

OTTO-VON-GUERICKE-UNIVERSITÄT MAGDEBURG

Mechanismen multisensorischer Verarbeitung im Gehirn

Modellsystem Parietalcortex der Ratte

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)

genehmigt durch die Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

von Dipl. Biol. Michael Thomas Lippert

geb. am 30.08.1983 in Annaberg-Buchholz

Gutachter:

Prof. Dr. Frank W. Ohl
Prof. Dr. Stefan Debener

eingereicht am: 30.08.2011
verteidigt am: 16.02.2012

Inhalt

Kurzfassung	4
Summary	5
Einleitung	6
Was bedeutet multisensorische Wahrnehmung?.....	6
Prinzipien multisensorischer Integration	11
Crossmodale Stimuli verbessern die Kontrastwahrnehmung	16
Cortikale Aktivität kann Modalitätsgrenzen überwinden	25
Problemstellung.....	31
Entwicklung einer experimentellen Herangehensweise	33
Material und Methoden.....	37
Aufbau eines optischen Messplatzes zur Blutflussbildgebung	37
Siliziumelektroden-Multikanalableitungen	46
Anästhesie und Präparation	50
Sensorische Stimulation	52
Pharmakologische Suppression lokaler Aktivität	54
Datenauswertung	56
Ergebnisse	63
Identifikation einer Zielstruktur durch funktionelle Bildgebung.....	63
Sensorisch evozierte Potentiale im Parietalcortex.....	68

Asymmetrische Interaktion sensorisch evozierter Aktivität	71
Einfluss von Stimulusasynchronität.....	77
Vergleich mit dem primären Sehcortex	80
Einfluss lokaler Netzwerkaktivität auf multisensorische Interaktionen.....	84
Diskussion.....	91
Funktionelle optische Lokalisation	92
Elektrophysiologische Korrelate multisensorischer Interaktionen	92
Mögliche Entstehungsorte	93
Asymmetrie der Interaktionen	97
Zeitfenster der Integration	100
Multisensorische Effekte auf neuronale Feuerraten	101
Multisensorische Stimulation des primären visuellen Cortex.....	103
Der Parietalcortex der Ratte als multisensorisches Modellsystem.....	106
Ausblick.....	107
Danksagung	109
Literatur.....	110
Selbstständigkeitserklärung	126
Lebenslauf und Publikationsliste	

Kurzfassung

Unsere Umwelt ist geprägt von einer schier unendlichen Zahl sensorischer Eindrücke. Die wenigsten davon, sind auf eine Sinnesmodalität begrenzt, sondern transportieren Information über mehrere sensorische Systeme verteilt. Während die Verhaltensvorteile ihrer Integration gut erforscht sind, ist das Studium der neuronalen Grundlagen — besonders im cerebralen Cortex — noch in einem frühen Stadium. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Lokalisation eines funktionell multisensorischen Gebiets im Parietalcortex der Ratte — durch hochauflösende hämodynamische Bildgebung — sowie der Untersuchung dieses Gebiets mit Hilfe elektrophysiologischer Methoden. Unsere Befunde zeigen, dass es in einem umgrenzten Gebiet des Parietalcortex zu einer Interaktion visueller und somatosensorischer Aktivität kommt. Die Interaktion weist Eigenschaften eines kortikalen Phänomens auf und reagiert asymmetrisch auf Stimulusasynchronität. Visuelle Aktivität, die somatosensorischer folgt, wird verstärkt — aber im umgekehrten Fall kommt es zu einer Abschwächung der Aktivität. Die Asymmetrie ist auf die Stromquellendichte lokaler Feldpotentiale begrenzt — Aktionspotentiale zeigen sie nicht, sondern interagieren immer sublinear. Der Zeitverlauf der Effekte stimmt mit den bekannten Zeitverläufen multisensorischer Integration überein, was eine potenzielle Verhaltensrelevanz indiziert. Die Komplexität der Interaktionen, sowie die einfache Erreichbarkeit des Areal für moderne optische und elektrophysiologische Methoden zeichnen das identifizierte funktionelle Areal als vielversprechendes Modellsystem aus, um multisensorische Integration im Cortex der Ratte zu untersuchen.

Summary

The world around us provides a rich scenery of sensory impressions. Very few of these impressions are limited to a single modality, rather, information is usually distributed over multiple sensory systems. While behavioral aspects of the integration of this information are well studied, the investigation of their neural underpinnings — cortical influences in particular — is still at an early stage. In this study, we identify a multisensory region in rat parietal cortex, using functional hemodynamic optical imaging. Electrophysiological recordings from this identified area exhibit non-linear interactions between visual and somatosensory activity. These interactions show an asymmetry in relation to stimulus onset asynchrony. While leading somatosensory activity causes an enhancement of subsequent visual activity, leading visual activity causes a suppression of subsequent somatosensory activity. This asymmetry is limited to current source densities, which underlie local field potentials. Multiunit spiking activity appears to be always integrated in a sublinear fashion. The time course of observed effects adheres to the classical temporal windows of multisensory integration, suggesting a potential behavioral relevance. Several characteristics of this interaction point to a cortical process supporting it. The complexity of these interactions — paired with ready accessibility of the region on the dorsal aspect of the skull — designate this area as a potential model system to study multisensory integration in rodent cerebral cortex.

Einleitung

Die Welt um uns herum bietet in jeder Sekunde unserer Wahrnehmung eine Fülle an sensorischen Reizen. Diese erreichen uns durch unsere fünf Sinne und sind voneinander abhängig — können sich ergänzen oder einander widersprechen. Um unser Verhalten optimal an die Umwelt anzupassen, müssen wir — müssen alle höheren Lebewesen — die Vielzahl an Reizen passend kombinieren oder trennen. Wenngleich unser alltäglicher Eindruck von solch einer komplexen, untrennbar verschmolzenen Szenerie aus Gerüchen, Bildern, Tönen, Geschmacks- und Tasteindrücken geprägt ist, behandelt doch der überwiegende Teil der Neurobiologie die Sinnessysteme in ihrer Isolation. Um die Funktionsweise der einzelnen Systeme zu verstehen, kann dies in vielen Fällen notwendig oder hinreichend sein, aber um die Funktion des Gehirns und der Wahrnehmung als Gesamtsystem zu verstehen, muss untersucht werden, wie Informationen über Systemgrenzen hinweg fließen, ausgetauscht werden und miteinander interagieren. Dazu soll diese Arbeit einen Beitrag leisten.

Was bedeutet multisensorische Wahrnehmung?

Eine wissenschaftliche Untersuchung setzt immer Klarheit über die Definitionen grundlegender Begriffe voraus. Der erste und wichtigste Begriff im Rahmen dieser Arbeit ist "multisensorische Integration" selbst. Stimuli einer sensorischen Modalität aktivieren gezielt Neurone in definierten Gebieten des Gehirns. Optische Konturen z.B. führen zu Entladungen im primären visuellen Cortex (Hubel und Wiesel, 1959), Töne hingegen können dies in primären sensorischen Arealen nicht bzw. kaum

(Wallace u. a., 2004). Zellen in "höheren" Arealen haben im Gegensatz dazu die Eigenschaft, oft von mehreren Modalitäten getrieben zu werden (Royal u. a., 2009). Der Prozess der zu solch einer Kombination mehrerer sensorischer Informationsströme führt, wird "multisensorische Integration" genannt. Zellen, die auf mehrere Stimulusmodalitäten antworten, sind "multisensorische Zellen" (Stein und Meredith, 1993). Synonym zum Begriff "multisensorisch" werden oft die Bezeichnungen intermodal, intersensorisch, multimodal oder crossmodal verwendet (Stein u. a., 1993; Takagaki u. a., 2008c). Letzteren Begriff werde ich in dieser Arbeit speziell für den Einfluss einer zweiten Modalität verwenden, "multisensorisch" dann, wenn ein integrativer Prozess selbst gemeint ist.

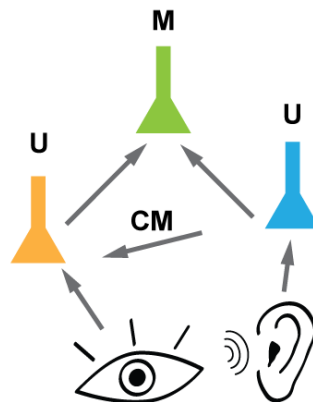


Abb. 1 Schema multisensorischer Integration. Auge und Ohr liefern Eingänge für primär unisensorische Neurone (U) und projizieren weiter auf ein multisensorisches Neuron (M). Einflüsse anderer Modalitäten auf primär unisensorische Elemente sind in dieser Arbeit als crossmodal (CM) bezeichnet.

Ein crossmodaler Einfluss wäre — für eine primär auditorische Zelle — ein visueller Reiz. Eine Zelle aber, die generell auf Reizung verschiedener sensorischer Modalitäten antwortet, ist ein "multisensorisches" Neuron (Abbildung 1).

Welche Rolle aber spielen multisensorische Phänomene für unsere Wahrnehmung?

Eine oberflächliche Betrachtung könnte zum Ergebnis führen, dass viele Wahrnehmungsprozesse rein unisensorischer Natur seien. Reflektiert wird dies bereits in unserer Sprache. Wir sprechen von Sehen, Hören und Fühlen, selten bildet dies aber den wirklichen Umfang der entsprechenden Wahrnehmung ab. Einem Konzert beizuwohnen hat eine andere Qualität als eine CD zu hören. Stehen wir einem brüllenden Löwen gegenüber, ändert sich unsere Wahrnehmung drastisch — je nachdem, ob wir um uns die Szenerie eines Zoos wahrnehmen oder die Savanne. Ein Gewitter wird erst durch die Kombination von Blitz und Donner so eindrucksvoll, ein Wasserfall gleichermaßen durch seinen Anblick als auch sein Tosen. Diese Beispiele betreffen vornehmlich eine höhere, perzeptuelle Ebene, auf der multisensorische Wahrnehmung die "Gestalt" von Dingen beeinflusst, komplexe Objekte formt und szenische Wahrnehmung prägt. Aber auch auf niedrigeren Wahrnehmungsebenen spielen multisensorische Effekte eine wichtige Rolle und ermöglichen so komplexe Eindrücke erst. Der wahrscheinlich einfachste Effekt ist die Erhöhung der Detektierbarkeit eines schwellennahen Reizes durch einen crossmodalen Stimulus. Im simpelsten Fall kann dies ein sehr dunkler Blitz sein, welcher in Begleitung eines Tons als heller wahrgenommen wird. Stein u. a. zeigten dies in einer vielbeachteten Studie (Stein u. a., 1996), aber frühe, sehr ähnliche Berichte solcher Phänomene sind noch deutlich älter (Hartmann, 1933; Krakov, 1936; Ince, 1968). Ich werde in einem späteren Abschnitt der Einleitung auf eine

unserer Studien zurückkommen, welche sich detailliert mit diesem Effekt auseinandersetzt.

Wird ein einzelner optischer Blitz von zwei Tönen statt nur einem begleitet, tritt ein noch überraschenderer Effekt auf: Gefragt nach der Anzahl von Blitzen, tendieren Versuchspersonen dazu zu berichten, sie hätten statt einem zwei gesehen. Dieses Phänomen kann bis zu einem gewissen Grad auch bei einer höheren Anzahl "illusorischer Blitze" beobachtet werden (Shams u. a., 2000). Benannt nach der Entdeckerin, ist die Illusion als "Shams Illusion" oder aber als "Double Flash Illusion" bekannt. Auch wenn diese Effekte überraschend sind, so treten sie doch bevorzugt im Falle schwächerer Stimuli auf, und es stellt sich die Frage, ob sie in komplexen natürlichen Szenen daher wirklich von Bedeutung sind. Um zu demonstrieren, dass unsere Wahrnehmung essentiell multisensorisch ist, sind weitere, stärkere Effekte notwendig.

Besondere Bedeutung kommt dabei der zu beobachtenden Reduktion von Reiz-Reaktionszeiten durch crossmodale Stimuli zu, einem Befund, der bereits auf das Jahr 1912 zurückgeht (Todd, 1912). Viele Studien zeigen klar, dass Versuchspersonen auf einen Reiz schneller reagieren, wenn er von einem weiteren Reiz in einer anderen sensorischen Modalität begleitet wird (Hershenson, 1962; Gielen u. a., 1983; Lippert u. a., 2007b). Verantwortlich dafür ist zum einen vermutlich die Reduktion zeitlicher Unsicherheit durch die zusätzliche Modalität (Lippert u. a., 2007b) — im Falle des Hörens sogar mit einer Spezialisierung zur

Detektion von zeitlichen Effekten (Smith und Lewicki, 2006) — als auch verstärkte neuronale Aktivität selbst im Sinne einer Energiesummutation (Nickerson, 1973). Dadurch wird eine Verhaltensschwelle schneller überschritten (Nickerson, 1973; Gielen u. a., 1983). Eine ganz praktische Bedeutung hat dieser Einfluss dabei, Personen zu helfen, aus komplexen Szenerien relevante Informationen schnell zu extrahieren — beispielsweise einem Piloten, der durch eine akustische Warnung, gekoppelt an eine Vibration des Steuerknüppels, vor einem drohenden Strömungsabriss gewarnt wird und sofort reagieren kann (Gast, 1998).

So wie optische Illusionen wissenschaftliches Interesse am Sehsystem stimuliert haben (Davis und Driver, 1994), so finden sich auch im Feld der multisensorischen Illusionen sehr starke Effekte, die die Bedeutung multisensorischer Effekte für unsere Wahrnehmung verdeutlichen (McGurk und MacDonald, 1976; Stein und Meredith, 1993; Botvinick und Cohen, 1998; Shams u. a., 2000). Eine schon lange bekannte Illusion ist das Bauchreden (Kodman, 1955). Ein Bauchredner kann den Eindruck einer sprechenden Puppe vermitteln, indem er seine eigenen sprachsynchrone Bewegungen reduziert, solche aber übertrieben durch die Puppe darbietet. (Stein und Meredith, 1993). Eine direkte Modulation des Gehörten durch das Gesehene zeigt eindrucksvoll auch der McGurk-Effekt. Er tritt in einem Experiment auf, in dem Versuchspersonen ein Video gezeigt wird, in welchem ein Sprecher die Silben /ga-ga/ spricht, dessen Tonspur allerdings die gesprochenen Silben /ba-ba/ enthält. Gehört werden von der Mehrzahl der Probanden — sobald

sie gleichzeitig das Video sehen — die Silben /da-da/ (McGurk und MacDonald, 1976).

Ein direkter Eindruck fehlender sensorischer Schranken kann durch eine Synästhesie erzeugt werden (Baron-Cohen u. a., 1987). In dieser Wahrnehmungsverzerrung empfindet der Synästhetiker einen Reiz zusätzlich noch in einer weiteren als nur der stimulierten sensorischen Modalität. Eine gesehene Zahl löst ein Geschmackempfinden aus, ein Ton erweckt einen Farbeindruck (Nikolić u. a., 2011). Vollkommen fremd sind derartige Phänomene aber auch dem durchschnittlichen Beobachter nicht. Jeder kann üblicherweise einer bestimmten erfüllten Form ein Bild zuordnen (Stein und Meredith, 1993) und empfundene Lautstärke mit wahrgenommener Helligkeit in Übereinklang bringen (Stevens und Marks, 1965), ein Prozess der in der Literatur als "Crossmodal Matching" bekannt ist. Und selbst einer kommerziellen Nutzung sind multisensorische Effekte nicht verborgen geblieben. Licht, Akustik und Geruch werden beispielsweise von internationalen Restaurantketten gezielt kombiniert, um einen definierten Eindruck in jedem einzelnen Restaurant, überall auf der Welt identisch, zu generieren und so zum Beispiel ein "Starbucks"-Gefühl zu schaffen (Lindstrom, 2005).

Prinzipien multisensorischer Integration

Im Rahmen der Erforschung multisensorischer Effekte wurden eine Reihe von Eigenschaften entdeckt, die sich in verschiedenen Untersuchungen wiederholten und als "rules of multisensory integration", also Regeln oder Prinzipien multisensorischer Integration zusammengefasst wurden (Stein und Meredith,

1993). Triviale Bedingungen der Integration wie beispielsweise notwendige zeitliche Kohärenz der Reize sind bereits lange bekannt (z.B. dem Bauchredner). Die Neurobiologen Berry Stein und Alex Meredith, welche sich ausführlich der multisensorischen Integration in den *Colliculi superiores* der Katze widmeten, fassten eine Reihe multisensorischer Phänomene systematisiert zusammen (Stein, 1988; Stein und Meredith, 1993), die bis heute als "hallmarks" oder Prinzipien multisensorischer Integration das Feld intersensorischer Forschung prägen.

Zeitliches Prinzip

Wie bereits erwähnt, können Informationen aus zwei sensorischen Strömen besonders dann interagieren, wenn sie gleichzeitig auftreten. Nur durch einen Gedächtnisprozess könnten auch zurückliegende Ereignisse ihre Relevanz aufrecht erhalten. Für einen Bauchredner ist die präzise Abstimmung zwischen seinen Worten und den Bewegungen der Puppe von essentieller Bedeutung für den Erfolg seiner Illusion. Studien, die das Feuerverhalten von Zellen in den *Colliculi superiores* untersucht haben, zeigen einen effektiven Zeitbereich von ca. 100 - 200 ms (Meredith u. a., 1987). Innerhalb dieses Fensters ist eine Integration möglich, und auch in anderen Hirnstrukturen zeigen sich ähnliche Zeiträume, wie im Ergebnisteil am Beispiel des Parietalcortex auch verdeutlicht werden soll. Interessanterweise ist sogar eine gewisse neuronale Plastizität innerhalb ähnlicher Zeitfenster vorhanden (Vroomen u. a., 2004). Dies kann zu einer Adaptation an vorhandene Zeitunterschiede führen, wie sie beispielsweise entstehen, wenn eine Schallquelle einige Meter entfernt ist. Eventuell mag man sich sogar selbst an den Effekt

erinnern, dass erst ab einem deutlichen Abstand zu einer Person, welche einer lauten Tätigkeit nachgeht (Holzhacken, Teppichklopfen), ein merklicher Versatz zwischen Gesehenem und Gehörtem auftritt.

Räumliches Prinzip

Überraschender als eine notwendige zeitliche Übereinstimmung ist der Einfluss räumlicher Faktoren. Neuronale Antworten zeigen oft einen Einfluss der Position des Stimulus im Raum (Stein und Meredith, 1993; Meredith und Stein, 1996). Dies kann die tatsächliche räumliche Position betreffen (Stein und Meredith, 1993), aber auch die Lokalisation auf einer sensorischen Karte der Oberfläche des sensiblen Gewebes (Stein und Meredith, 1993). Verschieden referenzierte (kopfzentriert, blickzentriert, etc.), sensorische Räume erlauben weitere Kombinationsmöglichkeiten (Sereno und Huang, 2006). Multisensorische Interaktionen finden bevorzugt dann statt, wenn alle Stimuli in das räumliche rezeptive Feld des Zielneurons fallen (Stein und Meredith, 1993; Meredith und Stein, 1996; Menzel und Barth, 2005; Royal u. a., 2009). Da es in verschiedenen Modalitäten diverse Arten räumlicher Repräsentation gibt, reicht oft eine Ähnlichkeit der Position. Während ein Ton und ein Lichtblitz entlang dem Horizontalwinkel lokalisiert werden können und es folglich eine direkte Überlappung der räumlichen Ursprünge gibt, so ist dies für einen Berührungszreiz und einen Lichtblitz selten möglich. In diesem Fall führt aber beispielsweise eine Berührung der Hintergliedmaßen einer Ratte zu einer Modulation von visueller Aktivität — ausgelöst an Retinapositionen — die ebenfalls perzeptuell nach hinten gerichtet sind (Wallace u. a., 2004). Eine einfache neuronale

Erklärung für diese Phänomene bietet sich mit Entwicklungseinflüssen und der Hebbschen Regel (Hebb, 1949; Bliss und Lomo, 1973; Brown und Milner, 2003). Letztere besagt, dass gleichzeitig aktive Neurone ihre Verbindungen untereinander verstärken. Da nun im Laufe der Entwicklung die Kombination von Stimuli in bestimmten, ähnlich gerichteten rezeptiven Feldern besonders häufig auftritt, interagieren die beteiligten Zellen auch im späteren Leben. Derartige Effekte konnten in entwicklungsbiologischen Studien auch nachgewiesen werden (Knudsen und Knudsen, 1985).

Prinzip der inversen Effizienz

In der englischsprachigen Literatur wird dieses Prinzip als "principle of inverse effectiveness" bezeichnetⁱ und besagt, dass multisensorische Effekte stärker sind, wenn die beteiligten Stimuli schwächer sind. Im Bereich schwelennaher Stimuli wird der größte (relative) Effekt erreicht (Meredith und Stein, 1986; Perrault u. a., 2003; Ohshiro u. a., 2011). Im folgenden Abschnitt dieser Arbeit, welcher die Verstärkung der Kontrastwahrnehmung durch einen crossmodalen Stimulus behandelt, werde ich ein konkretes Beispiel dafür vorstellen.

Spekulationen zur Ursache des Effektes decken weite Bereiche ab. Zum einen kann es für starke Stimuli zu einer Sättigung der Antwortstärke kommen. Diese kann supralineare Integration aus physiologischen Gründen unmöglich machen, da kein Dynamikbereich zur Modulation verbleibt. Zum anderen tritt besonders in

ⁱ "Effectiveness" kann mit Effektivität übersetzt werden. Da es sich allerdings um einen quantitativen Zusammenhang handelt, verwende ich das deutsche Wort Effizienz.

psychophysikalischen Experimenten der Faktor des Antwortbias auf — also die Tendenz der Versuchsperson, nicht nur auf einen Zielreiz zu antworten, sondern zu einem geringeren Grad auch auf den begleitenden crossmodalen Stimulus. Ein schwacher Zielreiz kann somit leicht von einem begleitenden crossmodalen Reiz überdeckt werden und die Probanden verwenden fälschlich diesen zur Detektion. Für starke Reize sinkt die Wahrscheinlichkeit für dieses Verhalten. Derartige Einflüsse können durch Signaldetektionsanalyse der Ergebnisse üblicherweise durch eine Erhöhung des Tendenzmaßes β identifiziert werden. Eine dritte Möglichkeit sind kognitive Effekte, die die Antwortstrategie der Person beeinflussen. Konkret kann dies bedeuten, dass der Proband sich bei Anwesenheit eines crossmodalen Reizes "sicherer" ist, dass ein Zielreiz vorlag und eher auch auf weniger eindeutige Wahrnehmungen mit einer bestätigten Detektion antwortet. Eine Signaldetektionsanalyse der Ergebnisse zeigt für diesen Fall eine Verschiebung der internen Entscheidungsschwelle c^i .

Eine kürzlich erschienene Studie (Ohshiro u. a., 2011) attribuiert das Prinzip der inversen Effizienz einem neuronalen Prozess, der "divisive normalization", welcher bereits aus anderen Gehirnsystemen bekannt ist (Heeger, 1992). Diese Art von Normalisierung könnte nach Meinung der Autoren auch andere Prinzipien multisensorischer Information erklären wie das räumliche Prinzip.

Auf Verhaltensebene lässt sich inverse Effizienz evolutionär recht einfach dadurch erklären, dass es für einen Organismus gerade in Situationen mit nur schwachen

ⁱ c für engl. "criterion"

Reizen notwendig ist, alle vorhandene Information über Modalitäten hinweg zu integrieren, um ein optimales Verhalten im Sinne eines Bayesschen idealen Beobachters zu ermöglichen (Patton u. a., 2002; Deneve und Pouget, 2004).

Wie in der Wissenschaft generell, so sollte auch bei der Betrachtung der Prinzipien multisensorischer Integration mit Bedacht vorgegangen werden. Es ist nicht notwendigerweise der Fall, dass ein bestimmter Prozess auf jeder Betrachtungsebene für ähnliche Effekte verantwortlich ist. Was auf der Ebene einzelner Zellen im visuellen Cortex durch "divisive normalization" erklärt werden kann, mag auf Verhaltensebene schlicht auf eine kognitive Antworttendenz zurückzuführen sein.

Crossmodale Stimuli verbessern die Kontrastwahrnehmung

Wie bereits im ersten Kapitel erwähnt, ist einer der am besten untersuchten und zuerst beschriebenen multisensorischen Effekte eine verbesserte und beschleunigte Detektion visueller Reize durch begleitende crossmodale Reize (Todd, 1912; Hartmann, 1933; Krakov, 1936; Gielen u. a., 1983; Vroomen und de Gelder, 2000; Frassinetti u. a., 2002b, 2002a; Lovelace u. a., 2003; Ernst und Bühlhoff, 2004). Schon früh wurde in diesen Studien erkannt, dass eine Schwierigkeit darin besteht festzustellen, welcher Art die gefundenen Effekte sind (Gielen u. a., 1983). Handelt es sich um automatische Prozesse auf niedriger sensorischer Ebene oder um Effekte auf höherer, kognitiver Ebene? Oder gar um Fehldetektionen durch die Probanden, die auf die falsche Modalität antworteten (Odgaard u. a., 2003)? Wenig überraschend fanden Forscher, die sonst eher evolutionär ältere Hirnstrukturen—

wie die *Colliculi superiores* — untersuchten, Hinweise auf basale Ursprünge — und psychophysikalisch orientierte Wissenschaftler auf eher kognitive Effekte (Stein u. a., 1996; Odgaard u. a., 2003). Allerdings erlauben viele experimentelle Methoden keine wirkliche Dissoziation des Ursprungs der beobachteten Phänomene. Dies zu erreichen war nun das Ziel einer Studie von Christoph Kayser, Nikos Logothetis und mir, die wir in der Zeitschrift *Brain Research* veröffentlicht haben (Lippert u. a., 2007b). Ihr liegt die Annahme zu Grunde, dass niedere, automatische multisensorische Prozesse im Sehsystem auf jeden Fall erfolgen, wenn ein Ton die gestellte Kontrastdetektionsaufgabe begleitet. Höhere, kognitive Einflüsse sollten aber nur dann eintreten, wenn der Ton zusätzliche Information über den visuellen Stimulus enthält und die Versuchspersonen sich dessen auch bewusst sind. Um dies zu ermöglichen, haben wir eine Aufgabe kreiert, welche es erlaubt, den Informationsgehalt eines Tones relativ zu einem visuellen Reiz zu modulieren. Kombiniert mit den Methoden der Signaldetektionstheorie (Green und Swets, 1966; Stanislaw und Todorov, 1999), konnten wir so Aussagen über die Art der Kontrastverstärkung durch einen Ton machen.

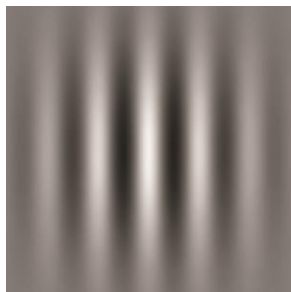


Abb. 2 Gabor Muster zur Kontrastdetektion, wie es den Probanden — mit geringerem Kontrast — gezeigt wurde.

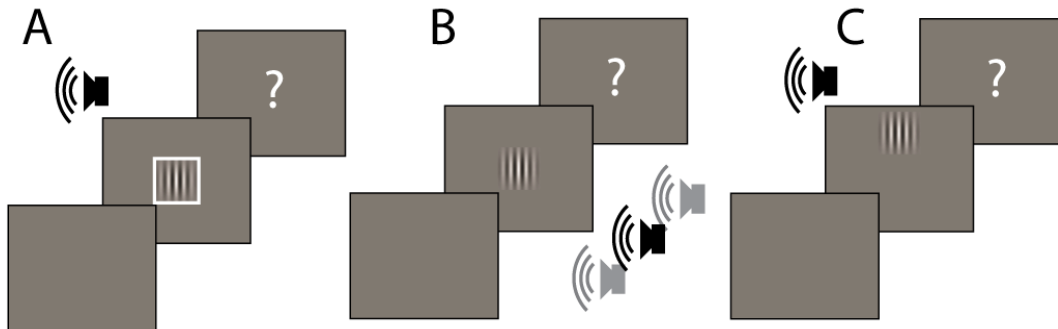


Abb. 3 Verhaltensparadigmen für die psychophysikalischen Versuche. A: Nichtinformativer Ton. Ein Ton wird simultan mit einem zu detektierenden Gabor-Muster präsentiert. Das Muster ist durch einen gut sichtbaren, weißen Rahmen umschlossen. Daher bietet der Ton keine zusätzliche Information. Der Proband antwortet nach der Präsentation durch Tastendruck. B: Informativer Ton: Das Muster wird nun ohne Rahmen gezeigt. Der simultane Ton (schwarz) bietet Information über den Zeitpunkt der Präsentation. Im dritten Experimentteil wurde das gleiche Paradigma zusätzlich mit asynchronen Tönen (grau) präsentiert. Der Ton bietet jetzt zwar noch Information über den Zeitpunkt der Präsentation, aber die Probanden wissen nicht wann. C: Variation des Paradigmas mit informativem Ton. Statt die Anwesenheit des Gitters anzuzeigen, soll der Proband detektieren, ob es über oder unter der Bildschirmmitte gezeigt wurde. Abbildung neugezeichnet aus (Lippert u. a., 2007d)

Das Experiment teilt sich in drei Untereinheiten. In jeder Einheit wird der Versuchsperson ein sogenanntes Gabor-Muster für eine sehr kurze Zeit (23,5 ms) präsentiert. Diese Muster hatte einen Michelson-Kontrast von 0 bis 15 % und befand sich damit — unter den gegebenen experimentellen Umständen — an der Detektionsschwelle für die Probanden. Das Muster wurde in der Hälfte der Durchgänge von einem Ton begleitet (Lippert u. a., 2007b).

Im ersten Experimentteil war das Muster in einen kurz sichtbaren Rahmen eingebettet (Abbildung 3 A). Dieser Rahmen ermöglichte dem Probanden, den genauen Zeitpunkt der Stimuluspräsentation zu erfahren. Der synchrone Ton trug also nichts zum Informationsgehalt des Szenarios bei. In Abbildung 4 ist das Ergebnis dargestellt. Von links nach rechts über die Kontraste steigt die Detektionsleistung mit steigendem Kontrast — wie erwartet — an. Die graue Kurve, die Durchgänge repräsentierend, in denen ein Ton dargeboten wurde, unterscheidet sich nicht signifikant von der schwarzen Kurve, wo es keinen Ton gab (ANOVA über Detektionsraten $F=0,97$, $p=0,33$). Der einzige Effekt war eine Verkürzung der Reaktionszeit der Probanden ($F=19,4$ $p<0,001$). Daraus lässt sich der Schluss ableiten, dass ein redundanter Ton die Kontrastdetektionsleistung nicht erhöht hat.

