

**Neurobiologische Grundlagen der Aufmerksamkeit:
"Über die Freiheit der Wahl"**

2000 . Sprache – Stimme – Gehör (Zeitschrift für Kommunikationsstörungen), 24, 49-56

Robert D. Oades and Bernd Röpcke
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters,
Virchowstr. 174, 45147 Essen, Germany

Zusammenfassung:

Einleitung: Die Aufmerksamkeit gilt als selektiver Aspekt der Wahrnehmung. Diese Selektion repräsentiert eine Auswahl, die meist - aber nicht immer - begrenzt wird von der Art der eintreffenden Information, der initialen Motivation und der angestrebten Ziele. Unter den verschiedenen möglichen Differenzierungen dieses Konzeptes hat die Unterscheidung von automatischen und kontrollierten Prozessen, die eng mit serieller und paralleler Verarbeitungen verbunden sind, eine besondere Bedeutung. Neurophysiologie: Die selektive Aufmerksamkeit für einen bestimmten Reiz beinhaltet, daß ein Teil der Information weitergeleitet wird zur Verarbeitung. Diese Weiterleitung erfordert ein synchronisiertes Feuern der relevanten neuronalen Bahnen, das durch ein EEG ermittelt werden kann. Bildet man die durch einen Stimulus ausgelösten EEG - Durchschnittswerte (Ereigniskorrelierte Potentiale), dann sind Erregungs- und Hemmungskomponenten zu erkennen, die sich den verschiedenen Prozeßstadien vom Erkennen eines Signales über die Hemmung interferierender Prozesse bis zur Kategorisierung des Reizes zuordnen lassen. Bei einer Abweichung von Stimuli werden negative Potentiale (Erregung) abgeleitet (automatische Prozesse) und die zugehörigen Verarbeitungsspuren (kontrollierte Prozesse) dargestellt. Gamma-, Beta- und Thetawellen im EEG reflektieren differenziert eine "binding of stimulus features" in nähere und entferntere Hirnbereiche. Neurotransmitterfunktion: Die chemische Kodierung in dem neuronalen System erfolgt mit den biogenen aminen Transmittern. Dies erlaubt eine Betrachtung der einzelnen Verarbeitungsschritte, die zur Einordnung der Reize erforderlich sind. Die Kontrolle der Reizstärke erfolgt mit Serotonin, Noradrenalin steuert die Einstellung und Dopamin ist zuständig für die Umschaltung der Aufmerksamkeit. Die Acetylcholin-Aktivität scheint bei salienten Reizeigenschaften eine automatische Verarbeitung zu fördern. Anatomie der Aufmerksamkeit: Funktionelle Kernspin-Resonanz-Bildgebungsverfahren von Hirnarealen, die bei Aufmerksamkeitsprozessen aktiviert werden, zeigen, daß es "Epizentren" von Aufmerksamkeits-Funktionen gibt, die variablen diffus verteilten Aktivitätsmustern übergeordnet sind. Die Frontalregionen üben eine exekutive Kontrolle aus, werden jedoch in Konfliktfällen der Informationsverarbeitungen und bei Fehlermeldungen durch cinguläre Aktivitäten unterstützt. Teile der Parietallappen links und rechts registrieren zeitliche und räumliche Aspekte von Ereignissen, deren Relevanz durch Mustervergleiche im Temporallappen bestimmt werden. Die Auswahl der für eine adäquate Reaktion erforderlichen Informationen – selektive Aufmerksamkeit – erfordert daher ein Netzwerk koordinierter Reaktionen unterschiedlicher Hirnareale, die auf elementare Steuerungsmechanismen des Hirnstammes zur Klassifizierung von Informationen aufbaut.

Schlüssel-Wörter

Aufmerksamkeit, Ereignis-korrelierte Potentiale, Monoamine, Frontallappen, Parietallappen, Temporallappen

English abstract

Introduction: Attention is viewed as the selective aspect of perception. This selective process is represented as a choice, often but not always constrained by the initial possibilities, motivation and adaptive aims. Fundamental among numerous useful divisions of the concept, is the differentiation of automatic and controlled attention that largely incur serial and parallel processing of information.

Neurophysiology: Selective attention to a stimulus implies that some information is passed on for further processing – this passage depends on the synchronous firing of the relevant neuronal pathways. The EEG sums these and a look at the average after an event shows excitatory and inhibitory components (event-related potentials, ERPs) that relate to the processing stages from registration, inhibiting interference from other processes and stimulus categorisation. Negativities (excitation) can be recorded for deviant detection (automatic) and attended traces (controlled processing). Gamma, beta and theta frequency bands in the EEG reflect differentially the binding of related features in nearer and further regions of function.

Neurotransmitter Roles: The chemical coding of these neural systems with the biogenic amine transmitters allows for a division of labour in the mechanisms necessary for "sorting" information. These are described in terms of volume control (serotonin), tuning (noradrenaline) and switching (dopamine). The effect of acetylcholine seems to reflect a mechanism by which a stimulus by means of its salience captures automatic processing.

Anatomy of Attention: Functional magnetic imaging of brain regions activated during attentional processing show that there are 'epicentres' of attentional function superimposed on variable diffusely distributed activity patterns. Frontal regions exert an executive role, facilitated by cingulate activity in conflict and error-control. Parietal loci on the left and right register temporal and spatial identification of events whose relevance can be assessed by comparator mechanisms in the temporal lobe. Choices of what is relevant – selective attention - for the adaptive organisation of response thus reflect a concerted effort within a network of heteromodal cortices based on the basic mechanisms for sorting information arising out of the brainstem.

Key words:

Attention, Event-related potentials, Monoamines, Frontal cortex, Parietal cortex, Temporal cortex

1. Einleitung

Können sie mit ihren fünf, sechs oder sieben Sinnen alles um sich herum ununterbrochen wahrnehmen? Können sie alle Informationen eines Augenblickes gleichzeitig auffangen und haben sie einen sofortigen Zugang zu allen Verhaltens- sowie physiologischen Reaktionen in ihrem Repertoire? Wenn nicht, dann muß es Mechanismen geben, mit denen sie eine Auswahl treffen. 'Aufmerksamkeit' ist der Name für die Art der Prozesse, die die Auswahl steuern und die Prioritäten für die unterschiedlichen mentalen oder externen Ereignisse festlegen. Es ist der selektive Anteil der Wahrnehmungsprozesse³⁴.

Bis zu einem gewissen Grade hilft es, wach zu sein, um eine Auswahl zu treffen. Wachsamkeit erleichtert bewußte, kontrollierte Entscheidungen. Allerdings, daß man auch nachts fähig ist, auf ein plötzliches „Rumms“ angemessen zu reagieren, deutet darauf hin, daß es auch automatische Entscheidungsprozesse gibt. Es kann auch eine kontrollierte Auswahl, die durch ständiges Wiederholen erlernt wurde, automatisiert werden. Das kennen sie vom Arbeits- oder Schulweg. Das erste Mal muß man Schritt für Schritt unter vielen Möglichkeiten die richtigen Entscheidungen treffen, um den richtige Weg zu finden, was sehr mühsam sein kann. Mit einiger Übung finden sie den Weg leichter und mit der Zeit können sie sich auf ihrem Weg zur Schule oder zur Arbeit mit ganz anderen Dingen beschäftigen, die sie parallel zur Suche nach dem richtigen Weg verarbeiten können.

