

**Aus dem Institut für Medizinische Psychologie der Universität
Tübingen**

Direktor: Professor Dr. N. Birbaumer

**Kortikale Verarbeitung schwelennaher taktiler Reize:
Eine MEG-Studie**

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

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

vorgelegt von

Lena Mertiens

**aus
Stuttgart**

2009

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Braun

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Melms

Für meine Eltern, Inge und Hans-Dieter Mertiens, die mir dieses Studium ermöglichen und mir immer mit Interesse und Rat zur Seite stehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung	1
1.1	Somatosensorisches System	1
1.1.1	Berührungssinn der Haut	2
1.1.2	Neuronale Verschaltung	3
1.1.3	Somatotopie	5
1.1.4	Die taktile Verarbeitung	6
1.2	Schwelle	7
1.3	Schwellenreize	8
1.4	Die Magnetoenzephalographie	10
1.5	Dipolanalyse	13
1.6	Versuchsdesign und Hypothesen	15
2	Material und Methoden	17
2.1	Versuch	17
2.2	Versuchspersonen	17
2.2.1	Stimulation	18
2.2.2	Versuchsablauf	21
2.3	Datenerfassung mit dem Magnetoenzephalographen	22
2.4	Auswertung	23
2.4.1	Auswertung der Verhaltensdaten	23
2.4.1.1	Stimulationsintensität	24
2.4.1.2	Auswertung der MEG-Daten	24
2.4.2	Aufbereitung der MEG-Rohdaten	24
2.4.3	Dipolanalyse	25
2.4.4	Statistische Auswertung	28

3	Ergebnisse	29
3.1.1	Subjektive Reizwahrnehmung	29
3.1.2	Intensität	29
3.2	MEG-Daten	34
3.2.1	Auswirkungen eines vorangehenden Konditionierungsreizes auf einen Testreiz	34
3.2.2	Vorversuch	37
3.2.3	Hauptversuch	38
3.2.3.1	SII _k -Komponente	39
3.2.3.2	SII _i -Komponente	40
3.2.4	Erster Reiz (Konditionierungsreiz)	40
3.2.4.1	Vorversuch	42
3.2.4.2	Hauptversuch	42
3.2.5	Vergleich zwischen Konditionierungs- und Testreiz	43
4	Diskussion	46
4.1	Schwellenreize	46
4.1.1	Auswirkung eines schwelennahen Reizes auf die kortikale Verarbeitung eines folgenden Testreizes	48
4.1.2	Unterschiede der kortikalen Verarbeitung durch bewusste Wahrnehmung eines Stimulus	51
4.1.3	Direkte kortikale Antwort auf schwelennahen Konditionsreize	54
4.2	Schlussfolgerung	54
5	Zusammenfassung	56
6	Literaturverzeichnis	57

7	Anhang	61
7.1	Probandeninformation zur Studie	61
7.2	Einverständiserklärung zur Studie	65
7.3	Edinburgh-Fragebogen zu Feststellung der Händigkeit	67

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
Bed.	Bedingung
BOLD	Blood oxygen level detection
EEG	Elektroenzephalogramm
ISI	Interstimulusintervall
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
MEG	Magnetoenzephalographie
MR	Maximalreiz-Bedingung
MW	Mittelwert
N	Nasion
NR	Nullreiz-Bedingung
NT	Near-threshold-Bedingung
NT_sub	Reizdurchgänge der NT-Bedingung mit nicht wahrgenommenen Schwellenreizen
NT_supra	Reizdurchgänge der NT-Bedingung mit wahrgenommenen Schwellenreizen
PET	Positronenemissionstomographie
Pl	Präaurikularpunkt links
Pr	Präaurikularpunkt rechts
SI	Primärer somatosensorischer Kortex

VIII Abkürzungsverzeichnis

SII	Sekundärer somatosensorischer Kortex
SII _k	Kontralaterale Seite von SII
SII _i	Ipsilaterale Seite von SII
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SMA	Supplementärer motorischer Kortex
SQUID	Superconducting Quantum Interferenz Device
VP	Versuchsperson
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung und Fragestellung

Sowohl die neuronalen Korrelate der bewussten Wahrnehmung als auch das Ausmaß der kortikalen Verarbeitung von schwachen Reizen, die der bewussten Wahrnehmung entgehen, sind in letzter Zeit in das Interesse der Forschung über das somatosensorische System gerückt. Dabei sind die Mechanismen, die der bewussten Wahrnehmung zugrunde liegen noch sehr wenig verstanden. Insbesondere ist die Rolle der verschiedenen somatosensorischen Kortex-areale noch relativ unklar.

In der vorliegenden Dissertationsarbeit wurde die kortikale Aktivität und Verarbeitung taktiler schwellennaher Reize mit Hilfe der Magnetoenzephalographie untersucht. Mit diesem nicht-invasiven Verfahren, das sich durch seine hohe zeitliche Auflösung auszeichnet, können die Quellen kortikaler Aktivität, die bei der Verarbeitung taktiler Reize involviert sind, lokalisiert und ihr zeitliches Aktivierungsmuster bestimmt werden. Die Untersuchungen wurden im somatosensorischen System gemacht, da diese Modalität mit neuromagnetischen Methoden besonders zuverlässig untersucht werden kann.

1.1 Somatosensorisches System

Im Folgenden werden die neuroanatomischen Grundlagen, die diese Studie betreffen, behandelt.

Die Sinneswahrnehmung ermöglicht dem Menschen den Kontakt mit der Umwelt. Dazu müssen physikalische und chemische Reize, die auf den Organismus einwirken von Rezeptoren registriert werden und die empfangene Information in Form neuronaler Aktivität über das periphere Nervensystem zum Gehirn geleitet werden. Das somatosensorische System beinhaltet die Sinne für Berührung, Propriozeption, Temperatur und Schmerz. Für die verschiedenen Reizarten (Druck, Dehnung, Hitze usw.) stehen dem Körper spezifische Rezeptoren zur Verfügung, die Auskunft geben über die Modalität

(Tastsinn, Temperatur, Schmerz), die Lokalisation, die Stärke und den zeitlichen Ablauf (Kandel et al. 2000, S. 449).

1.1.1 Berührungssinn der Haut

Die Haut ist eine Schutzhülle für das verletzbare Körpergewebe, ohne die der Mensch nur kurzzeitig überleben kann. Gleichzeitig ist sie aber mit einer Gesamtoberfläche von 1.6 bis 2 m² auch unser größtes Sinnesorgan. Die Empfindlichkeit ist dabei aber nicht gleichmäßig über den Körper verteilt. Besonders empfindliche Hautareale sind zum Beispiel die Handinnenflächen und das Gesicht mit einer sehr hohen Anzahl an Rezeptoren. Im Gegensatz dazu steht der Rücken, bei dem die Rezeptordichte sehr gering ist. Der Sinn für Temperatur und Schmerz wird über freie Nervenendigungen vermittelt, die überall in der Haut verteilt sind.

Für die vorliegende Untersuchung sind vor allem mechanische Reizimpulse von Bedeutung, die von Mechanorezeptoren in der Haut aufgenommen werden. Dabei unterscheidet man folgende Rezeptortypen:

- Merkel-Rezeptoren, die als Druckrezeptoren gelten,
- Ruffini-Körperchen, die durch Druck und Dehnung, aber auch durch Kühlung der Haut reizbar sind,
- Meißner-Tastkörperchen, die Berührungsreize aufnehmen,
- Pacini-Körperchen, die für Vibrationsempfindungen zuständig sind.

Durch ihre physiologischen Eigenschaften und unterschiedlichen Lokalisationen innerhalb der Hautschichten können mit diesen verschiedenen Rezeptoren die verschiedenen Merkmale taktiler Reize optimal aufgenommen werden. Um bis ins Gehirn weitergeleitet werden zu können, muss der mechanische Reiz in ein elektrisches Signal umgewandelt werden. Durch die Stimulation der Rezeptoren kommt es zu einer Änderung der Membraneigenschaft und damit zur Entstehung von Aktionspotenzialen. Die Reizinformationen werden durch die Frequenz der Aktionspotenziale codiert und über die Axone der Nervenzellen weitergeleitet. Je stärker ein Reiz ist, desto höher sind auch die Anzahl und die Frequenz der Aktionspotenziale, die er hervorruft.

1.1.2 Neuronale Verschaltung

Der in ein elektrisches Signal umgewandelte mechanische Reiz wird über die peripheren Fortsätze der Spinalnerven, deren Zellkörper sich im Spinalganglion befinden, durch das Foramen intervertebrale ins Rückenmark geleitet. Der zentrale Fortsatz dieser pseudounipolaren Nervenzellen tritt in die Hinterwurzel des Rückenmarks ein und verläuft zusammen mit anderen Neuronen gebündelt als Hinterstrang, Funiculus dorsalis, auf der ipsilateralen Seite des Rückenmarks in Richtung Hirnstamm. Der Funiculus dorsalis teilt sich in zwei Stränge, den Fasciculus gracilis für die untere und den Fasciculus cuneatus für die obere Körperhälfte. In der Medulla oblongata, dem verlängerten Mark, werden die Neurone im Nucleus gracilis bzw. cuneatus auf das zweite Neuron umgeschaltet und kreuzen zur Gegenseite (Fibrae arcuatae internae), wo sie zusammen als Lemniscus medialis zum venterobasalen Thalamus ziehen. Dort liegen im Nucleus ventralis posterolateralis die Kerne der dritten Neurone, auf die sie umgeschaltet werden. Als Capsula interna ziehen die gebündelten Fasern zum primären somatosensorischen Kortex (SI) (siehe Abbildung 1). Dieser ist im Gyrus postcentralis lokalisiert und erstreckt sich von der medialen Seite der Großhirnwindung bis hinunter zum Sulcus lateralis (Schiebler et al. 2002). Nach Brodmann unterscheidet man vier schmale zytoarchitektonisch unterschiedliche Felder (Area 1, 2, 3a und 3b) (siehe Abbildung 2). In jedem der Areale werden für dieses Areal spezifische Informationen zu Merkmalen des Tast- und propriozeptiven Empfindens verarbeitet. So ist die Area 3a für die Propriozeption der Gliedmaßen und die Area 3b für Informationen aus der Haut zuständig. In der Area 1 werden die sensorischen Empfindungen aus der Haut weiterverarbeitet, um dann in der Area 2 mit Informationen aus Muskeln und Gelenken verglichen zu werden. (Kandel et al.2000, S. 387)

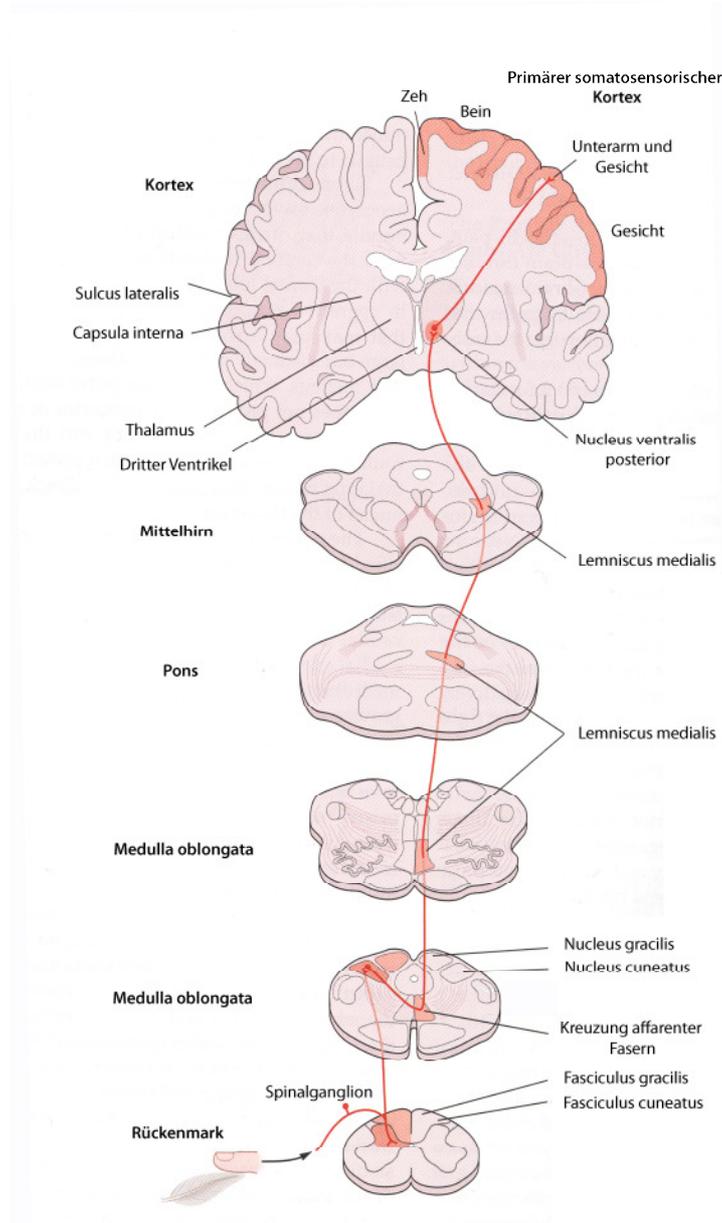


Abbildung 1: Die nervale Verschaltung vom Finger bis zum primären somatosensorischen Kortex (nach Kandel et al. 2000, S. 342).

Nach der primären kortikalen Bearbeitung werden die Signale über den sekundären somatosensorischen Kortex zu Assoziationskortex geleitet. Dazu gehören der posteriore Parietalkortex, der Inselkortex, der anteriorer cingulärer Kortex und der Präfrontalkortex.

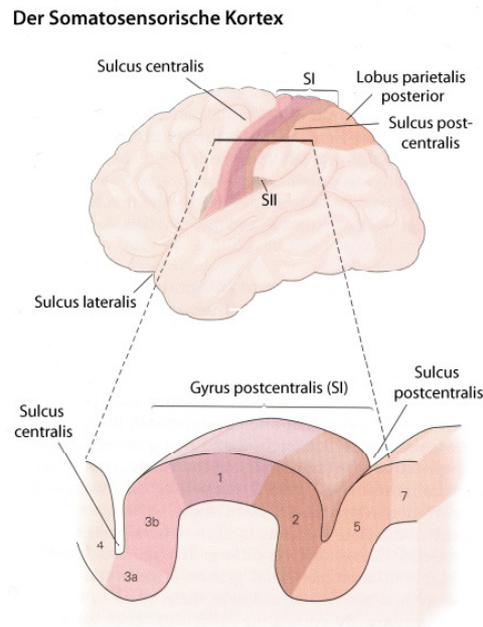


Abbildung 2: Im oberen Bild ist die Lage des somatosensorischen Kortex beim seitlichen Blick auf die Gehirnoberfläche (oben) dargestellt. In der Teilansicht unten ist die Lage der Areae 1 2 und 3 nach Brodmann in einem Querschnitt durch den Gyrus postcentralis zu sehen (nach Kandel et al. 2000, S. 384).

1.1.3 Somatotopie

Das somatosensorische System weist eine somatotopie Organisation auf. Das heißt, jedem Punkt der Körperoberfläche ist ein Punkt auf der Großhirnoberfläche zugeordnet, benachbarte Körperregionen werden auf benachbart liegende Neurone im Kortex projiziert. Dies kommt dadurch zustande, dass die sensorischen Fasern sich schon im Rückenmark entsprechend ihrer Eintrittshöhen in den Spinalkanal einander anlegen. Dadurch liegen die sakral eingetretenen Fasern medial, nach lateral schließen sich dann Fasern der lumbalen, thorakalen und zervikalen Spinalnerven an. Diese somatotopie Gliederung bleibt bei jeder Umschaltstelle auf dem Weg bis zum Großhirn bestehen.

Da sich die somatosensorischen Bahnen auf ihrem Weg zum Kortex kreuzen, werden die Informationen der rechten Körperhälfte zur linken Kortexhälfte geleitet und umgekehrt. Um eine vollständige Wahrnehmung der Körpermitte zu garantieren, sind entsprechende SI- Areale über transcallosale Fasern mit

homologen Arealen der anderen Hemisphäre verbunden (Schnitzler et al. 1995). So entsteht in jeder Hemisphäre ein topographisches Abbild der gesamten kontralateralen Hautoberfläche. Die einzelnen Körperareale sind dabei nicht proportional zu ihrer Größe vertreten, sondern je größer der Innervationsgrad der Haut mit Mechanorezeptoren, desto größer das entsprechende Repräsentationsgebiet. Daraus folgt, dass Regionen mit hoher diskriminatorischer Leistung, wie zum Beispiel Fingerspitzen und Lippen sehr viel besser repräsentiert sind, als etwa Arme und Rücken. Das entstandene Bild der Körperrepräsentation im somatosensorischen Kortex wird „Homunkulus“ („Menschlein“) genannt (siehe Abbildung 3). Diese Abbildung der Körperoberfläche existiert im primären somatosensorischen Kortex nicht nur einmal, sondern jedes der vier Areale nach Brodmann enthält seinen eigenen Homunkulus.



Abbildung 3: Topographische Repräsentation der somatosensorischen Peripherie auf dem Gyrus postcentralis des parietalen Kortex (somatosensorischer Homunkulus). Die Lokalisation und relative Größe der einzelnen Körperteile entspricht der jeweiligen Repräsentation im Kortex. Aus Schmidt und Unsicker 2003.

1.1.4 Die taktile Verarbeitung

Die durch einen taktilen Stimulus evozierten frühen kortikalen somatosensorischen Aktivitäten treten mit einer frühen (20 - 40 ms) und mittleren (40 -

80 ms, P50-Peak) Latenz auf und sind im Gyrus postcentralis der kontralateralen Hemisphäre (primärer somatosensorischer Kortex, SI) zu lokalisieren (Hari et al. 1984; Hämäläinen et al. 1990; Kakigi et al. 2000; Lounasmaa et al. 1996). Dabei sind vor allem die Neurone der Area 3b nach Brodman aktiv (Hari et al. 1993).

Nach etwa 80 - 120 ms wird in beiden Hemisphären der sekundäre somatosensorische Kortex (SII), der sich in der Pars opercularis, im Bereich des Sulcus lateralis befindet, aktiviert (P100-Peak) (Hari et al. 1984). Dabei ist die Antwort im kontralateralen sekundären somatosensorischen Kortex stärker und tritt mit einer kürzeren Latenz auf, als auf der ipsilateralen Seite (Forss et al. 2001; Hämäläinen et al. 1990; Kakigi et al. 2000; Lounasmaa et al. 1996, Simoes et al. 1999).

Die Amplitude der kortikalen Antwort auf taktile Reize ist abhängig von der Reizintensität (Torquati et al. 2002). Starke Reize evozieren im zuständigen Kortexareal eine deutlich messbare kortikale Aktivität. Bei schwachen Reizen ist die evozierte Antwort möglicherweise zu schwach, um mit nicht-invasiven Techniken gemessen zu werden (Blankenburg et al. 2003).

1.2 Schwelle

Nicht jeder Reiz im und am Körper wird wahrgenommen. Erst wenn eine bestimmte Reizintensität erreicht ist, gelangt er ins Bewusstsein, obwohl bereits eine Verarbeitung von Reizinformationen stattfindet.

Unter Absolut- oder Reizschwelle, wie sie in dieser Untersuchung verwendet wurde, versteht man diejenige Reizintensität, die gerade noch eine bestimmte Empfindung auslöst (Schmidt et al. 2007). Diese Schwelle kann bestimmt werden, indem man einen Probanden mit Reizen unterschiedlicher Stärke stimuliert und den Prozentsatz der gespürten Antworten in Relation zur Reizintensität setzt. Die Reizwahrnehmung ist also ein statistisches Phänomen, bei dem man die Wahrscheinlichkeit für die bewusste Wahrnehmung in Abhängigkeit von der Reizintensität angeben kann. Per definitionem liegt die Schwelle bei der Reizstärke, bei der die Hälfte der Stimulationen gespürt

wurde. Für Reize mit Stimulationsintensitäten oberhalb dieser Schwelle steigt die Wahrscheinlichkeit einer bewussten Wahrnehmung. Für Reize mit Intensitäten unterhalb der Schwelle ist die Wahrscheinlichkeit für eine bewusste Wahrnehmung unter 0,5. (Kandel et al. 2000, S.421) Die Schwellenreize, die in dieser Arbeit verwendet wurden, liegen mit ihrer Intensität nahe bei dieser Schwelle. Man unterscheidet supraliminale Reize, die gerade noch wahrgenommen werden können, von subliminalen Reizen. Diese sind, wie der Name sagt, „unterschwellig“, können also nicht wahrgenommen werden, lösen aber trotzdem Verarbeitungsprozesse im Gehirn aus (Libet et al. 1967; Palva et al. 2005). Die Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung von wahrgenommenen und nicht-wahrgenommenen Schwellenreizen können den Prozessen bewusster Wahrnehmung zugeschrieben werden und ermöglichen einen Einblick in den zeitlichen Ablauf und die neuronalen Substrate der zugehörigen Gehirnprozesse.