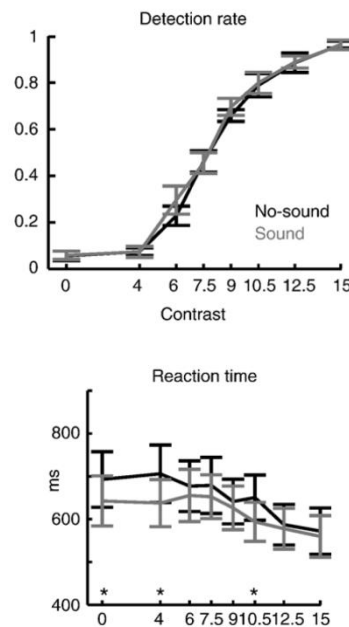


Abb. 4 Ein nichtinformativer Ton erhöht die Detektionsleistung von schwachen Gittermustern nicht (oberes Panel). Allerdings führt der Ton zu schnelleren Reaktionen (unteres Panel). Abbildung modifiziert aus (Lippert u. a., 2007d)

Im folgenden Teil des Versuchs wurde der Rahmen um den visuellen Stimulus weggelassen. Jetzt war der einzige Indikator, welcher über den genauen Zeitpunkt der Stimuluspräsentation informierte, der Ton. Dieser wurde in der Hälfte der Durchgänge präsentiert und die Versuchspersonen berichteten nach dem Experiment oft sogar spontan, dass der Ton mit dem optischen Muster assoziiert ist. Sie waren sich dieser Information also bewusst. In Abbildung 5 kann man sehen, dass wieder die Detektionsrate mit dem Stimuluskontrast steigt, diesmal aber die graue Kurve über der schwarzen liegt. In Durchgängen mit Ton ist die Detektionsleistung der Probanden also besser als in stillen ($F=32, p<10^{-6}$).

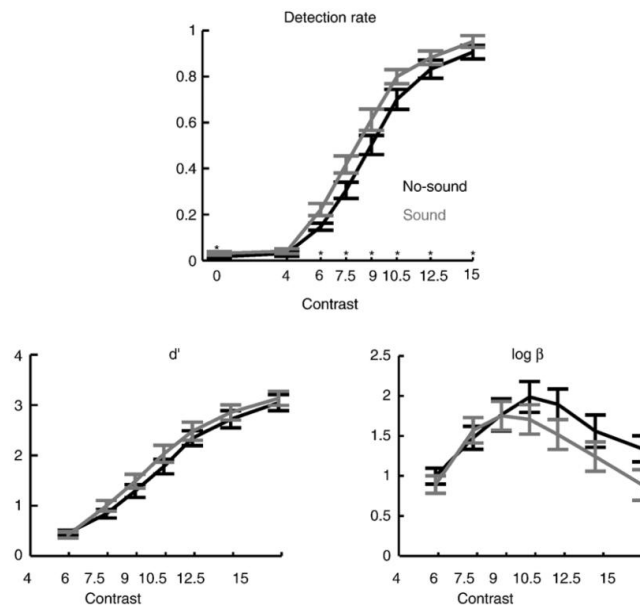


Abb. 5 Ein informativer Ton erhöht die Detektionsleistung. Im oberen Panel ist zu sehen, dass die Detektionsrate durch den Ton bei allen Intensitäten erhöht ist. Relativ gesehen ist der Effekt am stärksten für schwächere Stimuli (Prinzip der inversen Effizienz). Die beiden unteren Paneele zeigen, dass sowohl das Maß für die Detektionssensitivität d' , als auch der Logarithmus des Antworttendenzmaßes β erhöht ist. Letzteres zeigt in seiner Kurve über Kontraste zudem eine Linksverschiebung. Abbildung verändert aus (Lippert u. a., 2007d).

Das Signaldetektionstheoriemaß für die Detektionsleistung, d' ist für die Durchgänge mit Ton ebenfalls erhöht, ebenso wie der Logarithmus des

Antwortendenzmaßes β ("beta" für englisch "bias", also Tendenz). Dessen Kurve ist über die Kontraste hin zu kleineren Werten auch noch verschoben. Dies ist ein sehr interessantes Ergebnis, da es eine bloße Fehlantwort auf den Ton statt auf das optische Muster ausschließt, aber auch keinen reinen, detektionsverbessernden Effekt auf niedriger sensorischer Ebene indiziert.

Ergänzt wurden diese Untersuchungen durch ein "two-alternative forced choice" ⁱⁱⁱ -Paradigma. In diesem sollten die Versuchspersonen angeben, ob das Muster oberhalb oder unterhalb der Bildschirmmitte gezeigt wurde^{iv}. Der Vorteil dieses Vorgehens liegt darin, dass es dem Probanden unmöglich ist, die Detektionsrate durch "Ja"-Antworten zu erhöhen. Er muss sich in jedem Fall für eine von zwei gleichen Alternativen entscheiden. Das Verfahren ist damit inhärent tendenzfrei. Auch in diesem Fall verbesserte sich die Detektionsleistung der Versuchspersonen durch den Ton, welcher den genauen Präsentationsmoment anzeigte ($F=16, p<10^{-6}$).

Der dritte Teil des Experiments bestand darin, dass der zeitliche Zusammenhang zwischen Ton und Licht gelöst wurde. Nur in einem Teil der Durchgänge waren Ton und Muster zufällig gleichzeitig wahrzunehmen. Aufgrund der restlichen asynchronen Präsentationen war es den Probanden nun aber nicht mehr möglich, diesen Teil zu erkennen, wie sie auch nach dem Experiment bestätigten. Im Falle eines unwillkürlichen, niederen Effekts, sollte eine zufällig synchrone Präsentation

ⁱⁱⁱ Als deutsche Übersetzung bietet sich "Zweifachwahlaufgabe" an, hier soll — im Sinne der Konsistenz mit der Literatur — aber auf eine Übersetzung verzichtet werden.

^{iv} zufällig verteilt

immer noch eine Verbesserung der Detektionsleistung herbeiführen. Unsere Ergebnisse zeigen aber, dass dies nicht der Fall ist. Sind die Versuchspersonen nicht mehr in der Lage, den Zusammenhang von Ton und Muster zu erkennen, verliert sich der positive Effekt des Tons auf die Detektion des Musters (t-Test, $p > 0,5$).

Um zu verstehen, wodurch die beobachteten Ergebnisse verursacht werden, haben wir die Eigenschaften der Kontrastdetektionskurven aus dem ersten Teil genauer untersucht. Dazu haben wir die einzelnen Kurven an ein Modell einer sigmoidalen Kurve folgender Form gefittet:

$$D = g * \frac{c^n}{c^n + c_{50}^n} + O$$

Dieses Modell ermöglicht die Approximation einer Kurve, welche an die klassische psychophysikalische Kontrastantwortkurve angelehnt ist, durch Parameter, die eine Interpretation im Sinne neuronaler Prozesse und der Signaldetektionstheorie erlauben. D ist dabei die erreichte Detektionsrate, g die Verstärkung (engl. gain), c der jeweilige Kontrast, c_{50} der Kontrast, bei dem eine 50 % Detektionswahrscheinlichkeit auftritt und n ein Anstiegparameter. Die Variable O steht für einen Offset positiver Antworten. Die Analyse der einzelnen Kurven ergab keine signifikanten Unterschiede für den Verstärkungsfaktor und den Anstiegparameter. Eine Erhöhung dieser Maße würde man für eine Verbesserung der Wahrnehmungssensitivität erwarten. Was sich hingegen signifikant unterschied, war die 50 % Kontrastschwelle c_{50}^n . Sie war für Durchgänge mit Ton deutlich niedriger ($p < 0,01$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, siehe Abbildung 6. —

geometrisch interpretiert, bedeutet dies eine Verschiebung der Detektionskurve entlang der Kontrastachse hin zu kleineren Kontrasten ohne Formänderung der Kurve (g: $p=0,6$; n: $p=0,2$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Solch ein Muster weist stark auf einen Einfluss des Tones auf die subjektive, interne Entscheidungsschwelle ("Kriterium") hin.

Um diese Hypothese zu testen, haben wir ein Modell konstruiert, in dem eine Anzahl definierter, präsentierter Kontraste jeweils durch eine Normalverteilung internen Kontrasts dargestellt wird (Green und Swets, 1966). Die Annahme hinter der Repräsentation der Kontraste durch Normalverteilungen ist, dass ein auftretender Kontrast nicht immer gleich stark wahrgenommen wird, sondern durch eine Vielzahl von Rauschquellen beeinflusst ist. Dies können Augenbewegungen, Aufmerksamkeitsschwankungen oder Schwankungen in der lokalen neuronalen Erregbarkeit sein. Folglich kann ein fester Kontrast einmal stärker oder aber schwächer wahrgenommen werden. Ein Entscheidungskriterium — in Form einer Schwelle für wahrgenommenen internen Kontrast — wird definiert und die Fläche rechts dieses Kriteriums über den wahrgenommenen Kontrast integriert. Dieses Vorgehen entspricht der Annahme der Signaldetektionstheorie, dass ein festes Kriterium auf ein verrauschtes Signal bzw. dessen Verteilung angewandt wird. Die Integration über steigende Kontraste ergibt die sigmoidale Kurve, welche auch ein Proband als Kontrastdetektionskurve zeigt (Abbildung 6 A). Um nun den Effekt einer Verschiebung der internen Kontrastschwelle zu simulieren, wird das Kriterium im Modell entlang des Kontrastes verschoben (Abbildung 6 C),

und neu integriert. Die Annahme, dass solch eine Verschiebung auch im Gehirn der Versuchspersonen stattfindet und für die beobachteten Effekte verantwortlich ist, wird durch die Änderungen, welche das Modell zeigt, bestätigt. Es kommt wieder zur charakteristischen Linksverschiebung der Detektionskurve und einer Schrägverschiebung des Tendenzmaßes β über den Kontrast, wie dies auch in Experimentteil zwei der Fall war.

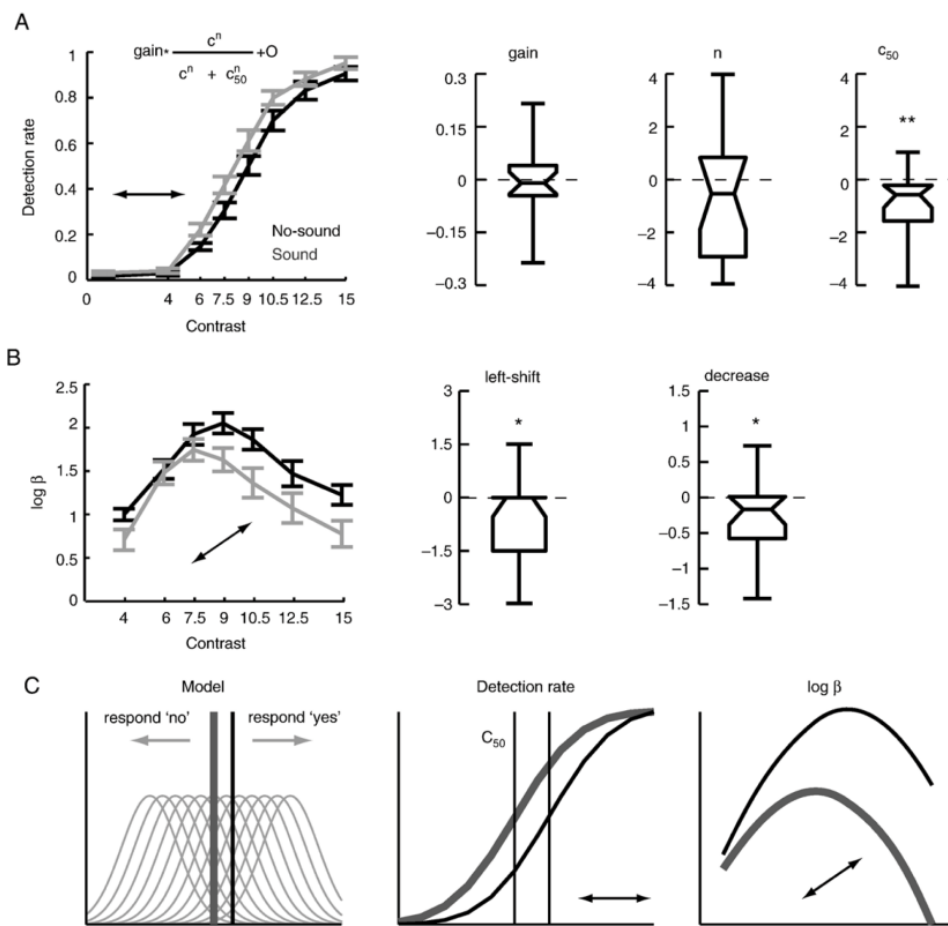


Abb. 6 Fit und Modellierung der Effekte. A: Die Detektionskurve zeigt eine charakteristische Linksverschiebung hin zu niedrigeren Kontrasten. Das sensitivste Maß dafür ist c_{50} , die Detektionsschwelle. Die Kurvenform selbst ist nicht verändert. B: Das Antworttendenzmaß β zeigt eine Erhöhung und Linksverschiebung über Kontraste. C: Die Modellierung dieser Effekte deutet auf eine ursächliche Verschiebung der internen Kontrastschwelle hin. Eine solche reproduziert im Modell die gefundenen Effekte. Abbildung verändert aus (Lippert u. a., 2007d).

Zusammenfassend können aus diesen Ergebnisse folgende Schlüsse gezogen werden:

- I. Ein simultaner Ton verbessert die Kontrastwahrnehmung schwacher Stimuli
- II. Diese Verbesserung tritt nur ein, wenn durch den Ton zusätzliche Informationen bereitgestellt werden
- III. Das genaue Muster der Verbesserung weist auf eine ursächliche Verschiebung der internen Kontrastschwelle hin

Es handelt sich also beim beobachteten Phänomen nicht um einen Effekt auf niederer sensorischer Ebene, sondern um einen, der entscheidend durch kognitive Einflüsse geprägt ist. Dieser bietet aber tatsächlich einen multisensorischen Verhaltensvorteil und führt nicht einfach dazu, dass vermehrt auf die falsche Modalität geantwortet wird (Odgaard u. a., 2003).

Cortikale Aktivität kann Modalitätsgrenzen überwinden

Die eben beschriebene Studie nähert sich den Prozessen multisensorischer Verarbeitung durch die Analyse des Verhaltens. Sie untersucht, welche Aussagen anhand dieses in multisensorischen Szenerien über die beteiligten Gehirnprozesse möglich sind. In einer zweiten Arbeit möchte ich auch den umgekehrten Weg beschreiten: Was kann man über multisensorische Interaktionen auf der Ebene kortikaler, neuronaler Aktivität aussagen?

Die Methode der Bildgebung mit spannungssensitiven Farbstoffen (engl.: voltage sensitive dye imaging) gestattet es, lokale kortikale Spannungsschwankungen direkt an den beobachteten Zellen zu messen. Ein möglichst ungiftiger spezieller Farbstoff wird dazu auf die Gehirnoberfläche aufgebracht (Lippert u. a., 2007a) und diffundiert in die Membranen der Zellen, wo er aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften angereichert wird. Ändert sich durch eine De- oder Hyperpolarisation die Spannung über der Zellmembran, folgt der Farbstoff innerhalb von Mikrosekunden (Wu u. a., 2001) mit einer Farbänderung. Da das untersuchte Gewebe mit monochromatischem Licht bestrahlt wird, entspricht dies einer Helligkeitsänderung des zurückgeworfenen (Fluoreszenz-)Lichts. Die Methode hat dabei die Vorteile, mehrere Millimeter Cortexoberfläche gleichzeitig messen zu können und nur auf lokale Spannungsschwankungen zu reagieren. Eine Beeinflussung durch elektrische Volumenleitung findet — anders als bei elektrischen Messverfahren — nicht statt (Cohen u. a., 1968; Tasaki u. a., 1968; Wu u. a., 2001; Lippert u. a., 2007a; Takagaki u. a., 2008a). Hauptsächlich wird Aktivität aus den Schichten I, II und III gemessen (Lippert u. a., 2007a), vornehmlich also intracortikale Verarbeitung.

Um zu untersuchen, wie sich Populationsaktivität über Modalitäten hinweg verhält, haben wir drei verschiedene Bereiche des Cortex untersucht: den primären visuellen Cortex (V1), den primären somatosensorischen Cortex im Barrel-Feld^v

^v Die neuronale Repräsentation der Barthaare, im primären sensorischen Cortex von Nagetieren, ist somatotop in sogenannten Fässchen oder englisch "barrels" organisiert — lichtmikroskopisch sichtbaren Zellansammlungen.

(S1bf) — um das Barrel von Vibrisse oder Tastaar α — sowie das dazwischen liegende parietale Areal (PA) (Abbildung 7 A). Als Stimuli dienten 20 ms lange Lichtblitze, die von einer Lumineszenzdiode (LED) produziert wurden sowie 200 ms lange, rechteckwellenförmige Tastaardeflektionen (Abbildung 7 B). Wird ein visueller Reiz präsentiert, kommt es zu einer Depolarisation im Bereich des primären visuellen Cortex, die sich radial ausbreitet, wie man in Abbildung 7 C sehen kann.

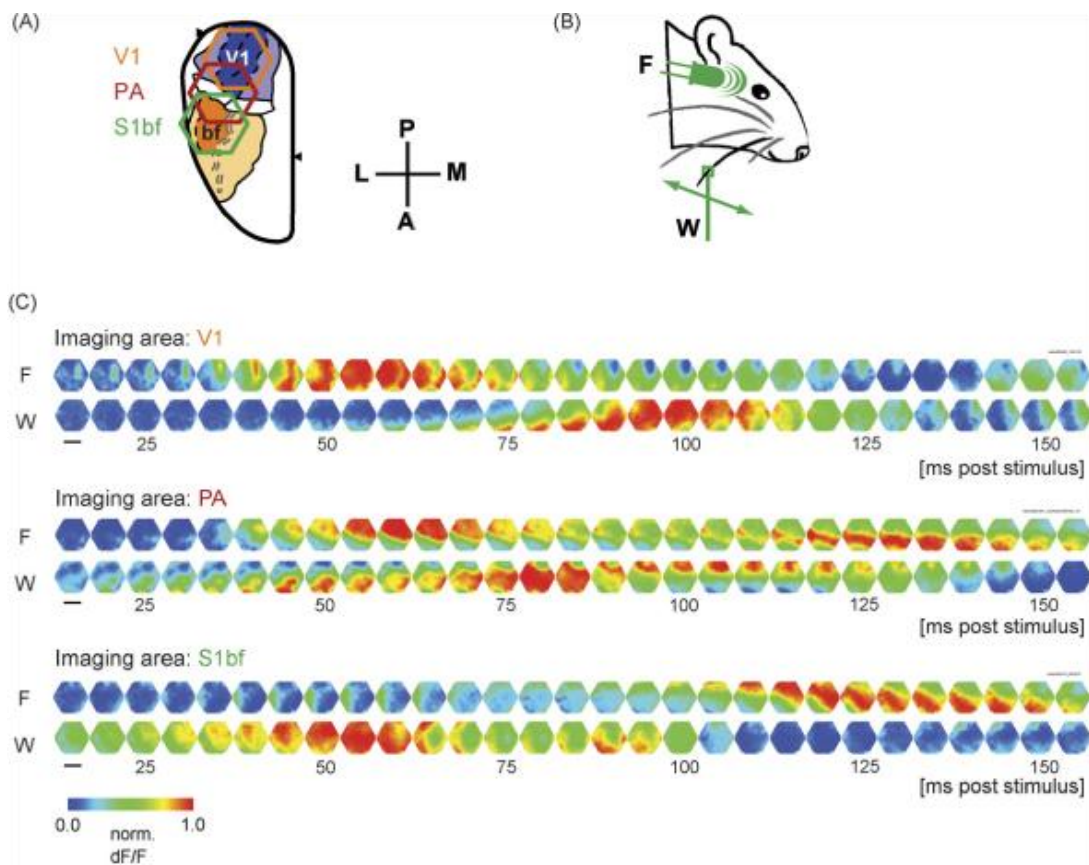


Abb. 7 Ausbreitung kortikaler Populationsaktivität als Welle. A: Bildfelder für die Bildgebung mit spannungssensitiven Farbstoffen. B: Diagramm der Stimulation (F: Lichtblitz, W: Tastaarstimulus). C: Wellen cortikale Aktivität in den Regionen V1, PA und S1bf in Reaktion auf Lichtblitz (F) und Tastaarstimulus (W). Abbildung aus (Takagaki u. a., 2008d).

Aber auch auf einen somatosensorischen Stimulus hin erreicht nach einiger Zeit (ca. 75 ms), eine Welle^{vi} von depolarisierender Aktivität den primären visuellen Cortex. Misst man im parietalen Bildfeld (PA), kann man beide Wellen dabei beobachten, wie sie den jeweils anderen primären Cortex anlaufen. Im Barrel-Feld ergibt sich ein ähnliches Bild wie in V1, nur dass hier erwartungsgemäß somatosensorische Stimuli lokale Aktivität induzieren und visuelle eine verzögerte Welle bewirken (Abbildung 7 C). Daraus lässt sich ableiten, dass cortikale Populationsaktivität — zumindest unter der gewählten Isoflurananästhesie — Modalitätsgrenzen überschreiten kann und sogar den primären sensorischen Cortex von Nachbarmodalitäten erreicht. Im Hinblick auf die später beschriebenen Experimente ist auch der Befund interessant, dass die Weiterleitung visueller bzw. somatosensorischer Aktivität asymmetrisch erfolgten. Die somatosensorische Aktivität lief als Welle vom primären somatosensorischen Cortex bis in den primären visuellen. Die visuelle Aktivität aber verlangsamte sich an der Grenze von PA zu S1bf kurzzeitig bevor sie in den somatosensorischen Cortex einlief. Dies ist in Abbildung 7 C im mittleren Panel (PA) zu sehen. Während ein somatosensorischer Reiz eine kontinuierlich verlaufende Welle auslöst, verlangsamt sich für einen optischen Reiz die entstehende Welle im Zeitbereich um 75 ms.

Eine genauere Untersuchung der räumlichen Ausbreitung von Populationsaktivität ist notwendig, um weitere Eigenschaften aus den gefundenen Aktivitätsmustern zu

^{vi} Unter Welle soll hier eine sich selbst erhaltende, Beeinflussung des neuronalen Netzwerks bezeichnet werden, die sowohl einen Impuls — also eine gerichtete Bewegung — als auch einen Energiegehalt — das heißt eine lokale Erhöhung der gemessenen Aktivität — aufweist.

extrahieren. Dazu haben wir einen Algorithmus entwickelt, der den "Vektorfluss" von Populationsaktivität quantifiziert (Takagaki u. a., 2008d). Vereinfacht erklärt, errechnet das Verfahren den zeitlichen Versatz des besten Korrelationskoeffizienten der Aktivität eines Pixels mit allen umliegenden Pixeln innerhalb eines kurzen Zeitfensters (100 ms) und bestimmt daraus die Leitungsgeschwindigkeit sowie Richtung der Aktivitätswellen. Die Ergebnisse dieser Analyse sind in Abbildung 8 A gezeigt. Für ein Bildfeld im parietalen Cortex erkennt man anhand der blauen Pfeile die Ausbreitungsrichtung der visuellen Aktivität in Richtung somatosensorischer Cortex. Tasthaarstimulationsinduzierte Aktivität breitet sich dagegen in die umgekehrte Richtung aus, wie an den orangefarbenen Pfeilen ersichtlich (Abbildung 8 A).

Dieser Befund bestätigt, was wir anhand der Ausbreitung der Depolarisationswellen auch direkt beobachten konnten. Interessanter ist der Vergleich zu spontaner Aktivität in Abwesenheit von Stimulation. Präsentiert man keine Reize, so existiert im Gehirn immer noch ein Level an Hintergrundaktivität. Auch diese wird wie evozierte Aktivität intracortikal weitergeleitet. Quantifiziert man nun die Ausbreitungsrichtungen dieser Erregungswellen im primären somatosensorischen Cortex, so erhält man eine isotrope Verteilung. Alle Richtungen sind etwa gleich repräsentiert, wie Abbildung 8 B zeigt (weiße Balken). Dieser Befund ist nicht weiter erstaunlich und entspricht dem, was man intuitiv für alle Bereiche des Gehirns erwarten würden. Erstaunlich ist vielmehr, dass es im parietalen Cortex (gelbe Balken) eine Abweichung von diesem Muster gibt. In dieser Region zeigt auch

Spontanaktivität eine Bevorzugung der crossmodalen Ausbreitungsachse (Verbindungsline der Zentren von V1 und S1bf) anstatt einer dazu orthogonalen Achse.

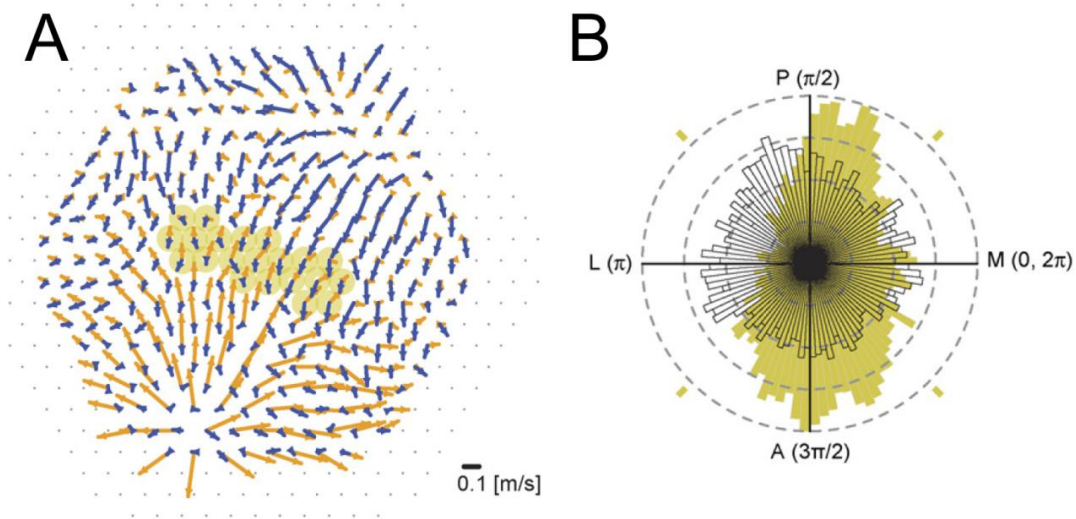


Abb. 8 Quantifizierung des Vektorflusses kortikaler Aktivität. A: Visuelle Aktivität (blau) läuft vom primären visuellen Cortex (rechts oben) zum somatosensorischen Cortex (links unten). Somatosensorisch evozierte Aktivität (orange) verhält sich entgegengesetzt und breitet sich bis in den visuellen Cortex aus. B: Die Verteilung der Ausbreitungsrichtung von Spontanaktivität ist arealabhängig. Im somatosensorischen Cortex ist die Verteilung der Ausbreitungsrichtung isotrop (weiße Balken). Im parietalen Areal ist die crossmodale Achse zwischen visuellem und somatosensorischem Cortex in der Verteilung bevorzugt (gelbe Balken). Abbildung verändert aus (Takagaki u. a., 2008d).

Zusammengenommen demonstrieren diese Ergebnisse, dass Aktivitäten im Cortex nicht so modalitätsbegrenzt sind wie das die historische Aufteilung in diskrete sensorische Modalitäten und Areale impliziert. Zum anderen ist die Bevorzugung der crossmodalen Ausbreitungsrichtung im parietalen Areal ein Hinweis darauf, dass die dort vorhandenen Schaltkreise direkt eine Rolle für die Verarbeitung multisensorischer Stimuli spielen könnten. Auf diesen Punkt werde ich in den weiteren Experimenten meiner Arbeit gezielt eingehen.

Problemstellung

Anhand der Beispiele und Literatur, die ich in den vorangegangenen Kapiteln vorgestellt habe, werden zwei Dinge deutlich:

- I. Multisensorische Integration kann zu echten Verhaltensvorteilen für das Individuum führen (Lippert u. a., 2007b).

- II. Bereits in Bereich der primären sensorischen Cortices und deren direkter Nachbarschaft, finden sich Hinweise auf Interaktionen crossmodaler Aktivitätsmuster (Takagaki u. a., 2008c).

Die Literatur, die sich mit multisensorischen Effekten am Menschen beschäftigt, ist äußerst umfangreich, und es gibt eine große Zahl an Illusionen und Effekten, die auf Tiermodelle übertragen werden könnten (Colavita, 1974; Stein und Meredith, 1993; Shams u. a., 2000; Frassinetti u. a., 2002a; Ernst und Bühlhoff, 2004). Das Problem, das mit diesen Studien verbunden ist, ist die Tatsache, dass Humanstudien nicht, oder nur in absoluten Ausnahmefällen, auf direkte Beobachtungen neuronaler Aktivität zurückgreifen können. Die Elektroenzephalographie und die Magnetenzephalographie bieten noch den direktesten Einblick in schnelle neuronale Populationsdynamiken. Aber auch sie können oft wenig über die direkten kortikalen Mechanismen aussagen, da sie nur synchrone Aktivität größerer Pyramidenzellpopulationen messen (Miller, 2007; Whittingstall und Logothetis, 2009; Thorne u. a., 2011). Räumlich feiner auflösende Methoden — wie die funktionelle Kernspintomographie — messen indirekte Korrelate neuronaler

Aktivität und diese auch nur zeitverzögert (Logothetis u. a., 2001). Zudem ist die Kopplung dieser Korrelate an die unterliegenden neuronalen Prozesse noch Gegenstand aktueller Forschung und wird heftig debattiert (Buzsáki u. a., 2007; Logothetis, 2008; Lippert u. a., 2010a).

Ein Modellsystem, welches die Vorteile komplexer Verhaltensparadigmen, evolutionäre Nähe zum Menschen und Zugriff auf lokale neuronale Aktivität kombiniert, sind Versuche an Affen (Lakatos u. a., 2007; Scheich u. a., 2011). Mit derartigen Experimenten sind jedoch erhebliche Schwierigkeiten verbunden. Ethische Überlegungen lassen pharmakologische Manipulationen und gentechnische Eingriffe nur in sehr begrenztem Maße zu (Diester u. a., 2011). Das Training der Tiere dauert lang und kann erfolglos bleiben, was ein Testen größerer Anzahlen an möglichen Versuchsszenarien limitiert. Zudem ist der Cortex des Rhesusaffen gefurcht, was keinen direkten Zugang zur Oberfläche vieler Areale ermöglicht, ohne dass Instrumente destruktiv durch angrenzendes Gewebe eingeführt werden müssten.

Die aktuellen Fortschritte auf dem Gebiet der optischen Methoden in der Neurobiologie wie Optogenetik (Miesenböck, 2009; Deisseroth, 2011), Zwei-Photonen-Mikroskopie in wachen Tieren (Sawinski u. a., 2009) und spannungssensitive Farbstoffe mit optimierten Emissionsspektren (Shoham u. a., 1999; Lippert u. a., 2007a; Takagaki u. a., 2008a), schaffen Möglichkeiten für bessere experimentelle Modelle. Modellsysteme zur Untersuchung

multisensorischer Integration im Cortex, in welchen diese neuen Methoden leicht angewandt werden können. Ratten bieten sich dafür besonders an, da sie einen lissencephalen (ungefurchten) Cortex besitzen, für multisensorische Verhaltensaufgaben trainiert werden können (Pinto-Hamuy u. a., 1987), kräftig genug sind, um kleinere Ableitapparaturen auf dem Kopf zu tragen (Sawinski u. a., 2009) und einfach gezüchtet werden können. Das Wissen über multisensorische Effekte im Modellsystem Ratte ist aber weit weniger detailliert, als das in klassischen Modellen wie der Katze (Stein u. a., 1993; Dehner u. a., 2004; Meredith u. a., 2006) und dem Affen (Stein u. a., 1993; Lakatos u. a., 2007) bzw. dem Menschen (Botvinick und Cohen, 1998; Shams u. a., 2000; Odgaard u. a., 2003; Lippert u. a., 2007b; Driver und Noesselt, 2008). Es besteht daher die Notwendigkeit, ein System zu finden, in dem man die neuronalen Grundlagen intracortikaler multisensorischer Integration beobachten kann, welches an der dorsalen Oberfläche des Gehirns liegt — um optische Apparaturen zu befestigen — und zudem unimodale Cortices simultan abgeleitet und manipuliert werden können. Dies zu finden sowie neuronale Grundlagen der vorgefundenen multisensorischen Effekte zu ergründen soll Aufgabe dieser Arbeit sein.

