

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für klinische Radiologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Heindel-

**Die Aktivität des auditorischen Cortex in Abhängigkeit unterschiedlicher
sprachgebundener Reize – eine fMRT Studie zur Sprachverarbeitung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Vaut, Henner

aus Haltern

2012

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeleiderer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Michael

Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für klinische Radiologie

-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Walter Heindel-

Referentin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfleiderer

Koreferent: Prof. Dr. med. Nikolaus Michael

Die Aktivität des auditorischen Cortex in Abhängigkeit unterschiedlicher sprachgebundener Reize – eine fMRT Studie zur Sprachverarbeitung

Vaut, Henner

Es wurde der Einfluss unterschiedlicher auditorischer Reize auf die Aktivität im primären und sekundären auditorischen Cortex (AUC) und mögliche modulierende Effekte des Anterioren Cingulum Cortex (ACC) mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht.

Die Darbietung eines stereotypen, sinnleeren Reizes (repetitive Silbe „bla“), führt zu einer links betonten Habituation der Aktivierung des AUC. Wird unerwartet ein abweichender Sprachstimulus (Distraktor) eingeführt (Extrakt aus einem Hörspiel), führt dieser zu einer Aufhebung der Habituation und damit zu einer erhöhten Aktivität v. a. des linken AUC, die bei nachfolgender erneuter stereotyper Stimulation anhält.

Analysen der funktionellen Kopplung zwischen corticalen Arealen, die für Aufmerksamkeitsprozesse eine Rolle spielen, zeigen eine Korrelation zwischen der Aktivität beider AUC und den anterioren cingulären Cortices beidseits. Es konnte eine signifikante funktionelle Kopplung zwischen beiden AUC und dem rechten ACC, darüber hinaus als Trend eine Kopplung mit dem linken ACC beobachtet werden. Die Daten bestätigen die mögliche Bedeutung des ACC als Teil des präfrontalen Cortex innerhalb eines neuronalen Regelkreises der auditorischen Reizverarbeitung im Sinne eines „Top-Down-Modulators“. Er scheint in die Regulation der neuronalen Aktivität der Hörrinde eingebunden, indem er die dargebotenen auditorischen Stimuli hinsichtlich ihrer Relevanz stetig überwacht, so dass so eine effiziente Verarbeitung der auditorischen Reize besonders im Hinblick auf die Sprachverarbeitung ermöglicht wird.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.08.2012

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Die Aktivität des auditorischen Cortex in Abhängigkeit unterschiedlicher
sprachgebundener Reize – eine fMRT Studie zur Sprachverarbeitung

im:

Universitätsklinikum Münster

Institut für klinische Radiologie

unter Anleitung von:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bettina Pfeiderer

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Ascheberg, 20.08.2012

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Kapitel	Titel	Seite
-1-	Einleitung	1
-1.1-	- Akustische Reizverarbeitung	1
-1.2-	- Grundlagen der Kernspintomographie (MRT)	7
-1.3-	- funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	12
-1.4-	- Ziele	18
-2-	Material und Methoden	20
-2.1-	- Probandenkollektiv.....	20
-2.2-	- Untersuchungsablauf	22
-2.3-	- fMRT Datenakquisition	24
-2.4-	- fMRT Datenanalyse	26
-2.5-	- Statistik - Auswertung und Analyse der fMRT-Daten.....	27
-2.6-	- Funktionelle Konnektivität.....	29
-3-	Ergebnisse	31
-3.1-	- Auditorische Reizverarbeitung ohne Distraktor (Pa1)....	31
-3.2-	- Auditorische Reizverarbeitung unter Verwendung eines Distraktors (Pa2)	32
-3.3-	- Funktionelle Konnektivitätsanalyse	36
-4-	Diskussion	39

-4.1-	- Auditorische Reizverarbeitung ohne Distraktor (Habituationsparadigma, Pa1)	40
-4.2-	- Auditorische Reizverarbeitung nach Einführung eines Distraktors (Dishabituationsparadigma, Pa2).....	41
-4.3-	- Funktionelle Konnektivität	48
-4.4-	- Limitationen	52
-4.5-	- Schlussfolgerungen und Ausblick	53
-5-	Literaturverzeichnis	54
-6-	Anhang	59
-6.1-	- Verwendete neuropsychologische Tests	59
-6.2-	- BOLD Cluster Analyse	68
-7-	Lebenslauf	71
-8-	Danksagungen	72

-1- Einleitung

-1.1- Akustische Reizverarbeitung

Das Gehör ist möglicherweise das wichtigste Sinnesorgan des Menschen. Neben der Orientierung einschließlich der möglichst frühzeitigen Ortung von Gefahren dient es vor allem der Sprache. Hier ist es der Ausgangspunkt für die Analyse höchst komplexer Schallsignale (**Abb. 1 und 2**). Aufgrund dieser Anforderungen hat es sich als Sinnesorgan entwickelt, das hochempfindlich Schallwellen über das Trommelfell empfängt und über die Gehörknöchelchen, die kleinsten Knochen des Menschen, als Druckwellen in das Innenohr, das heißt auf das mit Flüssigkeit gefüllte Gangsystem des Cortischen Organes überträgt. Hier stimulieren die Wellen speziell ausgebildete Sinneszellen, die so genannten Haarzellen (**Abb. 3 und 4**). Die Haarzellen wandeln die mechanischen Reize, abhängig von der Lautstärke (Amplitude) und Frequenz (tonotope Gliederung) in elektrische Signale um, die weitergeleitet werden (nach Trepel „Neuroanatomie Struktur und Funktion“).

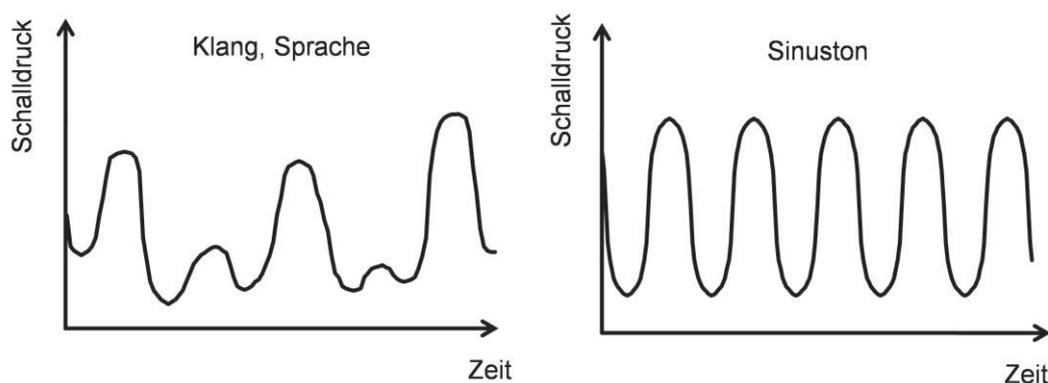


Abb. 1 Schematische Darstellung des Schalls. links: Klang, Sprache; rechts: Sinuston - die Amplitude ist proportional zur Lautstärke, die Frequenz bestimmt die Tonhöhe

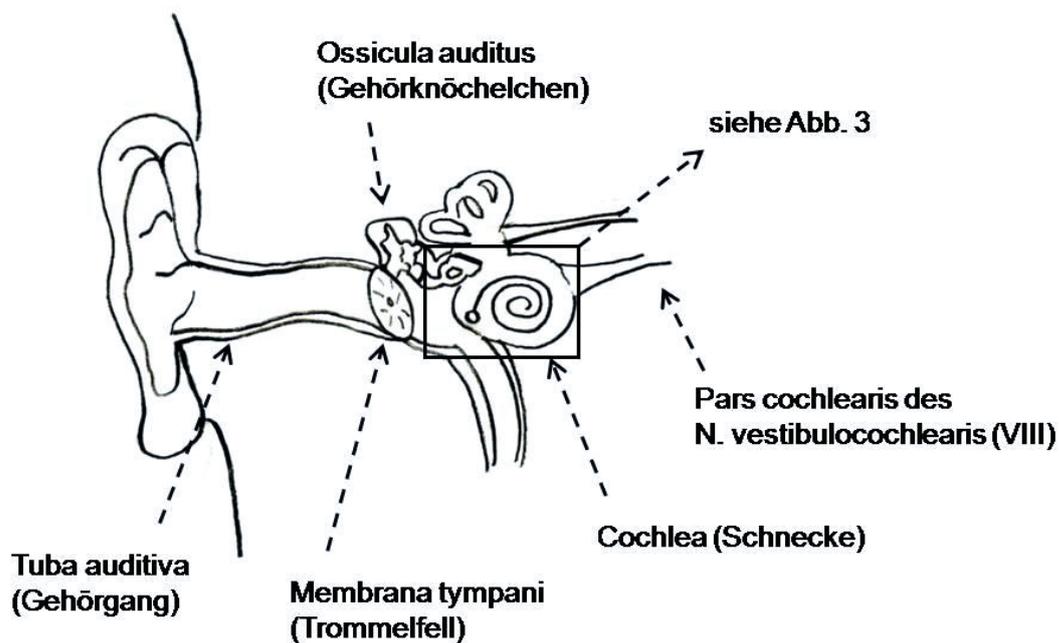


Abb. 2 Aufbau des Ohres (schematisch). Die Schallwellen werden über den Gehörgang gebündelt auf das Trommelfell geleitet. Die Schwingungen des Trommelfells werden über die Gehörknöchelchen (ossicula auditus; Hammer, Amboss und Steigbügel) an das Innenohr weitergeleitet und auf die Perilymphe übertragen. Diese Schwingungen führen zu einer tonotopen (ortskodierten) Bewegung der Basilarismembran (siehe hierzu **Abb. 3**)

Steigbügel im ovalen Fenster

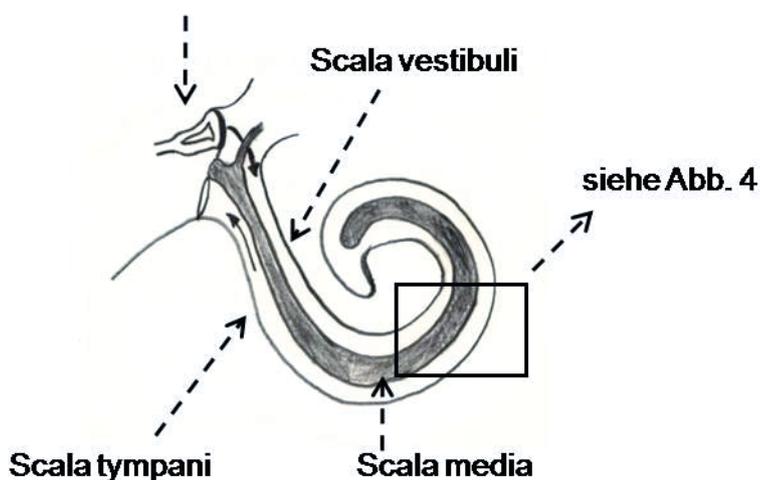


Abb. 3 Hörschnecke (Cochlea) (schematisch). Die Schallwellen werden über den Fuß des Steigbügels im ovalen Fenster auf die Perilymphe übertragen, die entstehende Welle wird durch die Scala vestibuli in die Scala tympani fortgeleitet und führt zur tonotopen Anregung der Basilarismembran (siehe **Abb. 4**) (Ausschnittsvergrößerung)

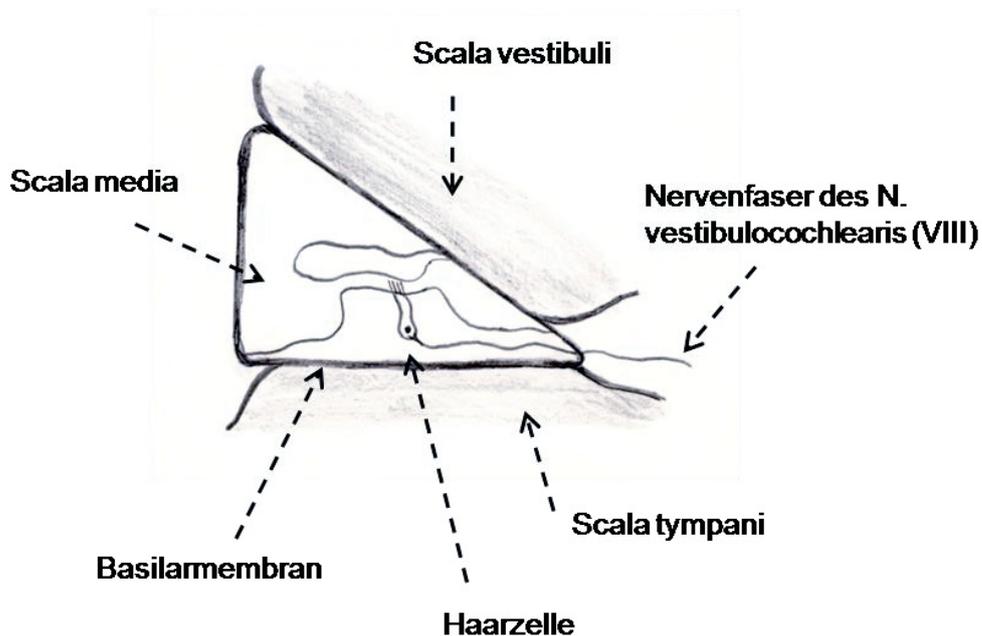


Abb. 4 Cochlea (schematisch). Die Wellenbewegung der Perilymphe führen zur tonotopen Schwingung der Basilarmembran, die hier aufsitzenden Haarzellen werden angeregt und leiten die neuronale Information gebündelt im N. vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) über die Hörbahn (siehe **Abb. 5**) zunächst an die Hörrinde (siehe **Abb. 6**) weiter (Querschnitt)

In der Cochlea führen die Schwingungen an der Basilarmembran über eine Auslenkung der Haarfortsätze der Sinneszellen zu entsprechender neuronaler Aktivität, die über Axone, zunächst gebündelt im Nervus vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv), dann über die sogenannte Hörbahn das Gehirn erreicht. Die Hörbahn beginnt mit Umschaltung in der Medulla oblongata (Ncll. cochleares) auf das zweite Neuron des auditiven Systems. Von den Ncll. cochleares verlaufen die Fasern zu einem geringen Anteil ipsilateral nach kranial, zu einem größeren Teil als kräftiges Faserbündel (Corpus trapezoideum) zur Gegenseite. In dieses Faserbündel sind einzelne Kerne (Ncll. olivaris superior und Ncll. corporis trapezoidei) eingeschaltet, in denen Teile der Fasern verschaltet werden. Diese verschalteten Anteile steigen auf der wiederum kontralateralen Seite als Lemniscus lateralis, in dem das

Kerngebiet Ncl. lemniscus lateralis eingeschaltet ist, zu den Colliculi inferiores auf. Über die Vierhügelplatte und den Thalamus (Corpus geniculatum mediale) erreichen alle Fasern über die Hörstrahlung die Hörrinde (auditorischer Cortex) (Trepel 1999) (**Abb.5**).

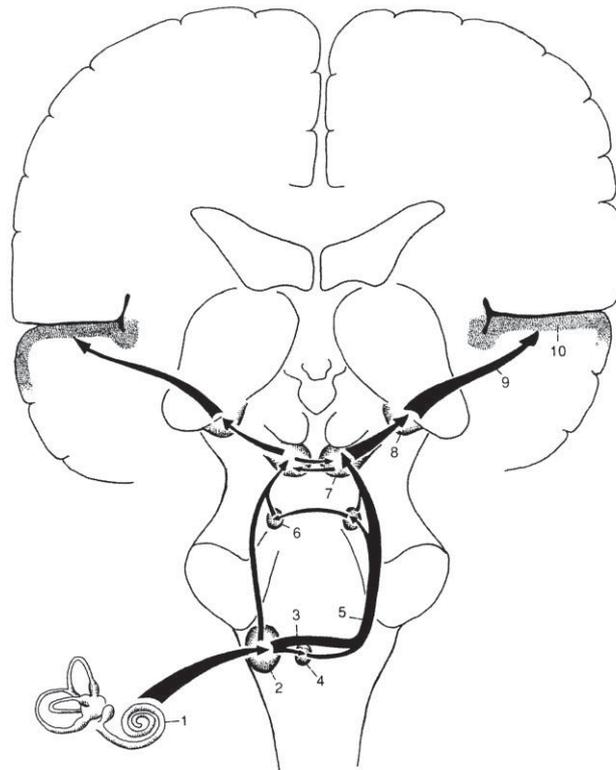


Abb. 5 Hörbahn. Erläuterung siehe Text. Beachte: es besteht ein bilateraler Verlauf der auditorischen Reize aus der Cochlea einer Seite - Ziffern: **1** Cochlea, **2** Ncl. cochleares, **3** Corpus trapezoideum, **4** Ncl. olivaris superior und Ncl. corporis trapezoidei, **5** Lemniscus lateralis, **6** Ncl. Lemnisci lateralis, **7** Vierhügelplatte (Colliculus inferior), **8** Corpus geniculatum mediale (Teil des Thalamus), **9** Hörstrahlung, **10** Hörrinde (aus Trepel 1999, S.218)

Alle Hirnstrukturen sind beim gesunden Menschen bihemisphärisch, das heißt doppelt angelegt, so dass es zum Einen eine Reizverarbeitung in jeder Hirnhälfte, zum Anderen aber auch komplexe Kreuzverbindungen zwischen den

Hemisphären gibt. Relevante Hirnareale der akustischen Reizverarbeitung, die mit bildgebenden Verfahren detektiert werden können, sind zunächst die Hörrinde (primärer und sekundärer auditorischer Cortex; AUC) sowie im Weiteren auch nachfolgend durch komplexe Verschaltungen erregte Hirnareale, die an der Reizverarbeitung teilhaben.

Die Hörrinde als kortikal-sensorisches Areal wird in den primär- (Heschl-Querwindung, Brodmann Area (BA) 41) und sekundär- (Wernicke-Zentrum, BA 42) auditorischen Cortex unterteilt, die beide im Temporallappen lokalisiert sind (**Abb. 6**) (Bernal und Altmann 2001; Frackowiak et al. 2004).