Manchmal können sie sehr lange 'vigilant' bleiben, weil sie die Erwartung haben, daß etwas passieren wird..Vielleicht warten sie auf ihre Kinder, die zu spät von der Schule zurückkommen. Wenn dann schließlich die Türklocke läutet, zucken sie in einer Überreaktion zusammen. Im Moment vor dem

Läuten der Türklocke waren sie sehr konzentriert, etwa darauf, was passiert sein könnte oder sie haben auf das Ende der Straße gestarrt, wo der Schulbus erscheinen sollte.

Dies sind alles Eigenschaften der Dauer-Aufmerksamkeit (Abb. 1). Eine beobachtender Psychologe hätte diese Zeit der Konzentration mit dem Begriff 'selektive Aufmerksamkeit' versehen. Sie haben Ressourcen (z.B. Anstrengung) und informationsverarbeitende Kanäle (z.B. visuelle Wahrnehmung) ausgewählt. Sie haben ihre Aufmerksamkeit fokussiert, die Verhaltensmöglichkeiten eingegrenzt und zusätzlich ablenkende Stimuli ausgeschlossen (z.B. daß der Hund gerade jetzt rausgehen wollte). Natürlich, wenn sie mit der Situation vertraut gewesen wären, hätten sie ihr Aufmerksamkeit aufteilen können. Sie hätten ihre Ressourcen unter den konkurrierenden Stimuli verteilt und die Tür für ihren Hund geöffnet. Andererseits ist es klar, daß die Möglichkeiten zur Aufspaltung der Aufmerksamkeit manchmal begrenzt sind. Wenn ihre Kinder mit vielen lauten Freunden da sind, kann es passieren, daß die Kapazität, aus mehreren Möglichkeiten eine Auswahl zu treffen, sehr begrenzt erscheint.

Situationen, in denen es schwierig ist, ein Auswahl zu treffen, können dazu führen, daß ein Reiz mit ansonsten geringer Priorität Zugang zu den informationsverarbeitenden Kanälen gewinnt. Das könnte eine Situationen der Überreizung sein (alle Kinder reden gleichzeitig durcheinander) oder durch eine Unterforderung entstehen (Lange-weile). Wenn dieser Reiz mit geringer Priorität ihr Verhalten bestimmt, wirkt das auf einen Beobachter, als wären sie impulsiv. Das wiederum könnte konstruktiv sein, "Jetzt gehen wir alle hinunter zur Eisdielen", oder auch weniger konstruktiv, wenn sie z.B. auf den Tisch hauen und laut herumschreien.

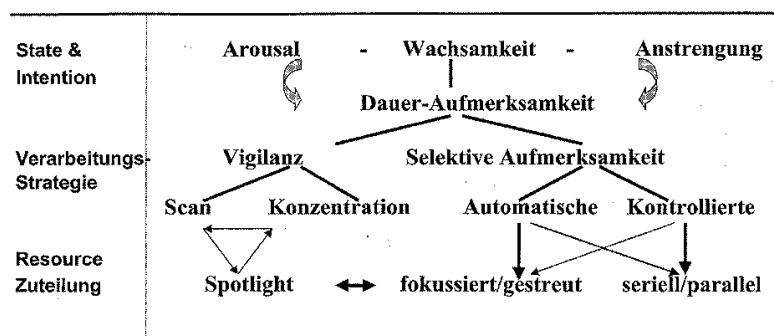


Abb.1 Schema für eine Kategorisierung von aufmerksamkeits-bezogenen Prozessierungsformen (und verwandten Einflüssen) die normalerweise zwischen der anfänglichen Motivation und den zu erreichenden Zielen interagieren können.

Wie betrachtet eine Biopsychologe das neuronale System des Gehirns, daß die Auswahl externer und interner Informationen organisiert und unsere Reaktionen steuert. Wir haben jetzt eine Reihe von deskriptiven Kategorien für die Betrachtung der Aufmerksamkeit benannt (Abb. 1). Dies ist eine sogenannte 'Top-Down' Betrachtungsweise. Wenn wir uns jetzt von unten nach oben (Bottom-Up) vorarbeiten, werden wir sehen, wie sich die zugrunde liegenden einzelnen Erregungsmuster in den Nervenzellen mit einem Puzzle vergleichbar zu Funktionsmustern zusammenfügen (Neurophysiologie der selektiven Aufmerksamkeit). Wie Farbe in einem Puzzle wirken die einzelnen Neuronen in Gruppen zusammen, um Informationen weiterzuleiten, indem sie bestimmte chemische Überträgerstoffe nutzen (chemische Kodierung von Funktionen: Die Neurotransmitter). Die Funktionen müssen geordnet und in ihren unterschiedlichen Aufgaben mit-einander koordiniert werden. Obwohl viele Hirnregionen daran beteiligt sind, gibt es doch "Epizentren" die für die Integration und die Organisation der zugrunde liegenden Phänomene der Aufmerksamkeit und der Selektion zuständig sind²⁰. Dies wird im letzten Abschnitt „Anatomie der Aufmerksamkeit“ besprochen. Das Verständnis für diese Abläufe kann bei der Interpretation offensichtlicher Störungen der Aufmerksamkeit helfen und damit Handlungsmöglichkeiten zur Verfügung stellen, wenn dies notwendig erscheint.

2. Neurophysiologie der selektiven Aufmerksamkeit:

Akustische -, taktile -, und visuelle Stimuli werden über sensorische Bahnen in das Zentralnervensystem (ZNS) geleitet. Wie bei

einem Staffellauf werden die Informationen über verschiedene Stationen (Nuklei) im Hirnstamm und dem Thalamus weitergeleitet bis hinauf in die primäre sensorische Hirnrinde. Ein Vorteil der Umleitung über die Zwischenstationen besteht darin, daß verwandte Hirnbereiche informiert werden können (Abb. 2). Über sogenannte unspezifische Thalamuskern können z. B. Bereiche der Hirnrinde aktiviert werden, die nicht unmittelbar zur primären Verarbeitung erforderlich sind aber zur weitergehenden Analyse der Stimuli beitragen können. Auf die Bedeutung solcher allgemeinen Wachsamkeit (arousal) wurde in der Einleitung bereits hingewiesen. Diese Kerne können aber auch eine Rückkoppelungsschleife bilden, um z.B. den Effekt unerwünschter Stimuli zu vermindern.

Die einzelnen Verarbeitungsschritte kann man nach wiederholten Reizen durch eine Mittelwertbildung der EEG-Ableitungen erkennen. Es ergeben sich sogenannte ereignis-korrelierte Potentiale (EKP's), die zu einer bestimmten Zeit nach dem Stimulus (Latenz) als positive und negative Auslenkungen zu erkennen sind. Eine solche Analyse zeigt, daß die Aufmerksamkeit (z.B. Konzentration) bereits nach 20 ms die Größe dieser EKPs beeinflussen kann¹⁵. Zu diesem Zeitpunkt kreuzt die aufsteigende Information gerade den Hirnstamm.