Entwicklung einer experimentellen Herangehensweise

Um das Ziel zu erreichen, ist ein zweistufiger Prozess notwendig, dessen erster Teil in der Identifikation eines geeigneten Zielgebiets besteht. Dazu ist ein Werkzeug von Nöten, welches die räumliche Verteilung von Aktivität zuverlässig messen kann, ohne nachfolgende Experimente zu stören.

Ein Kandidat für ein solches Verfahren ist die funktionelle Blutflussbildgebung. Bei dieser wird die Hirnoberfläche mit monochromatischem (z.B. grünen) Licht bestrahlt. Da Hämoglobin grünes Licht nahezu vollständig absorbiert, ist eine Änderung in der Menge an cerebralem Hämoglobin direkt proportional zur absorbierten Lichtmenge. Das nicht absorbierte Licht wird von einer Kamera aufgefangen und ausgewertet (Sirotin u. a., 2009). Das Messverfahren weist eine hohe Auflösung, im Bereich von wenigen hundert Mikrometern, auf (Grinvald u. a., 1986). Der Prozess der funktionellen Hyperämie, bei dem neuronale Aktivität zu einer Erhöhung des Durchflusses, des Volumens und der Oxygenierung des Blutes im betreffenden Gewebe führt (Iadecola u. a., 1997; Drake und Iadecola, 2007; Sirotin u. a., 2009), ermöglicht den Einsatz der Methode, um funktionelle Korrelate neuronaler Aktivität zu lokalisieren. Im Gegensatz zu spannungssensitiven Farbstoffen oder räumlichen Elektrodenarrays erlaubt es zudem die Bildgebung durch den intakten — lediglich ausgedünnten — Schädel, ist damit für das Gehirn selbst nichtinvasiv und beeinflusst nachfolgende elektrophysiologische Messungen nicht.

Mit dieser Methode soll untersucht werden, wo sich räumlich auf der dorsalen Oberfläche des Schädels multisensorische Areale befinden, und ob in parietalen Arealen eine Koaktivierung durch multimodale Stimuli möglich ist. Dies lässt die bereits beschriebene Studie zur crossmodalen Ausbreitung von Aktivität (Takagaki u. a., 2008c), ebenso wie frühe Lernexperimente, bei denen eine Ablation des Parietalcortex zu Defiziten in multisensorischen Lernparadigmen führten (Pinto-

Hamuy u. a., 1987), vermuten. Elektrophysiologische Studien haben ebenfalls Hinweise auf multisensorische Interaktionen in diesen Bereichen ergeben (Toldi u. a., 1986; Brett-Green u. a., 2003). Zwei neuere Studien sind für diese Frage besonders relevant. So haben Wallace u.a. gezeigt, dass sich multisensorische Zellen besonders an Modalitätsgrenzen befinden (Wallace u. a., 2004). Frostig u.a. haben zudem durch die Analyse kortikaler Verbindungen eine Interaktion von visueller und somatosensorischer Aktivität in den Gebieten zwischen den primären Arealen vorausgesagt (Frostig u. a., 2008).

Der zweite Teil der Experimente soll dann darin bestehen festzustellen, ob das hypothetische, multisensorische Areal lediglich gemischte, aber unabhängige Zellpopulationen besitzt, von denen jeweils eine durch eine definierte Modalität angeregt wird, oder ob es sich um interagierende Populationen handelt. Im letzteren Fall würde man eine Verletzung des Superpositionsprinzips extrazellulärer Ströme erwarten (Nicholson und Freeman, 1975; Menzel und Barth, 2005). Sind die Populationen unabhängig, summieren sich ihre elektrischen Felder linear. Interagieren sie dagegen neuronal, müssten sich Nichtlinearitäten im Antwortverhalten auf einen multisensorischen Stimulus, verglichen mit der Summe der Antworten auf die unisensorischen Stimuli, finden lassen.

Weiterhin soll in diesem Teil untersucht werden, ob die Populationen den bekannten Prinzipien multisensorischer Integration folgen, oder in anderer Weise interagieren.

Um einen Vergleich der untersuchten Parietalen Areale mit anderen Hirnarealen zu ermöglichen, sollen die Experimente im primären visuellen Cortex (V1) wiederholt werden. Durch diese Kontrollexperimente wird sichergestellt, dass ein parietales Areal mit etwaigen multisensorischen Interaktionen wirklich multisensorische Eigenschaften aufweist, die solche in anderen Hirnarealen übertreffen.

Um die neuronalen Grundlagen multisensorischer Effekte genauer zu untersuchen, wurde im letzten Abschnitt der Experimente eine selektive pharmakologische Suppression lokaler kortikaler Aktivität durch den GABA-Agonisten Muscimol durchgeführt. Diese Unterdrückung lokaler Aktivität ermöglicht die Dissoziation von afferenter Aktivität aus benachbarten kortikalen Arealen und dem Thalamus von lokaler Netzwerkaktivität. Durch diesen Eingriff sollte es daher möglich sein, festzustellen, ob und zu welchem Anteil auftretende Effekte lediglich von afferenten Hirnarealen weitergeleitet wurden, oder ein lokaler kortikaler Prozess zu ihrer Entstehung führt.

Material und Methoden

Aufbau eines optischen Messplatzes zur Blutflussbildgebung

Vorarbeit und Aufbau

Die Lokalisierung des multisensorischen Gebiets stützt sich auf die funktionelle Blutflussbildgebung. Die Grundvoraussetzungen dafür sind eine monochromatische Lichtquelle, eine bildgebende Optik sowie eine Hochgeschwindigkeitskamera.

Zur Beleuchtung des Gehirns für die Blutflussbildgebung sind nur wenige Lichtquellen geeignet. Da das Signal eine Amplitude von nur 0,1 % bis 2 % der gesamten vom Gehirn reflektierten Lichtmenge aufweist, ist die wichtigste Voraussetzung Stabilität der Helligkeit. Gleichzeitig ist eine hohe Beleuchtungsstärke nötig, um die Belichtungszeiten der Kamera kurz genug für die Bildwiederholraten (100-200 Hz) zu halten. Sowohl Laser als auch Gasentladungslampen können zwar die benötigte Lichtmenge liefern, oft aber nicht die benötigte Stabilität (Wu u. a., 1998). Besonders Schwankungen im Millihertzbereich, wie sie durch thermische Effekte ausgelöst werden, sind schwer zu kontrollieren, behindern aber die Bildgebung enorm. Allein Glühlampen und Leuchtdioden (LEDs) sind in der Lage, eine stabile und hohe Helligkeit zu erzeugen. Glühlampen bieten durch ihre thermische Trägheit zusätzlich ein besonders niedriges Rauschen, sind aber für monochromatische Lichterzeugung nur ineffizient nutzbar. Das Spektrum entspricht dem eines schwarzen Strahlers, und große Teile der Leistung werden im roten bis infraroten Bereich erzeugt. Der benötigte grüne

Wellenlängenbereich muss zudem mit einem Filter extrahiert werden, wobei der größte Teil des Lichts als Wärme verloren geht. Für das verwendete Setup konnte mit einer LED-Beleuchtung von ca. 1 W eine ähnliche Beleuchtungsstärke erzeugt werden wie mit einer bandpassgefilterten 100 W Halogenbeleuchtung. Die geringere Abwärme vermeidet dabei eine Überhitzung des Inneren der Messkammer.

Für bisherige Versuche am Messplatz wurde eine koaxial in den Strahlengang gekoppelte Auflicht-Hellfeldbeleuchtung mit gefilterter Halogenbeleuchtung verwendet. Dieser Ansatz hatte allerdings den Nachteil, dass bereits ohne Präparat Streulicht auf den Kamerasensor fiel. Da bisher ein Photodiodenarray als Kamera eingesetzt wurde, war dieser Punkt unkritisch. Mit dem gewünschten Einsatz einer hochauflösenden CCD-Kamera hingegen könnte aber Streulicht den knapp bemessenen Dynamikbereich bereits partiell aufzehren. Daher wurde für die Experimente eine Dunkelfeldbeleuchtung entwickelt, die dieses Problem vermeidet. Als thermisch stabilste und optisch günstigste Lösung — aufgrund von Reflektionsvermeidung — hat sich eine Dunkelfeld-Auflicht-Ringbeleuchtung aus 8 hocheffizienten grünen LEDs (Avago Technologies, $\lambda=525 \pm 20$ nm) erwiesen, welche in Abbildung 9 zu sehen ist. Ihr Helligkeitsrauschen beträgt, nach thermischer Äquilibration, im Frequenzbereich zwischen 0,1 und 2 Hz, weniger als $5 \cdot 10^{-5}$ - bei Verwendung eines Labornetzgeräts (PS 2000 Double, EA Elektro-Automatik GmbH & Co. KG). Die eingesetzte Wellenlänge von 525 nm befindet sich in einem Bereich, in welchem sowohl oxygeniertes als auch deoxygeniertes Hämoglobin eine Extinktion

von annähernd Eins haben. Daher ist das gemessene Signal ein Maß für die Gesamtmenge des vorhandenen Hämoglobins im cerebralen Cortex.



Abb. 9 Auflicht-Dunkelfeld-Beleuchtung des Makroskops. Die Beleuchtung besteht aus einem Ring von 8 grünen LEDs.

Als bildgebende Optik wurde ein eigens konstruiertes Makroskop eingesetzt. Es ist in den Abbildung 10 und 11 dargestellt, und besteht aus einem hochlichtstarken Objektiv in umgekehrter Orientierung ($f=25$ mm, $F=0,95$; Navitar), welches mit Hilfe einer zusätzlichen Linse ($f=12,5$ mm) ein reelles Zwischenbild im Bereich eines Mikroskopokulars erzeugt (4x Großfeld; Zeiss). In Kombination mit einem weiteren Objektiv ($f=25$ mm, $F=1,2$; Pentax) wird dieses Zwischenbild auf den Sensor der verwendeten Kamera projiziert. Diese Anordnung entspricht — mit leichten Modifikationen — auch der Anordnung, welche wir in früheren Studien zur

Bildgebung mittels spannungssensitiver Farbstoffe verwendet haben (Lippert u. a., 2007a; Takagaki u. a., 2008a).

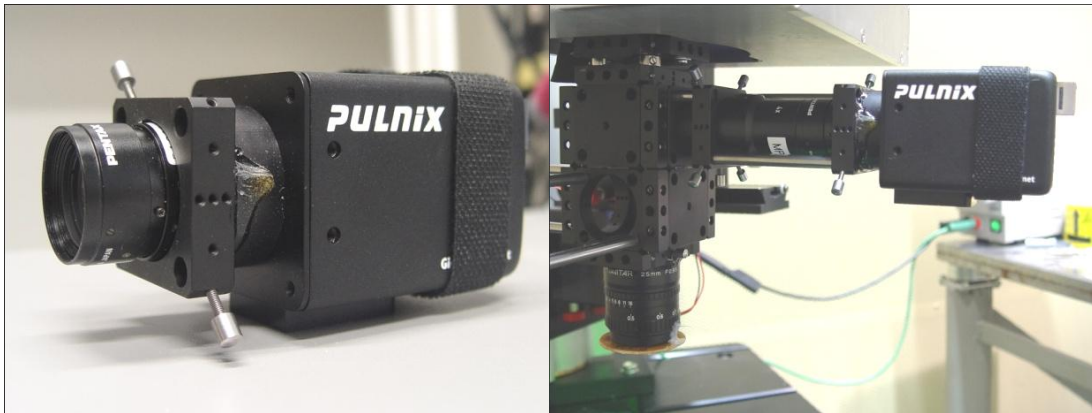


Abb. 10 Kamera und Makroskop mit Kamera. Links ist die verwendete Hochgeschwindigkeitskamera mit einem 25 mm Objektiv und einem Adapter für das Makroskop abgebildet. Rechts ist der Aufbau des Makroskops zu sehen. Ein Spiegel lenkt das Licht platzbedingt um 90° um.

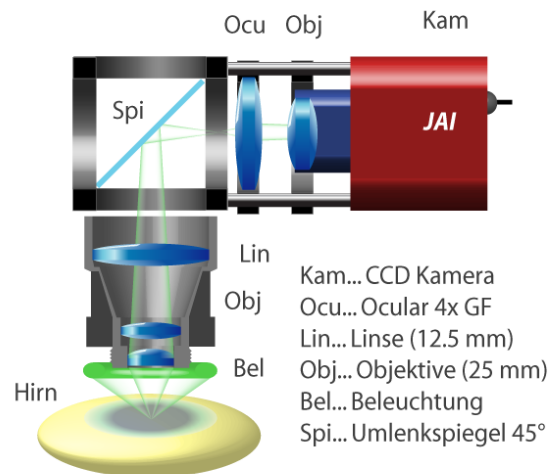


Abb. 11 Schematischer Aufbau des Makroskops zur Bildgebung. Eine LED-Ringbeleuchtung bestrahlt das Gehirn mit monochromatischem, grünem Licht, ein umgekehrtes Objektiv generiert zusammen mit einer Hilfslinse ein reelles Zwischenbild in der Ebene eines Mikroskopokulars. Dessen Bild wird durch ein weiteres Objektiv auf den Sensor der Kamera projiziert.

Als bildgebende Kamera wurde eine Interline-CCD-Industriekamera vom Typ Pulnix TM-6740GE (Stemmer Imaging) an das System adaptiert (Abbildung 10). Diese Kamera ist ursprünglich für "Machine-Vision"-Aufgaben entwickelt worden, kann aber auch zur optischen Blutflussbildgebung verwendet werden. Der vorhandene Digitalisierungsumfang von 8 bit entspricht einer minimal messbaren Helligkeitsänderung von ca. 0,4 %, lässt man das Bildrauschen unbeachtet. Dies ist nicht ausreichend, um direkt funktionelle Blutflussdaten zu erfassen. Daher nutzen wir das inhärente, zufällige Eigenrauschen der Kamera aus, um durch Mittelung von Pixeln und aufeinanderfolgenden Bildern die Sensitivität zu erhöhen (Drongelen, 2006). Die Erhöhung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses (ΔSNR) ist dabei proportional zur Quadratwurzel der Summe gemittelter Werte (Drongelen, 2006). Da die Kamera 180 Bilder pro Sekunde liefern kann, bei einer Auflösung von 320*240 Pixeln, ergibt dies — bei einem gewünschten Ausgabeergebnis von 10 Bildern pro Sekunde mit einer Auflösung von 160*120 Pixeln — eine Verbesserung um einen Faktor von 8,5:

$$\Delta SNR = \sqrt{\frac{180 * 320 * 240}{10 * 160 * 120}} = \sqrt{72} = \underline{8,5}$$

Die Empfindlichkeit für Helligkeitsänderungen verbessert sich dadurch auf die Detektierbarkeit von Schwankungen unter 0,05 %. Da in praktischen Messungen die unvermeidlichen Rausch-Fluktuationen biologischen Ursprungs (Atmung, Herzschlag, Bewegungsartefakte, langsame Ruhezustandsänderungen des Blutflusses) diese Grenze überschreiten, ermöglicht die erreichte Empfindlichkeit

des Systems eine Messung funktioneller Blutfluss signale mit dieser relativ preiswerten Industriekamera. Die Kamera wurde über Gigabit Ethernet an einen Computer adaptiert und mit einem ActiveX-Plug-In (ActiveGigE, A&B Soft) in Matlab (The Mathworks Inc.) eingebunden. Die beschriebenen Signalmittelungen wurden ebenfalls in nahezu Echtzeit von Matlab umgesetzt.

Für die Einbindung in die Experimente ist die Kamera extern durch eine Wandlerkarte von LabView aus (National Instruments) mit einer Bildwiederholrate von 180 Hz angesteuert worden. Dieses Vorgehen stellt eine Zeitgenauigkeit im Mikrosekundenbereich sicher. Das LabView-Programm (siehe Abbildung 12) ist zudem in der Lage, auf einen externen Triggerimpuls zu warten. Dieser wurde durch ein speziell angefertigtes USB-Analog-Interface gesendet (siehe Abbildung 13), welches aus Matlab angesteuert werden kann und gleichzeitig die Aufnahme der einzelnen Bilder von der Kamera übernimmt. Eine Systemübersicht ist in Abbildung 14 gezeigt.

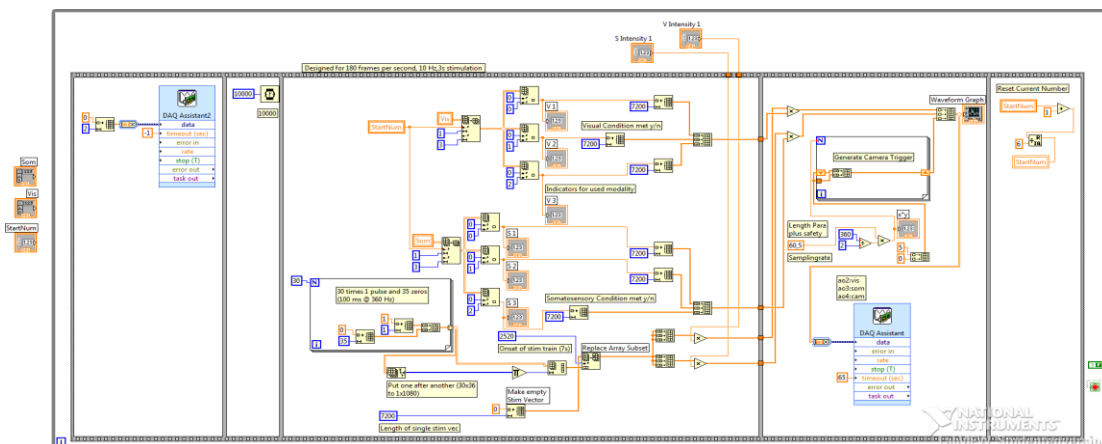


Abb. 12 LabView-Programm zur Ansteuerung der Kamera sowie des visuellen und somatosensorischen Stimulators.

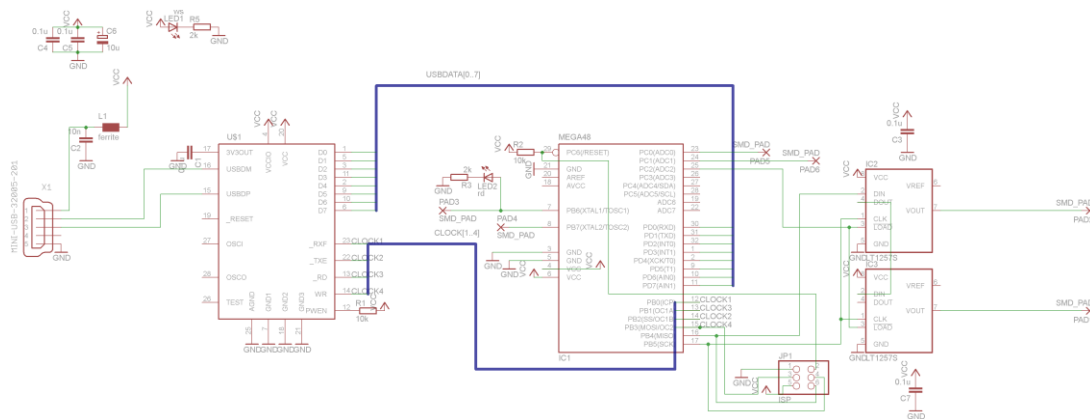


Abb. 13 Schaltplan des USB-Triggers. Eine Verbindung zum Bildgebungsrechner wird über USB (Universal Serial Bus) hergestellt (links). Ein verbundener Mikrocontroller (ATMega 48; Atmel, Mitte) kann direkt oder über Digital-Analog-Wandler (rechts), einen Triggerimpuls an den Stimulationsrechner senden.

Die Kombination aus Stimulationsrechner und Aufnahmerechner ermöglicht präzise Synchronität zwischen Kameratrigger und sensorischem Stimulus — und dies noch gleichzeitig mit der Verarbeitung der großen Datenmengen durch die aufgenommenen Bilder.

Die räumliche Auflösung der Kamera wurde intern durch Pixel-Mittelung (2*2 Pixel) auf 320*240 festgelegt. Bei dieser Aufnahmegröße sind lange Aufnahmeintervalle möglich, und es kommt selten zum Verlust einzelner Bilder während der Netzwerkkommunikation der Kamera. In Matlab wurden die Bilder dann via Software weiter auf eine Größe von 160*120 Pixel gemittelt. Die Wiederholrate wurde ebenfalls in zwei Schritten von ursprünglich 180 Hz auf zunächst 18 Hz reduziert (blockweise Mittelung von 10 konsekutiven Bildern), mit einem 2 Hz Tiefpass (Transversalfilter 20. Ordnung) gefiltert um Herzschlagartefakte zu

entfernen (ca. 5-6 Hz), und anschließend auf eine endgültige Abtastrate von 10 Hz Neuberechnet.

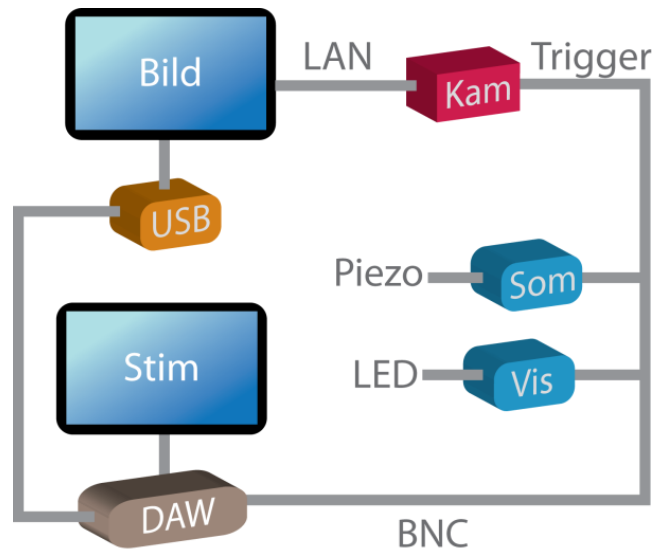


Abb. 14 Diagramm des Blutflussbildgebungsmessplatzes. Der Bildgebungsrechner (Bild) sendet, über einen USB-Trigger (USB) einen Startimpuls an die Datenwandlerkarte (DAW) des Stimulationsrechners (Stim). Dieser kontrolliert dann die Stimulatoren für die visuelle und somatosensorische Modalität (Som, Vis) sowie die Kamera (Kam), welche in Folge die Bilder in präziser Abstimmung mit den Stimuli aufnimmt und via Gigabit-LAN an den Bildgebungsrechner sendet.

Experimentelle Durchführung der Bildgebung

Für die Experimente wurden die Tiere in einer Stereotaxie fixiert (modifizierte Lab Standard; Stoelting) und ihre Schädel über dem Zielgebiet (Bregma: 0 bis -9 mm, lateral: 1 bis 8 mm, linke Hemisphäre) ausgedünnt. Andere Studien nutzen dagegen oft eine Kraniektomie, welche durch Agar abgedeckt wird (Kalatsky u. a., 2005). Der Vorteil in der Ausdünnung des Schädels liegt darin, dass ein ausgedünnter Rattenschädel bereits ausreichend transparent für die Bildgebung ist, aber das Operationstrauma deutlich reduziert wird. Eine Kraniektomie ist dagegen nur unter Einsatz von Dexamethason und aktiver Senkung des Gehirndrucks durch eine

Punktierung der *Cisterna magna* möglich, ohne dass das funktionelle Blutflusssignal durch entstehende Ödeme komplett zum Erliegen kommt. Das Ausdünnen ist eine Weiterentwicklung des Ansatzes früherer Studien aus unserem Labor (Lippert u. a., 2007a).

Der dünne Schädel wurde mit Silikonöl (30.000 cSt; Sigma-Aldrich) bedeckt, welches den Brechungsindex der Bohroberflächen homogenisiert und damit diffuse Reflektionen vermeidet. Nach einer Zeitspanne von ca. 30 min — zur Ausgasung des Öls — wurde die Präparation mittels Deckglas abgedeckt um ein Verfließen des Öls zu verhindern. Der Schädel wurde um 20 Grad geneigt, um die Cortexoberfläche parallel zur Sensorfläche der Kamera auszurichten. Dann ist das Tier für den Bildgebungsteil der Experimente in einer schalldichten Messkammer (IAC GmbH) unter dem Makroskop platziert worden. Der gesamte Aufbau befand sich dabei auf einem schwingungsdämpfenden Tisch (BM-4; minus-K Technology) um Bewegungsartefakte durch Gebäudeschwingungen zu vermeiden.

Die Positionierung der Elektrode im zweiten Teil der Experimente wurde durch ein graphisches Matlab-Programm realisiert, welches die Auswahl von multisensorisch aktivierten Pixeln erlaubt, und ein anatomisches Bild mit deren Koordinaten anzeigen kann.

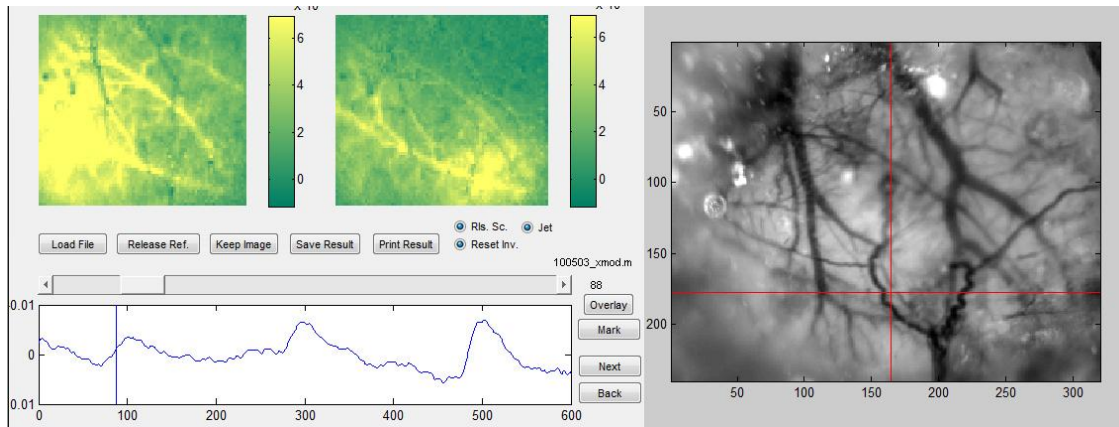


Abb. 15 Graphisches Interface in Matlab zur Identifikation einer geeigneten Ableitposition. Rechts ist das Gehirn mit einem Fadenkreuz zu sehen, was das Pixel markiert, von welchem der Zeitverlauf links dargestellt wurde. Man beachte den starken Kontrast der Blutgefäße, verursacht durch die grüne Beleuchtung. In Gelb-Grün sind links oben hämodynamische Differenzkarten abgebildet.

Siliziumelektroden-Multikanalableitungen

Direkt im Anschluss an die Identifizierung des multisensorischen Gebietes, durch funktionelle Blutflussbildgebung wurden am gleichen Tier elektrophysiologische Messungen mit Silizium-Multikanalelektroden vorgenommen. Dadurch sollten die multisensorischen Eigenschaften des Zielgebiets direkt untersucht werden.

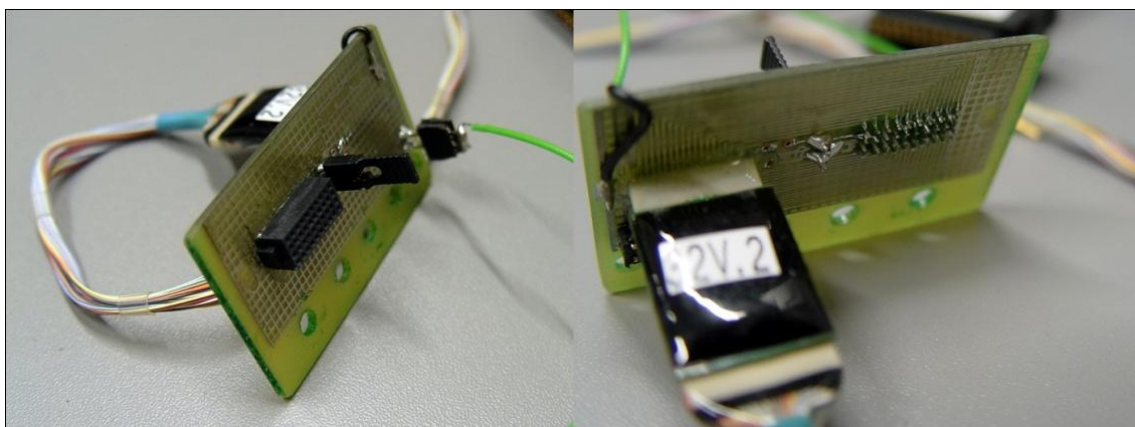


Abb. 16 Adapter zur Verbindung von Silizium-Multikanalelektroden mit dem Plexon-Biosignal-Ableitsystem. Die Vorderseite ist zur Vermeidung von Interferenzen mit einem Kupfergitter abgeschirmt, die Löcher dienen zur Aufnahme im Elektrodenhalter.

In unserem Labor ist ein 256-Kanal-Biosignal-Messsystem (MAP System, Plexon Inc.) vorhanden, welches bisher für die Ableitung mit Oberflächen- und Tiefenarrays aus dünnen Metalldrähten benutzt wurde (Happel u. a., 2010).

Die Verwendung von Neuronexus Siliziumelektroden erfordert im Gegensatz zu bisherigen Elektroden die Adaptation des Vorverstärkers an die Platine, auf welcher die Siliziumelektrode mittels Gold-Bonddrähten aufgebracht ist. Zu diesem Zweck wurde ein Adapter entworfen und hergestellt, welcher es ermöglicht, den Vorverstärker mit der Elektrode zu verbinden. Gleichzeitig kann er als Halter zur stereotaktischen Positionierung der Elektrode dienen. Der Adapter ist zusammen mit dem Vorverstärker (HST/32V-G20, Plexon Inc.) in Abbildung 16 gezeigt. Er basiert auf einer doppelseitigen, fotolithographisch geätzten glasfaserverstärkten Epoxydharz-Platine mit einem Miniatur-Wannen-Stecker zur Verbindung mit der Elektrode auf der Vorderseite (FOLC-110-L4-S-Q, Samtec). Ein Stecker zur Kontaktierung des Vorverstärkers befindet sich auf der Rückseite (CON/32m-V, Plexon/Omnetics). Die Vorderseite des Adapters, über den Anschlussleitungen der einzelnen Elektroden, ist zusätzlich kupferkaschiert. Das dient der elektrostatischen Abschirmung der hochimpedanten Eingangskanäle, und verhindert die Verschlechterung des Signals zwischen Elektrode und Vorverstärker durch Störeinstreuungen, wie sie von elektrischen Geräten, Leitungen aber auch den Stimulatoren im Messaufbau ausgehen.