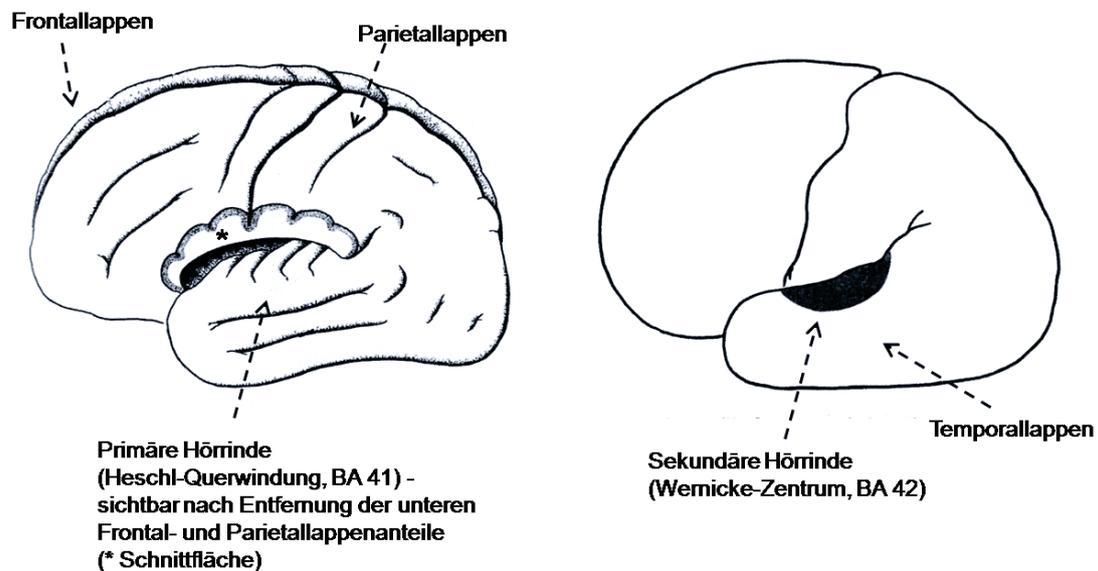


Abb. 6 Lokalisation der primären und sekundären Hörrinde. Ansicht von lateral (aus Trepel, 1999, S.219)

Für die akustische Reizverarbeitung relevante Hirnareale sind neben dem AUC (Bernal und Altmann 2001; Frackowiak et al. 2004) vor allem auch der anteriore cinguläre Cortex (ACC, BA24 und 32) (Bernal und Altmann 2001; Jäncke et al. 1998; Pandya 1995), der Aufmerksamkeitsprozesse von Sinnesreizen (neben anderem) steuert.

Akustische Signalverarbeitung hat viele Facetten, wie zum Beispiel das Richtungshören. Es ermöglicht dem Menschen die Herkunft von Schallwellen zu bestimmen. Die Lautstärke eines Reizes wird bestimmt durch die Amplitudenhöhe der Schallwelle. Sie ist ein weiterer wichtiger Unterscheidungsfaktor. So werden zum Beispiel bekannte Geräusche, wie der Lärm eines Autos oder Flugzeugs je nach Lautstärke in Beziehung gesetzt zur Entfernung der Schallquelle. In unserem Versuch haben wir daher zur objektivierbaren Datenerhebung eine einheitliche Lautstärke verwendet. Aufmerksamkeit ist ebenfalls ein sehr wichtiger Faktor der Reizverarbeitung. Zeigt der Empfänger eines Reizes eine geringe Aufmerksamkeitsschwelle, so werden Reize vom Gehirn in einer anderen Art und Weise verarbeitet und bewertet als wenn der Empfänger eine hohe Aufmerksamkeitsschwelle besitzt.

Die Anforderungen an das Gehör sind gewaltig. Zum einen sind Schallreize sehr unterschiedlicher Intensität [dB] (die absolute Hörschwelle ist frequenzabhängig, sie liegt bei ca. 2000-5000 Hz nahe 0 dB und ist mit ab- und zunehmender Frequenz ansteigend) und Frequenz [Hz] (von ca. 10 bis größer 10000 Hz) zu erfassen, zum anderen wird die Richtung des Schalls über minimale Zeitdifferenzen (minimal ca. 1ms) beim Eintreffen des Schallreizes (binaurikuläres Hören) bestimmt (nach: Deetjen und Speckmann 1999). Die Hörphysiologie weist eine interindividuelle Bandbreite auf.

Weit anspruchsvoller ist jedoch noch die Abbildung und Erfassung höchst komplexer Schallmuster hinsichtlich Frequenzspektrum, Modulation und zeitlicher Struktur, die vor allem der Spracherkennung dient. In diesem Zusammenhang ist das Gehör besonders darauf angewiesen, relevante akustische Signale aus einer Unmenge irrelevanter Informationen zu erkennen, wobei auch hier die

Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle spielt.

Zur Unterdrückung von irrelevanten Reizen hat sich ein neuronales Reaktionsverhalten, die sogenannte Habituation, herausgebildet. Habituation beschreibt die abnehmende neuronale Reizantwort auf einen wiederkehrenden Reiz. Jeder Reiz führt initial zu einer ausgeprägten Reizantwort, die jedoch mit wiederholter Darbietung desselben Reizes abnimmt. Es handelt sich hierbei auch um komplexe neuronale Regulationsphänomene, die auch die Reagibilität kortikal-sensorischer Areale einbeziehen können. Diese effektive Art der Reizverarbeitung kann bei psychisch Kranken, beispielsweise an Depressionen leidenden Menschen, gestört sein, was in Studien unserer Arbeitsgruppe bereits untersucht wurde (Michael et al. 2004; Tollkötter et al. 2006; Christ et al. 2008).

Wird in eine Reizfolge, die neuronal habituiert, d.h. mit abnehmender Reizreaktion verarbeitet wird, durch einen differenten und damit potentiell relevanten Stimulus (Distraktor genannt) unterbrochen, kommt es zu einer Reizantwort, die gleiche oder initial sogar überschießende Werte erreicht im Vergleich zum ersten. Dieses Phänomen der Aufhebung oder Umkehr der Habituation kann als Dishabituation bezeichnet werden (Rose 2001).

-1.2- Grundlagen der Kernspintomographie (MRT)

Die Kernspintomographie, auch Magnetresonanztomographie (MRT) genannt, ist ein nichtinvasives bildgebendes Verfahren, dass in den 80er und 90er Jahren des letzten Jahrhunderts, nach zuvor überwiegend experimenteller Anwendung, einen immer wichtigeren und mittlerweile unverzichtbaren Platz unter den entsprechenden Untersuchungsverfahren eingenommen hat. In der Anfangszeit der MRT wurden zunächst Permanentmagneten verwendet, die jedoch

ihre Limitation in einer Feldstärke von zumeist unter einem Tesla (T) des Hauptmagnetfeldes (B_0) hatten. Mit Einführung von Supraleitern als Basis eines MR-Tomographen sind jetzt Feldstärken von bis zu 3 T im klinischen Einsatz, dagegen noch weit höhere Feldstärken im zumeist tierexperimentellen Bereich im Einsatz.

Die Grundlage der Bildgebung sind magnetische Eigenschaften von Atomen mit unpaarigen Elektronen in der Atomhülle. Das quantitativ am häufigsten vorkommende Atom im menschlichen Körper ist das Wasserstoffatom (H^1). Es findet sich in vielfältigen Molekülen, vor allem im Wasser (H_2O), dem mit Abstand häufigsten im menschlichen Körper vorkommenden Molekül. Wasserstoff besitzt ein einzelnes, positiv geladenes Proton im Kern umgeben von einem hier herum kreisenden negativ geladenen Elektron in der Hülle. Aufgrund des unpaarigen Elektrons in der Atomhülle weist das Wasserstoffatom einen Eigendrehimpuls (Spin) um die eigene Achse auf mit dem Effekt, dass es sich wie ein kleiner Magnet verhält und einen Nord- als auch Südpol aufweist (**Abb. 7**). Zusätzlich steht ein jedes Atom mit seiner Nordpol-Südpol-Ausrichtung nicht fix im Raum sondern rotiert wie ein Kreisel. Ohne Einfluss von außen heben sich alle hieraus resultierenden Einzelvektoren in ihrer Summe auf (**Abb. 8**) (Weishaupt et al. 2009).

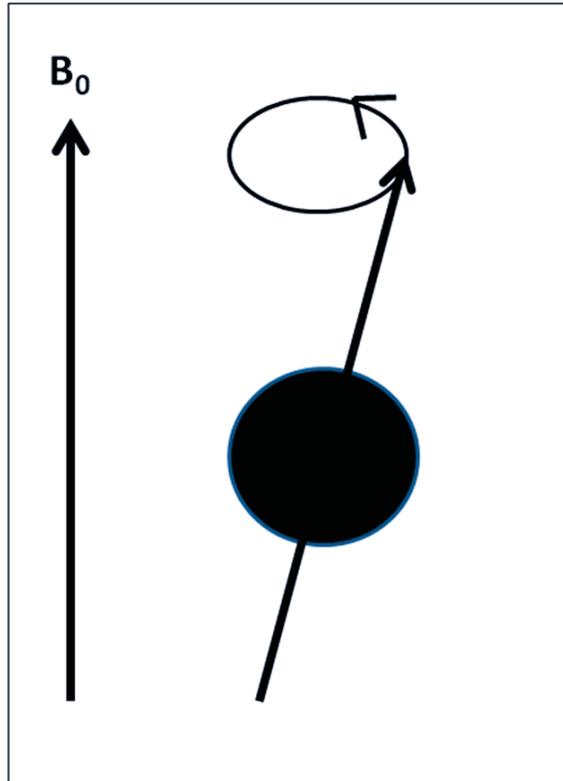


Abb. 7 Atommodell. Jedes Atom mit einem unpaarigen Elektron besitzt einen Eigendrehimpuls (Spin), so es sich wie ein Magnet verhält und einen Nord- wie auch Südpol aufweist.

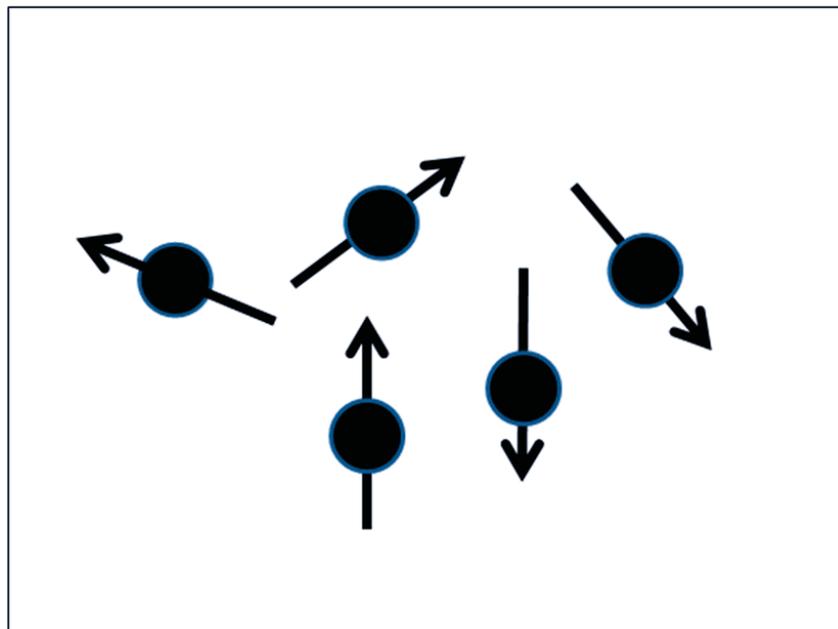


Abb. 8 Ausrichtung der Atome ohne externes Magnetfeld. Ohne ein externes Magnetfeld rotieren die Spins in beliebiger Raumrichtung, die Einzelvektoren heben sich gegenseitig auf, der Summenvektor ist 0.

Der Effekt der Polarität eines jeden Atoms (**Abb.7**) macht es möglich, dass sich unter Einfluss eines extern auf den Körper einwirkenden Magnetfeldes (B_0) alle Atome entlang dieses Feldes ausrichten, entweder in Richtung oder Gegenrichtung zu B_0 (z-Achse) (**Abb. 9**). Es überwiegt ein kleiner Teil der Ausrichtung aller Atome in die eine Richtung, so dass in der Summe aller noch so kleinen Einzelvektoren eine relativ kleine aber entscheidende Längsmagnetisierung entlang des Hauptmagnetfeldes resultiert.

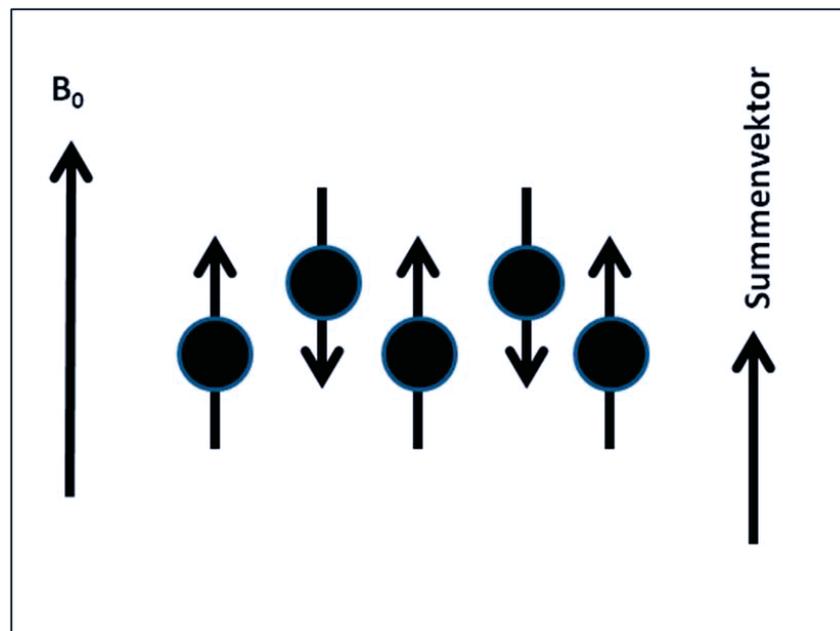


Abb. 9 Ausrichtung der Atome bei Vorhandensein eines externen Magnetfeldes. Unter Einfluss eines externen Magnetfeldes (B_0) richten sich die Spins in Richtung oder Gegenrichtung zu B_0 aus, es resultiert ein Summenvektor entlang des Hauptmagnetfeldes (Längsmagnetisierung).

Zusätzlich gibt es noch einen weiteren Effekt des äußeren Magnetfeldes. In Abhängigkeit der externen Feldstärke (z.B. 3 Tesla (T)) lässt sich ein jedes Atom nur mit einer bestimmten von außen gesendeten Frequenz (Larmorfrequenz) anregen, das heißt Energie aufnehmen. Diese eingestrahlte und von den Atomen aufgenommene Energie führt zu einer Auslenkung der vormals in B_0 -Richtung

ausgerichteten Atome. Da das Hauptmagnetfeld B_0 jedoch permanent auf den Körper einwirkt ist es im Anschluss das Bestreben eines jeden Atoms in seine Ausgangslage zurückzukehren. Dies geschieht unter Abgabe der zuvor aufgenommenen Energie, die von Empfangsspulen aufgenommen wird und nach Weiterverarbeitung, u.a. einer mathematischen Transformation (die sogenannte Fournier-Transformation), in ein Bildsignal bzw. funktionelles Signal umgerechnet werden kann.

Da sich der zu untersuchende Körper in seiner gesamten Länge im Hauptmagnetfeld B_0 des Tomographen der Feldstärke 3T befindet, würde das Einstrahlen von Energie mit entsprechender Larmorfrequenz zu einer Anregung des wassergebundenen Wasserstoffes innerhalb des gesamten Körpers führen. Um dennoch eine Schichtselektion vornehmen zu können, bedarf es der Verwendung von Gradienten, die entlang des Körpers geschaltet werden und so eine Verstärkung des Magnetfeldes am Kopfende und eine Abschwächung am Fußende bewirken. Dieses bewirkt, dass je nach Gradientenstärke (das verwendete MRT verfügt über eine Gradientenstärke von 30mT/m mit einer maximalen Schaltgeschwindigkeit von 150 mT/m/ms) bestimmte Schichten bevorzugt angeregt werden. Jede Schicht hat somit eine eigene, spezifische Larmorfrequenz, mit der diese angeregt werden kann.

Um das MR-Signal einer selektierten Schicht weiter in x- und y-Raumrichtung ortskodieren zu können wird eine Phasen- und eine Frequenzkodierung durchgeführt (Weishaupt et al. 2009).

Zur Phasenkodierung wird ein Gradient in y-Richtung eingeschaltet. Dieser bewirkt für eine sehr kurze Zeit, dass im Tomographen von oben nach unten ein abfallendes Magnetfeld besteht und die Spins in ihrer Kreisbewegung je nach Ort

in der Schicht verschoben und somit bildlich auseinandergesogen werden. Nach Abschalten des Gradienten kreiseln die Spins in ihrer jetzt neuen Phase weiter und so lässt sich über die Phasenkodierung der empfangenen Information eine horizontale Einordnung der Signale vornehmen. Diese Informationen gehen ebenfalls in die Fourier-Analyse ein.

Jetzt bedarf es noch einer Ortsbestimmung der empfangenen Signale bezogen auf die x-Achse. Hierzu wird ein Gradient in x-Richtung geschaltet, der von rechts nach links zunimmt. Die Spins werden entlang dieses Gradienten ortsabhängig mit einer unterschiedlichen Frequenz versehen, in der sie weiterkreiseln. Die sich in der Folge ergebende und von den Empfangsspulen empfangene elektromagnetische Energie unterschiedlicher Frequenzen lässt eine Zuordnung des Signals in x-Richtung zu (Frequenzkodierung).

Mit Hilfe all dieser Informationen über Frequenz und Phase einer zuvor mittels einer bestimmten Larmofrequenz angeregten Schicht lassen sich die gewonnenen Signale ortskodieren und somit topologisch als Bild darstellen beziehungsweise in der fMRT einem bestimmten Voxel in einem Raum zuordnen.

Die Daten liegen zunächst digitalisiert in einem Rohdatenraum, dem sogenannten K-Raum vor. Das Zentrum eines virtuellen K-Raums enthält überwiegend Auflösungsinformationen, während die Peripherie vorwiegend zum Kontrast eines Bildes beiträgt. Nach Fouriertransformation erhalten wir dann das fertige Bild.

