

**Kodierung abstrakter, quantitativer Regeln im Präfrontalen
Kortex des Rhesusaffen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Biologie
und
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität-Tübingen

vorgelegt

von

Sylvia Bongard
aus Bendorf(Rhein)

2010

Tag der mündlichen Prüfung: 20.04.2010

Dekan der Fakultät für Biologie: Prof. Dr. H.-P. Mallot

Dekan der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. A. Nieder

2. Berichterstatter: Prof. Dr. U. Ilg

Prüfungskommission: Prof. Dr. A. Nieder

Prof. Dr. P. Thier

Prof. Dr. H.-P. Mallot

Prof. Dr. U. Ilg

Dr. J. Ostwald



Alles, was die Natur selbst anordnet, ist zu irgendeiner Absicht gut. Die ganze Natur überhaupt ist eigentlich nichts anderes, als ein Zusammenhang von Erscheinungen nach Regeln; und es gibt überall keine Regellosigkeit.

Immanuel Kant, 1724-1804 dt. Philosoph

Ich erkläre hiermit, dass ich die zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel: *Kodierung abstrakter, quantitativer Regeln im Präfrontalen Kortex des Rhesusaffen* selbständig verfasst, nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt und wörtlich oder inhaltlich übernommene Stellen als solche gekennzeichnet habe. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft wird.

Sylvia Bongard

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein besonderes Wort des Dankes möchte ich an meinen Doktorvater Professor Dr. Andreas Nieder richten, der mir dieses Projekt ermöglicht hat und der mir mit seinem Fachwissen, seiner konstruktiven Kritik, seiner Geduld und Erfahrung und seinen vielen Ideen immer wieder den nötigen Schwung gegeben hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Kollegen bedanken, die mich nicht nur mit vielen Tipps, Ratschlägen und zahlreichen guten Anregungen versorgt haben, sondern die zusätzlich zu einem angenehmen Arbeitsklima während der Promotion beigetragen haben.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Dr. Oana Tudusciuc für ihre stets zuvorkommende Unterstützung und Hilfestellungen und bei Dr. Simon Jacob und Andreas Dräger für das Korrekturlesen der Arbeit und die Unterstützung bei vielen Fragen.

Danke Bill und Oskar.

Abstrakt

Viele Situationen des Alltags erfordern Entscheidungen, die auf Anzahlsvergleichen und quantitativen Regeln basieren. Beim Einkaufen beispielsweise entscheiden wir uns oft für das Produkt mit dem niedrigsten Preis, wohingegen wir bei der Wahl des Arbeitsplatzes auf das Angebot achten, bei dem der Verdienst am höchsten ist. Flexible 'größer/kleiner als' Prinzipien sind sowohl beim Menschen, als auch bei Tieren nicht nur Voraussetzung für zielgerichtetes Verhalten, sondern legen zusätzlich den Grundstein für die Durchführung mathematischer Operationen auf Quantitäten.

Dem präfrontalen Kortex (PFC) wird die Kontrolle von regelbasierten Entscheidungen zugeordnet. Elektrophysiologische Untersuchungen an Rhesusaffen konnten zusätzlich zeigen, dass Neurone des PFC numerische Informationen kodieren. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Rolle von individuellen Einzelzellen des PFC während der Durchführung eines Versuchs, bei dem grundlegende mathematische Regeln konstant gewechselt wurden. In diesem Experiment sollten Rhesusaffen (*Macaca mulatta*) entscheiden, ob eine ihnen gezeigte Anzahl an Punkten größer oder kleiner ist, als eine kurz vorher angezeigte Beispiellanzahl.

Die Tiere lösten die Aufgaben und waren in der Lage, die Aufgabe auf neue, nicht erlernte Punktzahlen zu generalisieren, so dass davon ausgegangen werden kann, dass sie das generelle Prinzip 'größer als' und 'kleiner als' verstanden haben.

Im Gesamten konnten, während die Tiere die Aufgabe bearbeiteten, 484 Zellen des PFC abgeleitet werden. Nach eingehender statistischer Analyse konnten überwiegend Zellen, deren Aktivität diese abstrakten, mathematischen Regeln 'größer/kleiner als' kodierten, gefunden werden; rein sensorische und gedächtnisrelevante Aktivitäten waren hingegen kaum vorhanden. Möglicherweise dienen diese Beobachtung an nichthumanen Primaten als neurologisches Vorläufersystem für die Implementierung symbolischer, mathematischer Regeln im Menschen.

Abstract

In many everyday-situations, decisions are based on magnitude comparisons and quantitative rules. During shopping for a given product, we pick the vendor that offers it for the least price. When looking for a job, however, we choose the one that provides more salary. Flexible 'greater than – less than' principles are essential for goal directed behaviour in both man and animal, particularly, in order to orchestrate behavioral strategies that operate on quantities.

The prefrontal cortex (PFC) has been implicated in controlling rule-based decisions. At the same time, electrophysiological recordings in rhesus monkeys have shown that neurons in the PFC are also involved in processing numerical information. We thus explored the role of individual PFC neurons in guiding most abstract quantity judgments based on constantly changing decision rules. We used a rule switching quantity comparison task in which two rhesus monkeys (*macaca mulatta*) had to indicate whether a given number of dots is greater or smaller than a previously shown sample. The animals performed this task with different numerical quantities and generalized to novel set sizes, indicating that they were indeed able to understand the general concept of 'greater than' and 'less than'.

In total, we recorded the activity from 484 PFC cells while the monkeys performed this task. Based on a multi-factorial statistical analysis, we found that the most prevalent activity reflected these abstract, mathematical rules, and in a behaviorally relevant manner; purely sensory- and memory-related activities were almost absent. This mechanism observed in nonhuman primates may serve as a neuronal precursor for the implementation of symbolic mathematical rules in humans.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	15
1.1	Der Wisconsin-Kartensortierungstest	16
1.2	Exekutive Funktionen	18
1.2.1	Regel Kodierung	19
1.2.2	Kodierung numerischer Quantitäten	20
1.3	Der Frontallappen: Phylogenese und Neuroanatomie	21
1.4	Funktionalität des Frontallappens	23
1.5	Ziel der Arbeit	25
2	Methodik	27
2.1	Versuchstier und Haltung	27
2.2	Experimentelle Umgebung	28
2.3	Stimuli	28
2.4	Aufgabe	31
2.5	Trainingsschritte	33
2.6	Vorbereitung der Ableitung	36
2.6.1	Operativer Eingriff	36
2.6.2	Implantate	37
2.7	Multiple Einzelzelleableitung	39
2.8	Datenanalyse	42
2.8.1	Verhalten	42
2.8.2	Ableitanalyse: Multifaktorielles Design	42
2.8.3	Receiver-Operating-Characteristics-Analyse	44
2.8.4	Gleitende-Fenster-Analyse	47
3	Ergebnisse	49
3.1	Verhaltensdaten	49

3.2	Ableitung	52
3.3	Receiver-Operating-Characteristics-Analyse Regelzellen	60
3.4	Fehleranalyse	62
4	Diskussion	67
4.1	Versuchsdesign und Verhalten der Tiere	67
4.2	Entladungsraten der PFC-Neurone reagieren auf 'größer/kleiner als-' Regeln .	69
4.3	Regelselektive Signale entsprechen dem 'Adaptiven Kodierungsmodell' des PFC	71
4.4	Regelkodierung lässt sich auf WCST Modell übertragen	73
4.5	Mathematische Regeln in anderen Gehirnarealen	74
4.6	Evolutionäre Vorläufer für höhere mathematische Anwendungen	74
4.7	Zusammenfassung	75
	Abbildungsverzeichnis	77
	Tabellenverzeichnis	79
	Literaturverzeichnis	i

1 Einleitung

Die Fähigkeit Zahlen und abstrakte, quantitative Informationen zu verarbeiten um eigene Ziele zu erreichen ist eine zentrale Eigenschaft intelligenten Verhaltens. Beispielsweise nutzen wir beim Kauf eines Produkts eine 'weniger als' Strategie, um dieses Produkt zu einem kleinen Preis zu erhalten. Bei der Suche nach einem Arbeitsplatz verwenden wir hingegen die 'mehr als' Strategie, um die Stelle zu finden, die das höchste Gehalt verspricht. In derartigen Situationen werden diese quantitativen Entscheidungen durch die Anwendung mathematischer Regeln geleitet, wodurch ein strategisches Verhalten ermöglicht wird. Auch in unserer wissenschaftlich und technologisch immer fortschreitenden Kultur spielen diese mathematischen Prinzipien eine zentrale Rolle (Whitehead und Russell, 1910; Whitehead und Russell, 1912; Whitehead und Russell, 1913; Danzig, 1954; Dehaene, 1997). Sie erlauben es uns, numerische Informationen auf anspruchsvolle Art und Weise zu strukturieren, zu verarbeiten und zu erweitern und dadurch in immer beeindruckenderer Form die Gesetze der Natur in theoretische Modelle und schließlich in technologische Anwendungen zu übertragen.

Der Wisconsin-Kartensortierungstest ist ein besonders sensitiver Test zur Erfassung des abstrakten Denkens und der flexiblen Regelanwendungs- und Planungsfähigkeit. Im Folgenden werden zunächst die Bedeutung und Funktionsweise des Wisconsin-Kartensortierungstests erläutert. Er erfaßt das weite Feld der Exekutivfunktionen, solche höheren Hirnleistungen, die abstraktes Denken, Strategieentwicklung und planvolles Handeln ermöglichen, auf welche im darauffolgenden Kapitel eingegangen wird. Weiterhin wird vorgestellt wie Regeln und damit assoziierte Handlungen, sowie Anzahlen bzw. das Mengenverständnis im Gehirn verarbeitet werden. Schließlich befasst sich das nächste Kapitel mit dem höchsten Assoziationszentrum, dem Präfrontalkortex (PFC), der durch die Integration von Informationen das Verhalten zielgerichtet steuert und kontrolliert. Es wird auf die Neuroanatomie und die Funktionalität eingegangen und erklärt, warum Neurone des PFC als geeignet erscheinen, die mathematischen Regeln 'größer als' bzw. 'kleiner als' kodieren zu können.

1.1 Der Wisconsin-Kartensortierungstest

Ein klassisches Verfahren der Neuropsychologie zur Beurteilung der Leistung von Regelanwendungen ist der sogenannte Wisconsin-Kartensortierungstest (Wisconsin Card Sorting Test, WCST), der ursprünglich zur Erfassung des abstrakten Denkens und der Flexibilität des Denkprozesses bei hirngesunden Erwachsenen konzipiert wurde. Heute gilt der WCST als besonders sensitives Verfahren zur Untersuchung von Stirnhirnfunktionen (Berg, 1948; Melchers und Lehmkuhl, 2000). Beim WCST präsentiert der Experimentator seiner Versuchsperson vier verschiedene Stimuluskarten, die sich in Form, Farbe oder Anzahl voneinander unterscheiden. Die Versuchsperson erhält zusätzlich einen Stapel mit Antwortkarten, die mit den Stimuluskarten übereinstimmen. Ohne die genaue Angabe einer zuzuordnenden Regel wird die Versuchsperson gebeten, die Antwortkarten den vor ihr liegenden Karten zu zuordnen. Das Zuordnungskriterium (Farbe, Form oder Zahl) wird dem Probanden nicht mitgeteilt. Lediglich eine positive oder negative Rückmeldung im Sinne von „richtig“ oder „falsch“ dient der Versuchsperson als Hilfestellung, die richtige Regel herauszufinden. Ein Prinzip oder eine Regel gilt als erkannt und nicht als Zufallsprodukt wenn es über zehn konsekutiv korrekte Antworten beibehalten wird. Dann ändert der Experimentator das Zuordnungskriterium bzw. die Regel, in dem er die bis dahin richtige Beantwortung nun mit einem „falsch“ bewertet. Die Testperson muss also in der Lage sein, ohne Ankündigung des Sortierungswechsels sein erworbenes Konzept zu ändern und dann eine neue Regel zu erkennen. Der Vorgang wird solange wiederholt bis alle Antwortkarten verteilt sind (siehe Abbildung 1.1). Um den Test erfolgreich abschließen zu können, müssen kognitive Funktionen wie visuelle Verarbeitung, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis intakt sein. Personen mit Schäden im Präfrontalkortex (PFC, vgl. Abschnitt 1.3) schneiden im Allgemeinen äußerst schlecht ab (Purves et al., 2004). 1964 unterzog Milner 71 Personen mit Hirnläsionen einem WCST (Milner, 1964). Von diesen wiesen 18 Patienten Läsionen im dorsolateral-frontalen Bereich auf, die übrigen 53 Kontrollprobanden zeigten Läsionen im orbito-frontalen Bereich, sowie im temporalen oder posterioren Kortex. Patienten der dorsolateral-frontalen Läsionsgruppe begingen signifikant mehr Fehler und unterteilten signifikant in weniger Kategorien als die Patienten der anderen Läsionsgruppen. Ihre Fehler bestanden hauptsächlich im wichtigsten Faktor des Tests, nämlich dem dynamischen Wechsel der Regelanwendung. Sie neigten zur sogenannten Perserevation und verfolgten hartnäckig jede ihrer einmal gewählten Strategie, auch wenn sich diese als eindeutig falsch oder ineffektiv erwies. Ihre Reaktionen waren vielmehr durch ein 'Verharren' innerhalb eines bis dahin korrekten Sortierungsprinzips gekennzeichnet, welches sich jedoch anschließend als falsch her-

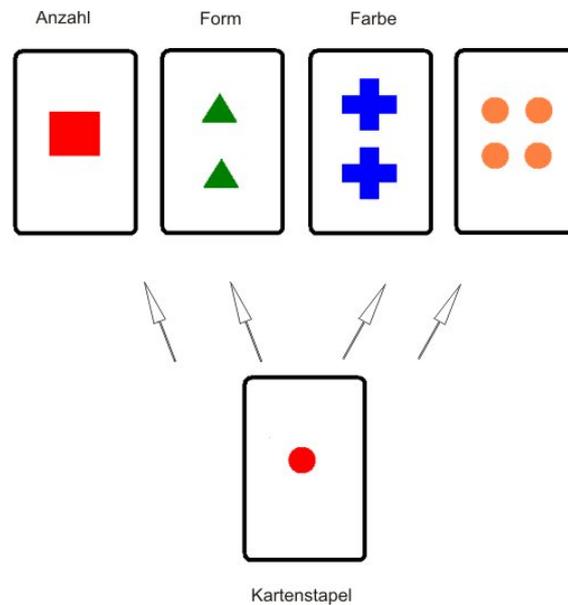


Abbildung 1.1: Das Zuordnungskriterium (Anzahl, Form oder Farbe) bekommen die Probanden verbal während des Tests mithilfe der Antworten 'richtig' bzw. 'falsch' mitgeteilt. Gilt beispielsweise die Regel 'Farbe', dann ist die Karte mit dem roten Kreis, der Karte mit dem roten Quadrat zuzuordnen, unabhängig davon, ob die Anzahl oder die Form der Objekte übereinstimmen.

ausstellte.

In einer modifizierten Version des WCST einer Vergleichsstudie zwischen Mensch und Rhesusaffe wurde die Fähigkeit, abhängig vom Kontext die Antwortstrategie zu wechseln und somit flexible Verhaltensmuster zu zeigen, demonstriert (Nakahara et. al., 2002). Funktionell bildgebende Verfahren zeigten dabei sowohl beim Menschen, als auch bei Rhesusaffen in zytoarchitektonisch äquivalenten Regionen des Präfrontalkortex erhöhte Hirnaktivität während des Wechsels der Antwortstrategien. Dies deutet auf eine funktionell homologe Region der beiden Spezies bei flexiblen Handlungen und Denkweisen hin.

1.2 Exekutive Funktionen

Strategische Prozesse wie Aufmerksamkeitsfokussierung oder die korrekte Anwendung von Regeln, die bei der erfolgreichen Durchführung des WCST von entscheidender Bedeutung ist, zählen zu den exekutiven Funktionen. Eine allgemeingültige, übergreifende Definition für exekutive Funktionen existiert bislang noch nicht, da unter dem Begriff viele unterschiedliche und hoch komplexe kognitive Prozesse zusammengefasst werden (Miyake 2000a; Miyake 2000b). Das schließt sowohl Bewusstseinststeuerung und Zielüberwachung komplexer, nicht automatisierter Verhaltensweisen mit ein. Ebenso fassen exekutive Funktionen ein breites Spektrum mentaler Prozesse zusammen, die bei der Initiation und der Aufrechterhaltung der reibungslosen Informationsverarbeitung und koordinierten Aktionen des zentralen Nervensystems bedeutsam sind, sowie strategische Prozesse wie Zielformulierung, Aufrechterhaltung, Inhibition, Aufgabenmanagement, Planung, Überwachung, Kodierung von Information, Abwägung und Wertungen (Fuster, 2008; Miller und Cohen, 2001; Stoet und Snyder, 2009; Tamminga, 2000). Studien Miyakes' (Miyake et. al., 2000a; Miyake et. al., 2000b) bringen zum Ausdruck, dass unterschiedliche Autoren verschiedene Begriffe für gleiche Fähigkeiten verwenden, was zu begrifflichen Ungenauigkeiten führt und so die Suche einer einheitlichen und präzisen Bezeichnung zur Identifikation adäquater Leistungsmerkmale der exekutiven Funktionen vor ein Problem stellt. Einheitlich werden aber unter exekutiven Funktionen die Fähigkeiten zur eigenständigen Problemerkennung, -Lösung und Umsetzung verstanden (D'Esposito et al., 1998).

Lange Zeit galt der laterale Präfrontalkortex (PFC) aufgrund von Läsionsstudien, neurophysiologischen Studien an Primaten und Studien mit funktioneller Bildgebung als neuroanatomische Basis der exekutiven Funktionen (z.B. Baddeley, 1986; D'Esposito et al., 1995; Fuster, 1997). Neuere Studien deuten aber an, dass exekutive Fähigkeiten nicht ausschließlich im IPFC lokalisiert sind, sondern ein weit ausgedehnteres neuronales Netzwerk rekrutieren, da exekutive Prozesse nicht exklusiv mit dem Frontalhirn assoziiert sind (Andres, 2003). Dies ist dadurch begründet, dass Patienten ohne Läsionen des IPFC Defizite in exekutiven Funktionen zeigen und Patienten mit Läsionen des IPFC nicht immer Einschränkungen in exekutiven Funktionen haben müssen. Einige Autoren schreiben dem PFC keine Rolle mehr für die Aufrechterhaltung von Informationen zu (Postle, 2006; Müller und Knight, 2006). Sie tendieren zu dem Schluss, dass der PFC für die flexible Zuwendung von Aufmerksamkeitsressourcen oder die allgemeine kognitive Kontrolle verantwortlich sei.

1.2.1 Regel Kodierung

Der präfrontale Kortex (PFC) spielt eine tragende Rolle in der Kodierung verhaltensgesteuerter Prinzipien oder Regeln. Viele Läsionsstudien an Patienten mit partiellen oder kompletten Resektionen des PFC verdeutlichen, dass diese Patienten beim Erlernen und Ausführen von konditionell assoziativen Tests schwer beeinträchtigt sind. Bei solchen Tests müssen die Probanden lernen, bestimmte Beziehungen willkürlich mit einem anderen Kontext zu assoziieren. Ob die Antwort auf eine Testfrage richtig ist oder nicht, ist folglich abhängig von zusätzlicher kontextgebundener Information (Petrides, 1985b). Wenn sich zum Beispiel Person A ein Auto kauft, dann ist dieses Auto das Eigentum der Person A. Bei Person B steht das gleiche Auto aber in einem anderen Kontext, es ist nicht das eigene Auto, sondern ein fremdes. Das Gehirn verfügt über Lernmechanismen, die zu verhaltens-informativen Assoziationen besonders sensitiv sind. Weniger sensitiv reagieren diese Mechanismen jedoch auf Assoziationen, die nicht informativ sind (Miller und Freedmann, 2002). Elektrophysiologische Untersuchungen an Rhesusaffen belegen, dass die Information, Beziehungen mit einem bestimmten Kontext in Verbindung zu bringen, auf der Aktivität von Neuronen des PFC basiert (Petrides 1985a). Petrides und Mitarbeiter demonstrieren, dass 50 % aller von ihnen abgeleiteten Neurone das Lernen konditioneller Assoziationen von sensorischen Hinweisen, freiwilligen Aktionen sowie Belohnung kodieren. Watanabe und Mitarbeiter trainieren Rhesusaffen in mehreren Versuchsreihen darauf, visuelle und auditorische Hinweise in Verbindung mit einer Belohnung bzw. mit Belohnungsentzug zu bringen (Watanabe, 1990; Watanabe, 1992). Ihre Ergebnisse zeigen, dass bestimmte Neurone nur dann durch einen Hinweis aktiviert werden, wenn dieser Hinweis in Zusammenhang mit einer Belohnung steht. Andere Neurone wiederum werden nur dann aktiviert, wenn der Hinweis nicht mit einer Belohnung assoziiert wird. Fuster und Mitarbeiter finden ebenso PFC Neurone, die gelernte Assoziationen zwischen visuellen und auditorischen Stimuli reflektieren (Fuster et al., 2000).

Mit der Aufgabe, zwei Hinweise mit einer Augensakkade nach rechts bzw. nach links zu assoziieren, finden Asaad und Mitarbeiter IPFC Neurone, die die Assoziation zwischen Objekten und Sakkaden reflektieren und können so demonstrieren, dass der PFC auch beim Lernen beliebiger, willkürlicher Reiz-Antwort-Assoziationen eine wichtige Rolle spielt (Asaad et al., 1998). Eine nächste Komplexitätsstufe regelspezifischer Aktivitäten wird erreicht, indem Rhesusaffen darauf trainiert werden, mehr als eine Regel mit einem Hinweis zu assoziieren (Asaad et al., 2000; White und Wise, 1999). Zusätzlich bekommen die Affen einen anderen Hinweis, der ihnen mitteilt, welche Regel sie nutzen dürfen. Zum Beispiel lernen die Affen hier je

nach Assoziation des vorher gezeigten Hinweises (associative/conditional rule), ihre Antwort entweder zu einem „Hinweis“-Ort (spatial matching rule) oder zu einem alternativen Ort zu richten. Je nachdem, welche Regel gerade gebraucht wird, zeigen viele Neurone des PFC eine Verschiebung in ihrer Grundaktivität, die damit korrespondiert, welche Aufgabe gerade ausgeführt wird.

Soweit waren die anzuwendenden Regeln relativ konkret: ein bestimmter Hinweis oder eine Menge von Hinweisen signalisiert eine spezifische Antwort. Diese spezifische Hinweis-Antwort-Möglichkeit erweitern Wallis et al. (Wallis et al., 2001, Wallis und Miller, 2003) sowie Muhammad et al. (Muhammad et al., 2006) auf abstrakte, generelle Prinzipien. Sie zeigen, dass Neurone des IPFC abstrakte Verhaltensregeln kodieren und trainieren Rhesusaffen darauf, je nach vorgegebener Regel („gleich“ bzw. „ungleich“) anzugeben, ob zwei sukzessiv präsentierte Bilder gleich oder verschieden sind. Die Affen waren schließlich in der Lage, die Aufgabe auf ihnen bis dato unbekannte Bilder zu generalisieren und zeigten somit ihr Verständnis für die zwei genannten generellen Prinzipien. Die Aktivität der abgeleiteten Neurone in diesem Experiment korrelierte mit der angewandten Regel. Unbekannt bleibt an dieser Stelle, wie Neurone auf das Konzept der Regelanwendung bei numerischen Quantitäten reagieren.

1.2.2 Kodierung numerischer Quantitäten

Unser Mengenverständnis geht in Bezug auf die Anwendung, den Gebrauch und die Bedeutung einer Menge seit Ende des 19. Jahrhunderts auf Georg Cantor zurück. Er liefert mit seinen mathematischen Annalen die Grundlage der Mengenlehre und definiert die Menge als solche wie folgt: *Unter einer „Menge“ verstehen wir jede Zusammenfassung M von bestimmten wohlunterschiedenen Objekten m unserer Anschauung oder unseres Denkens (welche die „Elemente“ von M genannt werden) zu einem Ganzen.*¹ Aber bereits kleine Kinder, die die theoretische Definition der Menge noch nicht gelernt haben, besitzen ein Gespür für die Bedeutung einer Menge. So kann Wynn und Mitarbeiter 1992 eindrucksvoll demonstrieren, dass vier Monate alte Babys ahnen, dass die Menge eins nicht die gleiche Menge eins bleibt, wenn dieser Menge ein zusätzliches Objekt zugeführt wird (Wynn, 1992). Den Säuglingen wird dabei zunächst ein Objekt gezeigt, welches anschließend verdeckt wird. Danach wird ihnen ein zweites Objekt der gleichen Art gezeigt, woraufhin beide Objekte verdeckt werden. Ist nach der Enthüllung der beiden Objekte nur noch eines der beiden Objekte vorhanden, so sind die

¹Georg Cantor: Beiträge zur Begründung der transfiniten Mengenlehre. In: Mathematische Annalen 46 (1895), S. 31.

Babys messbar irritiert, - und das auch dann, wenn dabei die Lage der Objekte verändert wird. Auch erwachsene Menschen ohne schulische Ausbildung besitzen einen intuitiven Sinn für die Größe einer Menge. Die im brasilianischen Amazonas-Gebiet lebenden Pirahã zum Beispiel haben nie gelernt, eine Menge nach strengen Definitionen zu benutzen (Gordon, 2004). Trotzdem können sie Mengen unterscheiden, selbst wenn sie nur eine begrenzte Anzahl an Größen- bzw. Zahlendefinitionen benutzen, nämlich eins, zwei und viele. Viele Tierarten verfügen über diese numerische Grundkompetenz, die Größe einer Menge zu unterscheiden, obwohl die Tiere kein Sprach- oder Lesevermögen besitzen. Zahlreiche Tierversuchsexperimente belegen, dass Tiere, insbesondere auch nicht humane Primaten, fähig sind, sich mit Mengen oder Anzahlen auseinander zusetzen (Dehaene, 1997). Bereits 1898 berichtete George Romanes von der erfolgreichen Demonstration eines Schimpansen, der es gelernt hatte, von eins bis fünf zu zählen (Boysen, 1993). Über die Jahre folgten weitere Tierexperimente, in denen gezeigt wurde, dass Primaten ein grundlegendes Zahlenverständnis besitzen und in der Lage sind, einfachste arithmetische Probleme zu lösen (z.B., Brannon und Terrace, 1998; Hauser et. al., 2000; Hauser und Carey, 2003; Nieder et. al., 2002; Nieder und Miller, 2004; Uller et. al., 2001).