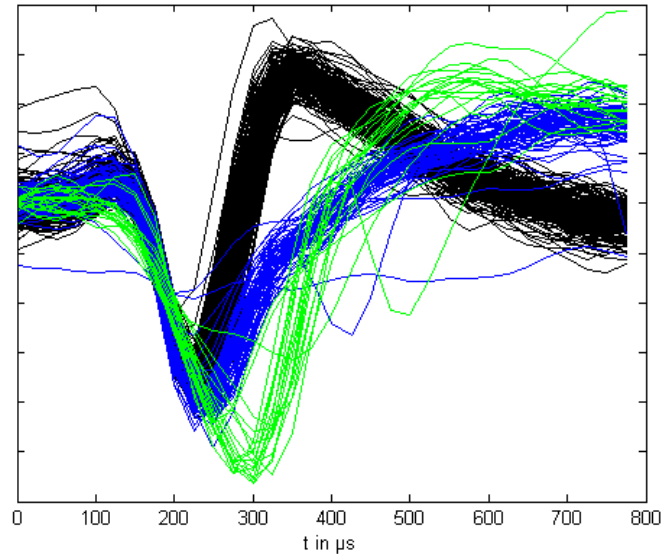


Abb. 17 Beispiel-Wellenformen neuronaler Aktionspotentiale, wie sie sich auf einem einzelnen Kanal der Multielektroden messen lassen. Gezeigt sind alle Ereignisse, welche in einem Zeitfenster von 20 s eine definierte Schwelle überschritten. Die Wellenformen zeigen drei distinkte Einheiten ("units"), markiert in Schwarz, Blau und Grün.

Ziel der Experimente war neben der Aufzeichnung der lokalen Feldpotentiale (LFP) auch die Messung von Populationsfeurraten ("multi unit activity", MUA). Um sowohl eine möglichst hohe Impedanzgleichheit zwischen Kanälen als auch die Fähigkeit zur Messung der MUA zu gewährleisten, wurden Elektroden mit einer mittelgroßen Fläche^{vii} von $413 \mu\text{m}^2$ gewählt (a 1 x 32 - 6mm 50 - 413, NeuroNexus Technologies, Inc.). Diese können neuronales Feuern einer größeren Population messen, waren aber trotzdem in der Lage identifizierbare Wellenformen einzelner Zellen zu messen (Abbildung 17). Jede Elektrode verfügt über 32 Kanäle, welche auf einer Länge von 1,55 mm mit $50 \mu\text{m}$ Abstand angeordnet sind, und damit die kortikalen Schichten I bis VI abdecken.

^{vii} Da Siliziumelektroden photolithographisch, mit exakt definierten Elektrodenflächen hergestellt werden können, ist die Angabe der Fläche ein genaueres Maß für das abgedeckte Messvolumen jeder einzelnen Elektrode im Gewebe als die Impedanz. Letztere schwankt aufgrund des oxidierenden Elektrodenmaterials Iridium an der Luft stark.

Für alle Elektroden ist eine cerebelläre Ag/AgCl-Referenz gewählt worden. Die Signale wurden durch den Vorverstärker 20-fach verstärkt und impedanzgewandelt. Im Hauptverstärker erfolgte eine Nachverstärkung, um die Signale an den Digitalisierungsraum des Systems anzupassen (12 bit). Die Abtastrate für lokale Feldpotentiale (LFP) betrug 1 kHz (analoger Bandpass des Verstärkers: 3 - 170 Hz) und die für neuronale Wellenformen (MUA, 0,3 - 6 kHz) 40 kHz.

Die Codierung von Stimulationsinformationen erfolgte — wie auch im bildgebenden Experimentteil — durch eine Datenwandlerkarte (National Instruments, PCI-MIO-16E) im Stimulationsrechner selbst. Daher ist eine Zeitgenauigkeit von ca. 1 ms^{viii} gewährleistet. Eine Übersicht des Gesamtsystems befindet sich in Abbildung 18.

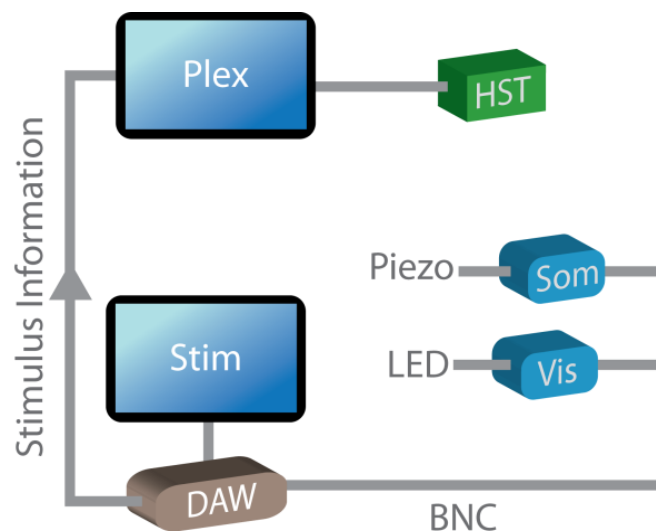


Abb. 18 Übersicht über den Elektrophysiologie-Messplatz. Das Plexon-Messsystem ist mit dem Vorverstärker verbunden (HST), und nimmt kontinuierlich Daten auf. Der Stimulationsrechner (Stim) steuert über seine Datenwandlerkarte (DAW) die sensorischen Stimulatoren an. Synchron dazu übermittelt er die Zeitpunkte und Art der Stimuli an das Messsystem.

^{viii} Kehrwert der Abtastrate

Anästhesie und Präparation

Die hier beschriebenen Versuche entsprechen den gültigen Vorschriften für die Verwendung und Haltung von Labortieren nach 86/609/EEC und wurden durch eine Ethikkommission des Landes Sachsen-Anhalt genehmigt. Insgesamt wurden 20 männliche Ratten (Wistar, 250-350 g) verwendet, davon 11 Tiere für Ableitungen im Parietalcortex, 3 Tiere für Ableitungen im primären visuellen Cortex sowie 6 Tiere für die pharmakologische Unterdrückung lokaler kortikaler Aktivität. Ein Tier aus der Gruppe der parietalen Tiere wurde von der Analyse elektrophysiologischer Daten ausgeschlossen, da die Elektrode aufgrund eines verbliebenen Knochenplättchens nicht komplett eingestochen werden konnte. Zusätzlich wurden die Ergebnisse eines Experiments aus der Gruppe der pharmakologischen Versuche nicht berücksichtigt, da aufgrund eines Platzierungsfehlers keine visuelle Aktivität messbar war.

Um optimale Reproduzierbarkeit der Anästhesie zu gewährleisten, wurde mindestens zwei Tage vor dem Versuch ein Katheter in die rechte *Vena jugularis* der Ratten implantiert (Thrivikraman u. a., 2002). Durch ihn wurde am Tag des Experiments — nach kurzzeitiger Induktion in Isofluran (2,5 %; Baxter) zur Verbindung des Katheters — das Anästhetikum Urethan (Ethylcarbamat; Sigma-Aldrich) injiziert (0,625 g/ml in *Aqua ad iniectabilia*, 1,5 g/kg initiale Dosis). Zur Vermeidung eines reflektorischen Herzstillstandes und von Gewebeschäden, erfolgte die Injektion über einen Zeitraum von ca. 1 h verteilt. Weiteres Urethan wurde im Laufe des Versuches gegeben, um sicherzustellen, dass Lidschlussreflexe

und Extremitäten-Rückziehreflexe nicht ausgelöst werden konnten. Die Narkosetiefe wurde zudem durch eine implantierte Ag/AgCl-Elektrode über dem rechten somatosensorischen Cortex per Elektroenzephalographie (EEG) überwacht^{ix}. Einschnittstellen in der Haut und dem Periost wurden zudem mit Lidocain (AstraZeneca) schmerzfrei gemacht. Während des Versuchs sind der Kreislauf der Tiere durch Injektionen mit 2 % Glucose in physiologischer Kochsalzlösung stabilisiert und die Körpertemperatur überwacht worden. Zur Vermeidung von Hypoxie aufgrund von Schleim in den Atemwegen wurden die Tiere mit Glycopyrroniumbromid behandelt (0.2 mg/kg, Robinul; Riemser AG).

Die chirurgischen Operationen an den Tieren bestanden in einer Freilegung des dorsalen Schädels, seiner Ausdünnung über dem Zielgebiet und nach dem Blutflussbildgebungsteil in einer punktförmigen Kraniotomie zur Einführung der Elektrode in das identifizierte multisensorische Areal. Nach dem Versuch wurden die Ratten durch eine Überdosis Pentobarbital (Sigma-Aldrich) getötet, die Gehirne heraus präpariert und histologisch aufgearbeitet. Zur Identifikation des abgeleiteten Areals sind die Elektroden vor dem Versuch auf der Rückseite mit dem Carbocyaninfarbstoff DiIC₁₈ (Sigma-Aldrich) markiert worden, wodurch eine spätere fluoreszenzmikroskopische Lokalisierung der Einstichstelle möglich war.

^{ix} Urethan als Anästhetikum zeigt ein typisches Muster aus synchronisierten und desynchronisierten Zuständen, die die Überwachung erleichtern.

Sensorische Stimulation

Zur sensorischen Stimulation sollen beispielhaft die visuelle und somatosensorische Modalität gewählt werden. Wie in der Einleitung beschrieben, ermöglichen diese Modalitäten einen dorsalen Zugang zu ihren primären Cortices und potentiellen Bereichen überlappender Aktivität.

Die visuelle Stimulation wurde durch eine weiße Leuchtdiode (LED, Abbildung 19) gewährleistet, die das Sehfeld des rechten Auges (contralateral zur untersuchten Hemisphäre) komplett ausleuchtete. Die Luminanz der LED wurde durch eine speziell angefertigte Schaltung reguliert, welche eine Kontrollspannung aus der Datenwanklerkarte des Stimulationsrechners in einen präzisen, geringen Strom übersetzte. Dadurch ist eine lineare Luminanzantwort der LED sichergestellt, da die Helligkeit der LED eine lineare Funktion des hindurchfließenden Stroms (und nicht der Spannung) ist. Vor jedem Versuch wurde die optische Blutflussantwort bzw. das visuell evozierte Potential für verschiedene Helligkeiten gemessen, um sicherzustellen, dass die verwendeten Stimuli effektiv, aber nicht sättigend waren. Als visuelle Stimuli dienten 1 ms lange, rechteckförmige Lichtblitze. Für die bildgebenden Versuche wurden 3 s lange, 10 Hz schnelle Pulsfolgen aus diesen Einzelpulsen verwendet.

Die somatosensorische Modalität ist durch eine simultane Deflektion aller Tastaare stimuliert worden. Dazu wurde aus einem Piezo-Biegeaktuator (PL128.10; Physik Instrumente GmbH) mit Steuerelektronik (E-650; Physik Instrumente GmbH) und einem Kunststoffnetz ein spezieller Stimulator gebaut (Abbildung 19).

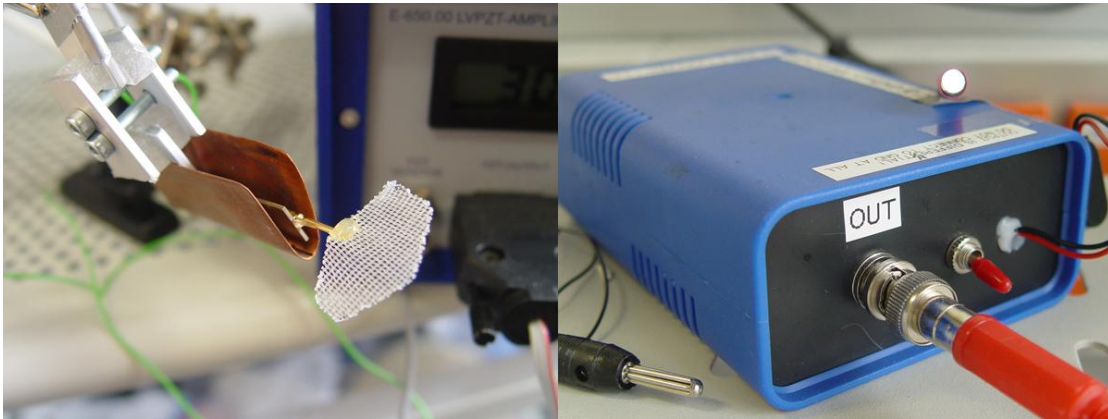


Abb. 19 Sensorische Stimulatoren. Links ist der Tasthaarstimulator zu sehen. Ein Plastiknetz wird durch einen Piezo-Biegeaktuator ausgelenkt. Die Halterung links oben dämpft Vibrationen und verhindert eine gleichzeitige akustische Stimulation durch Körperschallübertragung. Das Kupferblech schirmt die elektromagnetischen Störungen ab, die vom Piezokristall ausgehen. Rechts ist der visuelle Stimulator mit einer weißen Leuchtdiode (rechts oben) abgebildet. Die Schaltung linearisiert die Helligkeit der LED und erlaubt eine fein abgestufte Stimulation, ohne die Gehirnantwort zu sättigen.

Er ist von abschirmendem Kupferblech umgeben, da die hohen Spannungen im Aktuator sonst Störungen in das Messsystem koppeln (Abbildung 19 rechts). Die somatosensorischen Stimuli bestanden, wie die visuellen auch, aus 1 ms langen, unipolaren Deflektionen in anterior-posteriorer Richtung und wurden während des Versuchs auf ihre Effektivität und Nichtsättigung des somatosensorisch evozierten Potentials getestet. Für den optischen Blutflussbildgebungsteil sind wieder Pulsfolgen verwendet worden (3 s, 10 Hz, 1 ms Einzelpulse).

Alle Stimuli wurden durch ein Programm in LabView (National Instruments) erzeugt, und auf einer PCI-Datenwandlerkarte (National Instruments PCI-MIO-16E und PCI-6713) analog ausgegeben.

Pharmakologische Suppression lokaler Aktivität

Um den Beitrag lokaler Prozesse an der Entstehung multisensorischer Interaktionen zu quantifizieren, wurden 6 weitere Versuche durchgeführt (1 Experiment ausgeschlossen, da ein Lokalisierungsfehler zur Abwesenheit visueller Antworten führte), in denen 30 µl einer Lösung des GABA_A-Agonisten Muscimol (4 mM, Sigma-Aldrich) sowie des selektiven GABA_B-Antagonisten (+)-5,5-Dimethyl-2-Morpholinessigsäure (SCH50911, 6 mM, Schering Pharma) lokal auf die Oberfläche des parietalen Areals aufgebracht wurde (Yamauchi u. a., 2000; Happel u. a., 2010). Die Wirkung der Pharmaka führt zu einem Anstieg lokaler Inhibition durch einen Chloridioneneinstrom in die betroffenen postsynaptischen Neurone. Präsynaptische Inhibition wird durch SCH50911 aber vermieden (Yamauchi u. a., 2000). Durch die pharmakologische Intervention wird die lokale Generation von somatischen Aktionspotentialen unterbunden und eine intracortikale Verstärkung sowie horizontale intracortikale Leitung der afferenten Aktivität wirksam unterdrückt. Die verbleibenden Stromquellendichtemuster lassen sich folglich direkt afferenter Aktivität zuschreiben. Die Ursprungsneurone dieser Aktivität liegen außerhalb des Einflussbereichs der pharmakologischen Agentien. Da der Einwirkungsradius der Lösung durch die Kraniotomie auf einen Bereich von 3 mm um die Elektrode begrenzt war, können diese Zellen sowohl in thalamischen Kernen, als auch in entfernteren Gebieten der primären und sekundären sensorischen Cortices lokalisiert sein.

In den Experimenten mit pharmakologischer Suppression wurde zuerst die CSD in Antwort auf die, in den vorherigen Teilen bereits vorgestellten, Stimuli gemessen. Um eine genaue Quantifizierung der Stärke nichtlinearer Effekte zu ermöglichen, gleichzeitig aber eine Erholung nach Applikation der Pharmaka zu vermeiden, wurden nur eine Stimulusanfangsynchronität von 50 ms sowie synchrone Stimuli verwendet (SOA = 0 ms), diese nun aber jeweils 600 mal präsentiert. Anschließend wurde die Lösung des GABA-Agonisten aufgetragen und konnte eine Stunde einwirken (Happel u. a., 2010). Danach wurde die Präsentation der Stimuli wiederholt und die resultierenden Feldpotentiale gemessen sowie die korrespondierenden Stromquellendichten berechnet.

Datenauswertung

Funktionelle Bildgebung

Zur Auswertung der funktionellen Blutflussdaten wurden diese in Matlab auf eine Abtastrate von 10 Hz Neuberechnet und mit einer Cutoff-Frequenz von 2 Hz Tiefpassgefiltert (FIR Filter, 20. Ordnung). Die räumliche Auflösung wurde durch Mittelung benachbarter Bildpunkte auf 160*120 Pixel festgelegt. Von allen Einzelbildern eines Durchgangs (typischerweise 60 s) ist der Mittelwert über Bilder abgezogen und das Ergebnis zusätzlich durch diesen geteilt worden. Jenes Vorgehen verfolgt zwei Absichten. Erstens: Die Subtraktion der mittleren Helligkeit trennt statischen Hintergrund und dynamisches Signal. Für die funktionelle Blutflussbildgebung ist nur der dynamische Anteil des Lichts von Interesse, da relative Blutflussänderungen gemessen werden. Zweitens: Die Division durch den Mittelwert normalisiert die Signaländerungen gegen die absolute mittlere Helligkeit eines Pixels. Dadurch werden Unterschiede in der Beleuchtungsstärke ausgeglichen. Ein Ansatz funktioneller Normalisierung, wie für spannungssensitive Farbstoffe (Takagaki u. a., 2008a), wurde verworfen, da Blutfluss signale durch das Adermuster nicht homogen verteilt sind. Ebenfalls wurden Hochpassfilterung und Trendkorrektur auf ihre Tauglichkeit zur Artefaktreduktion getestet. Der Gewinn dieser Methoden war aber gering und wurde von Artefakten begleitet, die erst durch die Korrektur selbst entstanden. Daher sind diese Verfahren nicht verwendet worden. Auch wurden keine räumlichen Filter oder Aderinterpolationsalgorithmen benutzt.

Aktivierungskarten basieren auf der Differenz des letzten Bildes vor der Stimulation und dem Bild eine Sekunde danach. Dieser Zeitabstand bietet für grüne Beleuchtung eine optimale räumliche Auflösung, ähnlich dem sogenannten "Initial Dip" bei Bildgebung mit rotem Licht (Grinvald u. a., 1986; Nemoto u. a., 2004; Sirotin u. a., 2009).

Um multisensorische Bereiche identifizieren zu können, wurde das Signal mit einem festen Schwellwert $\left(\frac{1}{e}\right)$ der Amplitude des optischen Signals verglichen. Alle Bereiche, die diesen Wert überschritten, also eine Aktivierung von mindestens $\frac{1}{e}$ (ca. 37 %) der maximalen Antwort aufwiesen, wurden der entsprechenden sensorischen Modalität zugerechnet. Der Wert von $\frac{1}{e}$ wurde als Schwellwert gewählt, da der Intensitätsabfall an den Grenzen eines hypothetischen, exakt definierten, aktivierten Bereiches einen exponentiellen Verlauf zeigen würde. Dies liegt in der Natur der diffusen Lichtstreuung begründet. Für exponentielle Prozesse hat sich in der Physik und Elektrotechnik die Zeitkonstante τ etabliert, welche hier auf die räumliche Dimension übertragen wurde.

Als sensorisch-koaktiviert wurden nun diejenigen Bereiche deklariert, welche für beide Modalitäten den Grenzwert überschritten. Der Punkt größter Koaktivierung wurde als jener Punkt festgelegt, welcher sich in der Mitte des

Überlappungsbereichs auf der crossmodalen Achse^x befand. An diesem Punkt ist dann, unter Umgehung größerer Blutgefäße, die Elektrode eingeführt worden.

Elektrophysiologische Ableitungen

Für die Analyse elektrophysiologischer Daten wurden aus den einzelnen Stimuluspräsentationen (n= 300-500) mittlere ereigniskorrelierte Antworten berechnet. Für die lokalen Feldpotentiale wurden direkt ereigniskorrelierte Potentiale gebildet und für die neuronalen Populations-Feuerraten (MUA) Peri-Stimulus-Zeit-Histogramme erstellt.

Lokale Feldpotentiale wurden bereits in bisherigen Studien zur multisensorischen Integration verwendet (Toldi u. a., 1984; Brett-Green u. a., 2003), haben aber den entscheidenden Nachteil, dass sie nur eine beschränkte Aussagekraft über die Lokalisierung der beobachteten Phänomene haben. Als lokaleres Maß für cortikale Populationsaktivität wurde daher hier die Stromquellendichteanalyse (Current Source Density Analysis, CSD) verwendet (Pitts, 1952; Nicholson und Freeman, 1975). Sie wird aus der zweiten räumlichen Ableitung über das Feldpotential berechnet und beschreibt die Dichte von sogenannten Stromquellen und -senken. Stromquellen sind Bereiche, in denen positive Ladungen ins beobachtete Volumen eintreten (also aus Zellen herausfließen), und Senken die Bereiche, in denen positive Ladungen das beobachtete Volumen verlassen. Das "beobachtete Volumen" ist dabei der Extrazellulärraum, der vom Intrazellulärraum durch die

^x Als crossmodale Achse wird hier die Verbindungslinie zwischen Zentrum des primären visuellen und somatosensorischen Cortex bezeichnet (Takagaki u. a., 2008c).

Zellmembran elektrisch abgegrenzt ist. Eine einfache Interpretation von Stromsenken ("sinks") sind Bereiche mit höheren exzitatorischen synaptischen Strömen, also "aktivierte" Bereiche. Stromquellen ("sources") dagegen sind Gebiete im Umfeld des Dendritenbaums der beobachteten Zellen, aus denen Ausgleichsströme zu den Stromsenken herausfließen^{xi}. Eine ideale Erfassung aller Stromquellen und -senken in allen Raumrichtungen würde integriert Null ergeben. Da eindimensionale Elektroden verwendet werden, kann nur die z-Richtung der Stromquellendichte (CSD) beschrieben werden. Für diese ist sie definiert als negative zweite Ableitung des Feldpotentials Φ über die Raumachse z:

$$CSD \approx -\frac{\delta^2 \Phi_z}{\delta z^2}$$

Aufgrund der Tatsache, dass reale Elektroden jedoch keine kontinuierlichen Potentialgradienten messen können — sondern nur das Potential an diskreten Positionen im Raum — wurde folgende angepasste Formel für die kanalweise Analyse verwendet (CSD_i):

$$CSD_i \approx -\frac{\Phi_{i-\Delta i} - 2 * \Phi_i + \Phi_{i+\Delta i}}{\Delta i^2}$$

Φ_i steht dabei für das Feldpotential von Kanal i, Δi^2 für den quadratischen Interkanalabstand. Das Feldpotential wurde vor der Berechnung der CSD mit einem

^{xi} Hier ist zu beachten, dass die Geometrie der Zellen dabei einen großen Einfluss hat. Nur ausgedehnte Pyramidenzellpopulationen erzeugen gut messbare Muster aus Quellen und Senken.

Hanning-Fenster von 350 μm Breite geglättet, um Artefakte durch kleine Unterschiede in den elektrischen Eigenschaften benachbarter Kanäle zu minimieren.

Die beschriebene Analyse ergibt einen Wert der Stromquellendichte für jeden einzelnen Kanal, bis auf die beiden äußersten, welche in den Ableitungen aufgehen. Das entstehende zweidimensionale Muster kann sehr komplex sein und ist schwierig zu interpretieren. Daher ist als eindimensionales Maß, für die Stärke lokaler Aktivität, die Amplitude der ersten granulären Senke gewählt worden. Dazu wurde der Kanal bestimmt, in welchem sie das Maximum erreichte und ein Mittelwert über ein Poststimuluszeitfenster berechnet (visuelle Antworten: 50-100 ms, somatosensorische Antworten: 5-25 ms). Die verschiedenen Positionen und Größen der Fenster ergeben sich aus dem Latenzunterschied der Antworten sowie der unterschiedlichen Breite ihrer initialen exzitatorischen Komponente. An diese wurden die Fenster angepasst (markiert als graue Balken in den Abbildungen). Um auszuschließen, dass die gefundenen Effekte auf unterschiedliche Fensterlängen zurückgehen, haben wir unsere Auswertung für ein visuelles Fenster von ebenfalls 20 ms wiederholt. Die Ergebnisse entsprachen denen für das längere Fenster.

Um einschätzen zu können, wie stark die Aktivierung des Areals durch einen Stimulus insgesamt ist, wurde in der Literatur das Maß der mittleren, gleichgerichteten Stromquellendichte vorgeschlagen (average rectified current

source density, AVREC) (Givre u. a., 1994). Es ergibt sich aus dem mittleren Absolutwert der CSD-Kanäle (i: Kanalindex, n: Kanalzahl):

$$AVREC = \frac{\sum_{i=1}^n |CSD_i|}{n}$$

Die angegebenen AVREC-Werte sind als arithmetischer Mittelwert für ein 100 ms Zeitfenster berechnet, um die gesamte Antwort — auch auf multisensorische Stimuli — in einem Wert erfassen zu können.

Anfangslatenzen^{xii} der Antworten wurden als der Punkt bestimmt, an dem die granuläre CSD-Senke eine Schwelle von 3 Standardabweichungen der Prästimulusvariabilität überschreitet (Happel u. a., 2010).

Der Zeitverlauf der MUA wurde über alle Kanäle summiert, welche eine stimuluskorrelierte Antwort zeigten und auf eine Fenstergröße von 5 ms im Peristimulus-Zeit-Histogramm bezogen. Das Analysefenster hatte eine Breite von 30 ms (visuell: 50-80 ms, somatosensorisch: 5-35 ms).

Um die Stärke multisensorischer Antworten zu quantifizieren, haben wir in Anlehnung an eine Studie von Stein u.a. (Stein u. a., 2009) den folgenden MEI-Index entwickelt:

$$MEI = 100\% * \frac{R_{\text{multi}} - R_{\text{model}}}{R_{\text{uni}}}$$

^{xii} onset latencies

MEI steht dabei für "Multisensory Enhancement Index" (multisensorischer Verstärkungsindex) und R für die Antworten ("Response") auf einen multisensorischen (multi), unisensorischen (uni) Reiz und eine Modellantwort (model), welche sich aus der Summe der beiden unisensorischen Antworten ergibt. Ein positiver Index impliziert eine Erhöhung der multisensorischen Antwort über die lineare Vorhersage (supralinear), ein negativer Wert entspricht einer sublinearen Interaktion. Ein Vorteil dieses Index ist, dass er symmetrisch für sub- und supralineare Prozesse ist, und somit einen direkten Vergleich der Werte untereinander erlaubt. Der Index wurde für alle Experimente, mit Ausnahme der Muscimol-Versuche, ebenfalls in den oben beschriebenen Aktivitätsfenstern bestimmt. Für letztere bezieht er sich hingegen auf die maximale Amplitude der granulären Senke, da eine Mittelung über ein Fenster in diesen Fällen, aufgrund der Kürze der Antwort, nicht sinnvoll gewesen wäre.

Pharmakologische Suppression lokaler Aktivität

Da die Intervention mit Muscimol zu einer extrem starken Reduktion der gemessenen Feldpotentiale und Stromquellendichteverteilungen führt, wurde die Auswertung multisensorischer Effekte auf die Peak-Werte der granulären Senke beschränkt und kein Mittelwert über ein Zeitfenster berechnet. Zum Vergleich der Aktivierung vor und nach der Applikation der Pharmaka, wurde außerdem die mittlere gleichgerichtete CSD (AVREC) für einen Zeitraum von 100 ms nach Stimulation für beide unisensorische Antworten quantifiziert.

Ergebnisse

Identifikation einer Zielstruktur durch funktionelle Bildgebung

Eine unisensorische Stimulation führte — wie erwartet — zu einer modalitätsspezifischen Aktivierung des Cortex, welche als eine lokale Verdunklung im hämodynamischen Bild messbar war. Dies ist in Abbildung 20 A links und mittig dargestellt. Die Intensität des reflektierten Lichtes sinkt durch eine funktionell bedingte Erhöhung der Hämoglobinkonzentration im Gewebe um ca. 0,2 % innerhalb einer Sekunde nach dem Stimulus. Diese Bereiche sind im Differenzbild in gelben und roten Farbtönen dargestellt. Die Aktivierungen sind allerdings nicht scharf räumlich begrenzt, sondern reichen über die spezifischen unimodalen Bereiche hinaus. Sie zeigen an den Rändern einen graduellen Abfall auf die Hintergrundaktivität.

Im Falle einer multisensorischen Stimulation mit beiden Reizen simultan — rechts in Abbildung 20 A zu sehen — erscheint eine räumlich durchgängige Aktivierung des Cortex. Besonderes Interesse weckt in diesem Zusammenhang die Grenzregion zwischen beiden Modalitäten. Sie zeigt Sensitivität für beide Stimuli, deren Aktivierungen sich in diesem Areal überlappen. Diese Eigenschaft weist sie auch bereits bei unimodaler Stimulation auf, da die Grenzen — wie erwähnt — nicht scharf definiert sind.

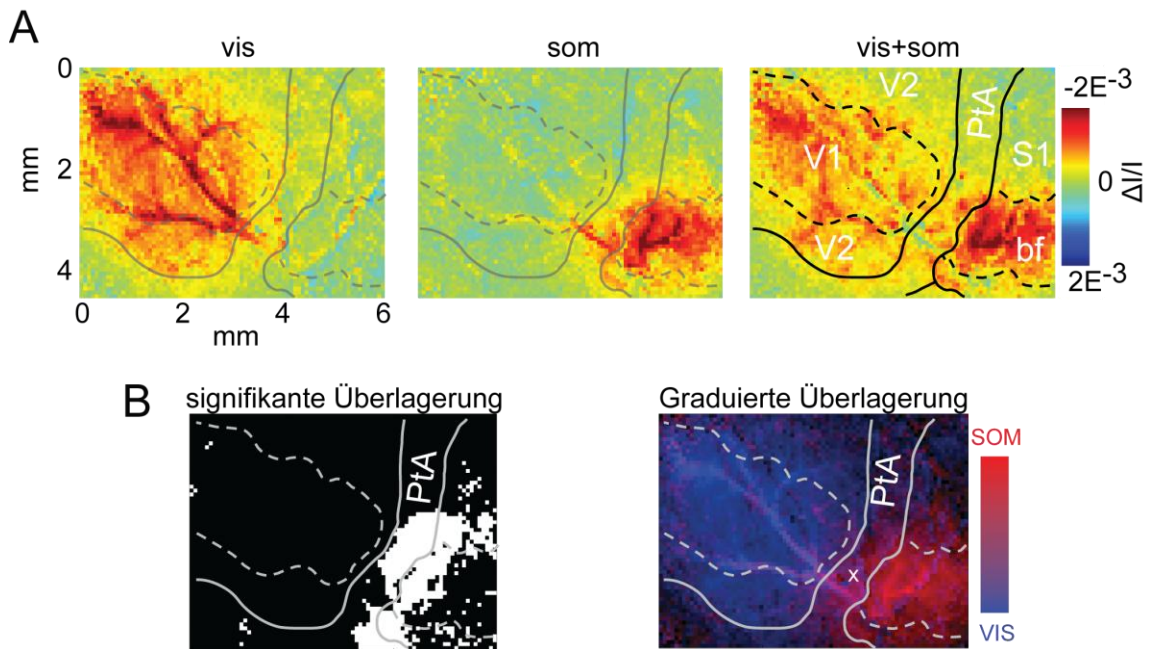


Abb. 20 Optische Blutflussbildgebung zur Lokalisierung einer multisensorischen Region. A: Die funktionellen Antworten auf Stimuli der jeweiligen Modalität: links visuell, mittig somatosensorisch sowie die simultane Kombination beider Stimuli, rechts. Aktivierte Bereiche sind rot dargestellt. B, links: Signifikant, durch visuelle und somatosensorische Stimuli, koaktivierte Bereiche (weiß). Die meisten Pixel liegen im parietalen Assoziationscortex. B, rechts: Farbige Überlagerung somatosensorischer und visueller Aktivität. Lila Farben kennzeichnen multisensorische Bereiche, das weiße Kreuz die gewählte Ableitposition in diesem Experiment. Areale: V1: primärer visueller Cortex, V2: sekundärer visueller Cortex, PtA: parietaler Assoziationscortex, S1: primärer somatosensorischer Cortex, bf: Barrel-Subfeld.