Die sensorische Schwelle ist nicht nur interindividuell unterschiedlich, sondern auch abhängig von emotionalen und psychologischen Faktoren. Zum Beispiel kann die Schwelle steigen, wenn die Versuchsperson ermüdet, oder sinken, wenn der Reiz erwartet wird. Das Absinken der Schwelle ist aber durch die Sensitivität der Rezeptoren limitiert. Diese benötigen eine Mindestenergie, um Aktionspotenziale generieren zu können. Damit die Nachricht über ein sensorisches Ereignis im Gehirn angelangt, muss die Information über den Stimulus in einer Reihe von Aktionspotenzialen umgewandelt werden (Kandel et al. 2000, S. 421).

1.3 Schwellenreize

Schwellenreize, unabhängig davon, ob sie wahrgenommen wurden oder nicht, werden im Kortex verarbeitet, rufen jedoch eine viel schwächere Aktivität hervor als starke Reize. Unterschiedliche bildgebende Verfahren des Gehirns, wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die Magnetoenzephalographie (MEG) und subdurale Ableitungen, wurden bisher genutzt, um die Unterschiede der Gehirnantwort durch bewusste Wahrnehmung zu untersuchen.

Es wurde gezeigt, dass sowohl die Verarbeitung von bewusst wahrgenommenen Schwellenreizen als auch die von nicht wahrgenommenen auf einem umfassenden Netzwerk basiert, das den primären somatosensorischen Kortex (Libet et al. 1967; Ray et al. 1999; Meador 2002; Blankenburg et al. 2003), aber auch höhere kortikale Ebenen (Blankenburg et al. 2003) beinhaltet.

Bei Studien, in denen die evozierten Potenziale mittels subduraler Ableitung beim Menschen (Libet et al. 1967; Ray et al. 1999; Meador et al. 2002) und Einzelzelleableitungen bei Affen (de Lafuente et al. 2005) untersucht wurden, zeigte sich, dass die frühe kortikale Verarbeitung in SI für gespürte und nicht gespürte Schwellenreize sehr ähnlich ist. Daraus wurde gefolgert, dass der primäre somatosensorische Kortex nicht für den Wahrnehmungsprozess ausreicht (Libet et al. 1967; Preißl et al. 2001), sondern es der Beteiligung höherer Verarbeitungszentren dafür bedarf.

Die Aktivität nach einem schwachen Reiz zeigt den gleichen zeitlichen Verlauf wie nach einem starken Reiz (siehe 1.1.4 Die taktile Verarbeitung), allerdings mit einer kleineren Amplitude. In der intraoperativen Studie von Libet et al. (1967) wurden Haut, Kortex und Thalamus direkt stimuliert und die hervorgerufene Antworten über subdurale Elektroden abgeleitet. Unabhängig vom Ort der Stimulation konnten im somatosensorischen Kortex neuronale Aktivitäten gemessen werden. Dies war auch der Fall, wenn die Stimulationsintensitäten so gering waren, dass der Reiz nicht zur bewussten Wahrnehmung führte („subliminal perception“). Da die taktilen Schwellenreize nur eine sehr schwache kortikale Antwort hervorrufen, müssen bei der Untersuchung der direkten neuronalen Korrelate bewusster Wahrnehmung von Schwellenreizen ausgeklügelte Experimentaldesigns verwendet werden. Zum Beispiel ließe sich die Verarbeitung schwelennaher Reize mit einem indirekten Zugang untersuchen, bei dem der Einfluss schwelennaher Reize auf die Verarbeitung eines nachfolgenden Reizes untersucht wird (Blankenburg et al. 2003).

Eine der ersten nicht-invasiven Studien zur Untersuchung von Schwellenreizen wurde von Blankenburg et al. mit dem fMRT durchgeführt. Dabei wurde die Auswirkung eines Schwellenreizes auf einen darauf folgenden starken Reiz untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass durch einen vorangegangenen Schwellenreiz die BOLD Aktivierung nach einem starken Testreiz (vor allem in SI) signifikant erniedrigt wird (BOLD = blood oxygen level detection). Das BOLD-Signal ist ein physiologisches Maß für die Aktivierung des Gehirns (siehe Kapitel 1.4).

Hinweise dafür, dass schwelennahe Reize kortikal verarbeitet werden, liefern auch psychophysische Untersuchungen zur Lokalisation schwacher Reize. Bei Probanden, die mit schwelennahen Reizen taktil an den Fingern einer Hand stimuliert und dazu aufgefordert wurden, den Reiz zu lokalisieren, auch wenn sie ihn vermeintlich gar nicht spürten, war die Verteilung der Misslokalisationen nicht zufällig verteilt. Nahmen die Versuchspersonen die Stimulation nicht richtig wahr, lokalisierten sie den Reiz vor allem auf den Fingern, die dem stimulierten benachbart lagen. Dies lässt darauf schließen, dass die Probanden über Informationen über die Lokalisation des Stimulus verfügen, obwohl sie ihnen nicht bewusst zugänglich ist (Schweizer et al. 2000).

Trotz der Fülle an Studien ist bisher nur unzureichend geklärt, in welchem Verarbeitungsschritt sich die kortikale Verarbeitung eines supraliminalen Stimulus von subliminalen unterscheidet und damit zur Wahrnehmung führt und welche die Rolle der somatosensorischen Kortex dabei ist. Die vorliegende Arbeit widmet sich daher diesem Thema und soll etwas Licht in das Verständnis der Verarbeitung schwelennaher taktiler Reize zu bringen.

1.4 Die Magnetoenzephalographie

Wie vorangegangene Studien zeigen, ist die Magnetoenzephalographie, neben anderen bildgebenden Verfahren wie der funktionelle Magnetresonanztomographie und der Positronenemissionstomographie (PET), eine sehr gut geeignete Methode zur Untersuchung von Verarbeitungsprozessen im primären und sekundären somatosensorischen

Kortex (Lounasmaa et al. 1996; Hari et al. 1984). Daher wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss schwelennaher Reize auf die Verarbeitung nachfolgender Reize mit der Magnetoenzephalographie untersucht.

Die Magnetoenzephalographie ist ein nicht-invasives Verfahren, das auf der Messung sehr schwacher biomagnetischer Felder basiert. Diese Magnetfelder entstehen durch intrazelluläre Ströme, die nach postsynaptischer Aktivierung in Dendriten der Pyramidenzellen auftreten. Werden mehrere Neurone gleichzeitig aktiviert, entsteht durch die parallele Anordnung der Pyramidenzellen eine außerhalb des Kopfes messbare Aktivität. Die neuronale Aktivität einzelner Neurone lässt sich mit einem elektrischen Dipol darstellen, wobei die Dipolrichtung der Orientierung des extrazellulären Stromflusses entspricht. Die Stärke des generierten Magnetfeldes liegt im Bereich eines Milliardstel des Erdmagnetfeldes (femtoTesla) und kann nur mit hochempfindlichen Sensoren (SQUID: Superconducting Quantum Interferenz Device) gemessen werden (Gallen et al. 1993). Um die Supraleitung der Sensoren aufrechtzuerhalten, befinden sie sich in flüssigem Helium, wodurch sie konstant auf einer Temperatur von -270°C gehalten werden (siehe Abbildung 4).

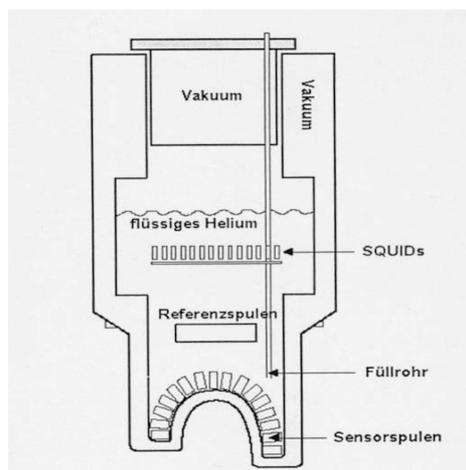


Abbildung 4: Schematische Zeichnung des Dewars

Die Dendriten verlaufen in höher gelegenen Kortexschichten orthogonal zur Kortexoberfläche, weshalb die Dipolorientierungen ebenfalls orthogonal zur

Kortexoberfläche stehen. Durch die Faltung des Kortex sind die Dipole in den Gyri vertikal und in den Sulci tangential zur Schädeloberfläche orientiert. Nur tangentielle Dipole erzeugen Magnetfelder, welche außerhalb des Schädels messbar sind (Baumgartner et al. 1991), daher können nur die evozierten Magnetfelder in den Sulci mit dem MEG untersucht werden.

Wegen der anatomischen Struktur des primären somatosensorischen Kortex (siehe Abbildung 2), liegt nur die Area 3b, im Sulcus centralis, senkrecht zur Kopfoberfläche und ruft tangentielle Ströme hervor, deren Magnetfeld vom MEG gemessen werden kann. Areae 1 und 2 liegen im Gyrus postcentralis und Area 3a im Sulcus centralis eher parallel zur Kopfoberfläche. Die hier entstehenden Ströme stehen in erster Linie vertikal zur Kopfoberfläche und rufen daher kein mit dem MEG messbares Magnetfeld hervor.

Der Vorteil der Messung von Magnetfeldschwankungen im Gegensatz zu elektrischen Potenzialen, wie es beim Elektroenzephalogramm (EEG) der Fall ist, besteht darin, dass magnetische Signale durch das Gehirn umgebende Gewebe (z. B. Schädelkalotte, Liquor) kaum beeinträchtigt werden. Die Lokalisation der Dipole ist somit mit hoher Präzision möglich (räumlich ca. 5 mm und zeitlich ca. 1 ms) und kann dazu genutzt werden, kortikale Regionen zu bestimmen, die zum Beispiel bei einem taktilen Stimulus aktiviert wurden (Lounasmaa et al. 1996).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren, das in vielen Studien der Hirnforschung angewendet wird, ist die funktionelle Magnetresonanztomographie. Bei dieser Methode nutzt man die unterschiedlich starke Oxygenierung des Blutes (BOLD = blood oxygen level detection) bei neuronaler Aktivität bzw. Inaktivität. Der Sauerstoffträger des Blutes, das Hämoglobin, gibt im oxygenierten Zustand ein anderes magnetisches Resonanzsignal ab als die desoxygenierte Form. In Bereichen mit erhöhter neuronaler Aktivität steigt der Sauerstoffbedarf der Neurone, daher nimmt der Blutfluß und Glucosestoffwechsel in diesem Gebiet messbar zu. Infolge ändert sich das Verhältnis von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin und somit auch die lokalen Eigenschaften der Resonanzsignale. Aktives neuronales Gewebe kann in den Schnittbildern der

Kernspinaufnahme sichtbar gemacht werden. Die räumliche Auflösung ist bei dieser Methode mit bis zu einem Millimeter noch besser als bei MEG- oder PET–Untersuchungen (Positronenemissionstomographie). Da sich aber sowohl Blutfluß als auch Oxygenierung relativ langsam verändern, ist die zeitliche Auflösung bis auf etwa 3 Sekunde begrenzt (Birbaumer und Schmidt al. 2003). Dieser Umstand ist für die vorliegende Arbeit von Nachteil, da sich die Verarbeitungsprozesse im somatosensorischen Kortex im Millisekundenbereich abspielen.

1.5 Dipolanalyse

Um die kortikale Informationsverarbeitung zu erforschen, werden ereigniskorrelierte Magnetfelder herangezogen. Hierbei handelt es sich um elektrokortikale Magnetfelder, die zum Beispiel durch ein sensorisches oder motorisches Ereignis ausgelöst werden und ein bestimmtes, sich im Verlauf der Verarbeitung räumlich und zeitlich änderndes Muster aufweisen.

Neben der Verarbeitung des applizierten Reizes finden im Gehirn parallel ständig unzählige weitere Verarbeitungsprozesse statt. Diese unsystematische Hintergrundaktivität wird als Rauschen bezeichnet und überlagert die reizbedingte Antwort. Bei Experimenten, in denen ereignisbezogene Aktivitäten untersucht werden, werden deshalb viele Reizdurchgänge in Folge durchgeführt und die gewonnenen Daten gemittelt. Da ein Ereignis immer dieselbe systematische Reaktion auslöst, wird sich bei der Mittelung der Daten diese Aktivität summieren. Die Hintergrundaktivität ist hingegen zufällig und vermindert sich daher durch den Mittelungsvorgang.

Aus den gemessenen Magnetfeldern lassen sich Rückschlüsse über die Aktivität neuronaler Generatoren gewinnen. Dazu wird an den gemessenen MEG-Daten eine Quellenanalyse durchgeführt. Sie versucht die gemessene Magnetfeldtopographie zu einem bestimmten Zeitpunkt durch das Feld eines elektrischen Dipols zu erklären. Der Dipol soll die Lokalisation, Orientierung und Stärke der aktiven Nervenzellaggregate im Kortex möglichst optimal erklären. Da unterschiedliche Quellenkonfigurationen theoretisch die gleiche

Feldverteilung ergeben können, auch inverses Problem genannt, und eine eindeutige Zuweisung einer gemessenen Feldverteilung zu ihrer neuronalen Quelle daher physikalisch nicht möglich ist, müssen Zusatzannahmen über die Quellengröße gemacht werden. Für die Aktivität in den primär sensorischen Arealen wurde gezeigt, dass die Beschreibung durch eine punktförmige, fokale Quelle angemessen ist (Hari et al. 1991) und nicht von einer Aktivierung größerer Areale auszugehen ist.

Da in dem durchgeführten Experiment keine individuellen anatomischen Kernspinaufnahmen gemacht wurden, wurde für die Lokalisation der Aktivität ein kugelförmiger Standardkopf angenommen. Für diesen wurde bei der durchgeführten Analyse ein Durchmesser von 7,5 cm zugrunde gelegt. Zur Beschreibung der Dipollokalisierung muss ein Koordinatensystem definiert werden, bei dem der Mittelpunkt der Kopfkugel definitionsgemäß bei Punkt (0|0|5 cm) liegt. Die Lage des Koordinatensystems in Bezug zum Kopf wird durch drei bei der Messung angebrachte Sonden bestimmt. Eine Sonde liegt dabei am linken, eine weitere am rechten Präaurikularpunkt, der knöchernen Erhebung ventral des Eingangs zum äußeren Gehörgang. Der Ursprung des Koordinatensystems liegt in der Mitte der Verbindungslinie dieser beiden Punkte. Die dritte Sonde wird am Nasion, der Vertiefung an der Nasenwurzel, angebracht und bildet mit dem Ursprung die x-Achse. Die y-Achse liegt in der Ebene der drei Referenzpunkte und steht senkrecht zur x-Achse. Die z-Achse schließlich verläuft senkrecht zu diesen beiden Achsen (siehe Abbildung 5). Die Annahme eines Kugelmodells zur Beschreibung der Geometrie des Kopfes ist zwar lediglich eine Annäherung, ergibt aber keinen signifikanten Fehler gegenüber der anatomisch gegebenen Kopfform (Hamalainen et al. 1989).

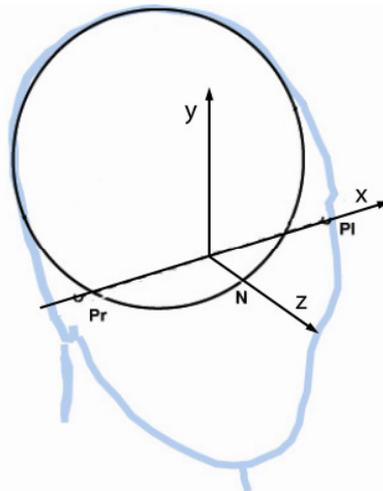


Abbildung 5: Das Koordinatensystem (x, y, z) zur Berechnung der Dipollokalisierungen wird durch definierte Punkte (Pr = Präaurikularpunkt rechts, Pl = Präaurikularpunkt links, N = Nasion) erstellt.

1.6 Versuchsdesign und Hypothesen

Aus den psychophysischen Experimenten zur Misslokalisierung von unterschwelligem Reizen von Schweizer et al. (Schweizer et al. 2000 & 2001) kann geschlossen werden, dass diese schwachen Reize, obwohl sie nicht bewusst wahrgenommen wurden, trotzdem kortikal verarbeitet werden und die Probanden zumindest unscharfe Information über die Lokalisation der Stimulation haben. Die durch Schwellenreize evozierten neuronalen Aktivitäten sind aber im Unterschied zu starken Reizen nur sehr schwach und können deswegen durch nicht-invasive bildgebende Verfahren nur schwer bzw. gar nicht erfasst werden (Torquati et al. 2002). Bei den bisherigen Studien wurden daher invasive Techniken, wie etwa die subdurale Ableitung angewendet. Diese Techniken lassen sich selbstverständlich nur bei Patienten verwenden, die aus diagnostischen oder therapeutischen Gründen Elektroden in der Region des somatosensorischen Kortex implantiert bekommen. Gesunde Versuchspersonen können nur mit nicht-invasiven Methoden untersucht werden. Daher wurde in der vorliegenden Studie ein Versuchsaufbau verwendet, der einen indirekten Zugang zur kortikalen Verarbeitung schwelennaher Reize schaffen soll. Dazu wurden die Probanden am Finger mit taktilen Reizpaaren, die aus einem schwelennahen und einem starken Reiz bestanden, stimuliert und die

evozierten kortikalen Magnetfelder mit der Magnetoenzephalographie untersucht. Bei diesem Ansatz wird die Auswirkung eines Schwellenreizes auf die Verarbeitung eines darauf folgenden starken Reizes ausgenutzt. Adaptionparadigmen haben gezeigt, dass sich bei wiederholter Reizpräsentation die kortikale Antwort auf einen Reiz adaptiert. In diesem Versuchsdesign wurde angenommen, dass auch die Voraktivierung durch einen schwelennahen Reiz zu einer Adaptation der kortikalen Antwort auf einen nachfolgenden Reiz führt. Blankenburg et al. (Blankenburg et al. 2003) haben in ihrem Experiment gezeigt, dass eine Reduktion der neuronalen Antwort auf den zweiten Reiz zu erwarten ist. Anhand des Ausmaßes dieser Reduktion sollte in dieser Studie geprüft werden, bis in welche Ebenen die Verarbeitung von Schwellenreizen reicht und ob sich die Wahrnehmung auf die Interaktion auswirkt. Durch die hohe zeitliche Auflösung der Magnetoenzephalographie konnte die Schwellenreizverarbeitung auf zwei Weisen untersucht werden. Erstens die Auswirkung eines Schwellenreizes auf die kortikale Verarbeitung eines folgenden starken Stimulus. Und zweitens wurde auch die direkte kortikale Antwort auf einen Schwellenreiz analysiert, um so die Hypothese zu bestätigen, dass diese zu schwach ist, um direkt mit dem MEG gemessen zu werden.

In diesem Experiment wurden Reizpaare mit drei verschiedenen Interstimulusintervallen verwendet, um herauszufinden, wie sich der Zeitabstand auf die Interaktion der beiden Reize auswirkt. Theoretisch müssten durch die abnehmende Voraktivität bei steigendem Interstimulusintervall die Auswirkungen des ersten Reizes auf den zweiten immer geringer werden. Um auch spätere Prozesse der bewussten Wahrnehmung untersuchen zu können, wurden drei relativ lange Interstimulusintervalle gewählt (150, 300 und 450 ms).

