

**Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und  
Psychotherapie Tübingen  
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie  
mit Poliklinik  
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Buchkremer**

**Modellbildung und Simulation der Aktivität  
kortikothalamischer Kreise und deren Bedeutung  
für das Verständnis von Aufmerksamkeit und  
Bewusstsein**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von  
Benjamin Christian Johannes Liske  
aus  
Tübingen**

**2006**

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen  
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Stevens  
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K. Bräuer  
3. Berichterstatter: Professor Dr. F. Pasemann

## **Widmung**

Diese Arbeit ist meinen lieben Eltern Monika und Hermann Liske gewidmet, die immer und zu jedem Zeitpunkt für mich da waren, mit unermüdlichen Hilfestellungen und wertvollen Ratschlägen. Sie gaben mir jederzeit größtmögliche Unterstützung, welche diese Arbeit mit möglich machte.

## Inhaltsverzeichnis:

<b>Widmung</b>	<b>S. 3</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>S. 6</b>
1.1 Allgemeines	S. 6
1.2 Informationsverarbeitung im einzelnen Neuron	S. 6
1.3 Anatomie und Histologie des NRT-Modells	S. 8
1.3.1 Neokortex	S. 8
1.3.2 Thalamus	S. 9
1.4 Anatomie und Funktionen des Hippocampus	S. 10
1.5 Modellierungstechniken	S. 11
1.6 Empirische Modelle	S. 12
1.6.1 Populationsbasierte Funktion des Gehirns	S. 13
1.7 Additive neuronale Netzwerke	S. 14
1.8 Das Wilson-Cowan Modell	S. 15
1.9 Fragestellungen	S. 16
<b>2 Methoden</b>	<b>S. 17</b>
2.1 Eigene Modellierung	S. 17
2.1.1 Modellvergleich	S. 17
2.1.2 Modell des Ncl. reticularis thalami (NRT) – Thalamus	S. 18
2.1.3 Oszillierendes Modell des Hippocampus	S. 18
2.1.4 Gleichungssysteme der Amplitudenmodelle	S. 19
2.1.5 Zeitskala	S. 21
2.2 Verwendetes Computerprogramm und Computer	S. 21
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>S. 22</b>
3.1 Simulationen am NRT-Modell	S. 22
3.1.1 <i>Steady-state</i> -Verhalten der einzelnen Oszillatoren	S. 22
3.1.1.1 <i>All-to-all</i> Kopplungen	S. 22
3.1.1.2 Einfluss der Phasenabweichungen	S. 22
3.1.1.3 Veränderung der Inputstärken	S. 23
3.1.1.4 Veränderungen der Inputfrequenzen	S. 24
3.1.1.5 Läsionen des kortikalen Feedbacks	S. 25

<b>3.1.1.6 Läsionen des sensorischen Inputs</b>	<b>S. 25</b>
<b>3.2 Simulationen am Hippocampus-Modell</b>	<b>S. 25</b>
<b>3.2.1 <i>Steady-state</i> jedes einzelnen Oszillators</b>	<b>S. 25</b>
<b>3.2.1.1 <i>All-to-all</i> Kopplungen</b>	<b>S. 25</b>
<b>3.2.1.2 Lokale Kopplungen</b>	<b>S. 26</b>
<b>3.2.1.3 Einfluss der Phasenabweichungen</b>	<b>S. 26</b>
<b>3.2.2 Oszillierendes Verhalten eines jeden Oszillators</b>	<b>S. 27</b>
<b>3.2.2.1 Einfluss der Phasenabweichungen</b>	<b>S. 27</b>
<b>3.2.2.2 Läsionen der Regio entorhinalis</b>	<b>S. 28</b>
<b>3.2.2.3 Läsionen des Septums</b>	<b>S. 28</b>
<b>4 Diskussion</b>	<b>S. 29</b>
<b>4.1 Modellwahl</b>	<b>S. 29</b>
<b>4.2 Simulationen am NRT-Modell</b>	<b>S. 29</b>
<b>4.2.1 Einfluss der Phasenabweichungen</b>	<b>S. 30</b>
<b>4.2.2 Veränderung der Inputstärken</b>	<b>S. 31</b>
<b>4.2.3 Veränderungen der Inputfrequenzen</b>	<b>S. 32</b>
<b>4.2.4 Läsionen der Inputs</b>	<b>S. 33</b>
<b>4.3 Simulationen am Hippocampus-Modell</b>	<b>S. 33</b>
<b>4.3.1 Kopplungsvarianten und Phasenabweichungen</b>	<b>S. 33</b>
<b>4.3.2 Läsionen der Regio entorhinalis und des Septums</b>	<b>S. 35</b>
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>S. 35</b>
<b>6 Abbildungen</b>	<b>S. 37</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>S. 64</b>
<b>Danksagung</b>	<b>S. 70</b>
<b>Lebenslauf</b>	<b>S. 71</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Allgemeines

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Modellieren von dynamischen neuronalen Netzwerken bestehend aus dem Hippocampus, dem Thalamus mit dem Nucleus reticularis thalami und der computergestützten Simulation ihrer Aktivität. Die Funktion des Nervensystems kann stark vereinfacht wie folgt dargestellt werden: Reize werden über Rezeptoren wahrgenommen und über eine sensible Nervenfasern dem ZNS zugeleitet, wo diese Afferenzen integratorisch verarbeitet werden.

## 1.2 Informationsverarbeitung im einzelnen Neuron

Ein Aktionspotential entsteht immer dann, wenn die lokale Membranspannung einen spezifischen Schwellenwert übersteigt. Die Erhöhung des Membranpotentials über den Schwellenwert verursacht die Ausbildung eines Aktionspotentials, meist am Axonhügel, nach dem *Alles-oder-Nichts-Prinzip* (Nicholls et al., 1995), da unterschwellige Potentiale keine Aktionspotentiale auslösen. Ein kontinuierliches, hinreichend großes Gesamtpotential erzeugt eine Folge von Aktionspotentialen. Die Frequenz einer solchen Folge erhöht sich mit dem Gesamtpotential. Den höchst möglichen Wert dieser Frequenz bestimmt die absolute Refraktärzeit. Das ist die Zeit nach der Erzeugung eines Aktionspotentials, in der dasselbe Neuron kein zweites Aktionspotential liefern kann. Das Aktionspotential wird im Axon aktiv und ohne Abschwächung weitergeleitet.

Hodgkin und Huxley (1952) waren in den frühen 50er Jahren in der Lage, den Mechanismus des Aktionspotentials am Tintenfischaxon durch so genannte *Patch-Clamp*-Experimente qualitativ und quantitativ zu beschreiben. Durch die experimentelle Kontrolle über das Membranpotential konnten sie die verschiedenen Ionenströme als Funktion des Membranpotentials ausmessen. Das komplexe Hodgkin-Huxley-Modell besteht aus vier gekoppelten Differentialgleichungen, hieraus wurden vereinfachte Modelle entwickelt, welche wesentliche Eigenschaften des Hodgkin-Huxley-Modells beinhalten. In der

Modellierung werden häufig die planaren Modelle von Fitz-Hugh (1961) und Nagumo et al. (1962), Hindmarsh und Rose (1982) sowie Morris und Lecar (1981) und Pernarowski (1994) benutzt. In planaren Modellen werden neuronale Aktionspotentialdynamiken zweidimensional beschreiben.

Die Informationsübertragung von Neuron auf Neuron geschieht mittels Synapsen oder elektrischen Kopplungen, *gap junctions*. Synapsen bestehen aus den terminalen synaptischen Endknöpfchen der Aufzweigungen der Axone, der Zellmembran der nachfolgenden Zelle sowie dem dazwischen liegenden synaptischen Spalt. Bei chemischen Synapsen führt bei Erregung des präsynaptischen Neurons - ein Aktionspotential wandert bis zur Synapse - die Depolarisation zur Erhöhung der Offenwahrscheinlichkeit spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle. Das einströmende  $\text{Ca}^{++}$  verursacht eine Fusion von transmitterhaltigen Vesikeln mit der präsynaptischen Zellmembran, die Vesikel entleeren sich in den synaptischen Spalt, wodurch die Transmitterkonzentration in diesem stark erhöht wird. Die Transmitter binden an relativ spezifische Rezeptoren der postsynaptischen Membran und lösen in der nachfolgenden Zelle direkt oder unter Zuhilfenahme von G-Proteinen Veränderungen der Offenwahrscheinlichkeiten von Ionenkanälen aus und haben so Einfluss auf das Membranpotential der postsynaptischen Zelle (Lang, 2000).

Bei den elektrischen Synapsen bilden bestimmte Kanalproteine (Connexine) der Zellmembran mit Kanalproteinen der Nachbarzelle Kanalkomplexe, die den Durchtritt von Ionen und geladenen Teilchen von Zelle zu Zelle ermöglichen. Bei einer Depolarisation der präsynaptischen Zelle entsteht ein elektrisches Gefälle, welches einen Ladungsausgleich hervorruft: Kationen wandern in die postsynaptische Zelle, Anionen in die präsynaptische; Dadurch wird die präsynaptische Zelle in ihrer Depolarisation gebremst, es kann zur Repolarisation kommen, die postsynaptische Zelle jedoch wird ebenfalls depolarisiert (Lang, 2000).

Man unterscheidet inhibitorische und exzitatorische Synapsen, sie verfügen über unterschiedliche Transmitter. Acetylcholin ist die im Nervensystem am weitesten verbreitete Transmittersubstanz. Als Wirkstoff der hemmenden Synapsen gilt Gamma-Amino-Buttersäure (GABA). Es gibt zahlreiche weitere

Transmitter wie Katecholamine, Serotonin und Neuropeptide (Kahle et al., 1991).

Die Erregbarkeit von Neuronen wird nicht nur durch Membranschwellenwerte und Aktionspotentiale geregelt, auch Gliazellen tragen zur Neuromodulation bei, indem sie durch Veränderungen des extrazellulären Ionenhaushaltes die Erregbarkeit von neuronalen Kompartments modulieren (Brockhaus und Deitmer, 2002). Bei Neuromodulation ändert sich der Zustand eines zellulären Automaten, im Gegensatz hierzu ändert sich dieser bei Neurotransmission nicht. Ein Zellautomat ist ein rechteckiges Gitterraster aus regelmäßigen Quadraten, den Zellen, etwa wie ein Schachbrett. Jede Zelle kann eine Anzahl verschiedener Werte annehmen und hat eine begrenzte Zahl von Nachbarzellen, die sie beeinflussen können. Das Muster oder der Zustand des gesamten Rasters ändert sich in einzelnen Schritten entsprechend einer Reihe von Übergangsregeln, die gleichzeitig für jede Zelle gelten (Capra, 1996).

Ebenso haben so genannte *genomic effects*, ausgelöst durch steroidale Hormone und deren Wirken auf intrazelluläre Rezeptoren großen Einfluss beispielsweise auf die Expression von Transmittersubstanzen und damit auf die Informationsübertragung (McEwen, 1991). Auch die Breite des synaptischen Spaltes und LTP (*long-term potentiation*) sind bedeutsame Faktoren in der Regulation postsynaptischer Potentiale (Hoppenstaedt und Izhikevich 1997).

### **1.3 Anatomie und Histologie des NRT-Modells**

#### **1.3.1 Neokortex**

Der Neokortex ist von außen nach innen in sechs Schichten unterteilt: Die *Lamina molecularis* (Layer I) enthält wenige Nervenzellen, ihre markhaltigen Neuriten bilden ein tangenciales Flechtwerk. Die *Lamina granularis externa* (Layer II) besteht aus dicht gelagerten, kleinen pyramidenförmigen bis multipolaren Nervenzellen, meist Schaltneurone. In der *Lamina pyramidalis externa* (Layer III) finden sich mittelgroße Pyramidenzellen, deren Dendriten, die die Spitzen der Perikaryons verlassen, senkrecht nach oben bis in die Molekularschicht ziehen. Weitere kurze Dendriten gehen seitlich vom Perikaryon ab. Basal entspringt das markhaltige Axon, das als Assoziations-



oder Kommissurfaser in die weiße Substanz zieht. Es folgt die *Lamina granularis interna* (Layer IV), in welcher hauptsächlich spezifische afferente Projektionsfasern enden, die dem Kortex via Thalamus Erregungen aus definierten Gebieten der Körperperipherie zuleiten. Diese Schicht ist je nach Region sehr unterschiedlich stark ausgebildet. Es überwiegen Schaltneurone. Nach innen gliedert sich die *Lamina pyramidalis interna* (Layer V) an. In manchen Gebieten des Kortex finden sich hier sehr große pyramidenförmige Nervenzellen. Teile ihrer Axone verlaufen kortikofugal, andere bilden den horizontalen *inneren Baillarger-Streifen*. Die *Lamina multiformis* (Layer VI) enthält vielgestaltige, häufig spindelförmige Nervenzellen, deren Neuriten in die weiße Substanz oder rückläufig in die Rinde ziehen (Junqueira und Carneiro, 1996).

### **1.3.2 Thalamus**

Nahezu der gesamte sensorische Input für den Cortex wird über den Thalamus weitergeleitet. Der Thalamus lässt sich in spezifischen Thalamus mit seinen somatotopisch gegliederten Kernen und Leitungsbahnen zum Kortex und den unspezifischen Thalamus unterteilen. Die Fasern der ca. 50 Kerne des unspezifischen Thalamus haben indirekt diffuse Verbindungen zum gesamten Kortex. Zusätzlich finden sich noch Strukturen, die als ventraler Thalamus zusammengefasst werden. Unter ihnen der Ncl. reticularis thalami. Der Ncl. reticularis umgibt den anterioren, dorsalen und lateralen Thalamus mit einer dünnen Zellschicht, so dass alle thalamokortikalen und kortikothalamischen Fasern durch ihn hindurch müssen. Der Ncl. reticularis sendet inhibitorische Projektionen zurück zum Thalamus. Crick sagte dazu 1984: „Wenn der Thalamus das Tor zum Kortex ist, dann könnte der Ncl. reticularis als Wächter des Tores beschrieben werden.“

Die hauptsächlich im spezifischen Thalamus vorkommenden Zelltypen sind die mittelgroßen bis großen exzitatorischen Relayzellen, deren Axone in Layer IV und im tiefen Layer III des Kortex enden. Weiter finden sich GABAerge inhibitorische Interneurone.

Die thalamischen Relayneurone leiten nicht jede Information weiter, die ankommt. In solchen Fällen gehen die Relayzellen wie in einem „push-pull-Mechanismus“, cholinerg und adrenerg moduliert sowie mit feedback des Kortex und des Striatums, in einen Oszillationsmodus über. In diesem wechseln sich kurze hochfrequente *bursts* (Ausbrüche) und ausgedehnte Perioden der Hyperpolarisation im Bereich von 7 bis 14Hz ab (Mumford, 1995).

#### **1.4 Anatomie und Funktionen des Hippocampus**

Der Hippocampus, der dem Archikortex zugerechnet wird, besitzt im Gegensatz zum sechsschichtigen Neokortex einen dreischichtigen Aufbau. Man kann das Cornu ammonis in die Felder CA<sub>1</sub>-CA<sub>4</sub> einteilen. Von innen nach außen treten auf: Korbzellschicht, breite großzellige Pyramidenzellschicht mit glutamatergen Neuronen und letztlich eine zellarme Molekularschicht. Diese dient hauptsächlich der interneuronalen Verschaltung von Korb- und Pyramidenzellen (Trepel, 1999), siehe Abb. 1.

Zahlreiche Afferenzen erhält der Hippocampus von der medial von ihm im Gyrus parahippocampalis liegenden Regio entorhinalis. Über diese werden Informationen aus dem Riechhirn, den Corpora amygdala und dem Neokortex in den Hippocampus und umgehend vom Hippocampus zum entorhinalen Kortex transferiert (Trepel, 1999) - der entorhinale Kortex stellt ein eigenes „Input-Output-Organ“ mit mehreren Netzwerkebenen dar (Behr, 2003). Es konvergieren also somatische, visuelle, auditorische, olfaktorische und motorische Informationen im Hippocampus. Weiter ziehen Fasern aus Thalamus, Gyrus cinguli und dem Septum zum Hippocampus.

Nahezu alle Efferenzen des Hippocampus verlaufen im Fornix, von welchem aus Faserzüge an Septum, Corpora amygdala und Hypothalamus gelangen. Die Fasern enden in den Corpora mamillaria (Trepel, 1999).

Die Gedächtniskonsolidierung bedeutet die Überführung von Inhalten vom Kurz- in das Langzeitgedächtnis, das „Lernen“. Rationale (explizite) Gedächtnisinhalte sind solche, für die der Hippocampus und eine Abwandlung des Papez-Neuronenkreises zuständig sind. Man nimmt an, dass Kurzzeitgedächtnisinhalte in diesem Kreis zirkulieren, um nach vielfältigen

Modulationen und Bewertungen sowie Vergleichen mit schon gespeicherten Inhalten in den Kortex respektive in das Langzeitgedächtnis überführt zu werden. Für Emotionale und vegetative Gedächtnisinhalte scheinen die Corpora amygdala zuständig zu sein.

Von den beiden genannten Gedächtnisinhalten, bzw. Lernvorgängen ist das motorische Lernen abzugrenzen. Man kann es als Wechselwirkungen zwischen den Basalganglien und sensorischen, hier vor allem afferent, und motorischen, vor allem efferent über den Thalamus, Kortexarealen bezeichnen. Das Kleinhirn ist mit seinen unterschiedlichen Aufgaben wie Feinabstimmungen und Bewegungsplanungen essentiell für das motorische Lernen (Trepel, 1999; Lang, 2001, Zeeuw, 2005).

### 1.5 Modellierungstechniken

Die meisten Modelle der Neurowissenschaften werden in vier Gruppen geteilt:

- Die „*Ordinary Language Models*“ (gewöhnliche Sprachmodelle) werden z.B. von Biologen benutzt, um zu erklären, wie das Gehirn oder Teile von ihm funktionieren könnten. Es werden keine mathematischen Kenntnisse benötigt, dafür aber genaue Daten, sonst sind diese Modelle unpräzise. Beispiele für „*Ordinary Language Models*“ sind die von Shepherd (1983) und Kuffler et al. (1984).
- In den „*Comprehensive Models*“ (umfassende Modelle) wird versucht, möglichst umfassend sämtliche vorhandenen und bekannten neurophysiologischen Fakten und Daten zu berücksichtigen. Beispiele für „*Comprehensive Models*“ sind das Hodgkin-Huxley Modell eines Neurons (1954) oder das Traub-Miles Modell des Hippocampus (1991).
- Die „*Empirical Models*“ (empirische Modelle) extrapolieren neurophysiologische Gegebenheiten auf übergeordnete Systeme. Häufig geschieht dies ohne Rücksicht auf andere neurophysiologische Fakten. Beispiele für „*Empirical Models*“ sind das McCulloch-Pitts Modell eines bistabilen Neurons (1943) und das Hopfield-Netzwerk (1982).
- Die „*Canonical Models*“ (kanonische Modelle) werden bei Studien von „*critical regimes*“ (kritischen Vorgängen) wie Bifurkationen bei

Neuronendynamiken eingesetzt. Bifurkationen nennt man in der Mathematik Änderungen der topologischen Struktur des Phasenporträts eines dynamischen Systems bei Veränderung der Parameter. Häufig können Grundsysteme eines „*critical regimes*“ durch angemessenen Austausch von Variablen in ein kanonisches Modell transformiert werden. Diese sind normalerweise simpler, enthalten aber die Kernaussagen des „*critical regime*“. Ein Beispiel wäre, dass die Aufmerksamkeit durch die Transformation von der Plausibilität des Modells auf die Plausibilität des „*critical regime*“ gelenkt wird.

Die Unterteilung der Modelle ist künstlich, scharfe Grenzen können nicht gezogen werden. So könnte das Hodgkin-Huxley Modell (1954) auch als empirisches Modell klassifiziert werden, da es versucht alle bis 1950 bekannten Membraneigenschaften einzubeziehen, heute erscheint es natürlich unvollständig. Kanonische Modelle können teilweise auch als empirische gelten, da sie auch ohne Zuhilfenahme von Computern analysiert werden können und grundlegende neurophysiologische Fakten wie Erregbarkeit, Bistabilität und Oszillationen darstellen.

Einen Überblick über die Zusammenhänge der einzelnen Modelle gibt Abbildung 2.

## 1.6 Empirische Modelle

Im Folgenden wird näher auf die empirischen Modelle eingegangen, da sie die Grundlage dieser Arbeit bilden.

Es bestehen mannigfaltige empirische Modelle neuronaler Aktivität, die mathematisch ausgedrückt werden können.

Die meisten empirischen Modelle beschreiben neurale Netzwerke in der Form

$$\frac{\partial}{\partial t} x_i = f_i(x_1, \dots, x_n), \quad x_i \in \mathbb{R}, \quad i = 1, \dots, n \quad (1)$$

wobei der Skalar  $x_i$  die Aktivität des  $i$ -ten Neurons darstellt.