Diese Überschneidung der Aktivitätsmuster erlaubt die Definition eines multisensorischen Gebiets als diejenige Menge an Bildpunkten, die durch mehr als eine Modalität angesprochen werden. Eine Schwellwertanalyse, wie im Methodenteil beschrieben, zeigt eine Überlappung somatosensorischer und visueller Bildpunkte in der parietalen Grenzregion (Abbildung 20 B). Die Ausdehnung des Überlappungsbereichs entlang einer visuellen und somatosensorischen Cortex verbindenden crossmodalen Achse beträgt $3,2 \text{ mm} \pm 0,2$ (Mittelwert \pm Standardfehler). Es ist unwahrscheinlich, dass ein so großes Gebiet allein auf eine Überlappung aufgrund von Lichtstreuung zurück geht (Sirotin u. a., 2009). Diese Ergebnisse weisen demnach auf das Vorhandensein eines multisensorischen Areals im Parietalcortex — positioniert zwischen den primären sensorischen Cortices — hin.

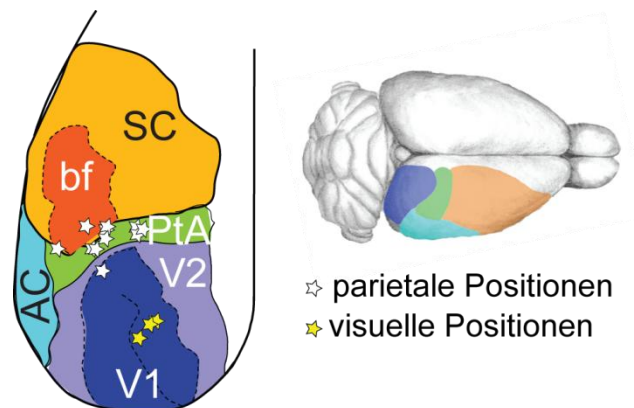


Abb. 21 Positionen der einzelnen elektrophysiologischen Ableitungen relativ zu den kortikalen Arealen. Weiße Sterne gehören zu Ableitungen im Parietalcortex, die drei gelben geben die Position der Experimente im primären visuellen Cortex an. Areale: V1: primärer visueller Cortex, V2: sekundärer visueller Cortex, PtA: parietaler Assoziationscortex, S1: primärer somatosensorischer Cortex, bf: Barrel-Subfeld, AC: auditorischer Cortex.

Durch den neuro-vaskulären Ursprung des Blutflusssignals und seine Kopplung an die Kapillaren ist es schwierig, genaue Aussagen über die neuronalen Mechanismen der stattfindenden Interaktionen zu treffen. Direkte elektrophysiologische Ableitungen der neuronalen Aktivität versprechen dagegen einen besseren Zugang zu den unterliegenden Prozessen. Für die elektrophysiologischen Messungen wurden eine Silizium-Mehrkanalelektrode in den Cortex eingeführt und die elektrischen Feldpotentiale gemessen. Da auf Einzeltierebene eine Variabilität in der Lokalisierung einzelner Areale festgestellt werden konnte, wurde die genaue Elektrodenposition an den Ergebnissen der optischen Messungen ausgerichtet. Als Zielpunkt ist die Mitte des multisensorischen Pixelclusters gewählt worden. Wenn dieser zu nah an größeren Blutgefäßen lag, wurde er leicht verschoben (wenige hundert Mikrometer), um etwaige Gehirnschädigungen zu minimieren. Eine Übersicht über die genauen Positionen ist in Abbildung 21 dargestellt.

Aus dieser Karte wird deutlich, dass das Zentrum des multisensorischen Gebiets in etwa im dem Bereich liegt, welcher in früheren Studien von Miller und Vogt als Areal 7, und von Paxinos und Watson als Parietaler Assoziationscortex (PtA) bezeichnet wurde (Miller und Vogt, 1984; Paxinos und Watson, 2004). Anteriore Ausläufer des Areals 18, dem sekundären visuellen Cortex, sind ebenfalls in dieser Region angesiedelt. Die individuellen Ableitpositionen — projiziert auf eine Referenzkarte des Cortex — zeigen wie erwähnt, eine deutliche Streuung. Diese geht zum einen auf die Tatsache zurück, dass es sich um eine funktionelle Lokalisierung handelt, welche nicht direkt an die Histologie bzw. Histochemie der

dort befindlichen Zellsomata gekoppelt ist, und darauf, dass es bekanntermaßen Unterschiede in den genauen Anordnungen einzelner Areale für verschiedene Individuen gibt (Heun u. a., 2000; Biswal u. a., 2010). Zusätzlich ist eine individuelle Lokalisierung immer mit einem gewissen Messrauschen behaftet.

Eine histologische Analyse des abgeleiteten Cortex weist die morphologische Struktur eines Assoziationscortex auf. Es zeigt sich eine prominente Schicht II und III und keine bzw. eine nur schwach ausgeprägte Schicht IV (Abbildung 22). Die histologische Analyse bestätigt, dass die Ableitungen im Bereich des Parietalen Assoziationscortex erfolgten (Miller und Vogt, 1984).

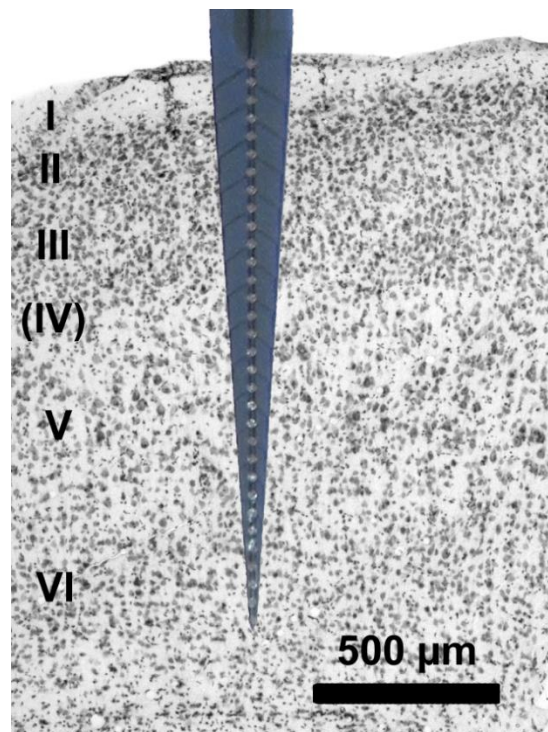


Abb. 22 Symbolische Überlagerung der Ableitelektrode über einen histologischen Schnitt durch das abgeleitete Areal am Beispiel eines Tieres. Der Schnitt weist die Morphologie eines Assoziationscortex auf, die sich durch eine schwach entwickelte Schicht IV und ausgeprägte Schichten II/III von einem primären sensorischen Cortex bzw. einem motorischen Areal abhebt.

Sensorisch evozierte Potentiale im Parietalcortex

Ein multisensorisches Areal, welches funktionelle Blutflussantworten auf mehrere Stimulusmodalitäten zeigt, sollte ebenfalls elektrische Antworten auf diese Modalitäten zeigen. Dies ist eine Grundvoraussetzung für ein derartiges Areal und erlaubt den Ausschluss von Lokalisierungsungenauigkeiten und Messfehlern als Ursache für die beobachteten Überschneidungen.

Unsere Ergebnisse der elektrophysiologischen Messungen im Parietalcortex zeigen eine solche Koexistenz visuell und somatosensorisch evozierter Feldpotentiale. Da Volumenleitungseffekte die Interpretation lokaler Feldpotentiale erschweren, wurden Stromquellendichteverteilungen berechnet. Für beide Stimulusmodalitäten waren charakteristische Stromquellendichtemuster messbar, welche in Abbildung 23 exemplarisch dargestellt sind.

Um genauer zu verstehen, um welche Art von Eingang es sich handelt, ist das Tiefenprofil der Stromquellendichte (CSD) ein hilfreiches Werkzeug. Die Profile in Abbildung 23 zeigen ein typisches Muster, mit einer frühen Senke in Schicht IV (*) — in einer Tiefe von ungefähr 600 μm — welche mit der Aktivität höherer Schichten verschmolzen ist (GS). Diese frühe Aktivierung soll in dieser Arbeit aber dennoch als "granuläre Senke" beschrieben werden, da es für Nagetiere schwer möglich ist, Schicht IV und III in der CSD zu trennen, und um sie gegen spätere supragranuläre Senken (SS) abzugrenzen (Happel u. a., 2010).

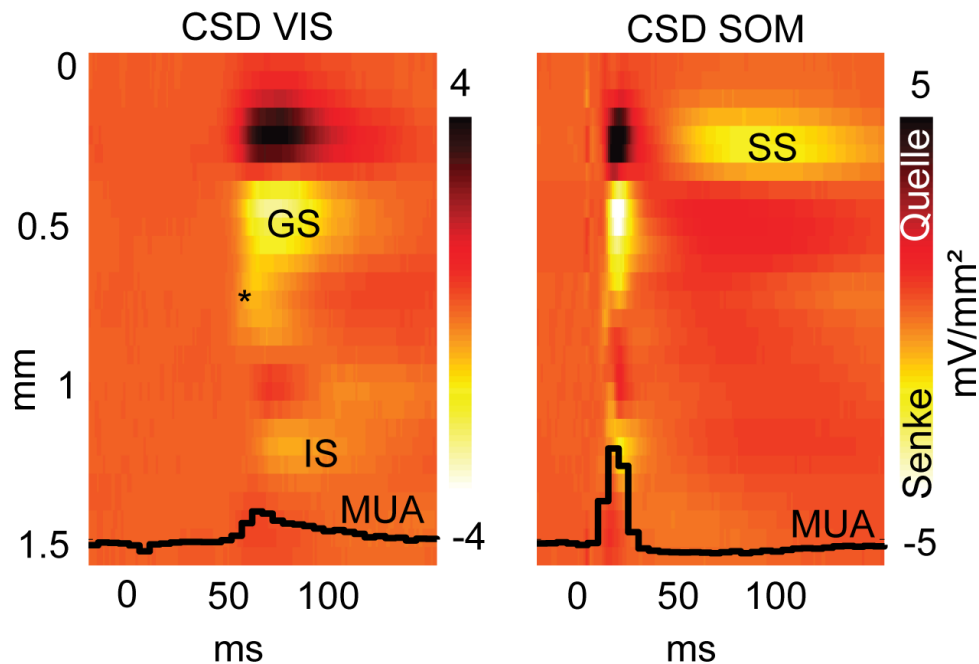


Abb. 23 Typisches Beispiel für die Poststimulus-Stromquellendichtemuster, die durch visuelle (links) oder somatosensorische Stimulation (rechts) evoziert werden konnten. Eine frühe granuläre Senke (GS) in Schicht III und IV erreicht den Cortex zuerst, gefolgt von einer infragranulären (IS) und späteren supragranulären Senke (SS). Man beachte die deutlich längere Latenz für visuelle Aktivität (linkes Panel). Die schwarzen Kurven zeigen den simultanen Zeitverlauf der Multiunit-Aktivität (MUA). Beide Stimuli lösen vermehrt Aktionspotentiale aus. Senken sind in hellen Farben dargestellt, Quellen in dunklen.

Die Anfangslatenzen^{xiii} der granulären Senke unterscheiden sich zwischen beiden unimodalen Stimulationsbedingungen. Im Fall des somatosensorischen Reizes kann eine Latenz von $12,6 \pm 1,6$ ms (Mittelwert \pm Standardabweichung) gemessen werden. Ein visueller Stimulus führt dagegen erst nach $45,3 \pm 8,9$ ms zu einer Antwort.

Die neuronalen Grundlagen der Senke sind komplex. Beiträge zu ihr liefern thalamische Eingänge, horizontale cortikale Afferenzen sowie intracortikale Verstärkungsmechanismen (Budinger u. a., 2000; Happel u. a., 2010). Neben der

^{xiii} Zeit bis zur Überschreitung von drei Standardabweichungen über der Hintergrundaktivität⁸²

prominenten granulären Senke findet sich eine schwächere infragranuläre Senke in einer Tiefe von etwas über einem Millimeter (IS). Diese Tiefe weist auf Schicht V als Entstehungsort hin. Die Senke ist ebenfalls Produkt thalamocortikaler Verschaltungen (Budinger u. a., 2000) und möglicherweise intracortikaler Prozesse. Das vorliegende Muster stimmt mit den Beschreibungen früherer Studien überein, welche die Eingänge aus benachbarten unisensorischen Cortices ebenfalls in den hier gefundenen Schichten ansiedeln (Miller und Vogt, 1984). Wichtig bei der Interpretation der Stromquellendichteverteilung ist, das Muster nicht mit dem charakteristischen CSD-Muster unisensorischer Cortices zu verwechseln. Die untersuchte Region ist, wie histologisch gezeigt, ein Assoziationscortex und weicht daher im Tiefenprofil und Afferenzen von einem primären Cortex — mit seinen prominenten Schicht-IV-Eingängen — deutlich ab. Wie Abbildung 23 zeigt, sind die Muster für beide Stimulus-Modalitäten sehr ähnlich, was ebenfalls auf spezifisch multisensorische beziehungsweise assoziative Eigenschaften des Cortex in diesem Gebiet schließen lässt, da sich die Eingänge in primären Arealen für lokale sowie crossmodale Aktivität stark unterscheiden können (Lakatos u. a., 2007).

Um auszuschließen, dass diese multisensorischen Eigenschaften lediglich auf der räumlichen Unschärfe der in der CSD enthaltenen Frequenzen cortikaler Aktivität beruhen, haben wir zusätzlich neuronale Feuerraten als Multizellaktivität (MUA) gemessen. Aktionspotentiale sind nur im Umkreis von wenigen 100 μm um eine Zelle zu messen (Logothetis u. a., 2007), wohingegen die Feldpotentiale — welche die CSD bestimmen — über größere Distanzen ähnlich messbar sein können. Wie

anhand der überlagerten schwarzen Kurven in Abbildung 23 zu sehen ist, waren beide Modalitäten in der Lage, treibend auf die MUA zu wirken, lösten also zusätzliche Aktionspotentiale über der Hintergrundaktivität aus. Dies unterstreicht deutlich die multisensorischen Eigenschaften der abgeleiteten Region.

Asymmetrische Interaktion sensorisch evozierter Aktivität

Sowohl die funktionelle Bildgebung, als auch die gemessenen evozierten Potentiale zeigen, dass das identifizierte parietale Areal multisensorische Eigenschaften hat. Die bisher vorgestellten Daten deuten darauf hin, dass im selben Gebiet sowohl visuelle als auch somatosensorisch antwortende Zellpopulationen vorliegen. Die Frage aber, ob es sich lediglich um die räumliche Überlappung separater Populationen handelt, oder ob eine Interaktion stattfindet, welche Grundlage für multisensorische Integration ist, können die bisher gezeigten Ergebnisse nicht beantworten. Wie in der Einleitung erwähnt, besteht die Möglichkeit, diese Hypothese zu testen, indem man die Linearität der Aktivität untersucht. Nimmt man an, dass es eine wechselseitige Interaktion gibt, so sollte die Reaktion auf einen multisensorischen Stimulus (Tasthaarstimulus und Blitz synchron) nicht der Summe der unisensorischen Aktivitäten entsprechen. Dies resultiert, wie eingangs erwähnt, aus dem Superpositionsprinzip elektrischer Felder.

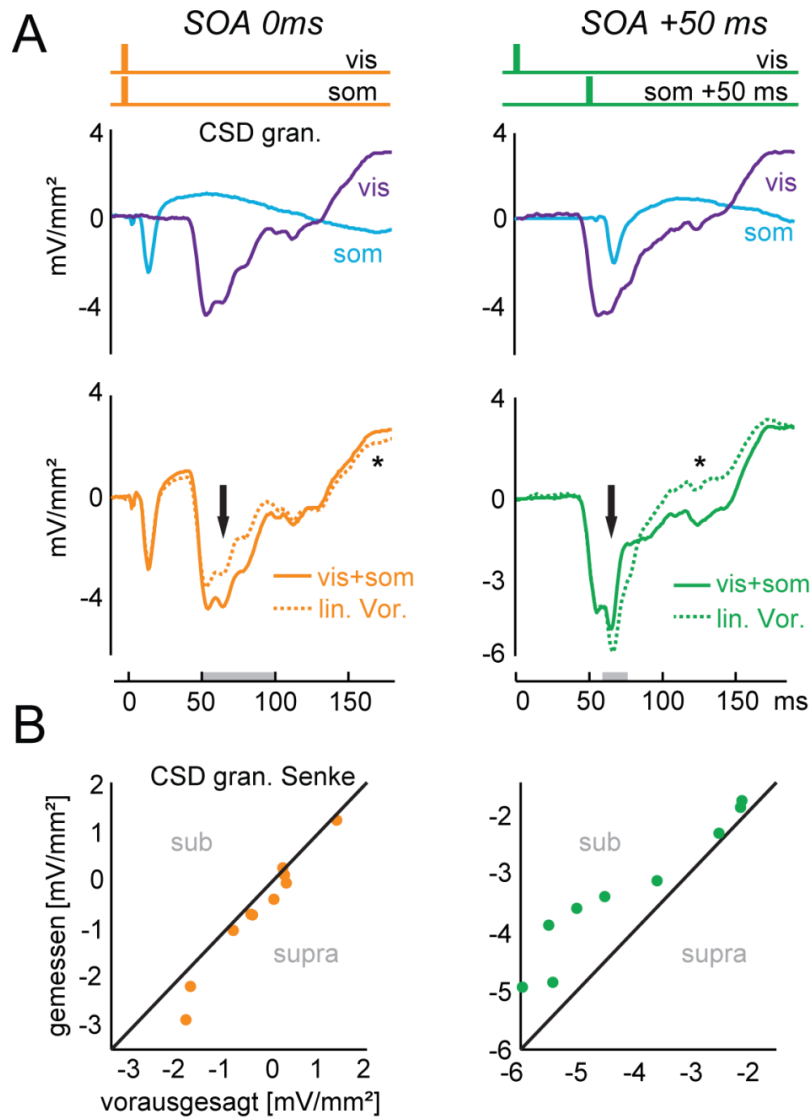


Abb. 24 Effekte multisensorischer Stimulation auf die Stromquellendichte der granulären Senke. A oben links: Präsentation der unimodalen Stimuli zum Zeitpunkt 0 ms. Somatosensorische Aktivität (blau, unisensorisch) erreicht den Cortex schneller als visuelle Aktivität (lila, unisensorisch). Mitte links: Gleichzeitige, also multimodale, Präsentation führt zu einer verstärkten (Pfeil) visuellen Senke (gemessen: volle Linie, lineare Voraussage als Summe der unisensorischen Aktivitäten: unterbrochene Linie). Die Kurven zeigen den Amplitudenverlauf des stärksten Kanals der granulären Senke. Der graue Balken gibt das Integrationsfenster an, innerhalb dessen die Werte der einzelnen Experimente in B berechnet wurden. Spätere Effekte sind mit einem Stern (*) markiert. A oben rechts: Kompensation der Laufzeitdifferenz zwischen den unisensorischen Aktivitäten. Mitte links: In der multimodalen Bedingung führt die nun leicht frühere visuelle Aktivität zu einer Abschwächung der somatosensorischen Antwort (Pfeil). B: Rasterplot der Werte der individuellen Experimente. Es zeigt sich eine hohe Übereinstimmung zwischen Versuchen.

Werden visueller und somatosensorischer Stimulus *gleichzeitig* präsentiert, ergibt sich aus den im vorherigen Abschnitt dokumentierten Latenzunterschieden folgendes Szenario: Die Aktivität in Form der somatosensorischen granulären Senke erreicht das Gebiet um die Elektrode zuerst (Abbildung 24 obere Panele, linke Seite). Mit einer Verzögerung von $32,6 \pm 8$ ms erreicht danach auch die visuelle Aktivität das Areal. Bis zum Eintreffen der zweiten Aktivität bleibt die somatosensorische Senke unmoduliert ($MEI^{xiv} = 6,2 \pm 8,2$ %, $p > 0,9$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Die nachfolgende visuelle granuläre Senke zeigt hingegen eine deutliche Veränderung. Verglichen mit ihrer unisensorisch messbaren Amplitude, ist sie um $MEI = 21,6 \pm 4$ % erhöht (Mittel \pm Standardfehler, $n = 10$), wie in Abbildung 23 exemplarisch zu sehen. Diese Erhöhung war über Experimente signifikant ($p < 0,01$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test). Ebenfalls erhöht war die infragranuläre Senke ($MEI = 13 \pm 13,5$ %), wenngleich dies das 5 % Signifikanzniveau nicht unterschritt ($p < 0,1$). In ausgewählten Experimenten war der Effekt aber deutlich ausgeprägt, wie in Abbildung 27 zu erkennen ist.

Diese Resultate zeigen drei Dinge: Zum einen findet sich eine nichtlineare Interaktion zwischen den beiden Stimulusantworten. Zum anderen bleibt diese Interaktion auf die als zweites ankommende Senke beschränkt. Drittens hat die Interaktion die Form einer Supralinearität, ist also stärker als die Summe der unisensorischen Antworten.

^{xiv} Multisensorischer Verstärkungsindex, definiert im Methodenteil

Da nur die visuelle Senke moduliert wurde, liegt es nun nahe zu fragen, ob die Interaktion immer auf die visuelle Antwort beschränkt bleibt, oder ob es sich um einen Einfluss der relativen Latenz handelt. Wird also immer die zweite Senke — ganz unabhängig von der Stimulusmodalität — moduliert?

Um dies zu testen, wurde in einem weiteren Experiment der intersensorische Latenzunterschied durch eine feste Stimulusanfangsasynchronität (SOA ^{xv}) kompensiert. Die Präsentation des somatosensorischen Reizes 50 ms nach dem visuellen führt in jedem Fall zu einer leicht früheren Ankunft visueller Aktivität — bedingt durch den oben angegebenen Anfangslatenzunterschied von $32,6 \pm 8$ ms. Unter dieser Bedingung werden die Tastaare also erst stimuliert, nachdem der visuelle Stimulus präsentiert wurde und wieder erloschen ist. Die multisensorische Gleichzeitigkeit bezieht sich folglich auf den Zeitpunkt des Zusammentreffens der Aktivitäten im Cortex (Abbildung 24). Es zeigt sich, dass in diesem Fall der kurze Abschnitt visueller Aktivität direkt vor dem Beginn der somatosensorischen, unmoduliert bleibt ($MEI = -0,4 \pm 0,4 \%$, $p > 0,3$). Vielmehr findet sich eine Abschwächung der folgenden, somatosensorischen granulären Senke. Sie wird um $MEI = -43 \pm 11 \%$ ($n = 10$, $p < 0,005$) reduziert. Die infragranuläre Senke wurde um $MEI = -25,6 \pm 13,2 \%$ ebenfalls abgeschwächt ($p < 0,05$). Auf eine Betrachtung der Quellen — im Gegensatz zu den Senken — wird in dieser Arbeit verzichtet, da synaptische Eingänge durch Senken angezeigt werden und die Quellen lediglich Ausgleichsströme der Senken beschreiben.

^{xv} engl. für "Stimulus Onset Asynchrony", Stimulusanfangsasynchronität

Aus diesen Befunden lässt sich ableiten, dass der entscheidende Faktor für die Modulation die Ankunftszeit der Antworten im untersuchten Gebiet ist. Wie später in der Diskussion ausgeführt, ist dies ein Zeichen für einen corticalen, lokalen Effekt. Überraschenderweise ist die Modulation nun aber nicht mehr verstärkend, sondern dämpfend. Es besteht also eine SOA-abhängige Asymmetrie der multisensorischen Interaktionen.

Es finden sich neben den beschriebenen frühen Effekten — im Bereich der primären Senken — auch noch weitere, spätere Interaktionen. In Abbildung 24 sind diese mit einem Stern gekennzeichnet. Sie lassen sich allerdings nicht direkt einer definierten Komponente der unisensorischen CSD-Muster zuweisen, und sollen deshalb auch kein detailliert beschriebener Gegenstand dieser Arbeit sein. Weitere Experimente in wachen Tieren wären dafür notwendig, da sich zu diesem Zeitpunkt die Einflüsse der Anästhesie vermutlich stärker auswirken als auf die frühen granulären Senken.

Eine Betrachtung der Multizellaktivität (MUA) soll die Beschreibung der beobachteten nichtlinearen Effekte komplettieren. Im Gegensatz zur CSD-Analyse, ist es im Falle der MUA technisch nicht möglich, direkt die Summation der extrazellulären elektrischen Felder zu betrachten. Dafür reicht die Abtastrate des verwendeten Messsystems nicht aus. Stattdessen soll die MUA auf der Ebene von Poststimulus-Zeit-Histogrammen analysiert werden. Diese entsprechen dem Verlauf der Anzahl von gemessenen Aktionspotentialen in — hier — 5 Millisekunden langen Fenstern.

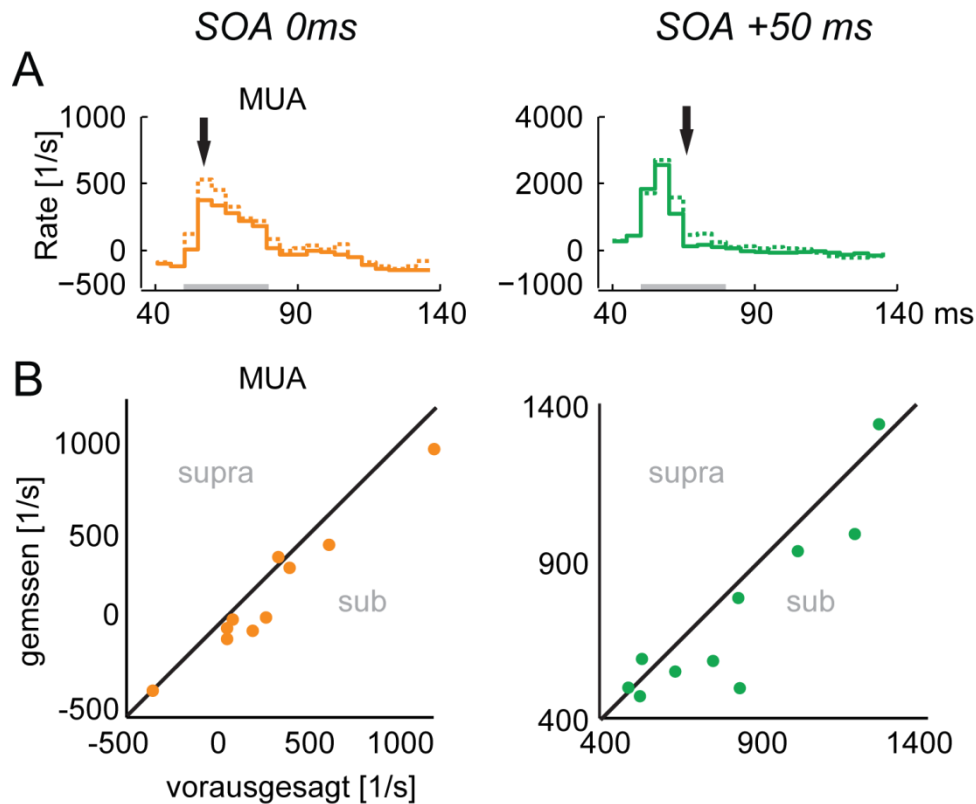


Abb. 25 Effekte multisensorischer Stimulation auf die MUA. A links: gleichzeitige Präsentation. Die multisensorische Aktivität (durchgezogene Linie) ist niedriger (Pfeil) als die Summe der unisensorischen (unterbrochene Linie). A rechts: Auch nach Kompensation der Latenzdifferenz tritt ein sublinearer Effekt auf. Graue Balken geben das Integrationsfenster für B an. B: Rasterplot der mittleren MUA in 30 ms Fenstern. Über Experimente hinweg kommt es zu sublinearen Effekten.

Interessanterweise findet sich in der Multizellaktivität keine Asymmetrie der Antworten. Sowohl für den Fall vorausseilender (SOA = 0 ms), als auch folgender somatosensorischer Aktivität (SOA=50 ms) zeigt sich eine signifikante Reduktion der Feuerraten gegenüber der Summe der unisensorischen Antworten. Eine synchrone Präsentation der Stimuli führt zu einer Reduktion der Feuerraten zum Zeitpunkt der visuellen Antwort um $MEI = -32,8 \pm 9,2 \%$ ($p < 0,05$), nach Kompensation der

Latenzunterschiede ist nunmehr die somatosensorische Antwort um $MEI = -46,8 \pm 16,7 \% (p < 0,01)$ reduziert. In Abbildung 25 sind diese Effekte graphisch an einem Beispiel und als Rasterplot dargestellt. Sowohl der Zeitverlauf der Aktivität, als auch der Mittelwert in den — im Methodenteil definierten — Fenstern, zeigt eine deutliche Abschwächung im Falle multisensorischer Stimulation. Dies entspricht einem Muster sublinearer Interaktion.

Einfluss von Stimulusasynchronität

Die Ergebnisse des letzten Abschnitts zeigen eine klare latenzabhängige Asymmetrie der multisensorischen Interaktionen. Um dieses Ergebnis zu verifizieren, wurden weitere Stimulusasynchronitäten getestet. Dies soll Klarheit darüber verschaffen, ob eine Asymmetrie nur für die beiden Zeitunterschiede 0 und 50 ms besteht oder sich über größere Zeiträume erstreckt. Zudem bieten mögliche zeitliche Modulationen eines Effekts eine Übertragungsmöglichkeit der Ergebnisse auf andere Ebenen neuronaler Aktivität oder auf das Verhalten. Untersuchungen in anderen Strukturen könnten dann überprüfen, ob sich ähnliche Zeitverläufe oder komplett andere Formen multisensorischer Interaktion finden lassen. Eine Übereinstimmung der effektiven Zeitfenster mit den bekannten multisensorischen Integrationsfenstern von 100 bis 200 ms würde darüber hinaus Indizien dafür liefern, dass es sich bei den beobachteten Phänomenen um potenziell verhaltensrelevante Prozesse handeln könnte.