Die Informationen stecken im Impulsfeuerungs muster der individuellen Neuronen, die einen Nukleus veranlassen, den Übertragungsweg zum nächsten Nukleus freizugeben. Im Ruhestatus feuert das Neuron gelegentlich. Der Elektrophysiologe sieht

jeweils einzelne 'Spikes' auf seinem Bildschirm, deren Frequenz mit der Erregung zunimmt ('train of spikes'). Dieses 'Geräusch' nimmt mit steigender Wachsamkeit und Arousal zu. Die Art des Reizes wird kodiert durch den zeitlichen Verlauf des Feuermusters aber die Effizienz der Weiterleitung über den nächsten Spalt (Synapse) steigt mit der Zahl der Nervenzellen, die gleichzeitig feuern. Die Synchronizität stellt sicher, daß das Signal (die Erregung) nicht in dem 'Geräusch' verloren geht. Dieser Mechanismus wird schon seit längerem vermutet, konnte jedoch erst in letzter Zeit durch Ableitungen bei Affen bewiesen werden. Steinmetz und Kollegen³³ von der Johns Hopkins Universität haben die Schwierigkeiten der gleichzeitigen Ableitung einer großen Anzahl von Neuronen überwunden. Beim Erlernen eines Buchstabens mit dem Tastsinn nahm die Synchronizität zuerst zu und dann ab. Aber der entscheidende Befund konnte erhoben werden, als die Affen den entsprechenden Buchstaben auf einem Bildschirm erkennen mußten. Ungefähr ein Drittel der synchron feuernden Neuronen wechselten das Muster der Synchronizität, um die visuelle Dimension einzubeziehen, offensichtlich ohne ihre Feuerungsrate zu ändern. Damit wird eindeutig belegt, daß EEG – Ableitungen, fundiert auf elektrische Schwingungen, geeignet sind, die Umschaltung der Aufmerksamkeit darzustellen.

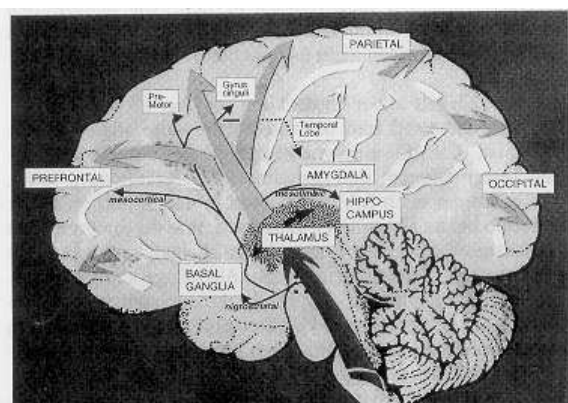


Abb.2 Anatomisches Schema für die aufsteigenden sensorischen Bahnen, Rückkoppelungen aus der Hirnrinde und der Verteilung striataler, kortikaler und limbischer monoaminerger Bahnen.

Das EEG zeigt die Aktivität mehrerer Gruppen von Erregungsgeneratoren und Nuklei und eine große Zahl von Neuronen, die synchron aktiv sind. Diese Synchronizität umfaßt

verschiedene Frequenzbereiche, die bezeichnet werden als Theta (3.5-7 Hz), Alpha (8-13 Hz), Beta (14-30 Hz) und Gamma, (30-80 Hz). Die EKPs sind "übergeordnete Muster" dieser evozierter Schwingungen.

Die Ankunft des Signales im Thalamus ist mit einem kleinen „Stop-Signal“ verbunden, welches im EKP als P50 (Latenz ca 50 ms) gekennzeichnet ist. Damit wird dem sensorischen Kortex die Ankunft der neuen Information signalisiert. Die Registrierung selbst wird durch die exzitatorische N100 angezeigt (ca. 100 ms nach dem Stimulus). Die Amplitude der N100 kann geringfügig erhöht sein, wenn der Reiz eine besondere Bedeutung hat, ob er weiter verarbeitet wird, hängt aber von einem nachfolgenden „Hemmungs-Signal“ ab, ablesbar an der P200, das den Weg freihält von irrelevanten, konkurrierenden Einflüssen^{1,25}. Erst jetzt, ca 200 ms nach dem „Ereignis“ überquert die Information die Schwelle zur bewußten, kontrollierten Verarbeitung und erst jetzt kann der Reiz kategorisiert werden zur Auswahl einer geeigneten Reaktion.

Die Funktion der P50 kann gut an dem Konzept der „sensory gating“ (sensorische Bahnung) gezeigt werden. Ein Klick-Geräusch ca 100 ms vor einem zweiten akustischen Signal reduziert die Amplitude der P50, wie sie sonst vom zweiten Signal ausgelöst würde. Eine plausible Erklärung für dieses eher unerwartete Phänomen besteht darin, daß diese Reaktion vor einer Reizüberflutung schützt. Bei vielen Patienten mit einer Schizophrenie fehlt diese Reaktion und damit auch dieser Schutz. Der Effekt der sensorischen Bahnung kann sich jedoch wieder ausbilden, wenn die Negativsymptome der Schizophrenie abnehmen. Das wiederum spricht für die Hypothese, daß die Negativsymptomatik ein Schutzverhalten (Coping) gegen eine Überreizung bildet⁵.

Anders verhält es sich bei der P200. Ein Teil der Kinder mit einem hyperkinetischen Syndrom (ADHD) oder mit einem TIC-Syndrom zeigen auch dann eine größere P2 Amplitude als normal, wenn diese Reize keine besondere Bedeutung für ihre derzeitige Tätigkeit haben²⁵. Dies spricht dafür, daß der Grund für

die Impulsivität der Kinder in dieser frühen Phase der Informationsverarbeitung zu suchen ist. Umgekehrt reagieren Patienten mit einer Zwangsstörung nicht wie dieser Kinder, auf neue triviale Reize, sondern stereotyp auf die ehe bekannten Reizen. Erwartungsgemäß tendiert ihre P2 zu einer relativ niedrigen Amplitude²⁷.