Diese Aktivität kann je nach Beobachtungsziel das Membranpotential, der Durchschnitt von Aktionspotentialen pro Zeiteinheit, die Wahrscheinlichkeit eines Aktionspotentials, die Oszillationsfrequenz, die Phase der Oszillationen, der Betrag chemischer Substanzen an Synapsen oder auch die

durchschnittliche Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt sein. Die im vorigen Satz dargestellten eindimensionalen Neuronenaktivitäten sind sicherlich der einfachste Fall, Kombinationen der oben genannten Variablen sind denkbar. Je mehr neurophysiologische Daten in die Berechnung der Neuronenaktivitäten miteinbezogen werden, desto näher kommt das empirische Modell dem umfassenden Modell (Smythies, 2002)

### **1.6.1 Populationsbasierte Funktion des Gehirns**

Freeman (1975) und Wilson und Cowan (1973) zeigten und propagierten, dass die funktionellen Einheiten der einzelnen Regionen des Gehirns nicht aus singulären Neuronen, sondern aus Populationen von ihnen bestehen. In diesen Populationen bestehen unzählige Verbindungen der Neurone untereinander, ebenso reagieren die Neurone einer Population mit fast denselben Aktivitätsmustern auf beinahe gleiche Stimuli. Diese Redundanz erlaubt die Untersuchung von Netzwerken von lokalen Populationen von Neuronen. In diesem Fall stellt die Variable  $x_i$  in Gleichung (1) die Durchschnittsaktivität der  $i$ -ten lokalen Population an Neuronen dar. Wird die Durchschnittsaktivität einer Neuronenpopulation  $x_i(t)$  durch eine kontinuierliche Funktion veranschaulicht, die mit kleiner Amplitude oszilliert, so gilt nicht notwendigerweise, dass alle Neuronen dieser Population mit niedriger Amplitude schwingen. Wenn im speziellen alle Neurone einer Population mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit feuern, dann spiegelt die Durchschnittsaktivität  $x_i$  der Population diese Wahrscheinlichkeit wider, vorausgesetzt die Neuronenanzahl der Population ist groß genug. Nur wenn die Neurone einer Population randomisiert feuern, ist die Durchschnittsaktivität konstant und nur wenn das Feuern der Neurone teilweise synchronisiert ist, oszilliert die Durchschnittsaktivität. Oszilliert  $x_i(t)$ , dann neigen die Neurone dazu zu feuern, wenn  $x_i(t)$  maximal ist; umgekehrt neigen sie dazu zu ruhen, wenn  $x_i(t)$  minimal ist. Festzuhalten bleibt, dass die Durchschnittsaktivität nur statistischen Informationsgehalt besitzt, sie gibt keine Auskunft über das individuelle Feuerverhalten eines einzelnen Neurons. Die Vielfältigkeit der eindimensionalen Variable  $x_i(t)$  eröffnet im empirischen Modell eine große

Interpretationsbreite. Weiter kann, wie in der Literatur zu neuronalen Netzwerken weitgehend anerkannt, eine Population von Neuronen und deren Aktivität als einzelnes Neuron, respektive dessen Aktivität aufgefasst werden (Borisjuk und Hoppenstaedt, 1997).

### 1.7 Additive neuronale Netzwerke

Additive Netzwerke, jedem Oszillator werden zu seinem Grundverhalten äußere Einflüsse mathematisch aufaddiert, schreibt man in der Form:

$$\frac{\partial}{\partial t} x_i = -x_i + S \left( \rho_i + \sum_{j=1}^n c_{ij} x_j \right), \quad x_i \in \mathbb{R}, i = 1, \dots, n, \quad (2)$$

wobei  $x_i$  die  $i$ -te Neuronenaktivität ist und  $\rho_i \in \mathbb{R}$  den gesamten Input auf das  $i$ -te Neuron darstellt. Die Koeffizienten von  $c_{ij}$  mit  $i \neq j$  beschreiben synaptische Verbindungen,  $c_{ij}$  selbst beschreibt die Feedbackparameter. Die sigmoide Sättigungsfunktion  $S$  ist kontinuierlich und monoton steigend (s. Abb. 3).

Für  $S(-\infty)$  geht sie gegen 0, für  $S(+\infty)$  geht sie gegen 1. Daraus ergeben sich Neuronenaktivitätswerte zwischen 0 und 1, was mit der Hypothese, dass  $x_i$  die Wahrscheinlichkeit des  $i$ -ten Neurons darstellen kann, ein Aktionspotential zu erzeugen oder zu feuern, übereinstimmt.

$S$  hat die Form (S. Abb. 3):

$$S(x) = \frac{1}{1 + e^{(-x)}} \quad (3)$$

Das neurale Netzwerkmodell wird häufig in der Form

$$\frac{\partial}{\partial t} y_i = \rho_i - y_i + \sum_{j=1}^n c_{ij} S(y_j) \quad (4)$$

geschrieben, die sich aus (2) (Grossberg, 1988) ergibt, wenn man

$$y_i = \rho_i + \sum_{j=1}^n c_{ij} x_j \quad (5)$$

setzt.

Wenn  $x_i$  die durchschnittliche Anzahl an Spikes pro Zeiteinheit wiedergibt, dann könnte  $y_i$  die durchschnittliche Konzentration eines Neurotransmitters im synaptischen Spalt oder Dendritenende darstellen. Es ist dasselbe, als wenn die gesamte Erregung des ganzen Netzwerkes und der externen Rezeptoren auf das  $i$ -te Neuron konvergieren. Die Idee, die hinter dem additiven Modell (2)

liegt, ist klar: Je mehr Erregung auf ein Neuron konvergiert, desto aktiver ist es (*integrate and fire*). Das empirische Modell ist eines von vielen, das diese Idee darzustellen vermag.

Ein anderes z.B. lineares Modell der Form

$$\frac{\partial}{\partial t} x_i = \rho_i + \sum_{j=1}^n c_{ij} x_j \quad (6)$$

würde dieselbe Idee widerspiegeln. Aufgrund der Linearität und der Grenzen des Modells wären seine Dynamiken jedoch sehr trivial (Borisjuk und Hoppenstaedt, 1997).

### 1.8 Das Wilson-Cowan Modell

Stellt man sich zwei miteinander verbundene Neurone vor, davon eines exzitatorisch und eines inhibitorisch, ergibt sich das Bild des neuronalen Oszillators, wie in Abb. 4 und Abb. 5 dargestellt. Jedes Neuron des Oszillators kann auch eine Population an Neuronen darstellen. Dies könnten Motoneurone mit Renshaw-Interneuronen im Rückenmark, Pyramiden- und Korbzellen im Hippocampus, oder Pyramidenzellen des Thalamus und Interneurone des Ncl. reticularis sein. Solche Paare an interagierenden Populationen von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen können an den verschiedensten Stellen im Nervensystem gefunden werden. Man nimmt an, dass dieses „push-pull-Prinzip“ einer der wesentlichsten Mechanismen bei der Generation der oszillatorischen Aktivitäten im Gehirn ist. Es muss aber zwischen einem oszillierenden Neuron, welches in seiner oszillierenden Aktivität immer nur entweder erregend oder hemmend sein kann, und einem neuronalen Oszillator unterschieden werden. Das Wort Oszillator kann hier in die Irre führen, da neurale Oszillatoren über eine große Bandbreite an Dynamik von stationären Zuständen (ohne Oszillationen) bis zu chaotischen Verhalten verfügen (Hoppenstaedt und Izhikevich, 1997).

Wilson und Cowan entwickelten 1973 ein Modell für ein Netzwerk eines solchen neuronalen Oszillators. Wenn  $x_i$  und  $y_i$  die Aktivität der exzitatorischen und inhibitorischen Neurone darstellen, hat das Wilson-Cowan Modell die Form:

$$\begin{aligned}\mu_x \left( \frac{\partial}{\partial t} x_i \right) &= -x_i + (1 - \tau_x x_i) S \left( \rho_{xi} + \sum_{j=1}^n a_{ij} x_j - \sum_{j=1}^n b_{ij} y_j \right) \\ \mu_y \left( \frac{\partial}{\partial t} y_i \right) &= -y_i + (1 - \tau_y y_i) S \left( \rho_{yi} + \sum_{j=1}^n c_{ij} x_j - \sum_{j=1}^n d_{ij} y_j \right)\end{aligned}\quad (7)$$

$\mu_x, \mu_y > 0$  stellen die Membranzeitkonstanten dar, die Refraktärzeiten der exzitatorischen und inhibitorischen Neurone sind durch  $\tau_x$  und  $\tau_y$  gegeben.

Die positiven Koeffizienten  $a_{ij}$ ,  $b_{ij}$ ,  $c_{ij}$  und  $d_{ij}$  mit  $i \neq j$  werden als synaptische Koeffizienten bezeichnet.  $b_{ii}$  und  $c_{ii}$  sind auch positive synaptische Koeffizienten, sie beschreiben allerdings die Interaktionen innerhalb des  $i$ -ten neuronalen Oszillators. Im Gegensatz dazu sind  $a_{ii}$  und  $d_{ii}$  Feedbackparameter, die auch negative Werte annehmen können. Die Parameter  $\rho_{xi}$  und  $\rho_{yi}$  verkörpern den externen Input ausgehend von sensorischen Organen oder anderen Teilen des Gehirns auf die  $i$ -ten exzitatorischen oder inhibitorischen Neurone.  $S$  ist eine sigmoide Funktion, wie in Abb. 3 dargestellt. Das Wilson-Cowan Modell ähnelt dem des additiven mit dem wesentlichen Unterschied, dass exzitatorische und inhibitorische Neurone unterschieden und ihre Interaktionen analysiert werden können. Auch das Dale'sche Prinzip – wenn alle Synapsen einer Nervenzelle exzitatorisch (inhibitorisch) sind, so wird diese exzitatorisch (inhibitorisch) genannt – findet sich im Wilson-Cowan Modell.

## 1.9 Fragestellungen

Erst durch die Steuerung durch das Gehirn wird eine angemessene Kommunikation mit der Umwelt und Reaktionen auf diese ermöglicht. Wie diese Informationsverarbeitung funktionieren könnte und welche Auswirkungen äußere Einflüsse haben, soll in dieser Arbeit mit Hilfe von computerunterstützten Simulationen am Modell des Hippocampus und des Ncl. reticularis thalami – Thalamus (NRT) untersucht werden. Wie die vorigen Erläuterungen ergeben, existieren zwar zahlreiche summarische Simulationen, aber keine systematische Untersuchung der Einflüsse der unterschiedlichen Modulationen auf das Reagieren des Oszillatorennetzwerks. In dieser Arbeit sollen folgende Fragen geklärt werden:

Wie reagieren die Computersimulationen der Modelle des NRT sowie des Thalamus, wenn sich die Modelle in verschiedenen Grundzuständen befinden?



Welchen Einfluss haben Phasenabweichungen der Inputs zusätzlich zum räumlich begründeten Laufzeitunterschied auf das Verhalten des Netzwerks?

Welche Rolle spielen die unterschiedlichen Kopplungen, Inputstärke und Inputfrequenz hinsichtlich des weiteren Verhaltens des Netzwerks?

Welche Muster ergeben sich bei Läsionen einzelner Inputs?

## **2 Mathematische Grundlagen und Methoden**

In diesem Kapitel sollen mathematische Grundlagen und Methoden erläutert werden, die für das Programmieren und Analysieren neuraler Netzwerke notwendig sind.

### **2.1 Eigene Modellierung**

#### **2.1.1 Modellvergleich**

Untersucht wird, welche Auswirkungen verschiedene Einflussgrößen auf die Modelle des Hippocampus und des NRT haben. Um dies zu realisieren, wird ein Modell von Borisyuk und Hoppenstaedt simuliert, um zu zeigen, wie sich das Modell in verschiedenen Grundzuständen verhält und welchen Einfluss Phasenabweichungen der Inputs zusätzlich zum räumlich begründeten Laufzeitunterschied auf das Verhalten des Netzwerkes haben. Wie das Modell bei Fehlen von einzelnen Inputs reagiert, wird ebenfalls simuliert. Die Kopplungen werden dabei nahe der in der Anatomie gefundenen gewählt.

Anschließend wird das Modell erweitert und auf den Thalamus und Ncl. reticularis adaptiert, um zu zeigen, dass exzitatorische und inhibitorische Populationen ähnliche Verhaltensmuster zeigen. Ebenso wird auch hier der Einfluss von Inputphasendifferenzen gegeneinander geklärt, sowie zusätzlich die Auswirkungen unterschiedlicher Inputstärken und Inputfrequenzen untersucht. Auch für dieses Modell werden Inputläsionen untersucht.

Synchrone Oszillationen in modularen oder hierarchisch strukturierten Netzwerken können aufgrund von reziprok gekoppelten Neuronenpopulationen oder weitläufigen Feedbackmechanismen entstehen (Crick, 1984). Aus Plausibilitätsgründen werden in der Physik auch immer Kopplungen untersucht,

bei denen alle Neurone miteinander gekoppelt sind. Diese *all-to-all* Kopplungen haben keinen realistischen anatomischen oder physiologischen Bezug (Schwarz, 2001). Es kann gezeigt werden, dass das generelle oszillatorische Verhalten nicht nur von den externen Inputs abhängt, sondern auch von Kopplungsmatrix und Kopplungsstärke (Schwarz et al., 2000). Die Simulationen von *all-to-all* Kopplungen sind den Simulationen des jeweiligen Modells vorangestellt.

### **2.1.2 Modell des Ncl. reticularis thalami (NRT) – Thalamus**

Im Modell wird von einer Reihe oder Kette von Oszillatoren ausgegangen, deren exzitatorischen Neurone den thalamischen Relayneuronen entsprechen. Diese erhalten erregenden sensorischen Input, d.h. Informationen von allen Sinnesorganen, ausgenommen dem Geruchsinn. Die inhibitorischen Neuronengruppen stellen die retikulären Neurone dar, die einem aktivierendem kortikalen Feedback ausgesetzt sind (Abb. 7). Es wird angenommen, dass beide Inputs, d.h. sensorischer Input als auch kortikales Feedback, sowohl in Frequenz als auch Phasenlage variieren können. Für eine normale Aufmerksamkeit sind Beta-Oszillationen in kortikalen Arealen typisch, dies wurde in den Simulationen berücksichtigt (Lang, 2000). Die Eigenoszillationen des Modells ohne äußere Einflüsse liegen im Gamma-Bereich zwischen 40Hz und 70Hz.

### **2.1.3 Oszillierendes Modell des Hippocampus**

Der Hippocampus wird für das Modell in eine Reihe von Scheiben unterteilt, welche sowohl exzitatorische Neurone als auch inhibitorische Interneurone enthalten. Die Eigenoszillationen dieses Systems liegen ebenfalls im Gamma-Bereich zwischen 40Hz und 70Hz.

Jede dünne Scheibe stellt mit ihren interagierenden exzitatorischen und inhibitorischen neuronalen Populationen einen Oszillator dar. Hoppenstaedt und Izhikevich (1997) stellen diese Gegebenheit in einem mathematischen Modell, „*Chain of Oszillators*“, dar. Nur so kann man den Hippocampus als eine Reihe von Oszillatoren  $S_1, \dots, S_N$  auffassen.

Die wichtigsten Eigenschaften der Inputs  $I_c$  und  $I_s$  sind die nahezu gleiche Oszillationsfrequenz im theta-Bereich von 3Hz bis 9Hz sowie die topische Gliederung der Leitungsbahnen vom Septum und von der Regio entorhinalis zum Hippocampus. Die Inputs von der Regio entorhinalis beeinflussen in diesem Modell nur die exzitatorischen Populationen, die septalen Inputs haben nur inhibitorischen Einfluss auf die inhibitorischen Populationen.

Die räumliche Lage der Oszillatoren in einer Reihe oder Kette im Modell bedingt, dass die aus zwei verschiedenen Richtungen ankommenden Inputs, bzw. deren Oszillationen, nicht zeitgleich bei jedem Oszillator des Modells ankommen. Es ergibt sich ein Laufzeitunterschied der Inputs an jedem einzelnen Oszillatorneuron. Die entstehenden Interferenzmuster wiederum bedingen das Auftreten von Synchronisation, zufälliger und nichtlinearer Resonanzmuster. Das Modell beschreibt Abb. 6. Experimente haben ergeben, dass ein ankommender Input (Theta-Rhythmus) ungefähr 25ms bis 50ms benötigt, um den zweidimensional betrachteten Hippocampus wie eine Wanderwelle zu durchqueren (O'Keefe und Nadel, 1978; Buzsaki et al., 1994; Bragin et al., 1996). Dies ist in den Simulationen berücksichtigt. Zusätzlich zum beschriebenen Effekt können für beide gleichfrequente Inputs verschiedene Phasendifferenzen auftreten (Borisyuk und Hoppenstaedt, 1997). Diese sind in den unten folgenden Formeln für die Inputs mit dem Buchstaben  $\phi$  berücksichtigt.

#### 2.1.4 Gleichungssysteme der Amplitudenmodelle

Das Amplitudenmodell wird durch folgende Gleichungen beschrieben:

$$\text{diff}\left(\frac{E_n}{t}\right) = -E_n + (k_e - E_n) Z_e (c_1 E_n - c_2 I_n + P_n + R_n), \quad (8)$$

$$\text{diff}\left(\frac{I_n}{t}\right) = -I_n + (k_i - I_n) Z_i (c_3 E_n - c_4 I_n + Q_n + V_n)$$

$$n = 1, \dots, N \quad \text{mit } N = 32.$$

$E_n(t)$  und  $I_n(t)$  stehen für die Aktivitäten der exzitatorischen und der inhibitorischen Neuronenpopulationen des Oszillators Nummer  $n$ .  $c_1=16$ ,  $c_2=12$ ,

$c_3=15$  und  $c_4=3$  sind positive Parameter, die die Kopplungsstärken zwischen den verschiedenen Typen von Populationen wiedergeben.

$Z_p(x)$  ist eine monoton steigende sigmoide Funktion in der Form

$$Z_p(x) = \frac{1}{1 + e^{(-b_p(x-\theta_p))}} - \frac{1}{1 + e^{(b_p \theta_p)}} \quad (9)$$

mit  $b_e=1.3$ ,  $\theta_e=4$ ,  $b_i=2$  und  $\theta_i=2$  als Konstanten.

$k_p$  ist konstant mit der Form

$$k_p = \frac{1}{Z_p(\infty)} \quad (10)$$

$P_n$  und  $Q_n$  sind die externen Inputs, sie haben die Form

$$P_n = P^o + \beta_c \cos\left(2 \frac{\pi(t + \phi_c)}{T}\right) \quad (11)$$

$$Q_n = \beta_s \left(1 + 3 \cos\left(2 \frac{\pi(t + \phi_s)}{T}\right)\right) \quad (12)$$

Im Hippocampusmodell beschreibt  $\beta_c$  die Stärke des spezifischen Inputs aus dem entorhinalen Kortex auf die exzitatorischen,  $\beta_s$  die Stärke des spezifischen Inputs aus dem Septum auf die inhibitorischen Neuronenpopulationen.  $\phi_c$  und  $\phi_s$  sind die Phasenverschiebungen der beiden Gesamtinputs.  $T$  entspricht der Periode der Schwingungen, in diesem Fall Theta-Oszillationen.

Im NRT-Modell beschreibt  $\beta_c$  die Stärke des spezifischen Inputs der sensorischen Informationen aus den Sinnesorganen auf die exzitatorischen thalamischen Relayneurone,  $\beta_s$  die Stärke des kortikalen Feedbacks auf die inhibitorischen reticulären Neurone.  $\phi_c$  und  $\phi_s$  sind die Phasenverschiebungen der beiden Gesamtinputs.  $T$  entspricht der Periode der Schwingungen, in diesem Fall Beta-Oszillationen.

$R_n$  stellt die Kopplungen zwischen den exzitatorischen und  $V_n$  die Kopplungen zwischen den inhibitorischen Neuronen dar.

Der Parameter  $P^o$  kontrolliert die Aktivität der einzelnen Oszillatoren: Wenn  $P^o < 1.4$  ist, existieren nur stabile Zustände („*steady-state*“) mit niedrigem Aktivationsniveau. Für  $1.4 < P^o < 1.7$  existiert ein „*limit cycle*“ mit einem durchschnittlichen Periodenwert von 4. Ein „*limit cycle*“ ist ein anziehender Platz, auf den Umlauf- und Flugbahnen konvergieren und an dem die

Flugbahnen periodisch sind. Dieser „*limit cycle*“ verschwindet für  $P^{\circ} > 1.8$  durch eine Andronov-Hopf Bifurkation (Borisjuk und Kirillov, 1992). Dynamische Netzwerkmodelle werden bevorzugt in der Nähe von Bifurkationen untersucht, da an solchen Punkten sehr genaue Ergebnisse erzielt werden. Außerdem lässt sich dann das Verhalten des Systems auch weiter entfernt von Bifurkationspunkten abschätzen, man erhält weitreichendere Aussagen über die dynamischen Aktivitäten (Schwarz et al., 2001). Im Folgenden werden der Fall, dass sich der einzelne Oszillator in einem stabilen Zustand befindet ( $P^{\circ} = 1$ ) und der Fall, dass der einzelne Oszillator schwingt ( $P^{\circ} = 1.5$ ) untersucht.

### 2.1.5 Zeitskala

Um eine Verbindung zu experimentellen Daten zu schaffen, bzw. die Ergebnisse besser interpretieren zu können, wird eine Zeitskala eingeführt. Hierfür wird eine Oszillationsperiode des *limit cycle* (vier Modellzeiteinheiten) bei oszillatorischem Verhalten eines jeden Oszillators 20ms in experimentellen Aufzeichnungen gleichgesetzt. Eine Modellzeiteinheit entspricht also 5ms; die Periode von Theta-Oszillationen (Frequenz=5Hz) hat eine Dauer von 200ms, was also 40 Modellzeiteinheiten gleichkommt ( $T=40$ ), die Periode von Beta-Oszillationen ( $f=10\text{Hz}$ ) eine Dauer von 100ms, was 20 Modellzeiteinheiten entspricht ( $T=20$ ) (Borisjuk und Hoppenstaedt, 1997).