-1.3- funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Erst mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie, fMRT) ist es technisch gelungen sowohl das

Ausmaß der Aktivierungsstärke, beispielsweise akustischer und vieler weiterer Sinnesreize im Gehirn, als auch deren Lokalisierung im Gehirn in vivo zu bestimmen.

Nervenzellen werden durch ankommende Sinnesreize selektiv angeregt. Dadurch benötigen sie verstärkt Sauerstoff. Der Sauerstoffbedarf wird über die quantitative Blutzufuhr im Kapillarbett jeder Gehirnregion je nach Bedarf geregelt. Entscheidend ist hierbei die Kopplung der quantitativen Sauerstoffzufuhr in Abhängigkeit zum Aktivitätsniveau einer Nervenzelle bzw. eines Zellverbandes (Friston et al. 2002; Papagni et al. 2011).

Grundlage bildet hierbei der sogenannte BOLD-Effekt (blood oxygen level dependend). Das sauerstoffreiche Blut in Form von mit Sauerstoff beladenen roten Blutkörperchen (oxygeniertes Hämoglobin, HbO) ist unter Einfluss eines externen Magnetfeldes diamagnetisch und verändert damit das lokale Magnetfeld nicht, wohingegen das sauerstoffarme Blut, desoxygeniertes Hämoglobin (Hb) paramagnetisch ist und das lokale Magnetfeld abschwächt. Dieser Unterschied macht es möglich, dass in der fMRT unter Zuhilfenahme von bestimmten Aufnahmetechniken, wie z.B. der EPI-Sequenz (Echo-planar-imaging), Veränderung der Signalintensität durch Veränderungen in der lokalen Sauerstoffkonzentrationen abgebildet werden können (Weishaupt et al. 2009).

Die an die neuronale Aktivität gekoppelte lokale Sauerstoffversorgung in einem bestimmten Hirnareal führt bei verstärkter Neuronentätigkeit (als Antwort auf einen Sinnesreiz) zu einer lokalen Weitstellung von Kapillaren und somit gesteigerter Perfusion mit sauerstoffreichem Blut. Dieser nachfolgende Bluteinstrom gleicht den Sauerstoffbedarf überproportional aus, so dass oxygeniertes Hämoglobin in der aktivierten Hirnregion in höherer Konzentration als

der Ausgangssituation anzutreffen ist. Dies führt folglich zu einem stärkeren lokalen Diamagnetismus in dieser Region, der erfasst werden kann. Durch geeignete Subtraktion der gemessenen Werte zwischen Ruhebedingung und nach dem Stimulus auftretenden Aktivierung kann diese Region in der Nachverarbeitung des Experiments am Computer sichtbar gemacht werden. Der BOLD-Effekt erlaubt somit, über die zeitlich und örtlich ermittelte Signaländerung, die mit dem lokalen Sauerstoffgehalt im Gehirn korreliert, Rückschlüsse auf aktivierte Hirnareale zu ziehen (Nitz et al. 2011, Weishaupt et al. 2009).

Der zeitliche Verlauf der BOLD-Antwort entspricht in etwa einer Wellenform wie er in **Abb. 10** dargestellt ist (Jäncke 2005).

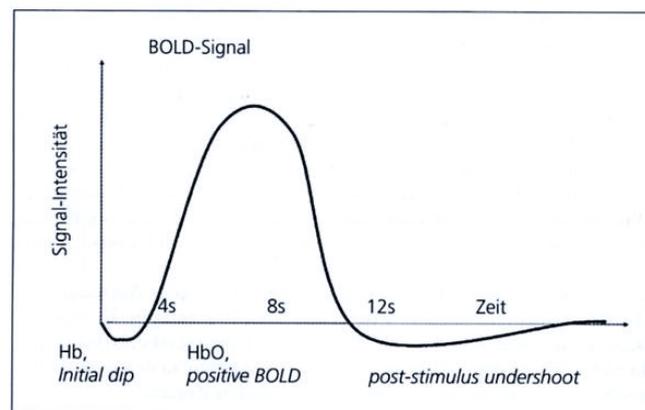


Abb. 10 BOLD-Signal Verlauf. Unmittelbar nach Stimulation einer Nervenzelle ist ein initialer Signalabfall (initial dip) zu erkennen. Der „initial Dip“ kommt dadurch zustande, dass anfangs eine hohe Konzentration an deoxygeniertem Sauerstoff (Hb) vorliegt, bis durch erhöhte Perfusion sauerstoffreiches Blut (HbO) nachgeliefert wurde. Nach ca. 4-6 s erreicht das BOLD Signal sein Maximum, anschließend fällt es unterhalb des Ausgangsniveaus (post stimulus undershot) bis es wieder das Ausgangsniveau erreicht [Jäncke 2005, S. 82].

Dieser phasenhafte Verlauf von ca. 10 s ist auch der Grund für die im Experiment gewählte Repetitionszeit (TR) von 11,5 s, die sicher stellen soll, dass sich die

Geräusche des Scanners in den Ruhephasen des Paradigmas nicht auf die Ermittlung des Ruheniveaus auswirken und dieses verfälschen.

Funktionelle Konnektivität

Im Gehirn werden Sinnesreize komplex mit Hilfe unterschiedlicher neuronaler Regelkreise bzw. Verschaltungen weiter verarbeitet. So kommt es in der Folge zu Phänomenen, die mit dem Begriff der funktionellen Konnektivität beschrieben werden (Friston 2002; Papagni et al. 2011).

Nach Reizdarbietung treten in der Folge und vermutlich als Korrelat der neuronalen Weiterverarbeitung Perfusionsänderungen (bidirektional, d. h. Zu- wie auch Abnahme) in umschriebenen Hirnarealen auf, die anhand des zeitlichen Verlaufs bzw. der Synchronität funktionell einander zugeordnet werden können. Die zeitliche Koordinierung der Aktivierung verschiedener Hirnareale lässt eine funktionelle Kopplung bei der Reizprozessierung vermuten. Friston und Papagni et al. definierten die funktionelle Konnektivität als „zeitliche Korrelation zwischen räumlich entfernten neurophysiologischen Ereignissen“ (Friston 2002; Papagni et al. 2011). Haben zwei oder mehrere Areale sehr ähnliche zeitliche Aktivitätsverläufe, wird postuliert, dass die funktionelle Konnektivität zwischen diesen Arealen hoch ist.

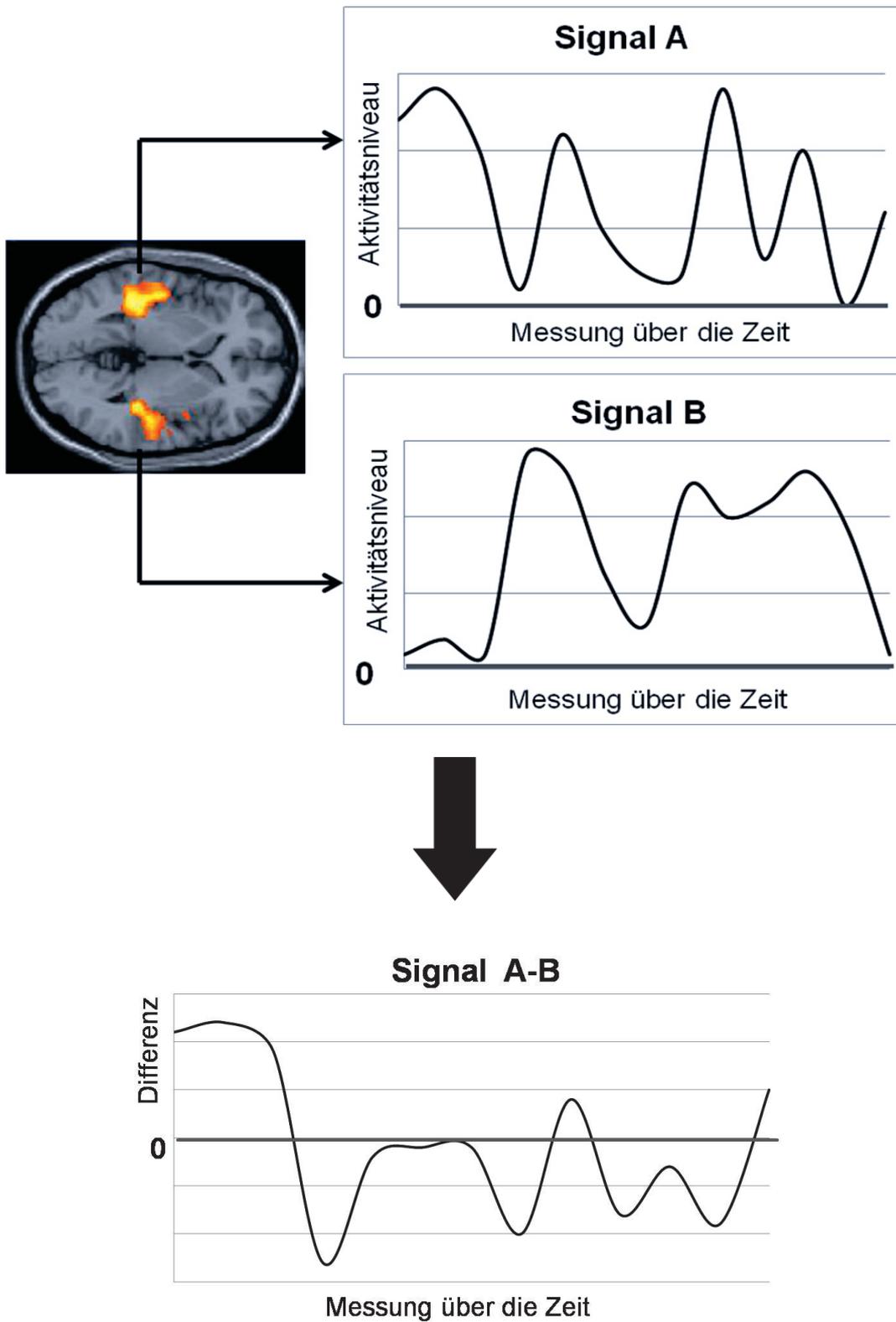


Abb. 11

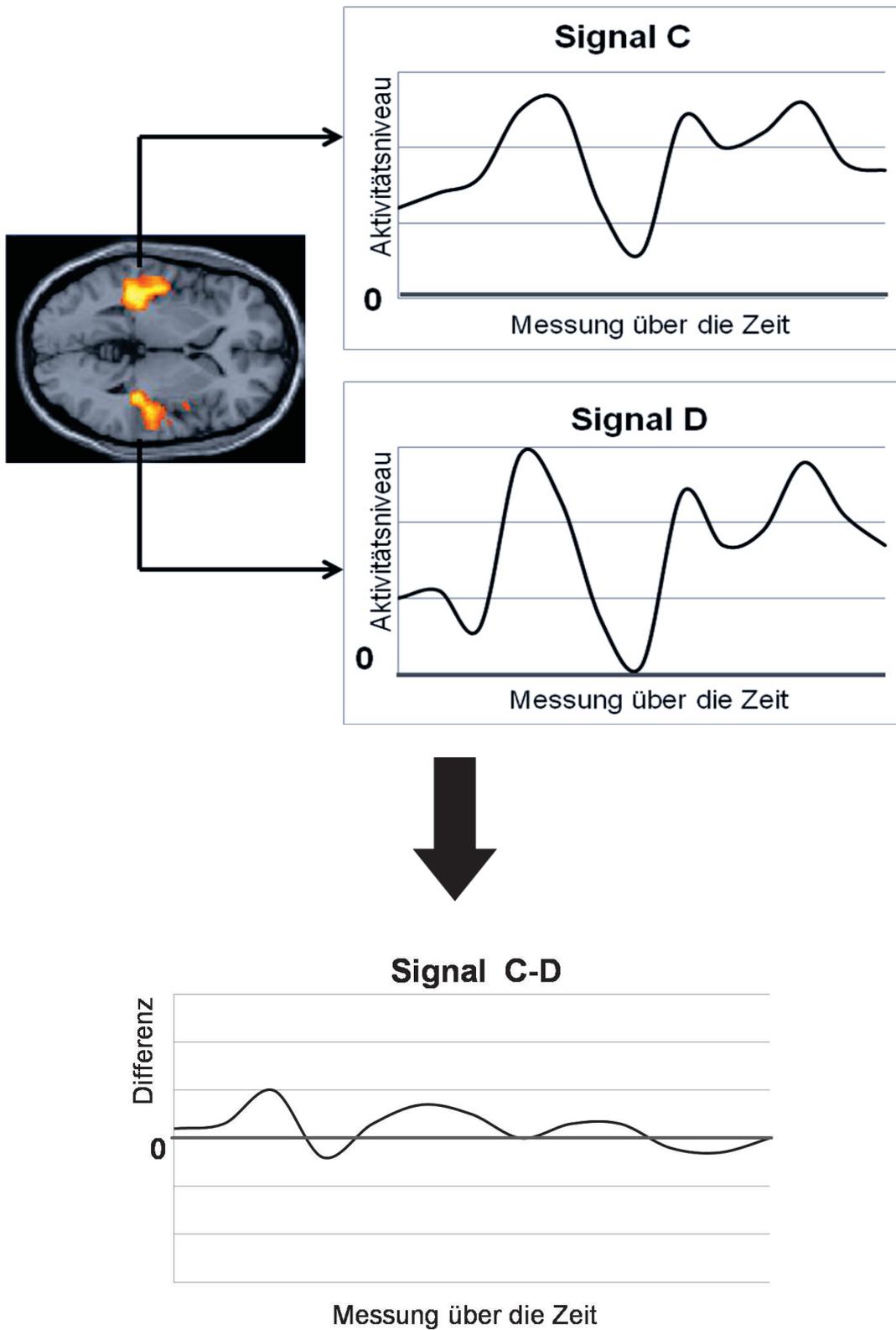


Abb. 12

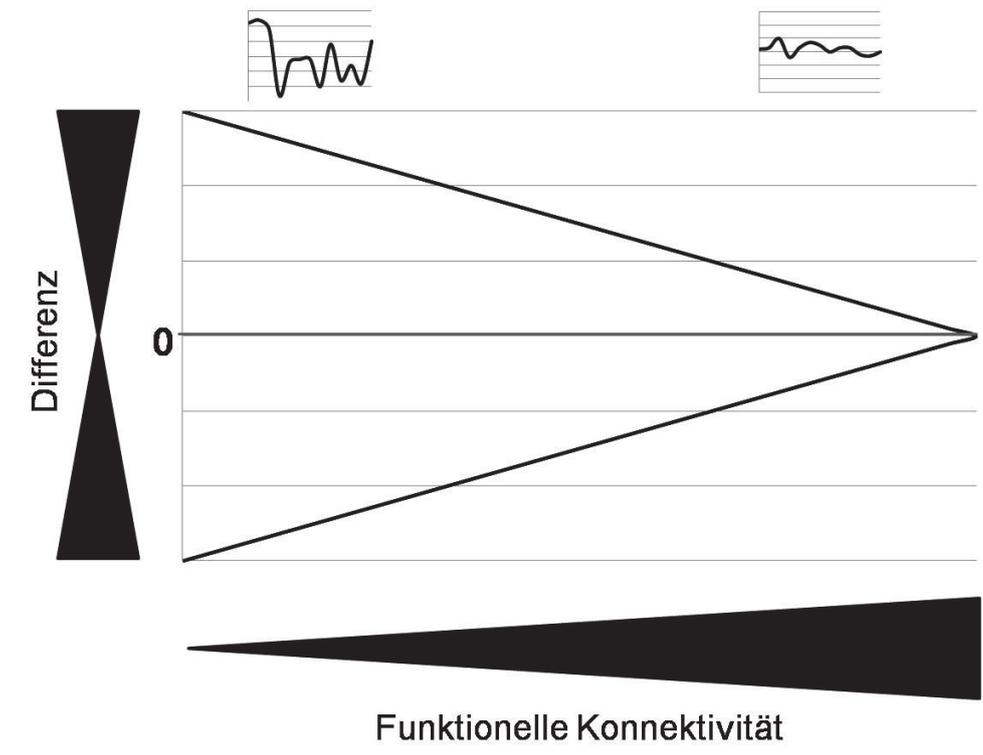


Abb. 13

Abb. 11-13 Prinzip der funktionellen Konnektivität – **Abb. 11**: die Aktivität der untersuchten Hirnareale unterscheidet sich im zeitlichen Verlauf deutlich (Differenz Signal A - B = hoch). Die funktionelle Konnektivität ist gering – **Abb. 12**: die Signalverläufe der miteinander verglichenen Hirnareale haben einen relativ gleichförmigen Verlauf (Differenz Signal C-D = niedrig; Werte um Null). Die funktionelle Konnektivität ist hoch. **Abb. 13**: Graphische Darstellung der funktionellen Konnektivität in Bezug zur Signaldifferenz. Besteht eine hohe Signaldifferenz (großer Abstand zur Nulllinie, im positiven wie auch negativen Wertebereich) ist die funktionelle Kopplung gering. Bestehen nur geringe Abweichungen zur Nulllinie ist die funktionelle Kopplung als hoch zu postulieren

-1.4- Ziele

Die Studie vergleicht zwei unterschiedliche Paradigmen (Pa) der auditorischen Stimulation, nämlich die Stimulation durch eine stereotyp wiederholte Silbe in Kontrast zur Stimulation durch Sprache. Im ersten Paradigma hörten die Probanden in drei aufeinander folgenden Stimulationsblocks die repetitiv dargebotene Silbe „bla“, jeder Block war eingerahmt von Ruhephasen. Das zweite Stimulationsparadigma unterschied sich vom ersten in nur einem Detail: während

der zweiten Hälfte des zweiten Blocks repetitiver Silbenstimulation wurde unmittelbar ein Sprachreiz (Auszug aus der Hörbuchfassung des Romans „Sophie’s Welt“[®] von Jostein Gaarder, deutsche Fassung) präsentiert, der als so genannter „Distraktor“ fungierte (siehe Abb. 15 zum Studienablauf, S. 23).