Jüngst wurden Rhesusaffen in elektrophysiologischen Untersuchungen darauf trainiert, Mengen gegeneinander zu vergleichen (Nieder et. al., 2002; Nieder und Miller, 2004; Nieder et. al., 2006). Dazu wurde ihnen auf einem Monitor eine Stimulusfolge in Form von kleinen Punkten präsentiert. Die Affen sahen zuerst eine Beispiellanzahl, die sie sich während einer kurzen Verzögerungspause merken mussten und anschließend mit einer neuen Beispiellanzahl vergleichen mussten. Elektrophysiologische Ableitungen zeigten, unabhängig von der exakten physikalischen Erscheinung der visuellen Stimuli, dass Neurone des IPFC auf Mengen bzw. Quantitäten abgestimmt sind. Die Autoren folgern daher, dass die Grundlage mathematischer Fähigkeiten auf dem Vorhandensein nicht-sprachlicher Fähigkeiten (Mengen einzuschätzen) basieren. Diese Folgerung wird durch Ergebnisse einer Vergleichsstudie zwischen nichthumanen Primaten und College-Studenten bekräftigt, deren Aufgabe im Lösen von grundlegenden arithmetischen Aufgaben bestand (Cantlon und Brannon, 2007). Der Fakt, dass die Leistungen der beiden Gruppen identisch war bestärkt die Annahme des Vorhandenseins eines primitiven evolutionären Systems für nichtverbales, mathematisches Denken.

1.3 Der Frontallappen: Phylogenese und Neuroanatomie

Das menschliche Gehirn hat sich im Laufe der Evolution aus einfachen Formen heraus entwickelt. Den phylogenetisch jüngsten und am stärksten differenzierten Teil stellt dabei der

Neokortex dar, der sich bei allen Säugetieren entwickelt hat. Der größte Teil der Großhirnrinde des Menschen wird vom frontalen Kortex eingenommen (Petrides und Pandya, 1999; Fuster, 2001), dessen anteriorer Pol als präfrontaler Kortex (PFC) bezeichnet wird.

Vieles des heutigen Wissenstands über den PFC wurde durch elektrophysiologische Versuche an Nagern und Affen erhalten. Vergleicht man die Zytoarchitektur dieser Tiere mit der des Menschen, dann fällt auf, dass zwar – wenn auch in stark verkleinerter Form – alle Säugetiere einen frontalen Kortex besitzen, aber den Säugerordnungen fehlt die den PFC dominierende granuläre Schicht. Nur bei der Ordnung der Primaten hat sich ein Homolog des dorso-lateralen PFC zum Menschen entwickelt, so dass sie als einzige Tierart einen PFC besitzen, der sich in seiner Zytoarchitektur nicht wesentlich von dem des Menschen unterscheidet (Wise, 2008). Der PFC besteht typischerweise aus einem drei bis fünf Millimeter dicken, sechsschichtigen Aufbau, den Lamina oder Schichten I – VI, (Kandel et. al., 2000) und lässt sich in abgegrenzte Areale einteilen, denen spezifische Funktionen zugeordnet werden. Eine klassische Einteilung des Kortex erfolgt 1909 durch den deutschen Neuroanatom und Psychiater Korbinian Brodmann. In seinem Werk 'Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde' (Brodmann, 1909) teilt er die Hirnrinde aufgrund ihrer unterschiedlichen Zytoarchitektonik in 52 verschiedene Felder ein. Der präfrontale Kortex umfasst demnach die Areale 8-13,24,32,44,45,46 und 47 (Fuster, 2001). Diese Hirnkarte stellt heute noch eine Grundlage für viele weitergehende Klassifizierungen des Gehirns dar.

Beim Menschen erstreckt sich der Frontalkortex posterior nach anterior vom Sulcus Centralis bis hin zum Pol. Seine caudale Hälfte wird von dem primär motorischen Kortex, sowie dem prämotorischen Kortex gebildet, die rostrale Hälfte des frontalen Kortex besteht aus dem Assoziationskortex der frontalen Hirnrinde, dem PFC. Dieser wiederum kann weiter in ein dorsolaterales, dorsomediales und ein orbitofrontales Areal untergliedert werden. In Makaken markiert der Bogen zum Sulcus Arcuatus die posteriore Grenze des frontalen Kortex. Sowohl beim Menschen als auch bei Makaken befinden sich alle lateralen, medialen und orbitalen Areale rostral zum prämotorischen Kortex (Barbas, 1995). Neben der Zytoarchitektur wird die herausragende Rolle des PFC auf Besonderheiten in der Konnektivität zurückgeführt (Fuster, 2001). Als höchstes Assoziationsareal des Gehirns empfängt der PFC Projektionen aus dem Hirnstamm, dem Thalamus, den Basalganglien und dem limbischen System. Er bildet eine Schaltzentrale für sensorische Assoziationsareale sämtlicher Modalitäten. Die kortikalen und subkortikalen Strukturen gelangen direkt oder indirekt über den Thalamus in die anatomischen Eingänge des PFC. Viele dieser erhaltenen Informationen sind reziprok und können wieder zu fast allen Arealen zurück gesendet werden, von denen sie Afferenzen erhalten haben

(Barbas, 1995; Damasio und Anderson 1993; Fuster 2001; Gazzaniga et. al., 2002). Mithilfe von Einzelzelleableitungen konnte gezeigt werden, dass einzelne Neurone des PFC auf mehr als eine Modalität reagieren (Fuster, 1989; Watanabe, 1992). Sie besitzen also eine multimodale Antworteigenschaft, die eine Voraussetzung für die Integration von sensorischer und limbischer Information im PFC bildet und diese Information nutzt, um das Verhalten des Organismus zu steuern (Rainer et. al., 1998; White und Wise, 1999).

1.4 Funktionalität des Frontallappens

Während der primär motorische Kortex und der prämotorische Kortex in direkter Art und Weise an der Verhaltenssteuerung beteiligt sind, nimmt der PFC durch seine integrative, steuernde und kontrollierende Funktion einen wesentlich komplexeren Stellenwert ein. In den letzten Jahren zeigte sich, dass insbesondere beim Menschen der PFC in höhere kognitive Funktionen und emotionale Prozesse involviert ist, was ursprünglich lediglich dem cingulären Kortex und einer Menge subkortikaler limbischer Strukturen zugeschrieben wurde (Barbas, 1995).

Der PFC integriert Informationen, steuert und kontrolliert zielgerichtet das Verhalten und kann somit als biologische Basis dessen angesehen werden, was „den Menschen zum Menschen macht“ (z. B. Duncan und Owen, 2000; Fuster, 1989; Maia und Cleeremans, 2005; Postle und D’Esposito, 2000; Robbins, 1996; Stuss et. al., 2001; Wild et. al., 2003). Die Funktionen des Frontallappens umfassen die Erarbeitung von Problemlösungsstrategien, vorausschauendes Denken, Planen, Problemlösen, Kreativität, strategisches und moralisches Denken, Entscheiden, Humor, Scham, Bewusstsein, das Erlernen von Regeln oder die Fähigkeit, sich in andere Menschen hineinzusetzen.

Verletzungen des Frontallappens oder die Einschränkung seiner Funktionalität haben folglich diverse, zum Teil verheerende Ausmaße für die soziale Integration des Betroffenen – insbesondere wenn beide Hemisphären betroffen sind. Kaum eine andere Hirnstruktur kann bei Läsionen eine solche Bandbreite an verschiedenen und paradoxen Symptomen und Interpretationen darüber produzieren wie die Frontallappen (Fuster, 1989; Miller, Cohen, 2001). Das älteste Dokument über die Auswirkungen von Frontallappen Läsionen erzählt den Fall des Phineas Gage (1823 bis 1860), der 1848 an den Folgen eines Unfalls eine extreme Persönlichkeitsveränderung entwickelte (Harlow, 1848; Ratiu und Talos, 2004). Der Intellekt der damaligen Zeit und die Unempfänglichkeit für das Zusammenführen von Biologie, Moral und sozialem Verhalten stellten zunächst Überlegungen einer Korrelation der Verhaltens- und kognitiven Veränderungen mit Schäden im Frontallappen in den Hintergrund. Heute weiß man aufgrund von Läsionsstu-

dien und Ergebnissen funktionell-bildgebender und elektrophysiologischer Verfahren, dass sich verschiedene Regionen innerhalb des Frontallappens auch funktionell voneinander abgrenzen lassen (Fuster, 2001). Die Einteilung in funktionelle Areale variiert allerdings in der Literatur. Eine klassische Unterteilung bildet die Unterscheidung der orbitalen (BA 10,11,13,47), medialen (BA 8-12,24,32) und lateralen Region (BA 8-11,44-47).

Schädigungen des orbitofrontalen Kortex (OFC) führen zu zum Teil enormen Veränderungen des Sozial- und auch des Sexualverhaltens. Den Betroffenen fehlt es an Taktgefühl und Zurückhaltung, es kommt zu gesteigertem Aggressionsverhalten. Viele Patienten verstehen sekundäre Bedeutungen von Aussagen nicht mehr und verharren in einer wortwörtlichen Sprache. Bei Affen kann eine Läsion des OFC dazu führen, dass sie – einst oben in ihrer Gruppenshierarchie – auf den letzten Platz in der Hierarchie zurückfallen und aufgrund ihrer Hilflosigkeit nach einer Weile sterben (z.B. Mah et al., 2004; Fuster, 2001; Kolb und Wishaw, 1996). Elektrophysiologische Untersuchungen konnten zeigen, dass die Aktivität der Neurone im OFC mit der Darreichung von Belohnungen ansteigt (Fuster, 1989).

Die medialen Areale werden für rationale Entscheidungen verantwortlich gemacht, sowohl in persönlichen, als auch in sozialen bzw. emotionalen Angelegenheiten (Damasio et. al., 1994). Sie steuern Aufmerksamkeit und Emotionen. Patienten mit Läsionen im frontomedialen Kortex verlieren ihre Spontanität und haben Schwierigkeiten, Bewegungen auszuführen oder mit dem Sprechen zu beginnen. Sie sind antriebslos und zunehmend desinteressiert an ihrer Umwelt. Außerdem sind sie nicht im Stande, sich auf verhaltensbezogene oder kognitive Aufgaben zu konzentrieren (z.B. Devinsky et. al., 1995; Gruber et. al., 2002; Fuster, 2001).

Strukturen dorsolateraler Regionen sind hingegen eher in Fähigkeiten des logischen Denkens, der Arithmetik, Aufmerksamkeit, dem Erkennen von Objekten und Sprache involviert (Damasio et. al., 1994). Patienten mit Läsionen im dorsolateralen Teil des PFC leiden an dem Defizit, sich Informationen über einen kurzen Zeitraum merken zu können (Baddeley, 2001). Dies stellt die Planungshandlungen dieser Menschen im Alltag vor komplexe Problembewältigungen, da jede Planung aus Einzelschritten besteht, die aufeinander aufbauen. Fehlt einer dieser Schritte aufgrund des Verlustes von Zwischeninformation, bricht die Handlungskette ab. Diese Patienten sind folglich nicht im Stande, positive oder negative Konsequenzen ihrer Handlungen vorauszusehen. Sie sind es selbst dann nicht, wenn unmittelbare Belohnung oder Bestrafung von Aktionen ihr weiteres Handeln beeinflussen können (Fuster, 2001; Schnider et. al., 2002; Funahashi, 2006). Auch lässt sich das Defizit der Planung erweitern auf Defizite in der Repräsentation und Konstruktion von Sequenzen gesprochener und geschriebener Sprache (Luria, 1970). Eine Methode, Leistungsbeeinträchtigungen des Kurzzeitspeichers zu

testen, besteht in dem Gebrauch von sogenannten „Verzögerten-Antwort-Aufgaben“ (delayed response) (Fuster, 1989; Shallice, 1982). Auf diese Art kann Patricia Goldman-Rakic 1990 eindrucksvoll mit Hilfe von Rhesusaffen demonstrieren, dass Neurone des PFC nur dann antworten, wenn sich das Tier in der Verzögerungsphase befindet, in der es sich einen vorher gezeigten Hinweis merken muss, während sich die Aktivität in den Phasen der Reizdarbietung und des Abrufs verringert (Goldman-Rakic, 1990).

1.5 Ziel der Arbeit

Es ist bekannt, dass der semantische Aspekt der numerischen Quantität durch Neurone eines fronto-parietalen kortikalen Netzwerks repräsentiert wird, in dem der Intraparietale Sulcus (IPS) eine Schlüsselrolle spielt (Nieder und Dehaene, 2009). In Makaken kodieren Neurone des IPS (Nieder und Miller, 2004; Nieder et al., 2006; Roitman et al., 2007) und des PFC (Nieder et al., 2002; Nieder und Miller, 2003; Nieder und Merten, 2007; Diester und Nieder, 2007) Anzahlen auf visuellen Bildschirmen und merken sich diese während der Verzögerungsphase. Ebenso führt beim Menschen die Ermittlung von nichtsymbolischen und symbolischen Anzahlen in funktionell bildgebenden Verfahren zur Aktivierung dieser beiden Areale (Nieder und Dehaene, 2009; Piazza et al., 2007; Jacob und Nieder, 2009).

Obwohl der Fundus des IPS die erste kortikale Seite begründet, in der Quantitäten von sensorischem Input extrahiert werden, müssen sie weiter durch Integration verschiedener Quellen von externer und interner Information verarbeitet werden, um das Verhalten steuern zu können. Zu diesem Zweck scheint die numerische Information zum PFC transferiert zu werden, der auf einem höheren hierarchischen Level operiert. Zum Beispiel legen nur PFC Neurone numerische Langzeitassoziationen an und ordnen diese visuellen Zeichen numerischen Werten zu (Diester und Nieder, 2007).

Neurone des PFC scheinen geeignet, abstrakte Antwortstrategien zu implementieren, die für grundlegende mathematische Operationen erforderlich sind. Der PFC ist bei der Verarbeitung von arithmetischen Operationen, die mathematische Regeln erfordern, involviert (Roland und Friberg, 1985; Dehaene, 1996; Dehaene et al., 1999; Gruber et al., 2001). Außerdem beeinträchtigen Schäden des PFC das logische Denken mit Quantitäten (Luria, 1966; Shallice und Evans, 1978; Smith und Milner, 1984) und PFC Neurone sind in der Lage flexibel Informationen je nach Aufgabenanforderungen auf Verhaltensebene in bedeutungsvolle Kategorien zu gruppieren (White und Wise, 1999; Hoshi et al., 2000; Wallis et al., 2001; Johnston et al.,

2007; Mansouri et. al., 2006; Genovesio et. al., 2005; Mansouri et. al., 2007). Im Einklang mit diesen Ergebnissen ist bekannt, dass Läsionen im humanen PFC Defizite in der regelgesteuerten Verhaltensplanung verursachen (Milner, 1963; Stuss und Alexander, 2000; Badre et. al., 2009) und funktionell bildgebende Studien zeigen starke PFC Aktivierung bei Aufgaben zur Anwendung von Verhaltensstrategien (Bunge et. al., 2003; Bengtsson et. al., 2008). Zudem zeigten funktionell bildgebende Studien, dass bei Menschen bei der Durchführung eines modifizierten WCST die gleichen präfrontalen Areale aktiviert wurden wie bei Makaken (Nakahara et. al., 2002). Solche Prozesse werden üblicherweise als exekutive Funktionen zusammengefasst (Miller und Cohen, 2001; Fuster, 2008; Stoet und Snyder, 2009). Da mathematische Prinzipien eher auf höchst abstrakten Kategorien (wie z.B. Quantitäten und Anzahlen) operieren als auf spezifischen sensorischen Stimuli, erfordern mathematische Regeln einen besonders hohen Grad an interner Strukturierung.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit liegt in der Untersuchung der neuronalen Grundlage von einfachen mathematischen Regeln. Dazu werden zwei Rhesusaffen einem Test unterzogen, in dem sie dynamisch zwischen den Regeln „größer als“ und „kleiner als“ wechseln müssen. Die Affen werden Schritt für Schritt auf diese Aufgabe hintrainiert und sollen am Ende des Trainings in der Lage sein, diese abstrakten Regeln auf alle ihnen präsentierten Anzahlen zu übertragen. Schließlich stellen wir die Hypothese auf, im IPFC um den Sulcus principalis herum Neurone zu finden, die spezifisch auf die „größer/kleiner als“ Regeln reagieren und nehmen an, dass Neurone des PFC eine kardinale Rolle bei der Implementierung abstrakter Antwort Strategien spielen, die in dem vorliegenden Design zur korrekten Beantwortung der mathematischen Operationen erforderlich sind. Ein Teil der hier vorgestellten Daten wird in Kürze im Fachjournal PNAS publiziert werden (Bongard und Nieder, in press).

2 Methodik

2.1 Versuchstier und Haltung

Die Experimente wurden mit zwei männlichen Makaken, im Weiteren als Affe B und Affe O bezeichnet, aus Zuchtgruppen des Deutschen Primatenzentrums Göttingen¹ (Deutschland), durchgeführt. In Kleingruppen von drei bis fünf Männchen werden die Affen in Gruppenhaltungsräumen in unmittelbarer Nähe zum Versuchsaufbau gehalten. Das Gruppengehege der Tiere verfügt über ausreichend Platz für Bewegung und die zusätzlich angebrachten Schaukeln und Klettvorrichtungen sorgen für abwechslungsreiche Spielgestaltung der Tiere. Über Schiebetüren gelangen die Affen in große Einzelkäfige, in denen sie gefüttert werden und von wo aus sie in ihren Affenstuhl gelangen, mit dem sie für die Versuche in die Versuchsräume gefahren werden. Während sich die Affen in der Trainings- oder Ableitphase befinden, wird ihr Zugang zu Wasser kontrolliert. Die Tiere erhalten in dieser Zeit ad libitum Zugang zu Trockenfutter (Sniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Deutschland), die notwendige Menge an Flüssigkeit erarbeiten sie sich im Versuch durch Belohnung korrekt beantworteter Aufgaben.

Vor Beginn der Experimente wurde jedem Tier unter Vollnarkose ein Titanstift implantiert und auf den Schädel aufgebracht. Mithilfe dieses Kopfhalters wurde der Kopf der Affen während der Experimente über einen Metallrahmen am jeweiligen Versuchsstuhl fixiert, um die Messung von Augenbewegungen zugewährleisten. Zum Zeitpunkt der Versuche waren die beiden Affen etwa 7 (Affe B) und 6 Jahre (Affe O) alt und wogen im Schnitt zwischen 7 und 9 kg. Während Affe B schon erfahren war mit Aufgaben zur Unterscheidung von Mengen, musste Affe O erst noch an diese Aufgaben herangeführt werden. Beide Affen waren bereits mit ihren Affenstühlen und dem Setup vertraut.

Alle durchgeführten Eingriffe, Experimente und Protokolle waren von der zuständigen Behörde, dem Regierungspräsidium Tübingen, genehmigt.

¹<http://www.dpz.gwdg.de>

2.2 Experimentelle Umgebung

Die Affen gelangen über die Einzelkäfige direkt in ihren eigens für sie angefertigten Primatenstuhl, auf dem sie gewogen und anschließend in den Versuchsaufbau transferiert werden. In einem dunklen Raum wurden die Tiere mit einem Abstand von 57 cm vor einen 15 Zoll Computer Monitor mit einer Auflösung von 1024 x 768 Pixeln gesetzt. Der Kopf der Tiere wurde mithilfe des implantierten Metallstifts fixiert, um die Augenbewegungen während des Experiments messen zu können. Ein Infrarot-Augen-Überwachungssystem (ISCAN) kontrollierte dazu die Augenbewegungen der Affen während des Versuchs. Die Tiere mussten einen Fixationspunkt im Zentrum des Bildschirms fixieren und durften über die Dauer eines Versuchsablaufs die Augen nicht aus einem vorher fest definierten Fenster um die Stimuli weg bewegen. Bewegten die Tiere ihre Augen über das Fixationsfenster hinaus, wurde der Versuch abgebrochen und durch das Programm neu gestartet.

Ein Belohnungssystem wurde an den Affenstuhl angebracht, das den Affen mit Wasser für jede richtige Beantwortung der Aufgabe belohnte. Dabei wurde ein Halter mit einem Trinkröhrchen an den Affenstuhl angebracht, sodass das Trinkröhrchen direkt die Schnauze des Affen berührte. Der Hebel des Affenstuhls wurde mit einem Kontakt versehen, sodass es dem Affen möglich war, über Festhalten und Loslassen des Hebels mit ja/nein-Antworten zu kommunizieren. Über externe Überwachungsmonitore konnte von außerhalb des Raumes festgestellt werden, ob das Tier den Hebel festhielt oder nicht. Das Fixieren der Mitte des Monitors und das Festhalten des Hebels waren ferner Voraussetzung für den Start eines Versuchs.

2.3 Stimuli

Die Stimuli bestanden aus kleinen, schwarz ausgefüllten Punkten mit einem Blickwinkel von $0,4^\circ$ bis $0,6^\circ$. Für die Standardstimuli geschah die Anordnung der Punkte zufällig auf einem grauen, $6,7^\circ$ großen Hintergrundkreis. Um zu verhindern, dass der Affe zum Lösen der Aufgaben Bildmuster nutzt, wurden zusätzlich Kontrollstimuli generiert, in denen die mittlere Distanz aller Punkte für eine Quantität identisch war (Dichtekontrolle) und in denen die Gesamtfläche der schwarzen Punkte im Musterreiz gleich war (Flächenkontrolle). Für jede Sitzung und pro Versuchsdurchlauf wurden sämtliche Bider täglich neu generiert. Das Ableitprotokoll bestand aus 50 % Standardstimuli und 50 % Kontrollstimuli (Dichte und Fläche), die in zufälliger Reihenfolge gezeigt wurden. Pro Tag und bei konstant bleibender Leistung absolvierten die Affen zwischen 250 und 450 Versuchsdurchläufe. Die Stimuli wurden mit

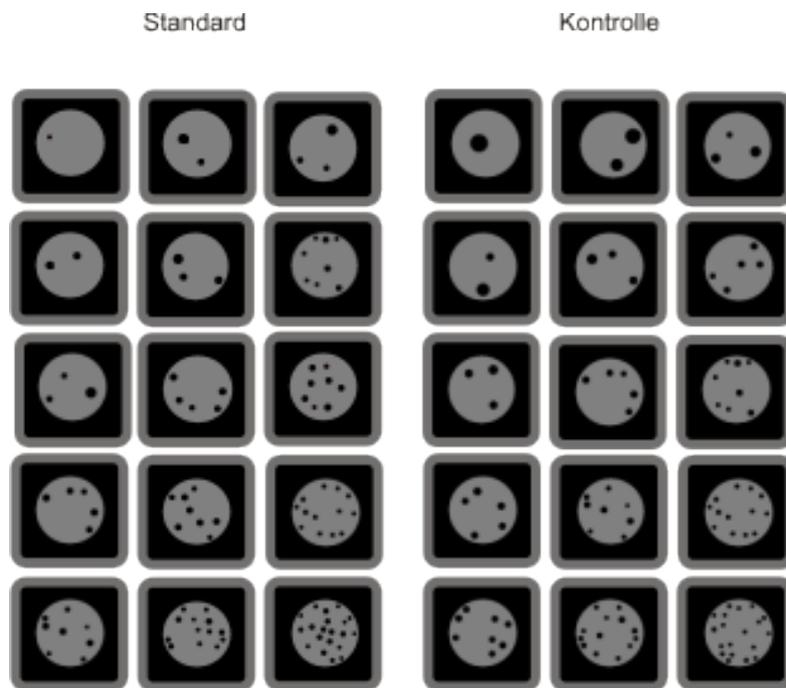


Abbildung 2.1: Beispiele für Stimuli (links) Standard und (rechts) Kontrolle. Die Anzahl in der Mitte zeigt die Musterreizanzahl, rechts und links davon befinden sich die 'größer als' und 'kleiner als' Stimuli. Die Abbildung zeigt einen Beispielsatz, der für Affe B im Experiment benutzt wurde. Die Kontrollstimuli wurden genauso wie die Standardstimuli für jeden Aufgabendurchlauf neu generiert um eventuelle Punktmuster auszuschließen.

Matlab Software (Version 6.5) generiert und als Serie von Bitmap Bildframes abgespeichert. Sie waren so aufgebaut, dass sich die kleinen Kreise weder untereinander überlappen durften, noch durften die kleinen Kreise den Rand des grauen Kreises berühren bzw. überschreiten (vgl. Abbildung 2.1). In einer Objektdatei (Item-file) wurden die Stimulibilder angelegt, die in einer weiteren Konditionsdatei (condition-file) den Versuchsdurchläufen entsprechend zusammengesetzt wurden. Ein in C programmiertes Zeitsteuerungsprogramm (timing-file) koordinierte den zeitlichen Ablauf eines Versuchsdurchlaufs, sowie das Belohnungssystem und den Programmabbruch im Falle eines Fehlers. Über CORTEX Software (NIMH CORTEX) wurden die einzelnen Programme organisiert, aufgerufen und akquiriert. Diese Daten konnten später mit Matlab Software und der Matlab Spike Toolbox zur Generierung, Manipulation und Analyse

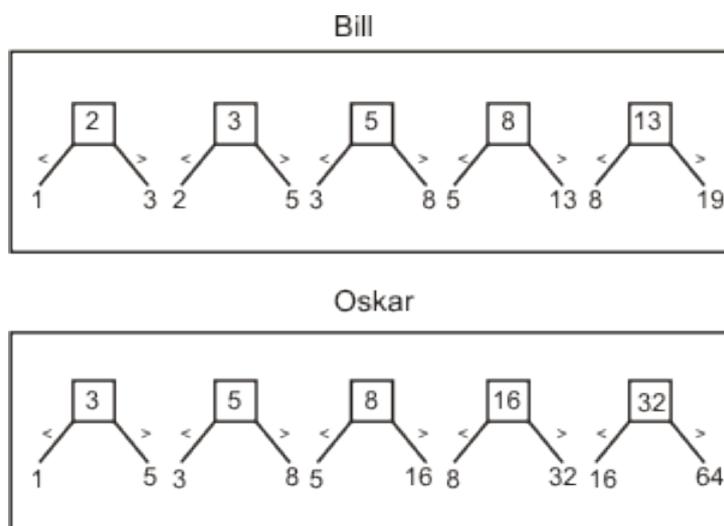


Abbildung 2.2: Anzahlenprotokoll. Die Eckpunkte (Quadrate) deuten die Musterreizanzahlen an und die Blätter des Graphen zeigen die verwendeten Anzahlen, die während der Testphase angezeigt wurden. Für jede Musterreizanzahl gibt es eine Antwort für größer als und eine Anzahl für kleiner als. Das obere Protokoll wurde bei Affe B angewendet, das untere bei Affe O.

digitaler Spikezüge ausgewertet werden. Für die Zellableitung wurden die Musterreize 2 – 3 – 5 – 8 – 13 für Affe B bzw. 3 – 5 – 8 – 16 – 32 für Affe O verwendet. Nach Abbildung 2.2 bestanden die einzelnen Musterreize aus den inneren Kettengliedern des Graphen (Quadrate). Auf diese Weise konnte verhindert werden, dass sich die Tiere eine bestimmte Anzahl als Antwort in der Testphase merken, da die Anzahlen 3, 5 und 8 bzw. 5, 8 und 13 entweder als Antwort auf die Frage „größer als“, aber auch als Antwort auf die Frage „kleiner als“ genutzt werden können. Zusätzlich sind sie Bestandteil der Musterreizphase.