2 Material und Methoden

2.1 Versuch

In dem Hauptexperiment im Rahmen meiner Arbeit sollte außer der Auswirkung eines Schwellenreizes auf die Verarbeitung eines darauf folgenden starken Reizes auch geprüft werde, ob ein kürzeres bzw. längeres Interstimulusintervall das evozierte Feld des zweiten Reizes stärker oder schwächer beeinflusst. Dafür wurden die Interstimulusintervalle 150, 300 und 450 ms gewählt. In einem Vorversuch von Johannes Rüter wurden bereits Daten mit dem gleichen Versuchsaufbau- und ablauf für das Interstimulusintervall 300 ms erhoben. Diese habe ich mit den von mir erhobenen Daten ausgewertet und beschreibe sie im Folgenden gemeinsam.

2.2 Versuchspersonen

An der Studie beteiligten sich 12 Versuchspersonen, acht Frauen und vier Männer, im Alter zwischen 21 und 25 Jahren (mittleres Alter \pm Standardabweichung (SD): 22,9 Jahre \pm 1,78). Im Zuge der Datenanalyse musste jedoch eine Versuchsperson aufgrund einer niedrigen Signal-to-noise-Ratio, die eine Quellenlokalisierung unmöglich machte, von der Auswertung ausgeschlossen werden. Am Vorversuch nahmen mit neun Frauen und drei Männern ebenfalls zwölf Probanden teil. Hier lag das Alter im Mittel bei 22,67 Jahren \pm 4,07. Alle Teilnehmer füllten vor Beginn der Studie den „Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit“ (Oldfield et al. 1971) aus, um die Rechtshändigkeit zu prüfen und Linkshänder vom Experiment auszuschließen. Für die Teilnahme erhielten die Probanden als Aufwandsentschädigung für jeden Messtermin 15 €. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren bei keinem der Teilnehmer neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bekannt. Die Studie wurde vom lokalen Ethikkomitee der medizinischen Fakultät genehmigt und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2.1 Stimulation

Die taktilen Reize wurden mit einem Piezo-Stimulator, ein Buchstabenelement aus einer Computer-Braille-Zeile (metec AG, Stuttgart, Germany), appliziert (siehe Abbildung 6). Dieser besteht aus acht, in zwei Reihen angeordneten Stiftchen, die einzeln aktiviert werden können und damit einen nicht-schmerzhaften Berührungszreiz hervorrufen. Ein Reiz bestand aus einer Halbwelle eines 10 Hz Siunussignals, das heißt er hatte eine Dauer von 50 ms.

Um einen genügend großen Stimulationsbereich zu erreichen, wurden in dieser Studie die beiden mittleren 2 x 2 Reihen verwendet. Für den Versuch wurde die Stimulationseinrichtung an der Fingerkuppe des linken Zeigefingers befestigt.



Abbildung 6: Der Piezo-Stimulator.

Jeder Trial (Stimulationsdurchgang) setzte sich aus einer Stimulationsphase mit darauf folgender Antwortphase zusammen. Der Versuchsperson wurden der Beginn und das Ende jedes Trials durch visuelle Hinweisreize angezeigt. Diese wurden während der Messung von einem Projektor (NEC GT 2150, Tokio, Japan) über ein Spiegelsystem auf die Mattscheibe im abgeschirmten Messraum übertragen. Der Abstand zwischen Bildschirm und Versuchsperson betrug etwa 1 m.

Den Beginn der Stimulationsphase markierte das Drehen eines Fadenkreuzes. Nach 500 ms erfolgte der erste Reiz (Konditionierungsreiz) von 50 ms Dauer. Daran schloss sich ein Interstimulus-intervall von 150, 300 oder 450 ms an, und der zweite Reiz (Testreiz) wurde dargeboten. 400 ms nach dem Testreiz drehte sich das Fadenkreuz zu einem x und zeigte damit den Beginn der

Antwortphase an (siehe Abbildung 7). Während dieser sollte der Proband über zwei Tasten, die er mit der rechten Hand bediente, angeben, ob er entweder einen oder zwei Reize gespürt hatte.

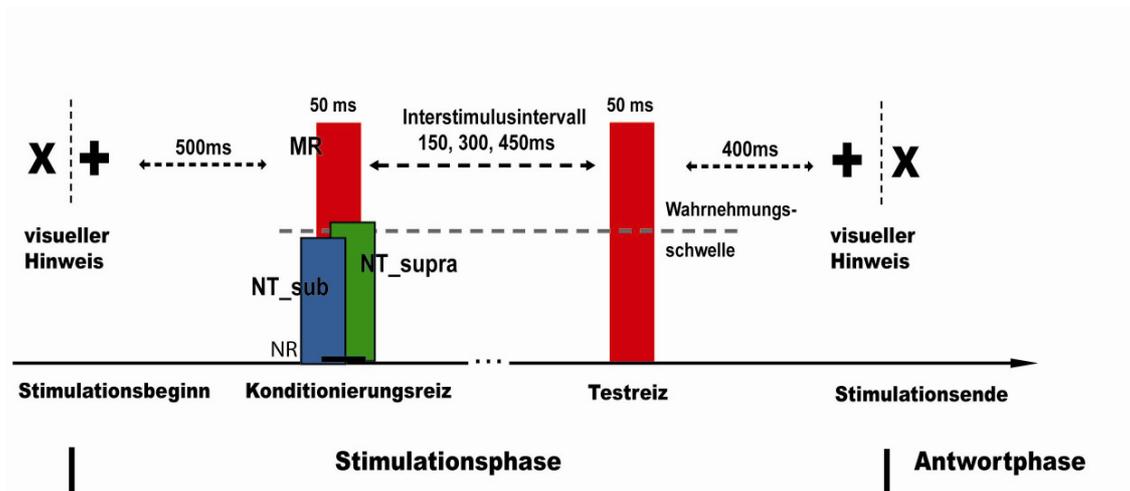


Abbildung 7: Versuchsablauf

Während der Stimmulationsphase wurden der Versuchsperson entweder ein Reiz oder zwei aufeinander folgende Reize präsentiert. Dabei wurden in Abhängigkeit der Intensität des ersten Reizes drei Bedingungen unterschieden:

1. **Nullreiz-Bedingung (NR):** der Konditionierungsreiz entfiel (Intensität Null) und nur der Testreiz wurde mit maximaler Stärke appliziert.
2. **Maximalreiz-Bedingung (MR):** zwei Stimuli mit maximaler Stärke.
3. **Near-threshold-Bedingung (NT):** die Intensität des Konditionierungsreizes variierte um die Wahrnehmungsschwelle.

Die Intensität der Stimulation konnte durch die Hubhöhe der Stifte des Stimulators variiert werden. Die Angabe erfolgte in Prozent des maximalen Stifthubs (1 mm), wobei 100 % der maximalen Reizstärke entsprachen, die erreicht wurde, wenn die Stifte vollständig ausgefahren wurden. Der zweite Reiz (Testreiz) hatte immer maximale Stärke. Für die Schwellenreize wurde bei der ersten Stimulation eine Intensität von 10 % des maximalen Stifthubs gewählt.

Um sicherzustellen, dass die Intensität des Konditionierungsreizes der NT-Bedingung immer nahe der Wahrnehmungsschwelle lag, wurde die Intensität mit einer 1-up-1-down Staircase-Methode angepasst. Antwortete der Proband, er habe nur einen Reiz gespürt, wurde die Intensität stufenweise erhöht und im Gegenzug erniedrigt, wenn er zwei Reize spürte, wobei die Stufengröße bei 1 % der maximalen Hubhöhe lag. Diese Methode führte zu etwa der gleichen Anzahl an gespürten und nicht-gespürten Reizen. Die Reizdurchgänge der NT-Bedingung konnten so noch einmal in wahrgenommene (NT_{supra}) und nicht wahrgenommene (NT_{sub}) Schwellenreize unterteilt werden.

Anhand der Kontrollbedingungen (NR- und MR-Bedingung) konnte die Auswirkung eines Schwellenreizes auf einen starken Reiz eingeordnet werden. Die NR-Bedingung zeigte die Aktivität an, die ein einzelner starker Reiz ohne vorherige Aktivierung hervorruft. Die MR-Bedingung bestimmte den maximalen Effekt eines starken Reizes auf die Verarbeitung eines nachfolgenden Stimulus. Außerdem dienten die Kontrollbedingungen zur Überprüfung, ob die Probanden die Aufgabe aufmerksam lösten oder nur geraten haben.

Im Vorversuch wurde die Messung in vier Messblöcke aufgeteilt. Jeder Block bestand aus 200 Trialepochen, die sich aus jeweils 50 Stimulationen der NR- und MR-Bedingung und aus hundert der NT-Bedingung zusammensetzten. So war die Anzahl der Schwellenreize gleich groß wie die der Kontrollbedingung.

Um im Hauptversuch die gleiche Anzahl an Stimuli von jeder Bedingung zu erreichen, wurden acht Blöcke gemessen, die auf zwei Messtermine verteilt wurden. Jeder der acht Blöcke enthielt von jedem der drei Interstimulusintervalle (150, 300 und 450 ms) 100 Trialepochen, die jeweils aus 25 Reizen der ersten beiden Bedingungen (NR und MR) und 50 Reizen der dritten Bedingung (NT_{sub}, NT_{supra}) bestanden. Die Reihenfolge der Interstimulusintervalle und Bedingungen wurde per Zufall festgelegt.

Um die Geräusche der Stimulation und des Tastendrucks zu maskieren, wurde dem Probanden permanent Rauschen von 65 dB_{SPL} über Ohrstöpsel

präsentiert und somit sichergestellt, dass die taktilen Reize nicht gleichzeitig eine evozierte Antwort im auditorischen Kortex auslösten.

2.2.2 Versuchsaufbau

Zunächst erhielt jede Versuchsperson eine Aufklärung über den Ablauf der Studie, die Ziele und möglichen Risiken der Untersuchung. Die Zustimmung zur freiwilligen Teilnahme wurde in Form einer schriftlichen Einverständniserklärung eingeholt. Danach wurde die Versuchsperson für die MEG-Messung vorbereitet. Der Proband wurde im MEG so positioniert, dass der Kopf der Versuchsperson sich in der helmförmigen Ausbuchtung des Dewar befand. Dieser war in einem Winkel von 15° gekippt, um dem Probanden eine angenehme Sitzposition zu ermöglichen, bei der der Kopf die Innenseite des Dewars berührte und die visuellen Darbietungen problemlos verfolgt werden konnten. Um eine Veränderung der Kopfposition während der Messung zu vermeiden, wurde der Kopf mit Schaumstoffpolstern und einer Kinnstütze fixiert (siehe Abbildung 8). Vor Beginn jeder Datenerfassung wurden die Teilnehmer aufgefordert, den Kopf still zu halten, mit den Augen das Fadenkreuz zu fixieren und so wenig wie möglich zu blinzeln.

Die Messung eines Blockes dauerte etwa 13 Minuten. Zwischen den Blöcken konnte die Versuchspersonen sich ausruhen und den Kopf bewegen.



Abbildung 8: Die Probanden saßen in OP-Kleidung auf dem Sessel in der abgeschirmten Meßkabine des MEGs. Der Kopf wurde von einer Meßschale umgeben, in der sich die hochempfindlichen Sensoren befinden, die die winzigen Magnetfelder seines Gehirns aufzeichnen. Um eine Veränderung der Kopfposition während der Messung zu vermeiden, wurde der Kopf mit Schaumstoffpolstern und einer Kinnstütze fixiert

2.3 Datenerfassung mit dem Magnetoenzephalographen

Die taktil evozierten Magnetfelder wurden mittels eines magnetoenzephalographischen Ganzkopfsystems (CTF Inc., Canada, 1997) des MEG-Zentrums an der Universität Tübingen aufgezeichnet. Der Magnetoenzephalograph verfügt über 151 MEG-Sensoren, welche in einem helmförmigen, mit flüssigem Helium gefüllten Container (*Dewar*) untergebracht sind. Jeder der MEG-Sensoren ist mit einem SQUID verbunden, welcher die geringen Magnetfeldschwankungen des menschlichen Kortex misst (siehe Abbildung 4).

Da das MEG sehr anfällig für magnetische Störungen ist, wurden die Messungen in einem elektromagnetisch abgeschirmten Raum (dreilagige μ -Metallschicht, Vakuumschmelze, Hanau, Deutschland) durchgeführt. Des Weiteren mussten die Versuchspersonen alle metallischen (ferromagnetischen) Stoffe, wie zum Beispiel Schmuck, ablegen und OP-Kleidung tragen.

Vor und nach jeder Messung wurde eine Kopflokalisation durchgeführt, um die individuelle Position des Kopfes in Bezug zu den Sensoren und das Ausmaß der Kopfbewegung zu errechnen. Dazu wurden drei zusätzliche Magnetspulen am Nasion und den beiden Präaurikulär-Punkten angebracht. Betrug die Differenz beider Lokalisationen mehr als 5 mm musste die Messung wiederholt werden, um die Genauigkeit der Dipolbestimmung zu gewährleisten.

Die Akquisition und Speicherung der MEG-Messdaten erfolgte mit einer Workstation (Hewlett Packard, USA) und dem Programm Acq (CTF Inc., Canada, 1997). Die taktile Stimulation wurde durch einen weiteren PC (MS-DOS) mit einer an die Bedingungen des Versuches angepassten Stimulationssoftware gesteuert. Die Synchronisierung von Stimulation und Messung wurde durch Trigger gewährleistet, die der Stimulationsrechner an den Aquisitionsrechner sendete. Der Stimulationsrechner zeichnete während der Aufgaben die jeweilig präsentierte Bedingung, die Intensität des Schwellenreizes und die Antwort des Probanden auf. Nach der Messung wurden die Daten zur Auswertung und weiteren Bearbeitung vom Stimulations- und Aquisitionsrechner auf einen peripheren Rechner exportiert. Die MEG-Messdaten wurden mit einer Digitalisierungsrate von 625 Zeitpunkten pro Sekunde aufgezeichnet. Die kontinuierlich aufgezeichneten MEG-Daten wurden mit einem Lowpass-Filter 4. Ordnung bei einer Frequenz von 208 Hz gefiltert, um ein Aliasing zu verhindern.

2.4 Auswertung

2.4.1 Auswertung der Verhaltensdaten

Die Verhaltensdaten wurden aus dem Protokoll des Stimulationsrechners entnommen. Sie enthielten Informationen über die Intensität der einzelnen Schwellenreize und die Antworten der Probanden, aus der die Anzahl der wahrgenommenen Reize ermittelt wurde.

2.4.1.1 Stimulationsintensität

Aus den aufgezeichneten Werten wurde der Intensitätsverlauf der Stimulation während der einzelnen Messblöcke jeder Versuchsperson bestimmt. Weiterhin wurde die mittlere Reizintensität der Schwellenreize (300 Trials) berechnet (Auswertungsprogramm in Matlab 6.5.1, The Mathworks, Inc. 2003). Für jede Versuchsperson wurde der Intensitätsmittelwert mit dazugehörigem Standardfehler erstellt und schließlich über alle Probanden gemittelt.

2.4.1.2 Auswertung der MEG-Daten

Zur Visualisierung der exportierten MEG-Daten und zur Quellenrekonstruktion wurden hauptsächlich die Programme DataEditor, PlotTool und DipoleFit (CTF Inc., Vancouver Canada) eingesetzt.

2.4.2 Aufbereitung der MEG-Rohdaten

In der Vorverarbeitung der kontinuierlich aufgezeichneten MEG-Ableitungen jedes Blockes wurden die Messdaten in einzelne Trialepochen geschnitten. Dazu wurde der Zeitbereich von 1,25 s vor und 1,3 s nach Beginn des zweiten Reizes ausgewählt. So enthielten die Trialepochen nicht nur die neuro-magnetische Antwort auf die visuelle und die taktile Stimulation, sondern auch genügend Grundaktivierung, um eine Baseline festzulegen.

Anschließend wurden die so erhaltenen Epochen getrennt nach Interstimulusintervallen und Bedingungen mit dem Programm AverageDs (CTF Systems, 2001) gemittelt. Durch dieses Verfahren konnte die kortikale Antwort auf die taktilen Reize hervorgehoben und die Spontanaktivität, die die evozierte Antwort in den einzelnen Trials überlagert, unterdrückt werden. Da die Spontanaktivität lediglich eine zufällige Beziehung zum Reiz aufweist, verringert sich ihr Anteil bei der Mittelung einer zunehmenden Anzahl von Reizdurchgängen. Dasselbe Verfahren wurde auch zur Zusammenfassung der Blöcke einer Versuchsperson und nachfolgenden Berechnung der mittleren evozierten Antwort über die Versuchspersonen angewendet.

Zur Baselinekorrektur wurde die mittlere Amplitude im Zeitbereich von 1,25 bis 1 s vor dem Beginn des 2. Stimulus für jeden Kanal berechnet und von der am jeweiligen Sensor abgeleiteten evozierten Hirnantwort subtrahiert. Um langsame Magnetfeldverschiebungen zu eliminieren, wie sie zum Beispiel durch Augenbewegungen hervorgerufen werden, setzte man einen High-pass-Filter von 1 Hz ein. Zur Glättung der gemittelten Kurven benutzte man einen Low-pass-Filter von 40 Hz. Defekte Kanäle wurde durch visuelle Inspektion mit Hilfe des Programms DataEditor erkannt und anschließend ausgeschlossen. Das Programm PlotTool wurde genutzt, um die Feldverteilungen zu einzelnen Zeitpunkten durch farbcodierte zweidimensionale Karten (Maps) darzustellen und verschiedene Versuchspersonen und Bedingungen vergleichen zu können. Der Ein- bzw. Austritt der Magnetfeldlinien wurde durch rote bzw. blaue Bereiche auf der Karte dargestellt.

2.4.3 Dipolanalyse

Bei den gemittelten Datensätzen fiel auf, dass die reizspezifische Antwort auf den zweiten Reiz sich aus zwei Aktivitätsspitzen zusammensetzte. Die erste trat mit einer Latenz von 57,6 - 94,4 ms auf und ließ aufgrund der Topographie kontralateral zur Stimulationsseite auf eine Aktivierung des primär somatosensorischen Kortex schließen. Diese erste Aktivitätsspitze wird im Folgenden als SI-Komponente der Reizantwort bezeichnet.

Etwas später, in einem Latenzbereich von 96 – 120 ms, lag das zweite Maximum. Die evozierte neuronale Antwort zu diesem Zeitpunkt zeichnete sich durch ihre Bilateralität aus, die ebenso wie die dabei zu beobachtende Magnetfeldverteilung für die Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex typisch ist (Hari et al. 1999). Die Aktivität auf der kontralateralen Stimulationsseite wurde dabei SII_k-Komponente, die auf der ipsilateralen SII_i-Komponente genannt.

Die SI- und SII- Komponenten der evozierten somatosensorischen Antwort wurden mittels der Dipolanalyse separat voneinander dargestellt.

Unter der Annahme, dass bei den verschiedenen Bedingungen die Dipolquellen gleich bleiben und sich jeweils nur die Amplituden ändern, wurden die Daten über alle Bedingungen, aber für jede Versuchsperson einzeln, gemittelt. Dadurch verbesserte sich die Signal-to-noise-Ratio, was die Quellenlokalisierung vereinfachte.

Die Dipolmodelle wurden für jede Versuchsperson an den gemittelten Amplitudenmaxima bestimmt und sollten die Magnetverteilung der Aktivitätsspitzen optimal erklären. Die Lokalisation der Quellen erfolgte mit dem Programm DipoleFit (CTF Systems, 2001), dabei wurden diese durch Dipole mit definierten Ursprungskoordinaten und einer definierten Orientierung innerhalb des dreidimensionalen Kugelmodells repräsentiert.

Die SI-Aktivierung zum Zeitpunkt der ersten Aktivitätsspitze wurde durch einen Dipol (Dipol 1) erklärt. Störaktivitäten konnten durch einen zusätzlichen Dipol erfasst werden, wenn der erste Dipol nicht mindestens 90 % der Varianz des Magnetfeldes erklärte. Dieser wurde aber in die weitere Aktivitätsanalyse der Komponenten nicht miteinbezogen.

Zur Erklärung der bilateralen Aktivierung von SII wurde jeweils ein Dipol in SII_k (Dipol 2) und SII_i (Dipol 3) verwendet. Wie in der SI-Komponente wurde ein eventuell zusätzlicher Dipol nicht in die weitere Analyse miteingerechnet.