## 2.2 Verwendetes Computerprogramm und Computer

Die Simulationen wurden unter *Matlab*<sup>®</sup>, Version 5.3.1.29215a (R11.1) der Firma *The MathWorks*, 3 Apple Hill Drive, MA 01760-2098 USA, programmiert. Der verwendete Computer war mit einem *AMD Athlon*<sup>®</sup> 64bit 2800+GHz Prozessor sowie 512Mb Arbeitsspeicher ausgestattet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Simulationen am NRT-Modell

#### 3.1.1 *Steady-state*-Verhalten der einzelnen Oszillatoren

Im den folgenden Simulationen befinden sich die Oszillatoren in einem *steady-state*-Zustand,  $P^{\circ}=1$ .

##### 3.1.1.1 *All-to-all* Kopplungen

Untersucht wurden zunächst aus Verifizierungsgründen die Aktivitäten der Oszillatoren ohne äußere Einflüsse ( $\beta_C=0$ ,  $\beta_S=0$ ), d.h. sowohl die sensorischen Informationen als auch die kortikalen Feedbacks sind ineffektiv. Im Gegensatz zum Hippocampusmodell sind im NRT-Modell die inhibitorischen Neuronenpopulationen, deren Aktivitäten veranschaulicht werden, untereinander gekoppelt. In Abb. 8 besteht eine *all-to-all* Kopplung zwischen den inhibitorischen Neuronen, verdeutlicht durch folgende Kopplungsmatrix:

$$V_n = \sum_{j=1}^n w_{nj} I_j \text{ mit } j \neq n, R_n=0$$

Die Kopplungsstärken sind randomisiert zwischen 0 und 0.1 gewählt, die einzelnen Oszillatoren befinden sich auf niedrigem Aktivationsniveau ( $P^{\circ}=1$ ). Abb. 8 zeigt regelmäßige Gamma-Wellen, die in gleichförmige Beta-Wellen implementiert sind.

##### 3.1.1.2 Einfluss der Phasenabweichungen

Es werden bei effektiven Inputs ( $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ) die Auswirkungen der Phasenverschiebungen untersucht. Als Kopplung dient eine *nearest-neighbor* Kopplung:

$$V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n} \text{ mit } j \neq 0, R_n=0.$$

Die Kopplungsstärken liegen bei 0.1, die Periodendauer der Inputs bei  $T=20$ ,  $\phi_C=5$  und  $\phi_S=0$ .

In Abb. 9 sind die Aktivitäten der inhibitorischen Populationen dargestellt: Auftretende regelmäßige Beta-Wellen, die jedoch je nach Sitz des Oszillators

anders gestaltet sind. Abb. 10 zeigt die exzitatorischen Populationen: Sie zeigen ähnliches Verhalten. Da sich dieses ähnliche Verhalten auch in allen anderen Simulationen gezeigt hat und da die exzitatorischen Neurone Informationen an den Kortex weitergeben und somit interessanter sind für die spätere Interpretation und Diskussion, werden im Folgenden nur die Aktivitäten der exzitatorischen Populationen gezeigt.

In Abb. 11 wurde bei sonst gleichen Parametern wie in Abb. 9 und 10 die Phasenverschiebung erhöht:  $\phi_C=15$  und  $\phi_S=0$ . Es zeigt sich eine umgekehrte Verteilung der Amplitudenmaxima des regelmäßigen Beta-Rhythmus dahingehend, dass mit Zunahme der Oszillatorennummer die Amplituden größer werden. Diesen Einfluss verdeutlicht Abb. 12 anhand des zugehörigen *limit cycles* und den Oszillationen eines einzelnen Oszillators. Auf der linken Seite ist der kortikale Input um 5 Modellzeiteinheiten gegenüber dem entorhinalen verschoben, rechts um 15 Modellzeiteinheiten.

### 3.1.1.3 Veränderung der Inputstärken

Im Folgenden werden die Inputstärken variiert. Es besteht weiterhin eine schwache Kopplung der *nearest-neighbor-Art* zwischen den inhibitorischen Neuronen:

$$V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n} \quad \text{mit } j \neq 0, \alpha = 0.1, R_n = 0.$$

Jeder einzelne Oszillator befindet sich in hohem Erregungsniveau,  $P^\circ = 1.5$  und es besteht eine Phasenabweichung des kortikalen Feedbacks gegenüber sensorischem Input von  $\phi_C=5$ . Abb. 13 zeigt das Verhalten der Oszillatoren bei unveränderten Inputstärken: Es zeigen sich regelmäßige Beta-Wellen, bei deren Amplitudenmaxima Gamma-Wellen zu erkennen sind. Es findet sich zudem ein Phasensprung der Beta-Oszillationen den ersten zwei Dritteln der Oszillatoren gegenüber dem hinteren Drittel der Oszillatoren.

In Abb. 14 wurde das kortikale Feedback ( $\beta_C=0.8$ ) verstärkt bei sonst gleichen Parametern. Es zeichnet sich ein ähnliches Bild wie in Abb. 13, jedoch ist der Phasensprung jetzt noch deutlicher ausgeprägt. Die Oszillatoren 21 bis 32 schwingen jetzt mit einer Phasenverschiebung nahe  $\pi/2$ .

In Abb. 15 wurde der sensorische Input bei normalem kortikalem Feedback verstärkt ( $\beta_S=0.9$ ). Es treten regelmäßige Beta-Oszillationen auf und nur noch Schwingungen kleiner Amplitude sind Gamma-Wellen zuzuordnen. Der Phasensprung ist verschwunden.

Abb. 16 zeigt das Verhalten der Oszillatoren, wenn beide Inputs, kortikales Feedback und sensorischer Input erhöht sind:  $\beta_C=0.8$  und  $\beta_S=0.9$ . Es findet sich wieder ein beginnender Phasensprung. Zu den regelmäßigen Beta-Wellen finden sich jetzt analog zum Phasensprung nur bei den ersten 21 Oszillatoren auch niedrigamplitudige Gamma-Wellen.

### 3.1.1.4 Veränderungen der Inputfrequenzen

Im Folgenden wurden die Inputfrequenzen bei nicht erhöhten Inputstärken ( $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ) variiert. Die Kopplung beschreibt weiter eine *nearest-neighbor-Kopplung* der 3 nächsten Nachbarneurone zu jeder Seite. Jeder Oszillator befindet sich in angeregtem Zustand:  $P=1.5$ .

Zunächst wurde die Frequenz des kortikalen Feedbacks auf 50Hz entsprechend einer gerichteten Aufmerksamkeit erhöht. Das entspricht einer Periode von 4 Modellzeiteinheiten. Der sensorische Input blieb in seiner Frequenz unverändert bei 10Hz. Das Ergebnis zeigt Abb. 17: Es treten bei einer Erhöhung der Frequenz des kortikalen Feedbacks von 10Hz auf 50Hz Gamma-Wellen auf, die ihre Amplitudenmaxima an den Amplitudenmaxima regelmäßiger Beta-Wellen haben.

In Abb. 18 wurde die Frequenz des sensorischen Inputs von 10Hz auf 50Hz erhöht, das kortikale Feedback aber bei einer Frequenz von 10Hz gehalten. Gamma-Wellen integrieren sich in einen regelmäßigen Beta-Rhythmus. Der räumlich bedingt Laufzeitunterschied im Thalamus prägt sich jetzt in entgegengesetzter Richtung zu Abb. 17 aus.

In Abb. 19 wurden beide Inputfrequenzen, die des sensorischen Inputs und die des kortikalen Feedbacks auf 50Hz erhöht,  $T=4$ . Bei sonst unveränderten Parametern zeigen sich jetzt diffus verteilte Gamma-Schwingungen unterschiedlichster, insgesamt aber geringer Amplituden. Der Laufzeitunterschied der Inputs aufgrund der räumlichen Lage der Oszillatoren



kommt durch die zeitliche Verschiebung des Auftretens der Amplitudenmaxima zum Ausdruck.

### 3.1.1.5 Läsion des kortikalen Feedbacks

Bei unveränderten Parametern wurden die Auswirkungen des Fehlens der Inputs auf das Verhalten der einzelnen Oszillatoren überprüft.

In Abb. 20 wurde zunächst das Fehlen des kortikalen Feedbacks simuliert,  $\beta_C=0$ . Alle anderen einflussnehmenden Größen blieben unverändert. Es resultieren regelmäßige Betawellen, denen in den Amplitudenmaxima Gamma-Wellen, genau 2 Perioden dieser, aufgelagert sind.

### 3.1.1.6 Läsion des sensorischen Inputs

In Abb. 21 wurde der sensorische Input unterdrückt,  $\beta_S=0$ . Hier ergibt sich folgendes Muster: Es treten regelmäßige Beta-Wellen ohne Gamma-Einfluss auf. Die Amplitude ist im Vergleich zu vorigen Simulationen äußerst niedrig. Die sichtbare zeitliche Verschiebung der Oszillationen resultiert aus dem Laufzeitunterschied des kortikalen Feedbacks.

## 3.2 Simulationen am Hippocampus-Modell

### 3.2.1 Steady-state jedes einzelnen Oszillators

$P^\circ$  ist hier gleich 1.0, die einzelnen Oszillatoren befinden sich auf niedrigem Aktivitätsniveau.

#### 3.2.1.1 All-to-all Kopplungen

In Abb. 22 sind beide Inputs ineffektiv,  $\beta_C=0$  und  $\beta_S=0$ . Als Kopplungen bestehen so genannte „all-to-all“ Verbindungen zwischen den exzitatorischen Populationen, verdeutlicht durch

$$R_n = \sum_{j=1}^N w_{nj} E_j, \quad V_n = 0.$$

$R_n$  ist die Kopplungsmatrix für die exzitatorischen Neuronengruppen,  $V_n$  stellt die Matrix für die inhibitorischen dar. Diese Kopplungsvariante hat keinen

reellen Bezug, sie dient vielmehr der physikalisch-mathematischen Verifizierung des Funktionierens des Systems.

Bei einer randomisierten Kopplungsstärke zwischen 0 und 0.1 ergibt sich folgendes raumzeitliches Muster: Die Oszillationen sind regelmäßig und zusammenhängend mit einer Periode von etwa 4 Zeiteinheiten entsprechend 20ms. Es wird deutlich, dass Gamma-Wellen schon allein aufgrund der Interaktionen der Einzelscheibenoszillatoren im *steady-state*-Modus auftreten können, hierfür sind keine Inputs notwendig.

### 3.2.1.2 Lokale Kopplungen

Während sich einzelne Oszillatoren im Falle  $P \approx 1$  in einem *steady-state* Zustand auf niedrigem Aktivationsniveau befinden, rufen kollektive Interaktionen der gesamten Reihe von Scheibenoszillatoren mit zwei externen phasenverschobenen Inputs raumzeitliche Muster hervor (Abb. 23, 24, 25). In diesem Fall wird angenommen, dass jeder Oszillator im Hippocampus Verbindungen mit je sechs seiner nächsten Nachbarn unterhält (*nearest-neighbor*). Die Kopplungen erfolgen hier über die exzitatorischen Neuronenpopulationen. Die Kopplungsstärke ist so gewählt, dass sie mit zunehmender Entfernung abnimmt. Die Kopplungsmatrix ist gegeben durch:

$$R_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j E_{n+j} \quad \text{mit } j \neq 0 \text{ und } V_n = 0, \text{ wobei}$$

$$\alpha_1 = \alpha_{-1} = 0.5, \quad \alpha_2 = \alpha_{-2} = 0.1 \quad \text{und} \quad \alpha_3 = \alpha_{-3} = 0.05.$$

Die beiden Inputs  $I_C$  und  $I_S$  sind effektiv, sie wirken mit der vorher beschriebenen räumlich bedingten Zeitverschiebung auf die einzelnen Oszillatoren.

### 3.2.1.3 Einfluss der Phasenabweichungen

Zusätzlich werden die Phasendifferenzen der beiden Inputs gegeneinander variiert. In Abb. 23 ist die Phasendifferenz  $\phi_C = 5$  und  $\phi_S = 0$  gewählt. Es sind regelmäßige Theta-Wellen zu erkennen, die bei allen Oszillatoren homogene Amplitudeneigenschaften aufweisen. Die Theta-Wellen erfahren mit zunehmender Entfernung der Oszillatorenorte eine zeitliche Verschiebung. In

Abb. 24 ist die Phasendifferenz ( $\phi_C=18$  und  $\phi_S=0$ ) geändert bei sonst gleichen Parametern. Die Theta-Wellen sind noch immer regelmäßig, es fallen jedoch die Verschmälerungen der Amplituden mit zunehmender Entfernung der Oszillatorenorte auf. In Abb. 25 wurde die Phasendifferenz des Inputs der Regio enthorhinalis nochmals erhöht:  $\phi_C=35$  und  $\phi_S=0$ . Die restlichen Parameter blieben unverändert. Jetzt zeigt sich ein fast umgedrehtes Bild von Abb. 24: Die Oszillationen sind noch immer regelmäßig mit einer Frequenz von ungefähr 5Hz (Theta-Wellen), allerdings finden sich die Amplitudenveränderungen jetzt bei den räumlich näher liegenden Oszillatoren: Die Amplituden sind bei den vorderen Oszillatoren verengt und verbreitern sich mit zunehmender Entfernung der Oszillatoren.

### 3.2.2 Oszillierendes Verhalten eines jeden Oszillators

$P \approx 1.5$ . Für jeden einzelnen Oszillator besteht jetzt ein *limit cycle*. Das Aktivationsniveau ist hoch, entsprechend gerichteter Aufmerksamkeit. Die Oszillationsperiode liegt bei 4 Modellzeiteinheiten.

#### 3.2.2.1 Einfluss der Phasendifferenzen

Es wird wieder eine *nearest-neighbor-Kopplung* der exzitatorischen Populationen verwendet, dargestellt durch

$$R_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j E_{n+j}, \text{ mit } j \neq 0, V_n = 0.$$

Beide Inputs sind effektiv, die Kopplungsstärke ist randomisiert zwischen 0 und 0.1 gewählt. Das Ergebnis zeigt Abb. 26. Den Theta-Wellen sind an den Amplitudenmaxima Gamma-Wellen aufmoduliert. An der Amplitudengröße, diese ist eher klein, kann auch die schwächere Hemmung ( $\beta_S=0.25$ ) der inhibitorischen Neurone und die verstärkte Erregung der exzitatorischen Populationen ( $\beta_C=0.3$ ) nichts ändern, Abb. 26.

In Abb. 27 wurde die Phasenverschiebung auf  $\phi_C=25$  ( $\phi_S=0$ ) erhöht, bei sonst unveränderten Parametern. Auch hier sind die Gamma-Oszillationen zu finden, allerdings verstärkt bei den weiter entfernt positionierten Oszillatoren. Die Amplitudenhöhe nimmt mit der Oszillatorknummer ab.

### 3.2.2.2 Läsionen der Regio entorhinalis

In dieser Simulation ist nur der septale Input aktiv, der entorhinale Input fällt weg,  $\beta_C=0$ . Jeder einzelne Oszillator befindet sich im Schwingungsmodus,  $P^2=1.5$ . Die *nearest-neighbor-Kopplung* wird beibehalten:

$$R_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j E_{n+j}, \text{ mit } j \neq 0, V_n=0.$$

Die Kopplungsstärke variiert zufällig zwischen 0 und 0.1. Der septale Input erfährt eine Phasenverspätung von  $\phi_S=20$ .

Wie Abb. 28 zeigt, sind hauptsächlich Theta-Wellen zu sehen, nur Schwingungen sehr kleiner Amplitude an den Amplitudenmaxima sind Gamma-Wellen zuzuordnen.

### 3.2.2.3 Läsionen des Septums

In der folgenden Simulation ist der umgekehrte Fall untersucht, die Läsion der septalen Region. D.h. der septale Input ist inaktiv ( $\beta_S=0$ ), der Input aus der Regio entorhinalis funktioniert hingegen ( $\beta_C=0.3$ ). Die einzelnen Oszillatoren befinden sich auf hohem Aktivitätsniveau ( $P^2=1.5$ ), die Kopplungsmatrix bleibt gleich und wird durch

$$R_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j E_{n+j}, \text{ mit } j \neq 0, V_n=0$$

wiedergegeben. Die Kopplungsstärke ist wieder randomisiert zwischen 0 und 0.1 gewählt. Der entorhinale Input erfährt eine Phasenverschiebung von  $\phi_C=20$ . Abb. 29 zeigt, dass jetzt hauptsächlich Gamma-Oszillationen auftreten, deren Amplitudenmaxima indirekt eine Theta-Wellenform bilden. Theta-Wellen sind nur mit sehr kleiner Amplitude vertreten.

## 4 Diskussion

### 4.1 Modellwahl

Der Hauptnachteil der „*Ordinary Language Models*“ (gewöhnliche Sprachmodelle) liegt darin, dass Sie normalerweise sehr unübersichtlich sind und sich nur schwer in mathematische Analysen einbeziehen lassen.

„*Comprehensive Models*“ (umfassende Modelle), auch Karikatur-Modelle genannt, entstehen immer dann, wenn jemand versucht, ein Modell zu konstruieren, das den Anspruch erhebt, sämtliche vorhandenen und bekannten neurophysiologischen Fakten und Daten zu berücksichtigen. Diese Modelle besitzen, wenn überhaupt, nur immer eine sehr begrenzte zeitliche Gültigkeit, da ständig neue Entdeckungen und Erforschungen mit einbezogen werden müssten. Auch aufgrund der Fülle der bekannten Daten ist ein Ist-Zustand mit den heute verfügbaren Rechenmaschinen kaum zu realisieren.

Hauptproblem der „*Canonical Models*“ (kanonische Modelle) ist die Begrenztheit der Studienmöglichkeiten in der Nähe der „*critical regimes*“ (kritischen Vorgängen) wie Bifurkationen. Entfernt man sich von solchen Punkten, sind keine allgemein gültigen Aussagen mehr zu treffen.

Ein großer Vorteil der „*Empirical Models*“ (empirische Modelle) ist die Möglichkeit der Miteinbeziehung in mathematische Analysen. Auch wenn sie keine direkte Verbindung zu realen neuronalen Systemen haben, kann man durch Optimierung und Mitaufnahme neurophysiologischer Beobachtungen solche gut widerspiegeln. Hauptvorteil dieser Modelle ist die Variabilität der Variablen, was ein unübertroffener Vorteil gegenüber den anderen Modellen für systematische Untersuchungen darstellt. Aus oben genannten Gründen wurden empirische Modelle zur Basis dieser Arbeit.

### 4.2 Simulationen am NRT-Modell

Auch hier wurde zu Beginn aus Verifizierungsgründen (Schwarz, 2001) zuerst eine *all-to-all-Kopplung* untersucht, dieses Mal waren die inhibitorischen Neurone untereinander gekoppelt. Das System schwingt ohne äußere Einflüsse

hochfrequent und gleichgerichtet mit implementierten Gamma-Wellen, wie Abb. 8 zeigt.

Im Folgenden wurden die Parameter wie Inputfrequenzen und Kopplungen den natürlichen Bedingungen im NRT-System angepasst (Mumford, 1995; Lang, 2000).

Bei gleichen Parametern und lokalen Kopplungen wurden in Abb. 9 die Aktivitäten der inhibitorischen Oszillatoren und in Abb. 10 die Aktivitäten der exzitatorischen Oszillatoren dargestellt, um exemplarisch zu zeigen, dass deren Aktivitäten sehr ähnlich sind. Sie schwingen beide in einem Beta-Rhythmus mit einem Phasensprung, der bei Oszillatornummer 20 lokalisiert ist. Dieser Vergleich ermöglicht es, im Folgenden die Aktivitäten der exzitatorischen Oszillatoren darzustellen, wichtig, da sie die Informationen vom Thalamus zum Kortex weiterleiten (Mumford, 1995), obwohl diese untereinander nicht gekoppelt sind. Es konnte hier gezeigt werden, dass unabhängig von der Art der lokalen Kopplung die Reaktionen der einzelnen Neuronengruppen ähnlich sind.

#### **4.2.1 Einfluss der Phasenabweichungen**

Ein Vergleich der raumzeitlichen Verhaltensmuster der Oszillatoren in den Abb. 18 und 19 zeigt die Auswirkungen einer veränderten Phasenabweichung auf das NRT-System. In Abb. 19 ist  $\phi_c$  um 10 Modellzeiteinheiten vergrößert worden. Die größten Amplituden finden sich jetzt bei den höher nummerierten Oszillatoren in der *chain-of-oscillators* (Hoppenstaedt und Izhikevich, 1997). Es findet sich, anders als im Hippocampus-Modell, ein Phasensprung in Abb. 19, der dem in Abb. 18 gegenteilig ist. Auch sind die Amplitudenhöhen gegenteilig verteilt. Dies bedeutet, dass Kortexareale, die zuvor stromstarke Informationen erhielten, jetzt aufgrund der veränderten Phasenlage stromschwächere Informationen in anderer Phase erhalten und umgekehrt. Das hier simulierte NRT-Modell bietet somit eine Diskussionsgrundlage für Modulationsmöglichkeiten von Informationen im Bereich des Thalamus. Zudem verdeutlicht es die Bedeutung der histologisch belegbaren topographischen Leitungsbahnen vom Thalamus zum Kortex (Crick, 1984; Junqueira und

Carneiro, 1996; Trepel, 1999). Zur besseren Übersicht wurde dies an einem einzelnen Oszillator mit seinem dazugehörigen *limit cycle* in Abb. 12 dargestellt.

#### 4.2.2 Veränderung der Inputstärken

Es liegt sehr Nahe, dass Veränderungen der Inputstärken deutliche Reaktionen im Verhalten der Neurone hervorrufen würden. In Abb. 13 sind regelmäßige Beta-Wellen mit Gammawellen an den Amplitudenmaxima zu finden. Diese Abbildung dient dem Vergleich mit den folgenden Simulationen mit erhöhten Inputstärken.

