke des Einflusses (Oszillator 1, rot) und die Empfindlichkeit (Oszillator 2, blau) hängen von der Position des Oszillators in seinem Zyklus ab, und wird als die Breite des farbigen Bandes auf der Innenseite des Kreises veranschaulicht. In der Position A sendet der Oszillator 1 einen starken Einfluß zum Oszillator 2, der nur mittelgradig dafür empfindlich ist. Wenn die Oszillatorenpopulation homogen genug ist, findet ein Phasenübergang zur synchronen Population statt (rechts). **(c)** Die Interaktion der Kuramoto-Oszillatoren hängt nur von der Phasendifferenz und nicht von der Position im Zyklus ab. Wenn die Kopplungsstärke höher als eine kritische Schwelle K_c ist, geht das Netzwerk aus einem desynchronen Zustand in einen partiell synchronen Zustand über (rechts), der aus einem Cluster von synchronen Oszillatoren (mit Grau unterlegten farbigen Punkte) und einer Teilpopulation von desynchronen Oszillatoren (grau) besteht.

enthält die grundlegende Idee, dass die Hirnrhythmen durch Synchronisation der Neuronen entstehen. Das Frequenzziehen ist ein äquivalentes Konzept zur Synchronisation einer Population von Oszillatoren.

Die Arbeiten von Wiener zur Synchronisation einer Population von Oszillatoren wurden von Winfree weiterentwickelt (Winfree, 1967, 1980). Er betrachtete nicht nur die Frequenzen des Oszillators, sondern zog auch weitere Eigenschaften der Oszillatoren in Betracht. Die Interaktion zwischen zwei Oszillatoren, das Senden eines Einflusses und das Empfangen eines Einflusses, wurde auf eine Beschreibung mittels zweier Funktionen, die Einfluss- und die Empfindlichkeitsfunktion, reduziert (Abb. 1.1.2b). Die Stärke der Interaktion hängt von der Position des Oszillators in seinem Zyklus, d.h. seiner Phase, ab. In einigen Phasen sendet der Oszillator einen starken Einfluss (z.B. ein Aktionspotential bei Neuronen), an einer anderen Position sendet er einen geringen Einfluss (z.B. während einer Refraktärphase). Ähnlich kann auch das Empfangen des Einflusses (die Empfindlichkeitsfunktion) charakterisiert werden, d.h. die Interaktionsfunktionen zwischen den Oszillatoren haben eine phasenabhängige Charakteristik.

Die instantane Geschwindigkeit, d.h. die Frequenz des Oszillators, wird im Winfree-Modell durch drei Größen beeinflusst: die Eigenfrequenz, die aktuelle Empfindlichkeitsfunktion und den Gesamteinfluß von anderen Oszillatoren. Mittels Computersimulationen konnte Winfree die Evolution eines solchen Systems bestimmen. Er konnte zeigen, dass es abhängig von den Parametern zwei globale Zustände gab: *den inkohärenten Zustand* (kleine Kopplung) in dem die Oszillatoren gleichmäßig über den gesamten Raum/Kreis verteilt waren und *den kohärenten Zustand*: in dem die Oszillatoren synchrone Cluster bildeten. Der Übergang zwischen diesen Zuständen hing von der Homogenität der Oszillatorenpopulation im Vergleich zur Kopplungsstärke ab. Wenn die Population homogen genug war, fand ein Phasenübergang vom inkohärenten in den kohärenten Zustand statt (Abb. 1.1.2b rechts).

Mit einer Vereinfachung des Winfree-Modells leistete Kuramoto eine fundamentale Arbeit zur Synchronisation und Desynchronisation von Populationen von Neuronen und damit zum Verständnis von Hirnrhythmen (Kuramoto, 1984). Kuramoto ersetzte die Einfluß- und die Empfindlichkeitsfunktionen von Winfree durch eine hochsymmetrische Interaktion. Die Wechselwirkung zwischen den Oszillatoren hängt in seinem Modell nicht von der Position des Oszillators im Zyklus ab, sondern nur von der Phasendifferenz zwischen den Oszillatoren und ist symmetrisch (Abb. 1.1.2c). Diese Form der Wechselwirkung kann mit zwei Oszillatoren, die zwei verschiedene Eigenfrequenzen $\omega_1 < \omega_2$ haben, veranschaulicht werden. In der Abbildung 1.1.2c liegt der schnellere Oszillator 2 (blau) mit einer Phasendifferenz ψ vor dem langsameren Oszillator 1 (rot). Entsprechend der Kuramoto-Wechselwirkung verlangsamt der Oszillator 2 proportional zur Phasendifferenz $\psi_{12} = \varphi_1 - \varphi_2$ um $\Delta\omega_{12} = K \sin(\psi_{12})$, wobei φ_1 und φ_2 die Phasen der Oszillatoren sind und K die Kopplungsstärke ist. Entsprechend der Symmetrie beschleunigt der Oszillator 1 um den gleichen Betrag $\Delta\omega_{21} = K \sin(\psi_{21}) = -\Delta\omega_{12}$, mit $\psi_{21} = \varphi_2 - \varphi_1$. Wenn die Differenz zwischen den Eigenfrequenzen der Oszillatoren klein genug ist, synchronisieren sie sich. Bei zu großer Differenz reicht die Anpassung der Eigenfrequenzen nicht mehr aus, um sich zu synchronisieren.

Ähnlich kann der Fall von vielen Oszillatoren mit normalverteilten Eigenfrequenzen betrachtet werden, wobei jetzt die Breite der Eigenfrequenzverteilung die Unähnlichkeit der Oszillatoren ausdrückt. Kuramoto fand, dass es in der Population zwei stabile Zustände geben kann. Der desynchrone Zustand, wo die Oszillatoren sich unkorreliert bewegten, und den partiell synchronen Zustand, in dem drei Gruppen existierten. Die synchrone Gruppe (ein Cluster) und zwei desynchrone Gruppen, wobei die Oszillatoren sich in der einen langsamer und in der anderen schneller als die synchrone Gruppe bewegten. Der partiell synchrone Zustand existierte nur, wenn die Kopplungsstärke zwischen den Oszillatoren über einer kritischen Grenze K_c (die Schwelle) lag (Abb. 1.1.2c rechts). Diese Schwelle stimmte mit dem Phasenübergang von Winfree überein.

1.1.2. Interaktion zwischen Hirnrhythmen: Synchronisation, Resonanz. Synchronisation ist eine fundamentale Eigenschaft der gekoppelten neuronalen Aktivität, deren Resultat die Hirnrhythmen sind. Die Untersuchung der Synchronisation gekoppelter Systeme reichen bis in das 17. Jahrhundert zurück, als der Physiker Christian Huygens den immer auftretenden Gleichtakt von zwei Pendeluhren, die auf einem Holzbalken aufgehängt wurden, beobachtete (Pikovsky et al., 2001). Die Uhren haben den Gleichtakt nach einer Störung immer eingenommen. Huygens fand die Ursachen des Gleichtakts in den kaum wahrnehmbaren Schwingungen des Holzbalkens (eine Interaktion durch eine schwache Kopplung) und der ähnlichen Bauart der Uhren.

Das Wort Synchronisation setzt sich aus den griechischen Vokabeln *syn* (gleich oder gemeinsam) und *chronos* (die Zeit) zusammen. Das Wort Synchronisation kann man als "einen gemeinsamen Rhythmus zur gleichen Zeit besitzend" verstehen. Nach Pikovsky et al. (2001) wird die Synchronisation als "eine Anpassung der Rhythmen von oszillierenden Objekten durch eine schwache Interaktion" bezeichnet. Ein wichtiger Aspekt in der Definition sind die selbsterhaltenden Oszillationen von Objekten. Dieser Aspekt grenzt die Synchronisation von der Resonanz ab. Eine *Resonanz* ist vorhanden, wenn ein System eine oszillatorische Antwort nur beim Vorhandensein einer Stimulation bzw. eines Treibers generiert.

Ohne eine Interaktion würden die spontan oszillierenden Objekte immer nur die Eigenrhythmen zeigen. Mit einer schwachen Interaktion zwischen den Objekten, die uni- oder bidirektional durch eine Kopplung realisiert werden kann, können die Objekte ihre Rhythmen anpassen, auch wenn diese anfänglich unterschiedlich waren. Bei einer sehr starken Interaktion verschmelzen die unabhängigen Objekte zu einem sich kohärent verhaltenden System.

In der Literatur werden drei Haupttypen der Synchronisation unterschieden: die identische/vollständige Synchronisation, die Phasensynchronisation und die verallgemeinerte Synchronisation. Die *vollständige* Synchronisation kann nur bei identischen Systemen beobachtet werden. Die Differenz zwischen den Zuständen der Systeme verschwindet im Limes, wenn die Zeit gegen unendlich strebt. Die *Phasensynchronisation* ist definiert als das Beschränktsein der Phasendifferenzen von zwei oszillierenden Systemen X und Y : $|n\varphi_X - m\varphi_Y| < const$, wobei φ_X bzw. φ_Y die von den Systemen X und Y extrahierte Phasen sind (Tass et al., 1998, 2003). Der Begriff der Phase basiert auf der Vorstellung einer harmonischen Oszillation, die durch die Bewegung eines einzigen Punktes an der Kreislinie repräsentiert werden kann (siehe auch Abb. 1.1.1). Der Winkel zwischen der x-Achse und der Verbindungslinie des rotierenden Punktes mit dem Ursprung des Koordinatensystems entspricht der Phase der harmonischen Bewegung. Die Phasensynchronisation hat weniger Beschränkungen und ein breiteres Anwendungsgebiet als die vollständige Synchronisation, da die Phasendifferenzen nur beschränkt und nicht gleich Null vorausgesetzt werden und die Amplitudendynamik nicht korreliert sein muß. Die *verallgemeinerte* Synchronisation wurde zuerst für unidirektional gekoppelten Systeme eingeführt. Sie ist charakterisiert durch eine funktionale Relation zwischen den Zustandsvariablen $\vec{\eta}$ und $\vec{\xi}$ des treibenden Systems X und des getriebenen Systems Y : $\vec{\xi}(t) = \psi[\vec{\eta}(t)]$, wobei die Funktion ψ glatt vorausgesetzt wird. Die Verbindung zwischen der Phasensynchronisation und der verallgemeinerten Synchronisation wird in der Literatur diskutiert, wobei zuerst angenommen wurde, dass die verallgemeinerte Synchronisation die Phasensynchronisation impliziert.

1.1.3. Funktionelle Signifikanz einiger Hirnrhythmen.

1.1.3.1. *Der Alpha-Rhythmus.* Der Alpha-Rhythmus war der erste nachgewiesene menschliche Hirnrhythmus (Berger, 1929). Obwohl schon über 70 Jahre bekannt, ist seine funktionelle Bedeutung noch ungeklärt. Die ersten Theorien über die Funktion des Alpha-Rhythmus wurden von der Beobachtung des Alpha-Blockings geprägt. Als Alpha-Blocking wird die Abnahme der oszillatorischen Amplitude im 8-12

Hz Frequenzband beim Öffnen der Augen bezeichnet. Jede Theorie des Alpha-Rhythmus macht Aussagen über den hochamplitudigen, *synchronen* Alpha-Rhythmus, und den niedrigamplitudigen, *desynchronen* Alpha-Rhythmus. Den klassischen Theorien nach, ist der Alpha-Rhythmus ein Leerlauf-Rhythmus (Berger, 1929; Adrian and Matthews, 1934).

Es wird angenommen, dass der synchrone Alpha-Rhythmus einen Marker für reduzierte Hirnleistungen darstellt, d.h. das Hirnareal ist in einem Bereitschaftszustand, verrichtet aber nur geringe Arbeit. Im Gegensatz dazu markiert der desynchrone Alpha-Rhythmus eine erhöhte Informationsverarbeitung eines Hirnareals. So wurde für die Abnahme der posterioren Alpha-Oszillationen eine gesteigerte Informationsverarbeitung des visuellen Inputs, und damit assoziierter visueller Aufmerksamkeit auf den visuellen Reiz angenommen (Adrian and Matthews, 1934).

Norbert Wiener hatte in einer Analogie zum Computer den Alpha-Rhythmus als eine innere Hirnuhr (brain clock) betrachtet (Wiener, 1961). Diese Uhr sollte als Taktmechanismus dienen, der die eingehenden Informationen in diskrete Informationsquanten aufteilt. Es wurde weiterhin angenommen, dass die hochamplitudigen Oszillationen zusätzlich den operativen Zustand des Netzwerks, vor allem das Niveau der Erregbarkeit, adjustieren (Lopez da Silva et al., 1974).

Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass der Alpha-Rhythmus unabhängig von einem visuellen Stimulus unterdrückt werden kann (Pollen and Trachtenberg, 1972) und dass im Zustand der erhöhten Aufmerksamkeit, aber reduzierter Bewegung, die Alpha-Amplitude erhöht ist (Mulholland and Peper, 1971; Gevins et al., 1979). In Erweiterung der klassischen Theorie der Reaktivität des Alpha-Rhythmus wurde die Genese und Steuerung des Verhaltens für das Alpha-Blocking betont und als die Hauptfunktion des Gehirns postuliert (Mulholland and Peper, 1971; Mulholland, 1995). Zusätzlich wurde der Unterschied zwischen den Aufmerksamkeits- und Intentionsprozessen für die erhöhte Alpha-Amplitude während Aufgaben mit reduzierten Bewegungen angenommen (Shaw, 1992, 1996).

Im Alpha-Reaktivitäts-Modell von Mulholland wird die Reaktivität des Alpha-Rhythmus nicht durch die erhöhte visuelle Aufmerksamkeit bedingt, sondern die Abnahme des Alpha-Rhythmus ist ein Korrelat einer gesteigerten Informationsverarbeitung (Mulholland and Peper, 1971; Mulholland, 1995). Er postuliert, dass das EEG nicht Indikator einer spezifischen Hirnfunktion ist, sondern ein Korrelat der kortikalen Arbeit. Unter kortikaler Arbeit wird eine Menge von heterogenen Prozesse (ionische, molekulare, bioelektrische, neurochemische, neurohumorale und metabolische) verstanden, die auf vielen hierarchischen Ebenen organisiert sind. Das zentrale Konzept der Theorie bilden die Bewegungskomponenten des Verhaltens (BKV), d.h. die willentlichen oder reflexiven Bewegungen der Muskeln. Der Hauptanteil der Hirnarbeit wird für die Prozesse der Produktion, Kontrolle und Vorhersage der Bewegungskomponenten des Verhaltens eingesetzt. Es wird angenommen, dass die Prozesse für die BKV mit anderen Prozessen, z.B. für Sprache und Wahrnehmung, um die neuralen Ressourcen (im Sinne einer Rechenleistung) konkurrieren. Die begrenzte Rechenleistung wird durch einen aktiven Distributionsprozess an die konkurrierenden Verarbeitungs- und Steuerprozesse, entsprechend ihrer Priorität verteilt. Ein synchrones EEG in einem Hirnareal ist ein Indikator für reduzierte kortikale Arbeit, das Areal befindet sich sozusagen im Leerlauf. Ein desynchronisiertes EEG, d.h. ein breitbandiges, niedrigamplitudiges EEG, ist ein Korrelat einer hohen kortikalen Arbeit, die mit einer hohen Aktivierung einhergeht. Das beobachtete EEG wird als Summe von vielen synchronen und desynchronen Hirnrhythmen aufgefasst. Im Bezug auf das visuelle System beinhalten die BKV drei okkulumotorische Steuerfunktionen: die Fixation, die Akkomodation der Linse und das visuelle Verfolgen eines Objektes. Diese Prozesse werden ursächlich für die posteriore Alpha-Suppression

angenommen. Wenn eine Person keine Aufnahme der visuellen Information durchführt, d.h. die okulomotorischen Funktionen sind demobilisiert, so kann eine erhöhte Alpha-Amplitude beobachtet werden (Paskewitz and Orne, 1973). Die Funktion des synchronen Alpha-Rhythmus besteht darin, die Aufmerksamkeit von visuellen Reizen abzulenken und das inaktive Hirnareal am Ruhen zu hindern.

In einer Erweiterung des Modells von Mulholland durch Shaw wurde zur Erklärung der paradoxen Alpha-Antwort eine neuropsychologische Komponente des Verhaltens, die Intention, eingeführt (Shaw, 1996). Die Aufmerksamkeit-Intention Hypothese von Shaw (1996) versucht die paradoxe Alpha-Antwort zu erklären. Als *die paradoxe Alpha-Antwort* wird eine erhöhte Alpha-Aktivität während Aufgaben mit gesteigerten Anforderungen an die Aufmerksamkeit bezeichnet. Gevins et al. (1979) wies ein erhöhter Alpha-Rhythmus bei mehr als 30% der Probanden während einer mentalen Arithmetikaufgabe nach. Ein verstärkter Alpha-Rhythmus trat auch bei erhöhter Aufmerksamkeit und demobilisierten okulomotorischen Prozessen auf (Mulholland and Peper, 1971). Nach der Aufmerksamkeits-Intentions-Hypothese hängt die Alpha-Reaktivität nicht nur von der Aufmerksamkeits- sondern auch der Intentionskomponente des Verhaltens ab. Während eines Verhaltens mit überwiegend intentionaler Komponente wird der Alpha-Rhythmus nicht gedämpft, weil die drei okulomotorischen Funktionen (die Fixation, die Akkomodation und das Verfolgen mit dem Blick) deaktiviert sind. Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung gesteigerter Alpha-Amplituden einige Sekunden vor einem motorischem Akt, z.B. während ballistischer Aufgaben (Hatfield et al., 1984).

Eine weitere Linie von Experimenten, in denen ein erhöhter Alpha-Rhythmus während Aufgaben, die eine Suppression von sensorischen Inputs erfordern, z.B. mentale Arithmetik, mentale Imagination und Arbeitsgedächtnisaufgaben, führte zur "Inhibitions-Hypothese". Danach ist die Funktion des Alpha-Rhythmus eine aktive Unterdrückung der sensorischen Informationsverarbeitung (Ray and Cole, 1985) sowie eine Reduktion der Verarbeitung in den für diese Aufgabe nicht relevanten Hirnarealen (Klimesch, 1996, 1999). Eine alternative Erklärung postulierte Knyazev et al. (2006). Nach der "Alertness-Hypothese" reflektiert erhöhter Alpha-Rhythmus eine höhere Bereitschaft des Alpha-Systems zur Informationsverarbeitung.

Die physiologische Basis des Alpha-Rhythmus ist noch nicht vollständig geklärt. Die in 60-er Jahren postulierte Hypothese des "thalamischen Schrittmachers" nimmt an, dass der humane Alpha-Rhythmus durch oszillatorische Aktivität eines thalamischen Schrittmachers im Kortex induziert wird (Andersen and Andersson, 1968). Die Arbeiten von Lopez da Silva widerlegten die Annahme einer einzelnen thalamischen Quelle (Lopes da Silva et al., 1973, 1980). Er zeigte, dass mehrere Alpha-Rhythmen mit unterschiedlichen Frequenzen gleichzeitig im Kortex koexistieren können. Es wird angenommen, dass der Thalamus aber einen modulatorischen Einfluss auf die kortikalen Alpha-Generatoren ausübt. In einer kombinierten EEG/fMRI Studie wurde eine positive Korrelation zwischen der Alpha-Amplitude und der thalamischen Aktivität gefunden. Epochen mit hoher kortikaler Alpha-Aktivität wurden von Epochen starker thalamischer Aktivität begleitet (Goldman et al., 2002). Die Arbeiten von Basar und Lopes da Silva zeigen, dass kortikale Schaltkreise selbst aktiv an der Alpha-Genese beteiligt sind (Lopes da Silva et al., 1980; Basar et al., 1997).

Gegenwärtig nimmt man an, dass der Alpha-Rhythmus ein Ergebnis komplexer Interaktionen zwischen kortikalen und thalamischen Rhythmen ist. Ein physiologisches Modell des Alpha-Rhythmus wird in der Literatur mindestens mit vier Elementen modelliert (Steriade et al., 1990; Lopes da Silva, 1991; Suffczynski et al., 2004): den GABA-ergen Neuronen des thalamischen Nucleus reticularis, den kortikothalamischen und den thalamo-kortikalen Neuronen sowie den lokalen inhibitorischen Neuronen. Es wird

angenommen, dass zwei Aktivitätsmodi der thalamo-kortikalen Neuronen, der tonische und der burstende Modus, für die Genese des Alpha-Rhythmus verantwortlich sind. Neuere Arbeiten betonen, dass eine Subpopulation der thalamischen Zellen, die eine neue Form der rhythmischen Aktivität (das high-threshold-Bursting, HT) zeigt, an der Genese von Alpha-Rhythmus wesentlich beteiligt sind (Hughes and Crunelli, 2005). Die HT-Zellen bilden lokale Cluster die sich durch Gap-Junctions synchronisieren. Der kollektive Rhythmus wirkt dann modulierend über die thalamo-kortikalen Projektionen auf den kortikalen Alpha-Rhythmus. Die Frequenz dieser Oszillationen hängt von der Depolarisation dieser Zellen ab. Eine reduzierte Depolarisation der HT-Zellen kann zu einer Verlangsamung des Alpha-Rhythmus in den Theta-Bereich führen. Diese Störung wird als die thalamo-kortikale Dysrhythmie bezeichnet (Llinas et al., 1999).

Trotz einer langen Forschungstradition ist die Funktion des Alpha-Rhythmus noch nicht geklärt.

1.1.3.2. *Der Gamma-Rhythmus.*

Die Synchronisationsprozesse im γ -Frequenzband werden als essentiell für die sensorische Verarbeitung, und vor allem der Lösung des Bindungsproblems angenommen (Singer, 1999). Als Bindungsproblem wird folgende Situation bezeichnet. Das visuelle System ist durch viele Verarbeitungsmodulare charakterisiert, die sowohl parallel als auch hierarchisch angeordnet sind (Van Essen et al., 1992). Ein Objekt wird im visuellen System in die einzelnen Merkmale, z. B. Form, Farbe, Orientierung, Bewegung, zerlegt, die in räumlich verteilten Modulen verarbeitet werden. Um eine kohärente Repräsentation des Objektes aus den Einzelmerkmalen zu erhalten, müssen die verteilten Merkmalsrepräsentationen zusammengeführt werden. Eine Möglichkeit ist die Projektion der Merkmalsneurone in die höheren Schichten eines hierarchisch strukturierten *feedforward* Netzwerks. Die jeweils höhere Schicht repräsentiert immer eine komplexere Merkmalskombination. Wenn es sich um biologisch hoch relevante Reize handelt, z. B. Gesichter, so würden diese in solchen Netzwerken durch spezialisierte Neuronengruppen kodiert. Dieser Mechanismus kann jedoch nicht für alle Objekte und ihre Merkmale angewandt werden, da es im Gehirn nicht genug Neuronen gibt, um alle Kombinationen der Merkmale zu kodieren. Zusätzlich müssen Repräsentationen von mehreren Objekten, die gleichzeitig verarbeitet werden, getrennt bleiben. Dieses Problem, wie aus den verteilten Merkmalen des Objekts eine bewusste Wahrnehmung des Objekts entsteht, ist einer der zentralen Fragen der Neurowissenschaften (Singer, 1999). Von der Marlsburg postulierte, dass eine Synchronisation von neuronalen Aktivitäten der Neuronen, die ein Objekt repräsentieren, dieses Problem theoretisch, zumindest für die Bindung der visuellen Merkmale, lösen kann (von der Marlsburg, 1983). Sein Modell nimmt an, dass die neuronalen Gruppen, die ein Objekt repräsentieren, durch die Synchronisation ihrer Aktivität gebildet werden. Mit diesem Mechanismus können zwei Neuronengruppen zwei getrennte Objekte repräsentieren und durch den Unterschied in der Phaseninformation separiert werden. Auch wenn sich diese Neuronengruppen räumlich überlappen, bleiben sie auf der zeitlichen Dimension getrennt. Die Objektrepräsentationen sind daher flexibel, d. h. die einzelnen Neuronen können zwischen verschiedenen Gruppen wechseln.

Die Experimente im visuellen Kortex der Katze bestätigten die Vorhersagen des von der Marlsburg'schen Modells (Eckhorn et al., 1988; Gray and Singer, 1989). Eine Stimulation mit einem sich bewegenden Balken induzierte eine Synchronisation im γ -Frequenzbereich zwischen den Kolumnen (Gray and Singer, 1989) oder zwischen den Arealen A17 und A18 (Eckhorn et al., 1988). Die induzierte γ -Aktivität reflektierte die globalen Merkmale der Stimuli (Gray and Singer, 1989).

Die γ -Aktivität tritt nicht nur während der Objekterkennung auf. Die γ -Aktivität wurde auch während des operanten Konditionierens (Keil et al., 2001), des oszillatorischen Primings (Conci et al., 2004) und den Pausen in einer Kurzzeitgedächtnisaufgabe (Tallon-Baudry et al., 1998) beobachtet. Die γ -Aktivität

korreliert auch mit der Anzahl der Items im Arbeitsgedächtnis (Howard et al., 2003). Die Aktivität im Gamma-Band korreliert mit dem BOLD-fMRI-Signal (blood oxygen level-dependent functional magnetic resonance imaging) (Logothetis et al., 2001).

1.1.4. Störungen der Hirnrhythmen. Die rhythmischen neuronalen Aktivitäten und ihre Interaktionen (Synchronisations- und Desynchronisationsprozesse) sind ein essentieller Bestandteil der sensorischen Verarbeitung (Singer, 1999), der Aufmerksamkeit (Fries et al., 2001), der Plastizität (Rodriguez et al., 2004) und des Gedächtnisses (Rizzuto et al., 2003). Veränderungen der Hirnrhythmen, z. B. ihre Verlangsamung, das Fehlen bestimmter Rhythmen, und Störungen der neuronalen Synchronisation, können zur gravierenden kognitiven und motorischen Dysfunktionen führen (Übersicht siehe Schnitzler and Gross, 2005).

So kann eine chronische Verlangsamung des occipitalen Alpha-Rhythmus während des Wachseins als ein Indikator von mehreren neurologischen und psychiatrischen Störungen (Niedermeyer, 1997), z.B. Depression (Nystrom et al., 1986), Zwangsstörung (Karadag et al., 2003) und Schizophrenie (Karson et al., 1988) betrachtet werden. Diese Verlangsamung, d. h. eine Verlagerung des Alpha-Rhythmus in den Theta-Bereich, wird als die thalamo-kortikale Dysrhythmie bezeichnet (Llinas et al., 1999). Es wird angenommen, dass eine Störung des 5-HT- und Noradrenalin-Haushaltes und damit assoziierte stärkere Hyperpolarisationen der thalamo-kortikalen Neuronen diese Alpha-Verlangsamung bedingen (Soininen et al., 1992).

In der gegenwärtigen Theoriebildung zur Schizophrenie wird eine beeinträchtigte neuronale Synchronisation im hochfrequenten Gamma-Bereich für die kognitiven Defizite angenommen. Die "Dysfunktions-Hypothese" postuliert, dass die pathologischen Symptome der Schizophrenie auf die defizitäre Koordination von verteilten Verarbeitungsprozessen zurückzuführen ist, die hauptsächlich durch die Synchronisation der hochfrequenten Oszillationen operieren (Friston, 1999; Phillips and Silverstein, 2003). In der Population der Schizophrenen wurde während eines SSVEP (steady state visual evoked potential) Paradigmas eine signifikante Reduktion der hochfrequenten Gamma- und Beta-Oszillationen festgestellt (Krishnan et al., 2005). Spencer et al. (2004) zeigten, dass bei Schizophrenen eine schwächere und in die niederfrequenten Bereiche verschobene Gamma-Aktivität während der Wahrnehmung von Gestalt-Stimuli auftritt. Die Stärke der Gamma-Veränderungen korrelierte mit den klinischen Symptomen und der Reaktionszeit. Ursächlich für die defizitäre Synchronisationsbildung werden die Veränderungen der Konnektivität des neuralen Substrats (Kubicki et al., 2006) und des Neurotransmitter-Haushaltes in den GABA- und dopaminergen Schaltkreisen angenommen (Seamans and Yang, 2004; Lewis et al., 2005).

Die bei Schizophrenen gefundenen Störungen der Hirnrhythmen und deren Synchronisation sind wahrscheinlich nicht spezifisch für diese Erkrankung. Ähnlich den Theorien über die Schizophrenie wird auch für Patienten mit Autismus eine reduzierte Fähigkeit zur neuronalen Synchronisation für die dysfunktionellen Integrationsprozesse angenommen (Frith and Happe, 1994; Just et al., 2004; Welsh et al., 2005).

Nicht nur eine reduzierte, sondern auch eine erhöhte rhythmische Aktivität und deren Synchronisation können zu pathologischen Symptomen führen. Eine pathologisch synchrone neuronale Aktivität wird für die Symptomatik bei Morbus Parkinson (Elble and Koller, 1990) und bei Epilepsien (Penfield et al., 1954; Lopez da Silva et al., 2003; Morimoto et al., 2004) ursächlich angenommen. Der Ruhetremor bei der M. Parkinson wird durch intrinsisch feuernende Neuronen im Thalamus und den Basalganglien verursacht. Das Feuern dieser Neuronen ist synchron und seine Frequenz ist ähnlich der Tremorfrequenz (Llinas and Jahnsen, 1982; Pare et al., 1990; Lenz et al., 1994). Diese selbstoszillierende neuronale Population wirkt wie ein Taktgeber, der die motorischen Areale zum synchronen Feuern zwingt (Volkman et al., 1996). Unter normalen Bedingungen ist aber das Feuern dieser Neuronen voneinander unkorreliert (Nini et al.,

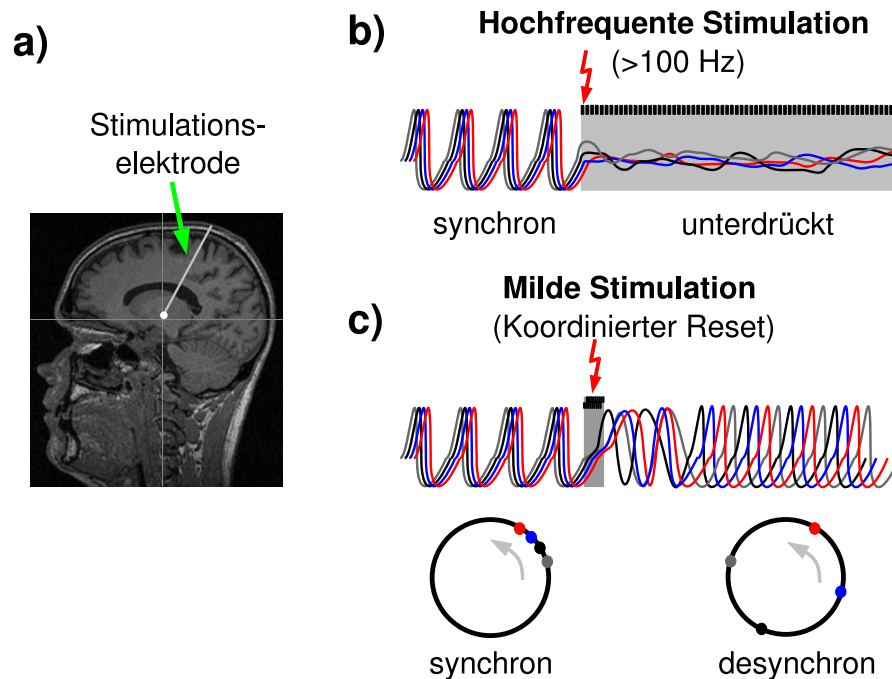


ABBILDUNG 1.1.3. Funktionsweise der Tiefenhirnstimulation. (a) Die Stimulation wird mit einer chronisch implantierten Tiefenhirnelektrode, die in spezifischen Gebieten positioniert ist, z.B. Nucleus intermedius ventralis (VIM) oder Globus pallidus interna (GPi), durchgeführt. (b) Die hochfrequente Tiefenhirnstimulation (HF THS). Während HF THS wird ein permanenter, hochfrequenter ($> 100\text{Hz}$), periodischer Pulszug appliziert. Die HF THS ahmt eine Läsion des Hirngewebes nach. Sie unterdrückt das neuronale Feuern, was wiederum den peripheren Tremor unterdrückt. (c) Die milde Tiefenhirnstimulation reizt das Gewebe nur, wenn eine gesteigerte Synchronisation auftritt. Das Ziel dieser Stimulationstechnik ist eine selektive Desynchronisation der pathologisch synchronen Aktivität, d.h. die einzelnen Neurone feuern unkorreliert. Eine Desynchronisation kann mit einem oder mehreren Pulszügen induziert werden. Die desynchrone Aktivität in der Zielpopulation entspricht dem physiologisch normalen Aktivitätsmodus der Zielpopulation.

1995). Die Standardtherapie für die medikamentös nicht behandelbare Parkinson'sche Krankheit und den essentiellen Tremor ist die elektrische Tiefenhirnstimulation (Benabid et al., 1991; Blond et al., 1992). Während dieser Stimulation wird über eine chronisch implantierte Tiefenhirnelektrode ein permanenter, hochfrequenter ($> 100\text{Hz}$), periodischer Pulszug appliziert (Abb. 1.1.3a,b). Die hochfrequente Tiefenhirnstimulation (HF THS) ändert das Muster des neuronalen Feuerns in den Zielgebieten (Abb. 1.1.3b). Die HF THS ahmt so eine Läsion des Hirngewebes nach, z. B. durch Unterdrückung des neuronalen Feuerns, was wiederum den peripheren Tremor unterdrückt (Wielepp et al., 2001; McIntyre et al., 2004). Obwohl die HF THS bemerkenswerte Erfolge bei vielen Patienten erzielen kann, gibt es Beschränkungen beim Einsatz von HF THS, welche die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze notwendig machen. So führt HF THS bei einigen Patienten zur Dysarthrie, Dysästhesie und zerebellärer Ataxie (Volkman, 2004). Nicht alle Patienten sprechen auf HF THS an (Rodriguez-Oroz et al., 2005)

1.1.5. Milde Tiefenhirnstimulation durch eine Desynchronisation. Aus obengenannten Gründen wurden neue Stimulationstechniken mit Hilfe der statistischen Physik und der nichtlinearen Dynamik entwickelt (Tass, 1999, 2001a, 2002a, 2003b; Popovych et al., 2005). Das Ziel dieser Stimulationstechniken ist eine selektive Desynchronisation der pathologisch synchronen Aktivität und damit eine Verlagerung der Dynamik der Zielpopulation in den physiologisch normalen Aktivitätsmodus (Abb. 1.1.3c). Die neuen Stimulationsverfahren können in drei Gruppen eingeteilt werden: (i) die pulsbasierte Stimulation mit einer Elektrode (Tass, 1999, 2001a, 2002a), (ii) der koordinierte Mehrelektroden-Reset (Tass, 2003b,a) und (iii) das nichtlineare verzögerte Feedback (Popovych et al., 2005, 2006).

(i) *Die pulsbasierten Stimulationstechniken mit einer Elektrode:* nutzen die Entdeckung der vulnerablen Phase einer synchronen Population von Neuronen aus (Tass, 1999). Die vulnerable Phase eines Oszillators wurde während der berühmten zirkadianen Phasen-Resetting Experimente von Winfree (Winfree, 1970, 1980) entdeckt. Winfree untersuchte die Auswirkungen von Lichtpulsen auf die zeitliche Dynamik des Schlüpfens von Eintagsfliegen (*Drosophila melanogaster*), die von einem zirkadianen Taktgeber gesteuert wird. Er konnte zeigen, dass eine Stimulation mit kritischer Amplitude und Dauer während einer kritischen Anfangsphase zu einer unvorhersehbaren Phase nach der Stimulation führt. Der Phasen-Resetting Ansatz wurde in weiteren Experimenten auf verschiedene oszillatorische Prozesse angewandt, um die zeitliche Struktur dieser Prozesse zu verstehen (für Übersicht siehe Winfree, 1980). Die vulnerable Phase und das Verschwinden der Oszillationen wurde auch am Riesenaxon des Tintenfisches experimentell (Guttman et al., 1980) und theoretisch im Hodgkin-Huxley Modell (Best, 1979) gezeigt.

Der Phasen-Resetting Ansatz wurde durch die Arbeiten von Tass auf Ensembles von ungekoppelten (Tass, 1996b,a) und gekoppelten (Tass, 1999) Oszillatoren mit Rauschen weiterentwickelt. Diese Arbeiten resultierten in der Entdeckung der vulnerablen Phase für eine Population von Oszillatoren. Wenn ein Stimulus mit richtigen Parametern während dieser vulnerablen Phase (welche eine Breite von ca. 5% einer Periode aufweist) appliziert wird, desynchronisiert er diese Population. Die Desynchronisation wird durch das Teilen der Population in zwei oder mehr Subpopulationen erreicht, wobei eine Subpopulation beschleunigt und die andere verlangsamt wird. Um die Population genau in der vulnerablen Phase zu treffen, muss die Aktivität der Population genau registriert und berechnet werden. Dies ist eine sehr aufwendige und energieverbrauchende Aufgabe. Vor allem hängt die vulnerable Phase von der Amplitude ab (siehe z.B. Zhai et al., 2005). Um die Population ohne ein aufwendiges Monitoring immer in der vulnerablen Phase zu treffen, wurden zusammengesetzte Stimuluskomplexe entwickelt, wie z. B. *der Doppelpuls* (Tass, 2001a,b), eine gemischte Stimulusvariante: ein Hochfrequenzpulszug, gefolgt von einem Einzelpuls (Tass, 2001c) und das *Soft-Phase-Resetting* (Tass, 2002a,b). Diese Techniken basieren auf folgendem Prinzip: Die Stimulation wird in zwei unterschiedlichen Epochen durchgeführt. In der ersten Epoche wird das Netzwerk durch einen starken Puls oder eine Sequenz von Pulsen in einen kontrollierten Zustand gebracht, d. h. man kennt den dynamischen Zustand des Netzwerks (die Phase und die Synchronisationstärke), ohne diese direkt messen zu müssen. Mit einer geeigneten Verzögerung fängt die zweite Epoche an: wenn sich das Netzwerk in der vulnerablen Phase befindet, wird ein weiterer Puls verabreicht, der zu einer Desynchronisation führt. Die einzelnen pulsbasierten Techniken werden im Abschnitt 2.7 detailliert für Hirnrhythmen betrachtet.

(ii) *Der Mehrelektroden-koordinierte Reset* induziert eine effektive Desynchronisation ohne eine aufwendige Kalibrierung (Tass, 2003b,a). Während eines koordinierten Resets (KR) wird eine synchrone neuronale Population mit einer Sequenz von phasenzurücksetzenden Stimuli (meistens hochfrequente Pulszüge) mittels mehreren Elektroden stimuliert. Zwischen nacheinander folgenden Pulszügen wird eine Verzögerung von τ/n eingebaut, wobei $\tau \approx T$. T ist die mittlere Periode der synchronisierten Oszillationen, und n die Anzahl der Stimulationselektroden. Die KR-Stimuli verändern schnell die Phasen von separierten Subpopulationen, die jeweils unterschiedlich von den n Elektroden beeinflusst werden. Unter einem KR Stimulus zerfällt das synchrone Netzwerk in mehrere Subpopulationen, der sogenannte Clusterzustand. Wegen der pathologisch starken Interaktionen zwischen den Neuronen gehen die Neuronen vom Clusterzustand in den vollständig desynchronen Zustand über, bevor sie letztlich in den synchronen Zustand zurückkehren, wenn keine weitere Stimulation erfolgt (Tass, 2003b). Damit der desynchrone Zustand langfristig erhalten bleibt, muss die KR Stimulation wiederholt appliziert werden.

(iii) *Das nichtlineare verzögerte Feedback* basiert auf den Ideen von Pyragas (Pyragas, 1992), der das verzögerte Feedback zur Kontrolle der Dynamik von chaotischen Oszillatoren angewandt hat. Rosenblum und Pikovsky schlugen vor, die Synchronizität eines Ensembles von gekoppelten Oszillatoren mit einem linearen verzögerten Feedback zu kontrollieren (Rosenblum and Pikovsky, 2004). Bei dem linearen verzögerten Feedback hängt die Stärke der Suppression periodisch von der Verzögerung ab, d.h. durch die Variation der Verzögerung kann sowohl eine Suppression als auch eine Verstärkung der Synchronizität induziert werden. Diese mögliche Steigerung der Synchronizität kann beim therapeutischen Einsatz zu unkontrollierbaren Folgen führen. Deshalb wurden neue Stimulationsprotokolle entwickelt, die auf dem nichtlinearen verzögerten Feedback basieren (Popovych et al., 2005, 2006). Während des nichtlinearen verzögerten Feedbacks wird die Aktivität einer neuronalen Population kontinuierlich gemessen und nach einer nichtlinearen Transformation wieder der Zielpopulation als eine elektrische Stimulation zugeführt. Diese Störung der neuralen Aktivität durch die verzögerte Eigenaktivität führt zu einer starken Desynchronisation. Da die Stärke der Störung vom Ausmaß der Synchronisation abhängt, werden während eines desynchronen Zustandes nur minimale Stimulationsströme appliziert. Diese Stimulationsmethode wirkt spezifisch den pathologischen Interaktionen im Netzwerk entgegen, so dass die Neuronen wieder mit den natürlichen Eigenfrequenzen feuern.

Mathematisches Modell eines Hirnrhythmus: Ergebnisse einer Simulationsstudie

2.1. Einleitung

In diesem Abschnitt wird ein mathematisches Modell eines Hirnrhythmus entwickelt. Dazu wird das Modell von Haken erweitert, so dass spontan oszillierende Neuronen approximiert werden können (Haken, 2000, 2002). Ein Netzwerk von solchen gekoppelten Neuronen dient als Modell eines Hirnrhythmus. Die Dynamik des Einzelneurons und des Netzwerks von solchen gekoppelten Neuronen mit Rauschen und Stimulation wird detailliert untersucht.

Die in EEG und MEG messbaren Hirnrhythmen werden durch die Ströme in den Dendriten generiert (Siehe auch Abschnitt 3.2.1). Folglich wird in den meisten Modellen der Hirnrhythmen zusätzlich zu der axonalen Dynamik auch die dendritische Dynamik, bzw. damit äquivalente synaptische Dynamik, berücksichtigt (Nunez, 1995; Jirsa and Haken, 1996, 1997; Robinson et al., 1998; Suffczynski, 2000; David and Friston, 2003; Rowe and Robinson, 2004; Suffczynski et al., 2004). In diesen Modellen wird das neuronale Substrat als eine Komposition von exzitatorischen und inhibitorischen Elementen modelliert, wobei generell zwei Transformationsoperatoren verwendet werden: Die Transformation der axonalen Pulse in die dendritischen Ströme (pulse to wave equation) und die Transformation des Membranpotentials in die axonalen Pulse. Die externen Einflüsse, z.B. sensorische Stimulation, werden als afferenter synaptischer Input beschrieben. Die resultierende Dynamik der dendritischen Ströme wird durch eine Differentialgleichung zweiter Ordnung beschrieben (Jirsa and Haken, 1997; Haken, 2002).

In den bisherigen Arbeiten zur Desynchronisation von pathologisch synchronen Prozessen mittels Pulsstimulation, die das Kuramoto-Modell verwendeten, wurde die dendritische Dynamik nicht berücksichtigt. Für die pulsbasierte Stimulation ist es aus folgenden Gründen aber notwendig, die dendritische Dynamik zu berücksichtigen: (1) Dendriten sind ein wesentlicher Bestandteil der Hirnarchitektur und stellen einen Träger der interneuronalen Kommunikation dar (Magee and Johnston, 2005). (2) Elektrische Stimulation kann die Dendriten direkt (Rattay, 1999) oder indirekt, mittels Stimulation der präsynaptischen Fasern (McIntyre et al., 2004), beeinflussen. (3) Einzelne Neuronen können eine transiente Dynamik zeigen, wenn sie elektrisch stimuliert werden (Braun et al., 1997, 1999). Diese transiente Dynamik kann der Trägheit, die inhärent in der dendritischen und der synaptischen Dynamik enthalten ist, zugeschrieben werden.

Die Eigenschaften der dendritischen Dynamik kann man grob in zwei Klassen einteilen: die passiven Eigenschaften, z.B. das Tiefpass-Filtern der Eingangssignale (Koch, 1999), und die aktiven Eigenschaften, z.B. das Zurücklaufen der Aktionspotentiale (backpropagation of spikes) (Johnston et al., 1996) oder die Genese von hochfrequenten Oszillationen (Pedroarena and Llinas, 1997). Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Mechanismen der passiven und aktiven Eigenschaften der Dendriten gegeben.

2.1.1. Passive Eigenschaften der Dendriten. Die passiven Eigenschaften der Dendriten resultieren aus den Eigenschaften der neuronalen Membran und aus der Topologie der dendritischen Verzweigungen. Die neuronale Membran besteht aus einer isolierenden Phospholipiddoppelschicht, in der Proteine eingelagert sind. Zwischen dem Inneren und dem Äußeren eines ruhenden Neurons kann ein Membranpotential V_{Ruhe} (Werte zwischen -120 mV bis -40 mV) gemessen werden (Schmidt and Thews, 1993). In einer vereinfachten Betrachtung können die passiven Eigenschaften der neuronalen Membran durch zwei elektrische Größen beschrieben werden: den Membranwiderstand R und die Membrankapazität C . Der spezifische Membranwiderstand resultiert aus der passiven Leitfähigkeit der Zellmembran, die sich aus den in der Zellmembran eingebauten Ionenkanälen ergibt. Die so entstehenden Ströme I können nach dem Ohm'schen Gesetz durch die Gleichung $I = V/R$ angegeben werden. Die Membran, die den intra- und extrazellulären Raum trennt, verhält sich wie eine elektrische Kapazität (Einheiten $\mu\text{F}/\text{cm}^2$). Die Kapazität C ist ein Maß, das angibt, wieviel Ladung Q sich entlang der Membranschicht verteilen muss, damit ein Potential V aufgebaut werden kann. Das Verhältnis zwischen Potential und Ladung ist linear und kann durch $Q = CV$ ausgedrückt werden. Wenn sich das Membranpotential ändert, fließt der Kapazitätsstrom I_C mit einer Größe von $I_C(t) = C \frac{dV(t)}{dt}$. Unter der Annahme eines gleichmäßigen Membranpotentials in der Zelle können die passiven Eigenschaften der Membran als elektrischer Schaltkreis mit drei Elementen: einem Widerstand, einer Kapazität und einer Batterie konzeptualisiert werden. Dieser Schaltkreis wird auch RC-Segment oder RC-Kompartiment genannt und wird zur Beschreibung der passiven Antworten der neuronalen Membran auf einen Reiz, z.B. einen Stromimpuls, verwendet. Nach dem Kirchof'schen Stromgesetz kann die Änderung des Membranpotentials auf eine Perturbation durch die Gleichung

$$(2.1.1) \quad \tau \frac{dV_m(t)}{dt} = -V_m(t) + V_{\text{Ruhe}} + RI(t)$$

beschrieben werden, wobei $\tau = RC$ die Membranzeitkonstante ist, R der Membranwiderstand und I der positive Perturbationsstrom, der in die Zelle appliziert wird. Eine Perturbation ist eine Veränderung des Gleichgewichtszustandes von außen, z.B. das Applizieren eines Stromstoßes. Die Membranzeitkonstante beschreibt, wie schnell sich der Membranwiderstand an das neue Gleichgewichtspotential, gegeben durch $V_m + IR_0$, anpasst. Die Membranzeitkonstante τ kann normalerweise zwischen einer und einigen hundert Millisekunden variieren (Koch, 1999). Das RC-Kompartiment verhält sich wie ein Tiefpass-Filter, d.h. die schnellen Änderungen des Membranpotentials werden gedämpft.

Eine wichtige Quelle der Perturbationen stammt aus der interneuronalen Kommunikation mittels Synapsen, wobei die Reizübertragung chemisch oder elektrisch (sog. gap junctions) erfolgen kann. Eine Aktivierung des präsynaptischen Neurons führt zur Ausschüttung der Neurotransmitter und damit zur Änderung der Leitfähigkeiten der postsynaptischen Membran und damit zum postsynaptischen Stromfluß. Mit den postsynaptischen Strömen geht auch eine Änderung des postsynaptischen Membranpotentials einher. Wenn die Synapse exzitatorisch bzw. inhibitorisch ist, wird die Potentialänderung als das exzitatorische bzw. das inhibitorische postsynaptische Potential bezeichnet. Eine aktivierte Synapse kann in einem passiven Schaltkreis näherungsweise als Änderung der Leitfähigkeit $g_{\text{syn}} = 1/R_{\text{syn}}$ (der Kehrwert des Widerstandes), die an eine Batterie angeschlossen ist, modelliert werden. Der durch die synaptische Aktivität generierte Strom folgt der Gleichung

$$(2.1.2) \quad I_{\text{syn}}(t) = g_{\text{syn}}(V_m(t) - E_{\text{syn}})$$

und die Änderung des Membranpotentials ist durch

$$(2.1.3) \quad \tau \frac{dV_m(t)}{dt} = -g_{\text{syn}}(V_m(t) - E_{\text{syn}})$$

gegeben, wobei E_{syn} das Umkehrpotential des Ionenkanals ist. Wenn das instantane Membranpotential über dem Umkehrpotential liegt, wird das Neuron während der synaptischen Aktivität depolarisiert und im umgekehrten Fall hyperpolarisiert. Die transiente Dynamik wird wieder durch die Membranzeitkonstante τ bestimmt.

Eine weitere passive Eigenschaft der Dendriten entsteht aus der Topologie der dendritischen Verzweigungen. Reale Neuronen besitzen verzweigte und große dendritische Strukturen, sogenannte Dendritenbäume, die eine sehr hohe Variabilität ihrer Größe und Topologie aufweisen. So besitzen z.B. Amakrine Zellen in der Retina räumlich kompakte Dendritenbäume (0.2 mm), wohingegen α -Motoneuronen über sehr ausgedehnte Dendritenbäume verfügen (Schmidt and Thews, 1993). Verschiedene Formen der Dendritenbäume sind nicht zufällig im Gehirn verteilt, sondern zeigen eine topologische Spezifität für bestimmte Areale.

2.1.2. Aktive Eigenschaften der Dendriten. Die Dendriten zeigen auch aktive Antworten auf Perturbationen (Eccles et al., 1958), d.h. die Dynamik des Membranpotentials stimmt nicht mit der Dynamik des RC-Elements überein. Die aktiven Eigenschaften basieren auf den Populationen von Na^+ , K^+ und Ca^{2+} Ionenkanälen in den dendritischen Strukturen (Johnston et al., 1996), die die Integration der eingehenden Signale, und damit auch die zeitlichen Muster der axonalen Aktionspotentiale beeinflussen. In der Literatur wird angenommen, dass das breite Spektrum der funktionellen Eigenschaften der ZNS-Neuronen durch die variable Verteilung verschiedener Typen von Ionenkanälen und deren zugehörigen Modulationsmechanismen bestimmt ist (Magee and Johnston, 2005). Eine Modulation der aktiven Eigenschaften eines Dendriten kann die computationale Rolle des Neurons im lokalen Netzwerk dynamisch verändern (Pedroarena and Llinas, 1997). Die dendritische Integration des Inputs in den Pyramidalzellen (Layer V) kann zwischen linearem und nichtlinearem Modus wechseln (Larkum et al., 2001; Polsky et al., 2004; Gasparini, 2004). Beide Operationsmodi hängen von der Aktivierung der Na^+ und K^+ Ionenkanäle ab. Unter einem zeitlich und räumlich breit verteilten synaptischen Input werden die Impulse linear summiert, d.h. die aktuelle Feuerrate des Neurons ist proportional zur relativen Größe des exzitatorischen und inhibitorischen Inputs (Poirazi et al., 2003; Polsky et al., 2004). Wenn der Input schnell und stark ist, d.h. er führt zu einer starken Depolarisation der dendritischen Membran mit nachfolgender Instabilität der Membranladung und einer regenerativen Aktivierung der Na^+ Ionenkanäle, entsteht ein lokales dendritisches Aktionspotential (Goldig and Spruston, 1998). Die resultierenden Muster der axonalen Aktionspotentiale sind sehr sensitiv auf die genaue Form des dendritischen Aktionspotentials (Pedroarena and Llinas, 1997; Gasparini, 2004). Eine Form des dendritischen Aktionspotentials kann einzelne axonale Aktionspotentiale initiieren, wohingegen eine andere Form Ca^{2+} Kanäle aktiviert und damit einen oder mehrere Bursts initiiert (Pedroarena and Llinas, 1997; Larkum et al., 2001).

Das komplizierte Wechselspiel zwischen den aktiven dendritischen Eigenschaften und den eingehenden Inputs erzeugt bereits auf den Dendriten komplexe Rechenoperationen. Kortikal projizierende thalamische Neuronen zeigen vier verschiedene Muster der axonalen Aktionspotentiale in Abhängigkeit vom Ausmaß der De- bzw. Hyperpolarisation der Membran (Pedroarena and Llinas, 1997), wobei die Depolarisationsgrenzen zwischen den Neuronen leicht variieren. Wenn ein kurzer inhibitorischer synaptischer Input

die Membran hyperpolarisiert (Membranpotential $V_m \leq -65$ mV) feuert das Neuron ein einzelnes, sogenanntes niederschwelliges Calcium Aktionspotential (low threshold calcium spike). Eine milde Depolarisation (-60 mV $\leq V_m \leq -45$ mV) führt zu hochfrequenten (25 - 60 Hz) unterschwelligen Oszillationen des Membranpotentials (subthreshold oscillations). Eine stärkere Depolarisation (-45 mV $< V_m \leq -37$ mV) initiiert transiente Bursts von hochfrequenten Na^+ Aktionspotentialen. Für Depolarisationen über -37 mV wird ein hochfrequentes Feuern der Neuronen beobachtet. Die Autoren schreiben den hochfrequenten dendritischen Oszillationen und dem Zurücksetzen von deren Phasen die Schlüsselrolle in den Integrationsprozessen der thalamischen Neuronen zu.

Die aktiven Eigenschaften der Dendriten spielen eine wichtige Rolle in den verschiedenen Formen der synaptischen Plastizität (für eine Übersicht siehe Magee and Johnston, 2005). Eine wichtige Rolle spielen dabei die zurücklaufenden Aktionspotentiale (back-propagating action potentials) (Magee and Johnston, 1997; Stuart and Hausser, 2001). Diese antidromischen, d.h. vom Soma zum Dendriten wandernden Aktionspotentiale, besitzen eine sehr hohe Valenz für die theoretischen Neurowissenschaften, da sie ein experimenteller Nachweis für ein viel früher entwickeltes theoretisches Konzept der Neuroinformatik, den Algorithmus Backpropagation of Errors, sind. Die zurücklaufenden Spikes dienen als auch Bestätigungssignal, das in Plastizität und Lernen eine wichtige funktionelle Rolle hat.

Die aktiven Eigenschaften erweitern die computationale Rolle des Neurons erheblich. Die unterschiedlichen Muster des Feuerns, die abhängig von der Depolarisation der dendritischen Membran sind, steigern die kombinatorischen Möglichkeiten einer Antwort auf einen Reiz. Die lokalen dendritischen AP werden sogar als eine Population von Recheneinheiten, ähnlich einem neuronalen Netzwerk betrachtet.

Im nächsten Abschnitt wird ein generisches Modell des Phasenoszillators um die dendritische Dynamik erweitert. Danach wird die Dynamik eines einzelnen Neurons und eines Netzwerks von gekoppelten Neuronen untersucht. Es wird gezeigt, dass die dendritische Dynamik die Wirkung der Stimulation auf das Einzelneuron und auf das Netzwerk signifikant verändert. Während einer Stimulation mit mittlerer Amplitude können zwei verschiedene stabile Zustände koexistieren: der oszillatorische Zustand, in dem die Stimulation nur die Frequenz des Feuerns ändert, und der ruhende Zustand, in dem die Neuronen aufhören zu feuern. Danach wird eine neue Kalibrierungsprozedur vorgestellt, mit der man die optimalen Parameter für pulsbasierte Desynchronisation detektieren kann.

2.2. Das Modell

Es ist bekannt, dass Neuronen transiente Antworten zeigen, wenn sie Veränderungen der Umwelt ausgesetzt werden, wie Temperatur (Braun et al., 1997, 1999), hormoneller oder elektrischer Stimulation (Warman and Durand, 1989). Eine naheliegende Quelle dieser transienten Antworten ist die intrinsische Inertia. Dies belegt auch die Arbeit von Hauptmann und MacKay, in der die transienten Effekte direkt der neuronalen Inertia zugeschrieben wurden (Hauptmann and Mackey, 2003). Haken zeigte, dass ein zweidimensionaler Phasenoszillator mit Inertia als eine Approximation von einem Neuron mit Soma und Dendrit hergeleitet werden kann (Haken, 2000, 2002).

Mein Modell ist eine Erweiterung des Haken Modells auf spontan feuernde Neuronen. Das neuronale Modell von Haken besteht aus zwei gekoppelten Differentialgleichungen, eine für den Dendriten und eine für das Soma. Die Dynamik des Dendriten ist beschrieben durch

$$(2.2.1) \quad \dot{\psi}_j = af(\phi_k) - \gamma\psi_j + \sqrt{2D}\xi_t(t),$$

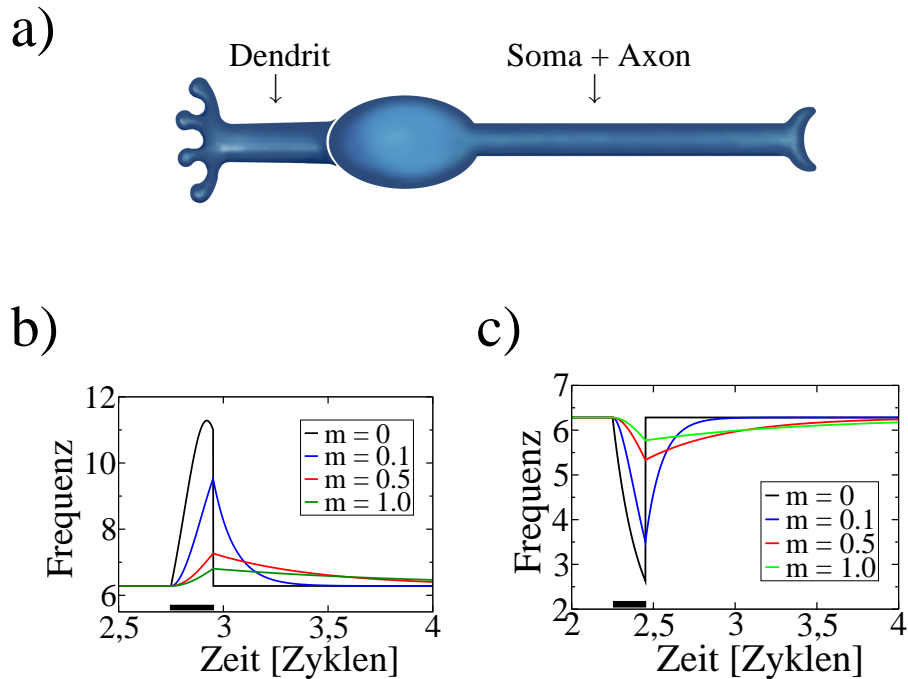


ABBILDUNG 2.2.1. Das Schema des Modellneurons besteht aus zwei Teilen (a). Der erste Teil ist der Dendrit, und der zweite Teil besteht aus dem Soma und dem Axon, die als ein Gesamtelement modelliert werden. (b,c) Die simulierten Antworten des neuen Modellneurons ($m = \{0.1, 0.5, 1.0\}$) vs. Antworten des Kuramoto-Modells ($m = 0$). (b) Eine pulsatile Stimulation in der Anfangsphase $\phi_B = 0.5\pi$ für verschiedene Werte der Trägheit m . Der Effekt der Stimulation wird mittels der instantanen Frequenz des Neurons visualisiert. Eine Stimulation im Phasenbereich um $\phi_B = 0.5\pi$ führt zu einer Steigerung der Frequenz des Neurons, d.h. seine Feuerrate erhöht sich. (c) Die Antworten des Modellneurons auf eine pulsatile Stimulation in der Anfangsphase $\phi_B = 1.5\pi$ für verschiedene Werte der Trägheit m . Eine Stimulation in diesem Phasenbereich führt zur Abnahme der Frequenz des Neurons, d.h. seine Feuerrate verlangsamt sich. Neuronen mit nicht trivialer Trägheit ($m \neq 0$) zeigen einen graduellen Abfall des Stimulationseffektes. Im Gegensatz dazu verschwindet der Stimulationseffekt beim Kuramoto-Modell, d.h. ein Neuron mit trivialer Trägheit ($m = 0$), unmittelbar nach dem Ausschalten der Stimulation. Verwendete Parameter: die Stimationsamplitude $I_{\text{stim}} = 5\omega$, die Stimationsdauer $T_{\text{stim}} = 0.2$, die Eigenfrequenz des Neurons $\omega = 2\pi$.

wobei ψ_j den dendritischen Strom des j -ten Neurons bezeichnet. Der Einfluss von Neuronen, mit denen das Neuron gekoppelt ist, ist mit $f(\phi_k(t))$ gegeben und skaliert mit dem Faktor a . ϕ_k bezeichnet die Phase des Neurons zu dem das Neuron gekoppelt ist. γ ist die Dämpfung die inhärent in den Dendriten vorhanden ist. D ist die Intensität des Rauschens, wobei $\xi_j(t)$ Gaussches weißes Rauschen ist, das für jedes Neuron statistisch unabhängig ist. Dies repräsentiert statistische Fluktuationen, die inhärent in den Öffnungs- und Schliessungszuständen der Ionenkanäle vorhanden sind (Koch, 1999).

Die Phasendynamik des Axons ist beschrieben durch

$$(2.2.2) \quad \dot{\phi}_j = c\psi_j + p_{\text{ext},j},$$

wobei die dendritischen Ströme ψ_j mit der Konstante c skaliert werden und $p_{\text{ext},j}$ externen Input des Neurons, zum Beispiel von den sensorischen Neuronen, repräsentieren.

Die beiden Gleichungen (2.2.1) und (2.2.2) sind äquivalent zu

$$(2.2.3) \quad \ddot{\phi}_j = C_j - \gamma \dot{\phi}_j + Af(\phi_k) + \sqrt{2D}\xi_j(t),$$

wobei $C_j = \gamma p_{\text{ext},j} + \dot{p}_{\text{ext},j}$ und $A = ca$.

Modelle dieses Typs wurden im Kontext der Phasen-Frequenz Synchronisation numerisch untersucht (Acebron and Spigler, 1998; Bonilla, 2000).

Für die Zwecke der Analyse müssen noch folgende Anpassungen durchgeführt werden: Erstens, in dieser Analyse sollen Neuronen und Netzwerke von Neuronen untersucht werden, die periodisch und spontan feuern, d.h. spontan oszillatorisch sind. Die Aktivität im Haken-Modell ist das Ergebnis des sensorischen Inputs des Neurons. Die spontan oszillierenden Neuronen sind aber für die Entwicklung von neuen Behandlungen für die Parkinsonsche Krankheit (PK) notwendig, Bei der PK sind die sogenannten *non-response cells* im Thalamus aktiv. Diese Zellen feuern periodisch und unabhängig vom gesamten sensorischen Input (Lenz et al., 1994; Pare et al., 1990). Im gesunden Gehirn ist das Feuern dieser Neuronen untereinander unkorreliert. Dieses selbsterhaltende periodische Feuern wird normalerweise in den mikroskopischen Modellen mittels der Calcium-Ionenströme im Axon modelliert (Koch, 1999). In diesem Modell kann dieses Verhalten mit einem konstanten Term, der Eigenfrequenz ω , approximiert werden.

Zweitens, die Stimulation wird auf alle Neuronen appliziert und wirkt sowohl auf das Axon als auch auf den Dendriten. Diese Anpassungen ergeben folgendes Modell

$$(2.2.4) \quad m\ddot{\phi}_j = \omega_j - \dot{\phi}_j + \Gamma_j + X(t)S(\phi_j) + \sqrt{2D}\xi_j,$$

wobei $m = 1/\gamma$ die Inertia des Neurons ist und Γ_j eine periodische Funktion ist, die die globale Kopplung beschreibt. Es wird eine globale Mittelfeldkopplung benutzt (d.h. eine Ankopplung an die mittlere Aktivität der Population), die durch die Funktion

$$(2.2.5) \quad \Gamma_j = \frac{K}{N} \sum_{k=1}^N \sin(\phi_k - \phi_j)$$

dargestellt wird, wobei K die Kopplungsstärke ist und N die Anzahl der Neuronen im Netzwerk ist (Majtanik et al., 2004; Dolan et al., 2005; Majtanik et al., 2006).

$S(\phi_j)$ ist eine Funktion, die die Phasenabhängigkeit der neuronalen Antwort auf die Stimulation repräsentiert. $X(t)$ ist eine Stufenfunktion, deren Zustand $X(t) = 0$ das Nichtstimulieren und $X(t) = 1$ das Stimulieren repräsentiert. D ist die Intensität des weißen Gausschen Rauschens mit einem Mittelwert gleich Null und der Varianz gleich eins, beschrieben durch $\xi_j(t)$.

Die Funktion $S(\phi_j)$ wird benutzt, um die phasenabhängige Antwort des Neurons auf die Stimulation zu modellieren, und ist identisch für alle Neuronen im Netzwerk. Formal ist sie beschrieben durch

$$(2.2.6) \quad S(\phi_j) = S_{\text{dend},j} + \gamma S_{\text{axon},j} + \dot{S}_{\text{axon},j},$$

wobei $S_{\text{dend},j}$ der Effekt der Stimulation auf das Axon ist, der als ein additiver Term auf der rechten Seite der Gleichung 2.2.1 erscheint, und $S_{\text{axon},j}$ ist der Effekt der Stimulation auf den Axon, der als ein additiver Term auf der rechten Seite der Gleichung 2.2.2 erscheint.

Im Prinzip könnte $S(\phi_j)$ eine beliebige Funktion der Phase ϕ und vollständig determiniert durch die Dynamik des modellierten Neurons sein. Eine derartige Funktion kann als eine Fourier-Reihe dargestellt werden

$$(2.2.7) \quad S(\phi) = \sum_{k=0}^{\infty} [A_k \cos(k\phi) + B_k \sin(k\phi)].$$

Für die Untersuchungen des Systems wird diese Funktion mit der ersten Harmonischen, $S(t) = I \cos(\phi)$, approximiert. Wegen der Symmetrie und solange nur eine Harmonische verwendet wird, ist die Dynamik der Neuronen translationsinvariant in den Phasenvariablen, d.h. die Dynamik des Neurons ist unverändert, egal ob die Funktion $S(\phi)$ aus der Gleichung 2.2.6 benutzt wird oder $I_1 \cos(\phi) + I_2 \sin(\phi)$, solange $I_1^2 + I_2^2 = I^2$ gilt.

Hier soll zusätzlich erwähnt werden, dass dieses Modell eine Verallgemeinerung des stimulierten Kuramoto-Modells ist (Kuramoto, 1984). Wenn die Trägheit gegen Null strebt $m \rightarrow 0$, dann wird dieses Modell äquivalent (d.h. identisch) zu dem Kuramoto-Modell mit Stimulationsterm (Tass, 1999). Daher erlaubt dieses Modell eine detaillierte Untersuchung der Trägheitseffekte auf Phase Resetting und Desynchronisation, ohne dass weitere zusätzliche dynamische Effekte wie Amplitudendynamik, Stabilität des Grenzyklus und Chaos involviert sind. In der Abbildung 2.2.1b, c sind die Antworten meines Modellneurons und des Kuramoto-Modells (schwarze Linie, $m = 0$) dargestellt. Der wesentliche Unterschied zwischen den zwei Modellen ist die Dynamik nach dem An- und Ausschalten der Stimulation. Die Anpassung der Frequenz an die Stimulation tritt beim Kuramoto-Modell unmittelbar ein, während das neue Modell mit einer allmählichen Anpassung reagiert.

Die zeitabhängige Synchronisation des Netzwerks wird quantifiziert mit Hilfe des komplexen Ordnungsparameters

$$(2.2.8) \quad Z(t) = R(t) \exp[i2\pi\varphi(t)] = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \exp[i2\pi\phi_k(t)],$$

wobei $R(t)$ und $\varphi(t)$ die reale Amplitude und die reale Phase von $Z(t)$ bezeichnen. Der Wertebereich von $R(t)$ liegt zwischen 0 und 1. Im Fall von perfekter Phasensynchronisation gilt $R(t) = 1$, wohingegen der desynchrone Zustand charakterisiert ist durch $R(t) = 0$.

Für einen erweiterten Einblick in die Dynamik des Netzwerks wird eine zusätzliche Quantität, *die Feuerdichte*, eingeführt. Die Feuerdichte beschreibt das instantane Feuern der Neuronen im Netzwerk. Für das verwendete Modell wird angenommen, dass ein Neuron feuert, wenn seine Phase ϕ verschwindet (modulo eins). Entsprechend wird die Feuerdichte

$$(2.2.9) \quad p(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \sigma(2\pi\phi_k), \quad \sigma(\phi_k) = \begin{cases} 1 & : \cos(2\pi\phi_k) > c \\ 0 & : \text{else} \end{cases},$$

definiert, wobei N die Anzahl der Neuronen im Netzwerk ist und ϕ_k die Phase des k -ten Neuron ist. Die Schwelle für das Feuern c dient zur Detektion des Verschwindens der Phase. In den Simulationen wird $c = 0.975$ verwendet.

Dieses Modellneuron, ein Phasenoszillator zweiter Ordnung, ist eine Verallgemeinerung des Integrate-and-Fire Neurons im Fall von starker Kopplung oder äquivalent schwacher Dämpfung (Haken, 2002).

Dieser Typ des Phasenoszillators zweiter Ordnung wurde numerisch untersucht im Kontext von Phasensynchronisation (Ermentrout, 1991), der Phasen-Frequenz Synchronisation (Acebron and Spigler, 1998; Bonilla, 2000) und der Entstehung von spontanen Oszillationen durch Verzögerung und Trägheit (Hong and Choi, 2000; Hong et al., 2002).

Alle Simulationen in dieser Arbeit wurden mit einer selbst geschriebener Software in C/C++, Matlab und Python berechnet, wobei für die numerische Integration der Differentialgleichungen die stochastische Runge-Kutta Methode zweiter Ordnung verwendet wurde (Honeycutt, 1992).

In diesem Abschnitt wurde ein Modell eines Neurons mit dendritischer Dynamik

2.3. Dynamik des einzelnen Neurons

In diesem Absatz wird die Dynamik des einzelnen Neurons untersucht. Die dabei beschriebenen Eigenschaften können zu einem besseren Verständnis der Dynamik von vielen gekoppelten Neuronen mit Rauschen (Netzwerk-Dynamik) beitragen. Die Dynamik des Einzelneurons, d.h. ohne Kopplung und Rauschen, ist gegeben durch

$$(2.3.1) \quad m\ddot{\phi} = \omega - \dot{\phi} + X(t)S(\psi),$$

wobei m die Trägheit des Neurons ist und ω die Eigenfrequenz des Neurons ist. Der Stimulationsterm $X(t)S(\phi)$ gleicht dem in Gleichung 2.2.4.

Die Abbildung 2.2.1(b,c) zeigt die Antwort des Einzelneurons auf einen kurzen Stimulationspuls in einer anregenden und dämpfenden Phase für verschiedene Trägheitswerte m . Das Antwortverhalten des Neurons wird mittels der instantanen Frequenz $\dot{\phi}$ visualisiert.

Neuronen mit nicht degenerierter dendritischer Dynamik, d. h. sie besitzen Trägheit m ungleich Null, zeigen einen glatten exponentiellen Anstieg und Abfall des Stimulationseffektes. In den neuronalen Modellen ohne Trägheit, wie das Standard-Kuramoto-Modell, wird nur eine sprunghafte Änderung der instantanen Frequenz zu der Eigenfrequenz stattfinden, was nicht den beobachteten realen Neuronen entspricht. Für die Simulationen wird die Trägheit $m = 1$ und die Eigenfrequenz $\omega = 2\pi$ verwendet.

Die Abbildung 2.3.1(a-d) zeigt die Phasenräume, die instantane Frequenz vs. Phase des Neurons, für vier repräsentative Stimulationsamplituden zusammen mit den Fixpunkten und den invarianten Mannigfaltigkeiten. Zusätzlich werden verschiedene Dynamiken des Neurons mittels Beispielbahnen (schwarz gestrichelt) dargestellt. Die Einzelbahnen des Neurons wurden für verschiedene Anfangsbedingungen (Kreise), ohne Kopplung und Rauschen berechnet und in den Phasenraum eingezeichnet. Um eine Begriffsverwechslung (Eigenfrequenz, mittlere Frequenz des Netzwerks) zu vermeiden, werde ich im weiteren Verlauf der Arbeit für die instantane Frequenz die Bezeichnung *Phasengeschwindigkeit* verwenden. Die zur Beschreibung der Dynamik des Einzelneurons verwendeten Begriffe der stabilen und instabilen Mannigfaltigkeit sind im Anhang A erklärt.

Das stimulierte Neuron kann zwei verschiedene dynamische Zustände einnehmen: *Das oszillatorische Regime*, in dem das Neuron mit Frequenzen feuert, die durch die Stimulation moduliert sind und *das ruhende Regime*, in dem das Neuron nicht feuert, d.h. seine Phasengeschwindigkeit ist $\dot{\phi} = 0$.

Für Stimulationsamplituden kleiner als die Eigenfrequenz $I_{\text{stim}} < \omega$ existiert nur das oszillatorische Regime. Die Phasengeschwindigkeit des Neurons ist nur schwach durch die Stimulation gestört. Dieser triviale Fall wird nicht gezeigt.

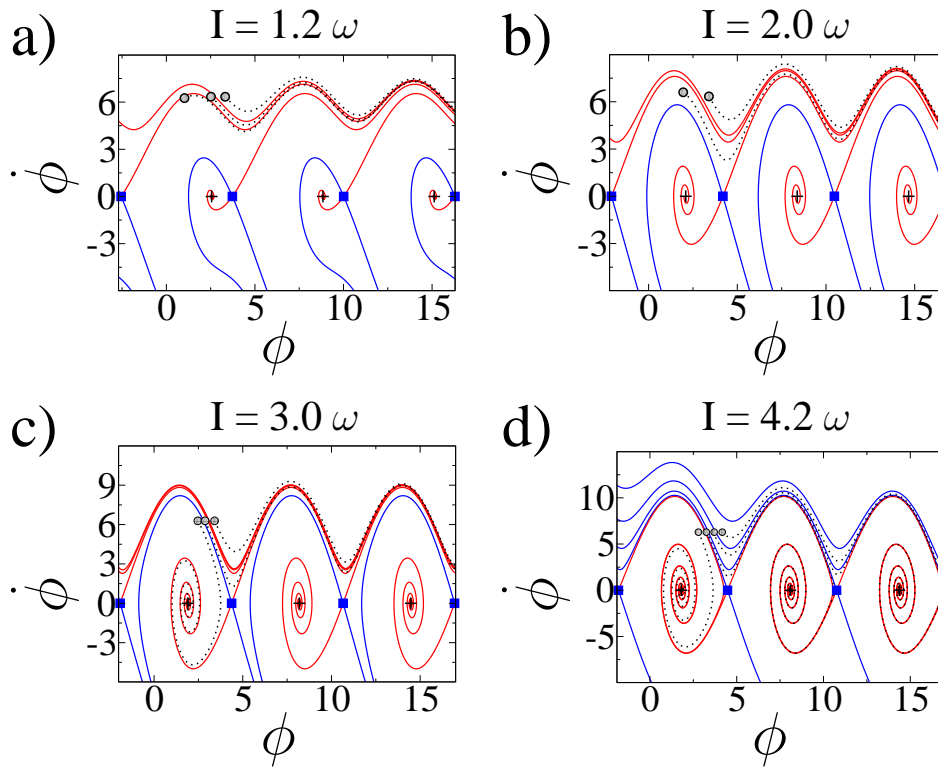


ABBILDUNG 2.3.1. Der Phasenraum des stimulierten Einzelneurons ohne Rauschen und Kopplung unter vier Stimulationsamplituden 1.2ω (a), 2.0ω (b), 3.0ω (c) und 4.2ω (d). Die horizontale Achse ist die Phase des Neurons ϕ und die vertikale die Phasengeschwindigkeit $\dot{\phi}$. Der Phasenbereich ist wegen einer besseren Visualisierung über drei Zyklen aufgetragen, die alle äquivalent modulo 2π sind. Die stabilen (Foci) und instabilen (Sättel) Fixpunkte sind als blaue Rechtecke bzw. schwarze Kreuze dargestellt. Die stabilen und instabilen invarianten Mannigfaltigkeiten sind blau bzw. rot gezeichnet. Für jede Stimulationsamplitude werden zusätzlich repräsentative Bahnen (gestrichelte graue Linien) des Einzelneurons für verschiedene Anfangsbedingungen (schwarze Kreise mit y Koordinate gleich $\dot{\phi} = \omega = 2\pi$) dargestellt. **(a)** Schwache Stimulation, $I_{\text{stim}} = 1.2\omega$. Die Fixpunkte existieren, aber der Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes ist nur auf die langsamen Neuronen beschränkt (das Innere der stabilen Mannigfaltigkeit, die blaue Linie). Alle Neuronen, die sich auf der periodischen Prestimulus-Bahn (die horizontale Linie mit $\dot{\phi} = 2\pi$) bewegen, werden von der instabilen Mannigfaltigkeit angezogen. **(b)** Schwache Stimulation, $I_{\text{stim}} = 2.0\omega$ kurz bevor der wachsende Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes die Gerade $\dot{\phi} = 2\pi$ schneidet. **(c)** Mittlere Stimulation, $I_{\text{stim}} = 3.0\omega$. Der Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes überschneidet sich jetzt mit der Prestimulus-Bahn $\dot{\phi} = 2\pi$. Abhängig von der Anfangsphase der Stimulation wird das Neuron zu dem stabilen Fixpunkt angezogen und bleibt stehen (die linke graue Bahn) oder es folgt der instabilen Mannigfaltigkeit und oszilliert weiter (die zwei rechten grauen Bahnen). **(d)** Starke Stimulation, $I_{\text{stim}} = 4.2\omega$. Der periodische Orbit wird in der homoklinischen Bifurkation des instabilen Fixpunktes zerstört. Neuronen in allen Anfangsphasen werden vom stabilen Fixpunkt angezogen. Abhängig von der Anfangsphase benötigt die Bewegung zu dem Fixpunkt einen Zyklus (die linke Bahn), zwei Zyklen (die 2-te Bahn von links), drei Zyklen (die 3-te Bahn von links) oder vier Zyklen (die rechte Bahn).