Neben dem Gebrauch der Kontroll-Stimuli für die Punktmuster wurde sichergestellt, dass der Affe auch das eigentliche Konzept der Regeln „mehr als“ und „weniger als“ verstanden hatte. Dazu wurde ein neues Punkteprotokoll für die Musterreiz- und Testphase generiert. Den Tieren wurde nun eine Woche lang im selben Experiment (vgl. Abschnitt 2.4) anstelle der bislang gezeigten Anzahlen (2 – 3 – 5 – 8 – 13 bzw. 3 – 5 – 8 – 16 – 32), die für sie neuen Anzahlen 3 – 4 – 6 – 9 – 14 präsentiert (Abbildung 2.3). Wenn die Tiere die Anwendung der Regeln beherrschen, dann sollte das Ergebnis dieser Kontrolle nicht von dem der Ableitperiode abweichen.

Generalisierung

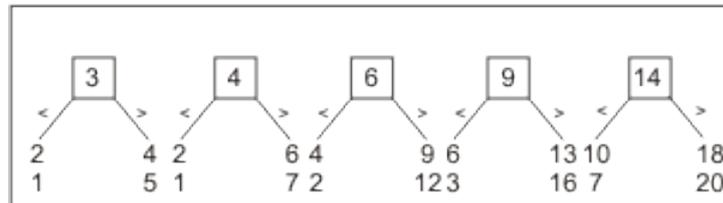


Abbildung 2.3: Protokoll zum Test auf allgemeines Verständnis der Regeln „größer als“ und „kleiner als“. Die Eckpunkte (Quadrate) deuten die Musterreizanzahlen an und die Blätter des Graphen zeigen die verwendeten Anzahlen, die während der Testphase angezeigt wurden.

2.4 Aufgabe

Sobald der Affe einen weißen Fixationspunkt in der Mitte des grauen Kreises fixierte und gleichzeitig den Hebel berührte, startete ein Versuch mit einer 500 ms langen Fixationsphase. Anschließend wurde 500 ms lang eine Beispielanzahl, im Folgenden Musterreizphase genannt, angezeigt. Auf eine 1000 ms lange Verzögerungsphase, in der lediglich der graue Hintergrundkreis gezeigt wurde, folgte dann die Hinweis-Phase, in der die Tiere lernten, durch verschiedene Hinweise die Regel „größer als“ oder „kleiner als“ anzuwenden. Diese Hinweis-Phase dauerte 300 ms. Ihr schloss sich eine zweite Verzögerungsphase von ebenfalls 1000 ms an. Die abschließend folgende 1200 ms lange Test-1 bzw. Test-2-Phase beendete den Versuchsdurchlauf. Mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit wurde ein Stimulus mit einer richtigen Antwort (passend zur anzuwendenden Regel) gezeigt, der entweder eine größere oder eine kleinere Anzahl Punkte anzeigte als in der Musterreizphase. Ebenfalls zu 50 % wurde ein Stimulus mit einer falschen Antwort angezeigt, auf welchen nach 1200 ms ein richtiger Stimulus folgte.

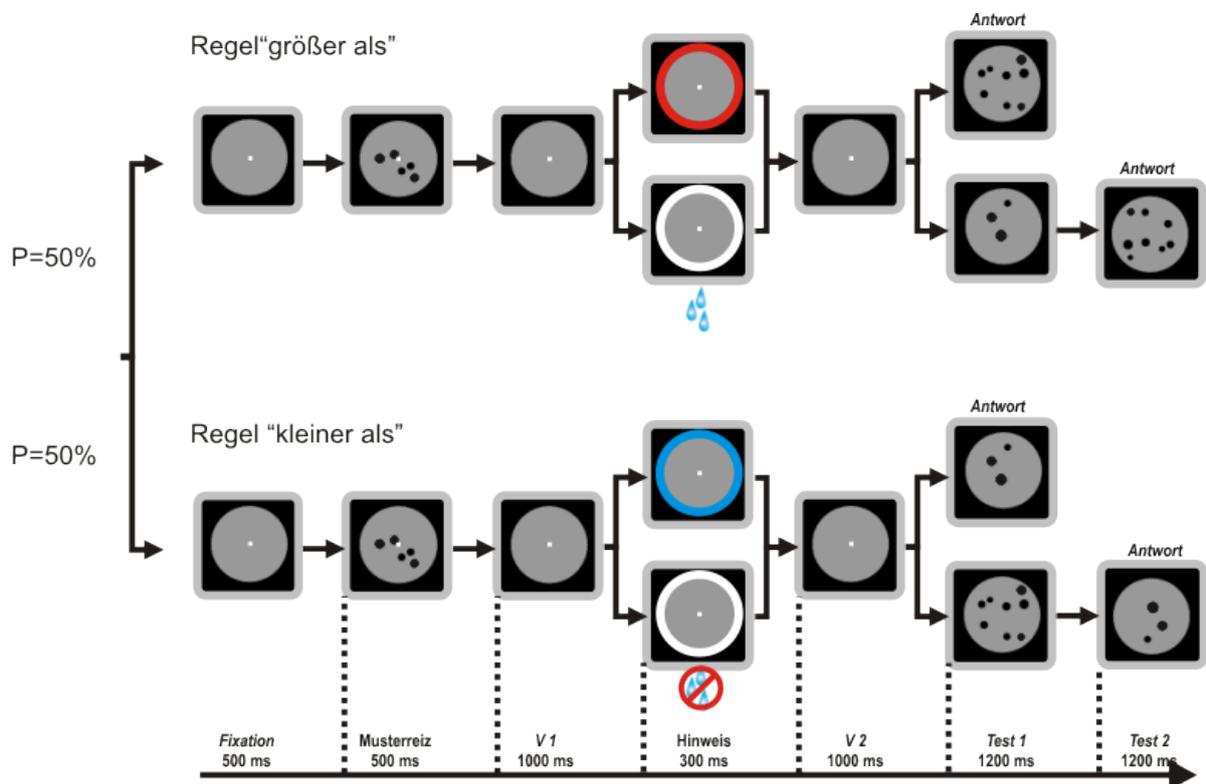


Abbildung 2.4: Der Versuch beginnt wenn der Affe den weißen Punkt in der Mitte des Monitors fixiert und gleichzeitig den Hebel festhält. Nach 500 ms Fixationszeit beginnt die Musterreizphase, in der das Tier über 500 ms eine Anzahl an Punkten präsentiert bekommt. In der 1000 ms langen Verzögerungsphase-1 (V1) muss sich der Affe diese Anzahl merken. Es folgt 300 ms lang ein Hinweis, den die Affen gelernt haben mit einer Regel („größer als“ oder „kleiner als“) zu assoziieren. In der anschließend folgenden Verzögerungsphase-2 (V2) muss sich nun das Tier die Anzahl der Musterreizphase, sowie die anzuwendende Regel merken. Die Bilder der Test-1-Phase wurden im Anschluss mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % als entweder richtige oder falsche Antwort gezeigt. Erfolgt eine falsche Antwort, muss der Affe den Hebel weiterhin festhalten, bis die Test-2-Phase gezeigt wird, die immer aus einem Stimulus besteht, der die korrekte Antwort enthält. V1 = Verzögerungsphase-1, V2 = Verzögerungsphase-2.

Je nach angeordneter Regel („mehr als“ oder „weniger als“) in der Hinweis-Phase, musste der Affe den Hebel loslassen, um die richtige Antwort geben zu können. Hielt der Affe jedoch den Hebel weiterhin fest, zeigte er damit, dass die präsentierte Antwort falsch ist. In diesem Fall musste der Affe den Hebel bis in die Test-2-Phase festhalten, in welcher nun die passende Antwort folgte und das Tier den Hebel loslassen konnte (Abbildung 2.4).

Um die neuronale Aktivität für die Regel später von sensorischer Aktivität abtrennen zu können, wurden die beiden Regeln „mehr als“ und „weniger als“ durch zwei Hinweise unterschiedlicher sensorischer Modalität angegeben. Eine Modalität bestand aus Farbkreisen um den grauen Hintergrundkreis, rot für „mehr als“ und blau für „weniger als“. Die andere setzte sich aus weißen Ringen um den grauen Hintergrundkreis zusammen. Handelte es sich um die Regel „größer als“, wurde der weiße Kreis von einem Wassertropfen begleitet, ging es um die Regel „kleiner als“ wurde lediglich der weiße Ring angezeigt und der Wassertropfen blieb aus.

2.5 Trainingsschritte

Zum Erlernen des Versuchs wurden die Affen in einem ersten Schritt an eine Farbdiskriminierungsaufgabe gewöhnt, in dem sie rote bzw. blaue Punkte in der Musterreiz-Phase mit roten bzw. blauen Punkten der Test-Phase zur Deckung bringen sollten. Die Verteilung für die Durchläufe der roten und blauen Punkte erfolgte zu gleichen Anteilen. Schon in dieser Aufgabe waren die Punkteverteilungen so angelegt, dass sich die roten Punkte auf die Regel „größer als“ bezogen und die blauen Punkte auf die Aufgabe „kleiner als“. Die Punkte der Test-Phase wurden für beide Regeln für die falsche Antwort in schwarz gehalten (siehe Abbildung 2.6).

Beide Tiere wussten aus vorherigen Experimenten, dass ein Versuch erst beginnt, wenn sie den Hebel in der Hand halten und auf den weißen Fixationspunkt in der Mitte des Bildschirms schauen. Am Anfang reduzierten wir die Anzahl der Punkte in der Musterreizphase auf drei verschiedene Anzahlen und benutzten größere numerische Distanzen zwischen Musterreiz- und Testphase (vgl. Abbildung 2.5). Darüber hinaus wurde ein Hinweis-Ring um den Kreis der Musterreiz-, sowie um den Kreis der Test-1 bzw. Test-2-Phase gezogen, der die Affen mit der Assoziation der Regeln „mehr als“ und „weniger als“ vertraut machen sollte (siehe Abbildung 2.6).

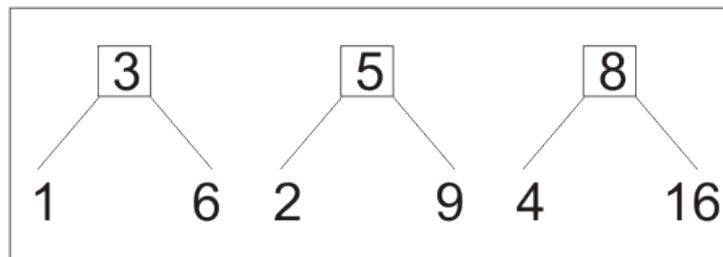


Abbildung 2.5: Die numerische Distanz der Musterreizanzahlen waren am Anfang größer als später während der Ableitung. Die Anzahlen in den Quadraten zeigen die Musterreizanzahlen und die Blätter stellen die Test-1- und Test-2-Antworten dar.

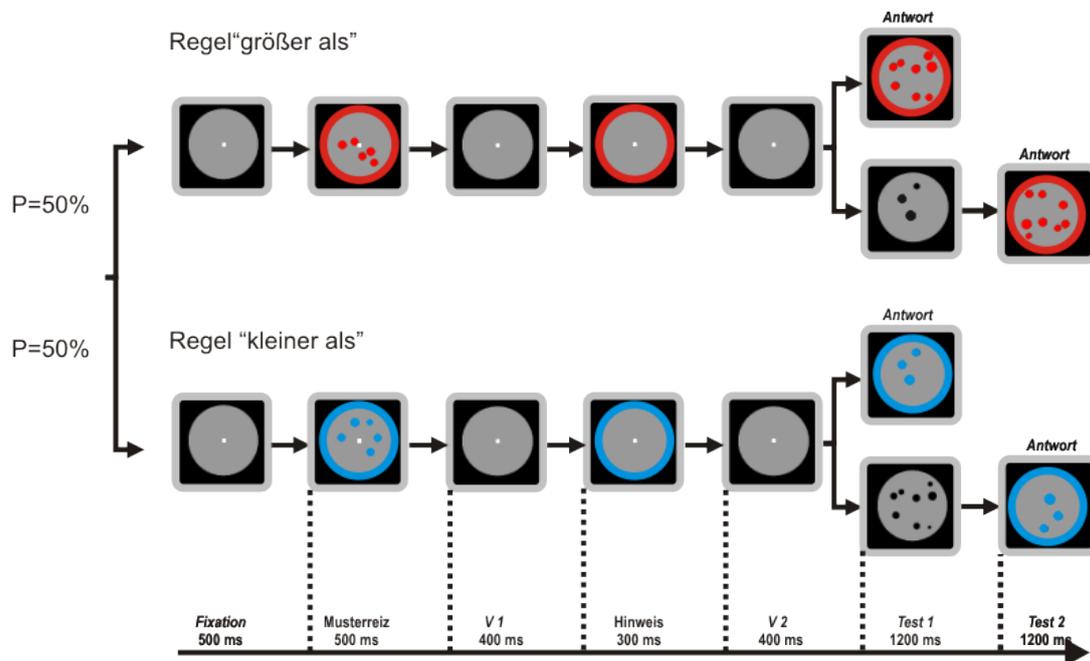


Abbildung 2.6: Mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit wurde ein Versuch zur roten bzw. zur blauen Farbdiskriminierung angezeigt. Um die Tiere auf die eigentlich Aufgabe, der Unterscheidung zwischen 'größer als' und 'kleiner als' hinzulenken, wurden den Farbvektoren in den kleinen Punktmustern die rote bzw. blaue Farbe schrittweise entzogen, bis sie am Ende beide schwarz waren. V1 = Verzögerungsphase-1, V2 = Verzögerungsphase-2.

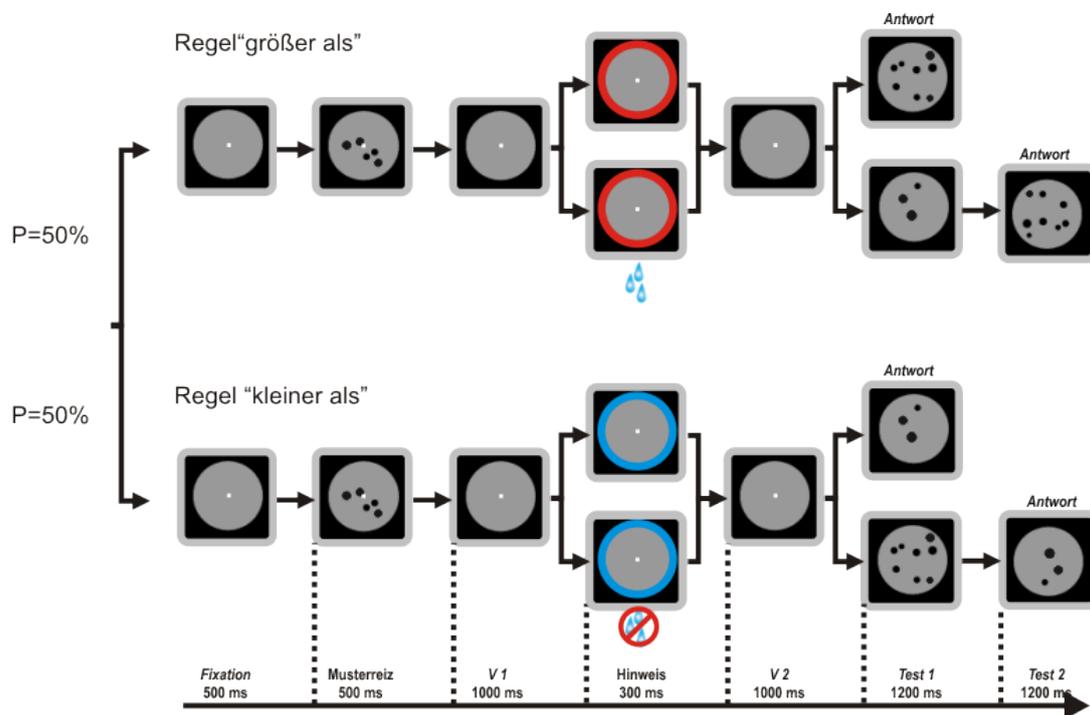


Abbildung 2.7: Die zweite Hinweismodalität wird durch die den Affen bekannten Farbtöne eingeleitet. Wie zuvor wurde der Rot- bzw. Blauanteil des Farbvektors in 0.1-Schritten Richtung weiss angenähert .

Da sich die Tiere erst einmal auf die eigentliche Aufgabe, der Unterscheidung zwischen „mehr als“ und „weniger als“, konzentrieren sollten, wurde ihnen am Anfang das Fixieren erleichtert. Dazu wurde den Tieren zum einen ein größerer Fixierbereich in der Fixationsphase eingeräumt und zum anderen wurden die Verzögerungs-Phasen 1 und 2 um 600 ms auf jeweils 400 ms verkürzt. In 0.1-Schritten wurde der Rot- bzw. Blauanteil des Farbvektors in der Musterreiz-, den Test-Phasen und den kleinen Kreisen gleichzeitig herausgenommen, bis schließlich die Farbringe in der Musterreiz- und Test-Phase nicht mehr zu sehen waren und alle kleinen Punkte ihre eigentliche schwarze Farbe erhielten.

Konnten die Affen die Aufgabe ohne Zuhilfenahme von Farbkreisen in der Musterreiz- oder den Test-Phasen lösen, wurde in einem zweiten Schritt die zusätzliche Modalität (weißer Ring mit Wassertropfen für „größer als“ und weißer Ring ohne Wassertropfen für „kleiner als“) eingeführt. Hierbei wurden die später weißen Ringe zuerst mit den Farben rot und blau versehen, wobei dann auch hier Schritt für Schritt die Farbintensität verringert und ein Übergang nach

weiß geschaffen wurde (Vgl. Abbildung 2.7).

Die Auswertung des Verhaltens erfolgte nach jeder Trainingseinheit. Erst nachdem für die Dauer mehrerer Tage sichergestellt war, dass das Tier mit dem Fortschreiten der Aufgabe mithalten konnte, wurde der nächste Vorgang eingeleitet. Der letzte Schritt bestand in der Verlängerung der Verzögerungsphasen auf 1000 ms. Gleichzeitig wurde die Größe des Fixationsfensters weiter reduziert, bis die Tiere das eigentliche Fixieren beherrschten.

2.6 Vorbereitung der Ableitung

Durch die Auswertung der Verhaltensdaten nach jeder Trainingseinheit wurde sichergestellt, dass die Tiere die Aufgabe vollständig verstanden hatten. Erst nachdem die Affen die Versuchsdurchläufe für jede Musterreizanzahl und für jede Regel zu über 80 % korrekt gelöst hatten, wurde im nächsten Schritt die Zellaufzeichnung eingeleitet.

2.6.1 Operativer Eingriff

Etwa 15 Minuten vor Beginn der Operation erhielten die Tiere intramuskulär 0,25 mg Atropin (Atropinsulfat B. Braun, Braun, Deutschland), um bronchial- und Speichelsekretion zu reduzieren und vagale Reflexe zu unterdrücken. Die Einleitung der Narkose erfolgte schließlich durch die Zugabe von 10 mg/kg Körpergewicht Ketamin (Ketamin - Ratiopharm®, Ratiopharm, Deutschland) und 0,5 mg/kg Körpergewicht Xylazin (Rompun®, Bayer, Deutschland), die als Analgetikum, Anästhetikum, Sedativum und Muskelrelaxans fungierten. Nach dieser Initialnarkose wurden die Tiere intubiert und an ein Beatmungsgerät (Servo Ventilator 900C, Siemens-Elema, Sweden) angeschlossen, das die Tiere mit ca. 33 % VOL Sauerstoff und Raumluft beatmete. Anschließend erfolgte intravenös die Zugabe von isotoner NaCl-Infusion, sowie die Anbringung der Messsonden zur Überwachung von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Atmung, Sauerstoffsättigung (Blut) und Kohlenstoffdioxidgehalt (Atemluft). Diese Messwerte wurden während des gesamten Eingriffes überwacht und protokolliert, um die Sicherheit des Tieres zu gewährleisten (Für Richtlinienwerte vgl. Tabelle 2.1).

Waren die Werte nach Anschluss der Geräte stabil, wurde die Narkose durch Zugabe von ca. 33 % VOL Lachgas (Distickstoffmonoxid) und 0,4 % - 0,8 % VOL Isofluran vertieft und es wurde mit den Manipulationen am Kopf begonnen. An der im Vorfeld berechneten Stelle über dem Sulcus Principalis (vgl. Abschnitt 2.6.2) erfolgte nun die Schädelöffnung (Kraniotomie) mit der Trephine. Diese trepanierte Öffnung über der Dura mater wurde vorläufig

Messparameter	Werte
$ETCO_2$	28 - 32 mmHg
SPO_2	> 90 %
Herzfrequenz	ca. 100 Hz
Temperatur	35 - 37°
Tidalvolumen	10 ml pro kg Körpergewicht

Tabelle 2.1: Die aufgeführten Werte dienen als Richtwerte bei operativen Eingriffen.

mit einem Watteballen versiegelt und es wurde mit der Implantation der Kammer begonnen. Jeweils fünf Kortikalschrauben wurden dazu um die Kammer herum in die Schädelkalotte gedreht. Anschließend wurde die Kammer aufgesetzt und mit Zahnzement fixiert. Das Pad wurde entfernt und die Kammer wurde mit einem Deckel (siehe Abschnitt 2.6.2) verschlossen. Die Wunden wurden nun mit resorbierbarem Nahtmaterial vernäht (Catgut, Ethicon). Nach erfolgreicher Operation erhielten die Affen drei Tage lang 0.04 mg/kg Körpergewicht Temgesic (Essex Pharma GmbH, Deutschland) zur Schmerzlinderung, sowie eine sechs Tage lange Antibiotika-Kur mit 0.5 mg Ceftriaxon (Hexal, Deutschland). In dieser Zeit erhielten die Tiere ad libitum Wasser und Pellets um ihnen eine vollständige Erholung nach dem Eingriff zu ermöglichen.

2.6.2 Implantate

Jeweils ein zylinderförmiges Kammerimplantat aus Kunststoff wurde Affe B über der linken und Affe O über der rechten Hemisphäre um den Sulcus Principalis angebracht (vgl. Abbildung 2.8 c). Um die Koordinaten für das Implantat zu erhalten, wurden von beiden Tieren vor Beginn der Versuche strukturelle Kernspinaufnahmen erstellt. Die anatomischen Bilder von Affe B wurden mit Caret Software (Version 5.2) rekonstruiert, was eine Millimeter genaue, drei dimensionale Ansicht des Affengehirns des Tieres ermöglichte (siehe Abbildung 2.8 c). Zur Berechnung der Kopfkoordinaten für die Stelle der Kraniotomie wurden die anatomischen Bilder jedes Tieres im Millimeterabstand mit dem Programm Dicom Viewer (ConVis GmbH & Co. KG) angezeigt und so markiert, dass sich am Ende eine zwei dimensionale Rekonstruktion der jeweiligen Gehirnstrukturen ergibt (vgl. Abbildung 3.3).

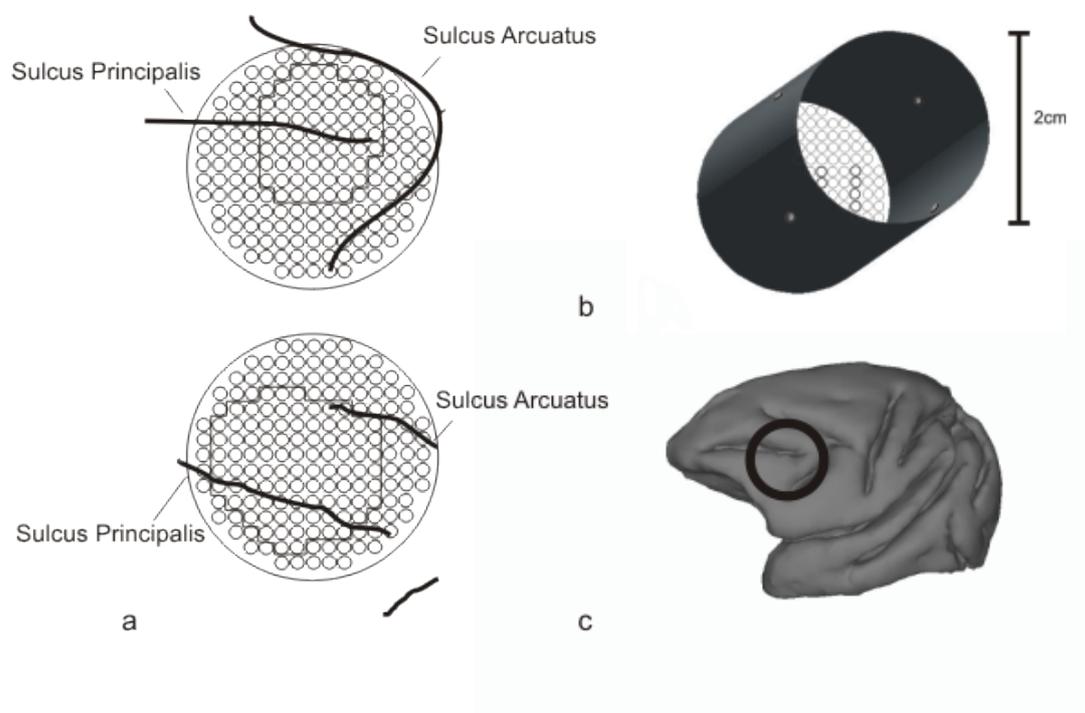


Abbildung 2.8: a) Schematische Illustration eines Gitters von Affe B (oben, linke Hemisphäre) und Affe O (unten, rechte Hemisphäre). Die Kunststoffgitter bedecken bei beiden Tieren den Sulcus Principalis im Affenkortex. Die rechteckige Einzeichnung stellt die Größe der Kraniotomie da. b) Skizzenhafte Darstellung eines Kammerimplantats. c) Skizze des Affengehirns, der schwarze Kreis deutet die Stelle der Ableitkammer an.