Es ging dabei um die Frage, welchen Einfluss Distraktoren bzw. Veränderung eines auditorischen Reizes auf die Reizverarbeitung und insbesondere welchen Einfluss es auf die Habituation neuronaler Aktivität hat. Darüber hinaus sollte untersucht werden, inwieweit der abweichende Stimulus (Distraktor: Sprache) die funktionelle Kopplung der Aktivität von Hirnarealen, die mit Aufmerksamkeitsfunktionen wie z. B. der ACC in Verbindung gebracht werden, beeinflusst.

-2- Material und Methoden

-2.1- Probandenkollektiv

Dreißig gesunde Probanden (15 weiblich), in der überwiegenden Zahl Rechtshänder (27 von 30, nach Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971, siehe Kapitel 6 Anhang A), mit einem Durchschnittsalter von 32,0 (\pm 13) Jahren, sämtlich muttersprachlich deutsch wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Händigkeit hatte keinen Einfluss auf die Resultate, ihr Einfluss wurde in einer separaten Analyse im Vergleich mit den 27 Rechtshändern überprüft. Die Auswertung ohne diese drei Probanden ergaben gleichbleibende Ergebnisse.

Die Probanden wurden sorgfältig im Vorfeld mittels eines standardisierten Fragebogens vom Studienleiter hinsichtlich möglicher neurologischer, kardiovaskulärer, pulmonaler, renaler und weiterer relevanter Vorerkrankungen wie Tinnitus, Diabetes Mellitus, Epilepsie oder arterieller Hypertonie untersucht. Bei keinem in die Studie eingeschlossenem Probanden lagen relevante Vorerkrankungen vor. Personen mit ständiger Medikation waren von der Studie ausgeschlossen. Der Bildungsstand wurde ebenso ermittelt. 28 von 30 Probanden hatten einen Fachhochschul- oder Hochschulabschluss. Das Kollektiv war dadurch sehr homogen (**Tab. 1**).

Tabelle 1: Charakterisierung der Probanden (n=30)

Alter (Lebensjahre)		32,0 ± 13,0; Altersspanne: 22-64
Geschlecht (männlich/ weiblich)		15/ 15
Ausbildung	Realschule	n = 2
	Fachhochschule/Universität	n = 28
Händigkeit (rechts/ links)		27/ 3
d2 Konzentrationswert		197,7 ± 44,3
Verbal fluency test: mittlere Pause (Sekunden)		2,81 ± 1,03

Die Konzentrationsfähigkeit der Probanden wurde durch einen d2-Test (Aufmerksamkeits-Belastungstest) (Brickenkamp 1981) und die verbale Ausdrucksfähigkeit durch einen verbal fluency Test (Wortproduktionstest) (Schoppe 1975) ermittelt. Zu den Details der Testdurchführungen und deren Auswertung siehe Kapitel 6, Anhang B und C. Alle Werte wurden in PASW (Version 17 PASW Inc. Chicago, IL, USA) eingegeben und Mittelwerte bestimmt.

Die Tests wurden unmittelbar im Anschluss an die fMRT Untersuchung angeschlossen. Es gab keine Ausreißer.

Das schriftliche Einverständnis wurde uns von jedem Teilnehmer vor jeder Untersuchung gegeben, nachdem die Durchführung des Experiments ausführlich erklärt wurde. Die Studie war von der lokalen Ethikkommission genehmigt worden.

-2.2- Untersuchungsablauf

Jeder Proband wurde mittels fMRT standardisiert unter den oben beschriebenen Bedingungen der zwei Stimulations-Paradigmen untersucht. Das Grundmuster beider Paradigmen entsprach einem gleichförmigen Blockdesign (**Abb. 14**) aus Ruhe- und Stimulationsphasen (Rabe et al. 2006, Christ et al. 2008).

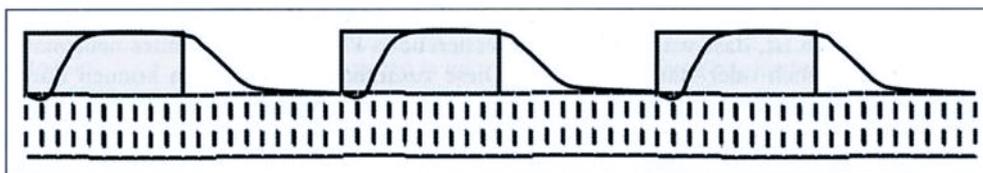


Abb. 14 Block-Design. Graphische Darstellung eines Block-Designs. Es findet eine kontinuierliche Messung statt (gestrichelte Kästchen). Die grauen Kästchen stellen eine Stimuluspräsentation dar. Zwischen diesen befindet sich jeweils eine Ruhephase. In Abhängigkeit von Stimulusdarbietung und Pause schwankt die BOLD-Reaktion (durchgezogene Linie). Sie hat ihr Maximum immer während der Darstellung des Reizes. [Jäncke 2005, S. 87]

Jeder Untersuchungsabschnitt setzte sich aus 60 Einzeluntersuchungen zusammen: die Scans 1-6 (Ruhephase, R1), 17-24 (R2), 35-42 (R3) und 53-60 (R4) wurden unterbrochen durch Stimulationsblöcke in den Scans 7-16 (Stimulationsphase, S1), 25-34 (S2) und 43-52 (S3). Es ergab sich für R1 eine Länge von 69 Sek., von R2 bis R4 von 92 Sek., von S1 bis S3 von 115 Sek. Paradigma 1 (Pa1, **Abb. 15a**) bestand in allen drei Stimulationsblöcken aus einer repetitiven Präsentation der Silbe „bla“ (1 Silbe/ s, männliche Stimme). Paradigma2 (Pa2, **Abb. 15b**) unterschied sich im Hinblick S1 und S3 nicht von Pa1, abweichend wurde S2 unterteilt. In den Scans 25-29 wurde ebenfalls die Silbe „bla“ verwendet (S2a), gefolgt von der Präsentation des Distraktors (S2b) einem Auszug aus dem Hörspiel „Sophie’s Welt“[®], deutsche Hörbuchfassung von Jostein Gaarder. Die Probanden wurden darüber im Vorfeld nicht informiert.

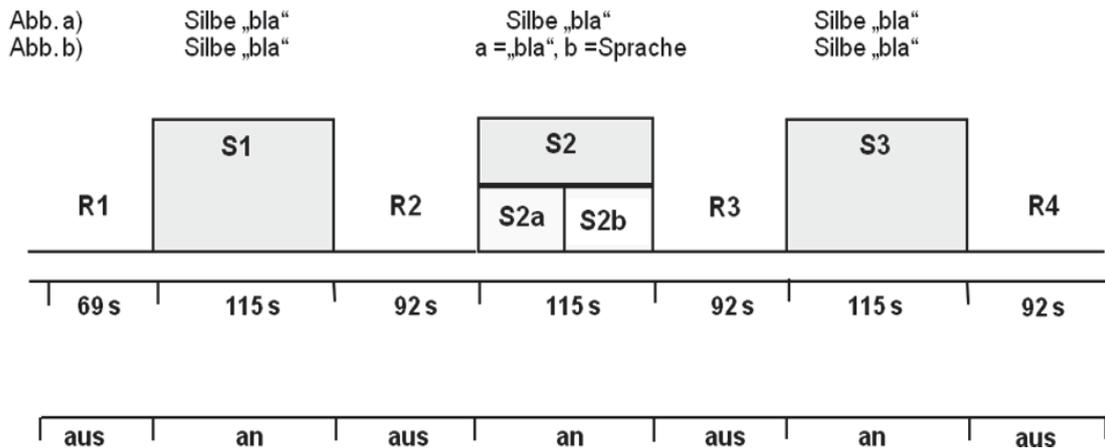


Abbildung 15 a +b: Studiendesign.

Es wurde ein sogenanntes Blockdesign mit einer Messfolge von 60 Einzelscans angewendet. Die verwendeten Paradigma bestanden aus einer Abfolge von Ruhe- und Stimulationsphasen. Die Ruhephasen (R1 bis R4; “Off-Perioden”) rahmen die Stimulationsphasen (S1 bis S3; “On-Perioden”) ein. Die Ruhephasen dienen zur Nulllinienermittlung um in der Nachverarbeitung die von den auditorischen Stimuli erzeugten Aktivierungen (A1 bis A3) herausmitteln zu können. Zum Zeitpunkt der Scans 1-6 (R1, t = 69 s), 17-24 (R2), 35-42 (R3) und 53-60 (R4) (t in R2 bis R4 jeweils = 92 s) fand keine auditorische Stimulation statt. Auditorische Stimuli wurden zum Zeitpunkt der Scans 7-16 (S1), 25-34 (S2) und 43-52 (S3; t jeweils = 115 s) dargeboten.

Hier fand im 1. Paradigma (Pa1, **Abb. 15a**) in allen drei Stimulationsblocks die Silbendarbietung „bla“ statt (1 Silbe „bla“/ s).

Abweichend davon wurde im 2. Paradigma (Pa2, **Abb. 15b**) der zweite Stimulationsblock unterteilt in S2a (Scans 25-29) und S2b (Scans 30-34; t jeweils 57,5 s). Während im ersten Teil (S2a) wiederum die Silbe „bla“ dargeboten wurde kam es im zweiten Teil (S2b) zu einer Stimulation mit Sprache (Auszug aus der deutschen Hörbuchfassung von Sophie’s Welt® von Jostein Gaarder), dem sogenannten Distraktor; S1 und S3 in Pa2 entsprachen S1 und S3 aus Pa1.

In der Folge ergeben sich folgende Kontraste, im weiteren Aktivitäten (A) genannt:

$$\Delta A1 = S1 > R1; \Delta A2 = S2 > R2; \Delta A2a = S2a > R2; \Delta A2b = S2b > R2; \Delta A3 = S3 > R3.$$

Die Paradigmen wurden mittels der Cool Edit Software (Syntillium Software Corporation, Phoenix, AZ, USA) programmiert. Zur Übertragung vom Computer wurde ein geeichter Lautsprecher mit einem Schaumstoff ummantelten und somit schallgeschütztem Leitungssystem aus Kunststoff verwendet, der die Schallwellen aus dem MRT-Vorraum in den Untersuchungsraum und dort direkt mittels

geformten Ohrstöpseln aus dem Akustikerfachhandel in beide Ohren der Probanden leitete. Die individuelle Hörschwelle eines jeden Probanden wurde zuvor ermittelt und die Präsentation der Paradigma mit 85 Dezibel über der individuellen Hörschwelle vorgenommen. Zum Zwecke der vergleichbaren Datenakquisition wurde unser Experiment mit allen Probanden jeweils zur selben Tageszeit durchgeführt.

Die Gesamtuntersuchungszeit betrug 30 Minuten.

-2.3- fMRT Datenakquisition

Die Untersuchung erfolgte durch einen 3 Tesla Ganzkörperkernspintomographen der Firma Philips® (Gyroscan Intera T30, Philips Medical Systems, Best, Niederlande). Bei jedem Probanden wurden sowohl eine anatomische Messung, sowie zwei funktionelle Messungen durchgeführt. Für die anatomische Messung wurde eine T1 gewichtete zweidimensionale Turbospinecho-Sequenz (TSE-Sequenz) mit einer TE (Echozeit) von 15ms und TR (Repetitionszeit) von 480 ms verwendet. Es wurden 36 Schichten mit einer jeweiligen Schichtdicke (SD) von jeweils 3,6 mm in axialer Schnitfführung auf Grundlage eines sagittalen Scouts in Ausrichtung auf die AC-PC Linie (anterior cingulum - posterior cingulum Linie) angefertigt. Der Flipwinkel betrug 90°, die Matrix 256 X 256 und das FOV (field of view) 210 mm. In identischer axialer Schichtführung und -dicke (SD = 3,6 mm) wurden ebenfalls 36 deckungsgleiche Schichten in fMRT-Technik mithilfe einer T2* gewichteten Gradienten-EPI-Sequenz angefertigt. Die TE und TR betragen 55ms respektive 11,5 s, Flipwinkel 90°, Matrix 64 X 64, FOV 230 mm. Eine kontinuierliche Datenakquisition (kurze TR) kann aufgrund der methodenbedingten Scannergeräusche insbesondere in Studien zur

auditorischen Reizverarbeitung zu methodenbedingt fehlerhaften, nicht auf dem gewählten Blockdesign beruhenden Aktivitätsmustern führen. In deren Folge wären untersuchungsbedingte Geräusche nicht mehr von experimentbedingten Stimuli zu trennen, eine adäquate Auswertung wäre unmöglich.

Da das BOLD-Signal einen kurvenhaften Verlauf aufweist (siehe **Abb. 10**, S. 14) lässt sich mit einem langen TR dieser Effekt minimieren. Das gewählte TR – in unserem Design von 11,5 s - beruht daher auf dem sogenannten „sparse imaging“ Prinzip (Nebel et al. 2005). Die kontinuierliche Datenakquisition, üblich in vielen nicht auditorischen fMRT Studien, führt bei der Messung von auditorischen Stimuli zu Konflikten. Durch Gradientenschaltungen führen deren akustische Effekte bei kontinuierlicher Datenakquisition zu schwer eliminierbaren Überlagerungen mit der Reizantwort dargebotener auditorischer Stimuli. Da nach ca. 4-6 s das BOLD Signal sein Maximum erreicht wird mit einem zeitlichen Abstand von 11,5 s (TR) gemessen. Dadurch werden (bei kontinuierlicher Darbietung des auditorischen Stimulus (S)) Effekte durch die akustische Stimulation durch Gradientenschaltungen minimiert. Das Messverfahren des „sparse imaging“ hat sich bereits als valide für die Datenakquisition auditorischer Paradigmen erwiesen (Rabe et al. 2006; Christ et al. 2008; Nebel et al. 2005).

Es wurde eine hocheinsensitive Sende- und Empfangskopfspule (Durchmesser 275 mm, Länge 230 mm) verwendet. Zur Reduktion von Bewegungsartefakten wurde der Kopf mittels individuell einzustellender Klettbinden innerhalb der Kopfspule fixiert. Die Dauer einer jeden fMRT Sequenz betrug 11:51 (Minuten: Sekunden), unterbrochen von einer standardisierten Pause von 5 min in der der Proband vom Untersuchungsleiter über die im Untersuchungsraum vorhandenen Lautsprecher abgelenkt wurde um zu Beginn eines jeden

Untersuchungsabschnittes eine gleichhohe Aufmerksamkeitsschwelle gewährleisten zu können.

-2.4- fMRT Datenanalyse

Mit Hilfe des Programmpakets SPM5 (www.fil.ion.ac.uk/spm) wurden die Daten der fMRT-Messung ausgewertet. Dabei wurden die Standardeinstellungen übernommen. Nach der fMRT-Datenakquisition wurde bewegungskorrigiert, räumlich normalisiert und geglättet.

Bewegungskorrektur

Mit dem fMRT können kortikale und subkortikale neuronale Aktivierungen mit hoher räumlicher Auflösung (1 - 4 mm³) gemessen werden. In jedem der Voxel werden Zeitreihen von Signaländerungen während des Experiments aufgezeichnet. Durch Bewegungen der Probanden kann sich jedoch die räumliche Position der Voxel ändern. Um dennoch eine sinnvolle Interpretation der Daten zu ermöglichen, werden mathematische Methoden angewandt, die das Ausmaß der aufgetretenen Bewegungen abschätzen und eine Korrektur der Artefakte ermöglichen. (Jäncke 2005).

Räumliche Normalisierung

Durch die räumliche Normalisierung werden strukturelle Gehirnunterschiede zwischen den Individuen ausgeglichen. Um das individuelle Gehirn möglichst exakt auf das Referenzgehirn anzugleichen, werden die Summierungen der Abweichungsquadrate berechnet (Jäncke 2005). Dadurch werden die funktionellen Bilder einem standardisierten Gehirn überlagert und es wurden Koordinaten von

aktivierten Arealen angegeben und die anatomische Zuordnung durch Vergleich mit dem ‚Talairach‘ Atlas erhalten (Lancaster 2000).

Räumliche Glättung

Durch diesen Vorverarbeitungsschritt wird das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert und die Wahrscheinlichkeit erhöht, gemeinsam aktivierte Areale zu finden. (Jäncke 2005). In dieser Arbeit wurde mit $6 \times 6 \times 6 \text{ mm}^3$ geglättet.

Zeitliche Filterung

Durch die zeitliche Filterung können hoch- und niedrigfrequente Signaländerungen, die die eigentlichen fMRT-Daten verfälschen, verringert werden (Jäncke 2005).

-2.5- Statistik - Auswertung und Analyse der fMRT-Daten

Clusteranalyse des BOLD-Signals

Es wurden folgende Kontraste gewählt: Die Stimulationsphasen S1, S2 und S3 wurden zu den Ruhephasen R1, R2 und R3 in Beziehung gesetzt und im weiteren Aktivitäten (A) genannt: $\Delta A1 = S1 > R1$, $\Delta A2 = S2 > R2$, $\Delta A3 = S3 > R3$. Im zweiten Paradigma wurde die Stimulation S2a und S2b jeweils zu R2 in Beziehung gesetzt: $\Delta A2a = S2a > R2$, $\Delta A2b = S2b > R2$ (siehe **Abb.15 a +b**).

Die anatomische Lokalisation dieser Regionen konnte anschließend durch die Koordinateneingabe bezogen auf den Talairach-Tournoux Atlas ermittelt werden (Lancaster 2000).

Multivariate Analyse (Full Factorial Analysis)

Diese Auswertung diente zur Beantwortung der Frage, welche Hirnareale in Abhängigkeit von der Präsenz oder Fehlen eines Distraktors unterschiedlich aktiviert wurden. Folgende Faktoren wurden daher in der Full Factorial Analyse in SPM5 verwendet.

- abhängige Variable: Block (S1, S2, S3)
- fester Faktor: Distraktorpräsenz (ja/ nein)

Es wurde die Interaktion: Block X Distraktor ($p = 0,05$; FDR korrigiert, $F = 11,6$; Schwelle: 10 Voxel) bestimmt.

Vergleich zwischen den Gruppen - 2nd Level Analyse

Diese Posthoc-Tests (2nd Level Analyse) wurden ebenfalls mit dem Programm SPM5 durchgeführt ($p = 0,005$, 10 Voxel, unkorrigiert).

Aktivierungsintensitäten-ROI Analyse

Als weitere Analyse wurden die mittleren Intensitäten der Aktivität im auditorischen Cortex in den verschiedenen Paradigmen miteinander verglichen.