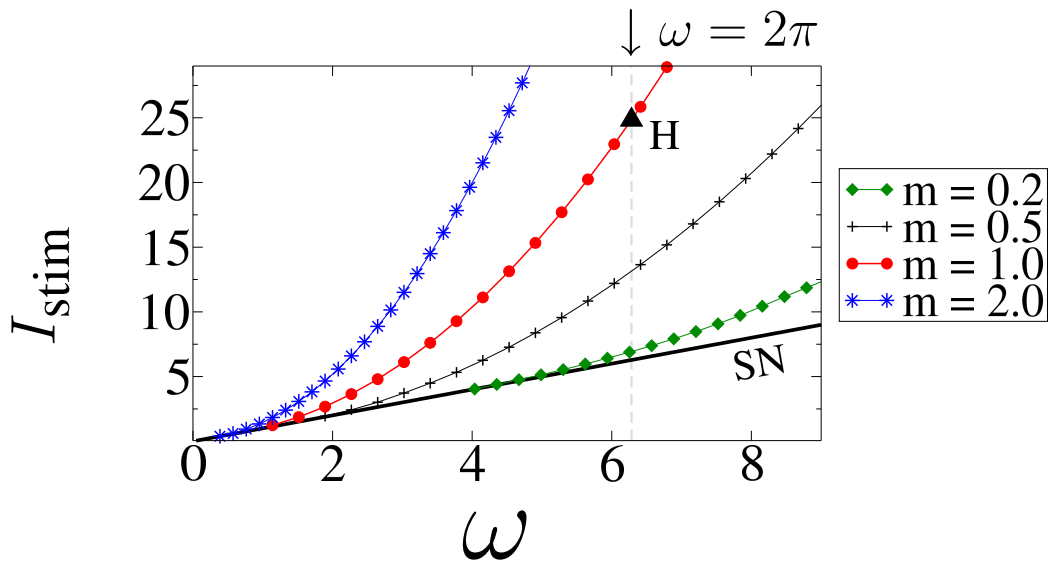


ABBILDUNG 2.3.2. Bifurkationsdiagramm für die Saddle-Node Bifurkation (schwarze Linie, SN) und für die homoklinische Bifurkation der Gleichung (2.3) für vier Werte von m (Linien mit Marken). Wenn die Stimulationsamplitude wächst, werden zwei Fixpunkte, ein Fokus und ein Sattelpunkt, in der Saddle-Node Bifurkation (SN) geboren. Mit weiter ansteigender Stimulationsamplitude findet eine homoklinische Bifurkation statt. Der homoklinische Bifurkationspunkt hängt von der Eigenfrequenz ω und der Trägheit m des Neurons ab. In dem Bereich zwischen der SN-Kurve und einer homoklinischen Kurve koexistieren zwei stabile Zustände, der oszillatorische und der ruhende Zustand. Der Punkt H markiert die Stimulationsamplitude (unter den in dieser Arbeit verwendeten Modellparametern), für die die Bistabilität verschwindet. Der Pfeil oberhalb des Diagramms weist auf den verwendeten Wert der Eigenfrequenz des Neurons hin.

Für Stimulationsamplituden, die $\omega < I_{\text{stim}} < H \approx 4.1\omega$ erfüllen, entstehen der stabile (ein Fokus) und instabile (ein Sattel) Fixpunkt in einer Saddle-Node Bifurkation (SN) (Abb. 2.3.1a-d). In diesem Amplitudenintervall koexistieren das oszillatorische und das ruhende Regime. Der Sattel und der Fokus sind durch die Bedingungen $\phi_{S,F} = \cos^{-1}(-\omega/I_{\text{stim}})$ und $\dot{\phi} = 0$ bestimmt. Die Region der Bistabilität befindet sich zwischen der Saddle-Node Bifurkationslinie und der homoklinischen Bifurkationslinie für $m = 1$ (Abb. 2.3.2, schwarze und rote Linie). In diesem bistabilen Bereich für schwache Amplituden $I_{\text{stim}} < I_{\text{krit}} \approx 2.1\omega$ werden alle Anfangsbedingungen von der instabilen Mannigfaltigkeit (Abb. 2.3.1a,b; Kreise mit schwarzen Trajektorien) angezogen. Für diese schwachen Amplituden ist der Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes nur auf die langsamen Phasengeschwindigkeiten beschränkt (Abb. 2.3.1a,b). Der Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes ist die Fläche innerhalb der blauen Kurve (stabile Mannigfaltigkeit). Weil später ein synchrones neuronales Netzwerk, das ohne Stimulation eine Eigenfrequenz von $\omega = 2\pi$ hat, stimuliert wird, wird keine dieser Anfangsbedingungen vom stabilen Fixpunkt angezogen. Daher ist die Bistabilität während der Stimulation eines Netzwerkes mit schwachen Amplituden nicht sichtbar. Für Stimulationsamplituden, die $I_{\text{krit}} < I_{\text{stim}} < H \approx 4.1\omega$ erfüllen, überlappt sich der Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes mit den Anfangsbedingungen $\dot{\phi} = 2\pi$. Für diese Amplituden kann die Bistabilität direkt durch die Stimulation des Netzwerkes detektiert werden. Für Anfangsphasen, die in dem Anziehungsbereich des stabilen Fixpunktes liegen, wird das Neuron in das ruhende Regime konvergieren (der

linke Kreis in der Abbildung 2.3.1c). Für Anfangsphasen außerhalb dieses Bereiches wird das Neuron im oszillatorischen Regime verbleiben (der mittlere und der rechte Kreis in der Abbildung 2.3.1c).

Das oszillatorische Regime wird für $I_{\text{stim}} = H$ und $\omega = 2\pi$ in einer homoklinischen Bifurkation des instabilen Fixpunktes zerstört. Für Stimulationsamplituden, die $4.1\omega < I_{\text{stim}}$ erfüllen, werden Neuronen für alle Anfangsbedingungen in den ruhenden Zustand konvergieren (Abb. 2.3.1d). Abhängig von der Anfangsphase kann eine verzögerte Konvergenz zum Fixpunkt beobachtet werden. Der stabile Fixpunkt kann sofort (der linke Kreis in Abb. 2.3.1d), nach einem Zyklus (der zweite Kreis von links in der Abbildung 2.3.1d), nach zwei Zyklen (der dritte Kreis von links in der Abbildung 2.3.1d) oder nach vier Zyklen (der rechte Kreis in der Abbildung 2.3.1d) erreicht werden.

Das Bifurkationsdiagramm in der Abbildung 2.3.2 zeigt die Abhängigkeit dieser drei dynamischen Regime von der Stimulationsamplitude I_{stim} und der Eigenfrequenz des Neurons ω . Die Entstehung der Fixpunkte ist durch die Saddle-Node Bifurkationslinie (Abb. 2.3.2, schwarze Linie, SN) angegeben. Die Zerstörung des instabilen Fixpunktes ist mit den homoklinischen Bifurkationslinien für vier verschiedene Trägheitswerte m angezeigt (Abb. 2.3.1, farbige Linien mit Symbolen). Die homoklinischen Bifurkationslinien zeigen ein exponentielles Wachstum in der Stimulationsamplitude I mit der Eigenfrequenz des Neurons. Höhere Werte der Trägheit m beschleunigen dieses Wachstum, d.h. der bistabile Zustand, der sich zwischen der Saddle-Node und der homoklinischen Bifurkationslinie befindet, wird erst mit höheren Stimulationsamplituden für höhere Werte m zerstört. Es ist wichtig zu bemerken, dass für höhere Eigenfrequenzen des Neurons ω auch sehr kleine Werte von m zu einem signifikanten Bereich der Bistabilität führen. Das bedeutet, dass mit hohen Frequenzen oszillierende Neuronen auch bei minimalem Dendritenbaum bistabile Antworten für breite Bereiche der Amplitude zeigen können, d.h. abhängig von der Anfangsphase kann das Neuron feuern oder nicht.

Im Vergleich zum Kuramoto-Modell verändert die dendritische Dynamik wesentlich die Stimulationsantwort des einzelnen Neurons. Das wesentliche Ergebnis dieses Paragraphs ist der Nachweis der Bistabilität unter einer mittleren Stimulationsamplitude. Für bestimmte Anfangsphasen der Stimulation ist nur eine Modulation der Feuerfrequenz des Neurons sichtbar, während für andere Anfangsphasen das Feuern des Neurons unterdrückt wird. Das zweite wichtige Ergebnis ist die Beschreibung der Bewegung des Neurons im Phasenraum. Für starke Stimulationsamplitude würde ein Kuramoto-Oszillator innerhalb einer Oszillation zum stabilen Fixpunkt gehen. Ein Neuron mit dendritischer Dynamik kann eine oder mehrere Oszillationen ausführen, bevor er am Fixpunkt ankommt. Die Anzahl der Oszillationen ist abhängig von der Anfangsphase.

2.4. Dynamik des Netzwerks unter kontinuierlicher Stimulation

In diesem Abschnitt werden wir den Einfluss der kontinuierlichen Stimulation auf die Synchronisation des Netzwerks von $N = 100$ global gekoppelten Neuronen mit dendritischer Dynamik untersuchen. Das Verhalten des Einzelneurons unter dauerhafter Stimulation kann auch beim Vorhandensein von Rauschen und Kopplung eine tiefe Einsicht in die Dynamik des Netzwerks ermöglichen. Ohne Stimulation wird das Netzwerk ein synchrones Verhalten nur dann zeigen, wenn die Kopplungsstärke einen kritischen Wert K_c überschreitet (Acebron and Bonilla, 2005). Für $K > K_c$ feuern die Neuronen in einem synchronen Cluster, d.h. alle Neuron haben ihre Phasen eng beieinander, und das Netzwerk verhält sich wie ein Einzeloszillator.

Um den Einfluss der Stimulation auf das Netzwerk zu quantifizieren, werden die reale Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters $Z(t)$ (Gleichung 2.2.8) und die mittlere Geschwindigkeit der Netzwerks $\bar{v}(t)$ benutzt. Die reale Amplitude $R(t)$ wird als Maß der Synchronisation verwendet. Werte von $R(t)$ nahe

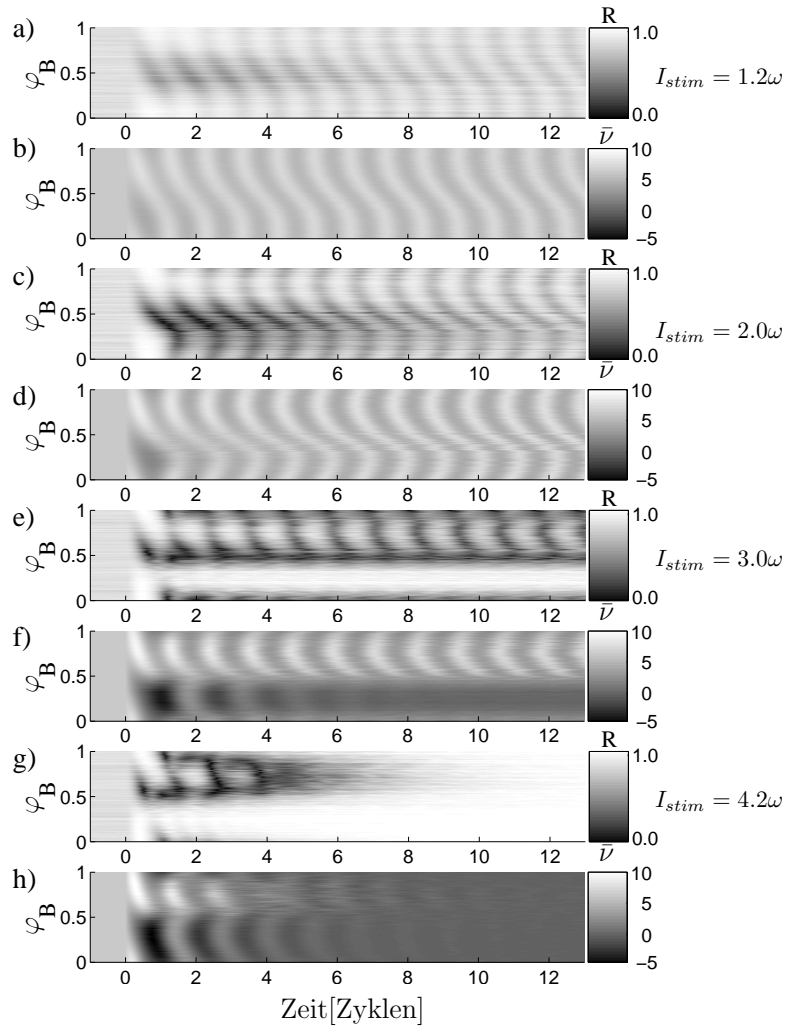


ABBILDUNG 2.4.1. Die Zeitgänge der Amplitude R des Ordnungsparameters (**a,c,e,g**) und der mittleren Phasengeschwindigkeit des Netzwerks $\bar{v}(t)$ (**b,d,f,h**) während einer kontinuierlichen Stimulation dargestellt in der Abhängigkeit von der Anfangsphase der Stimulation φ_B . (**a,b**) Schwache Stimulation ($I_{stim} = 1.2\omega$) hat nur einen geringen Effekt auf die Synchronisation. Das Netzwerk zeigt nur kleine Oszillationen in der Amplitude und der Geschwindigkeit in seinem asymptotischen Verhalten. (**c,d**) Schwache Stimulation ($I_{stim} = 2\omega$) mit einer Stimulationsstärke knapp unter der, die die Neuronen in das ruhende Regime versetzen kann. Eine Desynchronisation kann für viele Anfangsphasen ($\varphi_B \in [0, 0.6]$) beobachtet werden. Sie ist jedoch nicht asymptotisch stabil. (**e,f**) Mittlere Stimulation ($I_{stim} = 3\omega$) induziert eine asymptotisch stabile Desynchronisation für die Phasenbereiche um $\varphi_B = 0.5$ und $\varphi_B = 1.0$. Diese Bereiche liegen an den Grenzen zwischen dem oszillatorischen und dem ruhenden Regime der Einzelneuronen. (**g,h**) Starke Stimulation ($I_{stim} = 4.2\omega$) induziert eine starke Desynchronisation im Phasenbereich $\varphi_B \in [0.45, 1.0]$. Diese Region liegt wieder an der Grenze der zwei Operationszustände. Während der Stimulation geht das Netzwerk in den ruhenden Zustand über, in dem alle Neuronen nahezu identische Phasen haben. Daher ist das Netzwerk hoch synchron, obwohl die Neuronen nicht oszillieren. Das Netzwerk bestand aus $N = 100$ global gekoppelten Neuronen mit $\omega = 2\pi$. Die übrigen Parameter waren $m = 1$, $D = 0.07$ und $K = 4\pi$. Für diese Parameter verhielt sich das unstimulierte Netzwerk synchron und der Ordnungsparameter lag nahe bei $R \approx 0.90$.

bei 1 indizieren eine hohe In-Phase Synchronisation, wohingegen eine Desynchronisation mit Werten von $R(t)$ nahe bei 0 verbunden ist. Die mittlere Phasengeschwindigkeit des Netzwerks ist gegeben durch

$$(2.4.1) \quad \bar{v}(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \dot{\phi}_k(t),$$

wobei N die Anzahl der Neuronen ist und $\dot{\phi}_k$ die Phasengeschwindigkeit des k -ten Neurons ist. Die mittlere Phasengeschwindigkeit des Netzwerkes schätzt die Frequenz, mit der die Neuronen feuern, ab. Die mittlere Phasengeschwindigkeit ist $\bar{v}(t) \approx 2\pi$, wenn alle Neuronen sich in dem oszillatorischen Regime befinden, und $\bar{v}(t) \approx 0$, wenn alle Neuronen im ruhenden Regime sind.

Abhängig von der Stimulationsamplitude unter kontinuierlicher Stimulation werden drei verschiedene Zustände des Netzwerks beobachtet: *der oszillatorische*, *der ruhende* und *der gemischte* Zustand. Diese Zustände korrespondieren mit dem Verhalten des Einzelneurons unter Stimulation (Abb. 2.3.1). Im oszillatorischen Zustand sind alle Neurone Aktiv, d. h. sie oszillieren. Im ruhenden Zustand sind alle Neurone inaktiv. Die Geschwindigkeit der Neurone und damit auch die mittlere Geschwindigkeit des Netzwerks ist 0. Im gemischten Zustand ist ein Teil der Neuronen aktiv und die anderen sind inaktiv. Der Grund dafür ist, dass im Grenzfall, wenn der Stimulationsterm in der Gleichung (2.2.4) viel größer als der Kopplungs- und Rauschterm ist, die Stimulation die Dynamik dominiert, so dass die Dynamik eines Neurons im Netzwerk gut mit der Dynamik des ungekoppelten Einzelneurons approximiert werden kann. Wenn die Stimulation nicht sehr stark ist, ist die Dynamik des Netzwerks komplizierter, aber das Verhalten des stimulierten Einzelneurons kann relevante Einsichten in dieses komplizierte Verhalten des Netzwerks ermöglichen.

Die Abbildung 2.4.1 zeigt die reale Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters $Z(z)$ und die mittlere Phasengeschwindigkeit des Netzwerks als Funktion der Anfangsphase der Stimulation φ_B und der Zeit. Wenn sich in der Abbildung 2.4.1a,c,e,g das Diagramm dunkel färbt, zeigt es eine Abnahme von $R(t)$, d. h. eine Desynchronisation des Netzwerks. Eine weiße Färbung deutet auf eine starke Synchronisation des Netzwerks hin. Wenn sich das Diagramm in der Abbildung 2.4.1b,d,f,h dunkel färbt, zeigt es eine Abnahme von $\bar{v}(t)$, d. h. eine Verlangsamung des Netzwerks. Die vertikale Achse zeigt die Anfangsphase φ_B , bei der die Stimulation angeschaltet wurde. Die Anfangsphase wurde variiert zwischen 0 und 1 in Schritten von 0.01. Eine waagerechte Zeile des Diagramms stellt grau kodierte Werte während einer Simulation des Netzwerks mit der jeweiligen Anfangsphase dar. Vor jeder Stimulation konnte das Netzwerk den asymptotisch stabilen Zustand erreichen, in dem jedes Neuron mit seiner Eigenfrequenz oszilliert. Ähnlich wie im Abschnitt 2.3 wurde das Verhalten des Netzwerks unter vier Stimulationsamplituden untersucht.

Für die subkritische Stimulationsamplitude $I_{\text{stim}} \leq 2.1\omega$ (Abb. 2.4.1a-d) ist nur das oszillatorische Regime vorhanden. Alle Neuronen oszillieren in diesem Regime. Die Stimulation induziert nur Oszillationen im Synchronisationsmaß $R(t)$ und der Geschwindigkeit des Netzwerks $\bar{v}(t)$. Die Amplitude dieser Oszillationen wächst mit der Stimulationsstärke und ist maximal wenn $I_{\text{stim}} \approx 2.1\omega$. Dies entspricht den Beobachtungen des Einzelneurons unter Stimulation, bei der das Anziehungsgebiet des stabilen Fixpunktes nicht die Linie $\dot{\phi} = 2\pi$ unter einer Stimulationsamplitude $I_{\text{stim}} \leq 2.1\omega$ geschnitten hatte.

Wir beobachten, dass der stärkste Abfall des Synchronisationsmaßes $R(t)$ entsteht, wo die mittlere Geschwindigkeit $\bar{v}(t)$ von langsam (dunkle Streifen) nach schnell (helle Streifen) wechselt. Diese Beziehung kann verstanden werden, wenn man die Antworten des Einzelneurons auf die Stimulation verfolgt. Vor der Stimulation sind die Phasen der Neuronen im Cluster nahe beieinander. Wegen des Rauschens sind die Phasen nicht identisch, sondern verteilt in einem kleinen Intervall um $\varphi(t)$. Da der Effekt der

Stimulation auf das Neuron phasenabhängig ist, wird jedes Neuron durch die Stimulation leicht anders beeinflusst. Neuronen im Cluster mit Phasen, die im Bereich liegen, wo die Phasenantwortkurve $S(t)$ aus der Gleichung 2.2.7 positiv ist, werden beschleunigt und Neuronen mit Phasen, wo die Phasenantwortkurve $S(t)$ negativ ist, werden verlangsamt. Maximale Beschleunigung wird induziert, wenn alle Neuronen ihre Phasen im positiven Bereich von $S(t)$ haben, und die maximale Verlangsamung wird induziert, wenn alle Neuronen ihre Phasen im negativen Bereich von $S(t)$ haben. Zwischen diesen beiden Bereichen hat $S(t)$ ihren maximalen Gradienten ($\phi = 0.75$). Wenn der Cluster sich in diesem Bereich befindet, werden die Phasengeschwindigkeiten am stärksten auseinanderlaufen. Die führenden Neuronen im Cluster werden beschleunigt und die Neuronen am Ende des Clusters werden verlangsamt. Dies führt zur Spreizung der Phasen und damit zu einer Reduktion der Synchronisation des Clusters. Bei dem anderen Übergang, von beschleunigenden (positiven) zu verlangsamen (negativen) Bereichen der $S(t)$, werden die Geschwindigkeiten der Neuronen zusammengezogen, d.h. die Stimulation führt zu einer erhöhten Synchronisation.

Wenn die Stimulationsamplitude den kritischen Wert $I_{\text{crit}} \approx 2.1\omega$ (Abb. 2.3.1b-d) überschreitet, sind alle drei Netzwerkregime existent. Für die um $\phi = 0.75$ zentrierten Anfangsphasen verbleibt das Netzwerk im oszillatorischen Zustand. Dies entspricht dem Verhalten eines stimulierten Einzelneurons, wenn dessen Anfangsbedingungen, d. h. die Anfangsphase und die Phasengeschwindigkeit, innerhalb des Anziehungsbereiches des oszillatorischen Regimes sind. In diesem Regime werden die stimulationsinduzierten Oszillationen in $R(t)$ und $\bar{v}(t)$ durch den gleichen Mechanismus wie während der subkritischen Stimulation erzeugt. Für die um $\phi = 0.25$ zentrierten Phasen geht das Netzwerk in den ruhenden Zustand über, d.h. alle Neuronen hören auf zu oszillieren. Dies entspricht dem Verhalten des stimulierten Einzelneurons, wenn dessen Anfangsbedingungen innerhalb des Anziehungsbereiches des ruhenden Regimes sind. Die mittlere Phasengeschwindigkeit des Netzwerkes in diesem Regime ist $\bar{v} = 0$ und $R(t) \approx 1$. In einem schmalen Anfangsphasenbereich, der zwischen dem obengenannten oszillatorischen und dem ruhenden Regime des Netzwerkes liegt, existiert das gemischte Regime. In diesem Regime ist die neuronale Population durch die Stimulation in zwei Gruppen aufgespalten. Ein Teil der Neuronen geht in das ruhende Regime und der andere Teil verbleibt in dem oszillatorischen Regime. Dies führt zu starken Oszillationen der Amplitude des Ordnungsparameters $Z(t)$. Maximale Schwankungen der Amplitude können für die Anfangsphasen beobachtet werden, bei denen 50 % zum stabilen Fixpunkt gehen und 50 % weiter oszillieren. Das Synchronisationsmaß $R(t)$ oszilliert dann während jedes Zyklus zwischen tiefer Desynchronisation $R(t) = 0$ und voller Synchronisation $R(t) = 1$, wenn die zwei Subpopulationen die gleichen bzw. entgegengesetzten Cluster-Phasen haben.

Mit wachsender Stimulationsintensität expandiert der Anziehungsbereich des ruhenden Regimes. Bei einer Stimulationsstärke $I_{\text{stim}} = H \approx 4.1\omega$ verschwindet das oszillatorische Regime und alle Anfangsphasen gehen unter der Stimulation in das ruhende Regime. Dies entspricht der Stimulation des Einzelneurons, wenn die homoklinische Bifurkation auftritt, und alle Anfangsbedingungen in den ruhenden Zustand (Dolan et al., 2005) gehen. In diesem Regime können Wellen kurzer Desynchronisation beobachtet werden (Abb. 2.4.1g,h). In diesen Fällen wird eine Hälfte der Neuronen von dem stabilen Fixpunkt gefangen, und die andere Hälfte der Neuronen braucht einen oder mehrere zusätzliche Zyklen, bevor sie bei dem Fixpunkt verbleiben.

2.5. Dynamik des Netzwerkes unter Stimulation mit endlicher Länge

Viele reale Anwendungen erlauben die Verwendung dauerhafter Stimulation nicht, weil dadurch die Dynamik des Systems wesentlich verändert werden kann und schwere Nebeneffekte auftreten können. Man

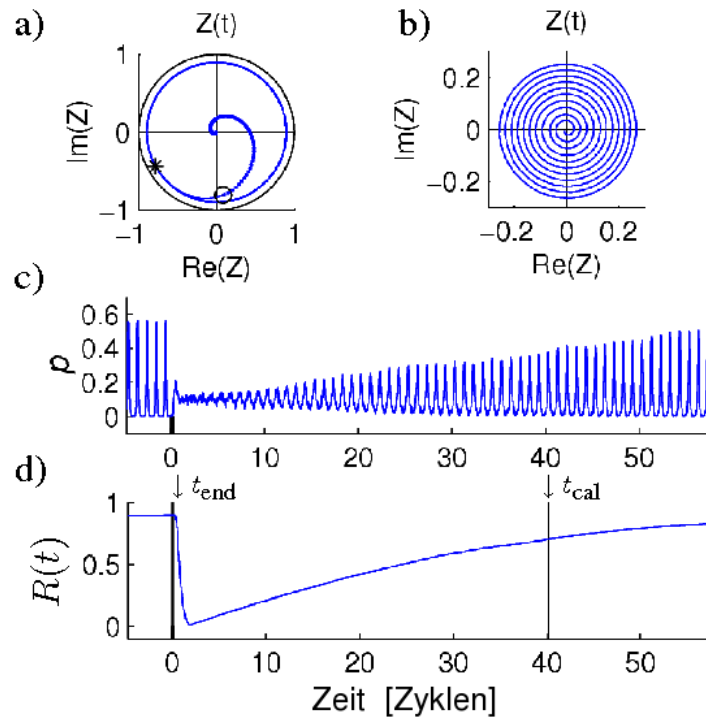


ABBILDUNG 2.5.1. Transiente Effekte der Stimulation. Die Bahnen des Ordnungsparameters $Z(t)$ gezeichnet in der Gaussschen Ebene vor, während und nach der Stimulation (a) und nachdem die vollständige Desynchronisation erreicht wurde (b), sowie die Feuerrate $p(t)$ (c) und die Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters $Z(t)$ (d). (a) Der Ordnungsparameter läuft auf dem stabilen Grenzzyklus (der blaue innere Kreis) entgegen dem Uhrzeigersinn. Der Stimulus wird im Bereich der vulnerablen Phase $\varphi = 0.589$ eingeschaltet und hat eine Dauer von $T_{\text{stim}} = 0.225$. Der Stimulationsanfang ist durch 'x' und das Stimulationsende durch 'o' markiert. Während der Stimulation verschiebt sich die Bahn von $Z(t)$ nur leicht in Richtung des Mittelpunktes der Gausschen Ebene. Nach dem Ende der Stimulation setzt die Bahn von $Z(t)$ die Bewegung in Richtung des Mittelpunktes fort, und zum Zeitpunkt $t = 1.65$ wird der Mittelpunkt, d.h. die vollständige Desynchronisation erreicht. (b) Nach dem Erreichen des Mittelpunktes kehrt $Z(t)$ in einer spiralförmigen Bewegung zu dem stabilen Grenzzyklus zurück. Für eine bessere Darstellung wird eine vergrößerte Sicht des Bereiches um den Mittelpunkt gezeigt. (c) Die Feuerrichte $p(t)$ des Netzwerkes. Das schwarze untere Rechteck zeigt die zeitliche Lokalisation der Stimulation. Wenn eine Desynchronisation des Netzwerkes erreicht worden ist, sind die Phasen der Neuronen gleichmäßig über den Phasenbereich verteilt, und die Feuerrichte wird konstant $p(t) \approx 0.1$. Während das Netzwerk zu dem synchronen Zustand zurückkehrt, wächst die Amplitude der Oszillationen von $p(t)$. (d) Der Zeitgang der Amplitude $R(t)$. Zum Zeitpunkt $t = 0$ wird die Stimulation angeschaltet und bei $t_{\text{end}} = 0.225$ wieder ausgeschaltet. Das Netzwerk ist synchron mit $R(0) \approx 0.9$ und seine Phase ist $\varphi(0) = 0.589$. Wegen der dendritischen Dynamik desynchronisiert das Netzwerk weiter bis es das Minimum $R(1.65) \approx 0.005$ erreicht. Danach resynchronisiert sich das Netzwerk wieder. Nach 60 Zyklen ist das Netzwerk wieder synchron. Die vertikale Linie markiert die obere Zeitgrenze für die Berechnung der mittleren Amplitude (Gl. 2.5.1). Die Modellparameter: $I_{\text{stim}} = 4.5\omega$ und die übrigen Parameter wie in der Abbildung 2.4.1.

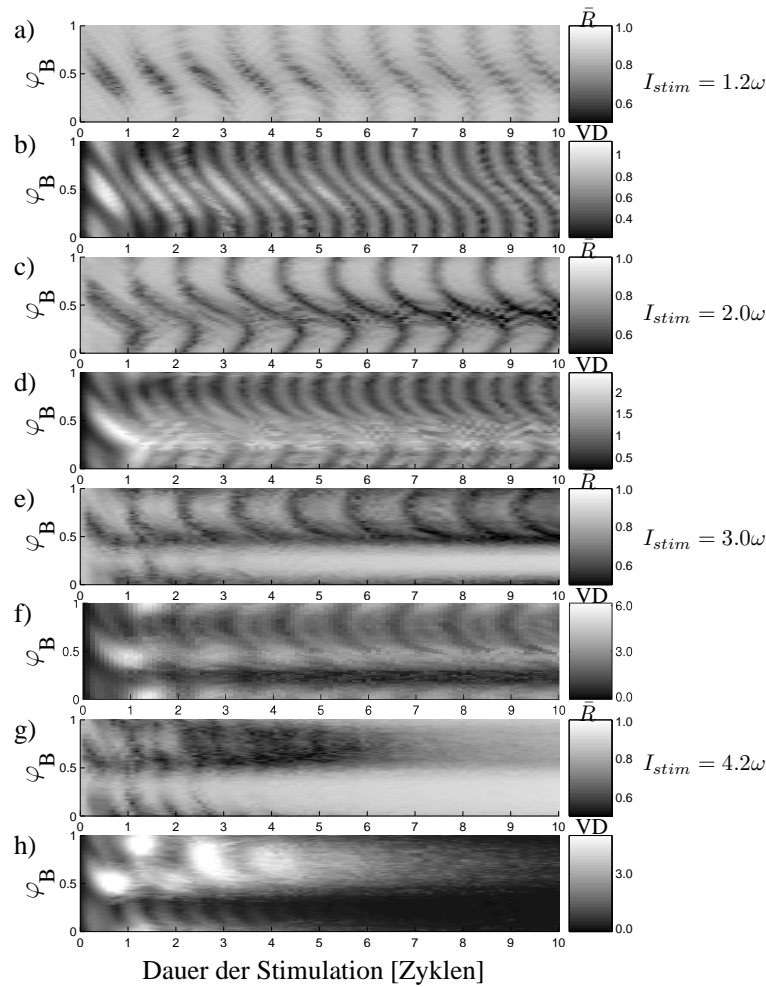


ABBILDUNG 2.5.2. Der Effekt der Stimulation mit endlicher Länge visualisiert mittels der mittleren Amplitude $\bar{R}(t)$ (a,c,e,g) und der Standardabweichung der Geschwindigkeiten VD am Ende der Stimulation (b,d,f,h). Für ein Grauwert der mittleren Amplitude $\bar{R}(t)$ mit den Koordinaten $[T_{\text{stim}}, \varphi_B]$ in der Darstellung wurde jeweils eine Simulation mit der Anfangsphase φ_B und einer Stimulationsdauer T_{stim} durchgeführt und die Amplitude $R(t)$ wurde über 30 Zyklen (Gl. 2.5.1) gemittelt. Die X-Achse ist die Stimulationslänge T_{stim} und die Y-Achse ist die Phase bei der Stimulation angeschaltet wurde. Die mittlere Amplitude (a,c,e,g) und die Standardabweichung der Geschwindigkeiten (b,d,f,h) ist mit den Grauwerten kodiert. **(a,b,c,d)** Schwache Stimulation ($I_{\text{stim}} = 1.2\omega$ und $I_{\text{stim}} = 2\omega$). Eine Desynchronisation kann für fast alle φ_B induziert werden. **(e,f)** Mittlere Stimulation ($I_{\text{stim}} = 3.0\omega$). Für eine kurze Stimulation kann eine Desynchronisation für alle Anfangsphasen erreicht werden. Zusätzlich existieren Phasenbereiche um $\varphi_B = 0$ und $\varphi_B = 0.5$, in denen eine starke Desynchronisation unabhängig von der Stimulationslänge induziert wird. Wenn jedoch die Stimulationsdauer größer als vier Zyklen ist, kann für die Anfangsphasen zwischen 0.1 und 0.4 keine Desynchronisation erzielt werden. **(g,h)** Starke Stimulation ($I_{\text{stim}} = 4.2\omega$). Eine starke Desynchronisation tritt für fast alle Anfangsphasen, wenn die Stimulationsdauer nicht größer als vier Zyklen ist. Eine längere Stimulation bringt das Netzwerk in den ruhenden Zustand. Die übrigen Netzwerkparameter wie in der Abbildung 2.4.1.

interessiert sich besonders für solche Strategien, bei denen die Stimulation bedarfsgesteuert angewandt wird. Solche Stimulation sollte das Netzwerk so lang anhaltend wie möglich mittels kurzer Pulse oder Pulsfolgen desynchronisieren und die Stimulation sollte nur dann appliziert werden, wenn dies erforderlich ist.

In diesem Modell ist es leider nicht möglich, den desynchronisierenden Einfluss der finiten Stimulation aus der Verteilung der Phasen der Neurone am Ende der Stimulation zu bestimmen, so wie es bei dem eindimensionalen Kuramoto-Modell der Fall ist (Kuramoto, 1984; Tass, 1999). Der Grund für diese Komplikation ist die Abhängigkeit der Poststimulus-Dynamik des Netzwerkes nicht nur von der Amplitude $R(t)$ und der Phase $\varphi(t)$ des Ordnungsparameters, sondern auch von der Verteilung der Phasengeschwindigkeiten der Neurone am Ende der Stimulation. Die Abbildung 2.5.1 zeigt einen beispielhaften Zeitgang vor, während und nach der Stimulation. Dieses Verhalten kann verstanden werden, wenn man sich die Wirkung der Stimulation klar macht. Die Stimulation beeinflusst die Phasengeschwindigkeiten der Neurone. Wenn die Neigung der Phasenantwortkurve $S(\phi)$ positiv ist, induziert die Stimulation eine breitere Verteilung der Geschwindigkeiten. Am Ende der Stimulation sind die Geschwindigkeiten sehr unterschiedlich, daher verteilen sich die Phasen der Neurone sehr heterogen. Erst nach einiger Zeit kehren die Geschwindigkeiten durch die Dämpfung und die Kopplung zu den Eigenfrequenzen zurück. Dies bedeutet, dass das Netzwerk auch nach dem Ende der Stimulation weiter desynchronisieren kann.

Um diese Eigenschaft in die Analyse einzubinden, evaluiere ich den Ordnungsparameter $Z(t)$ über eine feste Dauer nach dem Ende der Stimulation und führe die *mittlere Amplitude* $\bar{R}(t)$ ein. Die mittlere Amplitude ist gegeben durch:

$$(2.5.1) \quad \bar{R}(t_{\text{end}}, t_{\text{cal}}) = \frac{1}{t_{\text{cal}}} \int_{t_{\text{end}}}^{t_{\text{end}}+t_{\text{cal}}} R(t) dt,$$

wobei t_{end} der Zeitpunkt, an dem die Stimulation ausgeschaltet wurde, und t_{cal} die gewählte Länge des Intervalls ist, auf dem die mittlere Amplitude berechnet wird. Die mittlere Amplitude $\bar{R}(t)$ berechnet ein Mittelwert der Synchronizität über einen Zeitraum nach dem Ausschalten der Stimulation. Sie ist ein Maß für die Qualität der induzierten Desynchronisation, und sie ermöglicht uns die Detektion einer optimalen Kombination der Anfangsphase, der Amplitude und der Dauer der Stimulation. Im gewählten Intervall $[t_{\text{end}}, t_{\text{cal}}]$ werden Werte zwischen 0 und 1 gleichmäßig gemittelt, und daher indiziert ein Wert $\bar{R}(r) \approx 0.5$ nahezu perfekte und lange Desynchronisation.

Die Abbildung 2.5.2 zeigt die mittlere Amplitude $\bar{R}(a,c,e,g)$ und die Standardabweichung der Phasengeschwindigkeiten am Ende der Stimulation (b,d,f,h) für vier Stimulationsamplituden. Endliche schwache Stimulation mit einer Amplitude $I_{\text{stim}} = 1.5\omega$ kann zu einer vollständigen Desynchronisation für fast alle Anfangsphasen φ_B führen (Abb. 2.5.2a,b). Dies ist noch deutlicher bei der Amplitude $I_{\text{stim}} = 2\omega$ zu sehen (Abb. 2.5.2c,d). Dies unterscheidet sich deutlich von der kontinuierlichen Stimulation, wo die volle Desynchronisation für deutlich kleinere Phasenbereiche erreicht werden konnte (Abb. 2.4.1a-d). Diese schwache Stimulation induziert eine ausreichende Verteilung der Geschwindigkeiten der Neurone dann, wenn die Stimulation ausgeschaltet wird, nachdem das Netzwerk den Phasenbereich, in dem die Phase-Antwort Kurve $S(\phi)$ den positivsten Gradienten hat, überschritten hat. Dieser Mechanismus ist verantwortlich für die Streifen der Desynchronisation in Abb. 2.5.2a,c. Für die Anfangsphasen φ_B kleiner als 0.75 wird eine bestimmte Zeit benötigt, bis das Netzwerk den Bereich des stärksten positiven Gradienten erreicht hat. Die benötigte Zeit für die Anfangsphasen zwischen 0.25 und 0.75 ist proportional zu zwei mal die Phasendifferenz zwischen der aktuellen Anfangsphase φ_B und der Phase 0.75, d.h. die Steigung der Streifen ist ungefähr -0.5 .

In der Abbildung 2.5.2a,c kann eine Verdopplung der Streifen infolge der erhöhten Varianz der Geschwindigkeiten im Vergleich zu den Streifen der Desynchronisation beobachtet werden. Die Streifen der erhöhten Varianz, die nicht zur Desynchronisation führen, werden durch eine Stimulation induziert, die dann ausgeschaltet wurde, wenn das Netzwerk den Bereich des maximalen negativen Gradienten der Phasen-Antwort Kurve überquert hatte. In diesem Fall werden die Neuronen an der Spitze des Clusters verlangsamt und die Neuronen am Ende des Clusters beschleunigt. Diese Verteilung der Geschwindigkeiten führt zu einer verstärkten Synchronisation des Netzwerks.

Mittlere Stärken der Stimulation (Abb. 2.5.2e) induzieren komplette Desynchronisation in zwei engen Phasenbereichen um 0.5 und 1.0. In diesen zwei Bereichen wird eine komplette Desynchronisation fast unabhängig von der Dauer der Stimulation induziert. Dieser Effekt ist eng mit der Dynamik des Netzwerks unter kontinuierlicher Stimulation verbunden (Abb. 2.4.1e). In diesen zwei Bändern der kompletten Desynchronisation induziert die Stimulation eine starke Varianz in den Phasengeschwindigkeiten, die zu einer Desynchronisation führen. Zwischen diesen Bändern können Streifen der Desynchronisation beobachtet werden. Die Dynamik in diesem Bereich ist äquivalent zu der Dynamik der Streifen unter schwacher Stimulation (d.h. die Stimulation wird dann ausgeschaltet, wenn das Netzwerk den Bereich des positivsten Gradienten der Phasen-Antwort Kurve überquert hat).

Starke Stimulation ($I_{\text{stim}} > H$) erzeugt einen ausgedehnten Bereich der Desynchronisation bezüglich der Phase ($\varphi_B \in [0 - 0.5]$) und der Zeit (0 – 5 Zyklen). In diesem Fall induziert diese starke Stimulation eine sehr starke Varianz der Geschwindigkeiten in den Bereichen sowohl des positiven als auch des negativen maximalen Gradienten der Phasen-Antwort Kurve. Dieses Antwortverhalten unterscheidet sich deutlich von der Dynamik des stimulierten eindimensionalen Oszillators, wo eine Stimulation im Bereich des größten negativen Gradienten immer zu einer erhöhten Synchronisation führt (Tass, 1999). Wenn aber eine schwächere Stimulation im Bereich des negativen Gradienten von $S(t)$ appliziert wird, verlangsamt sie die führenden Neuronen im Cluster und beschleunigt die Neuronen am Ende des Clusters, was zu einer Synchronisation führt. Dies wiederum entspricht dem eindimensionalen Oszillatormodell (Tass, 1999). Aber während einer starken Stimulation im negativen Bereich werden die führenden Neuronen so stark verlangsamt, dass sie hinter die zurückliegenden Neuronen im Cluster verschoben werden und die zurückliegenden Neuronen werden so beschleunigt, dass sie vor die führenden Neuronen gelangen. Dies ist genau die gleiche Bedingung, die herrscht, wenn die Stimulation im Bereich des positiven Gradienten von $S(t)$ appliziert wird.

2.6. Wie findet man optimale Stimulationsparameter? Die Kalibrierungstechnik.

In vorherigen Abschnitten wurde gezeigt, dass eine Desynchronisation des Netzwerks mit dendritischer Dynamik mittels ausgewählter Stimulation möglich ist. Für desynchronisationsbasierte Anwendungen wie zum Beispiel die Tiefenhirnstimulation, benötigt man eine effektive und schnelle Methode zur Detektion der optimalen Stimulationsparameter. Die Bestimmung der optimalen Stimulationsparameter ist für die Wirkung der Stimulation wesentlich. Für optimale Parameter kann eine Desynchronisation des Netzwerks induziert werden. Wenn nichtoptimale oder sogar falsche Parameter benutzt werden, kann das Netzwerk in ein supersynchrones Feuern versetzt werden. Diese mögliche Steigerung der Synchronizität kann beim therapeutischen Einsatz zu sehr nachteiligen Folgen führen.

Dies geschieht in einer Kalibrierungsprozedur, in der mindestens diese vier Parameter bestimmt werden müssen: die Stimulationsart, die Dauer, die Amplitude und die Anfangsphase der Stimulation. Für Netzwerke mit dendritischer Dynamik muss die vorhandene Kalibrierungstechnik (Tass, 2001a) verändert

werden, damit auch die transienten Effekte der Stimulation bei der Wahl der Parameter berücksichtigt werden. In der Kalibrierungstechnik von Tass (2001a) wird zuerst ein Einzelpuls mit fester Amplitude zu randomisierten Zeitpunkten appliziert. Zwei aufeinanderfolgende Pulse sind durch einen hinreichend großes Intervall getrennt, damit die stimulationsinduzierten Effekte des vorangegangenen Pulses abgeklungen sind. Danach kann die instantane Phase der neuronalen Population aus den experimentellen Daten bestimmt werden, z.B. mittels Hilbert Transformation (Tass et al., 1998). Aus diesen Daten werden spezielle Kurven (Phase-Resetting-Kurven, siehe unten) konstruiert, die die Dynamik des Netzwerks während der Stimulation charakterisieren. Eine Kritische Kombination der Parameter ist mit einer speziellen Änderung dieser Kurven assoziiert. Mit dieser Technik ist es aber nicht möglich die optimalen Parameter für ein Netzwerk mit dendritischer Dynamik zu finden. Die mit dieser Technik gefundenen kritischen Parameter induzieren zwar eine Desynchronisation, aber stellen nicht sicher, dass sie ohne Stimulation möglichst lange andauert.

In diesem Abschnitt werden zuerst zwei Haupteffekte betrachtet, die die dendritische Dynamik auf das Antwortverhalten des Netzwerkes unter Stimulation hat: die verzögerte Desynchronisation und die Effekte der Geschwindigkeitsverteilung auf die Resynchronisationszeit. Danach wird die neue Kalibrierungstechnik vorgestellt.

2.6.1. Verzögerte Desynchronisation induziert durch die dendritische Dynamik. Wie schon in Abb. 2.5.1 erläutert, fängt das Netzwerk nach dem Ausschalten der Stimulation nicht sofort an, sich zu resynchronisieren, sondern entwickelt sich in einen noch mehr desynchronen Zustand. Eine vollständige Desynchronisation wird mit einer gewisser Zeitverzögerung erreicht. Erst danach fängt das Netzwerk an, sich zu resynchronisieren. Falls die Stimulationdauer zu groß ist, wird das Netzwerk nur eine Desynchronisation von einem deutlich kleineren Ausmaß erreichen, d.h. es wird nicht das Zentrum der Gausschen Ebene erreichen.

Um dieses Phänomen weiter zu untersuchen, führe ich die *verzögerten Phasen-Resetting-Kurven* ein, die eine vollständigere Betrachtung der Netzwerkdynamik ermöglichen. Die traditionellen Phasen-Resetting-Kurven (PRK) zeigen die Phase am Ende der Stimulation φ_E als Funktion der Anfangsphase φ_B , bei der die Stimulation angeschaltet wurde. Eine kritische Kombination der Parameter ist mit einer Änderung einer topologischen Eigenschaft dieser Kurve verbunden, *der Windungszahl* (Milnor, 1965; Winfree, 1980). Die Windungszahl beschreibt wie oft die Phase am Ende der Stimulation φ_E den ganzen Phasenbereich von 0 bis 1 durchläuft, während die Anfangsphase φ_B die Werte in einem Zyklus von 0 bis 1 annimmt. Die Windungszahl kann auch als der mittlere Gradient der PRK während eines vollen Zyklus von φ_B betrachtet werden. In einem Netzwerk mit dendritischer Dynamik repräsentiert die Phase am Ende der Stimulation φ_E nicht den ganzen Einfluss, den die Stimulation auf das Netzwerk ausgeübt hat. Vor allem berücksichtigt φ_E nicht die Geschwindigkeiten der Neuronen, die zu einer weiteren Änderung der Synchronisation des Netzwerkes führen können. Um diese zeitlich verzögerten Effekte der Stimulation zu beschreiben, führen wir *zeitlich verzögerte Phase-Resetting-Kurven* ($vPRK(t)$) ein. Um eine einzelne verzögerte Phase-Resetting-Kurve zu konstruieren, wird die Phase φ_E nach einer Verzögerung t nach dem Ende der Stimulation evaluiert. Diese Phase wird als $\varphi_E(t)$ bezeichnet. Mit dieser Notation wird die traditionelle Phase am Ende der Stimulation φ_E jetzt mit $\varphi_E(0)$ bezeichnet, d.h. die Phase wird an dem Zeitpunkt $t = 0$ nach dem Ende der Stimulation evaluiert. Die $vPRK(t)$ wird als eine Menge der Phasen φ_E in der Abhängigkeit von der Anfangsphase φ_B gezeichnet. Die $vPRK(t)$ sind ein wichtiges Mittel für die Kalibrierung der Stimulation.

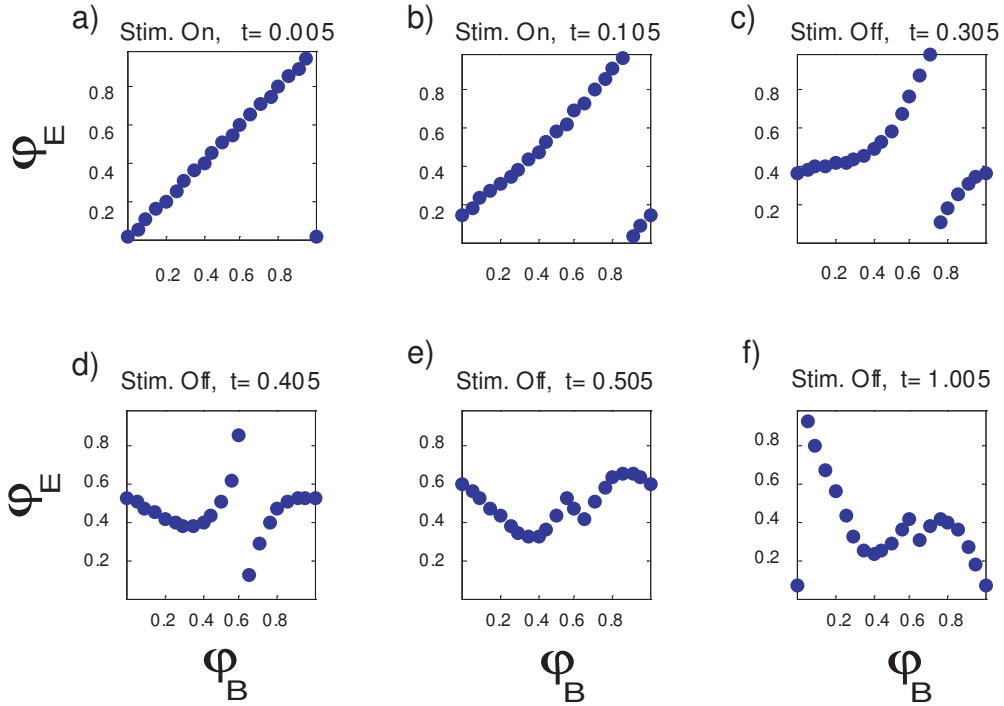


ABBILDUNG 2.6.1. Verzögerte Phasen-Resetting-Kurven ($vPRK$) für die Stimulationsamplitude $I_{stim} = 4.5\omega$ und die Stimulationsdauer $T_{stim} = 0.2$. (a) $vPRK$ am Anfang der Stimulation. (b) $vPRK$ kurz bevor die Stimulation ausgeschaltet wird. Zu diesem Zeitpunkt ist nur eine Verschiebung entlang der vertikalen Achse feststellbar. Die Größe der Verschiebung ist proportional zu der Dauer des Stimulus. Für kleine Werte von t ändert sich die Form der $vPRK$ nur geringfügig. Während der weiteren Entwicklung des Effektes der Stimulation ändert sich die Form der $vPRK$ (c-f) schließlich deutlich und ein Übergang vom Phase Resetting Typ 1 zum Phase Resetting Typ 0 kann beobachtet werden (c,d). Die übrigen Netzwerkparameter wie in der Abbildung 2.4.1.

Die Abbildung 2.6.1 zeigt die verzögerten Phase-Resetting-Kurven für ein Netzwerk mit 100 Neuronen, das mit einer Amplitude $I_{stim} = 4.5\omega$ und einer Dauer von 0.2 stimuliert wurde. Für kleine Verzögerungen t , d.h. das ist der Zeitpunkt der Evaluation nach dem Ausschalten der Stimulation, sind die $\varphi_E(t)$ nahe bei $\varphi_B(t)$, eventuell mit einer kleinen vertikalen Verschiebung (Abb 2.6.1a,b). In diesem Fall ist die Windungszahl der $vPRK(t)$ gleich 1. Wenn die Verzögerung t eine kritische Länge $t_{crit} \approx 0.4$ überschreitet, ändert $vPRK(t)$ ihre topologische Eigenschaft und besitzt nach dieser Verzögerung die Windungszahl 0. In diesem Fall nehmen die Phasen $\varphi_E(t)$ nicht alle Werte zwischen 0 und 1 an, d.h. die Phasen sind beschränkt auf ein Teilintervall von $[0, 1]$. Dies bedeutet vor allem, dass diese Phasen nicht vollständig um den Nullpunkt umherlaufen. Eine weitere Auswertung der $vPRK(t)$ zeigt, dass diese nochmals ihre topologischen Eigenschaften ändern, und zwar nach $t \approx 0.9$, besitzt die $vPRK(0.9)$ (Abb. 2.6.1f) eine Windungszahl -1 .

Die Änderung der Windungszahl von 1 nach 0 in einer der verzögerten Phase-Resetting-Kurven impliziert die Existenz einer Bahn des Ordnungsparameters $Z(t)$, die durch den Ursprung der Gaussschen Ebene hindurchläuft, d.h. dass das Netzwerk unter den verwendeten Stimulationsparametern den vollständig desynchronen Zustand erreicht. Übertragen auf die Wahl der Stimulationsparameter bedeutet das, dass

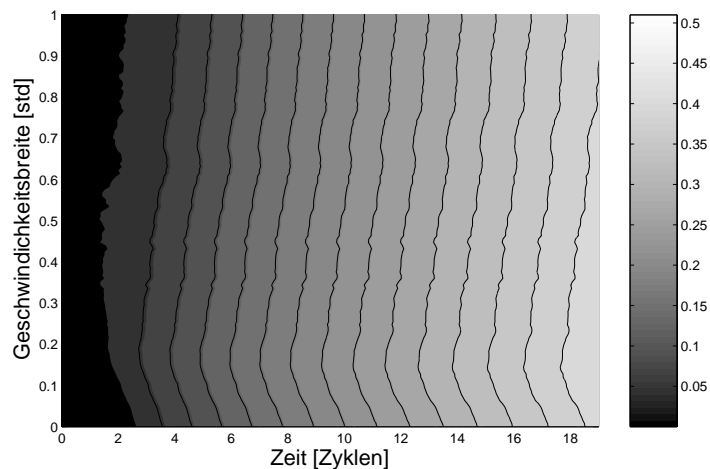


ABBILDUNG 2.6.2. Die Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters aufgetragen über 19 Zyklen. Die Resynchronisation findet langsam statt, wenn die Verteilung der Geschwindigkeiten schmal ist. Mit wachsender Breite der Verteilung resynchronisiert sich das Netzwerk schneller. Die minimale Resynchronisationszeit wird bei Werten um 0.15 erreicht. Wenn die Verteilung breiter wird, verlängert sich die Resynchronisationszeit wieder. Die übrigen Netzwerkparameter wie in der Abbildung 2.4.1.

eine Kombination von Stimulationsparameter nur dann zu einer Desynchronisation führt, wenn die $vPRC$ ihre Windungszahl ändert. Diese Änderung der Windungszahl bildet den Kern der Kalibrierungstechnik.

2.6.2. Die Effekte der Geschwindigkeitsverteilung auf die Resynchronisationszeit. Der zweite wichtige Aspekt, der bei der Suche nach den optimalen Parametern der Stimulation berücksichtigt werden muss, ist die Verteilung der Phasengeschwindigkeiten an dem Zeitpunkt der vollständigen Desynchronisation. Anders ausgedrückt, wir interessieren uns für die Verteilung der Geschwindigkeiten, wenn die Phasen der Neuronen gleichmäßig verteilt sind und wenn die Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters $Z(t)$ gleich 0 ist. Der Grund hierfür ist, dass das Netzwerk sich viel schneller resynchronisiert, wenn die Geschwindigkeiten am Zeitpunkt der Desynchronisation breit verteilt sind, als wenn die Geschwindigkeiten nahezu gleich sind (Dolan et al., 2005).

Um den Einfluss der Geschwindigkeitsverteilung auf die Resynchronisation zu untersuchen, wurden synthetische numerische Simulationen mit konstruierten Anfangsbedingungen durchgeführt. Bevor die Simulation startete, wurden die Phasen gleichmäßig über das Intervall $[0, 1]$ verteilt (der desynchrone Zustand). Die Geschwindigkeiten der Neuronen wurden aus einer Normalverteilung mit dem Erwartungswert gleich der Eigenfrequenz der Neuronen gewählt. Diese Anfangsbedingungen repräsentieren das Netzwerk, nachdem es mit optimalen Parametern stimuliert wurde und sich im maximal desynchronem Zustand befindet. In diesem Zustand wurde die Standardabweichung der Geschwindigkeitsverteilung variiert, um den Einfluss der Verteilungsbreite auf die Resynchronisationszeit zu untersuchen.

In der Abbildung 2.6.2 wurden die Zeitgänge der Amplitude $R(t)$ in Abhängigkeit von der Standardabweichung der Geschwindigkeiten aufgetragen. Die Standardabweichungen wurden zwischen 0 und 1 mit

einer Schrittweite von 0.01 variiert. Der desynchrone Zustand dauert für eine δ -Verteilung der Geschwindigkeiten länger (d.h. alle Geschwindigkeiten sind gleich und die Standardabweichung ist gleich 0) als für breitere Verteilungen der Geschwindigkeiten (≈ 0.15), die eine kürzere Resynchronisationszeit haben. Die längere Resynchronisationsdauer für die δ -verteilten Geschwindigkeiten gründet in der Dynamik des desynchronen Zustandes. Der desynchrone Zustand zusammen mit der δ -Verteilung der Geschwindigkeiten bildet einen instabilen Fixpunkt im Phasenraum des Netzwerks (Dolan et al., 2005). Wenn das System sich an diesem Fixpunkt befindet, verschwinden die Effekte der Kopplung. Erst wenn die Neuronen anfangen, sich zu einem Cluster zusammenzuziehen, setzt die Wirkung der Kopplung wieder ein. Das Zusammenziehen zu einem Cluster wird auch die Clusterbildung genannt (Dolan et al., 2005). Um das Netzwerk möglichst lange an dem Fixpunkt zu halten, sollte die Zeit bis zu dem Anfang der Clusterbildung maximiert werden.

Für sehr hohe Werte der Standardabweichungen (über 0.4) können auch lange Resynchronisationszeiten beobachtet werden (Abb. 2.6.2). Dies wird durch die Trägheit der Neuronen im Netzwerk verursacht. Eine hohe Standardabweichung der normalverteilten Geschwindigkeiten bedeutet, dass es viele Neuronen gibt, deren Geschwindigkeit deutlich vom Mittelwert abweicht. Diese abweichenden Neuronen benötigen viel Zeit, um zu ihrer Eigenfrequenz zurückzukehren. Obwohl der desynchrone Zustand für hohe Standardabweichungen eine gleich lange oder längere Resynchronisationszeit als für sehr kleine Standardabweichungen (< 0.05) aufweist, ist dieser Zustand nicht der Idealzustand. Eine Stimulation, die einen solchen Zustand induziert, erfordert eine deutlich höhere Stimulationsamplitude und damit auch deutlich mehr Energie als eine Stimulation, die eine δ -Verteilung der Geschwindigkeiten während der Desynchronisation erzeugt. Im Falle von realen Neuronen können solche hohen Amplituden zu drastischen Änderungen der Dynamik führen. Somit sollen die optimalen Stimulationsparameter eine vollständige Desynchronisation induzieren und zusätzlich die Standardabweichung der Geschwindigkeiten während der Desynchronisation nahe an 0 bringen.

2.6.3. Die modifizierte Kalibrierungsmethode. Eine Kalibrierungsmethode zur Desynchronisation von neuronalen Populationen wurde in Tass (2002a) vorgeschlagen. Diese Methode wurde auf der Basis von Phasenoszillatoren entwickelt und schließt nicht die Effekte der dendritischen Dynamik ein. Um die oben erwähnten Effekte der verzögerten Desynchronisation und der Homogenität der Geschwindigkeiten adäquat in die Auswahl der Parameter einzubinden, wird jetzt eine Modifikation der Kalibrierungsmethode von Tass (2002a) vorgeschlagen. Zuerst wird ein Einzelpuls mit fester Amplitude zu randomisierten Zeitpunkten appliziert. Zwei aufeinanderfolgende Pulse sind durch ein hinreichend großes Intervall getrennt, damit die stimulationsinduzierten Effekte des vorangegangenen Pulses abgeklungen sind. Danach kann die instantane Phase der neuronalen Population aus den experimentellen Daten bestimmt werden, z.B. mittels Hilbert Transformation (Tass et al., 1998). Jetzt können die verzögerten Phase-Resetting-Kurven konstruiert werden, und es wird überprüft, ob eine Änderung der Windungszahl, z.B. von 1 nach 0, detektiert werden kann. Wenn es keine Änderung gibt, dann wird die randomisierte Stimulation mit einer anderen Kombination von Stimulationsstärke und -dauer wiederholt, bis eine kritische Kombination gefunden wird, für die es eine Änderung der Windungszahl gibt. Aus den verzögerten Phase-Resetting-Kurven kann direkt die Anfangsphase bestimmt werden, für die die Stimulation zu einer vollständigen Desynchronisation der Population führen wird.

Die mit dem oben geschilderten Verfahren gefundene Kombination der Stimulationsparameter desynchronisiert die Population, aber sie kann suboptimal sein im Hinblick auf die Dauer der Desynchronisation bei minimalem Energieaufwand. Um die kritische Parameterkombination weiter zu optimieren, wird die

randomisierte Stimulation mit schwächeren und kürzeren Stimulationspulsen wiederholt, bis man keine Änderung der Windungszahl in den $vPRK(t)$ mehr detektieren kann. Mit diesem Verfahren ist es möglich, eine optimale kritische Kombination der Parameter zu finden, mit der man die Population mit minimalem Energieaufwand desynchronisieren kann und die zu einer sehr engen Verteilung der Phasengeschwindigkeiten am Zeitpunkt der vollständigen Desynchronisation führt.

2.7. Phasenunabhängige Desynchronisation

In diesem Abschnitt werden mehrere Stimulationstechniken untersucht, die für die effektive, vom Anfangszustand der Neuronenpopulation unabhängige Desynchronisation einer synchronen neuronalen Population entwickelt worden sind. Wir vergleichen sie weiter mit der Einzelpulsstimulation.

2.7.1. Stimulation mit Einzelpuls. Ein einzelner Stimulationspuls mit einer konstanten Dauer induziert eine Desynchronisation nicht für alle Anfangsphasen, sondern abhängig von der Stimulationsamplitude kann der Bereich der vulnerablen Phase sehr klein sein. Wir wollen den desynchronisierenden Effekt der Einzelpulsstimulation auf ein Netzwerk im synchronen Zustand betrachten. Die Stimulationsparameter werden aus den Daten der Abbildung 2.5.2. gewählt: die Anfangsphase $\varphi_B = 0.65$, die Amplitude $I_{\text{stim}} = 4.5\omega$ und die Dauer $t_{\text{stim}} = 0.2$. Vor der Stimulation läuft der Ordnungsparameter $Z(t)$ auf seinem Grenzyklus. Während eines Pulses, der in der vulnerablen Phase appliziert wird, fängt das Netzwerk an, sich zu desynchronisieren. Der Stimulus wird ausgeschaltet, bevor das Netzwerk den vollständigen desynchronen Zustand erreicht. $Z(t)$ erreicht das Zentrum der Gausschen Ebene mit einer Verzögerung. Da der desynchrone Zustand instabil ist, kehrt $Z(t)$ zu dem Grenzyklus wieder zurück (Abb. 2.5.1.b.). Um das Netzwerk im desynchronen Zustand zu halten, ist das wiederkehrende Applizieren des Pulses in der vulnerablen Phase notwendig. Der kritische Aspekt der Stimulation mittels Einzelpuls ist, dass er in der vulnerablen Phase appliziert werden muss. Eine Stimulation mittels Einzelpuls außerhalb der vulnerablen Phase synchronisiert das Netzwerk sogar mehr als im unstimulierten Zustand (Abb. 2.5.2a.). Folglich ist für eine effektive Desynchronisation mittels Einzelpulsstimulation ein kontinuierliches Monitoring der Phase des Netzwerks notwendig. Dies ist ein kompliziertes und energieaufwändiges Verfahren. Um dieses Problem zu umgehen, wurden zusammengesetzte Stimulationsreize entwickelt (Tass, 2001a,b,c, 2002a,b).

2.7.2. Zusammengesetzte desynchronisierende Stimuli. Um eine effektive Desynchronisation des Netzwerks, ohne ein aufwändiges Monitoring der Netzwerkphase durchführen zu müssen, wurden zusammengesetzte Stimulationstechniken entwickelt: die Doppelpulsstimulation (Tass, 2001a,b), das Hochfrequenz-Entrainment gefolgt von einem desynchronisierenden Puls (Tass, 2001c), und das niederfrequente Entrainment gefolgt von einem desynchronisierendem Puls (Tass, 2002a,b) (Soft-Phase-Resetting). Diese Techniken basieren auf folgendem Prinzip: Die Stimulation ist jetzt in zwei unterschiedliche Epochen aufgeteilt. In der ersten Epoche soll das Netzwerk in einen kontrollierten Zustand gebracht werden. Ein kontrollierter Zustand hier bedeutet, dass man die Parameter des Netzwerks, d.h. die Phase und die Synchronisationsstärke kennt, ohne diese direkt zu messen.

Vor der ersten Epoche im stabilen synchronen Zustand läuft $Z(t)$ auf dem Grenzyklus. Während der ersten Stimulationsepoche konvergiert $Z(t)$ zu seinem Attraktor $Z^{\text{stat}}(t)$. Der Attraktor $Z^{\text{stat}}(t)$ ist der Zustand des Netzwerks, den das Netzwerk unter einer permanenten Stimulation einnimmt. Es kann ein Fixpunkt oder ein Grenzyklus sein. Am Ende der ersten Epoche, unabhängig von den Anfangsbedingungen, befindet sich $Z(t)$ immer nahe bei $Z^{\text{stat}}(t)$ (vergleiche Abschnitt 2.7.1). Während der Pause zwischen der ersten und der zweiten Epoche relaxiert $Z(t)$ in einer stereotypen Art und Weise zu seinem ungestörten

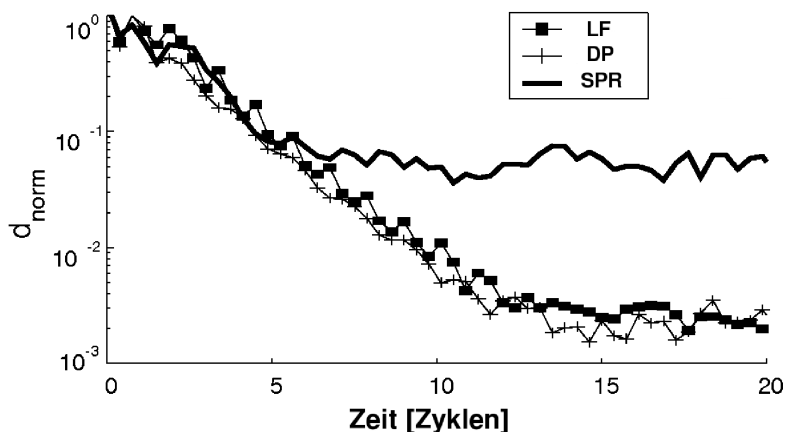


ABBILDUNG 2.7.1. Die Güte des Entrainments quantifiziert mit der gegenseitigen mittleren Distanz $d(t)$ aus der Gleichung (2.7.1) für den niederfrequenten Reset (Rechtecke, LF), für den starken Einzelpuls (Kreuze, DP) und das niederfrequente Entrainment (breite Linie, SPR). Die Stimulation fängt bei 0 an. Der niederfrequente Reset und der starke Einzelpuls erreichen deutlich kleinere Distanzwerte als das niederfrequente Entrainment. Für eine effektive Anwendung der zusammengesetzten Stimulationstechniken sind Distanzwerte von $d(t) \approx 0.05$ ausreichend. Die verwendeten Modellparameter für das niederfrequente Reset: die Stimationsamplitude $I_{\text{stim}} = 8\omega$, die Pulslänge $T_{\text{Puls}} = 0.1$, die Pulsfrequenz $\text{Freq}_{\text{Puls}} = 6.0$ Hz. Für den harten Einzelpuls: $I_{\text{stim}} = 7\omega$ und für das niederfrequente Entrainment: $I_{\text{stim}} = 7\omega$, $T_{\text{Puls}} = 0.1$, $\text{Freq}_{\text{Puls}} = 0.9$ Hz. Die anderen Parameter $M = 10$, $K = 4\omega$, $D = 0.07$ und $N = 500$.

Grenzyklus. Die Phase $\varphi(t)$ von $Z(t)$ wächst gleichmäßig mit der Dauer der Pause, so dass man mit der Variation der Pausendauer auch die Anfangsphase φ_B der zweiten Stimulationsepoche bestimmen kann. Mit einer geeigneten Verzögerung fängt die zweite Epoche an, wenn $Z(t)$ sich in der vulnerablen Phase befindet. Die Stimulation in dieser Epoche führt zu einer robusten Desynchronisation. Danach beginnt das Netzwerk sich wieder zu resynchronisieren. Wenn das Synchronisationsmaß $R(t)$ eine vorher definierte Schwelle überschreitet, wird die Stimulation wieder appliziert. Die Kombination dieser zwei Epochen induziert eine Desynchronisation unabhängig von dem Anfangszustand des Netzwerks.

Es gibt verschiedene Techniken, das Netzwerk in den kontrollierten Zustand zu bringen: starker Einzelpuls (DP) (Tass, 2001a,b), hochfrequente Pulse (HF) (Tass, 2001c) oder niederfrequente Pulse (LF) (Tass, 2002a,b). Im nächsten Abschnitt wird die Kontrollierbarkeit des Netzwerks mittels dieser Techniken untersucht. Danach wird die Wirkung der zusammengesetzten Stimulationstechniken auf das Netzwerk mit dendritischer Dynamik gezeigt.

2.7.3. Die Güte der Kontrolle. Die Techniken zur Ausübung der Kontrolle über das Netzwerk unterscheiden sich in der Güte der erreichbaren Kontrolle. Um eine Abschätzung der mit einer Technik erreichbaren Kontrollierbarkeit des Netzwerks zu erhalten, brauchen wir eine Quantifizierung der Kontrollierbarkeit. Dazu wird *der gegenseitige mittlere Abstand*

$$(2.7.1) \quad d(t) = \frac{2}{M(M-1)} \sum_{j=1}^M \sum_{k>j}^M |Z^{(j)}(t) - Z^{(k)}(t)|$$

aus Tass (2002b) eingesetzt, wobei $Z^{(j)}(t)$ der Ordnungsparameter von der Stimulation ist, die bei der j -ten Phase ($j = 1, \dots, M$) angeschaltet wurde. $|x|$ ist der absolute Betrag von x , und $M = 10$ ist die Anzahl der Anfangsphasen, die gleichmäßig zwischen 0.0 und 1.0 verteilt sind. Kleinere Werte von $d(t)$ weisen auf eine bessere Kontrolle über das Netzwerk hin. Es werden der niederfrequente Reset (LF), der starke Einzelpuls (DP) und das niederfrequente Entrainment (SPR) betrachtet. Während des niederfrequenten Resets werden Pulse mit einer niedrigen Frequenz ($2\omega < \text{Freq}_{\text{Puls}} < 10\omega$) appliziert. Der Einzelpuls besteht aus einem einzigen starken Puls. Während des niederfrequenten Entrainments werden Pulse mit einer Frequenz nahe bei der Eigenfrequenz ($\omega = 2\pi$ entspricht der Stimulationsfrequenz von 1) verabreicht. Der niederfrequente Reset und das niederfrequente Entrainment unterscheiden sich in der Stimulationsfrequenz. Während des niederfrequenten Resets wird mit einer mindestens doppelt so hohen Frequenz wie die Eigenfrequenz des Neurons stimuliert, was in der Regel die rhythmische Aktivität unterbricht. Während des niederfrequenten Entrainments synchronisiert sich das Netzwerk mit der Stimulation.

Die Abbildung 2.7.1 zeigt die Zeitgänge der gegenseitigen mittleren Distanz $d(t)$ für die drei Kontrolltechniken. Das niederfrequente Reset und der starke Einzelpuls erreichen deutlich niedrigere Distanzwerte als das niederfrequente Entrainment. Für eine effektive Anwendung der zusammengesetzten Stimulationstechniken reichen jedoch die Werte von $d(t) \approx 0.05$ aus. Daraus ergibt sich die minimale Länge der Kontrollepoche von $L_{\text{KE}} \approx 7.0$.

2.7.4. Desynchronisierende Stimulation mit der Doppelpulstechnik (DP). Der Doppelpuls besteht aus zwei Einzelpulsen mit einer Pause dazwischen (Tass, 2001a,b). Der erste Puls ist stark und erzeugt einen stereotypen Reset (ein harter Reset) des Netzwerkes. Unter dem Puls werden alle Neuronen zum stabilen Fixpunkt der Stimulation gebracht. Das ganze Netzwerk ist dann sehr synchron mit $Z(t) \approx Z^{\text{stat}}$, wobei $Z^{\text{stat}} = R^{\text{stat}} \exp(i\varphi_{\text{stat}})$.

Der zweite Puls wird mit einer festgelegten Verzögerung τ nach dem Ende des ersten Stimulus appliziert. Dieser Puls wird das Netzwerk immer in der vulnerablen Phase treffen. Damit wird $Z(t)$ gezwungen sich in die Richtung des Nullpunktes der Gausschen Ebene zu bewegen. Bevor $Z(t)$ den Nullpunkt erreicht, wird der zweite Puls ausgeschaltet, damit der vollständige desynchrone Zustand erreicht werden kann (vergleiche Abschnitt 2.5).

Die Dynamik des Netzwerkes ist visualisiert mittels der Feuerdichte $p(t)$ aus der Gleichung (2.2.9) (Abb. 2.7.2b und 2.7.3b) und der Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters (Abb. 2.7.3a). Es kann jetzt beobachtet werden, dass die Desynchronisation für alle Anfangsphasen φ_{B} induziert werden kann.

2.7.5. Desynchronisierende Stimulation mittels niederfrequenten Resets (NF). Das niederfrequente Reset besteht auch aus zwei Stimulationsepochen mit einer Pause dazwischen. Während der ersten Epoche wird ein Pulszug mit einer niedrigen Frequenz ($2\omega < \text{Freq}_{\text{Puls}} < 10\omega$) appliziert. Die Neuronen oszillieren mit einer Frequenz von $\text{Freq}_{\text{Neur}} = \omega$, d.h. diese Stimulation ist mindestens doppelt so schnell wie die Oszillationen der Neuronen. Auch in diesem Fall wird $Z(t)$ in die Nähe des Fixpunktes $Z^{\text{stat}}(t)$ gebracht, aber im Gegensatz zum Doppelpuls (Abschnitt 2.7.4) benötigt dieser Übergang jetzt weitere oszillatorische Zyklen. Der Vorteil gegenüber dem Doppelpuls besteht in dem deutlich reduzierten Energieaufwand, der aufgebracht werden muss, um das Netzwerk in den kontrollierten Zustand zu bringen. Während der ersten Epoche ist die Feuerdichte deutlich reduziert, jedoch nicht vollständig unterdrückt (Abb. 2.7.2c). Der desynchronisierende Puls wird mit einer Verzögerung nach dem Ende der ersten Epoche appliziert. Die Parameter des desynchronisierenden Pulses und der Verzögerung können identisch zu dem desynchronisierenden Puls während des Doppelpulses gewählt werden, da die kontrollierten Zustände für

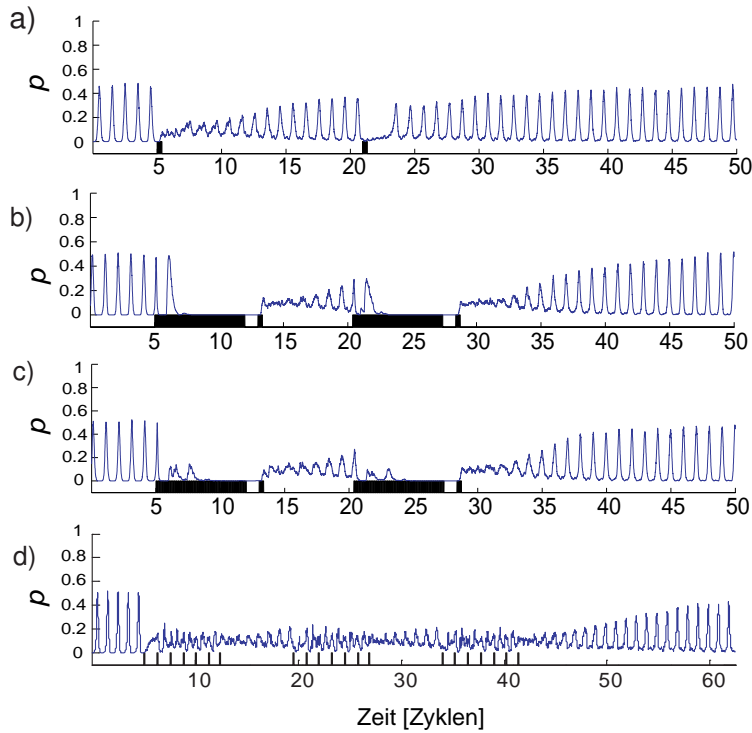


ABBILDUNG 2.7.2. Die Zeitgänge der Feuerdichte vor, während und nach der Stimulation für jede der Stimulationstechniken. **(a) Einzelimpuls:** Der erste Puls wird in der vulnerablen Phase appliziert (erster schwarze Balken) und desynchronisiert das Netzwerk. Später, während sich das Netzwerk resynchronisiert, wird ein weiterer Puls verabreicht, diesmal aber in einer zufällig gewählten Phase. Er desynchronisiert das Netzwerk nicht. **(b) Doppelpuls:** Der erste Puls zwingt das Netzwerk in den ruhenden Zustand (der lange schwarze Balken). Der zweite Puls desynchronisiert das Netzwerk (der kurze schwarze Balken). Wenn die Synchronizität des Netzwerkes eine vorgegebene Schwelle überschreitet, wird ein weiterer Doppelpuls verabreicht. Eine Desynchronisation wird immer erreicht. **(c) Niederfrequenter Reset:** Der erste Stimulus, eine niederfrequente Pulsfolge, zwingt das Netzwerk in den ruhenden Zustand. Der zweite Puls wird mit einer festgelegten Verzögerung appliziert und desynchronisiert das Netzwerk. **(d) Soft-Phase-Resetting:** Die erste Epoche besteht aus sechs kurzen hochamplitudigen Pulsen mit einer Frequenz nahe bei der Eigenfrequenz des synchronisierten Netzwerkes. Während dieser Epoche synchronisiert sich die Phase des Ordnungsparameters φ zu den Pulsen, aber die Neuronen zeigen fast unkorreliertes Feuern (niedriges p). Nach der ersten Epoche wird ein zusätzlicher Puls appliziert, der die Verteilung der Geschwindigkeiten des Netzwerkes optimiert, damit der desynchrone Zustand möglichst lange anhält. Die Stimulationsparameter: (a) die Anfangsphase des ersten Pulses $\varphi_B = 0.55$ und eine zufällige Anfangsphase für den zweiten Puls, Stimulationsamplitude $I_{\text{stim}} = 6.5\omega$ und die Stimulationsdauer $T_{\text{stim}} = 0.35$. (b) die Amplitude des ersten Pulses $I_{\text{rst}} = 8.0\omega$, die Dauer der ersten Epoche $L_{\text{rst}} = 7.0$, die Amplitude und die Dauer des desynchronisierenden Pulses $I_{\text{stim}} = 6.5\omega$ bzw. $T_{\text{stim}} = 6.5\omega$ und die Verzögerung $\tau_{\text{stim}} = 1.01$. (c) die Amplitude der Pulse im niederfrequentem Pulszug $I_{\text{entr}} = 8.0\omega$, die Dauer und die Frequenz der Einzelpulse $T_{\text{entr}} = 0.1$ bzw. $\text{Freq}_{\text{entr}} = 6.0\text{Hz}$, $I_{\text{stim}} = 6.5\omega$, $L_{\text{stim}} = 0.5$, $\tau_{\text{stim}} = 1.01$. (d) $I_{\text{entr}} = 21.0\omega$, $T_{\text{entr}} = 0.05$, $\text{Freq}_{\text{entr}} = 0.9\text{Hz}$, $I_{\text{stim}} = 4.5\omega$, $L_{\text{stim}} = 0.5$, $\tau_{\text{stim}} = 1.01$. Die Netzwerkparameter $K = 4\omega$, $D = 0.07$ und $N = 500$.