Insgesamt wurden sechs verschiedene Stimulusasynchronitäten — oder SOAs — getestet (-100, -50, 0, 50, 100 sowie 200 ms). Negative Werte entsprechen dabei

einem Vorlauf des somatosensorischen Stimulus. Die Ergebnisse sind in Abbildung 26 dargestellt. Verstärkende Interaktionen auf die primäre Senke des als zweites eintreffenden Stimulus finden sich für Asynchronitäten von 0 ms und weniger. Dies — die Verstärkung folgender visueller durch vorlaufende somatosensorische Aktivität — bestätigt zum einen die Befunde des letzten Abschnitts, als dass es zeigt, dass die Verstärkung nicht Resultat der physikalischen Synchronität — bei einer SOA von 0 ms — ist, sondern tatsächlich immer dann auftritt, wenn visuelle Aktivität somatosensorischer folgt.

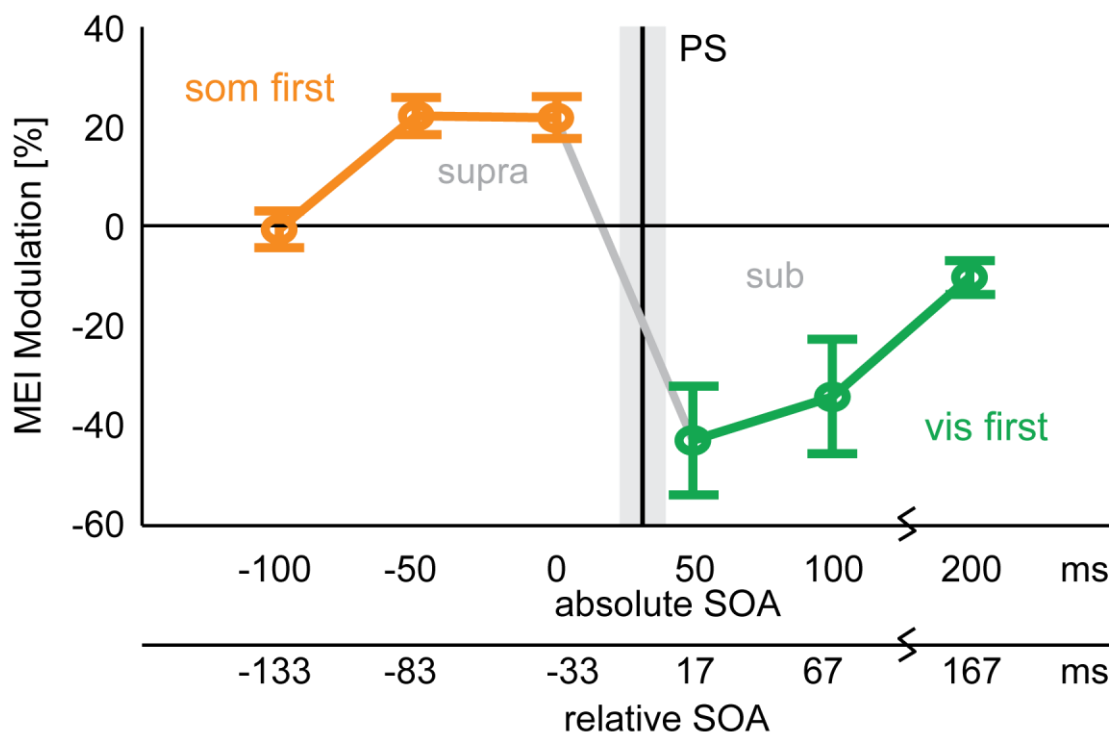


Abb. 26 Stimulusasynchronität führt zu einer Asymmetrie in den evozierten granulären Stromquellendichten. Für SOAs von 0 ms und kleiner, kann eine Verstärkung in der multisensorischen Bedingung beobachtet werden. Für SOAs, welche zu einer früheren Ankunft visueller Aktivität führen (50 ms und größer), kommt es zu einer sublinearen Interaktion. Interessanterweise, ist die Kurve nicht um 0 ms zentriert, sondern um den Punkt der corticalen Simultanität (PS, grau: Standardabweichung). Die zweite Zeitachse zeigt die SOAs um diese Verschiebung korrigiert. Fehlerbalken geben den Standardfehler, um das arithmetische Mittel über Tiere, an.

Für den Fall, dass visuelle Aktivität zuerst eintrifft (rechte Seite der Kurve, SOA 50 ms und größer), findet sich für alle getesteten Asynchronitäten eine Abschwächung. Dies bestätigt, dass es sich nicht um ein Phänomen bei einer ganz bestimmten Stimulusasynchronität handelt.

Der Zeitverlauf der Effekte stimmt sowohl für verstärkende als auch für abschwächende Effekte mit den bekannten Fenstern multisensorischer Integration überein. Innerhalb von etwa 100 ms nähert sich die Kurve für negative wie positive SOAs wieder der Abszisse. Dies ist von herausragender Bedeutung für die Implikationen der beschriebenen Ergebnisse. Es zeigt, dass sich die Effekte nur in einem verhaltensrelevanten Zeitrahmen abspielen und nicht deutlich länger bestehen. Weiterhin kann die charakteristische Form der Zeitverlaufskurve für eine Korrelation mit Zeitverlaufskurven aus anderen Strukturen oder Verhaltens- bzw. Gehirnaktivitäten verwendet werden.

Abschließend möchte ich noch einmal auf eine besonders interessante Eigenschaft der Kurve eingehen. Es zeigt sich, dass sie nicht symmetrisch um die Synchronität der Stimuli angeordnet ist. Vielmehr ist sie hin zu positiven SOAs verschoben. Eine vertikale Linie im Diagramm (Abbildung 26) gibt nun relativ dazu den Punkt synchroner Anfangslatenzen an (PS), also den Zeitpunkt, an dem ein somatosensorischer Stimulus präsentiert werden muss, dass er — gleichzeitig zu einem visuellen — Aktivität in der Zielstruktur auslöst. Dieser Punkt befindet sich bei 32,6 ms. In grauer Farbe ist die Standardabweichung von beidseitig 8 ms

angegeben. Wie aus dem Diagramm zu erkennen ist, stellt dieser Zeitpunkt eine bessere Approximation der Symmetrieachse der Kurve dar, als die Stimulus-Synchronität bei null Millisekunden. Dies verdeutlicht noch einmal, dass offenbar die cortikale Latenz der Aktivität der entscheidende Faktor für die Art der Interaktion ist — ein Hinweis auf eine cortikale Komponente, wenn nicht einen corticalen Ursprung der beobachteten Phänomene.

Vergleich mit dem primären Sehcortex

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen deutliche Interaktionen multisensorisch ausgelöster Aktivität in einem Bereich des Parietalcortex. Einen Beweis dafür, dass diese Effekte spezifisch für dieses parietale Areal sind, können sie aber nicht liefern. Um zu überprüfen ob das identifizierte Areal tatsächlich stärkere Interaktionen zeigt als andere Gehirnrindenbereiche, wurden weitere Experimente im primären visuellen Cortex durchgeführt (Areal 17 bzw. V1) (Paxinos und Watson, 2004). Die visuelle Modalität ist unter den gleichen Stimulationsbedingungen untersucht worden, wie auch der Parietalcortex. Gegenüber dem primären somatosensorischen Cortex wurde die visuelle Modalität als Modellsystem gewählt, da V1 im Gegensatz zu S1bf keine Fässchenstruktur aufweist (Montero u. a., 1973; Petersen, 2007). Durch die Unterteilung in Fässchen und Septen würde sich eine weitere Dimension der Ergebnisse öffnen und die experimentelle Unsicherheit steigen. Der primäre visuelle Cortex ist dagegen histologisch homogener.

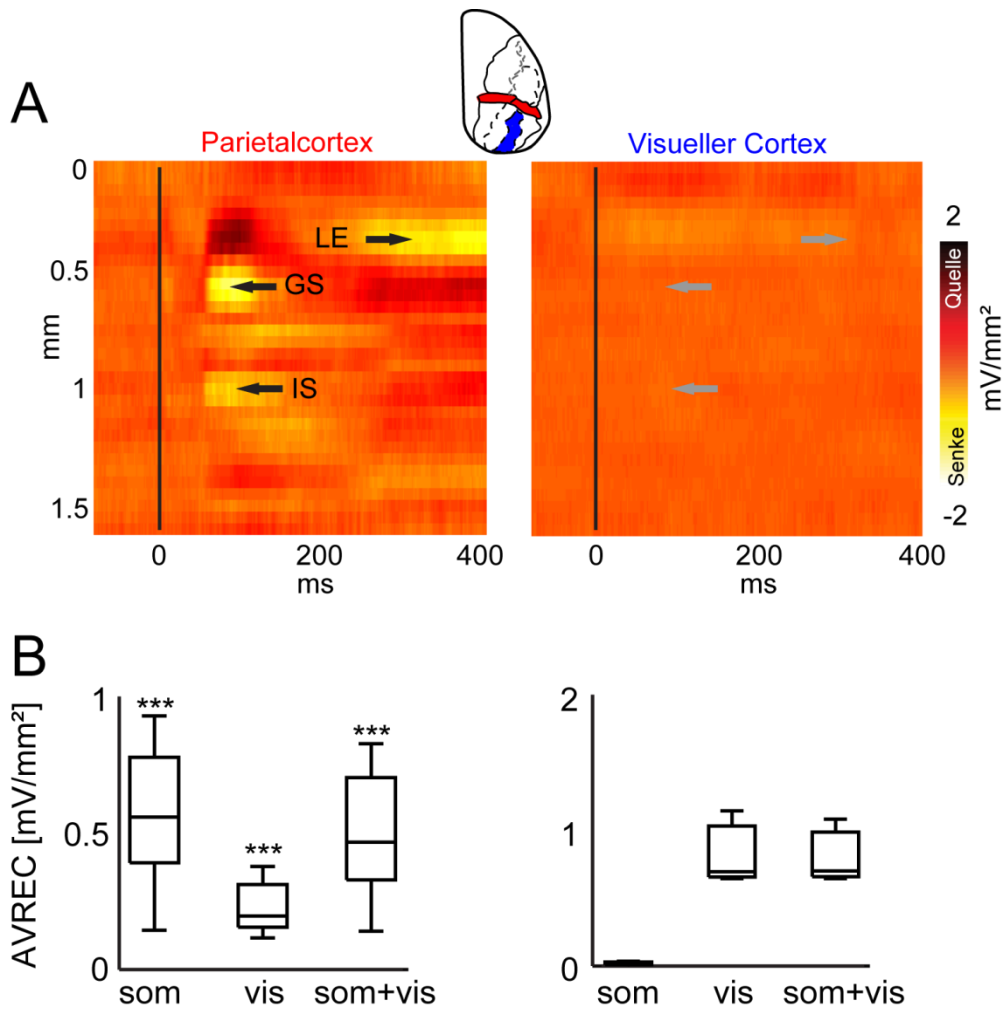


Abb. 27 Vergleich des multisensorischen parietalen Areals mit dem primären Sehcortex. A: Abweichungen der multisensorischen Antwort (SOA = 0 ms) von der Summe der unisensorischen Aktivitäten, dargestellt im Tiefenprofil der CSD. Im Parietalcortex (links) zeigen sich deutliche Modulationen der granulären Senke (GS), der infragranulären Senke (IS) sowie Effekte mit längerer Latenz (LE). Im visuellen Cortex dagegen (rechts) zeigen sich keine Nichtlinearitäten. Graue Pfeile markieren die gleichen Positionen wie im linken Panel. B: Mittlere unisensorische Aktivierungen des parietalen (links) und visuellen (rechts) Cortex, berechnet mit der mittleren gleichgerichteten Stromquellendichte (AVREC, 0-100 ms nach Stimulation). Im Parietalcortex führen beide Stimuli zu hochsignifikanter Aktivierung, der visuelle Cortex wird hingegen nur durch visuelle Stimuli nennenswert aktiviert. Die mittlere AVREC der Antworten auf den multisensorischen Stimulus entspricht in beiden Arealen ungefähr der, die für die stärkere unisensorische Aktivität gemessen werden kann. Grund dafür ist die komplexe Interaktion der entstehenden Quellen und Senken beider Stimulusantworten.

Ein Beispiel für die Beobachtungen im primären visuellen Cortex ist in Abbildung 27 dargestellt. Es zeigt die typischen Ergebnisse für physikalisch gleichzeitige Stimuli, welche im Parietalcortex zu einer Erhöhung der visuellen Aktivität führte. Dargestellt ist nun aber die nichtlineare Abweichung der multisensorischen Antwort von der Summe der unisensorischen Antworten über die Tiefe der Gehirnrinde, nicht das evozierte Muster selbst. Berechnet wurde sie als Differenz der multisensorischen Bedingung minus der Summe der unisensorischen Antworten ($m-(v+s)$). Zu sehen sind ein Beispiel für die Befunde im visuellen Cortex (rechtes Panel) als auch für das parietale Areal (linkes Panel).

Im Fall des parietalen multisensorischen Areals sind die bereits beschriebenen Effekte sichtbar: eine Verstärkung im Bereich der primären visuellen Senke in einer Tiefe von ca. 0,6 mm (GS), eine Verstärkung im Bereich der infragranulären Senke bei ca. 1 mm Tiefe (IS) sowie die kurz umrissenen späten supragranulären Effekte (LE). Zum Vergleich ist daneben die entsprechende Darstellung mit Daten aus dem visuellen Cortex abgebildet. Im Gegensatz zum parietalen Areal ist die Subtraktion der Summe der unisensorischer Aktivitäten von der multisensorisch evozierten Antwort annähernd Null (graue Pfeile markieren die korrespondierenden Zeitpunkte der Interaktion im multisensorischen Areal). Dies zeigt, dass — zumindest unter den von uns gewählten Bedingungen — die multisensorischen Effekte im primären visuellen Cortex geringer als im Parietalcortex ausfallen. Dieses Ergebnis wurde durch die Daten aller drei Einzeltiere bestätigt.

Auf der Suche nach einer Erklärung für die geringen bzw. fehlenden Interaktionen haben wir die Stärke der beiden unisensorischen Aktivierungen genauer untersucht. In Abbildung 23 B sind diese als mittlere, gleichgerichtete Stromquellendichte (AVREC) als Maß der Gesamtaktivierung aufgetragen. Im parietalen Areal lässt sich deutlich die Koaktivierung durch beide Stimulusmodalitäten nachweisen. Somatosensorische Aktivität führt zu einem Wert der AVREC von $0,56 \pm 0,25 \text{ mV/mm}^2$, visuelle zu $0,25 \pm 0,18 \text{ mV/mm}^2$ und der kombinierte multisensorische Stimulus zu $0,48 \pm 0,22 \text{ mV/mm}^2$ (Mittel \pm Standardabweichung in einem Fenster von 0-100 ms nach dem Stimulus, um die gesamte Antwort auch für multisensorische Stimuli zu erfassen). Alle drei Aktivierungen sind hoch signifikant ($p < 0.001$). Im primären visuellen Cortex dagegen zeigt sich zwar eine starke visuelle Aktivität von $0,8 \pm 0,27 \text{ mV/mm}^2$ — was auch nicht anders zu erwarten ist — aber lediglich eine minimale somatosensorische AVREC von $0,01 \pm 0,01 \text{ mV/mm}^2$. Das CSD-Tiefenprofil dieser Afferenz ist zudem diffus und reicht nur aus, um somatosensorische Aktivität überhaupt zu verifizieren. Die Kombination der beiden Stimuli zu einem multisensorischen Reiz ergibt einen Antwort-Wert von $0,78 \pm 0,23 \text{ mV/mm}^2$, was hauptsächlich durch den visuellen Stimulus getragen wird.

Eine Erklärung für die geringen nichtlinearen Effekte im primären Cortex wäre also möglicherweise der minimale Energiegehalt der somatosensorischen Antwort. Die schwache Aktivität — welche die crossmodalen Afferenzen eintragen — reicht offenbar nicht aus, die weitaus stärkere visuelle Aktivität deutlich zu beeinflussen. Die Ergebnisse zeigen natürlich nicht die Unmöglichkeit von Interaktionen. Ebenfalls

folgt aus der anscheinenden Abwesenheit beobachtbarer Effekte niemals deren zwangsläufige Nichtexistenz. So wäre es vorstellbar, dass bestimmte Stimulusasynchronitäten das Netzwerk zu einem kritischen Zeitpunkt anregen, in Folge dessen dann doch Interaktionen zu beobachten wären.

Das Fehlen einer starken somatosensorischen Aktivität ist zusätzlich ein wertvolles Indiz um auszuschließen, dass die gefundenen Phänomene im Parietalcortex auf starke Anästhesie-Burstentladungen zurückzuführen sind, wie dies bei bestimmten Anästhetika möglich ist (Hudetz und Imas, 2007). Trotzdem darf der Einfluss der Anästhesie auf die Funktion des Gehirns nicht vernachlässigt werden. Besonders eine mögliche Abwesenheit von Interaktionen im primären Sehcortex sollte in Studien an wachen Tieren unter vergleichbaren Stimulations-Bedingungen verifiziert werden.

Einfluss lokaler Netzwerkaktivität auf multisensorische Interaktionen

Die Ergebnisse der Versuche stützen die Annahme, dass intracortikale Prozesse an der Entstehung der asymmetrischen Interaktionen multisensorisch evozierter Aktivität beteiligt sind. Allerdings können sie nur indirekte Hinweise liefern und erklären nicht die neuronalen Ursachen für die Asymmetrie. Um quantitative Aussagen über die zugrundeliegenden Einflüsse zu ermöglichen wurde eine Serie von Versuchen durchgeführt, in denen die lokale cortikale Aktivität — nach der Verifikation der asymmetrischen Interaktionen — durch Aufbringung des GABA-Agonisten Muscimol in Kombination mit dem GABA_B-Antagonisten SCH50911 unterdrückt wurde. Dies erlaubt die Dissoziation afferenter und lokaler Aktivität und

damit die Beantwortung der Frage, ob und zu welchem Anteil die beobachteten Effekte bereits in der afferenten Aktivität vorhanden sind — folglich also lokal nur verstärkt werden — oder ob die lokale Aktivität selbst zur Entstehung der Effekte ursächlich beiträgt.

Die Auswertung der CSD vor der Applikation von GABA-Agonisten zeigt — wie nicht anders zu erwarten — die bereits beschriebenen Effekte. Bei synchronen Stimuli erreicht somatosensorische Aktivität zuerst den parietalen Cortex, ungefähr 30-40 ms später auch visuelle. Diese wird bei multisensorischer Stimulation in der granulären sowie infragranulären Senke verstärkt. Nach Kompensation des Laufzeitunterschieds durch Einfügen einer Stimulusanfangsynchronität (SOA) von 50 ms erreicht zuerst visuelle Aktivität das Areal und kurz darauf somatosensorische. Diese wird, da sie nun der visuellen direkt folgt, abgeschwächt (Abbildung 28 A). Die Suppression lokaler Netzwerkaktivität durch die Pharmaka hat zwei Folgen: Zum einen reduziert sich die messbare Gesamtaktivität über alle kortikalen Schichten, ausgedrückt durch die mittlere gleichgerichtete CSD (AVREC), drastisch (Abbildung 29). Während der Mittelwert über beide Stimuli in einem Zeitfenster von 100 ms vor Applikation noch $0,22 \pm 0,03$ mV/mm² (Mittelwert \pm Standardfehler) beträgt, so reduziert er sich durch die Unterdrückung lokaler Aktivität auf $0,0053 \pm 0,0012$ mV/mm².

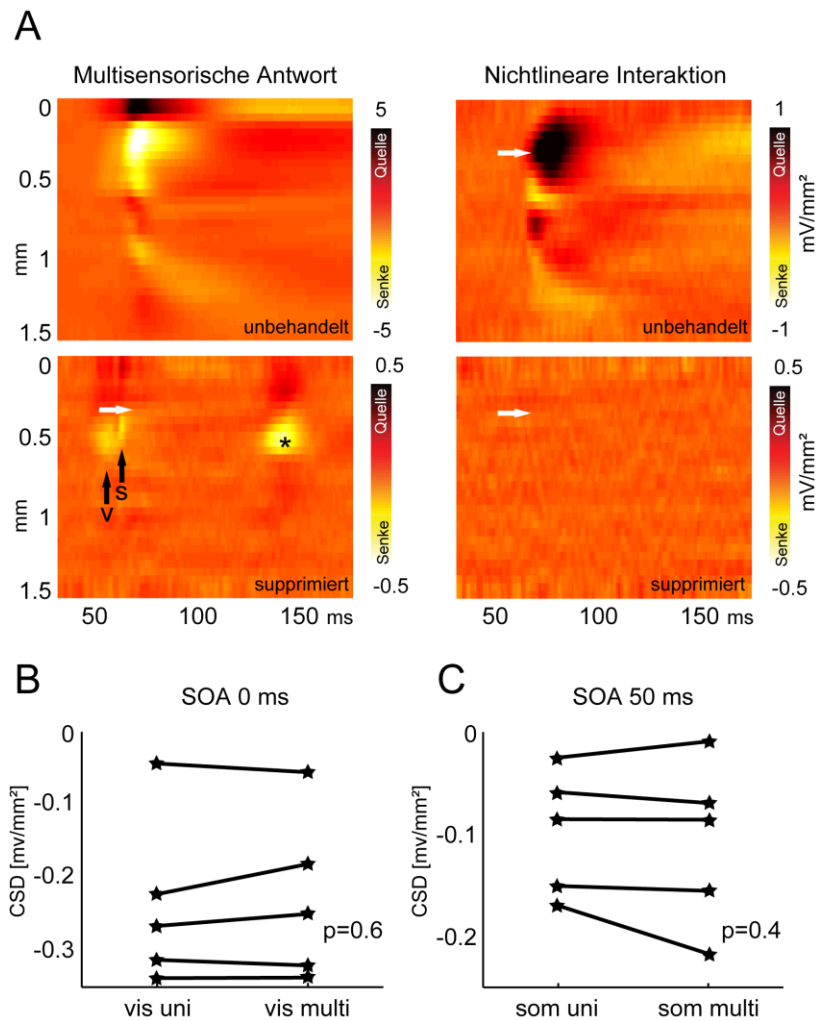


Abb. 28 Multisensorische Interaktionen in der Stromquellendichteverteilung vor und nach Applikation von Muscimol. A: Mittlere Antwort auf den multisensorischen Stimulus beispielhaft bei einer SOA von 50 ms (somatosensorisch nach visuell). Im oberen linken Panel ist die CSD vor der Applikation der Pharmaka abgebildet. Es zeigt sich eine komplexe Interaktion der visuell und somatosensorisch evozierten Anteile. Deutlich ist die charakteristische Ausbreitung der granulären Senken auf supra- und infragranuläre Schichten zu sehen. Im Panel darunter ist die verbleibende Aktivität nach Applikation der Pharmaka dargestellt. Lediglich zwei kleine Senken bleiben bestehen (v: visuell, s: somatosensorisch). Die Skalierung der Farbbalken musste um einen Faktor von 10 verstärkt werden, dass diese Strukturen überhaupt ersichtlich sind. Interessant ist, dass der Schwerpunkt der somatosensorisch evozierten Senke leicht oberflächlicher liegt, als der der visuellen. Der Stern (*) markiert eine zweite, späte Aktivierung durch visuelle Aktivität. Die rechte Spalte zeigt die gefundenen nichtlinearen Interaktionen. Im Bereich der granulären Senke kommt es zu einer deutlichen Abschwächung somatosensorisch evozierter Aktivität, wenn visuelle Aktivität dieser vorrauseilt (der weiße Pfeil markiert den Anfang dieses Effektes in allen Panels). Nach Ausschaltung lokaler Aktivität bleiben keine messbaren Interaktionen im Muster der Stromquellendichte zurück, wie im Panel darunter gezeigt. B: Peak-Amplitude der visuell evozierten, granulären Senke nach Applikation der GABA-Agonisten. Links sind die Werte nach unimodaler Stimulation dargestellt, rechts nach multisensorischer Stimulation (SOA = 0 ms). Es zeigt sich keine konsistente Beeinflussung der Senke. C: Peak-Amplitude der somatosensorischen granulären Senke. Auch für den Fall der Interaktion bei einer SOA von 50 ms zeigt sich nun nach Applikation des GABA-Agonisten keine signifikante Beeinflussung (p-Werte entsprechen U-Test).

Dies ist eine signifikante Abschwächung um über 97 % ($p < 0,01$; U-Test). Neben der Reduktion der Amplitude ist besonders interessant, dass die Aktivität sich nicht mehr sichtbar in die supra- oder infragranulären Schichten ausbreitet — ein Anzeichen für erfolgreiche pharmakologische Suppression lokaler Aktivität. Dieser Umstand enthüllt einen Befund, der anhand der CSDs im unbehandelten Cortex nicht nachweisbar war: der Schwerpunkt bzw. Peak der somatosensorischen Senke liegt entlang der Tiefenachse des Cortex $150 \pm 32 \mu\text{m}$ (Mittelwert \pm Standardfehler) über dem der visuellen. Zwar füllen beide die granulären Bereiche aus, aber die somatosensorischen Eingänge erfolgen schwerpunktmäßig leicht höher als die visuellen. Der Befund ist konsistent über Tiere und signifikant ($p < 0,01$; U-Test).

Ein interessanter Befund der durch die Suppression der Aktivität aufgedeckt wird ist eine zweite visuelle Afferenz nach etwa 150 ms. Diese ist im ursprünglichen CSD-Muster nicht zu erkennen, da sie von Aktivität überdeckt wird, welche durch den primären Eingang ausgelöst worden ist. Erst nachdem diese lokale Verstärkung ausgeschaltet ist, wird sie sichtbar. In Antwort auf einen somatosensorischen Stimulus fehlt ein solch später Eingang vollständig. Möglicherweise handelt es sich um Aktivität aus dem sekundären visuellen Cortex, die intracortikal oder über cortikothalamisches Feedback in das parietale Areal projiziert wird.

Neben den räumlichen Unterschieden im Stromquellendichtemuster fehlen erstaunlicherweise messbare Abweichungen von einer linearen Voraussage der multisensorischen Antwort. Die granuläre Senke zeigt keine signifikante Modulation

in der multisensorischen Stimulationsbedingung, wie dies vor der pharmakologischen Behandlung der Fall war. Durch synchrone Reize kommt es zu einer Verstärkung der visuellen Senke von lediglich $MEI = 1 \pm 7,5 \%$, bei 50 ms SOA zu einer Abschwächung von $MEI = -2,8 \pm 15,9 \%$ (Abbildung 28 B und C). Diese Werte sind nicht signifikant von Null verschieden (SOA = 0 ms: $p=0,6$; SOA = 50 ms: $p=0,4$, Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test) und auch eine visuelle Inspektion der verbleibenden Aktivität, nach Subtraktion des linearen Modells von der multisensorischen Antwort, zeigt keine erkennbaren Effekte in irgendeiner Schicht oder zu irgendeinem Zeitpunkt (Abbildung 28 A rechtes unteres Panel).^{xvi} Der Standardfehler unterschreitet zudem die Größe des Effektes im unbehandelten Cortex (siehe z.B. Abbildung 27).

Besonders interessant ist der Zeitverlauf der multisensorischen Interaktionen im unbehandelten Gewebe. Der Beginn dieser ist in Abbildung 28 A im rechten oberen Panel mit einem weißen Pfeil markiert. Dieser Pfeil wurde an die gleiche Stelle im unteren linken Panel übertragen, welches die Aktivierung nach Suppression zeigt. Wie man erkennt, ist zu diesem Zeitpunkt bereits keine afferente Aktivität mehr messbar. Der Effekt entsteht im unbehandelten Zustand demnach zu einem Zeitpunkt, an dem die messbare Aktivität fast vollständig von lokalen Prozessen getragen wird.

^{xvi} Es werden nur die Senken betrachtet, für die sich in den vorherigen Versuchen auch Modulationen finden ließen. Aber auch in den anderen Senken konnten keine signifikanten Effekte ausgemacht werden.

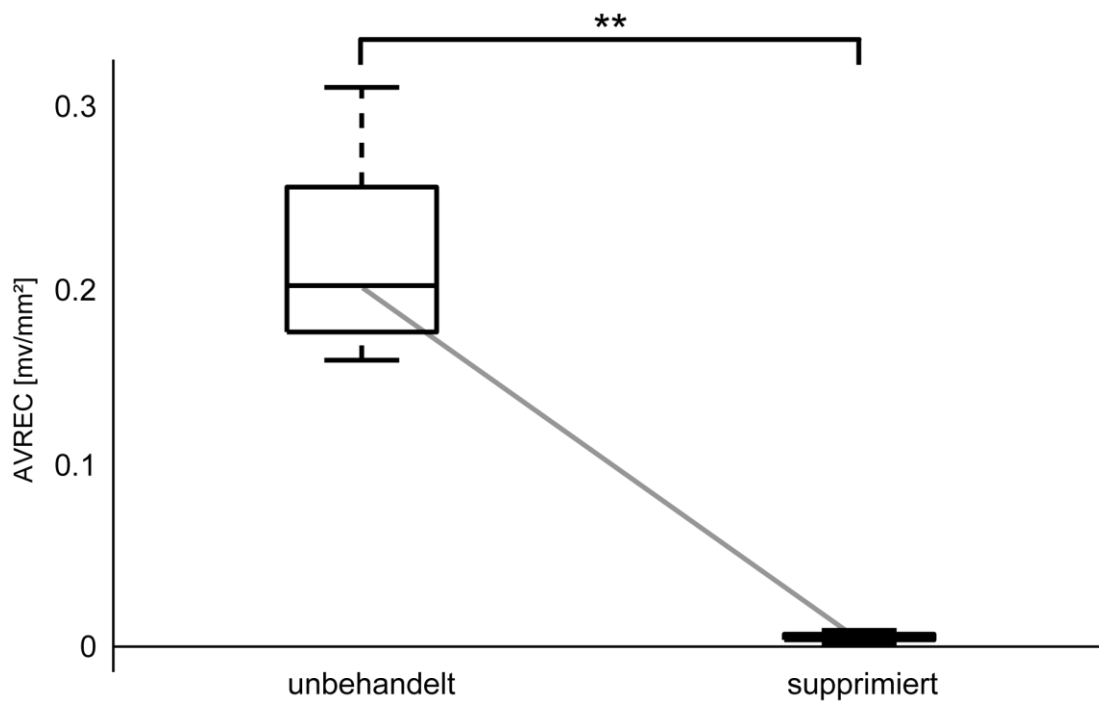


Abb. 29 Reduktion der mittleren gleichgerichteten CSD (AVREC) durch die Applikation des GABA-Agonisten Muscimol in Kombination mit dem selektiven GABA_B-Antagonisten SCH50911. Dargestellt ist die mittlere AVREC in einem Zeitfenster von 100 ms nach Stimulation, als Mittel über beide unisensorischen Stimuli. Eine Applikation der inhibitionsverstärkenden Pharmaka reduziert die gemessene Stromquellendichte auf ca. 3 % ihrer Ausgangsstärke.