Während des operativen Eingriffs kann dann ein Stereotakter mithilfe dieser Koordinaten über dem narkotisierten Affen platziert werden. Mit diesem kann, ähnlich wie bei einem Lineal, die gewünschte Stelle der Kraniotomie abgelesen und markiert werden. Die Kammer wurde mit Zahnzement (Paladur, Heraeus Kulzer) und Kortikalschrauben auf der Schädelkalotte befestigt. Sie bedeckt die Stelle der Kraniotomie mit einem Durchmesser von 2 cm. Nach Fixierung der Kammer am Schädelknochen wird der Kammer ein Deckel aufgesetzt, der sich ohne größeren Aufwand öffnen und schließen lässt. So ist es später bei der Ableitung leicht und schmerzlos für das Tier die jeweilige Ableitstelle in der Kammer zu nutzen. Der Affe kann folglich während des Ableitprozesses schmerzfrei mitarbeiten. Zusätzlich schützt der Deckel

die Stelle der Kraniotomie und ermöglicht damit, dass sich die Affen ohne Einschränkung in ihren Gehegen bewegen können. Um das Eindringen von Erregern zu vermeiden und um das Zuwachsen der Kraniotomiestelle mit Granulationsgewebe zu verlangsamen, wurden die Kammern vor und nach jedem Ableitungsvorgang gründlich gereinigt. Nach Beendigung der Ableitung wurde die Kammer alle zwei Tage gesäubert. Während des Ableitvorgangs wurde die Kammer geöffnet und ein Kunststoffgitter mit glasisolierten Wolfram-Elektroden (Alpha Omega Engineering, Israel) wurde in die Kammern eingebracht. Ein Kunststoffgitter besteht aus 177, im Abstand von 1 mm zu einander angeordneten, kleinen Löchern. Es lässt sich ohne Schwierigkeiten in die Kammern schieben und herausdrehen (Abbildung 2.8 a, b), so dass die Elektroden immer wieder neu positioniert werden können und sich später anhand des Grids der Ort der Penetration der Elektroden in den Kortex rekonstruieren lässt.

2.7 Multiple Einzelzelleableitung

Neurone des Nervensystems kommunizieren schnell und über größere Entfernungen in Form von Aktionspotentialen (Spikes), kurze, ein bis zwei ms andauernde Spannungsänderungen über der Membran eines Neurons (Eckert, 2002). Glasisolierte Wolframelektroden ($1\text{ M}\Omega$ Impedanz, Alpha Omega Engineering, Israel) mit einer exponierten Spitze von ca. $5\text{ }\mu\text{m}$ wurden verwendet, um die neuronale Aktivität der Zellen während des Experiments aufzuzeichnen. Täglich wurden die Elektroden mit einem manuellen Vortrieb ca. zwei bis vier Millimeter tief in den Affenkortex eingeführt und am Ende der Versuchsdurchläufe wieder entfernt. Über die Dauer der Ableitung wurden 8 bis 12 Elektroden im Kunststoffgitter alle zwei bis fünf Tage neu positioniert, so dass das gesamte Areal der Kraniotomie nach extrazellulärer Aktivität der Zellen exploriert werden konnte. Die Mikroelektroden greifen extrazellulär die Spannungsänderungen über der Membran ab und werden an einen Vorverstärker (Plexon Preamplifier) weitergeleitet. Hier werden die Signale verstärkt und mit einer Eckfrequenz von 400 - 7kHz gefiltert und an den Plexon Multichannel Acquisition Processor weitergeleitet, wo sie mit 40 kHz abgetastet und dann aufgrund ihrer eindeutigen Wellenformen mit Mustererkennungs- und Clusteranalyse-Algorithmen der Plexon Control and Analysis Software in neuronenspezifische Wellenformen umgewandelt werden. Zur Laufzeit werden in jedem Elektrodenkanal diese Wellenformen mithilfe der Plexon Analyse Software nach Clustern vorsortiert und gespeichert. Nach Abschluss jeder Sitzung wurden die Daten im Plexon Offline Sorter sorgfältig nachsortiert. Der Plexon Offline Sorter verfügt über spezielle Algorithmen, die es dem Benutzer erlauben, die Aktivität eines einzigen Neurons über die Zeit im 2-dimensionalen Raum

manuell zu sortieren. Dazu stehen verschiedene Auftragungsmöglichkeiten zur Verfügung (z.B. Hauptkomponentenanalyse, Maximum-Amplituden-Analyse,...). Aufgespannt in einem 2-dimensionalen Koordinatensystem aus jeweils zwei dieser Sortierparameter ergeben sich auf dem Bildschirm Punktwolken, die sich manuell zu Gruppen zusammenfassen lassen können und die Aktivität einer Zelle darstellen. Somit ist es möglich mit einer Elektrode mehrere Neurone abzuleiten und auf ihre zeitlichen Aktivitäten zu analysieren.

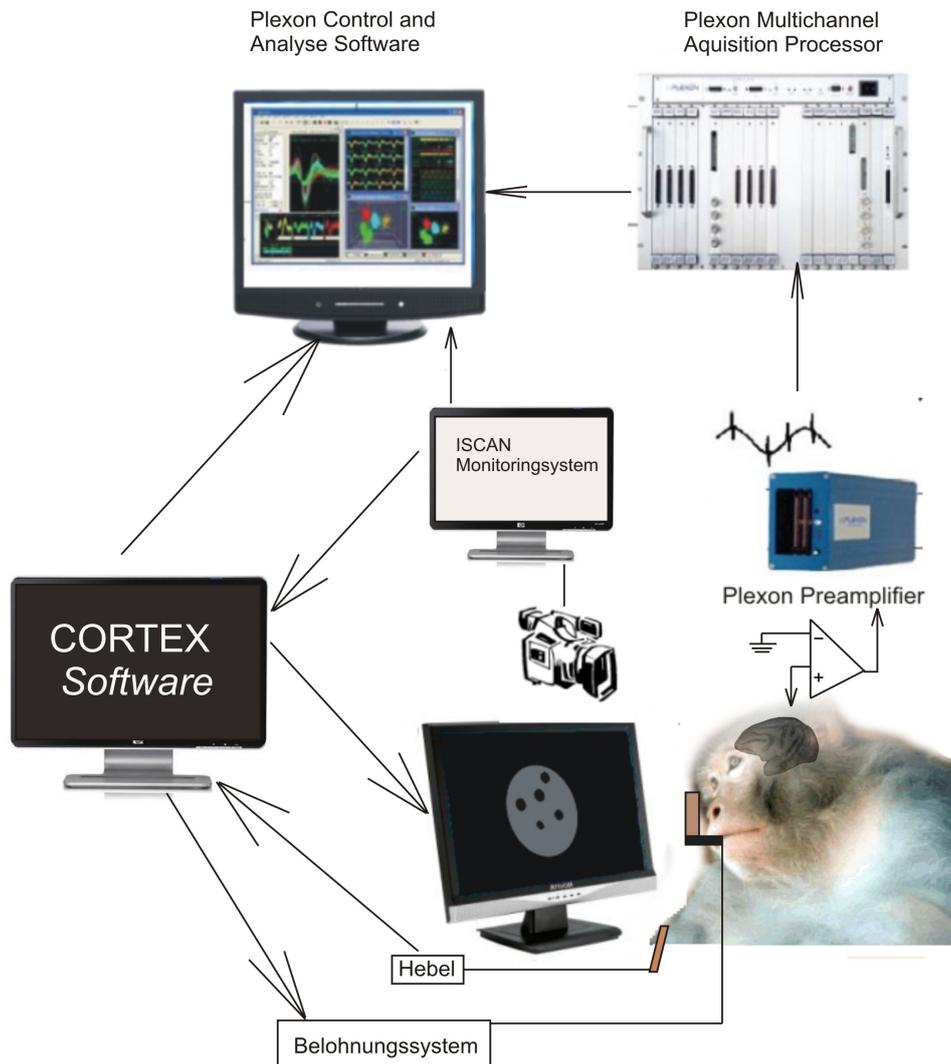


Abbildung 2.9: Schaubild der Datenübertrag im Plexonsystem für neuronale Datenakquirierung. Während der Affe die Versuchsdurchläufe bearbeitet, werden mit Elektroden die elektrischen Erregungen im PFC gemessen und über einen Vorverstärker zum Datenprozessor weitergeleitet. Dieser unterscheidet die Wellenformen der Aktionspotentiale voneinander und ermöglicht eine Vorsortierung der Spikes zur Laufzeit. Das ISCAN-Monitoringsystem überwacht die Augenbewegungen des Affen und sendet Signale an Cortex-Software. Schweift der Blick des Tieres von dem fest definierten Fixationsbereich ab oder lässt der Affe den Hebel zur falschen Zeit los, beendet CORTEX den Versuchsdurchlauf. Zusätzlich steuert das Cortex-Programm die Belohnungsausgabe und empfängt Signale des Hebels während der Affe die Aufgabe bearbeitet. Die Ereignisse, die während eines Versuchsdurchlaufs geschehen, werden von CORTEX direkt an die Plexon Kontroll- und Analysesoftware gesendet.

2.8 Datenanalyse

2.8.1 Verhalten

Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die Tiere die Aufgabenstellung beherrschen, wurde zuallererst das Verhalten der Affen auf das Protokoll „mehr als“ und „weniger als“ untersucht. Für die Experimentauswertung wurden die Fixierfehler am Anfang nicht betrachtet. Lediglich falsche bzw. korrekte Antworten bei vollständiger Fixierung wurden betrachtet. Ein Versuchsprotokoll enthielt zu gleichen Anteilen sowohl Standard-, als auch Kontrollstimuli (vgl. Abschnitt 2.3).

Für die Auswertung wurden für jede Musterreizanzahl und jede Regelanwendung, einmal für die Standard- und einmal für die Kontrollversuchsdurchläufe die Prozentzahl an richtig beantworteten Aufgaben gewertet. Da durch das Protokoll a priori eine Ausführung von 50 % korrekt gewährleistet ist, müssen die Tiere am Ende mit ihrer Leistung deutlich über dem Zufallsniveau liegen. Zusätzlich darf es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Beantwortung der Aufgaben mit Standardstimuli und der Beantwortung der Aufgaben mit Kontrollstimuli geben.

2.8.2 Ableitanalyse: Multifaktorielles Design

Die Varianzanalyse berechnet Prüfgrößen und Varianzen, um ihre Gesetzmäßigkeiten zu erlangen. Mit den Prüfgrößen wird getestet, ob die Varianz zwischen den betrachteten Faktoren größer ist als die Varianz innerhalb der Gruppen. Damit kann eine Aussage getroffen werden, ob es zwischen m Gruppen oder Faktoren einen signifikanten Unterschied gibt. Sei μ ein Faktor, dann wird folgende Nullhypothese H_0 betrachtet:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3 = \dots = \mu_m$$

Um die Zellen betrachten zu können, die einen signifikanten Unterschied im Faktor Regel aufweisen, wurde in der zweiten Verzögerungsphase eine vier-faktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Die Faktoren enthielten entsprechend des Versuchsdesigns unterschiedlich viele Modifikationen (vgl. Tabelle 2.2). Demzufolge lautet die Nullhypothese:

$$H_0 : \mu_{Regel} = \mu_{Musterreizanzahl} = \mu_{Reiztyp} = \mu_{Hinweismodalitaet}$$

Die Varianzanalyse wurde über einem Intervall von 500 ms in der Verzögerungsphase 2 berechnet. Da die Latenz der Zellen in dieser Phase nicht unmittelbar nach Beendigung des

Faktor	Modifikation	Summe
Anzahl	2,3,5,8,13 (Affe B) 3,5,8,16,32 (Affe O)	5
Reiztyp	Standardstimuli Kontrollstimuli	2
Regel	größer als kleiner als	2
Hinweismodalität	Farbe Tastsinn	2

Tabelle 2.2: Die vier Faktoren enthielten unterschiedlich viele Modifikationen

Hinweises beginnt, begann Die Analyse mit einer Verschiebung von 600 ms, wobei damit 100 ms in der Test-Phase mit einberechnet wurden. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha = 0.01$ gesetzt.

Weiterhin wurde eine vier-faktorielle Varianzanalyse für die Hinweis-Phase durchgeführt. Das Analysefenster begann 100 ms nachdem der Hinweis präsentiert wurde und ging über 400 ms, bei $\alpha = 0.01$.

Zusätzlich wurde mit einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse die erste Verzögerungsphase in einem 800 ms langen Intervall (Intervallstart: 200 ms nach Beginn der ersten Verzögerungsphase) auf Zellen untersucht, die signifikant auf die gezeigten Musterreizanzahlen reagierten. Ausserdem wurde die Musterreizphase (Länge des Intervalls: 500ms, Start: 100 ms nach Beginn der Musterreizphase) auf selbige Zellen getestet. Für diese Analyse wurden die Faktoren Reiztyp und Musterreizanzahl, bei $\alpha = 0.01$, betrachtet. Es gilt:

$$H_0 : \mu_{\text{Musterreizanzahl}} = \mu_{\text{Reiztyp}}$$

Die Modifikationen für die beiden Faktoren Reiztyp und Musterreizanzahl entsprechen denen der vier-faktoriellen Varianzanalyse und können Tabelle 2.2 entnommen werden.

2.8.3 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse

Um das Ergebnis der Varianzanalyse qualitativ und quantitativ genauer zu charakterisieren, wurde in einem nächsten Schritt eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC-Analyse) mit den signifikanten Regelzellen durchgeführt. Das Intervall für diese ROC-Analyse entsprach dem der Varianzanalyse in der zweiten Verzögerungsphase.

	Signal vorhanden (positiv)	Signal nicht vorhanden (negativ)
Signal entdeckt	Hit	False Alarm
Signal nicht entdeckt	Miss	Correct Rejection

Tabelle 2.3: Die möglichen Ereignisse bei binären Einzelentscheidungen.

Die ROC-Analyse wurde ursprünglich im 2. Weltkrieg zur Rauschunterdrückung in der Radartechnik entwickelt, um das Verhalten von Diagnose-Systemen zu analysieren und zu visualisieren. Sie stellt letztlich einen Klassifikator dar, der die Entscheidung des Beobachters für eine Antwort auf die Frage „Gibt es ein Signal in dem Rauschen?“ ermittelt und beschreibt mit Signal und Rauschen zwei Grundbegriffe der Signalentdeckungstheorie. Das Verfahren fand im Laufe der Zeit immer mehr Verbreitung und wurde bereits in den 60er Jahren des letzten Jahrhunderts in der Medizin eingesetzt und etablierte sich dort als Analyse-Verfahren in der Krankheitsdiagnostik (Fawcett, 2004; Swets, 2000). Vogels und Orban berichten 1990 über die Durchführung und Anwendung der ROC Analyse im Bereich der Neurowissenschaften (Vogels und Orban, 1990). In den letzten Jahren hat sich das Verfahren auch im Bereich des maschinellen Lernens durchgesetzt (Veropoulos et. al., 1999). Für die Analyse besteht die Signalverteilung aus den Entladungsraten der Neurone, die die Regel 'größer als' und 'kleiner als' kodieren. Handelt es sich um die Regel 'größer als', ergibt sich die Rauschverteilung aus den Entladungsraten der Neurone, die gleichzeitig auf die Regel 'kleiner als' reagierten und andersrum. Die Entscheidung, ob es sich bei dem Signal tatsächlich um die Kodierung der Regel 'größer als' handelt, kann als Folge von binären Einzelentscheidungen (Ja/Nein) aufgefasst werden, deren Ergebnisse in der Vierfeldertafel 2.3 dargestellt sind. Die Wahrscheinlichkeit, durch das Rauschen einen 'False Alarm' zu erhalten, kann als kumulative Additionsverteilung der Entladungsraten gesehen werden, von dieser sich das vorhandene Signal abheben muss. Diese Addition zum Rauschen resultiert in einer Rechtsverschiebung der Signalverteilung, deren Entladungsraten ebenfalls kumulativ aufaddiert werden.

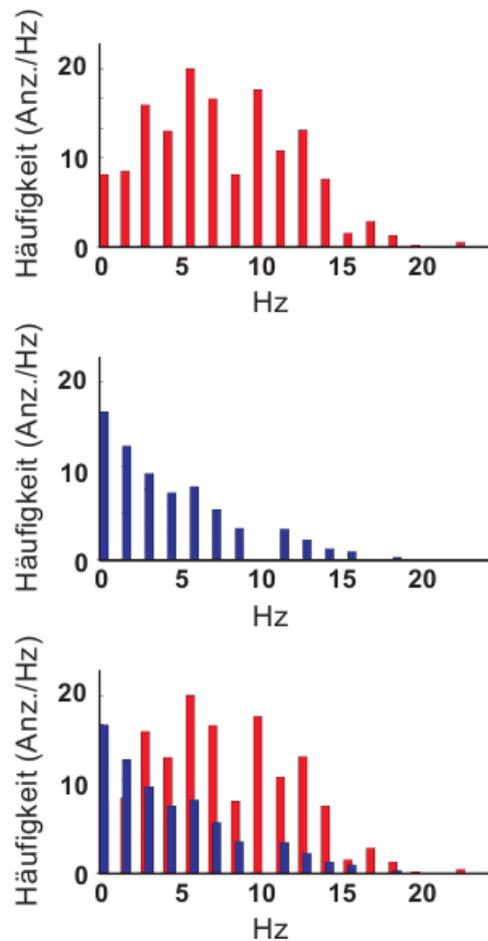


Abbildung 2.10: Beispielverteilungen einer signifikanten Regelzelle. Je weiter die beiden Verteilungen auseinander gehen, um so stärker hebt sich das Signal vom Rauschen ab .

Unterscheidet sich das Signal deutlich vom Rauschen, überlappen die Verteilungen nur wenig (vgl. Abbildung 2.10). Die Wertepaare der errechneten Häufigkeitsverteilungen für jeden Messpunkt resultieren gegeneinander aufgetragen in einer Kurve, der ROC-Kurve (siehe Abbildung 2.11). Der ROC Test weist Trennschärfe auf, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen (gestrichelte Linie in Abbildung 2.11) unterscheidet. Bei 100 % Trennschärfe liegt die Kurve auf der linken bzw. oberen Begrenzungs-Seite des umschließenden Quadrates. Je größer also der Abstand der ROC-Kurve von der Diagonalen, desto besser die Trennschärfe des Tests. 0 % Trennschärfe bedeutet eine Kurve auf der Diagonalen. Ein Maß für die Güte des Tests ist die Integration der Fläche unter der ROC-Kurve. Diese „Area under the

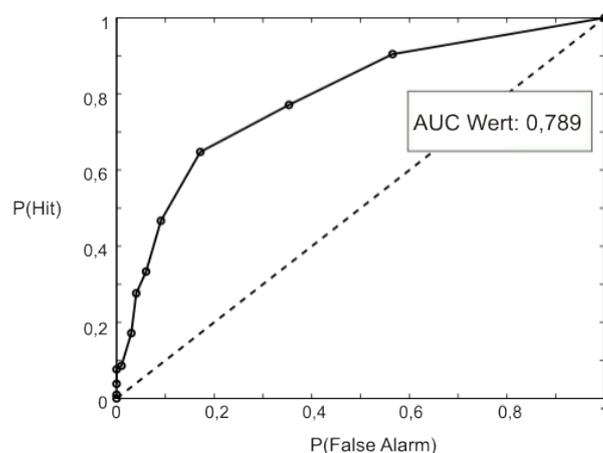


Abbildung 2.11: Beispiel ROC-Kurve für eine signifikante Regelzelle. Die Fläche unter der Diagonalen (gestrichelte Linie) ergibt einen AUC-Wert von 0,5. Je weiter die Kurve von der Diagonalen entfernt liegt, umso größer ist die Trennschärfe und um so höher ist der AUC-Wert.

Curve“ (AUC) kann Werte zwischen 0,5 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Die mit dem ROC-Test erhaltenen AUC-Werte wurden mit einem Permutationsverfahren verglichen. Hierbei wird die jeweilige Signal- und Rauschverteilung zu einer Verteilung zusammengefügt, die wieder zufällig auf zwei Verteilungen aufgeteilt wird. Mit diesen neu generierten Signal- und Rauschverteilungen wird ein neuer AUC-Wert berechnet, der als Wert in die Schwellenwertverteilung eingeht. Der Vorgang wird 1000 Mal wiederholt, um so die gesamte Schwellenwertverteilung zu erhalten. Der Permutationsschwellenwert ist der Wert bei 5% Flächenabdeckung der Schwellenwertverteilung (siehe Abbildung 2.12).

Dieser Permutationsschwellenwert wurde schließlich mit den erhaltenen AUC-Werten der ursprünglichen Signal- und Rauschverteilungen verglichen, um eine Aussage über die Signifikanz der AUC-Werte machen zu können. Bei Unterschreiten des Permutationsschwellenwertes überschreitet der AUC-Wert das Signifikanzniveau von 5 % und wird für die restliche Analyse nicht weiter betrachtet.

2.8.4 Gleitende-Fenster-Analyse

Mit den signifikanten Zellen wurde mit einer Gleitende-Fenster-ROC-Analyse charakterisiert, wie die Neurone die Regel über die Zeit in der zweiten Verzögerungsphase repräsentieren. Die ROC-Analyse wurde auf konsekutiv überlappende 100 ms Zeitfenster angewendet, die in 20 ms Schritten über die zweite Verzögerungsphase und 100 ms in die Testphase hinein weiter geschoben wurden. Für jeden Wert wurde entsprechend des Permutationstests ein Schwellenwert berechnet, um damit die Latenzen der einzelnen Zellen ausfindig machen zu können. Die Latenzen ergaben sich aus dem Zeitpunkt des ersten zweier sequentieller Fenster, bei denen der Schwellenwert das erste Mal den zugehörigen AUC-Wert überschritt, angefangen 240 ms nach Beginn der zweiten Verzögerungsphase. Im Anschluss daran wurden die Werte anhand der Latenzen sortiert und der zeitliche Verlauf der Reaktion der Zellen im gesamten zweiten Verzögerungsintervall grafisch aufgetragen.

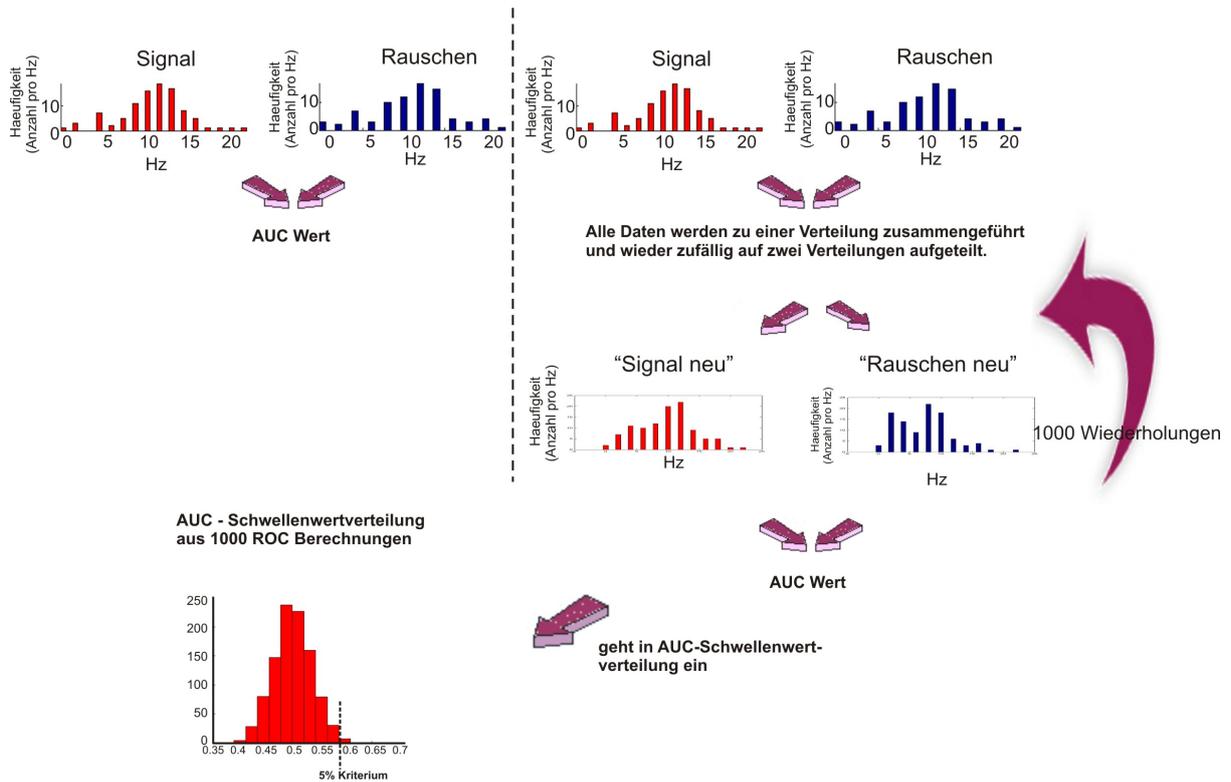


Abbildung 2.12: Permutationstest. Die Daten von Signal und Rauschen werden zu einer Verteilung zusammen gebracht und wieder zufällig auf zwei Verteilungen 'Signal neu' und 'Rauschen neu' aufgeteilt. Aus den neu gewonnenen Signal- und Rauschverteilungen wird nun wieder der AUC-Wert berechnet, der in die Schwellenwertverteilung einfließt. Dieser Vorgang wird solange wiederholt, bis sich eine Verteilung aus 1000 AUC-Werten ergibt, aus der das 5% Kriterium ausgelesen werden kann.