Die Messungen der einzelnen Cluster-Intensitäten dieser auditorischen Areale wurden wie folgt berechnet: ihre Definition erfolgte unter Verwendung der Vorlagen entweder des linken oder des rechten Heschlschen Gyrus (bestehend aus den BA 41/42 sowie Anteilen der BA 22) und des anterioren Cingulum Cortex (BA 24, BA 32) mithilfe des Programms „Marsbar“ in SPM5 (bestehend aus den BA 41/42 sowie Anteilen der BA 22).

Es wurde für jeden Probanden die BOLD-Signalintensität für jeden Kontrast ($\Delta A1 - \Delta A3$) eines jeden Paradigmas in jeder ausgewählten ROI (ROI = (engl.) region of

interest) bestimmt.

Die Intensitäten wurden in PASW eingegeben (Version 17 SPSS Inc. Chicago, IL, USA) und "student 2T-tests" durchgeführt.

-2.6- Funktionelle Konnektivität

Die Auswahl der für die funktionelle Konnektivitätsanalyse verwendeten Hirnareale (AUC und ACC) begründete sich folgendermaßen: es handelte sich beim primären und sekundären auditorischen Cortex (AUC) zum Einen um das zentrale sensorische Hirnareal auditiver Reizverarbeitung, zum Anderen wurde das anteriore Cingulum (ACC) bereits in anderen Untersuchungen (Allmann et al. 2001) als relevantes Hirnareal mit steuerndem Einfluss auf die Reizverarbeitungsregelkreise beschrieben und gilt im Zuge dessen als Teil übergeordneter Hirnareale mit regulierender Funktion. (Posner und Peterson 1990).

Um die funktionelle Konnektivität zweier Areale (ROIs) berechnen und vergleichen zu können, wurden die Korrelationskoeffizienten für die zeitlichen Signalverläufe des BOLD-Signals zu bestimmten Kontrasten zwischen den Arealen mittels „Marsbar“ bestimmt. Dafür wurden die mittleren Intensitätskurven, gemittelt über alle Voxel innerhalb einer ROI (unter Verwendung der Intensitäten des rechten bzw. linken Heschl'schen Gyrus und des rechten bzw. linken ACC (BA 24/ BA 32) für jeden Probanden ermittelt (Rauch et al. 2007). Da jedes Paradigma drei verschiedene Aktivierungsblöcke enthält, wurden die durchschnittlichen Aktivierungszeitkurven in verschiedenen ROIs über das gesamte Experiment anschließend nach den experimentellen Stimulationsblöcken segmentiert. Von allen Aktivitätswerten wurde das statistische Mittel der jeweiligen Zeitreihe

subtrahiert („mean centering“). Die Korrelationskoeffizienten z-transformiert (Fisher-z-Transformation zu z-Werten) und dann mittels SPSS (Version 17 SPSS Inc. Chicago, IL, USA) die Unterschiede in den z-transformierten Korrelationskoeffizienten zwischen den Paradigmen (Student 2t test) und Blocks innerhalb der Paradigmen (gepaarter T-Test) berechnet. Für jeden Block wurden damit die funktionellen Konnektivitäten für jedes Paar ausgewählter ROIs über den zeitlichen Verlauf eines Paradigmas bestimmt.

Die funktionelle Konnektivität zwischen zwei Hirnarealen wurde durch „repeated measures ANOVA“ intraindividuell in Abhängigkeit der Distraktorpräsenz (Distraktorpräsentation in A2b ja/ nein (Pa2/ Pa1)) analysiert. Die ermittelten Aktivitäten (Stimulationsblock x Distraktorpräsenz ja/ nein) wurden mit einer post hoc Analyse auf signifikante Koinzidenz (p korrigiert $< 0,05$) getestet, korrigiert nach Bonferroni für multiple Vergleiche.

-3- Ergebnisse

-3.1- Auditorische Reizverarbeitung ohne Distraktor (Pa1)

In einer sogenannten „Random Effekt Analyse“ (d.h. gemittelte mittlere Aktivierung innerhalb einer Gruppe) wurden vor allem links lateralisierte BOLD Aktivitäten in $\Delta A1$ während der repetitiven Präsentation der Silbe „bla“ (in beiden AUCs, links: frontal BAs 4 und 6; der Insel; dem Anterior Cingulum Cortex: BAs 24, 31) gefunden. Die Aktivierungsstärke dieser Areale verringerte sich mit der wiederholten Präsentation der Silbe „bla“ in den weiteren Stimulationsblöcken $\Delta A2$ und $\Delta A3$. Während dieses Experiments trat wie erwartet eine signifikante linksseitige Habituation im auditorischen Cortex (AUC) auf (siehe **Tabelle 5** im Anhang). Dies wurde in einer weiterführenden ROI Analyse der Aktivität der primären und sekundären Hörrinde bestätigt (**Tab. 2; Abb. 17a**, Seite 36).

Tabelle 2:

Signalintensitäten der verschiedenen ROIs im auditorischen Cortex während der verschiedenen Stimulationsblöcke mit der repetitiven Silbendarbietung ohne Distraktor (Pa1)

wiederholte Darbietung der Silbe „bla“ ohne Distraktor (Pa1)	Durchschnittliche Intensitäten im auditorischen Cortex (BA 41, 42, 22) – (a.u.)	
	links	rechts
A1	1,48 \pm 2,26	1,27 \pm 2,48
A3	0,14 \pm 1,35 ^{a*} , ^{b**}	0,61 \pm 1,45 ^{b*}

^a A1 vs. A3 links: $p = 0,012$ (paariger zweiseitiger t-Test; $T = 2,7$)

^b A3 (Pa 1) vs. A3 (Pa 2): $p < 0,0001$ (links; t-Test, $T = -6.9$), $p = 0,016$

(rechts, t-Test, $T = -2,5$)

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

(Abkürzungen: ROI = region of interest; Pa = Paradigma; A = Aktivität ($\Delta A = S > R$); a.u. = institutionelle Einheiten. \pm Zahlenwert = entspricht der einfachen Standardabweichung)

-3.2- Auditorische Reizverarbeitung unter Verwendung eines Distraktors (Pa2)

Die Random Effekt Analyse ergab, dass während der Präsentation des Hörbuchextraktes während $\Delta A2b$ zusätzlich zur Aktivität des linken AUC (BA 41, BA 42, BA 22) Aktivierungen in der Inselregion beidseitig auftraten: im Block $\Delta A3$ (erneute monotone Präsentation der Silbe „bla“) war zusätzlich zu beiden AUC und beiden ACC die rechte Insel aktiviert. Wurde der signifikante Sprachreiz während des zweiten Stimulationsblockes präsentiert, war die Habituation in der Hörrinde nicht nur während der Präsentation dieses Reizes, sondern noch während des dritten Stimulationsblocks $\Delta A3$ aufgehoben, obwohl wiederum ausschließlich repetitiv Silben dargeboten wurde (**Tab. 4, Abb. 17b**).

Eine ANOVA mit dem Faktor „Distraktor vorhanden“ (ja/ nein) und dem Faktor Stimulationsblock (A1, A2, A3) ergab zudem in der BOLD-Cluster-Analyse eine signifikante Interaktion zwischen Distraktorpräsenz und Stimulationsblock (**Abb. 16**).

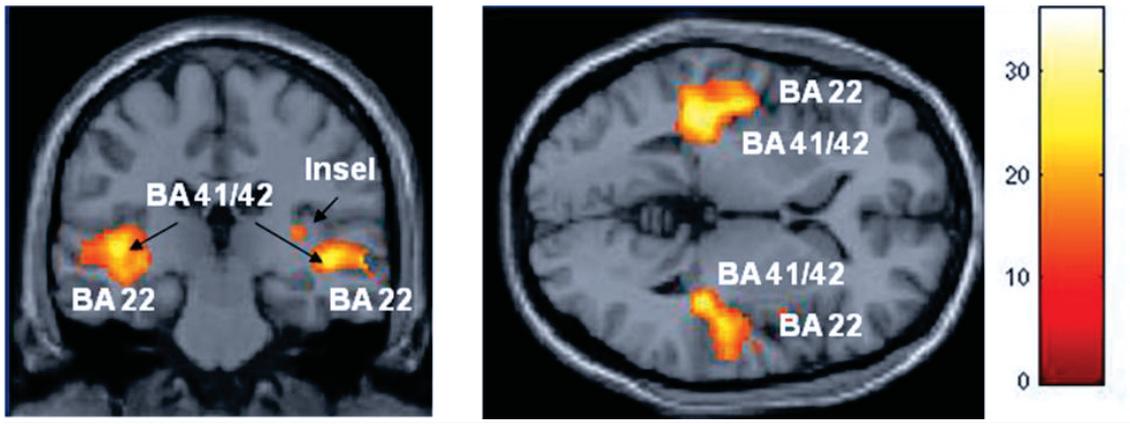


Abbildung 16: Signifikante Interaktion zwischen Anwesenheit eines Distraktors und Stimulationsbock (Full Factoriall Analyse; SPM5. $p = 0,05$; FDR korrigiert; Minimale ClustergroÙe: 10 Voxel).

Diese Interaktion fand sich vor allem für die beiderseitigen primären und sekundären AUC, den mittleren Frontalgyrus (BA 6) und für die rechte Inselregion (**Tab. 3, Abb. 16**). Eine weitere Post-hoc Analyse ergab, dass die Aktivität dieser Areale bei Abwesenheit eines Distraktors abnehmen ($A1 > A3$), aber bei dessen Anwesenheit von A1 zu A3 ($A1 < A3$) zunehmen.

Tabelle 3:

Signifikante Interaktion zwischen Anwesenheit eines Distraktors und Stimulationsblock (Full Factorial Analyse; $p = 0,05$; FDR korrigiert, minimale Clustergröße: 10 Voxel).

Aktivierte Hirnregionen	Talairach-Atlas Koordinaten ⁺		
	x	y	z
BA 22 links (superiorer temporaler Gyrus)	-50	-14	-2
BA 22 rechts (superiorer temporaler Gyrus)	52	-12	-6
BA 21 rechts (superiorer temporaler Gyrus)	60	-6	-10
BA 41 links (superiorer temporaler Gyrus)	-36	-32	6
BA 44 rechts (inferiorer frontaler Gyrus)	52	4	18
inferiorer Frontallappen rechts (BA 40)	40	-34	36
Insel rechts	45	0	3
medialer frontaler Cortex rechts (BA 6)	28	-18	52
medialer frontaler Cortex links (BA 6)	-10	-22	58

⁺ Standard stereotaxische Koordinaten (Lancaster et al. 2000).

In einer ROI-Analyse des auditorischen Cortex wurde dies noch detaillierter untersucht. Es zeigte sich, dass während und nach der Präsentation eines Distraktors eine Aktivitätszunahme im auditorischen Cortex, links betont, (**Abb. 17b**) sowie in der rechten Insel (**Tab. 4**) nachzuweisen war. Es zeigte sich im Gegensatz zum ersten Paradigma keine Habituation sondern eine Dishabituation.

Tabelle 4:

Signalintensitäten der verschiedenen ROI im auditorischen Cortex während der verschiedenen Stimulationsblöcke unter Einfluss des Dishabituationsstimulus im 2. Block (Pa2, A2b)

wiederholte Darbietung der Silbe "bla" mit Distraktor (Pa2)	Durchschnittliche Intensitäten im auditorischen Cortex (BA 41, 42, 22) – (a.u.)	
	links	rechts
A1	0,84 ± 1,63	0,60 ± 1,04
A2b (Distraktorpräsentation)	2,31 ± 0,31 ^{a**}	1,03 ± 0,31
A3	2,48 ± 1,26 ^{b**, c**}	1,46 ± 1,21 ^{d**, c*}

^a A1 vs. A2b links: $p = 0,004$ (paariger zweiseitiger t-Test; $T = -3,1$)

^b A1 vs. A3 links: $p < 0,0001$ (paariger zweiseitiger t-Test; $T = -4,6$)

^c A3 (Pa 1) vs. A3 (Pa 2): $p < 0,0001$ (links; t-Test, $T = -6,9$), $p = 0,016$ (rechts, t-Test, $T = -2,5$)

^d A1 vs. A3 rechts: $p = 0,008$ (paariger zweiseitiger t-Test; $T = -2,9$)

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

(Abkürzungen: ROI = region of interest; Pa = Paradigma; A = Aktivität ($\Delta A = S > R$); a.u. = institutionelle Einheiten. ± Zahlenwert = entspricht der einfachen Standardabweichung)

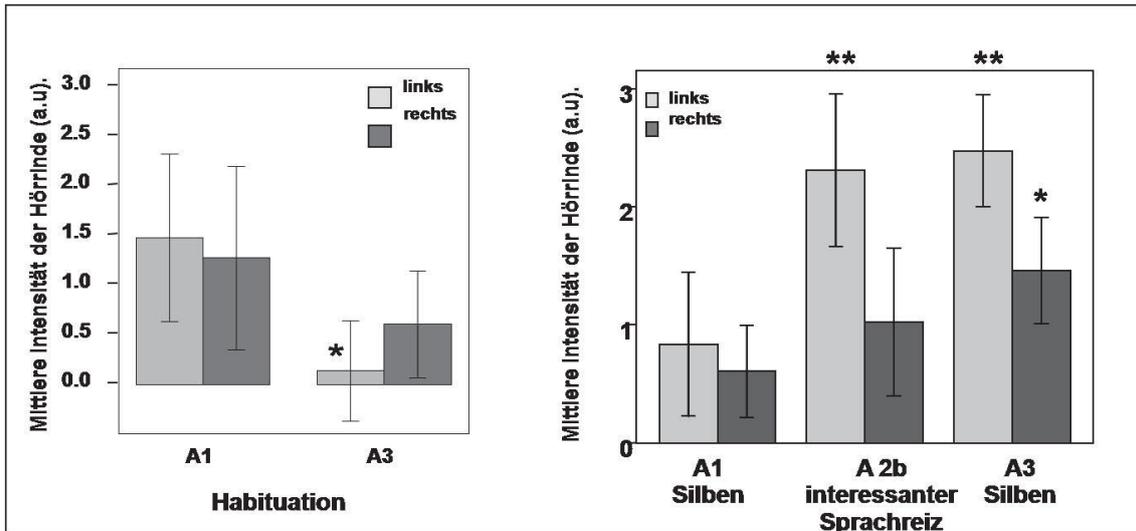


Abb. 17 a +b Auditorische Reizverarbeitung ohne (Pa1) und mit (Pa2) Distraktor.

17a) – linker Abbildungsteil mittlere Intensitäten im auditorischen Cortex in A1 und A3 (seitendifferente Darstellung, Pa1)

17b) – rechter Abbildungsteil mittlere Intensitäten im auditorischen Cortex in den Stimulationsblocks A1, A2b und A3 (seitendifferente Darstellung, Pa2, interessanter Sprachreiz in S2b entspricht dem Distraktor)

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

-3.3- Funktionelle Konnektivitätsanalyse

Die Analyse der funktionellen Konnektivität zeigte eine positive Korrelation zwischen dem Verlauf der Aktivität der ACC beidseits und der AUC beidseits. Die Interhemisphärenkopplung zwischen dem AUC und dem ACC dagegen war unabhängig von dem Einsatz eines Distraktors. Die Präsentation eines Distraktors führte zu einer Veränderung der funktionellen Kopplung zwischen dem bilateralen ACC und dem rechten AUC in A3. Die Präsentation des Sprachreizes hatte eine abgeschwächte funktionelle Kopplung zwischen dem ACC und dem AUC zur Folge (**Abb. 18**, A2b). In der darauf folgenden Präsentation der repetitiven Silbe „bla“ in A3 (Pa2) kam es wieder zu einer ausgeprägten Kopplung dieser Areale und einem parallelen Anstieg des BOLD-Signals in den ACC beidseits und AUC beidseits (**Abb. 18**, A3).

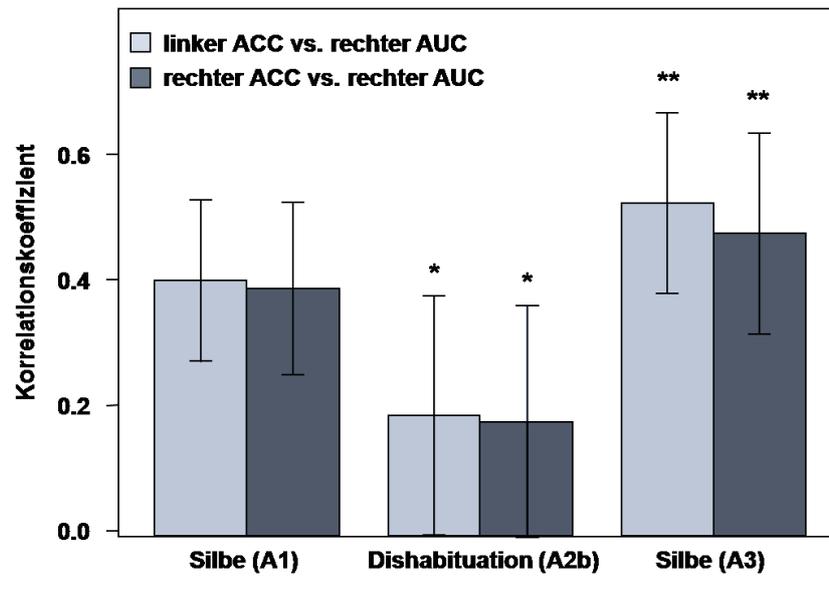


Abb. 18 Funktionelle Kopplung der auditorischen Cortices und der anterioren Cinguli in Pa2.

Die Darbietung des Distraktors in A2b (Hörbuchauszug) führt in der Folge in A3 zu einer Zunahme der funktionellen Kopplung zwischen beiden ACC und dem AUC der rechten Seite.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; AUC = auditorischer Cortex; ACC = Anterior Cingulum Cortex

Im Weiteren kam es zu keiner signifikanten Änderung interhemisphärischer Konnektivitäten zwischen den AUC beidseits als auch den ACC beidseits (**Abb. 19**).