Dipol 1, der die erste Aktivitätsspitze darstellte, zeigte in posteriorere Richtung, die Dipole 2 und 3, die die zweite Aktivitätsspitze erklärten, nach superior.

Die so für jeden Probanden ermittelten Dipole wurden verwendet, um für jedes Interstimulusintervall und jede Bedingung den Aktivitätsverlauf einer Quelle s für den gesamten Trial zu berechnen. Dafür wurde mit dem gemessenen Signal $B(t)$ mittels der Gleichung

$$B_k(t) = \sum_{i=1}^n s_i(t) \cdot L_{ik} + \varepsilon$$

eine Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei steht L für die Gewichtung des Beitrags der einzelnen Quellen i zu den einzelnen Sensoren k und ε für das Rauschen. Zur Quantifizierung der Aktivitätsverläufe der einzelnen Quellen wurden Amplitudenmaxima und deren Latenz bestimmt. Dazu wurden für die einzelnen Komponenten Zeitfenster definiert, in denen die Amplitudenmaxima der einzelnen Bedingungen bestimmt wurden. Die Zeitbereiche nach dem zweiten Stimulus lagen für die SI-Komponente bei 0,0608 s bis 0,1408 s und für die SII-Komponenten bei 0,0848 s bis 0,1328 s. Die Zeitangaben beziehen sich auf den Beginn des zweiten Stimulus, der als Nullpunkt definiert wurde.

Wie bereits angesprochen, ist die von einem Schwellenreiz evozierte somatosensorische Antwort nicht stark genug, um ein Dipolmodell der aktivierten Gebiete zu erstellen. Deswegen wurden für die Auswertung der kortikalen Antwort auf den Konditionierungsreiz Dipolquellen verwendet, die von der Auswertung der somatosensorischen Antwort auf den Testreiz abgeleitet wurden. Für die Aktivitätsverläufe nach dem Konditionierungsreiz wurden die in Tabelle 1 angegebenen Zeitfenster ausgewählt. Die Daten der einzelnen Interstimulusintervalle konnten so gemeinsam ausgewertet werden.

Interstimulusintervall	SI- Komponente	SII- Komponenten
ISI 150	-0,1392s bis -0,0592s	-0,1152s bis -0,0672s
ISI 300	-0,2896s bis -0,2096s	-0,2656s bis -0,2176s
ISI 450	- 0,44s bis -0,36s	-0,416s bis -0,368s

Tabelle 1: Zeitfenster zur Bestimmung der Aktivitätsverläufe nach dem Konditionierungsreiz

Die Amplitudenmaxima der Dipolaktivitäten in den gewählten Zeitfenstern wurden bestimmt und für die statistische Analyse verwendet. Zur Darstellung der Amplitudenunterschiede zwischen den Stimulationsbedingungen wurden für jede Komponente die Amplitudenmaxima aller Versuchspersonen gemittelt und der Standardfehler berechnet.

2.4.4 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden sowohl die Verhaltens- als auch die MEG-Daten in dem Statistikprogramm StatView (SAS Institute Inc. Version 5.0.1) analysiert. Bei der Analyse der MEG-Daten wurden zweifaktorielle Varianzanalysen (ANOVA) mit den Messwiederholungsfaktoren „INTERSTIMULUSINTERVALL (ISI)“ (Stufe 150, 300, 450) und „BEDINGUNG“ (NR, MR, NT_sub, NT_supra) durchgeführt. Zur Bestimmung zwischen welchen Bedingungen signifikante Unterschiede in der hervorgerufenen Aktivität bestehen, wurden Post hoc-Tests durchgeführt. Das heißt: Ergab sich bei der ANOVA mit vier Bedingungen ein signifikanter Unterschied, so wurden verschiedene Einzelvergleiche entsprechend den Hypothesen bzw. entsprechend den Mittelwertsunterschieden durchgeführt.

Das Signifikanzniveau galt ab einem p-Wert von $< 0,05$ als erreicht. In den folgenden Abbildungen wurden die p-Werte wie folgt symbolisiert:

bis 0,05: *

bis 0,0: **

$< 0,0001$: ***

3 Ergebnisse

Die Untersuchung gliedert sich in zwei Teilbereiche. Zum einen wurde die subjektive Wahrnehmung der Reize durch die Probanden untersucht. Zum anderen die kortikale Aktivität nach taktiler Stimulation mit Hilfe der MEG ausgewertet.

3.1.1 Subjektive Reizwahrnehmung

Sowohl im Vor- als auch im Hauptversuch nahmen die Probanden bei den Stimulationen der Kontrollbedingungen NR und MR in mehr als 90 % die richtige Reizanzahl wahr (Mittelwert \pm Standardfehler: Vorversuch: MR: $95,61 \pm 1,01$ %, NR: $92,64 \pm 2,29$ %, Hauptversuch: MR: $97,94 \pm 0,49$ %, NR: $94,01 \pm 0,89$ %).

3.1.2 Intensität

Um über den Verlauf des Experiments die Intensität der schwelennahen Reize im Bereich der Schwelle zu halten, wurde die Stimulationsintensität während eines Untersuchungsblocks mittels der Staircase-Methode variiert. Die Intensitäten wurden in Prozent der maximalen Intensität des Stimulationssystems angegeben. Aufgrund der individuellen Anpassung der Reizstärke mit diesem Verfahren unterschieden sich die mittleren Stimulationsintensitäten der schwelennahen Reize für die einzelnen Versuchspersonen. Im Vorversuch lag die mittlere Intensität einzelner Versuchspersonen zwischen 9,07 und 31,14 % der maximalen Reizstärke (Mittelwert (MW) \pm Standardfehler: $18,87$ % $\pm 1,64$) (siehe Abbildung 9), im Hauptversuch zwischen 5,8 und 17,57 % des starken Reizes (MW= $12,67 \pm 1,09$ %) (siehe Abbildung 10). Die unterschiedlichen Interstimulusintervalle haben sich nicht auf die mittlere Schwellenintensität ausgewirkt (ISI150: $12,66 \pm 5,1$ %, ISI300: $12,64 \pm 4,99$ %, ISI450: $12,70 \pm 5,04$ %).

Intensitätsmittelwert der Versuchspersonen im Vorversuch

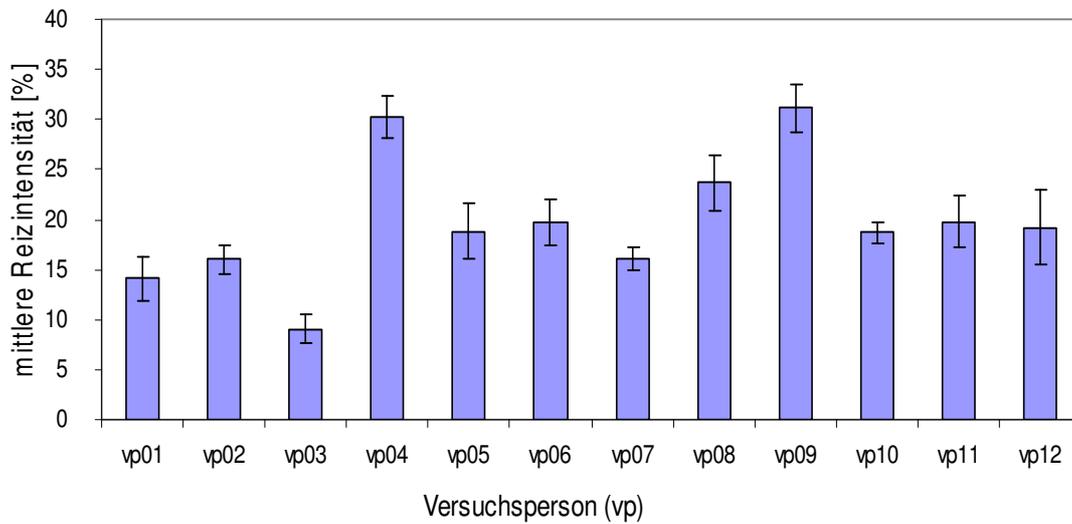


Abbildung 9: Mittlere Intensität der schwelennahen Reize im Vorexperiment. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler

Intensitätsmittelwert der Versuchspersonen im Hauptversuch

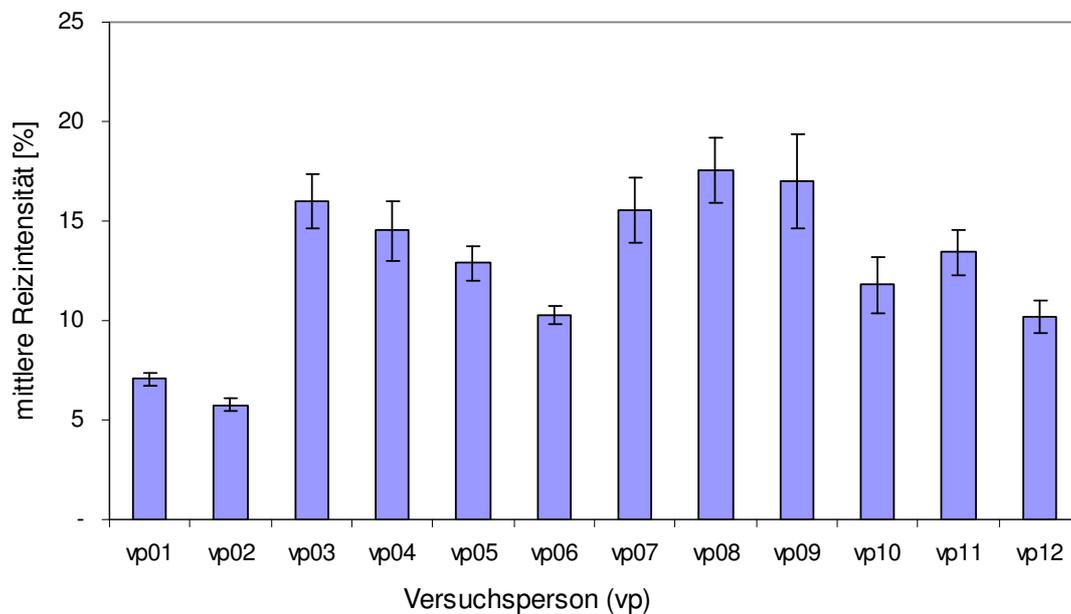


Abbildung 10: Mittlere Intensität der schwelennahen Reize im Hauptexperiment. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler

Wie in Abbildung 11 und Abbildung 12 zu sehen ist, verringerte sich die Stimulationsintensität im Laufe einer Messung sowohl im Vor- als auch im Hauptversuch. Die einzelnen Messblöcke unterschieden sich dabei signifikant (Vorversuch: $F_{(3,33)}=7,302$; $p=0,0077$; Hauptversuch: $F_{(7,77)}=6,825$; $p<0,0001$).

Im Hauptversuch war die Abnahme nur während des ersten Messtermins signifikant ($F_{(3,33)}=9,909$, $p<0,001$) und wurde vor allem durch die Verringerung der Stimulationsintensität vom ersten zum zweiten Block verursacht ($F_{(1,11)}=12,498$; $p=0,0047$).

Zu Beginn des zweiten Messtermins (Block 5) lag die mittlere Intensität signifikant niedriger als zu Beginn des ersten Messtermins (Block 1) ($F_{(1,11)}=10,579$, $p=0,0077$). Die Ergebnisse der beiden Messtermine unterschieden sich nicht signifikant voneinander ($F_{(1,11)}=2,076$; $p=0,1775$).

Mittelwert der Schwellenreizintensität im Verlauf der Blöcke im Vorversuch

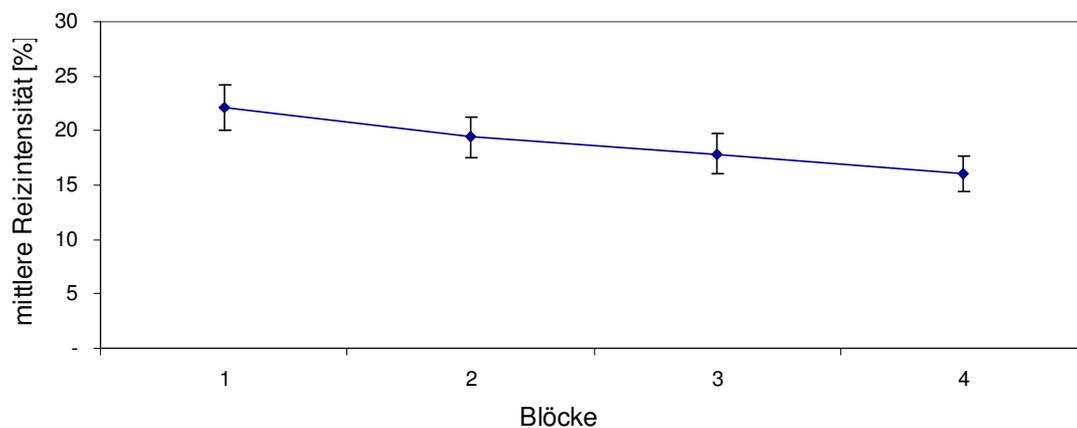


Abbildung 11: Mittlere Intensität der schwelennahen Reize im Vorexperiment. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler

Mittelwert der Schwellenreizintensität im Verlauf der Blöcke im Hauptversuch

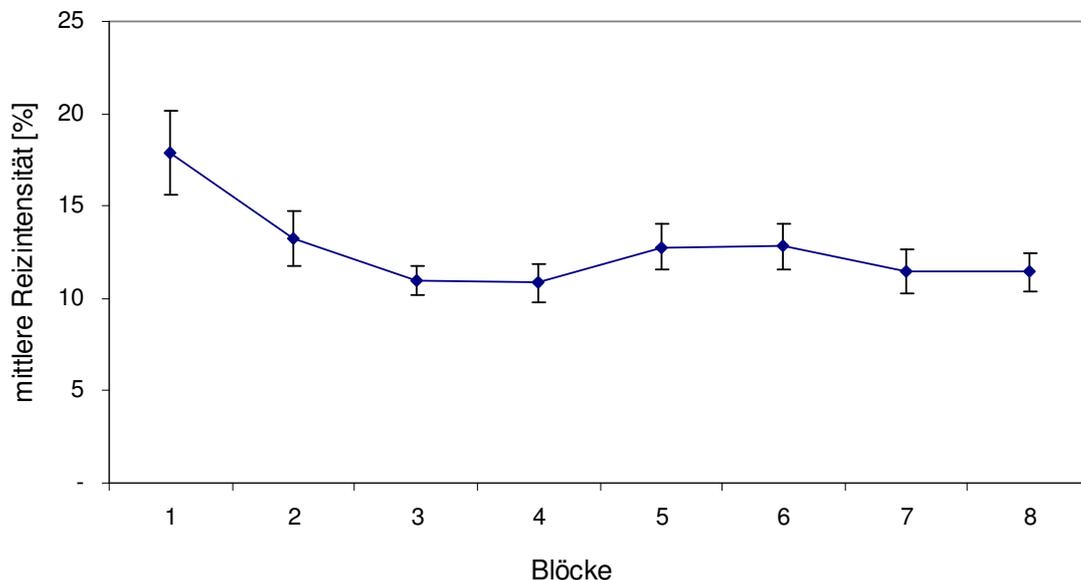


Abbildung 12: Mittlere Intensität der schwelennahen Reize im Hauptexperiment. Die Fehlerbalken repräsentieren den Standardfehler

Die Staircase-Methode sollte gewährleisten, dass etwa die Hälfte der Schwellenreize gespürt wurde. Im Vorversuch gaben die Probanden im Mittel bei $49,14 \pm 1,05$ % der Schwellenreize an, zwei Reize gespürt zu haben. Für den Hauptversuch ergaben sich wiederum für die einzelnen Interstimulusintervalle unterschiedliche Werte für die Wahrnehmung der Schwellenreize. Bei dem Interstimulusintervall von 150 ms antworteten die Versuchspersonen mit $41,46 \pm 1,60$ % signifikant seltener zwei Reize gespürt zu haben, als bei ISI 300 (MW= $52,58 \pm 0,85$ %; $F_{(1,11)}=29,586$, $p=0,0002$) und ISI 450 (MW= $52,52 \pm 1,16$ %; $F_{(1,11)}=17,461$, $p=0,0015$). Dagegen unterschied sich das Antwortverhalten bei den beiden längeren Interstimulusintervallen fast nicht ($F_{(1,11)}=0,003$; $p=0,957$).

Durch die Staircase-Methode war die Stimulationsintensität der NT_supra-Reize (Vorversuch: MW= $21,731 \pm 2,745$ %; Hauptversuch: MW= $13,252 \pm 0,625$ %) systematisch höher als bei den NT_sub-Reizen (Vorversuch: MW= $20,539 \pm 2,811$ %; Hauptversuch: MW= $12,104 \pm 0,606$ %).

Um beurteilen zu können, was bei überschwelligen Reizen im Gegensatz zu unterschwelligen zur Wahrnehmung führt, musste sichergestellt werden, dass der Unterschied in der Verarbeitung nicht durch einen großen Intensitätsunterschied zwischen den NT_{supra} und NT_{sub}-Reizen hervorgerufen wurde. Nur wenn der Unterschied zwischen wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen schwelennahen Reizen kleiner ist, als die Variabilität der Schwelle während des Experiments, kann davon ausgegangen werden, dass beide Intensitäten vergleichbar waren. Zur Prüfung der Vergleichbarkeit der Intensitäten für über- bzw. unterschwellige Schwellenreize wurde ein F-Test durchgeführt, der die Streuung der Intensitätsmittelwerte der Schwellenreize mit der Streuung aller Schwellenreizintensitäten für jeden Messblock einer Versuchsperson verglich. Der Intensitätsunterschied zwischen NT_{supra}- und NT_{sub}-Reizen lag innerhalb des zufälligen Schwankungsbereichs der Stimulusintensitäten, der durch die Veränderung der Schwelle während des Experiments hervorgerufen wurde (siehe Abbildung 13). Die insgesamt Streuung der Schwellenreizintensitäten war sowohl im Vorversuch (100 %) als auch im Hauptversuch (96,9 %) signifikant größer als die Streuung der mittleren Intensitäten der NT_{supra}- und der NT_{sub}-Reize.

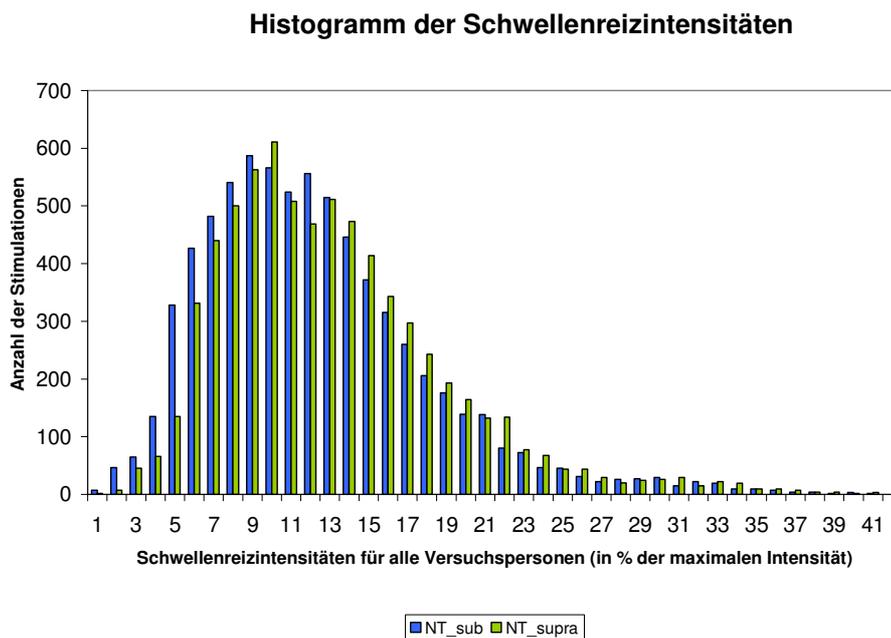


Abbildung 13: Darstellung der Verteilung der Schwellenreizintensitäten für über (NT_supra)- und unter-schwellige (NT_sub) Stimulationsdurchgänge. Die deutliche Überlappung der Stimulationsintensitäten für NT_supra- (grün) und NT_sub-Reize (blau) zeigt an, dass wahrgenommene und nicht wahrgenommene Schwellenreize im gleichen Intensitätsbereich lagen und die Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung eher durch bewusste Wahrnehmung als durch Intensitätsunterschiede verursacht wurden.