3 Ergebnisse

3.1 Verhaltensdaten

Die Affen wurden nacheinander trainiert und erst nachdem die Tiere über mehrere Tage eine stabile Prozentzahl von im Mittel über 80 % in ihrer Leistung erreichten, wurde von ihnen abgeleitet. Bei Affe B wurde nach knapp einem Jahr Training abgeleitet. Die Trainingszeit für Affe O betrug 1,5 Jahre.

Abbildung 3.1 stellt den prozentualen Anteil an richtigen Antworten pro Beispiel, Regel und Affe dar. Die roten und gelben Balken zeigen die Ergebnisse für die Regel 'größer als', entsprechend zeigen die blauen und grünen Balken die Regel 'kleiner als' an. Zusätzlich wurden die Ergebnisse unterteilt in Aufgaben mit Standardstimuli (Zufällige Anordnung der Punkte, sowie zufällige Gesamtfläche der Punkte, vgl. Abb. 3.1 a, b) und Aufgaben mit Kontrollstimuli (mittlere Distanz aller Punkte für eine Quantität identisch, sowie gleiche Gesamtfläche der Punkte, vgl. Abb. 3.1 c, d) und über den Zeitraum der Ableitung gemittelt. Für Affe B ergab sich damit insgesamt aus 27 Ableittagen ein Durchschnittswert von 92 % (Standardstimulienaufgaben) bzw. 91 % (Kontrollstimulienaufgaben) und für Affe O aus 36 Tagen ergab sich ein Durchschnittswert von 83 % (Standardstimulienaufgaben) bzw. 89 % (Kontrollstimulienaufgaben), was signifikant über dem Zufallslevel liegt ($p < 0.001$, Binomialtest).

Unabhängig des Regelhinweises und der numerischen Werte in der Musterreizphase und den Testphasen mussten die Affen das Prinzip der Regeln 'größer/kleiner als' verstehen um die Aufgaben lösen zu können. So sollten die Tiere die Aufgabe auch auf für sie unbekannte Musterreizanzahlen problemlos übertragen können. Daher wurden in einem Generalisierungstest zusätzlich Verhaltensdaten über 7 (Affe B) bzw. 6 (Affe O) Trainingseinheiten gesammelt. Die Ergebnisse des ersten Versuchsdurchlaufs mit den für die Tiere nun unbekanntem Stimuli zeigt Abbildung 3.2 a,b. Jeder Balken repräsentiert ein Minimum von 4 Versuchsdurchläufen und ein Maximum von 9 Versuchsdurchläufen für Affe B und 10 bzw. 16 Versuchsdurchläufe für Affe O. Der gemittelte Wert über alle Beispiele und Regeln für die Generalisierungsaufgabe beträgt bei Affe B 91 % und bei Affe O 82 % (vgl. Abbildung 3.2 c, d).

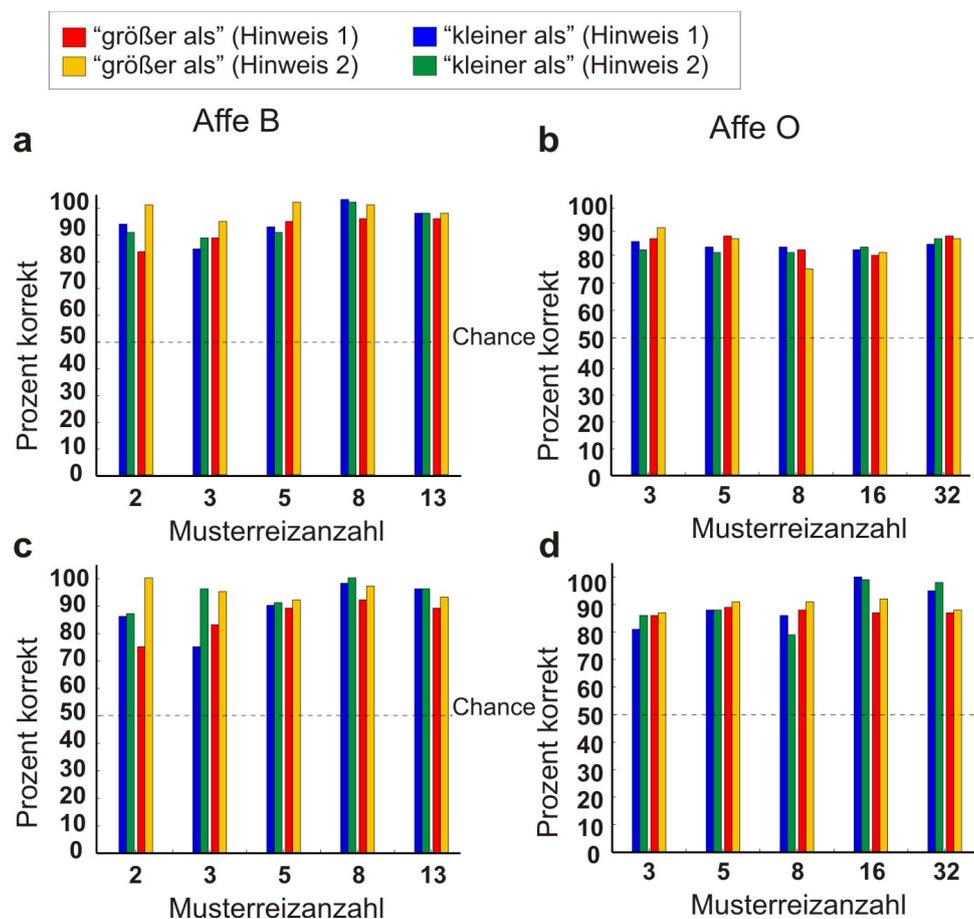


Abbildung 3.1: Die Verhaltensdaten der beiden Affen B und O gemittelt über die Dauer der Zellableitung in Prozent. Die Balken zeigen die Ergebnisse für die Regeln 'größer/kleiner als', aufgeteilt in die einzelnen Modalitäten. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Musterreizbeispiele des Ableitprotokolls. Die gestrichelte Linie stellt das Zufallslevel dar. a) Verhaltensdaten der Standardstimuliumaufgaben für Affe B bzw. b) Affe O, c) Verhaltensdaten der Kontrollstimuliumaufgaben für Affe B bzw. d) Affe O .

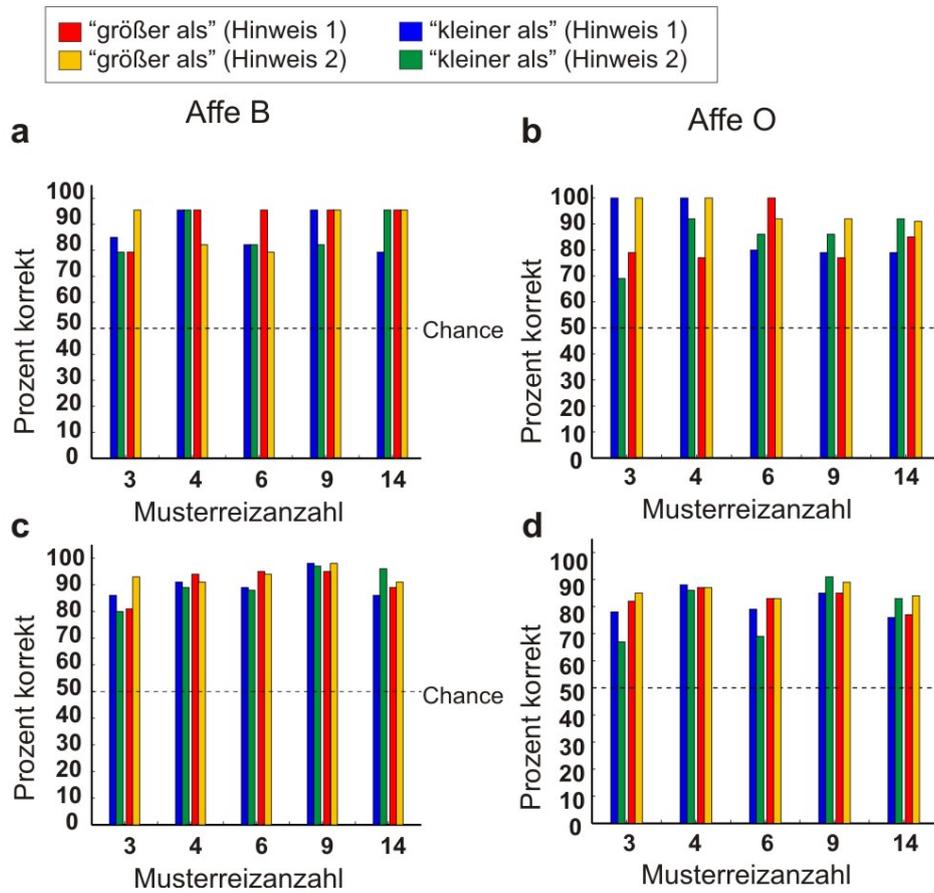


Abbildung 3.2: a) Verhaltensdaten für den ersten Tag des Generalisierungstests für Affe B bzw. b) Affe O, c) Verhaltensdaten für den Generalisierungstest gemittelt über 7 bzw. d) 6 Tage. Die X-Achse zeigt die verschiedenen Musterreiz Beispiele des Ableitprotokolls. Die gestrichelte Linie stellt das Zufallslevel dar.

3.2 Ableitung

Im Gesamten wurden 484 (273/211) zufällig selektierte Zellen des lateralen PFC aus 27 (Affe B) und 36 (Affe O) Tagen abgeleitet während die beiden Affen flexibel zwischen den Regeln 'größer als' und 'kleiner als' wechselten. Die genauen Stellen der Ableitung um den Sulcus Principalis im PFC sind in Abbildung 3.3 dargestellt.

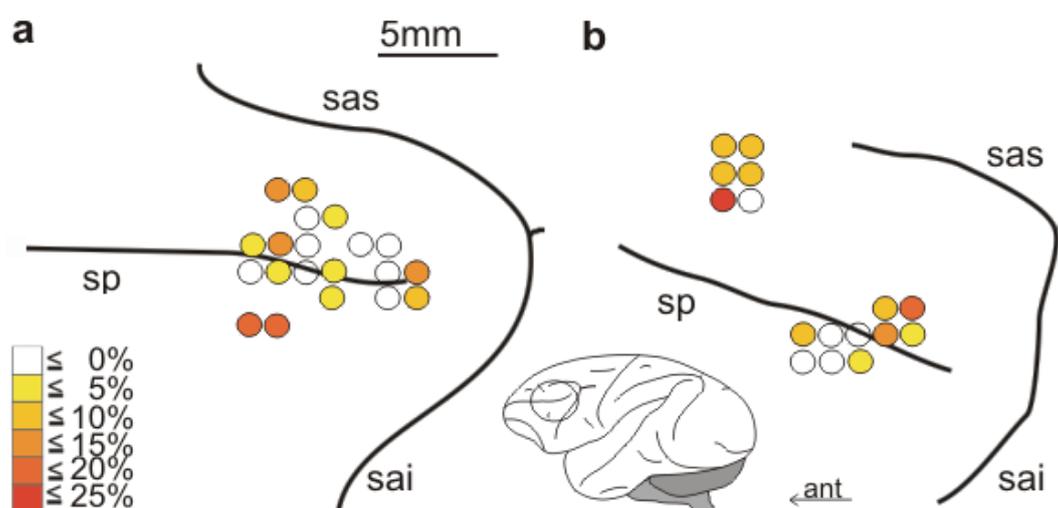


Abbildung 3.3: Die Stellen der Ableitung im PFC für a) Affe B und b) Affe O. Die Farbringe reflektieren den prozentualen Anteil aller signifikant für die Regel „größer als“ bzw. „kleiner als“ abgeleiteten Neurone. sas = sulcus arcuatus superior, sai = sulcus arcuatus inferior, sp = sulcus principalis.

Die Aktivität der einzelnen Neurone spiegelt sich in den jeweiligen Entladungsraten wieder. Je mehr die Zelle auf eine spezifische Aufgabe reagiert, desto höher ist ihre Entladungsrate anhand dessen die neuronale Selektivität für die vier Phasen Musterreiz, Verzögerung-1, Hinweis und Verzögerung-2 bestimmt wurde. Tabelle 3.1 zeigt, dass die zwei-faktorielle Varianzanalyse weniger als 5 % an Neuronen liefert, deren Entladungsraten spezifisch auf Anzahlen in der Musterreiz- und in der Verzögerungsphase-1 reagierten (zwei-faktorielle ANOVA, mit den Faktoren [Musterreizanzahl] × [Reiztyp]; $p < 0.01$). Die Ergebnisse der Varianzanalyse beziehen sich auf hoch signifikante Werte, in der keine anderen Effekte oder zusätzliche Interaktionen mit eingegangen sind.

Zellen selektiv für	M**	V1**	H****	V2**** (erste Hälfte)	V2**** (zeite Hälfte)
Anzahl	3.5	4.3	0.4	1.3	3.7
Typ	0.6	0.8	0.0	0.6	1.5
Modalität	-	-	10.9	7.8	4.1
Regel	-	-	2.6	7.4	18.6
IA Hauptfaktoren	1.0	0.0	1.6	13.08	6.4

** 2-faktorielle ANOVA,

**** 4-faktorielle ANOVA

Tabelle 3.1: Neuronale Selektivität der Zellen in den verschiedenen Phasen des Versuchs.

Die Angaben sind in Prozent relativ zu allen 484 abgeleiteten Neuronen.

$\alpha = 0.01$; IA = Interaktion; M = Musterreizanzahl;

V1 = Verzögerungsphase-1; H = Hinweis; V2 = Verzögerungsphase-2

Während der Hinweisphase reagierten die meisten Neurone (vgl. Tabelle 3.1) auf die Regelmodalitäten (vier-faktorielle ANOVA, mit den Faktoren [Musterreizanzahl] \times [Reiztyp] \times [Regelmodalität] \times [Regel]; $p < 0.01$). Auch hier beziehen sich die Werte auf reine, hoch signifikante Werte ohne Interaktionen oder andere Effekte. In der zweiten Verzögerungsphase, der ersten Phase in der die Affen wissen, welche der beiden mathematischen Regeln 'größer/kleiner als' sie anzuwenden haben, aber noch bevor sie wissen wie sie in der Testphase antworten müssen, reagierten die Neurone mit Andauern der Verzögerungsphase-2 gesteigert auf den Faktor Regel. Während der ersten Hälfte der Verzögerungsphase-2 kodierten viele Zellen sowohl die Regel, als auch die Regelmodalität, was sich in der hohen Prozentzahl an Interaktionen zwischen den Faktoren widerspiegelt (vgl. Tabelle 3.1). In der zweiten Hälfte der Verzögerungsphase-2 reagierten die Neurone jedoch signifikant auf die anzuwendende Regel. 90 (18,60 %) von 484 abgeleiteten Zellen zeigten einen signifikanten Effekt für Regeln (vier-faktorielle ANOVA, $p < 0.01$), unabhängig von der gezeigten Musterreizanzahl, dem Reiztyp oder den Regelmodalitäten (nur hoch signifikante Werte ohne zusätzliche Effekte oder Interaktionen gingen in die Auswertung ein).

Affe	Größer als	Kleiner als	Gesamt
B	16	20	36
O	34	20	54
	50	40	90

Tabelle 3.2: Die erhaltenen Regelzellen unterteilt nach Regel 'größer als' und 'kleiner als' pro Tier.

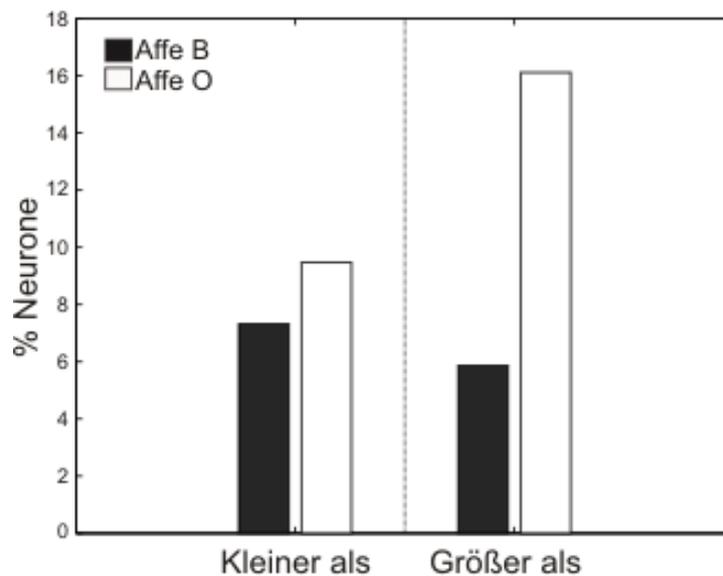


Abbildung 3.4: Verhältnis der Regelzellen zu allen abgeleiteten Zellen pro Tier.

Von diesen 90 Zellen ergaben sich 50 „größer als“ und 40 „kleiner als“ Regelzellen. Eine genauere Unterteilung der Zellen pro Tier zeigt Abbildung 3.4 und kann in Tabelle 3.2 nachgelesen werden. Eine genaue Unterteilung der Zellen im LPFC der Tiere kann in Abbildung 3.5 nachgesehen werden. Alle weiterhin angezeigten Zellen und Analysen beziehen sich auf diese hoch signifikanten regelselektiven Neurone der zweiten Hälfte der Verzögerungsphase-2.

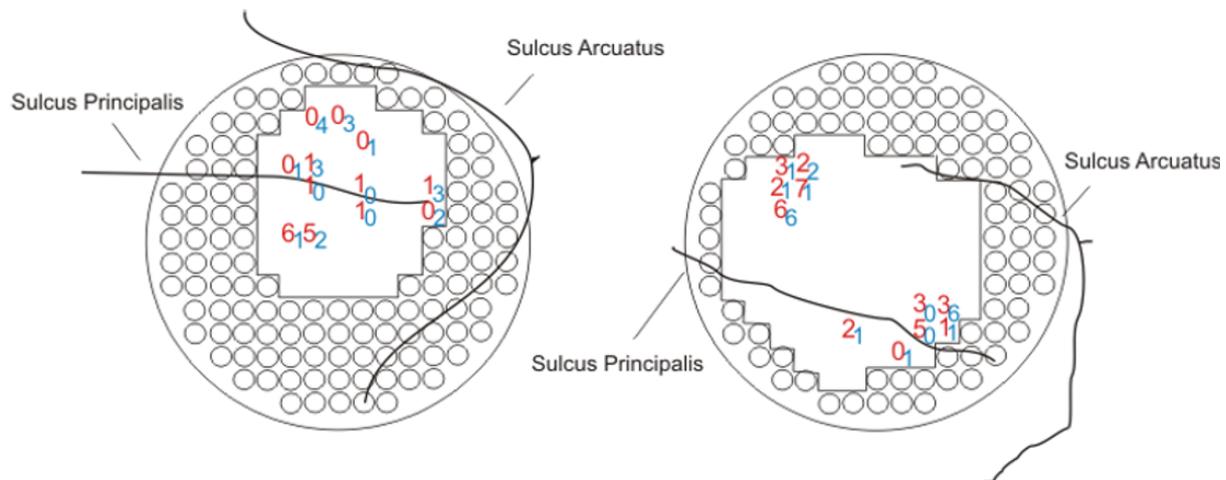


Abbildung 3.5: Die Verteilungen der Zellen für „größer als“ (rot) und „kleiner als“ (blau) im Kunststoffgitter für Affe B (links) und Affe O (rechts).

Abbildung 3.6 und 3.7 zeigen die Zeitstruktur der neuronalen Antworten auf wiederholte Reizpräsentationen, relativ zum Reizbeginn. Diese Peri-Stimulus-Time-Histogramme (PSTH) demonstrieren für jeweils zwei Beispielzellen unterschiedliche Verhaltensmuster für die beiden Regeln „größer als“ und „kleiner als“. Während in Abbildung 3.6 die Zellen über die Dauer des gesamten Versuchsdurchlaufs aktiv sind, werden die Zellen aus Abbildung 3.7 tatsächlich erst bei der Anwendung der Regel in der zweiten Verzögerungsphase aktiviert. Unabhängig der Hinweise Farbe oder Tastsinn spalten sich die Aktivitäten in der Verzögerungsphase-2 in die eigentliche Anwendung der Regeln „größer als“ und „kleiner als“ auf. Dabei steigt zum Beispiel in Abbildung 3.6 a, b die Feuerrate für die Regel „größer als“, während die Aktivität für die Regel „kleiner als“ sinkt (vgl. in Abb. 3.6 rote Kurve: Regel 'größer als' mit Hinweis roter Farbring; gelbe Kurve: Regel 'größer als' mit Hinweis 'Wasser'; blaue Kurve: Regel 'kleiner als' mit Hinweis blauer Farbring; grüne Kurve: Regel 'kleiner als' mit Hinweis 'kein zusätzliches Wasser'). Gemein ist jedoch allen Zellen, dass die Feuerraten der Zelle für die vier aufgetragenen Funktionen bis zum Zeitpunkt der Regelanwendung gleich sind und sich erst in der Verzögerungsphase-2 aufspalten.

In Abbildung 3.8 und 3.9 sind die Zellen in der Verzögerungsphase-2 in Abhängigkeit der präsentierten Musterreizanzahlen aufgeteilt. Auch hier ist zu erkennen, dass sich sowohl bei der „größer als“-Beispielzelle, als auch bei der „kleiner als“-Zelle, die Entladungsraten unabhängig der gezeigten Musterreizanzahlen regelspezifisch aufspalten.

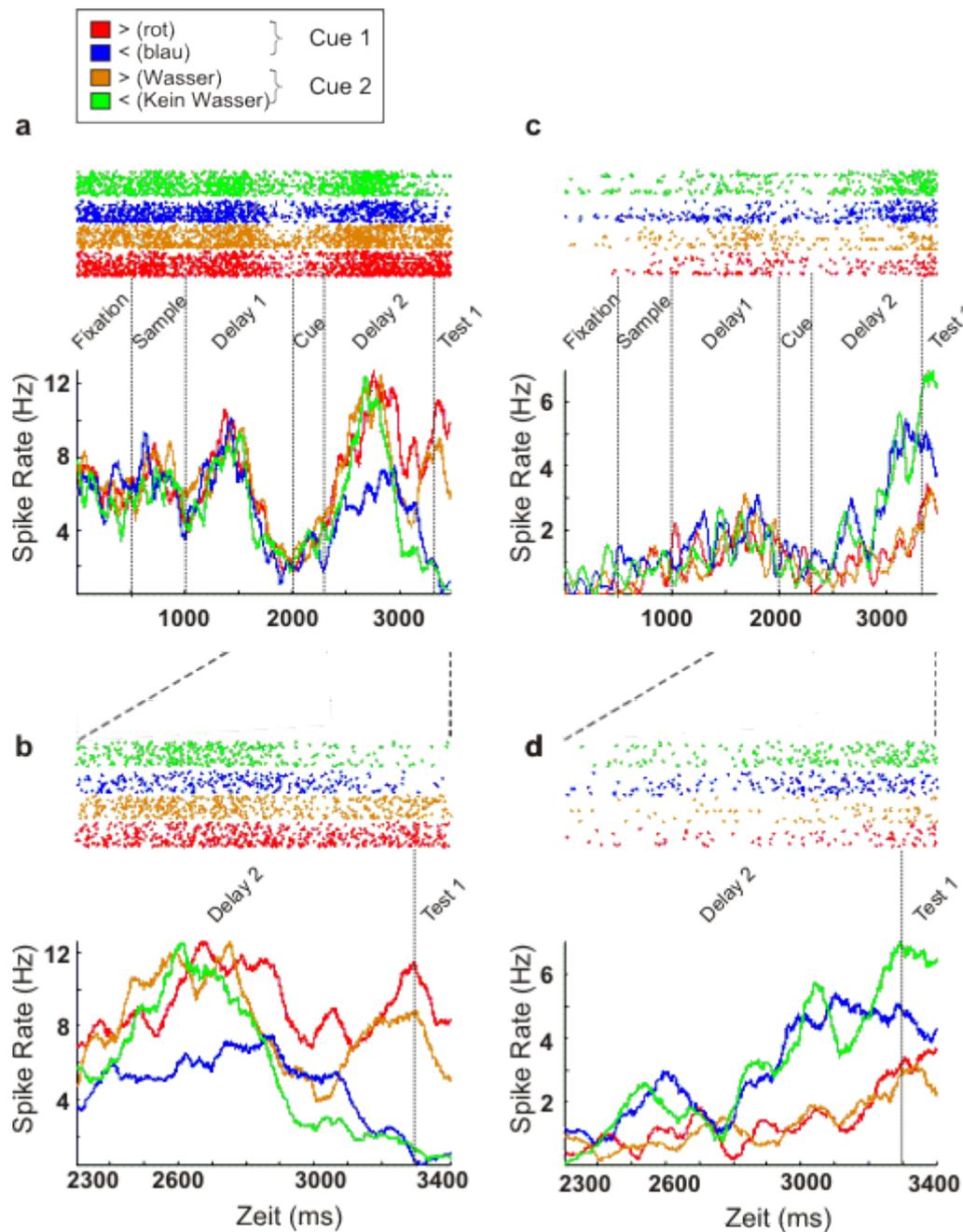


Abbildung 3.6: a) PSTH einer Beispielszelle für „größer als“ über den gesamten Versuchsablauf bzw. b) in der Verzögerungsphase-2 Phase. c) Beispielszelle für „kleiner als“ über den gesamten Versuchsablauf bzw. d) über die gesamte Verzögerungsphase-2 Phase. Die jeweiligen Punktraster über dem PSTH zeigen die Anzahl der Versuchsdurchläufe für die beiden Beispielszellen. Fixation = Fixationsphase, Sample = Musterreizphase, Delay 1 = Verzögerungsphase-1, Cue = Hinweis, Delay 2 = Verzögerungsphase-2 .