In Abb. 14 wurde das kortikale Feedback erhöht. Es zeichnet sich hier ein ähnliches Bild im Vergleich zu Abb. 13, der Phasensprung ist aber deutlicher ausgeprägt. Eine Verstärkung des kortikalen Feedbacks ruft also keine Vergrößerung der Amplituden hervor, der Phasensprung der Schwingungen wird aber ausgeprägter. Hier könnte ein äußerst sensibler Abgleich von bekannten und neuen Informationen realisiert werden, der weitaus feinere Abstimmungen zulässt als beispielsweise die Modulation der Oszillationsstärke des gesamten Schwingungsmusters.

In Abb. 15 ist der sensorische Input verstärkt worden, der Phasensprung ist verschwunden, die Amplituden des Musters sind deutlich erhöht. Durch eine Verstärkung des externen Inputs scheint eine Gleichrichtung des Informationsmusters möglich zu sein, zeitgleich mit einer Erhöhung des Aktivitätsniveaus. Der Kortex erhält jetzt „durchdringendere“ Informationen, das heißt es wäre möglich, schon vor der Integration von Informationen eine Wichtigkeitsabstufung zu schaffen, auch wenn diese noch eher grob ausfällt.

In Abb. 16 wurden beide Inputs verstärkt, also sowohl sensorischer Input als auch kortikales Feedback. Das erstaunliche Ergebnis nicht erhöhter Amplitudenwerte sowie das Auftreten eines Phasensprunget und Gamma-Oszillationen zeichnen ein ähnliches Bild wie in Abb. 13, in dem beide Inputs nicht erhöht waren. Dieses Ergebnis macht klar, dass z.B. Schmerzen, die ein Erregungsmuster auf hohem Niveau hervorrufen (Lang, 2000), allein dadurch, dass sie im Kortex bekannt sind, durch das resultierende verstärkte Feedback, in ihrer subjektiven Stärke abgeschwächt sind. Dies trifft dann natürlich für alle

anderen Sinneseindrücke außer dem Geruchsinn (Trepel, 1999) ebenfalls zu. Erschreckende Ereignisse verlieren also an Schrecken, wenn sie schon einmal erlebt wurden.

#### **4.2.3 Veränderungen der Inputfrequenzen**

Aufgrund von EEG-Ableitungen ist es heute möglich, Unterschiede der Schwingungsfrequenzen des Kortex bei verschiedenen Wachheitsgraden zu dokumentieren. So ordnet man gerichteter Aufmerksamkeit im Gegensatz zum normalen Wachsein (ca. 10Hz) Oszillationsfrequenzen im Kortex von ca. 50Hz zu (Trepel, 1999; Lang, 2000; Braitenberg, 2001). Die Auswirkungen sollen mit den Simulationen der Abb. 17 und Abb. 18 verdeutlicht werden.

In Abb. 17 wurde die Frequenz des kortikalen Feedbacks auf 50Hz erhöht, es zeigten sich regelmäßige Beta-Wellen, in die ein komplexes Muster aus Gamma-Wellen implementiert war. Das hier entstandene raumzeitliche Muster war viel komplexer als bei vorigen Simulationen entstandene und ist dadurch natürlich auch in der Lage, viel mehr Informationen auf einmal aufzunehmen und weiterzuverarbeiten. Das entspricht der menschlichen Erfahrung. Konzentriert man sich auf eine bestimmte Sache, kann man dieser Sache viel mehr Informationen abgewinnen, als wenn diese Sache nebenher aufgenommen würde.

In Abb. 18 wurde die Frequenz des sensorischen Inputs auf 50Hz erhöht. Das Resultat war ein Dominieren der Gamma-Wellen über die Beta-Wellen. Das Muster ist geordnet mit herausragenden Spitzen der Gamma-Amplituden. Dies spricht wie schon das Ergebnis bei Erhöhung der sensorischen Inputstärke für eine höhere Dringlichkeitsbewertung der ankommenden Information.

In Abb. 19 wurden beide Inputfrequenzen auf 50Hz erhöht. Das Ergebnis sind gleichförmige Gamma-Wellen mit diffusen Laufzeitunterschieden und verschiedensten Amplitudengrößen, die insgesamt kleiner als zuvor sind. Die niedrigen Amplituden und das eher ungeordnete Schwingen sprechen nicht für ein allzu hohes Aktivationsniveau des Thalamus. Das hier gesehene Ergebnis ist vergleichbar mit dem Ergebnis in Abb. 16. Ist ein starker Stimulus bekannt, verliert er allein dadurch an Stärke und oder an Bedeutung.



#### 4.2.4 Läsionen des kortikalen Feedbacks und des sensorischen Inputs

Die Simulation der Läsion des kortikales Feedbacks zeigt Abb. 20. Regelmäßige Beta-Wellen, in die an den Amplitudenmaxima 2 Perioden lange Gamma-Wellen mit kleiner Amplitude implementiert sind, zeichnen ein gleichmäßiges Aktivitätsmuster. Trotz der fehlenden Hemmung durch den Ncl. reticularis thalami findet sich hier keine überschießende Reaktion der Relayneurone. Dies ist den im Thalamus auch vorkommenden hemmenden Interneuronen zu verdanken (Kahle, 1991; Mumford, 1995). Aber aufgrund des fehlenden Feedbacks fehlt auch die Möglichkeit, einkommende Informationen mit vorhandenen abzugleichen, was durch die relative Einfachheit des Aktivitätsmusters verdeutlicht werden kann.

In Abb. 21 fehlt der sensorische Input. Es finden sich regelmäßige gleichförmige Beta-Wellen mit sehr niedriger Amplitude. Diese ist durch eine Überhandnahme der hemmenden Einflüsse zu erklären. Die Einfachheit des Musters zeigt, dass hier nichts mehr verarbeitet werden muss und auch wird.

### 4.3 Simulationen am Hippocampus-Modells

#### 4.3.1 Kopplungsvarianten und Phasenverschiebungen

Das hier gewählte Amplitudenmodell ermöglicht es verschiedene Kopplungsvarianten und Inputvariationen oszillierender Modelle zu untersuchen. Um solch ein dynamisches System zu verifizieren, ist es nötig eine *all-to-all-Kopplung* ohne äußere Einflüsse, also ohne Inputs, zu simulieren (Schwarz, 2001). Erst wenn hier Schwingungen nachweisbar sind, ist ein Funktionieren des Netzwerkes gesichert (siehe Abb. 22). Dies ist hier gelungen. Da bei solchen Kopplungen der realistische Bezug fehlt, wurden im Folgenden sogenannte *nearest-neighbor-Kopplungen* verwandt. Diese sind aus histologischer Sicht sinnvoller (Junqueira und Carneiro, 1996). Es stellt sich die Frage, ob Phasenabweichungen der Inputs gegeneinander Auswirkungen auf die raumzeitliche Ausdehnung der Oszillationsmuster haben. In den Abb. 23 bis Abb. 25 wurde die Phasendifferenz des Inputs aus der Regio entorhinalis gegenüber dem septalen Input kontinuierlich erhöht bei *steady-state-Verhalten* des einzelnen Oszillators. Zu sehen waren in allen drei Simulationen (Abb. 23,

24, 25) regelmäßige Theta-Wellen mit gleichmäßigen Amplituden. Bei einer Erhöhung der Phasenabweichung des Inputs um 10 Modellzeiteinheiten stellte sich heraus, dass die Amplituden der räumlich weiter entfernt liegenden Oszillatoren deutlich schmaler waren als die der vorderen (Abb. 24). Nach einem weiteren Anheben der Phasenabweichung um weitere 22 Modellzeiteinheiten zeigte sich ein beinahe umgekehrtes Bild (Abb. 25). Jetzt waren die Amplituden der räumlich näher liegenden Oszillatoren deutlich schmaler als die der hinteren. Da von einer topographischen Weiterleitung der Informationen im Hippocampus auszugehen ist (Trepel, 1999), zeigt sich hier ein großes ebenfalls topographisch wirksames Modulationspotential allein aufgrund des Zusammenspiels, bzw. der entstehenden Interferenzen der beiden Inputs. Die weitergeleiteten Informationen könnten so auch topographisch gewichtet und weitergeleitet werden. Als Modulationsfaktor könnte die Amplitudenbreite dienen, verändert durch Phasenabweichungen der Inputs. Die Amplitudenbreite stellt durch ihre unterschiedliche lokale Größe (Abb. 24, 25) eine äußerst komplexe Modulationsmöglichkeit dar. Hierzu muss die Frequenz wie gezeigt nicht verändert werden.

In Kapitel 3.2.2.1 wurden wieder lokale Kopplungen verwandt, diesmal allerdings bei oszillierendem Grundverhalten ( $P \approx 1.5$ ) eines jeden Oszillators. Abb. 26 zeigt im Vergleich zu Abb. 23 deutliche Gamma-Oszillationen in den regelmäßigen Theta-Wellen. Es kann hier gezeigt werden, dass der Aktivierungsgrad der einzelnen Oszillatoren Auswirkungen auf das Reaktionsmuster hat. Hypothesen der Aufmerksamkeitsregelung und der Aufmerksamkeitsrichtung wie die von Yerkes und Dodson (1908) und Grossberg (1988) finden u.a. hier ihre Bestätigung. In Abb. 27 wurde erneut die Phasenabweichung des entorhinalen Inputs angehoben. Resultat war, dass die in den Theta-Rhythmus implementierten Gamma-Wellen nur noch bei räumlich weiter entfernten Oszillatoren zu finden war und dass deren Amplitudenmaxima auch größer waren. Auch dies spricht dafür, dass eine topographische Verarbeitung von ankommenden Informationen stattfindet.

### **4.3.2 Läsionen der Regio entorhinalis und des Septums**

In Abb. 28 fehlte der entorhinale Input, zuständig für das Speichern von Gerüchen. Die Frage war, ob weiterhin eine Integration von Gedächtnisinhalten, die mit Gerüchen zu tun haben, stattfindet. Wie Abb. 28 zeigt finden sich regelmäßige Theta-Wellen niedriger Amplitude. Nur Schwingungen äußerst kleiner Amplituden waren Gamma-Wellen zuzuordnen. Diese rühren von dem Aktivationsgrad der einzelnen Oszillatoren. Ein Zusammenspiel oder Abgleichungsmöglichkeiten finden sich nicht mehr. Das Bewertungssystem im Hippocampus für Gedächtnisinhalte funktioniert nun nicht mehr.

In Abb. 29 war die Septumregion, eine Art kortikales Feedback (Kahle, 1991), unterdrückt. Im Gegensatz zum erwarteten ähnlichen Bild wie beim Fehlen des entorhinalen Inputs waren die entstehenden Schwingungen hochfrequent und gleichgeschaltet auf insgesamt hohem Niveau aber mit kleinen Amplituden. Dieses Bild der Gleichrichtung erinnert an ein Epilepsie-EEG. Dass der Hippocampus Entstehungsort für Epilepsien sein kann (Trepel, 1999), ist hinlänglich bekannt. Hier stellt sich eine mögliche Ursache dar, der Ausfall einer benachbarten Region.

## **5 Zusammenfassung**

In dieser Arbeit wurden unter Zuhilfenahme eines empirischen Modells unter Berücksichtigung biologischer, physiologischer, physikalischer und anatomischer Begebenheiten Amplitudenmodelle nach Wilson und Cowan (1972) des Thalamus mit zugehörigem Ncl. reticularis thalami und des Hippocampus konstruiert. Diese dynamischen neuronalen Netzwerke wurden dann unter Zuhilfenahme eines Computers simuliert. Dabei wurden unterschiedliche Einflussgrößen wie Grunderregungszustände, Kopplungsmatrizen, Phasenabweichungen, Inputstärken und Inputfrequenzen variiert. Ebenso wurde das vollständige Fehlen der einzelnen Inputs und das daraus resultierende Verhaltenmuster simuliert.

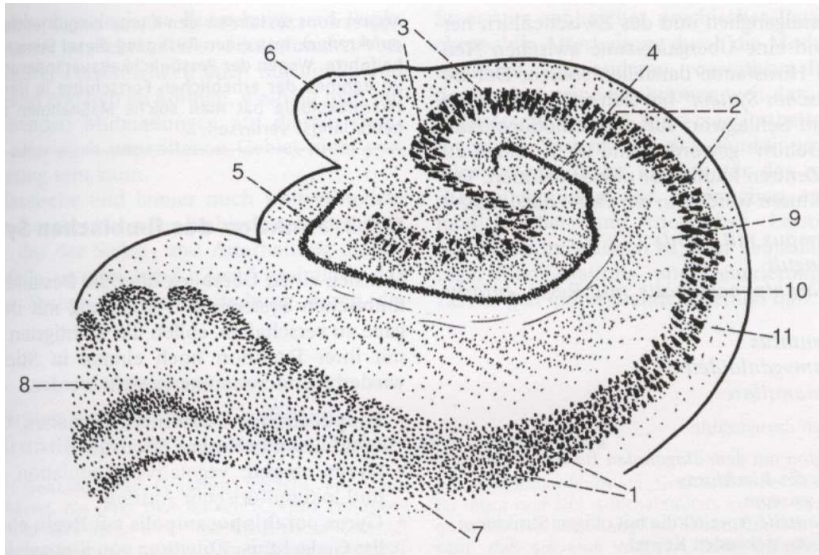
Die Ergebnisse zeigten, dass dem Gehirn mannigfaltige Möglichkeiten zur Verfügung stehen, Informationen und Stimuli zu bewerten oder mit schon

vorhandenem Informationsmaterial abzugleichen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die gerichtete Aufmerksamkeit in den Simulationen ihr Pendant in hochkomplexen Erregungsmustern wiederfand. Bei Läsionen einzelner Inputs wurden Muster erzeugt, die im Bereich des Hippocampus denen von Epilepsiemustern aus Elektroenzephalogrammen sehr ähnlich waren.

Mit zunehmenden Leistungskapazitäten der Computer könnten solche Simulationen ausgeweitet werden und eine zunehmend wichtigere Rolle im Verständnis der Informationsverarbeitung im Gehirn spielen. Je genauer solche Simulationen der Realität angepasst werden können, umso stärker könnte ihr Einfluss auf Hirnstudien aller Art, wie z.B. Medikamentenstudien, werden und in Zukunft vielleicht sogar Tierversuche überflüssig machen.

## 6 Abbildungen

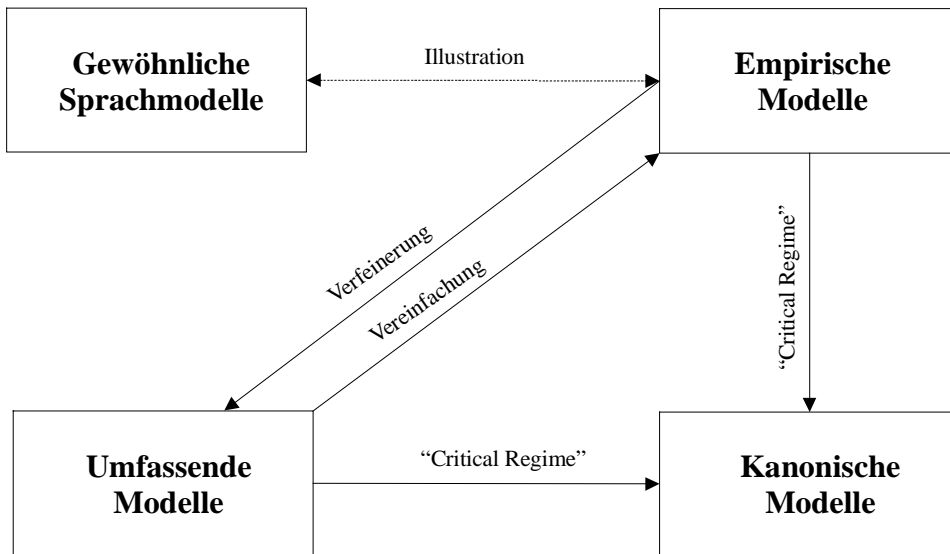
Abb. 1



**Mikroskopischer Frontalschnitt durch den Hippocampus mit charakteristischer Struktur des Cornu ammonis (Trepel, 1999).**

1: CA<sub>1</sub>-Feld mit vielen kleinen Pyramidenzellen, 2: CA<sub>2</sub>-Feld mit besonders großen Pyramidenzellen, 3: CA<sub>3</sub>-Feld mit weniger Pyramidenzellen, 4: CA<sub>4</sub>-Feld, Ende des Ammonshorns, besonders lockeres Gewebe, 5: Gyrus dentatus, 6: Fimbria hippocampi, 7: Subiculum, 8: Gyrus parahippocampalis, 9: Stratum oriens, 10: Stratum pyramidale, 11: Stratum moleculare

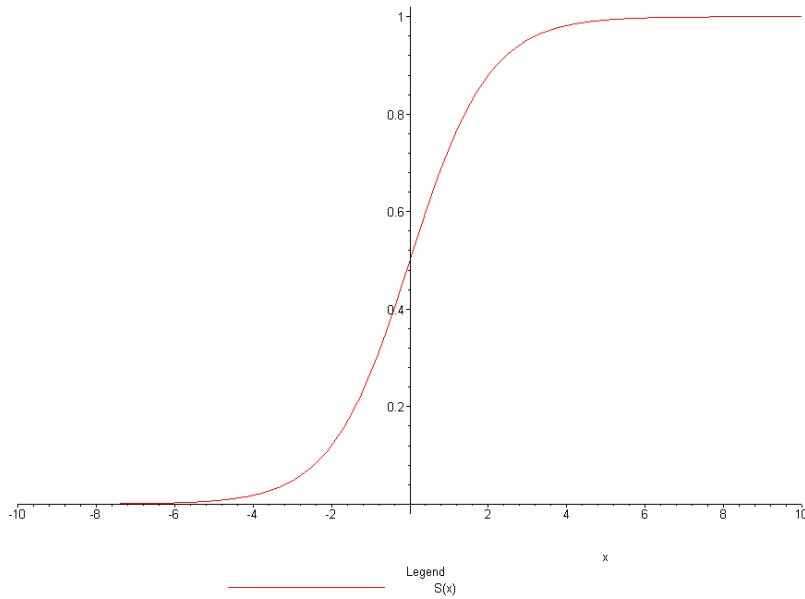
Abb. 2



### Beziehung zwischen den Modellen der biologischen Mathematik.

Die Abbildung zeigt, mit welchen Vorgängen, Beschriftung an den Pfeilen, die einzelnen Modelle ineinander übergeleitet werden können. (Hoppenstaedt und Izhikevich, 1997).

Abb. 3



**Beispiel für ein Schaubild einer sigmoiden Funktion.**

$$S(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

kann nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen, was mit der Hypothese, daß  $x_i$  die Wahrscheinlichkeit des  $i$ -ten Neurons darstellen kann, ein Aktionspotential zu erzeugen oder zu feuern, übereinstimmt.

Abb. 4

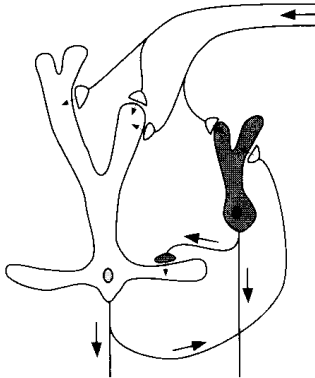
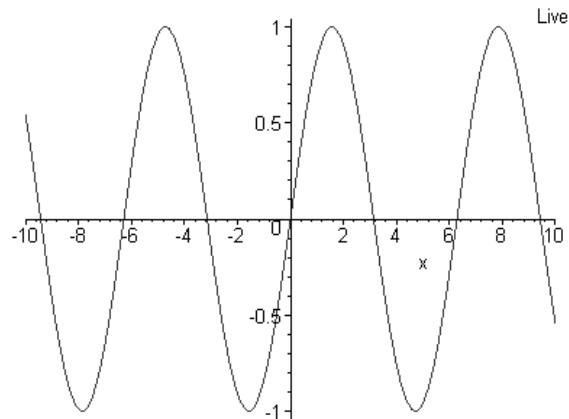


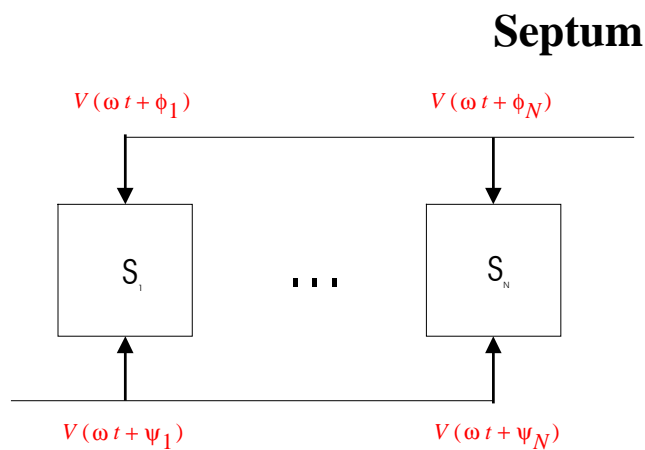
Abb. 5



### Neuraler Oszillator.

**Abb. 4:** Das exzitatorische Neuron (weiß) erregt das inhibitorische Neuron (schwarz), welches wiederum reziprok das exzitatorische hemmt. **Abb. 5** zeigt eine daraus resultierende Schwingung (Hoppenstaedt und Izhikevich, 1997).