Eine der nützlichsten Prozeduren der Elektrophysiologie und anderer bildgebender Verfahren zur Untersuchung aufmerksamkeitsbezogener Phänomene ist die Subtraktionsmethode. Subtrahieren wir zum Beispiel die durchschnittlichen EKPs nach üblichen Standard-Tönen von denen nach seltenen davon "abweichenden" Tönen, dann bleibt eine negative Auslenkung proportional zur wahrgenommenen Abweichung (mismatch negativity, MMN). Diese Devianzwahrnehmung ist ein Vorbedingung für die Beendigung des 'scanning' und des Orientierungsverhaltens (vgl. Abb. 1). Die Tatsache, daß die Erregungsspitze nach weniger als 200 ms auftritt und auch dann, wenn der Proband mit anderen Dingen beschäftigt ist, sehen wir als Hinweis auf einen automatischen Verarbeitungsprozeß (der allerdings über eine Rückkoppelung durch Konzentration beeinflusst werden kann). Mit einem ähnlichen Verfahren kann man eine „Aufmerksamkeitsspur“ identifizieren (Negative difference, Nd). Man subtrahiert die durchschnittlichen EKP's nach abweichenden aber irrelevanten Tönen von denen nach denselben Tönen, die als Zielreiz für eine Unterscheidungsaufgabe definiert wurden. Die resultierende Negativität stellt nichts anderes dar, als die neu gewonnene assoziative Stärke des Reizes. Da die Nd meist nach der MMN auftritt und auf eine aktive Unterscheidungsaufgabe hin erfolgt, liegt es nahe, daß es sich hierbei um eine bewußte, kontrollierte Unterscheidung handelt. Eine Reihe von elektrophysiologischen Untersuchungen hat gezeigt, daß die Erregungsquelle der MMN in der akustischen, temporalen Hirnrinde liegt, daß sie aber durch eine Frontallappenaktivität beeinflusst wird. Der Nd Generator für kontrollierte Prozesse hingegen liegt in der Frontallhirnrinde selbst. Man sieht, daß MMN und Nd gute psychophysiologische Maße (Marker) für den Übergang von

automatischer zu kontrollierter Verarbeitung darstellen und die zunehmende Interaktion zwischen frontaler und temporaler Hirnaktivität abbilden. Sie sind nicht nur gut geeignet zur Untersuchung der Pathologie der Aufmerksamkeit sondern auch zur Beschreibung von normalen Entwicklungsprozessen der Informationsverarbeitung. Abbildung 3 zeigt, wie sich die Verteilung der MMN bei Erwachsenen anterior und bilateral bei 14-jährigen entwickelt (nicht jedoch bei Kindern mit 10 Jahren)¹. Die reife Verteilung der Nd tritt erst 2-3 Jahre später auf²⁶. Dies spiegelt die spätere Reifung der frontalen Interaktionen und Funktionen wider.

Ein Weg zum besseren Verständnis für die Zusammenhänge zwischen den neuronalen Grundlagen der Aufmerksamkeit und den psychologischen Beschreibungen von Aufmerksamkeitsphänomenen besteht in der Korrelation zwischen ERPs und neuropsychologischen Funktionen. Es gibt zum Beispiel einen Zusammenhang zwischen der N2-Komponente (oder N2b bei einem aufgaberelevanten Reiz) nach ca 240 ms und der Fähigkeit der Stimuluskategorisierung. Die N2 Latenz korreliert negativ mit der Leistung beim „Zahlennachsprechen“ und, besonders bei schizophrenen Patienten, mit Störungen der Aufmerksamkeit und des Denkens³². Ein anderer Weg zur Beschreibung von Zusammenhängen zwischen neurobiologischen Grundlagen und Aufmerksamkeitsprozessen besteht darin, ereignis-korrelierte Feuerungssyn-chronizität mit Aufmerksamkeitsfunktionen in Beziehung zu setzen. Gamma-Schwingungen (25-60 Hz) gehen einher mit der Registrierung von Reizeigenschaften innerhalb einer Neuronensäule der visuellen Hirnrinde. Aber die Gamma-Aktivität ist auch für die Integration getrennter Hirnrindenaare verantwortlich und damit für das "binding" von Stimulus-Eigenschaften, wie wir es oben diskutiert habe (review⁴). Auf diese Weise könnten wir die Mechanismen der Integration und der Zusammenarbeit zwischen den deutlich unterscheidbaren parallelen und seriellen Prozessen identifizieren³⁵. Beta-

¹ MMN bei hyperaktiven Kinder zeigt eine mangelhaften Entwicklung an der rechten Seite²⁵.

Schwingungen (12-20 Hz) folgen auf eine sensorisch evozierte Gamma-Aktivität und erlangen Bedeutung bei der multi-modalen Integration, wie sie zum Beispiel zwischen Parietal- und Temporallappen notwendig ist¹⁷. Langsamere ereignis-korrelierte Alphawellen werden mit der Kurzzeitverarbeitung im Arbeitsgedächtnis und der Hemmung von Interferenzen in Verbindung gebracht. Die Theta-Aktivität scheint hingegen typisch zu sein für undeutliche Situationen, in denen das Subjekt sucht, herumschaut, sich vielleicht

orientiert, also bei fehlenden oder mangelhaften Informationen. Thetawellen werden mit Interaktionen zwischen dem Hippocampus und dem Frontallappen in Zusammenhang gebracht⁴. Jetzt wird deutlich, daß die Informationsverarbeitung in einzelne Abschnitte aufgeteilt werden muß. Die separate Aktivierung einzelner Leitungsbahnen wird teilweise durch den differenzierten Gebrauch verschiedener Neurotransmittersysteme erreicht.