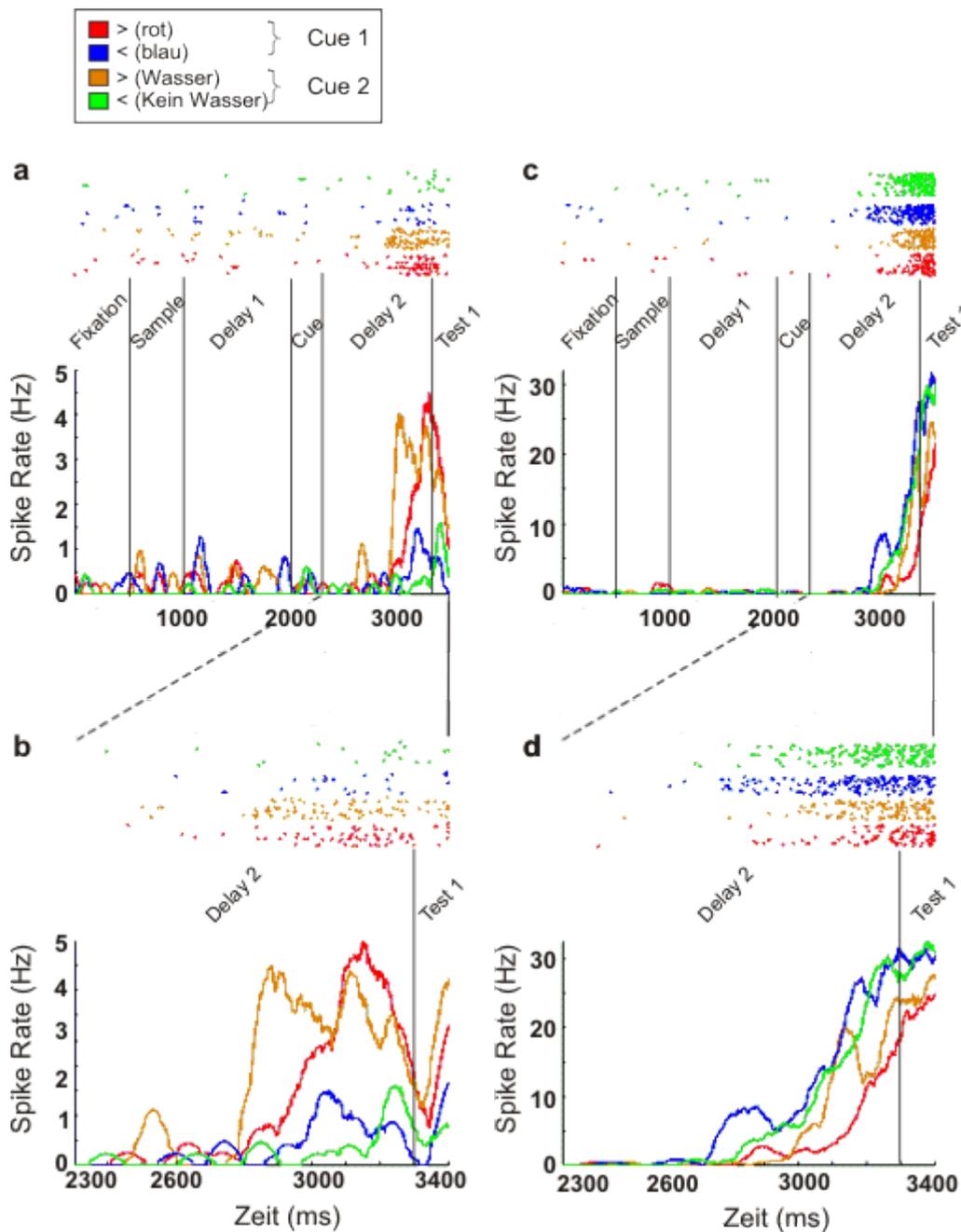


Abbildung 3.7: a) PSTH einer Beispiellelle für „größer als“ über den gesamten Versuchsablauf bzw. b) in der Verzögerungsphase-2 Phase. c) Beispiellelle für „kleiner als“ über den gesamten Versuchsablauf bzw. d) über die gesamte Verzögerungsphase-2 Phase. Fixation = Fixationsphase, Sample = Musterreizphase, Delay 1 = Verzögerungsphase-1, Cue = Hinweis, Delay 2 = Verzögerungsphase-2 .

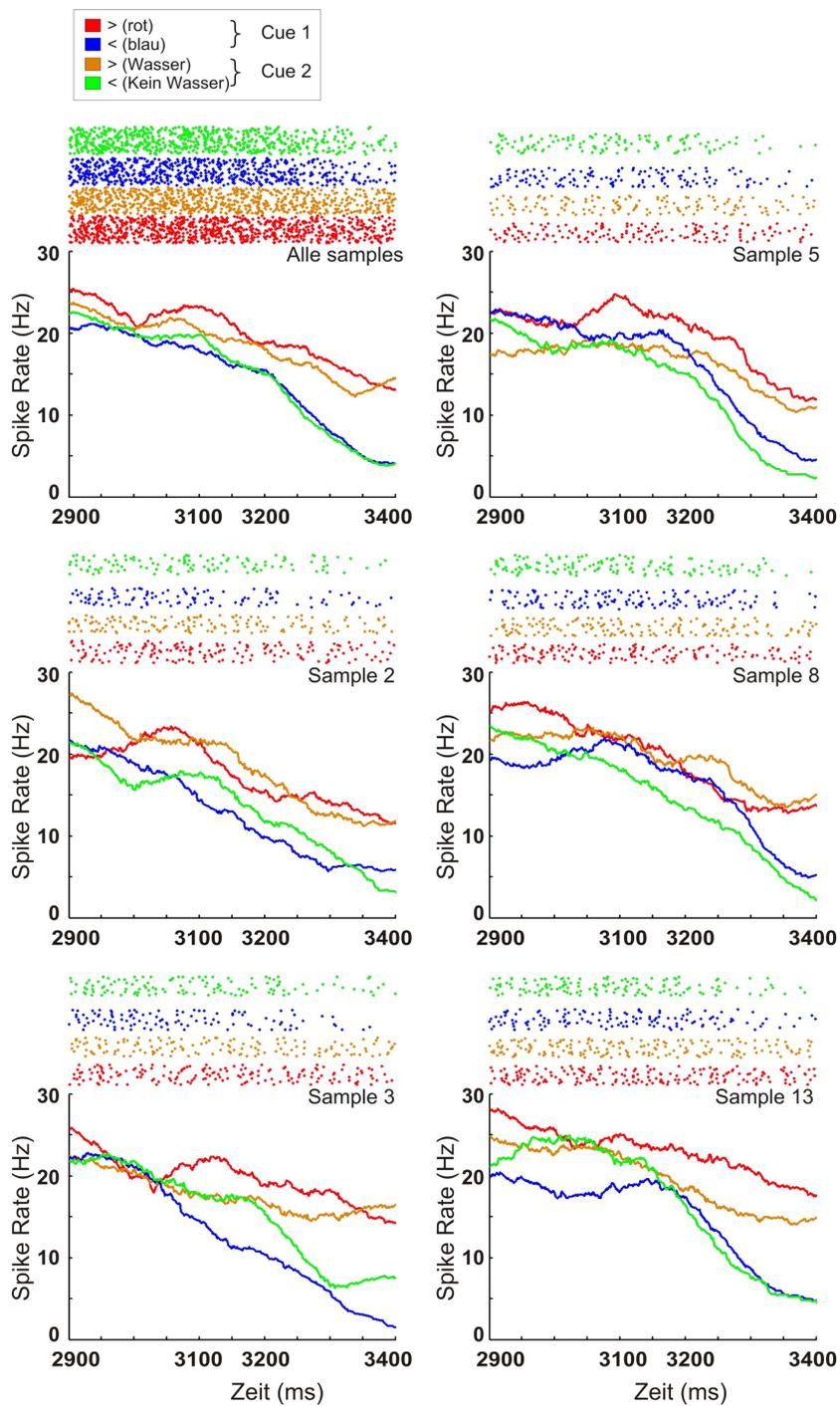


Abbildung 3.8: a) Beispielzelle für eine „größer als“ Regelzelle, Entladungsraten aufgeteilt über alle Beispielanzahlen für die Verzögerungsphase-2.

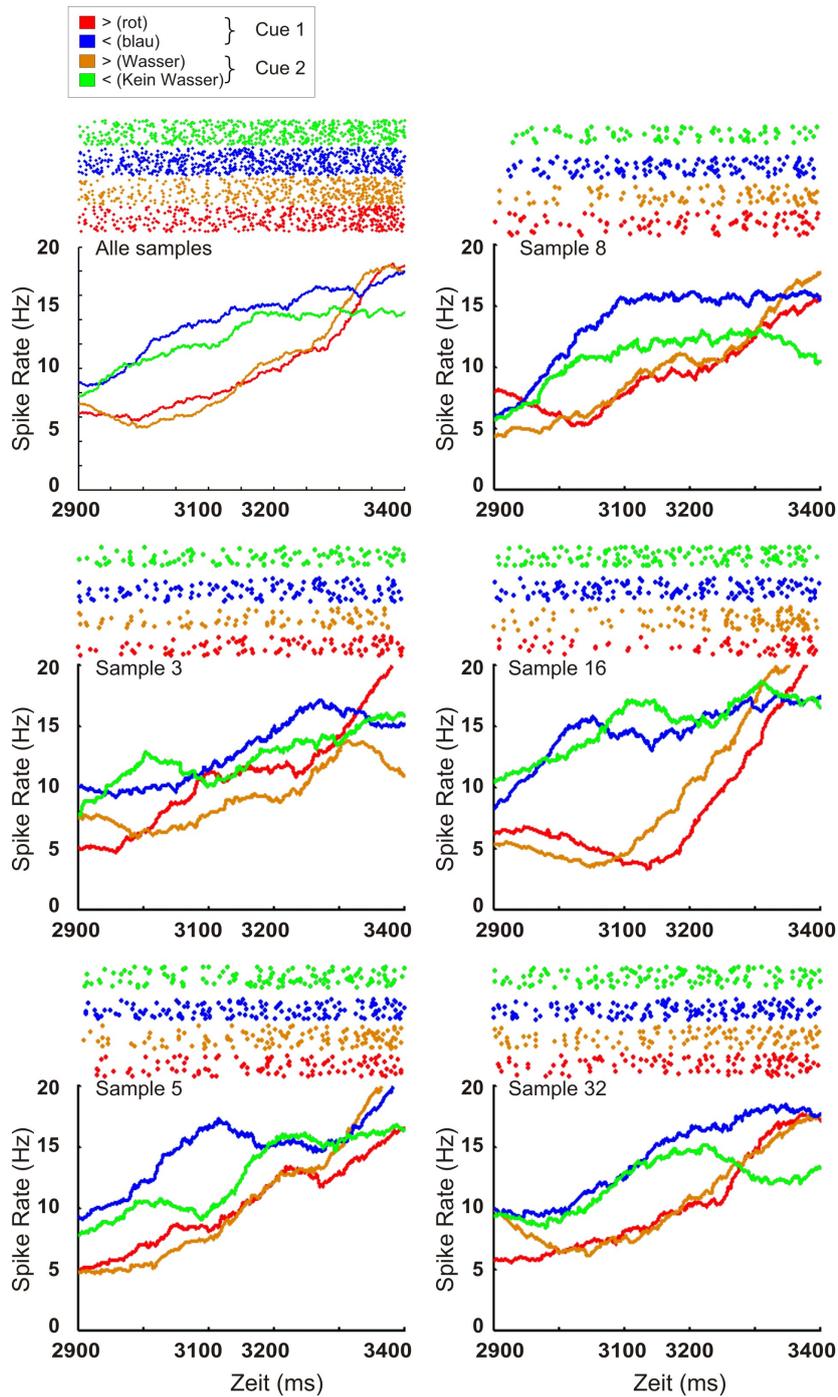


Abbildung 3.9: a) Beispielzelle für eine „kleiner als“ Regelzelle, Entladungsraten aufgeteilt über alle Beispiellanzahlen für die Verzögerungsphase-2.

3.3 Receiver-Operating-Characteristics-Analyse – Analyse Regelzellen

Um die Qualität der signifikanten Regelzellen zu überprüfen wurde im Anschluss an die Varianzanalyse eine Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC Analyse) durchgeführt. Dazu wurden zunächst die AUC-Werte über dem Intervall der Varianzanalyse genau berechnet und im Anschluss ihrer Größe nach sortiert. Ein Permutationstest mit 1000 Wiederholungen wurde mit den Daten durchgeführt um mit diesen Schwellenwerten die einzelnen AUC-Werte vergleichen zu können. Dabei unterschritten jeweils zwei AUC-Werte der beiden Gruppen „größer als“ und „kleiner als“ ihre zugehörigen Schwellenwerte, womit sie für die restliche Analyse nicht weiter betrachtet wurden (vgl. Abbildung 3.10). Abbildung 3.11 a zeigt die Ergebnisse der ROC-Analyse für die Regelzellen.

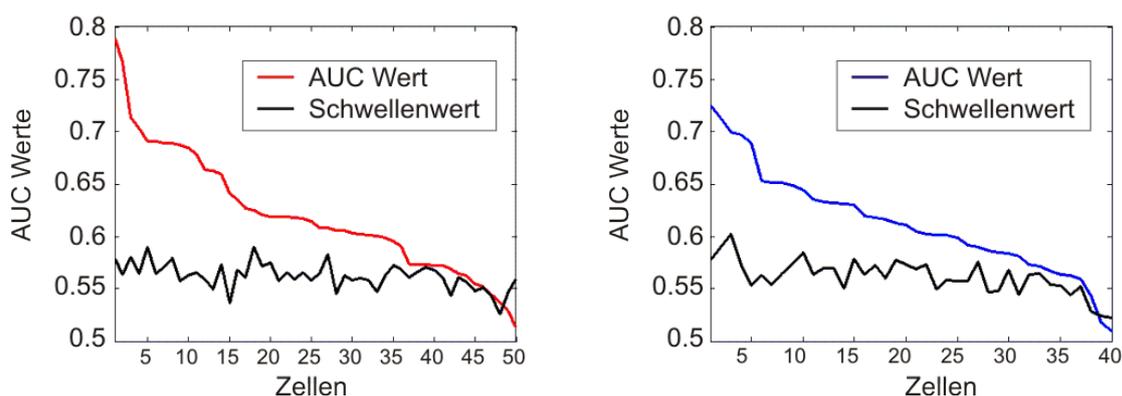


Abbildung 3.10: Die Abbildung zeigt die AUC-Werte über dem Intervall der Varianzanalyse (rot bzw. blau) für die signifikanten 'größer als' Zellen (links) und 'kleiner als' Zellen (rechts), verglichen mit den Schwellenwerten (schwarz) des Permutationstests.

Mit den verbliebenen 48 bzw. 38 Zellen (vgl. Abbildung 3.11 b) führten wir eine Gleitende-Fenster-Analyse über das gesamte zweite Verzögerungsintervall durch. Dazu wurden die Latenzen der Zellen bestimmt, um eine Aussage darüber treffen zu können, ab wann die Zellen anfangen auf die beiden Regeln zu reagieren. Die Fensterbreite (Binweite) der Analyse wurde auf 100 ms gesetzt und in 20 ms Schritten über das Intervall der Varianzanalyse geschoben.

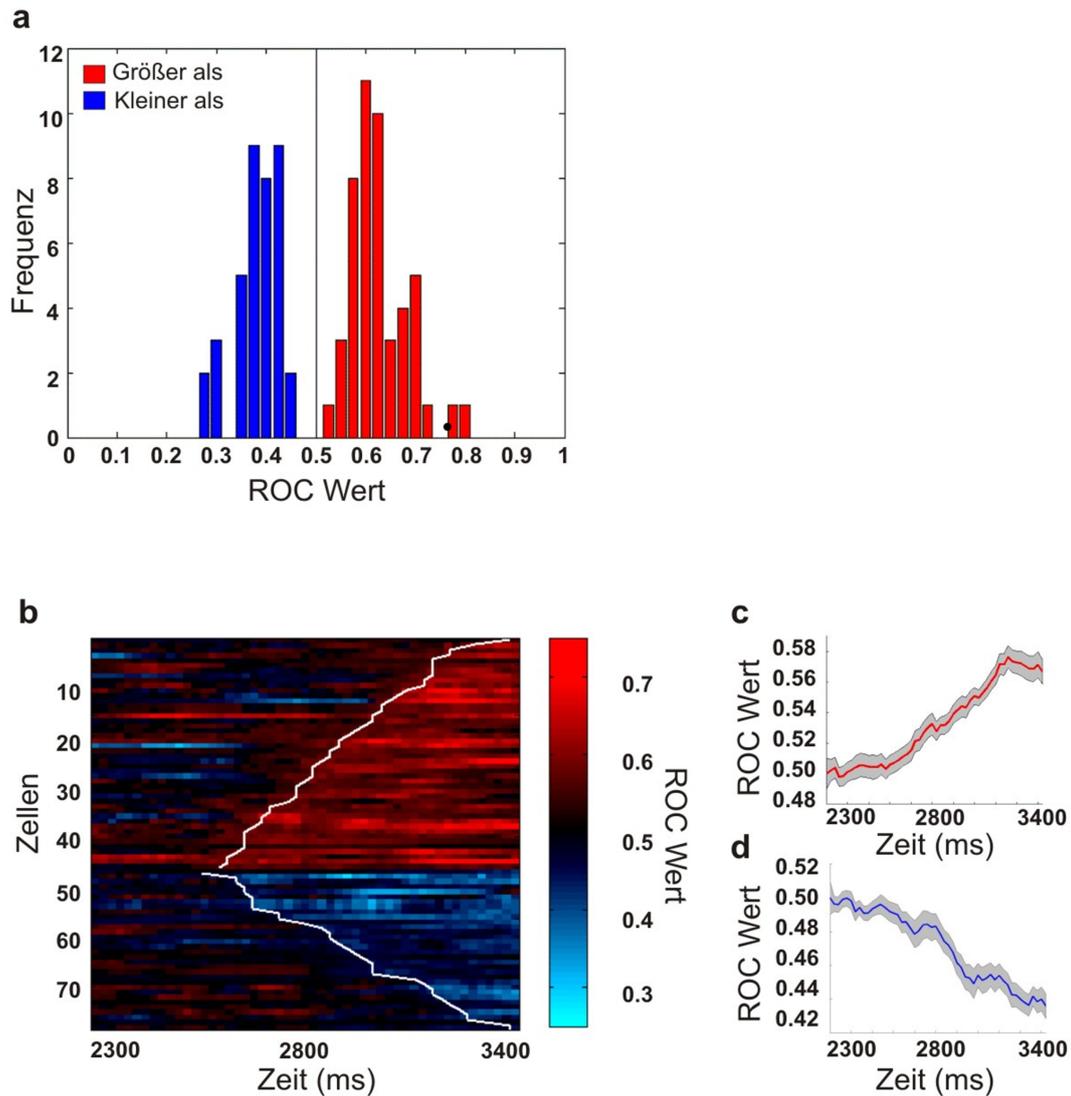


Abbildung 3.11: a) Verteilungen der ROC-Werte für die signifikanten Regelzellen 'größer als' (rot) und 'kleiner als' (blau) bei richtiger Beantwortung der Aufgaben (Verzögerungsphase-2, zweite Hälfte), b) Zeitlicher Verlauf der regelselektiven Signale in der Verzögerungsphase-2. Jede Zeile der Abbildung repräsentiert die regelselektive Reaktion eines individuellen Neurons, das vorzugsweise auf die Regel 'größer als' (rot) bzw. 'kleiner als' (blau) reagierte. Die Zellen wurden in umgekehrter Reihenfolge sortiert, nachdem der ROC Wert zum ersten Mal signifikant verschieden zu 0.5 war. Die weiße Linie zeigt die Latenzen der einzelnen Zellen an, c) Mittelwerte der AUC-Werte der Zellpopulationen für c) 'größer als' und d) 'kleiner als'.

Für die einzelnen AUC-Werte wurde entsprechend der vorherigen Analyse ein Permutationstest durchgeführt. Die Latenzen ergaben sich aus dem Zeitpunkt des ersten zweier sequentieller Fenster, bei denen der Schwellenwert das erste Mal den zugehörigen AUC-Wert überschritt, angefangen 240 ms nach Beginn der zweiten Verzögerungsphase. Dabei überschritten zwei Zellen der Gruppe „größer als“ und sechs Zellen der Gruppe „kleiner als“ den Schwellenwert nie. Die am Ende erhaltenen Latenzwerte für die verbliebenen 78 Zellen unterschieden sich nicht für die beiden Regeln „größer als“ und „kleiner als“ (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0.05$). Im Anschluss daran wurden die Werte anhand der Latenzen sortiert. Abbildung 3.11 b zeigt den zeitlichen Verlauf der Reaktion der Zellen im gesamten zweiten Verzögerungsintervall. Es wird deutlich, dass die Werte der einzelnen Zellen im Mittel erst zum Ende der Verzögerungsphase-2 ansteigen (Vgl. Abbildung 3.11 b-d).

3.4 Fehleranalyse

Sollten die regelselektiven Neurone ein Korrelat auf das Antwortverhalten der Affen bilden, so müsste die Aktivität der einzelnen Regeln „größer als“ bzw. „kleiner als“ sinken sobald die Tiere einen Fehler machen. Um diesen Sachverhalt zu klären wurden die neuronalen Antworten der regelselektiven Neurone im Falle einer richtigen Antwort der Tiere mit der Aktivität dieser Neurone im Falle einer falschen Antwort verglichen. Für die Fehleranalyse wurden der Übersichtlichkeit halber die Entladungsraten der beiden Modalitäten pro Regel gemittelt. Abbildung 3.12 verdeutlicht anhand zweier Beispielzellen die Entladungsraten über die Dauer des gesamten Versuchsdurchlauf wenn der Affe die Aufgaben fehlerfrei beantwortet hat und wie die Zellen reagierten wenn das Tier einen Fehler in der Beantwortung machte. Die Entladungsraten der falsch beantworteten Versuchsdurchläufe verminderten sich um 9.4 % zu den Entladungsraten der richtig beantworteten Durchläufe (Mittlere Entladungsrate der richtigen Durchläufe: 13.99 Hz, Mittlere Entladungsrate der falschen Durchläufe: 12.68 Hz).

Da die Entladungsraten der richtigen Durchläufe signifikant unterschiedlich zu den Entladungsraten der falschen Versuchsdurchläufe waren (Wilcoxon-Rangsummentest, $P_{\text{Größer}} < 0.05$, $P_{\text{Kleiner}} < 0.05$, $P_{\text{Gesamt(GrößerKleiner)}} = 0$), wurde, ebenso wie für die korrekt beantworteten Versuche, eine ROC-Analyse für die fehlerhaften Versuche durchgeführt. Die AUC-Werte-Verteilungen der falsch beantworteten Aufgaben über dem Intervall der Varianzanalyse nähern sich im Vergleich zu den Werten der richtig beantworteten Aufgaben der 0.5 AUC-Marke an (vgl. Abbildung 3.13 a) und zeigen somit auch anhand der ROC-Analyse eine Verminderung.

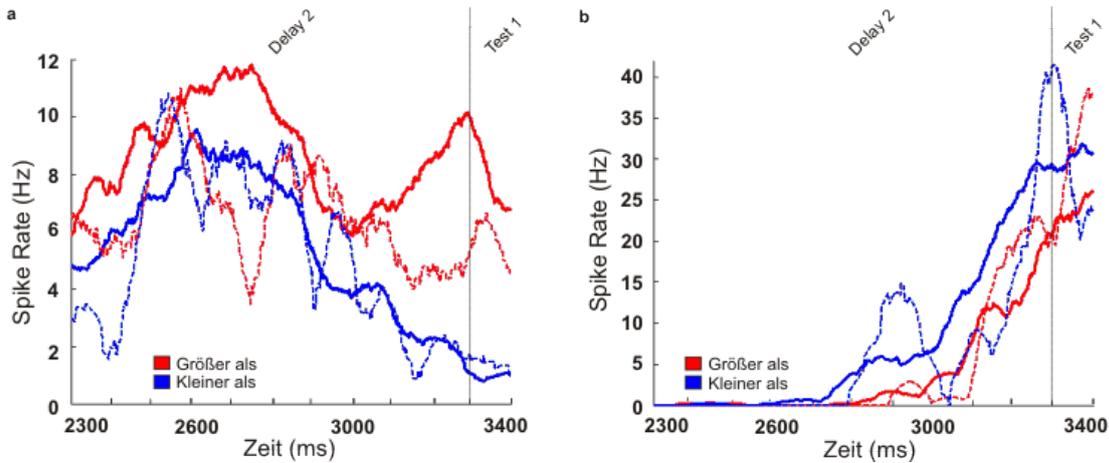


Abbildung 3.12: Regelselektivität während der Fehlerversuchsdurchläufe a) Aktivität einer Beispielzelle für 'größer als' und einer Beispielzelle für b) 'kleiner als' bei richtig beantworteten Durchläufen (durchgezogene Linie) und bei fehlerhaften Versuchsdurchläufen (gestrichelte Linie) in der zweiten Verzögerungsphase. Die Entladungsraten der Zellen für die einzelnen Regeln sinken wenn das Tier im Versuch einen Fehler gemacht hat.

Genau wie für die richtigen Versuchsdurchläufe wurde für die signifikanten Zellen des Permutationstests eine Gleitende-Fenster-Analyse mit 100 ms breiten Bins in 20 ms Verschiebungsschritten durchgeführt. Während sich die Zellen über die richtig beantworteten Aufgaben so sortieren lassen, dass eine Steigerung der AUC-Werte zum Ende der Phase erkennbar wird, lässt das Schaubild für die fehlerhaften Versuchsdurchläufe keinerlei Strukturen erkennen (Vgl. Abbildung 3.11 b, 3.13 b). Abbildung 3.13 c verdeutlicht, dass die mittleren AUC-Werte der richtig beantworteten Aufgaben (AUC-Mittelwert = 0.6218) im Mittel signifikant größer sind als die AUC-Werte der falsch beantworteten Experimente (AUC-Mittelwert = 0.5972) (Wilcoxon-Rangsummentest, $P = 0.001$).

