

# Ansätze und Methoden der kognitiven Neurowissenschaften

Bertram Opitz und D. Yves von Cramon

## Zusammenfassung

Zu den neueren Ansätzen neurowissenschaftlicher Forschung zählen Verfahren mit hoher zeitlicher, aber geringer räumlicher Auflösung, wie ereigniskorrelierte Potentiale (EKP). Eine präzise neuroanatomische Lokalisation ist dagegen mit räumlich hochauflösenden, bildgebenden Verfahren, wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), möglich. Allerdings besitzen solche Methoden nicht die zur Beschreibung kognitiver Prozesse notwendige zeitliche Genauigkeit. Mit der Dipolanalyse mit neuroanatomisch begründeten Randbedingungen wird ein Forschungsansatz vorgestellt, mit dem die Möglichkeit gegeben ist, die Grenzen beider Methoden durch deren Integration zu überwinden. Der vorliegende Bericht zeigt am Beispiel auditiver Diskriminationsleistungen, daß dieser neue Forschungsansatz der Kombination elektrophysiologischer und haemodynamischer Parameter der Hirnaktivität neue Einsichten in die raum-zeitliche Dynamik neuronaler Prozesse gestattet, die die Grundlage kognitiver Funktionen bilden.

## Abstract

Approaches and Methods in Cognitive Neurosciences.

New approaches in cognitive neurosciences are methods with high temporal but poor spatial resolution such as event-related potentials (ERP). A precise neuroanatomical localization is provided by neuroimaging techniques such as functional magnetic resonance imaging (fMRI). Despite the high spatial resolution neuroimaging techniques do not provide the temporal resolution required to make inferences about cognitive processes. The neuroanatomically constrained dipole analysis is a new approach to overcome the intrinsic limitations by combining both methods. The present report demonstrates that this new approach of combined analysis of electrophysiological and hemodynamic brain activity in an auditory discrimination task provides a new opportunity to describe the temporal aspects of neural activation in a distributed network underlying cognitive processes.

**Keywords:** functional neuroanatomy; ERP; fMRI; dipole analysis

## Die funktionelle Neuroanatomie

„... es andererseits auch recht unwahrscheinlich ist, dass eine reine Psychologie zu einer wirklich naturgemäßen Anschauung der Gliederung im Geistigen vordringen wird, solange sie der Anatomie des Seelenorgans grundsätzlich den Rücken kehrt.“

Paul E. Flechsig

Aus diesen Gedanken Flechsigs wird deutlich, dass ein umfassendes Verständnis der Funktionsweise des menschlichen Gehirns eine funktionell neuroanatomische Betrachtungsweise einschließen muss. Auch wenn das Wissen um die zerebrale Organisation kognitiver Prozesse seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts umfangreicher geworden war, erwiesen sich die Methoden der traditionellen Psychophysiologie als unzureichend, neuronale Mechanismen kognitiver

Verarbeitung detailliert zu untersuchen. Erst neuere Ansätze der kognitiven Neurowissenschaften ermöglichen Fragen, die weit über eine ausschließlich funktionale Beschreibung hinausgehen. So stehen uns heute Verfahren zur Verfügung, die es ermöglichen, zusätzlich zum Verhalten einer gesunden oder hirngeschädigten Person auch physiologische Parameter, wie Blutfluß oder elektrische Hirnaktivität zu untersuchen. Mit jeder dieser Methoden lassen sich Rückschlüsse darüber ziehen, welche Strukturen des Gehirns an den verschiedensten kognitiven Funktionen beteiligt sind. Dennoch weisen diese Vorgehensweisen den Nachteil auf, über die Zusammenhänge zwischen den Teilprozessen der menschlichen Informationsverarbeitung und den zugrundeliegenden neuronalen Netzwerken nur hypothetische Aussagen treffen zu können. Dies liegt vor allem darin begründet, daß diese Methoden

eine detaillierte Beschreibung neuroanatomischer Strukturen nur zum Preis einer unzureichenden funktionalen Darstellung ermöglichen und umgekehrt (vgl. Abbildung 1). Es wird deutlich, dass neurowissenschaftliche Studien durch den Einsatz bildgebender Verfahren, wie z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), die Identifikation verarbeitungsrelevanter Strukturen des Gehirns mit hoher räumlicher Auflösung ermöglichen, aber nicht die zur Untersuchung kognitiver Prozesse notwendige zeitliche Auflösung erreichen, die im Millisekundenbereich liegt. Andererseits erlauben elektrophysiologische Verfahren, wie die Methode der ereigniskorrelierten Potentiale (EKP), trotz hervorragender zeitlicher Auflösung, räumlich nur unpräzise bzw. uneindeutige Aussagen zur neuronalen Realisierung kognitiver Prozesse.

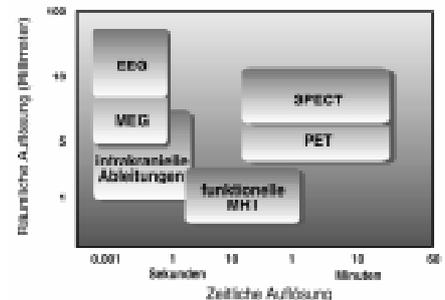


Abb. 1 Die räumliche und zeitliche Auflösung ausgewählter Methoden zur Untersuchung von Gehirnfunktionen. EEG - Elektroenzephalographie, MEG - Magnetoenzephalographie, SPECT - Single Photonen Emissions Computertomographie, PET - Positronenemissionstomographie, MRT - Magnetresonanztomographie

Ähnlich eingeschränkte Aussagemöglichkeiten über funktionelle Charakteristika kognitiver Prozesse besitzen auch tierexperimentelle Studien, da nicht eindeutig bestimmbar ist, ob beobachtete Verhaltensphänomene auf den gleichen neuronalen Mechanismen beruhen, wie sie für Menschen typisch sind. Außerdem sind Befunde von Untersuchungen an Tieren durch bisher nicht eindeutige, homologe Zuordnungen zwischen Affen- und Menschengehirn auch in ihrer anatomischen Relevanz beschränkt. Auch neuropsychologische Befunde zu kognitiver Verarbeitung sind hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Interpretation limitiert. Das liegt zum einen daran, daß in einem großen Teil der Studien Patienten mit Läsionen unterschiedlicher Ätiologie, Lokalisation oder Ausdehnung in Gruppen integriert werden, was die Spezifität der Untersuchung einschränkt. Ein weiteres Problem konzeptuel-



ler Natur besteht darin, dass Ergebnisse von neuropsychologischen Untersuchungen nicht notwendigerweise die Funktion eines intakten Systems repräsentieren (Shallice 1988). So können die bei Patienten beobachteten Phänomene auf läSIONsbedingten Defiziten oder deren Kompensationsstrategien beruhen.