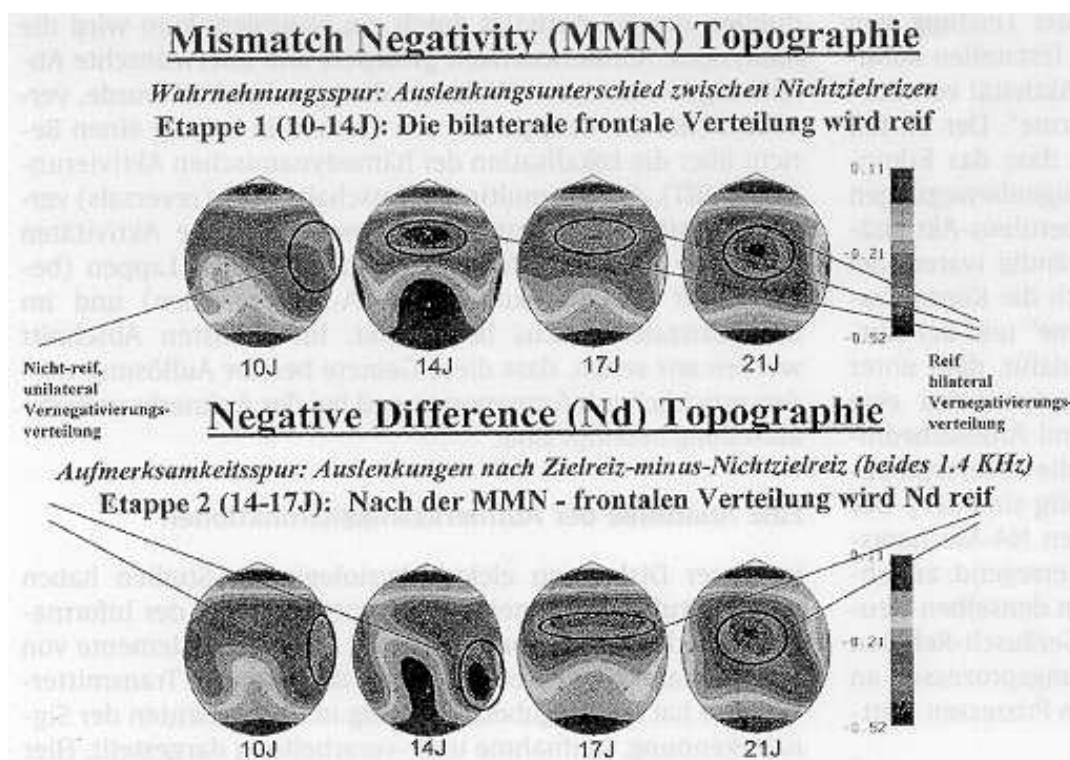


Abb. 3

3. Neurotransmitterfunktionen

Die biogenen Amine Dopamin (DA), Noradrenalin (NA), Serotonin (5-HT) und Acetylcholin (ACh) sind weit verbreitete Neurotransmitter, deren Aktivierungszentren jedoch im Hirnstamm liegen. Die bekannten DA Projektionen beinhalten die nigrostriatale Bahn mit den motorischen Funktionen und die mesolimbischen und mesokortikalen Bahnen, die eher mit kognitiven Funktionen assoziiert sind (Abb. 2). Die 5-HT Faser-Verteilung kann auch im Sinne von motorischen, limbischen und kortikalen Funktionen beschrieben werden. Berücksichtigt man jedoch ihre Ursprungskerne, gibt es eine viel breitere

Überlappung der Terminalregionen als bei den DA Systemen. Die NA und ACh Systeme projizieren auf mehr als zwei Drittel des Gehirns, entspringen aber ganz unterschiedlichen Hirnbereichen. NA Verbindungen, die an den kognitiven Funktionen beteiligt sind, entstammen alle dem Locus coeruleus im Pons-Bereich. Die ACh Verbindungen entspringen dem Hirnstamm und verschiedenen subkortikalen Kernen. [Die hemmenden und erregenden Amino-Säuren GABA und Glutamat werden hier aus Platzgründen nicht besprochen.]

Obwohl ACh seit seiner Entdeckung vor über 80 Jahren intensiv beforscht wird und obwohl mittlerweile allgemein bekannt ist, daß ACh

eine wichtige Rolle bei den Gedächtnis- und Lernproblemen der Alzheimerschen Erkrankung spielt, gibt es immer noch Schwierigkeiten in der Definition seiner Funktion bei den kognitiven Prozessen. Wie die anderen oben aufgelisteten biogenen Amine kann auch die ACh-Aktivität das "sensory gating" beeinflussen. Allerdings kann der Antagonist Scopolamin die Amplitude der meisten EKPs verringern (z.B. N1, P2, N2 und P3). Der Einfluß von Scopolamin reicht von der frühen Wahrnehmung (Flicker-Verschmelzung), über eine verlangsamte Orientierung bis zu einer Beeinträchtigung der späteren Prozesse der Dauer-Aufmerksamkeit und einfacher Wiedererkennungsleistungen¹¹. Es stellt sich die Frage, was eigentlich durch eine Verstärkung der ACh Aktivität (z.B. durch eine Hemmung des Katabolismus) bewirkt wird. Bei der Messung der Dauer-Aufmerksamkeit werden die Reaktionen beschleunigt. In einer PET-Untersuchung koerrelierte die zerebrale Durchblutung mit einer Aktivierung der visuellen Hirnrinde, aber mit einer Aktivitätsminderung des linken Temporallappens, der Cingularis und des rechten Frontallappens¹³. Vielleicht haben Callaway und seine Kollegen⁶ recht mit ihrer Vermutung, die sie nach ERP Untersuchungen aufgestellt hatten. Sie nahmen an, daß ACh bei der Entscheidung über eine automatische Verarbeitung mitwirkt. Wenn dies in einer frühen Phase der Verarbeitung geschieht, dann werden die Aufforderungen an "höhere" Fähigkeiten reduziert und die frontotemporale Hirndurchblutung verringert.

In mehrfacher Hinsicht ist es für das Verständnis der Neurotransmitter-funktionen sinnvoll, sich vorzustellen, wie der Empfang an einem Radio gesteuert wird: vor allem die Lautstärkeregelung, die Senderwahl und das Umschalten auf einen anderen Kanal (volume-control, tuning and switching). Vereinfacht dargestellt übt das 5-HT eine physiologische Hemmung aus, es betätigt sich als Bremse. Bei einer Verringerung der Aktivität nimmt die Bremswirkung ab und impulsive Reaktionen zu. Umgekehrt ist eine Abnahme der Impulsivität von einer besseren Dauer-Aufmerksamkeitsleistung begleitet. Allerdings hängt eine erfolgreiche Lernleistung oft mit einer reduzierten 5-HT Aktivität zusammen³⁰.

Dies deutet auf eine Art Lautstärkeregelung hin, wobei die Richtung der Kontrolle (Zu- oder Abnahme) von der jeweiligen Zu- oder Abnahme der Signale abhängt. Dazu sollen zwei Beispiele angeführt werden. Die EKP-Amplituden N1 und P2 sind sowohl beim Menschen, als auch bei Katzen abhängig von der Reizintensität. Je lauter der Ton, desto größer ist die Amplitudendifferenz. Bei Katzen wird dieser Zusammenhang verstärkt, wenn ein 5-HT Agonist zu einer Abnahme der neuronalen Feuerrate führt. Umgekehrt führt eine Zunahme der Feuerrate zu einer Reduktion dieses Zusammenhanges¹⁶. Das zweite Beispiel bezieht sich auf Untersuchungen an Katzen. Durch eine Reizung der Raphe-Kerne, die den Ursprung der 5-HT Verbindungen im mesolimbischen System bilden, wird eine Feuerung der Perforant-Bahn im Hippocampus ausgelöst. Die Latenz dieses Effektes entspricht dem Theta-Band und damit auch der Schwingung, die für die 'Langzeit-Potenzierung' (ein Modell des Lernens auf neuronaler Ebene) zuständig ist. Ganz kleine Veränderungen im Theta-Rhythmus können einerseits durch Raphe-Aktivitäten ausgelöst werden und erlauben andererseits eine gute Vorhersage für die Geschwindigkeit des assoziativen Lernens (review²³). Diese Beispiele zeigen die "Lautstärke-Regelung" bei der Arbeit. Das Lernen kann damit unter bestimmten Bedingungen gefördert werden. Unter Umständen, zum Beispiel bei der Habituation nach wiederholten Reizen, wird es aber auch unterbrochen.

Die Funktion der NA geht eine Stufe weiter als bei der Regelung der Lautstärke und besteht in einer Einstellung der Signale im Vergleich zum Geräusch ('tuning'). Das Konzept beinhaltet, daß es in den durch die NA Neuronen aktivierten Regionen zwei verschiedene oder sogar mehrere Einflußgrößen gibt, die um die Kontrolle der Reaktionen konkurrieren. Die NA Aktivität führt dazu, daß das Geräusch im Verhältnis zum Signal reduziert ('tuned out') und das Signal im Verhältnis zum Geräusch verstärkt wird ('tuned in'). Diese Formulierung beruht auf eine Untersuchungsreihe von Segal und Bloom in den siebziger Jahren (review²⁵). Sie stellten fest, daß es möglich ist, den

Habituationseffekt hippocampaler Neuronen durch eine Reizung der Ursprungsgebiete der NA-Bahnen im Locus Coeruleus umzukehren. Aber sie fanden auch heraus, daß nicht nur ein schwächer werdendes Signal durch die Verringerung der Geräuscheinflüsse prägnanter wird, sondern die Verstärkung eines Signales auch durch die Kombination des Stimulus mit einer Reizung des Locus Coeruleus erreicht werden kann.