Abbildung 3.14 a stellt die AUC-Werte der Zellen wenn die Tiere die Aufgabe richtig beantwortet haben, mit denen AUC-Werten der Zelle wenn die Tiere die Aufgabe falsch beantwortet haben, gegenüber. Die Abbildung zeigt einmal mehr, dass die AUC-Werte der korrekt beantworteten Aufgaben größer sind, als selbige für fehlerhafte Antworten. Ebenso lässt Abbildung 3.14 b erkennen, dass die Entladungsraten der Zellen bei korrekter Beantwortung der Experimente höher war, als im Falle einer falschen Beantwortung.

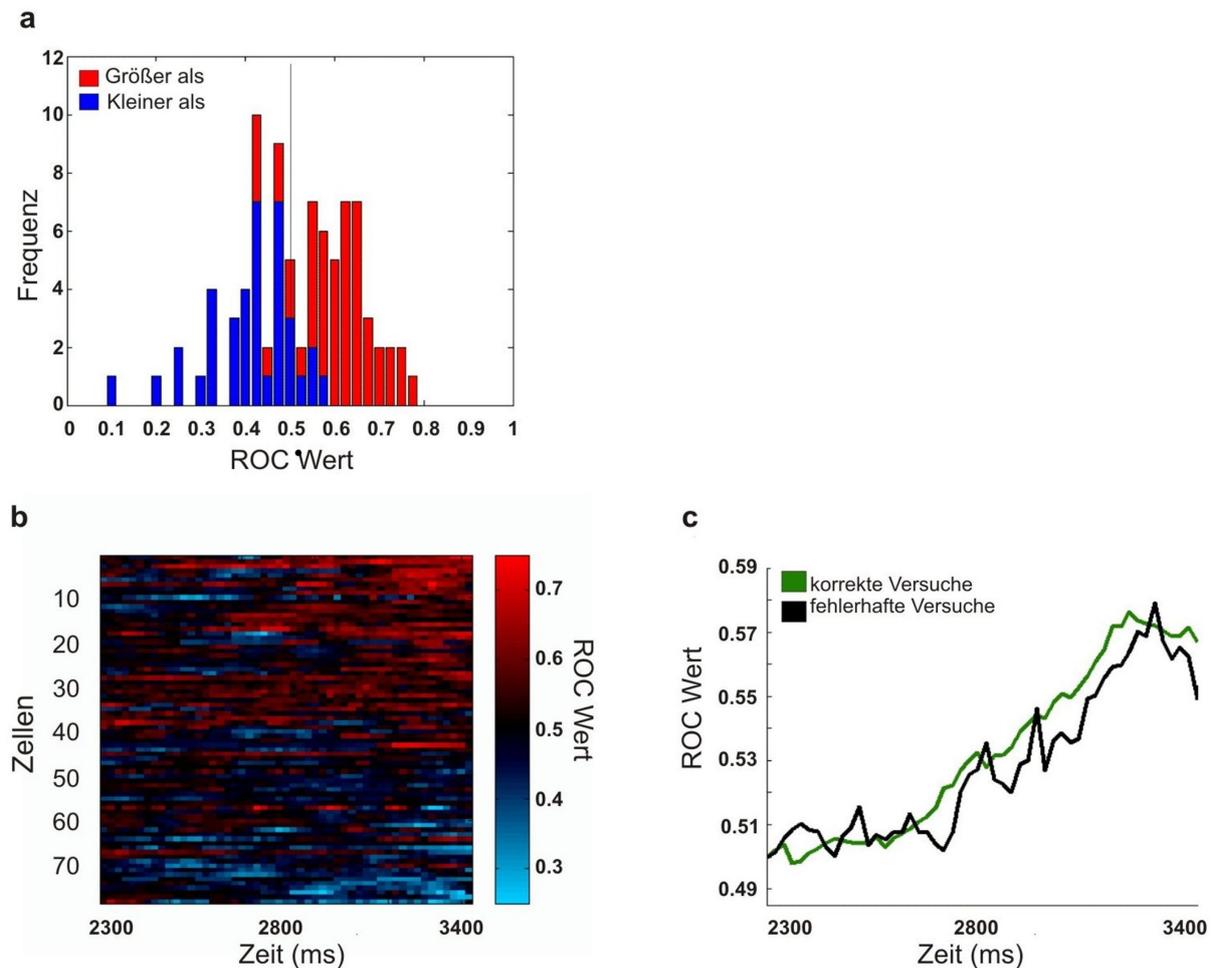


Abbildung 3.13: Verteilungen der AUC-Werte für die signifikanten Regelzellen „größer als“ (rot) und „kleiner als“ (blau) bei falscher Beantwortung der Aufgaben. a) Frequenz Histogramm der ROC Werte der Regelneurone im Falle einer fehlerhaften Beantwortung der Aufgabe (Verzögerungsphase-2, zweite Hälfte), b) Der zeitliche Verlauf der Aktivität der Neurone auf die Regeln 'größer/kleiner als' lässt sich nicht erkennen, c) Die ROC Werte der fehlerhaften Versuchsdurchläufe liegen signifikant unter den ROC Werten der korrekt beantworteten Versuchsdurchläufe.

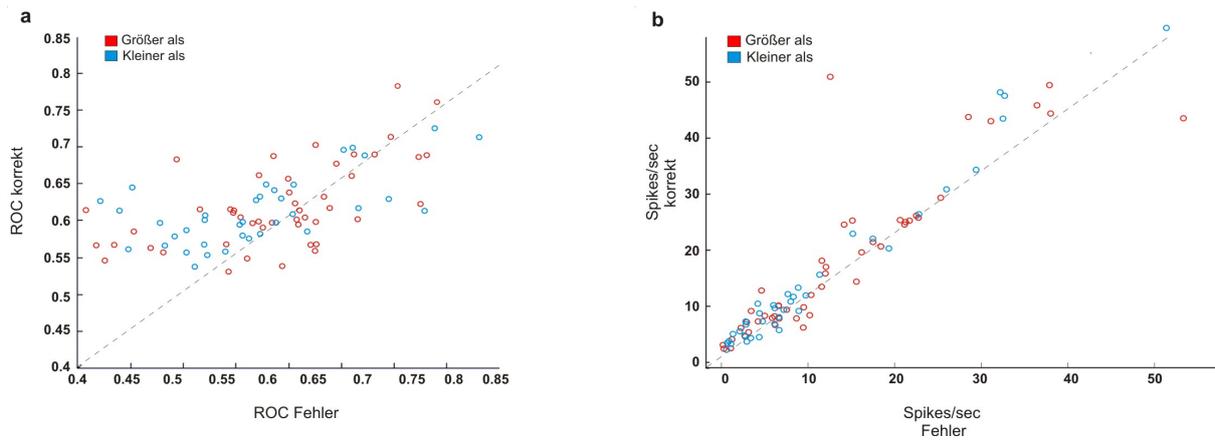


Abbildung 3.14: a) Die Abbildung stellt die AUC-Werte der Neurone wenn die Tiere die Aufgabe richtig beantwortet haben mit den Entladungsraten der Neurone im Fehlerfall gegenüber, b) Gegenüberstellung der Entladungsraten der Neurone der richtigen Versuche mit denen der falschen Versuchsdurchläufe.

4 Diskussion

Die Anwendung von Regeln ist die *conditio sine qua non* in Wissenschaften wie der Mathematik. Nur durch die korrekte Ausführung von Regeln und abstrakten Prinzipien kann sie bestehen und sich weiter entwickeln. Dabei zählen selbst einfache mathematische Zusammenhänge wie der Vergleich zweier Mengen auf größer oder kleiner als hoch abstrakte, mentale Operationen auf Quantitäten. Dem PFC wird die Eigenschaft zugeschrieben, solche abstrakten, quantitativen Informationen auszuwerten. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, ob sich im PFC von Rhesusaffen Zellen befinden, die signifikant auf quantitative, abstrakte Regeln abgestimmt sind. PFC Neurone, die solche „größer/ kleiner als“ Informationen kodieren und mit zielgerichtetem Verhalten kombinieren, stellen eine wichtige Eigenschaft für intelligentes Verhalten dar.

4.1 Versuchsdesign und Verhalten der Tiere

Eine zentrale Frage war zunächst das Design des Paradigmas für die Affen. Es wurde ein Protokoll benutzt, in dem die „größer/kleiner als“ Regeln in jedem Versuchsdurchlauf explizit angedeutet wurden. Neu an diesem Design war, dass die auszuführende Regel nicht mehr wie in früheren Experimenten am Anfang jedes Versuchsdurchlaufes mitgeteilt wurde (z.B. Wallis et al., 2001), sondern erst nachdem den Tieren bereits der Musterreiz und die zugehörige Verzögerungsphase präsentiert wurde. Diese Variante bietet den Vorteil später bei der Auswertung Signale sensorischer Natur in der Musterreizphase und Signale des Erinnerns in der ersten Verzögerungsphase zu unterscheiden. Sowohl die Musterreizanzahl als solches, als auch die Erinnerung daran waren von grundlegender Bedeutung für die Tiere um am Ende die Aufgabe erfolgreich lösen zu können. Die zweite Verzögerungsphase, die nach Erscheinen des Regelhinweises folgt, bildet somit die erste Phase in der sich die Information über die anzuwendende Regel erkennen lässt. Verschiedene sensorische Modalitäten für jeden Hinweis erlaubten die Unterscheidung von sensorischen Antworten auf den Regelhinweis und der eigentlichen Regelrepräsentation (Hoshi et al., 2000). Vorbereitende motorische Aktivität konnte für die

Verzögerungsphase 2 außerdem ausgeschlossen werden, da die Tiere noch den Stimulus der Testphase zur Beantwortung der Aufgabe und der damit in Einklang stehenden motorischen Antwort (den Hebel los zulassen oder fest zu halten) benötigten. Da zusätzlich die Regeln explizit für jeden Versuchsdurchlauf in Form des Hinweises angezeigt wurden, korrelieren die Aktivitäten der PFC Neurone somit eindeutig mit der Verhaltensleistung der Tiere bei korrekter, als auch bei fehlerhafter Beantwortung des Versuchs.

Die nächste Frage, die sich stellt ist, ob die Tiere überhaupt in der Lage sind eine Aufgabe mit einfacher mathematischer Fragestellung wie dem Vergleich von Mengen auf „größer als“ und „kleiner als“ in einem so komplexen Versuchsaufbau zu lösen. Aus früheren Studien weiß man bereits, dass approximative Arithmetik sprachunabhängig ist und primär auf einer Quantitäten Repräsentation beruht, die in visuell-räumlichen Netzwerken der parietalen Lappen implementiert sind (Dehaene et. al., 1999). Zusätzlich belegen zahlreiche Tierexperimente, dass Tiere ein basales Grundverständnis für Anzahlen und Abfolgen besitzen (z.B. Brennon und Terrace, 1998; Hauser et. al., 2000, Hauser und Carey, 2003;) Dass sie in der Lage sind Mengen auf gleich und ungleich zu unterscheiden, belegen Studien von Nieder und Mitarbeitern (z.B. Nieder et al. 2002; Nieder et al. 2006, Nieder und Merten, 2007). Ebenso können Wallis und Mitarbeiter zeigen, dass ihre Affen in Experimenten fähig waren, Bilder in Abhängigkeit von Regeln als gleich bzw. ungleich anzugeben (Wallis et. al., 2001).

Auf dieser Grundlage aufbauend wurden die Affen zunächst in einem Farbdiskriminierungsexperiment an die eigentliche Aufgabe herangeführt. Die Affen lernten am Anfang, die gezeigten Punkte nach Farben zu diskriminieren, bis die Tiere am Ende der ersten Trainingsphase die Aufgabe „größer als“ und „kleiner als“ mit Hilfe eines Farbhinweises lösen konnten. Da das Experiment aufgrund seiner ausschließlich binären Antwortmöglichkeiten ‚richtig‘ oder ‚falsch‘ so konzipiert wurde, dass die Affen die Aufgabe mit einem Korrektheitsgrad von 50% lösen können, ohne die Aufgabe verstanden zu haben, muss ihre Leistung deutlich über dieser Prozentmarke liegen. Bevor ein neuer Schritt im Lernprozess eingeleitet wurde, wurde sichergestellt, dass der Prozentwert der Verhaltensleistung bei über 80% lag. Gleiches galt als in einem nächsten Schritt der zusätzliche Hinweis „Wasser“ und „kein Wasser“ für selbige Regeln „größer als“ und „kleiner als“ zugeführt wurde. Die Verhaltensdaten wurden am Ende über die Dauer der Ableitung gemittelt. Die Ergebnisse liegen sowohl für Affe B, als auch für Affe O im Mittel mit über 85% signifikant über dem Zufallsniveau (Bongard und Nieder, in press). Es ist auszuschließen, dass die Tiere sich möglicherweise diverser Punktmuster bedienen, da die Darstellung der Stimuli für jeden Versuchsdurchlauf neu geniert wurden. Zudem ergab die Varianzanalyse, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Beantwortung

der Versuchsdurchläufe mit Standardstimuli und der Beantwortung der Versuchsdurchläufe mit Kontrollstimuli gab, so dass davon ausgegangen werden kann, dass beide Affen die Anwendung der Regeln verstanden haben. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse des Generalisierungsexperiments, dass die Affen die Aufgaben auf neue Stimuli übertragen konnten. Beide Tiere waren in der Lage, das Experiment ohne vorheriges Training mit einem Korrektheitsgrad von über 80% zu lösen. Dies zeigt, dass die Tiere das generelle Prinzip der abstrakten Regel „mehr als“ bzw. „weniger als“ auch mit neuen Anzahlen verstanden haben.

4.2 Entladungsraten der PFC-Neurone reagieren auf 'größer/kleiner als-' Regeln

Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurde die Zelleitung durchgeführt. Das besondere Interesse galt dem PFC, da diesem zum einen eine tragende Rolle in der zielgerichteten Organisation und Kontrolle von Verhalten (z.B. Fuster, 2001; Miller, 2002), als auch des Arbeitsgedächtnis zugeschrieben wird (z.B. Miller, 2002; Wise, 2008). Nieder und Mitarbeiter zeigten 2006, dass sie in dem Areal um den Sulcus principalis Neurone fanden, die auf Mengen reagierten. Ebenso zeigten Läsionsstudien, dass Schäden des PFC Defizite beim Wechsel zwischen verschiedenen abstrakten Regeln verursachen (Z.B. Milner, 1963; Nelson, 1976; Stuss und Alexander, 2000). Wallis und Mitarbeiter (Wallis et. al., 2001) und Muhammad und Mitarbeiter (Muhammad et. al., 2006) fanden im IPFC Neurone, die auf abstrakte Verhaltensregeln („gleich/ungleich“) abgestimmt waren und Genovesio und Mitarbeiter demonstrierten 2005 die Kodierung von PFC Neuronen während des Wechsels von Antwortstrategien. Die Auswertung des Zellverhaltens konzentrierte sich auf die Verzögerungsphase-2, da die Tiere in dieser Phase zum ersten Mal alle nötigen Informationen über die Aufgabe erhalten haben. Sie wissen erst an dieser Stelle, ob es sich um einen „größer als“ oder um einen „kleiner als“ Versuch handelt und können erst nach dieser Phase auf den anschließend gezeigten Teststimulus antworten. Zusätzlich müssen sie sich an dieser Stelle den in der Musterreizphase gezeigten Reiz merken, um eine korrekte Antwort in der Testphase geben zu können.

Unabhängig von den Musterreizen waren knapp 20% der zufällig gewählten PFC Neurone exklusiv auf die Regeln „größer als“ bzw. „kleiner als“ abgestimmt (Bongard und Nieder, in press). Sie kodieren somit einfache mathematische Regeln, die erforderlich sind, abstrakte numerische Information weiter zu verarbeiten. Die neuronale Aktivität für die Regeln war unter allen vier analysierten Faktoren (Anzahl Musterreiz, Standard- und Kontrollstimuli, Hinweis-

modalität und Regel) am häufigsten vorhanden. Zusätzlich verdeutlichen die Funktionen in Abbildung 3.8 und Abbildung 3.9 dass die Zellen vollkommen unabhängig von den vorher gezeigten Musterreizen reagieren und selbst nach Unterteilung der Zellaktivität in die einzelnen Musterreizanzahlen regelspezifische Verhaltensmuster zeigen.

Die Ergebnisse zeigen außerdem, dass es innerhalb eines Tieres keinen quantitativen Unterschied zwischen den Regelneuronen gab. Dass bei Affe O im Gegensatz zu Affe B im Verhältnis mehr Zellen der Sorte „größer als“ gefunden wurden (vgl. Abbildung 3.4), könnte an der relativ geringen Gesamtanzahl der insgesamt als signifikant eingestuften Zellen liegen. Analysen der Verteilung der signifikanten Neurone lassen nicht auf eine Klassifizierung in regelspezifische Areale „größer als“ oder „kleiner als“ schließen. Vielmehr finden sich Zellareale wieder, in denen die Neurone sowohl auf „größer als“, als auch auf „kleiner als“ reagieren. So bevorzugten etwa die Hälfte der selektiven Neurone die Regel „größer als“ und die andere Hälfte der Zellen präferierte die Regel „kleiner als“ (vgl. Abbildung 3.6 a). Die Ergebnisse der ROC-Analyse unterstreichen im Wesentlichen die Ergebnisse der Varianzanalyse. Lediglich vier Zellen aller 90 signifikanten Regelneurone passierten ihren zugehörigen Schwellenwert nicht. Die Werte der verbliebenen Regelneurone grenzen sich deutlich von ihren Schwellenwerten ab und deuten somit weiter darauf hin, dass es sich bei diesen Zellen um Regelzellen handelt. Ausserdem bestätigen die Daten auch hier, dass die Qualität der Regelselektivität für beide Regeltypen gleich ist, was einmal mehr bestätigt, dass beide Regeln explizit durch Einzelneurone repräsentiert sind.

Interessant zu sehen ist der Charakter der Zellen über die Zeit in der Verzögerungsphase-2 (Bongard und Nieder, in press). Die Gleitende-Fenster-Analyse lässt erkennen, dass es keinen einheitlichen Moment gibt, in dem die Zellen beginnen die beiden Regeln zu kodieren. Vielmehr begannen die Neurone erst zum Ende der Verzögerungsphase-2 aktiv auf die einzelnen Regeln „größer als“ bzw. „kleiner als“ zu reagieren. (vgl. Abbildung 3.11 b). Zwar findet man Zellen, die bereits vor dieser Phase relativ hohe Entladungsraten aufweisen (vgl. Abbildung 3.7), aber die eigentliche Aufspaltung in die Regeln geschieht erst einige Hundert Millisekunden nachdem der Hinweis gezeigt wurde. Vermutlich spiegelt dies genau die Zeit wieder, die die Tiere brauchen, um die adäquate Regel von den sensorischen Hinweisen herleiten zu können. Auch in der Qualität entwickelte sich die Regelaktivität progressiv über die gesamte Zellpopulation nach Erscheinen des Hinweises (Vgl. Abbildung 3.11 c). Möglicherweise bedeutet der Anstieg der Qualität zum Ende der Verzögerungsphase-2, dass die Tiere sich an dieser Stelle immer sicherer darüber werden, welche Regel sie anzuwenden haben. Ein Vergleich der ROC-Werte mit anderen Studien lässt erkennen, dass die Qualität der Regelselektivität für mathematische

Regeln in unserer Studie mit einem ROC-Median von 0.614 leicht über dem Wert von Wallis und Miller liegt, deren Wert sich für die „gleich/ungleich“-Regeln bei 0.57 befindet (Wallis und Miller, 2003). Genovesio und Mitarbeiter erhalten aus ihren Strategie-Wechsel Experimenten einen uns äquivalenten Wert von 0.615 (Genovesio et al., 2005). Allerdings sei an dieser Stelle vermerkt, dass die Vergleichbarkeit der ROC-Werte dieser drei Studien aufgrund unterschiedlich großer Analysefenster und durch die unterschiedliche Anzahl an Versuchsdurchläufen pro Zelle mit Vorsicht zu betrachten ist.

Die Fehleranalyse unterstreicht weiterhin die Signifikanz der regelbezogenen Aktivitäten für die richtige „größer/kleiner als“ Wahl. Entschied sich das Tier im Versuchsdurchlauf für eine falsche Antwort, reduzierten sich - bezogen auf die Regel - die Entladungsraten der Zellen und die ROC-Werte in der Verzögerungsphase-2 signifikant im Vergleich zu den Werten der Versuchsdurchläufe, in denen der Affe die richtige Antwort gab. Das führt zu der Annahme, dass „Regeldetektoren“ des Gehirns verantwortlich dafür sind, „ihre“ Regel sauber durch maximale Entladungsraten zu kodieren. Geschieht dies nicht, steigert sich die Tendenz der Tiere im Versuchsdurchlauf fehl zu schlagen. Diese Beobachtung argumentiert für eine direkte Verbindung zwischen der Regelselektivität der Neurone und der erbrachten Leistung der Tiere im Experiment.

4.3 Regelselektive Signale entsprechend dem 'Adaptiven Kodierungsmodell' des PFC

Da die Speicherung sensorischer und gedächtnisbezogener Information in Verzögerungsphasen eine bezeichnende Eigenschaft des PFC ist (Fuster, 2008), ist es äußerst überraschend, dass in der Verzögerungsphase-2 kaum anzahlselektive Zellen gefunden wurden (Bongard und Nieder, in press). Selbst in der Musterreiz- und Verzögerungsphase-1 war die Anzahl dieser Zellen extrem gering, obwohl eigentlich in diesen Phasen die nötige Information über die Anzahl gespeichert werden muss, um am Ende des Versuchsdurchlaufs in der Testphase den quantitativen Vergleich durchführen zu können. Diese Beobachtung steht im Gegensatz zu anderen Studien, bei denen im PFC in der Verzögerungsphase bzw. in der Musterreizphase ein Drittel aller abgeleiteten Neurone auf Anzahlen abgestimmt waren (Nieder et al., 2002; Nieder et al., 2003; Nieder und Merten, 2007; Diester und Nieder, 2007). Neurophysiologische Unterschiede zwischen den Tieren per se kann ausgeschlossen werden, da bei Affe B im Vorfeld bereits anzahlselektive Zellen gefunden wurden (Diester und Nieder, 2007). Möglicherweise lassen sich

diese Kodierungsdifferenzen aufgrund der funktionalen Eigenschaften des PFC vorfinden. Die Antworteigenschaften von Einzelzellen des PFC sind hoch anpassungsfähig, da jede vorherrschende Zelle das Potential hat durch viele verschiedenen Arten von Input gelenkt zu werden und zu reagieren. Duncan schlägt 2001 ein adaptives Kodierungsmodell für die Spezialisierungen des PFC vor. In diesem Modell wird der PFC als globaler Arbeitsspeicher angesehen, auf welchen alle relevanten Informationen kurzzeitig abgespeichert werden. Diese Adaptivität impliziert selektive Aufmerksamkeit, die wiederum zum Rausfiltern von irrelevanter Information führt. Dieser Verlust der Information kann bei der Analyse direkt in den Einzelzelldaten abgelesen werden. Die vorliegenden Daten dieser Studie stehen im Einklang mit Duncan's adaptivem Kodierungsmodell, wenngleich auch das Modell noch nicht Vollkommen scheint. Es macht den Anschein, dass solange die Versuchsanforderungen niedrig gehalten werden, können die Neurone des PFC einfache Eigenschaften (low-level) wie sensorische Stimuli und etwas schwerere Eigenschaften (intermediate-level) wie gedächtnisrelevante Signale kodieren. Steigt aber der Schwierigkeitsgrad der Aufgabe an (high-level), wie in diesem Experiment zum Beispiel durch den flexiblen Wechsel der Regeln, ist nicht wie in dem Modell ein Überschreiben, sondern eine Teilung der Arbeitsleistung des PFC erforderlich. In diesem Fall würde der PFC von der Verwaltung der low-level Repräsentationen entlastet und könnte sich so exklusiv auf die Ausführung der höheren und schwierigeren kognitiven Leistungen einstellen, die die Integration verschiedenster externer und interner Informationsquellen erfordert. Dies könnte erklären, warum weder in der Musterreizphase, noch in der darauffolgenden Verzögerungsphase-1 anzahlselektive Zellen gefunden wurden, da diese Information auf Grund der Schwierigkeit der Aufgabe in anderen Arealen aufrecht erhalten wird. Es kann folglich angenommen werden, dass erst durch die „Herausforderung“ hoch diffiziler Aufgaben der PFC seine anspruchsvollen Fähigkeiten preis zugeben vermag, die für die Ausführung der exekutiven Funktionen verantwortlich sind. Dies würde die Erkenntnis bestärken, dass Schäden des IPFC low-level Funktionen einschränken, was dann zum Verlust der Ausführung von high-level Prozessen wie der Kodierung numerischer (Shallice und Evans, 1978; Smith Milner, 1984) und anderer abstrakter Informationen führt (Luria, 1966; Milner, 1963; Nelson, 1976; Stuss und Alexander, 2000; Bengtsson et al., 2008). Kommt es bei der Ausführung von high-level Funktionen tatsächlich zur Aufteilung der Information in andere Areale des Gehirns, muss der PFC die low-level Repräsentation irgendwo anders im Gehirn aufrufen um letztlich das Verhalten steuern zu können. Offen für diese Studie bleiben an dieser Stelle die Fragen wo die Anzahl betreffende Information ursprünglich kodiert wird, während sensorische Information präsentiert wird und wo diese Information während des Versuchsdurchlaufs Aufrecht erhalten wird.

Eine mögliche Struktur, in denen numerische Information extrahiert und während der Verzögerungsphase-1 gespeichert werden könnte, wäre der posterior parietale Kortex (IPS) (Nieder und Dehaene, 2009). Es konnte gezeigt werden, dass Neurone des IPS explizit auf Anzahlen abgestimmt sind und diese Information auch während der Verzögerungsphase Aufrecht erhalten konnten (Nieder und Miller, 2004; Nieder et al., 2006). Möglicherweise könnten auch andere Teile des Frontallappens wie etwa der cingulären Kortex (Johnston et al., 2007) oder der Prämotorische Kortex (Wallis und Miller, 2003) in der Aufrechterhaltung dieser Information involviert sein, da elektrophysiologische Ergebnisse aus diesen Arealen beitragen konnten, das Netzwerk der Gehirnregionen, die für das Lösen abstrakter Protokolle wichtig sind, weiter zu entschlüsseln.