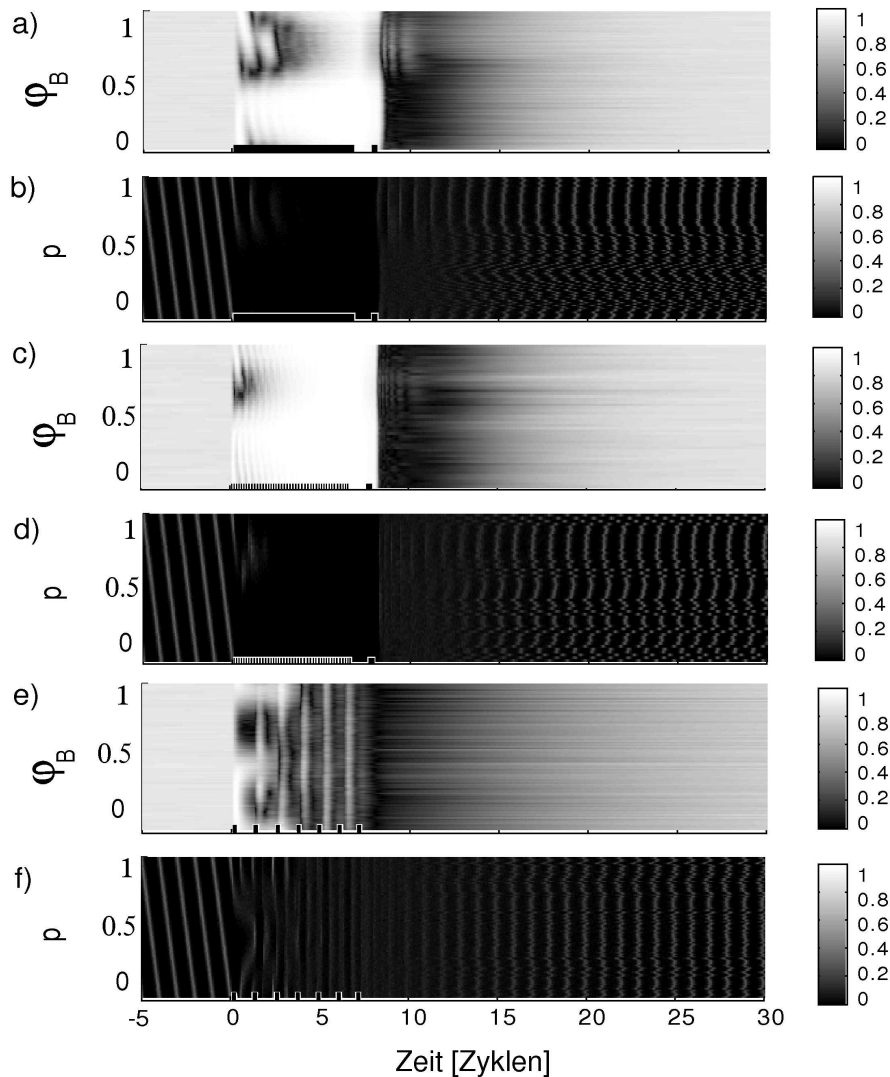


ABBILDUNG 2.7.3. Die Zeitgänge der Amplitude $R(t)$ des Ordnungsparameters $Z(t)$ aus der Gleichung (2.2.8) (a,c,e) und der Feuerdichte aus der Gleichung (2.2.9) (b,d,f) vor, während und nach der Stimulation mit dem Doppelpuls (a,b), dem niederfrequenten Reset (c,d) und dem Soft-Phase-Resetting (e,f). **(a,b) Doppelpuls:** Der erste Puls zwingt die Neuronen in den ruhenden Zustand (alle Neuronen hören auf zu feuern). Für die Phasen zwischen 0.5 und 1 erfordert dies einige Zyklen. Nach dem Ende der ersten Epoche kehrt das Netzwerk zum Grenzyklus auf eine stereotype Art und Weise zurück, so dass der zweite Puls das Netzwerk immer in der vulnerablen Phase trifft und damit phasenunabhängig desynchronisiert. **(c,d) Niederfrequenter Reset:** die Desynchronisation kann phasenunabhängig induziert werden, jedoch mit niedrigerem Energieverbrauch als der Doppelpuls. Die Entrainmentfrequenz Frq_{Puls} liegt in $[2\omega, 10\omega]$. **(e,f) Soft-Phase-Resetting.** Eine Sequenz mit einer Frequenz nahe bei der Eigenfrequenz ($Frq_{\text{Puls}} \approx \omega$), zwingt das Netzwerk, auf einem Grenzyklus zu oszillieren, der zwischen vollständiger Desynchronisation ($R \approx 0.0$) und mittlerer Synchronisation ($R(t) \approx 0.5$) liegt. Der letzte Puls adjustiert die Verteilung der Geschwindigkeiten, so dass die Desynchronisation möglichst lange erhalten bleibt. Die übrigen Parameter sind wie in der Abbildung 2.7.2.

beide Stimulationstechniken nahezu identisch sind (Daten nicht gezeigt). Nach dem desynchronisierenden Puls nimmt das Netzwerk den vollständigen desynchronen Zustand unabhängig von der Anfangsphase ein (Abb. 2.7.3c,d).

Da das Modell keine schnelle Zeitskala besitzt, können die Effekte des hochfrequenten Entrainments $Freq_{Puls} > 10\omega$ durch die Wirkung der kontinuierlichen Stimulation angenähert werden (getestet durch numerische Simulationen). Zusammengesetzte Stimulationstechniken, die hochfrequente Pulszüge während der ersten Epoche verwenden, erzeugen im Wesentlichen die gleiche Dynamik wie die Doppelpuls-Stimulationstechnik.

2.7.6. Desynchronisierende Stimulation mit der Soft-Phase-Resetting Technik (SPR). Das Soft-Phase-Resetting basiert auch auf der Wirkung von zwei Stimulationsepochen (Tass, 2002a,b). Während der ersten Epoche wird ein Soft-Reset (weiches Reset) mittels eines Pulszuges induziert, dessen Einzelpulse mit einer Frequenz nahe bei der Frequenz des Netzwerkes ($Freq_{Puls} \approx \omega$) appliziert werden. Das in der ersten Epoche durchgeführte Entrainment baut die Wirkung des Anfangszustandes vor der Stimulation ab, unterbricht aber das Feuern der Neuronen nicht. Der zweite Stimulus ist ein Einzelpuls, der das Netzwerk in der vulnerablen Phase trifft und zu einer Desynchronisation führt.

Wenn die Stimulationsamplitude in der ersten Epoche klein ist, ist die Wirkung der SPR-Technik auf das Netzwerk von Neuronen mit dendritischer Dynamik vergleichbar mit der Wirkung von SPR auf ein Netzwerk von eindimensionalen Phasenzuständen. Die Neuronen werden in der ersten Epoche von einer Pulsfolge entrainet, d.h. die Phasen der Einzeloszillatoren und daher auch die Phase des Netzwerkes sind zu den Einzelpulsen in der Pulsfolge phasensynchron. Dieser stereotype phasensynchrone Zustand wird von dem Netzwerk immer eingenommen. Damit ist die Dynamik des Netzwerkes vollständig aus der Dynamik des Pulszuges vorhersagbar. Der desynchronisierende Stimulus kann in der vulnerablen Phase appliziert werden, wenn man den desynchronisierenden Stimulus mit einer festgelegten Verzögerung nach der ersten Phase appliziert.

Mit steigender Amplitude der Stimulation in der ersten Epoche (die Stimulationsfrequenz nahe bei der Eigenfrequenz der Neuronen $Freq_{Puls} \approx \omega_j$) wird die Dynamik deutlich anders. Mit einer hohen Amplitude während der ersten Epoche wird ein oszillatorischer desynchroner Zustand induziert. Zum Beispiel für die Amplitude $I_{stim} = 21\omega$ und eine kurze Dauer der Puls $T_{Puls} = 0.075$ ist der Attraktor der Stimulation ein elliptischer Grenzzyklus, der den Ursprung der Gausschen Ebene schneidet und eine maximale Distanz zum Ursprung kleiner als 0.5 hat. Während des Pulszuges, nachdem der vollständige desynchrone Zustand erreicht worden ist, beginnt das Netzwerk sich schnell wieder zu resynchronisieren (wegen einer breiten Verteilung der Geschwindigkeiten). Aber bevor das Netzwerk sich signifikant resynchronisieren kann, wird es vom nächsten Puls erreicht, der es wieder desynchronisiert. Nach 6 solcher Pulse (Abb. 2.7.1) haben wir eine ausreichende Kontrolle über das Verhalten des Netzwerkes für beliebige Anfangsphasen, d.h. die Phase des Netzwerkes ist mit der Stimulation synchronisiert. In der zweiten Epoche wird nach einer festen Verzögerung der zweite Stimulus appliziert. Dieser Stimulus desynchronisiert das Netzwerk nicht direkt, sondern er passt die Verteilung der Geschwindigkeiten an einen optimalen Wert an. Diese Verteilung der Geschwindigkeiten führt zu einer vollständigen Desynchronisation. Zusätzlich haben die Geschwindigkeiten am Punkt der maximalen Desynchronisation eine sehr enge Verteilung, so dass die Resynchronisation mit minimalem Tempo ansetzt. Der Vorteil dieser Form von SPR gegenüber der schwachamplitudigen SPR ist, dass die Neuronen schon während der ersten Epoche in einer fast unkorrelierten Art und Weise feuern. Die Desynchronisation während der ersten Epoche ist nicht perfekt, so dass kleine Oszillationen in der Feuerdichte bei den Harmonischen der Stimulationsfrequenz beobachtet werden können.

2.8. Diskussion

Als ein wichtiger Schritt in der Entwicklung von neuen, auf der Desynchronisation basierenden experimentellen Techniken wurden diese Techniken auf ein Netzwerk von Neuronen mit dendritischer Dynamik adaptiert. Die Dynamik der Dendriten ist ein wichtiger Aspekt der neuralen Dynamik (Andersen et al., 1964; Rattay, 1999; Magee and Johnston, 2005; McIntyre et al., 2004). Formal entspricht die dendritische Dynamik in diesem Modell der Trägheit des Oszillators. Diese Erweiterung des eindimensionalen Kuramoto-Phasenoszillator-Modells erhält die qualitativen Aspekte des Desynchronisationsprozesses intact und erzeugt neue Phänomene, die im eindimensionalen Modell nicht beobachtet werden können:

Bistabilität: Im Fall der mittleren Stimulationsamplitude koexistieren das oszillatorische und das ruhende Regime sowohl für Einzelneuronen, als auch für das Netzwerk. Für eine Teilmenge der Anfangsphasen feuern die Neuronen auch unter der Stimulation weiter. Für die anderen Anfangsphasen hören die Neuronen unter der Stimulation auf zu feuern. Der Bereich der Bistabilität hängt von der Trägheit m und der Eigenfrequenz des Neurons ω ab. Für Neuronen mit sehr hoher Eigenfrequenz können schon sehr kleine Werte der Trägheit zu einem sehr großen Bereich der Bistabilität führen. Auf der Ebene des Netzwerkes verursacht diese dynamische Eigenschaft der Neuronen starke Oszillationen der Amplitude des Ordnungsparameters $\bar{R}(t)$, wenn Stimuli mit mittlerer Stimulationsamplitude in bestimmten Bereichen der Anfangsphasen appliziert werden.

Verzögerte Desynchronisation: Die Trägheit der dendritischen Dynamik hat eine verzögerte Desynchronisation zur Folge. Dies bedeutet, dass die maximale Desynchronisation des Netzwerkes erst mit einer gewissen Verzögerung nach dem Ausschalten der Stimulation erreicht wird. Der Mechanismus hinter der verzögerten Desynchronisation ist die direkte Wirkung der Stimulation auf die Geschwindigkeit des Neurons. Eine veränderte Geschwindigkeit führt zu einer anderen Entwicklung der Phase im Vergleich zu einem nicht stimulierten Neuron, und die veränderte Geschwindigkeit kehrt nach dem Ausschalten der Stimulation nur langsam (abhängig von dem Parameter m) zu der Eigenfrequenz des Neurons zurück. Die klassischen Phase-Resetting-Kurven (Winfree, 1980) können nicht für die Bestimmung der optimalen Stimulationsparameter eines solchen Systems verwendet werden. Auch wenn die kritischen Stimulationsparameter eine Desynchronisation induzieren können, bedeutet das nicht, dass dies eine optimale Desynchronisation ist. Die Resynchronisationszeit, d.h. die Zeit, bis das Netzwerk wieder synchron ist, hängt von der Gleichmäßigkeit der Phasenverteilung und der Breite der Geschwindigkeitsverteilung während der vollständigen Desynchronisation ab. Die vorgeschlagene Modifikation der Kalibrierungstechnik, die auf den verzögerten Phase-Resetting-Kurven basiert, löst dieses Problem. Zuerst wird eine kritische Kombination der Stimulationsamplitude und der Stimulationsdauer bestimmt, die eine Desynchronisation induzieren kann. Danach werden diese Parameter weiter optimiert, damit die Breite der Geschwindigkeitsverteilung am Zeitpunkt der vollständigen Desynchronisation möglichst klein ist. Das Phänomen der verzögerten Desynchronisation konnte in einem System von gekoppelten elektrochemischen Oszillatoren beobachtet werden (Zhai et al., 2005). Das System von 64 elektrochemischen Oszillatoren wurde mit Einzelpulsen und zusammengesetzten Pulsfolgen stimuliert. Wenn ein Einzelpuls in der kritischen Phase appliziert wurde, konnte eine vollständige Desynchronisation beobachtet werden. Die Desynchronisation trat ähnlich wie in diesem Modell erst mit einer Verzögerung von mehreren Zyklen ein. Eine Stimulation mit einem modifizierten Doppelpuls induzierte eine phasenunabhängige Desynchronisation. Zhai et al. beobachteten, dass die Antwort des stimulierten elektrochemischen Systems nicht mit einem eindimensionalen Phasenoszillator-Modell beschrieben werden kann (Zhai et al., 2005). Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen,

dass das hier verwendete Modell auch in anderen Bereichen als der dendritischen Dynamik der Neuronen und der Hirnrhythmen eingesetzt werden kann.

Lange Kontrollepoche: Die Stimulationstechniken, die ursprünglich für das eindimensionale Phasenoszillator-Modell entwickelt wurden, konnten auf die Netzwerke mit dendritischer Dynamik angepasst werden. Die hier eingesetzten pulsbasierten Stimulationstechniken erfordern eine mindestens 5 – 6 Zyklen andauernde Stimulation, um eine ausreichende Kontrolle über das Verhalten des Netzwerks zu erlangen. Für die Lösung dieser Komplikation kann die Soft Phase Resetting Technik mit sehr kurzen Pulsen mit hoher Stimulationsstärke eingesetzt werden. Mit dieser Technik kann während der Kontrollepoche das Netzwerk im fast desynchronen Zustand gehalten werden, und der anschließende milde Puls optimiert die Verteilung der Geschwindigkeiten, damit der desynchrone Zustand von maximaler Dauer ist.

Experimente

3.1. Motivation

Das Ziel dieser Experimentenreihe ist ein Nachweis der Kontrollierbarkeit, der Anregung und Dämpfung von Hirnrhythmen zu erbringen. Die Kontrolle und die Anregung der Hirnrhythmen wird mit einem periodischen Vollgesichtsfeld-Luminanzflicker ausgeübt. Die Dämpfung der Hirnrhythmen wird mittels zwei Desynchronisationstechniken durchgeführt: dem Soft-Phase-Resetting (Tass, 2002b,a) und dem verzögerten Feedback (Popovych et al., 2005), wobei im Unterschied zur Tiefenhirnstimulation mit sensorischen Reizen stimuliert wird.

3.2. Allgemeiner Methodenteil

Im Folgenden wird die im experimentellem Teil der Arbeit verwendete Methode beschrieben. Zunächst wird das Verfahren der Magnetoenzephalographie beschrieben und die damit verbundene Datenauswertung. Anschließend werden die drei Experimente mit den spezifischen Methoden im Detail beschrieben.

3.2.1. Grundlagen der Magnetoenzephalographie (MEG). MEG basiert auf einer direkten nicht-invasiven Messung der magnetischen Felder, die durch elektrische Ströme im neuronalen Gewebe erzeugt werden. Für die Genese der messbaren magnetischen Felder werden die postsynaptischen Ströme (post synaptic currents, PSC) in den Dendriten der senkrecht zur Kortexoberfläche orientierten Pyramidalzellen angenommen (Hämäläinen et al., 1993; Nunez, 1995). Diese Ströme werden durch synaptische Aktivität auf den Dendriten generiert und fließen intrazellulär in die Richtung des Somas. Die mit den synaptischen Strömen assoziierte Spannungsdifferenz liegt im Bereich von 25 mV und fällt exponentiell mit der Entfernung von der Synapse ab. Abhängig von dem Transmittertyp werden exzitatorische oder inhibitorische postsynaptische Ströme unterschieden. Diese intrazellulären Ströme können mit einem elektrischen Dipol angenähert werden. Eine weitere Art der elektrischen Aktivität im neuronalen Gewebe stellen die Aktionspotentiale dar, die eine Amplitude von ca. 100 mV und sehr kurzer Dauer (≈ 1 ms) haben. Diese verlaufen entlang des Axons, sind mit einer schnellen Depolarisation der Membran assoziiert und werden von einer anschließenden Repolarisation begleitet. Die Repolarisation folgt der Depolarisation mit einer räumlichen Distanz von ca. 1mm. Wegen der räumlichen Nähe und der umgekehrten Polarität werden diese zwei elektrischen Prozesse mit einem Quadrupol angenähert. Die mit einer quadrupolaren Stromverteilung assoziierten magnetischen Felder nehmen schneller mit der Entfernung ab ($1/r^3$) als die Felder der dipolaren Stromverteilung ($1/r^2$). Diese langsamere Abnahme und die längere Dauer der PSC ($\approx 25 - 100$ ms) stärken die Annahme, dass die MEG-Signale die von PSC induzierten Felder reflektieren.

Die durch einzelne PSC generierten Felder sind sehr klein. Daher muss man sich die Frage stellen, welche Eigenschaften der neuronalen Quellen notwendig sind, damit eine Quelle im MEG sichtbar wird. Neben der Anzahl der PSC's ist deren zeitliche Kohärenz von entscheidender Bedeutung. Es sind mindestens 10^6 koinzidente PSC erforderlich, um mittels MEG erfasst zu werden. Also entspricht die räumliche Ausdehnung einer messbaren Quelle einem Volumen von einigen mm^3 (Nunez, 1995).

MEG-System (MAGNES)

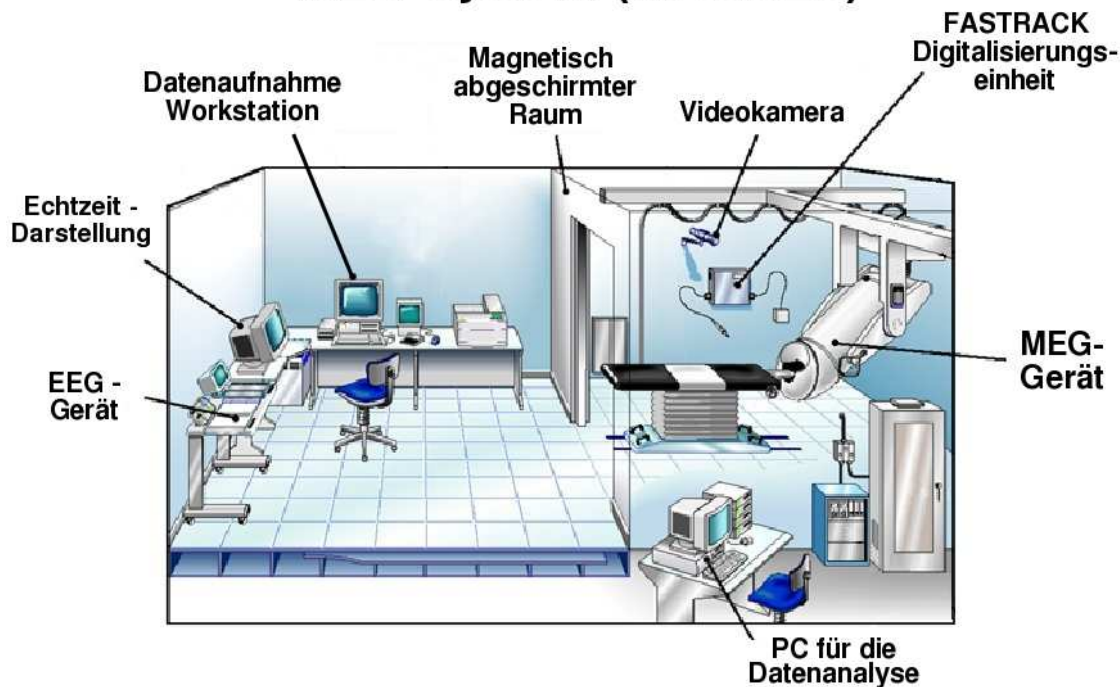


ABBILDUNG 3.2.1. Eine schematische Darstellung des MEG-Messraumes.

Die Stärke des gemessenen MEG-Signals hängt nicht nur von der Anzahl der beteiligten PSC sondern auch von deren Synchronizität ab. Typischerweise beinhaltet ein neuronales Volumen kohärente und inkohärente Quellen. Das resultierende Magnetfeld der kohärenten Quellen wird durch eine lineare Superposition gebildet (Nunez, 1995). Im Gegensatz dazu wird das Summenfeld der inkohärenten Quellen durch statistische Fluktuationen bestimmt (Nunez, 1995). Das magnetische Gesamtfeld ist demnach proportional zu der Anzahl der kohärenten Quellen und invers proportional zur Wurzel der Anzahl der inkohärenten Quellen (Nunez, 1995).

Die Detektierbarkeit einer Quelle hängt zusätzlich von ihrer kortikalen Tiefe ab, wobei tiefere Quellen geringere Detektierbarkeit aufweisen. Die Arbeit von Hillebrand and Barnes (2002) zeigt, dass eine tiefe Quelle drei- bis viermal stärker sein muss, um eine mit einer oberflächlichen Quelle vergleichbare Detektierbarkeit zu haben. Entgegen der häufigen Annahme übt die Orientierung einer Quelle einen viel geringeren Einfluss auf die Detektierbarkeit aus. Man kann zeigen, dass in einem konzentrisch homogenen Volumenleiter eine radiale Quelle magnetisch inaktiv und daher nicht mit MEG detektierbar ist. (Hillebrand and Barnes, 2002) zeigen, dass diese Nichtdetektierbarkeit nur für einen sehr geringen Anteil (weniger als 5%) der Kortexoberfläche zutrifft. Es handelt sich um 2 mm Bänder, die sich über den Scheitelpunkten der Gyri und in den Tälern der Sulci befinden. Quellen in diesen Bändern tragen jedoch nur wenig zur Aktivität eines Hirnareals bei. Daher kann angenommen werden, dass die neurale Aktivität einer Population in MEG adäquat repräsentiert ist.

Das nichtinvasive Messverfahren MEG besitzt eine hohe zeitliche Auflösung ($<1\text{ms}$) und eine gute räumliche Auflösung für oberflächliche Quellen ($\approx 5\text{ mm}$). Der Vorteil von MEG gegenüber Elektroenzephalographie (EEG) ist die erhebliche Vereinfachung des inversen Problems. Darunter versteht man die

Aufgabe, aus der Verteilung der elektrischen oder magnetischen Aktivitäten auf die Aktivität der generierenden Quelle zu schliessen. Beim EEG sind die potentialgenerierenden Quellen durch die zerebrospinale Flüssigkeit, die Hirnhäute und den Schädelknochen von den Messelektroden getrennt. Besonders die niedrige Leitfähigkeit des Schädelknochens führt zu einer Verzerrung der elektrischen Felder (Lutzenberger et al., 1985). Magnetische Felder werden von den elektrischen Leitfähigkeiten der oben beschriebenen Strukturen wenig beeinträchtigt (Hari, 1993). Ein weiterer Vorteil ist die Referenzfreiheit der MEG-Messungen.

Die Magnetfelder, die im Rahmen von MEG-Messungen detektiert werden, sind sehr klein und liegen im Bereich von 100 fT (1 Femtotesla = 10^{-15} Tesla). Die Stärke des Erdmagnetfeldes liegt im Bereich von 50 μ T und ist damit um einige Größenordnungen stärker als im MEG gemessene Felder. In normalen Gebäuden können die durch den Betrieb elektrischer Anlagen erzeugten Felder im Bereich von 100 μ T liegen. Um biomagnetische Signale detektieren zu können, ist daher eine aufwändige Abschirmung des Messraumes erforderlich.

Die erste Messung der magnetischen Felder, die von menschlichen Hirnrhythmen generiert werden (Alpha-Rhythmus), gelang 1968 (Cohen, 1972). Die magnetischen Felder werden mittels SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device) Sensoren gemessen. Die Sensoren zur Detektion der neuromagnetischen Aktivität setzen sich aus Nachweisspulen und SQUIDs zusammen. SQUIDs sind supraleitende Spulen, die durch jeweils zwei Josephson Junctions separiert sind. Um die supraleitenden Effekte zu erzielen, werden die SQUIDs mit flüssigem Helium gekühlt (Temperatur um 4K). Als Nachweisspulen werden, je nach MEG-System, Magnetometer oder Gradiometer eingesetzt. Wenn die das Magnetfeld detektierende Spule direkt an die SQUIDs gekoppelt ist, handelt es sich um ein Magnetometer. Magnetometer messen das Magnetfeld direkt, sind sehr sensitiv und können auch tief im Hirn liegende Quellen detektieren. Im Gegensatz dazu messen die Gradiometer die räumlichen Veränderungen des Magnetfeldes. Gradiometer sind weniger sensitiv als Magnetometer und haben somit eine eingeschränkte Detektierbarkeit für tiefer im Gehirn liegende Quellen. Ein Gradiometer erster Ordnung besteht aus zwei übereinander bzw. nebeneinander liegenden Spulen, die so verschaltet sind, dass die Differenz der Felder an die SQUIDs weitergeleitet wird. Damit werden die räumlich homogenen Magnetfelder (z. B. Erdmagnetfeld) deutlich abgeschwächt. Die Abbildung 3.2.1 stellt schematisch das Messsystem im Forschungszentrum Jülich dar.

3.2.2. MEG-Messung. Die Magnetfelder wurden mittels eines Ganzkopf- Magnetometersystems mit 148 Magnetometern (Magnes 2500 WH, 4-D-Neuroimaging, San Diego, USA) gemessen. Die Probanden wurden in liegender Position gemessen. Die Probanden wurden angewiesen, ruhig zu liegen, und ihren Kopf möglichst ruhig zu halten. Die magnetischen Felder wurden mit einer Abtastrate von 1017.25Hz und einer Bandbreite von 0.1Hz bis 400Hz registriert. Für die spätere Datenverarbeitung (Artefaktbereinigung) wurden zusätzlich EOG und EKG aufgenommen.

3.2.3. Die Koregistrierung von MRT und MEG. Die relative Kopfposition zu den MEG Sensoren wurde mittels fünf Ringspulen (an den präaurikulären Punkten sowie links, rechts und mittig auf der Stirn) registriert. Die Kopfoberfläche jedes Probanden zusammen mit der Position der fünf Ringspulen wurden mit Hilfe eines 3D-Digitalisierers (Polhemus, 3DSpace/Fastrack, USA) aufgenommen. Für jeden Probanden wurde zusätzlich eine strukturelle T1-gewichtete MRT-Aufnahme mit $1 \times 1 \text{ mm}^2$ sagitaler Pixel-Auflösung und einem Schichtenabstand von 1 mm angefertigt (1.5 T Siemens Vision Sonata). Dies ermöglichte eine Transformation zwischen dem MEG- und dem MRT-Koordinatensystem.

3.2.4. Datenverarbeitung. Vor der Datenanalyse wurden die aufgenommenen Daten mit einem Bandpass von 0.1-200Hz und einem Bandstopfilter bei 50 Hz und dessen Harmonischen gefiltert. Bei dem Filter handelt es sich um einen Butterworth-Filter 4-ter Ordnung (Rabiner and Gold, 1975). Während einer visuellen Inspektion wurden verrauschte MEG Sensoren detektiert und aus der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Die EKG- und EOG-Artefakte wurden mittels der Independent Component Analyse entfernt (Bell and Sejnowski, 1995; Jahn et al., 1998).

3.2.5. Datenanalyse.

3.2.5.1. *Rekonstruktion der Stromdichten mittels swLORETA.* Das MEG-Signal wird von aktiven Quellen im Gehirn, überwiegend in der grauen Substanz, generiert. Um diese verteilten Quellen zu rekonstruieren, wurden die swLORETA (standardized weighted low resolution brain electromagnetic tomography) eingesetzt (Palmero-Soler et al., 2005, 2006, 2007). Die swLORETA, eine Modifikation der sLORETA (Pascual-Marqui, 2002), rekonstruiert die zerebralen Stromdichten an jedem Punkt des Quellraumes zu jedem Zeitpunkt.

Ein Rückrechnungsverfahren nimmt an, dass die gemessenen magnetischen Felder eine Überlagerung der im Gehirn vorhandenen Stromquellen sind. Diese Abhängigkeit wird mit der Gleichung

$$(3.2.1) \quad \mathbf{d}_{n_s} = \mathbf{K}_{n_s \times 3n_g} \mathbf{j} + \varepsilon_{n_s}$$

formalisiert, wobei n_s die Anzahl der Sensoren und n_g die Anzahl der Stromquellenpositionen im Hirn ist. $\mathbf{K}_{n_s \times 3n_g}$ ist die *lead field* Matrix (LFM), die alle Informationen über die elektrischen und geometrischen Eigenschaften des Quellenraumes enthält und eine Transformation des Quellenraumes in den Sensorraum darstellt. \mathbf{d}_{n_s} ist ein Vektor, der die Messungen des Magnetfeldes enthält. \mathbf{j}_{3n_g} besteht aus drei Richtungskomponenten der zerebralen Stromdichte für jede Position im Quellenraum. Das Messrauschen wird durch ε_{n_s} beschrieben.

Beide Rekonstruktionsmethoden (sLORETA und swLORETA) bestimmen die Lösung mit minimaler Norm und kleinstem Quadratfehler (minimum norm least squares) der Gleichung (3.2.1). Dabei wird der Regularisierungsparameter α verwendet, mit dem die Balance zwischen der Minimierung der Norm und der Minimierung des Fehlers bestimmt wird. Das Minimierungsproblem ist durch

$$(3.2.2) \quad \hat{\mathbf{j}}(\alpha) = \operatorname{argmin} (\|\mathbf{d} - \mathbf{K}\mathbf{j}\|^2 + \alpha \|\mathbf{j}\|^2)$$

gegeben, wobei α der Regularisierungsparameter ist und $\|\cdot\|$ die Frobenius Norm. Der oben erwähnte Regularisierungsprozess bevorzugt Lösungen, deren Quellen näher an der Hirnoberfläche liegen (Fuchs et al., 1999). Wenn zwei Stromverteilungen die gleichen magnetischen Flüsse an den Sensoren generieren, so müssen die Ströme der tiefer liegenden Quellen stärker sein als die oberflächlichen Quellen, die eine kleinere Norm haben. Die swLORETA wirkt der Betonung der oberflächlichen Quellen mittels einer zusätzlichen Normierung der lead field Matrix \mathbf{K} entgegen. Durch diese Normierung wird eine gleichmäßige, von der Tiefe der Quelle unabhängige Sensitivität erreicht (Palmero-Soler et al., 2005, 2006, 2007).

Für das Modellieren des Kopfes wurde ein sphärischer und radial symmetrischer Volumenleiter verwendet und der Quellenraum bestand aus einem strukturierten rechteckigen 3D-Grid mit 6 mm Abstand zwischen den Gridpunkten (Abb. 3.3.3a). Der Quellenraum wurde nur auf die graue Substanz, Zerebellum, Striatum und Thalamus beschränkt.

3.2.5.2. *Phasen-Synchronisationsanalyse.* Der erste Schritt, um das Ausmaß der Phasensynchronisation zwischen zwei Messreihen x_i , x_j zu bestimmen, ist die Extraktion der Phasen ϕ_i , ϕ_j aus den Signalen. Es stehen zwei Ansätze für die Phasen-Extraktion zu Verfügung: die Hilbert-Transformation und die Wavelet-Transformation. Beide Transformationen sind äquivalent (Quiñan Quiroga et al., 2003). Die Wavelet-basierte Phase entspricht der Hilbert-Phase, wenn die Hilbert-Transformation auf ein bandpassgefiltertes Signal angewandt wird, wobei die Parameter des Bandpass-Filters und die Filterwirkung des Wavelets angepasst sind.

In dieser Arbeit wurde die momentane Phase und die Amplitude des MEG-Signals mittels der Hilbert-Transformation des bandpassgefilterten Signals extrahiert (Panter, 1965; Feldman, 1985; Tass et al., 1998; Rosenblum and Kurths, 1998). Wenn

$$(3.2.3) \quad X(t) = \frac{1}{\pi} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{x(\tau)}{t - \tau} d\tau$$

die Hilbert-Transformierte des MEG-Signals ist, dann determiniert das analytische Signal

$$(3.2.4) \quad Z_x(t) = x(t) + iX(t) = A(t)e^{i\phi(t)}$$

eindeutig die Amplitude $A(t)$ und die Phase $\phi(t)$.

Die Phase des flickernden Lichts kann nicht mit den oben erwähnten Methoden bestimmt werden, sondern es wird eine lineare Interpolation der Phase durchgeführt. Während der Stimulation flickert das Licht mit einer ausgewählten Frequenz ω . Dem ersten Anschlagzeitpunkt t_{An} wird die Phase $\phi_{Stim}(t_{An}) = 0$ zugewiesen. Die anderen Zeitpunkte t der Stimulation erhalten die Phase $\phi_{Stim}(t) = 2\pi\omega(t - t_{An})$, wobei ω die konstante Flickerfrequenz des Lichtes ist.

Nachdem die Phasen ϕ_i , ϕ_j extrahiert wurden, ist es möglich, die *normalisierte zyklische n:m Phasendifferenz* der Signale zu bestimmen

$$(3.2.5) \quad \varphi_{n,m}(t) = \frac{n\phi_i(t) - m\phi_j(t)}{2\pi} \bmod 1.$$

Die Phasensynchronisation ist durch einen oder mehrere Gipfel in der Verteilung der Phasendifferenzen charakterisiert. Abhängig davon, ob es ein oder mehrere stabile phasensynchrone Zustände gibt, können einen oder mehrere Gipfel in der Verteilung der Phasendifferenzen auftreten. Um eine Phasensynchronisation zu detektieren, wird die beobachtete Verteilung der Phasendifferenzen mit der Gleichverteilung verglichen. In dieser Studie wird die Stärke der *n:m* Phasensynchronisation mit dem Synchronisationsindex $\rho_{n,m}$ bestimmt, der auf der *Shanon Entropie* basiert (Tass et al., 1998). Dieser Index quantifiziert die Abweichung der Verteilung der normalisierten zyklischen Phasendifferenzen von der Gleichverteilung und ist definiert durch

$$(3.2.6) \quad \rho_{n,m}(x_i(t), x_j(t)) = \frac{S_{\max} - S(t)}{S_{\max}},$$

wobei $S(t) = -\sum_{k=1}^N p_k \ln p_k$ die Entropie der Verteilung von $\varphi_{n,m}$ ist. N ist die optimale Anzahl der Bins (Otnes and Enochson, 1972), p_k ist die Häufigkeit von $\varphi_{n,m}$ im k -ten Bin und $S_{\max} = \ln N$ ist die Entropie der Gleichverteilung. $\rho_{n,m} = 1$ repräsentiert eine perfekte Phasensynchronisation und $\rho_{n,m} = 0$ repräsentiert eine Gleichverteilung der Phasendifferenzen.

Für die Untersuchung der Phasensynchronisation wurde die Synchronisationstomographie (ST) eingesetzt (Tass et al., 2003). In der ST wird für Quantifizierung der Phasensynchronisation zwischen den

rekonstruierten zerebralen Stromdichten und der Lichtstimulation eine Verallgemeinerung des Synchronisationsindex auf vektorielle Zeitreihen verwendet. Der Synchronisationsindex zwischen einem vektoriellen $\mathbf{j}(\mathbf{r}, t)$ und einem skalaren Signal $s(t)$ ist gegeben durch

$$(3.2.7) \quad \rho_{n,m}(s(t), \mathbf{j}(\mathbf{r}, t)) = \max_i^N \{ \rho_{n,m}(s(t), \mathbf{j}_i(\mathbf{r}, t)) \},$$

wobei $\mathbf{j}_i(\mathbf{r}, t)$ die i -te Komponente von \mathbf{j} an der Position \mathbf{r} ist. N gibt die Anzahl der Komponenten an.

3.2.5.3. *Spektrale Analyse.* Mittels der spektralen Analyse kann ein Signal in die einzelnen Frequenzkomponenten zerlegt werden und die Stärke der Komponenten bestimmt werden. Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density), ein Maß für die Ausprägung von oszillatorischen Komponenten, wurden für jede der drei Epochen mittels der schnellen Fourier-Transformation (FFT) basierten Welch-Methode (Hanning Fenster, 50% Überlappung) berechnet (Stoica and Moses, 1997). Mit dieser Methode wird das Signal in sich überlappende Segmente zerlegt. Die Segmente waren 4096 Datenpunkte lang, was bei einer Abtastfrequenz von 508.625 Hz annähernd 8 Sekunden entspricht. Das Signal eines Segments wurde mit dem Hanning-Fenster, einer Glockenfunktion, die an den Endpunkten des Segments Null ist, gefaltet. Für jedes Segment wurde die spektrale Leistungsdichte mittels FFT berechnet. Die spektrale Leistungsdichte des gesamten Signals wird dann mit dem Mittelwert der einzelnen Segmente abgeschätzt.

Häufig interessiert man sich für frequenzspezifische Änderungen der oszillatorischen Hirnaktivität, z. B. als eine Antwort auf eine Stimulation. Solche transienten ereigniskorrelierten Änderungen werden ERD (event related desynchronization), eine lokalisierte Abnahme der oszillatorischen Aktivität, und ERS (event related synchronization), ein lokalisierter Anstieg der oszillatorischen Aktivität (Pfurtscheller and Aranibar, 1977; Pfurtscheller et al., 1996) genannt. In diesen Experimenten sollen jedoch Änderungen der Hirnoszillationen über deutlich längere Zeiträume, als mit den ERD/ERS-Methoden üblich ist, analysiert werden. Die Welch-Methode schätzt besonders gut das Spektrum von solchen stabilen Prozessen ab.

Für die quantitative Bestimmung der spektralen Änderungen in den rekonstruierten Stromdichten müssen die spektralen Maße auf vektorielle Daten verallgemeinert werden. Dazu wird die Euklidische Norm der spektralen Leistungsdichten jeder vektoriellen Komponente bestimmt,

$$(3.2.8) \quad S(f, \mathbf{r}) = \|S(f, \mathbf{r}_i)\| \quad i = 1, \dots, N,$$

wobei $S(f, \mathbf{r}_i)$ die spektrale Leistungsdichte für die Frequenz f der i -ten Signalkomponente an der Position \mathbf{r} ist, $\|\cdot\|$ die Euklidische Norm darstellt und N die Anzahl der Komponenten ist. Das Ausmaß der spektralen Änderungen relativ zu einer Referenzepeche wird mit dem *Gamma-Index*

$$(3.2.9) \quad \Gamma(f, \mathbf{r}) = \frac{S_{\text{Stim}}(f, \mathbf{r}) - S_{\text{Ref}}(f, \mathbf{r})}{S_{\text{Ref}}(f, \mathbf{r})}$$

quantifiziert. $S_{\text{Stim}}(f, \mathbf{r})$ ist die mittlere spektrale Leistungsdichte der Frequenz f an der Position \mathbf{r} während einer experimentellen Epoche, z. B. während einer Lichtstimulation, und $S_{\text{Ref}}(f, \mathbf{r})$ ist die mittlere spektrale Leistungsdichte der Referenzepeche. Der Gamma-Index $\Gamma(f, \mathbf{r})$ gibt die relative Änderung der spektralen Leistungsdichte während der Stimulationsepoche gegenüber der Referenzepeche in der Frequenz f an der Position \mathbf{r} an. Ein positiver Gamma-Index $\Gamma > 0$ deutet auf einen Anstieg und ein negativer Gamma-Index $\Gamma < 0$ auf eine Dämpfung der oszillatorischen Aktivität im Vergleich zur Referenzepeche hin.

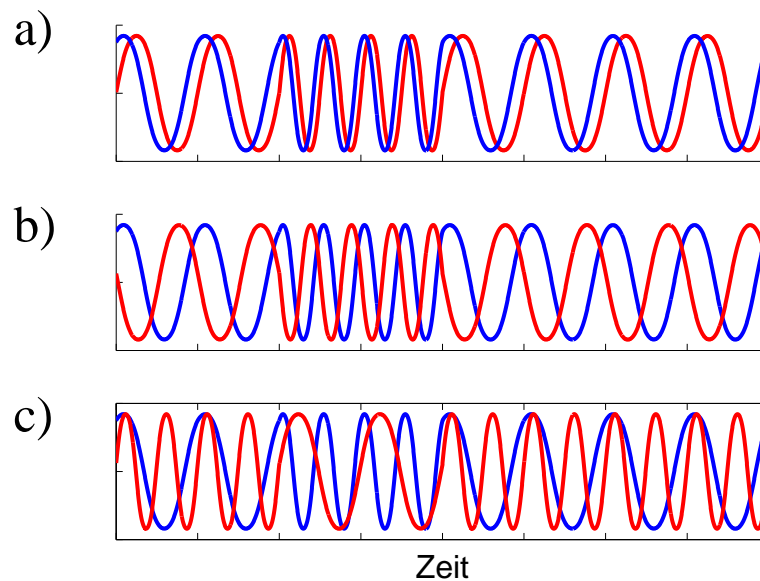


ABBILDUNG 3.3.1. Eine schematische Darstellung der zeitlichen Kontrolle eines Systems (rote Linie) durch eine Stimulation (blaue Linie). **(a)** Eine perfekte Kontrolle des Systems äußert sich in der 1:1 Synchronisation zwischen dem Stimulationssignal und dem System. Das System folgt dem Stimulationssignal nur mit geringer Verzögerung. Nach drei Oszillationen wird die Stimulationsfrequenz verdoppelt und die 1:1 Synchronisation und damit auch die Kontrolle bleibt erhalten. **(b)** Auch in dieser Darstellung wurde eine perfekte Kontrolle erreicht. Es gibt jedoch eine große Verzögerung zwischen der Stimulation und der Auswirkung auf das System, die sich als eine Phasenverschiebung manifestiert. **(c)** Ein komplexes Schema der Kontrolle. Die Stimulation erzeugt eine perfekte 2:1 Kontrolle des Systems, d.h. eine Oszillation der Stimulation entspricht zwei Oszillationen des Systems. Während der Erhöhung der Stimulationsfrequenz wandelt sich die 2:1 Kontrolle in die 1:2 Kontrolle um. Die Y-Achse ist frei gewählt, und kann z.B. als lokales Feldpotential einer neuronalen Population (rot) und als ein Stimmulationsstrom einer Elektrode (blau) interpretiert werden.

3.3. Experiment I: Entrainment der Hirnrhythmen

3.3.1. Einleitung. Das erste Experiment soll die Frage der Kontrollierbarkeit der Hirnrhythmen durch rhythmische Stimulation klären, welche eine notwendige Voraussetzung für die Durchführung einer puls-basierten Desynchronisation im zweiten Experiment ist. Der Kern der puls-basierten Desynchronisationstechniken (Doppelpuls, Soft Phase Resetting) ist das präzise Applizieren des Pulses in der vulnerablen Phase des Netzwerks. Um diese Präzision ohne ein aufwändiges Online-Monitoring des Netzwerks zu erreichen, wird dem desynchronisierenden Puls eine zusätzliche Stimulationsepoche vorangestellt, die Kontrollepoche. Ohne eine ausreichende Kontrolle während der Kontrollepoche kann nur eine suboptimale und irreguläre Desynchronisation erreicht werden. Daraus folgt, dass eine erfolgreiche Anwendung dieser Techniken in experimentellen Systemen eine ausreichende Kontrollierbarkeit dieser Systeme erfordert.

3.3.1.1. Theoretisches Hintergrund. Unter den verschiedenen Möglichkeiten, ein oszillatorisches System zu kontrollieren, ist für meine Untersuchung die Kontrolle des zeitlichen Verhaltens des Systems von besonderem Interesse. Während einer Kontrollepoche, in der das System mittels einer Stimulation kontrolliert wird, soll das System ein zeitlich stereotypes Verhalten zeigen, d. h. die einzelnen Phasen, die

das System normalerweise durchläuft, müssen streng an das Kontrollsignal gebunden sein. Stellen wir uns beispielhaft ein oszillatorisches System vor, welches durch eine Stimulation in seinem zeitlichen Verhalten kontrolliert werden soll. Ohne eine Kopplung zwischen System und Kontrollsignal würden die Phasen des Systems und des Kontrollsignals keinen Zusammenhang aufweisen. Wenn das Kontrollsignal an das System gekoppelt ist, kann eine präzise zeitliche Korrespondenz zwischen den Phasen des Systems und des Kontrollsignals erreicht werden (Abb. 3.3.1a). Dabei können die Verschiebungen in den paarweisen Zuordnungen der Phasen für die Kontrolle als äquivalent betrachtet werden (Abb. 3.3.1b).

Es gibt mehrere Stimulationsverfahren, mit denen das zeitliche Verhalten eines Systems beeinflusst werden kann. Mittels einer Feedback-Stimulation kann eine Stabilisierung zeitlich periodischer räumlicher Muster in einem Reaktions-Diffusionssystem (Beck et al., 2002), sowie eine Kontrolle der Regularität der stochastisch induzierten Bewegungen (Janson et al., 2004) erzielt werden. Eine präzise zeitliche Kontrolle eines selbstoszillierenden Systems ohne ein Feedback wird häufig mit einer periodischen oder quasiperiodischen Stimulation erreicht (Rager and Singer, 1998; Mettin et al., 1995). Dieser Typ der Kontrolle wird in der Physik (Tass, 1999), nichtlinearen Dynamik (Pikovsky et al., 2001), sowie in den Neurowissenschaften (Rager and Singer, 1998) *Entrainment* genannt.

Das Konzept des Entrainments kann im folgenden Beispiel veranschaulicht werden: Gegeben sind ein selbstoszillierendes System mit der Eigenfrequenz ω_{Sys} und eine periodische Stimulation mit der Frequenz Ω , die auf das System einwirken kann. Die Stärke der Stimulation ist ε . Die Frequenz der Stimulation unterscheidet sich von der Eigenfrequenz des Systems um $\nu = \Omega - \omega_{\text{Sys}}$. Diese Differenz ν wird Detuning genannt. Für dieses System existieren typischerweise zwei stabile Zustände. Im ersten Zustand sind die Oszillationen des Systems *phasengekoppelt* zu der Stimulation. Dies wird auch als *Frequenzkopplung* oder *Entrainment* bezeichnet, d.h. die Frequenz des Oszillators ist identisch mit der Frequenz der Stimulation. Dieser Zustand tritt auf, wenn das Detuning sich in einem beschränkten Intervall $c_1\varepsilon < \nu < c_2\varepsilon$ befindet, d.h. die Frequenz der Stimulation ist nahe bei der Eigenfrequenz des Systems. Wenn das Detuning außerhalb dieses Intervalls liegt, ist das System nicht an die Stimulation gekoppelt und die Phasendifferenz zwischen dem System und der Stimulation ist nicht beschränkt. Eine Synchronisation höherer Ordnung kann auftreten, wenn die Frequenz der Stimulation nahe an einem Vielfachen der Eigenfrequenz des Systems ist, z.B. $2\omega_{\text{Sys}} - \Omega = \nu$. Wird eine genügend große Kraft ausgeübt, so tritt eine 2:1 Synchronisation auf, und die Frequenzen des Systems und der Stimulation sind gleich $2\omega_{\text{Sys}} = \Omega$. Die allgemeine Form der Synchronisation höherer Ordnung wird als n:m Frequenzkopplung ($n\omega_{\text{Sys}} = m\Omega$, $n \in \mathbb{N}$) bezeichnet. Entsprechend ist die n:m Phasensynchronisation (in Systemen ohne Rauschen) definiert als $|n\phi_{\text{Sys}} - m\Phi| < \text{const}$, wobei ϕ_{Sys} die Phase des stimulierten Systems und Φ die Phase der Stimulation ist.

Ähnlich kann ein Netzwerk von schwach gekoppelten Neuronen unter einer gemeinsamen externen Stimulation betrachtet werden. Die Neuronen oszillieren mit unterschiedlichen Frequenzen, die aber ähnlich sind. Mit einer genügend starken periodischen Stimulation können sich die Neuronen mit der Stimulation synchronisieren, d.h. die Neuronen feuern kohärent mit identischen Frequenzen.

3.3.1.2. *Experimentelle Ergebnisse zum Entrainment: Tierstudien.* Experimentell konnten die Phänomene des Entrainments und der Phasenkopplung höherer Ordnung nachgewiesen werden. Im Experiment von Matsumoto et al. (1987) wurde der Riesenaxon des Tintenfisches (squid axon) periodisch stimuliert. Es konnten sowohl eine reguläre als auch irreguläre oszillatorische Aktivität beobachtet werden. Weiterhin wurden mehrere Regionen der Phasenkopplung höherer Ordnung gefunden. In der Arbeit von Neiman

et al. (1999) wurde der periodisch oszillierende Elektrozepthor des Fisches *Polydon spathula* mittels elektrischer und magnetischer Felder stimuliert. Während der periodischen Stimulation, deren Frequenz variiert wurde, konnten mehrere Regionen der Phasenkopplung beobachtet werden.

Diese Untersuchungen zeigen, dass die Neuronen ihr Feuerverhalten den sich ändernden Frequenzen der externen Stimulation anpassen können. Neben der periodischen Oszillationen können auch quasiperiodische oder chaotische Oszillationen induziert werden (Matsumoto et al., 1987; Schiff et al., 1994).

Die oben erwähnten Arbeiten untersuchten die Kontrollierbarkeit der einzelnen Neuronen mittels periodischer, elektrischer oder magnetischer Stimulation. Auch während einer repetitiven visuellen Stimulation (photic driving) können neuronale Gruppen im visuellen Kortex in einen kohärenten Prozess entrainiert werden. Die Untersuchung der Kontrollierbarkeit von neuronalen Gruppen im visuellen Kortex der Katze mittels sensorischer Stimulation wurde in der Arbeit von Rager and Singer (1998) durchgeführt. In den visuellen Arealen 17 und 18 wurden die lokalen Feldpotentiale (LFP) und die Mehrzellenaktivität (multiple unit activity, MUA) gemessen. Die stroboskopische Ganzfeld-Luminanzstimulation wurde in 10 Durchgängen, jeder mit einer Dauer von 3 - 4 s, für die Frequenzen von 2 bis 50 Hz angewandt. Die gemittelten MUA-Antworten auf einen Lichtblitz ähnelten den Antworten auf die Blitze der 2 Hz-Stimulation und setzten sich aus einer phasischen und einer tonischen Komponente zusammen. Die phasische Komponente enthielt einen oder zwei kurze Bursts im Zeitraum 10-120 ms nach dem Stimulus. Dieser Komponente folgte ein Intervall von gedämpfter Aktivität, die Inhibition. Die tonische Komponente fing um 200 ms an, erreichte das Maximum zwischen 300 und 500 ms und verschwand allmählich in den folgenden 200-300 ms. Mit steigenden Stimulationsfrequenzen wurde die tonische Komponente jedoch unterdrückt, und zwar durch die Inhibition, die der phasischen Komponente folgte. Bei Frequenzen über 10 Hz war nur die phasische Komponente sichtbar.

Die Autokorrelationsanalyse zeigte ein klares oszillatorisches Muster, mit den Hauptgipfeln bei Null und der Periode der Stimulation, sowie ihren Mehrfachen. Zusätzlich wurden mehrere Gipfel zwischen den Hauptgipfeln des Autokorrelogramms, die auf oszillatorische Prozesse höherer Ordnung hinweisen, beobachtet. Die Kreuzkorrelationsanalyse ergab eine fast perfekte Phasenkopplung zwischen der Stimulation und den MUA, d.h. eine perfekte Kontrollierbarkeit, sowie eine hohe Synchronisation zwischen den Arealen 17 und 18. Die Stärke der Kontrollierbarkeit hing von der Stimulationsfrequenz ab. Die Phasenkopplung zwischen der Stimulation und den MUA ist hoch im Frequenzband 8-10 Hz, fällt für 12-14 Hz ab, wird sehr hoch für 16-28 Hz und fällt dann wieder ab, bis auf sporadische Erholungen bei höheren Einzelfrequenzen. Die Stärke des Entrainments der LFP wurde durch den Vergleich des Amplitudenspektrums der gemittelten Antworten mit dem Mittelwert des Amplitudenspektrums der Einzeldurchgänge ermittelt. Die Phasenkopplung zwischen der Stimulation und der LFP war sehr hoch für die Fundamentale aller Stimulationsfrequenzen. Bei den Harmonischen war eine Frequenzabhängigkeit der Phasenkopplung sichtbar. Für die erste Harmonische verschlechterte sich die Kopplung zwischen 12 und 18 Hz und die zweite Harmonische zeigte einen Abfall zwischen 20 und 30 Hz.

3.3.1.3. *Experimentelle Ergebnisse zum Entrainment: Humanexperimente.* Die oben erwähnten tierexperimentellen Arbeiten belegen, dass im visuellen Kortex der Katze neuronale oszillatorische Aktivität mittels elektrischer und sensorischer Stimulation kontrolliert werden kann. Über die Kontrollierbarkeit der menschlichen Hirnrhythmen existieren nur wenige Aussagen. Das Entrainment weist eine enge Verbindung zum Phänomen des *photic driving* (PHD) auf. Während des PHD werden dem visuellen System periodische Lichtreize (Lichtblitze, Schachbrettkehreize, Gratings, ...) verabreicht. Kurz nach Reizbeginn, ca. nach 300 ms, zeigen die Hirnrhythmen über dem occipitalen Kortex ausgeprägte Oszillationen in

den Stimulationsfrequenzen. Die Leistungsspektren dieser Rhythmen zeigen stabile Gipfel, die maximal bei den Fundamentalen und den Harmonischen der Stimulationsfrequenzen liegen (Regan, 1966, 1989).

Miranda de Sa untersuchte das Entrainment der menschlichen Hirnrhythmen mittels stroboskopischer Luminanzflicker mit den Frequenzen 4, 5, 6, 8, 10, 12 und 15 Hz (Miranda de Sa and Infantsi, 2005). Die Signifikanzabschätzung der Entrainmentgüte erfolgte mit einer kohärenzbasierten Methode. Die Entrainmenteffekte bei den niedrigeren Frequenzen waren von der Frequenzbreite des Alpha-Rhythmus abhängig. Für Probanden mit dem Alpha-Rhythmus im engen Frequenzband induzierte der 4, 5, 6 Hz-Flicker ein hohes Entrainment bei der Stimulationsfrequenz und den Harmonischen, wobei die dritte Harmonische das höchste Entrainment zeigte. Bei den Probanden mit breitem Alpha-Rhythmus erzeugte die 4-Hz-Stimulation nur im 4 und 16-Hz-Frequenzband ein signifikantes Entrainment, die 5-Hz-Stimulation im 10 und 15-Hz-Band und die 6-Hz-Stimulation im 6 und 18-Hz-Band. Bei den höherfrequenten Stimulationsfrequenzen (≥ 8 Hz) war ein signifikantes Entrainment für beide Alpha-Gruppen im Frequenzband der Stimulation und bei den Harmonischen sichtbar. Für die breitbändigen Alpha-Probanden werden zusätzliche Oszillationen, die mit der Stimulation synchron sind, berichtet. Zum Beispiel wird während der 8-Hz-Stimulation der 11-Hz-Alpha-Rhythmus unterdrückt, bzw. wird die Leistung in den 8-Hz-Band verlagert, wo es sich gleichzeitig mit der Stimulation synchronisiert. Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die menschlichen Hirnrhythmen mit visueller Stimulation kontrollierbar sind. Ein wichtiges Resultat der Studie ist, dass die durch die Stimulation induzierten spektralen Gipfel im Spektrum mit einem signifikanten Entrainment des Hirnrhythmus assoziiert sind.

Eine klassische spektrale EEG-Studie zum Entrainment der Hirnrhythmen wurde von (Herrmann, 2001) durchgeführt. Die Probanden sahen mittels LED-Brille einen Vollgesichtsfeld-Flicker mit den Frequenzen von 1 bis 100 Hz (in Schritten von 1 Hz). Für jede Stimulationsfrequenz wurden zuerst 0,5s stimulationsgekoppelte Zeitgänge gemittelt, um ein SSVEP (steady state visual evoked potential) zu erhalten. Die Leistungsspektren der SSVEP, berechnet mittels Autoregressionsmethode, zeigten ausgeprägte Resonanzgipfel bei der Fundamental und der ersten Harmonischen, und dies bis zu einer Stimulationsfrequenz von 90 Hz. Zusätzlich konnten Resonanzgipfel bei 10, 20 und 40 Hz beobachtet werden. Für die vorliegende Arbeit ist besonders wichtig, welche Hinweise auf die Kontrollierbarkeit der Hirnrhythmen dieser Untersuchung entnommen werden können. Die Mittelungsprozedur erhält die Zeitgänge der neuronalen Aktivitäten, die streng an den Stimulus gekoppelt sind und die gleiche Polarität haben. Im Gegensatz dazu unterdrückt dieses Verfahren die nicht an den Stimulus gekoppelten Anteile der Hirnrhythmen. Die Resonanzgipfel in den Leistungsspektren sind daher ein Hinweis auf eine Kopplung zwischen Hirnrhythmen und der Stimulation. Mit den Ergebnissen von Miranda de Sa and Infantsi (2005) können diese Resonanzen im Sinne einer Kontrollierbarkeit interpretiert werden. Die genaue Kontrollierbarkeit und ihre spezifische Topographie im Gehirn kann aus dieser Arbeit jedoch nicht abgeleitet werden.

Eine MEG-Studie von Narici hatte einige Aspekte der Kontrollierbarkeit der menschlichen Hirnrhythmen mittels sensorischer Stimulation direkt erforscht (Narici et al., 1998). In dieser Studie wurde der Einfluss von periodischer sensorischer Stimulation (auditorisch, visuell und somatosensorisch) auf die Hirnrhythmen untersucht. Die Autoren verwendeten die *Frequency Responsiveness Procedure* (FRP), die die Hirnrhythmen auf der Basis ihrer Antwortverhalten auf externe sensorische Stimulation charakterisiert. Während dieser Prozedur werden Pulszüge von sensorischen Stimuli bei gleichzeitiger Koregistrierung der Hirnrhythmen appliziert. Die Signale werden nicht nur während der Stimulation, sondern auch in den Pausen zwischen den Pulszügen aufgenommen. Es wurden 100 Pulszüge der jeweiligen sensorischen Modalität, in den Frequenzen zwischen 6 und 14 Hz in Schritten von 0,5 Hz präsentiert, wobei jeder Pulszug

15 Reize enthielt. Für die visuelle Modalität wurden als Reizmaterial 30 ms Lichtblitze, emittiert von einer Matrix roter LED-Dioden (Zwischenräume 1x1cm), eingesetzt. Für jede Stimulationsfrequenz wurde die Wiederholbarkeit der neuronalen Antworten während der Pulszüge mit dem Locking-Index, einem direkten Maß für die Kontrollierbarkeit, quantifiziert.

Bei allen Probanden konnten die Hirnrhythmen mit den taktilen und den visuellen Reizen entrainiert werden. Die auditorische Reizung induzierte jedoch kein Entrainment. Das stärkste Entrainment war für die somatosensorischen Reize im gesamten Bereich von 6-14 Hz und für die visuelle Stimulation nur im Frequenzbereich über 10 Hz zu finden. Bei einem Probanden war das visuelle Entrainment auch im Bereich zwischen 6-8 Hz vorhanden. Es gab zwei verschiedene Zeitgänge des visuellen Entrainments. Bei einigen Probanden trat das Entrainment unmittelbar nach dem Anschalten des Pulszuges auf und war noch zwei Perioden nach dem Ausschalten des Pulszuges sichtbar. Bei den anderen Probanden, die einen starken spontanen Alpha-Rhythmus hatten, war das Entrainment erst nach 3-5 Pulsen sichtbar und endete kurz nach dem Ende des Pulszuges.

In der Untersuchung von Narici et al. (1998) waren die stärksten Entrainments, d.h. die Phasenkopplungen, über den modalitätsspezifischen Arealen zu finden. Eine präzise Lokalisation des Entrainments ist jedoch nicht durchgeführt worden. Es wurden die Quellen der spontanen Rhythmen und der entrainierten Rhythmen mit dem äquivalenten Stromdipolansatz (equivalent current dipol) bestimmt. Die Quellen der entrainierten Rhythmen überlappten sich mit den Quellen der Ruherhythmen und waren im parietooccipitalen Sulcus und im Sulcus calcarinus lokalisiert. Alle Probanden hatten die parietooccipitale Quellen, aber nur bei wenigen konnte die calcarine Quelle bestimmt werden.

Eine indirekte Lokalisation der Kontrollierbarkeit kann der EEG- und Positronemissionstomographie-Untersuchung (PET) von Pastor et al. (2003) entnommen werden. Die Probanden sahen einen Vollgesichtsfeld-Luminanzflicker. Die Stimulation regte die primären und assoziativen visuellen Areale (BA 17,18,19) an, wobei sich diese Aktivierung bis zum Temporallappen ausdehnte. Zusätzlich wurden der inferioparietale Kortex und der rechte inferiotemporale Gyrus aktiviert. Erstaunlicherweise aktivierte der 5 Hz und 10 Hz Flicker das linke Zerebellum. Bei hohen Stimulationsfrequenzen (40 Hz) waren die Aktivierungen nur in den posterioren Teilen der primären und assoziativen visuellen Areale mit einer Rechtsdominanz nachweisbar.

3.3.1.4. *Problem des Frequenz-Tunings im visuellen Kortex.* Ein weiterer Aspekt, der bei der Untersuchung des Entrainments der Hirnrhythmen neben der durch externe Kraft induzierten Synchronisation beachtet werden muss, ist das Frequenz-Tuning, d.h. die Frequenzselektivität der Neuronen (Foster et al., 1985). Die zeitliche Frequenz ist eine fundamentale Eigenschaft der sensorischen Umwelt, auf die die neuronalen Strukturen nicht gleichmäßig reagieren. Die meisten Strukturen zeigen eine Präferenz für spezifische Frequenzen der Stimulation. Diese Präferenz bezieht sich auf die Beobachtung, dass die Antwort eines Neurons, d.h. die Anzahl der Spikes in einem Burst, von der Frequenz der Stimulation abhängig ist. Solche neuronalen Strukturen werden Frequenz-getunt genannt.

Das visuelle System der Makaken, Katzen und Frettchen ist durch eine charakteristische Verschiebung des Frequenz-Tunings zwischen der Retina und dem primären visuellen Kortex gekennzeichnet. Es handelt sich um eine Reduktion der präferierten Frequenzen der kortikalen Neuronen im Vergleich zu den Neuronen des Corpus geniculatum laterale (CGL). So liegt das Frequenz-Tuning im visuellem Kortex der Katze bei 2.8 ± 0.3 Hz für die einfachen Zellen und bei 3.4 ± 0.5 Hz für die komplexen Zellen (Saul and Humprey, 1992). Bei den Makaken beträgt das Frequenz-Tuning 9.6 ± 0.5 Hz für die einfachen und 11.2 ± 7.5 Hz für die komplexen Zellen (Hawken et al., 1996). Die einfachen Zellen des Frettchens sind für 3.9 ± 1.1 Hz und

die komplexen Zellen für 3.1 ± 0.4 Hz getunt (Moore et al., 2005). Die CGL Neuronen zeigen Präferenzen für höhere Frequenzen als die kortikalen Neuronen. So ist das Tuning der CGL Neuronen der Katze bei 4.75 ± 0.42 Hz (Mukherjee and Kaplan, 1995). Die parvozellulären CGL Neuronen des Makaken haben ein 10 Hz- und die magnozellularen Neuronen ein 20 Hz-Tuning (Derrington and Lennie, 1984).

Insgesamt können drei Typen des Frequenz-Tunings im visuellen Kortex der Katze unterschieden werden: das Lowpass-, das flache Lowpass- und das Bandpass-Tuning (Foster et al., 1985). Die beiden Lowpass-Tuningtypen konnten bei 68% der V1-Zellen und bei 36% der V2-Zellen beobachtet werden. Die einfachen und die komplexen Zellen unterscheiden sich nicht in der Häufigkeitsverteilung der Tuningtypen.

Das Frequenz-Tuning ist keine statische Eigenschaft der neuronalen Strukturen, sondern kann durch Reizmerkmale, z.B. Kontrast, und neuromodulatorische Einflüsse verändert werden (Alitto and Ursey, 2004; Chacron et al., 2003). Der Typ des Frequenz-Tunings eines Neurons hängt von der Charakteristik des Feuerns, speziell von der Produktion der Bursts ab (Mukherjee and Kaplan, 1995). Tonisch feuern- de Neuronen zeigen ein Lowpass-Tuning und burstende Neuronen sind Bandpass-getunt. Mukherjee and Kaplan konnten in einem biophysikalischen Modell eines Neurons nachweisen, dass das Frequenz-Tuning vom Membranpotential der Zellen abhängt. Die Zellen mit einem depolarisierten Membranpotential waren Lowpass- und die hyperpolarisierten Bandpass-getunt. Das Bursting der Neuronen und damit das Frequenz-Tuning wurde vor allem durch den Einfluss des T-Typs der Ca^{2+} -Kanäle bestimmt.

Das Frequenz-Tuning kann nicht nur auf der zellulären Ebene sondern auch auf der Netzwerkebene beobachtet werden (Fox and Raichle, 1985; Fylan et al., 1997; Pastor et al., 2003; Fawcett et al., 2004), wobei man wieder mehrere Typen des Tunings (Bandpass, Lowpass, Highpass) unterscheiden kann. In der PET-Untersuchung von Fox and Raichle (1985) wurde das Tuning des visuellen Kortex mittels eines Schachbrettmusterflickers und Schachbrettmkehrreizung untersucht. Der visuelle Kortex war Bandpass-getunt, wobei die stärkste Aktivierung bei 7.8 Hz unabhängig von der Stimulusart beobachtet wurde. Das Bandpass-Tuning des visuellen Kortex mit Maxima zwischen 6 und 11 Hz konnte auch in mehreren fMRI-Studien gezeigt werden (Kwong et al., 1992; Singh et al., 2000; Ozus et al., 2001; Sammer et al., 2005).

In einer MEG-Untersuchung wurde ein 4-5 Hz Bandpass-Frequenz-Tuning des Areals V1 für farbige Gratings und ein 8 Hz Bandpass-Frequenz-Tuning für achromatische Gratings gezeigt (Fylan et al., 1997). Ein 4 Hz Bandpass-Tuning wurde für eine Schachbrettmkehrreizung im medialen occipitalen Kortex festgestellt (Fawcett et al., 2004). Die stärkste Aktivierung des medialen occipitalen Kortex, die sich in der Amplitude der ersten Harmonischen widerspiegelt, wurde jedoch während der 8 Hz Stimulation beobachtet (Fawcett et al., 2004).

Ein wichtiges Ergebnis der fMRI-Studie von Singh et al. (2000) war, dass die visuellen Areale V1, V2, V3a, V3b, V3ab, V4 und V5 ein ähnliches Frequenz-Tuning haben. Diese Ähnlichkeit bleibt jedoch auf den visuellen Kortex beschränkt. In der PET-Studie von Mentis et al. (1997) wurden unterschiedliche Typen des Tunings (Bandpass, Lowpass, Highpass) für verschiedene Areale festgestellt. Die Probanden sahen ein flackerndes LED-Schachbrettmuster, das zwischen den Augen hin und her wechselte. Die stärkste Aktivierung wurde in den striatalen Arealen beobachtet. Ein Bandpass-Tuning mit dem Maximum bei 7 Hz wurde für die striatalen Gebiete und das linke, anteriore Cingulum beobachtet. Ein monotoner Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses mit der steigenden Frequenz der Stimulation (ein Highpass-Tuning) war in den visuellen Arealen (Brodmann Areal 18 und 19), im Gyrus fusiformis, im Gyrus lingualis und im Cuneus, sowie in den inferioren und medialen occipitalen Gyri lokalisiert. Eine monotone Abnahme

der Aktivierung mit der steigenden Frequenz (ein Lowpass-Tuning) wurde in den frontalen und cingulären Arealen sowie rechtsbetont in den superiotemporalen Regionen gefunden. Diese monotone Abnahme wurde von den Autoren als ein Marker für die cross-modale Suppression interpretiert.

Die Ergebnisse für das Tuning des Areals V5/MT sind nicht einheitlich. Die Untersuchung von Mentis et al. (1997) zeigte, dass das Areal V5 ein Lowpass-Frequenz-Tuning besitzt. Die stärkste Aktivierung wurde mit der 1 Hz-Stimulation, bei der von den Probanden die Illusion einer Bewegung berichtet wurde, induziert. Ähnlich fand Fawcett et al. (2004) in einer MEG-Untersuchung ein Lowpass-Tuning von V5 für eine Schachbrettkkehrreizung, wobei die Aktivierung von V5 sich in einer Abnahme der oszillatorischen Aktivität, einer Desynchronisation, manifestierte. Im Gegensatz dazu zeigte Anderson et al. (1996) mittels transients evozierter Antworten, dass V5 ein breites Tuning (1-30Hz) besitzt.

3.3.1.5. *Bezug zum eigenen Modell und Herleitung der Fragestellung.* Die im Abschnitt 2.7 untersuchten Desynchronisationstechniken verlangen eine präzise Kontrollierbarkeit des Zielsystems (des Hirnrhythmus), um eine gute Desynchronisation zu erreichen. Im Abschnitt 2.7.3 wurde gezeigt, dass man mit einer periodischen Stimulation einen Hirnrhythmus ausreichend kontrollieren kann. Die oben erwähnten experimentellen Ergebnisse verdeutlichen, dass eine Kontrolle von Hirnrhythmen mittels periodischer Stimulation durch zwei Phänomene, die Phasenkopplung an die Stimulation (das Entrainment) und das Frequenz-Tuning, wesentlich bestimmt wird.

In den Tierstudien konnten mehrere theoretisch vorhersagte Phänomene wie das Entrainment höherer Ordnung (Matsumoto et al., 1987; Neiman et al., 1999) oder eine chaotische Aktivität (Matsumoto et al., 1987; Schiff et al., 1994), beobachtet werden. Sowohl das Entrainment (Rager and Singer, 1998) als auch das Frequenz-Tuning (Derrington and Lennie, 1984; Foster et al., 1985; Mukherjee and Kaplan, 1995) wurden in den Tierstudien in Detail untersucht. Eine ähnlich vielfältige Datenlage existiert für das Frequenz-Tuning des menschlichen Gehirns, wobei für den striatalen Kortex vorwiegend ein Bandpass-Tuning mit Maximum um 8 Hz gefunden wurde (Fox and Raichle, 1985; Mentis et al., 1997; Singh et al., 2000). Das Tuning der extrastriatalen Areale ist deutlich variabel und hängt oft von den verwendeten Methoden ab.

Es gibt nur eine elektrophysiologische Studie, die das Frequenz-Tuning auf den zurückgerechneten zerebralen Stromdichten in V1 und in V5 untersucht hat (Fawcett et al., 2004). Der Nachteil dieser Studie ist, dass die Lokalisation der untersuchten Areale nur auf der Basis der makroanatomischen Landmarken (Gyri und Sulci) erfolgte. Es ist bekannt, dass wegen der hohen interindividuellen und intrahemisphärischen Variabilität eine solche anatomische Zuordnung häufig fehlerhaft ist (Roland and Zilles, 1994; Zilles et al., 2002).

Die Datenbasis zum Entrainment der menschlichen Hirnrhythmen ist sehr begrenzt. In der Einzel-fallstudie von (Miranda de Sa and Infantosi, 2005) induzierte eine periodische visuelle Stimulation ein Entrainment erster und höherer Ordnung über dem occipitalen Kortex. Die Untersuchung von Narici et al. (1998) wies ein 1:1-Entrainment zwischen dem Lichtflicker und den Rhythmen über den visuellen Arealen nach. Der Nachteil dieser Untersuchungen liegt in den verwendeten Methoden zur Bestimmung des Entrainments. Sowohl der Phase-Locking-Index von Narici et al. (1998) als auch die kohärenzbasierte Methode von Miranda de Sa and Infantosi (2005) können die Phasen- von der Amplitudendynamik nicht sauber trennen. Tass et al. (1998) konnten zeigen, dass solche Indizes eine Phasen-Kopplung stark überschätzen und sogar eine Kopplung anzeigen, wo es gar keine gibt. Folglich können die beobachteten Kopplungen von der Amplitudendynamik wesentlich verzerrt sein. Ein weiterer Nachteil dieser Untersuchungen ist, dass keine Lokalisation des Entrainments durchgeführt wurde. Die Analysen wurden nur auf den Sensor-Signalen durchgeführt. Die berechneten Dipolquellen für die entrainnten Rhythmen in der Untersuchung von Narici

et al. (1998) liefern eine Lokalisation der Amplitude des Rhythmus, geben aber keine Hinweise auf die Lokalisation des Entrainments, weil die Areale mit dem höchsten Entrainment nicht notwendigerweise die höchste Amplitude aufweisen.

Mit den in dieser Arbeit neu entwickelten zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven ist eine gleichzeitig Charakterisierung von Entrainment- und Anregungsprozessen in präzise definierten Hirnarealen möglich. Die eingesetzte Synchronisationsanalyse trennt sauber die Phasen- von der Amplitudendynamik und liefert somit eine unverzerrte Abschätzung des Entrainments.

In diesem Experiment wurden fünf Fragestellungen untersucht:

- (1) Welche Areale werden durch die visuelle Stimulation entrainiert?
- (2) Hängt das Entrainment von der Stimulationsfrequenz ab? Hier kann aufgrund der experimentellen Ergebnisse von Narici et al. (1998) und Miranda de Sa and Infantosi (2005) die erste Hypothese formuliert werden. Das Entrainment hängt von der Stimulationsfrequenz ab.
- (3) Gibt es Unterschiede zwischen den $1:n$ -Entrainments, $n \in \{1, 2, 3, 4\}$?
- (4) Welche Areale werden durch die visuelle Stimulation angeregt?
- (5) Gibt es Unterschiede in der Anregung zwischen der Fundamental- und ihren Harmonischen Frequenzen?

3.3.2. Das Probandenkollektiv. Zehn Probanden (Alter 28.7 ± 4.16 Jahre, der Mittelwert und die Standardabweichung), 8 männlich und 2 weiblich, rechtshändig. Alle Probanden hatten eine normale Sehschärfe oder eine zur normalen Sehschärfe korrigierte Sehkraft. Alle Probanden versicherten in einer Befragung, dass sie frei von Epilepsie, Migräne oder anderen neurologischen Erkrankungen seien und keine Medikamente nähmen. Vor der Durchführung der Messung gaben alle Probanden nach der Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis.

3.3.3. Stimulus. Die photische Luminanzstimulation wurde aus folgenden Gründen ausgewählt: Erstens erzeugt der verwendete LCD-Projektor während einer statischen Projektion, d. h. das Bild ändert sich nicht, keine Oszillation in der Helligkeit, wie es bei einem konventionellem CRT-Monitor der Fall wäre. Zweitens wäre eine Stimulation mit einem Schachbrettmuster in den benutzten Frequenzen nicht möglich und drittens könnte eine millisekundengenaue desynchronisierende Einzelpuls-Stimulation nicht durchgeführt werden.

Die photische Vollgesichtsfeldstimulation, wie sie hier eingesetzt wurde, wird als Standard in der Literatur benutzt, zum Beispiel zur Untersuchung der Photosensitivität (Parra et al., 2003), der kritischen Flickerfusionsfrequenz (Graham et al., 1965), der oszillatorischen Antworten des visuellen Kortex (Lopez and Sannita, 1997), der Einzelzellaktivitäten im visuellen Kortex der Ratte (Wells et al., 2001) oder der stochastischen Resonanz (Mori and Kai, 2002; Kitajo et al., 2003).

Die Luminanzstimuli wurden mit einem Spiegelsystem auf eine Projektionsfläche projiziert, die über dem liegenden Probanden positioniert war. Als Lichtquelle wurde ein LCD-Projektor (Sony, VPL-X600E) eingesetzt. Das An- und Ausschalten der Stimulation wurde mit einem ferroelektrischen Hochgeschwindigkeitsverschluss (Displaytech, Inc., Ferroelectric Liquid Crystal Device) realisiert, der vor dem Projektor positioniert war. Der Wechsel zwischen hell und dunkel dieses optischen Verschlusses erfordert weniger als $100 \mu\text{s}$.

Aufgrund dieses schnellen Wechsels zwischen hell und dunkel, zusammen mit der Eigenschaft des LCD-Projektors, dass sich bei stationären Bildern (z. B. helles Rechteck) die Helligkeit der einzelnen Pixel nicht ändert (no refresh), bietet diese optische Apparatur die Möglichkeit, extrem präzise Lichtsequenzen

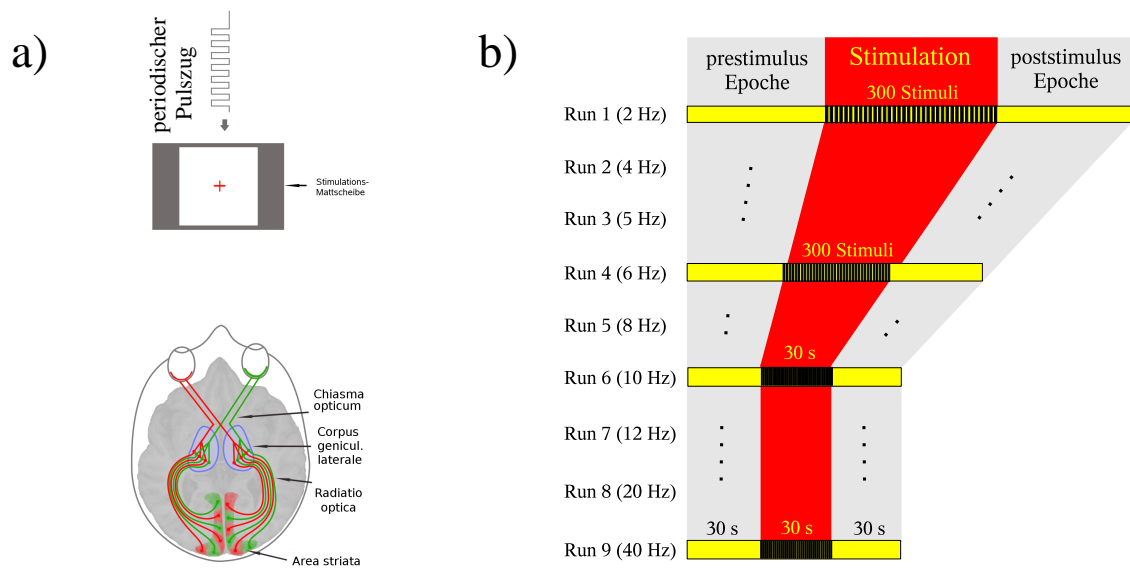


ABBILDUNG 3.3.2. Eine schematische Darstellung der Stimulation (a) und des Untersuchungsdesigns des ersten Experiments (b). (a) Der Stimulus war ein weißes Viereck mit einem roten Fixationskreuz in der Mitte. Während der Stimulationsepoche flickerte das Viereck mit einer festen Frequenz. (b) Das Experiment bestand aus neun Durchgängen (Runs). Jeder Durchgang bestand aus den Prä- und Poststimulus-Epochen (grau) und einer Stimulationsepoche (rot). Während der Stimulationsepoche flickerte das Viereck mit einer der neun Frequenzen. Es wurden mindestens 300 Lichtpulse appliziert. Alle drei Epochen waren gleich lang, wobei die kürzeste Dauer auf 30 s festgesetzt war. Die Reihenfolge der Frequenzen war zwischen den Probanden randomisiert.

zu generieren. Die Ansteuerung des Hochgeschwindigkeitsverschlusses wurde mit einem Mikrosekundenpräzisen Stimulator VSG2/3f (Cambridge Research Systems Ltd.) realisiert.

Als Stimulus wurde ein weißes Viereck (28,5 x 28,5) mit einem roten Kreuz (3 x 3 cm) in der Mitte verwendet. Die Helligkeit des Vierecks betrug 30.31 cd/m^2 . Der Augenabstand war 30 cm, was einem visuellen Winkel von $50,8^\circ$ entspricht. Die Helligkeit der Projektionsfläche bei geschlossenem Hochgeschwindigkeitsverschluss betrug 0.95 cd/m^2 .

3.3.4. Versuchsplan. Während einer experimentellen Sitzung wurden neun Stimulationsdurchgänge durchgeführt. Ein Stimulationsdurchgang bestand aus drei gleich langen Epochen: Prä- und Poststimulus-Epochen und der Stimulationsepoche (Abb. 3.3.2b). Während der Prä- und Poststimulus-Epochen sahen die Probanden ein statisches weißes Viereck mit dem Fixationskreuz. Während der Stimulationsepoche flickerte das Viereck mit einer gewählten Frequenz, wobei die An- und die Aus-Phasen gleich waren. Insgesamt wurden neun Frequenzen (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 20 und 40 Hz) jeweils in getrennten Durchgängen appliziert, und die Reihenfolge der Frequenzen zwischen den Probanden war randomisiert. In der Stimulationsphase wurde das Viereck mindestens 300 mal an- und ausgeschaltet. Da die feste Anzahl der Pulse bei den Frequenzen über 10 Hz zu einer sehr kurzen Stimulationsdauer führen würde, ist eine Mindestdauer von 30 s für eine Stimulationsepoche gewählt worden, d. h. z. B. bei 40 Hz wurden 1200 Stimuli präsentiert.