Eine zu starke oder zu geringe NA Aktivität kann zu einer Beeinträchtigung der Informationsverarbeitung führen. Zuviel führt zu Stress. Zu wenig verstärkt einfach die Hintergrundgeräusche durch die tonische Aktivität der Locus Coeruleus. Wie Aston-Jones und seine Kollegen² bei der Leistung von Affen in einem Dauer-Aufmerksamkeits-test feststellen konnten, erhöht eine Zunahme der Hintergrund-Aktivität von Coeruleus Neuronen die Quote der „Falsch-Alarme“. Der Vorteil unter anderen Bedingungen besteht darin, daß das Erkundungsverhalten und das 'scanning' der Augenbewegungen zunimmt. Aber es waren die phasischen Coeruleus Aktivitäten, die für die Entscheidungsleistung zuständig waren. Bei einer Zunahme der Aktivität verbesserte sich die Konzentrationsfähigkeit und die Zahl der „Falsch-Alarme“ und der Auslassungsfehler nahm ab. Es gibt Hinweise dafür, daß unter normalen Bedingungen alpha-2 Rezeptormechanismen eine Rolle spielen, aber unter erhöhten Stress- und Arousalbedingungen alpha-1 Rezeptormechanismen für die unterschiedlichen Reaktionen die NA-Funktionen zuständig sind¹⁸. Der entscheidende Faktor ist, daß die durch den NA-Mechanismus evozierte Aktivität, ob hemmend oder erregend, zunehmen kann, während die spontane Aktivität in derselben Neuron abnimmt - eine Einstellung der Signal-Geräusch Relation². Das kann von den frühen Wahrnehmungsprozessen an bis hinauf zu den höheren frontal-exekutiven Prozessen stattfinden¹⁸.

Die DA-Aktivität wurde herangezogen, um zu beschreiben, wie die Wahrscheinlichkeit des Umschaltens bei zwei konkurrierenden Einflußgrößen verändert wird²². Eine vollständige Erklärung aller Transmitterfunktionen muss ihre Interaktionen

miteinschließen. Das kann nirgendwo besser gezeigt werden, als bei der Umschaltung zwischen alternativen Informationskanälen. Zum Beispiel fördert die Reizung der DA D1 Rezeptoren die erregende Wirkungen von Glutamat an den NMDA-Bindungsstellen, die Stimulation der D2 Stellen verringert jedoch die Effekte der Glutamatttransmission an anderen Bindungsstellen. Es kann sein, daß das Zusammen- und Gegen-Spiel der D1 und D2 Rezeptoren die eigentliche Basis der mit DA veranlassten Umschaltungen bildet. D1 Agonisten üben bei hyperpolarisierten Membranen eine Hemmung aus, aber bei depolarisierten Membranen können sie evozierte Aktivitäten fördern^{7, 21}. In ähnlicher Weise üben D1 und D2 Stimulationen gegensätzliche Effekte bei der Freisetzung von NA aus³⁶.

Man sollte sich daran erinnern, daß diese Umschaltungseffekte in den für die motorische Kontrolle zuständigen Regionen (nigrostriatale Verbindungen) genauso zu beobachten sind, wie bei den Aufmerksamkeits-bezogenen Funktionen. Dialysmessungen in Frontallappen und Stammkernen von Rattengehirnen zeigen am Anfang eines Lernprozesses bei den ersten Reizdarbietung eine vorübergehende Freisetzung von DA (zeitgleich mit den ersten Assoziationen), diese nimmt jedoch bei weiteren Darbietungen wieder ab^{31,37}. Nachdem die Assoziationen einmal gelernt wurden, ist die weitere automatische Verarbeitung ohne Umschaltungen und damit ohne die Freisetzung von DA Aktivität durchführbar. Überraschenderweise konnten wir diesen Effekt bei einfachen Unterscheidungsaufgaben am Menschen beobachten. Es gab eine niedrige Ausscheidung von DA Metaboliten bei den Probanden mit einer stabilen Unterscheidung, aber eine erhöhte Ausscheidung bei denen, die am schnellsten eine Umschaltung (a reversal) erlernen konnten²⁴. Wie Coull⁹ kürzlich in ihrem Übersichtsartikel bemerkt hat, spielt die DA-Aktivität eine besonders wichtige Rolle bei "Set-Shifts" und bei der exekutiven Kontrolle der Informationsverarbeitung. Bei einer Reduktion der DA Aktivität durch ein Neuroleptikum wird die fokussierte Aufmerksamkeit gefördert und unerwünschte

Ablenkungen verringert. Während dies geschrieben wurde, veröffentlichte die Gruppe um von Cramon in Leipzig einen Bericht über die Lokalisation der hämodynamischen Aktivierungen (fMRT), die mit multiplen Umschaltungen (reversals) verbunden sind¹². Besondere hämodynamische Aktivitäten haben sie in den präfrontalen und cingulären Lappen (bekannt für die mesokortikalen DA Innervationen) und im intraparietalen Sulcus beobachtet. Im nächsten Abschnitt werden wir sehen, daß diese Gebiete bei der Auflösung widersprüchlicher Informationen und bei der Aufmerksamkeitsaufteilung beteiligt sind.

4. Eine Anatomie der Aufmerksamkeitsfunktionen:

In dieser Diskussion elektrophysiologischer Studien haben wir die Stufen der zunehmenden Integration in der Informationsverarbeitung besonders betont - dies sind Elemente von Aufmerksamkeitsprozessen. Die Diskussion der Transmittersysteme hat die Aufgabenaufteilung in Komponenten der Signalerkennung, -aufnahme und -verarbeitung dargestellt. Hier möchten wir einige Ergebnisse aus fMRT-Untersuchungen zu hämodynamischen Reaktionen verschiedener Hirnregionen zusammenfassen, die mit einigen Prozessen, wie sie in der Einleitung dieses Artikels beschrieben wurden, zusammenhängen.