Zusammengefasst ergibt sich folgender Befund: Nahezu alle Aktivität im untersuchten Areal geht auf lokale Verstärkung und lokale horizontale Konnektivität zurück. Das selektive Ausschalten dieser intracortikalen Prozesse durch einen GABA_A-Agonisten reduziert die verbleibende Aktivität auf ein Minimum. Die in der Folge sichtbar werdende afferente Aktivität zeigt die beschriebenen asymmetrischen Effekte multisensorischer Interaktion fast nicht. Die Amplitude der primären granulären Senken bleibt von der Gegenwart weiterer sensorisch induzierter Aktivität unbeeinflusst. Eine Asymmetrie zwischen visuellen und somatosensorischen Afferenzen besteht allerdings in der Termination

somatosensorischer Synapsen schwerpunktmäßig leicht oberhalb der visuellen im Cortex. Weiterhin indiziert der Zeitverlauf der multisensorischen Interaktionen die Entstehung eben dieser zu einem Zeitpunkt, an dem keine afferenten Eingänge mehr nachweisbar sind.

Diskussion

Zusammengefasst beschreiben die Ergebnisse dieser Arbeit ein multisensorisches Areal im Parietalcortex der Ratte. Es kann durch funktionelle Blutflussbildgebung lokalisiert werden und zeigt eine Asymmetrie der multisensorischen Interaktionen in Abhängigkeit der sensorischen Stimulus-Synchronität. Visuelle Aktivität wird durch vorhergehende somatosensorische verstärkt, somatosensorische Aktivität durch vorlaufende visuelle abgeschwächt. Kontrollexperimente im primären visuellen Cortex schließen allgemeine Anästhesieartefakte oder generelle Einflüsse modulatorischer Neurotransmittersysteme aus. Die Dissoziation lokaler und afferenter Aktivität durch den GABA-Agonisten Muscimol im parietalen Areal unterstützt die Hypothese eines cortikalen Ursprungs der asymmetrischen Interaktionen. In der verbleibenden Aktivierung nach pharmakologischer Intervention zeigen sich keine signifikanten nichtlinearen Effekte. Eine Asymmetrie besteht aber in den Terminationsgebieten der neuronalen Afferenzen, mit den somatosensorischen Synapsen signifikant oberflächlicher in der cortikalen Schichtung.

Aufgrund seiner exponierten Lage auf der Oberseite des Schädels ist das multisensorische Areal einfach mit modernen optischen Methoden (Miesenböck, 2009; Deisseroth, 2011; Diester u. a., 2011) zu untersuchen und könnte zukünftig als Modellsystem dienen, die neuronalen Grundlagen cortikaler multisensorischer Integration genauer zu erforschen.

Funktionelle optische Lokalisation

Erste Hinweise auf die Existenz und Lokalisierung eines multisensorischen Areals im Parietalcortex liefert die funktionelle optische Bildgebung. Sie zeigt großflächige, überlappende Aktivitätsmuster, hervorgerufen durch visuelle und somatosensorische Stimulation. Die aktivierten Bereiche sind zwar klar der jeweiligen Modalität zuzuordnen, aber die Größe der Überlappung lässt sich nicht durch passive Einflüsse erklären. Der wichtigste derartige Einflussfaktor ist die Streuung des Lichts im Gewebe. Aufgrund der absorbierenden Wirkung des Hämoglobins bei der verwendeten Wellenlänge, ist der Streubereich aber klein und liegt nur im Bereich weniger hundert Mikrometer (Sirotnin u. a., 2009). Er kann somit nicht eine derart ausgeprägte Koaktivierung erklären. Folglich sind funktionelle Überschneidungen die wahrscheinlichste Ursache für den räumlichen Überlappungsbereich.

Elektrophysiologische Korrelate multisensorischer Interaktionen

Einen genaueren Einblick in die neuronalen Zusammenhänge der multisensorischen Interaktionen geben die elektrophysiologischen Ableitungen und die Berechnung der zugrunde liegenden Stromquellendichten. Sie bieten erstmalig einen detaillierten Einblick in die nichtlinearen multisensorischen Effekte im Parietalcortex der Ratte. Der Einsatz der Stromquellendichteanalyse erlaubt die Lokalisation dieser Effekte — im Bereich der supra- und infragranulären Schichten — sowie die Bestimmung ihres Vorzeichens. Ableitungen lokaler Feldpotentiale dagegen würden nur begrenzt Rückschlüsse auf Supra- oder Sublinearitäten erlauben, da sie die verschiedenen Komponenten des Stromquellenmusters nicht differenzieren

können. In den Befunden zeigt sich bereits eine Modulation früher Komponenten, sobald die neuronalen Aktivitätsmuster zweier Modalitäten aufeinandertreffen. Der stärkste Effekt — auf der Ebene der Stromquellendichte — ist im Bereich der granulären Senke verortet, ein schwächerer Einfluss wird ebenfalls in infragranulären Schichten sichtbar. Dies spricht für ein Zusammenspiel cortikaler sowie thalamischer Prozesse. Zum einen sind infragranuläre thalamocortikale Afferenzen bekannt (Budinger u. a., 2000), zum anderen kann man davon ausgehen, dass die als granuläre Senke bezeichnete Struktur sehr stark durch cortikale Prozesse beeinflusst wird. Dafür sprechen zum einen frühere Studien (Happel u. a., 2010) als auch Ergebnisse dieser Arbeit direkt. Im Folgenden sollen die Indizien diskutiert werden, welche für eine cortikale Beteiligung oder gar einen corticalen Ursprung der nichtlinearen Effekte sprechen.

Mögliche Entstehungsorte

Einen ersten Hinweis auf intracorticale Ursprünge liefern anatomische Studien. Diese zeigen laterale Verbindungen der primären Cortices genau in die Schichten, in welchen die Modulationen auftreten (Miller und Vogt, 1984), nämlich Schicht III sowie Schicht V. Weiterhin zeigen unsere Kontrollexperimente im primären visuellen Cortex keine starken Nichtlinearitäten durch multisensorische Stimuli. Sollten aber subcorticale Mechanismen oder generelle neuromodulatorische Prozesse die Ursache für die gefundenen Modulationen sein, würde man erwarten, dass bereits diese Aktivität beeinflusst würde. Ganz besondere Bedeutung aber kommt der zeitlichen Komponente der Antwortinteraktionen zu: Aktivität im

Parietalen Areal wird erst dann moduliert, wenn die Aktivität des zweiten Reizes eintrifft. Die vorhergehende Aktivierung durch die schnellere Modalität ist nicht betroffen. Die Form der Interaktionskurve über verschiedene Stimulusasynchronitäten unterstreicht ebenfalls die Bedeutung der corticalen Latenz. Für visuelle Aktivität vor somatosensorischer weist sie in sublineare Richtung, für die umgekehrte Kombination in supralineare. Ihr Umkehrpunkt aber ist um den Punkt corticaler Gleichzeitigkeit zentriert, nicht um den Punkt der Stimulus-Gleichzeitigkeit.

Anhand dieser Argumente erscheint es nächstliegend, einen corticalen Prozess als wichtigen Einflussfaktor anzunehmen. Bereits die verschiedenen indirekten Hinweise sprechen dafür, dass dieser Prozess nicht nur corticaler Natur ist, sondern zudem lokal im untersuchten Gebiet verortet ist. Interessanterweise sagen Frostig u.a., basierend auf anatomischen Analysen und unisensorischen Reizen, genau dies in einer Studie aus dem Jahr 2008 voraus (Frostig u. a., 2008). Sowohl diese Hypothese als auch die hier vorgestellten Befunde waren ein Grund, um durch weitere pharmakologische Experimente die zugrundeliegenden neuronalen Prozesse genauer zu untersuchen. Dazu wurde die lokale postsynaptische Aktivität im parietalen Cortex mit einer Kombination aus dem GABA-Agonisten Muscimol sowie dem selektiven GABA_B-Antagonisten SCH50911 unterdrückt. Dieser Eingriff führt zu einer Suppression lokaler Verstärkung, lokaler horizontaler Integration sowie dem vollständigen Verlust messbarer, sensorisch induzierter Multizellaktivität (MUA) (Happel u. a., 2010). Die Ergebnisse dieser Experimente zeigen mehrere

interessante Phänomene. Zum einen wird deutlich, wie stark die evozierte Aktivität durch lokale Prozesse getrieben ist. Nach der Applikation der Pharmaka sinkt die messbare sensorisch evozierte Aktivität um 97 %. Eine solche Zahl ist vor dem Hintergrund der Tatsache plausibel, dass selbst in primären sensorischen Cortices, oftmals nur — oder sogar weniger — als 1 % der exzitatorischen Synapsen thalamischen Ursprungs sind (Binzegger u. a., 2009). Gleichzeitig hat die Unterdrückung lokaler Aktivität zur Folge, dass zum Zeitpunkt der stärksten multisensorischen Interaktionen im CSD-Muster keine afferente Aktivität mehr nachweisbar war. Dies ist ein direkter Hinweis auf einen cortikalen Ursprung bzw. eine tragende Rolle cortikaler Prozesse bei den beobachteten Interaktionen.

Es wäre jedoch möglich, dass bereits die afferente thalamische Aktivität — beziehungsweise horizontale cortikale Eingänge aus unbeeinflussten unisensorischen Bereichen — die auch nach Muscimolapplikation noch messbar sind, die beobachteten Effekte bereits in sich tragen und diese nur durch lokale Verstärkung sichtbar werden. Auch wenn die Messung der verbleibenden Senken nach pharmakologischer Behandlung mit Muscimol schwieriger ist, so sprechen die vorgefundenen Aktivitäten nicht für dieses Szenario. Es zeigt sich lediglich eine insignifikante Modulation im einstelligen Prozentbereich. Diese lässt sich nicht vom Messrauschen unterscheiden. Natürlich ist die Abwesenheit eines Belegs für ein Phänomen kein Beleg für die Abwesenheit des Effekts. Im Zusammenhang mit den diversen anderen Hinweisen auf cortikale Ursprünge ist es allerdings unwahrscheinlich, dass die afferente Aktivität einen großen Beitrag zu den

beobachteten asymmetrischen Nichtlinearitäten liefert. Alles spricht dafür, dass die Effekte tatsächlich stark durch eine cortikale Komponente geprägt sind und möglicherweise auf einen normalisierenden Prozess zurückgeführt werden können. Möglich ist weiterhin, dass cortikothalamische Feedback-Schaltkreise eine Rolle spielen. Diese werden, durch die Unterdrückung cortikaler Aktivität, ebenfalls unterbrochen. Aus diesem Grund, und zur Aufklärung der beteiligten Schaltkreise auf Einzelzellebene, wäre eine anatomische Studie der direkten neuronalen Projektionsziele der afferenten Aktivität von großem Nutzen, ähnlich wie sie bereits in anderen cortikalen Modellen durchgeführt wurde (Kurt u. a., 2008).

Neben den in dieser Arbeit hauptsächlich beschriebenen frühen Interaktionen zwischen multisensorischen Aktivitätsmustern, finden sich auch spätere Effekte. Eine Interpretation dieser ist aber kompliziert. Zu den Zeitpunkten, an denen diese Interaktionen messbar waren, könnte bereits rekurrente^{xvii} Aktivität auftreten. Es kann in der Folge zu einer Vermischung lokaler Aktivität — möglichen weiteren Eingängen aus anderen Arealen — sowie rückprojizierter Aktivität kommen. Ein Ergebnis der pharmakologischen Suppression lokaler Aktivität bestätigt Vermutungen zusätzlicher, späterer Afferenzen. Im Bereich um 150 ms erreicht eine zweite Welle afferenter visueller Aktivität — möglicherweise aus sekundären visuellen Arealen — den parietalen Cortex. Diese war ausschließlich nach Muscimolapplikation sichtbar, und wurde im ursprünglichen Zustand von lokaler Aktivität überlagert.

^{xvii} engl. Feedback

Mit steigendem Komplexitätsgrad erhöht sich ebenfalls der relative Einfluss der Anästhesie. Während niedere sensorische Bereiche noch wenig betroffen sind (Goense und Logothetis, 2008), sind höchste Areale und kognitive Funktionen teilweise komplett ausgeschaltet. Dies ist schließlich die beabsichtigte Wirkung einer Narkose. Infolge dessen, ist es kaum noch möglich, Prozesse im wachen Gehirn anhand der Daten vorherzusagen. Weiterhin besteht das Problem, dass ein ursprünglicher nichtlinearer Effekt, durch lokale Verstärkung und Adaptation, Auswirkungen auf spätere Aktivität im selben Bereich hat. Studien an wachen Tieren — idealerweise in einem aufmerksamkeitskontrollierten Paradigma — könnten zur Klärung der Beziehungen zwischen frühen und späten Effekten sehr hilfreich sein und Einsichten liefern, die unsere Experimente nicht erlauben.

Zusammengefasst und verglichen mit bisherigen Studien (Toldi u. a., 1986; Brett-Green u. a., 2003, 2004; Wallace u. a., 2004) zeigen diese Befunde, dass in einem funktionell lokalisierbaren Areal des Parietalcortex lokale cortikale Interaktionen multisensorisch evozierter Aktivität stattfinden. Durch Stromquellendichteanalyse war es möglich, die Prozesse räumlich und zeitlich zu lokalisieren.

Asymmetrie der Interaktionen

Überraschenderweise sind diese Interaktionen asymmetrisch. Eine vorausgehende somatosensorische Antwort verstärkt eine folgende visuelle, eine vorausgehende visuelle hingegen schwächt eine folgende somatosensorische Antwort ab. Auf neuronaler Ebene spricht dies für Unterschiede in der Art der Aktivität und der sie unterstützenden Netzwerke. Bestätigung erfährt diese Hypothese bereits durch die

Latenzunterschiede zwischen somatosensorischer Aktivität, die sehr schnell eintrifft, und der langsameren visuellen Aktivität. Während die eine Antwort eher treibenden Charakter hat, handelt es sich bei der anderen möglicherweise eher um modulierende Einflüsse, welche bereits eine intensivere Verarbeitung durchlaufen haben. Da sich die Stromquellendichtemuster beider Antworten aber stark ähnelten, könnten auch Unterschiede in lokalen Mikroschaltkreisen eine Rolle spielen. So wäre es denkbar, dass visuelle Aktivität mittelbar inhibitorische Interneurone stärker aktiviert, welche ihrerseits die intracortikale Verstärkung der somatosensorischen Antwort bremsen. Dies würde auch mit den vielfältigen Hinweisen auf einen lokalen Effekt übereinstimmen, wie sie durch den Zeitverlauf der multisensorischen Interaktionen sowie der Unterschiede in der Schichtung der Afferenzen bestehen. Das könnte, wenngleich eine Korrelation keinen ursächlichen Zusammenhang bedingt, Grundlage der asymmetrischen Phänomene sein. Die neuronalen Projektionsziele sind jedenfalls geringfügig unterschiedlich. Sollte eine dieser Populationen mehr inhibitorische Interneurone, Korbzellen beispielsweise (Freund, 2003), enthalten, so könnte dies die beobachtete Interaktions-Asymmetrie erklären. Zur weiteren Beleuchtung dieser Fragen könnten zusätzlich Mikroiontophorese von GABA^{xviii}-Rezeptorblockern (Dehner u. a., 2004) — wie Bicuculin — oder auch genetisch-optische Methoden eingesetzt werden. Diese könnten ebenfalls genutzt werden, um selektiv inhibitorische Populationen zu beeinflussen (Miesenböck, 2009; Deisseroth, 2011).

^{xviii} γ -Aminobuttersäure, von engl. gamma-Aminobutyric acid, ein meist inhibitorischer Neurotransmitter

Eine wichtige, vielleicht die wichtigste Frage zur Diskussion der Relevanz der vorgefundenen Antwortasymmetrie ist, ob derartige Effekte auch auf Verhaltensebene zu beobachten sind, oder ob es keine Manifestationen solcher sensorischer Ungleichheiten gibt. Ein Aspekt dieser Betrachtung ist, dass ein großer Teil bisheriger Studien selektiv verstärkende Aspekte untersucht hat (Ince, 1968; Nickerson, 1973; Meredith und Stein, 1986; Meredith u. a., 1987), welche üblicherweise die Zuverlässigkeit des Verhaltens verbessern. Eine genauere Betrachtung der Literatur — unter dem Aspekt von sensorischen Asymmetrien — offenbart allerdings schon sehr frühe Studien, die auf erstaunlich robuste Asymmetrien hinweisen. So wurde bereits 1974 von Francis Colavita ein Effekt beschrieben, welcher später auch als Colavita-Effekt bekannt wurde. In einer Studie konnte er zeigen, dass Versuchspersonen in bestimmten Reaktionszeitaufgaben, eine starke Dominanz der visuellen Modalität aufwiesen. Ihre Antworten schienen von der visuellen Modalität determiniert, bis hin zu einem Punkt, an dem sie scheinbar einen gleichzeitig präsentierten Ton gar nicht mehr wahrnahmen (Colavita, 1974). Später konnten Odgaard u.a. ebenfalls zeigen, dass multisensorische Illusionen offenbar qualitative Unterschiede aufwiesen, je nachdem welche Modalität für eine Aufgabe manipuliert wurde (Odgaard u. a., 2004).

Eine sehr spannende Frage ist nun, ob auch das Verhalten von Ratten entsprechende Effekte aufweist. Interessant ist dies besonders vor dem Hintergrund, dass Ratten üblicherweise als stark somatosensorisch-geprägt

beschrieben werden (Whishaw und Kolb, 2004; Andermann und Moore, 2006). Man würde daher eher vermuten, dass ein Colavita-ähnlicher Effekt statt für visuelle Aktivität eher für somatosensorische Stimuli auftritt. Dass wir das Gegenteil beobachten konnten — die Verstärkung visueller Aktivität durch somatosensorische Reize — ist deshalb im Besonderen überraschend. Möglicherweise ergibt sich eine Erklärung durch die Zeitskalen, auf denen Sehen und der Tastsinn relevant sind. Durch die ständige Exploration der Umgebung einer Ratte mit den Tasthaaren (Andermann und Moore, 2006; Petersen, 2007; Vijayan u. a., 2010; London u. a., 2010), ist somatosensorische Aktivität oftmals sofort relevant. Optisch wahrgenommene Objekte hingegen können noch eine gewisse Entfernung und damit Zeit bis zum Zusammentreffen haben. Möglich wäre es also, dass somatosensorische Aktivität eine Art Kontext für die Verarbeitung visueller Stimuli bietet.

Zeitfenster der Integration

Eine Eigenschaft der untersuchten Effekte, die beim Vergleich mit anderen Ebenen besonders wertvoll sein dürfte, ist deren Zeitverlauf. Sowohl die Verstärkung visueller Aktivität als auch die Abschwächung somatosensorischer ist auf einen Bereich von 100 bis 200 ms begrenzt. Dieses Zeitfenster stimmt gut mit dem in der Literatur beschriebenen "multisensorischen Integrationsfenster" überein (Meredith u. a., 1987; Fujisaki u. a., 2004; Kayser u. a., 2005a). Die Begrenzung multisensorischer Integration auf einen kurzen Zeitabschnitt ist eine essentielle Voraussetzung für ihren Erfolg auf Verhaltensebene. Oft wird übersehen, dass

Informationen nicht nur integriert, also zusammengeführt, sondern immer auch gegen unzusammenhängende Informationen abgegrenzt, also segregiert, werden müssen. Während in experimentellen Situationen vom Wissenschaftler ein Zusammenhang gewünscht und geschaffen wird — wie hier durch gleichzeitige Präsentation somatosensorischer und visueller Stimuli geschehen — so ist die natürliche Umgebung erheblich komplexer. Nur zusammenhängende multisensorische Einflüsse zu integrieren und unzusammenhängende gegeneinander abzugrenzen ist in der Natur überlebenswichtig. Die vorgefundenen Zeitskalen stehen folglich nicht im Widerspruch zu einer Relevanz für das Verhalten, sondern unterstützen diese Vermutung.

Multisensorische Effekte auf neuronale Feuerraten

Im Gegensatz zu den Stromquellendichten fanden sich keine Asymmetrien in den Feuerraten-Antworten der Zellen. Es existiert also eine Dissoziation der Feldpotentiale und der Feuerraten, die zusätzlich dadurch erstaunt, dass in beiden Fällen — sowohl für frühere visuelle als auch somatosensorische Aktivität — eine Abschwächung im multisensorischen Fall beobachtet werden kann. Dies ist überraschend, da multisensorische Integration oftmals mit einer Antwortverstärkung assoziiert wird (Meredith und Stein, 1986). Für diese scheinbare Diskrepanz gibt es eine Reihe von in Frage kommenden Erklärungen. Zum einen basiert die Vorstellung multisensorischer Prozesse als Verstärkervorgänge überwiegend auf frühen Experimenten an den *Colliculi superiores* der Katze sowie "verstärkenden" Effekten in psychophysikalischen

Studien (Stein und Meredith, 1993). Die Colliculi superiores sind eine Struktur, welche hauptsächlich optische Reflexe und Sakkaden koordiniert (Horn und Leigh, 2011). Ein bemerkenswerter medizinischer Fall ist die Wachkomapatientin Theresa Marie Schiavo. Ihr cerebraler Cortex wurde in Folge von Sauerstoffmangel stark geschädigt, sie war aber — aufgrund der intakten Vierhügelplatte — trotzdem noch in der Lage, einem salienten Ziel mit den Augen zu folgen (Magill, 2003; Silverman, 2005). Dies ist auch in Abwesenheit jeglichen Bewusstseins möglich. Es ist einfach nachzuvollziehen, dass in solch einem Areal multisensorische Effekte verstärkende Wirkung haben, um optimale Verhaltensergebnisse zu erzielen (Stein und Meredith, 1993; Bisley, 2011). Es wäre aber höchst verwunderlich, sollten sich im Neocortex — einer Struktur mit erheblich komplizierteren Aufgaben als dem Mittelhirn — ebenfalls nur verstärkende Einflüsse finden. Vielmehr ist der Cortex eine hochintegrierte Struktur, in welcher man entsprechend komplexere Mechanismen erwartet. Die fein tarierte Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Prozessen ist ein Charakteristikum cortikaler Schaltkreise (Wilent und Contreras, 2005; Buzsáki u. a., 2007). So überrascht es nicht, wenn manche Studien einen prominenten Einfluss inhibitorischer Effekte auf multisensorische Prozesse finden (Dehner u. a., 2004; Meredith u. a., 2006). Derartige Effekte könnten auch für die — in dieser Studie — beobachteten Verringerungen der multisensorischen Antwortfeurraten ursächlich sein. Da die Geometrie inhibitorischer Interneurone ungünstig^{xix} für ihre Analyse durch CSD ist (Lorente de No, 1947; Tenke u. a., 1993),

^{xix} Wenngleich geringe Asymmetrien ausreichen können, dass auch Körnerzellen offene Felder

könnte dies auch die Dissoziation zwischen CSD und MUA erklären. Eine sehr interessante, kürzlich erschienene Arbeit von Ohshiro u.a. unterstützt diese Annahme (Ohshiro u. a., 2011). Durch ein mathematisches Modell ist es dieser Gruppe gelungen, die klassischen Eigenschaften multisensorischer Prozesse — wie beispielsweise die räumlichen und zeitlichen Prinzipien — durch einen Normalisierungsprozess^{xx} zu erklären. Dieser Prozess, so die Autoren, benötigt neuronale Inhibition. Eine Voraussage, die sie daraus ableiten, ist explizit multisensorische Sublinearität. Diese soll aber erst bei höheren Stimulusintensitäten auftreten, welche jedoch in der Vergangenheit — unter anderem aus historischen Gründen — selten benutzt wurden. Für unsere Versuche haben wir allerdings genau solche höheren Intensitäten verwendet, um zuverlässige Antworten zu erhalten. Diese bilden die Grundlage einer robusten Schätzung der Stromquellendichte. Daher ist es möglich, vielleicht sogar wahrscheinlich, dass sich die gefundenen Sublinearitäten durch eben einen solchen Normalisierungsprozess erklären lassen.

Multisensorische Stimulation des primären visuellen Cortex

Ein Ergebnis der Arbeit, welches besonders kritischer Diskussion bedarf, ist die anscheinende Abwesenheit nichtlinearer multisensorischer Effekte im primären visuellen Cortex. Dies steht im Widerspruch zu Arbeiten, welche bis tief in unisensorische Cortexbereiche Einflüsse multisensorischer Information festgestellt haben (Lakatos u. a., 2007; Watkins u. a., 2007; Kayser u. a., 2008; Bizley und King, 2009; Lemus u. a., 2010). So konnten Lakatos u.a. in einer Studie nachweisen

generieren, wie in der letzteren der beiden Referenzen angeführt.

^{xx} "Divisive Normalization"

(Lakatos u. a., 2007), dass der primäre auditorische Cortex des wachen Affen durch Tastreize moduliert werden kann. Auch Studien am Menschen haben multisensorische Phänomene in primären Cortexbereichen gefunden (Watkins u. a., 2007; Driver und Noesselt, 2008). Anatomische Studien zeigen ebenfalls Projektionen von crossmodalen thalamischen Bereichen in unisensorische Cortices (Budinger u. a., 2000; Scheich u. a., 2011). Den Ergebnissen anatomischer Studien lässt sich entgegenhalten, dass sie zwar Projektionen aufzeigen, aber keine Messungen zur Aktivität dieser Projektion zeigen. Es bleibt daher unbekannt, ob die Neurone, welche aus beispielsweise visuellen thalamischen Kernen in den auditorischen Cortex projizieren, wirklich visuelle Information tragen. Diese Zellen könnten beispielsweise auch auditorisch sein. Eine Erklärung, wieso funktionelle Studien multisensorische Effekte in primären Cortices entdecken, ist schwieriger zu finden. Ein Faktor, welcher lange unbeachtet geblieben ist, ist die Tatsache, dass crossmodale Neurone in primären Systemen nicht notwendigerweise in der Art stimuluscodierend wirken, wie sie dies in ihrer angestammten Modalität würden (Lemus u. a., 2010). Ein anderer wichtiger Faktor — der mit dem letztgenannten durchaus in Zusammenhang steht — ist die Narkose. Aufgrund von anästhesieinduzierten Burstentladungen, wie sie beispielsweise bei einer Reihe volatiler Anästhetika auftreten, können sich Aktivitätsmuster über das gesamte Gehirn ausbreiten (Hudetz und Imas, 2007). Dies kann zu einer Überschätzung der Reichweite multisensorischer Effekte führen. Schon durch die Ergebnisse der mittleren gleichgerichteten Stromquellendichteanalyse (AVREC) zeigt sich, dass in

unseren Messungen nur sehr wenig Energie im visuellen Cortex durch einen Tastreiz eingetragen wird. Es ist nicht zu vergleichen mit den starken, globalen Aktivierungen, welche unter Isofluran-Narkose beobachtet werden können. Die Urethan-Anästhesie, die in dieser Studie verwendet wurde, wird dagegen mit einem erzwungenen Schlaf verglichen (Clement u. a., 2008) und ist daher möglicherweise näher an der physiologischen Gehirnfunktion. Andererseits führt auch diese Narkose fraglos zu schweren Änderungen cortikaler Informationsverarbeitung. Würde sie das nicht vermögen, wäre Urethan als Narkotikum schließlich ungeeignet. Dies kann wiederum zu einer Unterschätzung multisensorischer Effekte führen. Es gibt eine Reihe von Studien an wachen Tieren, beispielsweise die genannte von Lakatos u.a., welche an wachen Affen durchgeführt wurde. Ein wichtiger Unterschied zu einer Anästhesie ist, dass ein waches Tier Aufmerksamkeit zeigt. Gerade aber Aufmerksamkeitseffekte wurden immer wieder in der multisensorischen Literatur als wichtiger Faktor für die Integration verschiedener Stimuli beschrieben (Driver und Spence, 1998; Talsma u. a., 2008, 2010). Lakatos u.a. unterstreichen in ihrer Arbeit deutlich die modulatorische Natur der crossmodalen somatosensorischen Aktivität. Eine solche Modulation fehlt im anästhesierten Zustand wahrscheinlich. Möglicherweise liefert aber auch die gefundene Asymmetrie der Phänomene eine Erklärung, wieso im visuellen Cortex in dieser Studie keine Nichtlinearitäten gefunden werden konnten. Es ist außerdem möglich, dass der visuelle Cortex weniger multisensorisch beeinflusst ist als andere Modalitäten. Eine solche Asymmetrie wurde beispielsweise von Odgaard u.a. in

einer psychophysikalischen Studie vorgeschlagen (Odgaard u. a., 2004). Es sind oftmals Studien im auditorischen Cortex, die multisensorische Einflüsse finden (Kayser u. a., 2005a, 2008, 2010; Lakatos u. a., 2007). Eine abschließende Klärung der Frage, wie groß die Einflüsse crossmodaler Stimuli im visuellen Cortex sind, benötigt Ergebnisse aus Versuchen an wachen Tieren — welche möglichst naturnahe Aufgaben durchführen — sowie idealerweise den Vergleich mit anderen primären sensorischen Modalitäten.

Der Parietalcortex der Ratte als multisensorisches Modellsystem

Die Tatsache, dass sich aber trotz der Narkose im identifizierten parietalen Gehirnnareal multisensorische Effekte beobachten lassen, unterstreicht die gute Eignung dieses Areals für die Erforschung cortikaler multisensorischer Informationsverarbeitung. Aufgrund der Unmöglichkeit vieler experimenteller Paradigmen mit wachen Tieren, sei es aufgrund ethischer Überlegungen oder rein experimenteller Gründe, ist dies eine wichtige Voraussetzung für eine breit angelegte Untersuchung der multisensorischen Verschaltung und Integration im Cortex. Aber auch die anderen, bereits genannten Voraussetzungen um als Modellsystem zu dienen — sind in diesem Gehirnnareal ideal. Es ist optischen Methoden und chronisch implantierten Elektroden aufgrund seiner Lage zugänglich, anders als beispielsweise multisensorische Areale, die von Barth u.a. beschrieben wurden und weiter lateral liegen (Brett-Green u. a., 2004). Der Tasthaar-Tastsinn der Ratte ist ausgesprochen hoch entwickelt (Whishaw und Kolb, 2004; Andermann und Moore, 2006), und visuelle Reize lassen sich generell einfach präsentieren.

Weiterhin sind die zugehörigen primären Cortices dorsal gelegen und gut erreichbar. Lokale Gewebekühlung, chronisch implantiert, sollte in beiden Strukturen einfach möglich sein, eine Methode, welche im auditorischen Cortex deutlich komplizierter wäre. Die Anwendbarkeit eines solche breiten Arrays von Methoden könnte tiefere Einblicke in die Prozesse bieten, welche sich auf zellulärer Ebene in multisensorischen Szenarien abspielen. Unsere Befunde zeigen, dass die Phänomene im untersuchten Areal über bloße crossmodale Verstärkung hinausgehen. Es finden sich stimulussynchronitätsabhängige Modulationen sowie eine Dissoziationen von Zellaktivität und lokalen Feldpotentialen, was sicherstellt, dass nicht nur verschiedene Methoden anwendbar sind, sondern diese auch auf hinreichend komplexe Interaktionen und interessante Fragestellungen treffen.