Es handelt sich also um einen einfaktoriellen Versuchsplan mit Messwiederholung auf dem neunstufigen Faktor Stimulationsfrequenz (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 20 und 40 Hz).

Die Stärke der Kontrollierbarkeit der Hirnrhythmen wurde mit dem Synchronisationsindex ρ aus der Gleichung (3.2.7) operationalisiert (die erste abhängige Variable, AV1). Die Stärke der Anregung der Hirnrhythmen wurde mit dem Gamma-Index aus der Gleichung (3.2.9) bestimmt (die zweite abhängige Variable, AV2).

3.3.5. Spezieller Methodenteil.

3.3.5.1. *MEG-Messung.* Die Probanden wurden in liegender Position gemessen. Die Probanden wurden angewiesen, ruhig zu liegen, ihren Kopf möglichst ruhig zu halten und das rote Kreuz in der Mitte zu fixieren.

3.3.5.2. *Auswertung.* Nach der Datenverarbeitung (Entfernen der EKG- und EOG-Artefakte) wurden die kortikalen Stromdichten entsprechend dem Abschnitt 3.2.5.1 rekonstruiert.

Die Synchronisationsanalyse wurde entsprechend dem Abschnitt 3.2.5.2 durchgeführt. Für die Berechnung des Synchronisationsindex wurden die rekonstruierten Stromdichten in jedem Gridpunkt mit einem Butterworth-Bandpass-Filter von der Ordnung 20 gefiltert (Rabiner and Gold, 1975), wobei die Breite des Filters ± 1 Hz um die Stimulationsfrequenz gewählt wurde. Diese Filterbreite wurde auf der Basis einer visuellen Inspektion der Spektren gewählt. Die stimulationsinduzierten Prozesse waren zu 99,7% innerhalb dieser Bandbreiten lokalisiert. Diese ± 1 Hz-Filterbreite steht auch im Einklang mit der Analyse von Narici et al. (1998) und Fawcett et al. (2004). Der Synchronisationsindex wurde für die Verhältnisse 1:1 bis 1:4 zwischen den zurückgerechneten Stromdichten und dem Stimulationssignal berechnet.

Die spektrale Analyse wurde mit Methoden aus dem Abschnitt 3.2.5.3 durchgeführt. Es wurde der Gamma-Index aus der Gleichung (3.2.9) für jedem Gridpunkt im Frequenzfenster ± 1 Hz um die Stimulationsfrequenz und die Harmonischen (bis zur 3-ten Harmonischen) berechnet.

Für statistische Auswertung und die Konstruktion der Frequenz-tuning-Kurven wurden nicht alle Gridpunkte im Quellenraum verwendet, sondern es wurden nur Kennwerte für zytoarchitektonisch definierte Hirnareale extrahiert (siehe auch Abschnitt 3.3.5.3). Der Wert des Areals wird dann als der Mittelwert der Werte an den Gridpunkten dieses Areals gebildet.

Für die Analyse wurden 11 Areale verwendet: die visuellen Areale V1, V2, V3d, V4, V5, die primär motorischen Areale Brodman Areal (BA) 4a und BA 4p, die primär sensomotorischen Areale BA 3a, BA 3b, BA 1 und das prämotorische Areal BA 6. Also wurden für jeden Probanden 1188 Werte (= 9 Frequenzen x 11 Areale x 4 Verhältnisse x 3 Epochen) des Synchronisations- und des Γ -Index extrahiert.

In Bezug auf die MEG Daten wurde der Versuchsplan zu einem 3-faktoriellen Design mit Messwiederholungen auf den intrapersonellen Faktoren **Frequenz** (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 20 und 40 Hz), **Areal** (11-stufig entsprechend der Anzahl der Areale) und **Verhältnis** (4-stufig, 1 : 1- bis 1 : 4-Verhältnis für den Synchronisationsindex, bzw. die Fundamentale und die ersten drei Harmonischen für den Gamma-Index) erweitert.

3.3.5.3. *Zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten.* Die Zytoarchitektonik untersucht den strukturellen Aufbau der Hirnrinde mittels geeigneter Färbemethoden zur Darstellung der Zellen in histologischen Präparaten. Strukturell verschiedene Hirnareale sind durch eine spezifische Verteilung der Zellen in den Schichten der grauen Substanz charakterisiert (Zilles et al., 2002). Basierend auf diesen Methoden entstand am Anfang des letzten Jahrhunderts eine Reihe von klassischen Hirnkarten (Elliot Smith, 1907; Brodmann, 1909; Vogt and Vogt, 1919; von Economo and Koskinas, 1925). Bemerkenswert ist, dass es zwischen den Karten häufig nur grobe Übereinstimmungen gab. Die Unterschiede zwischen den Karten betrafen sowohl die Anzahl als auch die Position der Areale. Diese hohe Variabilität der klassischen Karten konnte auf zwei Hauptfaktoren zurückgeführt werden: Erstens basierte die Detektion der Grenzen zwischen

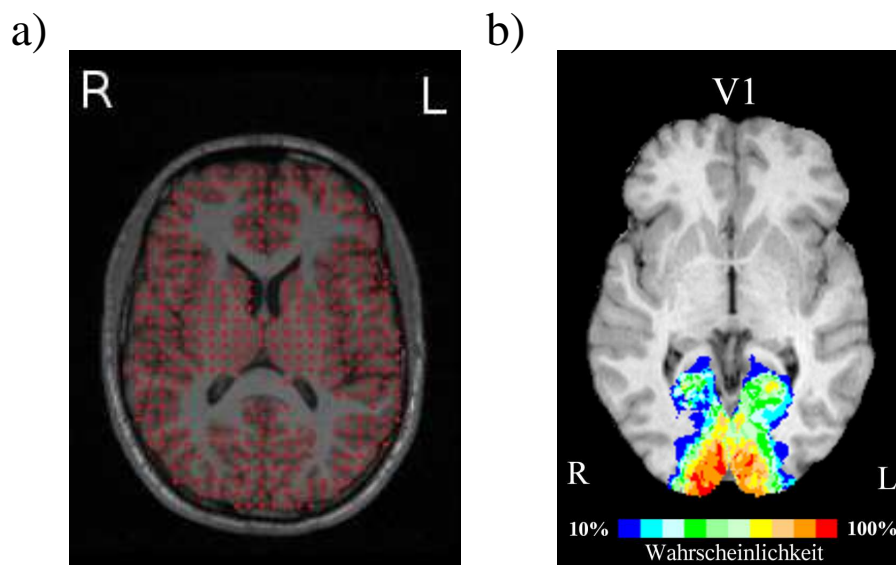


ABBILDUNG 3.3.3. Die Struktur des Quellenraumes (a) und die individuelle zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte des visuellen Areals V1 (b). (a) Für das Modellieren des Kopfes wird ein sphärischer und radial symmetrischer Volumenleiter verwendet. Der Quellenraum besteht aus einem strukturierten rechteckigen 3D-Grid (6 mm Abstand zwischen den Gridpunkten). Jeder Gridpunkt repräsentiert den Strom, der in diesem Gebiet fließt. Der Quellenraum wurde nur auf die graue Substanz, Zerebellum, Striatum und Thalamus beschränkt. (b) Die zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarte des visuellen Areals V1. Die Farbkodierung einer zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte gibt an, bei wie vielen der zehn analysierten Gehirne in diesem Voxel Areal V1 detektiert wurde. So bedeutet zum Beispiel der Wert 40% (grün), dass bei vier von insgesamt zehn Gehirne in diesem Voxel das Areal V1 bestimmt wurde. (Die Wahrscheinlichkeitskarten mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. K. Amunts benutzt (Amunts et al., 2000)).

benachbarten Arealen auf subjektiven Kriterien, und zweitens existieren reale biologische Unterschiede im Aufbau des Gehirns zwischen verschiedenen Personen. In diesen Karten wurden also keine statistischen Aussagen über eine repräsentative Stichprobe gemacht.

Diese Nachteile wurden mit der Einführung von zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten behoben. Die zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten basieren auf einer strukturellen Identifikation der Hirnareale in einer Stichprobe von zehn menschlichen post-mortem-Gehirnen (Roland and Zilles, 1994; Zilles et al., 2002). In diesem Verfahren werden in auf Zellkörper gefärbten Schnitten die Grenzen von Arealen mittels einer statistischen, Untersucher-unabhängigen Analyse bestimmt (Schleicher and Zilles, 1990; Schleicher et al., 2005). Die Grenzen der detektierten Areale werden auf das zugehörige 3D-rekonstruierte Gehirn übertragen und weiter mittels affinen und nichtlinearen elastischen Transformationen auf das MNI-Referenzhirn transformiert (Henn et al., 1997; Mohlberg et al., 2002; Hömke, 2006). Die Überlagerung der individuellen Hirnareale im gemeinsamen Referenzraum ermöglicht die Berechnung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten. Diese Karten geben die relative Häufigkeit der Zugehörigkeit zu einem bestimmten Areal an. Somit enthalten diese Karten auch eine quantitative Beschreibung der Variabilität und Lokalisation von Hirnarealen. Eine farblich kodierte Darstellung der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte des visuellen Areals V1 findet sich in Abbildung 3.3.3b.

Die zytoarchitektonischen Karten wurden vom MNI-Referenzgehirn mittels elastischen affinen und nichtlinearen Transformationen auf das individuelle Hirn des Probanden übertragen (Henn et al., 1997;

Mohlberg et al., 2002; Hömke, 2006). Wenn mehrere Areale mit Hilfe einer zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarte untersucht werden, treten in der Regel Überlappungen zwischen den Wahrscheinlichkeitskarten der benachbarten Areale auf. Um dieses Problem zu lösen, wurden die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten (Eickhoff et al., 2005) eingeführt. Die maximale Wahrscheinlichkeitskarte ordnet jedem Voxel ein Areal zu, das die höchste relative Frequenz von allen Arealen in diesem Voxel hat. Für die Konstruktion der zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven (siehe nächsten Abschnitt) wurden die maximalen Wahrscheinlichkeitskarten der visuellen Areale: V1, V2, V3d, V4, V5, der primär motorischen Areale: Brodman Area (BA) 4a und BA 4p, der primär sensomotorischen Areale: BA 3a, BA 3b, BA 1 und des prämotorischen Areals: BA 6 (für die Referenzen der einzelnen Wahrscheinlichkeitskarten siehe (Eickhoff et al., 2005)). Es handelt sich um Wahrscheinlichkeitskarten, die zum Zeitpunkt der Datenanalyse verfügbar waren.

3.3.5.4. *Zytoarchitektonische Frequenz-Tuning-Kurven.* Der Einfluss einer repetitiven Stimulation auf ein System kann mittels der sogenannten Frequenz-Tuning-Kurven (FTK) untersucht werden. Eine FTK stellt die Abhängigkeit eines gemessenen Parameters von der Stimulationsfrequenz dar. Um eine FTK zu konstruieren, werden zuerst Stimulationen mit vielen Frequenzen durchgeführt. Während der Stimulation werden eine oder mehrere Variablen, z. B. die Anzahl der Spikes eines Neurons oder das MEG-Signal, gemessen. Die aus den aufgenommenen Variablen berechneten Größen werden dann für die zugehörige Stimulationsfrequenz in einen Graphen eingetragen. Dieser Graph wird dann als Frequenz-Tuning-Kurve bezeichnet. Ein System wird getunt genannt, falls es einen oder mehrere Gipfel in der FTK gibt.

In dieser Arbeit wurde eine neue Form der FTK, *die zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven*, entwickelt. Die neue Form ermöglicht eine Charakterisierung des Frequenz-Tunnings in präzise definierten Hirnarealen. Mittels der maximalen zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten werden zuerst aus zytoarchitektonisch definierten Hirnarealen die Werte des Synchronisationsindex und des Gamma-Index extrahiert. Diese Extraktion wird folgenderweise durchgeführt: Für jedes zytoarchitektonische Areal werden die Gridpunkte bestimmt, die zu diesem Areal gehören, wobei das Areal eindeutig durch die maximalen zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten definiert ist. Der Wert des Areals wird dann als der Mittelwert der Werte an den Gridpunkten dieses Areals gebildet. Die so für ein zytoarchitektonisches Areal konstruierten FTK werden als *die zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven* bezeichnet. Entsprechend der verwendeten Größe, dem Synchronisationsindex ρ bzw. dem Gamma-Index Γ , werden die konstruierten Kurven die zytoarchitektonischen synchronisationsbasierten bzw. spektralen Frequenz-Tuning-Kurven genannt.

Eine weitere Bestimmung des Arealwertes kann durch das Bilden des Maximums über alle dem Areal zugehörigen Gridpunkte erfolgen. Es wurden sowohl die Mittelwert- als auch die Maximum-basierten FTK berechnet. Bei den beiden Kurvenarten war die Form der Frequenzabhängigkeit fast identisch (bis auf insgesamt höhere Werte bei den maximalen FTK) und daher lieferten beide Kurven die gleiche Aussage über das Tuning der Areale.

3.3.5.5. *Statistische Analyse.* Die statistische Analyse wurde separat für den Synchronisations- und den Gamma-Index mit einem α -Niveau von 0.05 durchgeführt. Alle p-Werte sind als korrigierte p-Werte nach der Methode von Huynh-Feldt (Huynh and Feldt, 1976) zusammen mit dem Korrekturfaktor ϵ angegeben. Zusätzlich wird das partielle η^2 als Effektgröße berechnet (Levine and Hullet, 2002). Zuerst wird eine globale ANOVA mit den Faktoren Frequenz (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 20 und 40 Hz), Areal (11-stufig, entsprechend der Anzahl der Areale) und Verhältnis (4-stufig, 1:1 bis 1:4 für den Synchronisationsindex und Fundamentale, erste bis dritte Harmonische für den Gamma-Index) berechnet.

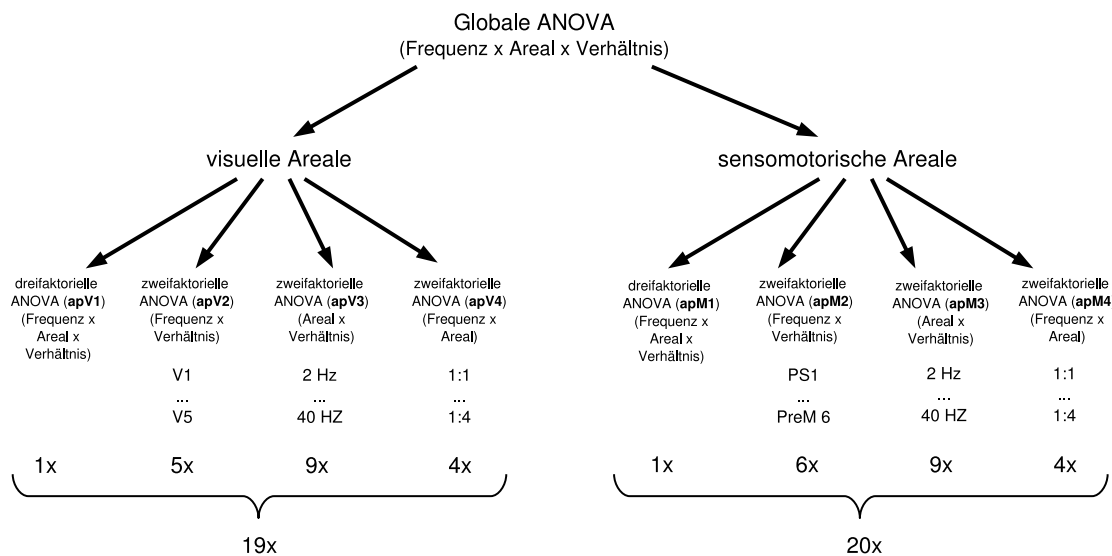


ABBILDUNG 3.3.4. Eine Übersicht der in der statistischen Analyse durchgeführten a posteriori ANOVAs. Diese Analyse wurde getrennt jeweils für den Synchronisations- und den Gamma-Index, sowie für die visuellen und sensomotorischen Areale durchgeführt. Die ANOVAs sind durch die Bezeichnungen in den Klammern (apV1) ... (apV4) für die visuellen Areale und (apM1) ... (apM4) für die sensomotorischen Areale gekennzeichnet.

In einer mehrfaktoriellen ANOVA mit Faktoren, die mehr als zwei Stufen haben, ist eine Interpretation der Effekte beim Vorhandensein signifikanter Interaktionen im Allgemeinen sehr schwierig. Ich habe daher die globale ANOVA um spezifische a posteriori Varianzanalysen ergänzt, um die signifikanten Effekte der globalen ANOVA wiederzufinden und besser abzugrenzen. Eine Übersicht und Benennung der ANOVAs ist in der Abbildung 3.3.4 dargestellt. Die a posteriori ANOVAs wurden separat für die visuellen (V1, V2, V3d , V4 und V5) und für die sensomotorischen (PS1, PS3a, PS3b, PM4a, PM4p, PreM6) Areale berechnet. Für die a posteriori ANOVAs wurde das α -Niveau nach der Bonferoni-Holm-Methode adjustiert (Holm, 1979). Insgesamt wurden 39 a posteriori ANOVAs gerechnet: zwei dreifaktorielle ANOVAs mit den Faktoren Frequenz, Verhältnis und Areal (apV1, apM1), 11 zweifaktoriellen ANOVAs für den konstant gehaltenen Faktor Areal mit den Faktoren Frequenz und Verhältnis (apV2, apM2), 18 zweifaktorielle ANOVAs für den konstant gehaltenen Faktor Frequenz mit den Faktoren Areal und Verhältnis (apV3, apM3) und 8 zweifaktoriellen ANOVAs (apV4, apM4) für den konstant gehaltenen Faktor Verhältnis mit den Faktoren Areal und Frequenz (Abb. 3.3.4).

3.3.6. Ergebnisse. Die visuelle Luminanzstimulation hat bei allen Probanden in verteilten kortikalen Netzwerken, besonders in den visuellen Arealen, ein Entrainment induziert (Abb. 3.3.7). Das stärkste Entrainment wurde für die 8 Hz Stimulation beobachtet. Die stärkste Anregung der oszillatorischen Aktivität wurde ebenfalls durch die 8 Hz Stimulation induziert (Abb. 3.3.11).

3.3.6.1. *Entrainment der Hirnrhythmen.* Die Abbildung 3.3.5 stellt den Synchronisationsindex von zwei ausgewählten Voxeln dar. Sie veranschaulicht zwei unterschiedliche Synchronisationsverhalten der Hirnarealen. Der vorwiegend auftretende Verlauf war durch ein dauerhaftes Entrainment während der gesamten Stimulationsepoche charakterisiert (Abb. 3.3.5a rote Linie). Beim zweiten Verlauf induzierte die Stimulation nur ein transientes Entrainment der Hirnrhythmen (Abb. 3.3.5a blaue Linie). Mit der hier

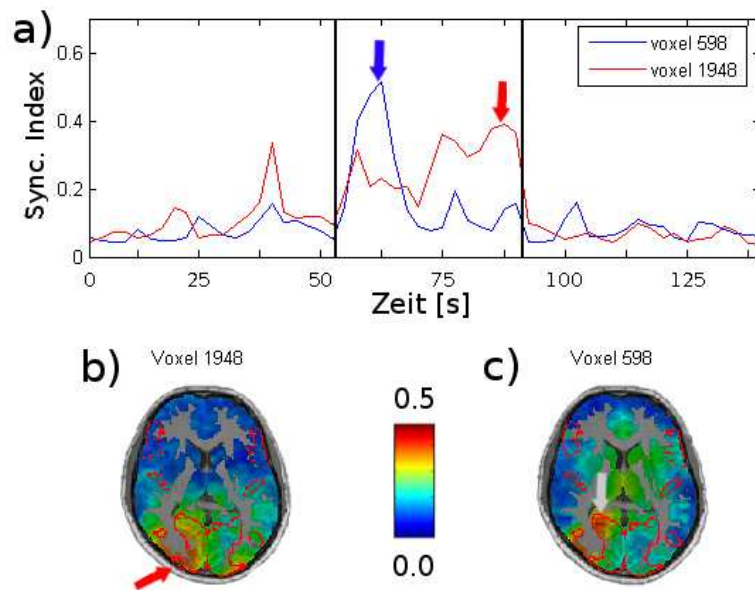


ABBILDUNG 3.3.5. Zwei charakteristische Zeitgänge des Entrainments während der Lichtstimulation (a) und deren Lokalisation (b,c). Die Stärke des 1:1 Entrainments wird mit dem Synchronisationsindex aus der Gleichung (3.2.7) quantifiziert. (a) Die rote Kurve zeigt den Zeitgang des zeitlich andauernden Entrainments, bei dem sich die Hirnrhythmen kurz nach dem Anfang der Stimulation (erste vertikale Linie) dem Flicker anpassen und während der gesamten Stimulationsdauer synchron zur Stimulation bleiben. Beim zweiten Zeitgang (gleicher Proband) kann nur ein transientes Entrainment beobachtet werden (blau). Die farbigen Pfeile markieren die Zeitpunkte des maximalen Entrainments. Die zwei vertikalen schwarzen Linien markieren den Anfang und das Ende der Stimulationsperiode. Vor und nach der Stimulationsperiode sahen die Probanden weißes statisches Licht. (b) Die Lokalisation des maximalen andauernden Entrainments zum Zeitpunkt $t = 88.75$ s (roter Pfeil). Das Maximum ist in den medialen Bereichen von V1 und V2 sowie in V5 lokalisiert. (c) Das Maximum des transienten Entrainments zum Zeitpunkt $t = 61.125$ s (grauer Pfeil) ist in den linken caudalen Anteilen von V1 und V2 lokalisiert. Der Zeitgang des Synchronisationsindex wurde mit einem gleitenden Fenster von 7.5 s und 50% Überlappung berechnet.

durchgeführten Analyse werden die stabilen Entrainmenteffekte adäquat detektiert. Die Areale, in denen das transiente Entrainment auftritt, werden einen kleineren Synchronisationsindex aufweisen.

Mit der Lichtstimulation konnte ein sehr ausgedehntes Netzwerk von Hirnstrukturen entrainiert werden. In der Abbildung 3.3.6 ist für einen repräsentativen Probanden die Verteilung des 1:n Entrainments mit $n = 1, 2, 3, 4$, das durch die 8 Hz-Stimulationsfrequenz induziert wurde, dargestellt. Ein starkes Entrainment wurde in den visuellen Arealen beobachtet, vor allem V1, V2 und V4. Die Stärke des Entrainments war bei dem Probanden nicht für alle Synchronisationsverhältnisse gleich. Die Hirnrhythmen synchronisierten sich am stärksten mit der Lichtstimulation im 1:1 Verhältnis. Die Stärke des 1:n-Entrainments nahm mit steigendem n ab, wobei $n = 2, 3, 4$ (Abb. 3.3.6). Für manche Probanden konnten Entrainmenteffekte in den parietalen Bereichen beobachtet werden, auf die ich aber nicht näher eingehen werde, weil es zum Zeitpunkt der Analyse keine zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten für diese Gebiete gab. Entrainmenteffekte wurden auch in den sensomotorischen Arealen detektiert und werden mit den synchronisationsbasierten Tuning-Kurven in der Abbildung 3.3.8 visualisiert.

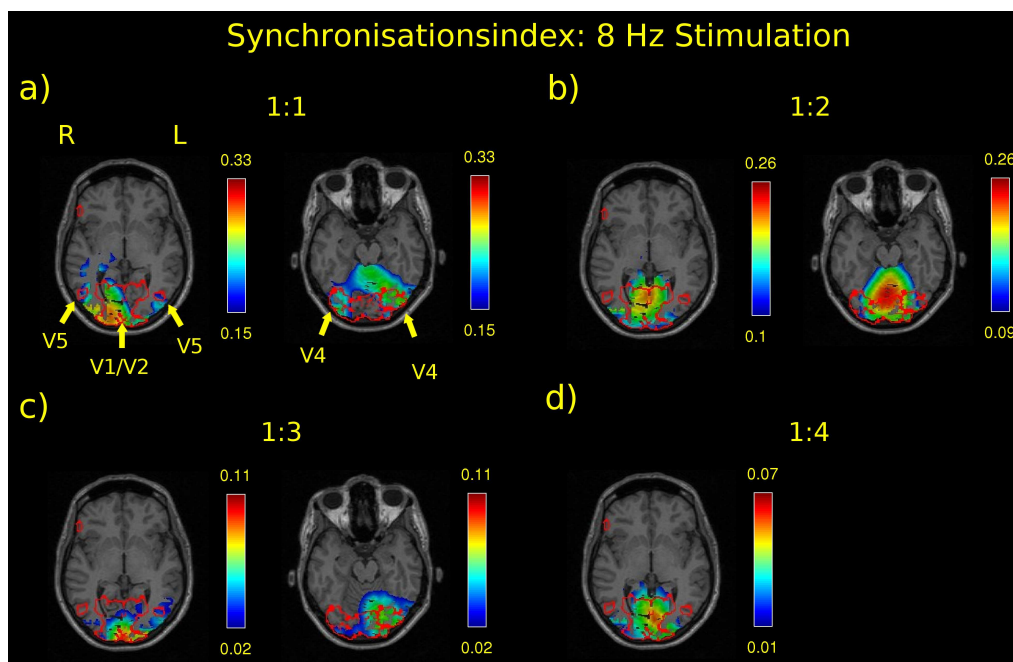


ABBILDUNG 3.3.6. Räumliche Verteilung der $1 : n$ Phasensynchronisation zwischen der zerebralen Stromdichte und der 8 Hz Stimulation für einen repräsentativen Probanden. Die Stärke der Phasensynchronisation, ein Maß für die Güte des Entrainments, wird mit dem Synchronisationsindex aus Gleichung 3.2.6 quantifiziert. (a) Die $1 : 1$ Synchronisation ist am stärksten in den dorsalen Anteilen der Areale V1, V2 und zeigt eine Rechtsbetonung (im Bild links). Eine bilaterale Verteilung des Entrainments ist in den Arealen V5 (links) und V4 (rechts) zu finden. (b) Das Maximum der $1 : 2$ Synchronisation ist medial in V1, V2 lokalisiert (links) und schließt die V4 Region mit ein (rechts). (c) Die Ausdehnung der $1 : 3$ Synchronisation in V1, V2 ist deutlich kleiner im Vergleich zu Daten aus (a,b). Nur das linke V5 (links) und V4 (rechts) Areal zeigen ein Entrainment. (d) Die $1 : 4$ Synchronisation zeigt die kleinste Amplitude und wieder eine mediale Position in V1, V2. Es waren keine Effekte in V4 sichtbar.

Mit den neuentwickelten synchronisationsbasierten Frequenz-Tuning-Kurven kann die Abhängigkeit des Entrainments von der Stimulationsfrequenz untersucht werden. Durch die Konstruktion der Tuning-Kurven für die zytoarchitektonischen Hirnareale war es möglich, diese Frequenzabhängigkeit in präzise definierten Hirnarealen zu bestimmen. In der Abbildung 3.3.7 sind die synchronisationsbasierten Frequenz-Tuning-Kurven für die visuellen Areale V1, V2, V3d, V4 und V5 dargestellt. Für jedes Areal wird die Stärke der $1 : n$ Phasensynchronisation zwischen den Hirnrhythmen und der Lichtstimulation als Funktion der Stimulationsfrequenz eingezeichnet.

Die Ausprägung des Entrainments variiert zwischen den Arealen, vor allem zeigen die sensomotorischen Areale deutlich niedrigere Synchronisationswerte als die visuellen Areale (Abb. 3.3.7 vs. 3.3.8). Entsprechend konnte in einer globalen dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen auf den Faktoren Frequenz (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 20 und 40 Hz), Areal (11-stufig, entsprechend der Anzahl der Areale) und Verhältnis (4-stufig, 1:1, 1:2, 1:3 und 1:4) ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Areal ($F_{10,90} = 49.09$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.17$; $\eta^2 = 0.84$) gefunden werden.

Die Areale V1 und V2 zeigen eine eher moderate Frequenzabhängigkeit des 1:1-Entrainments, d. h. ein flaches 1:1-Frequenz-Tuning, mit dem Maximum bei 8 Hz (Abb. 3.3.7a, b). Die Areale V3d, V4 und

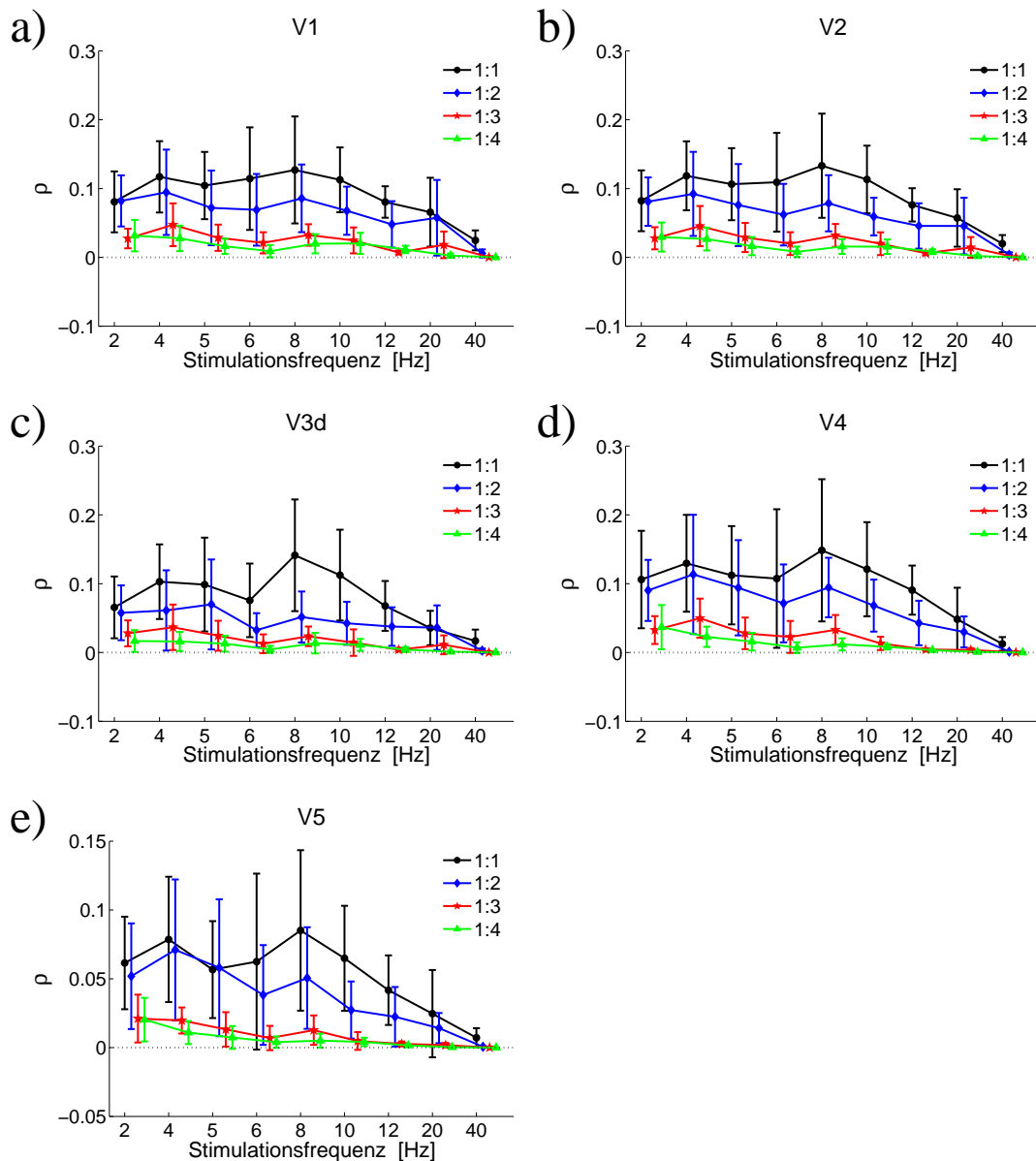


ABBILDUNG 3.3.7. Synchronisationsbasierte Tuning-Kurven für visuelle Areale V1 (a), V2 (b), V3d (c), V4 (d) und V5 (e). Für jeweils ein Areal werden Tuning-Kurven für die 1 : 1 bis 1 : 4 Synchronisation dargestellt (Farbkodierung). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an.

V5 besitzen eine ausgeprägtere Frequenzabhängigkeit des 1:1-Entrainments mit einem Maximum bei 8 Hz (Abb. 3.3.7c, d, e). Auch in den sensomotorischen Arealen ist eine Frequenzabhängigkeit des 1:1-Entrainments zu sehen. Das Maximum liegt bei 4 Hz (Abb. 3.3.8).

Das 1:2-Entrainment des Kortex ist am höchsten für die visuellen Areale, wobei alle visuellen Areale eine flache Frequenzabhängigkeit zeigen. Das 1:3- und 1:4-Entrainment waren durch eine niederfrequente Präferenz für alle Hirnareale, die um 4 Hz für das 1:3-Entrainment und um 2 Hz für das 1:4-Entrainment zentriert war, gekennzeichnet. Entsprechend liefert die globale Varianzanalyse einen hoch signifikanten Haupteffekt auf dem Faktor Frequenz ($F_{8,72} = 15.96; p < 1e - 5; \epsilon = 0.71; \eta^2 = 0.36$).

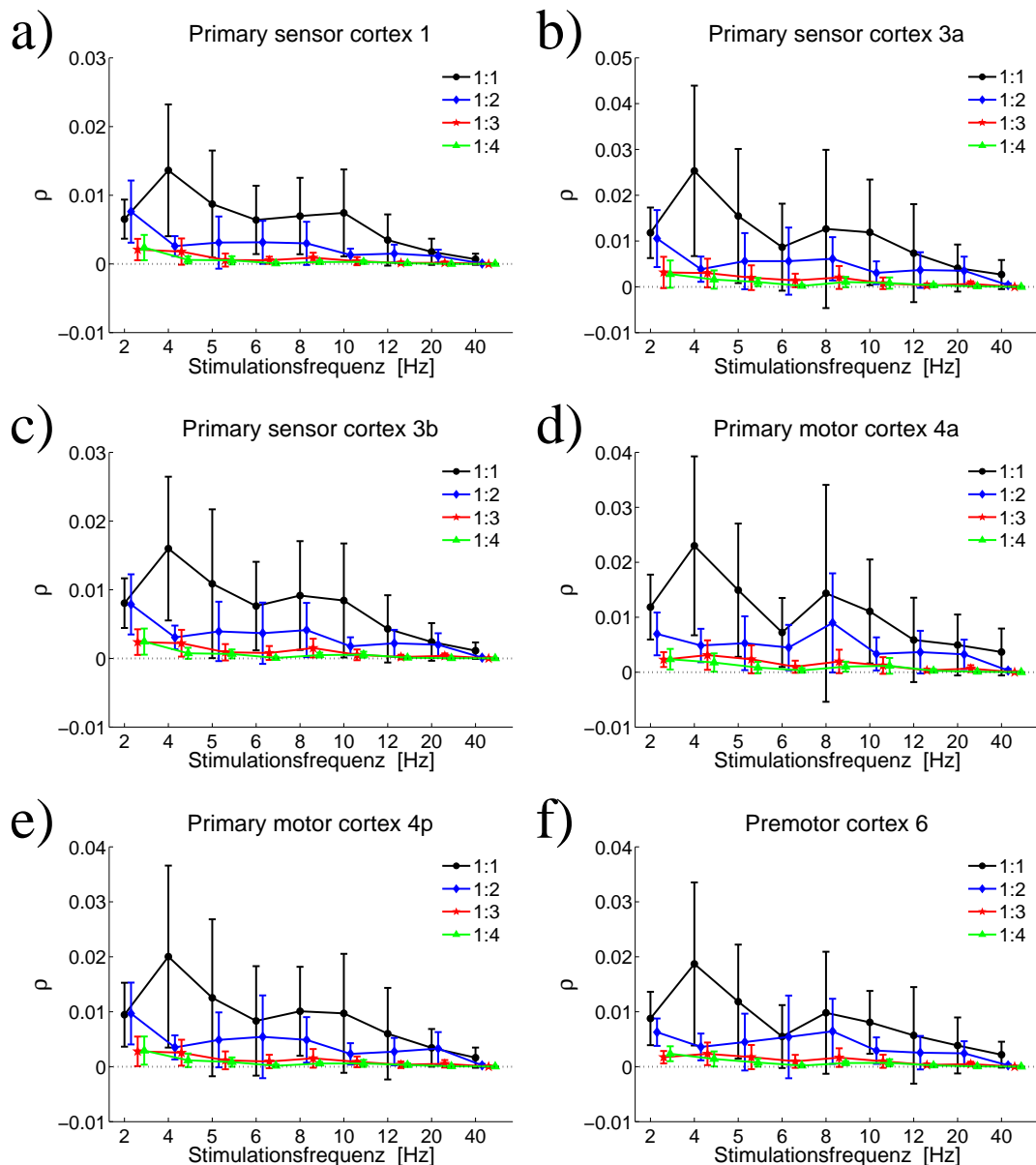


ABBILDUNG 3.3.8. Synchronisationsbasierte Tuning-Kurven für primär sensorische und motorische Areale. (a) Primär sensorisches Areal 1. (b) Primär sensorisches Areal 3a. (c) Primär sensorisches Areal 3. (d) Primär motorisches Areal 4a. (e) Primär motorisches Areal 4p und (f) Prämotorisches Areal 6. Für jeweils ein Areal werden Tuning-Kurven für die 1 : 1 bis 1 : 4 Synchronisation dargestellt (Farbkodierung). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an.

Betrachtet man die höheren $1:n$ -Entrainment-Verhältnisse, so kann eine Abnahme der Entrainmentstärke für steigende n beobachtet werden, d.h. die Entrainments höherer Ordnung sind schwächer. Die globale ANOVA ergibt einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor Verhältnis ($F_{3,27} = 53.17; p < 1e - 5; \epsilon = 0.55; \eta^2 = 0.85$).

Die Abnahme der $1:n$ -Entrainmentstärke mit steigendem n hängt von der Stimulationsfrequenz ab. Für die 2 Hz-Stimulation sind jeweils in den visuellen und den sensomotorischen Arealen die 1:1- und

1:2-Entrainmentstärken sehr ähnlich. Die 1:3- und 1:4-Entrainmentstärken für die 2 Hz-Stimulation sind untereinander ähnlich, unterscheiden sich aber deutlich von den 1:1- und 1:2-Verhältnissen. Für die 8 Hz Stimulation ist aber z. B. ein Unterschied bereits zwischen der 1:1- und der 1:2-Entrainmentstärke zu beobachten und für die 40 Hz-Stimulation ist kaum ein Unterschied zwischen den Verhältnissen sichtbar. Die Frequenzabhängigkeit der Abnahme der 1:n-Entrainmentstärke spiegelt sich in der signifikanten Interaktion Frequenz x Verhältnis ($F_{24,216} = 5.57; p < 1e - 5; \epsilon = 0.39; \eta^2 = 0.37$) wider.

Die Abnahme der 1:n-Entrainmentstärke mit steigendem n zeigt auch regionale Unterschiede. Die signifikante Interaktion Areal x Verhältnis ($F_{30,270} = 30.34; p < 1e - 5; \epsilon = 0.13; \eta^2 = 0.22$) deutet auf eine stärkere Abnahme der 1:n-Entrainmentstärke in den visuellen im Vergleich zu den sensomotorischen Arealen hin.

Die signifikante Interaktion Frequenz x Areal ($F_{80,720} = 9.74; p < 1e - 5; \epsilon = 0.12; \eta^2 = 0.52$) weist auf die Unterschiede in der Frequenzabhängigkeit, d.h. auf die Unterschiede im Tuning, zwischen den Arealen hin. Diese Interaktion wird weiter unten in den a posteriori Vergleichen näher untersucht. Sie wird auf signifikante Haupteffekte des Faktors Areal in einer zweifaktoriellen a posteriori ANOVA (apV3) mit den Faktoren Areal und Verhältnis (mit dem konstanten Faktor Frequenz) für die Frequenzen 5, 8, 10, 40 Hz in den visuellen Arealen, und nur für 4 Hz in den sensomotorischen Arealen und das Fehlen dieser Effekte bei den übrigen Frequenzen zurückführbar sein.

Auch die dreifache Interaktion Frequenz x Verhältnis x Areal war signifikant ($F_{240,2160} = 3.14; p < 1e - 5; \epsilon = 0.13; \eta^2 = 0.25$) und wird weiter unten in den a posteriori ANOVAs erklärt.

In einer mehrfaktoriellen ANOVA mit Faktoren, die mehr als zwei Stufen haben, ist eine Interpretation der Effekte beim Vorhandensein signifikanter Interaktionen im Allgemeinen sehr schwierig. Ich habe daher die globale ANOVA um spezifische a posteriori Varianzanalysen ergänzt, um die signifikanten Effekte der globalen ANOVA wiederzufinden und besser abzugrenzen. Die a posteriori ANOVAs wurden separat für die visuellen (V1, V2, V3d, V4 und V5) und für die sensomotorischen (PS1, PS3a, PS3b, PM4a, PM4p, PreM6) Areale berechnet. Für die a posteriori ANOVAs wurde das α -Niveau nach der Bonferoni-Holm-Methode adjustiert (Holm, 1979). Insgesamt wurden 39 a posteriori ANOVAs gerechnet: zwei dreifaktorielle ANOVAs mit den Faktoren Frequenz, Verhältnis und Areal (apV1, apM1), 11 zweifaktoriellen ANOVAs für den konstant gehaltenen Faktor Areal mit den Faktoren Frequenz und Verhältnis (apV2, apM2), 18 zweifaktorielle ANOVAs für den konstant gehaltenen Faktor Frequenz mit den Faktoren Areal und Verhältnis (apV3, apM3) und 8 zweifaktoriellen ANOVAs (apV4, apM4) für den konstant gehaltenen Faktor Verhältnis mit den Faktoren Areal und Frequenz (Siehe auch Abbildung 3.3.4).

Die dreifaktorielle ANOVA (apV1) für die visuellen Areale mit den Faktoren Frequenz, Verhältnis und Areal erbrachte signifikante Haupteffekte für alle drei Faktoren: Frequenz ($F_{8,72} = 14.43; p < 1e - 5; \epsilon = 0.7; \eta^2 = 0.38$), Verhältnis ($F_{3,27} = 49.61; p < 1e - 5; \epsilon = 0.58; \eta^2 = 0.84$) und Areal ($F_{10,90} = 16.46; p < 1e - 5; \epsilon = 0.67; \eta^2 = 0.65$). Weiterhin waren alle drei Interaktionen: Frequenz x Areal ($F_{32,288} = 3.72; p < 0.0001; \epsilon = 0.34; \eta^2 = 0.29$), Verhältnis x Areal ($F_{12,108} = 6.23; p < 0.0003; \epsilon = 0.38; \eta^2 = 0.41$) und Frequenz x Verhältnis ($F_{24,216} = 4.86; p < 0.0001; \epsilon = 0.34; \eta^2 = 0.34$) signifikant. Die dreifache Interaktion Frequenz x Verhältnis x Areal war nicht signifikant.

Äquivalente dreifaktorielle ANOVA für die sensomotorischen Areale (apM1) erbrachte signifikante Haupteffekte nur auf den Faktoren Frequenz ($F_{8,72} = 18.34; p < 1e - 5; \epsilon = 0.76; \eta^2 = 0.66$) und Verhältnis ($F_{3,27} = 62.06; p < 1e - 5; \epsilon = 0.41; \eta^2 = 0.87$). Die Interaktion Frequenz x Areal war auch signifikant ($F_{24,216} = 7.45; p < 1e - 4; \epsilon = 0.24; \eta^2 = 0.451$). Alle anderen Interaktionen waren nicht signifikant.

Das Nichtvorhandensein von den signifikanten Interaktionen: Verhältnis x Areal und Frequenz x Areal in den sensomotorischen Arealen legt nahe, dass es für die signifikante dreifache Interaktion Frequenz x Areal x Verhältnis der globalen ANOVA verantwortlich ist.

Im folgenden werden zuerst die zweifaktoriellen a posteriori ANOVAs für die visuellen und danach für die motorischen Areale beschrieben.

In der oben erwähnten dreifaktoriellen a posteriori ANOVAs (apV1) für die visuellen Areale zeigt die signifikante Interaktion Frequenz x Areal an, dass es regionale Unterschiede im Frequenz-Tuning zwischen den visuellen Arealen gibt. Die zweifaktoriellen ANOVAs (apV3) für die visuellen Areale mit den Faktoren Areal und Verhältnis (Faktor Frequenz wird konstant gehalten) erbrachte signifikante Haupteffekte auf dem Faktor Areal für die 5 Hz- ($F_{4,362} = 9.43$; $p < 1e - 4$; $\epsilon = 0.87$; $\eta^2 = 0.51$), die 8 Hz- ($F_{4,36} = 11.5$; $p < 1e - 4$; $\epsilon = 0.68$; $\eta^2 = 0.56$), die 10 Hz- ($F_{4,36} = 12.11$; $p < 1e - 4$; $\epsilon = 0.67$; $\eta^2 = 0.54$), und die 40 Hz-Stimulation ($F_{4,36} = 16.63$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.73$; $\eta^2 = 0.64$). Dies bedeutet, dass sich die Areale nur in diesen vier Frequenzen unterscheiden.

Die signifikante Interaktion Verhältnis x Frequenz in der dreifaktoriellen a posteriori ANOVAs (apV1) zeigt auf, dass die Frequenzabhängigkeit des Entrainments vom Verhältnis 1:n abhängig ist. Die zweifaktorielle ANOVA (apV4) mit den Faktoren Frequenz und Areal (der Faktor Verhältnis wird konstant gehalten) ergibt einen signifikanten Haupteffekt auf dem Faktor Frequenz für die Verhältnisse 1:1 ($F_{8,72} = 11.58$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.74$; $\eta^2 = 0.55$), 1:3 ($F_{8,72} = 12.43$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.86$; $\eta^2 = 0.57$) und 1:4 ($F_{8,72} = 12.82$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.68$; $\eta^2 = 0.58$). Das Verhältnis 1:2 zeigt aber keine signifikante Frequenzabhängigkeit.

Die signifikante Interaktion Verhältnis x Areal in der dreifaktoriellen a posteriori ANOVAs (apV1) weist auf regionale Unterschiede in der Ausprägung des 1:n-Entrainments hin. Die für diese Interaktion verantwortliche Faktoren konnten im Bereich der 8 Hz- und 40 Hz-Stimulationsfrequenz lokalisiert werden. Die zweifaktorielle ANOVA mit den Faktoren Verhältnis und Areal (Faktor Frequenz wird konstant gehalten) liefert signifikante Interaktion Verhältnis x Areal für die 8 Hz-Frequenz ($F_{12,108} = 4.76$; $p < 0.00046$; $\epsilon = 0.29$; $\eta^2 = 0.34$) und die 40 Hz-Frequenz ($F_{12,108} = 7.52$; $p < 0.0004$; $\epsilon = 0.2$; $\eta^2 = 0.29$).

Für die sensomotorische Areale lieferte die dreifaktoriellen ANOVA (apM1) eine signifikante Interaktion Frequenz x Areal. Diese zeigt an, dass es regionale Unterschiede im Frequenz-Tuning auch zwischen den sensomotorischen Arealen gibt. Die zweifaktoriellen ANOVAs für die sensomotorischen Areale mit den Faktoren Frequenz und Verhältnis (Faktor Areal wird konstant gehalten) erbrachte signifikanten Haupteffekt auf dem Faktor Areal nur für die 4 Hz-Stimulationsfrequenz ($F_{5,45} = 7.3$; $p = 0.0004$; $\epsilon = 0.7$; $\eta^2 = 0.45$).

3.3.6.2. *Spektrale Analyse.* Es ist bekannt, dass eine periodische Lichtstimulation zu einem starken Anstieg der spektralen Leistung (spectral power) der Hirnrhythmen, den sogenannten Resonanzgipfeln, führt. Die Resonanzen der Hirnrhythmen befinden sich für die Luminanzstimulation im Frequenzbereich der Stimulationsfrequenz und deren Harmonischen. Die Abbildung 3.3.9a zeigt die zeitliche Verteilung der spektralen Leistung für die Stimulationsfrequenz 8 Hz bei einem repräsentativen Probanden sowie die mittleren spektralen Leistungskurven für die drei experimentellen Phasen (Abb. 3.3.9b). Es sind klare spektrale Gipfel um die Stimulationsfrequenz 8 Hz und deren Harmonische (16, 24, 32, 40 Hz) sichtbar.

Die Effekte der Lichtstimulation dehnten sich über ein komplexes Netzwerk von Hirnarealen aus. In der Abbildung 3.3.10 ist die Verteilung der Anregungseffekte für die 8 Hz Stimulation bei einem repräsentativen Probanden dargestellt. Die Anregung der Fundamental und der ersten Harmonischen ist größer

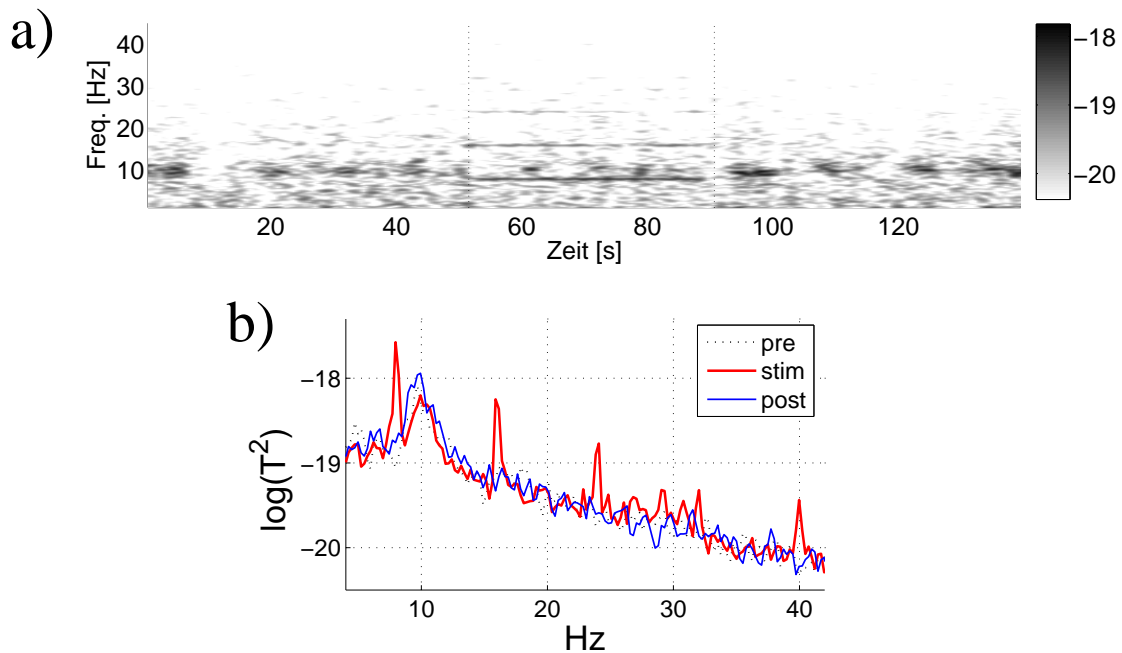


ABBILDUNG 3.3.9. Die zeitliche Verteilung der spektralen Leistung für eine Versuchsperson vor, während und nach der Stimulation mit einem 8 Hz Luminanzflicker. (a) Die Stimulation induziert klare spektrale Gipfel um die Stimulationsfrequenz 8 Hz und deren Harmonische (16, 24, 32, 40 Hz), die als horizontale Linien im Spektrogramm sichtbar sind. Die zwei vertikalen schwarzen Linien markieren die Stimulationsepoche. Vor und nach der Stimulationsepoche sahen die Probanden weißes statisches Licht. (b) Die mittlere spektrale Leistung der Prästimulus- (gepunktet) und Poststimulus-Epoche (blau) sowie der Stimulationsepoche (rot). Die Spektrogramme wurden via Gleitfenster FFT (Hanning-Fenster mit 90% Überlappung) und 4096 Datenpunkten in jedem Fenster berechnet. Die spektralen Leistungen (power spectra) wurden mittels der FFT-basierten Welch-Methode berechnet (Hanning-Fenster, 50% Überlappung und 4096 Datenpunkten pro Fenster).

als bei der zweiten und dritten Harmonischen (Abb. 3.3.10a,b) und dehnt sich über die visuellen Areale V1, V2, V3d, V4 und V5 aus. Die räumliche Ausdehnung der Effekte ist bei der zweiten und der dritten Harmonischen deutlich kleiner und die Maxima sind in den medialen Bereichen der Areale V1 und V2 lokalisiert (Abb. 3.3.10c,d).

In der Abbildung 3.3.11 sind die zytoarchitektonischen spektralen Frequenz-Tuning-Kurven für die visuellen Areale dargestellt. Die Tuning-Kurven weisen auf eine deutliche Abhängigkeit des Gamma-Index Γ von der Stimulationsfrequenz sowohl für die Fundamentale (schwarze Linie) als auch für die Harmonischen (farbige Linien) in allen visuellen Arealen hin. Im Gegensatz dazu ist eine ausgeprägte Frequenzabhängigkeit für die sensomotorische Areale nicht direkt sichtbar (Abb. 3.3.12). Wenn man die Antwort der Fundamentalen für die visuellen Areale betrachtet (die schwarzen Kurven in Abb. 3.3.11), so kann eine Frequenzabhängigkeit für die Areale V1, V2, V4 und V5 mit einem Maximum bei 8 Hz beobachtet werden und es ist auch eine zweite Resonanz bei 20 Hz sichtbar. Für die erste Harmonische ist ein Maximum bei der 12 Hz Stimulationsfrequenz sichtbar. Die Antworten der zweiten Harmonischen deuten auf eine Frequenzabhängigkeit mit einem Maximum bei 8 Hz und für die dritte Harmonische bei 5 Hz hin.

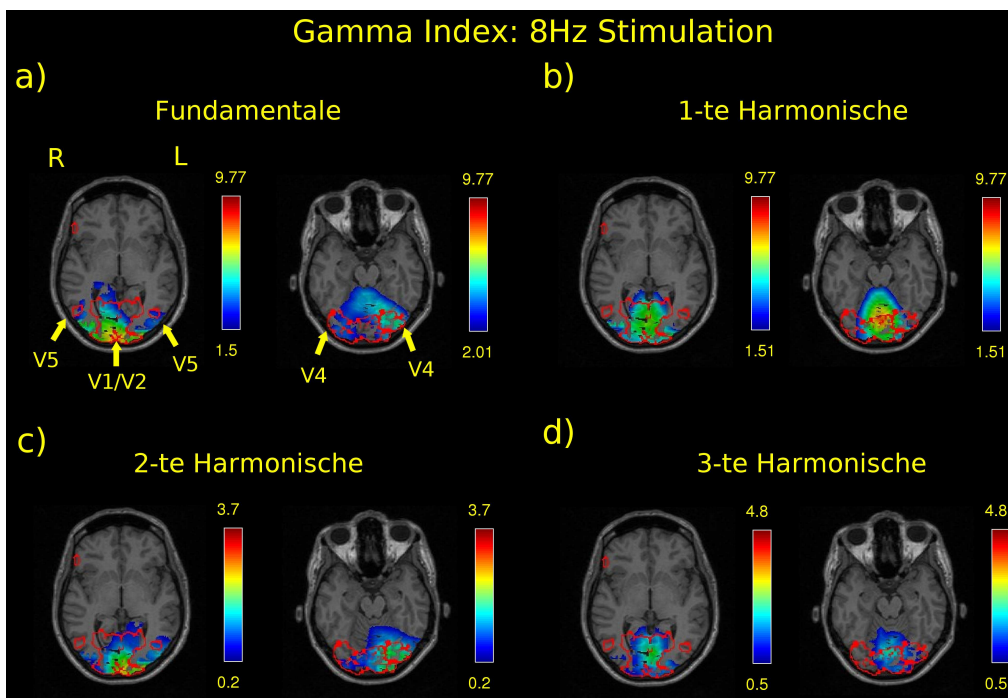


ABBILDUNG 3.3.10. Die räumliche Verteilung der Anregungseffekte der 8 Hz Lichtstimulation für einen repräsentativen Probanden quantifiziert mit dem Gamma-Index Γ aus der Gleichung (3.2.9). Γ quantifiziert die relative Änderung der spektralen Leistung während der Stimulationsepoche im Vergleich zur Prästimulus-Epoche, z. B. $\Gamma = 1$ bedeutet, dass die spektrale Leistung während der Stimulationsepoche zweimal größer als die Leistung in der Prästimulus-Epoche ist. Die räumliche Verteilung der spektralen Effekte ist ähnlich der räumlichen Verteilung der Entrainmenteffekte (vgl. Abb. 3.3.6). (a) Die relative Änderung der spektralen Leistung im 7-9 Hz Frequenzband. Die Anregung ($\Gamma > 0$) ist am stärksten in den dorsomedialen Anteilen der Areale V1, V2. Es kann eine Anregung in den Arealen V5 und V4 detektiert werden. (b) Die maximale Anregung im 15-17 Hz Band ist medial in V1, V2 lokalisiert und schließt die V4 Region mit ein. (c) Die Anregung im 23-25 Hz Band ist maximal in den dorsomedialen Anteilen von V1, V2, ist deutlich kleiner im Vergleich zu (a,b) und nur die linken V5 und V4 Areale zeigen eine Anregung. (d) Die Anregung der 3-ten Harmonischen, d.h. im Frequenzband 31-33 Hz, hat eine mediale Lokalisation in V1, V2.

Entsprechend konnte eine Frequenzabhängigkeit in einer globalen dreifaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholungen auf den Faktoren Frequenz (2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 20 und 40 Hz), Areal (11-stufig, entsprechend der Anzahl der Areale) und Verhältnis (4-stufig, Fundamentale, erste bis dritte Harmonische) als ein signifikanter Haupteffekt der Stimulationsfrequenz ($F_{8,72} = 5.212$; $p < 0.002$; $\epsilon = 0.839$; $\eta^2 = 0.34$) in der globalen ANOVA gefunden werden.

In den visuellen Arealen kann auch das unterschiedliche Verhalten der Fundamentalen und den Harmonischen beobachtet werden. Insgesamt nehmen die Fundamentale und die erste Harmonische höhere Γ -Werte als die zweite und dritte Harmonische ein. Dieses unterschiedliche Verhalten der Fundamentalen und der Harmonischen spiegelt sich im signifikanten Haupteffekt des Faktors Verhältnis ($F_{3,27} = 11.53$; $p < 0.002$; $\epsilon = 0.511$; $\eta^2 = 0.56$) wider.

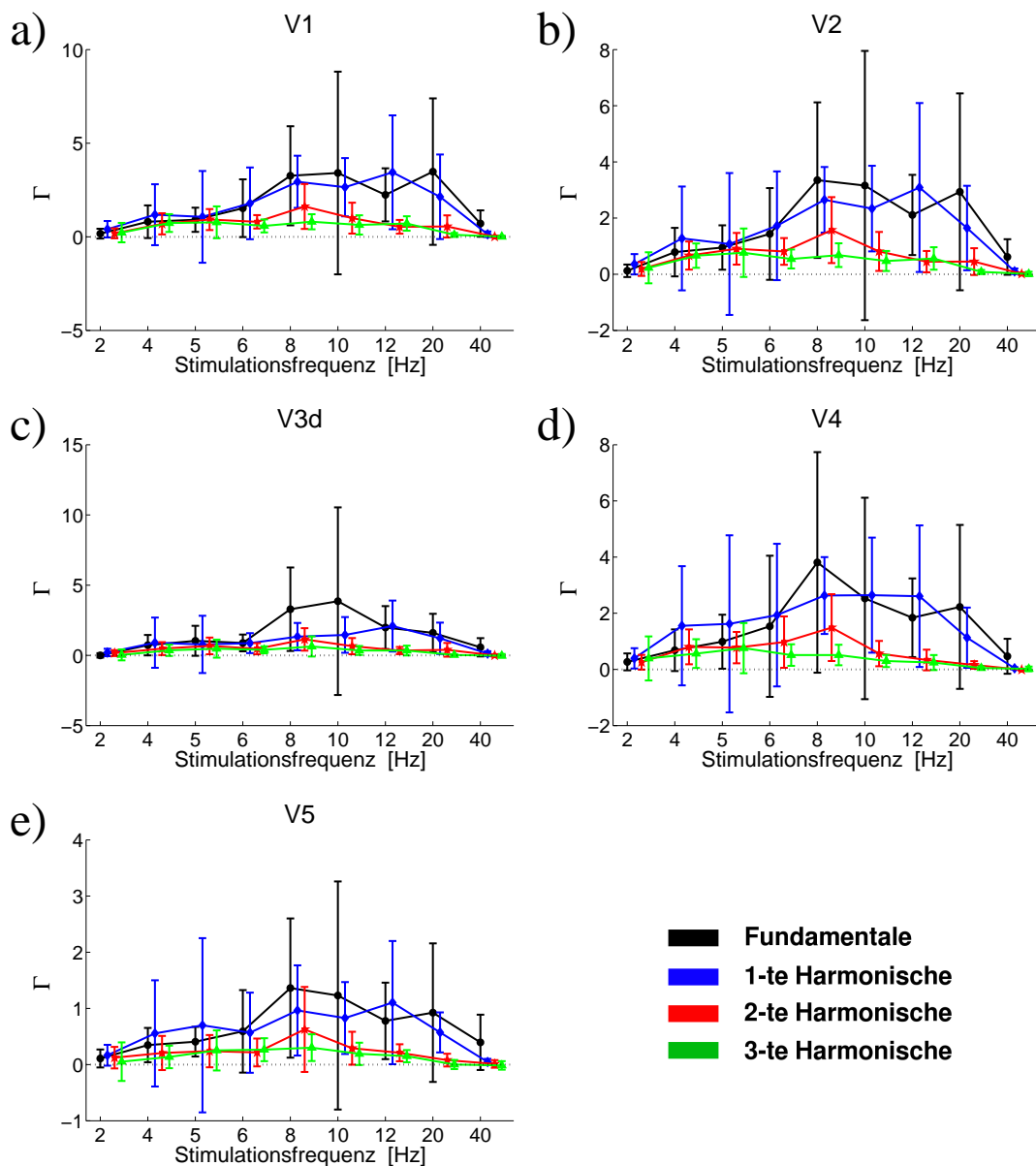


ABBILDUNG 3.3.11. Zytoarchitektonische spektralen Frequenz-Tuning-Kurven für die Fundamentale und erste bis dritte Harmonische der Stimulationsfrequenz der visuellen Areale V1 (a), V2 (b), V3d (c), V4 (d) und V5 (e). Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an.

Die Stärke der induzierten spektralen Anregung scheint in den visuellen Arealen stärker als in den sensomotorischen Arealen zu sein. Entsprechend kann ein signifikanter Haupteffekt des Faktors Areal ($F_{10,90} = 20.149$; $p < 0.001$; $\epsilon = 0.194$; $\eta^2 = 0.69$) gefunden werden.

Es zeigen sich regionale Unterschiede in den Formen der spektralen Frequenz-Tuning-Kurven, d.h. in der Frequenzabhängigkeit. In den visuellen aber nicht in den sensomotorischen Arealen ist eine ausgeprägte Frequenzabhängigkeit sichtbar. Das Vorhandensein der regionalen Unterschiede in der Frequenzabhängigkeit wird durch eine signifikante Interaktionen Frequenz x Areal ($F_{80,720} = 6.30$; $p < 0.001$; $\epsilon = 0.125$; $\eta^2 = 0.41$) bestätigt. Zusätzlich gibt es regionale Unterschiede in der Ausprägung der Fundamentalen und

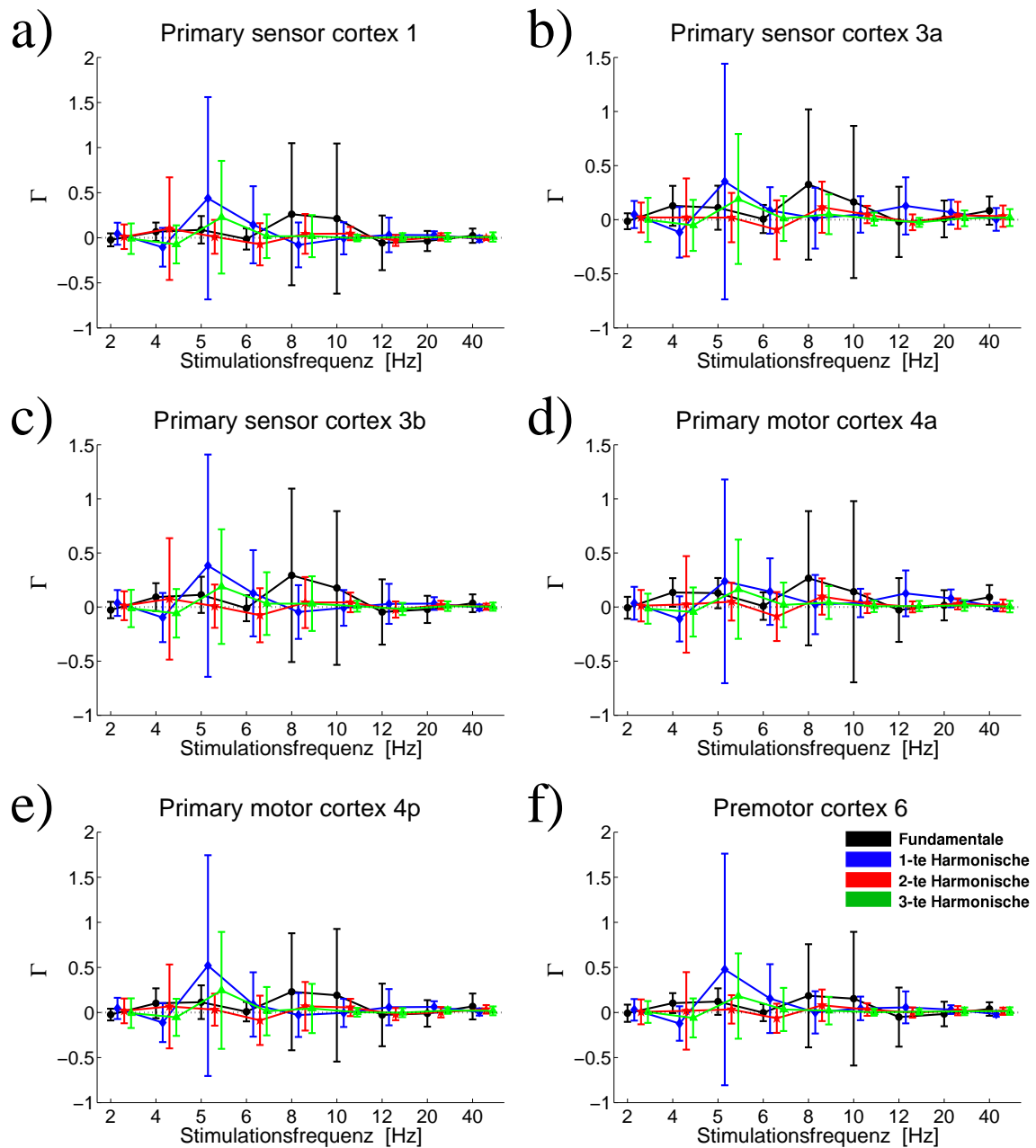


ABBILDUNG 3.3.12. Spektralen Frequenz-Tuning-Kurven für primär sensorische und motorische Areale. (a) Primär sensorisches Areal 1. (b) Primär sensorisches Areal 3a. (c) Primär sensorisches Areal 3b. (d) Primär motorisches Areal 4a. (e) Primär motorisches Areal 4p und (f) Prämotorisches Areal 6. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an.

den Harmonischen, die durch die signifikante Interaktion Verhältnis x Areal ($F_{30,270} = 10.06$; $p < 0.001$; $\epsilon = 0.09$; $\eta^2 = 0.52$) angezeigt werden. Alle anderen Interaktionen waren nicht signifikant.

Es wurden wieder 39 a posteriori ANOVAs berechnet: zwei dreifaktorielle ANOVAs mit den Faktoren Band, Verhältnis und Areal (apV1, apM1), 11 zweifaktoriellen ANOVAs für den konstant gehaltenen Faktor Areal mit den Faktoren Frequenz und Verhältnis (apV2, apM2), 18 zweifaktorielle ANOVAs für den

konstant gehaltenen Faktor Frequenz mit den Faktoren Areal und Verhältnis (apV3, apM3) und 8 zweifaktoriellen ANOVAs (apV4, apM4) für den konstant gehaltenen Faktor Verhältnis mit den Faktoren Areal und Frequenz (Abb. 3.3.4).

Die dreifaktorielle ANOVA (apV1) für die visuellen Areale mit den Faktoren Frequenz, Verhältnis und Areal erbrachte signifikante Haupteffekte für die Faktoren: Frequenz ($F_{8,72} = 7.121$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.797$; $\eta^2 = 0.44$) und nur Tendenzen (nach der Bonferoni-Holm-Korrektur) für die Faktoren Verhältnis ($F_{3,27} = 12.79$; $p = 0.0009$; $\epsilon = 0.48$; $\eta^2 = 0.56$) und Areal ($F_{10,90} = 12.43$; $p = 0.0008$; $\epsilon = 0.43$; $\eta^2 = 0.58$). Die Interaktion Frequenz x Areal war signifikant ($F_{32,288} = 3.88$; $p < 0.0001$; $\epsilon = 0.32$; $\eta^2 = 0.29$). Die Interaktion Verhältnis x Areal zeigte eine Tendenz ($F_{12,108} = 10.06$; $p < 0.005$; $\epsilon = 0.09$; $\eta^2 = 0.37$). Die äquivalente dreifaktorielle ANOVA (apM1) und alle a posteriori Vergleiche für die sensomotorischen Areale erbrachte keine signifikanten Ergebnisse. Daher werden nur die visuellen Areale betrachtet.

Das Nichtvorhandensein von signifikanten Effekten und Interaktionen in den sensomotorischen Arealen legt nahe, dass das Fehlen der Haupteffekte in den sensomotorischen Arealen (apM1) für die signifikanten Interaktionen Frequenz x Areal und Verhältnis x Areal der globalen ANOVA verantwortlich ist.

Die signifikante Interaktion Frequenz x Areal in der dreifaktoriellen ANOVA (apV1) für die visuellen Areale zeigt an, dass es regionale Unterschiede im Frequenz-Tuning zwischen den visuellen Areale gibt. Die zweifaktoriellen ANOVAs (apV2) für die visuellen Areale mit den Faktoren Frequenz und Verhältnis (Faktor Areal wird konstant gehalten) erbrachte signifikante Haupteffekte auf dem Faktor Frequenz für V1 ($F_{8,72} = 6.977$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.96$; $\eta^2 = 0.43$), für V2 ($F_{8,72} = 7.02$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.76$; $\eta^2 = 0.44$), für V3d ($F_{8,72} = 5.55$; $p < 0.0004$; $\epsilon = 0.63$; $\eta^2 = 0.38$) und für V5 ($F_{8,72} = 5.28$; $p = 0.0001$; $\epsilon = 0.85$; $\eta^2 = 0.36$).

Die signifikante Interaktion Verhältnis x Areal in der dreifaktoriellen ANOVA (apV1) weist auf regionale Unterschiede in den Ausprägungen der Fundamentalen und der Harmonischen hin. Die Ausprägung der Fundamentalen und der ersten Harmonischen im Vergleich zur zweiten und dritten Harmonischen ist in den Arealen V1, V2 und V5 deutlich stärker als in V3d und V5 (Abb. 3.3.11). Entsprechend liefert die zweifaktorielle ANOVA (apV2) mit den Faktoren Frequenz x Verhältnis einen signifikanten Haupteffekt auf dem Faktor Verhältnis für V1 ($F_{3,27} = 16.58$; $p < 0.0001$; $\epsilon = 0.6$; $\eta^2 = 0.64$) und Tendenzen auf diesem Faktor für V2 ($F_{3,27} = 12.56$; $p < 0.002$; $\epsilon = 0.53$; $\eta^2 = 0.41$) und V5 ($F_{3,27} = 10.37$; $p = 0.0008$; $\epsilon = 0.70$; $\eta^2 = 0.53$).

Mit den a posteriori ANOVAs kann man zusätzlich untersuchen, für welche Stimulationsfrequenzen sich die Areale voneinander unterscheiden. Die zweifaktoriellen ANOVAs (apV3) für die visuellen Areale mit den Faktoren Areal und Verhältnis (Faktor Frequenz wird konstant gehalten) liefert signifikante Unterschiede zwischen den Arealen nur für die 8 Hz und 12 Hz Stimulation. Entsprechend ist der Haupteffekt auf dem Faktor Areal nur für die 8 Hz- ($F_{4,36} = 14.69$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.78$; $\eta^2 = 0.62$) und für die 12 Hz-Stimulationsfrequenz ($F_{4,36} = 25.88$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.62$; $\eta^2 = 0.75$) signifikant. In der Abbildung 3.3.13a,b sind die Werte der Fundamentalen und der Harmonischen für die 8 Hz- und 12 Hz-Frequenzen als Funktion des Hirnareals dargestellt. Das Areal V5 zeigt deutlich kleinere Γ -Werte im Vergleich zu anderen Arealen. In der zweifaktoriellen ANOVA (apV3) ist die Interaktion Verhältnis x Areal ($F_{12,108} = 4.72$; $p = 0.0005$; $\epsilon = 0.51$; $\eta^2 = 0.33$) nur für die 8 Hz Stimulation signifikant und weist auf eine stärkere Abnahme der ersten Harmonischen in V3d im Vergleich zur anderen Arealen hin (Abb.3.3.13a, blaue Linie) . Es gab eine Tendenz auf dem Faktor Verhältnis für die 8 Hz-Stimulationsfrequenz ($F_{3,27} = 10.15$;

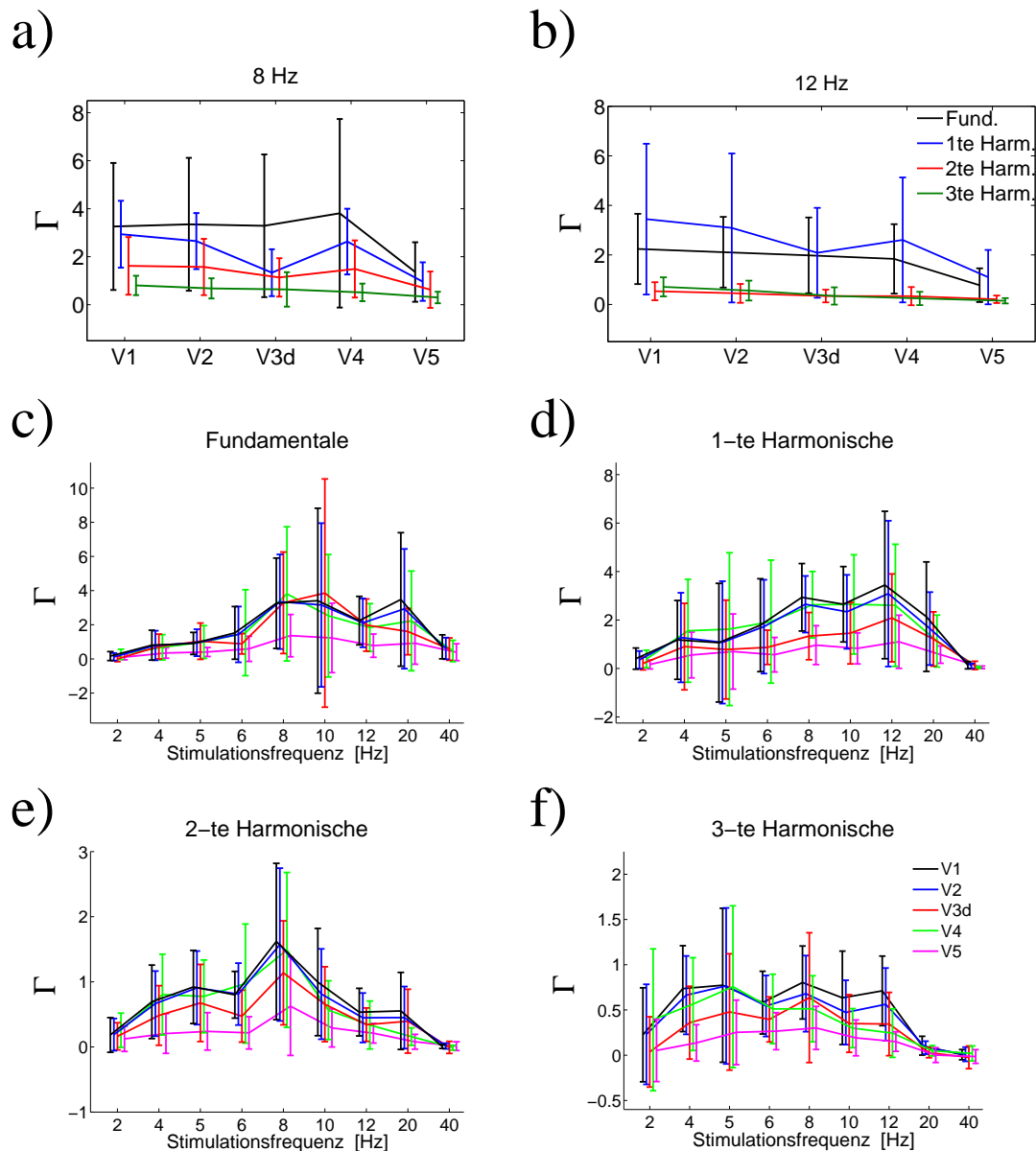


ABBILDUNG 3.3.13. Ausgewählte Darstellungen der Daten für eine Veranschaulichung der signifikanten Effekte in den Varianzanalysen. Die Werte des Γ -Index für die 8 Hz- (a) und 12 Hz-Stimulation (b) dargestellt als Funktion der fünf visuellen Areale V1, V2, V3d, V4 und V5. Aufgetragen sind die Werte der Fundamentalen und der ersten drei Harmonischen. (c-f) Die Tuning-Kurven gruppiert nach Verhältnissen (Fundamentale bis dritte Harmonische). Die Γ -Werte der Fundamentalen (c), der ersten (d), der zweiten (e) und der dritten Harmonischen (f) für die fünf visuellen Areale in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz.

$p = 0.0015$; $\epsilon = 0.62$; $\eta^2 = 0.52$) und weist auf die fast linear abnehmenden Γ -Werte der ersten bis dritten Harmonischen hin.

In der Abbildung 3.3.11 kann man erkennen, dass das Frequenz-Tuning nicht für die Fundamentale und die Harmonischen gleich ist. Die zweifaktoriellen ANOVAs (apV4) für die visuellen Areale mit den Faktoren Frequenz und Areal (Faktor Verhältnis wird konstant gehalten) signifikante Haupteffekte nur für

die zweite Harmonische auf dem Faktor Frequenz ($F_{4,36} = 7.26$; $p = 0.0001$; $\epsilon = 0.56$; $\eta^2 = 0.44$). Zusätzlich war der Haupteffekt Areal für die zweite ($F_{4,36} = 20.09$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.63$; $\eta^2 = 0.7$) und die dritte Harmonische ($F_{4,36} = 22.48$; $p < 1e - 5$; $\epsilon = 0.63$; $\eta^2 = 0.34$) signifikant und weist auf eine schwächere Ausprägung der Frequenzabhängigkeit der Areale V3b und V5 für diese Verhältnisse hin (Abb 3.3.13e,f). Das Fehlen des Frequenz-Tunings (der Effekt des Faktors Frequenz) für die Fundamentale, die erste und die vierte Harmonische kann wahrscheinlich auf die hohe Varianz der Daten zurückgeführt werden (Abb. 3.3.13c,d,f). Es gab eine signifikante Interaktion Frequenz x Areal ($F_{132,288} = 3.2$; $p = 0.0002$; $\epsilon = 0.44$; $\eta^2 = 0.24$) für die zweite Harmonische. In der Abbildung 3.3.13e sieht man, dass die Areale V3d und V5 sich für die 8 Hz-Stimulation deutlich von V1, V2, V3 unterscheiden, während man kein Unterschied zwischen den Arealen für die Frequenzen 2, 20 und 40 Hz beobachten kann.