### Integrierende Forschungsansätze...

Trotz der beachtlichen Ergebnisse, die die einzelnen Ansätze auf begrenzten Gebieten hervorgebracht haben, sind sie aber aus den bisher dargelegten Gründen auf die Untersuchung einiger weniger Aspekte kognitiver Verarbeitung beschränkt. Eine umfassende Beschreibung von Informationsverarbeitungsprozessen bedarf allerdings der integrierenden Betrachtung neuropsychologischer und behavioraler Befunde mit den Ergebnissen neurowissenschaftlicher Studien. Daraus erwächst die Notwendigkeit eines neuen Forschungsansatzes der Methodenintegration nach dem psychologischen Prinzip

*Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile.*

Darunter soll verstanden werden, daß die Integration mehrerer Verfahren einige Nachteile der einzelnen Methoden kompensiert, während sich die Vorteile aufsummieren. Unter diesem Gesichtspunkt wurde in einer Reihe von Studien versucht, bildgebende und elektrophysiologische Verfahren miteinander zu kombinieren. Neben dem Vergleich elektrophysiologischer und haemodynamischer Aktivität auf deskriptiver Ebene hat auch die Korrelation dieser Maße in neuropsychologischen Untersuchungen Anwendung gefunden. Ein Nachteil dieser Methoden besteht darin, daß die präzise Zeitinformation der EKP nicht zur Analyse und Interpretation der Ergebnisse herangezogen werden kann. Eine Alternative bietet hier die Dipolmodellierung. Eine Kombination inverser Modellierung durch Dipole mit bildgebenden Verfahren wie der fMRT erscheint aus mehreren Gründen sinnvoll, ermöglicht sie doch, die funktionelle Bedeutung einzelner Komponenten des EKP auf eine neuroanatomischen

Basis zurückzuführen. Darüber hinaus können aber auch bestimmten neuronalen Strukturen zeitlich trennbare Subprozesse kognitiver Verarbeitung zugewiesen werden. Die gegenseitige Kompensation geringer räumlicher und zeitlicher Auflösung und die Tatsache, dass beiden Methoden nicht invasive Messtechniken zugrunde liegen, unterstreichen das Potential eines solchen Ansatzes einer Modellierung elektrophysiologischer Korrelate von Informationsverarbeitungsprozessen durch Dipole mit neuroanatomisch begründeten Randbedingungen.

### ... und ihre biologischen Grenzen

Neben den erheblichen Vorteilen dieses integrierenden Forschungsansatzes müssen auch seine biologischen Grenzen aufgezeigt werden. Trotz der physiologischen Basis existieren große Unterschiede zwischen der EKP- und der fMRT-Methode hinsichtlich der messbaren physiologischen Parameter neuronaler Aktivität. So können Veränderungen der haemodynamischen Aktivität ohne korrespondierende Effekte im EKP auftreten. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn neuronale Aktivität nicht die synchrone Modulation einer Neuronenpopulation in einer offenen Feldstruktur einschließt (Nunez 1981). Auch tief gelegene Kerngebiete können ohne messbare elektrophysiologische Veränderung zu einem fMRT-Signal führen. Solche Fälle von zusätzlichen Generatoren der EKP sind dadurch auszuschließen, daß die entsprechenden Hirnstrukturen nicht die Beschränkung der begrenzten Aktivierungsstärke erfüllen, d.h. dass die ermittelte Dipolaktivität physiologisch unplausibel hoch ist. Andererseits kann neuronale Aktivität, wie sie in EKP reflektiert ist, ohne messbares haemodynamisches Äquivalent auftreten. Gründe hierfür können z.B. eine kleine Neuronendichte (die bei hinreichend hoher Synchronität der Aktivierungen messbare EKP hervorruft) oder eine geringe kapillare Vernetzung sein. Die Wahrscheinlichkeit einer solchen Aktivität kann allerdings abgeschätzt werden. Ein Maß dieser Wahrscheinlichkeit liefert die durch ein

Generatormodell nicht aufgeklärte Varianz, je geringer die Varianzaufklärung des Modells, desto wahrscheinlicher sind fehlende Generatoren.

### Ein Experiment

In der vorliegenden Arbeit wird vor diesem theoretischen Hintergrund am Beispiel der Verarbeitung einfacher akustischer Reize die Integration mehrerer Verfahren zur Untersuchung neurophysiologischer Mechanismen kognitiver Prozesse dargestellt. Ziel ist es dabei, in gleichem Maße Aussagen zur neuronalen Realisierung und zur zeitlichen Struktur der Verarbeitung akustischer Reize zu treffen.

### Methoden

*Versuchspersonen.* 16 Versuchspersonen (19 bis 28 Jahre, Median: 22.5 Jahre, 7 männlich) nahmen an diesem Experiment teil. Keine dieser VPn war mit dem Stimulusmaterial oder dem Versuchsablauf vertraut. Von keiner VP ist eine neurologische Erkrankung bis zum Zeitpunkt des Experiments bekannt. Aufgrund starker Bewegungsartefakte wurden zwei VPn von allen Analysen ausgeschlossen.