3.2 MEG-Daten

3.2.1 Auswirkungen eines vorangehenden Konditionierungsreizes auf einen Testreiz

Um den Einfluss des vorangehenden Konditionierungsreizes auf die kortikale Verarbeitung des Testreizes beurteilen zu können, wurden die mit dem MEG gemessenen, evozierten Antworten auf den Testreiz anhand von Dipolmodellen untersucht. Bei diesen Modellen wird davon ausgegangen, dass sich das gemessene Magnetfeld aus der Überlagerung der Felder einzelner Dipolquellen ergibt. In dem vorliegenden Experiment repräsentieren die Dipolquellen die stimulus-spezifische Aktivierung von SI und SII. Mit diesem Ansatz lässt sich die Aktivierung dieser Kortexareale abschätzen und ein Vergleich der Quellenaktivität für verschiedene Bedingungen anstellen.

Wie in Abbildung 14, die einen repräsentativen Kurvenverlauf der Aktivität bei der MR-Bedingung zeigt, zu sehen ist, folgen auf einen Reiz zwei Aktivitätsspitzen. Die neuronalen Quellen für die topographischen Verteilungen zu den Zeitpunkten der Aktivitätsspitzen liegen im Bereich primärer und sekundärer somatosensorischer Kortexareale.

Zum Zeitpunkt der ersten Aktivitätsspitze (MW \pm Standardfehler) $72,9 \pm 5,3$ ms im Vorversuch bzw. $71,2 \pm 3,9$ ms im Hauptversuch, lag vor allem eine Aktivierung des zum stimulierten Finger kontralateralen primären somatosensorischen Kortex vor. Dieser Teil der Aktivierung wird im Folgenden als SI-Komponente bezeichnet. Die Topographie zur Zeit des zweiten Peaks (Vorversuch $113,3 \pm 1,6$ ms; Hauptversuch: $110,03 \pm 7,4$ ms) zeigte eine bilaterale Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex (SII). Die kontralaterale Aktivierung wurde „SII_k-Komponente“ und die ipsilaterale „SII_i-Komponente“ genannt.

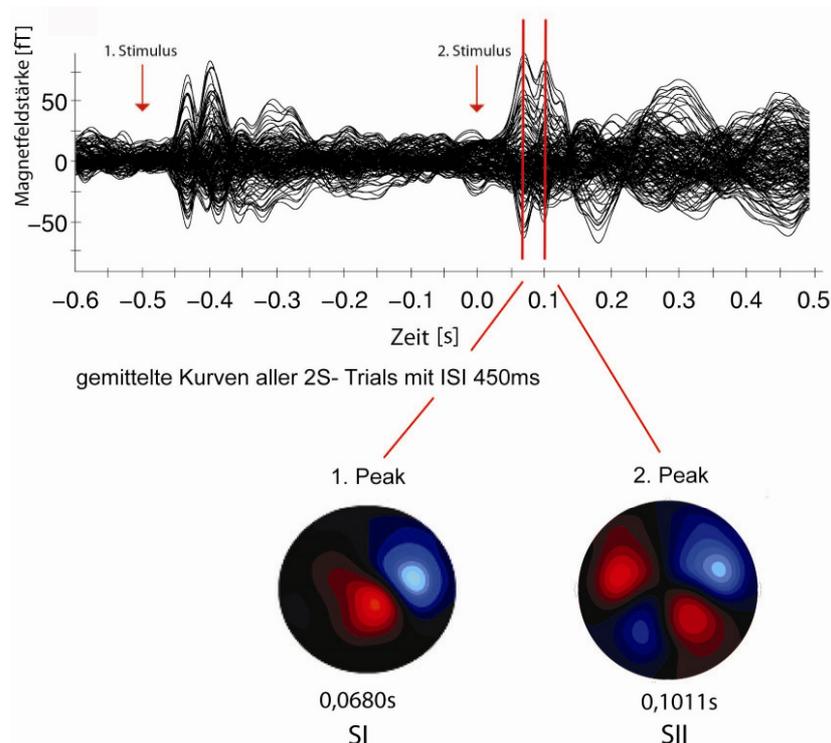


Abbildung 14: Oben: Repräsentativer Kurvenverlauf der Aktivität (MR-Bedingung). Auf einen Reiz folgen zwei Aktivitätsspitzen. Unten: Die neuronalen Quellen für die topographischen Verteilungen zu den Zeitpunkten der Aktivitätsspitzen liegen im Bereich primärer und sekundärer somatosensorischer Kortexareale.

Für die Dipole, die an die Feldverteilung jeder Komponente zum Zeitpunkt des Maximums angepasst wurden und die die neuronalen Quellen der jeweiligen Komponenten repräsentieren, konnten die zeitlichen Aktivitätsverläufe (siehe Abbildung 15) berechnet und zwischen den Bedingungen verglichen werden.

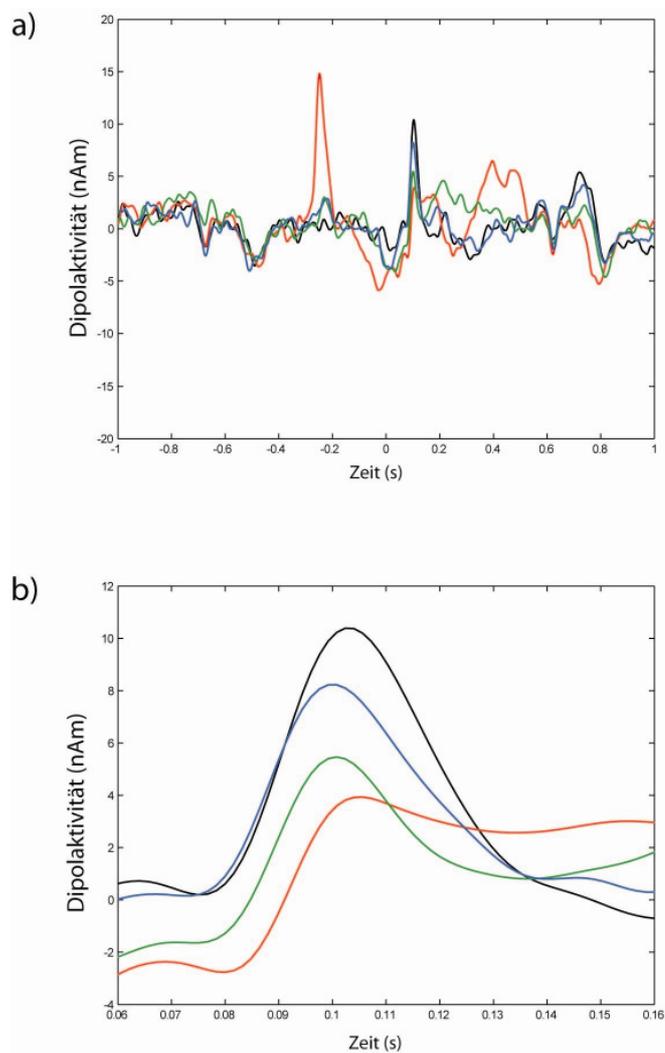


Abbildung 15: a) Dipolaktivität in SII_k für die vier Bedingungen mit ISI 300 ms im Hauptversuch. Am Nullpunkt wurde mit dem zweiten Reiz stimuliert. (Farbkodierung: MR (rot), NR (schwarz), NT_sub (blau), NT_supra (grün))
b) Teilansicht der Dipolaktivität für den zweiten Reiz aus a).

Die Auswirkungen des Konditionierungsreizes auf die durch den Testreiz hervorgerufene Aktivität waren besonders auf der ipsilateralen und kontralateralen Seite von SII ausgeprägt. Hingegen war die Antwort in SI nicht systematisch durch den Konditionierungsreiz beeinflusst. Die Ergebnisse der

statistischen Analyse werden im Folgenden näher ausgeführt und sind in Tabelle 2 für den Vorversuch und Tabelle 3 für den Hauptversuch aufgelistet.

3.2.2 Vorversuch

Im Vergleich der Amplitudenmaxima der verschiedenen Bedingungen, zeigten sich in beiden SII-Komponenten in der Varianzanalyse signifikante Effekte für den Hauptfaktor BEDINGUNG (SII_k: $F_{(3,39)}=12,59$, $p<0,001$; SII_i: $F_{(3,39)}=14,32$, $p<0,001$).

Wie in Abbildung 16 zu sehen ist, wurde die Quellenaktivität nach dem Testreiz in SII_k und SII_i umso stärker reduziert, je stärker der erste Reiz war. Die Aktivität in der NT_{sub}- (SII_k: $F_{(1,13)}=32,72$, $p<0,001$; SII_i: $F_{(1,13)}=70,73$, $p<0,001$) und NT_{supra}-Bedingung (SII_k: $F_{(1,13)}=25,77$, $p=0,0002$; SII_i: $F_{(1,13)}=12,23$, $p=0,0029$) war gegenüber der Darbietung nur eines Reizes in der NR-Bedingung signifikant reduziert. Die Wahrnehmung eines Schwellenreizes wirkte sich nur in SII_k signifikant auf die Reduzierung der Amplitude aus, nicht aber in SII_i (SII_k: $F_{(1,13)}=6,03$, $p=0,029$; SII_i: $F_{(1,13)}=1,6$, $p=0,2285$). In SI zeigten die Amplituden nach dem Testreiz keine signifikante Veränderung über die Bedingungen hinweg ($F_{(3,36)}=0,904$; $p=0,448$).

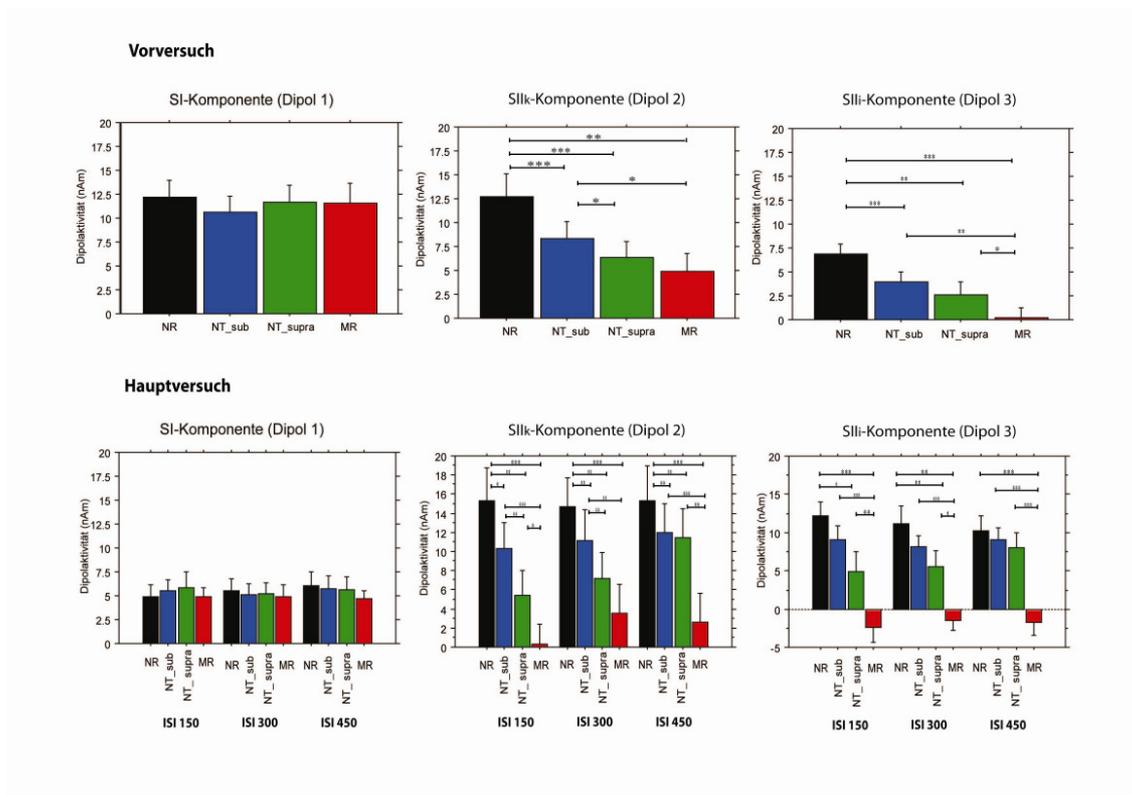


Abbildung 16: Darstellung der mittleren Amplitude und statistische Analyse der einzelnen Bedingungen (NR, NT_{sub}, NT_{supra}, MR) in SI, SII_k und SII_i nach dem zweiten Reiz im Vorversuch und Hauptversuch:

3.2.3 Hauptversuch

Im Hauptversuch wurden Veränderungen der evozierten Magnetfelder, die durch die taktilen Testreize ausgelöst wurden, neben dem Einfluss des Konditionierungsreizes auch hinsichtlich der Interstimulusintervalle von 150, 300 und 450 ms untersucht. Die statistische Analyse der drei Dipole bezüglich aller Bedingungen und Interstimulusintervalle zeigten vergleichbare Effekte auf die Aktivitätsamplitude wie im Vorversuch (siehe Abbildung 16). Für die Antworten in SI gab es weder für den Faktor BEDINGUNG ($F_{(3,30)}=0,84$, $p=0,04836$) noch für den Faktor INTERSTIMULUSINTERVALL (ISI) ($F_{(2,20)}=0,51$, $p=0,6066$) einen signifikanten Effekt. In SII wurden signifikante Effekte bei der Stimulusverarbeitung nach einem vorangegangenen Reiz festgestellt, wobei die Amplitudenabnahmen abhängig von der Bedingung waren. Die zweifaktorielle ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt für den Faktor BEDINGUNG (SII_k $F_{(3,30)}=29,92$, $p<0,0001$; SII_i: $F_{(3,30)}=27,37$, $p<0,0001$).

3.2.3.1 SII_k-Komponente

In der SII_k-Komponente war, wie auch im Vorversuch der Haupteffekt zwischen den vier Bedingungen signifikant ($F_{(3,30)}=29,92$, $p<0,0001$). Post hoc-Tests, bei denen eine der drei Bedingungen MR, NT_{supra} und NT_{sub} mit der NR-Bedingung verglichen wurden, zeigten, dass die Amplitudenabnahme von der Intensität und der Wahrnehmung des vorangehenden Reizes abhängig war. Die Amplitudenabnahme war für die MR-Bedingung ($F_{(1,10)}=41,53$, $p<0,0001$) stärker als für die NT-Bedingungen (NT_{supra}: $F_{(1,10)}=19,27$, $p=0,0014$; NT_{sub}: $F_{(1,10)}=17,51$, $p=0,0019$). Die Amplituden der NT_{supra}-Schwellenreize war signifikant kleiner als die der NT_{sub} ($F_{(1,10)}=16,23$, $p=0,0024$). Eine signifikante Interaktion für den Effekt BEDINGUNG*ISI wurde für das Paar NR-NT_{supra} ($F_{(2,20)}=3,76$, $p=0,0411$) und ein beinahe signifikante Interaktion für NT_{sub}-NT_{supra} ($F_{(2,20)}=3,33$, $p=0,0567$) errechnet, was ein unterschiedliches Ausmaß der Amplitudenreduktion über die ISIs für schwache Stimuli oberhalb der Wahrnehmungsschwelle (NT_{supra}) angibt.

Basierend auf dem signifikanten Haupteffekt ISI ($F_{(2,20)}=3,81$, $p=0,0398$) und den erkennbaren Interaktionstendenzen der Faktoren BEDINGUNG und ISI in der zweifaktoriellen ANOVA, wurden die verschiedenen Interstimulusintervalle in zusätzlichen Post hoc-Tests auf ihren Effekt auf die Amplitudenreduktion hin untersucht. Der Haupteffekt BEDINGUNG war für alle ISIs signifikant. Der vorangehende Konditionierungsreiz der drei Bedingungen MR, NT_{supra} und NT_{sub} verursachte bei allen Interstimulusintervallen eine signifikante Reduktion der Aktivitätsamplitude. Die Amplituden nach dem zweiten Reiz der NR-, MR- und NT_{sub}-Bedingung waren bei den drei ISIs sehr ähnlich (NR: $F_{(2,20)}=0,13$, $p=0,8754$, MR: $F_{(2,20)}=2,14$, $p=0,1443$, NT_{sub}: $F_{(2,20)}=0,773$, $p=0,4748$). Die Wahrnehmung eines Schwellenreizes (NT_{supra}) wirkte sich je nach ISI sehr unterschiedlich auf das Ausmaß der Amplitudenreduktion aus ($F_{(2,20)}=5,042$, $p=0,0169$). Je länger das Interstimulusintervall war, desto geringer war die Auswirkung auf die Amplitude. Bei den kurzen ISI von 150 und 300 ms führte die Wahrnehmung eines Schwellenreizes zu einem signifikant kleinerem Amplitudenmaximum als bei den Schwellenreizen, die nicht gespürt wurden (NT_{sub}) (ISI 150: $F_{(1,10)}=12,16$, $p=0,0059$, ISI 300: $F_{(1,10)}=10,49$,

$p=0,0089$). Nach einem ISI von 450 ms zeigten die Aktivitätsverläufe der NT_supra und der NT_sub-Bedingung keine signifikanten Unterschiede mehr.

3.2.3.2 SII_i-Komponente

Die evozierten Antworten im ipsilateralen Bereich von SII (SII_i) wurden in ähnlicher Weise durch den Konditionierungsreiz beeinflusst wie in SII_k, allerdings waren nicht alle Effekte signifikant. Die durchgeführte ANOVA-Analyse zeigte einen ebenfalls signifikanten Haupteffekt der Bedingungen ($F_{(3,30)}=27,37$, $p<0,0001$) und ein ähnliches Muster der Amplitudenabnahme für die einzelnen Bedingungen, wobei die MR-Bedingung eine stärkere Abnahme zur Folge hatte als die NT-Bedingungen.

Die Post hoc-Analyse der ISIs ergab einen signifikanten Haupteffekt BEDINGUNG für jede der drei Interstimulusintervalle. Dieser Effekt wurde vor allem durch den starken und anhaltenden Effekt der MR-Bedingung verursacht, der eine signifikante Amplitudenabnahme bei jedem ISI hervorrief. Die Reize der NT_sub-Bedingung wirkten sich bei keinem der drei Interstimulusintervalle auf die somatosensorischen Antworten des Testreizes aus. Die Auswirkung des NT_supra-Reizes auf die Aktivitätsamplitude des Testreizes gegenüber der NR-Bedingung war signifikant für die ISIs 150 und 300 ms, aber nicht für den längsten ISI von 450 ms. Die Amplituden der einzelnen Bedingungen veränderten sich nicht durch die verschiedenen Interstimulusintervalle (NR: $F_{(2,20)}=6,12$, $p=0,5521$, MR: ($F_{(2,20)}=0,12$, $p=0,8912$, NT_supra: $F_{(2,20)}=1,55$, $p=0,2377$, NT_sub: $F_{(2,20)}=0,16$, $p=0,8495$).

3.2.4 Erster Reiz (Konditionierungsreiz)

Da Schwellenreize nur eine sehr geringe Aktivität im Kortex hervorrufen und daher im MEG schwer zu untersuchen sind, wurde in dieser Studie die Auswirkung eines schwellennahen Reizes auf einen starken Reiz untersucht. Um zu überprüfen, ob dieser Ansatz begründet war, wurden die Aktivitäten, die durch die schwellennahen Reize der NT-Bedingung hervorgerufen wurden, mit der Baselineaktivität verglichen (siehe Abbildung 17). Als Baselineaktivität

wurde die Aktivität der NR-Bedingung zu dem Zeitpunkt gewählt, an dem in den anderen Bedingungen der erste Reiz erfolgte. Die deutlichsten Antworten konnten in SI beobachtet werden, während in SII_k zwar eine Aktivierung zu sehen war, diese sich jedoch nicht signifikant von der Baseline unterschied.