3.3.7. Diskussion. In diesem Experiment wurden die mit einem periodischen Vollgesichtsfeld-Luminanzflicker assoziierte Entrainment- und Anregungsprozesse der Hirnrhythmen untersucht. Die neu entwickelten, synchronisationsbasierten und spektralen zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven ermöglichen eine genaue Charakterisierung der Prozesse in präzise definierten Hirnarealen.

Die periodische Vollgesichtsfeld-Luminanzstimulation induzierte sowohl in den visuellen als auch in den sensomotorischen Arealen ein Entrainment. Das Entrainment zeigte eine signifikante Frequenzabhängigkeit in den visuellen und sensomotorischen Arealen und somit kann die aufgestellte Hypothese (Das Entrainment hängt von der Stimulationsfrequenz ab) auf dem gewählten α -Niveau von 0.05 angenommen werden. Die Ausprägung der Frequenzabhängigkeit zeigte regionale Unterschiede. Das Entrainment der visuellen Areale war stärker im Vergleich zur sensomotorischen Arealen. Es traten auch Unterschiede zwischen den visuellen Arealen auf, wobei diese nur auf die Stimulationsfrequenzen 5 Hz, 8 Hz, 10 Hz und 40 Hz beschränkt waren. Die Frequenzabhängigkeit des Entrainments der visuellen Areale war für die 1:1-, 1:3-, und 1:4-Verhältnisse aber nicht für das 1:2-Verhältnis signifikant. Die Unterschiede in der Frequenzabhängigkeit zwischen den somatosensorischen Arealen wurden nur für die 4 Hz-Stimulationsfrequenz beobachtet. Die Stärke des 1:n-Entrainments nahm mit steigendem n ab. Die sensomotorischen Areale unterschieden sich nicht im Verlauf dieser Abnahme. Die visuellen Areale unterschieden sich in der Abnahme der Entrainmentstärke mit steigendem n nur für die Stimulationsfrequenzen 8 Hz und 40 Hz.

Das Entrainment der Hirnrhythmen wurde von einem Anstieg der oszillatorischen Aktivität in einem verteilten Netzwerk von Hirnarealen begleitet. Insbesondere regte die Luminanzstimulation die oszillatorische Aktivität in den visuellen Arealen (V1 bis V5) an. Auch in den somatosensorischen Arealen wurden Anregungs- und Dämpfungseffekte bei einzelnen Probanden beobachtet, die aber in der Gruppenanalyse nicht signifikant wurden.

Die Frequenzabhängigkeit der Anregung war in den visuellen Arealen V1, V2, V3d und V5 aber nicht in V4 signifikant und war nur in der zweiten Harmonischen signifikant. Unterschiede in der Frequenzabhängigkeit zwischen den visuellen Arealen waren nur für die Stimulationsfrequenzen 8 Hz und 12 Hz signifikant. Der Unterschied zwischen der Fundamentalen und den Harmonischen in der Anregungsstärke war nur im Areal V1 signifikant, zeigte Tendenz für die Areale V2 und V5, und war nicht signifikant in V3d und V4. Die Ausprägung der zweiten und der dritten Harmonischen zeigte eine signifikante regionale Abhängigkeit, die auf eine geringere Anregung der Areale V3d und V5 im Vergleich zu V1, V2 und V4 bei höheren Harmonischen hinweist (Abb. 3.3.13e,f).

3.3.7.1. Entrainmenteffekte. Die statistische Analyse zeigte, dass die Stärke des 1:1-, 1:3- und 1:4-Entrainments von der Stimulationsfrequenz abhängig ist. Das ein Maximum des 1:1-Entrainments zeigt sich für die visuellen Areale bei 8 Hz-Stimulation und für die sensomotorischen Areale bei 4 Hz-Stimulation.

Die Frequenzabhängigkeit des 1:1-Entrainments wird in der Arbeit von Narici et al. (1998) beschrieben, unterscheidet sich jedoch im Verlauf von meinen Ergebnissen. Narici et al. fanden das 1:1-Entrainment bei den meisten Probanden nur für die Stimulationsfrequenzen oberhalb von 10 Hz. Nur bei einem Probanden konnten die Hirnrhythmen im Frequenzbereich von 6 bis 8 Hz entrainiert werden. Diese Diskrepanz kann mit dem Unterschied in der Stimulation erklärt werden. Narici et al. verwendeten lokale, perifoveale Stimulation im Unterschied zur Vollgesichtsfeld-Stimulation dieser Arbeit. Da die Güte des Entrainments von der Stärke der Stimulation abhängig ist, war die lokale Stimulation möglicherweise nicht ausreichend, um ein mit MEG messbares Entrainment zu erzeugen.

Die synchronisationsbasierten Tuning-Kurven der sensomotorischen Areale waren untereinander sehr ähnlich mit relativ kleinen Synchronisationswerten, d. h. die Luminanzstimulation übte eine kleine aber detektierbare Kontrolle über die Rhythmen dieser Areale aus. Eine Frequenzabhängigkeit des Entrainments konnte für die sensomotorischen Areale gezeigt werden. Dass die Rhythmen der sensomotorischen Areale mit einer Lichtstimulation beeinflusst werden können, zeigt die Modulierbarkeit des Fingertremors mit einem Lichtflicker (Isokawa and Komisaruk, 1983; Isokawa-Akesson and Komisaruk, 1985). Dies verdeutlicht, dass der Einfluss der periodischen Stimulation sich über sehr weit entfernte Netzwerke ausdehnen kann.

Es wurde nicht nur das einfache 1:1-Entrainment, sondern auch Entrainments höherer Ordnung (1:2, 1:3, 1:4) gezeigt. Die 1:3- und 1:4-Entrainments in den visuellen Arealen waren maximal bei 4 Hz beziehungsweise bei 2 Hz. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit den Befunden zum Entrainment höherer Ordnung bei Katzen (Rager and Singer, 1998) und beim Menschen (Miranda de Sa and Infantosi, 2005).

Das 1:n-Entrainment war am stärksten für die Ordnung 1:1 und nahm mit steigendem n sowohl in den visuellen als auch in den sensomotorischen Arealen ab, wobei die Unterschiede zwischen den visuellen Arealen in der Reduktion des 1:n-Entrainments mit steigendem n nur für die 8 Hz- und 40 Hz-Stimulation signifikant waren. Dies stimmt mit den tierexperimentellen Ergebnissen von Rager and Singer (1998) überein, wo die Gipfel des 1:2- und 1:3-Entrainments in den Auto- und Krosskorrelogrammen kleiner und breiter als der 1:1-Hauptgipfel waren. Diese Abnahme deckt sich jedoch nicht mit den Ergebnissen von Miranda de Sa and Infantosi (2005). In ihren Daten war das 1:3-Entrainment für mehrere Probanden am höchsten. Dieser Unterschied könnte durch die Konstruktion der Tuning-Kurven, bzw. die Extraktion der Daten aus den Arealen, bedingt sein. Die räumliche Ausdehnung der höheren Entrainmenteffekte nimmt mit der Ordnung ab, d.h. die Ausdehnung der 1:3-Effekte ist kleiner und fokaler als die der 1:2-Effekte. Bei der Konstruktion der Tuning-Kurven wird ein Mittelwert über das Volumen des Areals berechnet, was im Falle von räumlich beschränkten Aktivierungen zu kleineren Werten führt. Um dies zu klären, habe ich eine zweite Form der Tuning-Kurven, die das Maximum über das Volumen des Areal benutzte, berechnet. In diesen maximalen Frequenz-Tuning-Kurven war die Abnahme des Entrainments mit der steigenden Ordnung genauso vorhanden und die Verläufe der Kurven waren, bis auf eine Verdopplung der Werte des Synchronisationsindex ρ , fast identisch zu den mittelwertbasierten Tuning-Kurven. Daher nehme ich an, dass die Extraktion der Mittelwerte für diesen Unterschied nicht verantwortlich ist. Diese Diskrepanz kann aber durch die Unterschiede in den eingesetzten Methoden erklärt werden. Die Methode von Miranda de Sa and Infantosi schätzt die Stärke des Entrainments ab, indem sie das Signal in N Segmente unterteilt und das Verhältnis der quadrierten Summe der Fourier-Transformierten der N Segmente zu der Summe der N quadrierten Fourier Transformierten, dividiert durch N , bildet. Genau betrachtet, berechnet diese Methode die Ähnlichkeit zwischen den N Sequenzen. Beim Entrainment ist die Ähnlichkeit sehr hoch, aber der genaue Verlauf der Hirnrhythmen in der Relation zur Stimulation wird damit nicht erfasst. Die

Synchronisationstomographie quantifiziert die exakte Übereinstimmung der Phasenverläufe zwischen den Hirnoszillationen und der Stimulation und reagiert daher sehr sensitiv auf Abweichungen. Nach Rager and Singer (1998) sind das 1:2- und 1:3-Entrainment schwächer als das 1:1-Entrainment, und daher nehme ich an, dass die Sensitivität der Synchronisationstomographie für die beobachtete Abnahme der Kontrollierbarkeit verantwortlich ist.

3.3.7.2. *Anregungseffekte.* Die Anregungs- und Dämpfungseffekte der Stimulation wurden mit den spektralen, zytoarchitektonischen Frequenz-Tuning-Kurven quantifiziert. Die Lokalisation der Anregungseffekte korrespondierte mit der Lokalisation der Entrainmenteffekte. Die Anregungseffekte waren nur in den visuellen Arealen zu finden. Die Anregung der fundamentalen Hirnoszillationen in den visuellen Arealen V1, V2, V4 war für die 8 Hz- und für die 20 Hz-Stimulation am stärksten. Die Präferenz für 8 Hz stimmt mit den tierexperimentellen Ergebnissen von Hawken et al. (1996), den PET-Daten von Fox and Raichle (1985) und Mentis et al. (1997), mit mehreren fMRI-Studien (Kwong et al., 1992; Singh et al., 2000; Ozus et al., 2001) und der MEG-Studie von Fylan et al. (1997) überein. Das 8 Hz-Tuning der visuellen Areale unterscheidet sich jedoch von den Ergebnissen der MEG-Studie von Fawcett et al. (2004). Die Autoren fanden ein 4 Hz-Tuning der visuellen Areale für die totale oszillatorische Leistung, d.h. die Leistung im 5-45 Hz Frequenzband. Dieses abweichende Tuning kann auf die Unterschiede in den verwendeten Stimuli zurückgeführt werden. Fawcett et al. stimulierten mit einem Schachbretturnkehrreiz. Es ist bekannt, dass während der Schachbretturnkehrstimulation nur Antworten mit der doppelten Frequenz der Stimulation und deren Harmonischen vorhanden sind (Hess and Baker, 1984). Betrachtet man jedoch die erste Harmonische als die wesentlichen Antworten auf die Stimulation, so kann ein 8 Hz bandpass Tuning der visuellen Areale festgestellt werden. Ein Analogon des doppelgipfligen Tunings für 8 und 20 Hz Tuning kann in den lokalen Feldpotentialen des visuellen Kortex der Katze (Rager and Singer, 1998) und in SSVEP (Herrmann, 2001) beobachtet werden. Das ausgeprägte 8-10 Hz bandpass Tuning der fundamentalen Antwort im Areal V3 unterscheidet sich von dem Tuning der V3-Zellen beim Makaken (Gegenfurtner et al., 1997), die ein breites Tuning bei 6 Hz Maximum zeigten. Viele der V3-Zellen antworteten auch auf hochfrequente Stimulation über 18 Hz. Dieser Unterschied macht deutlich, dass die MEG-basierten makroskopischen spektralen Frequenz-Tuning Kurven nicht nur die Reaktivitätseigenschaften der Neuronen eines Areals, sondern verstärkt die Populationsdynamik in den Arealen beschreiben.

Das Frequenz-Tuning der ersten Harmonischen hat eine andere Form als das Tuning der Fundamentalen. Die visuellen Areale wurden in der ersten Harmonischen durch die 12 Hz-Stimulation maximal angeregt (Abb. 3.3.13b). Diese Anregung war sogar stärker als die fundamentale Antwort, bis auf das Areal V3d. Dieses Ergebnis entspricht den Befunden von Rager and Singer (1998), die eine zweimal stärkere Anregung sowohl der ersten als auch der zweiten Harmonischen im Vergleich zur Fundamentalen für 12 Hz gefunden haben. Weiterhin zeigten die visuellen Arealen während der niederfrequenten Stimulation (4 und 5 Hz) den höchsten Gamma-Index für die erste Harmonische. Ähnliche Dominanz der ersten Harmonischen in den niederfrequenten Bereichen wurde in der Studie von Sammer et al. (2005) berichtet. Seine Probanden sahen einen 4.7 Hz- und 18.8 Hz-Luminanzflicker während einer simultanen EEG- und fMRI-Messung. Die spektrale Leistung der ersten Harmonischen der 4.7 Hz-Stimulation war ca. 25 % höher als die spektrale Leistung der Fundamentalen. Diese Effekte waren im Sulcus calcarinus, im Gyrus occipitalis und Gyrus lingualis lokalisiert.

Die räumliche Ausdehnung der Anregungseffekte nahm bei den höheren Harmonischen ab und war bei der zweiten und dritten Harmonischen in den medialen und posterioren Anteilen von V1 und V2 lokalisiert. Dies ist wahrscheinlich der Mechanismus, der für die signifikanten regionalen Unterschiede in

der Ausprägung der zweiten und der dritten Harmonischen verantwortlich ist. Für die Fundamentale ist die Ausdehnung des Entrainments breit über alle visuellen Areale verteilt. In weiter von V1 entfernten Arealen (V3d, V5) nimmt die Stärke der Anregung bei den Harmonischen ab. So entsteht die Konfiguration der Abbildung 3.3.13e,f. Die Zentralen Areale V1, V2 und teils V4 haben weisen relativ hohe Anregung auf, wohingegen V5 und V3d ein deutlich reduziertes Gamma-Index für die zweite und dritte Harmonische aufweisen. Diese Abnahmen des angeregten Volumens bei den Harmonischen kann mit der Abnahme des angeregten Volumens bei höheren Frequenzen verglichen werden. In der Studie von Pastor et al. (2003), in der mittels PET eine Reduktion des Volumens der beteiligten Netzwerke bei steigender Stimulationsfrequenz gezeigt wurde. Eine niederfrequente Vollgesichtsfeld-Luminanzstimulation regte die primären und assoziativen visuellen Areale (BA 17,18,19) an, wobei sich diese Aktivierung bis zum Temporallappen ausdehnte. Zusätzlich wurden der inferioparietale Kortex und der rechte inferiotemporale Gyrus aktiviert. Während der 40 Hz-Flickerstimulation war die Anregung nur in den posterioren Teilen der visuellen Areale sichtbar.

Das Areal V5 zeigte eine Anregung für alle Stimulationsfrequenzen mit einem Maximum bei 8 Hz für die Fundamentale und bei 12 Hz für die erste Harmonische. Diese Anregung steht im Widerspruch zum V5-Tuning in der MEG Arbeit von Fawcett et al. (2004), in der die Stimulation zu einer Dämpfung der Oszillationen in V5 führt. Die maximale Dämpfung tritt während der 1 Hz- und 2 Hz-Stimulation auf. Diese Differenz kann mit dem Unterschied der Reizen zusammenhängen. Bei den niederfrequenten Schachbrettmkehrreizen trat die Illusion einer Bewegung am häufigsten auf. Da V5 ein auf die Bewegungsverarbeitung spezialisiertes Areal ist, kann eine interne Bewegungsverarbeitung die Dynamik des Areals von einer externen Stimulation entkoppeln. Eine erhöhte Verarbeitung kann sich in einer Desynchronisation, d.h. in einer Dämpfung, der Rhythmen äußern (Pfurtscheller and Aranibar, 1977; Pfurtscheller et al., 1996). Aufgrund der umgekehrten Reaktivität von V5 postulierte Fawcett et al. (2004) einen prinzipiellen Unterschied zwischen den höheren kortikalen Arealen (z. B. V5) und den primären sensorischen Arealen. Eine periodische Luminanzstimulation kann nur schwer eine Bewegungssillusion induzieren, und daher folgt die Dynamik von V5 dem Takt der externen Stimulation. Meine Daten unterstützen daher nicht die Annahme eines Unterschieds zwischen den primären sensorischen und den höheren Arealen.

In diesem Experiment sollte die Kontrollierbarkeit der Hirnrhythmen, also eine Zeitliche Koordination zwischen den Hirnrhythmen und der Stimulation, untersucht werden. Es ist möglich, dass die hier beobachtete Phasenkopplung zwischen den Hirnrhythmen und der Stimulation durch andere Prozesse als die zeitliche Koordination zustande kommen. So postuliert eine alternative Sichtweise der Entrainmenteffekte, dass das Entrainment nicht durch eine Anpassung der Rhythmen an die Stimulation, sondern durch eine Überlagerung der evozierten Antworten entsteht. Die Ergebnisse von Narici et al. (1998) zeigen, dass diese einseitige Sichtweise nicht zutrifft. Vielmehr kann angenommen werden, dass das Entrainment mittels der Lichtstimulation aus der Anpassung der spontanen Rhythmen an die Stimulation und den evozierten Antworten besteht, wobei ihre Anteile von der Stimulationsfrequenz und den involvierten Hirnarealen abhängig ist. Diese Sichtweise wird auch von Rager and Singer (1998) unterstützt, die zeigen, dass es sich beim Entrainment vor allem um die Anpassung der spontanen oszillatorischen Aktivität handelt. Als Beleg wird die verzögerte Entstehung des regulären stimulusgekoppelten oszillatorischen Verhaltens, das erst 200-300 ms nach dem Stimulationsbeginn sichtbar wird, aufgeführt. Der Unterschied zwischen dem Entrainment und den evozierten Antworten kann nicht nur im zeitlichen Verhalten, sondern auch in der räumlichen Ausbreitung der Effekte festgestellt werden. Während der Darbietung von Schachbrettmkehrreizen und

Gesichtern mit einem überlagerten Monitorflickern wurde das intrakranielle EEG über stereotaktisch implantierte Tiefenhirnelektroden abgeleitet (Krolack-Salom et al., 2002). Es wurden phasengekoppelte Oszillationen, d. h. ein Entrainment, im Bereich der Flickerfrequenz zusammen mit den evozierten Antworten im Corpus geniculatum laterale und den Arealen V1 und V2 gefunden. In den inferioren extrastriatalen Regionen (Gyrus fusiformis) waren jedoch nur die evozierten Antworten ohne das Entrainment während der Gesichtsdarbietung sichtbar. Da die eingesetzte Synchronisationstomographie die Phasen- von der Amplitudendynamik sauber trennt, kann angenommen werden, dass die beobachtete Phasenkopplung auf die zeitliche Koordination und auf evozierte Antworten zurückgeht.

Das Entrainment der Hirnrhythmen mittels Luminanzstimulation ist kein Einzelprozess, sondern setzt sich aus der zeitlichen Koordinations- und der Anregungskomponente zusammen. Die Koordinationskomponente ist für die zeitliche Anpassung der neuronalen Aktivität an die Stimulation verantwortlich. Die Anregungskomponente setzt sich aus dem Frequenz-Tuning der Neuronen, aus den Resonanzen der Netzwerke (Herrmann, 2001), aus der erhöhten Kohärenz der neuronalen Aktivität und aus dem Aktivitätseintrag aus den vorgeschalteten Arealen zusammen. Es ist jedoch schwierig, in diesem Experiment die einzelnen Komponenten zu separieren.

3.4. Untersuchung II: Einzelfallstudie zur Dämpfung von Hirnrhythmen mit verzögertem Feedback

3.4.1. Einleitung. Das Ziel des dritten Experiments ist eine Dämpfung von Hirnrhythmen mittels verzögertem Feedback. Es soll, basierend auf einem Feedback, eine Regulation von neuronaler Synchronizität untersucht werden. Eine auf Feedback basierte Regulation bedeutet, dass eine vom System generierte Größe gemessen wird, z.B. das Feldpotential einer neuronalen Population, und nach einer Transformation in das System zurückgeführt wird, z.B. durch eine sensorische Stimulation.

Die Kontrolle mittels verzögertem Feedback ist ein Teilgebiet der nichtlinearen dynamischen Systeme. Im Allgemeinen werden die Kontrollprotokolle in zwei Klassen eingeteilt: die auf einem Feedback basierten Protokolle und die Protokolle ohne ein Feedback (Mettin et al., 1995). Die Einsatzgebiete der Feedback-basierten Kontrolltechniken schließen eine Kontrolle von Chaos (Pyragas, 1992) und von Spiralwellen in beschränkten Geometrien (Zykov et al., 1997) sowie der Turbulenz (Beta et al., 2003) ein. Weiterhin kann mittels Feedback eine Stabilisierung zeitlich periodischer räumlicher Muster in einem Reaktions-Diffusionssystem (Beck et al., 2002) und eine Stabilisierung von koexistierenden Attraktoren (Martinez-Zerega et al., 2003) erzielt werden. Auch eine Kontrolle der Regularität der stochastisch induzierten Bewegungen (Janson et al., 2004) ist möglich.

3.4.1.1. Biofeedback-Untersuchungen und BCI-Studien. Ein Feedback, also eine gemessene Größe, wieder in das System zurückzuführen, wird in den Neurowissenschaften auf zwei Gebieten eingesetzt: während Biofeedback-Untersuchungen (Peper, 1970; Mulholland et al., 1976; Mulholland and Eberlin, 1977; Lubar, 1998; Congedo et al., 2004) und als Kommunikationsmedium im Brain-Computer-Interface (Birbaumer et al., 1999; Nicoletis, 2003; Hochberg et al., 2006).

In Biofeedback-Experimenten werden physiologische Signale optisch oder akustisch dem Probanden zugänglich gemacht und für therapeutische Ziele eingesetzt. Eines der Ziele ist, dem Patienten die körperliche Funktion bewusst zu machen, um eine bewusste Kontrolle über diese Funktion zu erlernen, z.B. bei Herzbeschwerden oder neuromuskulären Verspannungen. Voraussetzungen zum Erreichen des Ziels sind die willentliche Beeinflussbarkeit der Funktion und die motivationale Bereitschaft des Patienten diese Kontrolle zu verbessern oder zu erlernen (Lubar, 1998; Nicoletis, 2001). Weiterhin ist auch eine residuale

muskuläre Funktion notwendig. So konnten vollständig paralysierte Patienten mit amyotropher Lateralsklerose (ALS) keine Kontrolle über ihre Hirnrhythmen erlernen (Birbaumer, 2006). Es wird angenommen, daß es bei diesen Patienten zur Extinktion von zielgerichtetem Denken kommt und daher keine willentliche Kontrolle der physiologischen Funktionen mehr erreicht werden kann.

Eine Untergruppe der Biofeedback-Anwendungen, das Neurofeedback, nutzt als Grundlage für das Feedback-Signal die Aktivität einer Hirnstruktur. Mit dem Neurofeedback soll die Fähigkeit, eigene Hirnrhythmen selbst zu regulieren, unterstützt werden. Die neurale Aktivität wird durch unterschiedliche Methoden bestimmt. Am häufigsten werden die Signale einer EEG Elektrode verwendet (Mulholland and Eberlin, 1977). Weiterhin werden zur Messung der neuronalen Aktivität das MEG (Lal et al., 2005), implantierte Elektroden (Fetz and Finocchio, 1969), das BOLD Signal in fMRI (Weiskopf et al., 2004), und aus dem EEG rekonstruierte zerebrale Stromdichten (Congedo et al., 2004) eingesetzt.

Die Brain-Computer Interfaces (BCI) erschaffen einen neuen Kommunikationskanal zwischen dem menschlichem Gehirn und dem Computer. Die BCI sind Vorrichtungen, die entwickelt wurden, um eine fehlende motorische Funktion zu ersetzen und eine Prothese direkt zu bewegen. Für eine Übersicht siehe Nicoletis (2003) und Birbaumer (2006). In weiterführenden Entwicklungen wurde versucht, auch andere Funktionen als nur das Bewegen einer Prothese zu ermöglichen, z.B. das Schreiben von Texten mittels einer von hirnrhythmengesteuerten Vorrichtung (Birbaumer et al., 1999) oder eine Hirnrhythmen gesteuerte Auswahl eines Items aus mehreren Möglichkeiten (Middendorf et al., 2000). Um das BCI zu nutzen, muss jedoch der Patient zuerst lernen, seine Hirnrhythmen so zu beeinflussen, daß das BCI zwischen zwei verschiedenen willentlich herbeigeführten Hirnrhythmen unterscheiden kann.

Die Kontrolle über die Hirnrhythmen kann in zwei Lernparadigmen erworben werden: in der kontinuierlichen Form des Feedbacks, *der Selbstregulation*, und in der diskreten Form, *dem operanten Konditionieren*. Während der kontinuierlichen Form, der Selbstregulation, wird die Hirnaktivität dem Probanden als visuelles oder auditorisches Signal mit minimaler Verzögerung präsentiert, z.B. als farbiges Quadrat, wobei die Stärke der neuronalen Aktivität durch die Farbsättigung kodiert wird. Der Proband soll willentlich die Sättigung erhöhen oder verkleinern. Über das Feedback kann der Proband die willentlich induzierten Änderungen der Hirnrhythmen direkt überprüfen und gegebenenfalls korrigieren.

Während der diskreten Form, dem operanten Konditionieren, erhält die Versuchsperson beim Erreichen des vorgegeben Ziels eine Verstärkung. Als ein Ziel wird häufig die Erhöhung der Amplitude des Zielrhythmus über eine Schwelle eingesetzt. Die Versuchsperson wird instruiert, möglichst viele Verstärkungen oder gar keine Verstärkung zu erhalten, um die Hirnrhythmen in eine bestimmte Richtung zu formen.

Das Erlernen der Kontrolle über Hirnrhythmen wird vor allem für klinische Anwendungen eingesetzt: zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom (ADS) (Thompson and Thompson, 1998; Butnick, 2005), der Epilepsie (Lubar, 1998; Walker and Kozlowski, 2005), affektiven Störungen (Rosenfeld, 2000) oder zur Rehabilitation von Gedächtnisfunktionen (Thornton, 2000). Für nicht therapeutische Anwendungen wurde die gelernte Kontrolle der Hirnrhythmen zur selektiven Modulation der Sprachverarbeitung (Pulvermüller et al., 2000) oder zur Verbesserung der kognitiven Leistungen (Hanslmayr et al., 2005) genutzt.

3.4.1.2. *Alpha-Rhythmus und Feedback*. Unter entspannter Wachheit (Augen geöffnet) dominiert der Alpha-Rhythmus die oszillatorische Aktivität des Gehirns. Der Alpha-Rhythmus reagiert mit einer phasischen Abnahme der oszillatorischen Power auf viele Stimuli (Berger, 1929; Klimesch et al., 1996).

Die wohl bekannte Suppression der Alpha-Aktivität kann während des Augenöffnens beobachtet werden (Berger, 1929), wenn der hochamplitudige Alpha-Rhythmus transient unterdrückt wird. Es wurde angenommen, dass die visuelle Stimulation und die damit assoziierte visuelle Aufmerksamkeit für diese Suppression verantwortlich sind. Daraus entstand auch die Vorstellung, dass der hochamplitudige Alpha-Rhythmus mit einer reduzierten Informationsverarbeitung assoziiert ist. Daher wurde der Alpha-Rhythmus auch als ein Leerlaufrhythmus (idling rhythm) bezeichnet. Diese Annahme wurde aber durch die Beobachtung der "paradoxen Alpha-Antwort" in Frage gestellt. Als die paradoxe Alpha-Antwort wird ein Anstieg der Alpha-Aktivität während Aufgaben mit gesteigerten Anforderungen an die Aufmerksamkeit bezeichnet. Auch die Untersuchungen von Moosmann et al. (2003) relativieren die Betrachtung des Alphas als einen Leerlaufrhythmus. Moosmann et al. konnte eine Alpha-Blockade auch während des Öffnens der Augen im völlig dunklen Raum, d.h. ohne visuelle Stimulation, nachweisen.

Die widersprüchlichen Befunde motivierten Mulholland, die Vermutung aufzustellen, dass die Alpha-Blockade nicht durch eine erhöhte visuelle Aufmerksamkeit verursacht ist (Mulholland and Peper, 1971; Mulholland, 1995), sondern dass sie ein Korrelat der Informationsverarbeitung ist, die mit der Vorbereitung einer Bewegung und der nachfolgenden motorischen Aktivität einhergeht. In einer Erweiterung dieser Hypothese postulierte Shaw (1996), dass das Verhalten der Probanden zwei Komponenten beinhaltet: die Aufmerksamkeit und die Intention. Die tatsächliche Alpha-Reaktivität hängt von den attentiven und dem intentiven Anforderungen einer Aufgabe ab. Überwiegt der intentionale Anteil, so wird eine Anregung des Alpha-Rhythmus sichtbar. Die neuen Hypothesen der funktionellen Bedeutung vom Alpha-Rhythmus nehmen an, dass die Alpha-Aktivität, eine aktive Inhibition von Hirnarealen, die für die gerade ausgeführte Aufgabe unwichtig sind, darstellt (für eine Übersicht siehe Klimesch, 1999; Klimesch et al., 2006).

In Feedback-Studien wird der Alpha-Rhythmus selten alleine beeinflusst. Vielmehr wird das Verhältnis vom Alpha-Rhythmus zu anderen Rhythmen, z.B. dem Delta- oder Beta-Rhythmus, mittels Feedback moduliert.

In der Untersuchung von Hanslmayr et al. (2005) wurde das kontinuierliche Feedback-Training zur Erhöhung des Alpha-Rhythmus und zur Reduktion des Theta-Rhythmus eingesetzt. Die Stärke des Alpha-Rhythmus war als der Sättigungsgrad eines roten Quadrats kodiert, wobei eine hohe Sättigung einer hohen Amplitude des Alpha-Rhythmus entsprach. Die Stärke des Theta-Rhythmus wurde als der Sättigungsgrad eines blauen Quadrats dargestellt, wobei jetzt eine hohe Sättigung eine kleine Amplitude des Theta-Rhythmus darstellte. Die Probanden wurden instruiert, die Sättigung des roten Quadrats und in einem zweiten Durchgang die Sättigung des blauen Quadrats zu maximieren. Ein Teil der Probanden, der die Alpha-Amplitude steigern konnte, zeigte eine bessere Leistung in einer mentalen Rotationsaufgabe. Die Leistung der anderen Probanden zeigte keine Veränderung gegenüber dem Niveau vor dem Training.

In der Neurofeedback-Untersuchung von Congedo et al. (2004) wurde eine diskrete Form des Feedbacks eingesetzt. Während der Bedingung A sollte der Proband ein besonders hohes Verhältnis von der Amplitude des Beta-Rhythmus (16-20Hz) zur Amplitude des Alpha-Rhythmus (8-10Hz) (β/α Verhältnis) erreichen. Wenn dieses Verhältnis für mindesten 500 ms eine Schwelle überstieg, haben die Probanden einen Verstärkungsreiz, das Flickern eines farbigen Quadrats, erhalten. Die Probanden wurden instruiert, möglichst viele Verstärkungen zu erhalten. In der Bedingung B sollten die Probanden möglichst keine Verstärkung erhalten, d.h. das β/α Verhältnis so niedrig wie möglich halten. Drei von sechs Probanden haben das β/α -Verhältnis während der Bedingung A im Vergleich zur Bedingung B signifikant erhöhen können.

3.4.1.3. *Direkte Modulation der Synchronizität eines Hirnrhythmus mit dem verzögerten Feedback.*

Ein neues Anwendungsgebiet des verzögerten Feedbacks ist die Regulation der Synchronizität von neuronalen Populationen (Rosenblum and Pikovsky, 2004; Popovych et al., 2005, 2006). Ziel der Kontrolle ist es, eine synchrone neurale Population in einen stabilen desynchronen Zustand zu bringen, in dem die Neuronen unkorreliert feuern. In der Arbeit von Rosenblum and Pikovsky (2004) wird ein lineares Feedback zur Kontrolle der Synchronizität eingeführt. Das Stimulationssignal hängt linear von der gemessenen Größe ab, und die Abhängigkeit hat die Form: $S(t) = K\bar{Z}(t - \tau)$, wobei \bar{Z} das komplexe analytische Signal des mittleren Feldpotentials der neuronalen Population ist. τ ist die Verzögerung, mit der das Signal wieder in die neurale Population zurückgespeist wird. Der Effekt des linearen Feedbacks auf die Synchronizität hängt von der Verzögerung τ und der Stimulationsstärke K ab. Eine Suppression der Synchronizität, eine Desynchronisation, kann nur für bestimmte Stimulationsstärken K erreicht werden. Zusätzlich hängt die Stärke der Suppression periodisch von der Verzögerung τ ab, d.h. bei einer Variation von τ kann sowohl eine Suppression als auch eine Verstärkung der Synchronizität induziert werden. Für größere Verzögerungen nimmt die Größe der Parametergebiete, die zur Desynchronisation führen, ab. Für die komplementären Parameterbereiche wird eine Steigerung der Synchronizität erreicht.

Diese mögliche Steigerung der Synchronizität kann beim therapeutischen Einsatz zu sehr nachteiligen Folgen führen. Deshalb wurden neue Stimulationsprotokolle entwickelt, die auf dem nichtlinearen verzögerten Feedback basieren (Popovych et al., 2005, 2006). Für diese Form des Feedbacks wird das gemessene Signal nichtlinear in das Stimulationssignal S transformiert: $S(t) = KZ^2(t)\bar{Z}^*(t - \tau)$, wobei das Sternchen die Operation des komplexen Konjugierens bezeichnet. Diese nichtlineare Kontrolltechnik desynchronisiert eine neurale Population für fast alle Stimulationsparameter (Popovych et al., 2005, 2006). Die Ausnahmen bilden Parameterbereiche mit sehr niedriger Stimulationsamplitude K und einer Verzögerung τ nahe bei der Periode der Oszillationen der Population und Mehrfachen davon.

3.4.1.4. *Fragestellung.* Der Einsatz der Feedback-Stimulation in diesem Experiment unterscheidet sich wesentlich von den Feedback-Stimulationen in der bisherigen Literatur. In dem hier verfolgten Ansatz wird modellbasiert eine physiologische Funktion direkt moduliert, ohne dass eine motivationale Voraussetzung an den Probanden gestellt wird. In diesem Experiment werden beide Stimulationsprotokolle, das lineare und das nichtlineare verzögerte Feedback, untersucht. Die theoretischen Arbeiten zeigen, dass eine Dämpfung für beide Formen des Feedbacks und eine Anregung nur für das lineare Feedback zu erwarten sind.

Im dieser Untersuchung wird das verzögerte Feedback auf den Alpha-Rhythmus angewandt. Dieser Rhythmus wurde wegen der hohen Verfügbarkeit fast jeder Proband besitzt einen Alpha-Rhythmus gewählt. Diese Wahl ist jedoch nicht unproblematisch, da der Alpha-Rhythmus mit einer phasischen Abnahme der oszillatorischen Power auf viele Stimuli reagiert (Berger, 1929; Klimesch et al., 1996). Eine Anregung oder eine Unterdrückung des Alpha-Rhythmus kann nicht nur bei einzelnen Stimuli sondern auch bei repetitiver visueller Stimulation beobachtet werden (Schmeisser, 1985; Narici et al., 1998). Daher ist es wichtig die Feedback-spezifischen Suppressionseffekte von der Suppression durch unregelmäßiges Flickern abzugrenzen. Zu diesem Zweck werden in dem zweiten Teil der Untersuchung spezifische Kontrollbedingungen entwickelt: die Wiederholung und eine Stimulation mit verdrauschem Sinus.

Folgende Arbeitshypothesen wurden aufgestellt. Hypothese 1: Eine Stimulation mittels verzögertem Feedback kann eine Suppression des Alpha-Rhythmus induzieren. Hypothese 2: Eine Stimulation mittels verzögertem linearem Feedback kann zu einer Anregung der rhythmischen Aktivität führen. Hypothese 3: Die hirngekoppelte Feedback-Stimulation dämpft den Alpha-Rhythmus besser als die Stimulation ohne

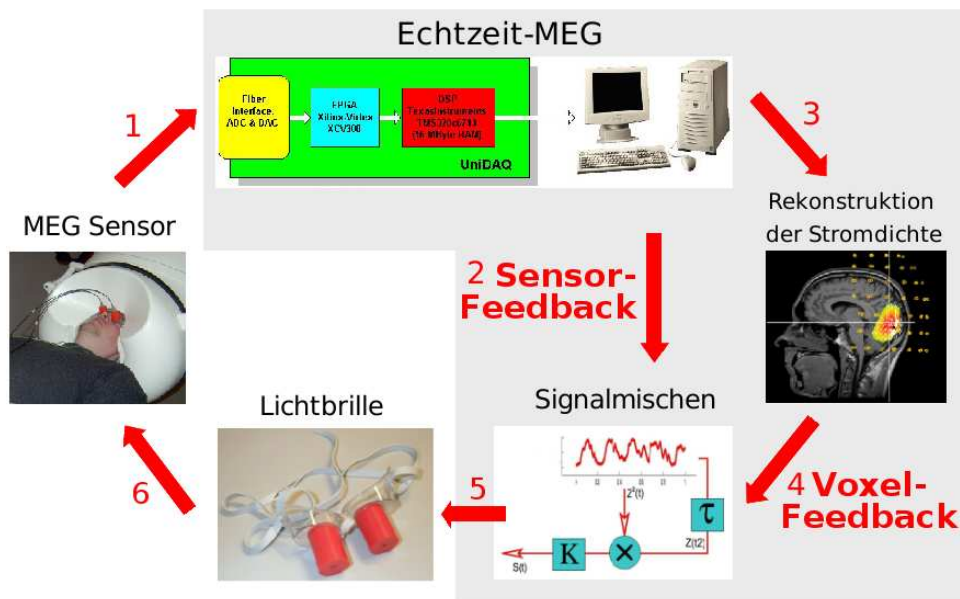


ABBILDUNG 3.4.1. Ein Flussdiagramm des MEG-Feedback-Stimulationssystems. Zuerst werden die gemessenen binären Daten von allen 148 Sensoren mittels Lichtwellenleiter in das *Field Programmable Gate Array* (FPGA) transferiert, wo diese auf die gleichen physikalischen Einheiten skaliert werden (1). So homogenisierte Daten werden zum *Digital Signal Processor* (DSP) weitergeleitet, wo komplexe algebraische Operationen (z.B. Matrixmultiplikation, Filterung, . . .) sehr schnell durchgeführt werden können. Innerhalb des DSP kann die Verarbeitung der Daten für das Feedback und die Rekonstruktion der Stromdichten für eine beschränkte Anzahl von Voxeln durchgeführt werden. Für das Sensor-Feedback werden die aktuellen und die verzögerten Daten linear oder nichtlinear gemischt und in die Lichthelligkeit umgewandelt (2). Für das Voxel-Feedback werden zuerst die Stromdichten für ausgewählte Voxel im DSP (oder PC) berechnet (3), dann linear oder nichtlinear kombiniert und schließlich in die Lichthelligkeitsvariationen transformiert (4). Das Licht wird mittels zwei Lichtwellenleitern in der Lichtbrille auf runde Milchglasflächen projiziert (5). Diese Luminanzfluktuationen werden über die visuellen Bahnen in den visuellen Kortex geleitet, wo sie als neurale Aktivität wieder von den MEG Sensoren detektiert werden (6). Die grau unterlegten Module gehören zum Echtzeit-MEG System.

eine Hirnkopplung. Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden kann keine Entscheidung zu Gunsten einer der Hypothesen getroffen werden, sondern die Daten werden zunächst als proof of concept und als eine Tendenz aufgefasst.

Dieses Experiment wurde durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen der Physik, der Psychophysiologie, und der Elektrotechnik ermöglicht. Der originelle Beitrag dieser Arbeit zum Experiment war das Untersuchungsdesign, die spektrale und die statistische Analyse der Daten, sowie die Rekonstruktion der zerebralen Stromdichten.

3.4.2. Methode.

3.4.2.1. *Probandenkollektiv*. Die Versuchspersonen nahmen an der Untersuchung zur Desynchronisation von Hirnrhythmen mittels verzögertem Feedback freiwillig teil, und bei keiner der Personen bestand die Diagnose einer neurologischen Erkrankung. Die Untersuchungen wurden in zwei Phasen durchgeführt.

In der ersten Phase wurde ein exploratives Vorgehen gewählt, da es in der uns bekannten Literatur keine Angaben für Bereiche der Stimulationsparameter gibt, die zur Desynchronisation führen. Das Ziel dieser Phase war, für jeden Probanden diese Stimulationsparameter zu finden und diese Parameter im Hinblick auf die maximale Desynchronisation zu optimieren. In der ersten Phase wurden eine Probandin (33 Jahre, rechtshändig) und drei Probanden (31, 32, und 38 Jahre rechtshändig) untersucht. Aus dieser Phase werden von jedem Probanden die stimulationsinduzierten Desynchronisationseffekte für die beste Kombination der Stimulationsparameter berichtet.

In der zweiten Phase der Untersuchungen sollten die Parameter, die zur stärksten Desynchronisation beim jeweiligen Probanden führen, einem ausführlichen Test der Effektivität unterzogen werden. In der zweiten Phase konnte nur eine Versuchsperson, männlich, 31 Jahre alt und rechtshändig, gemessen werden. Die drei weiteren Probanden standen für die Testphase, die mehrere Wochen nach der ersten Phase stattfand, nicht mehr zur Verfügung.

3.4.2.2. *Echtzeit MEG.* Für die Stimulation mit dem verzögertem Feedback wurde das neu entwickelte Echtzeit-MEG System im Forschungszentrum Jülich eingesetzt. Dieses System erlaubt es, sowohl die Signale aus den Sensoren als auch die im Gehirn rekonstruierten Stromdichten schnell zu verarbeiten und für eine weitere experimentelle Verwendung zur Verfügung zu stellen (Abb. 3.4.1).

Für die voxelbasierte Stimulation (Details siehe unten) wird vor der Messung ein anatomisches MRI des Probanden aufgenommen. Mit Hilfe des MRI wird das halbsphärische Modell des elektrischen Volumenleiters (Quellenraum) an das Hirn des Patienten angepasst. In diesem Experiment wurde das okzipitale halbsphärische Element gewählt (für Details vergleiche Hadamschek, 2006), welches die visuellen Areale enthält. Vor dem Experiment werden fünf Ringspulen an vordefinierte Positionen am Kopf des Probanden angebracht und deren Position mittels dem 3D-Digitizer (Polhemus 3Space/Fastrak, USA) bestimmt. Das so aufgespannte Koordinatensystem dient als der individuelle Referenzrahmen, in dem die genaue Lokalisation der Spulen möglich ist (für Details vergleiche Dammers, 2000). Vor jeder MEG-Messung wird im Rahmen einer Kopfpositionsbestimmung die Position dieser Spulen bestimmt und für die weitere Verarbeitung abgespeichert. Zusätzlich werden die Positionen der Spulen in dem MRI-Koordinatensystem in einer Anpassungsprozedur bestimmt und die Transformationsmatrix zwischen dem individuellen Referenzrahmen und dem MRI-Koordinatensystem berechnet. Damit erhält man die genaue Position der MEG-Sensoren relativ zum Quellenraum. Danach wird der Quellenraumgrid generiert und die Vorwärtslösung zusammen mit der Lead-Field-Matrix und der A -Matrix berechnet (Hadamschek, 2006). Die A -Matrix wird mittels der Gaussschen Minimal Norm Methode bestimmt (Hadamschek, 2006). Die A -Matrix stellt eine lineare Abbildung zwischen den aktuell gemessenen MEG-Signalen \vec{m} und der Stromdichtenverteilung im Quellenraumgrid dar, d.h. die Stromdichten erhält man durch eine einfache Matrixmultiplikation der Signale \vec{m} mit der Matrix A . Eine Änderung der Kopfposition des Probanden während eines Experiments kann sehr schnell in der Update-Prozedur korrigiert, und die Matrix A innerhalb von wenigen Minuten neu berechnet werden.

Für das Voxelfeedback wurde vor dem Experiment eine Testmessung durchgeführt, in der die rekonstruierte Stromdichte in den visuellen Arealen V1 mittels der Online-Tomographie untersucht wurde. Die genaue Lokalisation der Areale konnte mit Hilfe von zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten durchgeführt werden (Zilles et al., 2002; Schleicher et al., 2005) (für Details siehe Abschnitt 3.3.5.3). Ein Voxel innerhalb des Areals V1 mit einer starken α -Band Aktivität wurde selektiert und im nächsten Schritt eine Hauptkomponenten Analyse PCA der rekonstruierten Stromdichten in diesem Voxel berechnet. Aus

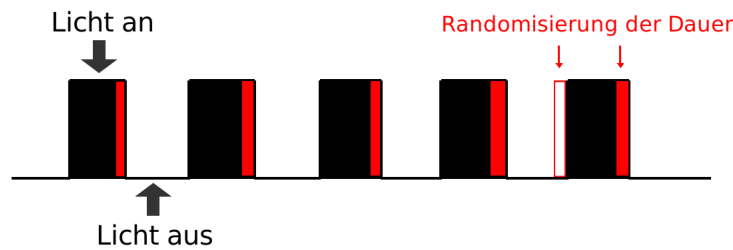


ABBILDUNG 3.4.2. Eine schematische Darstellung der experimentellen Durchgänge für die Stimulation mittels verzögertem Feedback. In einem Durchgang wird die Stimulation mehrmals (5-7 mal) an- und ausgeschaltet (Pfeile mit Licht an/aus). Die Dauer der beiden Phasen, "Licht an" und "Licht aus", wird im Bereich von ± 1 Sekunde randomisiert (die roten Balken). Zusätzlich wird die Länge des Inter stimulus intervalls im Bereich von ± 1 Sekunde randomisiert (angedeutet mit dem roten Viereck in der vorletzten "Licht aus"-Phase). Während der "Licht an"-Phase sahen die Probanden ein flickerndes Licht in der Stimulationsbrille. In der "Licht aus"-Phase sahen die Probanden kein Licht.

der Lead-Field-Matrix konnte ein Sensor mit der stärksten Sensitivität für die Hauptkomponente des Voxels bestimmt werden.

Die Abbildung 3.4.1 zeigt den Datenfluss während der Stimulation mit dem verzögerten Feedback. Zuerst werden die gemessenen binären Daten von allen 148 Sensoren mittels Lichtwellenleiter in den *Field Programmable Gate Array* (FPGA) transferiert, wo diese auf die gleichen physikalischen Einheiten skaliert werden. Die so homogenisierten Daten werden zu dem *Digital Signal Processor* (DSP) weitergeleitet, wo komplexe algebraische Operationen (z.B. Matrixmultiplikation, Filterung, ...) sehr schnell durchgeführt werden können. Innerhalb des DSP kann die Verarbeitung der Daten für das Feedback und die Rekonstruktion der Stromdichten für eine beschränkte Anzahl von Voxeln durchgeführt werden. Für das Sensor-Feedback werden die aktuellen und verzögerten Daten linear oder nichtlinear gemischt und in die Lichthelligkeit umgewandelt. Für das Voxel-Feedback werden zuerst die Stromdichten für ausgewählte Voxel im DSP (oder PC) berechnet, dann linear oder nichtlinear kombiniert und schließlich in die Lichthelligkeitsvariationen transformiert. Die Lichthelligkeit wird durch zwei Lichtwellenleiter in der Lichtbrille auf runde Milchglasflächen projiziert. Die maximale Helligkeit auf den Milchglasflächen beträgt 18.1 cd/m^2 . Zwischen der Messung der magnetischen Stromflüsse und dem Eingang der Daten in den FPGA wurde eine MEG-System bedingte Verzögerung von 30 ms detektiert (Rongen, 2006).

3.4.2.3. *Stimulation.* Die Lichthelligkeitsfluktuationen wurden mittels speziell angefertigter Stimulationsbrille (Lichtbrille), die an das Echtzeit-MEG gekoppelt ist, dem Probanden präsentiert (Abb. 3.4.1). Das Licht der LED wird auf runde, weiße Milchglasscheiben in der Brille, 0.5 cm vor den Augen der Probanden, projiziert. Die Innenflächen der Projektionszylinder waren weiß gefärbt. Beide Augen erhalten das gleiche Stimulationssignal. Das Echtzeit-MEG ermöglicht eine sich nicht ändernde Verzögerung zwischen der Messung der magnetischen Flüsse und der Projektion der Stimulation in der Lichtbrille (Rongen, 2006).

Die Untersuchungen wurden in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase, der explorativen Phase, wurden verschiedene Kombinationen der möglichen Stimulationsparameter explorativ getestet, wobei nur zwei Stimulationsprotokolle: lineares und nichtlineares verzögertes Sensor-Feedback eingesetzt wurden. Das *lineare verzögerte Sensor-Feedback* (LS) benutzt als Stimulationsgrundlage das Signal aus einem Sensor (Magnetometer). Der magnetische Stromfluß des j -ten Sensors, der zu einem Zeitpunkt $t - \tau$ vor

dem aktuellen Zeitpunkt t gemessen wurde $m_j(t - \tau)$, wird linear in die Luminanz der Stimulationsbrille umgewandelt (vergleiche Anhang B). Dafür wird zum gemessenen Signal ein konstanter Offset C_{off} addiert, damit das Signal nur positive Werte einnimmt. Danach wurde dieses positive Signal mit einem Verstärkungsfaktor K , der die Stärke der Lichtstimulation bestimmt, skaliert. Das *nichtlineare verzögerte Sensor-Feedback* (nLS) basiert auch auf dem Magnetfluss des Sensors, aber die Umwandlung in die Luminanz der Stimulationsbrille wird nichtlinear, entsprechend dem Anhang B, durchgeführt. Das so transformierte Signal (in der Gleichung wird $X(t)$ mit $m_j(t)$ substituiert) wird mit einer Offsetkonstante C_{off} in den positiven Wertebereich gebracht und mit dem Verstärkungsfaktor K auf die entsprechende Stimulationshelligkeit skaliert.

In der zweiten Phase des Experiments, der Testphase, wurden insgesamt vier Stimulationsprotokolle eingesetzt: lineares und nichtlineares verzögertes Sensor-Feedback und lineares und nichtlineares verzögertes Voxel-Feedback zusammen mit den zugehörigen Kontrollbedingungen. Die beiden Sensor-Feedback Stimulationen sind mit den oben erwähnten Protokollen identisch.

Das Voxel-Feedback verwendet im Unterschied zu dem Sensor-Feedback die rekonstruierten Stromdichten im Gehirn als Basis für die Erzeugung des Stimulationssignals. Während *des linearen Voxel-Feedbacks* (LV) wird die Hauptrichtung der Stromdichte $j_f(t)$ des gewählten Voxels als eine Berechnungsgrundlage verwendet. Ähnlich wird die Stromdichte $j_f(t)$ in den positiven Wertebereich mittels einer Addition der Offsetkonstante C_{off} gebracht und mit dem Verstärkungsfaktor F auf die Lichthelligkeiten skaliert. Aus technischen Gründen ist eine zusätzliche Verzögerung von 0.5s zwischen der Messung und der Lichtstimulation entstanden (Rongen, 2006). Das *nichtlineare Voxel-Feedback* (nLV) berechnet das Stimulationssignal aus der Hauptrichtung der Stromdichte $j_f(t)$ entsprechend dem Anhang B (in der Gleichung wird $X(t)$ mit $j_f(t)$ substituiert).

Die *effektive Verzögerung* zwischen den Hirnrhythmen und der Stimulation erhält man, wenn man zu den angegebenen Verzögerungswerten eine technisch bedingte Verzögerung von 60 ms für das Sensor-Feedback und 0.5 s für das Voxel-Feedback zu den berichteten Verzögerungen τ addiert.

Die *Kontrollbedingungen* sollen eine Unterscheidung zwischen den Effekten der hirngekoppelten Stimulation und den Effekten einer einfachen von den Hirnrhythmen unabhängigen Lichtstimulation ermöglichen. Dafür wird während jeder der vier experimentellen Stimulationsbedingungen (LS, nLS, LV, nLV) das Stimulationssignal aufgezeichnet und einige Minuten später, während eines eigenständigen Stimulationsdurchgangs als Stimulation wieder dargeboten. Die Abstände zwischen der Aufnahme des Signals und der Wiederholung wurden zufällig gewählt, und die Versuchsperson wusste nicht, ob das Stimulationssignal hirngekoppelt ist oder ob es sich um eine Wiederholung handelt. Für eine zusätzliche Kontrolle der Effektivität der Desynchronisation von Hirnrhythmen wurde ein sinusoidales Stimulationssignal eingesetzt, dem ein weißes Rauschen überlagert wurde. Die Parameter des Sinus wurden an einen Datensatz, der vorher während einer Feedback-Stimulation aufgenommen wurde, angeglichen. Die Amplitude des Sinus entsprach der mittleren Amplitude des Stimulationssignals in den Stimulationssequenzen des Datensatzes. Die Frequenz des Sinus und die Varianz des überlagerten Rauschens waren frei wählbar.

3.4.2.4. *Versuchsablauf.* Die Untersuchungen wurden in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase, der explorativen Phase, wurden verschiedene Kombinationen der möglichen Stimulationsparameter explorativ getestet. Für eine gewählte Kombination der Parameter (Verzögerung, Verstärkungsfaktor, Offset, Bandpassfilter und Typ der Stimulation) wurde ein Durchgang durchgeführt. In einem Durchgang wurde die Lichtstimulation jeweils sechsmal an- und ausgeschaltet (Abb. 3.4.2). Die Dauer der einzelnen An-

TABELLE 1. Versuchsplan für den zweiten Teil der Untersuchung II mit der Anzahl der Durchgänge pro Bedingung.

Stimulationsart	Feedback		Wiederholung	
Feedback-Typ	linear	nichtlinear	linear	nichtlinear
Signalquelle				
Sensor	4	4	4	4
Voxel	4	4	4	4

TABELLE 2. Versuchsablauf der zweiten Phase der Untersuchung II. Die zweite Phase der Untersuchung II erstreckte sich über zwei Tage. Die Kodierung der Abkürzungen: lineares und nichtlineares Sensor-Feedback (LS, NS) und deren Wiederholungen (rLS, rNS), lineares und nichtlineares Voxel-Feedback (LV, NV) und deren Wiederholungen (rLV, rNV), verrauschter Sinus als Füller (Si). Bei den Wiederholungsbedingungen steht in Klammern die Nummer (Nr.) des Durchgangs, dessen Stimulationssignal wiederholt wird.

Tag 1	Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
		LS	NS	Si	rLS(1)	rNS(2)	Si	NS	LS
	Nr.	9	10	11	12	13	14	15	16
	NS	Si	rNS(7)	rLS(8)	LS	rNS(9)	rLS(13)	NS	
	Nr.	17	18	19	20				
		LS	Si	rNS(16)	rLS(17)				
Tag 2.	Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8
		LV	NV	Si	rNV(2)	rLV(1)	NV	LV	rLV(7)
	Nr.	9	10	11	12	13	14	15	16
	Si	VL	rNV(6)	rLV(10)	Si	NV	LV	rNV(14)	
	Nr.	17	18	19	20	21	22		
		NV	rLV(15)	LV	Si	rNV(17)	rLV(19)		

und Aus-Epochen war randomisiert, wobei die mittlere Dauer 10 Sekunden betrug, und die Randomisierung erfolgte im Bereich von ± 1 Sekunde. Eine abweichende Durchführung der Stimulation wird an der betreffenden Stelle erwähnt. Die richtige Kombination der Parameter war mit einer starken Abnahme der Power, einer Desynchronisation, im ausgewählten Frequenzband (überwiegend α -Band zwischen 9 – 11Hz) verbunden. Fand man eine solche Parameterkombination, so wurden alle Parameter fixiert und nur die Verzögerung in mehreren Schritten, die zwischen den Probanden nicht gleich waren, variiert.

In der zweiten Phase, der Testphase der Untersuchungen, sollten die Parameter, die zur stärksten Desynchronisation beim jeweiligen Probanden führen, einem ausführlichen Test der Effektivität unterzogen werden. Die Messungen der zweiten Phase haben sich über zwei Tage verteilt. Der Versuchsablauf ist in der Tabelle 2 dargestellt. Von den Probanden der ersten Phase konnte nur der Proband A getestet werden.

Die Testphase besaß ein (2x2x2) dreifaktorielles Design mit den unabhängigen Variablen: Feedback-Typ (linear vs. nichtlinear), Signalquelle (Sensor vs. Voxel) und Stimulationsart (echtes Feedback vs. Wiederholung, d.h. eine Hirnkopplung oder nicht). Zusätzlich wurden dazwischen Durchgänge mit einem

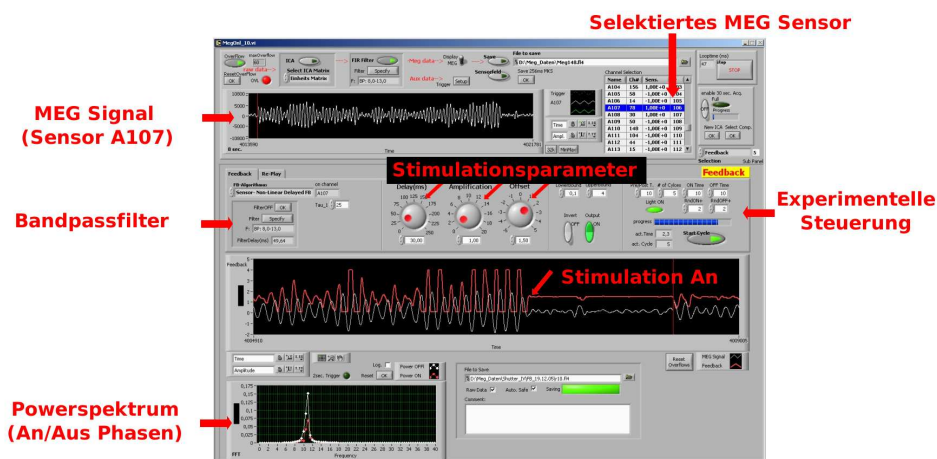


ABBILDUNG 3.4.3. Das graphische User Interface für das Experiment mit dem verzögerten Feedback. In der Mitte der Abbildung ist der Zeitgang des gemessenen MEG-Signals (weiß) und des daraus errechneten Stimulationssignals dargestellt. Das Stimulationssignal wird in die Helligkeit umgewandelt und dem Probanden auf die LED-Brille präsentiert. Der Pfeil markiert den Zeitpunkt an dem die Stimulation angeschaltet (Stimulation An) wurde. Man kann beobachten, dass die Amplitude des MEG-Signals deutlich reduziert wird (weisse Linie). Daher wird auch die Stärke der Stimulation klein (rote Linie).

sinusoidalen Stimulationssignal, dem ein weißes Rauschen überlagert war, als Füller durchgeführt. Der Versuchsplan dieser Phase enthielt also insgesamt fünf Stimulationsprotokolle: lineares und nichtlineares verzögertes Sensor-Feedback und lineares und nichtlineares verzögertes Voxel-Feedback, die jeweils als hirngekoppeltes Feedback oder als Wiederholung angewandt wurden und den verrauschten Sinus. Die Wiederholungen mussten aus technischen Gründen immer der hirngekoppelten Stimulation, aus der das Stimulationssignal stammte, folgen.

Um den Einfluss des Wachseins und die Schwankungen des Aufmerksamkeitsniveaus möglichst gering zu halten, musste der Proband in der Testphase eine Reiz-Reaktionsaufgabe während jedes Durchgangs ausführen. Der Proband wurde instruiert, immer dann einen Taster zu drücken, wenn eine Sequenz von drei Lichtblitzen mit einer hohen Amplitude, die sehr gut erkennbar waren, auftauchte. Die Sequenzen wurden randomisiert mit einem $ISI = 20 \pm 10$ Sekunden dargeboten, so dass im Mittel pro Durchgang vier bis fünf Reaktionen erfolgten.

3.4.2.5. *Datenanalyse.* Während der Messung konnte die Stärke der Desynchronisation online überprüft werden (Abb. 3.4.3). Dafür wurden die Powerspektren von 500 ms Datenblöcken aus den "Licht An"- und der "Licht Aus"-Phasen getrennt mittels Fast-Fourier-Transformation (FFT) berechnet und gemittelt.

Eine weitere Analyse der Daten erfolgte offline mittels einem selbstentwickelten *MEG-Online-Plugin* für das Softwarepaket EEGLAB (Delorme and Makeig, 2004). Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) wurden mittels der FFT basierten Welch Methode (Hanning Fenster, 50% Überlappung) mit 4096 Datenpunkten in jedem Fenster berechnet (Stoica and Moses, 1997). Ein Fenster mit 4096 Datenpunkten und einer Abtastfrequenz von 1017.25Hz entspricht annähernd 4 Sekunden. Die spektralen Leistungsdichten wurden über die "Licht An" bzw. "Licht Aus" Sequenzen gemittelt. Für eine Map-Darstellung wurde der Gamma-Index berechnet: $\Gamma = (S_{An} - S_{Aus})/S_{Aus}$, wobei S_{Aus} die mittlere spektrale

TABELLE 3. Diese Tabelle fasst die Parameter für die vier Probanden zusammen, die zu stärksten Desynchronisation geführt haben. Für den Probanden C wird eine Parameterkombination für das lineare verzögerte Feedback angeführt, die eine starke Anregung des Alpha-Rhythmus hervorrief ($\tau = 30$ ms). Um die effektive Verzögerung zwischen den Hirnrhythmen und der Stimulation zu erhalten, muss zu den τ -Werten eine technisch bedingte Verzögerung von 60 ms addiert werden.

Proband	Typ	Run	Sensor	τ [ms]	K	C_{off}	Filter
A	LS	1	A108	30	1.5	1.5	7-13Hz
A	nLS	2	A108	30	1.0	1.5	7-13Hz
B	LS	4	A108	25	1.5	1.0	8-12Hz
B	nLS	18	A108	25	3.0	1.0	8-12Hz
C	LS	4	A108	20	0.5	-5.0	7-13Hz
C	LS	6	A108	30	0.5	-5.0	7-13Hz
D	nLS	9	A99	15	2.0	1.2	7-13Hz
D	nLS	1	A100	30	1.2	1.2	7-13Hz

Leistungsdichte der Ruhesequenzen (Licht Aus) und S_{An} die mittlere spektrale Leistungsdichte der Stimulationssequenzen (Licht An) bezeichnet. Die Spektrogramme wurden via Gleitfenster-FFT (Hanning-Fenster mit 90% Überlappung) und 4096 Datenpunkten in jedem Fenster generiert.

Für die Lokalisation des Effekts wurden die Stromdichten mittels swLORETA berechnet (Siehe Abschnitt 3.2.5.1). Die Berechnung der spektralen Leistungsdichten auf den zerebralen Stromdichten erfolgte mittels der FFT-basierten Welch-Methode (Hanning Fenster mit 50% Überlappung) mit 4096 Datenpunkten in jedem Fenster (Stoica and Moses, 1997). Für die Visualisierung der Effekte wurden die Daten mit der maximalen Leistungsdichte des jeweiligen Durchgangs normalisiert.

Im zweiten Teil der Untersuchung wurden die spektralen Leistungsdichten der Stimulationssequenzen mit denen der Ruhesequenzen statistisch verglichen. Der Einzelstichproben-Vergleich erfolgte mit dem nichtparametrischen Test für abhängige Daten, der Friedmans-zwei-Weg-Rangvarianzanalyse (Siegel, 1985). Es wurde ein konservatives α -Niveau von 0.01 gewählt. Nach der Bonferoni-Korrektur für multiple Vergleiche, in diesem Experiment waren es zwei Wiederholungen, wurde das α -Niveau von 0.005 verwendet. Die statistische Analyse wurde für ausgewählte MEG-Sensoren im Alpha- und Beta-Band (9 – 11 Hz, bzw. 20 – 22 Hz) durchgeführt, die den maximalen Suppressionseffekt des Alpha- bzw. des Beta-Rhythmus enthielten.

3.4.3. Ergebnisse der explorativen Phase. In der explorativen Phase der Untersuchung konnte für jeden Probanden eine Kombination der Stimulationsparameter gefunden werden, die zu einer deutlichen Suppression der Amplitude des Alpha-Rhythmus führten. Zusätzlich zu den besten Stimulationsparametern, d.h. die Parameterkombination, die die stärkste Dämpfung des Alpha-Rhythmus induziert, werden vergleichsweise Daten für eine weniger gute Parameterkombination gezeigt. Die besten Parameterkombinationen sind für jeden Probanden in der Tabelle 3 aufgeführt.

3.4.3.1. *Proband A.* Die Versuchsperson A zeigte eine starke Dämpfung des Alpha-Rhythmus für das lineare Sensor-Feedback mit der Verzögerung $\tau = 30$ ms und der Stimulationsamplitude $K = 1.5$, und für das nichtlineare Sensor-Feedback mit der Verzögerung $\tau = 30$ ms und der Stimulationsamplitude $K = 1.0$ (Tabelle 3). Der Effekt der Stimulation, d.h. das klare Muster der stimulationsinduzierten Rhythmusdämpfung, ist in den MEG-Sensoren mit der höchsten Alpha-Aktivität am stärksten sichtbar (Abb. 3.4.4c,d), und daher werden Daten jeweils für diesen ausgewählten MEG Sensor präsentiert.

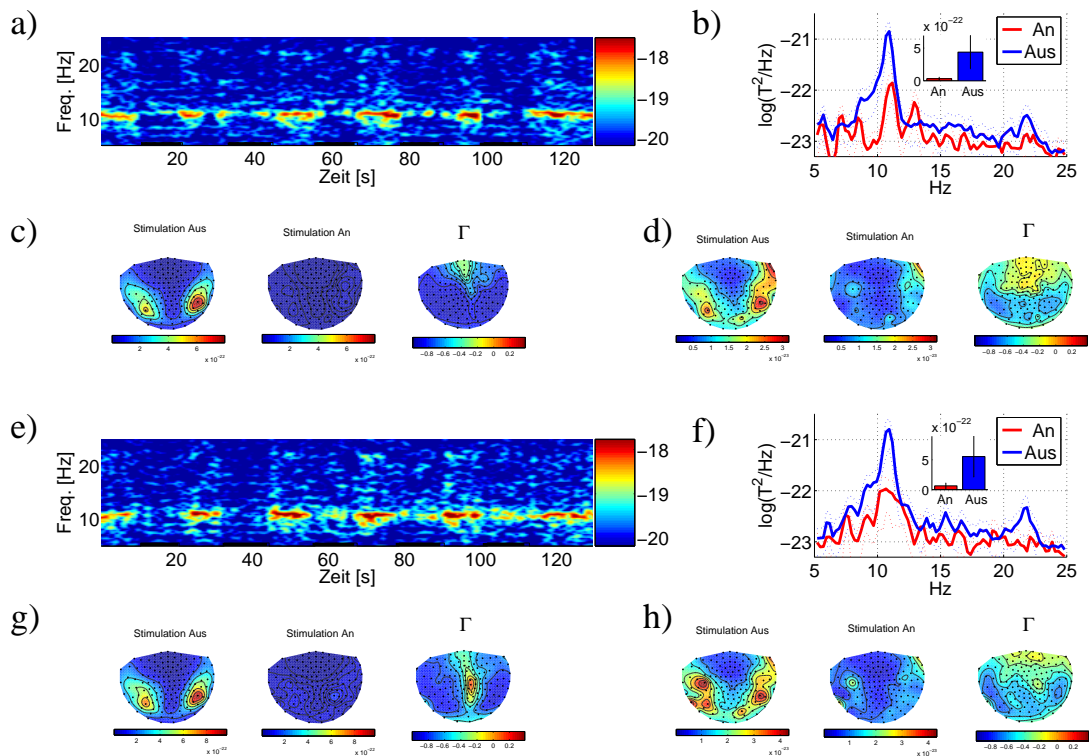


ABBILDUNG 3.4.4. Proband A. Die Unterdrückung des Alpha-Rhythmus mittels linearem (a-d) und nichtlinearem (e-h) verzögertem Feedback. **(a)** Das Spektrogramm zeigt eine deutliche Suppression des Alpha-Rhythmus (8-12 Hz) während der Stimulation (schwarze Rechtecke unten im Bild). Zusätzlich kann eine Dämpfung des Beta-Rhythmus (20-22 Hz) beobachtet werden. **(b)** Die spektrale Leistungsdichte (SLD) ist getrennt für die Phasen mit (rote Linie) und ohne Stimulation (blaue Linie) gemittelt. Die stärkste Unterdrückung ist im Bereich von 8 bis 11 Hz zu finden (um Faktor 10). Das eingefügte Balkendiagramm stellt die mittlere spektrale Leistungsdichte zwischen 9 und 11 Hz dar, die während der Stimulation (rot) um Faktor 10 kleiner als ohne Stimulation (blau) ist. Die gepunkteten Linien und die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen. **(c)** Farblich kodierte spektrale Leistungsdichten der MEG-Sensoren-Signale im Alpha-Band (9-11 Hz) ohne (links) und während der Stimulation (in der Mitte), die auf zwei-dimensionale Maps projiziert werden (Draufsicht). Die rechte Map zeigt den Gamma-Index, die SLD Differenz zwischen der Stimulations- und Ruhesequenzen, gewichtet mit der SLD der Ruhesequenzen (siehe Datenanalyse). Die Werte zwischen den Sensoren (schwarze Kreise) sind interpoliert. **(d)** Die Maps der spektralen Leistungsdichten im Beta-Band (20-22 Hz). **(e,f)** Während des nichtlinearen Feedback wird der Alpha- und Beta-Rhythmus reliabel unterdrückt. **(g,h)** Die SLD Maps für das nichtlineare Feedback (wie in (c,d)). Stimulationsparameter: Verzögerung $\tau = 30\text{ms}$, Offset $C_{\text{off}} = 1.5$, Amplitude $K = 1.5$ für das lineare und $K = 1.0$ für das nichtlineare Sensor-Feedback, MEG Sensor für das Feedback: A108.

Der Stimulationseffekt wird mittels eines Spektrogramms für einen ausgewählten MEG Sensor (hier A108) dargestellt (Abb. 3.4.4a). Die Stimationsphasen sind mit den schwarzen Rechtecken unten im Graph markiert. Vor der ersten Stimationsphase ist der Alpha-Rhythmus stabil ausgeprägt, mit einem Maximum um 11 Hz (das rote Band um 11 Hz in Abb. 3.4.4a). Nach dem Anschalten des linearen, verzögerten Sensor-Feedbacks, d.h. als Basis der Stimulation wird das Signal eines MEG Sensors verwendet,

verschwindet der Alpha-Rhythmus fast vollständig (Abb. 3.4.4a). Die Suppression des Rhythmus findet fast unmittelbar nach dem Anschalten der Stimulation statt. Gedämpft aber vorhanden ist ein Teilbereich des Alpha-Rhythmus um die Alpha-Gipffrequenz von 11 Hz. Nach dem Ausschalten der Stimulation regeneriert sich der Alpha-Rhythmus rasch wieder. Dieser Wechsel zwischen der Suppression und der Regeneration wiederholt sich stabil während des gesamten Durchgangs. Bei genauer Betrachtung kann auch eine Unterdrückung der rhythmischen Aktivität im Beta-Band (20-22 Hz) beobachtet werden. Eine verdichtete Darstellung der Effekte wird in der Abbildung 3.4.4b präsentiert. Diese Abbildung zeigt die spektralen Leistungsichten zwischen 5 und 25 Hz getrennt gemittelt für die Stimulations- und Ruhesequenzen. Der Effekt der Stimulation kann in drei Frequenzbereichen beobachtet werden. Im ersten Frequenzband, dem Alpha-Band (8-11 Hz), siehe das Spektrogramm, ist ein deutlicher Rückgang der oszillatorischen Aktivität zu beobachten. Eine detailliertere Darstellung des Effekts bietet das eingefügte Balkendiagramm, in dem die spektralen Leistungsdichten zwischen 9 und 11 Hz für die Stimulation An- (rot) und die Stimulation Aus-Sequenzen (blau) zusammen mit Standardfehlern dargestellt sind. Es kann eine Suppression um den Faktor 10 detektiert werden. Auch im zweiten Band, dem Beta-Band (20-22 Hz), ist eine Unterdrückung der spektralen Leistungsdichte zu beobachten. Im Gegensatz dazu ist im dritten Frequenzband (um 13 Hz) eine leichte Anregung der oszillatorischen Aktivität zu verzeichnen, die auch im Spektrogramm (Abb. 3.4.4.a) sichtbar ist.

Um die stimulationsinduzierten Suppressionseffekte nicht nur auf einem Sensor-Signal zu betrachten, werden die Suppressionseffekte im Alpha- (Abb. 3.4.4.c) und Beta-Band (Abb. 3.4.4.d) mit Hilfe von Sensor-Maps (Sensor-Layout) dargestellt. Das rechte Sensorlayout zeigt die spektrale Leistungsdichte des ungestörten Alpha-Rhythmus (9-11 Hz) für alle MEG Sensoren, gemittelt über alle Ruhesequenzen, und das mittlere Sensorlayout zeigt die spektralen Leistungsdichten des Alpha-Rhythmus gemittelt über alle Stimulationssequenzen. Das rechte Bild stellt die Differenz zwischen dem rechten und dem linken Bild dar, normalisiert mit der spektralen Leistungsdichte des ungestörten Alpha-Rhythmus (Gamma-Index Γ). Dieses Bild demonstriert, dass die rhythmische Aktivität des Alpha-Bandes um 90% im Vergleich zum ungestörten Alpha-Rhythmus reduziert ist. Die Abbildung 3.4.4d zeigt die spektrale Leistungsdichte im Beta-Band (20-22 Hz). Die Stimulation führt zu einer Reduktion der oszillatorischen Aktivität um 40% im Beta-Band. Bei dieser Darstellung muss beachtet werden, dass im Jülicher MEG Magnetometer verwendet werden, die eine sehr komplizierte räumliche Verteilung der Sensitivität haben, und daher eine Lokalisation der Hirnaktivität aus der Sensordarstellung nicht möglich ist. Eine genaue Lokalisation des Effekts im Alpha- und im Beta-Band wird im Abschnitt 3.4.3.5 präsentiert.

Die Stimulation mit nichtlinearer verzögerter Rückkopplung zeigt ähnliche Effekte wie die Stimulation mit linearer verzögerter Rückkopplung. In diesem Durchgang ist jedoch die Suppression im Alpha-Band kleiner im Vergleich zur linearen Rückkopplung. Die Ursache dafür kann im Spektrogramm (Abb. 3.4.4e) entdeckt werden. In den letzten drei Stimulationssequenzen wird der Alpha-Rhythmus nicht vollständig unterdrückt. Im Gegensatz dazu kann im Beta-Band im Vergleich zur linearen Rückkopplung eine stärkere Suppression beobachtet werden. Entsprechend können diese zwei Suppressionseffekte in den spektralen Leistungsdichten (Abb. 3.4.4f) als eine Abnahme der Dichte zwischen 8 und 12 Hz sowie zwischen 20 und 22 Hz beobachtet werden. Die Sensordarstellungen zeigen eine räumliche Verteilung mit einer maximalen Dämpfung von ca. 60% ($\Gamma \approx 0.6$) des Alpha-Rhythmus (Abb. 3.4.4g) und 50% ($\Gamma \approx 0.5$) des Beta-Rhythmus (Abb. 3.4.4h). Ein wichtiger Unterschied zwischen dem linearen und dem nichtlinearen Feedback ist das Fehlen der Anregung der 13 Hz Oszillationen (Abb. 3.4.4f).

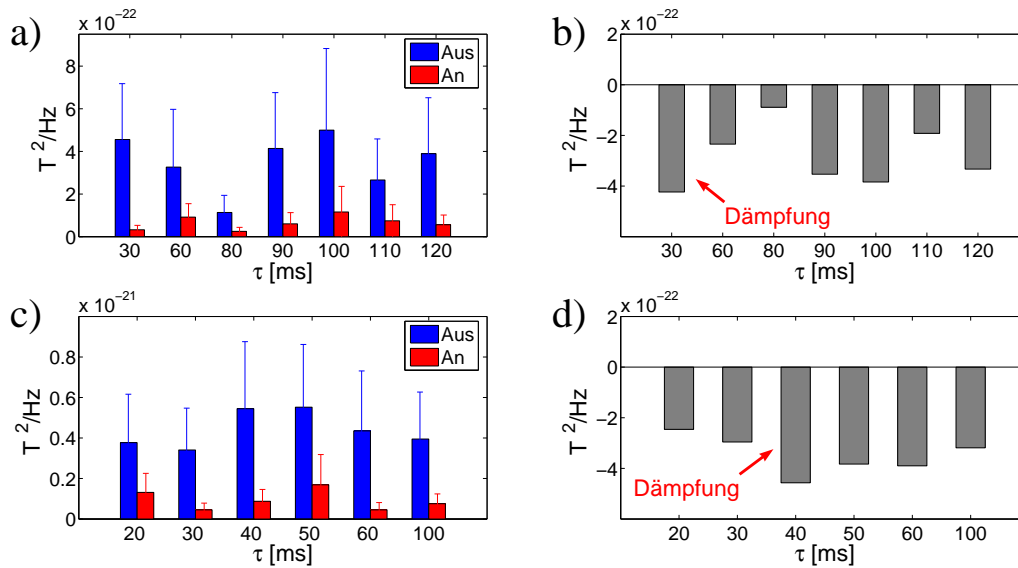


ABBILDUNG 3.4.5. Proband A. Die Abhängigkeit der Suppression des α -Rhythmus von der Verzögerung τ für den Probanden A. Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) im α -Band (8-12 Hz) für die getesteten Verzögerungen τ und das lineare (a,b) und das nichtlineare (c,d) verzögerte Feedback. (a) Die mittleren spektralen Leistungsdichten getrennt für die Sequenzen mit (rote Balken) und ohne Stimulation mittels dem linearen verzögerten Feedback (blaue Balken) berechnet. Während der Stimulation wird die spektrale Leistungsdichte für alle Verzögerungen deutlich reduziert. Eine schwache Abhängigkeit der Suppression von der Verzögerung τ ist sichtbar. Die X-Achse stellt die Verzögerungen schematisch dar. Die Fehlerbalken geben die Standardabweichung an. (b) Die Differenz der mittleren spektralen Leistungsdichten zwischen den Sequenzen mit und ohne Stimulation aus (a). (c) Die mittleren spektralen Leistungsdichten getrennt für die Phasen mit (rote Balken) und ohne Stimulation mittels dem nichtlinearen verzögerten Feedback (blaue Balken) berechnet. Während der Stimulation wird auch unter dem nichtlinearen Stimulationsprotokoll die spektrale Leistungsdichte deutlich für alle Verzögerungen reduziert. (d) Die Differenz der spektralen Leistungsdichten zwischen den Sequenzen mit und ohne Stimulation aus (c). Stimulationsparameter: Offset $C_{\text{off}} = 1.5$, Amplitude $K = 1.5$ für den linearen und $K = 1.0$ für das nichtlineare Sensor-Feedback, MEG Sensor: A108.