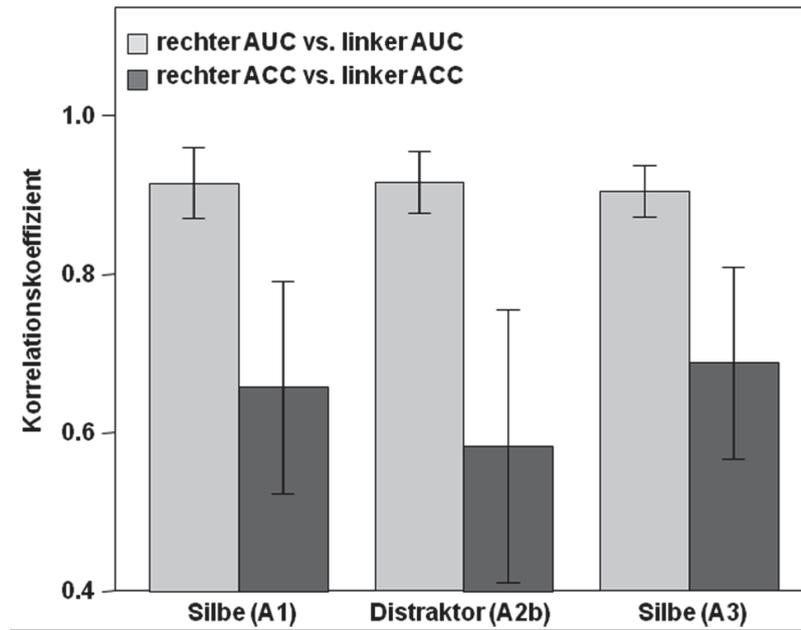


Abb. 19 Interhemisphärischer Verlauf der funktionellen Konnektivitäten zwischen den AUC und den ACC beim Paradigma 2. Betrachtet man die funktionelle Konnektivität jeweils zwischen den AUC und den ACC beider Hirnhemisphären in allen drei Stimulationsblocks des Pa2 sieht man, dass deren Ausmaß unabhängig von der Anwesenheit eines Distraktors ist.

-4- Diskussion

Das Ziel dieser fMRT-Studie war, die auditorische Reizantwort im primären und sekundären auditorischen Cortex auf verschiedene auditorische Stimuli (monotone Silbe vs. sinnhafte Sprache) zu untersuchen. Genauer gesagt interessierte, ob die Präsentation von Stimuli unterschiedlicher Relevanz (monotone Präsentation der Silbe „bla“ vs. inhaltsreiche Textpassagen aus dem Hörspiel „Sophie´s Welt“[®]) zu verschiedenen Aktivierungs- und Interaktionsmustern führen. Besonderes Augenmerk wurde auf interhemisphärische und seitendifferente Aktivierungsmuster gelegt.

Die Studie bestand aus zwei verschiedenen experimentellen auditorischen Paradigmen, einem Silben- und einem Sprachparadigma. Es wurde ein sogenanntes Blockdesign verwendet. Im ersten Paradigma hörten die Probanden in drei aufeinander folgenden Stimulationsblocks die repetitiv dargebotene Silbe „bla“, jeder Block war eingerahmt von Ruhephasen. Im zweiten Paradigma folgte nach Präsentation derselben Silbe „bla“ im ersten Block und der ersten Hälfte des zweiten Blocks die Präsentation eines sogenannten Distraktors. Dieser bestand aus einem Auszug der Hörbuchfassung des Romans „Sophie´s Welt“[®] von Jostein Gaarder, deutsche Fassung. Er wurde Anstelle der Silbe „bla“ im zweiten Teil des zweiten Stimulationsblocks präsentiert. Im dritten Stimulationsblock folgte erneut die Präsentation der Silbe „bla“.

Drei Hauptergebnisse ergaben sich. Erstens führte die repetitive Präsentation der Silbe „bla“ zu einer signifikanten, vor allem linksbetonten Habituation der Aktivierung des auditorischen Cortex (**Abb. 17a, Tab. 2**). Zweitens: nach Präsentation eines Distraktors wurde ein links betonter, deutlicher Anstieg im Aktivierungsniveau des auditorischen Cortex festgestellt, der als Reversion der

Habituation aufgefasst werden kann und somit als Dishabituation bezeichnet werden kann (**Abb. 17b, Tab. 4**). Drittens führte die Präsentation des Distraktors zu einer signifikanten Verstärkung der synchronen Aktivitätsänderung – Konnektivität – zwischen beiden ACC und dem auditorischen Cortex der rechten Seite (**Abb. 18**). Es kam dagegen zu keiner statistisch signifikanten Verstärkung der Konnektivität zwischen den ACC und dem linken auditorischen Cortex. Dies lässt vermuten, dass es einen modulierenden Einfluss von beiden ACC über den rechten auditorischen Cortex, nicht jedoch direkt über bzw. auf den linken auditorischen Cortex gibt.

-4.1- Auditorische Reizverarbeitung ohne Distraktor (Habituationsparadigma, Pa1)

Die repetitive Präsentation der Silbe „bla“ während aller drei Stimulationsblocks im ersten Paradigma stellt einen monotonen sprachgebundenen, dabei sinnleeren Stimulus dar. Wir verwendeten diesen einfachen menschlichen Laut, um möglichst verlässlich eine Habituation zu induzieren. In Voruntersuchungen mittels MEG und fMRT an gesunden Probanden konnte das Phänomen einer Habituation bereits demonstriert werden (Michael et al. 2004; Pfeleiderer et al. 2002; Rabe et al. 2006; Tollkötter et al. 2006). Wie erwartet kam es auch in diesem Experiment zu einer signifikanten Habituation im primär und sekundär auditorischen Cortex der linken Hirnhemisphäre (**Abb. 17a, Tab. 2**). Im rechten auditorischen Cortex konnte eine vergleichbare Reaktion, allerdings nur abgeschwächt beobachtet werden, es wurde kein statistisches Signifikanzniveau erreicht. Unsere Ergebnisse legen, wie auch vergleichbare Studien (Gootjes et al. 1999), nahe, dass sich schnell wiederholende monotone Sprachstimuli asymmetrisch bevorzugt linkshemisphärisch verarbeitet werden.

Unter diesen Bedingungen sollte auch eine linksbetonte Habituation nachweisbar sein. Offenbar werden sprachgebundene Reize lateralisiert prozessiert im Gegensatz zu tonalen Reizen, die in der Aktivierung keine hemisphärische Lateralisierung aufweisen (Gootjes et al. 1999; Lin et al. 2005; Obleser et al. 2001; Teismann et al. 2004). Das Ausmaß der Habituation war interindividuell verschieden, was auch schon mehrfach in anderen Studien unserer Gruppe beobachtet werden konnte (Pfleiderer et al. 2002; Rabe et al. 2006; Sörös et al. 2006). Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das menschliche Gehirn eine sehr ökonomische Reizverarbeitung bewerkstelligt, so dass inhaltsleere Stimuli bereits auf sensorischem Cortextniveau Habituationseffekte bedingen und damit die benötigte neuronale Kapazität effektiv reduzieren. Habituation schützt das menschliche Gehirn vor Überlastung durch Verarbeitung irrelevanter sensorischer Reize und erhöht somit die Effektivität (Rose und Rankin 2001). Bemerkenswert erscheint auch, dass bereits auf sensorisch-corticaler Ebene eine Lateralisierung bei der Verarbeitung sprachgebundener Stimuli zugunsten der linken Hemisphäre auftritt, was ebenfalls auf eine frühzeitige Differenzierung der Reizverarbeitung je nach Reizart hinweist. Statistisch signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede ergaben sich in unserem Studienkollektiv nicht.

-4.2- Auditorische Reizverarbeitung nach Einführung eines Distraktors (Dishabituationsparadigma, Pa2)

Das zweite Paradigma wurde mit dem Ziel entwickelt, die Reaktion des auditorischen Cortex auf inhaltsreiche menschliche Sprache zu untersuchen. Hierzu wurde im zweiten Teil des zweiten Stimulationsblock anstelle der im vorhergehenden Paradigma verwendeten bzw. dargebotenen Silbe „bla“ Sprache

als ein semantisch bedeutsamer Stimulus, als sogenannter Distraktor, präsentiert. Der Sprachreiz bestand aus einem Hörbuchauszug mit für Sprache typischen Elementen wie Prosodie, Melodik, verschiedenen Tonhöhen, Inhalt, Satzrhythmen, Harmonie sowie Semantik. Die Lautstärke war vergleichbar mit der der dargebotenen Silbe.

Nach dessen Darbietung ließ sich eine deutliche, links betonte Aktivierungszunahme im auditorischen Cortex (**Abb. 17b, Tab. 4**) und zeitgleich ein Anstieg des Aktivierungsniveaus im beidseitigen ACC und der rechten Inselregion (**Tab. 3**) feststellen. Das Aktivierungsniveau der auditorischen Cortices unmittelbar nach Darbietung des Distraktors war im folgenden Stimulationsblock (A3) anhaltend hoch vorhanden, als ob darin der Zweck sei, eine nachhaltige sensorische Bereitschaft für nachkommende Stimuli sicherzustellen (**Abb. 17b**). Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Sprache offensichtlich einen großen Signalcharakter hat und in besonderer Weise vom Gehirn aufgenommen und verarbeitet wird. Sie wirkt aktivierend, stimulierend, gar „elektrisierend“ auf das menschliche Gehirn. Das zeigt insbesondere das im folgenden Stimulationsblock (A3) signifikant höhere Aktivitätsniveau im AUC im Vergleich zum Habituationsparadigma (Pa1)(vergleiche Abb. 17 a +b, S. 36).

Darüber hinaus bestätigen die Ergebnisse Beobachtungen anderer Untersucher (Badre und D'Esposito 2007), dass der ACC, ebenso wie die rechte rostrale Inselregion als Teil des präfrontalen Cortex (PFC = (engl.) prefrontal cortex) weit oben in der Hierarchie der kognitiven Reizverarbeitung stehen. Ihnen wird eine führende Rolle bezüglich der Top-down-Regulationsmechanismen in der Wahrnehmungsverarbeitung zugeschrieben (Posner und Peterson 1990). Aus anderen Studien (Posner und Peterson 1990) sind diese Hirnareale bereits als Teile

evolutionsgeschichtlich hochentwickelter Cortexareale mit Regulationsfunktion bekannt.

Der ACC scheint zudem in Regelkreisläufen, die sich mit der Kontrolle von Hirnarbeitsleistungen, Fehlererkennung, Belohnungsstrategien (Carter et al. 1998), Sprachverarbeitung (Posner und Peterson 1990) oder der Reizmodulation auf sich ändernde exogene Reize (Allmann et al. 2001) befassen, eine wichtige Rolle zu spielen. Das Aktivierungsniveau scheint mit der Komplexität einer kognitiven Reizverarbeitung oder zunehmender Aufmerksamkeit anzusteigen (Allmann et al. 2001).

Obwohl die meisten experimentell ermittelten Erkenntnisse zur Reizverarbeitung auf Studien zur Untersuchung des visuellen Systems beruhen, ist es plausibel anzunehmen, dass sich die Ergebnisse zur Reizverarbeitung anderer Sinnesmodalitäten mit entsprechenden modulierenden corticalen Einflüssen auch auf das auditorische System übertragen lassen. Studien anderer Gruppen (Jäncke et al. 1999; Sharma et al. 2000) deuten darauf hin, dass Mechanismen der neuronalen Reizverarbeitung in hochentwickelten sensorischen Cortexarealen auf prinzipiellen Regeln, die für verschiedene Modalitäten gelten, beruhen.

Die rechte rostrale Inselregion wurde ebenfalls bereits als ein Hirnareal identifiziert, welches entscheidend zur Koordination und Aktivierung anderer Hirnareale im Rahmen unterschiedlicher Wahrnehmungen beiträgt (Eckert et al. 2008). Zusätzlich spielt sie auch eine Rolle bei der Modulation von Aufmerksamkeitsprozessen. Die Verwendung eines Sprachreizes als Distraktor führte unter dem modulierenden Einfluss des PFC offenbar zu einer Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus. Die Verknüpfung der Aktivität des AUC lässt die

Vermutung zu, dass über den ACC das sensorische Aktivierungsniveau (AUC) zur Verarbeitung eintreffender exogener akustischer Stimuli beeinflusst werden kann. Im Falle der Dishabituation besteht eine gekoppelte Zunahme der Aktivierungsstärke auch für die Inselregion (siehe **Tab. 3**).

In Studien von Celsis et al. und Zevin et al. (Celsis et al. 1999; Zevin und McCandliss 2005) wurde mithilfe eines Romanauszugs und einem zwischengeschalteten Störton die auditorische Reizantwort auf diesen Ton untersucht. Diese beiden Studien hatten zum Ziel, die Reizantworten auf ebenfalls unterschiedliche auditorische Reize – Sprache in Form eines Romanauszugs sowie Störton – zu vergleichen. Im Gegensatz zu unserem Untersuchungsansatz wurde hier der Effekt der Habituation nicht untersucht. Die Studien beschreiben stattdessen zusätzlich aktivierte Hirnareale unter Einfluss eines differenten Stimulus (Störton) verglichen mit einem Standardstimulus (Romanauszug). Die Ergebnisse sind aber dahingehend vergleichbar mit unseren Beobachtungen, als dass die Abweichung von der Präsentation eines konstanten Stimulus zu einer Aktivitätsverschiebung mit Aktivierung anderer Hirnareale führt (**Tab.3**).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bereits auf der sensorisch-corticalen Ebene (AUC) eine lateralisierte und im Folgenden hemisphärisch differente Reizverarbeitung von Sprachstimuli beobachtet werden kann. In fMRT-Studien, die die Reizverarbeitung von Tönen und Worten jeweils ohne Reizwechsel untersuchten, wurde eine solche Seitendifferenz nicht beschrieben (Binder et al. 1996; Scott et al. 2000). In Erweiterung dazu zeigt unsere Studie im Vergleich von sinnleerer gegenüber inhaltsreicher Sprache linksseitige Dishabituationseffekte der Aktivierung des AUC. Werden monotone Silben präsentiert, ist es zunächst auch der linke mehr als der rechte auditorische Cortex, der eine Habituation aufweist

(**Abb. 17a**); wird diese gleichförmige Silbendarbietung durch inhaltsreiche Sprache unterbrochen, reagiert wiederum der linke auditorische Cortex stärker und zeigt somit einen stärkeren Dishabituationseffekt als die Gegenseite (**Abb. 17b**). Diese Seitendifferenz steht vermutlich im Zusammenhang mit der evolutionsgeschichtlich entwickelten linksdominanten Sprachverarbeitung des Menschen. Offenbar ist es auch bei der Verarbeitung akustischer Reize zu einer Hemisphärenspezialisierung gekommen, auch wenn die Projektion der cochleären Fasern nicht so streng seitengetreunt erfolgt wie beispielsweise im visuellen oder sensomotorischen System. Und die spezifischen Sprachfunktionen (expressive: Broca wie rezeptive; Wernicke) sind linkshemisphärisch organisiert (Gootjes L et al. 1999). Angesichts der Vielfalt akustischer Reize, von unspezifischen Geräuschen über komplexe Musik oder nonverbale Laute bis hin zur hochdifferenzierten Sprache, scheint es sich bewährt zu haben, bereits auf sensorisch-corticaler Ebene Sprache gegenüber anderen akustischen Phänomenen bereits andersartig zu bearbeiten. Vielleicht ist dieses Phänomen eines von vielen anderen, das Grundlage für das beim Menschen einzigartige Sprachvermögen darstellt. .

Die Steuerung der sensorischen Areale des AUC geschieht vermutlich durch Regelkreise, in denen auch der ACC eine zentrale Stellung einnimmt (siehe unser Modell **Abb. 20- 22**).

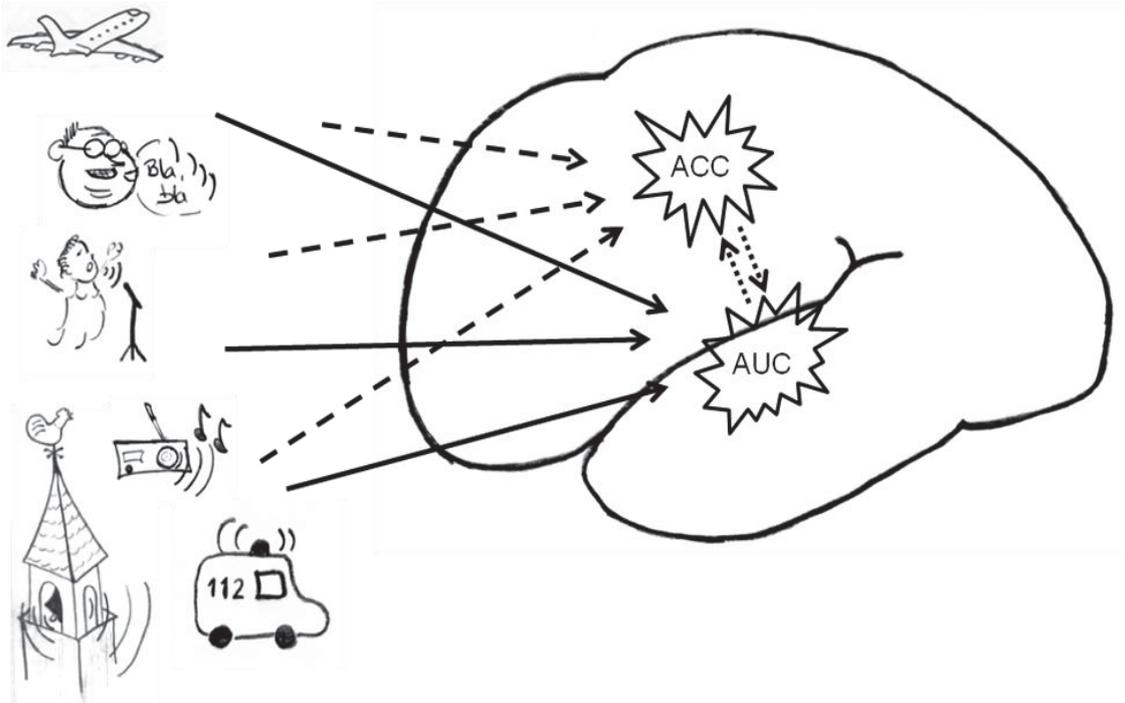


Abb. 20 Modell der Reizverarbeitung exogener auditorischer Stimuli – ein Stimulus kann entsprechend seines Inhaltes und non-verbaler Charakteristika bewertet werden. Die primäre Reizverarbeitung findet im auditorischen Cortex (BA 41+42) statt (s.a. **Abb. 6**). Überwacht wird sie vom ACC, als Teil des Präfrontalen Cortex, der als „Top-Down-Regulator“ fungiert.