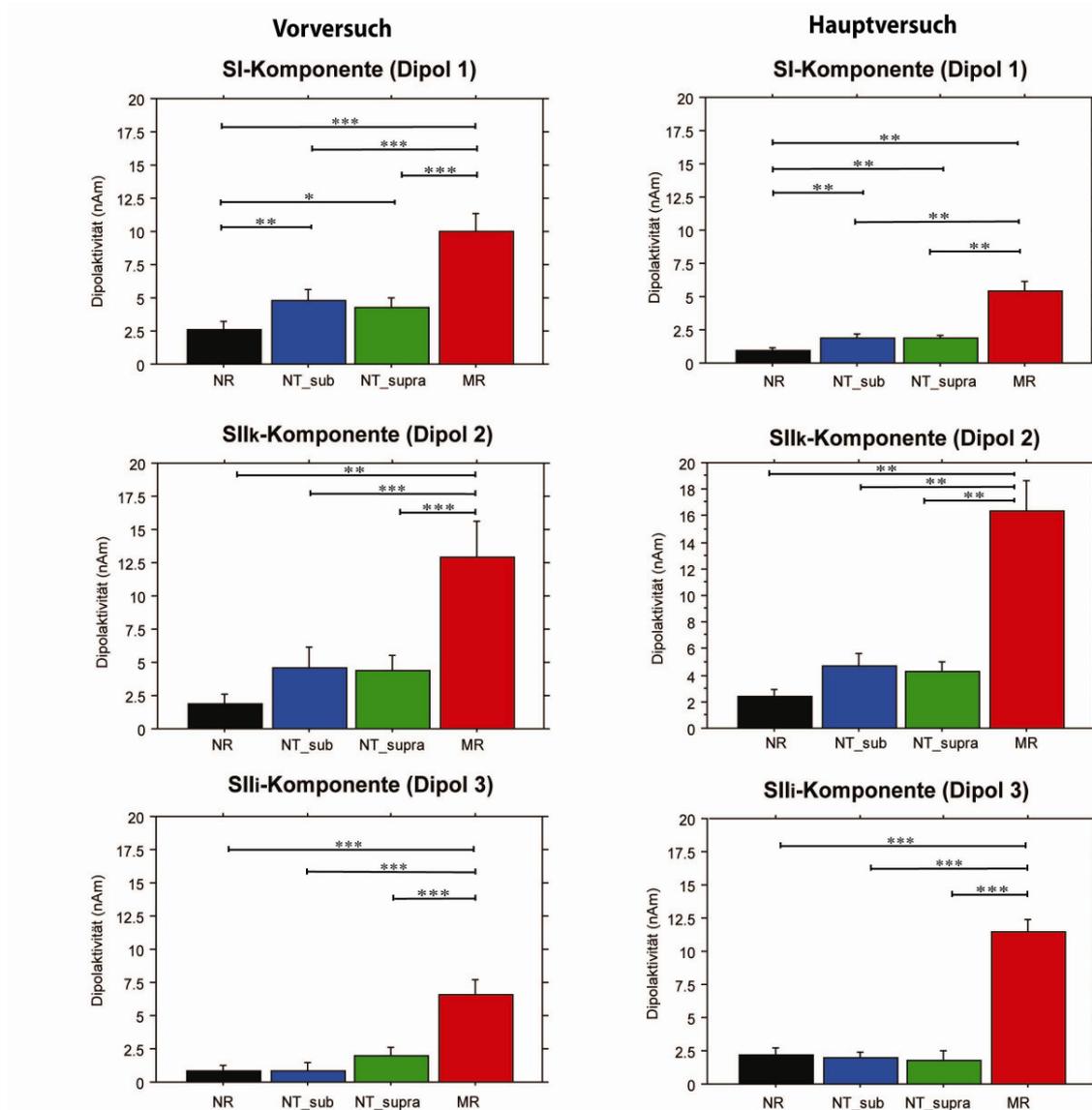


Abbildung 17: Statistische Analyse der einzelnen Bedingungen (NR, NT_sub, NT_supra, MR) in SI, SIIk und SIII nach dem ersten Reiz im Vorversuch und Hauptversuch.

3.2.4.1 Vorversuch

Wie in **Abbildung 17** zu sehen ist, konnte sowohl in SI als auch in SII_k eine Aktivierung durch die Schwellenreize beobachtet werden, die signifikant größer als die Baselineaktivität war jedoch nur die Aktivierung in SI (NT_{supra}: $F_{(1,13)}=7,45$, $p=0,017$, NT_{sub}: $F_{(1,13)}=13,78$, $p=0,0026$).

Die Aktivierungen durch die NT_{supra} und NT_{sub}-Bedingung waren sehr ähnlich (NT_{supra} – NT_{sub}: $F_{(1,13)}=0,84$, $p=0,3769$) und ließen nicht auf einen Effekt durch bewusste Wahrnehmung in dieser frühen Antwort schließen.

In SII_i konnte keine Aktivierung durch Schwellenreize von der Grundaktivität abgegrenzt werden.

3.2.4.2 Hauptversuch

Die im Vorversuch erkennbare Tendenz, dass die schwachen Reize eine stärkere Aktivierung auslösten, die sich von der Grundaktivität abhebt, wiederholte sich bei der Auswertung des Hauptversuchs wieder in SI (siehe **Abbildung 18**) und SII_k. Für die Daten wurden die drei Interstimulusintervalle gemeinsam ausgewertet. In SI waren die Aktivierungen sowohl durch die NT_{supra}-, als auch die NT_{sub}-Bedingung signifikant größer als die Baselineaktivität (NT_{supra}: $F_{(1,10)}=14,17$, $p=0,0037$, NT_{sub}: $F_{(1,10)}=11,12$, $p=0,0076$), unterschieden sich voneinander aber nicht (NT_{supra}-NT_{sub}: $F_{(1,10)}=0,07$, $p=0,7937$). Die Antworten auf die Schwellenreize in SII_k waren zwar größer als die Baseline, erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau (NT_{sub}: $F_{(1,10)}=3,79$, $p=0,0801$, NT_{supra}: $F_{(1,10)}=2,47$, $p=0,1471$). Wie schon im Vorversuch konnten in SII_i keine Antworten auf die Schwellenreize von der Grundaktivität unterschieden werden.

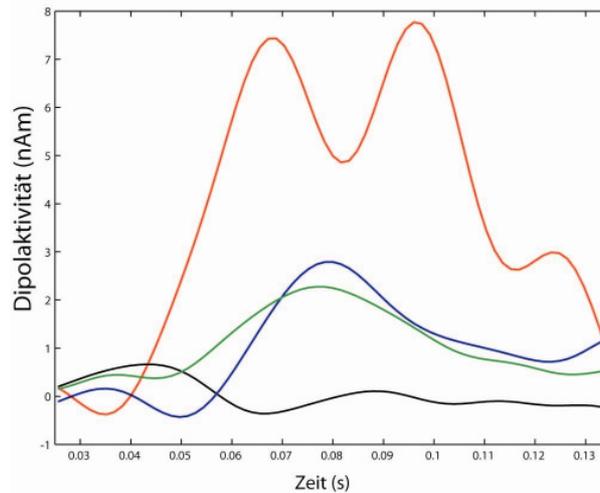


Abbildung 18: Dipolaktivität in SI für die vier Bedingungen mit ISI 300 ms im Hauptversuch. Am Nullpunkt wurde mit dem ersten Reiz stimuliert. (Farbkodierung: MR (rot), NR (schwarz), NT_sub (blau), NT_supra (grün)).

3.2.5 Vergleich zwischen Konditionierungs- und Testreiz

Vergleicht man die evozierten Antworten des Konditionierungsreizes (erster Reiz) und des Testreizes (zweiter Reiz) der MR-Bedingung, die beide die identische Stimulationsintensität aufwiesen, so sind die Amplituden der SII_k - ($F_{(1,10)}=32,621$; $p=0,0002$) und der SII_i -Komponente ($F_{(1,10)}=43,056$; $p<0,0001$) des Testreizes signifikant kleiner als für den Konditionierungsreiz. Für die SI-Komponente ergibt sich kein Unterschied zwischen den beiden Reizen ($F_{(1,10)}=0,717$; $p=0,4170$).

Vergleicht man den Testreiz der NR-Bedingung mit dem Konditionierungsreiz der MR-Bedingung, so ergeben sich für keine der drei Komponenten Unterschiede in der Quellenaktivität (SI: $F_{(1,10)}=0,42$; $p=0,8420$; SII_k : $F_{(1,10)}=0,826$; $p=0,3848$; SII_i : $F_{(1,10)}=0,019$; $p=0,8927$).

Vorversuch: Statistische Analyse der Dipolaktivität nach dem Testreiz zum Zeitpunkt der Maxima										
SI-Komponente (Dipol 1)			SII _k -Komponente (Dipol 2)				SII _i -Komponente (Dipol 3)			
Bedingung	F-Wert	p-Wert	Bedingung	F-Wert	p-Wert	Bedingung	F-Wert	p-Wert	Bedingung	p-Wert
Alle Bed.	$F_{(3,39)}=0.90$	448	Alle Bed.	$F_{(3,39)}=12.59$	<0.0001	Alle Bed.	$F_{(3,39)}=14.32$	<0.0001		
			NR-MR	$F_{(1,13)}=14.58$	0.0021	NR-MR	$F_{(1,13)}=28.65$	0.0001		
			MR-NT _{supra}	$F_{(1,13)}=25.77$	0.0002	MR-NT _{supra}	$F_{(1,13)}=12.23$	0.0029		
			MR-NT _{sub}	$F_{(1,13)}=32.72$	<0.0001	MR-NT _{sub}	$F_{(1,13)}=70.73$	<0.0001		
			NT _{supra} - NT _{sub}	$F_{(1,13)}=6.03$	29	NT _{supra} - NT _{sub}	$F_{(1,13)}=1.60$	0.2285		

Tabelle 2: Statistische Analyse für die Amplitudenmaxima der Dipolaktivitäten auf einen Teststimulus (Vorversuch)

Hauptversuch: Statistische Analyse der Dipolaktivität nach dem Testreiz zum Zeitpunkt der Maxima													
Komponente (Dipol)	Bedingung	Alle ISI			ISI 150			ISI 300			ISI 450		
		F-Wert	p-Wert		F-Wert	p-Wert		F-Wert	p-Wert		F-Wert	p-Wert	
SI-Komponente (Dipol 1)	Bed	$F_{(3,30)}=0.84$	0.4836										
	ISI	$F_{(2,20)}=0.51$	0.6066										
	Bed*ISI	$F_{(6,60)}=0.48$	0.8239										
SI _k -Komponente (Dipol 2)	Bed	$F_{(3,30)}=29.92$	<0.0001	$F_{(3,30)}=18.56$	<0.0001	$F_{(3,30)}=16.22$	<0.0001	$F_{(3,30)}=17.77$	<0.0001				
	ISI	$F_{(2,20)}=3.81$	0.0398										
	Bed*ISI	$F_{(6,60)}=1.93$	0.09										
	NR-MR	$F_{(1,10)}=41.53$	<0.0001	$F_{(1,10)}=51.79$	<0.0001	$F_{(1,10)}=26.52$	0.0004	$F_{(1,10)}=24.06$	0.0006				
	NR-NT_supra	$F_{(1,10)}=19.27$	0.0014	$F_{(1,10)}=11.85$	0.0063	$F_{(1,10)}=18.00$	0.0017	$F_{(1,10)}=12.24$	0.0057				
	NR-NT_sub	$F_{(1,10)}=17.51$	0.0019	$F_{(1,10)}=5.79$	0.037	$F_{(1,10)}=12.29$	0.0057	$F_{(1,10)}=11.50$	0.0069				
SI _l -Komponente (Dipol 3)	NT_supra-NT_sub	$F_{(1,10)}=16.23$	0.0024	$F_{(1,10)}=12.16$	0.0059	$F_{(1,10)}=10.49$	0.0089	$F_{(1,10)}=0.27$	0.6172				
	Bed	$F_{(3,30)}=27.37$	<0.0001	$F_{(3,30)}=16.77$	<0.0001	$F_{(3,30)}=12.63$	<0.0001	$F_{(3,30)}=18.52$	<0.0001				
	ISI	$F_{(2,20)}=0.15$	0.8603										
	Bed*ISI	$F_{(6,60)}=0.92$	0.485										
	NR-MR	$F_{(1,10)}=33.86$	0.0002	$F_{(1,10)}=36.76$	0.0001	$F_{(1,10)}=17.69$	0.0018	$F_{(1,10)}=21.49$	0.0009				
	NR-NT_supra	$F_{(1,10)}=12.75$	0.0051	$F_{(1,10)}=7.87$	0.0186	$F_{(1,10)}=12.72$	0.0051	$F_{(1,10)}=1.68$	0.2243				
NT_supra-NT_sub	NR-NT_sub	$F_{(1,10)}=7.08$	0.0238	$F_{(1,10)}=3.83$	0.0788	$F_{(1,10)}=2.49$	0.1456	$F_{(1,10)}=1.65$	0.2285				
	NT_supra-NT_sub	$F_{(1,10)}=5.29$	0.0443	$F_{(1,10)}=4.16$	0.0686	$F_{(1,10)}=1.99$	0.1889	$F_{(1,10)}=0.78$	0.3992				

Tabelle 3: Statistische Analyse für die Amplitudenmaxima der Dipolaktivitäten auf einen Teststimulus (Hauptversuch)

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde die kortikale Verarbeitung von taktilen Schwellenreizen mit zwei methodischen Ansätzen untersucht. Zum einen die direkte kortikale Antwort, die durch einen Schwellenreiz evoziert wurde und zum anderen die Auswirkung eines taktilen Schwellenreizes auf die Verarbeitung eines folgenden Testreizes. Diese beiden Ansätze in Kombination mit der hohen zeitlichen Auflösung der Magnetoenzephalographie geben Einblick in die neuronalen Korrelate taktiler Wahrnehmung und in den zeitlichen Verlauf kortikaler Aktivierung durch taktile Schwellenreize. Die neuromagnetischen Untersuchungen zeigten auf der einen Seite eine schwache, aber detektierbare direkte Antwort auf die schwellennahen Reize. Obwohl diese schwache direkte Antwort eine tiefere Verarbeitung der Schwellenreize in Frage stellt, ließen sich auf der anderen Seite Effekte dieser schwellennahen Reize auf den starken Testreiz nachweisen. In Abhängigkeit von der Wahrnehmung und der Intensität des vorangegangenen Konditionierungsreizes, war die Antwort auf den Testreiz mehr oder weniger deutlich abgeschwächt. Dieser Effekt war jedoch auf den sekundären somatosensorischen Kortex beschränkt, das heißt bei den verwendeten Interstimulusintervallen von 150, 300 und 450 ms wurden die evozierten Antworten eines Testreizes in SI nicht durch den Konditionierungsreiz beeinflusst. Das Ausmaß der Amplitudenabnahme nahm für die schwellennahen Stimuli mit zunehmendem Interstimulusintervall ab. Der durch die Wahrnehmung eines Schwellenreizes hervorgerufene Unterschied der SII-Antwort im Vergleich zu einem nicht wahrgenommenen Schwellenreiz hielt mindestens 350 ms lang an.

4.1 Schwellenreize

In den psychophysiologischen Experimenten von Schweizer et al. (Schweizer et al. 2000) wurden taktile Stimuli nahe der Wahrnehmungsschwelle verwendet, um Misslokalisierung hervorzurufen. Mit abnehmender Reizintensität ging die Lokalisationsgenauigkeit taktiler Reize verloren. Die Misslokalisierungen der Schwellenreize waren aber nicht zufällig über die Finger verteilt, sondern

wurden bevorzugt an den zu dem stimulierten Finger benachbarten Fingern gespürt. Daraus folgt, dass bei überschwelligen Reizen eine bewusste Wahrnehmung stattfindet, bei schwelennahen Reizen zunehmend eine unbewusste Wahrnehmung. Es kann vermutet werden, dass bei der unbewussten Wahrnehmung eine Aktivierung früher somatosensorischer Verarbeitungsstufen ausgelöst wird, diese aber für eine bewusste Wahrnehmung nicht ausreichend sind, das heißt die Reize nicht korrekt wahrgenommen werden. Bei weiterer Intensitätsabnahme verschwinden die zerebralen Aktivitäten komplett und es findet letztlich überhaupt keine Verarbeitung mehr statt. Das bedeutet, dass obwohl die Reize nicht richtig lokalisiert wurden, dem Kortex ungenaue Informationen über den Stimulationsort zur Verfügung standen.

Aus der Verarbeitung schwelennaher Reize können somit Rückschlüsse über bewusste und unbewusste Verarbeitungsvorgänge gezogen werden. Da durch Schwellenreize nur eine schwache direkte Gehirnantwort hervorgerufen wird und daher nur eingeschränkte Aussagen über die involvierten Hirnareale bei unbewusster Wahrnehmung möglich sind, sind raffinierte Experimentdesigns und elaborierte Analysestrategien notwendig, um die neurophysiologischen Korrelate der unbewussten Wahrnehmung zu untersuchen. So wurden in anderen MEG-Studien bereits neuronale Korrelate bewusster Wahrnehmung untersucht. Dazu wurden zum einen die Beziehung zwischen neuronaler oszillatorischer Aktivität und bewusster bzw. unbewusster Wahrnehmung von Schwellenreizen (Palva et al. 2005) untersucht. Zum anderen wurden die Korrelate des somatosensorischen Bewusstseins in einem Maskierungsparadigma (Schubert et al. 2006) analysiert. Bei einem solchen Maskierungsparadigma wird ein leicht überschwelliger Reiz durch einen nachfolgenden stärkeren Reiz maskiert, sodass er nicht mehr bewusst wahrgenommen wird (backward masking). Bei beiden Studien zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen der kortikalen Verarbeitung von gespürten und nicht gespürten Schwellenreizen. Blankenburg et al. (Blankenburg et al. 2003) erforschten in einem fMRT Experiment die Auswirkung eines unterschwelligen Reizes auf die kortikale Verarbeitung eines folgenden

überschwelligen Reizes. Sie zeigten, dass ein unterschwelliger Reiz, der einem deutlich spürbaren Reiz mit einem ISI von 30 ms vorangeht, die BOLD Antwort auf dieses Reizpaar, im Vergleich zu einem einzelnen Reiz, sowohl in SI als auch in SII und SMA verringert.

4.1.1 Auswirkung eines schwelennahen Reizes auf die kortikale Verarbeitung eines folgenden Testreizes

Um die kortikale Verarbeitung von schwelennahen Reizen bewerten zu können, wurde in der vorliegenden Studie ein ähnliches Stimulationsprotokoll angewandt wie in der Studie von Blankenburg et al. (Blankenburg et al. 2003). Während im fMRT die einzelnen Antworten auf den Konditionierungs- und den Testreiz aufgrund der langsamen BOLD-Antwort bis zu einem Interstimulusintervall von mindestens 3 s nicht unterschieden werden können, ermöglicht die MEG-Untersuchung eine separate Analyse der beiden Stimuli, sofern die Überlappung der evozierten Antworten nicht zu groß ist. Um eine Überlagerung kortikaler Aktivität zu vermeiden, wurde daher für das kürzeste Interstimulusintervall 150 ms gewählt. Um abzuschätzen, wie lange und wie stark sich der Einfluss schwelennaher Reize auf den Teststimulus auswirkt, wurden Stimulationsdurchgänge mit weiteren Interstimulusintervallen im Bereich von 300 und 450 ms zufällig dargeboten. Dabei wurde vorausgesetzt, dass sich die Reizverarbeitung in einem Kortexareal nicht nur in dessen Aktivierung abzeichnet, sondern sich auch in der fehlenden Wiederaktivierbarkeit des Areals durch einen folgenden Stimulus zeigt.

Die neuromagnetischen Antworten auf den Testreiz mit einer Latenz von ~100 ms zeigen, dass die Aktivität in SII durch einen vorangehenden Stimulus signifikant beeinflusst wurde. Die Amplitudenabnahme war stark abhängig von der Intensität und dem ISI des Konditionierungsreizes, überdauerte aber auch den längsten ISI von 450 ms. Die Wahrnehmung eines Schwellenreizes wirkte sich bei kürzeren ISIs stärker auf die Aktivität aus, als bei längeren, der Effekt hielt aber mindestens 350 ms an. Im Gegensatz zu den verringerten BOLD-Antworten nach vorangegangener schwelennaher Stimulation bei Blankenburg

et al. (Blankenburg et al. 2003), die vor allem in SI auftraten, waren in dieser Studie die kortikalen Antworten in SI auf einen Testreiz nicht betroffen.