Am Ende des letzten Abschnittes haben wir auf die Hirnregionen hingewiesen, deren Aktivierung mit Umschaltungen, definiert als multiple „Aufgaben-reversals“, zusammenhängen. Erstaunlicherweise sind dies die gleichen Areale, die in einem weiteren Sinne mit der sogenannten „Kovert-orientierung“ zusammenhängen. Bei diesen Aufgaben soll der Proband ein Kreuz auf einem Bildschirm fixieren, während auf der linken oder rechten Seite Zielreize erscheinen können. Bei einer Reihe von Durchgängen leuchten kurz vor dem Zielreiz Hinweis-Reize auf (z.B. Pfeile oder leichte Aufhellung der Zielgegend). Diese Hinweise ziehen die Aufmerksamkeit auf sich und, wenn die Hinweise richtig sind, verkürzen sie die Reaktionszeiten. Noch einmal: Die angesprochenen Hirnbereiche sind der laterale Frontallappen, die Bereiche um den

cingulären Gyrus und dem intraparietalen Sulcus sowie der inferioren Temporallappen^{8, 14, 20} (Abb. 4). Während bei bewußter Lenkung der Aufmerksamkeit die frontalen Augenfelder aktiv sind, findet man bei periphär gelenkter Aufmerksamkeit eher ein Signal im posterioren Parietallappen. Zusätzlich fanden Coull und Nobre¹⁰ bei temporalen Reizen (d.h. Sequenz-darbietungen) eine Aktivierung auf der linken Hirnseite (intraparietaler Sulcus und Kleinhirn).

Damit scheint der intraparietale Sulcus auf der rechten Seite mit Treisman's "Feature-binding" Funktion im Zusammenhang zu stehen, während eine Aktivierung auf der linken Seite mit 'erwartetem Reizmaterial' in Verbindung gebracht wird⁹. Weitere Untersuchungen der Dauer-Aufmerksamkeit deuten auf eine Zunahme der Signalstärke im *rechten* fronto-cingulären Bereich bei steigender Aufgabenschwierigkeit hin (anstrengungsfördernd). Sollten aber zusätzliche Reizeanalysen notwendig sein, unter Einbeziehung des Arbeitsgedächtnisses, dann wird eine fronto-cinguläre Aktivität an der *linken* Seite deutlich³.

Aus solchen Untersuchungsergebnissen können einige Funktionen erkannt und gewissen Hirnarealen zugeordnet werden. Für die genaueren Einzelheiten sollten aber die Originalberichte herangezogen werden. Eine "exekutive Aufmerksamkeitsfunktion" wird den Frontallappen, meistens den superioren und lateralen Bereichen, beigegeben. Dies gilt nicht nur für die visuelle Modalität, aber bei visuellen Reizen werden die frontalen Augenfelder miteinbezogen und die beiden extrem unterschiedlichen Reaktionen von "Foveation" und "Scanning" gefördert²⁹. Der cinguläre Gyrus ist aktiv, wenn Anstrengung notwendig ist. Das sollte nicht in einem zu engen Sinne verstanden werden. Der cinguläre Bereich ist in Konfliktsituationen aktiv, ob dies nun die Bedeutung der semantischen gegenüber der perzeptuellen Information im Stroop-Test betrifft oder eine Re-Klassifizierung von Informationen bei Fehlermeldungen durch die Hemmung eines dominanten Einflusses (z.B. beim negativen Priming). [Nebenbei bemerkt sollte man bei solchen Funktionen nicht den großen Einfluß

der Motivation bei Konfliktlösung übersehen vgl. Legende zu Abb. 1.] Diese Hirnareale

gehören zu Posner's "anterior system of attention".

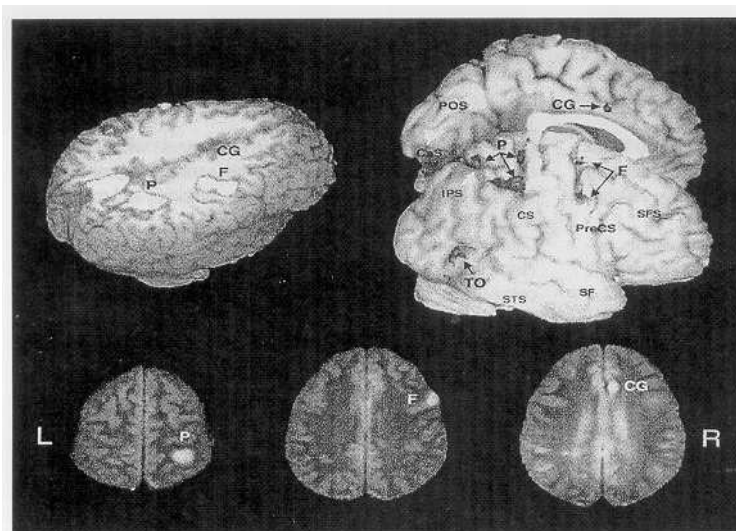


Abb.4 Oben – fMRT-Bilder: links- und rechts-kovert-Orientierung von Aufmerksamkeit bei 2 Probanden; Aktivierungen im frontalen (Augenfelder, F), parietalen (intraparietalen Sulcus, IPS) und cingulären (CG) Hirnrinde; unten – PET-Bilder: ähnliche Aktivierungen nach Erkundung des rechten Raumes mit der rechten Hand. Wiedergabe mit freundlicher Genehmigung der Royal Society und des Autors

Das posteriore System von Posner beinhaltet hauptsächlich den Parietallappen, aber auch den Pulvinaris und Colliculus superior im subkortikalen Bereich²⁸. Seit den Pionierstudien von Mountcastle vor über dreißig Jahren wissen wir von der Beteiligung der Parietallappen bei den Registrierungen extrapersonaler räumlicher Ereignisse¹⁹. Durch die fMRT-Untersuchungen wird die Rolle des intraparietalen Sulcus und temporal-parietal Grenzbereiche zunehmend deutlich. Eine Aktivierung in diesem Bereich signalisiert die Relevanz eines Reizes und daß sich eine Umlenkung der Aufmerksamkeit lohnt. Das kann bedeuten, daß man zuerst den Locus und die Natur des Reiz bestimmt, und dann einen anschließenden Wechsel von einem Reiz zu einem anderen vornimmt. Bei Überlegungen zu den Aktivierungsloci in den Temporallappen sollte man nicht vergessen, daß es sich nicht nur um das Ende der unteren zwei Bahnarmen zur Übertragung von visueller Information ins Gehirn handelt, sondern auch um den Anfang einer Verbindung zu den Bereichen in denen akustische Reize und Informationen (die Sprachrelevant sind) verarbeitet werden. Zudem gibt es Verbindungen mit den Frontallappen, die für das gegenseitige "Monitoring" des Verarbeitungszustandes in den anderen Bereichen verantwortlich sind. Hier ist der abschließende Schritt eines erfolgreichen (oder nicht erfolgreichen) Aufmerksamkeits-

prozesses zu vermuten: Ein Vergleich der Ergebnisse der Analysen in anderen Hirnrindenbereichen mit einem gelernten Muster (template). Eine Übereinstimmung oder Nichtübereinstimmung bildet die Grundlage für eine Entscheidung – fundiert auf die "Wahl der Informationen" unseres Titels. Anschließend wird die fokussierte Aufmerksamkeit beibehalten oder es wird eine Umschaltung ausgelöst. Der Zweck ist ein Gleichgewicht im adaptiven Verhalten des Individuums.