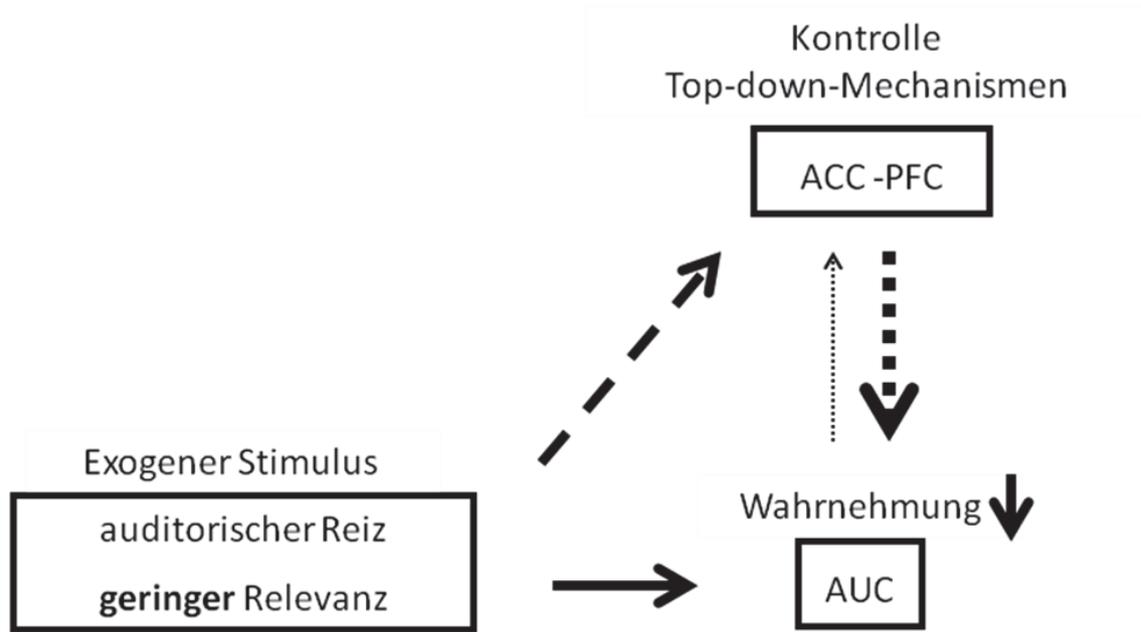


Abb. 21 Modell des Regelkreislaufes in der Verarbeitung irrelevanter auditorischer Stimuli – wird ein Reiz als irrelevant, monoton, bewertet nimmt die Aktivität des ACC zu und hat eine, links betonte, Habituation im auditorischen Cortex (AUC), untersucht im Pa1, Habituationsparadigma, zur Folge.

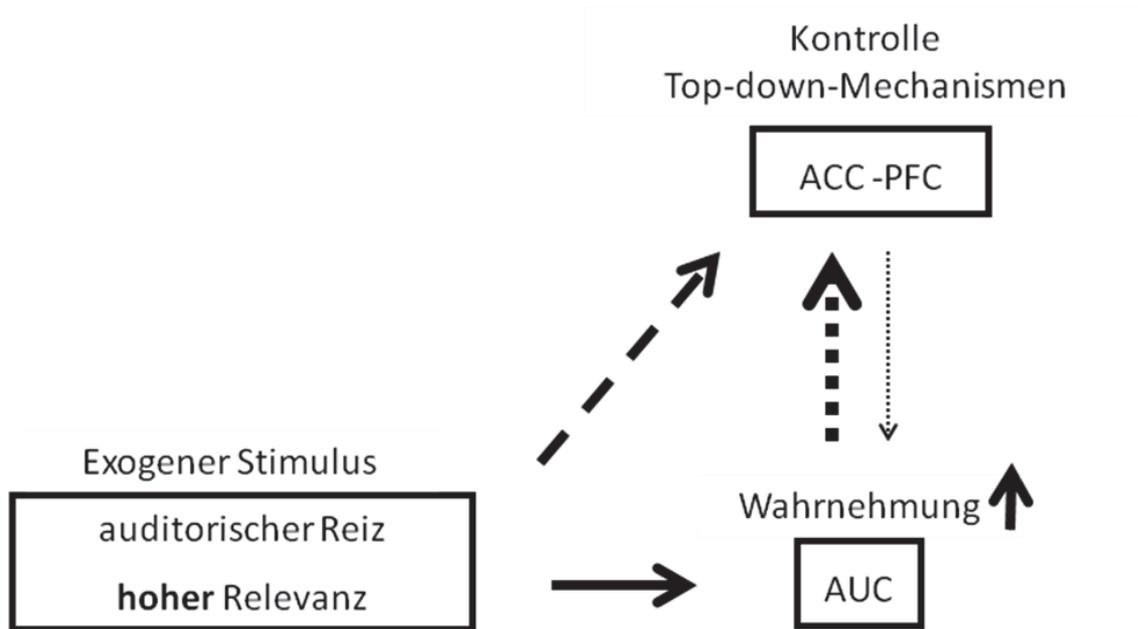


Abb. 22 Modell des Regelkreislaufes in der Verarbeitung relevanter auditorischer Stimuli – wird ein auditorischer Reiz als interessant bewertet nimmt die Aktivität des ACC ab, im AUC kommt es zu einem erhöhten Aktivierungsniveau – Dishabituationsparadigma unter Distraktorverwendung in Pa2.

Abb. 20-22 Zeichen-, Abkürzungserklärung:

---> = **Non- verbale** Charakterisierung auditorischer Stimuli (modellhaft) (z. B. Melodik, Rhythmus, Tonhöhe, Harmonie, Semantik)

————> = **Inhalt** exogen auditorischer Stimuli

⋮↑ = funktionelle Beeinflussung

↑ = erhöhtes Aktivierungsniveau

↓ = erniedrigtes Aktivierungsniveau

ACC = anteriorer Cingulum Cortex

AUC = auditorischer Cortex

PFC = präfrontaler Cortex

-4.3- Funktionelle Konnektivität

Als einen Aspekt unserer Studie untersuchten wir den Einfluss des dargebotenen Stimulus (Habituations- vs. Distraktorstimulus) auf die funktionelle Kopplung zwischen den auditorischen Cortices und dem ACC beidseits. Analysiert wurde der Unterschied der Korrelationen in den Stimulationsblocks S1-S3 eines jeden Paradigmas in Abhängigkeit von der Abwesenheit oder Darbietung eines Distraktors; im ersten Paradigma nach ausschließlicher Darbietung der Silbe „bla“ in S2, im zweiten Paradigma nach Darbietung des o.g. Hörbuchauszugs in S2b. Die untersuchten Hirnareale wurden deshalb ausgewählt, weil es sich zunächst beim primären und sekundären auditorischen Cortex um das zentrale und wichtigste Hirnareal der auditorischen Reizverarbeitung handelt, zum anderen weil der ACC bereits aus anderen Untersuchungen (Allmann et al. 2001) als relevantes präfrontales und übergeordnetes Hirnareal mit steuerndem Einfluss auf Reizverarbeitungsregelkreise bekannt war (Posner und Peterson 1990).

Wir postulierten, dass die Gegenüberstellung eines monotonen Silbenstimulus mit der Darbietung eines inhaltsreichen Sprachstimulus zu einer signifikanten Veränderung im Aufmerksamkeitsniveau eines gesunden Probandenkollektivs führen sollte. Desweiteren, dass sich solche Änderungen in zusätzlichen Aktivierungen übergeordneter Hirnareale widerspiegeln würden (Allmann et al. 2001).

Die Präsentation des Distraktors führte nach unserer Beobachtung zu einer signifikanten Verstärkung der Konnektivität zwischen beiden ACC und dem auditorischen Cortex der rechten Seite, jedoch zu keiner statistisch signifikanten Verstärkung der Konnektivität zwischen den ACC und dem linken auditorischen Cortex. Dies spricht dafür, dass der ACC (beidseitig) eine wichtige Funktion als

sogenannter „top-down“-Regulator im Regelkreislauf der sensorischen Reizverarbeitung und so auch auf den auditorischen Cortex hat. Offenbar besteht eine reziproke Beziehung: je relevanter ein exogen auditorischer Reiz zu sein scheint, desto eher steigt das Aktivitätsniveau im primär und sekundär auditorischen Cortex und dies ist verknüpft mit einem geringeren Aktivitätsniveau des ACC. Die einfachste – und in dieser Einfachheit vielleicht etwas gewagte – Erklärung wäre, dass der ACC die Reagibilität des AUC mindert bei irrelevanten Reizen, allerdings die einkommenden Reize „überwacht“ auf ihre Relevanz hin und bei signifikanten Reizen seinen hemmenden Einfluss vermindert (durch nachlassende Aktivierung).

Ein stereotyper Reiz führt in der Folge zu einer Habituation, also einer Herabregulation der Aktivierung des AUC, was auch eine „Bewertung“ und Rückkopplung voraussetzt. Möglicherweise werden alle im Gehirn ankommenden exogenen Reize ständig von spezialisierten Hirnarealen, zu denen vermutlich auch der ACC gehört, „überwacht“, d. h. nach erster Entschlüsselung auf ihre Relevanz hin bewertet. Hierzu werden möglicherweise die nicht-phonematischen Merkmale sondern übrigen Spracheigenschaften wie Prosodie, Melodik, Tonhöhe, Inhalt, Satzrhythmen bevorzugt analysiert. Dadurch ließe sich wiederum die Seitendifferenz erklären, nach der der ACC beidseits insbesondere mit dem rechten AUC funktionell verknüpft zu sein scheint, weil diese Sprachmerkmale im Gegensatz zu den phonematischen Merkmalen eher rechtshemisphärisch verarbeitet werden.

Die rechte rostrale Inselregion als Teil des präfrontalen Cortex scheint ebenfalls regulierenden Einfluss auf die Aktivität im AUC zu nehmen, dies lassen die von uns gemessenen Aktivierungen vermuten. Wenn auch im speziellen

Konnektivitäten nicht genauer untersucht wurden so wurde ihr Einfluss bereits in früheren Arbeiten postuliert (Eckert et al. 2009).

Auch die Lautstärke eines Reizes kann ein Bewertungskriterium sein. Da wir aber in beiden Versuchen jeweils eine gleichbleibende Lautstärke, 85 dB über der individuell ermittelten Hörschwelle, verwendet haben, dürfte diese hier keinen gesonderten Einfluss gehabt haben. Bei der Verwendung einer einheitlichen Lautstärke ging es auch darum, Effekte der Lautstärke möglichst gering in ihrem Einfluss zu halten.

Im Hinblick auf die oben aufgeführten Eigenschaften eines auditorischen Reizes führt ein als relevant eingestuft Stimulus zu einer unmittelbaren und anhaltenden Aktivierung der auditorischen Cortices. Der ACC ist in der Lage sich vor allem vom rechten AUC zu entkoppeln und damit weniger hemmenden Einfluss bei der Verarbeitung eines relevanten Sprachstimulus auszuüben. Wenn der Sprachstimulus aber endet und eine erneute monotone Silbenstimulation folgt wird der ACC in seiner Funktion als Monitorregion erneut aktiv.

Erstaunlicherweise war im Gegensatz zur vorhandenen Kopplung des rechten auditorischen Cortex mit beiden ACC keine signifikante funktionelle Kopplung zwischen dem linken auditorischen Cortex und den ACC vorhanden, dies erscheint bemerkenswert gerade auch im Hinblick auf die linksbetonte Reizverarbeitung von Sprachstimuli. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte darin liegen, dass das Gehirn ein erhöhtes Aufmerksamkeitsniveau nach Darbietung des Dishabituationstimulus zeigt und infolge dessen die nachfolgend eintreffenden monotonen Silbenstimuli nach dem möglichen Vorhandensein relevanter inhaltsreicher Sprachelemente filtert. Die dafür notwendige Muster- und Spektralanalyse der Reizverarbeitung findet im Regelfall vorwiegend in der rechten

Großhirnhemisphäre statt (Zatorre und Belin 2001; Zatorre et al. 2002), so dass es durchaus plausibel ist anzunehmen, dass in unserem Experiment die rechte Hemisphäre ein höheres Aktivitätsniveau aufweist und es so hauptsächlich zu rechtseitigen Konnektivität der Aktivitäten der untersuchten Hirnareale kommt. Die linke Hemisphäre, dominierend in der Sprachverarbeitung und spezialisiert auf schnellere Informationsverarbeitung (Josse und Tzourio-Meyer 2004) zeigt sich in seiner Rolle als übergeordnetes „Überwachungsareal“ mit entsprechend interhemisphärischen Aktionsmustern (linker ACC vs. rechter ACC; linker AUC vs. rechter AUC). Untermuert wird dies auch durch die Ergebnisse unseres Experimentes, es kommt zu keiner signifikanten Änderung interhemisphärischer Konnektivitäten durch unsere Paradigmen (**Abb. 19**). Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es bezüglich hemisphärisch differenter Verarbeitung in der Regel einen raschen interhemisphärischen Informationsaustausch gibt.

In der Zusammenschau früherer Studien im Vergleich mit unseren Ergebnissen kann folgendes Modell als ein Erklärungsansatz der beobachteten Ereignisse hypothetisch angenommen werden: der nicht in einen Sprachkontext eingebundene Silbenstimulus (Silbe „bla“) wird kontinuierlich vom beiderseitigen anterioren cingulären Cortex (ACC) hinsichtlich seiner Relevanz „überwacht“, unabhängig von einer Habituation in den auditorischen Cortices (AUC). Sobald ein relevanter inhaltsreicher Sprachstimulus dargeboten wird kommt es zur Aktivierung des hochspezialisierten linkshemisphärisch lokalisierten Sprachnetzwerkes, welches nun in seinem Aktivitätsniveau dominiert. Der sensorische auditorische Cortex steigert seine Sensitivität für spezifische Sprachstimuli mithilfe eines Regelkreislaufes in dem auch von uns untersuchte präfrontale Cortexareale (ACC) und möglicherweise auch der kontralaterale AUC

eingebundenen sind. Untermauert wird diese Annahme durch die ermittelte stark zunehmende Hirnaktivität dieser Areale im auf den Distraktor folgenden Stimulationsblock (S3 in Pa2). Unsere Ergebnisse lassen eine bestehende Spezialisierung bereits auf der Ebene des auditorischen sensorischen Cortex annehmen in Abhängigkeit der Art der auditorischen Stimuli.

-4.4- Limitationen

Die eingesetzten Paradigmen zielten auf eine experimentelle Untersuchung von diskrepanzen Verarbeitungsmustern in der Silben- und Sprachverarbeitung. Die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie hat sicherlich seine Limitationen in der durchführbaren örtlichen und zeitlichen Auflösung der ermittelten BOLD-Signale.

Desweiteren wird die Annahme zugrunde gelegt, dass Hirnareale, die ein zueinander korrelierendes Aktivitätsmuster zeigen, auch eine funktionelle Kopplung aufweisen (Pezawas et al. 2005) bzw. dass eine funktionelle Kopplung als Hinweis auf eine funktionelle Verbindung aufgefasst werden kann. Das ist allerdings bislang nicht eindeutig bewiesen worden und mit dieser Methode auch schwer zu leisten. Selbstverständlich lässt sich aufgrund dieser Überlegungen auch nicht sicher feststellen, ob die Konnektivität tatsächlich ein Hinweis dafür ist, dass der ACC auf Habituation oder insbesondere Dishabituation tatsächlich ursächlich einwirkt.

Die Verwendung von Silbenstimuli, obwohl menschlicher Natur, ist nicht in Gänze in ihren Eigenschaften der Frequenz, Rhythmus und Modulation mit inhaltsreichen Sprachstimuli vergleichbar und somit als sprachähnlich einzuschätzen. Insofern können die Ergebnisse nicht für Sprache verallgemeinert werden.

-4.5- Schlussfolgerungen und Ausblick

Unsere Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass präfrontale Cortexareale, mit dem in unserem Fall untersuchten anterioren Cingulären Cortex (ACC), in die Netzwerke zur Verarbeitung im Gehirn ankommender exogener auditorischer Stimuli eingebunden sind. Ihre Aufgabe besteht in einer Art Rückkopplungsmechanismus und Regulation bis hin zur Ebene der sensorischen auditorischen Cortexareale. Dies entweder mit dem Ziel, eine Habituation bei als unwichtig eingestuften Reizen hervorzurufen, oder aber auch unter stetiger Kontrolle aller Reize die relevanten und wichtigen herauszufiltern und so eine Hochregulation der sensorischen Cortexareale zu bewirken.

Ein sinnvoller Ansatz zukünftiger Studien könnte darin liegen, beispielsweise zwei verschiedene Sprachen (Muttersprache und unbekannte Fremdsprache) miteinander zu vergleichen. Solch ein Studienansatz könnte es ermöglichen zu untersuchen in wieweit die Sprachverarbeitung zum Beispiel im Hinblick auf Habituation und Dishabituation allein vom Inhalt, also dem Sprachverständnis, abhängt oder welche Rolle Elemente wie Rhythmus, Melodik und Frequenz einer Sprache für die Reizdiskriminierung spielen. Möglichweise lassen sich dann im Folgenden Thesen zur Sprachentwicklung von Säuglingen oder Kleinkindern aufstellen, die Sprache erst erlernen müssen und denen die Muttersprache zunächst wie eine Fremdsprache vorkommen muss.