4.4 Regelkodierung lässt sich auf WCST Modell übertragen

Dass Neurone des PFC ganz spezifisch auf vorhandene Regeln reagieren und nicht noch auf den Musterreiz (in der Musterreizphase) bzw. auf gedächtnisrelevante Signale (in der Verzögerungsphase-1) geht einher mit einem neuronalen PFC-Modell zum Wisconsin - Kartensortieretest von Dehaene und Changeux (Dehaene und Changeux, 1995). Im WCST besteht die Aufgabe der Testperson darin, einen Stapel Karten nach unterschiedlichen, ständig wechselnden Regeln (Farbe, Form oder Anzahl) zu sortieren (vgl. Abschnitt 1.1). Im Modell von Dehaene repräsentieren gesonderte Cluster die Regeln des Tests. Jedes dieser Regelkodierungscluster kodiert eine bestimmte Regel (Farbe, Form oder Anzahl) und reguliert gleichzeitig eine dazugehörige Untereinheit interner Gedächtnis- (Eingabe) und Planungs- (Ausgabe) Cluster. Die physiologische Vorherrschaft von regelselektiven Neuronen, die spezifisch auf die 'größer/kleiner als' Regeln reagieren, aber kaum von sensorischen Eingaben (Musterreizanzahl) oder gedächtnisrelevanten Eingaben (Aktivität in der Verzögerungsphase-1) aktiviert werden, spiegeln solche spezifischen Regelkodierungscluster des Modells wieder.

Da PFC Neurone für ihre flexiblen Kodierungskapazitäten bekannt sind, zeigt dies jedoch nicht, dass solche regelselektiven Neurone des PFC die mathematischen Regeln exklusiv repräsentieren. Allerdings scheinen, vor dem Hintergrund dieser komplexen Aufgabe, diese Regelkodierungsneurone zuverlässig und fast exklusiv diese mathematischen Prinzipien zu reagieren.

4.5 Mathematische Regeln in anderen Gehirnarealen

Die Ergebnisse dieser Studie implizieren nicht, dass der PFC die einzig mögliche Stelle im Gehirn ist, in der die quantitativen Regeln und numerischen Strategien kodiert und entschieden werden. Der IPS zum Beispiel spielt eine Schlüsselrolle in der Verarbeitung und Repräsentation von quantitativer Information (Piazza et al., 2007; Jacob und Nieder, 2009; Dehaene et al., 1999). Zusätzlich wurde herausgefunden, dass Neurone des IPS die numerische Information zeitlich früher kodieren als Neurone des PFC (Nieder und Miller, 2004). Unlängst konnte gezeigt werden, dass Neurone des dorsalen Striatums die Regeln „gleich/ungleich“ kodieren, wenn auch nicht in der Menge, wie dies im PFC geschieht (Muhammad et al., 2006). Verglichen mit dem Striatum und dem PFC reagierten die Neurone auf diese Regeln als erstes und auch in größerem Maße im Prämotor Kortex (Wallis und Miller, 2003; Muhammad et al., 2006), was beweist, dass exekutive Funktionen möglicherweise ihren Ursprung im prämotorischen Kortex finden und nicht, wie man vielleicht denken würde, im PFC. Weitere Untersuchungen der zeitlichen Entwicklung und Verarbeitung der Informationen müssen unternommen werden, um zu sehen, ob sich diese hierarchische Prozessierung wie sie für die abstrakten Regeln gefunden wurde, auch bei der Kodierung mathematischer Prinzipien wiederfinden lässt.

4.6 Evolutionäre Vorläufer für höhere mathematische Anwendungen

Die kognitiven Fähigkeiten des Rhesusaffen, eine so anspruchsvolle Aufgabe wie sie in dieser Studie behandelt wurde, zu bearbeiten, erinnern an das Lernverhalten kleiner Kinder, die sich im Laufe ihrer Schulbahn ebenfalls mit mathematischen Operationen auseinandersetzen müssen. Genau wie Tiere ein intuitives Gespür für die Größe einer Menge besitzen (Dehaene et al., 2004), wissen Kinder intuitiv bereits vor ihrer schulischen Ausbildung, dass drei Äpfel weniger sind als fünf, oder fünf Äpfel mehr sind als drei. Erst später lernen sie diese Gegebenheit zu formalisieren und symbolisch mit Hilfe von relationalen Operatoren ($<$, $>$) auf „ $3 < 5$ “ und „ $5 > 3$ “ zu abstrahieren. Es kann angenommen werden, dass dieser Mechanismus als Vorläufersystem für höhere mathematische Fähigkeiten in erwachsenen Menschen anzusehen ist. So würde sich das System erst im Laufe der Evolution erweitert, nicht aber neu entwickelt haben. Die symbolische Darstellung mathematischer Anwendungen wurde den

PFC-Projektionen erst hinzugefügt (Nieder, 2009), um unser mathematisches Verständnis zu bereichern. Vergleichende Arbeiten an nichthumanen Primaten, Kindern und Erwachsenen sollten diese Hypothese testen und erweitern.

4.7 Zusammenfassung

Mathematik besteht nur durch die korrekte Anwendung hoch abstrakter Regeln oder Prinzipien, numerische Information zu strukturieren, zu prozessieren und zu evaluieren. In dieser Studie wurde die neuronale Grundlage einfacher mathematischer Regeln in Rhesusaffen untersucht, die in einem computergesteuerten Experiment flexibel zwischen 'größer als' und 'kleiner als' Regeln wechseln mussten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Tiere fähig waren, diese komplexe Aufgabe zu verstehen und zu generalisieren. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass diese abstrakten, quantitativen Regeln durch Entladungsraten von Einzelzellen des PFCs, der höchsten exekutiven Zentrale im Primatengehirn, repräsentiert wurden. Unter allen abgeleiteten Neuronen waren die regelbezogenen Aktivitäten am häufigsten vertreten. Eine Analyse der Versuchsdurchläufe, in denen der Affe sich für die falsche Antwort entschied unterstreicht die Verbindung zwischen Regelselektivität der Neurone und der eigentlich erbrachten Leistung im Experiment. Interessanterweise konnten kaum sensorische und gedächtnisbezogenen Aktivitäten im PFC gefunden werden. Daher kann das adaptive Kodierungsmodell von Duncan, in dessen Modell der PFC einem Arbeitsbereich für aktuelle mentale Prozesse gleichgesetzt wird, gestützt werden. Zusätzlich wurde das Modell durch den Fakt ergänzt, dass Neurone des PFC kognitiv herausgefordert werden müssen, um ihre spezifischen Kodierungsfähigkeiten vorzuführen zu können. Es ist anzunehmen, dass dieser Mechanismus des Primatengehirns als evolutionärer Vorläufer für die Durchführung höherer Mathematik in erwachsenen Menschen gesehen werden kann, da logisches Denken und mathematische Schlussfolgerungen essentiell für die Ausführung exekutiver Funktionen und intelligentem Verhalten sind.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Wisconsin-Card-Sorting-Test.	17
2.1	Stimuli	29
2.2	Anzahlenprotokoll	30
2.3	Generalisierungsprotokoll	31
2.4	Quantitäten-Vergleich-Experiment	32
2.5	Numerisches Protokoll am Anfang	34
2.6	Anfangstask	34
2.7	Anfangstask mit zweitem Hinweis	35
2.8	Plastikgitter	38
2.9	Schaubild Plexonsystem	41
2.10	Signal und Rausch Verteilung	45
2.11	Beispiel ROC-Kurve	46
2.12	Permutationstest	48
3.1	Verhaltensdaten	50
3.2	Verhalten Generalisierungstest	51
3.3	Rekonstruktion der Ableitung	52
3.4	Verhältnis der Regelzellen zu allen abgeleiteten Zellen pro Tier	54
3.5	Verteilung signifikanter Zellen	55
3.6	Beispielzelle 1, größer als	56
3.7	Beispielzelle 2, kleiner als	57
3.8	Beispielzelle 3, größer als	58
3.9	Beispielzelle 3, kleiner als	59
3.10	Vergleich AUC- gegen Schwellenwerte	60
3.11	PFC Neurone kodieren die Regeln 'größer/kleiner als'	61
3.12	Regelselektivität bei fehlerhafter Aufgabenbeantwortung	63

3.13 Reaktionen der Neurone bei fehlerhafter Aufgabenbeantwortung	64
3.14 AUC-Werte und Entladungsraten richtig gegen falsch	65

Tabellenverzeichnis

2.1	Richtwerte bei Operationen	37
2.2	Faktoren der Varianzanalyse	43
2.3	Entscheidungsmatrix	44
3.1	Neuronale Selektivität der abgeleiteten Neurone	53
3.2	Regelzellen	54

Literaturverzeichnis

- Andres, P. (2003). Frontal cortex as the central executive of working memory: Time to revise. *Cortex*, **39**, 871–895.
- Asaad, W., Rainer, G. und Miller, E. (1998). Neural activity in the primate prefrontal cortex during associative learning. *Neuron*, **21**(6), 1399–1407.
- Asaad, W., Rainer, G. und Miller, E. (2000). Task-specific neural activity in the primate prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, **84**, 451–459.
- Baddeley, A. (1986). Modularity, mass-action and memory. *The Quarterly journal of experimental psychology. A, Human experimental psychology (England)*, **38**(4), 527–533.
- Baddeley, A. (2001). Is working memory still working? *European Psychologist*, **7**(2), 85–97.
- Badre, D., Hoffman, J., Cooney, J. und D'Esposito, M. (2009). Hierarchical cognitive control deficits following damage to the human frontal lobe. *Nat Neurosci.*, **12**, 515–22.
- Barbas, H. (1995). Anatomic basis of cognitive-emotional. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **19**(3), 499–510.
- Bengtsson, S., Haynes, J., Sakai, K., Buckley, M. und Passingham, R. (2008). The representation of abstract task rules in the human prefrontal cortex. *Cereb Cortex [Epub ahead of print]*.
- Berg, E. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *Journal of General Psychology*, **39**, 15–22.
- Bongard, S. und Nieder, A. (2010). Basic mathematical rules are encoded by primate prefrontal cortex neurons. *PNAS*, **in press**.

- Boysen, S. (1993). *Counting in chimpanzees: Nonhuman principles and emergent properties of number*. In: *The Development of Numerical Competence: Animal and Human Models*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Brannon, E. und Terrace, H. (1998). Ordering of the numerosities 1 to 9 by monkeys. *Science*, **282**.
- Brodmann, K. (1909). Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt auf grund des zellenbaus. *Leipzig: Barth*, pages –.
- Bunge, S., Kahn, I., Wallis, J., Miller, E. und Wagner, A. (2003). Neural circuits subserving the retrieval and maintenance of abstract rules. *J. Neurophysiol*, **90**, 3419–3428.
- Cantlon, J. und Brannon, E. (2007). Basic math in monkeys and college students. *PLoS Biol.*, **5**, 328.
- Cantlon, J., Libertus, M., Pinel, P., Dehaene, S., Brannon, E. und Pelphrey, K. (2008). The neural development of an abstract concept of number. *J Cogn Neurosci*.
- Damasio, A. R. und Anderson, S. W. (1993). The frontal lobes. in: K.m. heilman und f. valenstein, editors, clinical neuropsychology. *Oxford University Press, New York*, pages 409–459.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. und Damasio, A. (1994). The return of phineas gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, **264**(5162), 1102–05.
- Danzig, T. (1954). *Number, the Language of Science*. Free, New York.
- Dehaene, S. (1997). *The Number Sense*. Oxford Univ. Press, New York.
- Dehaene, S. und Changeux, J. (1993). Development of elementary numerical abilities: A neural model. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **5**(4), 390–407.
- Dehaene, S. und Changeux, J. P. (1995). Neuronal models of prefrontal cortical functions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **769**, 305–19.
- Dehaene, S., Tzourio, N., Frak, V., Raynaud, L., Cohen, L. und Mehler, J. (1996). Cerebral activations during number multiplication und comparison: a pet study. *Neuropsychologia*, **34**, 1097–1106.

- Dehaene, S., Spelke, E., Pinel, P., Stanescu, R. und Tsivkin, S. (1999). Sources of mathematical thinking: Behavioral und brain-imaging evidence. *Science*, **284**, –.
- Dehaene, S., Molko, N., Cohen, L. und Wilson, A. (2004). Arithmetik and the brain. *Current Opinion in Neurobiology*, **14**, 218–224.
- D'Esposito, M., Detre, J., Alsop, D., Shin, R., Atlas, S. und Grossman, M. (1995). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, **378**, –.
- D'Esposito, M., Detre, J., Alsop, D., Shin, R., Atlas, S. und Grossman, M. (1998). The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, **378**, –.
- Devinsky, O., Morrell, M. J. und Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex. *Brain*, **118**, 279–306.
- Diester, I. und Nieder, A. (2007). Semantic associations between signs and numerical categories in the prefrontal cortex. *PloS Biology*, **5**, 2684–2695.
- Duncan, J. (2001). An adaptive coding model of neural function in prefrontal cortex. *Nat Rev Neurosci*, **2**, 820–829.
- Duncan, J. und Owen, A. M. (2000). Common regions of the human frontal lobe recruited diverse cognitive demands. *Trends in Neurosciences*, **23**, 475–483.
- Fawcett, T. (2004). Roc graphs: Notes and practical considerations for researchers. *Kluwer Academic Publishers*, **12**(56), 38.
- Fawcett, T. (2006). An introduction to roc analysis. *Pattern Recognition Letters*, **27**, 861–874.
- Funahashi, S. (2006). Prefrontal cortex and working memory processes. *Neuroscience*, **139**, 251–161.
- Fuster, J. (2001). The prefrontal cortex—an update: Time is of the essence. *Neuron*, **30**, 319–333.
- Fuster, J. (2008). *The Prefrontal Cortex*. (Academic, New York), 4th Ed .
- Fuster, J., Bodner, M. und Kroger, J. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature*, **405**, 347–351.

- Fuster, J. M. (1989). The prefrontal cortex: Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. *New York: Raven*, pages –.
- Fuster, J. M. (1997). The prefrontal cortex: Anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe (3 ed.). *Philadelphia: Lippincott-Raven*, pages –.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B. und Mangun, R. B. (2002). *Ordering of the Numerosities 1 to 9 by Monkeys*. *Cognitive Neuroscience* (2 ed.).
- Genovesio, A., Brasted, P. J., Mitz, A. und Wise, S. P. (2005). Prefrontal cortex activity related to abstract response strategies. *Neuron*, **47**(2), 307–320.
- Goldman-Rakic, P. S. (1990). Cellular and circuit basis of working memory in prefrontal cortex of nonhuman primates in uylings, eden, debruin, corner and feenstra (eds.). *Progress in brain research: Elsevier Science Publishers*, **85**, –.
- Gordon, P. (2004). Numerical cognition without words: Evidence from amazonia. *SCIENCE*, **306**, –.
- Gruber, O., Indefrey, P., Steinmetz, H. und Kleinschmidt, A. (2001). Dissociating neural correlates of cognitive components in mental calculation. *Cereb Cortex*, **11**, 350–9.
- Gruber, O., Arendt, T. und von Cramon, D. Y. (2002). Neurobiologische grundlagen der stirnhirnfunktionin h. förstl (ed.), frontlhirn. *Berlin: Springer.*, **1**, 19–47.
- Harlow, J. M. (1848). Frontal lobe function: Mr.phineas gage's famous injury. *Publications of the Massachusetts, Medical Society*, **2**, 339–340.
- Hauser, M. und Carey, S. (2003). Spontaneous representations of small numbers of objects by rhesus macaques: Examinations of content and format. *Cognitive Psychology*, **47**, 367–401.
- Hauser, M., Carey, S. und Hauser, L. (2000). Spontaneous number representation in semi-free-ranging rhesus monkeys. *The Royal Society*, **267**, 829–833.
- Hoshi, E., Shima, K. und Tanji, J. (2000). Neuronal activity in the primate prefrontal cortex in the process of motor selection based on two behavioral rules. *J. Neurophysiol.*, **83**, 2355–2373.
- Jacob, S. und Nieder, A. (2009). Notation-independent representation of fractions in the human parietal cortex. *J Neurosci*, **29**, 4652–7.

- Johnston, K., Levin, H., Koval, M. und Everling, S. (2007). Top-down control-signal dynamics in anterior cingulate and prefrontal cortex neurons following task switching. *Neuron*, **53**, 453–62.
- Kandel, E., Schwartz, J. und Jessell, T. (2000). *Principles of Neural Science*. The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kolb, B. und Wishaw, I. (1996). *Fundamentals of human neuropsychology*. New York, NY: W. H. Freeman, 4th edition.
- Luria, A. (1966). *Higher Cortical Functions in Man*. Tavistock, London.
- Luria, A. (1970). *Die höheren kortikalen Funktionen des Menschen und ihre Störungen bei örtlichen Hirnstörungen*. Berlin (Deutscher Verlag der Wissenschaften).
- Mah, L., Arnold, M. und Grafman, J. (2004). Lesions of prefrontal cortex impair social perception. *Am J Psychiatry*, **161**, 1247–1255.
- Maia, T. V. und Cleeremans, A. (2005). Consciousness: Converging insights from. *Trends in Cognitive Sciences*, **9**, 397–404.
- Mansouri, F., Masumoto, K. und Tanaka, K. (2006). Prefrontal cell activities related to monkeys' success and failure in adapting to rule changes in a wisconsin card sorting test analog. *J Neurosci*, **26**, 2745–2756.
- Mansouri, F., Buckley, M. und Tanaka, K. (2007). Mnemonic function of the dorsolateral prefrontal cortex in conflict-induced behavioral adjustment. *Science*, **318**, 987–90.
- Melchers, P. und Lehmkuhl, G. (2000). Neuropsychologische diagnostik im Kindes- und jugendalter. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, **28**, 177–187.
- Miller, E. K. und Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, **24**, 167–202.
- Miller, E. K. und Freedman, D. (2002). The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, **357**, 1123–1136.
- Milner, B. (1963). Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch Neurol.*, **9**, 100–110.

- Milner, B. (1964). Some effects of frontal lobectomy in man. in j. m. warren und k. akert (eds.). *The frontal granular cortex and behavior*, New York: McGraw-Hill, pages 313–331.
- Miyake, A., Emerson, M. und Friedman, N. P. (2000a). Assessment of executive functions in clinical settings: Problems and recommendations. *Seminars in speech and language*, **21**(2), 169–183.
- Miyake, A., Friedman, N., Emerson, M., Witzki, A. und Howerter, A. (2000b). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, **41**, 49–100.
- Mueller, N. G. und Knight, R. T. (2006). The functional neuroanatomy of working memory. *Journal of Neuroscience*, **139**, 51–58.
- Muhammad, R., Wallis, J. und Miller, E. (2006). A comparison of abstract rules in the pfc, premotor cortex, inferior temporal cortex, and striatum. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **18**(6), 974–989.
- Nakahara, K., Hayashi, T., Konishi, S. und Miyashita, Y. (2002). Functional mri of macaque monkeys performin a cognitive set-shifting task. *Science*, **295**.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, **12**, 313–324.
- Nieder, A. (2009). Prefrontal cortex and the evolution of symbolic reference. *Current Opinion in Neurobiology*, **19**, 99–108.
- Nieder, A. und Dehaene, S. (2009). Representation of number in the brain. *Annu Rev Neurosci.*, **32**, 185–208.
- Nieder, A. und Merten, K. (2007). A labeled-line code for small and large numerosities in the monkey prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, **27**, 5986–5993.
- Nieder, A. und Miller, E. (2003). Coding of cognitive magnitude: Compressed scaling of numerical information in the primate prefrontal cortex. *Neuron*, **37**, 149–157.
- Nieder, A. und Miller, E. (2004a). Analog numerical representation in rhesus monkeys: Evidence for parallel processing. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **16**(5), 889–901.

- Nieder, A. und Miller, E. (2004b). A parieto-frontal network for visual numerical information in the monkey. *PNAS*, **101**(19), 7457–7462.
- Nieder, A., Freedman, D. J. und Miller, E. (2002). Representation of quantity of visual items in the primate prefrontal cortex. *SCience*, **297**, –.
- Nieder, A., Diester, I. und Tudusciuc, O. (2006). Temporal and spatial enumeration process in the primate parietal cortex. *Science*, **313**, –.
- Petrides, M. (1985a). Deficits in non-spatial conditional associative learning after periculate lesions in the monkey. *Behavioural Brain Research*, **16**, 95–101.
- Petrides, M. (1985b). Deficits on conditional associative-learning task after frontal- and temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, **23**, 601–614.
- Petrides, M. und Pandya, D. (1994). Comparative architectonic analysis of the human and the macaque frontal cortex. In *Handbook of Neuropsychology F. Boller und J. Grafman, eds. (Amsterdam:Elsevier)*, pages 17–58.
- Piazza, M., Pinel, P., Le Bihan, D. und Dehaene, S. (2007). A magnitude code common to numerosities and number symbols in human intraparietal cortex. *Neuron*, **53**, 293–305.
- Pica, P., Lemer, C., Izard, V. und Dehaene, S. (2004). Exact and approximate arithmetic in an amazonian indigene group. *Science*, **306**, –.
- Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind. *Journal of Neuroscience*, **139**, 23–38.
- Postle, B. R. und D'Esposito, M. (2000). Evaluating models of the topographical organization of working memory function in frontal cortex with event-related fmri. *Psychobiology*, **28**, 132–145–.
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., Lamantia, A., McNamara, J. O. und Williams, S. M. (2004). *Neuroscience (3ed)*. Sinauer Associates, Inc., Publishers Sunderland, Massachusetts U.S.A.,.
- Rainer, G., Asaad, W. F. und Miller, E. K. (1998). Selective representation of relevant information by neurons in the primate prefrontal cortex. *Nature*, **393**, 577–579.

- Ratiu, P. und Talos, I. (2004). The tale of phineas gage, digitally remastered. *N Engl J Med (Web only)*. (Available at www.nejm.org/cgi/content/full/351/23/e21.), **351**(21), –.
- Robbins, T. W. (1996). Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, **351**, 1463–1470.
- Roitman, J., Brannon, E. und Platt, M. (2007). Monotonic coding of numerosity in macaque lateral intraparietal area. *PLoS Biol*, **5**, 208.
- Roland, P. und Friberg, L. (1985). Localization of cortical areas activated by thinking. *J Neurophysiol*, **53**, 1219–1243.
- Rueckert, L., Lange, N., Partiot, A., Appollonio, I., Litvan I, Le Bihan, D., und Grafman, J. (1996). Visualizing cortical activation during mental calculation with functional mri. *Neuroimage*, **3**, 97–103.
- Schnider, A., Valenza, N., Morand, S. und Michel, C. M. (2002). Early cortical distinction between memories that pertain to ongoing reality und memories that don't. *Cerebral Cortex*, **12**, 54–61.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, **298**, 199–209.
- Shallice, T. und Evans, M. (1978). The involvement of the frontal lobes in cognitive estimation. *Cortex*, **14**, 294–303.
- Smith, M. und Milner, B. (1984). Differential effects of frontal-lobe lesions on cognitive estimation and spatial memory. *Neuropsychologia*, **22**, 697–705.
- Stoet, G. und Snyder, L. (2009). Neural correlates of executive control functions in the monkey. *Trends Cogn Sci*, **13**, 228–34.
- Stuss, D., Levine, B., Alexander, M., Hong, J., Palumbo, C., Hamer, L., Murphy, K. J. und Izkawa, D. (2000). Wisconsin card sorting test performance in patients with focal frontal and posterior brain damage: Effects of lesions location and test structure on separable cognitive processes. *Neuropsychologia*, **38**, 388–402.
- Stuss, D. T. und Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, **63**, 289–298.

- Stuss, D. T., Gallup Jr., G. G. und Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain*, **124**, 124–286.
- Tammenga, T. (2000). Executive function. *Am J Psychiatry*, **157**(1), –.
- Uller, C., Carey, S. und Hauser, M. (2001). Spontaneous representation of number in cotton top tamarins (*saguinus oedipus*). *Journal of Comparative Psychology*, **115**(3), 248–257.
- Veropoulos, K., Campbell, C. und Cristianini, N. (1999). Controlling the Sensitivity of Support Vector Machines. *Proceedings of the Sixteenth International Joint Conference on Artificial Intelligence, (IJCAI)*, **Workshop ML**(3), 55–60.
- Vogels, R. und Orban G., A. (1960). How well do response changes of striate neurons signal differences in orientation: a study in the discriminating monkey. *The Journal of Neuroscience*, **10**(11), 3543–3558.
- Wallis, J. und Miller, E. (2003). From rule to response: Neuronal processes in the premotor and prefrontal cortex. *J Neurophysiol*, **90**, 1790–1806.
- Wallis, J., Anderson, K. und Miller, E. (2001). Single neurons in prefrontal cortex encode abstract rules. *Nature*, **411**, –.
- Watanabe, M. (1990). Prefrontal unit activity during associative learning in the monkey. *Exp. Brain Res.*, **80**, 296–309.
- Watanabe, M. (1992). Frontal units of the monkey coding the associative significance of visual and auditory stimuli. *Exp. Brain Res.*, **89**, 233–247.
- White, I. und Wise, S. (1999). Rule-dependent neuronal activity in the prefrontal cortex. *Exp. Brain Res.*, **126**, 315–335.
- Whitehead, A. und Russell, B. (1910). *Principia Mathematica*. Cambridge University Press.
- Whitehead, A. und Russell, B. (1912). *Principia Mathematica*. Cambridge University Press.
- Whitehead, A. und Russell, B. (1913). *Principia Mathematica*. Cambridge University Press.
- Wild, B., Rodden, F. A., Grodd, W. und Ruch, W. (2003). Neural correlates of laughter and humour. *Brain*, **126**, 2121–2138.

Wise, S. P. (2008). *Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function*. Elsevier Ltd.

Wynn, K. (1992). Children's acquisition of the number words and the counting system. *Cognitive Psychology*, **24**, 220–251.