*Stimulusmaterial und Versuchsablauf.* Unter Berücksichtigung der speziellen Eigenschaften elektrophysiologischer und haemodynamischer Hirnaktivität als auch experimentalpsychologischer Rahmenbedingungen ergibt sich als zentraler Aspekt der Methodenintegration die Parallelität zwischen den EKP- und den fMRT-Untersuchungen. Dies impliziert unter anderem separate Messdurchführungen mit identischem Versuchsaufbau und gleichen Präsentationscharakteristika für beide Messmethoden. Dadurch können durch den Versuchsaufbau bedingte, unspezifische Einflussfaktoren, wie selektive Aufmerksamkeitsprozesse oder Aufgabenschwierigkeit, weitgehend konstant gehalten werden. Somit wird gewährleistet, dass mit beiden Verfahren identische kognitive Operationen abgebildet werden. Eine separate Erhebung von EKP- und fMRT-Daten bietet zudem den Vorteil von gegenseitig unbeeinflussten Messungen elektrophysiologischer und haemodynamischer Hirnaktivität. Diese Anforderungen können sicherlich von der Mehrzahl der experimentellen Paradigmen erfüllt werden. Das einfachste und wohl am besten dokumentierte Versuchsdesign ist das *oddball-Paradigma*. Dieses Paradigma stellt eine Bernoulli-Sequenz dar, d.h. eine Abfolge zweier, voneinander unabhängiger Ereignisse, die mit konstanten

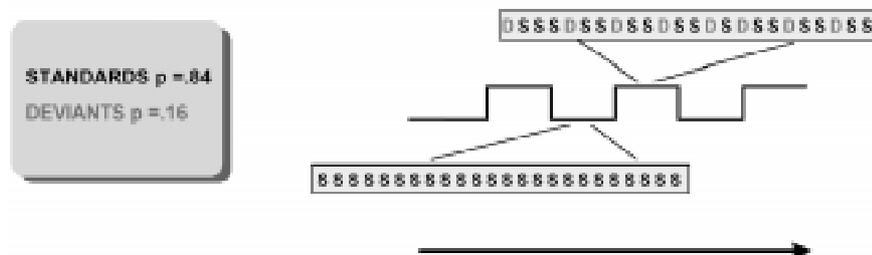


Abb. 2 Experimentelles Design der kombinierten EKP/fMRT-Studie.

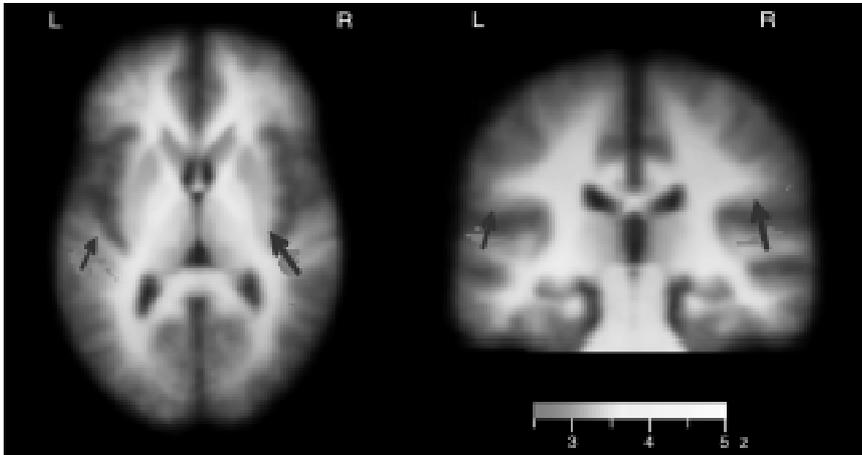


Abb. 3: Hirnareale die bei präattentiver Verarbeitung devianter Töne eine signifikant erhöhte haemodynamische Aktivität zeigten sind Strukturbildern überlagert. Linke Darstellung: Sicht von oben. Rechte Darstellung: Sicht von hinten. Die Pfeile stellen die ermittelten Dipole dar. Ihre Größe ist proportional zur berechneten Aktivierungsstärke im Anpassungsintervall (110-160ms).

Tab. 1: fMRT-foci der mit der Verarbeitung von Deviants assoziierten haemodynamischen Aktivität.

Lage des Fokus			p-Wert	Grösse (mm <sup>3</sup> )	Hirnstruktur
X	Y	Z			
44	-31	11	< :05	384	g. temporalis transversus/superior rechts
-45	-34	13	< :05	178	g. temporalis transversus/superior links

Die angegebenen x, y und z Koordinaten sind die des Talairach-Tournoux-Systems (1988).

Wahrscheinlichkeiten  $p$  bzw.  $1-p$  auftreten. Eine Kategorie dieser Ereignisse wird mit geringer Wahrscheinlichkeit (etwa 10 bis 20% aller Reize) dargeboten und stellt somit die Gruppe devianter Ereignisse dar. Die hier verwendeten Stimuli waren Sinustöne mit Frequenzen von 600 Hz (Standardton) und 1000 Hz (Devianzton). Die Stimuli wurden mit einer subjektiven Lautstärke von 80 dB/SPL über Lautsprecher (EEG-Sitzung) bzw. luftleitende Kopfhörer (fMRT-Sitzung) dargeboten. Um ein höchstmögliches Maß an Vergleichbarkeit der EKP- und fMRT-Daten zu garantieren, wurden die Stimuli in kurzen Präsentationsblöcken von 18 s Dauer zusammengefasst. Ein sogenannter Standardblock bestand aus 24 Standardtönen (600 Hz), während ein Devianzblock aus 16 Standards und 8 devianter Tönen (1000 Hz) bestand (vgl. Abbildung 2). Das ISI vom Ende eines Stimulus bis zum Beginn des nächsten betrug 550 ms.