Die vorliegenden Ergebnisse können im Zusammenhang mit der Abnahme von Antworten, wie sie mit Adaptionparadigmen untersucht wurden, gesehen werden. Dabei wird angenommen, dass die sensorische Information, die in einem neuronalem Verbund entschlüsselt werden soll, bei wiederholter Stimulation mit identischen Stimuli die gleichen Netzwerke aktiviert (Korzyukov et al. 1999). Wenn die Neurone in diesen Netzwerken jedoch refraktär sind oder gerade einen Stimulus verarbeiten, können sie nicht durch einen folgenden Stimulus erneut aktiviert werden. Reize mit höherer Intensität können mehr Neurone aktivieren und könnten dadurch eine stärkere Auswirkung auf den folgenden Teststimulus haben. Demzufolge kann, nachdem ein Schwellenreiz wenige Neurone aktiviert hat, ein darauf folgender starker Reiz zusätzliche, nicht refraktäre, Neurone aktivieren. Die Auswirkung eines schwelennahen Reizes wird daher nicht so ausgeprägt sein wie bei einem Konditionierungsreiz, der mit maximaler Intensität appliziert wird.

Studien, die die zeitliche Integration (Zhu et al. 2007) und den Erholungsablauf (Hamada et al. 2002) von somatosensorisch evozierten Antworten untersuchten, zeigten, dass die zeitliche Dynamik der kortikalen Antworten sich für SI und SII unterscheidet. Die Abnahme der Antwortamplitude bei steigender Stimulationsrate (ISI von 2 s auf 0,33 s reduziert) war geringer (Zhu et al. 2007) und der Erholungsverlauf kürzer in SI ($0,11 \pm 0,006$ s) als in SII ($0,82 \pm 0,34$ s) (Hamada et al. 2002). In beiden Studien führten Stimulusfolgen von mindestens fünf Reizen zu einer Reduktion der Antwort in beiden somatosensorischen Kortizes. Daraus kann geschlossen werden, dass die Präsentation von Reizpaaren mit einem Interstimulusintervall von mindestens 150 ms, wie sie in dieser Studie verwendet wurde, nicht ausreichend ist für einen messbaren Effekt in SI.

Das Ergebnis von Blankenburg et al. (Blankenburg et al. 2003), dass schwelennahe Reize die frühe kortikale Antwort auf einen Testreiz in SI

verringern, steht im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen, kann aber durch die vergleichsweise langen Interstimulusintervalle in meiner Studie erklärt werden. Angenommen, dass sensorische Informationen von SI an SII mit einiger Verzögerung weitergeleitet werden, ist es wahrscheinlich, dass eine Interaktion von zwei aufeinander folgenden Reizen nur dann in SI beobachtet werden kann, wenn das Interstimulusintervall kürzer ist als die Aktivierungs- und Refraktärzeit in SI. Wäre das Interstimulusintervall länger als die Aktivierungs- und Refraktärzeit, bleibt die Antwort auf den zweiten Reiz unbeeinflusst von dem vorhergehenden. Entsprechend dieser Interpretation und der Befunde in der vorliegenden Untersuchung ist die Informationsverarbeitung in SI sehr kurz.

Gegen die Ergebnisse der vorliegenden Studie könnte eingewendet werden, dass die Abnahme der Reaktionen die Folge von „backward masking“ (Meador et al. 1998, 2001; Schubert et al. 2006) ist. Beim backward masking wird durch die Präsentation eines starken Reizes die Verarbeitung eines vorangegangenen überschwellig unterbrochen und dadurch dessen bewusste Wahrnehmung verhindert. Man könnte daher einwenden, dass die Intensität des schwachen ersten Reizes, ohne die Darbietung des nachfolgenden Testreizes, eigentlich überschwellig ist und nur von dem nachfolgenden Testreiz maskiert wurde. Dementsprechend könnte aus dem vorliegenden Experiment nicht gefolgert werden, dass Reize mit Intensitäten im Bereich der Wahrnehmungsschwelle zu einer Amplitudenreduktion der evozierten Antwort eines nachfolgenden Reizes führen und dass sich die kortikale Verarbeitung schwelennaher Reize mit dem eingesetzten Zweistimulusparadigma nachweisen lässt. Die Auswirkungen von backward masking wurden für viele Interstimulusintervalle gezeigt und scheinen sehr empfindlich gegenüber Veränderungen der ISIs zu sein. Größter Effekt des backward maskings wurden für ISIs zwischen 50 und 100 ms berichtet (Meador et al. 1998).

Dieser Einwand kann jedoch entkräftet werden: Wären die schwelennahen Reize in diesem Experiment eigentlich überschwellige Reize, die durch den folgenden starken Reiz maskiert wurden, sollten sich die Intensitäten der

Schwellenreize für die unterschiedlichen Interstimulusintervalle systematisch unterscheiden. Für lange ISIs sollte demnach ein geringerer Effekt des backward masking zu erwarten sein, als für kurze, da die Schwellenintensität mittels einer Staircase-Methode kontinuierlich adjustiert wurde. Da sich die mittleren Schwellenreizintensitäten jedoch nicht über die verschiedenen ISI änderten, scheinen Effekte des backward masking keine Rolle zu spielen. Die Amplitudenabnahme der evozierten Antworten für die Testreize bei zuvoriger Darbietung eines schwellennahen Reizes kann daher in unseren Ergebnissen der unbewussten Verarbeitung von unterschwelligen Reizen zugeschrieben werden.

4.1.2 Unterschiede der kortikalen Verarbeitung durch bewusste Wahrnehmung eines Stimulus

Untersucht man informationsverarbeitende Systeme an den Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit, lassen sich Einblicke in ihre Funktionsweise gewinnen. So ist auch die Verarbeitung schwellennaher taktiler Reize ein Extremfall somatosensorischer Verarbeitung, aus deren Untersuchung sich Anhaltspunkte über die dabei involvierten Funktionsprinzipien gewinnen lassen. Insbesondere erlaubt die Untersuchung der Wahrnehmung schwellennaher Reize Aussagen zur bewussten und unbewussten Informationsverarbeitung. Um die neuronalen Korrelate der bewussten Wahrnehmung in somatosensorischen Arealen untersuchen zu können, wurden taktile Schwellenreize in verschiedensten experimentellen Paradigmen wie z.B. in psychophysischen Experimenten (Schweizer et al. 2000, 2001; Braun et al. 2005), bei subduralen Ableitungen (Ray et al. 1999; Meador et al. 2002) und unter Verwendung bildgebenden Verfahren (Palva et al. 2005; Schubert et al. 2006; Jones et al. 2007) untersucht. Dabei ist die Rolle des primären und des sekundären somatosensorischen Kortex bei der bewussten Wahrnehmung taktiler Reize nach wie vor strittig und das Ausmaß der kortikalen Verarbeitung von Stimuli, die der bewussten Wahrnehmung entgehen, immer noch unklar.

Die meisten Studien, die sich mit den neurologischen Korrelaten der bewussten Wahrnehmung im somatosensorischen Kortex befassten (Libet et al. 1967; Ray

et al. 1999; Meador et al. 2000; de Lafuente et al. 2005; Schubert et al. 2006), fanden für wahrgenommene und nicht wahrgenommene Schwellenreize ähnliche frühe evozierte Potentiale in SI. Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung, die durch die bewusste Wahrnehmung verursacht wurden, traten erst in späteren Ebenen der Verarbeitung auf, die in SII, parietalen und frontalen Kortexarealen lokalisiert sind. Wie in den oben zitierten Studien, unterschieden sich in diesem Experiment die direkten frühen Antworten in SI auf wahrgenommene und nicht wahrgenommene Schwellenreize nicht signifikant voneinander. Damit liegt die Vermutung nahe, dass der primäre somatosensorische Kortex nicht zu Wahrnehmung von Schwellenreizen ausreicht (Libet et al. 1967; Ray et al. 1999) und sogar kein Unterschied zwischen der Aktivität von gespürten und nicht gespürten Reizen vorliegt (de Lafuente et al. 2005). Die Funktion des primären somatosensorischen Kortex könnte demnach darin bestehen, die Information zu repräsentieren und an höhere Verarbeitungszentren weiterzuleiten. Das weist daraufhin, dass die im primären somatosensorischen Kortex der kontralateralen Hemisphäre gelegenen Neurone keiner deutlichen Adaptation nach der Stimulation unterliegen oder eine sehr schnelle Erholung der Adaptation stattfindet. Dies lässt vermuten, dass die Neurone des primären somatosensorischen Kortex bei der Lokalisation taktiler Information keine integrativen Aufgaben übernehmen.

Gegensätzliche Ergebnisse ergaben die MEG-Studien von Palva et al. (Palva et al. 2005) und Jones et al. (Jones et al. 2007), die aufgrund von bewusster Wahrnehmung eine Steigerung der frühen SI-Aktivität nach einem gespürten Stimulus im Vergleich zu einem nicht-wahrgenommenen verzeichneten.

Neurobiologische Korrelate bewusster Wahrnehmung werden in der Regel mit Schwellenreizen untersucht (Palva et al. 2005; Jones et al. 2007), allerdings adaptieren sich die Versuchspersonen durch die repetitive Reizpräsentation im Verlauf des Experiments an die Stimulationsintensität. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den Studien von Palva und Blankenburg, in denen die Wahrnehmungsschwelle vor der Messung festgelegt wurde, die Stimulationsintensität vor dem Beginn des Experiments zwar nahe der

sensorischen Schwelle lag, sich jedoch im weiteren Verlauf des Experiments von der Wahrnehmungsschwelle unterschied. Durch die Verwendung der Staircase-Methode, bei der aufgrund der Antwort des Probanden die Stimulusintensität angepasst wurde, konnte in meinem Experiment sichergestellt werden, dass die Stimulusintensität über die ganze Messung hinweg nahe der Wahrnehmungsschwelle blieb.

Zusätzlich zu der kontinuierlichen Anpassung der Reizintensität mussten noch weitere Variablen kontrolliert werden, um sicherzustellen, dass die Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung zwischen wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Schwellenreizen in der Tat mit bewusster Reizverarbeitung zu tun haben und nicht durch andere konfundierende Variablen hervorgerufen werden. Es musste sichergestellt werden, dass sich die beiden Intensitäten nicht wesentlich unterschieden. Da die über- und unterschwellig Reize im gleichen Intensitätsbereich nahe der Wahrnehmungsschwelle lagen, liegt den Unterschieden in der kortikalen Antwort eher die Stimuluswahrnehmung zugrunde als die Stimulusintensität. Weiterhin zeigte der hohe Prozentsatz an richtigen Antworten in den Kontrollbedingungen NR und MR, dass die Versuchspersonen die Aufgabe zuverlässig erledigten und nicht nur zufällig geratene Antworten gaben.

Weder in SI noch in SII konnten Unterschiede zwischen der bewussten und unbewussten Wahrnehmung in der direkten Antwort auf den Konditionierungsreiz beobachtet werden. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Schwellenreize in SII in ihrer Auswirkung auf einen folgenden Testreiz, obwohl die Stimulationsintensität der beiden Reize sehr ähnlich war. Das Ausmaß der Amplitudenreduktion war für die wahrgenommenen Reize größer als für die nicht wahrgenommenen, allerdings wurde dieser Effekt nicht mehr bei dem längsten Interstimulusintervall von 450 ms beobachtet. Durch die Wahrnehmung eines Stimulus könnten zusätzliche Neurone in diesem Areal aktiviert werden und dadurch den Effekt der Amplitudenreduktion nach einem

folgenden Testreiz verstärken. Die Dauer der Informationsverarbeitung war jedoch für wahrgenommene und nicht wahrgenommene Reize gleich.

Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Information eines bewusst wahrgenommenen Reizes nach einer kurzen Verarbeitung in SI in höhere kortikale Ebenen weitergeleitet wird und der beobachtete Effekt durch die Erholungsphase in SII bedingt ist.

4.1.3 Direkte kortikale Antwort auf schwelennahen Konditionsreize

Das eingangs erwähnte Problem, dass die Signalstärke, die durch schwelennahe Reize hervorgerufen wird, zu schwach ist, um sich von der Grundaktivität abzuheben, bestätigte sich bei Auswertung der erhobenen Daten. Eine Dipolanalyse des ersten Reizes war nicht möglich, daher mussten die am zweiten Reiz angepassten Dipole zur Auswertung verwendet werden. Die so erfassten evozierten kortikalen Antworten waren in der statistischen Analyse deutlich schwächer im Vergleich zu den von starken Reizen evozierten Antworten. Die einzigen signifikanten Unterschiede zur Grundaktivität nach der Stimulation mit einem Schwellenreiz traten nach ungefähr 70 ms zu einem Zeitpunkt auf, der gemeinhin mit einer Verarbeitung in SI in Verbindung gebracht wird (Hari et al. 1984; Hämäläinen et al. 1990; Kakigi et al. 2000; Lounasmaa et al. 1996). Die durch Schwellenreize hervorgerufene Aktivität ca. 110 ms nach der Stimulation, welche vermutlich ihren Ursprung in SII hat, war zwar sichtbar, aber nicht signifikant größer als die Baselineaktivität und machte die Untersuchung kortikaler Aktivität nach schwelennaher Stimulation praktisch unmöglich. Eine Untersuchung der direkten Verarbeitung durch nicht-invasive Techniken ist also nicht möglich.

4.2 Schlussfolgerung

Obwohl die kortikalen Antworten im somatosensorischen Kortex, die durch schwelennahe Reize evoziert wurden, sehr schwach sind, konnte in der vorliegenden Studie durch das verwendete Paarreiz-Paradigma gezeigt werden, dass die Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung von taktilen

Stimuli sowohl durch die Stimulusintensität als auch die bewusste Wahrnehmung verursacht werden. Informationen über einen nicht wahrgenommenen Schwellenreiz werden, sofern dieser ausreichend stark ist, in somatosensorischen Kortexarealen verarbeitet, obwohl dieser nicht ins Bewusstsein tritt, und beeinflussen die Verarbeitung eines folgenden Stimulus für mindestens 500 ms. Neuronale Korrelate der bewussten Wahrnehmung, das heißt die unterschiedlichen Effekte von wahrgenommenen und nicht wahrgenommenen Schwellenreizen auf die Verarbeitung eines folgenden Reizes, können in SII gefunden werden.

Mit der Verwendung des Zweistimulusparadigmas in der MEG kann ein tieferer Einblick in das Ausmaß der kortikalen Verarbeitung von Schwellenreizen, zum Beispiel die Verarbeitung von misslokalisierten Schwellenreizen, und die Grenzen der Informationsverarbeitung gewonnen werden. In weiteren Studien lässt sich das verwendete Paradigma zur Untersuchung der physiologischen Grundlagen von taktilen Misslokalisationen heranziehen. Durch Untersuchung der Amplitudenreduktion von Testreizen an einem Finger, wenn zuvor ein schwellennaher Reiz am selben oder an benachbarten Fingern appliziert wurde, lässt sich die kortikale Repräsentation schwellennaher Reize im Vergleich zu überschwelligen Reizen erfassen.

5 Zusammenfassung

Obwohl sie nicht wahrgenommen werden, lösen taktile Schwellenreize Verarbeitungsprozesse in somatosensorischen Kortexarealen aus. Die neurologischen Grundlagen der bewussten und unbewussten Verarbeitung von Schwellenreizen sind jedoch noch immer unklar. Um die kortikale Verarbeitung von Schwellenreizen untersuchen zu können, wurde in dieser Studie ein indirekter Zugang gewählt, bei dem die Auswirkungen dieser schwachen Reize auf einen folgenden Stimulus gemessen wurden. Unter der Hypothese, dass die kortikale Antwort auf einen starken Testreiz durch einen vorangehenden Schwellenreiz verringert wird, wurden an einem Finger Reizpaare präsentiert, die aus einem Schwellenreiz und aus einem folgenden starken Reiz bestanden. Anhand der verschiedenen Interstimulusintervalle von 150, 300 und 450 ms konnten das Ausmaß und die zeitlichen Auswirkungen der Amplitudenreduktion durch die vorangehende Stimulation beurteilt werden. Die Amplitudenreduktion war auf den bilateralen sekundären somatosensorischen Kortex beschränkt und stärker für die wahrgenommenen als für die nicht wahrgenommenen Schwellenreize. Dementsprechend wird die Beteiligung kortikaler Areale an der Informationsverarbeitung nicht nur durch die Aktivierung angezeigt, sondern auch durch die Refraktät, die in der Amplitudenreduktion widergespiegelt wird. Taktile Stimuli werden demnach für weniger als 200 ms in SI verarbeitet und dann nach SII weitergeleitet.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Informationsverarbeitung von schwelennahen Reizen die kortikale Verarbeitung eines folgenden starken Reizes für mindestens 500 ms beeinflusst und der Effekt für bewusst wahrgenommene Schwellenreize stärker ist. Außerdem ist das in der MEG verwendete Paarreiz-Paradigma eine potente Methode, um das Ausmaß der kortikalen Verarbeitung von Schwellenreizen, zum Beispiel die Verarbeitung von misslokalisierten Schwellenreizen zu erfassen, und die Grenzen der Informationsverarbeitung im somatosensorischen Kortex auszuloten.

6 Literaturverzeichnis

1. Baumgartner, C., Doppelbauer, A., Deecke, L., Barth, D. S., Zeitlhofer, J., Lindinger, G., and Sutherling, W. W. Neuromagnetic Investigation of Somatotopy of Human Hand Somatosensory Cortex. *Exp.Brain Res.* 1991;87(3):641-8.
2. Birbaumer, N. and Schmidt, R. F. *Biologische Psychologie*. Springer Verlag 2003;5. Auflage (S. 511).
3. Blankenburg, F., Taskin, B., Ruben, J., Moosmann, M., Ritter, P., Curio, G., and Villringer, A. Imperceptible Stimuli and Sensory Processing Impediment. *Science* 21-3-2003;299(5614):1864.
4. Braun, C., Hess, H., Burkhardt, M., Wuhle, A., and Preissl, H. The Right Hand Knows What the Left Hand Is Feeling. *Exp.Brain Res.* 2005;162(3):366-73.
5. de, Lafuente, V and Romo, R. Neuronal Correlates of Subjective Sensory Experience. *Nat.Neurosci.* 2005;8(12):1698-703.
6. Forss, N., Narici, L., and Hari, R. Sustained Activation of the Human SII Cortices by Stimulus Trains. *Neuroimage.* 2001;13(3):497-501.
7. Gallen, C. C., Sobel, D. F., Lewine, J. D., Sanders, J. A., Hart, B. L., Davis, L. E., and Orrison, W. W., Jr. Neuromagnetic Mapping of Brain Function. *Radiology* 1993;187(3):863-7.
8. Hamada, Y., Otsuka, S., Okamoto, T., and Suzuki, R. The Profile of the Recovery Cycle in Human Primary and Secondary Somatosensory Cortex: a Magnetoencephalography Study. *Clin.Neurophysiol.* 2002;113(11):1787-93.
9. Hamalainen, H., Kekoni, J., Sams, M., Reinikainen, K., and Naatanen, R. Human Somatosensory Evoked Potentials to Mechanical Pulses and Vibration: Contributions of SI and SII Somatosensory Cortices to P50 and P100 Components. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1990;75(2):13-21.
10. Hamalainen, M. S. and Sarvas, J. Realistic Conductivity Geometry Model of the Human Head for Interpretation of Neuromagnetic Data. *IEEE Trans.Biomed.Eng* 1989;36(2):165-71.
11. Hari, R., Reinikainen, K., Kaukoranta, E., Hamalainen, M., Ilmoniemi, R., Penttinen, A., Salminen, J., and Teszner, D. Somatosensory Evoked Cerebral Magnetic Fields From SI and SII in Man. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1984;57(3):254-63.