In der Testphase des Experiments wurden verschiedene Kombinationen der Stimulationsparameter untersucht. Von besonderem Interesse war eine mögliche Abhängigkeit der Suppression von der Verzögerung τ . Die Abbildung 3.4.5 fasst die getesteten Verzögerungen und die zugehörigen Suppressionseffekte zusammen. Die linke Spalte der Abbildung 3.4.5 gibt die mittleren spektralen Leistungsdichten im Alpha-Band für die Ruhesequenzen (blaue Balken) und die Stimulationssequenzen (rote Balken) wieder. In der rechten Spalte sind die Differenzen zwischen den Ruhe- und Stimulationssequenzen dargestellt. Zuerst sollte man die Schwankungen des Alpha-Rhythmus während der Ruhesequenzen (blaue Balken) erwähnen. Die kleinste Alpha-Aktivität ist während der Stimulation mit dem linearem Sensor-Feedback und der Verzögerung $\tau = 80$ ms zu sehen. Unabhängig von diesen Schwankungen induziert die Stimulation sowohl mit dem linearen (Abb. 3.4.5a,b) als auch mit dem nichtlinearen Sensor-Feedback (Abb. 3.4.5c,d) eine Suppression der Alpha-Aktivität beim Probanden A. Die Suppressionsstärke variiert nur leicht mit der Verzögerung. Die höchste Suppression ist für die Verzögerung $\tau = 30$ ms während des linearen und für $\tau = 40$ ms während des nichtlinearen Sensor-Feedbacks (Abb. 3.4.5b,d) zu beobachten.

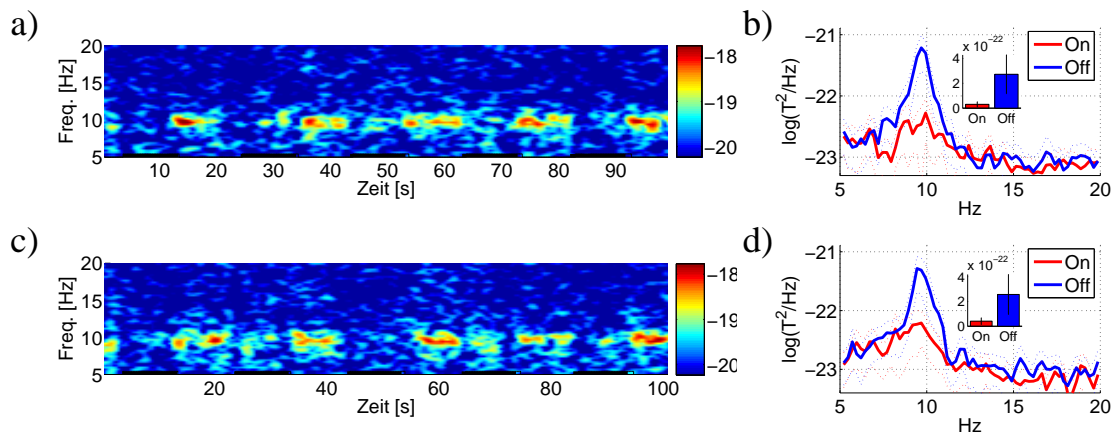


ABBILDUNG 3.4.6. Proband B. Die Suppression des Alpha-Rhythmus mittels linearer (a,b) und nichtlinearer (c,d) verzögerter Rückkopplung. Die Verteilung der spektralen Leistung (spectral power) in der Zeit und in der Frequenz wird mit Hilfe eines Spektrogramms dargestellt (a,c), wobei die Stimulationssequenzen durch die schwarzen Rechtecke unten im Graph markiert sind. (a) *Lineares Sensor-Feedback*. Während der Stimulation wird die Alpha-Aktivität stark gedämpft. In den Zeitbereichen ohne Stimulation regeneriert sich der Alpha-Rhythmus schnell wieder. Für diesen Probanden war keine Beta-Aktivität sichtbar. (b) Die mittleren spektralen Leistungsdichten der Ruhesequenzen (blau) und der Stimulationssequenzen (rot). Der Suppressionseffekt ist deutlich zwischen 8 und 12 Hz sowie im niederfrequenten Alpha-Band um 7 Hz sichtbar. Der Balkengraph stellt die spektrale Leistungsdichten im Bereich 9-11 Hz dar. Die gepunkteten Linien und die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen. (c) *Nichtlineares Sensor-Feedback*. Während der Stimulationssequenzen (untere schwarze Rechtecke) wird auch für dieses Stimulationsprotokoll der Alpha-Rhythmus stark unterdrückt. (d) Die Suppression ist in den spektralen Leistungsdichten als ein Unterschied zwischen der roten (Stimulation An) und der blauen Kurve (Stimulation Aus) im Bereich 9-11 Hz zu sehen. Die Suppression im niederfrequenten Alpha-Bereich um 7 Hz ist kaum vorhanden. Das Balkendiagramm gibt die starke Suppression im Bereich 9-11 Hz wieder. Stimulationsparameter: $\tau = 25$ ms, $C_{\text{offset}} = 1.0$, $K = 1.5$ für das lineare und $K = 3.5$ für das nichtlineare Sensor-Feedback, MEG Feedback-Sensor A108.

3.4.3.2. *Proband B*. Auch für den Probanden B konnten Stimulationsparameter gefunden werden, die eine starke Suppression des Alpha-Rhythmus induzierten. Der Alpha-Rhythmus des Probanden B war stark ausgeprägt mit einem Maximum bei 9.5 Hz. Insgesamt zeigte der Proband B ähnliche Muster der stimulationsinduzierten Antworten wie die Versuchsperson A. Die Effekte der besten Stimulationsparameter für das lineare und nichtlineare Sensor-Feedback sind in der Abbildung 3.4.6 zusammengefasst (Verzögerung $\tau = 25$ ms). In den Spektrogrammen kann während der Stimulation sowohl mit dem linearen (Abb. 3.4.6a) als auch mit dem nichtlinearen Sensor-Feedback (Abb. 3.4.6c) eine deutliche Suppression der Alpha-Aktivität beobachtet werden. Die Amplitude des Alpha-Rhythmus nimmt sehr schnell ab, nachdem die Feedback-Stimulation angeschaltet wurde (schwarze Rechtecke an der x-Achse). Während des linearen Feedbacks wird der Alpha-Rhythmus nicht nur zwischen 9-12 Hz gedämpft, sondern auch der niederfrequente Alpha-Rhythmus um 7 Hz ist deutlich reduziert (Abb. 3.4.6b). Eine ähnlich gute und schnelle Suppression kann auch für das nichtlineare Feedback beobachtet werden (Abb. 3.4.6c), jedoch

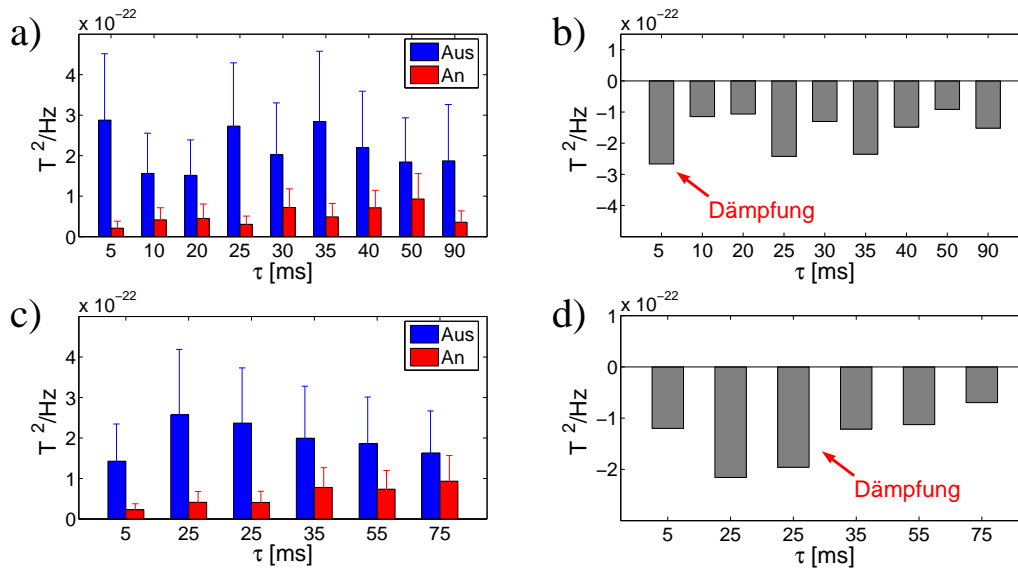


ABBILDUNG 3.4.7. Proband B. Die Abhängigkeit der Suppression des α -Rhythmus von der Verzögerung τ . Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) im α -Band (8-12 Hz) des Probanden A für die getesteten Verzögerungen τ und die zwei Stimulationsprotokolle: das lineare (a,b) und das nichtlineare (c,d) verzögerte Feedback. (a) Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) getrennt für die Phasen mit (rote Balken) und ohne Stimulation mittels linearem verzögerten Feedback (blaue Balken) gemittelt. Während der Stimulation wird die spektrale Leistungsdichte deutlich für alle Verzögerungen reduziert. Es ist eine schwache Abhängigkeit der Stärke der Dämpfung von der Verzögerung τ zu beobachten. Die X-Achse stellt die Verzögerungen schematisch dar. (b) Die Differenz der spektralen Leistungsdichten zwischen den Phasen mit und ohne Stimulation aus (a). (c) Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) getrennt für die Phasen mit (rote Balken) und ohne Stimulation mittels dem nichtlinearen verzögerten Feedback (blaue Balken) gemittelt. Während der Stimulation wird auch unter dem nichtlinearen Stimulationsprotokoll die spektrale Leistungsdichte deutlich für alle Verzögerungen reduziert. (d) Die Differenz der spektralen Leistungsdichten zwischen den Phasen mit und ohne Stimulation aus (c). Stimulationsparameter: Offset $C_{\text{off}} = 1.5$, Amplitude $K = 1.5$ für das lineare und $K = 3.5$ für das nichtlineare Sensor-Feedback, MEG-Feedback-Sensor: A108. Für die Verzögerung $\tau = 25$ ms (die zweite Verzögerung mit diesem Wert in (c,d)) wurde auch die Amplitude $K = 6.5$ getestet.

ist der Suppressionseffekt im niederfrequenten Alpha-Bereich kaum sichtbar. Die beim Probanden A beobachtete Suppression im Beta-Band sowie die Anregung der 13 Hz-Oszillationen während des linearen Feedbacks sind beim Probanden B nicht vorhanden (Abb. 3.4.6b,d).

Auch beim Probanden B haben alle getesteten Verzögerungen sowohl unter dem linearen als auch unter dem nichtlinearen Feedback eine Suppression des Alpha-Rhythmus hervorgerufen und es ist wieder eine leichte Schwankung der Alpha-Amplitude zu beobachten (Abb. 3.4.7). Wenn man die spektralen Leistungsdichten während der Stimulation (rote Balken) betrachtet, so ist eine leichte Abhängigkeit der Suppression von der Verzögerung zu sehen (Abb. 3.4.7a,c). Die stärksten Suppressionseffekte werden während des linearen Feedbacks für die Verzögerungen $\tau = 5$ ms und $\tau = 25$ ms erzielt und während des nichtlinearen Feedbacks für die Verzögerung $\tau = 25$ ms. Um den Effekt verschiedener Stimulationsamplituden zu zeigen, sind in der Abbildung 3.4.7c,d beispielhaft die spektralen Leistungsdichten für die Verzögerung

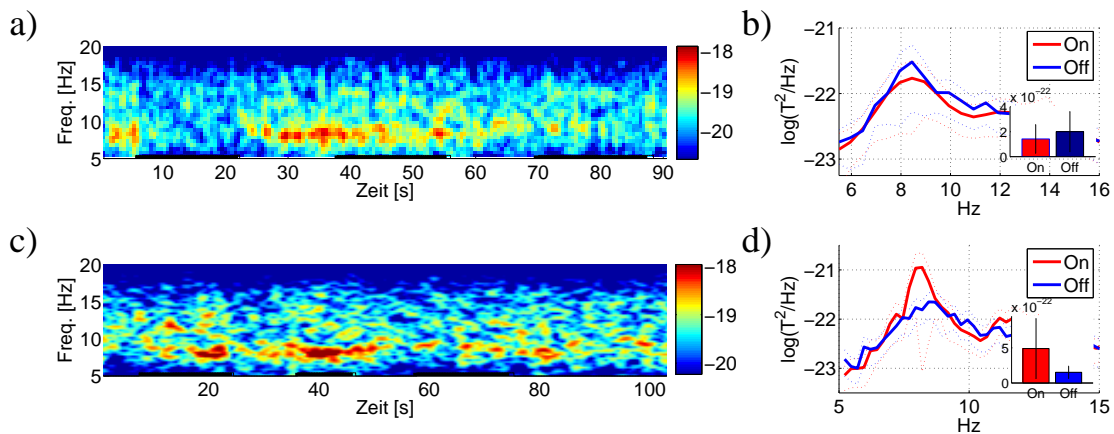


ABBILDUNG 3.4.8. Proband C. Eine Suppression (a,b) und eine Anregung (c,d) des Alpha-Rhythmus mittels linearem verzögertem Sensor-Feedback. Die Verteilung der spektralen Leistung (spectral power) in der Zeit und in der Frequenz wird als Spektrogramm dargestellt (a,c), wobei die Stimulationssequenzen durch die schwarzen Rechtecke unten im Graph markiert sind. (a) Eine Dämpfung des Alpha-Rhythmus für die Stimulation mit einer Verzögerung $\tau = 20$ ms. Während der ersten Stimulationssequenzen wird der Alpha-Rhythmus sehr schnell gedämpft. Während der zweiten Stimulationssequenz verschwindet der Rhythmus nur allmählich. Während der dritten Sequenz und bis zum Ende hin ist kaum Alpha-Rhythmus vorhanden. (b) Die spektralen Leistungsdichten gemittelt über die Stimulations- (rote Linie) und die Ruhesequenzen (blaue Linie). Die Alpha-Gipffrequenz dieses Probanden liegt bei 8.5 Hz, wo auch der stärkste Suppressionseffekt sichtbar ist. Das eingefügte Balkendiagramm zeigt die mittlere spektrale Leistungsdichte (keine logarithmische Skala) zwischen 7 und 9 Hz. Die gepunkteten Linien und die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen. (c) Das Spektrogramm gibt die starke Anregung des Alpha-Rhythmus im Zeitbereich um 20 s sowie zwischen 35s und 45s für die Stimulation mit der Verzögerung $\tau = 30$ ms wieder. (d) Die spektralen Leistungsdichten gemittelt über die Stimulations- (rote Linie) und die Ruhesequenzen (blaue Linie) aus (c). Der starke Anstieg der spektralen Leistungsdichte im Bereich der Alpha-Gipffrequenz spiegelt die Anregung wieder. Die Stimulationsparameter: $C_{\text{off}} = -5$, Amplitude $K = 0.5$ für das lineare Sensor-Feedback, MEG-Feedback-Sensor: A108. Die Daten dieses Probanden werden aus technischen Gründen gefiltert präsentiert, Bandpass Filter 7-13 Hz.

$\tau = 25$ ms und zwei Amplituden $K = 3.5$ und $K = 6.5$ dargestellt. Beide Stimulationsamplituden bei gleicher Verzögerung induzieren eine vergleichbare Suppression.

3.4.3.3. *Proband C.* Der Proband C unterscheidet sich grundlegend von allen anderen Probanden. Seine Alpha-Gipffrequenz befand sich im niederfrequenten Alpha-Bereich um 8.5 Hz. Bei diesem Probanden konnte eine starke Anregung des Alpha-Rhythmus mittels linearem verzögertem Sensor-Feedback beobachtet werden (Abb. 3.4.8c,d). Ein solcher rückkopplungsinduzierter Anstieg der oszillatorischen Aktivität wurde nur beim Probanden C induziert. Das Spektrogramm gibt die starke Anregung des Alpha-Rhythmus im Zeitbereich um 20 s (die erste Stimulationssequenz) sowie zwischen 35 s und 45 s (die zweite Stimulationssequenz) für die Stimulation mit der Verzögerung $\tau = 30$ ms wieder (Abb. 3.4.8c). Während der dritten Stimulationssequenz wird eine deutlich schwächere Anregung induziert. Die stärkste Anregung ist im Bereich um die Alpha-Gipffrequenz lokalisiert.

Eine Suppression des Alpha-Rhythmus konnte auch für den Probanden C induziert werden, jedoch für andere Verzögerungen. In der Abbildung 3.4.8a ist der Zeitverlauf der spektralen Leistung für das lineare

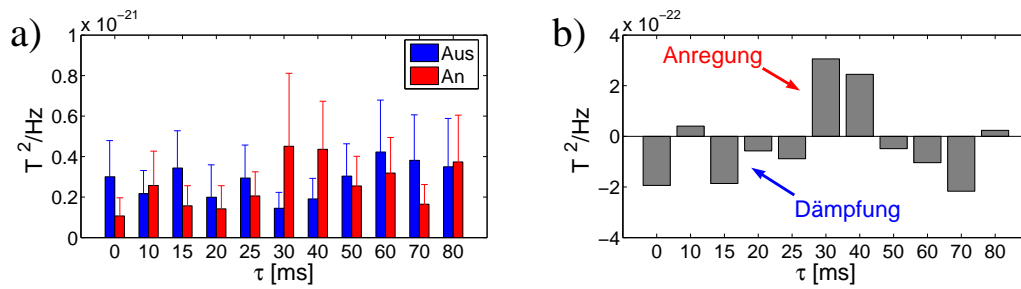


ABBILDUNG 3.4.9. Proband C. Die Abhängigkeit der Unterdrückung des α -Rhythmus von der Verzögerung τ . Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) im α -Band (7-9 Hz) für die getesteten Verzögerungen τ des linearen verzögerten Sensor-Feedbacks. (a) Die spektralen Leistungsdichten (power spectral density) getrennt für die Phasen mit (rote Balken) und ohne Stimulation mittels linearem verzögerten Feedback (blaue Balken) gemittelt. Es ist eine starke Abhängigkeit des Stimulationseffektes von der Verzögerung τ zu beobachten. Für einige der Verzögerungen wird während der Stimulation die spektrale Leistungsdichte reduziert. Für die anderen Verzögerungen wird der α -Rhythmus teilweise deutlich (um Faktor 3 für $\tau = 30$ ms) verstärkt. Die X-Achse stellt die Verzögerungen schematisch dar. (b) Die Differenz der spektralen Leistungsdichten der Sequenzen mit und ohne Stimulation aus (a). Stimationsparameter: Offset $C_{\text{off}} = -5$, Amplitude $K = 0.5$, MEG Feedback-Sensor: A108.

Sensor-Feedback mit einer Verzögerung $\tau = 30$ ms dargestellt. Hier kann während der ersten Stimulationssequenz (der erste schwarze Balken an der X-Achse) die schnell einsetzende und lange Dämpfung des Rhythmus beobachtet werden. Nach dem Ausschalten der Stimulation regeneriert sich die Amplitude des Alpha-Rhythmus rasch. Während der zweiten Stimulationssequenz stellt sich eine Dämpfung nur allmählich ein. Erst im letzten Drittel der Sequenz ist der Suppressionseffekt deutlich sichtbar, wobei am Ende der Sequenz ein kurzes Erholen des Rhythmus zu sehen ist. Während der dritten Sequenz ist wieder eine Suppression vorhanden.

Eine Abhängigkeit des Stimulationseffektes von der Verzögerung wird in der Abbildung 3.4.9 dargestellt. Für die Verzögerungen $\tau \in \{10, 30, 40, 80 \text{ ms}\}$ übersteigt die mittlere spektrale Leistungsdichte der Stimulationssequenzen die der Ruhesequenzen, d.h. es wurde eine Anregung induziert. Die τ -Bereiche der Dämpfung wechseln sich mit den τ -Bereichen der Anregung wiederholt ab. Die stärksten Anregungen können für die Verzögerungen $\tau \in \{30, 40 \text{ ms}\}$ beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Messung des Probanden C stand das nichtlineare Feedback aus technischen Gründen nicht zur Verfügung.

3.4.3.4. *Proband D.* Der Proband D wird als Beispiel für die Stimulationseffekte bei einem nicht stark ausgeprägten Alpha-Rhythmus aufgeführt. Die Alpha-Gipffrequenz des Probanden lag bei 10 Hz. Im allgemeinen ist es schwierig mit der hier eingesetzten Datenanalyse eine Abschätzung des Stimulationseffektes für einen schwachen oder sehr schwankenden Alpha-Rhythmus zu erhalten. Beim Probanden D werden die Daten für die zwei besten Stimationsparameter aufgeführt (Abb. 3.4.10). Die beste Suppression bei diesem Probanden konnte mit dem nichtlinearen verzögerten Feedback erzielt werden (Abb. 3.4.10). Im Spektrogramm ist das klare Muster der Dämpfung während der Stimulation und der Regeneration in den Ruhesequenzen zu sehen (Abb. 3.4.10a). Auch bei diesem Probanden ist der Suppressionseffekt im niederfrequenten Alpha-Bereich (7-8Hz) sowie die leichte Anregung des 13 Hz-Rhythmus zu finden (Abb. 3.4.10b). Für die Verzögerung $\tau = 30$ ms sind diese zwei Effekte nicht vorhanden und die Suppression des Alpha-Rhythmus ist nur im Bereich der Alpha-Gipffrequenz zu sehen (Abb. 3.4.10d).

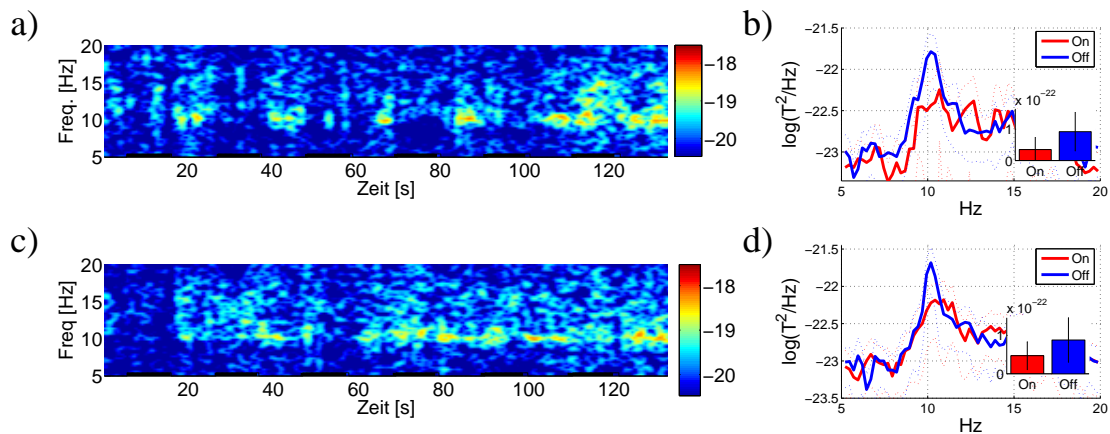


ABBILDUNG 3.4.10. Proband D. Die Suppression des Alpha-Rhythmus mittels nicht-linearem verzögerten Sensor-Feedback. Die Verteilung der spektralen Leistung (spectral power) in der Zeit und in der Frequenz wird mit Hilfe von eines Spektrogramms dargestellt (a,c), wobei die Stimulationssequenzen durch die schwarzen Rechtecke unten im Graph markiert sind. (a) Eine Dämpfung des Alpha-Rhythmus mittels nichtlinearer verzögerter Rückkopplung. Während der Stimulation verschwindet der α -Rhythmus, bis auf die letzte Sequenz, fast vollständig. (b) Die mittlere spektrale Leistungsdichte für die Ruhe- (blaue Linie) und die Stimulationssequenzen aus (a). Der Suppressionseffekt ist zwischen 7 und 12 Hz sichtbar. Es gibt eine leichte Anregung um 13 Hz. Das eingefügte Balkendiagramm zeigt die mittleren spektralen Leistungsdichten zwischen 9 und 11 Hz. Die gepunkteten Linien und die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichungen. Stimulationsparameter: (a,b) $\tau = 15$ ms, $K = 2.0$, $C_{\text{off}} = 1.2$, MEG Feedback-Sensor A99, (c,d) $\tau = 30$ ms, $K = 1.2$, $C_{\text{off}} = 1.2$, MEG Feedback-Sensor A100.

3.4.3.5. *Lokalisation des Effekts.* Es ist im allgemeinen sehr schwierig, die Lokalisation eines Effektes im Gehirn aus einer Sensordarstellung abzuschätzen (Abb. 3.4.4c,d,g,h). Um eine verlässliche Lokalisation des Suppressionseffektes zu erhalten, wurde für die zwei Datensätze des Probanden A aus der Abbildung 3.4.4 eine Rekonstruktion der zerebralen Stromdichten durchgeführt (siehe Abschnitt 3.4.2.5). Auf den rekonstruierten Stromdichten wurden für jedes Voxel die mittleren spektralen Leistungsdichten im Alpha-Band (8-12Hz) und im Beta-Band (20-22Hz) getrennt für die Ruhe- und die Stimulationsequenzen bestimmt, d.h. für jede Sequenz wurde zuerst die spektrale Leistungsdichte mit der FFT-basierten Hanning-Methode für den Voxel berechnet und ein Mittelwert der Dichten im jeweiligen Band bestimmt. Die so erhaltenen Werte werden getrennt für die Ruhe- und die Stimulationsequenzen gemittelt. Schließlich werden die spektralen Leistungsdichten für alle Voxel durch eine Division mit der maximalen spektralen Dichte des jeweiligen Bandes normiert, d.h. das Maximum wird zu 1 und alle anderen Werte liegen zwischen 0 und 1.

Die spektralen Leistungsdichten der zerebralen Stromdichten im Alpha-Bereich (8-12 Hz) werden in der Abbildung 3.4.11 für das lineare und das nichtlineare Feedback dargestellt. Der Alpha-Rhythmus während der Ruhesequenzen ist in den visuellen Arealen V1 und V2 lokalisiert (Abb. 3.4.11a,d). Während der Stimulation wird der Alpha-Rhythmus sehr stark gedämpft mit einer normalisierten spektralen Leistungsdichte nahe bei 0 für beide Stimulationsprotokolle (Abb. 3.4.11b,e). Der Suppressionseffekt, d.h. die Differenz der mittleren spektralen Leistungsdichten der Stimulationsequenzen und der Ruhesequenzen, ist in den visuellen Arealen V1 und V2 zu finden, in denen auch der Alpha-Rhythmus generiert wird

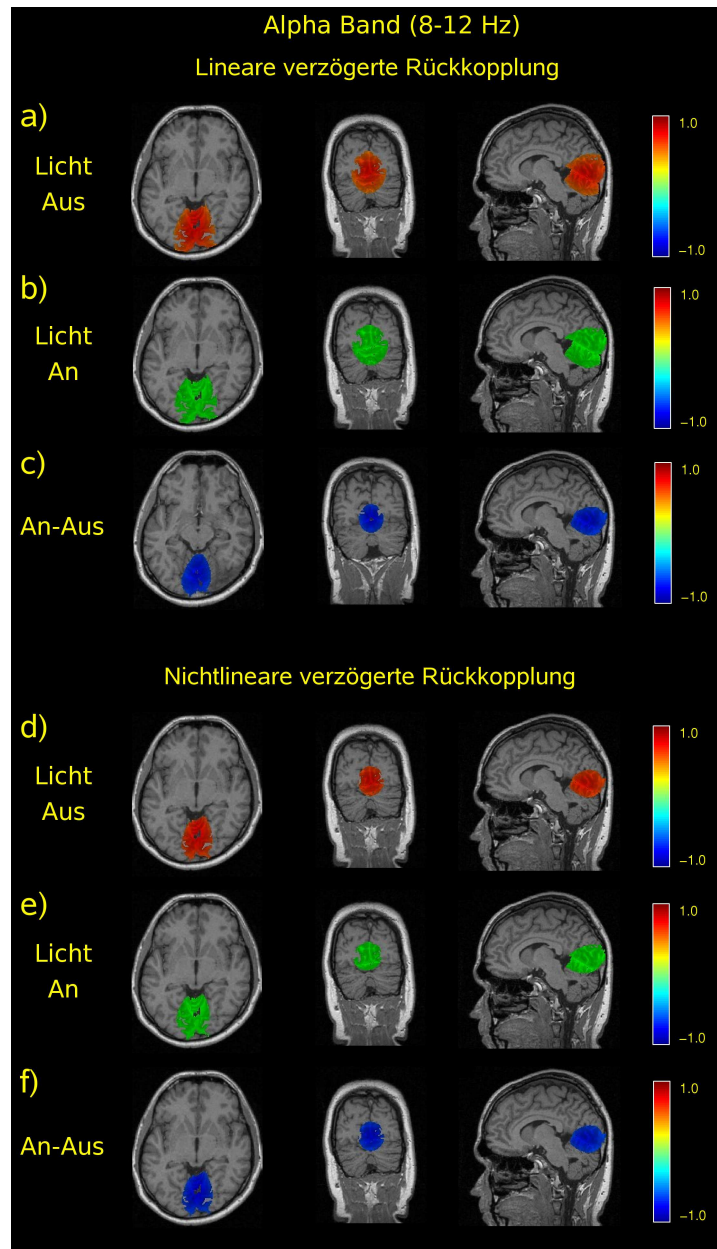


ABBILDUNG 3.4.11. Die normierten spektralen Leistungsdichten (nSLD) der zerebralen Stromdichten im α -Band (9-11 Hz) für das lineare (a,b,c) und das nichtlineare verzögerte Sensor-Feedback (d,e,f). Dargestellt sind Werte, die 85% des Maximums übersteigen. (a) Der α -Rhythmus wird in den Arealen V1 und V2 generiert. (b) Während der Stimulation ist die α -Amplitude stark reduziert, wobei das Maximum sich wieder in V1/V2 befindet. (c) Der α -Suppressionseffekt, d.h. die Differenz der nSLD zwischen (b) und (a), ist in V1/V2 lokalisiert. (d) Der α -Rhythmus während der Ruhesequenzen ist in den Arealen V1 und V2 zu finden. (e) Die Stimulation mit dem nichtlinearen verzögerten Feedback dämpft die α -Amplitude. Das Maximum des gedämpften Alpha-Rhythmus ist wieder in den visuellen Arealen V1/V2. (f) Der α -Suppressionseffekt, d.h. die Differenz der nSLD zwischen (e) und (d).

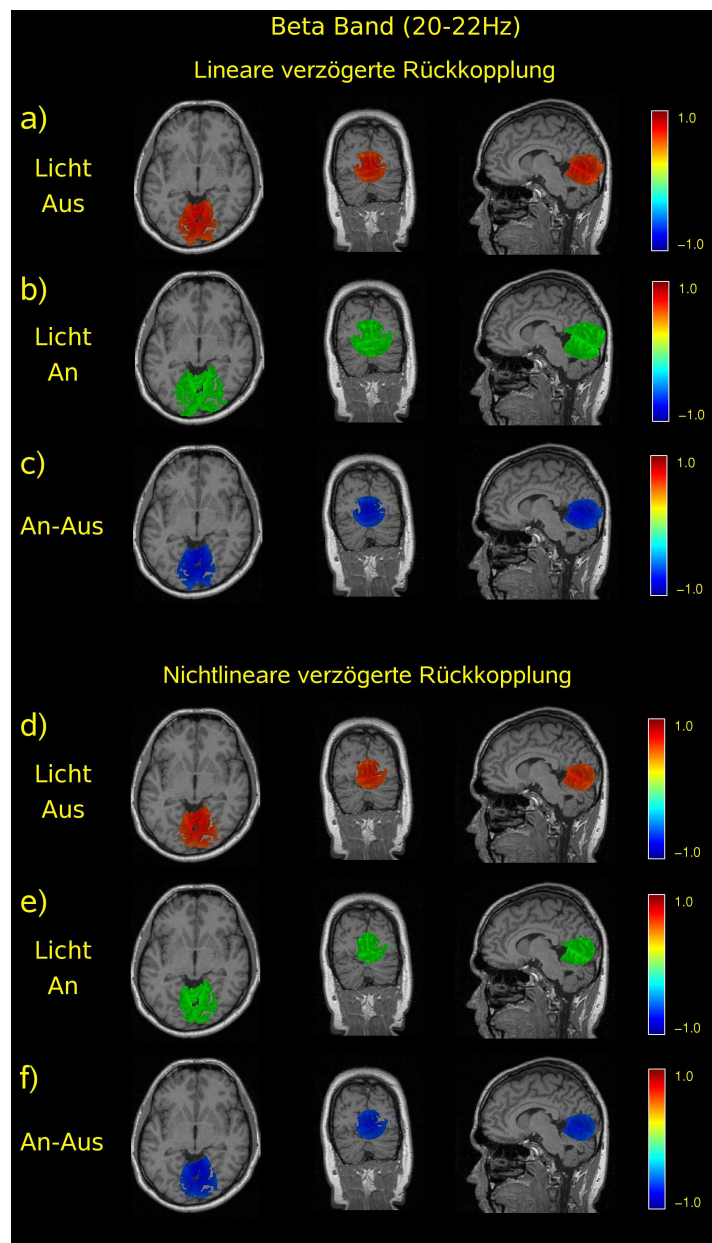


ABBILDUNG 3.4.12. Die normierten spektralen Leistungsdichten (nSLD) der zerebralen Stromdichten im β -Band (20-22 Hz) für das lineare (a,b,c) und das nichtlineare verzögerte Sensor-Feedback (d,e,f). Dargestellt sind Werte, die 85% des Maximums übersteigen. (a) Der β -Rhythmus während der Ruhesequenzen wird in den Arealen V1 und V2 generiert. (b) Während der Stimulation ist die β -Amplitude stark reduziert, wobei das Maximum sich wieder in V1/V2 befindet. (c) Der β -Suppressionseffekt, d.h. die Differenz der nSLD zwischen (b) und (a), ist in V1/V2 lokalisiert. (d) Der β -Rhythmus während der Ruhesequenzen ist auch in den Arealen V1 und V2 zu finden. (e) Die Stimulation mit dem nichtlinearen verzögerten Feedback dämpft stark die β -Amplitude. Das Maximum des gedämpften Beta-Rhythmus ist wieder in den visuellen Arealen V1/V2. (f) Der β -Suppressionseffekt, d.h. die Differenz der nSLD zwischen (e) und (d).

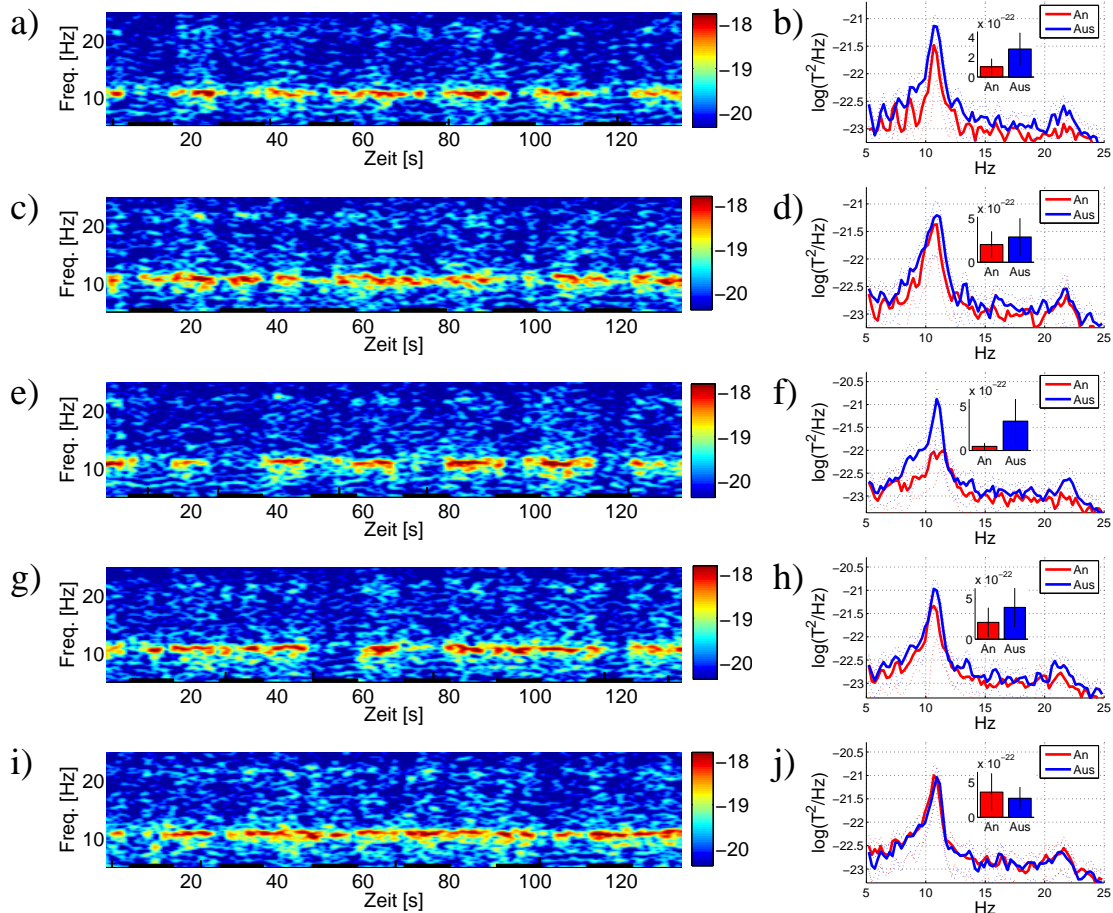


ABBILDUNG 3.4.13. Proband A. Die Verteilung der spektralen Leistung (spectral power) in der Zeit und in der Frequenz für das Voxel-Feedback, die Wiederholungen sowie die Stimulation mit dem verrauschten Sinus (rechte Spalte) und die zugehörigen spektralen Leistungsdichten (rechte Spalte) für repräsentative Durchgänge aus der zweiten Phase des Experiments. Die eingefügten Balkendiagramme in den Leistungsdichten der rechten Spalte stellen die mittleren Leistungsdichten zwischen 9 und 11 Hz dar. Die Stimulationssequenzen sind durch die schwarzen Rechtecke unten im Graph markiert. Die kurzen hohen schwarzen Balken auf der x-Achse stellen die Aufmerksamkeits-Trigger dar. **(a,b)** Lineares verzögertes Voxel-Feedback mit der Verzögerung $\tau = 30$ ms, der Amplitude $K = 1.0$ und dem Offset $C_{\text{off}} = 1.2$. **(c,d)** Eine wiederholte Darbietung der Stimulation aus (a,b) aber ohne eine Hirnkopplung, d.h. eine Wiederholung. **(e,f)** Nichtlineares verzögertes Voxel-Feedback mit $\tau = 30$ ms, $K = 1.0$ und $C_{\text{off}} = 1.2$. **(g,h)** Eine wiederholte Darbietung der Stimulation aus (e,f) ohne eine Hirnkopplung **(i,j)** Stimulation mit einem Sinussignal von 10 Hz, dem ein weißes Rauschen überlagert wurde. Die Amplitude des Sinus ist an die mittlere Amplitude der Stimulation in (e,f) angepasst, und die Amplitude des überlagerten Rauschens betrug 10 % der mittleren Amplitude des Signals. Der Feedback-Voxel 2454 war in dem visuellen Areal V1 lokalisiert.

(Abb. 3.4.11a,d). Eine Lokalisation des Suppressionseffektes im Beta-Band ist auch in denselben visuellen Arealen zu finden (Abb. 3.4.12).

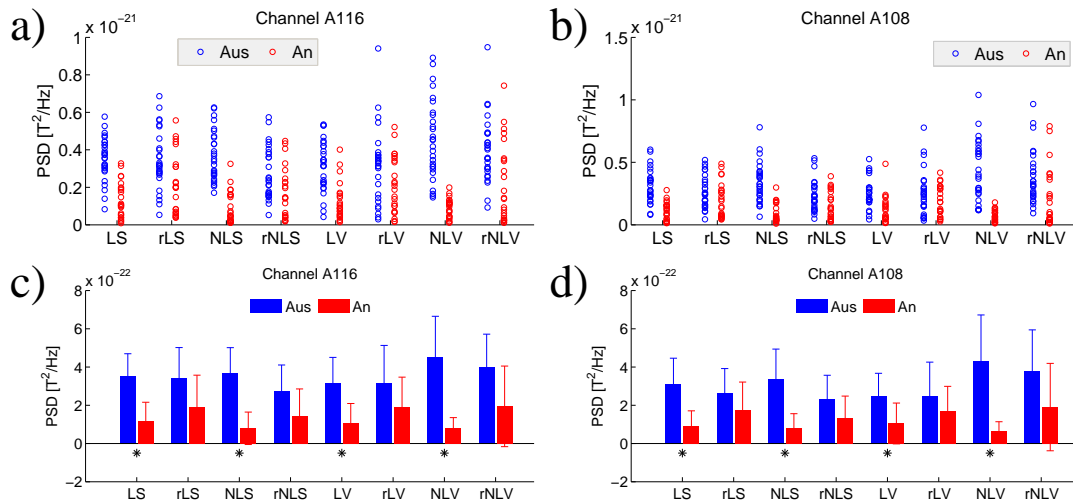


ABBILDUNG 3.4.14. Proband A. Die spektralen Leistungsdichten im Alpha-Band (9-11 Hz) der einzelnen Ruhesequenzen (blau) und der Stimmulationssequenzen (rot) für alle acht Stimulationsprotokolle (a,b) sowie die mittleren spektralen Leistungsdichten (c,d) für zwei repräsentative MEG Sensoren A116 (a,c) und A108 (b,d). Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar. Die schwarzen Sternchen in der unteren Zeile markieren einen signifikanten Unterschied ($p < 0.005$) zwischen den Ruhe- und den Stimmulationssequenzen in der Friedman's Zwei-Weg-Rangvarianz Analyse. Die acht Stimulationsprotokolle sind: lineares und nichtlineares Sensor-Feedback (LS, NLS) und deren Wiederholungen (rLS, rNLS), sowie lineares und nichtlineares Voxel-Feedback (LV, NLV) und deren Wiederholungen (rLV, rNLV).

3.4.4. Ergebnisse der Testphase zur Dämpfungseffektivität. In dieser zweiten Phase des Experiments wurde der Proband A einem Test der Effektivität der Stimulation unterzogen. Es wurde ein komplexes Design ($2 \times 2 \times 2$) mit den Faktoren: Feedback-Typ (linear vs. nichtlinear), Signalquelle (Sensor vs. Voxel) und der Stimulationsart (echtes Feedback vs. Wiederholung, d.h. eine Hirnkopplung oder nicht) eingesetzt. Folgender Aspekt bei der Wahl der Kontrollbedingungen spielte die entscheidende Rolle: die Stimulation während der Kontrollbedingung sollte die gleiche Lichtmenge wie eine Stimulation während einer hirngekoppelten Stimulation haben sowie den gleichen zeitlichen Verlauf der Helligkeitsänderungen. Um dies zu gewährleisten, wurde das Stimulationssignal während der hirngekoppelten Stimulation aufgezeichnet und während eines eigenständigen Durchgangs als Stimulationssignal, aber ohne eine Hirnkopplung, wieder dem Probanden dargeboten. Die Abstände zwischen der Aufnahme und der Wiederholung sind randomisiert worden und der Proband hatte keine Kenntnis davon, ob die Stimulation hirngekoppelt war, oder ob es sich um eine Wiederholung handelte. Für jede der Testbedingungen wurden jeweils vier Durchgänge realisiert, so dass insgesamt 24 Stimmulationssequenzen für jede Bedingung appliziert wurden. Für die statistische Auswertung wurden die erste Ruhe- und die erste Stimmulationssequenz nicht verwendet.

Für eine bessere Veranschaulichung der stimulationsinduzierten Effekte werden zunächst repräsentative Durchgänge des linearen und der nichtlinearen Voxel-Feedbacks, deren Kontrollbedingungen, sowie der Stimulation mit einem verrauschten Sinus präsentiert (Abb. 3.4.13). Während des linearen Voxel-Feedbacks wird der Alpha-Rhythmus deutlich und der Beta-Rhythmus teilweise unterdrückt, jedoch ist das Einsetzen des Suppressionseffektes nicht für alle Stimmulationssequenzen gleich schnell (Abb. 3.4.13a). Für die vierte und fünfte Stimmulationssequenz ist der Suppressionseffekt erst in der zweiten Hälfte der Sequenz vorhanden. Die Suppression (ca. 55%) ist am stärksten in dem Frequenzbereich um 9 Hz (Abb.

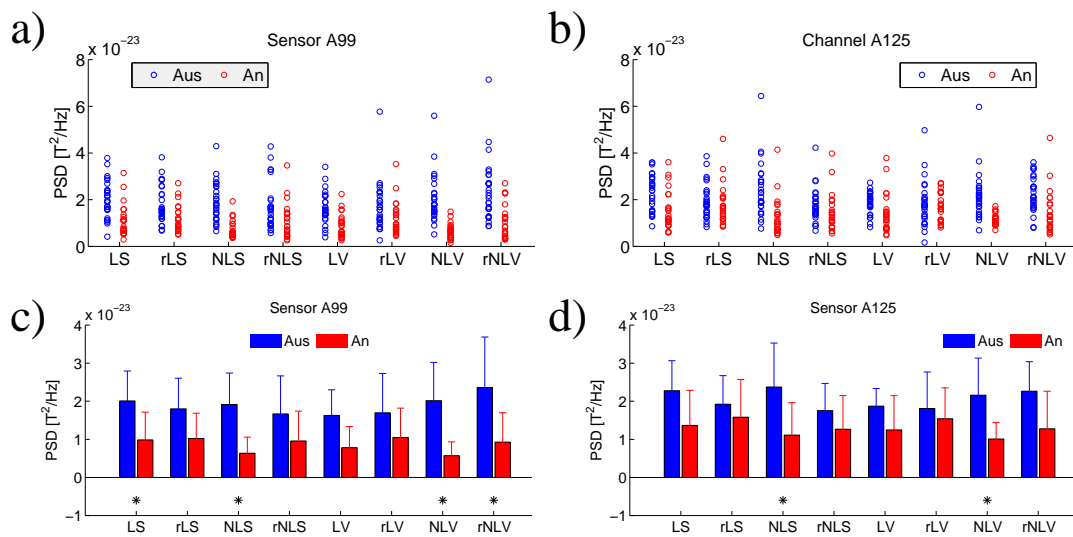


ABBILDUNG 3.4.15. Proband A. Die spektralen Leistungsdichten im Beta-Band (20-22Hz) der einzelnen Ruhesequenzen (blau) und der Stimmulationssequenzen (rot) für alle acht Stimulationsprotokolle (a,b) sowie die mittleren spektralen Leistungsdichten (c,b) für zwei repräsentative MEG Sensoren A99 (a,c) und A125 (b,d). Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar. Die schwarzen Sternchen in der unteren Zeile markieren einen signifikanten Unterschied ($p < 0.005$) zwischen den Ruhe- und den Stimulationssequenzen in der Friedman's Zwei-Weg-Rangvarianz Analyse. Die Abkürzungen der Stimulationsprotokolle sind in der Abbildung 3.4.14 erklärt.

3.4.13b). Wenn die gleiche Stimulationssequenz nochmals dem Probanden präsentiert wird, d.h. als Wiederholung, induziert sie eine viel kleinere Dämpfung des Alpha-Rhythmus (ca. 25%) im Vergleich zu der hirngekoppelten Stimulation (Abb. 3.4.13c,d). Trotz der kleineren Dämpfungsleistung können während der Wiederholungsbedingungen sporadisch Stimulationssequenzen beobachtet werden, in denen eine starke Suppression des Alpha-Rhythmus auftritt (fünfte Sequenz in Abb. 3.4.13c).

Die stärkste und stabilste Suppression des Alpha-Rhythmus konnte mit dem nichtlinearen Voxel-Feedback induziert werden (Abb. 3.4.13e,f). Während der Stimmulationssequenzen verschwindet der Alpha-Rhythmus fast vollständig (>95%) und die Dämpfung setzt sehr schnell nach dem Anschalten der Stimulation ein. Die stärkste Suppression ist in dem Alpha-Bereich zwischen 8-12 Hz und im Beta-Bereich zwischen 20-22 Hz Bereich zu finden. Im Gegensatz dazu wird während der Wiederholung der Stimmulationssequenz eine deutlich geringere Suppression in beiden Frequenzbereichen induziert (Abb. 3.4.13g,h). Auch während des nichtlinearen Voxel-Feedbacks kann eine Suppression beobachtet werden (die dritte Sequenz in Abb. 3.4.13g), die ohne eine Hirnkopplung auftritt.

Während der Stimulation mit einem verrauschten Sinus mit variabler Eigenfrequenz werden die Hirnoszillationen des Alpha- und Beta-Rhythmus nicht unterdrückt, sondern im Mittel angeregt (Abb. 3.4.13i,j).

Um eine Abschätzung der Feedback-Effektivität zu erhalten, wurde eine detaillierte Analyse der acht Stimulationsprotokolle auf ausgewählten MEG Sensoren durchgeführt. Es werden hier Daten für die Sensoren mit den stärksten Suppressionseffekten im Alpha-Band (A108, A116), und im Beta-Band (A99, A125) gezeigt (siehe die Suppressionseffekte in Abb. 3.4.4c,d,g,h). Die Ergebnisse bleiben für die benachbarten Sensoren qualitativ erhalten. Die Annahme einer Normalverteilung der Daten konnte mittels des Lilliefors-Tests nicht bestätigt werden (Conover, 1980) und daher erfolgte das Testen der statistischen Signifikanz

TABELLE 4. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der spektralen Leistungsdichten S des Alpha-Rhythmus (9-11Hz) für die Ruhesequenzen S_{Aus} und für die Stimulationssequenzen S_{An} . Es werden Daten für zwei ausgewählte MEG Sensoren (A116 und A108) berichtet. Die Wahl der Sensoren wird im Methodenteil (Abschnitt 3.4.2.5) erklärt. Die Werte χ_r^2 sind die Prüfgröße und p die Wahrscheinlichkeit der Friedman's Zwei-Weg-Rang-Varianzanalyse für den Vergleich der spektralen Leistungsdichten während der Ruhe- und den Stimulationssequenzen. Die acht Stimulationsprotokolle sind: lineares und nichtlineares Sensor-Feedback (LS, NLS) und deren Wiederholungen (rLS, rNLS), sowie lineares und nichtlineares Voxel-Feedback (LV, NLV) und deren Wiederholungen (rLV, rNLV). Die physikalische Einheiten von S_{Aus} und S_{An} sind in $[(1e-22) \text{ T}^2/\text{Hz}]$.

Protokoll	A116				A108			
	S_{Aus}	S_{An}	χ_r^2	p	S_{Aus}	S_{An}	χ_r^2	p
LS	3.54±1.2	1.16±1.0	19.17	<0.001	3.12±1.3	0.93±0.7	15.69	<0.001
rLS	3.44±1.6	1.89±1.7	5.26	0.02	2.63±1.2	1.74±1.5	2.13	0.14
NLS	3.68±1.3	0.79±0.8	23.0	<0.001	3.36±1.6	0.77±0.7	15.69	<0.001
rNLS	2.72±1.4	1.45±1.4	7.34	0.007	2.32±1.2	1.32±1.2	5.26	0.02
LV	3.15±1.0	1.08±1.1	9.78	0.002	2.50±1.1	1.05±1.1	9.78	0.002
rLV	3.14±1.9	1.92±1.5	5.26	0.02	2.45±1.8	1.67±1.3	0.04	0.83
NLV	4.53±2.2	0.78±0.6	23.0	<0.001	4.31±2.4	0.64±0.4	23.0	<0.001
rNLV	3.97±1.7	1.94±2.1	3.52	0.06	3.81±2.1	1.90±2.2	3.52	0.06

TABELLE 5. Die Mittelwerte und die Standardabweichungen der spektralen Leistungsdichten des Teilbereichs des Beta-Rhythmus (20-22Hz) für die zwei ausgewählten MEG Sensoren A125 und A99 für die Ruhesequenzen S_{Aus} und für die Stimulationssequenzen S_{An} . Es werden Daten für zwei ausgewählte MEG Sensoren (A99 und A125) dargestellt. Die Werte χ_r^2 sind die Prüfgröße und p die Wahrscheinlichkeit der Friedman's Zwei-Weg-Rang-Varianzanalyse für den Vergleich der spektralen Leistungsdichten während der Ruhe- und der Stimulationssequenzen. Die acht Stimulationsprotokolle sind: lineares und nichtlineares Sensor-Feedback (LS, NLS) und deren Wiederholungen (rLS, rNLS), sowie lineares und nichtlineares Voxel-Feedback (LV, NLV) und deren Wiederholungen (rLV, rNLV). Die physikalische Einheiten von S_{Aus} und S_{An} sind in $1e - 23 \text{ T}^2/\text{Hz}$.

Protokoll	A99				A125			
	S_{Aus}	S_{An}	χ_r^2	p	S_{Aus}	S_{An}	χ_r^2	p
LS	2.01±0.8	0.99±0.7	12.56	<0.001	2.27±0.8	1.36±0.9	7.35	0.006
rLS	1.80±0.8	1.02±0.4	5.26	0.02	1.92±0.7	1.58±1.0	0.39	0.53
NLS	1.91±0.8	0.63±0.4	19.17	<0.001	2.37±1.1	1.11±0.8	15.69	<0.001
rNLS	1.66±1.0	0.96±0.8	5.26	0.02	1.75±0.7	1.26±0.9	2.13	0.14
LV	1.62±0.6	0.78±0.6	3.52	0.06	1.87±0.5	1.24±0.9	5.26	0.02
rLV	1.70±1.0	1.05±0.8	3.55	0.06	1.81±1.0	1.53±0.8	0.04	0.83
NLV	2.01±1.0	0.57±0.3	15.69	<0.001	2.16±1.0	1.00±0.4	19.17	<0.001
rNLV	2.36±1.3	0.92±0.8	9.78	0.002	2.26±0.8	1.28±1.0	7.34	0.006

mittels der Friedman's Zwei-Weg-Rangvarianz-Analyse (Siegel, 1985). Für jede Ruhe- und Stimulationssequenz wurde die spektrale Leistungsdichte berechnet und anschließend nach den Protokollen sortiert. Für jedes Protokoll erhält man so 23 Einzelwerte für die Ruhe- und 23 Werte für die Stimulationssequenzen. Die Einzelwerte der spektralen Leistungsdichten im Alpha-Band (9-11 Hz) werden in der Abbildung 3.4.14a,b und im Beta-Band (20-22 Hz) in der Abbildung 3.4.15a,b für alle Protokolle dargestellt. Die Ruhesequenzen sind mit blauen und die Stimulationssequenzen mit roten Kreisen markiert.

Insgesamt kann für alle Stimulationsprotokolle und deren Kontrolle (die Wiederholung) eine Reduktion der spektralen Leistungsdichten im Alpha-Band im Vergleich zur Ruhesequenz beobachtet werden (Abb. 3.4.14). Die hirngekoppelte Stimulation induziert eine im Mittel stärkere Suppression der Alpha-Oszillationen als die Kontrollbedingungen (Abb. 3.4.14c,d). Die Tabelle 4 fasst die Mittelwerte und die Standardabweichungen der spektralen Leistungsdichten im Alpha-Band während der 24 Ruhe- und den Stimulationssequenzen, sowie die zugehörige Prüfgröße und die Wahrscheinlichkeiten zusammen. Auf dem gewählten Signifikanzniveau $\alpha = 0.01$, nach der Bonferoni-Korrektur für wiederholtes Testen $\alpha = 0.005$, sind die spektralen Leistungsdichten während der vier hirngekoppelten Stimulationen signifikant unterschiedlich von den Leistungsdichten der Ruhesequenzen: *Sensor (A116)* LS ($\chi^2_{1,45} = 19.17, p < 0.001$), nLS ($\chi^2_{1,45} = 23.0, p < 0.001$), LV ($\chi^2_{1,45} = 9.78, p = 0.002$), nLV ($\chi^2_{1,45} = 23.0, p < 0.001$), *Sensor (A108)* LS ($\chi^2_{1,45} = 15.69, p < 0.001$), nLS ($\chi^2_{1,45} = 15.69, p < 0.001$), LV ($\chi^2_{1,45} = 9.78, p = 0.002$), nLV ($\chi^2_{1,45} = 23.0, p < 0.001$). Die Gleichheit einiger der Werte der Prüfgröße χ^2 resultiert aus der endlichen Anzahl der kombinatorischen Möglichkeiten der 24 Wertepaare auf einer Ordinalskala, und im Falle eines deutlich gerichteten Unterschiedes zwischen den Gruppen, hier die Stimulations- vs. die Ruhesequenzen, kann die Prüfgröße für mehrere Bedingungen den gleichen Wert haben. Es gab Tendenzen, dass die spektralen Leistungsdichten während der Wiederholungsbedingungen für das lineare und nichtlineare Sensor-Feedback ($\chi^2_{1,45} = 5.26, p = 0.02$ und $\chi^2_{1,45} = 7.34, p = 0.007$) sowie für das lineare Voxel-Feedback ($\chi^2_{1,45} = 5.26, p = 0.02$) unterschiedlich von den spektralen Leistungsdichten der Ruhebedingungen des Sensors A116 sind. Die stärkste Suppression des Alpha-Rhythmus wurde während der nichtlinearen Stimulationsprotokolle beobachtet (NLS: 78% und NLV: 82%). Die reliabelste Suppression, d.h. es gab keine Sequenzen in denen die Suppression schwach ausgeprägt war, wurde während des nichtlinearen Voxel-Feedbacks induziert (Abb. 3.4.14a,b).

Auch im Beta-Band haben alle Stimulationsprotokolle und deren Kontrolle (die Wiederholung) eine Reduktion der spektralen Leistungsdichten im Vergleich zu Ruhesequenzen induziert (Abb. 3.4.15). Die Tabelle 5 fasst die Mittelwerte und die Standardabweichungen der spektralen Leistungsdichten im Beta-Band während der 24 Ruhe- und den Stimulationssequenzen, sowie die zugehörige Prüfgröße und die Wahrscheinlichkeiten zusammen. Ein signifikanter Unterschied der spektralen Leistungsdichten während der Stimulation im Vergleich zu Ruhesequenzen konnte nur für das nichtlineare Sensor- und Voxel-Feedback (*Sensor A99*: $\chi^2_{1,45} = 19.17, p < 0.001$ und $\chi^2_{1,45} = 15.69, p < 0.001$; *Sensor A125*: $\chi^2_{1,45} = 15.69, p < 0.001$ und $\chi^2_{1,45} = 19.17, p < 0.001$) und das lineare Sensor-Feedback (*Sensor A99*: $\chi^2_{1,45} = 12.56, p < 0.001$) gezeigt werden. In diesem Band konnte auch ein signifikanter Suppressionseffekt während der Wiederholung für das nichtlineare Voxel-Feedback auf der linken Seite (*Sensor A99*: $\chi^2_{1,45} = 9.78, p = 0.002$) und eine Tendenz für die rechte Seite (*Sensor A125*: $\chi^2_{1,45} = 7.34, p = 0.006$) festgestellt werden. Die stärksten und reliabelsten Suppressionseffekte wurden mittels den nichtlinearen Stimulationsprotokollen induziert (Abb. 3.4.15).

3.4.5. Diskussion.

3.4.5.1. *Zusammenfassung der Ergebnisse.* In der ersten Phase der Untersuchung konnte für jede der vier Versuchspersonen eine Parameterkombination gefunden werden, mit der eine hirngekoppelte Stimulation zu einer Suppression des Alpha-Rhythmus führte. Die Stimulation mit der verzögerten Rückkopplung unterdrückte selektiv die niederfrequenten Teile des Alpha-Rhythmus (<11Hz). Die Stärke der Suppression zeigte eine Abhängigkeit von der Verzögerung sowohl für die linearen als auch für die nichtlinearen Stimulationsprotokolle (Abb. 3.4.5, 3.4.7, 3.4.9). Eine besonders ausgeprägte Abhängigkeit wurde beim Probanden C beobachtet (Abb. 3.4.8). Die Verzögerungsbereiche, die eine Suppression des Alpha-Rhythmus

induzierten, wechselten sich ab mit den Verzögerungsbereichen, die eine starke Anregung hervorriefen (Abb. 3.4.9). Zwei weitere Probanden (A und D) zeigten eine Anregung der Oszillationen im höheren Alpha-Bereich um 13 Hz (Abb. 3.4.4b, 3.4.10b).

Bei dem Probanden A blieb die Stimulation mittels linearem und nichtlinearem Sensor-Feedback nicht auf den Alpha-Frequenzbereich beschränkt, sondern induzierte auch eine deutliche Dämpfung der Oszillationen im Beta-Band (20-22 Hz) (Abb. 3.4.4f,h).

Um die Suppressionseffekte zu lokalisieren, wurden zuerst die zerebralen Stromdichten des Probanden A mittels swLORETA für das lineare und nichtlineare Feedback rekonstruiert. Danach wurden auf den zerebralen Stromdichten die spektralen Leistungsdichten getrennt für die Ruhe- und die Stimulationssequenzen berechnet und mit dem Maximum der Leistungsdichten normiert (siehe Datenanalyse Abschnitt 3.4.2.5). Sowohl der Alpha- als auch der Beta-Suppressionseffekt sind in den visuellen Arealen V1 und V2 lokalisiert (Abb. 3.4.11, 3.4.12).

Im Test der Effektivität wurde ein signifikanter Unterschied in der Stärke des Alpha-Rhythmus während einer hirngekoppelten Stimulation im Vergleich zu Ruhesequenzen für alle vier Stimulationsprotokolle, das lineare und nichtlineare Sensor- und Voxelfeedback, gefunden. Zusätzlich zur Suppression des Alpha-Rhythmus wurde auch eine Suppression im Bereich des Beta-Rhythmus (20-22Hz) während der nichtlinearen Stimulationsprotokolle und nur links während des linearen Sensor-Feedbacks gefunden. Die Kontrollbedingungen, d.h. eine Wiederholung der Stimulationssequenzen ohne eine Hirnkopplung, haben im Mittel auch eine Reduktion der Amplitude des Alpha- und des Beta-Rhythmus bewirkt. Die einzige signifikante Reduktion trat beim Beta-Rhythmus am Sensor A99 während der Wiederholung des nichtlinearen Voxelfeedbacks auf. Die stärkste Suppression der beiden Rhythmen wurde während des nichtlinearen Voxelfeedbacks beobachtet.

3.4.5.2. Diskussion in Bezug auf die theoretische Modellierung. Den Ausgangspunkt dieses Neurofeedback Experimentes bildeten die theoretischen Ergebnisse zur Desynchronisation von neuronalen Netzwerken mittels verzögerter Feedback-Stimulation (Rosenblum and Pikovsky, 2004; Popovych et al., 2005). In diesem Experiment wurde zum ersten Mal eine visuelle Stimulation mittels verzögertem Feedback zur Suppression von Hirnrhythmen durchgeführt. Die von Hirnrhythmen generierten magnetischen Flüsse und Stromdichten wurden mittels linearer und nichtlinearer Protokolle (Rosenblum and Pikovsky, 2004; Popovych et al., 2005) in die Signale für eine visuelle Stimulation (die Helligkeit) transformiert, d.h. die Versuchsperson konnte ihre eigenen Hirnrhythmen "sehen". Aufgrund der kleinen Anzahl der Versuchspersonen werden die Ergebnisse des Experiments als erste Hinweise auf die Wirkungsweise der verzögerten Feedback-Stimulationen betrachtet und nicht als statistisch gesicherte Effekte.

Das Finden einer kritischen Parameterkombination für jede der vier Versuchspersonen kann als ein Hinweis auf die Gültigkeit der ersten Hypothese gewertet werden. Diese Arbeitshypothese formuliert, dass die verzögerte Feedback-Stimulation eine Dämpfung des Alpha-Rhythmus induzieren kann.

Die Anregung der Aktivität im Alpha-Band während des linearen Feedbacks beim Probanden C unterstützt die zweite Hypothese. Diese Anregung steht im Einklang mit den theoretischen Untersuchungen von Rosenblum and Pikovsky (2004) und Popovych et al. (2005). In beiden Arbeiten haben die Autoren Parameterbereiche identifiziert, in denen eine Rückkopplung mittels linearem verzögertem Feedback eine Steigerung der synchronen Aktivität in einer neuronalen Population hervorruft. Dies äußert sich in einer gestiegenen Amplitude der Oszillationen des mittleren Feldes. Unter der Annahmen zur Genese des MEG-Signals aus dem Abschnitt 3.2.1 ist dies als Anstieg der Amplitude der Oszillationen in den MEG-Signalen beobachtbar. Das Fehlen einer entsprechenden Anregung im 9-11 Hz Band bei den anderen Probanden legt

jedoch nahe, dass die Anregung mittels dem linearen Feedback nur selektiv für einen Teil der Probanden möglich ist.

Die beobachtete Verzögerungsabhängigkeit des nichtlinearen Feedbacks steht nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Popovych et al. (2005), die auf eine hohe Robustheit des nichtlinearen Feedbacks gegenüber der Variation der Stimulationsstärke und der Verzögerung hinweisen. Wenn für die nichtlineare Feedback-Stimulation eine sehr kleine Stimulationsstärke gewählt wird, dann hängt die Güte der Suppression von der Verzögerung periodisch ab, d.h. die Bereiche der hohen Suppression wechseln sich mit den Bereichen der schwächeren Suppression ab. Dies trifft für die im Experiment verwendete Stärke der Lichtstimulation zu. Im Vergleich zum linearen Feedback war die während des nichtlinearen Feedbacks applizierte Lichtmenge um mehr als die Hälfte kleiner. Bei der selektiven Befragung berichteten die Probanden, dass während des nichtlinearen Feedbacks die Lichthelligkeitsänderungen kaum sichtbar waren.

3.4.5.3. *Diskussion in Bezug auf frühere experimentelle Ergebnisse.* Die grundsätzliche Übereinstimmung der experimentellen Ergebnisse mit den theoretischen Vorhersagen sollte nicht darüber hinwegtäuschen, dass die in der ersten Phase des Experiments beobachtete Suppression nicht nur durch die Stimulation mit verzögertem Feedback sondern auch von anderen Mechanismen erzeugt werden kann. In diesem Kontext ist die Wahl des Alpha-Rhythmus für die Untersuchung der Suppressionsleistung von verschiedenen Feedback-Protokollen nicht unproblematisch. Schon in den Anfängen der Elektroenzephalographie war die Blockade des Alpha-Rhythmus beim Öffnen der Augen, die Alpha-Rhythmus Desynchronisation, bekannt (Berger, 1929). Die durch das Öffnen der Augen hervorgerufene Alpha-Desynchronisation wird mit einer Orientierungsreaktion in Verbindung gebracht, die aber sehr schnell habituiert (Peper, 1970). Eine Desynchronisation des Alpha-Rhythmus während längerer Stimulationssequenz muss nicht auftreten. So beobachtete (Timmermann et al., 1999) während einer audio-visuellen Stimulation im Bereich der dominanten Alpha-Rhythmus-Frequenz der Probanden keine Abnahme aber auch kein Entrainment der oszillatorischen Alpha-Aktivität.

Es kann angenommen werden, dass der Effekt einer visuellen Stimulation auf den Alpha-Rhythmus sich aus vielen Faktoren zusammensetzt. Zuerst besteht das visuelle System aus vielen komplexer vortwärtsgekoppelter Netzwerken sowie aus einer hohen Anzahl rückgekoppelter neuraler Pfade, die eine unterschiedliche Stimulusübertragungsdauer haben (Lamme and Roelfsema, 2000). Zusätzlich spielen neben der strukturellen Komplexität des visuellen Systems auch die stimulationsinduzierten Wechselwirkungen in den Alpha-Rhythmus generierenden Netzwerken eine wichtige Rolle (Suffczynski, 2000; Hughes and Cru-nelli, 2005). Die Aufmerksamkeit des Probanden auf einen periodischen Stimulus hat einen entscheidenden Einfluss auf die Stärke der induzierten Hirnoszillationen (Worden et al., 2000; Müller and Hillyard, 2000). Bei den beachteten periodischen Reizen wird eine stärkere oszillatorische Power im Frequenzbereich der Stimulation als bei den unbeachteten Stimuli gefunden. Auch eine Änderung der effektiven Konnektivität zwischen der Retina und den visuellen Kortices durch den gain adjustment, eine Adaptation, kann die Stimulationseffekte stark beeinflussen (Demarco et al., 1997; Castro-Alamancos, 2002; Castro-Alamancos and Oldfold, 2002).

Die Hauptschwierigkeit in diesem Experiment bereitete die komplexe Natur und die noch nicht vollständig geklärte Rolle des Alpha-Rhythmus. Daher wurde in der zweiten Phase des Experiments der Versuch unternommen, den Suppressionsanteil, der auf die Stimulation mit dem verzögerten Feedback zurückgeht, abzuschätzen. Dafür wurde eine Klasse von Kontrollbedingungen, die Wiederholungen, konstruiert.

Während einer Wiederholung sah der Proband A Stimulationssequenzen, die vorher während einer hirngekoppelten Stimulation entstanden. Somit ist der einzige Unterschied, abgesehen von einer Zustandsänderung des Subjekts, zwischen einer Stimulations- und einer Wiederholungssequenz nur die vorhandene Hirnkopplung.

Der signifikante Unterschied der Amplitude des Alpha-Rhythmus während der Stimulationssequenzen im Vergleich zu Ruhesequenzen und der nur tendenzielle Unterschied während der Wiederholung unterstützt die dritte Hypothese, dass die verzögerte Feedback-Stimulation zu einer Desynchronisation der neuronalen Aktivität in den Zielgebieten führt und dadurch eine Dämpfung der makroskopischen Signale (MEG, Stromdichte) bewirkt, die stärker und unabhängig von der durch ein irreguläres Flickern erzeugten Suppression ist.

Die besonders starke und stabile Suppression während des nichtlinearen Voxel-Feedbacks kann erklärt werden, wenn man sich die Wirkungsweise der Rekonstruktionstechnik veranschaulicht. Die inversen Methoden können wie räumliche Filter verstanden werden, die eine Vermischung zwischen Signalen aus unterschiedlichen Regionen zu minimieren versuchen (für Details siehe Hadamschek, 2006). Daher kann angenommen werden, dass während des Voxel-Feedbacks ein von zusätzlichen Aktivitäten bereinigtes Signal verwendet wird, was zu einer erhöhten Wirkung führt.

Folgender Einwand kann gegen die desynchronisierende Wirkung der Hirnkopplung angebracht werden. Eine hirngekoppelte Stimulation unterdrückt den Alpha-Rhythmus deswegen so gut, weil die Stimulationsamplitude genau dann automatisch erhöht wird, wenn die Amplitude des Alpha-Rhythmus groß geworden ist, und das führt dann zu einer Unterdrückung des stärkeren Alpha-Rhythmus. In einer Wiederholung wird dem erhöhten Alpha-Rhythmus nicht mit einem Anstieg der Stimulationsstärke entgegengewirkt, und daher ist die Unterdrückungsleistung deutlich geringer. Eine Stimulation mit dem linearen verzögerten Feedback (LSF,LVF in Abb. 3.4.14 c,d), das ein doppelt so hohes effektives Stimulationssignal im Vergleich zum nichtlinearen Feedback verwendet, aber nicht so effektiv ist, spricht gegen diese Annahme, dass nur eine höhere Amplitude der Stimulation alleine für die bessere Dämpfung des Alpha-Rhythmus verantwortlich ist. Auch der Befund der Anregung des Alpha-Rhythmus mittels linearer verzögerter Rückkopplung spricht gegen diese Annahme (Abb. 3.4.8).

Wichtig für die Interpretation der Ergebnisse sind die sporadisch auftretenden Sequenzen einer hohen Dämpfung des Alpha-Rhythmus während der Wiederholungen. Dieser Effekt kann im Kontext der im Abschnitt 2.4 festgestellten Bistabilität erklärt werden. Für bestimmte Stimulationsanfangsphasen können große Bereiche eines Netzwerks in der Aktivität unterdrückt werden, während für die restlichen Anfangsphasen keine Unterdrückung auftritt. Die Suppressionen während der Wiederholung würden dann einer Stimulation in einer kritischen Anfangsphase entsprechen. Eine solche phasenabhängige Suppression würde in einer erhöhten Variabilität der Unterdrückungsleistung beobachtbar sein. So eine gestiegene Variabilität wurde während der Wiederholungen sichtbar. Eine alternative Erklärung der Suppression während einer Wiederholung kann im Rahmen des "dynamical key"-Prinzips gegeben werden (Ritz and Hübler, 1997). Dies Prinzip besagt, dass ein nichtlineares System bei einer für dieses System charakteristischen Form der aperiodischen Stimulation am stärksten reagiert. Typischerweise stimmen die Zeitskalen der optimalen Stimulationskräfte mit den Zeitskalen des Systems überein. In einigen Fällen ist die Form der Stimulationskräfte und die der resultierenden Dynamik des Systems ähnlich zum transienten Verhalten des Systems. Wird eine von der optimalen Form abweichende Stimulation eingesetzt, zeigt das System keine Reaktion auf die Stimulation oder die oszillatorische Aktivität kann reduziert werden. Es ist also denkbar, dass die Form des Stimulationssignals, die während einer hirngekoppelten Reizung aufgenommen wird, nicht nur

eine Desynchronisation bewirkt, sondern darüber hinaus besonders ungeeignet zur Anregung des Alpha-Rhythmus ist. Daher wird das visuelle System während einer Wiederholung mit besonders ungeeigneten Signalen stimuliert, was zu einer Suppression der oszillatorischen Aktivität führen kann. Für eine experimentelle Überprüfung dieser Interpretation würde man die Wiederholungssequenzen auswählen, die eine starke Suppression des Rhythmus hervorriefen, und dem Subjekt wiederholt darbieten. Sollte es zu einer konsistenten Dämpfungsleistung kommen, wäre dies eine weitere Möglichkeit, eine effektive Desynchronisation in einem komplexen System zu erzeugen.

Eine eindeutige Kalibrierungsprozedur, mit der die optimalen Parameter gefunden werden können, gibt es bis jetzt nicht. Daher wurden die "richtigen" Parameter durch Variationen einzelner Parameter in einer Art von Minimum-Suchprozedur bestimmt. Deswegen kann man nicht ausschließen, dass die hier berichteten Parameter im Sinne von einer maximalen Suppression des Rhythmus nicht optimal sind. Betrachtet man jedoch die Suppressionswerte bei einigen Probanden, so kann die Aussage gemacht werden, dass die verwendeten Parameter nahe bei den Parametern der maximalen Rhythmusdämpfung liegen. Zusätzlich zeigte der Proband A eine geringe Abhängigkeit der Rhythmusdämpfung von der Variation einiger Parameter, so dass man vermuten kann, dass die Dimension des für die Dämpfung relevanten Parameter-raumes kleiner ist als der tatsächliche Parameterraum. Ohne eine schnelle Kalibrierungsprozedur kann die Suche nach den optimalen Parametern sehr zeitaufwändig sein, und bei manchen Probanden zu einer nicht befriedigenden Suppression führen. Daher ist für den weiteren experimentellen Einsatz der verzögerten Rückkopplung die Entwicklung einer robusten Kalibrierungstechnik sehr wichtig.

Im Unterschied zur bisherigen Literatur moduliert die verzögerte Feedback-Stimulation direkt die Hirnrhythmen, ohne dass eine motivationale Voraussetzung an den Probanden gestellt wird. Eine Veränderung der oszillatorischen Aktivität wird unmittelbar, ohne aufwändiges Lernen erreicht. Die induzierte Dämpfung kann sehr stark sein, z.B. für das nichtlineare Voxel-Feedback. Ähnlich starke Modulationseffekte können mit den üblichen Feedback-Verfahren, der Selbstregulation und dem operanten Konditionieren, erreicht werden (Keil et al., 2001; Hinterberger et al., 2005). Im Vergleich zur direkten Stimulation benötigen diese Verfahren für das Erreichen des Modulationsziels aber erheblich mehr Zeit. Es ist möglich, dass eine Kombination des verzögerten Feedbacks mit dem operanten Konditionieren (oder der Selbstregulation) noch effektiver als die einzelnen Feedbacks wirken könnte. In so einem Konditionierungsparadigma würde man den Probanden neben der Verstärkung auch die nichtlinear transformierte Aktivität des Zielgebiets darbieten und dadurch das Lernen beschleunigen.

Ein weiterer Schritt zur Validierung der Effektivität der verzögerten Rückkopplung für die Desynchronisation von Hirnrhythmen ist eine Vergrößerung des Probandenkollektivs und der Einsatz auch bei anderen Hirnrhythmen, z.B. Gamma-Oszillationen während perzeptuellen Aufgaben, in denen die Verhaltensleistung explizit vom Vorhandensein des Gamma-Rhythmus abhängig ist. Sollten diese Rhythmen mit der Stimulation erheblich unterdrückt werden und sich gleichzeitig die Wahrnehmungsleistungen verschlechtern, so würde dies einen direkten Hinweis auf die Rolle der Gamma-Rhythmen in der Wahrnehmung darstellen. Weiterhin muss eine Überprüfung der Stabilität des Stimulationserfolges in langen Testreihen durchgeführt werden.

Im nächsten Experiment wird nicht eine kontinuierliche, sondern eine transiente Dämpfung des Alpha-Rhythmus mittels Soft-Phase-Resetting untersucht.

3.5. Untersuchung III : Desynchronisation der Hirnrhythmen mit Soft-Phase-Resetting (SPR)

3.5.1. Einleitung und Motivation. In dieser Pilotstudie soll prinzipiell an einer Versuchsperson untersucht werden, ob die Desynchronisation der Hirnrhythmen mit einer puls-basierten Desynchronisationstechnik (Soft-Phase-Resetting) überhaupt vom Modell in die Realität übertragbar ist.

Diese Technik basiert auf der Entdeckung der vulnerablen Phase einer synchronen Population von Neuronen (Tass, 1999, 2001a). Wenn ein Stimulus mit richtigen Parametern während dieser vulnerablen Phase appliziert wird, desynchronisiert er diese Population. Der Bereich der vulnerablen Phase erstreckt sich normalerweise über ca. 5% der Periode der Oszillation. Die Desynchronisation wird durch das Teilen der Population in zwei oder mehr Subpopulationen erreicht, wobei eine Subpopulation beschleunigt und die andere verlangsamt wird. Um die Population genau in der vulnerablen Phase zu treffen, muss die Aktivität der Population genau registriert und berechnet werden. Dies ist eine sehr aufwändige und Energie verbrauchende Aufgabe. Um die Population ohne ein aufwändiges Monitoring immer in der vulnerablen Phase zu treffen, wurden zusammengesetzte Stimuluskomplexe entwickelt, die aus zwei Reizepochen bestehen, z.B. *Soft-Phase-Resetting* (SPR).

In der Abbildung 3.5.1 ist der Mechanismus von SPR beispielhaft dargestellt (siehe auch Tass (2002b) und Abschnitt 2.7.6). SPR besteht aus zwei qualitativ unterschiedlichen Epochen. Während der ersten Epoche, der Kontrollepoche, wird mittels mehrerer starker Pulse die Population in einen Gleichtakt mit der Stimulation gebracht. Die Bezeichnung Gleichtakt wird üblicherweise für einen beschränkten Verlauf der Differenz zwischen der Phase des Hirnrhythmus und der Phase der Stimulation verwendet, d.h. $|\phi_{\text{Hirn}}(t) - \phi_{\text{Stim}}(t)| < \text{const}$, wobei $\phi_{\text{Hirn}}(t)$ die Phase des Hirnrhythmus und $\phi_{\text{Stim}}(t)$ die Phase der Stimulation zum Zeitpunkt t ist. In der zweiten Epoche, der Desynchronisationsepoche, wird ein schwacher Puls mit einer entsprechenden Verzögerung appliziert, damit er die Population in der vulnerablen Phase trifft und eine Desynchronisation der Population induziert. Eine wiederholte Applikation der beiden Epochen induziert eine dauerhafte Desynchronisation unabhängig von der Anfangsphase der Population. Um eine sehr gute Desynchronisation mit SPR zu erreichen ist eine sehr präzise Kalibrierung, d.h. eine genaue Bestimmung der Verzögerung, der Dauer und Intensität des desynchronisierenden Pulses notwendig.