Abb. 6



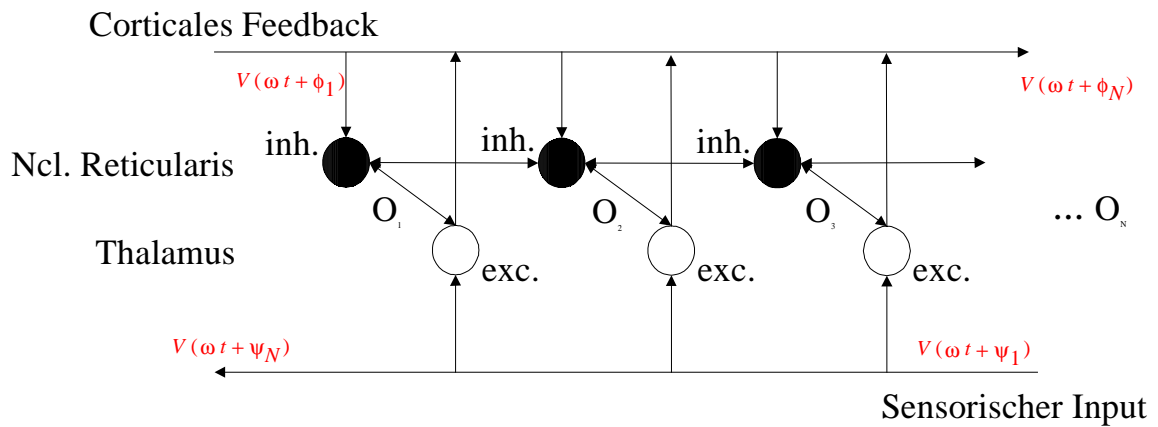
### Regio entorhinalis

#### Oszillatorenmodell des Hippocampus.

Das Modell besteht aus  $N$  Scheibenoszillatoren.  $S_N$  ist der  $n$ -te Oszillator,  $V$  der Input in fixer Wellenform,  $\omega$  die fixe Frequenz,  $\phi_j$  und  $\psi_j$  stellen die räumlich bedingten Phasenabweichungen dar.



Abb. 7

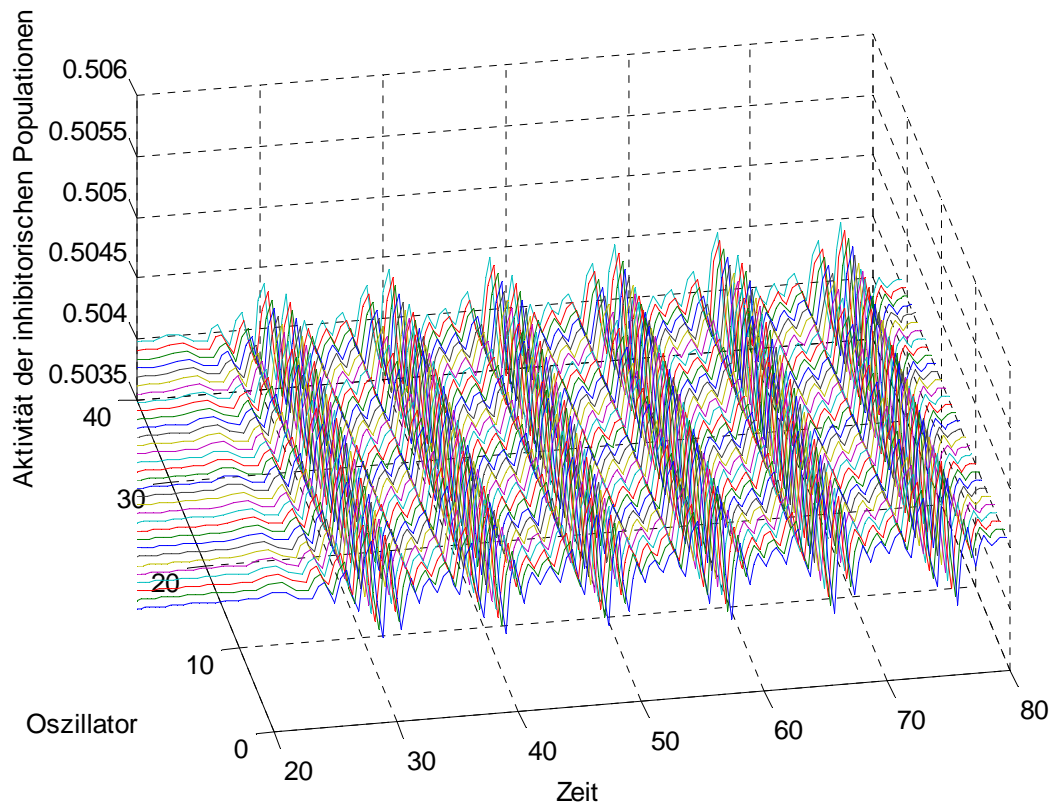


### Oszillatorenmodell des NRT.

Zugrundeliegende Topologie: inhibitorische retikuläre Neurone sind mit exzitatorischen thalamischen Neuronen gekoppelt. Sensorischer Input erreicht den Thalamus mit bestimmter Frequenz und Phasenverschiebung und wechselwirkt dort mit dem kortikalen Feedback über den NRT.

○ = exzitatorische Populationen    ● = inhibitorische Populationen

Abb. 8

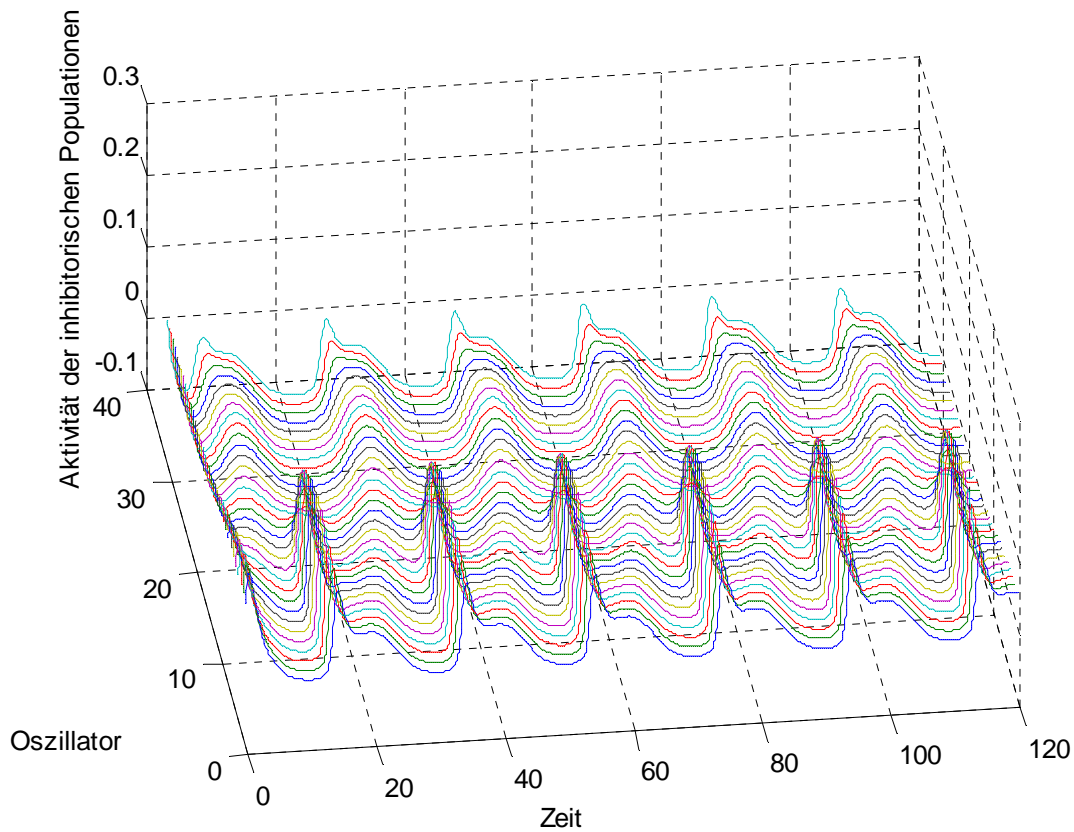


### Simulationsmuster bei ineffektiven Inputs im NRT-Modell.

Beispiel von auftretenden regelmäßigen Gamma-Oszillationen, die gleichförmigen Beta-Wellen anteilig zu sein scheinen, bei ineffektiven Inputs.

**Parameter:**  $\beta_C=0$ ,  $\beta_S=0$ ,  $P^o=1$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=1}^n w_{nj} I_j$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $0 < \alpha < 0.1$ .

Abb. 9

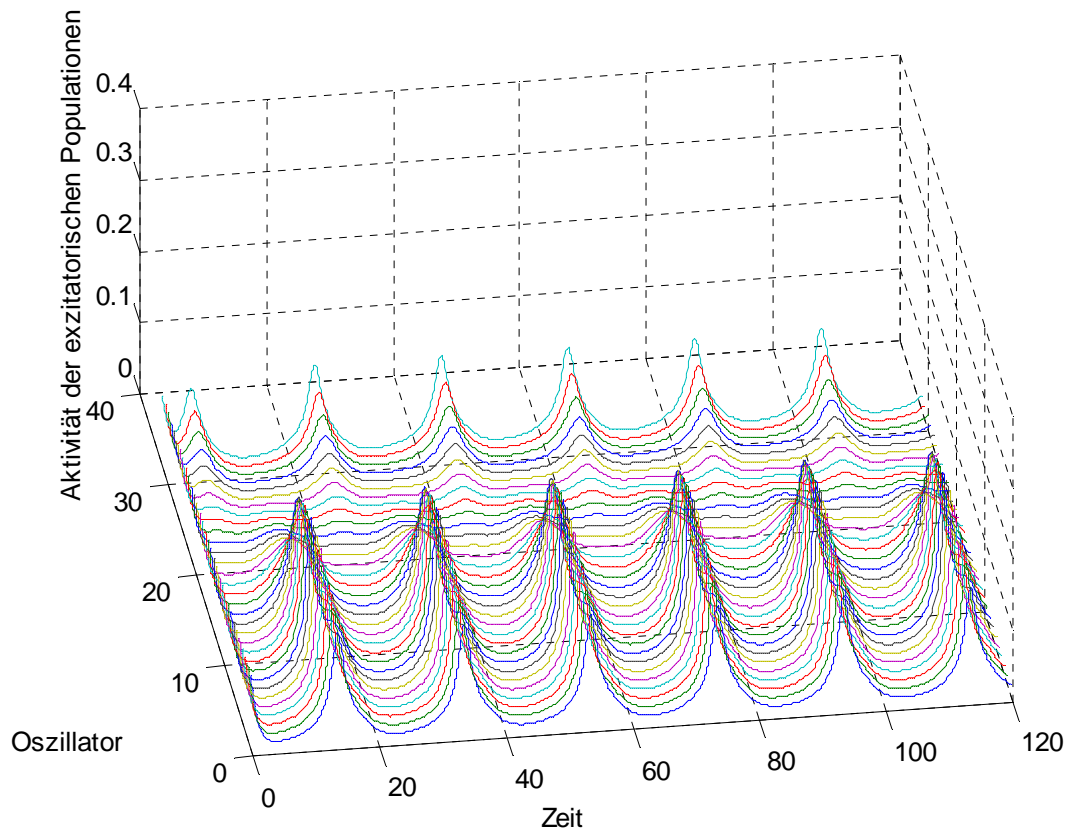


### Vergleich von inhibitorischen und exzitatorischen Populationen.

In Abb. 9 sind die Aktivitäten der inhibitorischen Populationen dargestellt: Auftretende regelmässige Beta-Wellen, die jedoch je nach Sitz des Oszillators anders gestaltet sind.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=20$ ,  $P^e=1$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$   $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,  $\phi_C=5$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 10

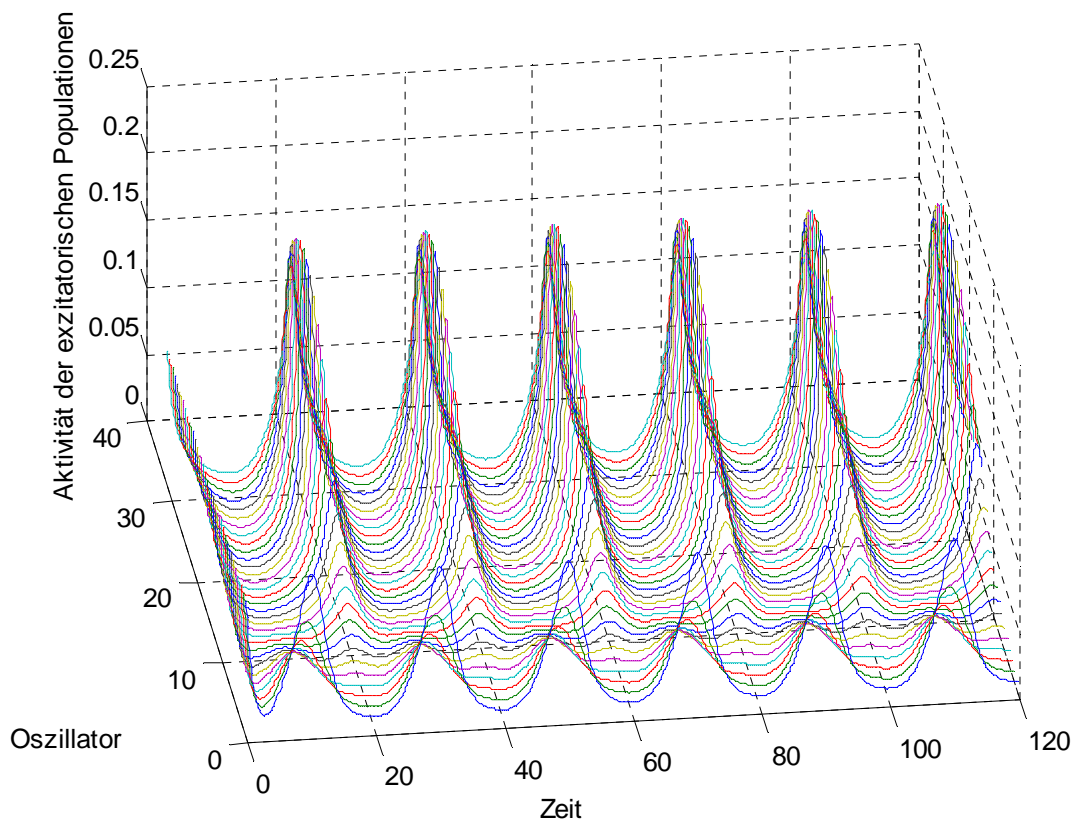


### Vergleich von inhibitorischen und exzitatorischen Populationen.

Abb. 10 zeigt die exzitatorischen Populationen: Sie zeigen ähnliches Verhalten. Da die exzitatorischen Neurone Informationen an den Kortex weitergeben, sind sie für die spätere Interpretation und Diskussion interessanter.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=20$ ,  $P \approx 1$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$   $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,  $\phi_C=5$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 11

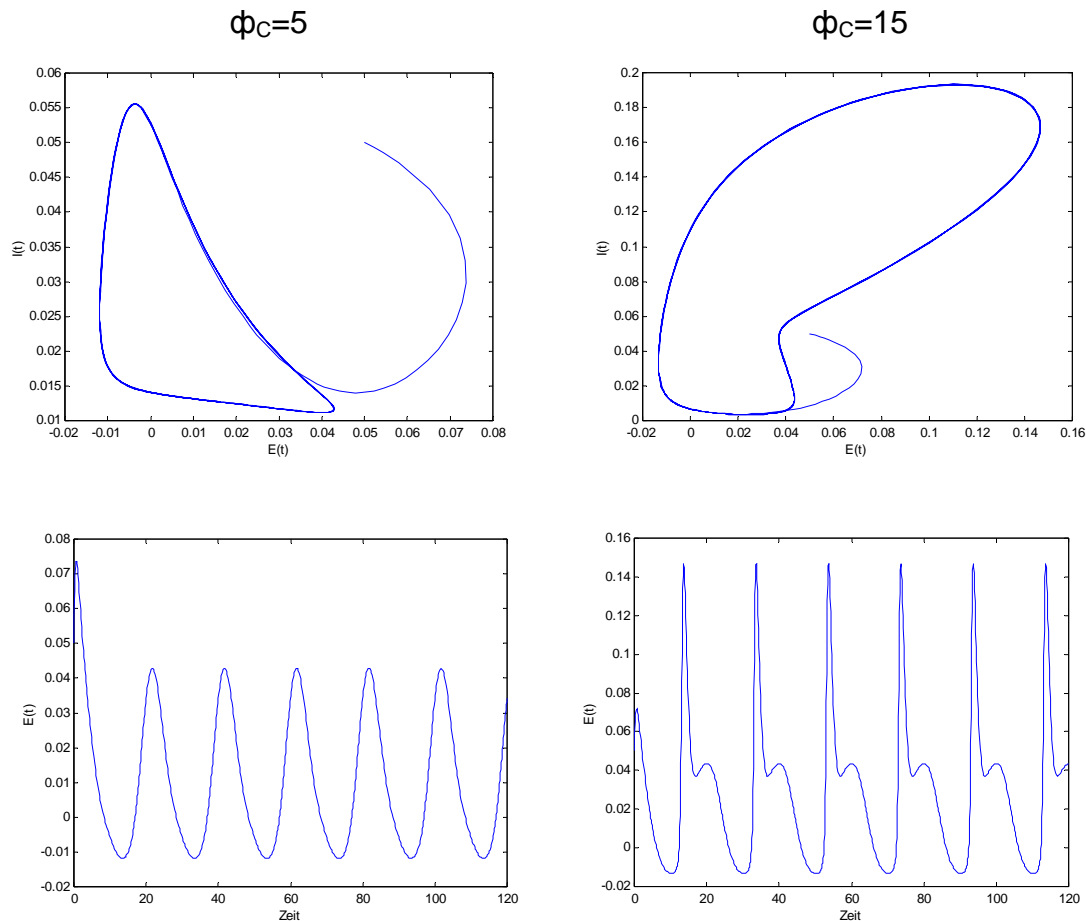


### Einfluss der erhöhten Phasendifferenz.

Beispiel von der Verteilung der Höhen der Amplitudenmaxima des regelmäßigen Beta-Rhythmus hin zu den höher nummerierten Oszillatoren im Vergleich zu Abb. 9 und Abb. 10.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=20$ ,  $P^{\circ}=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,  $\phi_C=15$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 12



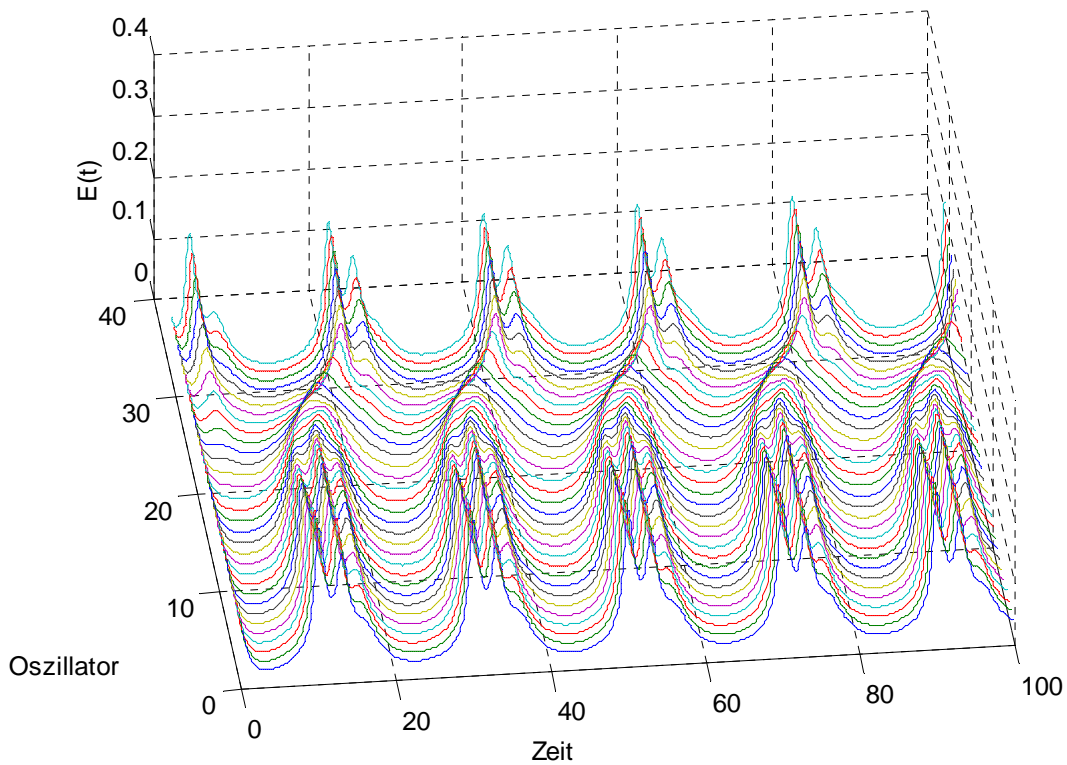
### Effekt der Phasendifferenz am einzelnen Oszillator.

Die Abbildung zeigt den Effekt der Phasendifferenz des kortikalen Inputs auf einen einzelnen Oszillator. Links beträgt die Abweichung  $\phi_C=5$ , rechts  $\phi_C=15$ . Die oberen Abbildungen zeigen die *limit cycles* des Oszillators, die exzitatorische Aktivität  $E(t)$  ist über die inhibitorische  $I(t)$  aufgetragen. Die unteren Abbildungen zeigen die exzitatorische Aktivität  $E(t)$  über der Zeit  $t$ . Es ist zu sehen, dass sich bei Erhöhung der Phasenabweichung des kortikalen Inputs die Amplituden in diesem Fall vergrößern und zweihöckrig werden. Die dazugehörigen *limit cycles* verdeutlichen dies.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=20$ ,  $P=1.5$ ,  $N=1$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,

$\alpha=0.1$ .