Es gab zwei Versuchsdurchgänge mit je 24 Blöcken, nämlich 12 Standard- und 12 Devianzblöcken. Dies führte zu einer Auftretenswahrscheinlichkeit eines Devianzstimulus von .167 über alle Blöcke. Zur Kontrolle attentionaler Einflüsse, waren die VPn aufgefordert, sich während des ersten Durchgangs aufmerksam einen stillen Trickfilm, der keinen Bezug zur auditori-

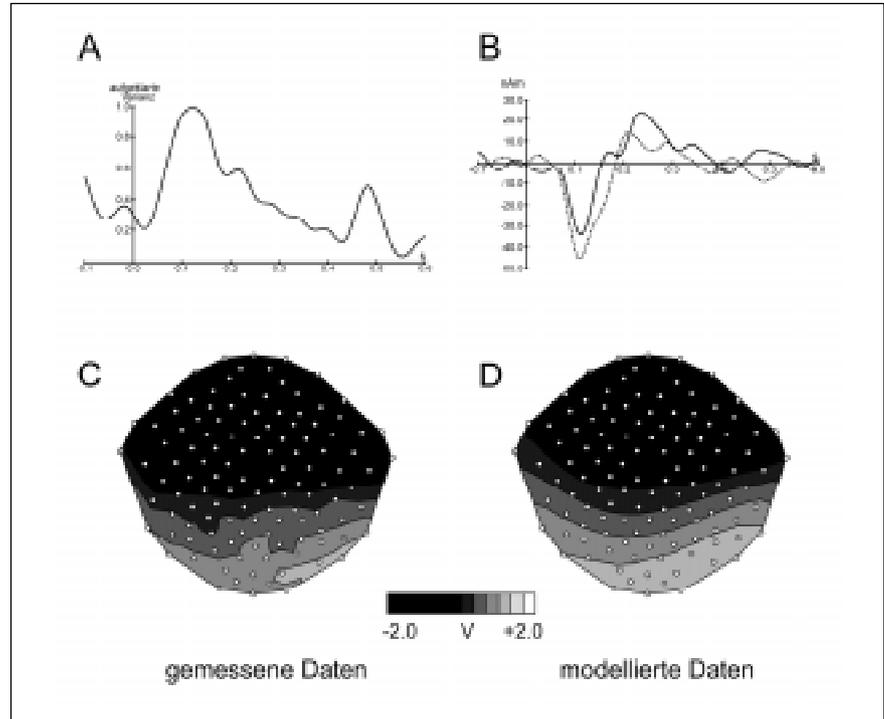
MICRO EUROPE



schen Stimulation hatte, anzusehen (Ignore-Bedingung). In einem zweiten Durchlauf sollten die Devianttöne, die zum Zielreiz erklärt wurden, gedanklich mitgezählt werden (Aufmerksamkeitsbedingung). Diese Abfolge der Versuchsdurchgänge war konstant für alle VPn.

**fMRT.** Die haemodynamische Aktivität wurde mit einem 3T-Bruker Medspec 30/100 System gemessen. Hochauflösende Ganzkopfbilder wurden aufgenommen, um die Lokalisation der Kernspinaktivierungen zu unterstützen. Dazu wurde eine T1 gewichtete 3D MDEFT Sequenz (128 sagittale Schichten, isotrope Auflösung 0.75 mm) verwendet. Zweidimensionale, anatomische Bilder (IR-RARE, TE=20 ms, TR=3750 ms, Matrix 512x512) wurden von den Schichten aufgezeichnet, die für die funktionelle Bildgebung relevant waren. verwendet. Die funktionellen Kernspinbilder wurden mit Hilfe einer Gradientenechosequenz (EPI, TE=40 ms) aufgenommen. Die Bildaufzeichnung von 7 transaxialen Schichten erfolgte alle 2 Sekunden, parallel zur der Ebene, die die anteriore und posteriore Kommissur schneidet (AC-PC Ebene). Die Schichtdicke betrug 6 mm und der Schichtabstand 2 mm. Die Bildgröße war 256 mm bei einer Bildmatrix von 128x64 Pixel. Während eines Durchgangs wurden von jeder Schicht Daten zu 216 Zeitpunkten erhoben.

Die Auswertung der fMRT Daten wurde mit Hilfe des Softwarepaketes BRIAN (Krugel et al. 1998) durchgeführt. Die Methode der *Markov Random Fields* wurde zur Signalrestauration in der räumlichen und zeitlichen Domäne verwendet. Nach dieser Vorverarbeitung wurde für jeden Bildpunkt eine Pearsonkorrelation zwischen dem Kernspinzeitsignal und einer Referenzfunktion berechnet. Diese Referenzfunktion war von gleicher Länge wie die 24 Stimuli umfassenden Blöcke der Stimulationsfunktion. Die Zeitpunkte der Referenzfunktion waren gegenüber der Stimulationsfunktion um vier Sekunden verschoben, um der Verzögerung der haemodynamischen Antwort Rechnung zu tragen. Die Korrelationskoeffizienten wurden Fisher-Z transformiert. Der Schwellwert des Signifikanzniveaus (korrigiert für multiple statistische Vergleiche) zur Testung auf signifikante Aktivationsfoci wurde auf  $p < .05$  festgelegt. Die so entstandenen Bilder (SPM; engl. *statistical para-*



**Abb. 4:** Anpassungsgüte (a) und Zeitverlauf der Dipolaktivierung (b) der gefundenen Lösung für die MMN. Die Dipolorte und -orientierungen waren fixiert. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Aktivierungskurve des Gyrus temporalis transversus der linken, die gepunktete Linie der rechten Hemisphäre. Im unteren Teil der Abbildung ist die Topographie der gemessenen (c) bzw. der modellierten (d) EKP's dargestellt.