3.5.2. Fragestellung. Das Ziel dieses Experimentes ist eine Dämpfung von Hirnrhythmen mittels der Soft-Phase-Resetting Desynchronisationstechnik prinzipiell zu demonstrieren. Dazu wird die SPR-Desynchronisation auf den Alpha-Rhythmus angewandt. Damit eine SPR-Dämpfung eines Hirnrhythmus überhaupt möglich ist, ist es notwendig die vulnerable Phase dieses Rhythmus zu finden. Dazu kann die neuentwickelte Kalibrierungsmethode aus dem Abschnitt (2.6.3) verwendet werden. Während der Kalibrierung werden starke Pulse in möglichst vielen Phasen eines Rhythmus appliziert und die stimulusinduzierte Änderungen des Rhythmus mit verzögerten Phase-Resetting-Kurven quantifiziert (siehe Abb. 2.6.1). Für die Existenz einer vulnerablen Phase ist eine spezifische Änderung der Kurven vom Typ 1 nach Typ 0 hinreichend. In einer experimentellen Situation kann die Phase eines entrainierten Rhythmus als eine Verzögerung ν relativ zu einem Ereignis, z.B. Anfang der Entrainmentepoche, approximiert werden. Während der Kalibrierung wird also der Faktor Verzögerung ν relativ zum Anfang der Entrainmentepoche stellvertretend für die Phase variiert. Wenn es eine vulnerable Phase gibt, muss sich der Typ der verzögerten Phase-Resetting-Kurven von 1 nach 0 ändern. Die vulnerable Phase ist dann die Verzögerung ν , für die sich die Phase während des Übergangs vom Typ 1 nach Typ 0 maximal ändert.

Die erste Fragestellung in dieser Untersuchung lautet: Gibt es eine vulnerable Phase eines entrainierten Alpha-Rhythmus? Diese Frage bezieht sich auf den Typ der verzögerten Phase-Resetting-Kurven, d.h. ob es

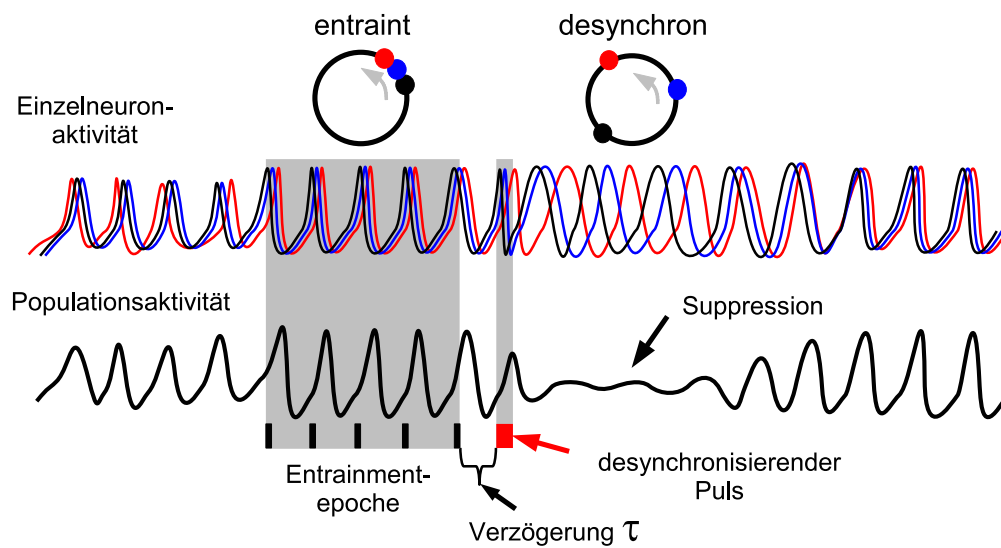


ABBILDUNG 3.5.1. Die Wirkungsweise einer Desynchronisation mit dem Soft-Phase-Resetting (SPR). Ein SPR-Pulszug besteht aus zwei Epochen: der Entrainment- und der Desynchronisationsepoche. Während der Entrainmentepoche werden mehrere kurze Pulse appliziert (schwarze Balken unten im großen grauen Rechteck), deren Frequenz nahe bei der Eigenfrequenz des Rhythmus ist. Diese Pulse entrainieren die einzelnen Neuronen des Netzwerks, d.h. ihre Aktivitätsverläufe (die oberen farbigen Zeitgänge) sind streng an die Stimulationspulse gekoppelt. Zusätzlich wirkt die Stimulation synchronisierend auf die Neuronen, d.h. sie feuern fast gleichzeitig. Eine synchrone neuronale Population kann als ein Cluster in der Gausschen-Ebene dargestellt werden (ganz oben links). Dies äußert sich in der erhöhten Amplitude der Populationsaktivität (die untere schwarze Linie), die die Summe der Einzelneuronaktivitäten darstellt. Für entrainierte Neuronen ist offensichtlich, dass sie zwischen zwei Pulsen einen ganzen Aktivitätszyklus (eine Periode) durchlaufen. Nach dem Ende der Entrainmentepoche oszillieren die Neuronen stereotyp für gewisse Zeit weiter. Daher ist die Phasendynamik des Rhythmus für diese Zeit bekannt. Die Desynchronisationsepoche (das kleine graue Rechteck mit einem roten Balken unten) fängt mit einer Verzögerung τ nach der Entrainmentepoche an. Mit der Verzögerung τ wird die Phase des Rhythmus bestimmt, in der die Desynchronisationsepoche angeschaltet wird. Ein in der vulnerable Phase des Rhythmus applizierter Stimulus desynchronisiert die Aktivität der Einzelneuronen, d.h. die Phasen der Neuronen sind gleichmäßig in der Gausschen-Ebene verteilt (ganz oben rechts). Eine Desynchronisation der Einzelneuronen äußert sich als eine Suppression der Populationsaktivität. Wird ein Puls außerhalb der vulnerablen Phase appliziert, so kann sogar eine Anregung der Populationsaktivität stattfinden (nicht dargestellt). Es ist nicht zwingend, dass die Desynchronisationsepoche erst nach dem Entrainment anfängt. Man kann auch während des Entrainments einen desynchronisierenden Puls applizieren und die Population desynchronisieren. Die Desynchronisation während des Entrainments wurde in dieser Untersuchung eingesetzt.

eine Übergang vom Typ 1 nach Typ 0 gibt. Für eine neuronale Population in hippocampalen CA1 Schnitten gelang Warman and Durand (1989) ein direkter Nachweis einer vulnerablen Phase einer Population von Neuronen. Daher kann eine Arbeitshypothese formuliert werden: Es gibt eine vulnerable Phase des Alpha-Rhythmus.

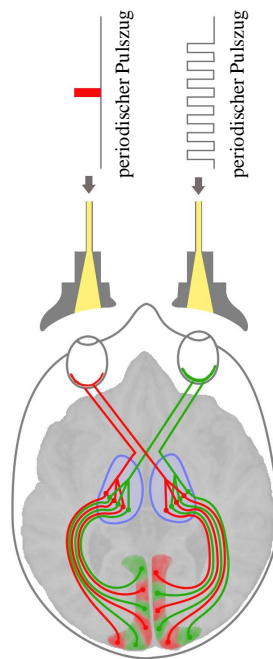


ABBILDUNG 3.5.2. Das experimentelle Design für das monokulare Soft Phase Resetting Paradigma und eine schematische Darstellung des Weges der photischen Stimulation von den Augen in den primären visuellen Kortex. Die Hirnrhythmen werden über das rechte Auge entrainiert. Der desynchronisierende Pulszug wird über das linke Auge appliziert.

Das besondere an der vulnerablen Phase ist, dass nur eine Stimulation während dieser Phase zu einer Desynchronisation, d.h. zu einer Dämpfung, eines Hirnrhythmus führt. Stimulation außerhalb dieser Phase zeigt entweder keinen Effekt oder führt sogar zu einer gesteigerten Synchronizität, d.h. einer Anregung, eines Hirnrhythmus. Durand and Warman (1994) konnten zeigen, dass die theoretisch vorhergesagte Dämpfung der Populationsaktivität nach der Stimulation in der vulnerablen Phase in hippokampalen CA1 Schnitten als Dämpfung des Summenpotentials sichtbar ist. Wenn man einen Hirnrhythmus mit einer puls-basierten Technik desynchronisieren will, ist die Stimulation in der vulnerablen Phase eine sehr gute Wahl. Man muß aber zeigen, dass eine reale Stimulation tatsächlich zu einer Desynchronisation des Rhythmus führt. Die Ergebnisse von Durand and Warman (1994) ermöglichen folgende Hypothese zu formulieren: Eine Stimulation in der vulnerablen Phase führt zu einer transienten Dämpfung des Alpha-Rhythmus.

3.5.3. Methode.

3.5.3.1. *Probandenkollektiv.* In diesem Experiment wurde eine Versuchsperson (weiblich, 28 Jahre alt, rechtshändig) gemessen. Sie nahm an der Untersuchung zur Desynchronisation von Hirnrhythmen mittels SPR freiwillig teil. Sie hatte keine Diagnose einer neurologischen Erkrankung.

3.5.3.2. *Stimulation und Versuchsablauf.* Als sensorische Modalität wurde die visuelle Stimulation ausgewählt. Es wird eine modifizierte Form des Soft-Phase-Resettings, in der die Desynchronisationsepoche während der Entrainmentsepoche anfängt, eingesetzt. Dazu wird auf einem Auge die Entrainmentsepoche (ein Pulszug von Stimuli) appliziert (Abb. 3.5.2). Hiermit wird eine Kontrolle über die Hirnrhythmen

TABELLE 6. Versuchsplan Untersuchung III. Es wurden insgesamt wurden 8 Durchgänge durchgeführt. Während des reinen Entrainments wurde nur auf dem rechten Auge stimuliert ohne einen desynchronisierenden Puls auf dem linken Auge. In den Kalibrierungsdurchgängen wurde die Amplitude konstant gehalten und die Verzögerung ν (UV1) variiert. In den optimierten Durchgängen wurde die Anfangsphase aus D3 konstant gehalten und die zweite unabhängige Variable die Stimulationsamplitude I (UV2) variiert.

	Entrainment	Kalibrierungsdurchgänge					Optimiert	
Bezeichnung des Durchgangs	E	D1	D2	D3	D4	D5	D01	D02
Verzögerung ν [ms]	-	600	630	650	670	690	650	650
Stimulationsamplitude [cd/m^2]	9.87	18.1	18.1	18.1	18.1	18.1	12.67	15.39
Anfangsphase φ_B	-	5.25	6.07	0.85	3.81	4.37	≈ 0.85	≈ 0.85

hergestellt. Der desynchronisierende Lichtpuls (die Desynchronisationsepoche) wird während dieses Kontrollpulszuges auf dem anderen Auge dargeboten.

Die Lichthelligkeitsfluktuationen wurden mittels speziell angefertigter Stimulationsbrille (Lichtbrille), dem Probanden präsentiert (vergleiche Abb. 3.4.1). Das Licht der LED wurde auf runde, weiße Milchglas-scheiben in der Brille, 0.5 cm vor den Augen des Probanden projiziert. Die Innenflächen der Projektionszylinder waren weiß gefärbt. Die maximale Helligkeit auf den Milchglasflächen beträgt $18.1 cd/m^2$. Zwischen dem Stimulationsbeginn und den aufgenommenen Triggerdaten im BTI-System gab es keine messbare Verzögerung.

Am Anfang der experimentellen Sitzung wurde für den Probanden explorativ die optimale Frequenz der Lichtstimulation bestimmt, d. h. die Frequenz, bei der der Gleichtakt des Hirnrhythmus und der Stimulation am höchsten ist. Dafür wurden 105 Pulszüge je P Lichtpulse $P \in \{7, \dots, 15\}$ mit Frequenzen zwischen 7 und 20 Hz auf das rechte Auge appliziert. Das Interstimulusintervall betrug 3500 ± 500 ms. Für diesen Probanden erzeugte eine Lichtstimulation des rechten Auges mit 12 Pulsen bei 10 Hz und mit der Intensität von $I = 9.87 cd/m^2$ das maximale Entrainment.

Im nächsten Schritt wurden die Parameter des desynchronisierenden Pulses mit den verzögerten Phase-Resetting-Kurven (vPRK) aus dem Abschnitt (2.6.3) bestimmt. Dazu wurden wieder $N = 105$ Pulszüge bestehend aus je 12 Lichtpulsen auf dem rechten Auge (Kontrollpulszug) mit zusätzlich einem kurzen Lichtpuls (der desynchronisierende Puls, roter Puls in der Abbildung 3.5.2a) mit der Dauer T , einer Verzögerung ν (erste unabhängige Variable, UV1) und Lichtintensität I (zweite unabhängige Variable, UV2) auf dem linken Auge appliziert. Mit einer systematischen Variation der Verzögerung ν und der Dauer T des desynchronisierenden Pulses bei der maximalen Lichtintensität $I = 18.1 cd/m^2$ sollte die vulnerable Phase des entrainierten Hirnrhythmus lokalisiert werden. Die Zuordnung der Epochen zu den Augen wurde nicht variiert. Die Versuchsperson führte keine Aufgabe aus.

Es wurden verschiedene Formen des desynchronisierenden Pulses, Einzelpuls und mehrere Pulse in einem Pulszug, explorativ getestet und werden aber hier nicht berichtet. Ein komplexer desynchronisierender Puls, der aus einem Pulszug von drei kurzen Lichtblitzen mit einer Frequenz von 70 Hz bestand (das An/Aus Verhältnis war 50%), zeigte die stärksten Effekte und wurde für diese Untersuchung gewählt. Als eine Vergleichsbedingung wird nur ein Entrainment auf dem rechten Auge ohne einen desynchronisierenden Pulszug auf dem linken Auge verwendet. Die Verzögerung des desynchronisierenden Pulszuges wird

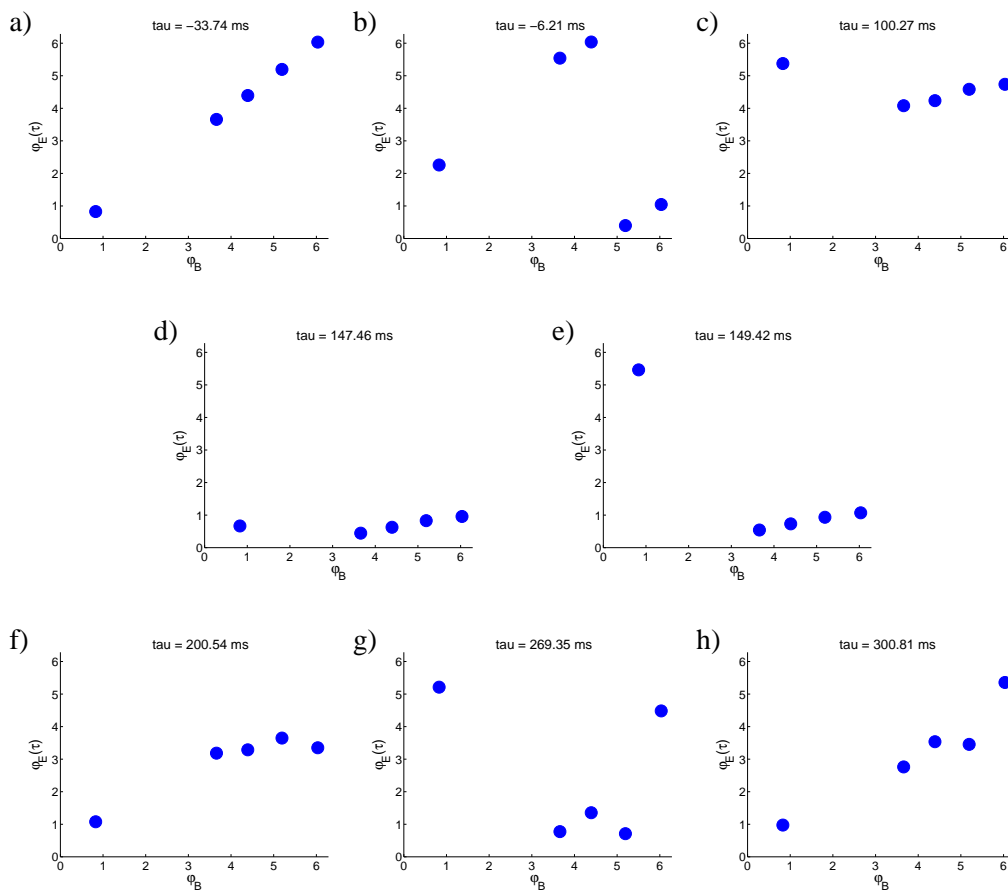


ABBILDUNG 3.5.3. Die verzögerten Phase-Resetting-Kurven (vPRK) des Probanden 1 konstruiert für die fünf Anfangsphasen, wobei die mittleren Phasen $\varphi_E(t)$ benutzt werden. Zwischen (b) und (c) ändert die Kurve den Typ des Phase-Resettings von 1 nach 0. Nach ungefähr 300 ms wechselt der Phase-Resetting Typ durch das Entrainment auf dem rechten Auge von 0 zurück zu 1. Der Phasensprung in der Ordnung von 1.5π zwischen (d) und (e) zeigt an, dass die vulnerable Phase um $\varphi_B \approx 0.85$ lokalisiert ist. Der Zeitpunkt relativ zum Ende der Stimulation τ ist jeweils oben in der Kurve angegeben. Die Phase $\varphi_B = 0.85$ entspricht der Verzögerung $\nu = 650$ ms, $\varphi_B = 3.81 \nu = 670$ ms, $\varphi_B = 4.37 \nu = 690$ ms, $\varphi_B = 5.25 \nu = 600$ ms und $\varphi_B = 6.07$ entspricht $\nu = 630$ ms. Die ungleichmäßige Verteilung der φ_B wird durch den nichtsinusoidalen Verlauf der entrainierten Rhythmen verursacht.

im Vergleich zum Anfang der Entrainmentepoche angegeben. Die Verzögerungen des desynchronisierenden Pulszuges wurden so gewählt, dass sie ihre Wirkung während des Entrainments zeigen. Es wurden fünf Abstufungen der ersten unabhängigen Variable der Verzögerung $\nu \in \{600, 630, 650, 670, 690 \text{ ms}\}$ verwendet. Die zweite unabhängige Variable die Lichtintensität $I \in \{12.67, 15.39, 18.1\}$ wurde in drei Abstufungen verwendet, wobei die zwei kleineren Intensitäten nur für die Verzögerung $\nu = 650$ ms angewandt wurden. Im Kontext dieser Untersuchung betrachtet man die vulnerable Phase als eine Verzögerung ν . Die zu den fünf Verzögerungen zugehörige Kalibrierungsdurchgänge werden als D1, D2, D3, D4, und D5 bezeichnet und sind in der Tabelle 6 dargestellt.

3.5.3.3. *Datenanalyse.* In dieser Pilotstudie können die beobachtete Effekte nur deskriptiv ausgewertet werden. Die Datenverarbeitung und die Artefaktbereinigung wurden identisch zu dem Experiment I

durchgeführt (Abs. 3.2.4). Die Phase und die Amplitude wurden aus dem bandpassgefilterten MEG Signal ($\pm 4\text{Hz}$ um die Stimulationsfrequenz) mit der Hilbert Transformation berechnet (Tass et al., 1998). Diese Filterbreite wurde gewählt, um die transienten Effekte der Stimulation erfassen zu können. Bei zu engen Filterbreite wird diese transiente Dynamik stark unterdrückt. Die Ergebnisse sind qualitativ robust unter der Variation der Filterbreite zwischen $\pm 3\text{ Hz}$ und $\pm 5\text{ Hz}$. Im Detail zeige ich die Analyse des zentralen parietalen Sensors A81, an dem die stärksten Effekte auftraten.

Ab jetzt muss beachtet werden, dass die Zeit t relativ zum Ende des Kontrollpulszuges (d.h. der Entrainmentepoche) gewählt ist. An diesen Zeitpunkten wird ein identisches Zeitfenster $[t_b, t_e]$ angeheftet. Jedes Fenster besitzt dann die Zeitachse t mit $t \in [-1.3s, 1s]$, wobei das Ende des Entrainments $t = 0$ hat.

Die verzögerten Phase-Resetting-Kurven (vPRK) wurden analog zum Abschnitt 2.6.3 konstruiert. Zur Konstruktion wurde die mittlere Phase $\varphi^\nu(t) = \arg(\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N e^{i\phi_k(t)})$ über die N zu einer Verzögerung ν zugehörige Stimulationsdurchgänge verwendet, wobei $\phi_k(t)$ die Hilbert-Phase des MEG Signals von k -tem Stimulationsdurchgang zum Zeitpunkt t , N die Anzahl der Durchgänge und \arg die Winkelfunktion für komplexe Zahlen sind. Um eine einzelne verzögerte Phase-Resetting-Kurve zu konstruieren, wird die Phase φ_E nach einer Verzögerung τ nach dem Ende der Stimulation evaluiert, wobei τ nicht die Verzögerung ν des desynchronisierenden Pulszuges ist. Diese Phase wird als $\varphi_E(\tau)$ bezeichnet, und als Funktionswert der Anfangsphase der Stimulation φ_B eingezeichnet (Abb. 3.5.3).

Das Ausmaß der Synchronisation und der Desynchronisation wird mit der Hilbert-Amplitude aus Gleichung 3.2.4 bestimmt (abhängige Variable 1). Die Hilbert-Amplitude kann als die Einhüllende der Hirnoszillationen interpretiert werden, d.h. hohe Werte weisen auf starke Oszillationen (Synchronisation in der generierenden neuronalen Population) hin. Eine Abnahme der Hilbert-Amplitude deuten auf eine Desynchronisation der neuronalen Population hin.

Als ein Maß für die Stereotypie der Phasendynamik der N Pulszüge wird der Phase-Resetting-Index (abhängige Variable 2) aus (Tass, 2003c) eingesetzt:

$$(3.5.1) \quad \lambda(t) = \frac{1}{N} \left| \sum_{k=1}^N e^{i\phi_k(t)} \right|,$$

wobei $\phi_k(t)$ die Hilbert-Phase des MEG Signals vom k -ten Pulszug zum Zeitpunkt t ist, und N die Anzahl der Pulszüge ist. Der Phase-Resetting-Index λ quantifiziert direkt auch die Güte der Kontrolle des Hirnrhythmus mit der Lichtstimulation und nimmt Werte zwischen 0 und 1 an. $\lambda(t) = 1$ bedeutet, dass zum Zeitpunkt t die Phasen in jedem Durchgang identisch sind und eine perfekte Phasenkopplung an die Stimulation vorliegt. $\lambda(t) = 0$ zeigt eine gleichmäßige Verteilung der Phasen der N Durchgänge zum Zeitpunkt t . Wenn die Phasen zum Zeitpunkt t in mehreren Clustern gruppiert sind und bestimmte Symmetrien erfüllen, so kann $\lambda(t) = 0$ auch auftreten (Tass, 2003c).

Das Ausmaß der stimulationsinduzierten Änderungen der Hirnrhythmen wird mit drei abhängigen Variablen quantifiziert: der Hilbert-Amplitude aus Gleichung 3.2.4 (abhängige Variable 1), dem Phase-Resetting-Index λ (abhängige Variable 2) und dem gemittelten rektifizierten Sensorsignal $|\text{MEG}|$, der Mittelwert des Absolutbetrages des Signals, (abhängige Variable 3), wobei die Änderungen in den Rhythmen relativ zum reinen Entrainment betrachtet werden, d.h. ohne desynchronisierenden Puls. Dazu werden diese drei abhängigen Variablen in den Zeitfenstern des Interesses (siehe unten) gemittelt, und es wird die prozentuale Änderung gegenüber dem Entrainment nach der Formel $\Delta X = (\bar{X}_D - \bar{X}_E) / \bar{X}_E * 100\%$ gebildet, wobei \bar{X}_D einer der drei im Zeitfenster des Interesses gemittelten Variablen für die Desynchronisation- und

\bar{X}_E für die Entrainment-Bedingung sind. Für die Hilbert-Amplitude und den Resetting-Index sind diese Zeitfenster (W1) 250 ms lang und ihr Anfangszeitpunkt beginnt 50 ms nach dem Ende des desynchronisierenden Pulszuges. Das Zeitfenster für das gemittelte rektifizierte Sensorsignal (W2) beginnt 45 ms nach dem Ende des desynchronisierenden Pulszuges und ist 200 ms lang, d.h. es enthält zwei vollständige Perioden des Signals. Die Anfangszeitpunkte und die Längen der Fenster waren so gewählt, dass die stärksten Änderungen gut repräsentiert waren.

3.5.4. Ergebnisse. In der Abbildung 3.5.3 sind verzögerten Phase-Resetting-Kurven (vPRK) dargestellt, die aus den fünf Kalibrierungsdurchgängen konstruiert wurden. Die desynchronisierende Stimulation ändert erst ungefähr nach 100 ms die Form der vPRK (Abb. 3.5.3b,c). Zu diesem Zeitpunkt ändert sich der Phase-Resetting-Typ der vPRK von 1 nach 0. Diese Änderung ist eine hinreichende Bedingung für die Existenz einer vulnerablen Phase. In der Abbildung 3.5.3d-e springt der Wert der neuen Phase $\varphi_E(\tau)$ für die Anfangsphase $D3 = \varphi_B \approx 0.85$ um 1.5π . Dieser Sprung bedeutet, dass die Phase eines einzelnen Durchgangs zu diesem Zeitpunkt nicht vorhersagbar ist und dass die Verteilung der Phasen über die N Durchgänge gleichmäßig war (verifiziert durch visuelle Inspektion). Zur Optimierung des Desynchronisationseffektes wurden zusätzlich für diese Phase (D3) zwei weitere Durchgänge (DO1, DO2) mit schwächeren Amplituden $I \in \{12.67 \text{ cd/m}^2, 15.39 \text{ cd/m}^2\}$ (vgl. Absch.2.6.3) durchgeführt.

In der Abbildung 3.5.4a,b sind die Zeitgänge der Hilbert-Amplitude und des Resetting-Indexes λ für die fünf Anfangsphasen D1 bis D5 (UV1) dargestellt. Die Hilbert-Amplitude gibt die Amplitude des Hirnrhythmus zu diesen Zeitpunkt an. Der Resetting-Index λ gibt an, wie gut die Phasen in den 105 Durchgängen übereinstimmen. Man beachte, dass die Zeit t relativ zum Ende der Entrainmentepoche $t = 0$ angegeben ist. Die Dauer der Entrainmentepoche ist mit einem grauen Balken oben im Graph dargestellt. Die jeweils zwei farbigen Balken repräsentieren die Stimulusdauer und das Fenster des Interesses, wobei nur die erste ($\nu = 600$ ms) und die letzte Verzögerung ($\nu = 690$ ms) dargestellt sind.

Die Entrainmentepoche induziert im Vergleich zur Prästimulus-Epoche zuerst eine Reduktion der Oszillationen, eine Abnahme der Hilbert-Amplitude. Ab dem Zeitpunkt $t \approx -800$ induziert das Entrainment eine Erholung der Amplitude der Oszillationen (Abb. 3.5.4a). Ungefähr in der Mitte der Entrainmentepoche wird ein desynchronisierender Puls mit einer Verzögerung ν appliziert (der kurze bunte Balken in Abb. 3.5.4a). Der desynchronisierende Pulszug induziert eine transiente Abnahme der Hilbert-Amplitude, d. h. eine Desynchronisation. Im Gegensatz dazu steigt die Hilbert-Amplitude während des reinen Entrainments kontinuierlich bis zum Ende der Entrainmentepoche an. Die Wirkung des desynchronisierenden Pulszuges ist nicht für alle Verzögerungen gleich. Die stärkste Abnahme der Hilbert Amplitude ist für die Bedingung D3 sichtbar. Die schwächste Wirkung zeigen die Bedingungen D1 und D5.

Der rasch ansteigende Phase-Resetting-Index λ in der Abbildung 3.5.4b deutet auf eine starke Phasenkohärenz zwischen den einzelnen Pulsfolgen in den experimentellen Durchgängen hin. Der desynchronisierende Puls mit den Anfangsphasen D2, D3 unterbricht diese Phasenkohärenz. Im Gegensatz dazu erhöhen die Pulse mit den Anfangsphasen D1 und D4 die Phasenkohärenz.

In Abbildung 3.5.4c,d sind die Zeitgänge der Hilbert-Amplitude und des Resetting-Indexes λ für die vulnerable Phase D3 und die optimierten Durchgänge DO1 und DO2. Für die optimierte Parameterkombination DO2 bleibt die Hilbert-Amplitude während des gesamten Entrainments niedrig (Abb. 3.5.4c). Die Abnahmen des Resetting-Index nach dem desynchronisierenden Puls für DO1 ist deutlich schwächer im Vergleich zur D3 und DO2.

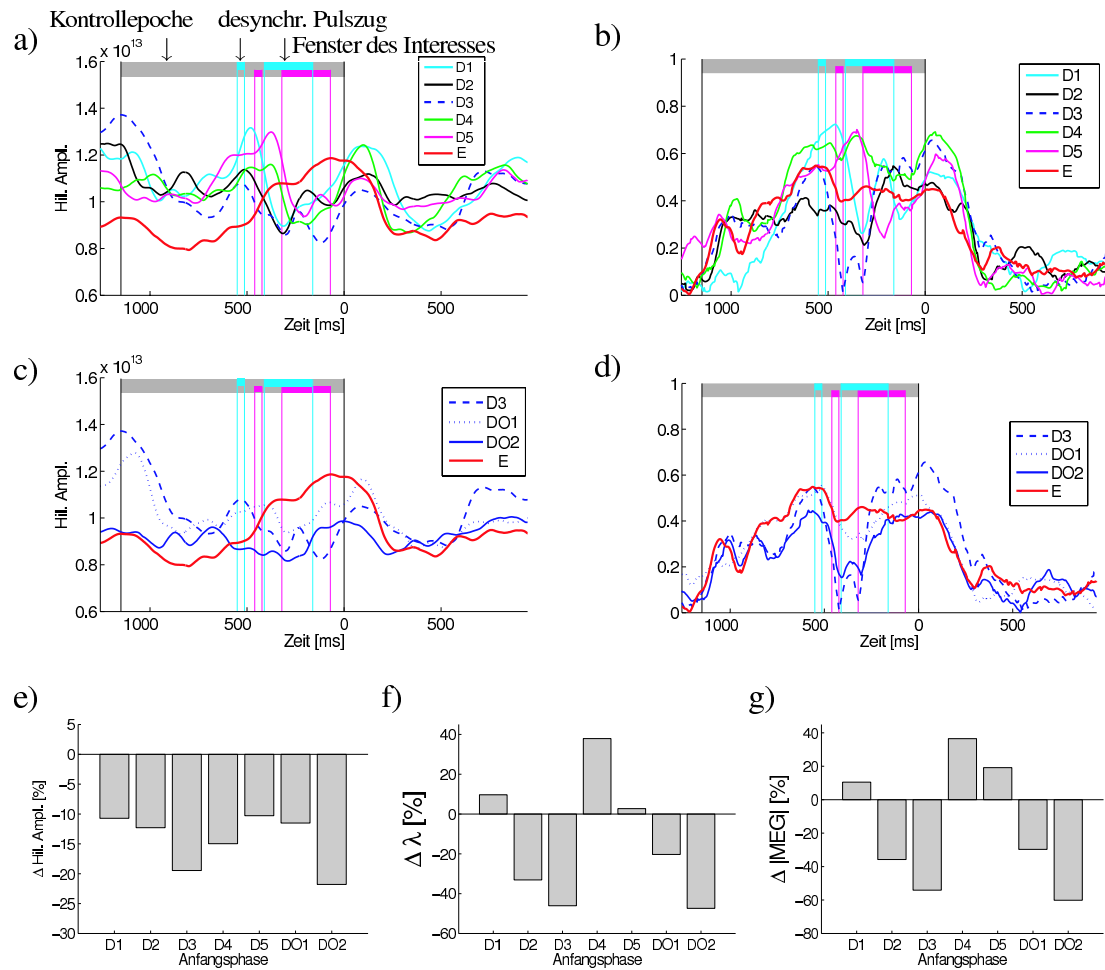


ABBILDUNG 3.5.4. Die Zeitgänge der Hilbert-Amplitude (a,c) und des Resetting-Indexes (b,d) des parietalen MEG-Sensors A81. (a) Die Hilbert-Amplitude und (b) der Resetting Index für alle fünf Durchgänge mit den Anfangsphasen D1 bis D5 und das reine Entrainment E (rot). Die Bezeichnungen D1 bis D5 beziehen sich auf Anfangsphasen bzw. auf die Verzögerung ν , mit der der desynchronisierende Pulszug appliziert wurde. Die Dauer der Entrainmentepoche ist mit einem grauen Balken (erstes Pfeil) oben im Graph dargestellt. Die jeweils zwei oberen farbigen Balken repräsentieren die Stimulusdauer (zweites Pfeil) und das Fenster des Interesses (drittes Pfeil), wobei nur die erste ($\nu = 600$ ms) und die letzte Verzögerung ($\nu = 690$ ms) dargestellt sind. (c) Die Hilbert-Amplitude und (d) der Resetting-Index für die vulnerable Phase D3 und die optimierten Durchgänge DO1 und DO2 mit der Anfangsphase aus dem Durchgang D3. In (e-g) werden die Änderungen der Hilbert-Amplitude, Phase-Resetting-Indexes und des mittleren rektifizierten Sensorsignals im Vergleich zum reinen Entrainment dargestellt. (e) Die relative Änderung der mittleren Hilbert-Amplitude im Zeitfenster W1 für alle Anfangsphasen D1 bis D5 und die zwei optimierenden Durchgänge DO1, DO2. (f) Die relative Änderung des Phase-Resetting-Indexes $\Delta\lambda$ im Zeitfenster W1. (g) Die relative Änderung des mittleren rektifizierten Sensorsignals $\Delta|\text{MEG}|$ im Zeitfenster W2. Die Phase D1 entspricht $\nu = 600$ ms, D2 $\nu = 630$ ms, D3 $\nu = 650$ ms, D4 $\nu = 670$ ms, D5 $\nu = 690$ ms und die Phasen der optimierten Durchgänge $\text{DO1} \approx \text{DO2} \approx \text{D3}$. Für die Werte der Phasen im Bogenmaß D1 bis DO2 siehe Abbildung 3.5.3.

Um das Ausmaß der induzierten Änderungen der oszillatorischen Aktivität im Vergleich zum reinen Entrainment zu bestimmen, wurden die relativen Änderungen der Hilbert-Amplitude $\Delta\text{HilAmpl}$, des Synchronisationsindex $\Delta\lambda$ und des mittleren rektifizierten Sensorsignals $\Delta|\text{MEG}|$ im jeweils zugehörigen Zeitfenster berechnet (Abb. 3.5.4e-g). Alle drei Maße zeigen eine Abhängigkeit von der Anfangsphase. Zu bemerken ist, dass die Hilbert-Amplitude für alle Stimulationsbedingungen reduziert ist, wobei die Effekte für die vulnerable Phase D1 und ihre Optimierung DO2 am stärksten sind. Die Form der Phasenabhängigkeit von $\Delta\lambda$ und $\Delta|\text{MEG}|$ ist sehr ähnlich. Eine Stimulation in den Anfangsphasen D2, D3, DO1 und DO2 führt zu einer starken Abnahme von $\Delta\lambda$ und $\Delta|\text{MEG}|$ (Abb. 3.5.4e-g). Im Gegensatz dazu ist für die Anfangsphasen D1 und D4 eine Steigerung von $\Delta\lambda$ und $\Delta|\text{MEG}|$ sichtbar (Abb. 3.5.4e-g).

3.5.5. Diskussion. Dieses Experiment wurde als *proof of concept* für die Dämpfung der Hirnrhythmen durch Soft-Phase-Resetting durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass man mit Hilfe der verzögerten Phase-Resetting-Kurven die vulnerable Phase eines entrainierten Alpha-Rhythmus bestimmen kann. Die vulnerable Phase ist unter einer Stimulation dann vorhanden, wenn die vPRK ihren topologischen Typ ändern, z.B. von 1 nach 0. Die vulnerable Phase ist dann die, bei der die größten Verschiebungen während des Übergangs auftreten. Bei meinem Probanden sprang die neue Phase $\varphi_E(\tau)$ um 1.5π nach oben. Die zwei zusätzlichen optimierten Pulsfolgen (DO1, DO2) für die gleiche Anfangsphase bestätigten die Annahme, dass es sich um eine vulnerable Phase des Alpha-Rhythmus handelt.

Dieses Ergebnis bestätigt die Befunde von Jansen und Brandt, die die Annahme nahelegen, dass es eine vulnerable Phase im Alpha-Rhythmus gibt (Jansen and Brandt, 1991). In ihren Experimenten haben Jansen und Brandt Lichtpulse konstanter Intensität während unterschiedlicher Phasen des Alpha-Rhythmus appliziert. Die Periode des Alpha-Rhythmus wurde in 8 Bins eingeteilt und es wurde eine selektive Mittelung (Erzeugen von EKP) der EEG Trials in diesen Bins vorgenommen. Es konnte eine deutliche Variation der EKP in der Abhängigkeit von der Anfangsphase des Alpha-Rhythmus beobachtet werden. Auch in der Untersuchung von Kruglikow and Schiff (2003) ist die Phasenabhängigkeit der auditorischen EP festgestellt worden. Die Autoren variierten aber die Stimulationsamplitude nicht, um einen Übergang vom Phase-Resetting-Typ 1 nach 0 zu erreichen. Ein direkter Nachweis einer vulnerablen Phase einer Population von Neuronen gelang Warman and Durand (1989). Zusätzlich zeigten Durand and Warman (1994) eine verschwindende Amplitudenoszillation des Summenpotenzials in CA1 Schnitten, wenn ein katodischer Puls in der vulnerablen Phase appliziert wurde, wobei die einzelnen Neuronen weiter oszillieren, jedoch mit unterschiedlichen Phasen.

Die hier berichtete Phasenabhängigkeit der relativen Änderung des Resetting-Indexes $\Delta\lambda$ und des mittleren rektifizierten MEG, $\Delta|\text{MEG}|$ stimmt gut mit dem Konzept der vulnerablen Phase überein. Dagegen spricht aber die konsistente Reduktion der Hilbert-Amplitude für alle Stimulationsanfangsphasen. Wahrscheinlich sind an den beobachteten Effekten mehrere Prozesse beteiligt. In einer einfachen Erklärung könnte man annehmen, dass erstens: Der Stimulus selbst eine teilweise inhibitorische Wirkung hat und daher eine phasenunabhängige Teilsuppression des Rhythmus induzieren kann (Apkarian et al., 1981; Schmeisser, 1985; Suter et al., 1996) und zweitens desynchronisiert die Perturbation eine Teilpopulation des Hirnrhythmus (Durand and Warman, 1994). Eine solche Abnahme der Synchronizität äußert sich natürlich in der Reduktion der Hilbert-Amplitude. Es könnte weiter zu einer Demaskierung von aktiven synchronen Populationen führen, weil die an der Auslöschung der Felder beteiligten Quellen nicht aktiv oder desynchron sind. Eine solche plötzliche Demaskierung könnte eine schnelle Änderung der mittleren Phase $\varphi_E(t)$ der Oszillationen herbeiführen. Wenn die Oszillationen sich nicht kohärent zum Entrainment verhalten, würde dies zu einer zufälligen Phasenverteilung nach dem desynchronisierten Puls führen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse sind nur eine erste Annäherung an das Potenzial von zeitlich präzise lokalisierten Desynchronisationsprozessen im Gehirn, z.B. einer Entwicklung von neuen Therapieverfahren für pathologisch oszillatorische Aktivität im Gehirn oder den Einsatz von neuen desynchronisationsbasierten experimentellen Paradigmen. Notwendig sind sowohl eine Vergrößerung des Probandenkollektivs als auch ein Verbesserung der Stimulationsapparatur.

Komplexe Effekte der Stimulation auf die Konnektivität des Netzwerks

4.1. Einleitung

In diesem Kapitel werden die Effekte der hirnrhythmenmodulierenden Stimulation auf die Konnektivität des Netzwerks untersucht. Zu diesem Zweck wird eine Form der Plastizität in ein generisches Netzwerk von Phasenoszillatoren eingebaut, das als Modellnetzwerk für die synaptisch interagierenden Neuronen dient.

In den mathematischen Modellen, die für die Entwicklung von neuen Stimulationstechniken verwendet wurden, wurde die Plastizität bis jetzt vernachlässigt (Tass, 1999, 2001a,b, 2002a,b, 2003b; Popovych et al., 2005). Es ist jedoch notwendig, die Plastizität der synaptischen Kopplungen einzubeziehen. (i) Die Plastizität ist eine fundamentale Eigenschaft von neuronalen Systemen (Kilgard and Merzenich, 1998; Markram et al., 1997; Zhou et al., 2003; Sur and Rubenstein, 2005). Synaptische Plastizität hängt von dem präzisen Timing der prä- und postsynaptischen Aktionspotentiale ab (Markram et al., 1997; Debanne et al., 1998; Feldman, 2000) und kann durch das STDP (spike-timing-synaptic-plasticity) Modell der Plastizität formalisiert werden (Abbott and Nelson, 2000; Song et al., 2000). Wenn das präsynaptische Aktionspotential (AP) vor dem postsynaptischen AP an der Synapse ankommt, wird die Synapse potenziert. Im umgekehrten Falle wird die Synapse abgeschwächt. Das Ausmaß der synaptischen Modifikation nimmt mit der Zeit zwischen den zwei AP exponentiell ab. (ii) Neuronale Netzwerke können pathologische Interaktion erlernen, die z. B. zu Epilepsien führen kann (Morimoto et al., 2004). Ein Beispiel ist das Kindling-Phänomen (Goddard, 1967). Es handelt sich um eine Induktion von spontanen epileptischen Anfällen nur durch eine unterschwellige schwache Stimulation ohne eine signifikante Änderung der Hirnmorphologie (Morimoto et al., 2004). (iii) Eine Manipulation von Plastizitätsprozessen besitzt ein signifikantes therapeutisches Potential (Kilgard and Merzenich, 1998; Albeni et al., 2004).

4.2. Das Modell

Ich modelliere die Dynamik einer Population aus N Neuronen als Netzwerk von gekoppelten Phasenoszillatoren, die die folgende Form hat

$$(4.2.1) \quad \dot{\psi}_j = \omega_j + W_j + \sum_{\nu=1}^4 X_{\nu}(t) S_{\nu}(\psi_j) \rho_j^{(\nu)} + \xi_j(t),$$

wobei ω_j die natürliche Frequenz des j -en Neurons ist (Tass, 1999). Es wird angenommen, dass die natürlichen Frequenzen eine Gauss'sche Verteilung mit einem Mittelwert von Ω besitzen. Die einzelnen Neuronen feuern oder bursten, wenn ihre Phase gleich $0 \pmod{2\pi}$ ist. Die Interaktion zwischen den Neuronen wird modelliert mit der Kopplungsfunktion

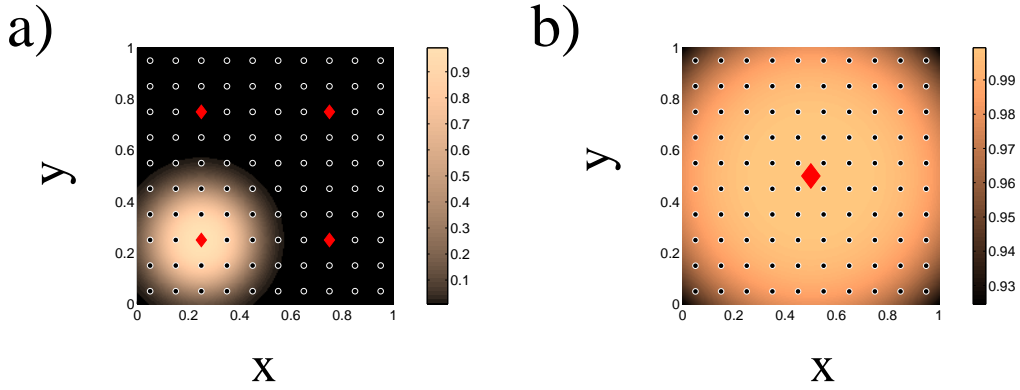


ABBILDUNG 4.2.1. Das räumliche Aktivierungsprofil für Stimulation mit vier Elektroden (a) und mit einer Stimulationselektrode (b). Die roten Parallelegramme geben die Position der Elektroden an, und die Punkte repräsentieren die Position der Neuronen. Der Einfluss der Stimulation auf die Neuronen wird farbig kodiert. Starker Einfluss ist hell und schwacher Einfluss ist dunkel.

$$(4.2.2) \quad W_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N K_{ij}(t) \sin(\psi_i - \psi_j),$$

wobei $K_{ij}(t)$ ein zeitabhängiges synaptisches Gewicht bezeichnet, mit dem der i -te Neuron den j -ten Neuron zum Zeitpunkt t beeinflusst (Kuramoto, 1984). Die zeitabhängige Kopplungsmatrix $C(t) = [K_{ij}(t)]_{i,j=1}^N$ ist die Konnektivitätsmatrix, in der $K_{jj} = 0$ für alle Zeitpunkte t und für $j = 1, \dots, N$. C unterliegt der STDP Dynamik, die weiter unten beschrieben wird.

Elektrische Stimulation hat einen phasenabhängigen Effekt (Best, 1979; Guttman et al., 1980). Dies wird im Standardmodell: $S_\nu(\psi_j) = I_\nu \cos(\psi_j)$ berücksichtigt (Winfree, 1980; Tass, 1999). $S_\nu(\psi_j)$ modelliert den Einfluss der Stimulation auf den j -ten Neuron, der über die ν -te Stimulationselektrode ausgeübt wird. In dieser Studie werden Stimulationsprotokolle mit bis zu vier Stimulationsorten eingesetzt ($\nu = 1, \dots, 4$). Das An- und Ausschalten der Stimulation der ν -ten Seite wird mittels einer Stufenfunktion $X_\nu(t)$ realisiert $X_\nu(t) = 1$, wenn die Stimulation der ν -ten Seite an ist und $X(t) = 0$, wenn die Stimulation via der ν -ten Seite aus ist.

$\rho_j^{(\nu)}$ modelliert das räumliche Aktivierungsprofil der Stimulation. Dieses ist abhängig von dem Abstand $\|\mathbf{x}_j - \mathbf{X}^{(\nu)}\|$ zwischen dem j -ten Neuron (mit der Position \mathbf{x}_j) und der ν -ten Elektrode (mit der Position $\mathbf{X}^{(\nu)}$). Der Effekt der elektrischen extrazellulären Stimulation fällt mit wachsender Distanz zwischen dem Neuron und der Elektrode ab. Ein genaues räumliches Aktivierungsprofil ist nicht im Detail bekannt (Ranck, 1975). Es wird approximiert durch $\rho_j^{(\nu)} = \exp[-(a * \|\mathbf{x}_j - \mathbf{X}^{(\nu)}\|)^b]$ mit $a = 0.75$ und $b = 4$ für die Stimulation mit einer Elektrode und $a = 5$ und $b = 3$ für die Stimulation mit vier Elektroden (Abb.4.2.1 a,b). Die unterschiedlichen Parameter werden benutzt, um die Topologien mit gleicher Anzahl der Neuronen aber unterschiedlicher Ausdehnung zu modellieren (Tass, 2003b). Die Ergebnisse sind robust gegenüber der Variation von a zwischen 4 und 6 und b zwischen 2 und 4 für die Stimulation mit einer Elektrode und a zwischen 0.1 und 1.5 und b zwischen 1 und 5 für die Stimulation mit vier Elektroden. Die Neuronen ($N = 100$) sind gleichmäßig verteilt über ein Einheitsviereck mit einer Kantenlänge von 1 (vergleiche auch Tass (2003b)). Für Stimulationsprotokolle mit nur einer Elektrode wird diese in der Mitte des Vierecks positioniert (Abb. 4.2.1b), wohingegen für die Stimulation mit vier Elektroden diese an den

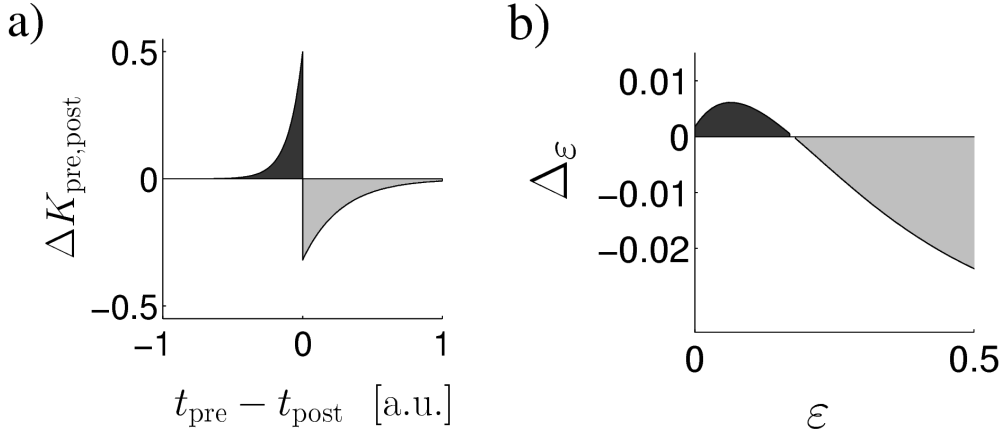


ABBILDUNG 4.2.2. **(a)** Spike-timing dependent plasticity (STDP) basierte Modifikation der synaptischen Kopplungen $K_{pre,post}$ hängt von der spike-timing Differenz $\Delta t = t_{pre} - t_{post}$ zwischen den Feuerzeiten des prä- und postsynaptischen Neurons gemäß der Gleichung (4.2.4) ab. Die synaptische Potenzierung (*schwarz schattierte Fläche*) ist am stärksten, wenn der präsynaptische Neuron kurz vor dem postsynaptischen Neuron feuert. Umgekehrt tritt die stärkste synaptische Depression auf, wenn der postsynaptische Neuron kurz vor dem präsynaptischen Neuron feuert (*grau schattierte Fläche*). Verwendete Modell-Parameter: $\alpha_p = 0.5$, $\alpha_d = 0.32$, $\tau_p = 0.1$, $\tau_d = 0.275$. Die Zeitachse ist in beliebigen Einheiten (arbitrary units [a.u.]), wobei eine Einheit ([a.u.]) mit der Periode des ungekoppelten Einzeloszillators übereinstimmt. **(b)** Netto STDP-Effekt $\Delta_\epsilon = \int_{-\epsilon}^{\epsilon} \Delta K_{pre,post}(\xi) d\xi$, der sich für eine sehr große Anzahl der Stimuli einstellt, wenn Δt im Intervall $[-\epsilon, \epsilon]$ beschränkt ist.

Punkten $[0.25 \ 0.25]$, $[0.75 \ 0.25]$, $[0.75 \ 0.75]$ und $[0.25 \ 0.75]$ platziert und von 1 bis 4 im Uhrzeigersinn der Reihe nach nummeriert sind. Im Falle von Stimulation mit einer Elektrode reduziert sich der Stimulations-term aus der Gleichung 4.2.1 zu $X(t)S(\psi_j)\rho_j$, wobei X , S und ρ_j nur zu einem Stimulationsort gehören. Die Ergebnisse sind robust unter der Variation der Populationsgrösse N und der Position der Elektroden. Die Zufallskräfte werden als Gauss'sches weißes Rauschen mit Mittelwert 0 und Varianz \tilde{D} modelliert.

Der Grad der Synchronisation wird mit dem komplexen Ordnungsparameter $Z(t) = R(t)[\exp(i\varphi(t))] = N^{-1} \sum_{k=1}^N [\exp(i\psi_k(t))]$ quantifiziert, wobei $R(t)$ und $\varphi(t)$ die reale Amplitude und die Phase von $Z(t)$ sind. Zusätzlich gilt $0 \leq R(t) \leq 1$ (Kuramoto, 1984). $R(t) = 1$ indiziert eine perfekte Phasensynchronisation (alle Neurone haben gleiche Phasen), wohingegen $R(t) = 0$ ist mit einer Desynchronisation verbunden. Die Feuerdichte

$$(4.2.3) \quad p(t) = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \sigma(\psi_k), \quad \sigma(\psi_k) = \begin{cases} 1 & : \cos(\psi_k) > c = 0.975 \\ 0 & : \text{sonst} \end{cases}$$

gibt die relative Anzahl der feuernden Neurone zum Zeitpunkt t an, wobei ein Einzelneuron immer dann feuert, wenn seine Phase verschwindet (modulo 2π). Die Refraktärzeit des Neurons ist $\Upsilon = 0.05$. Die Ergebnisse sind robust unter Variation von c und wenn die Refraktärzeit Υ grösser als 0.02 ist.

Die Modifikation der synaptischen Gewichten ist durch synaptische Plastizität vom Hebb'schen Typ bestimmt, die auf experimentellen Ergebnissen aus hippocampalen und kortikalen Neuronen basiert (Markram et al., 1997; Debanne et al., 1998; Bi and Poo, 1998; Feldman, 2000). Das Ausmaß der Gewichtsänderung fällt exponentiell mit der spike-timing Differenz $\Delta t = t_{pre} - t_{post}$ ab, wobei t_{pre} die Zeit des Feuerns

des präsynaptischen und t_{post} die Zeit des Feuerns des postsynaptischen Neurons ist (Abb. 4.2.2). Eine Potenzierung der synaptischen Gewichte tritt auf, wenn das Feuern des präsynaptische Neurons dem Feuern des postsynaptischen Neurons vorausgeht ($\Delta t < 0$). Umgekehrt wird eine Depression induziert, wenn das präsynaptische Feuern dem postsynaptischen Feuern folgt. Keine signifikante Veränderung der synaptischen Gewichte tritt auf, wenn die Zeit zwischen prä- und postsynaptischen Ereignissen zu lang ist. Diese Plastizitätregel (STDP) wird modelliert durch

$$(4.2.4) \quad \Delta K_{pre,post}(\Delta t) = \begin{cases} \alpha_p e^{\Delta t/\tau_p} & \Delta t \leq 0 \\ -\alpha_d e^{-\Delta t/\tau_d} & \Delta t > 0 \end{cases},$$

wobei α_p die Lernrate während einer Potenzierung der synaptischen Gewichte für negative Δt ist, und α_d die Lernrate während einer Depression für positive Δt ist (Abbott and Nelson, 2000; Izhikevich et al., 2004; Song et al., 2000). Für die synaptische Potenzierung und Depression sind unterschiedliche Zeitkonstanten τ_p und τ_d zu wählen, wobei $\tau_p < \tau_d$ gilt. Diese Asymmetrie wurde experimentell im Neokortex (Feldman, 2000) und im Hippocampus (Bi and Poo, 1998) nachgewiesen. Um sicherzustellen, dass die Gleichung (4.2.4) keinen unphysiologisch unbeschränkten Anstieg der synaptischen Stärke erzeugt, ist die maximale synaptische Stärke $K_{k,j}$ beschränkt, $K_{k,j} \in [0, K_{max}]$, wobei K_{max} die maximale Kopplungsstärke ist. Der Plastizitätsmechanismus (Gleichung 4.2.4) ist nicht ein kontinuierlicher Prozess, sondern ein Punktprozess in der Zeit, der durch das Feuern des postsynaptischen Neurons ausgelöst wird.

4.3. Spontane Dynamik

In diesem Abschnitt betrachten wir das spontane Verhalten des Netzwerks, das sich ohne Stimulation [$X = 0$ in der Gleichung 4.2.1] einstellt. Um zu verdeutlichen, warum die Präsenz der Plastizität von großer Bedeutung ist, erinnern wir uns zuerst an die Spontandynamik, die man ohne Plastizität beobachten kann. Dazu wählen wir ein einfaches Beispiel. Wir betrachten den Fall der konstanten globalen Kopplung [$K_{kj} = K = \text{const}$ für alle $j, k = 1, \dots, N$]. Für ein großes N taucht aus dem inkohärenten Zustand die Phasensynchronisation auf, wenn die Amplitude des Rauschens unter eine kritische Grenze fällt oder die Kopplungsstärke einen kritischen Wert überschreitet (Kuramoto, 1984; Tass, 1999). Für eine superkritische Kopplungsstärke synchronisieren sich die Oszillatoren in Phase und verhalten sich wie ein einzelner großer Oszillator. Im allgemeinen scheint für großes N keine Bistabilität zu existieren (Strogatz, 2000). Dies bedeutet, dass es keine stabile Koexistenz des inkohärenten Zustands und des synchronen Zustands gibt. Entweder nur der inkohärente oder nur der synchrone Zustand ist stabil. Im Gegensatz dazu können in einem Netzwerk mit synaptischer Plastizität (Gleichung 4.2.4) beide Zustände koexistieren, d.h. Bistabilität kann auftreten.

Um die von STDP induzierten Effekte zu beschreiben, führe ich die zeitabhängige *mittlere synaptische Kopplungsstärke* $\bar{K}(t) = (N-1)^{-2} \sum_{i,j=1}^N K_{i,j}(t)$ ein. $\bar{K}(t)$ ist der Mittelwert der Elemente in der Konnektivitätsmatrix $C(t) = [K_{ij}(t)]_{i,j=1}^N$. Synaptische Plastizität verändert entscheidend das Synchronisationsverhalten des Netzwerks. Für vorgegebene Amplituden des Rauschens, Verteilung der Eigenfrequenzen und den Zeitkonstanten τ_p und τ_d können zwei verschiedene dynamische Zustände beobachtet werden: (1) *Der synchrone Zustand*, in dem die Neuronen synchron sind und die synaptische Interaktion sehr stark ist, führt zu einer sehr hohen mittleren Kopplungsstärke. (2) *Der desynchrone Zustand*: Beide Parameter \bar{K}

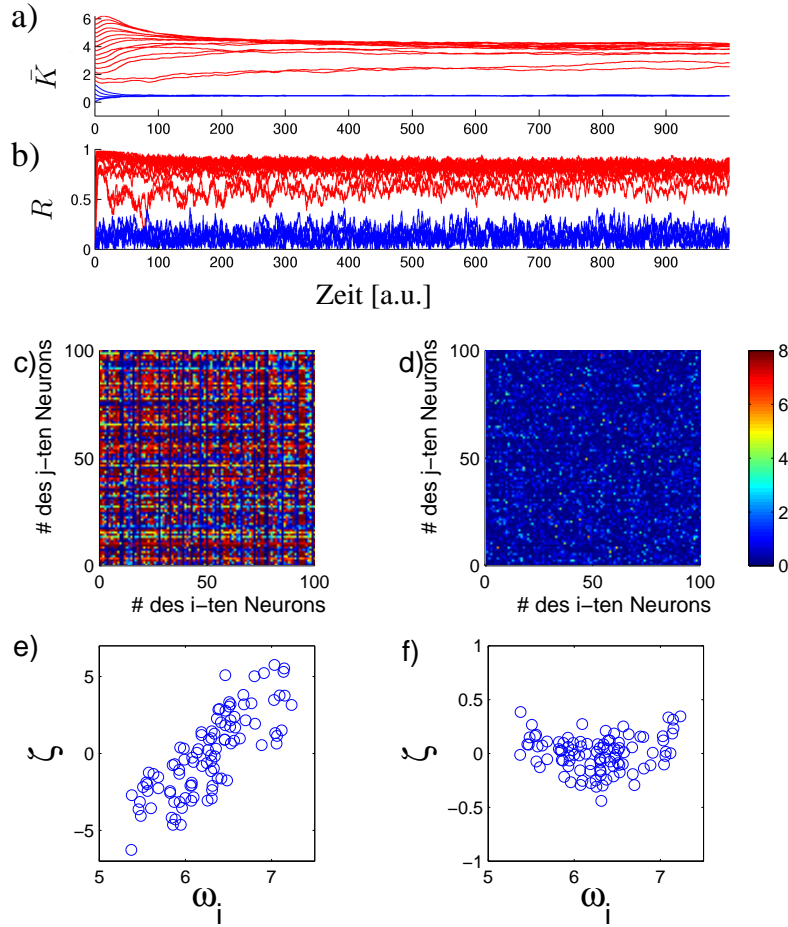


ABBILDUNG 4.3.1. Zeitgänge der mittleren Kopplungsstärke \bar{K} **(a)** und das Ausmaß der Phasensynchronisation gemessen mit $R(t) = |N^{-1} \sum_{k=1}^N \exp[i\psi_k(t)]|$ **(b)** in einer Reihe von Simulationen mit variablen Anfangskopplungsstärken und ohne Stimulation ($X = 0$). $|y|$ ist der Modulus von y . Die Anfangskopplungsstärken K_{ij} sind Gauss-verteilt mit Mittelwert $\bar{K}(0)$ und Standardabweichung $0.05\bar{K}(0)$. In einer Reihe von Simulationen wurde $\bar{K}(0)$ in äquidistanten Schritten zwischen 0 und 6 variiert. In allen Fällen sind die Anfangphasen $\psi_1(0), \dots, \psi_N(0)$ gleichmäßig im Intervall $[0, 2\pi]$ verteilt. Die Bistabilität offenbart sich als Koexistenz von zwei unterschiedlichen Zuständen, die durch eine mittlere Kopplungsstärke \bar{K} nahe bei 0 oder nahe bei 4 charakterisiert sind. Durchgänge, in denen \bar{K} gegen 0 strebt, sind in **(a)** und **(b)** blau dargestellt. Analog gehören rote Kurven zu den Durchgängen, in denen \bar{K} gegen 4 tendiert. **(c)** Ein Bild der Konnektivitätsmatrix $C = [K_{ij}(t)]_{i,j=1}^N$ im synchronen Zustand, mit $\bar{K}(0) = 4.0$ und $t = 50$. **(d)** Die Konnektivitätsmatrix C im desynchronen Zustand, mit $\bar{K}(0) = 0.4$ und $t = 50$. Der Kopplungsasymmetrie-Index $\zeta_j = N^{-1} \sum_{i=1}^N (K_{ji} - K_{ij})$ von jedem Neuron dargestellt versus seine Eigenfrequenz ω_j , im synchronen Zustand **(e)** (wie in **(c)**) und im desynchronen Zustand **(f)** (wie in **(d)**). Modellparameter: $N = 100$, $\tilde{D} = \sqrt{2D}$, $D = 0.22$, $\Omega = 2\pi$, $K_{max} = 8$, $\alpha_p = 0.5$, $\alpha_d = 0.32$, $\tau_p = 0.1$, $\tau_d = 0.275$. Die Eigenfrequenzen ω_i sind Gauss-verteilt mit dem Mittelwert $\Omega = 2\pi$ und der Standardabweichung von 0.07Ω . Die numerische Integration wurde mit stochastischer Runge-Kutta Methode zweiter Ordnung (Honeycutt, 1992) und einer Schrittweite von 0.001 durchgeführt.

und R sind nahe bei der Null. Die Neuronen feuern in einer unkorrelierten Art und Weise fast ohne synaptische Interaktion. In den hier gezeigten Simulationen verschwindet R nicht komplett, sondern fluktuiert aufgrund der endlichen Anzahl der Neuronen ($N = 100$) nahe an der Null.

Die Stabilität von diesen zwei Zuständen hängt von $r = \alpha_p/\alpha_d$, dem Verhältnis zwischen der positiven und negativen Lernrate, ab. Detaillierte numerische Untersuchungen zeigen, dass es drei unterschiedlich Parameterbereiche von r gibt, die mit verschiedenen Dynamiken versehen sind: (1) *Den desynchrone Zustand*: Für Werte von r unter einer kritischen Grenze r_{crit}^d ist nur der desynchrone Zustand stabil. Für die verwendeten Netzwerkparameter gilt $r_{\text{crit}}^d \approx 1.25$ (Abb. 4.3.1).

(2) *Das bistabile Regime* (Abb. 4.3.1): Für mittlere r Werte, die die Bedingung $r_{\text{crit}}^d < r < r_{\text{crit}}^s$ erfüllen, koexistieren der desynchrone und synchrone Zustand und beide sind stabil (Abb. 4.3.1a,b). Abhängig von der Anfangskopplungsstärke $\bar{K}(0)$ tendiert das Netzwerk zu einem der zwei stabilen Zustände. Im Falle der Gauss-verteilten Anfangskopplungsstärken mit dem Mittelwert $\bar{K}(0)$ und der Standardabweichung $0.05\bar{K}(0)$ existiert eine kritische Kopplungsstärke $\bar{K}_{\text{crit}} \approx 1.25$. Für $\bar{K}(0) > \bar{K}_{\text{crit}}$ tendiert das Netzwerk zum synchronen Zustand, wohingegen für $\bar{K}(0) < \bar{K}_{\text{crit}}$ das Netzwerk in den desynchronen Zustand relaxiert. Die Existenz der kritischen Kopplungsstärke \bar{K}_{crit} wurde für verschiedene Anfangsverteilungen der Phase (Gleichverteilung, Dirac-Verteilung und Gaussverteilung) geprüft. Variationen in der Anfangsverteilung der Phasen führte nur zu kleinen Änderungen in \bar{K}_{crit} , die von der Ordnung ± 0.15 waren. Das Auftreten der Bistabilität war robust im Hinblick auf die Variation der Parameter: z.B. für $\alpha_p = 0.5$, $\alpha_d = 0.275$ existiert die Bistabilität für $\tau_d \in [0.27, 0.4]$ oder $\tau_d \in [0.6, 0.8]$ für $\tau_p = 0.1$ beziehungsweise $\tau_p = 0.2$. (3) *Das synchrone Regime*: Für $r > r_{\text{crit}}^s$ ist nur der synchrone Zustand stabil. In der Abbildung 4.3.1 werden Lernparameter verwendet, für die $r_{\text{crit}}^s \approx 1.85$ ist.

Ich werde mich jetzt auf den bistabilen Zustand fokussieren. Der desynchrone Zustand, der im bistabilen Regime für kleine $\bar{K}(0)$ auftritt, ist durch K_{ij} nahe an Null für $i, j = 1, \dots, N$ (Abb. 4.3.1d) charakterisiert. Im Kontrast dazu ist der synchrone Zustand, der für größere $\bar{K}(0)$ auftritt, durch starke synaptische Stärke \bar{K} gekennzeichnet (Abb. 4.3.1a). In diesem Zustand interagieren die Neuronen untereinander nicht gleich stark (Abb. 4.3.1c). Um zu beschreiben, wie STDP die Konnektivität beeinflusst, berechnen wir für jedes Neuron j seinen *Asymmetrie Index*

$$(4.3.1) \quad \zeta_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (K_{ij} - K_{ji}),$$

wobei K_{ji} die synaptische Kopplung vom j -ten Neuron zu dem i -ten Neuron ist. Wenn $K_{ji} > K_{ij}$ dominiert das j -te Neuron das i -te und vice versa. Die Interaktion ist zwischen den Neuronen ist balanciert wenn $K_{ji} = K_{ij}$. Folglich gilt, je stärker das j -te Neuron alle anderen dominiert, umso positiver ist sein Asymmetrie Index ζ_j . Umgekehrt, je stärker der j -te Neuron von allen anderen dominiert wird, umso negativer fällt sein ζ_j aus. $\zeta_j \approx 0$, bedeutet, dass die Interaktionen des j -ten Neurons mit dem Netzwerk im Mittel balanciert sind.

Im synchronen Zustand dominieren die Neuronen alle anderen umso mehr, je höher ihre Eigenfrequenzen sind. Die langsamsten Neuronen werden von allen anderen Neuronen dominiert (Abb. 4.3.1e). Im Unterschied dazu beeinflussen sich die Neuronen im desynchronen Zustand nur gering, und folglich gibt es keine ausgeprägte Beziehung zwischen der Eigenfrequenz der Neuronen und dem Asymmetrie-Index (Abb. 4.3.1f). Im desynchronen Regime und im synchronen Regime erzeugt ein einzelner Stimulus nur transiente Effekte, d.h. nur kurz andauernde Synchronisation oder Desynchronisation. In den weiteren Abschnitten

fokussieren ich mich auf das bistabilen Regime, weil die Bistabilität langfristige Effekte der Stimulation erlaubt.

Um den Effekt der Stimulation abschätzen zu können, betrachten wir zuerst den Netto-Effekt von STDP auf die einzelne Synapse, wenn diese mit einer langen Sequenz von Stimuli konfrontiert wird, in der $\Delta t = t_{\text{pre}} - t_{\text{post}}$ im Intervall $[-\varepsilon, \varepsilon]$ gleichmäßig verteilt ist. Im Fall einer synchronisierenden Stimulation wird ε klein sein, wohingegen eine desynchronisierende Stimulation ein großes ε induziert, das ungefähr der Hälfte der Periode der Oszillationen entspricht. Der Netto-Effekt von STDP auf eine Synapse Δ_ε , der sich während einer langen Sequenz von synaptischen Ereignissen mit Δt beschränkt auf $[-\varepsilon, \varepsilon]$ einstellt, ergibt sich aus $\Delta_\varepsilon = \int_{-\varepsilon}^{\varepsilon} \Delta K_{\text{pre,post}}(\xi) d\xi$ (Abb. 4.2.2b). Offensichtlich ist der Netto Effekt einer synchronisierenden Stimulation eine synaptische Potenzierung ($\Delta_\varepsilon > 0$ für kleine ε), wohingegen eine desynchronisierende Stimulation eine synaptische Depression induziert ($\Delta_\varepsilon < 0$ für große ε).

4.4. Kindling durch Stimulation mit niederfrequenter Pulsfolge (NF)

Eine Stimulation, die das synchrone Feuern des Netzwerks für eine genügend lange Zeit und mit ausreichender Intensität verstärkt, kann verwendet werden, um das Netzwerk aus dem desynchronen Zustand in den synchronen Zustand zu bringen. Ein einfaches Beispiel für eine Kindling Stimulation ist das Applizieren von niederfrequenten Pulszügen (NF), deren Frequenz nahe an der mittleren Eigenfrequenz Ω liegt (Abb. 4.4.1a-c).

Im desynchronen Zustand vor der Stimulation ist die Verteilung der *spike-timing* Differenzen $\Delta t_j = t_{\text{pre}} - t_{\text{post}}$ praktisch flach. Im Gegensatz dazu induziert die periodische Stimulation ein Entrainment, während dessen die Neuronen phasengekoppelt feuern (Abb. 4.4.1a, für Details siehe Tass (1999, 2001b, 2002b)). Das Entrainment führt zu einer starken Synchronisation (Abb. 4.4.1). Damit verbunden ist der Anstieg der Koinzidenz zwischen prä- und postsynaptischen Ereignissen. Die Verteilung von Δt_j weist einen scharfen Gipfel um Null herum und zwei Seitengipfel um $\pm t_{sp}$ herum auf (Abb. 4.5.1a, grüne Linie), wobei $\pm t_{sp} \approx 1.11$ der Periode der Stimulation ($T = 1.2$) minus der Hälfte der Clusterbreite entspricht. Es ist zu beachten, dass die Seitengipfel der Δt_j Verteilung (Abb. 4.5.1a) nicht zu dem Kindling-Effekt beitragen, weil $\Delta K_{\text{pre,post}}$ für Δt_j aus diesem Bereich verschwindet (Abb. 4.2.2a). Daher dominiert die synaptische Potenzierung, ähnlich wie in Abb. 4.2.2b für kleine ε , und die synaptischen Gewichte wachsen rasch an (Abb. 4.4.1c). Nach ungefähr 120 Zyklen der NF Stimulation erreicht das Netzwerk den stabilen synchronen Zustand, in dem es auch nach dem Ausschalten der Stimulation verbleibt (Abb. 4.4.1a-c). Die Seitengipfel der Δt_j Verteilung im spontanen Zustand nach der Stimulation (Abb. 4.5.1a, rote und schwarze Kurve) befinden sich im Vergleich zu periodischen Stimulation (Abb. 4.5.1a, grüne Kurve) näher an der Null. Der Grund ist, dass die Frequenz der Kindling-Stimulation niedriger ist als die spontane Frequenz der Neuronen.

4.5. Einfrieren der Kopplungsmuster mittels Stimulation mit hochfrequenten Pulszügen (HF)

Eine Stimulationstechnik muss nicht solche dramatischen Veränderungen der synaptischen Konnektivität, wie oben beschrieben, verursachen. Eine Stimulation, die die Aktivierung des STDP Mechanismus verhindert, kann das Verhalten des Neurons beeinflussen und gleichzeitig die Kopplungsmatrix $C = [K_{ij}(t)]_{i,j=1}^N$ unverändert lassen. Ich untersuche jetzt die Stimulation mit einem hochfrequenten periodischem Pulszug, die als Standard für die Tiefenhirnstimulation eingesetzt wird (Benabid et al., 1991). Die Einzelpulse während des hochfrequenten Pulszuges haben eine mindestens 20-mal höhere Frequenz als die Eigenfrequenz der Neuronen ohne Stimulation. In Netzwerken von gekoppelten Phasenoszillatoren

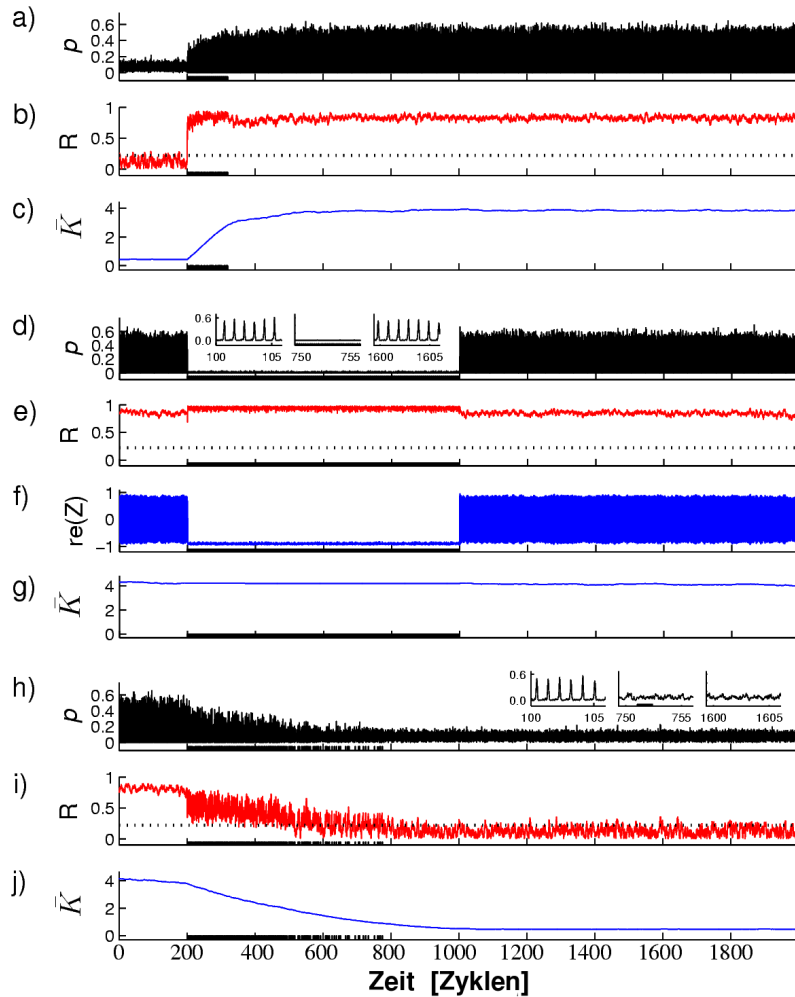


ABBILDUNG 4.4.1. Feuertichte p aus der Gleichung 4.2.3 (**a, d, h**), die Amplitude R des Ordnungsparameters (**b, e, i**), die mittlere Kopplung \bar{K} (**c, g, j**) und der Realteil des Ordnungsparameters Z (Abschnitt 4.2) (**f**). **a-c** niederfrequenter Pulszug (NF) wird auf das Netzwerk im desynchronen Zustand angewandt. **d-g** Hochfrequente (HF) Stimulation wirkt auf das synchrones Netzwerk. **h-j** Vielelektroden koordinierter Reset desynchronisiert das Netzwerk und wird nur bei Bedarf angewandt, d.h. wenn die Amplitude R die Schwelle 0.4 überschreitet. **a-j** Die schwarzen Balken zeigen, dass die Stimulation an ist. Die Stimulationen beginnen bei $t = 200$. **d,h** Die Insets zeigen eine vergrößerte Ansicht der Zeitgänge der Feuertichte vor, während und nach der Stimulation. **b,e,i** Die Baseline der spontanen Synchronisation, d.h. die 99-te Perzentile der R Verteilung im desynchronen Zustand ohne Stimulation, wird mit der gestrichelten Linie markiert. Stimulationsparameter: Kindling (**a-c**): Frequenz der Einzelpulse = 0.83, Pulsdauer = 0.2, Amplitude $I = 9$; HF Stimulation (**d-g**): Frequenz der Pulse = 20, Pulsdauer = 0.02, Dauer der Pause zwischen den Pulsen = 0.03, Amplitude = 35; Vielelektroden koordinierter Reset (**h-j**): kurze HF Pulsfolge besteht aus 15 Einzelpulsen mit Pulsdauer = 0.02, Dauer der Pause zwischen den Pulsen = 0.03 und Amplitude $I_\nu = -35$ für die Elektroden $\nu = 1$ und 3, und $I_\nu = 35$ für die Elektroden $\nu = 2$ und 4. Die Stimulationselektroden sind im Uhrzeigersinn angeordnet (siehe Text). Übrige Parameter wie in Abb. 4.3.1.

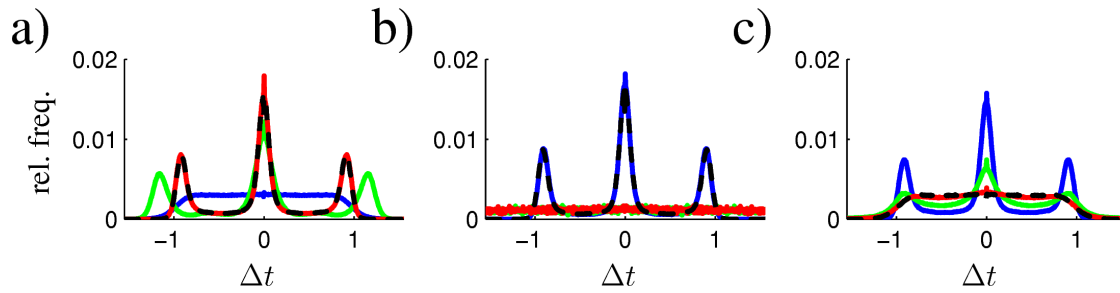


ABBILDUNG 4.5.1. Verteilung der spike-timing Differenzen $\Delta t = t_{\text{pre}} - t_{\text{post}}$ für die Stimulation mit NF Pulszügen (a), für Stimulation mit HF Pulszügen (b) und für Stimulation mit Mehrelektroden-KR (c). Die farbigen Kurven in jedem Graph gehören zu den vier Evaluationsintervallen der Länge 200, beginnend bei $t = 0$ (spontane Prästimulus-Dynamik, *blaue Kurve*), $t = 200$ (frühe Stimulationseffekte, *grüne Kurve*), $t = 600$ [spontane Dynamik (a) oder späte Dynamik in (b) und (c), *rote Kurve*], und $t = 1600$ (spontane Poststimulus-Dynamik, *gestrichelte schwarze Kurve*). Die relative Frequenz gibt die relative Häufigkeit des Auftretens an. Für die Evaluation der Kindling-Stimulation musste ein Evaluationsintervall mit einer kürzeren Länge von 120 gewählt werden (a, *grüne Kurve*).

ohne STDP stoppt die Stimulation mit HF-Pulszügen die einzelnen Oszillatoren mittels HF-Entrainment (Tass (2001b, 2002b)). Angewandt auf unser Modell (Gleichung 4.2.1) mit synaptischen Gewichten, die dem STDP unterliegen, führt die Stimulation mit HF-Pulszügen zum gleichen Effekt: Das Feuern der einzelnen Neuronen wird durch das HF-Entrainment (Abb. 4.4.1d) unterdrückt, was sich in stark synchronen (Abb. 4.4.1e), Stimulus-gekoppelten hochfrequenten und schwachen Oszillationen des Ordnungsparameters Z (Abschnitt 4.2) manifestiert, wobei Z sich nur in einem kleinen Bereich seines Zyklus bewegt (Abb. 4.4.1f).

Da die Neuronen während der HF-Pulszug-Stimulation nicht feuern, bleibt der STDP-Mechanismus (Gleichung 4.2.4) deaktiviert (Abb. 4.5.1b). Die Kopplungsmatrix wird nicht verändert und zeigt weniger Fluktuationen als unter spontanen Bedingungen zu beobachten sind (Abb. 4.4.1g). HF-Stimulation friert praktisch die synaptische Struktur ein. Nach dem Ausschalten der Stimulation startet das Netzwerk sofort im synchronen Zustand (Abb. 4.5.1d-g).