Abb. 13



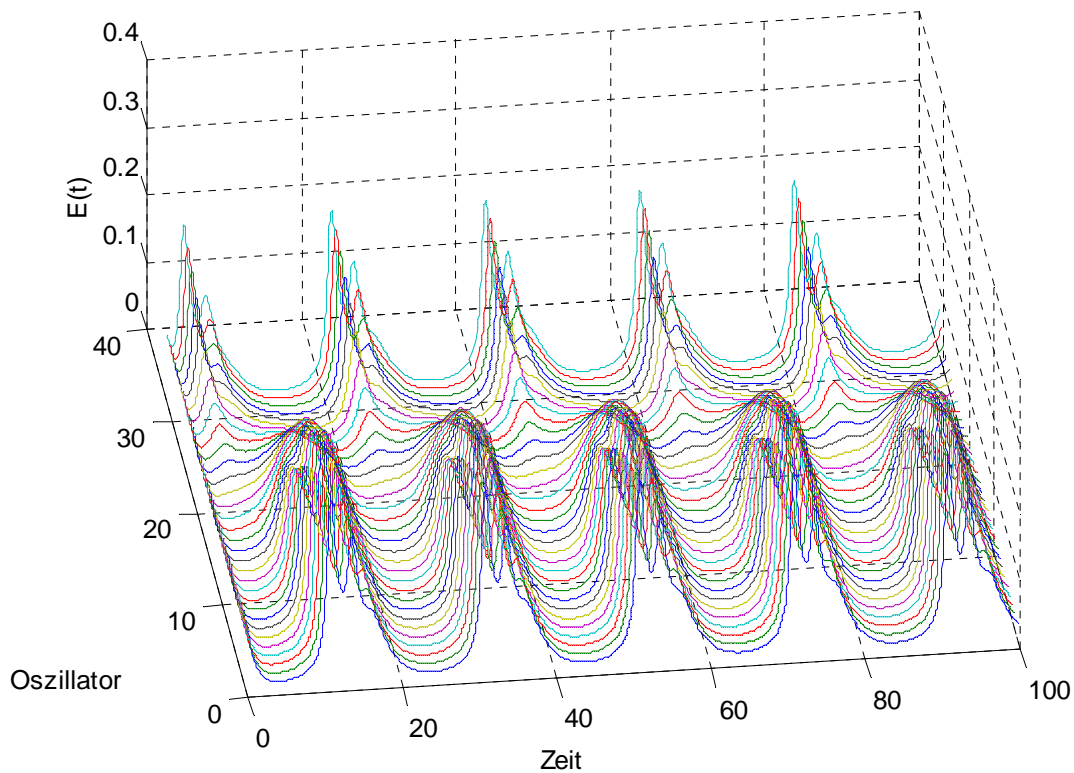
### Reaktionsmuster bei oszillatorischem Verhalten.

Regelmäßige Beta-Wellen mit Gamma-Wellen an den Amplitudenmaxima mit noch nicht erhöhten Inputs bei oszillatorischem Verhalten eines jeden Oszillators ( $P^{\circ}=1.5$ ). Auftreten eines Phasensprungs zwischen den ersten zwei Dritteln der Oszillatoren und dem hinteren Drittel.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=20$ ,  $P^{\circ}=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,

$\alpha=0.1$ .

Abb. 14



### Vergleich der Reaktionsmuster bei Verstärkung der einzelnen Inputs.

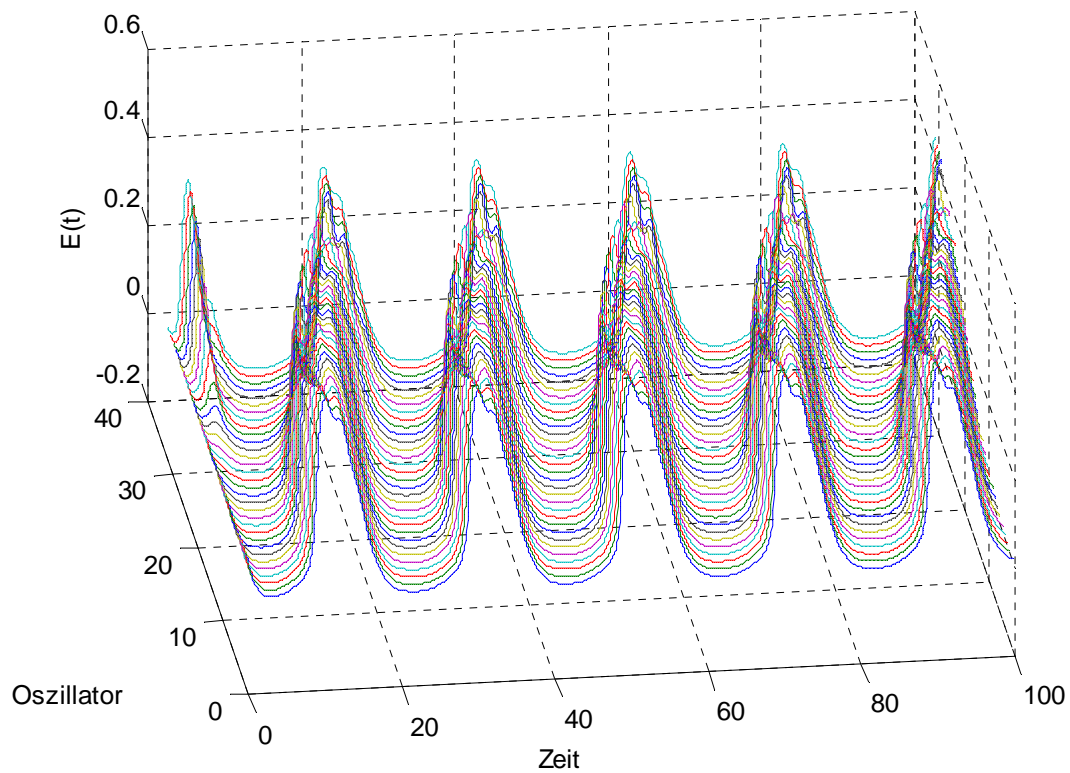
Abb. 14 zeigt das Verhalten der Oszillatoren bei verstärktem kortikalem Feedback:  $\beta_C=0.8$ . Es treten Beta-Wellen mit Gamma-Wellen an den Amplitudenmaxima auf. Der Phasensprung zwischen den ersten 20 Oszillatoren und den Oszillatoren 21 bis 32 beträgt genau  $\pi/2$ .

**Parameter:**  $T=20$ ,  $P \approx 1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,  $\beta_C=0.8$ ,

$\beta_S=0.3$ .



Abb. 15

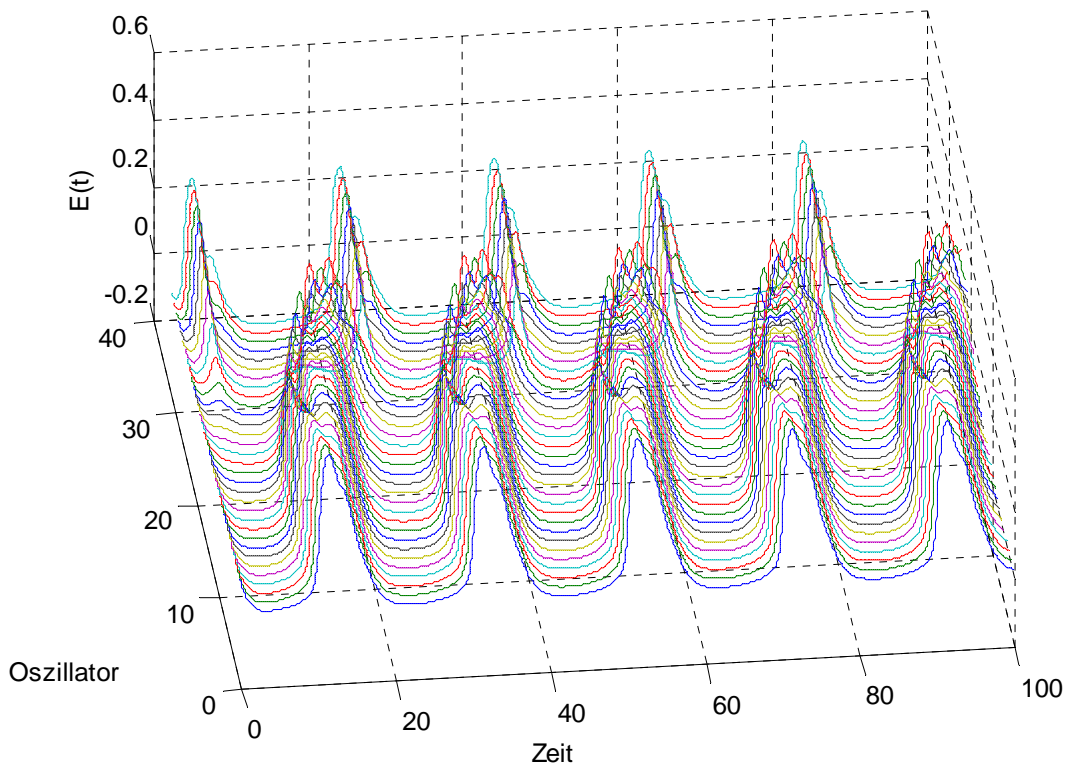


### Vergleich der Reaktionsmuster bei Verstärkung der einzelnen Inputs.

In Abb. 15 wurde der sensorische Input verstärkt:  $\beta_S=0.9$ . Die Oszillationen sind regelmäßig im Beta-Rhythmus und nur noch Schwingungen kleiner Amplitude sind Gamma-Wellen zuzuordnen. Der Phasensprung ist nicht mehr erkennbar.

**Parameter:**  $T=20$ ,  $P \approx 1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.9$ .

Abb. 16

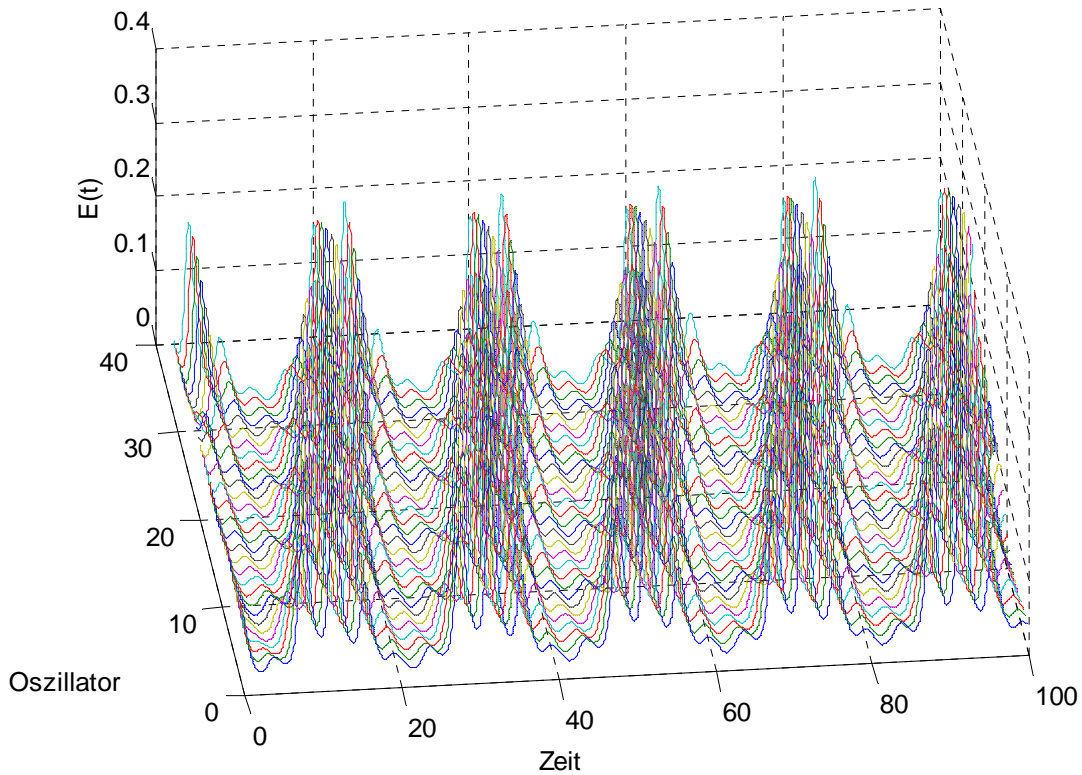


### Simulation von zeitgleicher Verstärkung beider Inputs.

Die Abbildung zeigt regelmäßige Beta-Schwingungen mit geringem Phasensprung des hinteren Drittels der Oszillatoren bei verstärktem sensorischem Input und bei verstärktem kortikalem Feedback. Analog zum Phasensprung sind nur bei Oszillatoren der Nummer 1 bis 20 zusätzlich Gamma-Wellen implementiert.

**Parameter:**  $\beta_C=0.8$ ,  $\beta_S=0.9$ ,  $T=20$ ,  $P^o=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ .

Abb. 17

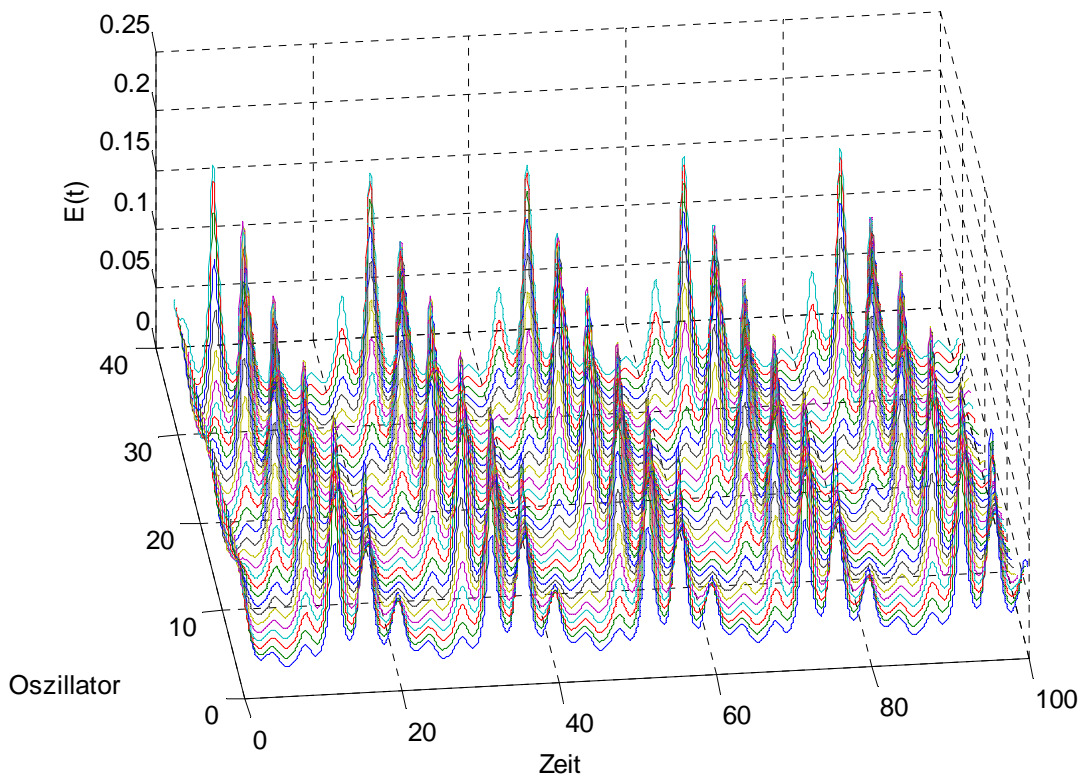


### Vergleich der Reaktionsmuster bei Erhöhung der einzelnen Inputfrequenzen.

Abb. 17 zeigt das oszillatorische Verhalten bei einer Erhöhung der Frequenz des kortikalen Feedbacks von 10Hz auf 50Hz ( $T_{\text{exz}}=4$ ). Es zeigen sich Gamma-Wellen, die ihre Amplitudenmaxima bei den Amplitudenmaxima der regelmäßigen Beta-Wellen haben.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $P^{\circ}=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,  
 $T_{\text{exz}}=4$ ,  $T_{\text{inh}}=20$ .

Abb. 18



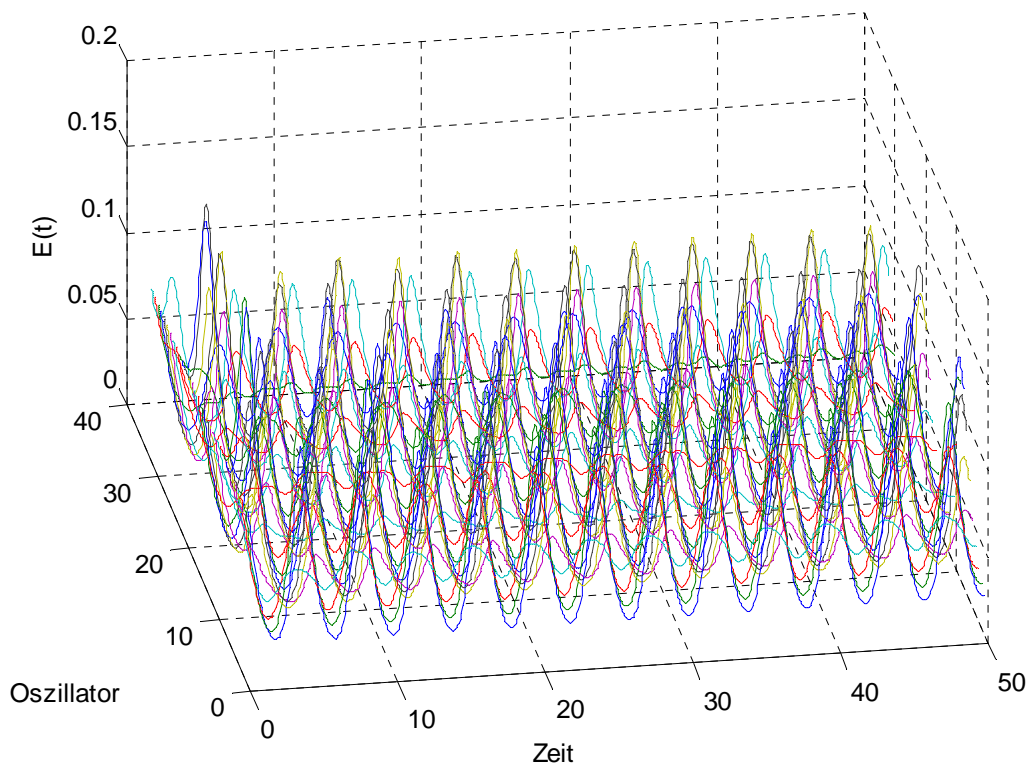
### Vergleich der Reaktionsmuster bei Erhöhung der einzelnen Inputfrequenzen.

In Abb. 18 wurde die Frequenz des sensorischen Inputs auf 50Hz erhöht,  $T_{inh}=4$ . In den regelmäßigen Gamma-Rhythmus sind Beta-Wellen eingelagert, die die räumlich bedingte Phasenabweichung zu korrigieren scheinen. Das Gesamtmuster verläuft jetzt entgegengesetzt dem Muster in Abb. 17.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $P^{\circ}=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ ,

$T_{exz}=20$ ,  $T_{inh}=4$ .

Abb. 19

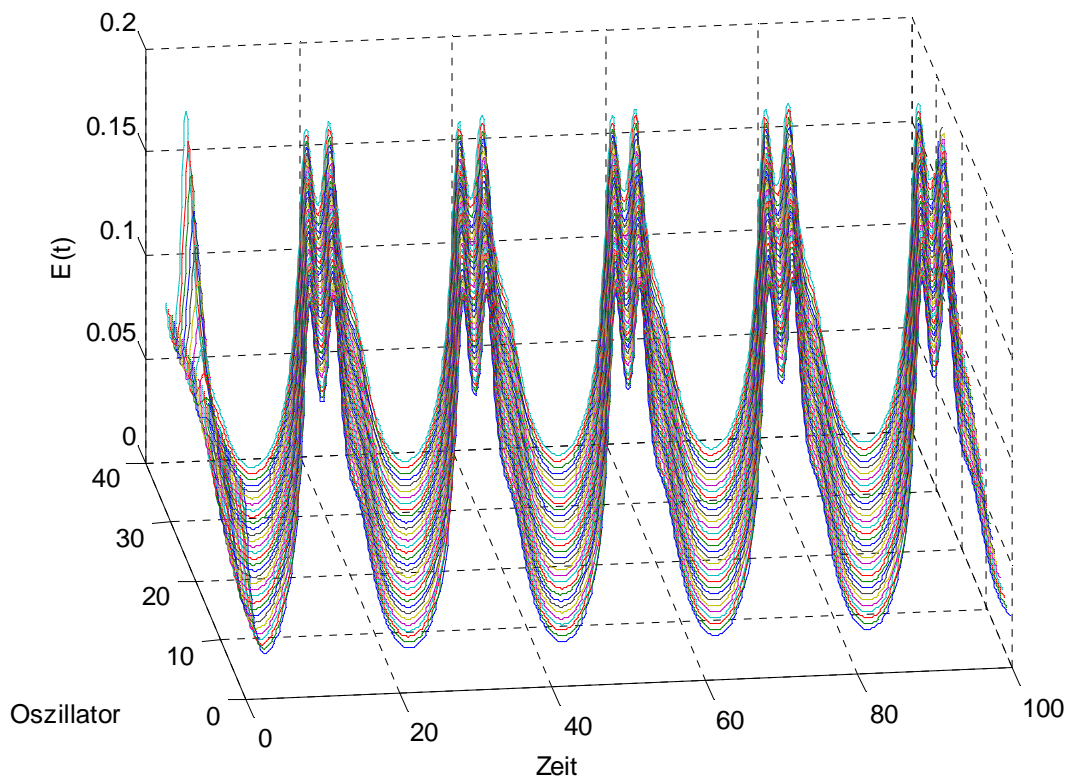


**Simulation des NRT-Modells bei zeitgleicher Erhöhung beider Inputfrequenzen.**

Es treten Gamma-Wellen unterschiedlicher Amplitudenhöhe bei Erhöhung beider Inputfrequenzen auf. Die zeitliche Verschiebung der Amplitudenmaxima spiegelt die aufgrund der räumlichen Anordnung der Oszillatoren in einer Kette entstehenden Laufzeitunterschiede der Inputs wieder.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=4$ ,  $P=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,  $\alpha=0.1$ .