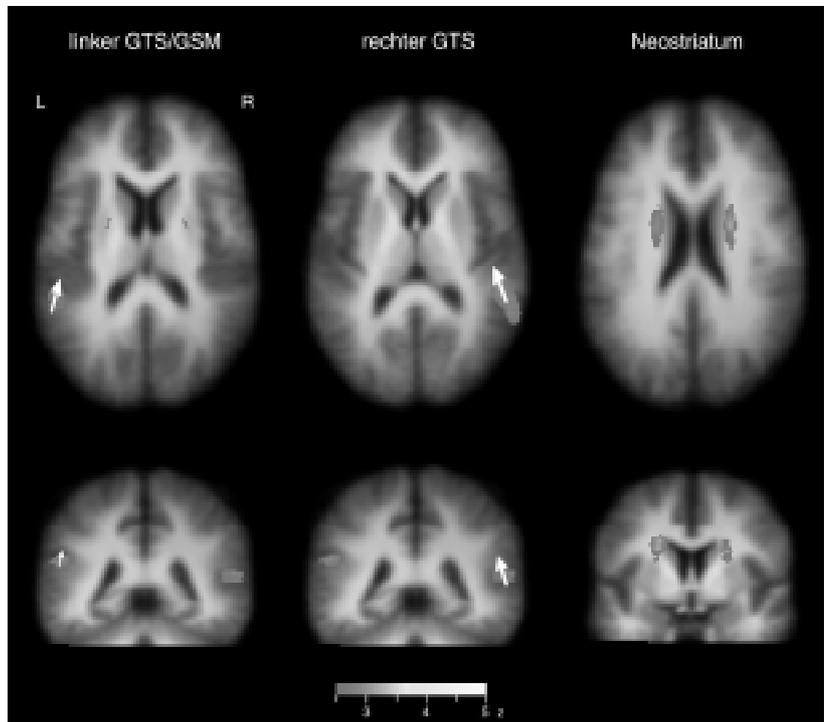
*meter map* sind Bilder, deren Pixelwerte unter der Nullhypothese entsprechend einer bestimmten Dichtefunktion verteilt sind) wurden mit den individuellen hochauflösenden 3D-Daten koregistriert und in den Talairachraum (Talairach und Tournoux 1988) transformiert. Durch eine Mittelung dieser transformierten SPM über VPn hinweg wurde eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erreicht. Für jede VP wurde die Größe interessierender Aktivierungsfoci dadurch bestimmt, dass alle zusammenhängenden signifikanten Voxel innerhalb eines Abstands von 15 mm vom Aktivierungszentrum halbautomatisch bestimmt wurden. Bei jeder VP wurden die Differenzen der Voxelanzahl entsprechender Aktivierungsfoci der linken und rechten Hemisphäre gebildet und ein WILCOXON-Vorzeichenrangtest zur statistischen Absicherung stimuluspezifischer Lateralisierungen der haemodynamischen Aktivität des Gehirns angewendet.

**EKP-Daten.** Das EEG wurde kontinuierlich von 128 Elektroden bei einer Abtastrate von 250 Hz mit einem Bandpassfilter von 0.1-70 Hz aufgezeichnet. Die Messreferenz bildete eine Elektrode auf der Nasenspitze. EKP wurden separat für Standards und Deviants gebildet<sup>1</sup>. Die Latenz der EKP-Komponenten wurde relativ zum Stimulusbeginn ermittelt. Für die statistischen Analysen erfolgte die Quantifizierung der EKP-Information durch die mittleren Spannungswerte in aufeinanderfolgenden Zeitintervallen, nämlich von 110-160 ms und von 330-380 ms.

**Dipolmodellierung mit neuroanatomischen Randbedingungen.** Für die Dipolmodellierung wurde ein realistisch geformter Volumenleiter nach der Randelementemethode konstruiert. Drei Oberflächen, die das Gehirn (einschließlich CSF), die Knochenaußenseite und die Kopfhaut darstellen, wurden dabei berücksichtigt. Die Leitfähigkeiten betragen 0.33 S/m für das Gehirn und die Kopfhaut sowie 0.0042 S/m für den Schä-

<sup>1</sup> Da die fMRT-Daten durch Blockvergleiche ausgewertet wurden, wäre eine alternative EKP-Berechnung denkbar. So könnte durchaus die Berechnung der EKP durch Mittelung aller Stimuli innerhalb eines Blockes (d.h. ausschließlich Standardtöne in Standardblöcken und Standard- und Devianttöne in Deviantblöcken) eine valide Vergleichsbedingung zwischen EKP- und fMRT-Untersuchung darstellen. Dem kann entgegengehalten werden, dass der zeitliche Abstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden Darbietungen eines Deviants im Mittel 2.05 s beträgt. Dies führt aufgrund der Trägheit der neurovaskulären Koppelung zu einer zeitlichen „Überlappung“ und somit zu einer Summation der haemodynamischen Antworten auf zwei aufeinanderfolgende Deviantstimuli. Dies gilt allerdings nicht für das zeitlich hochaufgelöste EEG-Signal. Der verwendete Blockvergleich der Kernspinsignale ergibt also Aktivierungen, die spezifisch sind für die Verarbeitung von devianten Stimuli. Im Gegensatz dazu führt eine Mittelung der EKP für alle Stimuli eines Blockes zu einem unspezifischen Signal mit hohem Rauschanteil. Aus diesen Gründen, und um die Vergleichbarkeit der EKP-Ergebnisse mit anderen Studien zu gewährleisten wurden die EKP separat für jeden Stimulustyp berechnet.

Abb. 5: Hirnareale, die bei Zielreizerkennung eine signifikant erhöhte haemodynamische Aktivität zeigten, sind Strukturbildern überlagert. Obere Reihe: Sicht von oben. Untere Reihe: Sicht von hinten. Die Pfeile stellen die berechneten Dipole dar. Ihre Größe ist proportional zur ermittelten Aktivierungsstärke im Fitintervall (330-380 ms).