12. Hari, R. On Brain's Magnetic Responses to Sensory Stimuli. *J.Clin.Neurophysiol.* 1991;8(2):157-69.
13. Hari, R., Karhu, J., Hamalainen, M., Knuutila, J., Salonen, O., Sams, M., and Vilkmann, V. Functional Organization of the Human First and Second Somatosensory Cortices: a Neuromagnetic Study. *Eur.J.Neurosci.* 1-6-1993;5(6):724-34.
14. Hari, R. and Forss, N. Magnetoencephalography in the Study of Human Somatosensory Cortical Processing. *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* 29-7-1999;354(1387):1145-54.
15. Jones, S. R., Pritchett, D. L., Stufflebeam, S. M., Hamalainen, M., and Moore, C. I. Neural Correlates of Tactile Detection: a Combined Magnetoencephalography and Biophysically Based Computational Modeling Study. *J.Neurosci.* 3-10-2007;27(40):10751-64.
16. Kakigi, R., Hoshiyama, M., Shimojo, M., Naka, D., Yamasaki, H., Watanabe, S., Xiang, J., Maeda, K., Lam, K., Itomi, K., and Nakamura, A. The Somatosensory Evoked Magnetic Fields. *Prog.Neurobiol.* 2000;61(5):495-523.
17. Kandel, E. R., Schwartz, J. H., and Jessel, T. M. *Principles of Neuronal Science.* McGrawHill 2000;Fourth Edition.
18. Klinke, R. and Silbernagl, S. *Lehrbuch Der Physiologie.* Thieme Verlag 2001;3. Auflage:554-70.
19. Korzyukov, O., Alho, K., Kujala, A., Gumenyuk, V., Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Kropotov, J., and Naatanen, R. Electromagnetic Responses of the Human Auditory Cortex Generated by Sensory-Memory Based Processing of Tone-Frequency Changes. *Neurosci.Lett.* 10-12-1999;276(3):169-72.
20. Libet, B., Alberts, W. W., Wright, E. W., Jr., and Feinstein, B. Responses of Human Somatosensory Cortex to Stimuli Below Threshold for Conscious Sensation. *Science* 22-12-1967;158(808):1597-600.
21. Lounasmaa, O. V., Hamalainen, M., Hari, R., and Salmelin, R. Information Processing in the Human Brain: Magnetoencephalographic Approach. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 20-8-1996;93(17):8809-15.
22. Meador, K. J., Ray, P. G., Day, L., Ghelani, H., and Loring, D. W. Physiology of Somatosensory Perception: Cerebral Lateralization and Extinction. *Neurology* 1998;51(3):721-7.
23. Meador, K. J., Ray, P. G., Day, L. J., and Loring, D. W. Relationship of Extinction to Perceptual Thresholds for Single Stimuli. *Neurology* 24-4-2001;56(8):1044-7.

24. Meador, K. J., Ray, P. G., Echauz, J. R., Loring, D. W., and Vachtsevanos, G. J. Gamma Coherence and Conscious Perception. *Neurology* 24-9-2002;59(6):847-54.
25. Oldfield, R. C. The Assessment and Analysis of Handedness: the Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia* 1971;9(1):97-113.
26. Palva, S., Linkenkaer-Hansen, K., Naatanen, R., and Palva, J. M. Early Neural Correlates of Conscious Somatosensory Perception. *J.Neurosci.* 25-5-2005;25(21):5248-58.
27. Preissl, H., Flor, H., Lutzenberger, W., Duffner, F., Freudenstein, D., Grote, E., and Birbaumer, N. Early Activation of the Primary Somatosensory Cortex Without Conscious Awareness of Somatosensory Stimuli in Tumor Patients. *Neurosci.Lett.* 10-8-2001;308(3):193-6.
28. Ray, P. G., Meador, K. J., Smith, J. R., Wheless, J. W., Sittenfeld, M., and Clifton, G. L. Physiology of Perception: Cortical Stimulation and Recording in Humans. *Neurology* 23-3-1999;52(5):1044-9.
29. Schiebler, T. H. and Schmidt, W. *Anatomie*. Springer Verlag 2002;8. Auflage:793-5.
30. Schmidt, R. F and Unsicker, K. *Lehrbuch Der Vorklinik, Teil B*. Deutscher Ärzte Verlag 2003;S. 107.
31. Schmidt, R. F and Lang, F. *Physiologie Des Menschen*. Springer Verlag 2007;30. Auflage:S. 288.
32. Schnitzler, A., Salmelin, R., Salenius, S., Jousmaki, V., and Hari, R. Tactile Information From the Human Hand Reaches the Ipsilateral Primary Somatosensory Cortex. *Neurosci.Lett.* 10-11-1995;200(1):25-8.
33. Schubert, R., Blankenburg, F., Lemm, S., Villringer, A., and Curio, G. Now You Feel It--Now You Don't: ERP Correlates of Somatosensory Awareness. *Psychophysiology* 2006;43(1):31-40.
34. Schweizer, R., Maier, M., Braun, C., and Birbaumer, N. Distribution of Mislocalizations of Tactile Stimuli on the Fingers of the Human Hand. *Somatosens.Mot.Res.* 2000;17(4):309-16.
35. Schweizer, R., Braun, C., Fromm, C., Wilms, A., and Birbaumer, N. The Distribution of Mislocalizations Across Fingers Demonstrates Training-Induced Neuroplastic Changes in Somatosensory Cortex. *Exp.Brain Res.* 2001;139(4):435-42.

36. Simoes, C. and Hari, R. Relationship Between Responses to Contra- and Ipsilateral Stimuli in the Human Second Somatosensory Cortex SII. *Neuroimage*. 1999;10(4):408-16.
37. Torquati, K., Pizzella, V., Della Penna S., Franciotti, R., Babiloni, C., Rossini, P. M., and Romani, G. L. Comparison Between SI and SII Responses As a Function of Stimulus Intensity. *Neuroreport* 7-5-2002;13(6):813-9.
38. Zhu, Z., Disbrow, E. A., Zumer, J. M., McGonigle, D. J., and Nagarajan, S. S. Spatiotemporal Integration of Tactile Information in Human Somatosensory Cortex. *BMC.Neurosci*. 2007;8:21.

7 Anhang

7.1 Probandeninformation zur Studie



Universitätsklinikum Tübingen

MEG-Zentrum

Otfried-Müller-Straße 47

72076 Tübingen, Germany

Vorsitzender des Vorstandes: Prof. Dr. N. Birbaumer

Dr. Christoph Braun

Telefon: +49(0)7071-29 87705

Fax: +49(0)7071-29 5706

email:christoph.braun@med.uni-tuebingen.de

Probandeninformation zur Studie

„Untersuchung neuronaler Korrelate von Fehllokalisationen subliminaler taktiler Reize“ (Versuch II , Magnetoenzephalographie)

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer

Sie haben Interesse an unserer wissenschaftlichen Untersuchung des Instituts für Medizinische Psychologie und des Magnetoenzephalographiezentrums der Universität Tübingen gezeigt. Bevor Sie über eine Mitarbeit an dieser Studie entscheiden, möchten wir Sie umfassend über die Untersuchung aufklären und ausdrücklich hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Sie können jederzeit Ihre Zusage rückgängig machen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Im folgenden werden die Prozedur und der erwartete Nutzen des Experiments dargestellt. Bitte nehmen Sie sich ausreichend Zeit, sich mit den folgenden

Informationen auseinanderzusetzen. Mit allen Fragen wenden Sie sich bitte direkt an uns – wir beantworten sie gerne. Erst wenn Ihnen die Ziele und der geplante Ablauf der Studie klar sind, sollten Sie entscheiden, ob Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme geben möchten.

1. Wissenschaftlicher Hintergrund

In der wissenschaftlichen Untersuchung soll überprüft werden, wie schwache Berührungsreize (taktile Reize), die nicht bewusst wahrgenommen werden, im primären somatosensorischen Kortex sowie in höheren kortikalen Arealen verarbeitet werden. Bei stärkeren taktilen Reizen ist es leicht, die stimulierten Finger korrekt zu benennen. Schwache Reize hingegen können nur sehr schwer korrekt lokalisiert werden. Frühere psychophysische Untersuchungen in unserer Arbeitsgruppe haben jedoch gezeigt, dass, auch wenn taktile Reize nicht wahrgenommen werden, das Gehirn zu einem gewissen Maß Informationen über den Reizort erhält, da bei Fehllokalisation der Reize bevorzugt die Reize subjektiv an benachbarten Finger des stimulierten Fingers wahrgenommen wurden. Ziel dieser Studie ist es nun, die kortikale Verarbeitung dieser Reize zu untersuchen.

Unsere Arbeitsgruppe besteht aus Mitarbeitern des Institutes für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie der Universität Tübingen unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Birbaumer.

2. Konzeption der Studie

Die Studie wird am Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt. Für die Durchführung der Studie ist ein Untersuchungstermin von 1,5 Stunden geplant. Wichtig ist sicherlich auch, dass Ihnen kein Blut abgenommen wird und Sie keine Spritzen oder Medikamente bekommen.

Die wissenschaftliche Untersuchung hat das Ziel, den Einfluss von aufeinanderfolgenden Berührungsreizen (taktile Reize) auf die Verschaltung des primären somatosensorischen Kortex zu untersuchen. Der primäre somatosensorische Kortex ist der Teil des Gehirns, der bei der Wahrnehmung taktiler Reize eine Rolle spielt. Nachfolgend wird das Vorgehen genauer beschrieben.

3. Studiendurchführung

Vor Beginn der Untersuchung werden wir Sie nochmals umfassend über den Inhalt und Zweck der Studie aufklären und bei Unklarheiten werden wir gerne Ihre Fragen beantworten.

Das Experiment wird insgesamt etwa 1,5 Stunden dauern. Zur Aufzeichnung der Gehirnaktivität wird ein **Magentoenzephalograph (MEG)** verwendet. Hierbei handelt es sich um ein Ganzkopfsystem, welches über 151 Meßeinheiten in der Lage ist, die Magnetströme des Gehirns zu registrieren. Diese entstehen aufgrund der elektrischen Ströme, welche bei Verarbeitungsprozessen jeglicher Art im Gehirn auftreten. Die

Messeinheiten befinden sich in einer Haube, die bei der Messung den ganzen Kopf und die Ohren bedeckt und eine Aussparung für das Gesicht hat. Die ideale Position wird über einen verstellbaren Stuhl eingestellt. **Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft.** Es sind keine gesundheitlichen Risiken oder Nebenwirkungen der Technik bekannt.

Da es sich bei den zu messenden Magnetfeldern um Feldstärken von nur 10^{-12} Tesla handelt (im Vergleich: das Magnetfeld der Erde beträgt 10^{-4} Tesla), ist dieses System sehr empfindlich. Aus diesem Grund befindet sich die Messeinheit in einer Abschirmungskammer, die während der einzelnen Messungen geschlossen sein muss. Zudem sollten alle Metallgegenstände am Körper entfernt werden (Schmuck, Schlüssel, Gürtel, Reisverschlüsse, BHs mit Metallverschlüssen usw.). Als Bekleidung stehen OP-Hosen und –Kittel zur Verfügung.

Während der Messung werden Ihnen über zwei Stimulatoren leichte, nicht schmerzhaft Berührungsreize am Zeige- und Mittelfinger der linken Hand präsentiert. Es werden Ihnen pro Reizdurchgang zwei schnell aufeinanderfolgende Reize dargeboten. Der erste Reiz wird in randomisierter Form nur an einem der Finger dargeboten. Ihre Aufgabe besteht darin, darauf zu achten, an welchem Finger sie den ersten Reiz des Reizpaares wahrnehmen. Auf der rechten Armlehne sind zwei Tasten befestigt, mit denen Sie beantworten sollten, wo Sie den ersten Reiz wahrgenommen haben. Auf einer Leinwand vor Ihnen, wird ein Fixationskreuz eingeblendet. Um einen einheitlichen Zeitablauf zu gewährleisten, wird das Fixationskreuz während der Stimulation in der Form eine + dargestellt. Wenn sich das Fixationskreuz zu einem X dreht, sollten Sie so schnell wie möglich die Aufgabe beantworten. Insgesamt werden 4 Messblöcke mit derselben Aufgabe durchgeführt. Jeder Messblock dauert circa 14 Minuten.

Für eine erfolgreiche Durchführung, ist es unbedingt notwendig, dass Sie sich während der Messung sehr ruhig verhalten. Das bedeutet, dass Sie sich auf dem Stuhl eine möglichst bequeme Position suchen sollten, in der Sie mit dem Kopf in der Messhaube Kontakt haben. Des Weiteren ist es wichtig, die Augen auf das Fixationskreuz zu richten und häufiges Blinzeln wenn möglich zu vermeiden.

Vor der Messung werden an der Nase und an den Schläfen Messspulen befestigt, die Ihre Position in der Messhaube vor und nach der Messung kontrollieren. Am Zeigefinger Ihrer linken Hand wird der Stimulator für die taktile Stimulation befestigt. Auf der rechten Armlehne werden die Tasten zur Beantwortung der Aufgaben befestigt, so dass sie die Tasten bequem erreichen können.

Über Kamera und Lautsprecher können Sie jederzeit Kontakt mit dem Versuchsleiter aufnehmen. Beginn und Ende der Messung werden über ein Mikrofon angesagt.

4. Risiken und Nebenwirkungen

Nach dem derzeitigen Wissensstand besteht durch die Untersuchungen mit Hilfe des MEG keine erhöhte Gesundheitsgefährdung. Diese Technik verwendet keine Röntgenstrahlung oder andere Strahlung und ist für Sie nicht schmerzhaft. Alle eingesetzten Methoden werden seit Jahren in klinischen Untersuchungen eingesetzt, ohne dass Personen kurz- oder langfristig zu Schaden gekommen wären.

5. Wann können Sie nicht an der Untersuchung teilnehmen?

An dem Projekt können Sie nicht teilnehmen,

wenn Sie unter neurologischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer, Zustand nach Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose) oder psychiatrischen Störungen leiden (z.B. Schizophrenie)

wenn Sie Metall im Körper haben: z.B. Implantate (Knochenschrauben), Metallsplitter, Piercing oder Herzschrittmacher

wenn Sie schwanger sind. Es bestehen gesundheitlich zwar keine Bedenken, dennoch schließen wir Schwangere aus Gründen der Vergleichbarkeit mit anderen Patienten von der Untersuchung aus.

Die Messung findet in einem abgeschlossenen Raum statt. Wenn Sie Schwierigkeiten mit engen Räumen haben sollten, wenden Sie sich bitte vor Beginn der Untersuchung an den Versuchsleiter.

Der Versuchsleiter wird Sie noch einmal nach diesen Kriterien befragen, um sicherzugehen, dass nur Patienten teilnehmen, die die Eingangskriterien erfüllen.

6. Freiwilligkeit der Teilnahme

Wir möchten Sie ausdrücklich darauf hinweisen, dass Ihre Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgen sollte. Sie können jederzeit Ihr Einverständnis zur Studienteilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen und aus der Studie ausscheiden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

7. Probandenversicherung

Bei etwaigen Unfällen, sind Sie über die Haftpflichtversicherung des Klinikums versichert. Leider kann jedoch bei dieser Art von Untersuchung keine Wegeunfallversicherung abgeschlossen werden, d.h. Unfälle während der An- und Rückfahrt sind nicht versichert.

8. Angaben zum Datenschutz

Bei der Studie werden u.a. Daten wie Alter, Geschlecht, Familienstand und Beschäftigungsverhältnis erhoben. Alle Daten werden anonymisiert ausgewertet und computerisiert erfasst. Die Anonymisierung personenbezogener Daten erfolgt durch eine entsprechende Codierung. Eine Rückführung der Daten ist prinzipiell über eine beim Studienleiter hinterlegte Codierungsliste durchführbar. Eine Information über die von Ihnen erhobenen Daten ist daher auf Ihren Wunsch möglich. Der Code wird

verschlossen im MEG-Zentrum aufbewahrt; nur der Studienleiter hat zu dieser Codierungsliste Zugang.

Die Weitergabe der erhobenen Daten an Dritte (d.h. Personen, die mit der weiteren Bearbeitung der Daten betraut sind), die Auswertung sowie die Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form (d.h. ein Personenbezug kann anhand dieser Daten nicht hergestellt werden).

Wir weisen darauf hin, dass Dritten wie z.B. den staatlichen Aufsichtsbehörden zum Zweck der Überwachung im Beisein des Studienleiters Einblick in die persönlichen Akten gewährt werden kann. In diesem Fall werden Sie gebeten, den Studienleiter förmlich von seiner Schweigepflicht zu entbinden. Es werden keine Kopien der personenbezogenen Krankendaten angefertigt.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung!

PD Dr. Christoph Braun

Tel.: 07071/2987705

Dipl.-Biol. Anja Wühle

Tel.: 07071/2987712

7.2 Einverständiserklärung zur Studie

Prof. Dr. Niels Birbaumer, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie,
Gartenstr. 29, 72074 Tübingen
Zuständiger Projektleiter: Christoph Braun, Tel.: 07071/ 2987705

Einverständniserklärung zur Studie

„Untersuchung neuronaler Korrelate von Fehllokalisationen subliminaler taktiler Reize“

(Versuch II , Magnetoenzephalographie)

Probandencode:

Ich, _____ (Name), wurde über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie sämtliche Risiken und Nebenwirkungen der Studienteilnahme aufgeklärt.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auswirken wird.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass für diese Untersuchung keine gesonderte Probandenversicherung besteht.

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser Untersuchung.

Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung weitergegeben werden an die zuständige Überwachungsbehörde oder Bundesoberbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie.

Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen inländischen (und ausländischen) Überwachungsbehörde oder der zuständigen Bundesoberbehörde in meine beim Projektleiter vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Für diese Maßnahme entbinde ich den Projektleiter von der Schweigepflicht.

Tübingen, _____

Datum

Unterschrift des Probanden

Tübingen, _____

Datum

Unterschrift des Projektleiters

Datum: _____ Code: _____

7.3 Edinburgh-Fragebogen zu Feststellung der Händigkeit

Edinburgh-Fragebogen zur Feststellung der Händigkeit

Bitte kreuzen Sie an, welche Hand Sie vorzugsweise für die folgenden Tätigkeiten verwenden.

Sollten Sie sich absolut sicher darüber sein, dass Sie für eine bestimmte Tätigkeit immer nur die eine Hand benutzen, so heben Sie dies bitte durch **zwei Kreuze** hervor. Wenn Sie sich nicht sicher sind, welche Hand Sie bevorzugen, kreuzen Sie **beide Spalten** an.

Einige der beschriebenen Tätigkeiten erfordern den Einsatz beider Hände. Für diese Fälle ist in Klammern angegeben, für welche Tätigkeit der Objekte eine Angabe über die bevorzugte Hand erfolgen soll.

Bitte versuchen Sie, alle Fragen zu beantworten. Bitte lassen Sie nur die Tätigkeiten aus, die Sie bisher noch nie ausgeführt haben.

	linke Hand	rechte Hand
1. Schreiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Zeichnen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Werfen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Benutzung einer Schere	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Kämmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Zähneputzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Benutzung eines Messers (ohne Gabel)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Benutzung eines Löffels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hämmern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Benutzung eines Schraubenziehers	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

-
11. Umgang mit einem Tennisschläger
12. Benutzung eines Messers (mit Gabel)
13. Umgang mit einem Cricket-Schläger
14. Umgang mit einem Golf-Schläger
15. Benutzung eines Besens (obere Hand)
16. Benutzung eines Rechens (obere Hand)
17. Anzünden eines Streichholzes
18. Kisten öffnen (Deckel abheben)
19. Karten austeilen (die ausgegebene Karte)
20. Einfädeln (Führungshand mit Faden)
21. Mit welchem Fuß treten Sie (z.B. Fußball)
2. Wenn Sie nur ein Auge benutzen, welches bevorzugen Sie?

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders erwähnen möchte ich Herrn Prof. Dr. Christoph Braun für die Überlassung des Themas und die freundliche, geduldige und stets hilfreiche und fachkundige Unterstützung.

Dank gebührt ebenfalls Frau Dipl. biol. Anja Wühle, die mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, und Herrn Dipl. Ing. Jürgen Dax für die Entwicklung der Stimulationseinheit und –software.

Ein besonders lieber Dank gilt schließlich meiner Familie und allen Freunden, die mir viel Geduld entgegenbrachten und mich immer wieder motiviert haben.