Abb. 20



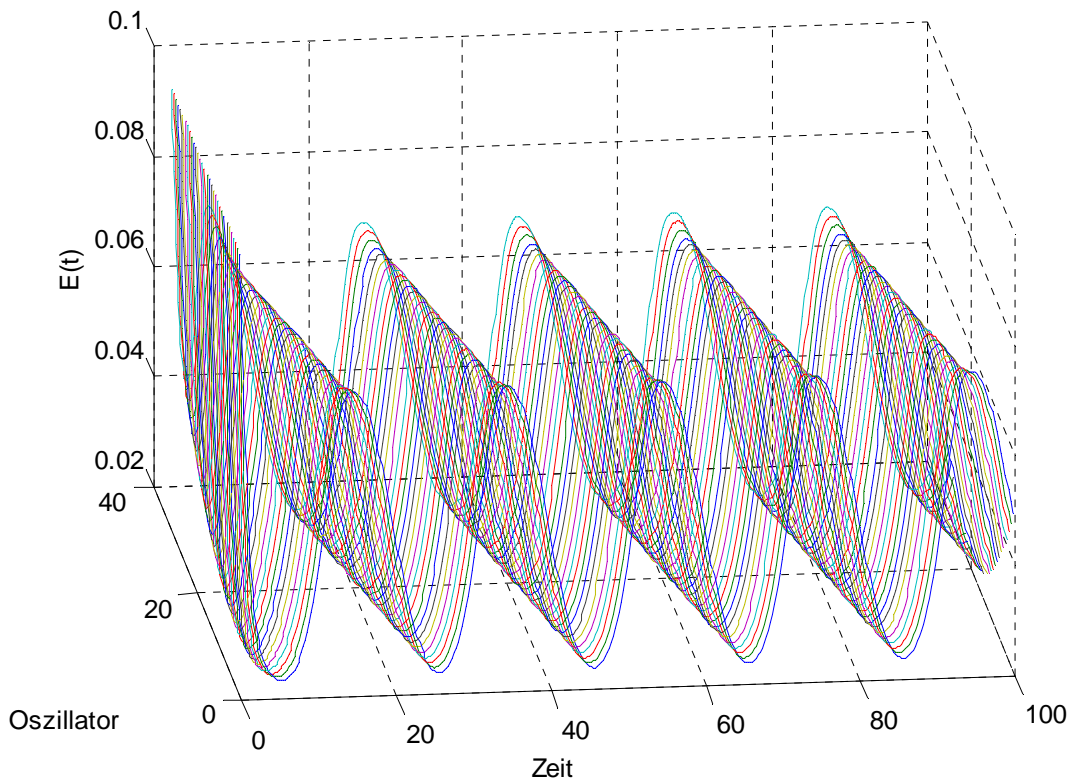
### Simulation bei Läsion des kortikalen Feedbacks

Es ergeben sich regelmäßige Beta-Wellen mit 2 Perioden langen implementierten Gamma-Wellen an den Amplitudenmaxima.

**Parameter:**  $\beta_C=0$ ,  $\beta_S=0.3$ ,  $T=20$ ,  $P=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,

$\alpha=0.1$ .

Abb. 21



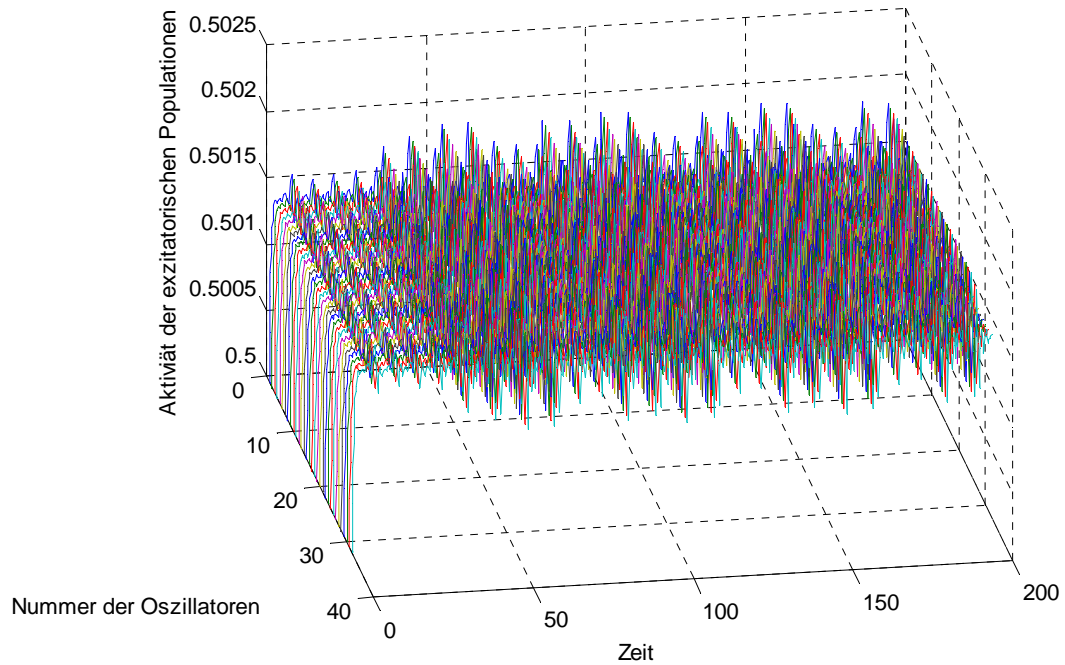
### Simulation bei Läsion des sensorischen Inputs.

Nur noch kleine Amplituden der Beta-Wellen treten bei Läsion des sensorischen Inputs auf. Gamma-Wellen sind nicht mehr vorhanden.

**Parameter:**  $\beta_C=0.4$ ,  $\beta_S=0$ ,  $T=20$ ,  $P^o=1.5$ ,  $N=32$ ,  $V_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j I_{j+n}$  mit  $j \neq 0$ ,  $R_n=0$ ,

$\alpha=0.1$ .

Abb. 22



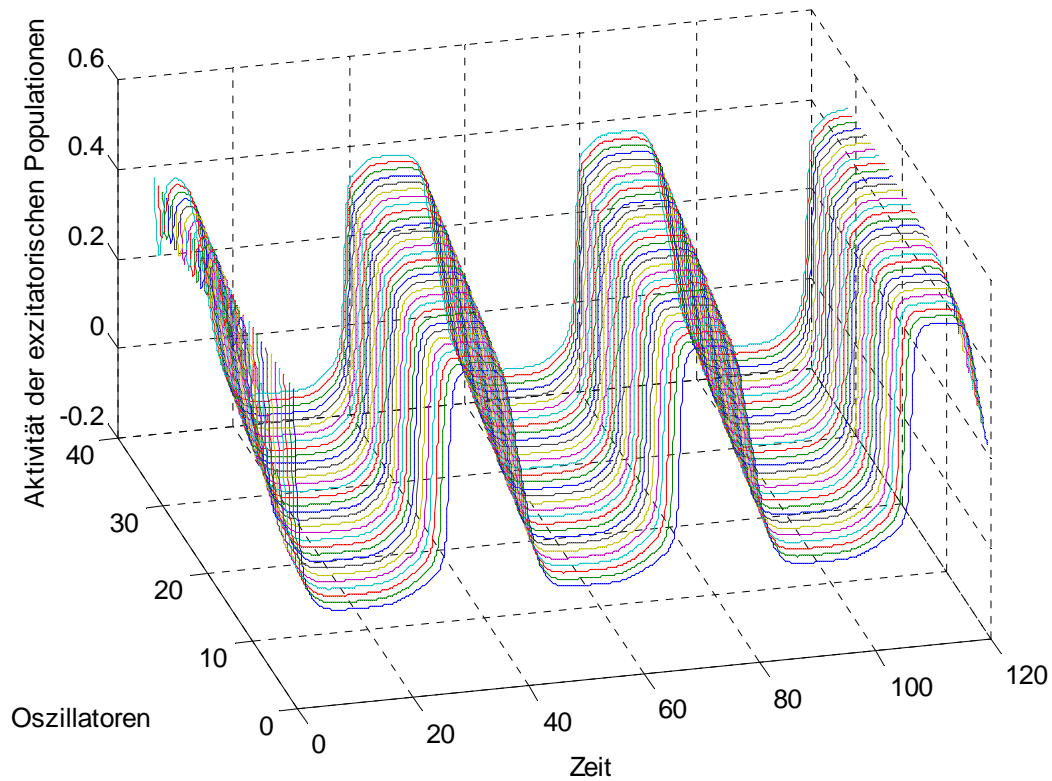
### Reaktionsmuster des Hippocampusmodells ohne äußere Einflüsse.

Beispiel von auftretenden Gammaoszillationen allein aufgrund von schwachen Kopplungen ohne effektive Inputs. Alle exzitatorischen Neuronenpopulationen sind untereinander gekoppelt.

**Parameter:**  $\beta_c=0$ ,  $\beta_s=0$ ,  $P \approx 1$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=1}^N w_{nj} E_j$ ,  $V_n=0$ .



Abb. 23

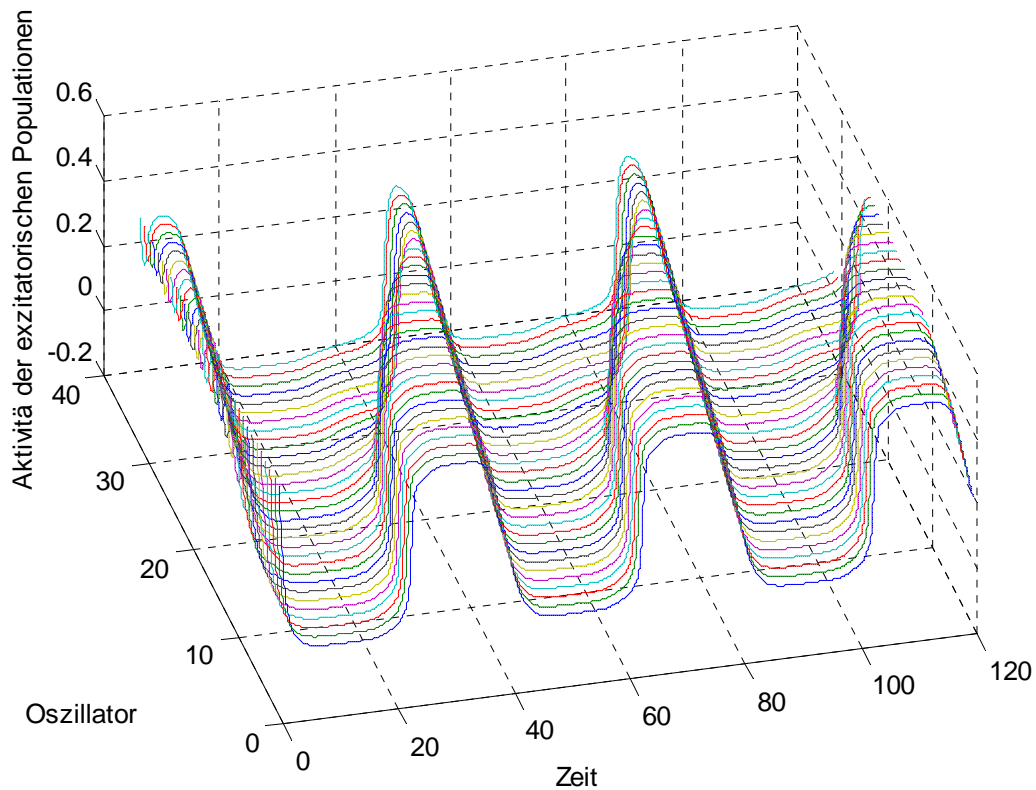


**Verhalten bei *steady-state* jedes Oszillators mit effektiven Inputs.**

Auftretende regelmässige Theta-Wellen mit gleichmässiger Amplitude bei *nearest-neighbor* Kopplung und aktiven Inputs.

**Parameter:**  $\beta_C=0.2$ ,  $\beta_S=1.5$ ,  $T=40$ ,  $P^e=1$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=3}^3 \alpha_j E_{n+j}$ , mit  $j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,  
 $\alpha_1=\alpha_{-1}=0.5$ ,  $\alpha_2=\alpha_{-2}=0.1$  und  $\alpha_3=\alpha_{-3}=0.05$ ,  $\phi_C=5$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 24

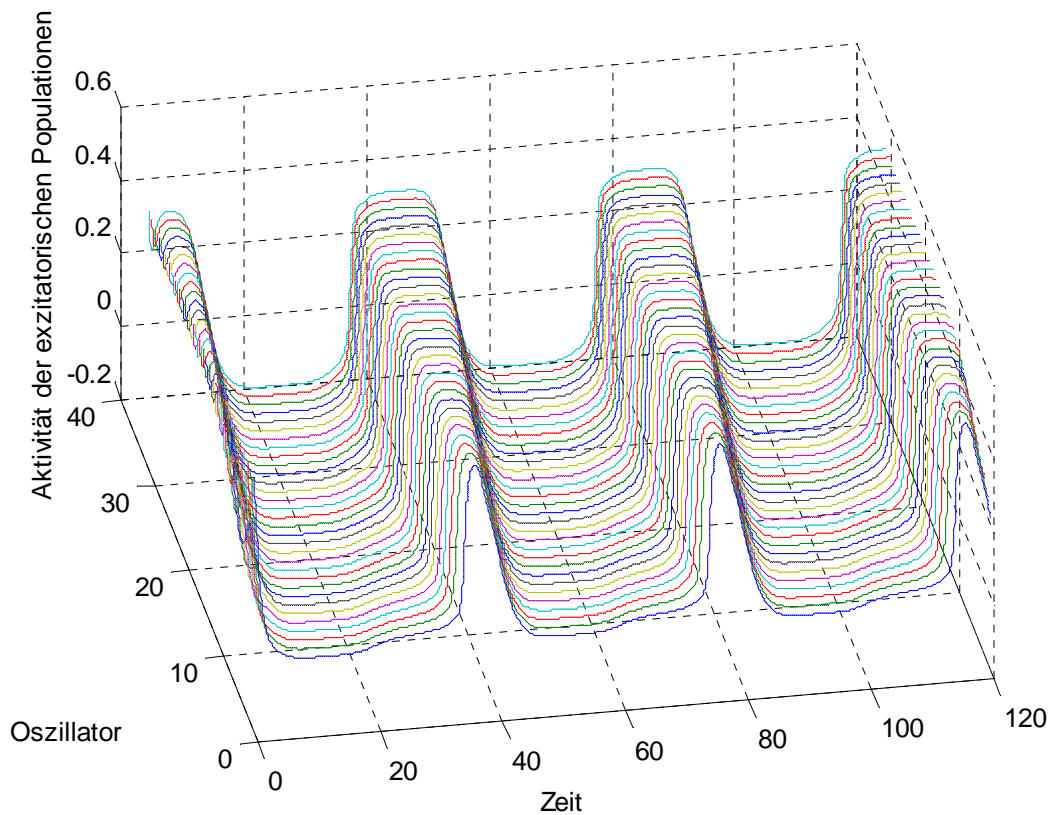


### Reaktionsmuster des Hippocampusmodells bei erhöhter Phasendifferenz.

Auftretende regelmäßige Theta-Wellen mit Verengung der Amplitude der hinteren Oszillatoren bei lokaler Kopplung und effektiven Inputs.

**Parameter:**  $\beta_C=0.2$ ,  $\beta_S=1.5$ ,  $T=40$ ,  $P^e=1$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=3}^3 \alpha_j E_{n+j}$ , mit  $j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,  
 $\alpha_1=\alpha_{-1}=0.5$ ,  $\alpha_2=\alpha_{-2}=0.1$  und  $\alpha_3=\alpha_{-3}=0.05$ ,  $\phi_C=18$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 25

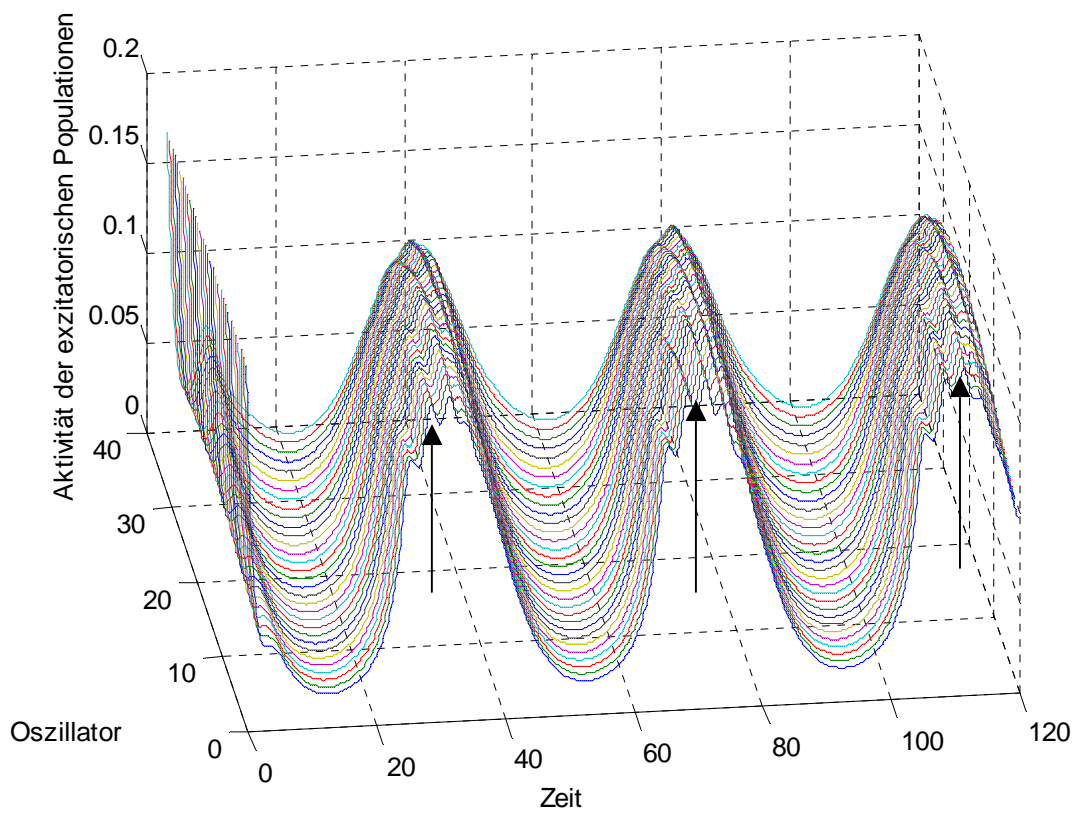


### Änderung des Verhaltens des Modells bei weiter erhöhter Phasendifferenz.

Auftretende regelmäßige Theta-Wellen mit Verengung der Amplitude der vorderen Oszillatoren bei lokaler Kopplung und effektiven Inputs.