# SCIENCE PRODUCTS



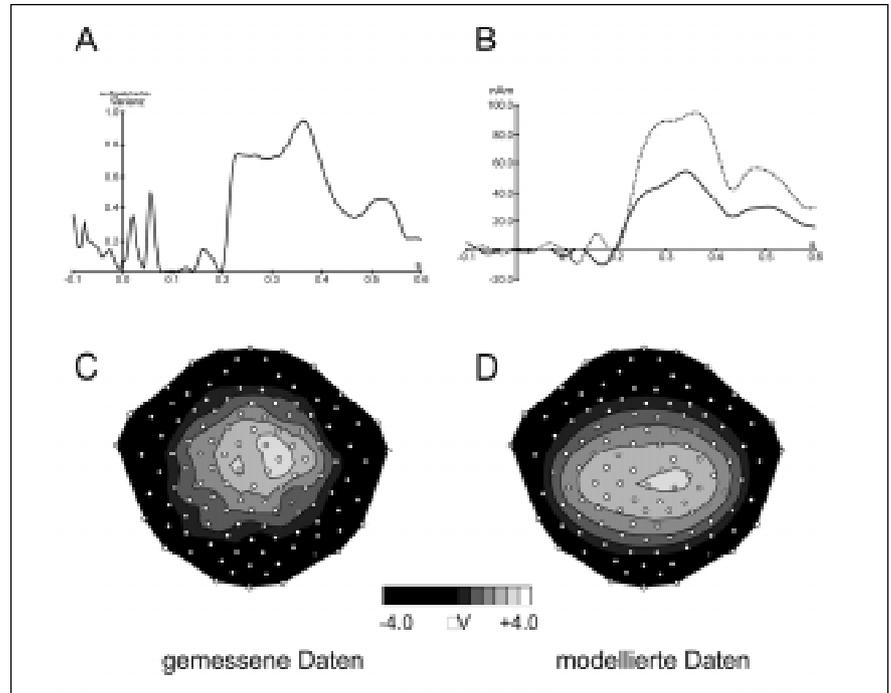
delknochen. Die Dipole wurden an den Hirnorten fixiert, die den Zentren der im funktionellen Kernspin aktiven Areale entsprachen. Die Dipolorientierungen wurden durch Minimierung der Restvarianz zwischen den modellierten und den mittelwertreferenzierten EKP-Daten bestimmt. Die ermittelten Dipolparameter wurden hinsichtlich neuroanatomischer und elektrophysiologischer Voraussetzungen überprüft. So war eine Voraussetzung für die Akzeptanz eines Modells eine Dipolorientierung senkrecht zur Kortexoberfläche, eine zweite die Übereinstimmung der Dipolstärke mit den Charakteristika neuronaler Ströme (Nunez 1981). Anschließend wurden die Spezifität des Dipolmodells für eine Komponente des EKP bestimmt, indem bei Fixierung der ermittelten Dipolorte und -orientierungen die Anpassungsgüte und der Zeitverlauf der Dipolaktivierung im Zeitintervall von 100 ms vor bis 600 ms nach Stimulusbeginn berechnet wurde.

**Ergebnisse**

In der Ignore-Bedingung generierten die Deviants eine signifikante frontozentral verteilte Negativierung, die sogenannte *Mismatch* Negativierung (MMN, siehe Schröger 1997, für einen Überblick). Diese Komponente zeigte die typische Polaritätsumkehr an den Mastoidelektroden (ML, MR). Eine ANOVA, welche die mittleren Amplituden der beiden Stimulusklassen im Zeitintervall von 110 bis 160 ms an Elektrode Fz bzw. am linken Mastoiden (ML) kontrastierte, ergab größere Werte für die Deviants (-1.8 µV;  $F_{1,13} = 3.03$ ,  $p < .01$  bzw. 1.7 µV;  $F_{1,13} = 5.01$ ,  $p < .001$ ).

Die entsprechenden SPM, die die haemodynamische Antwort auf seltene deviante Töne widerspiegeln, zeigten zwei signifikante Aktivierungskluster im posteromedialen Abschnitt des linken und rechten Gyrus temporalis transversus (GTT). Dabei ist die rechtsseitige Aktivierung wesentlich stärker als die linksseitige (vgl. Tabelle 1 für Talairach-Koordinaten und Signifikanz der Aktivierungsfoci) und dehnt sich über die Umschlagskante bis in den angrenzenden Gyrus temporalis superior aus. Mittels des WILCOXON Vorzeichen-Rang-Tests konnte dieser Befund der Rechtslateralisierung bei einseitiger Testung statistisch abgesichert werden (WILCOXON  $T = 1.80$ ,  $p < .05$ ). Eine genauere Darstellung der Positionen und Ausmasse der Aktivierungsfoci bietet die Überlagerung der SPM auf das talairach-normalisierte Modellgehirn (siehe Abb. 3).

Die Potentialverteilung der EKPs wurde durch Stromdipole in beiden GTT model-



**Abb. 6:** Anpassungsgüte (a) und Zeitverlauf der Dipolaktivierung (b) der gefundenen Lösung für die P3b. Die Dipolorte und -orientierungen waren fixiert. Die durchgezogene Linie kennzeichnet die Aktivierungskurve des Gyrus temporalis superior/ Gyrus supramarginalis der linken, die gepunktete Linie der rechten Hemisphäre. Im unteren Teil der Abbildung ist die Topographie der gemessenen (c) und der modellierten (d) EKPs dargestellt.

**Tab. 2:** Foci der mit der Verarbeitung von Deviants assoziierten haemodynamischen Aktivität.

Lage des Fokus			p-Wert	Grösse (mm <sup>3</sup> )	Hirnstruktur
X	Y	Z			
47	-41	10	< .01	1477	posteriorer Gyrus temporalis superior rechts
-47	-40	18	< .01	785	posteriorer Gyrus temporalis superior links
19	-1	23	< .01	717	Neostriatum rechts
-19	-5	25	< .001	1472	Neostriatum links

liert. Die Dipolorientierungen mit der besten Anpassungsgüte sind in Abbildung 3 als Pfeile gekennzeichnet. Die zur lokalen Kortexoberfläche (dunkelgraues Band) orthogonale Orientierung der berechneten Dipole wird in der coronaren Schnittebene dieser Abbildung besonders deutlich. Die Anpassungsgüte erreichte ihr Maximum innerhalb des Anpassungsintervalls (vgl. Abbildung 4,a), was im Sinne der gefundenen Lösung interpretiert werden kann. Zwischen 100 und 140 ms war die Anpassungsgüte besser als 0.95 und vernachlässigbar außerhalb dieses Zeitfensters. Die

Dipolmomente der Dipole in beiden Hemisphären hatten einen ähnlichen Zeitverlauf mit einem Aktivationsmaximum bei etwa 120 ms (vgl. Abbildung 4,b). In Übereinstimmung mit der Größe der in der fMRT beobachteten Aktivierungsfoci (siehe Tabelle 1) zeigte der rechtshemisphärische Dipol eine stärkere Aktivierung als der Dipol in der linken Hemisphäre (49 nAm gegenüber 34 nAm maximale Stärke).