Ausblick

Naturgemäß ergeben sich aus den Befunden dieser Arbeit neue Fragen. Daher soll an dieser Stelle ein kurzer Ausblick auf mögliche Folgestudien stehen. Die deutlichen multisensorischen Effekte, welche im untersuchten parietalen Areal beobachtet werden konnten, lassen es für zukünftige Projekte als lohnenswertes Ziel erscheinen. So ist von besonderem Interesse, welcher neuronale Prozess der Antwortasymmetrie zu Grunde liegt, und wieso lediglich die Stromquellendichteanalyse, nicht aber die Analyse der Multizellaktivität eine solche Asymmetrie zeigt. Mögliche Erklärungen wurden in der Diskussion bereits genannt, aber für eine genauere Untersuchung wäre es interessant, ob die Asymmetrie eine temporäre Deaktivierung der unisensorischen Cortices — beispielsweise durch

Gewebekühlung — überstehen würde oder nicht. Dies würde die Rolle subcortikaler und cortikaler Beiträge weiter differenzieren helfen. Zudem könnte eine spezifische De- oder Hyperpolarisation inhibitorischer Zellen durch optogenetische Stimulation die Beiträge inhibitorischer Netzwerke noch genauer erhellen, als dies durch Muscimolapplikation möglich war. 2-Photonenbildgebung könnte dagegen gezielt die Rolle pyramidalen, exzitatorischer Neurone beleuchten. Von besonderem Wert wären Studien an trainierten, wachen Tieren. Das würde einen direkten Vergleich mit unter Narkose gewonnenen Daten erlauben, um zu untersuchen, welche Experimente wache Tiere erfordern und welche nicht. Solche Wachversuche könnten spezifisch die Rolle späterer Prozesse und höherer Feedbackmechanismen klären helfen. Auch könnte das gefundene Areal als Modell zur Untersuchung der "Divisive Normalization"^{xxi} dienen. Ganz besonders dieser letzte Punkt würde Einblicke in die Frage gestatten, inwieweit die bisher beschriebenen Effekte — Verstärkung oder Suppression von Zell- oder Populationsaktivitäten — wirklich den Kern multisensorischer Integration treffen. Handelt es sich vielleicht vielmehr um normalisierende, begleitende Einflüsse, während die Integration der Information selbst subtilerer Natur ist?

^{xxi} Wie im Abschnitt zur Multizellaktivität diskutiert

Danksagung

Ich möchte mich bei all den Menschen bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben. Ohne sie wäre dies alles unmöglich gewesen. Ganz besonders möchte ich mich bei meinen Betreuern, Frank Ohl und Christoph Kayser bedanken, bei meinen Kollegen Kentaroh Takagaki, Tim Wanger und Kathrin Ohl. Aber auch meiner lieben Frau Johanna, meiner kleinen Tochter Aurelia sowie meinen Eltern gilt mein Dank, für ihre geduldige und liebevolle Unterstützung. Danke.

Literatur

- Andermann ML, Moore CI (2006) A somatotopic map of vibrissa motion direction within a barrel column. *Nat. Neurosci* 9:543-551
- Baron-Cohen S, Wyke MA, Binnie C (1987) Hearing words and seeing colours: an experimental investigation of a case of synaesthesia. *Perception* 16:761-767
- Binzegger T, Douglas RJ, Martin KAC (2009) Topology and dynamics of the canonical circuit of cat V1. *Neural Networks* 22:1071-1078
- Bisley JW (2011) The neural basis of visual attention. *J. Physiol. (Lond.)* 589:49-57
- Biswal BB u. a. (2010) Toward discovery science of human brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 107:4734-4739
- Bizley JK, King AJ (2009) Visual influences on ferret auditory cortex. *Hear. Res* 258:55-63
- Bliss TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (Lond.)* 232:331-356
- Botvinick M, Cohen J (1998) Rubber hands „feel“ touch that eyes see. *Nature* 391:756
- Brett-Green B, Fifková E, Larue DT, Winer JA, Barth DS (2003) A multisensory zone in rat parietotemporal cortex: intra- and extracellular physiology and thalamocortical connections. *J. Comp. Neurol* 460:223-237

- Brett-Green B, Paulsen M, Staba RJ, Fifková E, Barth DS (2004) Two distinct regions of secondary somatosensory cortex in the rat: topographical organization and multisensory responses. *J. Neurophysiol* 91:1327-1336
- Brown RE, Milner PM (2003) The legacy of Donald O. Hebb: more than the Hebb Synapse. *Nat Rev Neurosci* 4:1013-1019
- Budinger E, Heil P, Scheich H (2000) Functional organization of auditory cortex in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). III. Anatomical subdivisions and corticocortical connections. *Eur. J. Neurosci* 12:2425-2451
- Buzsáki G, Kaila K, Raichle M (2007) Inhibition and brain work. *Neuron* 56:771-783
- Clement EA, Richard A, Thwaites M, Ailon J, Peters S, Dickson CT (2008) Cyclic and sleep-like spontaneous alternations of brain state under urethane anaesthesia. *PLoS ONE* 3:e2004
- Cohen LB, Keynes RD, Hille B (1968) Light scattering and birefringence changes during nerve activity. *Nature* 218:438-441
- Colavita FB (1974) Human sensory dominance. *Perception & Psychophysics* 16:409-412
- Davis G, Driver J (1994) Parallel detection of Kanizsa subjective figures in the human visual system. *Nature* 371:791-793
- Dehner LR, Keniston LP, Clemo HR, Meredith MA (2004) Cross-modal circuitry between auditory and somatosensory areas of the cat anterior ectosylvian sulcal cortex: a „new“ inhibitory form of multisensory convergence. *Cereb. Cortex* 14:387-403

- Deisseroth K (2011) Optogenetics. *Nat. Methods* 8:26-29
- Deneve S, Pouget A (2004) Bayesian multisensory integration and cross-modal spatial links. *J. Physiol. Paris* 98:249-258
- Diester I, Kaufman MT, Mogri M, Pashaie R, Goo W, Yizhar O, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Shenoy KV (2011) An optogenetic toolbox designed for primates. *Nat. Neurosci* 14:387-397
- Drake CT, Iadecola C (2007) The role of neuronal signaling in controlling cerebral blood flow. *Brain Lang* 102:141-152
- Driver J, Spence C (1998) Crossmodal attention. *Curr. Opin. Neurobiol* 8:245-253
- Driver J, Noesselt T (2008) Multisensory interplay reveals crossmodal influences on „sensory-specific“ brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron* 57:11-23
- Drongelen W van (2006) *Signal Processing for Neuroscientists: An Introduction to the Analysis of Physiological Signals*. Academic Press.
- Ernst MO, Bühlhoff HH (2004) Merging the senses into a robust percept. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 8:162-169
- Frassinetti F, Bolognini N, Làdavas E (2002)(a) Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Exp Brain Res* 147:332-343
- Frassinetti F, Pavani F, Làdavas E (2002)(b) Acoustical vision of neglected stimuli: interaction among spatially converging audiovisual inputs in neglect patients. *J Cogn Neurosci* 14:62-69

- Freund TF (2003) Interneuron Diversity series: Rhythm and mood in perisomatic inhibition. *Trends Neurosci* 26:489-495
- Frostig RD, Xiong Y, Chen-Bee CH, Kvasnák E, Stehberg J (2008) Large-scale organization of rat sensorimotor cortex based on a motif of large activation spreads. *J. Neurosci* 28:13274-13284
- Fujisaki W, Shimojo S, Kashino M, Nishida S (2004) Recalibration of audiovisual simultaneity. *Nat. Neurosci* 7:773-778
- Gast ME (1998) Autopilot/flight director stall protection system. Available at: <http://www.freepatentsonline.com/5803408.html> [Zugegriffen Mai 30, 2011].
- Gielen SC, Schmidt RA, Van den Heuvel PJ (1983) On the nature of intersensory facilitation of reaction time. *Percept Psychophys* 34:161-168
- Givre SJ, Schroeder CE, Arezzo JC (1994) Contribution of extrastriate area V4 to the surface-recorded flash VEP in the awake macaque. *Vision Res* 34:415-428
- Goense JBM, Logothetis NK (2008) Neurophysiology of the BOLD fMRI signal in awake monkeys. *Curr. Biol* 18:631-640
- Green DM, Swets JA (1966) *Signal Detection Theory and Psychophysics*. New York: Wiley.
- Grinvald A, Lieke E, Frostig RD, Gilbert CD, Wiesel TN (1986) Functional architecture of cortex revealed by optical imaging of intrinsic signals. *Nature* 324:361-364
- Happel MFK, Jeschke M, Ohl FW (2010) Spectral integration in primary auditory cortex attributable to temporally precise convergence of thalamocortical and intracortical input. *J. Neurosci* 30:11114-11127

- Hartmann GW (1933) Changes in visual acuity through simultaneous stimulation of other sense organs. *Journal of Experimental Psychology* 16:393-407
- Hebb D (1949) *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Wiley.
Available at: <http://www.amazon.ca/exec/obidos/redirect?tag=citeulike09-20&path=ASIN/0805843000> [Zugegriffen August 25, 2011].
- Heeger DJ (1992) Normalization of cell responses in cat striate cortex. *Vis. Neurosci* 9:181-197
- Hershenson M (1962) Reaction time as a measure of intersensory facilitation. *J Exp Psychol* 63:289-293
- Heun R, Jessen F, Klose U, Erb M, Granath D, Freymann N, Grodd W (2000) Interindividual variation of cerebral activation during encoding and retrieval of words. *Eur. Psychiatry* 15:470-479
- Horn AKE, Leigh RJ (2011) The anatomy and physiology of the ocular motor system. *Handb Clin Neurol* 102:21-69
- Hubel DH, Wiesel TN (1959) Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol. (Lond.)* 148:574-591
- Hudetz AG, Imas OA (2007) Burst activation of the cerebral cortex by flash stimuli during isoflurane anesthesia in rats. *Anesthesiology* 107:983-991
- Iadecola C, Yang G, Ebner TJ, Chen G (1997) Local and propagated vascular responses evoked by focal synaptic activity in cerebellar cortex. *J. Neurophysiol* 78:651-659

Ince LP (1968) Effects of low-intensity acoustical stimulation on visual thresholds.

Percept Mot Skills 26:115-121

Kalatsky VA, Polley DB, Merzenich MM, Schreiner CE, Stryker MP (2005) Fine

functional organization of auditory cortex revealed by Fourier optical imaging.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

America 102:13325 -13330

Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S (2010) Visual enhancement of the information

representation in auditory cortex. Curr. Biol 20:19-24

Kayser C, Petkov CI, Augath M, Logothetis NK (2005)(a) Integration of touch and

sound in auditory cortex. Neuron 48:373-384

Kayser C, Petkov CI, Lippert M, Logothetis NK (2005)(b) Mechanisms for allocating

auditory attention: an auditory saliency map. Curr. Biol 15:1943-1947

Kayser C, Petkov CI, Logothetis NK (2008) Visual modulation of neurons in auditory

cortex. Cereb. Cortex 18:1560-1574

Knudsen E, Knudsen P (1985) Vision guides the adjustment of auditory localization

in young barn owls. Science 230:545 -548

Kodman F Jr (1955) Ventriloquism-an area for research. Laryngoscope 65:1065-1070

Krakov SV (1936) The influence of sound upon the light and colour sensitivity of the

eye. Acta Ophthalmologica:348-360

Kurt S, Deutscher A, Crook JM, Ohl FW, Budinger E, Moeller CK, Scheich H, Schulze H

(2008) Auditory cortical contrast enhancing by global winner-take-all inhibitory

interactions. PLoS ONE 3:e1735

- Lakatos P, Chen C-M, O'Connell MN, Mills A, Schroeder CE (2007) Neuronal oscillations and multisensory interaction in primary auditory cortex. *Neuron* 53:279-292
- Lemus L, Hernández A, Luna R, Zainos A, Romo R (2010) Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments? *Neuron* 67:335-348
- Lindstrom M (2005) *BRAND sense: Sensory Secrets Behind the Stuff We Buy*. Free Press.
- Lippert MT, Steudel T, Ohl F, Logothetis NK, Kayser C (2010)(a) Coupling of neural activity and fMRI-BOLD in the motion area MT. *Magn Reson Imaging* 28:1087-1094
- Lippert MT, Steudel T, Ohl F, Logothetis NK, Kayser C (2010)(b) Coupling of neural activity and fMRI-BOLD in the motion area MT. *Magn Reson Imaging* 28:1087-1094
- Lippert MT, Takagaki K, Xu W, Huang X, Wu J-Y (2007)(a) Methods for voltage-sensitive dye imaging of rat cortical activity with high signal-to-noise ratio. *J. Neurophysiol* 98:502-512
- Lippert MT, Takagaki K, Xu W, Huang X, Wu J-Y (2007)(b) Methods for voltage-sensitive dye imaging of rat cortical activity with high signal-to-noise ratio. *J. Neurophysiol* 98:502-512
- Lippert M, Logothetis NK, Kayser C (2007)(c) Improvement of visual contrast detection by a simultaneous sound. *Brain Res* 1173:102-109

- Lippert M, Logothetis NK, Kayser C (2007)(d) Improvement of visual contrast detection by a simultaneous sound. *Brain Res* 1173:102-109
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A (2001) Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412:150-157
- Logothetis NK (2008) What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453:869-878
- Logothetis NK, Kayser C, Oeltermann A (2007) In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron* 55:809-823
- London M, Roth A, Beeren L, Häusser M, Latham PE (2010) Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex. *Nature* 466:123-127
- Lorente de No R (1947) A study of nerve physiology. *Stud Rockefeller Inst Med Res Repr* 132:1-548
- Lovelace CT, Stein BE, Wallace MT (2003) An irrelevant light enhances auditory detection in humans: a psychophysical analysis of multisensory integration in stimulus detection. *Brain Res Cogn Brain Res* 17:447-453
- Magill G (2003) Resolving the case of Terri Schiavo: a matter of being in a persistent vegetative state or of the patient's intent to forgo life-sustaining procedures? *Health Care Ethics USA* 11:E1
- McGurk H, MacDonald J (1976) Hearing lips and seeing voices. *Nature* 264:746-748

- Menzel RR, Barth DS (2005) Multisensory and secondary somatosensory cortex in the rat. *Cereb. Cortex* 15:1690-1696
- Meredith MA, Stein BE (1986) Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J. Neurophysiol* 56:640-662
- Meredith MA, Stein BE (1996) Spatial determinants of multisensory integration in cat superior colliculus neurons. *J. Neurophysiol* 75:1843-1857
- Meredith MA, Keniston LR, Dehner LR, Clemo HR (2006) Crossmodal projections from somatosensory area SIV to the auditory field of the anterior ectosylvian sulcus (FAES) in Cat: further evidence for subthreshold forms of multisensory processing. *Exp Brain Res* 172:472-484
- Meredith M, Nemitz J, Stein B (1987) Determinants of multisensory integration in superior colliculus neurons. I. Temporal factors. *The Journal of Neuroscience* 7:3215 -3229
- Miesenböck G (2009) The optogenetic catechism. *Science* 326:395-399
- Miller MW, Vogt BA (1984) Direct connections of rat visual cortex with sensory, motor, and association cortices. *J. Comp. Neurol* 226:184-202
- Miller R (2007) Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *Int J Psychophysiol* 64:18-23
- Montero VM, Rojas A, Torrealba F (1973) Retinotopic organization of striate and peristriate visual cortex in the albino rat. *Brain Research* 53:197-201

- Nemoto M, Sheth S, Guiou M, Pouratian N, Chen JWY, Toga AW (2004) Functional signal- and paradigm-dependent linear relationships between synaptic activity and hemodynamic responses in rat somatosensory cortex. *J. Neurosci* 24:3850-3861
- Nicholson C, Freeman JA (1975) Theory of current source-density analysis and determination of conductivity tensor for anuran cerebellum. *J. Neurophysiol* 38:356-368
- Nickerson RS (1973) Intersensory facilitation of reaction time: energy summation or preparation enhancement? *Psychol Rev* 80:489-509
- Nikolić D, Jürgens UM, Rothen N, Meier B, Mroczko A (2011) Swimming-style synesthesia. *Cortex* 47:874-879
- Odgaard EC, Arieh Y, Marks LE (2003) Cross-modal enhancement of perceived brightness: sensory interaction versus response bias. *Percept Psychophys* 65:123-132
- Odgaard EC, Arieh Y, Marks LE (2004) Brighter noise: sensory enhancement of perceived loudness by concurrent visual stimulation. *Cogn Affect Behav Neurosci* 4:127-132
- Ohshiro T, Angelaki DE, Deangelis GC (2011) A normalization model of multisensory integration. *Nat Neurosci* Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21552274> [Zugegriffen Mai 21, 2011].
- Patton P, Belkacem-Boussaid K, Anastasio TJ (2002) Multimodality in the superior colliculus: an information theoretic analysis. *Brain Res Cogn Brain Res* 14:10-19

- Paxinos G, Watson C (2004) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* 5. Aufl.
Academic Press.
- Perrault TJ Jr, Vaughan JW, Stein BE, Wallace MT (2003) Neuron-specific response characteristics predict the magnitude of multisensory integration. *J. Neurophysiol* 90:4022-4026
- Petersen CCH (2007) The functional organization of the barrel cortex. *Neuron* 56:339-355
- Pinto-Hamuy T, Olavarria J, Guic-Robles E, Morgues M, Nassal O, Petit D (1987) Rats with lesions in anteromedial extrastriate cortex fail to learn a visuosomatic conditional response. *Behav. Brain Res* 25:221-231
- Pitts W (1952) Investigation on synaptic transmission In *Cybernetics- Transactions of the Ninth Conference of the Josiah Macy Foundation* New York, p. 159-166.
- Royal DW, Carriere BN, Wallace MT (2009) Spatiotemporal architecture of cortical receptive fields and its impact on multisensory interactions. *Exp Brain Res* 198:127-136
- Sawinski J, Wallace DJ, Greenberg DS, Grossmann S, Denk W, Kerr JND (2009) Visually evoked activity in cortical cells imaged in freely moving animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 106:19557-19562
- Scheich H, Brechmann A, Brosch M, Budinger E, Ohl FW, Selezneva E, Stark H, Tischmeyer W, Wetzel W (2011) Behavioral semantics of learning and crossmodal processing in auditory cortex: the semantic processor concept. *Hear. Res* 271:3-15

- Sereno MI, Huang R-S (2006) A human parietal face area contains aligned head-centered visual and tactile maps. *Nat. Neurosci* 9:1337-1343
- Shams L, Kamitani Y, Shimojo S (2000) Illusions. What you see is what you hear. *Nature* 408:788
- Shoham D, Glaser DE, Arieli A, Kenet T, Wijnbergen C, Toledo Y, Hildesheim R, Grinvald A (1999) Imaging cortical dynamics at high spatial and temporal resolution with novel blue voltage-sensitive dyes. *Neuron* 24:791-802
- Silverman HJ (2005) Withdrawal of feeding-tubes from incompetent patients: the Terri Schiavo case raises new issues regarding who decides in end-of-life decision making. *Intensive Care Med* 31:480-481
- Sirotin YB, Hillman EMC, Bordier C, Das A (2009) Spatiotemporal precision and hemodynamic mechanism of optical point spreads in alert primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 106:18390-18395
- Smith EC, Lewicki MS (2006) Efficient auditory coding. *Nature* 439:978-982
- Stanislaw H, Todorov N (1999) Calculation of signal detection theory measures. *Behav Res Methods Instrum Comput* 31:137-149
- Stein B (1988) Neurons and behavior: the same rules of multisensory integration apply. *Brain Research* 448:355-358
- Stein BE, Meredith MA, Wallace MT (1993) The visually responsive neuron and beyond: multisensory integration in cat and monkey. *Prog. Brain Res* 95:79-90
- Stein BE, Meredith MA (1993) *Merging of the Senses* 1. Aufl. The MIT Press.

- Stein BE, London N, Wilkinson LK, Price DD (1996) Enhancement of Perceived Visual Intensity by Auditory Stimuli: A Psychophysical Analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience* 8:497-506
- Stein BE, Stanford TR, Ramachandran R, Perrault TJ, Rowland BA (2009) Challenges in Quantifying Multisensory Integration: Alternative Criteria, Models, and Inverse Effectiveness. *Exp Brain Res* 198:113-126
- Stevens JC, Marks LE (1965) Cross-modality matching of brightness and loudness. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 54:407-411
- Takagaki K, Lippert MT, Dann B, Wanger T, Ohl FW (2008)(a) Normalization of voltage-sensitive dye signal with functional activity measures. *PLoS ONE* 3:e4041
- Takagaki K, Lippert MT, Dann B, Wanger T, Ohl FW (2008)(b) Normalization of voltage-sensitive dye signal with functional activity measures. *PLoS ONE* 3:e4041
- Takagaki K, Zhang C, Wu J-Y, Lippert MT (2008)(c) Crossmodal propagation of sensory-evoked and spontaneous activity in the rat neocortex. *Neurosci. Lett* 431:191-196
- Takagaki K, Zhang C, Wu J-Y, Lippert MT (2008)(d) Crossmodal propagation of sensory-evoked and spontaneous activity in the rat neocortex. *Neurosci. Lett* 431:191-196
- Talsma D, Kok A, Slagter HA, Cipriani G (2008) Attentional orienting across the sensory modalities. *Brain Cogn* 66:1-10

- Talsma D, Senkowski D, Soto-Faraco S, Woldorff MG (2010) The multifaceted interplay between attention and multisensory integration. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 14:400-410
- Tasaki I, Watanabe A, Sandlin R, Carnay L (1968) Changes in fluorescence, turbidity, and birefringence associated with nerve excitation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 61:883-888
- Tenke CE, Schroeder CE, Arezzo JC, Vaughan HG Jr (1993) Interpretation of high-resolution current source density profiles: a simulation of sublaminal contributions to the visual evoked potential. *Exp Brain Res* 94:183-192
- Thorne JD, De Vos M, Viola FC, Debener S (2011) Cross-modal phase reset predicts auditory task performance in humans. *J. Neurosci* 31:3853-3861
- Thrivikraman KV, Huot RL, Plotsky PM (2002) Jugular vein catheterization for repeated blood sampling in the unrestrained conscious rat. *Brain Res. Brain Res. Protoc* 10:84-94
- Todd JW (1912) *Reaction to multiple stimuli*. The Science Press.
- Toldi J, Fehér O, Feuer L (1984) Dynamic interactions of evoked potentials in a polysensory cortex of the cat. *Neuroscience* 13:645-652
- Toldi J, Fehér O, Wolff JR (1986) Sensory interactive zones in the rat cerebral cortex. *Neuroscience* 18:461-465
- Vijayan S, Hale GJ, Moore CI, Brown EN, Wilson M (2010) Activity in the barrel cortex during active behavior and sleep. *J. Neurophysiol* 103:2074-2084

- Vroomen J, de Gelder B (2000) Sound enhances visual perception: cross-modal effects of auditory organization on vision. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 26:1583-1590
- Vroomen J, Keetels M, de Gelder B, Bertelson P (2004) Recalibration of temporal order perception by exposure to audio-visual asynchrony. *Brain Res Cogn Brain Res* 22:32-35
- Wallace MT, Ramachandran R, Stein BE (2004) A revised view of sensory cortical parcellation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 101:2167-2172
- Watkins S, Shams L, Josephs O, Rees G (2007) Activity in human V1 follows multisensory perception. *Neuroimage* 37:572-578
- Whishaw IQ, Kolb B (2004) *The Behavior of the Laboratory Rat: A Handbook with Tests* 1. Aufl. Oxford University Press, USA.
- Whittingstall K, Logothetis NK (2009) Frequency-band coupling in surface EEG reflects spiking activity in monkey visual cortex. *Neuron* 64:281-289
- Wilent WB, Contreras D (2005) Dynamics of excitation and inhibition underlying stimulus selectivity in rat somatosensory cortex. *Nat. Neurosci* 8:1364-1370
- Wu JY, Guan L, Bai L, Yang Q (2001) Spatiotemporal properties of an evoked population activity in rat sensory cortical slices. *J. Neurophysiol* 86:2461-2474
- Wu JY, Lam YW, Falk CX, Cohen LB, Fang J, Loew L, Prechtl JC, Kleinfeld D, Tsau Y (1998) Voltage-sensitive dyes for monitoring multineuronal activity in the intact central nervous system. *Histochem. J* 30:169-187

Yamauchi T, Hori T, Takahashi T (2000) Presynaptic inhibition by muscimol through GABAB receptors. Eur. J. Neurosci 12:3433-3436

Die vorgestellten experimentellen Ergebnisse wurden, in Übereinstimmung mit der Promotionsordnung, bereits zur Publikation in einem Fachjournal eingereicht.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, diese Dissertation mit dem Titel "Mechanismen multisensorischer Verarbeitung im Gehirn — Modellsystem Parietalcortex der Ratte" selbstständig verfasst, und nicht bereits als Dissertation verwendet zu haben.

Alle verwendeten Hilfsmittel und Quellen habe ich vollständig angegeben.

Weiterhin erkläre ich, dass ich weder diese noch eine andere Arbeit zur Erlangung des akademischen Grades doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.) an anderen Einrichtungen eingereicht habe.

Michael Lippert

Klemmstraße 14

04277 Leipzig

Magdeburg, den 30.08.2011



▶ Michael Lippert

Klemmstraße 14

04277 Leipzig

Telefon: 0178 1414083

E-Mail: me@dlip.de

Zur Person

Geburtsdatum: 30. August 1983
Nationalität: deutsch
Familienstand: verheiratet, eine Tochter (1 Jahr)

Ausbildung

Otto v. Guericke Universität Magdeburg 2005 - 2009
Hauptstudium der Neurobiologie, Note: 1,0

Georgetown University, NIH, Washington, D.C. 2004 - 2005
Forschungsaufenthalt mit Stipendium
der Studienstiftung d. dt. Volkes

Universität Leipzig 2002 - 2005
Grundstudium der Biologie

St.-Annen-Gymnasium Annaberg 1994 - 2002
Abitur, Note: 1,2

Mitgliedschaften

American Society for Neuroscience seit 2011

Studienstiftung des Deutschen Volkes 2002 - 2008

Berufliche Erfahrung

Doktorand & wissenschaftlicher Mitarbeiter Feb. 2009 - 2011
Prof. F. W. Ohl / Dr. Christoph Kayser
Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg
Max Planck Institut für biol. Kybernetik, Tübingen
Multisensorische Integration im Parietalcortex

Freiberuflicher Journalist

seit Juli 2009

Diplomand & wissenschaftlicher Mitarbeiter

Nov. 2007 - Jan. 2009

Prof. Dr. N. K. Logothetis / Prof. F. W. Ohl
Max Planck Institut für biol. Kybernetik
Kopplung neuronaler Aktivität und
des BOLD-Signals der funktionellen
Kernspintomographie in Area MT

Wissenschaftliche Hilfskraft

Nov. 2006 - Okt. 2007

Prof. Dr. F. Ohl / Prof. Dr. H. Scheich
Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg
Aufbau eines Voltage-Sensitive-Dye-Setups
zum *in vivo* Imaging

Fähigkeiten

Wissenschaftliche Techniken

Funktionelle Kernspintomographie (Mensch & Tier), Mikroskopie, Elektrophysiologie, Biosignalmesstechnik, EEG, Psychophysik

Programmiersprachen

Matlab, LabView, Embedded C & Basic

Software

MS Word, Excel, PowerPoint; Adobe Illustrator, Photoshop, Lightroom, CMS WordPress, LT Spice, Cadsoft Eagle

Sonstiges

Erfahrungen mit professioneller Presse-Fotografie, analoger Elektronik, Optoelektronik sowie Mikrocontrollersystemen (Atmel AVR, dsPIC, PIC24), Platinendesign, DSP, Statistik, Signal-Detektionstheorie und digitaler Bildverarbeitung

Publikationen

- [1] M. T. Lippert, T. Steudel, F. Ohl, N. K. Logothetis, and C. Kayser, "Coupling of neural activity and fMRI-BOLD in the motion area MT," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 28, no. 8, pp. 1087-1094, Oct. 2010.
- [2] K. Takagaki, C. Zhang, J.-Y. Wu, and M. T. Lippert, "Crossmodal propagation of sensory-evoked and spontaneous activity in the rat neocortex," *Neuroscience Letters*, vol. 431, no. 3, pp. 191-196, Feb. 2008.
- [3] K. Takagaki, M. T. Lippert, B. Dann, T. Wanger, and F. W. Ohl, "Normalization of voltage-sensitive dye signal with functional activity measures," *PloS One*, vol. 3, no. 12, p. e4041, 2008.
- [4] M. Lippert, N. K. Logothetis, and C. Kayser, "Improvement of visual contrast detection by a simultaneous sound," *Brain Research*, vol. 1173, pp. 102-109, Oct. 2007.
- [5] M. T. Lippert, K. Takagaki, W. Xu, X. Huang, and J.-Y. Wu, "Methods for voltage-sensitive dye imaging of rat cortical activity with high signal-to-noise ratio," *Journal of Neurophysiology*, vol. 98, no. 1, pp. 502-512, Jul. 2007.
- [6] C. Kayser, C. I. Petkov, M. Lippert, and N. K. Logothetis, "Mechanisms for allocating auditory attention: an auditory saliency map," *Current Biology: CB*, vol. 15, no. 21, pp. 1943-1947, Nov. 2005.

Weiteres Engagement

Betreuung von Diplomarbeiten und Praktika
Leibniz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg

seit 2010

Mitglied des Fachschaftsrats
Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto v. Guericke Universität, Magdeburg

2006 - 2007

Praktika

Max Planck Institute for Biol. Cybernetics Tübingen
Dr. Christoph Kayser/ Prof. Nikos Logothetis
Auswirkung auditorischer Reize auf
die optische Kontrastdiskrimination
des Menschen.

Juli – Sept. 2006

Klinik für Neurologie; Universitätsklinik Magdeburg
Dr. Toemme Noesselt, Prof. Dr. H.J. Heinze
fMRI und Psychophysik zur Integration
auditorisch/ visueller Reize im menschlichen
Nervensystem.

Jan. - Juli 2006

Universität Leipzig, Pflanzenphysiologie
Professor Dr. Willhelm, Dr. T. Jakob
Fluoreszenzmessungen an Pflanzenzellen
Fluorocytometrie, HPLC

Sommer 2002

Universität Bochum, Pflanzenphysiologie
Professor Dr. Weiler, Dr. Klüsener
Ca⁺⁺ Imaging
Black Membrane Technique

Herbst 2001

Preise und Anerkennungen

*Auszeichnung der Fakultät für Naturwissenschaften
für die besten Diplomarbeiten (Note 1,0)*

2009

Karl von Frisch Preis
Verband Deutscher Biologen VDBIOL

2002

Preis des Netzwerkes Südwestsachsen
6000€ zur Untersuchung der Erregungsleitung in Pflanzen

2002

Jugend forscht Dresden Landeswettbewerb
“Signaltransduktion und Erregungsleitung in Pflanzen”
Sonderpreis Biologie, 1. Platz Biologie im
Regionalwettbewerb

2002

<i>Jugend forscht Dresden Landeswettbewerb</i> “Vergleichende Studien zur Erregungsleitung in Pflanzen” 1. Platz Biologie im Regionalwettbewerb	2001
<i>Jugend forscht Dresden Landeswettbewerb</i> “Auswirkungen menschlicher Handlungsweisen auf den Waldboden”, "Strategien zur Regeneration geschädigten Erzgebirgswaldbodens" 3. Plätze Biologie, 1. Preise im Regionalwettbewerb	1999 & 2000
<i>6. Deutsche Physik Olympiade</i> 2. Platz	2000
<i>Jugend forscht Chemnitz Regionalwettbewerb</i> 3 x 1 Platz Biologie, div. Sonderpreise	1997,98,99 & 2000