**Parameter:**  $\beta_C=0.2$ ,  $\beta_S=1.5$ ,  $T=40$ ,  $P^e=1$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j E_{n+j}$ , mit  $j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,  
 $\alpha_1=\alpha_{-1}=0.5$ ,  $\alpha_2=\alpha_{-2}=0.1$  und  $\alpha_3=\alpha_{-3}=0.05$ ,  $\phi_C=35$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 26



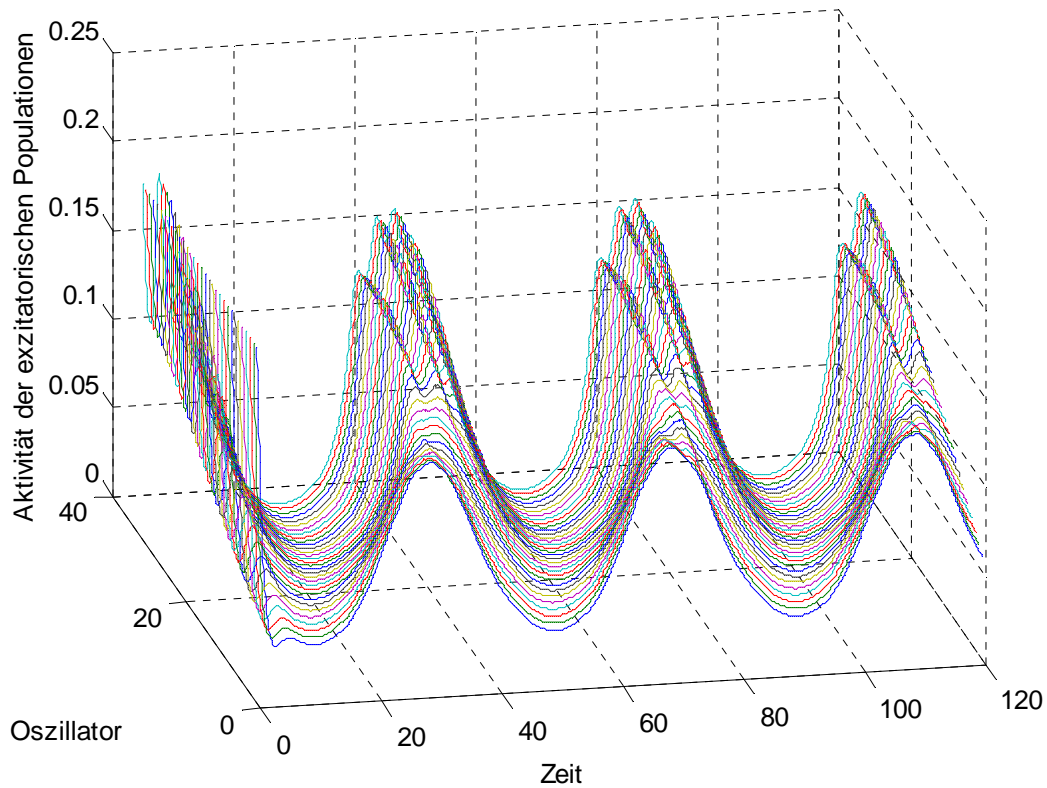
### Simulation bei oszillierendem Verhalten jedes Oszillators.

Raumzeitliches Muster für den Oszillationsmodus eines jeden Oszillators. In die Theta-Wellen ist ein Gamma-Rhythmus (siehe Pfeile) an den Amplitudenmaxima eingeflochten.

**Parameter:**  $\beta_C=0.3$ ,  $\beta_S=0.25$ ,  $T=40$ ,  $P^\circ=1.5$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=3}^3 \alpha_j E_{n+j}$ , mit

$j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,  $0 < \alpha < 0.1$ ,  $\phi_C=5$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 27



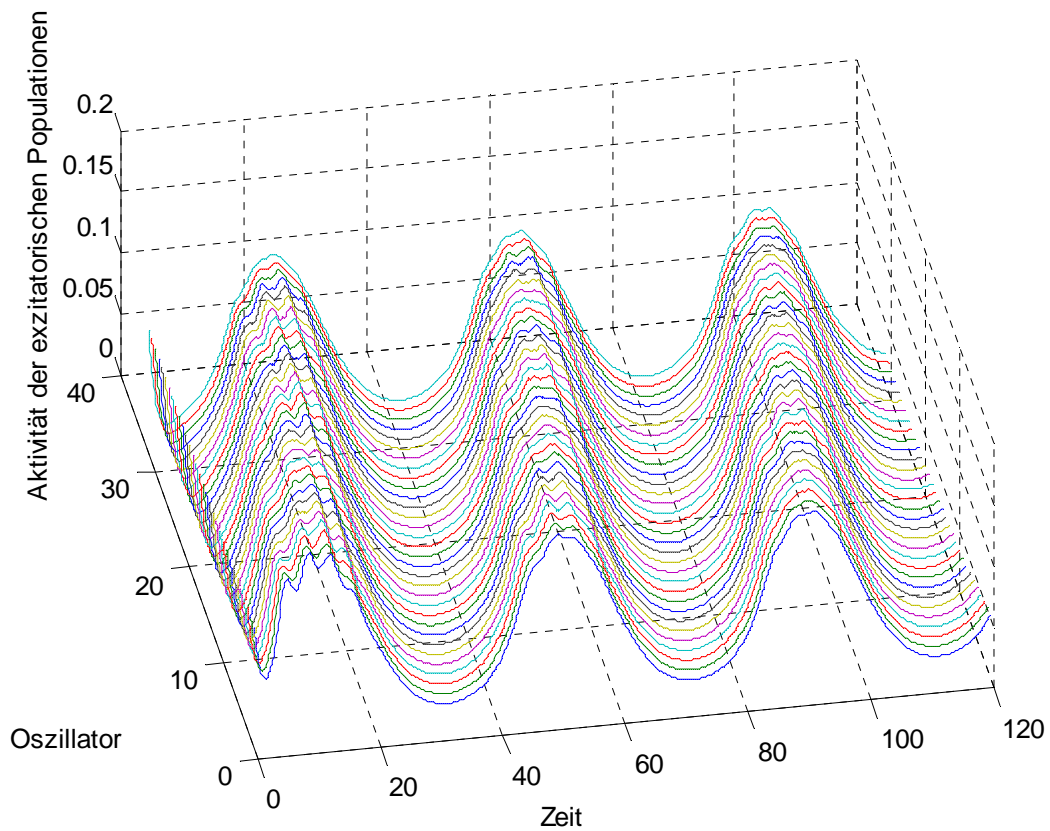
### Netzwerkverhalten bei erhöhter Phasendifferenz.

In die Theta-Wellen eingeflochten ist ein Gamma-Rhythmus an den Amplitudenmaxima zu finden, der mit abnehmender Oszillatorposition zusammen mit der Amplitude schwächer wird.

**Parameter:**  $\beta_C=0.3$ ,  $\beta_S=0.25$ ,  $T=40$ ,  $P^0=1.5$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=-3}^3 \alpha_j E_{n+j}$ , mit

$j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,  $0 < \alpha < 0.1$ ,  $\phi_C=25$  und  $\phi_S=0$ .

Abb. 28



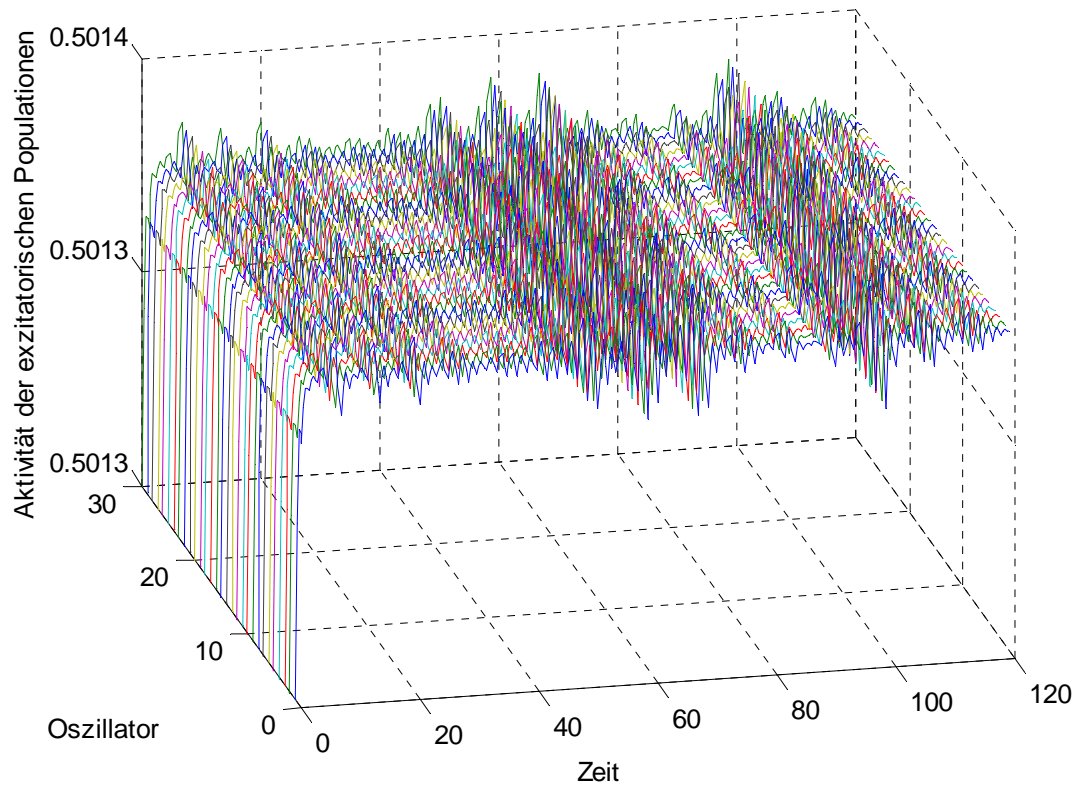
### Simulation der Läsion des entorhinalen Inputs.

Regelmässiger Theta-Rhythmus geringer Amplitude, nur Schwingungen sehr kleiner Amplitude sind Gamma-Wellen zuzuordnen.

**Parameter:**  $\beta_C=0$ ,  $\beta_S=0.25$ ,  $T=40$ ,  $P^\circ=1.5$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=3}^3 \alpha_j E_{n+j}$ , mit

$j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,  $0 < \alpha < 0.1$ ,  $\phi_C=0$  und  $\phi_S=20$ .

Abb. 29



### Simulation der Läsion des septalen Inputs.

Es treten hauptsächlich Gamma-Wellen auf, deren ihre Amplitudenmaxima in Theta-Wellenform auftreten. Insgesamt sind die Amplituden sehr klein.

**Parameter:**  $\beta_C=0.3$ ,  $\beta_S=0$ ,  $T=40$ ,  $P^{\circ}=1.5$ ,  $N=32$ ,  $R_n = \sum_{j=3}^3 \alpha_j E_{n+j}$  mit  $j \neq 0$ ,  $V_n=0$ ,

$0 < \alpha < 0.1$ ,  $\phi_C=20$  und  $\phi_S=0$ .

## Literaturverzeichnis

- Ahissar, E., Haidarliu, S., Zacksenhouse, M. (1997)  
 Decoding temporally encoded sensory input by cortical oscillations and thalamic phase comparators  
 Neurobiology 94, 11633-11638
- Berlit, P. (2001)  
 Basiswissen Neurologie  
 4. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Behr, J. (2003)  
 Interaktion zwischen entorhinalen Kortex und Hippokampus bei der Temporallappenepilepsie  
 Med. Habilitation, Humboldt-Universität Berlin
- Bly, B. M., Kosslyn, S. M. (1997)  
 Functional anatomy of object recognition in humans: evidence from positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging  
 Curr. Opin. Neurol. 10, 5-9
- Borisyuk, R. M., Kirillov, A. B. (1992)  
 Bifurcation analysis of a neural network model  
 Biol. Cybern. 66, 319-325
- Borisyuk, R. M., Hoppensteadt, F. C. (1999)  
 Oscillatory models of the hippocampus: a study of spatio-temporal patterns of neural activity  
 Biol. Cybern. 81, 359-371
- Boucart, M., de Visme, P., Wagemans, J. (2000)  
 Effect of benzodiazepine on temporal integration in object perception  
 Psychopharmacology 152, 249-255
- Bragin, A., Jando, G., N'adasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., Buzsaki, G. (1995)  
 Gamma (40-100Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat  
 J. Neurosci. 15, 47-60
- Braitenberg, V. (2001)  
 Brain size and number of neurons: An exercise in synthetic neuroanatomy  
 J. Comput. Neurosci. 10, 71-77



- Braitenberg, V. (2001)  
Thoughts on the neuronal hardware of language  
Cognitive processing 2, 263-278
- Bremer, F. (1935)  
Cerveau „isolé“ et physiologie du sommeil  
CR Soc. Biol. 118, 1235-1241
- Brockhaus, J., Deitmer, J. W. (2002)  
Long-lasting modulation of synaptic input to Purkinje neurons by  
Bergmann glia stimulation in rat brain slices  
J. Physiol. 545.2, 581-593.
- Bronštein, I. N., Semendjaev, K. A., Musiol, G., Mühlig, H. (2000)  
Taschenbuch der Mathematik  
5. Aufl., Deutsch, Thun, Frankfurt a. M.
- Buzsaki, G., Bragin, A., Chrobak, J. J., N'adasdy, Z., Sik, A., Hsu, M., Ylinien,  
A. (1994)  
Oscillatory intermittent synchrony in the hippocampus: relevance to  
memory trace formation, 145-172  
in: Buzsaki, G., Llinas, R., Singer, W., Berthoz, A., Christen, Y.: Temporal  
coding in the brain  
Springer, Berlin
- Capra, Fritjof (1996)  
Lebensnetz. Ein neues Verständnis der lebendigen Welt.  
Scherz, München
- Contreras, D., Steriade M. (1997)  
Synchronization of low-frequency rhythms in corticothalamic networks  
Neurosci. 76, 11-24
- Crick, F. (1984)  
The function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81, 4586-4590
- Destexhe, A., Bal, T., McCormick, D. A., Sejnowski, T. J. (1996)  
Ionic mechanisms underlying synchronized oscillations and propagating  
waves in a model of ferret thalamic slices  
J. Neurophysiol. 76, 2049-2070
- FitzHugh, R. (1961)  
Impulses and physiological states in theoretical models of nerve  
membrane  
Biophysical Journal 1, 445–466

- Funke, K., Eysel, U. T. (1993)  
Modulatory effects of acetylcholine, serotonin and noradrenaline on the activity of cat perigeniculate neurons  
Exp. Brain Res. 95, 409-420
- Grossberg, S. (1988)  
Nonlinear neural networks: Principles, mechanisms, and architectures  
Neural Netw. 1, 17-61
- Hanselman, D. C. (2001)  
Mastering Matlab 6: a comprehensive tutorial and reference  
Prentice-Hall, London, Sydney, Toronto
- Heck, D., Sultan F., Braitenberg V. (2001)  
Sequential stimulation of rat cerebellar granular layer in vivo: Further evidence of a „tidal-wave“ timing mechanism in the cerebellum  
Neurocomputing 38, 641-646
- Hindmarsh, J. L., Rose, R. M. (1982)  
A model of the nerve impulse using two first order differential equations  
Nature 296, 162–164
- Hodgkin, A. L., Huxley, A. F. (1952)  
A quantitative description of membrane current and its applications to conduction and excitation in nerve  
J. Physiol. 117, 500-544
- Hopfield, J. J. (1982)  
Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities  
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 79, 2554-2558
- Hoppenstaedt, F. C., Izhikevich E. M. (1997)  
Weakly connected neural networks  
Springer, New York, Berlin, Heidelberg
- Jones, E. G. (2001)  
The thalamic matrix and thalamocortical synchrony  
Trends. Neurosci. 24, 595-601
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. (1996)  
Histologie Übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T. H. Schiebler  
4. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York
- Kahle, W. (1991)  
Taschenatlas der Anatomie: Nervensystem und Sinnesorgane  
6. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York

- Karlson, P., Doenecke, D., Koolman, J. (1994)  
 Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler  
 14. Aufl., Thieme, Stuttgart, New York
- Kischka, U., Spitzer, M., Kammer, T. (1997)  
 Frontal-subcortikale neuronale Schaltkreise  
 Fortschr. Neurol. Psychiat. 65, 221-231
- Kuffler S., Nicholls J., Martin A. (1984)  
 From Neuron to Brain  
 2. Aufl., Sinauer Publishers, Sunderland, Massachusetts
- Lang, F. (2000)  
 Basiswissen Physiologie  
 Springer, Berlin Heidelberg, New York
- Liske, B., Schwarz, J., Stevens, A. (2005)  
 Neural pattern dynamics in an oscillator model in the thalamo-reticular  
 system  
 J Physiol Paris, Vol: 99 (1), 66-71
- McCulloch, W. S., Pitts, W. H. (1943)  
 A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity  
 Bulletin of Mathematical Biophysics 5, 115-133
- McEwen, B. (1991)  
 Non-genomic and genomic effects of steroids on neural activity  
 Trends Pharmacol Sci. 12 (4), 141-147
- Mitrofanis, J., Guillery, R. W. (1993)  
 New views of the thalamic reticular nucleus in the adult and the  
 developing brain  
 Trends Neurosci. 16, 240-245
- Morris, C., Lecar, H. (1981)  
 Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber  
 Biophys. J. 35, 193–213
- Moruzzi, G., Magoun H. W. (1949)  
 Brain stem reticular formation and activation of the EEG  
 Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1, 455-473
- Mumford, D. (1995)  
 Thalamus, 153-157  
 in: Arbib, M. A.  
*The Handbook of Brain Theory and Neural Networks*  
 MIT Press, Cambridge

- Nagumo, J., Arimoto, S., Yoshizawa, S. (1962)  
An active pulse transmission line simulating nerve axon  
Proc. IRE, 2061–2071
- Nakatomi H., Kuriu T., Okabe S., Yamamoto S., Hatano O., Kawahara N.,  
Tamura A., Kirino T., Nakafuku M. (2002)  
Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain  
injury by recruitment of endogenous neural progenitors  
Cell 110, 429-441
- Netter, F. H. (1997)  
Atlas der Anatomie des Menschen  
Thieme Stuttgart, New York
- Nicholls, J. G., Martin, A. R., Wallace, B. G. (1995)  
Vom Neuron zum Gehirn  
Gustav Fischer Stuttgart, Jena, New York
- O'Keefe, J., Nadel, L. (1978)  
The hippocampus as a cognitive map  
Clarendon Press, Oxford
- Pernakowski, M. (1994)  
Fast subsystem bifurcations in slowly varying Lienard system exhibiting  
bursting  
SIAM J. App. Math. 54, 841–832
- Smythies, J. R. (2002)  
The dynamic neuron: a comprehensive survey of the neurochemical  
basis of synaptic plasticity  
MIT-press, Cambridge Massachusetts
- Schwarz, J. (2001)  
Low-dimensional dynamics and bifurcations in oscillatory neural networks  
Physik. Dissertation, Universität Tübingen
- Schwarz, J., Sieck, A., Dangelmayr, G., Stevens, A. (2000)  
Mode dynamics of interacting neural populations by bi-orthogonal  
spectral decomposition  
Biol. Cybern. 82, 231-245
- Schwarz, J., Bräuer, K., Dangelmayr, G., Stevens, A. (2000)  
Low-dimensional dynamics and bifurcations in oscillator networks via  
bi-orthogonal spectral decomposition  
J. Phys. A: Math. Gen. 33, 3555-3566

- Shepherd, G. M. (1983)  
Neurobiology  
Oxford University Press, New York
- Suffczynski, P., Kalitzin, S., Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F. H. (2001)  
Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of  
alpha rhythms in relation to focal attention  
Int. J. Psychophysiol. 43, 25-40
- Traub, R. D., Miles, R. (1991)  
Neuronal Networks of the Hippocampus  
Cambridge University Press, Cambridge
- Trepel, M. (1999)  
Neuroanatomie: Struktur und Funktion  
2. Aufl., Urban & Fischer, München, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm
- Wang, X. J., Buzsaki, G. (1996)  
Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal  
network model  
J. Neurosci. 16, 6402-6413
- Wilson, H. R., Cowan, J. D. (1972)  
Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of neural  
models  
Biophys. J. 12, 1-24
- Yerkes R. M., Dodson J. D. (1908)  
The Relation of Strength of Stimulus to Rapidity of Habit-Formation  
Journal of Comparative Neurology and Psychology 18, 459-482
- Zeeuw, C.I. de (2005)  
Creating coordination in the cerebellum  
Elsevier, Amsterdam

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle auf das herzlichste bei Prof. Dr. A. Stevens und Dr. J. Schwarz bedanken, die mich die ganze Zeit über hervorragend und voller Einsatz betreut haben. Sie zeigten mir viele Möglichkeiten auf und ließen mir große Entwicklungsfreiräume oder schufen diese neu. Sie waren immer für meine Fragen da und halfen mir bei meinen Problemen auf wahrhaft „doktorväterliche“ Weise. Ganz herzlichen Dank dafür.

Prof. Dr. K. Bräuer danke ich herzlich für die Möglichkeit im Rahmen seiner Seminare zwei Vorträge zu halten mit anschließenden spannenden, gedankenanstregenden und weiterführenden Gesprächen.

Weiter möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Prof. Dr. A. Stevens bedanken, die mir immer wichtige Begleiter und wertvolle Diskussionspartner im Rahmen dieser Arbeit waren.

Vielen Dank.

## Lebenslauf

<b>Name, Geburt</b>	Benjamin Christian Johannes Liske, *20.1.1978 in Tübingen	
<b>Schulbildung</b>	1984 – 1988	Kusterdingen
	<b>Grundschulbesuch der August-Lämmle-Schule</b>	
	1988 – 1997	Tübingen
	<b>Besuch des Otilie-Wildermuth-Gymnasiums</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1997 Erwerb der allgemeinen Hochschulreife</li> </ul>	
<b>Zivildienst + Berufserfahrungen</b>	Herbst 1997 – Herbst 1998	Kusterdingen
	<b>Zivildienst im Gemeindepflegehaus Härten (Altenpflegeheim)</b>	
	1998	Reutlingen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitbegründung der Telekommunikationsfirma <i>LIGRAcom</i></li> </ul>	
<b>Studium + Beruf</b>	1999 – 2005	Tübingen
	<b>Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühjahr 2001: <b>Vorärztliche Prüfung</b></li> <li>• Frühjahr 2002: <b>Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</b></li> <li>• Seit Herbst 2003 Arbeit an <b>Dissertation</b> „<i>Modellbildung und Simulation der Aktivität kortikothalamischer Kreise und deren Bedeutung für das Verständnis von Aufmerksamkeit und Bewusstsein</i>“ an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AG Prof. Dr. A. Stevens, Tübingen</li> <li>• Frühjahr 2004: <b>Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</b></li> <li>• 04.05.2005: <b>Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung</b></li> </ul>	
	Seit Juni 2005	Tübingen
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beruflich tätig als Assistenzarzt an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen</li> </ul>	
<b>Interessen</b>	Klavier, Computer, Informatik, Sport	