4.6. Anti-Kindling durch desynchronisierende Stimulation (KR)

Mehrelektroden-koordinierter Reset induziert eine effektive Desynchronisation (Tass, 2003b,a). Während eines koordinierten Resets (KR) wird eine Sequenz von phasenzurücksetzenden Stimuli (meistens hochfrequente Pulszüge) mittels mehrerer Elektroden verabreicht. Die Verzögerung unter den nacheinander folgenden Stimuli ist τ/n , wobei $\tau \approx T$, T die mittlere Periode der synchronisierten Oszillationen, und n die Anzahl der Stimulationselektroden ist. Zum Beispiel wird für $n = 4$ Stimulationselektroden der erste Stimulus über die Elektrode 1 verabreicht und der zweite, dritte und vierte Stimulus über die Elektroden 2, 3 und 4 mit den Verzögerungen $\tau/4$, $\tau/2$ und $3\tau/4$. Alle Stimuli haben identische Stärke und Dauer. Die Stimulationselektroden sind symmetrisch an den Ecken eines Rechtecks angeordnet und im Uhrzeigersinn durchnummeriert (siehe Abschnitt 4.2). Alternativ können Stimuli entgegengesetzter Polarität über Elektroden 1 und 3 verabreicht werden, gefolgt von den gleichen Stimuli über die Elektroden 2 und 4. In dieser Arbeit wird die letztere Variante des Vierelektroden-koordinierten Resets verwendet. Die Stimulation wird bedarfsgesteuert angewandt (Abb. 4.4.1h-j), d.h. wenn die Amplitude R des Ordnungsparameters einen

kritischen Wert überschreitet (hier 0.4 gewählt), wird der nächste KR verabreicht. Um stimulusinduzierte stereotypische Wiederholungen in der Dynamik des Netzwerks zu vermeiden, wird die Polarität von allen Stimuli zwischen nacheinander folgenden KR umgedreht. In einem Netzwerk von Phasenoszillatoren ist dies äquivalent zu einer Umdrehung der Sequenz der Verzögerungen der Stimulusapplikationen (Tass, 2003b).

KR-Stimuli verändern schnell die Phasen von separierten Subpopulationen, die jeweils unterschiedlich von den vier Elektroden beeinflusst werden. Unter einem KR-Stimulus zerfällt das synchrone Netzwerk in mehrere Subpopulationen, den sogenannten Clusterzustand. Wegen der pathologisch starken Interaktionen zwischen den Neuronen gehen die Neuronen vom Clusterzustand in den vollständig desynchronen Zustand über, bevor sie letztlich in den synchronen Zustand zurückkehren, wenn keine weitere Stimulation erfolgt Tass (2003b). Damit der desynchrone Zustand langfristig erhalten bleibt, muss die KR-Stimulation wiederholt appliziert werden.

Mehrelektroden KR induziert ein reliables Anti-Kindling (Abb. 4.4.1h-j). Während der KR-Stimulation verringert sich die Stärke des synchronen Feuerns (Abb. 4.4.1h,i) und der mittleren Kopplungsstärke \bar{K} . Nach ca. 800 Zyklen wird der stabile desynchrone Zustand erreicht. Da das Ausmaß der Synchronisation den kritischen Schwellenwert nicht überschreitet, ist die Stimulation praktisch ausgeschaltet.

In der Abbildung 4.4.1h,i kann beobachtet werden, dass die desynchronisierende Wirkung der KR-Stimulation anfänglich nicht optimal ist. Diese Parameterkombination wurde gewählt, um die Effekte der STDP auf die Dynamik des Netzwerks zu veranschaulichen. Während der Stimulation werden die Kopplungen sukzessiv abgeschwächt, und nach ca. 50 Zyklen kann ein anfänglich suboptimale Stimulus eine starke Desynchronisation induzieren. Dieser im Hinblick auf die Desynchronisation suboptimaler Stimulus ist für die Reduktion der Kopplungen optimiert, d. h. unter der schwachen KR-Stimulation werden die Kopplungen schneller reduziert als bei einer stärkeren Stimulation.

Der Koinzidenz-reduzierende Effekt der KR-Stimulation ist in der Verteilung der spike-timing Differenzen $\Delta t = t_{\text{pre}} - t_{\text{post}}$ zu sehen (Abb. 4.5.1c). Der starke Gipfel bei Null und die Seitengipfel bei ± 0.91 (0.91 entspricht der Periode eines Zyklus minus der Breite des Clusters), die während des synchronen Zustandes ohne Stimulation vorhanden sind, werden während der KR-Stimulation kontinuierlich kleiner, so dass nach der Stimulation nur eine flache Verteilung existiert.

4.7. Diskussion

In diesem Kapitel wurden fundamentale Verschaltungsprozesse und insbesondere dauerhafte Anti-Kindling-Effekte von neu entwickelten Stimulationsverfahren untersucht. Es wurde der Einfluss von drei qualitativ unterschiedlichen Stimulationsarten (NF-Pulszüge, HF-Pulszüge, und Mehrelektroden-KR) auf ein neuronales Netzwerk-Modell mit STDP-plastischen Kopplungen erforscht. Es konnte gezeigt werden, dass eine desynchronisierende Stimulation starke Anti-Kindling-Effekte induzieren kann, so dass das Netzwerk die pathologisch starken Kopplungen verlernen kann.

Im Netzwerk mit der STDP-basierten synaptischen Plastizität können zwei stabile Zustände koexistieren: Der desynchrone Zustand mit schwachen synaptischen Kopplungen und der synchrone Zustand mit starken nicht verschwindenden Kopplungen (Abb. 4.3.1a, b). Beide Zustände sind stabil und bilden zwei Attraktoren, die von einem Anziehungsbereich umgeben sind. Der synchrone Zustand ist charakterisiert durch eine hohe Asymmetrie der synaptischen Verbindungen. Diese Asymmetrie entsteht durch die synaptische Dominanz der schnelleren über die langsameren Neuronen. Im synchronen Zustand würde

ein Neuron einen von außen eingehenden Stimulus nicht unabhängig verarbeiten können, d. h. die Verarbeitung würde stark von den pathologisch synchronen Neuronen des Netzwerks beeinflusst. Eine relativ unabhängige Stimulusverarbeitung ist aber die dominante Form der Verarbeitung in den gesunden Basalganglien. Während der Parkinson'schen Krankheit führt die verminderte Dopaminausschüttung zu einem Anstieg der Kopplungen zwischen den Neuronen im Globus Pallidus pars interna, so dass die Neuronen in den parallelen Schaltkreisen zwischen dem Kortex, der Basalganglien und dem Thalamus nicht mehr in der Lage sind, die Stimulusverarbeitung von den anderen Neuronen unkorreliert durchzuführen (Nini et al., 1995; Bergman et al., 1998). In diesem Modell wurden jedoch nicht mehrere miteinander interagierende neuronale Populationen simuliert und somit waren im desynchronen Zustand keine funktionell spezifischen Neuronen sichtbar.

Die eingesetzten Stimulationstechniken wirken auf zwei voneinander abhängige Prozesse, die auf zwei unterschiedlichen Zeitskalen agieren, ein. Der schnelle Prozess der Phasenentwicklung ist durch die Gleichung (4.2.1) und der langsame Prozess durch die STDP-Lernregel in der Gleichung (4.2.4) gegeben. Die Tiefenhirnstimulation kann nicht nur auf der schnellen Zeitskala, d.h. durch eine Desynchronisation, sondern auch auf der langsamen Zeitskala durch eine effektive Reduktion der Kopplungen, optimiert werden. Es ist zu bemerken, dass auch eine nicht optimale Desynchronisation zu einer Entkopplung des Netzwerks und damit zu einer Reduktion der pathologischen Synchronizität führen kann (4.4.1h-j). Die Umkehrung der Polarität aller Stimuli zwischen aufeinander folgenden KR-Stimuli ist wichtig für den Anti-Kindling-Effekt. Bei fester Polarität der KR-Stimuli dauert es viel länger, das Netzwerk in den desynchronen Zustand zu bringen.

Die Form der synaptischen Plastizität beeinflusst die spontane Dynamik des Netzwerks. In der Arbeit von Seliger et al. (2002) wurde die spontane Dynamik des verallgemeinerten Kuramoto Modells von gekoppelten Phasenoszillatoren mit einer phasenabhängigen symmetrischen Lernregel vom Hebb'schen Typ untersucht. Die Kopplungen von synchronen Neuronen werden verstärkt und die Kopplungen von den desynchronen Neuronen werden abgeschwächt. Unter dieser Lernregel kann eine Multistabilität in der Netzwerkdynamik beobachtet werden. Das Netzwerk zerfällt in mehrere unterschiedlich große synchrone Cluster. Unabhängig von der verwendeten Lernregel, z. B. aus Seliger et al. (2002) oder eine geglättete STDP-Regel aus (4.2.4), kann eine desynchronisierende Stimulation einen dauerhaften Anti-Kindling-Effekt induzieren.

Die Effekte der STDP wurden nicht nur auf der Ebene der einzelnen Zellen *in vitro* gezeigt, sondern sind auch auf der Ebene der visuellen kortikalen Karten in der Katze (Schuett et al., 2001) oder auf makroskopischer Ebene als eine Verschiebung des Orientierung-Tunings bei Katzen und erwachsenen Menschen (Yao and Dan, 2001) nachgewiesen. Die Fähigkeit des neuronalen Substrats, sich zu reorganisieren, wird in der Literatur stetig diskutiert. In den klinischen Studien wurde gezeigt, dass die Plastizität eine Schlüsselrolle für die Regeneration der Funktion einnimmt (Dietz and Müller, 2004). Es wurde aber auch gezeigt, dass das Potential für die Reorganisation nach einer retinalen Läsion beim erwachsenen Makaken eingeschränkt sein kann (Smirnakis et al., 2005).

Dieses Kapitel zeigt, dass eine bestimmte Form der Stimulation eine grundlegende Veränderung der neuronalen Dynamik bewirken kann. Die Voraussetzung des generischen Modells ist das Vorhandensein einer Lernregel vom Hebb'schen Typ (Hebb, 1949), d.h. eine Verstärkung der Synapsen während einer synchronen Aktivität und eine Abschwächung der Synapsen während einer desynchronen Aktivität. Die dauerhaften Anti-Kindling-Effekte können wichtig für die Patienten sein, die unter den Symptomen einer krankhaft synchronen neuronalen Aktivität leiden, z. B. bei Epilepsien oder Bewegungsstörungen.

Schlussfolgerung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wirkung der sensorischen Stimulation auf die Hirnrhythmen und damit assoziiert eine Entwicklung von neuen Methoden zur Erforschung der funktionellen Signifikanz von Hirnrhythmen. Die anfängliche Vorstellung, dass bestimmte Rhythmen eine spezielle einheitliche Funktion haben (z.B. Alpha-Rhythmus als ein Leerlauf-Rhythmus des Gehirns), wich der Erkenntnis, dass die Hirnrhythmen polyfunktional sind. Sie können verschiedene Funktionen abhängig von ihrer kontextueller Einbettung und Lokalisation erfüllen. Während die Funktion von einigen Rhythmen offensichtlich ist, die z.B. an der Bewegung oder Atmung beteiligt sind, ist die Funktion anderer Hirnrhythmen noch nicht vollständig verstanden.

Diese Polyfunktionalität erfordert neue Methoden, mit denen sowohl die spezifischen Funktionen als auch die allgemeinen Prinzipien der oszillatorischen Informationsverarbeitung untersucht werden können. Ein kritischer Test der Funktion kann durch eine selektive Modulation und Kontrolle eines Hirnrhythmus durchgeführt werden. So kann während einer Anregung des Hirnrhythmus eine Steigerung und während einer Störung eine Abnahme der Funktionalität erwartet werden. Es sind mehrere Methoden für die Störung der Rhythmen bekannt: Läsionen eines Areals (Slotnick et al., 2004) oder direkte elektrische Stimulation (Durand and Warman, 1994) und für die Anregung sind bekannt: Entrainment mit transkranieller Magnetstimulation (Klimesch et al., 2003) oder mit Lichtflicker (Narici et al., 1998; Herrmann, 2001), chemische Substanzen (Kirino et al., 2005) oder genetische Läsion spezifischer Neurotransmitter-Rezeptor Typen (Nusser et al., 2001).

Eine spezielle Form der Störung der Hirnrhythmen ist ihre Desynchronisation, d.h. die makroskopischen Oszillationen sind zwar nicht vorhanden aber die einzelnen Neurone feuern unkorreliert weiter. In der Vergangenheit sind mehrere Desynchronisationsmethoden theoretisch entwickelt worden. Um die Übertragbarkeit dieser Techniken auf die Hirnrhythmen zu untersuchen, wurde im ersten Teil dieser Arbeit ein mathematisches Modell eines Hirnrhythmus entwickelt, das als Netzwerk von gekoppelten Oszillatoren mit dendritischer Dynamik formalisiert ist. Es wurde gezeigt, dass die ursprünglich für die Netzwerke von global gekoppelten Oszillatoren (Kuramoto-Modell) entwickelten Desynchronisationstechniken auch auf ein Modell der neuronalen Hirnrhythmen mit dendritischer Dynamik adaptiert werden können. Im Vergleich zum Kuramoto-Modell verändert die dendritische Dynamik wesentlich die Stimulationsantwort des einzelnen Neurons. Unter einer mittleren Stimulationsamplitude kann eine Bistabilität beobachtet werden. Für bestimmte Anfangsphasen der Stimulation ist nur eine Modulation der Feuerfrequenz des Neurons sichtbar, während für andere Anfangsphasen das Feuern des Neurons unterdrückt wird. Diese Bistabilität wirkt sich auch auf der Netzwerkebene aus. Die stimulusinduzierte transiente Dynamik des Netzwerks ist signifikant verlängert. Eine maximale Desynchronisation tritt nicht während, sondern erst später, nach dem Ausschalten der Stimulation auf. Um diese Effekte beim Auffinden der optimalen Stimulationsparameter zu berücksichtigen, wurde eine neue Kalibrierungstechnik mittels verzögerten Phase-Resetting-Kurven entwickelt.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurde die Modulierbarkeit der Hirnrhythmen, eine Anregung und eine Dämpfung, experimentell mit der Magnetoenzephalographie (MEG) überprüft. Es wurden die Kontrollierbarkeit (das Entrainment) der Hirnrhythmen mit einem Lichtflicker (Experiment I), die Suppression des Alpha-Rhythmus mit einem verzögertem Feedback (Untersuchung II) und die Dämpfung des Alpha-Rhythmus mit der Soft-Phase-Resetting-Desynchronisationstechnik (Einzelfalluntersuchung III) erforscht.

Im ersten Experiment wurden folgende Fragen untersucht: Welche Areale werden durch die visuelle Stimulation angeregt und welche entrain, hängt das Entrainment von der Stimulationsfrequenz ab, gibt es Unterschiede zwischen den $1 : n$ -Entrainments, $n \in \{1, 2, 3, 4\}$, gibt es Unterschiede in der Anregung zwischen der Fundamentalen und ihren harmonischen Frequenzen?

Um diese Fragen zu beantworten, wurden die zytoarchitektonischen, synchronisationsbasierten und zytoarchitektonischen spektralen Frequenz-Tuning-Kurven entwickelt. Eine zytoarchitektonische synchronisationsbasierte Frequenz-Tuning-Kurve stellt die Kontrollierbarkeit eines Hirnrhythmus in einem zytoarchitektonisch definierten Hirnareal als Funktion der Stimulationsfrequenz dar.

Es wurden regionale Unterschiede in der Kontrollierbarkeit gefunden. Die stärkste Hirnrhythmenkontrolle (1:1 Verhältnis) wurde in den visuellen Arealen V1, V2 und V4 ausgeübt. Während die Kontrollierbarkeit in V1, V2 und V4 eine schwache Frequenzabhängigkeit aufwies, konnte in V3d und V5 ein klares Maximum für die 8 Hz-Stimulation beobachtet werden. Mittels der periodischen Lichtstimulation konnte auch eine Hirnrhythmenkontrolle höherer Ordnung (1:2, 1:3, 1:4) ausgeübt werden. Eine schwache durch Lichtstimulation induzierte Kontrollierbarkeit wurde auch in den sensomotorischen Arealen beobachtet.

Die Hirnrhythmenkontrollierbarkeit betont den zeitlichen Zusammenhang zwischen der Stimulation und der oszillatorischen Aktivität. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Stärke der stimulationsinduzierten Hirnoszillationen. Mit Hilfe der zytoarchitektonischen spektralen Frequenz-Tuning-Kurven wurde die stimulationsinduzierte Änderung der oszillatorischen Hirnaktivität in Abhängigkeit von der Flickerfrequenz untersucht. Die stärksten Oszillationen im Vergleich zur Baseline wurden für die 8 Hz-Stimulation, analog zur höchsten Kontrollierbarkeit, in den visuellen Arealen V1, V2 und V4 detektiert. Eine vergleichbare Anregung wurde im Frequenzbereich der ersten Harmonischen der 12 Hz Stimulation (Frequenzband 23-25 Hz) in den Hirnarealen V1 und V2 gefunden.

In der Einzelfalluntersuchung II wurden die Hirnrhythmen mittels linearem und nichtlinearem verzögertem Feedback gedämpft. Während einer Feedback-Stimulation werden die Hirnrhythmen des Probanden mit MEG registriert, linear oder nichtlinear transformiert und mit vordefinierter Verzögerung als Lichtstimulation dem Probanden dargeboten. Man könnte anschaulich sagen, dass der Proband seine eigenen Hirnrhythmen sieht. Diese zeitlich sehr kritische Stimulation wurde mit dem Echtzeit-MEG, das eine konstante Verzögerung zwischen der Messung der Magnetfelder und der Stimulation garantiert, durchgeführt. Das Experiment wurde in zwei Phasen durchgeführt. In der ersten Phase wurden verschiedene Kombinationen der Stimulationsparameter getestet, um eine optimale Dämpfung zu erreichen. Für alle vier in dieser Phase teilnehmenden Probanden wurden dämpfungsinduzierende Stimulationsparameter gefunden. Für einen Probanden wurde die theoretisch vorhergesagte Anregung der oszillatorischen Aktivität mit dem linearen verzögerten Feedback beobachtet. In der zweiten Phase des Experiments wurde gezeigt, dass die Feedbackstimulation eine starke Suppression des Alpha-Rhythmus induzieren kann, die unabhängig von einem einfachen Alpha-Blocking ist. Die stärkste Dämpfung trat während der Stimulation mit dem nichtlinearen Voxel-Feedback auf.

In der Einzelfalluntersuchung III wurde die Soft-Phase-Resetting-Desynchronisationstechnik in der visuellen Modalität angewandt. Mit der im ersten Teil der Arbeit entwickelten Kalibrierungstechnik, die

auf den verzögerten Phase-Resetting-Kurven basiert, wurde die vulnerable Phase des Alpha-Rhythmus bei einem Probanden bestimmt. Ein Stimulus während dieser Phase führte zur Dämpfung der oszillatorischen Aktivität und induzierte eine transiente Reduktion der Phasenkohärenz des Alpha-Rhythmus.

Mit den Ergebnissen dieser Studien wurde gezeigt, dass die theoretisch entwickelten Methoden zur Desynchronisation prinzipiell auf reale Hirnrhythmen übertragbar sind.

Im dritten Teil der Arbeit wird die Idee der Kontrolle und der Modulation weiterentwickelt. Da ein neuronales Substrat nicht statisch ist, sondern sich entsprechend dem Muster der neuralen Aktivität verändert, muss sich eine Manipulation der Hirnrhythmen auf das Hirnsubstrat auswirken. Diese langfristigen Effekte der Stimulation wurden in einem neuronalen Modell mit Plastizität untersucht. In diesem Modell trat eine Bistabilität zwischen dem synchronen, gekoppelten und dem desynchronen, ungekoppelten Zustand auf. Mit einer spezifischen Manipulation der neuralen Aktivität, einem Synchronisieren oder Desynchronisieren, ist es möglich, das Netzwerk von einem stabilen Zustand in den anderen stabilen Zustand zu überführen. Während einer synchronisierenden Stimulation, dem Kindling, bilden sich neue Verbindungen im Netzwerk aus. Nachdem eine kritische Kopplungsstärke erreicht wurde, geht das Netzwerk in ein synchrones, gekoppeltes Regime über, wo es, ohne zusätzliche Stimulation, eine der Epilepsie ähnliche Aktivität zeigt. Mit einer desynchronisierenden Stimulation kann ein Übergang in den ungekoppelten, desynchronen Zustand erzwungen werden.

Die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sollen die Entwicklung von neuen experimentellen Untersuchungsmethoden anregen. Methoden, die eine Desynchronisation induzieren können, wären sehr effektiv für die experimentelle Untersuchung der funktionellen Bedeutung von Hirnrhythmen, weil man damit selektiv die Bedeutung eines Rhythmus testen könnte. Bis jetzt wurde nur eine solche Desynchronisationsuntersuchung durchgeführt (Stopfer et al., 1997). Stopfer et al. zeigen, dass eine chemisch induzierte Desynchronisation die Erkennung von ähnlichen aber nicht von unähnlichen Düften beeinträchtigt. Für die Untersuchung von menschlichen Hirnrhythmen ist aber eine chemische Manipulation der Rhythmen nicht vertretbar. Deswegen ist eine unbedenkliche Stimulation, z.B. sensorische, die eine Anregung oder eine Desynchronisation induziert, für die Entwicklung neuer Methoden zur Erforschung der menschlichen Hirnrhythmen von großer Bedeutung.

Desynchronisierende Modulationen der Hirnrhythmen haben zusätzlich ein großes therapeutisches Potential, Symptome von Krankheiten, denen eine pathologisch synchrone Komponente zugrunde liegt, zu mildern (Tass, 1999, 2002a, 2003b; Popovych et al., 2005; Tass and Majtanik, 2006). Die Ergebnisse des dritten Teils der Arbeit zur Reorganisation von neuronalen Strukturen zeigen sogar ein Potential zur Heilung von solchen Krankheiten (Tass and Majtanik, 2006).

Anhang A

Definitionen und Lemmas aus der Theorie der dynamischen Systeme.

In diesem Anhang wird eine kurze Beschreibung der stabilen und instabilen Mannigfaltigkeit gegeben, die sich an Denker (2005) anlehnt. Eine ausführliche Darstellung ist in Guckenheimer and Holmes (1983) zu finden.

LEMMA 5.0.1. (Hadamard, Peron) *Es sei $x_0 \in M$ ein hyperbolischer Fixpunkt des Diffeomorphismus $T : M \rightarrow M$ auf einer d -dimensionalen Mannigfaltigkeit M . Dann gibt es eine Umgebung U von x_0 , so dass die Menge*

$$(5.0.1) \quad W_U^s := \{x \in U : T^n(x) \in U \text{ f\"ur jedes } n \geq 1\}$$

eine C^1 -Untermannigfaltigkeit von M mit der beiden folgenden Eigenschaften ist:

1. *Die Menge der Tangentialvektoren an W_U^s im Punkt x_0 , $\mathcal{T}_{x_0} W_U^s$ ist $E^s = \bigoplus_{j \in J, |\lambda_j| < 1} E_j$ wobei J die Indexmenge der Eigenwerte λ_j von $D_x T$ und E_j der vom Eigenvektor v_j zum Eigenwert λ_j aufgespannter Eigenraum.*

2. $W_U^s = \{x \in U : \lim_{n \rightarrow \infty} T^n(x) = x_0\}$

DEFINITION 5.0.2. Eine Menge W^s , die die Eigenschaften des Lemmas 5.0.1 erfüllt, nennt man eine lokale stabile Mannigfaltigkeit. Die Untermannigfaltigkeit

$$(5.0.2) \quad W_x^s = W^s(x, T) = \bigcup_{n \geq 0} T^{-n}(W^s)$$

ist unabhängig von der gewählten lokalen Untermannigfaltigkeit und wird als stabile Mannigfaltigkeit in x bezeichnet. Die stabile Mannigfaltigkeit $W^s(x, T^{-1})$ heißt die instabile Mannigfaltigkeit von x . Man schreibt sie als

$$(5.0.3) \quad W_x^u(x, T) = W^s(x, T^{-1}) = \bigcup_{n \geq 0} T^n(W^u)$$

Anschaulich kann man die stabile invariante Mannigfaltigkeit W_x^s des hyperbolischen Fixpunktes x im 2D Raum wie folgt konstruieren. In einem hyperbolischen Fixpunkt berechnet man die Eigenvektoren der Jakobischen $D_x T$. Man wählt den Eigenvektor, dessen Eigenwert λ_1 den Betrag kleiner als 1 hat. Man bewegt sich ein wenig in die umgekehrte Richtung des Eigenvektors und kommt an den Punkt x_1 . In diesem Punkt wird die Berechnung wiederholt, so dass man zum nächsten Punkt x_2 gelangt. Da die stabile Mannigfaltigkeit abgeschlossen unter dieser Berechnung ist, gehören alle diese Punkte zur stabilen

Mannigfaltigkeit. Die instabile Mannigfaltigkeit erhält man, wenn man sich entlang des Eigenvektors zum Eigenwert λ_2 , dessen Betrag größer als 1 ist, bewegt.

Anhang B

Für die Stimulation in den Experimenten mit dem nichtlinearen verzögerten Feedback wurde das Stimulationssignal entsprechend der Gleichung

$$(5.0.4) \quad S(t) = K \bar{Z}^2(t) \bar{Z}^*(t - \tau)$$

konstruiert, wobei die analytische Form $\bar{Z}(t) = X(t) + iY(t)$ des gemessenen Signals $X(t)$ wie folgt erzeugt wird. Da die Zielfrequenzen der Stimulation im Alpha-Bereich mit einem Mittelwert von ungefähr 10Hz = 1/100ms =: T_α gewählt wurden, wird der imaginäre Teil $Y(t)$ des analytischen Signals mit $X(t - \tau_\alpha)$ approximiert, wobei $\tau_\alpha := 0.25T_\alpha$. Für das Stimulationssignal folgt daraus:

$$(5.0.5) \quad \begin{aligned} S(t) &= K(X(t) + iX(t - \tau_\alpha))^2(X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha)) \\ &= K(X(t)^2 + i2X(t)X(t - \tau_\alpha) - X(t - \tau_\alpha)^2)(X(t - \tau) - iX(t - \tau - \tau_\alpha)) \\ &= K(X(t)^2X(t - \tau) + i2X(t)X(t - \tau_\alpha)X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha)^2X(t - \tau) \\ &\quad - iX(t - \tau - \tau_\alpha)X(t)^2 - 2X(t)X(t - \tau_\alpha)X(t - \tau - \tau_\alpha) \\ &\quad - iX(t - \tau - \tau_\alpha)X(t - \tau_\alpha)) \end{aligned}$$

Für die Stimulation wird der reale Anteil des so konstruierten Signals verwendet und dessen Form lautet

$$(5.0.6) \quad \text{real}(S(t)) = K(X(t)^2X(t - \tau) - X(t - \tau_\alpha)^2X(t - \tau) - 2X(t)X(t - \tau_\alpha)X(t - \tau - \tau_\alpha))$$

Literaturverzeichnis

- Abbott, L. F. and Nelson, S. B. (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci*, 3:1178–1183.
- Acebron, J. A. and Bonilla, L. L. and Spigler, R. (2005). The Kuramoto model: A simple paradigm for synchronization phenomena. *Rev Modern Phys*, 77(1):137–185.
- Acebron, J. A. and Spigler, R. (1998). Adaptive frequency model for phase-frequency synchronization in large populations of globally coupled nonlinear oscillators. *Phys Rev Lett*, 81:2229.
- Adrian, E. D. and Matthews, B. H. (1934). The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man. *Brain*, 57:355–385.
- Albensi, B. C., Ata, G., Schmidt, E., Waterman, J. D., and Janigro, D. (2004). Activation of long-term synaptic plasticity causes suppression of epileptiform activity in rat hippocampal slices. *Brain Res*, 998:56–64.
- Alitto, H. J. and Ursey, W. M. (2004). Influence of contrast on orientation and temporal frequency tuning in ferret primary visual cortex. *J Neurophysiol*, 91:2797–2808.
- Amunts, K., Malikovic, A., Mohlberg, H., Schormann, T., and Zilles, K. (2000). Brodmann's areas 17 and 18 brought into stereotactic space- Where and how variable? *NeuroImage*, 11:66–84.
- Andersen, P. and Andersson, S. A. (1968). *Physiological basis of the alpha rhythm*. New York, Century Crofts.
- Andersen, P., Eccles, J. C., and Loyning, Y. (1964). Location of postsynaptic inhibitory synapses on hippocampal pyramids. *J Neurophysiol*, 27:592–607.
- Anderson, S. J., Holliday, I. E., Singh, K. D., and Harding, G. F. A. (1996). Localization and functional analysis of human cortical area V5 using magnetoencephalography. *Proc R Soc Lond, B Biol Sci*, 263:423–431.
- Apkarian, P. A., Nakayama, K., and Tyler, C. W. (1981). Binocularity in the human visual evoked potential: facilitation, summation and suppression. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 51:32–48.
- Basar, E., Schürmann, M., Basar-Eroglu, C., and Karakas, S. (1997). Alpha oscillations in brain functioning: An integrative theory. *Int J Psychophysiol*, 87:527–70.
- Beck, O., Amann, A., and Schöll, E. (2002). Comparison of time-delayed feedback schemes for spatio-temporal control of chaos in a reaction-diffusion system with global coupling. *Phys Rev E*, 66:016213.
- Bell, A. and Sejnowski, T. (1995). An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neur Comput*, 7:1129–1159.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D. M., Hommel, M., Perret, J. E., and de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*, 337(8738):403–6.
- Berger, H. (1929). Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Mervenkr*, 87:527–570.
- Bergman, H., Feingold, A., Nini, A., Raz, A., Slovin, H., Abeles, M., and Vadia, E. (1998). Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends*

- Neurosci*, 21:32–38.
- Best, E. N. (1979). Null space in the Hodgkin-Huxley equations. *Biophys J*, 27:87–104.
- Beta, C., Bertram, M., Mikhailov, A. S., Rotermund, H. H., and Ertl, G. (2003). Controlling turbulence in a surface chemical reaction by time-delay autosynchronisation. *Phys Rev E*, 67:046224.
- Bi, G. Q. and Poo, M. M. (1998). Activity-induced synaptic modifications in hippocampal culture, dependence on spike timing, synaptic strength and cell type. *J Neurosci*, 18:10464–10472.
- Birbaumer, N. (2006). Brain-computer-interface research: Coming of age. *Clin Neurophysiol*, 117:479–483.
- Birbaumer, N., Ghanayim, N., Hinterberger, T., Iversen, I., Kotchoubey, B., Kübler, A., Perelmouter, J., Taub, E., and Flor, H. (1999). A spelling device for the paralysed. *Nature*, 398:297–298.
- Blond, S., Caparros-Lefebvre, D., Parker, F., Assaker, R., Petit, H., Guieu, J. D., and Christiaens, J. L. (1992). Control of tremor and involuntary movement disorders by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *J Neurosurg*, 77:62–68.
- Bonilla, L. L. (2000). Chapman-Enskog method and synchronization of globally coupled oscillators. *Phys Rev E*, 62(4):4862–4868.
- Braun, H. A., Dewald, M., Schäfer, K., Voigt, K., Pei, X., Dolan, K., and Moss, F. (1999). Low-dimensional dynamics in sensor biology 2: Facial cold receptors of the rat. *J Comp Neurosci*, 7:17–32.
- Braun, H. A., Schäfer, K., Voigt, K., Peters, R., Bretschneider, F., Pei, X., Wilkens, L., and Moss, F. (1997). Low-dimensional dynamics in sensory biology 1: Thermally sensitive electroreceptors of the catfish. *J Comp Neurosci*, 4:335–347.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. Barth, Leipzig.
- Butnick, S. M. (2005). Neurofeedback in adolescents and adults with attention deficit hyperactivity syndrome. *J Clin Psychol*, 61(5):621–625.
- Butz, M., Gross, J., Timmermann, L., Moll, M., Freund, H. J., Witte, O. W., and Schnitzler, A. (2004). Perilesional pathological oscillatory activity in the magnetoencephalogram of patients with cortical lesions. *Neurosci Lett*, 355:93–96.
- Buzsaki, G. and Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 304:1926–1929.
- Castro-Alamancos, M. A. (2002). Role of thalamocortical sensory suppression during arousal: focusing sensory inputs in neocortex. *J Neurosci*, 22(22):9651–9655.
- Castro-Alamancos, M. A. and Oldfold, E. (2002). Cortical sensory suppression during arousal is due to the activity-dependent depression of thalamocortical synapses. *J Physiol*, 541(1):319–331.
- Chacron, M. J., Doiron, B., Maler, L., Longtin, A., and Bastian, J. (2003). Non-classical receptive field mediates switch in a sensory neuron's frequency tuning. *Nature*, 423:77–81.
- Cohen, D. (1972). Magnetoencephalography: Detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science*, 175:664–666.
- Conci, M., Elliot, M. A., Müller, H. J., Wendt, J., and Becker, C. (2004). The dynamics of operations in visual memory: A review and new evidence for oscillatory priming. *Exp Psychol*, 51(4):300–310.
- Congedo, M., Lubar, J. F., and Joffe, D. (2004). Low-resolution electromagnetic tomography neurofeedback. *IEEE Trans Neur Sys Reh Eng*, 12(4):387–397.
- Conover, W. J. (1980). *Practical nonparametric statistics*. New York, Wiley.
- Dammers, J. (2000). *Localisation and time courses of CMV generators from MFT analysis of average MEG signals*. PhD thesis, Department of Physics, The Open University Walton Hall U.K.

- David, O. and Friston, K. J. (2003). A neural mass model for MEG/EEG: coupling and neuronal dynamics. *NeuroImage*, 20:1743–1755.
- Debanne, D., Gähweiler, B. H., and Thompson, S. M. (1998). Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J Physiol (London)*, 507:237–247.
- Delorme, A. and Makeig, S. (2004). Eeglab: an open source toolbox for analysis of single-trial eeg dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Meth*, 134:9–21.
- Demarco, P. J., Brigell, M. G., and Gordon, M. (1997). The peripheral flicker effect: desensitization of the luminance pathway by static and modulated light. *Vis Res*, 37(17):2419–2425.
- Denker, M. (2005). *Einführung in die Analysis dynamischer Systeme*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- Derrington, A. M. and Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities for neurones in lateral geniculate nucleus. *J Physiol*, 357:219–240.
- Dietz, V. and Müller, R. (2004). Degradation of neuronal function following a spinal cord injury: mechanisms and countermeasures. *Brain*, 127:2221–2231.
- Dolan, K., Majtanik, M., and Tass, P. A. (2005). Phase resetting and transient desynchronization in networks of globally coupled phase oscillators with inertia. *Physica D*, 211:128–138.
- Durand, D. M. and Warman, E. N. (1994). Desynchronization of epileptiform activity by extracellular current pulses in rat hippocampal slices. *J Physiol*, 480(3):527–537.
- Eccles, J. C., Libet, B., and Young, R. R. (1958). The behavior of chromatolysed motoneurons studied by intracellular recording. *J Physiol*, 143:11–40.
- Eckhorn, E., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., and Munk, M. (1988). Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in visual cortex? *Biol Cybern*, 60:121–130.
- Eickhoff, S., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., and Zilles, K. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage*, 25:1325–1335.
- Elble, R. J. and Koller, W. C. (1990). *Tremor*. John Hopkins University Press, Baltimore.
- Elliot Smith, G. (1907). A new topographical survey of the human cerebral cortex, being an account of the distribution of the anatomically distinct cortical areas and their relationship to the cerebral sulci. *J Anat*, 41:237–254.
- Ermentrout, B. (1991). An adaptive model for synchrony in the firefly *Pteroptyx malace*. *J Math Biol*, 29(6):571–585.
- Fawcett, I. P., Barnes, G. R., Hillebrand, A., and Singh, K. D. (2004). The temporal frequency tuning of human visual cortex investigated using synthetic aperture magnetometry. *NeuroImage*, 21:1542–1553.
- Feldman, D. E. (2000). Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron*, 27:45–56.
- Feldman, M. S. (1985). Investigation of the natural vibrations of machine elements using Hilbert transform. *Sov Machine Sci*, 2:44–47.
- Fetz, E. E. and Finocchio, D. V. (1969). Operant conditioning of specific patterns of neural and muscular activity. *Science*, 174:431–435.
- Foster, K. H., Gaska, J. P., Nagler, M., and Pollen, D. A. (1985). Spatial and temporal frequency selectivity of neurones in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Physiol*, 365:331–363.
- Fox, P. T. and Raichle, M. E. (1985). Stimulus rate determines regional brain blood flow in striate cortex. *Ann Neurol*, 17(3):303–305.

- Freeman, W. J. (2000). *Neurodynamics: An Exploration in Mesoscopic Brain Dynamics*. Springer-Verlag London Berlin Heidelberg.
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science*, 291:1560–1563.
- Friston, K. (1999). Schizophrenia and the disconnection hypothesis. *Act Psych Scand*, 395:68–79.
- Frith, U. and Happe, F. (1994). Autism: beyond "theory of mind". *Cognition*, 50:115–132.
- Fuchs, M., Wagner, M., Köhler, T., and Wischmann, H. (1999). Linear and nonlinear current density reconstructions. *J Clin Neurophysiol*, 16(3):267–295.
- Fylan, F., Holliday, I. E., Singh, K. D., Anderson, S. J., and Harding, G. F. A. (1997). Magnetoencephalic investigation of human cortical area V1 using color stimuli. *NeuroImage*, 6:47–57.
- Gasparini, S. Magee, J. C. (2004). On the initiation and propagation of dendritic spikes in ca1 pyramidal neurons. *J Neurosci*, 24:1–11.
- Gegenfurtner, K. R., Kiper, D. C., and Levitt, J.-B. (1997). Functional properties of neurons in macaque area V3. *J Neurophysiol*, 77:1906–1923.
- Gevens, A. S., Zeitlin, G. M., Doyle, J. C., Yingling, C. D., Schaffer, R. E., and Callaway, E. and Yeager, C. L. (1979). Electroencephalogram correlates of higher cortical functions. *Science*, 203:665–668.
- Gillete, M. U. and Sejnowski, T. (2005). Biological clocks coordinately keep life on time. *Science*, 309:1196–1198.
- Glass, L. (2001). Synchronization and rhythmic processes in physiology. *Nature*, 410:277–284.
- Goddard, G. V. (1967). Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature*, 214:1020–1021.
- Goldig, N. L. and Spruston, N. (1998). Dendritic sodium spikes are variable triggers of axonal action potentials in hippocampal ca1 pyramidal neuron. *Neuron*, 21:1989–2000.
- Goldman, R. I., Stern, J. M., Engel, J., and Cohen, M. S. (2002). Simultaneous eeg and fmri of the alpha rhythm. *Brain Imaging*, 13(18):2487–2492.
- Graham, C. H., Bartlett, N. R., Brown, J. L., Hsia, Y., Mueller, C. G., and Riggs, L. A. (1965). *Vision and Visual Perception*. John Wiley, New York, London, Sydney.
- Gray, C. M. and Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:1698–1702.
- Guckenheimer, J. and Holmes, P. (1983). *Nonlinear oscillations, dynamical systems and bifurcations of the vector fields*. Applied mathematical sciences 42. Springer New York.
- Guttman, R., Lewis, S., and Rinzel, J. (1980). Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for a neuroneoscillator. *J Physiol (London)*, 395:377–395.
- Hadamschek, V. (2006). *Brain stimulation techniques with the aid of nonlinear delayed neurofeedback and MEG inverse methods*. PhD thesis, Fakultät II- Mathematik und Naturwissenschaften der Technischen Universität Berlin.
- Haken, H. (2000). Effect of delay on phase locking in a pulse coupled neural network. *Europ Phys J B*, 18:545–550.
- Haken, H. (2002). *Brain Dynamics*. Springer-Verlag Berlin.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Illmoniemi, R. J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography- theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working brain. *Rev Mod Phys*, 65:413–497.

- Hanslmayr, S., Sauseng, P., Doppelmayr, M., Schabus, M., and Klimesch, W. (2005). Increasing individual upper alpha power by neurofeedback improves cognitive performance in human subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 30(1):1–10.
- Hari, R. (1993). Magnetoencephalography as a tool of clinical neurophysiology. In Niedermeyer, E. and Lopez Da Silva, F., editors, *Electroencephalography Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Hatfield, B. D., Landers, D. M., and Ray, W. J. (1984). Cognitive processes during self-paced motor performance: an electroencephalographic profile of skilled marksmen. *J Sport Psychol*, pages 42–59.
- Hauptmann, C. and Mackey, M. C. (2003). Stimulus dependent onset latency of the inhibitory recurrent activity. *Biol Cybern*, 88:459–467.
- Hawken, M. J., Shapley, R. M., and Gross, D. H. (1996). Temporal-frequency selectivity in monkey visual cortex. *Vis Neurosci*, 13:477–492.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior*. Wiley, New York.
- Henn, S., Schormann, T., Engler, K., Zilles, K., and Witsch, K. (1997). *Mustererkennung*, chapter Elastische Anpassung in der digitalen Bildverarbeitung auf mehreren Auflösungsstufen mit Hilfe von Mehrgitterverfahren, pages 392–399. Springer, Informatik Aktuell, Wien.
- Herrmann, C. S. (2001). Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. *Exp Brain Res*, 137:346–353.
- Hess, R. F. and Baker, C. L. (1984). Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vision Res*, 24:1367–1376.
- Hillebrand, A. and Barnes, G. R. (2002). A qualitative assessment of the sensitivity of whole-head MEG to activity in the adult cortex. *Neuroimage*, 16:638–60.
- Hinterberger, T., Veit, R., Wilhelm, B., Weiskopf, N., Vattne, J. J., and Birbaumer, N. (2005). Neuronal mechanisms underlying control of a brain-computer interface. *Europ J Neurosci*, 21:3169–3181.
- Hochberg, L. E., Serruya, M. D., Friehs, G. M., Mukand, J. A. Saleh, M., Caplan, A. H., Branner, A. Chen, D., Penn, R. D., and Donoghue, J. P. (2006). Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature*, 442:164–171.
- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand J Stat*, 6:65–70.
- Hömke, L. (2006). A multigrid method for anisotropic PDE's in elastic image registration. *Num Lin Alg Appl*, pages 215–229.
- Honeycutt, R. L. (1992). Stochastic Runge-Kutta algorithms. White noise. *Phys Rev A*, 45(2):600–603.
- Hong, H. and Choi, M. Y. (2000). Phase-synchronization and noise-induced resonance in systems of coupled oscillators. *Phys Rev E*, 62(5):6462–6468.
- Hong, H., Jeon, G. S., and Choi, M. Y. (2002). Spontaneous phase oscillation induced by inertia and time delay. *Phys Rev E*, 65:026208–1–5.
- Howard, M. W., Rizzuto, D. S., Caplan, J. B., Madsen, J. R., Lisman, J., Aschenbrenner-Scheibe, R., Schulze-Bonhage, A., and Kahana, M. J. (2003). Gamma oscillations correlate with working memory task in humans. *Cereb Cortex*, pages 1369–1374.
- Hughes, S. W. and Crunelli, V. (2005). Thalamic mechanisms of EEG alpha rhythms and their pathological implications. *Neuroscientist*, 11(4):357–372.
- Huynh, H. and Feldt, L. S. (1976). Estimation of the Box correction for degrees of freedom from sample data in randomized block and split-plot design. *J Educat Stat*, 1:69–82.

- Isokawa, M. and Komisaruk, B. R. (1983). Convergence of finger tremor and EEG rhythm at the alpha frequency induced by rhythmical photic stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 55:580–585.
- Isokawa-Akesson, M. and Komisaruk, B. R. (1985). Tuning the power spectrum of physiological finger tremor frequency with flickering light. *J Neurosci Res*, 14:373–380.
- Izhikevich, E. M., Gally, J., and Edelman, G. M. (2004). Spike-timing dynamics of neural groups. *Cereb Cortex*, 14:933–944.
- Jahn, O., Cichocki, A., Ioannides, A. A., and Amari, S. (1998). Identification and elimination of artifacts from MEG signals using efficient independent component analysis. *Proceedings of the 11th Intern. Conference on Biomagnetism, Sendai*, pages 224–227.
- Jansen, B. H. and Brandt, M. E. (1991). The effect of the phase of prestimulus alpha activity on the averaged visual evoked response. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 80:241–250.
- Janson, N. B., Balanov, A. G., and Schöll, E. (2004). Delayed feedback as a means of control of noise-induced motion. *Phys Rev Lett*, 93(1):010601.
- Jensen, O. and Lisman, J. E. (1998). An oscillatory short-term memory buffer model can account for data on Sternberg task. *J Neurosci*, 18:10688–10699.
- Jensen, O. and Lisman, J. E. (2000). Position reconstruction from an ensemble of hippocampal place cells: contribution of theta phase coding. *J Neurophysiol*, 83:2602–2609.
- Jirsa, K. V. and Haken, H. (1996). Field theory of electromagnetic brain activity. *Phys Rev Lett*, 77(5):960–963.
- Jirsa, K. V. and Haken, H. (1997). A derivation of a macroscopic field theory of the brain from the quasi-microscopic neural dynamics. *Physica D*, 99:503–526.
- Johnston, D., Magee, J. C., Colbert, C. M., and Christie, B. R. (1996). Active properties of neuronal dendrites. *Ann Rev Neurosci*, 19:165–186.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., and Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127:1811–1821.
- Karadag, F., Oguzhanoglu, N. K., Kurt, T., Oguzhanoglu, A., Atesci, F., and Ozdel, O. (2003). Quantitative EEG analysis in obsessive compulsive disorder. *Int J Neurosci*, 113(6):833–847.
- Karson, C. N., Coppola, R., Daniel, D. G., and Weinberger, D. R. (1988). Computerized EEG in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14(2):193–197.
- Keil, A., Müller, M. M., Gruber, T., Wienbruch, C., and Elbert, T. (2001). Human large-scale oscillatory brain activity during operant shaping procedure. *Cog Brain Res*, 12:397–407.
- Kilgard, M. P. and Merzenich, M. M. (1998). Cortical map reorganization enabled by nucleus basalis activity. *Science*, 279:1714–1718.
- Kirino, Y., Inoue, T., and Watanabe, S. (2005). Behavioral determination of odor preference is coded by the oscillation frequency in a collective oscillating network of a terrestrial mollusk. *Chem. Senses*, 30(suppl 1):i154–i155.
- Kitajo, K., Nozaki, D., Ward, L., and Yamamoto, Y. (2003). Behavioral stochastic resonance within the human brain. *Phys Rev Lett*, 90(23):218103.
- Klimesch, W. (1996). Memory processes, brain oscillations and EEG synchronisation. *Int J Psychophysiol*, 24:61–100.
- Klimesch, W. (1999). EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev*, 29:169–195.

- Klimesch, W., Sauseng, P., and Gerloff, C. (2003). Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. *Eur J Neurosci*, 17:1129–1133.
- Klimesch, W., Sauseng, P., and Hanslmayr, S. (2006). Eeg alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, DOI:10.1016/j.brainserv.2006.06.003.
- Klimesch, W., Schimke, H., Doppelmayr, M., Ripper, B., Schwaiger, J., and Pfurtscheller, G. (1996). Event-related desynchronisation (ERD) and the Dm-effect: Does alpha desynchronisation during encoding predict later recall performance. *Int J Psychophysiol*, 24:47–60.
- Knyazev, G. G., Savostyanov, A. N., and Levin, E. A. (2006). Alpha synchronizaiton and anxiety: Implication for inhibition vs. alertness hypotheses. *Int J Psychophysiol*, 59(2):151–158.
- Koch, C. (1999). *Biophysics of Computation*. Oxford Univ. Press, New York Oxford.
- Krishnan, G. P., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A., Shekhar, A., Bockbrader, M. A., and O'Donnell, B. F. (2005). Steady state visual evoked potential abnormalities in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 116:614–624.
- Krolack-Salom, M. D., Henaff, M. A., Tallon-Baudry, C., Yvert, B., Guenot, M., Vifhetto, A., Mauguiere, F., and Bertrand, O. (2002). Human lateral geniculate nucleus and visual cortex respond to screen flicker. *Ann Neurol*, 53:73–80.
- Kruglikow, S. Y. and Schiff, S. J. (2003). Interplay of electroencephalogram phase and auditory-evoked neural activity. *J Neurosci*, 23(31):10122–10127.
- Kubicki, M., McCarley, R., Westin, C. F., Park, H. J., Maier, S., Kikinis, R., Jolesz, F. A., and Shenton, M. E. (2006). A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psych Res*.
- Kuramoto, Y. (1984). *Chemical Oscillations, Waves, and Turbulence*. Springer, Berlin.
- Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., and Turner, R. (1992). Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89:5675–5679.
- Lal, T. N., Schröder, M., Hill, N. J., Preissl, H., Hinterberger, T., Mellinger, J., Bogdan, M., Rosenstiel, W., Hofmann, T., Birbaumer, N., and Schölkopf, B. (2005). A brain-computer interface with online feedback based on magnetoencephalography. *Proc. of the 22th Int. Conference on Machine Learning, Bonn, Germany*.
- Lamme, V. A. and Roelfsema, P. R. (2000). The distinct modes of vision offered by feedforward and recurrent processing. *Trends Neurosci*, 23:571–579.
- Larkum, M. E., Zhu, J. J., and Sakman, B. (2001). Dendritic mechanism underlying the coupling of the dendritic with the axonal action potential initiation zone of adult rat layer 5 pyramidal neuron. *J Physiol*, 533:447–466.
- Lenz, F. A., Kwan, H. C., Martin, R. L., Tasker, R. R., Dostrovsky, J. O., and Lenz, Y. E. (1994). Single unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group. Tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain*, 117:531–543.
- Levine, T. R. and Hullet, C. R. (2002). Eta squared, partial eta squared, and misreporting of effect size in communication research. *Human Commun Res*, 28:612–625.
- Lewis, D. A., Hashimoto, T., and Volk, D. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 6:297–308.
- Llinas, R. and Jahnsen, H. (1982). Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro. *Nature*, 297:406–8.

- Llinas, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E., and Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96(26):15222–15227.
- Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412:150–157.
- Lopes da Silva, F. H. (1991). Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 79:81–93.
- Lopes da Silva, F. H., Van Leirrop, T. H., Schrijer, C. F., and Storm van Leeuwen, W. (1973). Organisation of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, pages 627–639.
- Lopes da Silva, F. H., Vos, J. E., Mooibroek, J., and Van Rotterdam, A. (1980). Partial coherence analysis of thalamic and cortical alpha rhythms in dog—a contribution towards a general model of the cortical organisation or rhythmic activity. In Pfurtscheller, G., editor, *Rhythmic EEG activities and cortical functioning*, pages 33–59. Elsevier, Amsterdam.
- Lopez, L. and Sannita, W. G. (1997). Magnetically recorded oscillatory responses to luminance stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 104:91–95.
- Lopez da Silva, F., Wouter, B., Kalitzin, S. N., Parra, J., Suffczynski, P., and Velis, D. N. (2003). Epilepsies as dynamical diseases of brain systems: basic models of the transition between normal and epileptic activity. *Epilepsia*, 44(Suppl. 12):72–83.
- Lopez da Silva, F. H., Hoeks, A., Smits, H., and Zetterberg, L. H. (1974). Model of brain rhythmic activity. *Kybernetik*, 15:27–37.
- Lubar, J. F. (1998). Electroencephalographic biofeedback: Methodology and the management of epilepsy. *Integr Physiol Behav Sci*, 33(2):176–207.
- Lutzenberger, W., Elbert, T., Rockstroh, B., and Birbaumer, N. (1985). *Das EEG*. Springer-Verlag, Berlin.
- Magee, J. C. and Johnston, D. (1997). A synaptically controlled, associative signal for hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science*, 275:209–213.
- Magee, J. C. and Johnston, D. (2005). Plasticity of dendritic function. *Curr Opin in Neurobiol*, 15:334–342.
- Majtanik, M., Dolan, K., and Tass, P. A. (2004). Desynchronization in networks of globally coupled neurons: effects of inertia. *IEEE Proceedings of Int. Joint Conference on Neural Networks, Budapest, Hungary*, 2:1481–1486.
- Majtanik, M., Dolan, K., and Tass, P. A. (2006). Desynchronisation in networks of globally coupled neurons with dendritic dynamics. *J Biol Phys*, 32:307–333.
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997). Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275:213–215.
- Martinez-Zerega, B. E., Pisarchik, A. N., and Tsimring, L. S. (2003). Using periodic modulation to control coexisting attractors induced by delayed feedback. *Phys Lett A*, 318:102–111.
- Matsumoto, G., Aihara, K., Hanyu, Y., and Yoshizawa, S. (1987). Chaos and phase locking in normal squid axons. *Phys Lett A*, 123:162–166.
- McIntyre, C. C., Grill, W. M., Sherman, D. L., and Thakor, N. V. (2004). Cellular effects of Deep Brain Stimulation: Model-based analysis of activation and inhibition. *J Neurophysiol*, 91:1457–1469.
- Mentis, M. J., Alexander, G. E., Grady, C. L., Horwitz, B., Krasuski, J., Pietrini, P., Strassburger, T., Hampel, H., Schapiro, M. B., and Rapoport, S. I. (1997). Frequency variation of a pattern-flash visual stimulus during PET differentially activates brain from striate through frontal cortex. *NeuroImage*, 5:116–128.

- Mettin, R., Hübler, A., and Scheeline, A. (1995). Parametric entrainment control of chaotic systems. *Phys Rev E*, 51(5):4065–4075.
- Middendorff, M., McMillan, G., Calhoun, G., and Jones, K. S. (2000). Brain-Computer Interfaces based on the steady-state visual-evoked response. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 8(2):211–214.
- Milnor, J. (1965). *Topology from the differentiable viewpoint*. University press of Virginia, Charlottesville, Va.
- Miranda de Sa, A. M. and Infantosi, A. F. (2005). Evaluating the entrainment of the alpha rhythm during stroboscopic flash stimulation by means of coherence analysis. *Med Engin Phys*, 27:167–173.
- Mohlberg, H., Weiss, P. H., Fink, G. R., Zilles, K., and Amunts, K. (2002). Integration of a new non-linear elastic warping method and SPM99: Verbal fluency and cytoarchitecture. *NeuroImage*, 16:492.
- Moore, B. D., Alitto, H. J., and Ursey, W. M. (2005). Orientation tuning, but not direction selectivity, is invariant to temporal frequency in primary visual cortex. *J Neurophysiol*, 94:1336–1245.
- Moosmann, M., Ritter, P., Krastel, I., Brink, A., Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Obrig, H., and Villinger, A. (2003). Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 20:145–158.
- Mori, T. and Kai, S. (2002). Noise-induced entrainment and stochastic resonance in human brain waves. *Phys Rev Lett*, 88(21):218101.
- Morimoto, K., Fahnestock, M., and Racine, R. J. (2004). Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*, 73:1–60.
- Mukherjee, P. and Kaplan, E. (1995). Dynamics of neurons in the cat lateral geniculate nucleus: In vivo electrophysiology and computational modeling. *J Neurophysiol*, 74(3):1222–1243.
- Mulholland, T., T., M., and Benson, F. (1976). Feedback control and quantification of the response of eeg alpha to visual stimulation. *Biofeedback Self Regul*, 1(4):411–422.
- Mulholland, T. (1995). Human eeg, behavioral stillness and biofeedback. *Int J Psychophysiol*, 19:263–279.
- Mulholland, T. and Eberlin, P. (1977). Effect of feedback contingencies on the control of occipital alpha. *Biofeedback Self Regul*, 2(1):43–57.
- Mulholland, T. B. and Peper, E. (1971). Increased occurrence of alpha during increased attention. *J Psychol*, 54:317–330.
- Müller, M. M. and Hillyard, S. (2000). Concurrent recording of steady-state and transient event-related potentials as indices of visual-spatial selective attention. *Clin Neurophysiol*, 111:1544–1552.
- Narici, L., Portin, K., Salmelin, R., and Hari, R. (1998). Responsiveness of human cortical activity to rhythmic stimulation: A three-modality, whole-cortex neuromagnetic investigation. *NeuroImage*, 7:209–223.
- Neiman, A., Xing, P., Russell, D., Wojtenek, W., Moss, F., Braun, H. A., Huber, M. T., and Voigt, K. (1999). Synchronisation of the noisy electrosensitive cells in the paddlefish. *Phys Rev Lett*, 62:660–663.
- Nicolelis, M. (2001). Actions from thoughts. *Nature*, 409:403–407.
- Nicolelis, M. (2003). Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits. *Nat Rev Neurosci*, 4:417–422.
- Niedermeyer, E. (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *Int J Psychophysiol*, 26:31–49.
- Nini, A., Feingold, A., Sloviter, H., and Bergman, H. (1995). Neurons in the globus pallidus do not show correlated activity in the normal monkey, but phase-locked oscillations appear in the MPTP model of parkinsonism. *J Neurophysiol*, 74:1800.

- Nunez, P. L. (1995). *Neocortical Dynamics and Human EEG Rhythms*. Oxford Univ. Press New York.
- Nusser, Z., Kay, L. M., Laurent, G., Homanics, G. E., and Mody, L. (2001). Disruption of GABA(A) receptors on GABAergic interneurons leads to increased oscillatory power in the olfactory bulb network. *J Neurosci*, 22:2823–2833.
- Nystrom, C., Matousek, M., and Hallstrom, T. (1986). Relationship between EEG and clinical characteristics in major depressive disorder. *Act Psych Scand*, 73(4):390–394.
- Otnes, R. K. and Enochson, L. (1972). *Digital Time Series Analysis*. Wiley, New York.
- Ozus, B., Liu, H., Chen, L., Iyer, M. B., Fox, P. T., and Gao, J. (2001). Rate dependence of human visual cortical response due to brief stimulation: an event-related fMRI study. *Magn Reson Imag*, 19:21–25.
- Palmero-Soler, E., Dolan, K., Hadamschek, V., and Tass, P. A. (2007). swLORETA: a novel approach to robust source localization and synchronisation tomography. *Phys Med Biol*, 52:1783–1800.
- Palmero-Soler, E., Dolan, K., Majtanik, M., Alonso-Prieto, E., Vazquez-Aubert, E., Mohlberg, H., Zilles, K., Amunts, K., and Tass, P. A. (2006). Synchronisation tomography based on an inverse calculation with swLORETA. *NeuroImage, available on CD-ROM, 12th Int. Conf. on Funct. Map. of Hum. Brain*.
- Palmero-Soler, E., Hadamschek, V., Dammers, J., and A., T. P. (2005). A comparison of sLORETA method in the presence of noise with difference prior function. *NeuroImage, available on CD-ROM, 11th Int. Conf. on Funct. Map. of Hum. Brain*.
- Palva, J. M., Palva, S., and Kaila, K. (2005). Phase-synchrony among neuronal oscillations in human cortex. *J Neurosci*, 25(15):3962–3972.
- Panter, P. (1965). *Modulation, Noise, and Spectral Analysis*. McGraw-Hill, New York.
- Pare, D., Curro'Dossi, R., and Steriade, M. (1990). Neuronal Basis of the Parkinsonian resting tremor: A hypothesis and its implications for treatment. *Neurosci*, 35:217–226.
- Parra, J., Kalitzin, S. N., Iriarte, J., Blanes, W., Velis, D. N., and Lopez da Silva, F. H. (2003). Gamma-band phase clustering and photosensitivity: Is there an underlying mechanism to common photosensitive epilepsy and visual perception? *Brain*, 126:1164–1172.
- Pascual-Marqui, R. (2002). Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Method Find Exp Clin*, 24D:5–12.
- Paskewitz, D. A. and Orne, M. T. (1973). Visual effects on alpha feedback training. *Science*, 181:360–363.
- Pastor, M. A., Artieda, J., Arbizu, J., Valentia, M., and Masdeu, J. C. (2003). Human cerebral activation during steady-state Visual-evoked responses. *J Neurosci*, 23(37):11621–11627.
- Pedroarena, C. and Llinas, R. (1997). Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:724–728.
- Penfield, W., Jaspers, H., and McNaughton, F. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little Brow, Boston.
- Peper, E. (1970). Feedback-regulation of the alpha electroencephalogram activity through control of the internal and external parameters. *Kybernetik*, 7(3):107–112.
- Pfurtschelleller, G., Stancak, A., and Neuper, C. (1996). Event-related synchronisation (ERS) in the alpha band- an electrophysiological correlate of cortical idling: A review. *Int J Psychophysiol*, 24:39–46.
- Pfurtscheller, G. and Aranibar, A. (1977). Event-related cortical desynchronisation detected by measurements of scalp EEG. *Electroenceph Clin Neurophysiol*, 42:817–826.
- Phillips, W. A. and Silverstein, S. M. (2003). Convergence of biological and psychological perspectives on cognitive coordination in schizophrenia. *Behav Brain Sci*, 26:65–82.

- Pikovsky, A., Rosenblum, M., and Kurths, J. (2001). *Synchronization: a universal concept in nonlinear sciences*. Cambridge Univ Press.
- Poirazi, P., Brannon, T., and Mel, B. W. (2003). Pyramidal neuron as two-layer neural network. *Neuron*, 37:989–999.
- Pollen, D. A. and Trachtenberg, M. C. (1972). Some problems of occipital alpha block in man. *Brain Res*, 41:303–314.
- Polsky, A., Mel, B. W., and Schiller, J. (2004). Computational subunits in thin dendrites of pyramidal cells. *Nat Neurosci*, 7:621–627.
- Popovych, O., Hauptmann, C., and Tass, P. A. (2005). Effective desynchronization by nonlinear delayed feedback. *Phys Rev Lett*, 94:164102.
- Popovych, O., Hauptmann, C., and Tass, P. A. (2006). Control of neuronal synchrony by nonlinear delayed feedback. *Biol Cybern*, pages DOI 10.1007/s00422–006–0066.
- Pulvermüller, F., Mohr, B., Schleichert, H., and Veit, R. (2000). Operant conditioning of left-hemisphere slow cortical potentials and its effect on word processing. *Biol Psychol*, 53:177–215.
- Pyragas, K. (1992). Continuous control of chaos by self-controlling feedback. *Phys Lett A*, 170:421–428.
- Quiñero, R., Kraskov, A., Kreuz, T., and Grassberger, P. (2003). Performance of different synchronization measures in real data: A case study on electroencephalographic signals. *Phys Rev E*, 65:041903.
- Rabiner, L. R. and Gold, B. (1975). *Theory and application of digital signal processing*. Prentice-Hall, New Jersey.
- Rager, G. and Singer, W. (1998). The response of cat visual cortex to flicker stimuli of variable frequency. *Eur J Neurosci*, 10:1856–1877.
- Ranck, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res*, 98:417–440.
- Rattay, F. (1999). The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neurosci*, 89(2):335–346.
- Ray, W. J. and Cole, H. W. (1985). EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotionals and cognitive processes. *Science*, 228:750–752.
- Regan, D. (1966). An effect of stimulus color on average steady-state potentials evoked in man. *Nature*, 210:1056–1057.
- Regan, D. (1989). *Human Brain Electrophysiology: Evoked Potentials and Evoked Magnetic Fields in Science and Medicine*. Elsevier, New York.
- Ritz, T. and Hübler, A. (1997). Controlling complex systems and first principles of complex systems research. *Proc. of the 1996 Int. Workshop: Control Mechanisms for Complex Systems, Las Cruces, New Mexico*, pages 51–66.
- Rizzuto, D. S., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., Schulze-Bonhage, A., Seelig, D., Aschenbrenner-Scheibe, R., and Kahana, M. J. (2003). Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(13):7931–7936.
- Robinson, P. A., Rennie, C. J., Wright, J. J., and Bourke, P. D. (1998). Steady states and global dynamics of electrical activity in the cerebral cortex. *Phys Rev E*, 58(3):3557–3571.
- Rodríguez, R., Kallenbach, U., Singer, W., and Munk, M. H. (2004). Short- and long-term effects of cholinergic modulation on gamma oscillations and response synchronization in the visual cortex. *J Neurosci*, 24(46):10369–10378.

- Rodriguez-Oroz, M., Obeso, J., Lang, A., Houeto, J., Pollak, P., Rehncrona, S., Kulisevsky, J., Albanese, A., Volkman, J., Hariz, M., Quinn, N., Speelman, J., Guridi, J., Zamarbide, I., Gironell, A., Molet, J., Pasqual-Sedano, B., Pidoux, B., Bonnet, A., Agid, Y., Xie, J., Benabid, A., Lozano, A., Saint-Cyr, J., Romito, L., Contarino, M., Scerrati, M., Fraix, V., and Blercom, N. V. (2005). Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up. *Brain*, 128:2240–2249.
- Roland, P. E. and Zilles, K. (1994). Brain atlases: A new research tool. *Trends Neurosci*, 17:458.467.
- Rongen, H. (2006). *Echtzeitsystem für die Phasenrücksetzung und Phasensynchronisationstomographie von MEG Signalen*. PhD thesis, Fakultät der Naturwissenschaften der Universität Manheim.
- Rosenblum, M. and Kurths, J. (1998). Analysing synchronization phenomena from bivariate data by means of the Hilbert transform. In Kantz, H., Kurths, J., and Mayer-Kress, G., editors, *Nonlinear Analysis of Physiological Data*, pages 91–99. Springer, Berlin.
- Rosenblum, M. G. and Pikovsky, A. S. (2004). Delayed feedback control of collective synchrony: an approach to suppression of pathological brain rhythms. *Phys Rev Lett*, 92:114102.
- Rosenfeld, J. P. (2000). An EEG biofeedback protocol for affective disorder. *Clin Electroencephalogr*, 31(1):7–12.
- Rowe, D. L. and Robinson, P. A. Rennie, C. J. (2004). Estimation of neurophysiological parameters from the waking EEG using a biophysical model of brain dynamics. *J Theor Biol*, 231:413–433.
- Sammer, G., Blecker, C., Gebhardt, H., Kirsch, P., Stark, R., and Vaitl, D. (2005). Acquisition of typical EEG waveforms during fMRI: SSVEP, LRP and frontal theta. *NeuroImage*, 24:1012–1024.
- Saul, A. B. and Humprey, A. T. (1992). Temporal-frequency tuning of direction selectivity in cat visual cortex. *Vis Neurosci*, 8:365–372.
- Schiff, S. J., Jerger, K., Duong, C. H., Chang, T., Spano, M. L., and Ditto, W. L. (1994). Controlling chaos in the brain. *Nature*, 370:615–620.
- Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., Morosan, P., Eickhoff, S. B., Kowalski, T., de Vos, K., Amunts, K., and Zilles, K. (2005). Quantitative architectural analysis: a new approach to cortical mapping. *Anat Embryol*, 210:373–386.
- Schleicher, A. and Zilles, K. (1990). A quantitative approach to cytoarchitectonics: analysis of structural inhomogeneities in nervous tissue using an image analyzer. *J Microsc*, 157:367–381.
- Schmeisser, E. T. (1985). Repetitively pulsed small spot light flashes. Depression of steady-state pattern visual evoked potentials. *Am J Optom Physiol Opt*, 62(3):191–194.
- Schmidt, R. F. and Thews, G. (1993). *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin. 25. Auflage.
- Schnitzler, A. and Gross, J. (2005). Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 6:285–296.
- Schuett, B., Bonhoeffer, T., and Hübener, M. (2001). Pairing-induced changes of orientation maps in cat visual cortex. *Neuron*, 32:325–337.
- Seamans, J. K. and Yang, C. R. (2004). The principal feature and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Prog Neurobiol*, 74:1–58.
- Seliger, P., Young, S. C., and Tsimring, L. S. (2002). Plasticity and learning in a network of coupled phase oscillators. *Phys Rev E*, 65:041906.
- Shaw, J. C. (1992). The ubiquitous alpha rhythm. *J Electrophysiol Technol*, 18:5–27.
- Shaw, J. C. (1996). Intention as a component of the alpha-rhythm response to mental activity. *Int J Psychophysiol*, 24:7–23.

- Siegel, S. (1985). *Nichtparametrischen statistische Methoden*. Fachbuchhandlung für Psychologie Verlagsabteilung Eschborn bei Frankfurt am Main, 2-te edition.
- Singer, W. (1989). Search for coherence: a basic principle of cortical self-organization. *Concepts Neurosci*, 1:1–26.
- Singer, W. (1999). Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron*, 24:49–65.
- Singh, K. D., Smith, A. T., and Greenlee, M. W. (2000). Spatiotemporal frequency and direction sensitivities of human visual areas measured using fMRI. *NeuroImage*, 12:550–564.
- Slotnick, B., Cockerham, R., and Pickett, E. (2004). Olfaction in olfactory bulbectomized rats. *J Neurosci*, 24:9195–2000.
- Smirnakis, S. M., Brewer, A. A., Schmidt, M. C., Tolias, A. S., Schütz, A., Augath, M., Inhoffen, W., Wandell, B., and Logothetis, N. (2005). Lack of long-term cortical reorganization after macaque retinal lesions. *Nature*, 435:300–307.
- Soininen, H., Reinikainen, K. J., Partanen, J., Mervaala, E., Paljarvi, L., and Helkala, E. (1992). Slowing of the dominant occipital rhythm in electroencephalogram is associated with low concentration of noradrenalin in the thalamus in patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 137(1):5–8.
- Song, S., Miller, K. D., and Abbott, L. F. (2000). Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nat Neurosci*, 3(9):919–926.
- Spencer, K. M., Nestor, P. G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M. A., Klump, M. C., Frumin, M., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. (2004). Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101:17288–17293.
- Steriade, H., Jones, E. G., and Llinas, R. (1990). *Thalamic Oscillations and Signaling*. John Wiley & Sons, New York.
- Stoica, P. and Moses, R. (1997). *Introduction to spectral analysis*. Prentice-Hall, Englewood, USA.
- Stopfer, M., Bhagvan, S., Smith, B. H., and Laurent, G. (1997). Impaired odour discrimination on desynchronization of odour-encoding neural assemblies. *Nature*, 390:70–74.
- Strogatz, S. H. (2000). From Kuramoto to Crawford: exploring the onset of synchronization in populations of coupled oscillators. *Physica D*, 143:1–20.
- Stuart, G. J. and Hausser, M. (2001). Dendritic coincidence detection of EPSPs and action potentials. *Nat Neurosci*, 4:62–71.
- Suffczynski, P. (2000). *Neural dynamics underlying brain thalamic oscillations investigated with computational models*. PhD thesis, Department of Physics, Warsaw University.
- Suffczynski, P., Kalitzin, S., and Lopez da Silva, F. H. (2004). Dynamics of non-convulsive epileptic phenomena modeled by a bistable neuronal network. *Neurosci*, 126:467–484.
- Sur, M. and Rubenstein, J. L. (2005). Patterning and plasticity of the cerebral cortex. *Science*, 310:805–810.
- Suter, S., Suter, P. S., Perrier, D. T., Kerrie, L. P., Fox, J. A., and Roessler, J. (1996). Differentiation of VEP intermodulation and second harmonic components by dichoptic, monocular and binocular stimulation. *Vis Neurosci*, 13:1157–1166.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Perronet, F., and Pernier, J. (1998). Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci*, 18:4244–4254.
- Tass, P. A. (1996a). Phase resetting associated with changes of burst shape. *J Biol Phys*, 22:125–155.
- Tass, P. A. (1996b). Resetting biological oscillators - a stochastic approach. *J Biol Phys*, 22:27–64.
- Tass, P. A. (1999). *Phase resetting in Medicine and Biology*. Springer Berlin Heidelberg New York.

- Tass, P. A. (2001a). Desynchronizing double-pulse phase resetting and application to deep brain stimulation. *Biol Cybern*, 85:343–354.
- Tass, P. A. (2001b). Effective desynchronization by means of double-pulse phase resetting. *Europhys Lett*, 53(1):15.
- Tass, P. A. (2001c). Effective desynchronization with a resetting pulse train followed by a single pulse. *Europhys Lett*, 55(2):171–177.
- Tass, P. A. (2002a). Desynchronization of brain rhythms with soft phase resetting techniques. *Biol Cybern*, 87:102–115.
- Tass, P. A. (2002b). Effective desynchronization with a stimulation technique based on soft phase resetting. *Europhys Lett*, 57(2):164–170.
- Tass, P. A. (2003a). Desynchronization by means of a coordinated reset of neural sub-populations - a novel technique for demand-controlled deep brain stimulation. *Prog Theor Phys Suppl (Kyoto)*, 150:281–296.
- Tass, P. A. (2003b). A model of desynchronizing deep brain stimulation with a demand-controlled coordinated reset of neural subpopulations. *Biol Cybern*, 89:81–88.
- Tass, P. A. (2003c). Stochastic phase resetting of stimulus-locked responses of two coupled oscillators: Transient response clustering, synchronisation, and desynchronisation. *Chaos*, 13(1):364–376.
- Tass, P. A., Fieseler, T., Dammers, J., Dolan, K., Morosan, P., Majtanik, M., Boers, F., Muren, A., Zilles, K., and Fink, G. (2003). Synchronization tomography: A method for three-dimensional localization of phase synchronized neuronal populations in the human brain using magnetoencephalography. *Phys Rev Lett*, 90(8):088101.
- Tass, P. A. and Majtanik, M. (2006). Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biol Cybern*, 94:58–66.
- Tass, P. A., Rosenblum, M., Weule, J., Kurts, J., Pikovsky, A., Volkmann, J., Schnitzler, A., and Freund, H. J. (1998). Detection of n:m phase locking from noisy data: Application to the Magnetoencephalography. *Phys Rev Lett*, 81:3291–3294.
- Thompson, L. and Thompson, M. (1998). Neurofeedback combined with training in metacognitive strategies: Effectiveness in students with ADD. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 4:243–263.
- Thornton, K. (2000). Improvement/rehabilitation of memory functioning with neurotherapy/QEEG biofeedback. *J Head Trauma Rehabil*, 15(6):1285–1296.
- Timmermann, D. L., Lubar, J. F., Ramsey, H. W., and Frederick, J. A. (1999). Effects of 20-min audiovisual stimulation (AVS) at dominant alpha frequency and twice dominant alpha frequency on the cortical EEG. *Int J Psychophysiol*, 32:55–61.
- Van Essen, D. C., Anderson, C. H., and Felleman, D. J. (1992). Information processing in the primate visual system: An integrated systems perspective. *Science*, 255:419–423.
- Vogt, C. and Vogt, O. (1919). Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung. *J Psychol Neurol*, 25:279–461.
- Volkmann, J. (2004). Deep brain stimulation for the treatment of parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*, 21:6–17.
- Volkmann, J., Joliot, M., Mogilner, A., Ioannides, A. A., Lado, F., Fazzini, E., Ribary, U., and Llinas, R. (1996). Central motor loop oscillations in parkinsonian resting tremor revealed by magnetoencephalography. *Neurology*, 46:1359–1370.
- von der Marlsburg, C. (1983). Correlation theory of brain function. Internal report, Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie, Postfach 2841, Göttingen, Germany.

- von Economo, K. and Koskinas, G. (1925). *Die Cytoarchitektonik der Hirnrinde des erwachsenen Menschen*. Springer, Wien.
- Walker, J. E. and Kozlowski, G. P. (2005). Neurofeedback treatment of epilepsy. *Child Adolesc Psychiatric Clin N AM*, 14:163–176.
- Warman, E. and Durand, D. (1989). Desynchronisation of epileptiform activity by phase resetting. *IEEE Eng Med Biol Soc 11th Ann Int Conf*, pages 1286–1287.
- Weiskopf, N., Scharnowski, F., Veit, R., Goebel, R., Birbaumer, N., and Mathiak, K. (2004). Self-regulation of local brain activity using real-time functional magnetic resonance imaging (fMRI). *J Physiol (Paris)*, 98:357–373.
- Wells, W. F., Bernstein, G., Scott, B. W., Benett, P. J., and Mendelson, J. R. (2001). Critical flicker frequency responses in visual cortex. *Exp Brain Res*, 139:106–110.
- Welsh, J. P., Ahn, E. S., and Placantonakis, D. G. (2005). Is autism due to brain desynchronization? *Int J Dev Neurosci*, 23(2-3):253–63.
- Wielepp, J. P., Burgunder, J. M., Pohle, T., Ritter, E. P., Kinser, J. A., and Krauss, J. K. (2001). Deactivation of thalamocortical activity is responsible for suppression of parkinsonian tremor by thalamic stimulation: a 99mTc-ECD SPECT study. *Clin Neurol Neurosurg*, 103:228–231.
- Wiener, N. (1961). *Cybernetics or control and communication in the animal and the machine*. MIT Press, Cambridge, 2nd. edition.
- Winfree, A. T. (1967). Biological rhythms and the behaviour of populations of coupled oscillators. *J Theor Biol*, 16:15–42.
- Winfree, A. T. (1970). An intergrated view of the resetting of a circadian clock. *J Theor Biol*, 28:327–374.
- Winfree, A. T. (1980). *The Geometry of Biological Time*. Springer-Verlag, New York, Heidelberg, Berlin.
- Worden, M. S., Foxe, J. J., Wang, N., and Simpson, G. V. (2000). Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha-band electroencephalography increases over occipital cortex. *J Neurosci*, 20:RC63.
- Yao, H. and Dan, Y. (2001). Stimulus timing-dependent plasticity in cortical processing of orientation. *Neuron*, pages 315–323. adultt plasticity.
- Zhai, Y., Kiss, I. Z., Tass, P. A., and Hudson, J. L. (2005). Desynchronization of coupled electrochemical oscillators with pulse stimulation. *Phy Rev E*, 71:065202.
- Zhou, Q., Tao, H. W., and Poo, M. M. (2003). Reversal and stabilization of synaptic modifications in a developing visual system. *Science*, 300:1953–1957.
- Zilles, K., Schleicher, A., Palomero-Gallagher, N., and Amunts, K. (2002). *Brain Mapping: The Methods*, chapter Quantitative analysis of cyto- and receptor architecture of the human brain. Academic Press, San Diego, USA, 2nd. edition.
- Zykov, V. S., Mikhailov, A. S., and Müller, S. C. (1997). Controlling spiral waves in confined geometries by global feedback. *Phys Rev Lett*, 78(17):3398–3401.

Publikationen

- (1) Tass, P.A., Fieseler, T., Dammers, J., Dolan, K., Morosan, P., Majtanik, M., Boers, F., Muren, A., Zilles, K., Fink, G.R. (2003) Synchronization Tomography: A Method for Tree-Dimensional Localization of Phase Synchronized Neuronal Populations in the Human Brain using Magnetoencephalography. *Phys Rev Lett*, 90(8): 088101
- (2) Cimponeriu, L., Rosenblum, M.G., Fieseler, T., Dammers, J., Schiek, M., Majtanik, M., Morosan, P., Bezerianos, A., Tass, P.A. (2003) Inferring asymmetric relation between interacting neuronal oscillators. *Prog Theor Phys*, Suppl. 150:22-36
- (3) Majtanik, M., Dolan, K., Tass, P. A. (2004) Desynchronization in networks of globally coupled neurons: effects of inertia. *Neural Networks*, Proceedings of Int. Joint Conference on, 2:1481-1486
- (4) Dolan, K., Majtanik, M., Tass, P. A. (2005) Phase resetting and transient desynchronization in networks of globally coupled phase oscillators with inertia. *Physica D*, 211:128-138
- (5) Tass, P. A., Majtanik, M. (2006) Long-term anti-kindling effects of desynchronizing brain stimulation: a theoretical study. *Biol Cybern*, 94: 58-66
- (6) Majtanik, M., Dolan, K., Tass, P.A. (2006) Desynchronisation in networks of globally coupled neurons with dendritic dynamics. *J Biol Phys*, 32:307-333
- (7) Majtanik, M., Niedeggen, M., Amunts, K., Palmero-Soler, E., Dolan, K., Zilles, K., Tass, P.A. (in preparation) Synchronisation tuning of the human cortex and the control of neural oscillations by sensory stimulation.
- (8) Majtanik, M., Schleicher, A., Hömke, L., Amunts, K., Zilles, K. (in preparation) Finite elements based method for 3-D classification of cortical areas and measurement of cortical thickness.