In der Aufmerksamkeitsbedingung betrug die Fehlerrate beim Zählen der devianten Töne für alle VPn weniger als 2%. In dieser Bedingung evozierten die als Zielreize

wirkenden Deviants im Vergleich zu Standardtönen eine größere, frontal fokussierte Negativierung (Fz  $-2.2 \mu\text{V}$ ;  $F_{1,13} = 3.59$ ,  $p < .01$ ) mit einer Latenz von 136 ms mit einer Polaritätsumkehr an den Mastoidelektroden (ML  $0.98 \mu\text{V}$ ;  $F_{1,13} = 2.25$ ,  $p < .05$ ). Die MMN wurde von einer an parietalen Ableitungsorten maximalen Positivierung, der P300 gefolgt (vgl. Sutton et al. 1965) mit einer Gipfellatenz an Pz von 360 ms.

In der fMRT-Sitzung wurde eine manifeste Aktivierung in Relation zur Verarbeitung der Zielreize mit vier signifikanten Zentren in kortikalen und subkortikalen Gebieten beobachtet (Abbildung 6). Die Zentren der kortikalen Aktivierung lagen bilateral im posterioren Gyrus temporalis superior (GTS), in Angrenzung an den Gyrus supramarginalis (GSM), die der subkortikalen Aktivierung im linken bzw. rechten Neostriatum.

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, war die haemodynamische Aktivität im rechten GTS größer als im linken (WILCOXON  $T = 1.73$ ,  $p < .05$ ). Ein umgekehrtes Bild er-

gab sich für das Neostriatum, hier wurde größere linkshemisphärische Aktivierung gemessen. Allerdings war dieser Unterschied nicht bedeutsam ( $T = 1.16$ ,  $p < 1$ ).

Für die Dipolanalyse wurden zuerst Dipole an allen vier aktivierten Hirnorten angenommen. Die Dipole zeigten beidseitig im Neostriatum Aktivierungsstärken von mehr als 200 nAm, die zu groß sind, um durch die auf neuronaler Aktivität basierenden Ströme erklärt werden zu können und wurden aus diesem Grund aus dem endgültigen Dipolmodell ausgeschlossen. Mit fixierten Dipolen bilateral im GTS wurden die besten Dipolorientierungen bestimmt (vgl. Abbildung 5). Dieses Dipolmodell klärte im Zeitbereich von 340-380 ms 95% der Signalvarianz auf. Außerhalb dieses Zeitfensters lag die Anpassungsgüte deutlich darunter (siehe Abbildung 6, a). Sowohl die Größe des Aktivationsfokus im fMRT als auch die Dipolstärken (vgl. Tabelle 2 und Abbildung 6) deuten auf eine dominante Aktivierung der rechten gegenüber der linken Hemisphäre hin.

## Diskussion

Die vorliegenden Experimente hatten zum Ziel, durch Kombination elektrophysiologischer und haemodynamischer Maße der Gehirnaktivität Aussagen über die funktionelle Neuroanatomie kognitiver Operationen am Beispiel auditorischer Diskriminationsleistungen zu treffen. Mit einem neuen Forschungsansatz der Dipollokalisierung mit neuroanatomischen Randbedingungen sollte die raum-zeitliche Dynamik der zugrundeliegenden neuronalen Prozesse dargestellt werden.

Im Vergleich zu häufigen Standardtönen generierten zu ignorierende deviante Töne eine frontal verteilte MMN und bewirkten eine Erhöhung der fMRT-Antwort bilateral im Gyrus temporalis transversus und dem angrenzenden Gyrus temporalis superior. Inverse Quellenanalysen legen nahe, dass diese temporalen Kortexareale hauptsächlich zur Erzeugung der frontalen, negativen Potentialverschiebung im Zeitfenster von 110-160 ms beitragen. Damit konnten die-

# HEKA elektronik



se Strukturen als Generatoren der MMN-Komponente identifiziert werden. Dies bestätigt und präzisiert Ergebnisse früherer Studien, die, mit Hilfe verschiedener Methoden, MMN-Generatoren in bzw. in der Nähe des auditorischen Kortex fanden (Alho et al. 1998).

Das Ergebnis dominanter Aktivierung der rechten Hemisphäre durch deviante Töne in der fMRT steht in Korrespondenz zu einer Rechtslateralisierung der Aktivierungsstärke der modellierten Dipole. Diese Befunde stimmen mit der rechtshemisphärisch akzentuierten Potentialverteilung der MMN-Komponente überein (Schröger 1997). Es besteht die Möglichkeit, dass das im fMRT aktivierte rechtshemisphärische Areal mehrere Hirnstrukturen umfasst, und somit multiple potentielle Generatoren beschreibt. So könnte ein rechts frontaler MMN-Generator, der in einer EKP-Studie aus der Stromdichteverteilung geschätzt wurde (Giard et al. 1990), zumindest teilweise durch einen zusätzlichen rechtstemporalen Generator, der zu rechtsfrontalen Elektroden projiziert, erklärt werden.