Literatur

- ¹ Alho K, Tottola K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R. Brain mechanism of selective listening reflected by event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 68: 458-470
- ² Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Role of locus coeruleus in attention and behavioral flexibility. *Biol Psychiat* 1999; 46: 1309-1320
- ³ Barch DM, Braver TS, Nystrom LE, Forman SD, Noll DC, Cohen JD. Dissociating working memory from task difficulty in the human prefrontal cortex. *Neuropsychologia* 1997; 35: 1373-1380
- ⁴ Basar E, Basar-Eroglu C, Karakas S, Schürmann M. Brain oscillations in perception and memory. *Int J Psychophysiol* 2000; 35: 95-124
- ⁵ Bender S, Schall U, Wolstein J, Grzella I, Zerbin D, Oades RD. A topographic event-related potential follow-up study on 'prepulse inhibition' in first and second episode patients with schizophrenia. *Psychiat Res Neuroimaging* 1999; 90: 41-53
- ⁶ Brandeis D, Naylor H, Halliday R, Callaway E, Yano L. Scopolamine effects on visual information processing, attention and event-related potential map latencies. *Psychophysiol* 1992; 29: 315-336
- ⁷ Cepeda C, Levine MS. Dopamine and N-methyl-D-aspartate receptor inter-actions in the neostriatum. *Dev Neurosci* 1998; 20: 1-18.
- ⁸ Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Synder AZ, Ollinger JM, Drury HA, Linenweber MR, Petersen SE, Raichle ME, Van Essen DC, Shulman GL. A common network of functional areas for attention and eye movements *Neuron* 1998; 21: 761-773
- ⁹ Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuro-imaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* 1998; 55: 343-361
- ¹⁰ Coull JT, Nobre AC. Where and when to pay attention: the neural systems for directing attention to spatial locations and to time intervals as revealed by both PET and fMRI. *J Neurosci* 1998; 18: 7426-7435
- ¹¹ Curran HV, Pooviboonsuk P, Dalton JA, Lader MH. Differentiating the effects of centrally acting drugs on arousal and memory: an event-related potential study of scopolamine, lorazepam and diphenhydramine. *Psychopharmacol* 1998; 135: 27-36
- ¹² Dove A, Pollmann S, Schubert T, Wiggins CJ, von Cramon SY. Prefrontal cortex activation in task switching: an event-related fMRI study. *Cognit Brain Res* 2000; 9: 103-109
- ¹³ Furey ML, Cutrell EB, Marrocco RT. Scopolamine slows the orienting of attention in primates to cued visual targets. *Psychopharmacol* 1999; 142: 1-8
- ¹⁴ Gitelman DR, Nobre AC, Parrish TB, LaBar KS, Kim Y-H, Meyer JR, Mesulam M-M. A large scale distributed network for covert spatial attention: further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls. *Brain* 1999; 12: 1093-1106.
- ¹⁵ Hackley SA, Woldorff M, Hillyard SA. Combined uses of micro-reflexes and event-related potentials as measures of auditory selective attention *Psychophysiol* 1987; 24: 632-647
- ¹⁶ Juckel G, Hegerl U, Molnar M, Csepe V, Karmos H. Auditory evoked potentials reflect serotonergic activity – a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT_{1a} autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacol* 1999; 21: 710-716
- ¹⁷ Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD. Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2000; 97: 1867-1872
- ¹⁸ Li B-M, Kubota K. α -2 adrenergic modulation of prefrontal cortical neuronal activity related to a visual discrimination task with GO and NO-GO performance in monkeys. *Neurosci Res* 1998; 31: 83-95
- ¹⁹ Lynch JC, Mountcastle VB. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *J Neurophysiol* 1977; 40: 362-389
- ²⁰ Mesulam M-M. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events. *Phil Trans R Soc Lond B* 1999; 354: 1325-1346
- ²¹ Moore H, West AR, Grace AA. The regulation of forebrain dopamine transmission: relevance to the pathophysiology and

- psychopathology of schizophrenia. *Biol Psychiat* 1998; 46: 40-55.
- ²² Oades RD. The role of noradrenaline in tuning and dopamine in switching between signals in the CNS. *Neurosci Biobehav Rev* 1985; 9: 261-283
- ²³ Oades RD. Connections between studies of the neurobiology of attention, psychotic processes and event-related potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; Supplement 44: 428-438
- ²⁴ Oades RD. Stimulus dimension shifts in patients with schizophrenia, with and without paranoid hallucinatory symptoms, or obsessive compulsive disorder: strategies, blocking and monoamine status. *Behav Brain Res* 1997; 88: 115-131
- ²⁵ Oades RD. Frontal, temporal and lateralized brain function in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a psychophysiological and neuropsychological viewpoint on development. *Behav Brain Res* 1998; 94: 83-95
- ²⁶ Oades RD, Dittmann-Balcar A, Zerbin D. Development and topography of auditory event-related potentials (ERPs): mismatch and processing negativity in individuals 8-22 years of age. *Psychophysiol* 1997; 34: 677-693
- ²⁷ Oades RD, Zerbin D, Dittmann-Balcar A, Eggers C. The topography of event-related potentials and four subtraction waves in a three-tone auditory discrimination: young healthy adults and patients with obsessive-compulsive disorder, paranoid and non-paranoid psychosis. *Int J Psychophysiol* 1996; 22: 185-214
- ²⁸ Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends in Neurosciences* 1994; 17: 75-79
- ²⁹ Posner MI, Rothbart MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Phil Trans R Soc Lond B* 1998; 353: 1915-1927.
- ³⁰ Puumala T, Sirviö J. Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neurosci* 1998; 83: 489-499
- ³¹ Shinba T, Andow Y, Shinozaki T, Ozawa N, Yamamoto K-I. Phasic increase of monoamine-related electrochemical signal in the rat caudate nucleus following conditioned auditory stimulation during the reaction time task. *Brain Res* 1998; 781: 284-290
- ³² Stefansson S, Jonsdottir TJ. Auditory event-related potentials, auditory digit span and clinical symptoms in chronic schizophrenic men on neuroleptic medication. *Biol Psychiat* 1996; 40: 19-27
- ³³ Steinmetz PN, Roy A, Fitzgerald PJ, Johnson KO, Niebur E. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 2000; 404: 187-190
- ³⁴ Treisman AM. Strategies and models of selective attention. *Psychol Rev* 1969; 76: 282-299
- ³⁵ Treisman AM. A feature-integrative theory of attention. *Q J Exp Psychol* 1988; 40: 201-237
- ³⁶ Van der Schuren LJM, Wardeh G, de Vries TJ, Mulder AH, Schoffelmeer ANM. Opposing role of dopamine D1 and D2 receptors in modulation of rat nucleus accumbens noradrenaline release. *J Neurosci* 1999; 19: 4123-4131
- ³⁷ Wilkinson LS, Humby T, Killcross AS, Torres EM, Everitt BJ, Robbins TW. Dissociations in dopamine release in medial prefrontal cortex and ventral striatum during the acquisition and extinction of classical aversive conditioning in the rat. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1019-1026.

Figure 4 is reproduced from reference 20 with the permission of the author (M-M. Mesulam) and the Royal Society (London)