Zusammengefasst unterstützen die Ergebnisse beider Experimente die Ansicht, dass die MMN das elektrophysiologische Korrelat eines automatischen Prozesses ist, der Unterschiede zwischen einer neuronalen Repräsentation des akustischen Umfeldes und einem aktuellen Reiz detektiert. Die Lokalisationsergebnisse der dargestellten Untersuchung entsprechen den Befunden anderer Studien, d.h. der Ansatz der Dipolmodellierung mit neuroanatomisch begründeten Randbedingungen bietet die Möglichkeit der zuverlässigen Identifikation der Strukturen, die kognitiven Prozessen zugrunde liegen.

Die Ergebnisse der Aufmerksamkeitsbedingung ergaben, dass die Verarbeitung seltener Zielreize mit einer MMN, gefolgt von einer P300-Komponente, einhergeht. Weiterhin konnten bilaterale fMRT-Aktivationsherde im hinteren Teil des Gyrus temporalis superior am Übergang zum Gyrus supramarginalis und im Neostriatum sichtbar gemacht werden. Erst durch die Integration von fMRT- und EKP-Ergebnissen konnte eindeutig gezeigt werden, dass nur der posteriore Gyrus temporalis superior zur Genese der P300-Komponente beiträgt. Diese Resultate stehen in Übereinstimmung mit Ergebnissen von intrakraniellen Ableitungen und multimodalen Techniken. Studien mit psychiatrischen Patienten fanden eine hohe Korrelation der Reduktion der P300-Amplitude mit Volumenabnahme der grauen Substanz im linken Gyrus tempo-

ralis superior. Ferner legen Läsionsstudien nahe, daß die temporo-parietale Übergangsregion einen bedeutenden Beitrag zur Entstehung der P300-Komponente leistet (Knight 1984).

Zusätzlich zum Gyrus temporalis superior ist während der Zielreizdetektion das Neostriatum beidseitig aktiv. Studien, die sich die Methode der Einzelzellableitung bei Affen nutzbar machten, haben demonstriert, dass die Mehrheit der antwortenden Neurone im Nucleus caudatus und im Putamen Aktivität in Reaktion auf die Reize zeigten, die mit der Ausführung einer Aufgabe verbunden waren (Rolls et al., 1983). Diese Tatsache sowie auch die Eigenschaft der vorliegenden Stimuli, eine Orientierungsreaktion auszulösen, legt die Vermutung nahe, daß das Neostriatum Teil eines Neuronennetzwerkes ist, welches in eine Reiz-Antwort-Assoziation, zumindest in einigen Aufgabensituationen, involviert ist. Allerdings ist diese Interpretation der neostriatalen Aktivierung vorläufiger Art und muss durch weitere experimentelle Befunde bestätigt werden.

#### Literatur

- Alho, K., Winkler, I., Escera, C., Huottilainen, M., Virtanen, J., Jääskeläinen, I. P., Pekkonen, E. und Ilmoniemi, R. J. (1998). Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: Magnetoencephalographic recordings. *Psychophysiology*, 35, 211-224.
- Paul E. Flechsig (1896) *Die Localisation der geistigen Vorgänge insbesondere der Sinnesempfindungen des Menschen*. von Veit und Comp., Leipzig
- Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J. und Bouchet, P. (1990). Brain generators implicated in processing of auditory stimulus deviance: A topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27, 627-640.
- Knight, R. T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 59, 9-20.
- Kruggel, F., Descombes, X. und von Cramon, D. Y. (1998). Preprocessing of fMRI datasets. In B. Vemuri (Hrsg.), *Workshop on Biomedical Image Analysis* (pp. 323-330). Los Angeles: IEEE Press.
- Nunez, P. L. (1981). *Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG*. New York: Oxford University Press.
- Rolls, E. T., Thorpe, S. J. und Maddison, S. P. (1983). Responses of striatal neurons in the behaving monkey: I. Head of the caudate nucleus. *Behavioural Brain Research*, 7(2), 179-210.
- Schröger, E. (1997). On the detection of auditory deviations: A pre-attentive activation model. *Psychophysiology*, 34, 245-257.

Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.

Simons, R. F., Graham, F. K., Miles, M. A. und Balaban, M. T. (1998). Input and output processing expressed in ERP and heart rate changes to rare target and rare nontarget stimuli. *Psychophysiology*, 35, 563-575.

Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. und John, E. R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science*, 150, 1187-1188.

Talairach, J. und Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme.

#### Kurzbiographie der Autoren

**Yves von Cramon** studierte Medizin in München und Gießen. Promotion. 1979 Habilitation im Fach Neurologie an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. Aus- und Weiterbildung in Neuropathologie, Neuroradiologie und klinischer Neurologie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München. 1979 - 84 Leiter der Arbeitsgruppe Neuropsychologie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie. 1984 - 94 Chefarzt der Abteilung Neuropsychologie am Städtischen Krankenhaus München Bogenhausen (Technische Universität München). Seit 1994 Wissenschaftliches Mitglied und Direktor (Arbeitsbereich Neurologie) am Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung in Leipzig. Seit 1995 Direktor der Tagesklinik für kognitive Neurologie der Universität Leipzig. Wesentliche Forschungsschwerpunkte: funktionelle Neuroanatomie des Stirnhirns und des Gedächtnisses, neurologische / neuropsychologische Rehabilitation.

**Bertram Opitz** geboren 1970 in Leipzig. Studium der Biomedizin/Biophysik in Moskau/Rußland. 1995 Diplom. Bis 1998 Doktorand am Max-Planck-Institut für neuropsychologische Forschung (MPI) in Leipzig. Promotion zur kombinierten Analyse elektrophysiologischer und haemodynamischer Messdaten. Seit 1998 wissenschaftlicher Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Neuropsychologie am MPI in Leipzig.

#### Korrespondenzadresse

Bertram Opitz  
Max-Planck-Institut für  
Neurophysiologische Forschung  
Postfach 500 355  
D-04303 Leipzig  
Tel.: +49 341 9940124  
Fax: +49 341 9940113  
e-mail: opitz@cns.mpg.de