-5- Literaturverzeichnis

- Allmann JM, Hakeem A, Erwin JM, Nimchinsky E, Hof P. 2001. The anterior cingulate cortex. The evolution of an interface between emotion and cognition. *Ann NY Acad Sci.* 935: 107-117.
- Badre D, D'Esposito M. 2007 Dec. Functional magnetic resonance imaging evidence for a hierarchical organization of the prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci.* 19(12): 2082-99.
- Bernal B, Altmann NR. 2001. Auditory functional MR imaging. *Am J Roentgenol.* 176: 1009-1015.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Rao SM, Cox RW. 1996. Function of the left planum temporale in auditory and linguistic processing. *Brain.* 119: 1239-1247
- Brickenkamp R. 1981. D2 Test of Attention. Göttingen: Hograefe Huber.
- Carter CS, Braver TS, Barch DM, Botvinick MM, Noll D, Cohen JD. 1998. Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance. *Science.* 280: 747 – 749.
- Celsis P, Doyan B, Ranjeva JP, Berry I, Nespoulous JL, Chollet F. 1999. Differential fMRI responses in the left posterior superior temporal gyrus and left supramarginal gyrus to habituation and change detection in syllables and tones. *NeuroImage.* 9: 135-144.
- Christ M, Michael N, Hihn H, Schüttke A, Konrad C, Baune BT, Jansen A, Pfeiderer B. 2008. Auditory processing of sine tones before, during an after ECT in depressed patients by fMRI. *J Neural Transm.* 115: 1199-1211.
- Deetjen P, Speckmann EJ. *Physiologie*, 3. Auflage, 1999, Urban & Fischer
- Eckert MA, Menon V, Walczak A, Ahlstrom J, Denslow S, Horwitz A, Dubno JR.

2009. At the heart of the ventral attention: the right anterior insula. *Hum Brain Map.* Aug; 30 (8): 2530-41.
- Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, Ashburner J, Penny W. 2004. *Human Brain Function.* Amsterdam: Elsevier. 61-74 pp.
- Friston KJ, 2002 Jun. Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry.* 1(2):66-71.
- Gootjes L, Raij T, Salmelin R, Hari R. 1999. Left-hemisphere dominance for processing of vowels: a whole-scalp neuromagnetic study. *Neuroreport.* 10: 2987-2991.
- Jäncke L, Shah N, Posse S, Grosse-Ruyken M, Müller-Gärtner HW. 1998. Intensity coding of auditory stimuli: an fMRI study. *Neuropsychologia.* 36: 875-883.
- Jäncke L, Shahram M, Nadim JS. 1999. Attention modulates activity in the primary and the secondary auditory cortex: a functional magnetic resonance imaging study in human subjects. *Neurosci Lett.* 266: 125-128.
- Jäncke L, Hänggi J, Steinmetz H. 2004 Dec. Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. *BMC Neurol.* 4(1):23.
- Josse G, Tzourio-Meyer N. 2004. Hemispheric specialization for language. *Brain Res Rev.* 44: 1-12.
- Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT. 2000. Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Map.* 10: 120-131.
- Lin YY, Chen WT, Liao KK, Yeh TC, Wu ZA, Ho LT. 2005. Hemispheric balance in coding speech and non-speech sounds in Chinese participants. *Neuroreport.* 16: 469-473.
- Mendoza JE, Foundas AL. 2008. Auditory processing in the second functional unit.

- In: Clinical Neuroanatomy: A neurobehavioral approach. Part III Theories of functional organization of the brain., New York: Springer. 385-390 pp.
- Michael N, Ostermann J, Soros P, Schwindt W, Pfeleiderer B. 2004. Altered habituation in the auditory cortex in a subgroup of depressed patients by functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychobiol.* 49: 5-9.
- Nebel, K, Stude P, Wiese H, Müller B, de Greiff A, Forsting M, Diener HC, Keidel M. 2005. Sparse imaging and continuous event-related fMRI in the visual domain: a systematic comparison. *Hum Brain Mapp.* Feb; 24 (2):130-43
- Nitz WR, Runge VM, Schmeets SH. 2. Auflage, 2011. Praxiskurs MRT Anleitung zur MRT-Physik über klinische Beispiele. Georg Thieme Verlag
- Obleser J, Eulitz C, Lahiri A, Elbert T. 2001. Gender differences in functional hemispheric asymmetry during processing of vowels as reflected by the human brain magnetic response. *Neurosci Lett.* 314: 131-134.
- Oldfield RC. 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 9: 97-113.
- Pandya D. 1995. Anatomy of the auditory cortex. *Rev Neurol.* 151: 486-494.
- Papagni SA, Mechelli A, Prata DP, Kambeitz J, Fu CH, Picchioni M, Walshe M, Toulopoulou T, Bramon E, Murray RM, Collier DA, Bellomo A, McGuire P. 2011. Differential effects of DAAO on regional activation and functional connectivity in schizophrenia, bipolar disorder and controls. *NeuroImage* 56: 2283-2291.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 2005. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci.* 8: 828-834.

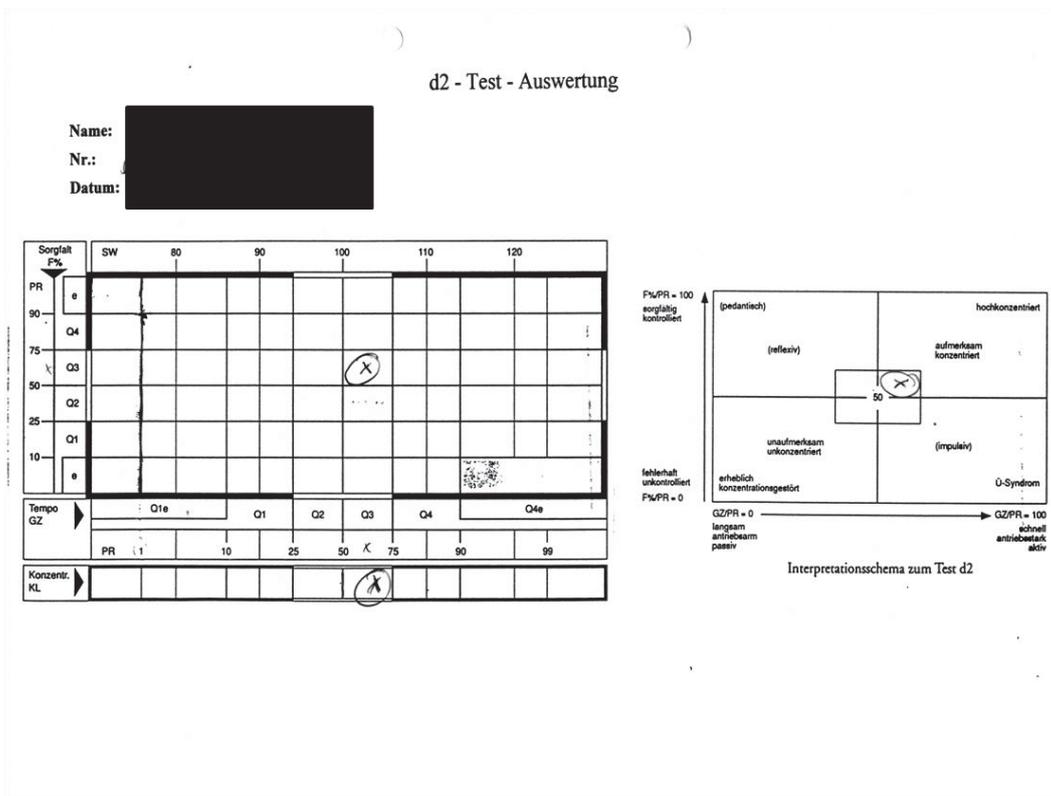
- Pfleiderer B, Ostermann J, Michael N, Heindel W. 2002. Visualization of auditory habituation by fMRI. *NeuroImage*. 17: 1706-1710.
- Posner MI, Peterson SE. 1990. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci*. 13: 25-42.
- Rabe K, Michael N, Kugel H, Heindel W, Pfleiderer B. 2006. fMRI studies of sensitivity and habituation effects within the auditory cortex at 1.5 T and 3 T. *J Magn Reson Imag*. 23: 454-458.
- Rauch AV, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Suslow T. 2007. Cognitive coping style modulates neural responses to emotional faces in healthy humans: a 3-T fMRI study. *Cereb Cortex*. 17: 2526-2535
- Rose JK, Rankin CH. 2001. Analyses of habituation in *Caenorhabditis elegans*. *Learn Mem*. 8: 63-69.
- Schoppe K-J. 1975. *Verbal Creativity-Test*: Goettingen. Hograefe Huber
- Scott SK, Blank CC, Rosen S, Wise RJS. 2000. Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain*. 123: 2400-2406.
- Sharma J, Angelucci A, Sur M. 2000. Induction of visual orientation modules in auditory cortex. *Nature*. 404: 841-847.
- Sörös P, Michael N, Tollkötter M, Pfleiderer B. 2006. The neurochemical basis of human cortical auditory processing: Combining proton magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography. *BMC Biology*. 4: 25-38.
- Teismann IK, Sörös P, Manemann E, Ross B, Pantev C, Knecht S. 2004. Responsiveness to repeated speech stimuli persists in left but not right auditory cortex. *Neuroreport*. 15: 1267-1270.
- Tollkötter M, Pfleiderer B, Sörös P, Michael N. 2006. Effects of antidepressive therapy on auditory processing in severely depressed patients: a combined

- MRS and MEG study. *J Psychiatr Res.* 40: 293-306.
- Trepel, *Neuroanatomie Struktur und Funktion*, 2. Auflage, 1999, Urban und Fischer
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 6. Auflage, 2009. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanztomographie*. Springer.
- Zatorre RJ, Belin P. 2001. Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex.* 11: 946-953.
- Zatorre RJ, Belin P, Penhune VB. 2002. Structure and function of auditory cortex: music and speech. *Trends Cogn Sci.* 6: 37-46.
- Zevin JD, McCandliss BD. 2005. Dishabituation of the BOLD response to speech sounds. *Behav Brain Funct.* 1: 4-16.

Schreiben, die Benutzung einer Schere oder das Halten von Besteckeinteilen wie Messer oder Löffel. Es wurden zehn verschiedene Handgriffe abgefragt. Zusätzlich wurde noch nach dem benutzen Fuß beim Anstoß sowie dem dominanten Auge gefragt. In Zweifelsfällen hätten die Schreibhand und die Benutzung nur eines Besteckteils (Messer oder Löffel) den Ausschlag gegeben. In unserem Kollektiv ließen sich aber immer klare Zuordnungen über die dominante Handseite treffen. 27 von 30 Probanden waren Rechtshänder.

Literatur und Scanvorlage: Oldfield, Edinburgh Handedness Inventory, 1971

III) Auswertung (Beispiel)



Der Aufmerksamkeits-Belastungstest (auch d2-Test genannt) ist ein psychodiagnostisches Verfahren zur Ermittlung von Aufmerksamkeits- und Belastungsniveaus unserer getesteten Probanden. Der Test dauert mit Instruktion und Durchführung etwa fünf Minuten, so dass er sich leicht an ein Messverfahren wie eine fMRT Studie anschließen lässt. Es gibt einen zweiseitigen Testbogen (I und II) sowie einen Auswertebogen (III).

Der Test dient der Quantifizierung der Bearbeitung einer Testaufgabe in den Kriterien Sorgfalt (qualitativer Leistungsaspekt) und Geschwindigkeit (quantitativer Leistungsaspekt). Das Kriterium der Sorgfalt (Qualität) spiegelt eine von der Testperson der Aufgabe entgegengebrachte relative Sorgfalt wieder, soll heißen er ist um geringe Fehleranzahlen bemüht, was ein eher gedrosseltes

Bearbeitungstempo bedingten kann. Der Aspekt der Geschwindigkeit (Quantität) zeigt wiederum auf in wie weit ein Proband versucht die gestellte Aufgabe vollständig zu erfüllen; also ein hohes Bearbeitungstempo anstrebt.

Diese beiden genannten Leistungsaspekte – Sorgfalt und Geschwindigkeit - lassen eine Einordnung der Probanden in ein dem Auswerteverfahren zugrundeliegendes Referenzkollektiv zu.

Es gibt immer eine Abhängigkeit dieser beiden Leistungsaspekte, so dass sich verschiedene Verteilungen in einem Interpretationsschema ergeben, siehe Auswertung (III, rechter Abbildungsteil).

Das dem Test in der Auswertung zugrundeliegende Datenmaterial entspricht der von Prof. Liepmann ermittelten Eichstichprobe mit 3176 Einzelauswertungen (n), unterteilt in sieben Altersgruppen. Für unser Kollektiv waren drei Altersgruppen relevant (17,0 - 19,11 Lebensjahre (Lj) (n=409); 20,0 – 39,11 Lj (n=731); 40,0 – 60,0 Lj (n=293)). Die Eichstichprobe hat sich als am ehesten bevölkerungsrepräsentativ erwiesen. Es findet in der Eichstichprobe lediglich eine Alters- jedoch keine Geschlechtereinteilung statt, da sich letztere als statistisch nicht relevant erwiesen hat. Die Alterseinteilung soll aber der Tatsache gerecht werden, dass sich die physiologische Konzentrationsleistung mit zunehmendem Alter verändert und etwas im Gesamtkollektiv abnimmt. Es werden unter Anwendung der Gauß'schen Verteilungskurve Einteilungen der einzelnen Auswerteparameter in Standardabweichungen (SD) vorgenommen. Es gibt im Originaltest eine Vielzahl unterschiedlicher Parameter, sogenannte Rohwerte, die sich in der beiliegenden Auswertung den Normwerten aus der Eichstichprobe zuordnen lassen.

Die in unsere Auswertung eingeflossenen Daten waren drei valide

Parameter: die Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen (GZ), der Konzentrationsleistungswert (KL) und der Fehlerprozentwert (F%).

Zuvor aber die Erläuterung des Testablaufs. Bogen I fragt zunächst Daten des Probanden ab wie Name, Alter, Geschlecht, Schulbildung, Beruf, die eventuelle Nutzung einer Lesebrille, die Händigkeit (diese in Korrelation zur zuvor durchgeführten Testung basierend auf dem Edinburgh Handedness Inventory; siehe Anhang A).

Es soll die Konzentrationsleistung ermittelt werden mit der Erkennung (Kenntlichmachen durch durchstreichen) von „d2's“. was bedeutet, dass es auf einer Testseite eine Abfolge der Buchstaben d und p gibt die zusätzlich in beliebiger Kombination mit Strichen (ein bis hin zu vier) ober- als auch unterhalb versehen sind. Relevant für den Test ist nur die Erkennung und Markierung des Buchstaben d mit zwei Strichen (egal ob zwei Striche jeweils oben oder unten oder je einem Strich oben und unten (also in Summe auch zwei)) – siehe I, Beispiele. Diese relevanten Zeichen („d2's“) sind von allen anderen als irrelevant zu bezeichnenden Zeichen (d mit einem, drei oder vier Strichen, alle p's mit einem bis vier Strichen) zu unterscheiden. Es geht sowohl um eine möglichst sorgfältige wie auch schnelle Testbearbeitung. Auf dem Durchführungsbogen befinden sich 14 Zeilen mit einer Abfolge relevanter und irrelevanter Zeichen, pro Zeile im Verhältnis 1:1,2.

Der Testperson wird zunächst die Durchführung anhand der auf Seite I gezeigten Beispiele erläutert, danach bearbeitet diese die Testzeile. Hierauf wird vom Testleiter auf eventuell gemachte Fehler aufmerksam gemacht, so dass die Durchführung im Anschluss als verstanden angesehen werden kann. Für die Bearbeitung einer jeden Zeile auf Bogen II hat der Proband 20 Sekunden Zeit. Dann gibt es ein Signal vom Untersuchungsleiter und der Proband hat – egal an

welcher Stelle er sich in der Zeile befindet – mit der folgenden Zeile zu beginnen. Wenn alle 14 Zeilen bearbeitet sind ist der Test durchgeführt und kann ausgewertet werden.

Es wird die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (maximal 47 pro Zeile) ermittelt (GZ), eine quantitative Leistungsvariable. Mithilfe einer Auswerteschablone lassen sich zum Einen die Auslassfehler (F_1) – nicht durchgestrichene d2's – bzw. die Verwechslungsfehler (F_2) – fälschlich durchgestrichene irrelevante Zeichen – ermitteln. Beide Werte werden zur Fehlerrohwertermittlung (F) benötigt: es ist die Summe aus F_1 und F_2 ($F = F_1 + F_2$). F dient der Ermittlung des Fehlerprozentwertes (F%), einer qualitativen Leistungsvariable. F% bezieht sich auf den Fehleranteil im bearbeiteten Testteil, je geringer der Wert ausfällt, desto höher ist die Leistungsgüte, also ein Kriterium für die Genauigkeit und Sorgfalt der Bearbeitung. Von GZ wird F subtrahiert, der so ermittelte Wert kann in der dem Originaltest beiliegenden Eichstichprobe tabellarisch einem F%-Wert zugeordnet werden.

Der letzte von uns genutzte Wert ist der Konzentrationsleistungswert (KL). Er stellt einen Gesamtleistungswert dar und wird aus dem GZ-Wert abzüglich des F-Wertes ermittelt ($KL = GZ - F$).

In Korrelation zur Eichstichprobe nach Liepmann werden für die ermittelten GZ, KL und F%-Werte entsprechende Prozentrangplätze (PR, Verteilung 1-99) und Quartilseinteilungen (Q, q) vorgenommen. Tabellarisch die Korrelation dieser beiden Werte:

PR	1-10	>10-25	>25-50	>50-75	>75-90	>90
Q	q1e	Q1	Q2	Q3	Q4	q4e

Das Auswerteschema (III) fasst nochmals die ermittelten Werte zusammen.

Dazu lässt sich im gezeigten Diagramm auf der linken Seite eine Übertragung der ermittelten Werte vollziehen. Auf der X-Achse wird die ermittelte Standardabweichung des Fehlerprozentwertes (in den Kategorien q1e, Q1-Q4, q4e; Details siehe unten angegebene Literatur) aufgetragen (qualitativer Leistungsaspekt, Sorgfalt). Auf der Y-Achse die Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen (GZ) (selbe Kategorien wie oben; quantitativer Leistungsaspekt, Geschwindigkeit). Sowie unterhalb noch der Konzentrationsleistungswert (KL).

Der Schnittpunkt aus F%- und GZ-Wert lässt sich einfach anhand der Aufteilung in das nebenstehende Diagramm (siehe III, rechts) übertragen, welches ein Interpretationsschema liefert zur Visualisierung und Zuordnung der Leistung zu einem Adjektiv. Das Interpretationsschema ist in fünf Zonen unterteilt (zentraler Bereich und vier Eckquadrate, die sich jeweils mit dem Zentrum teils überschneiden). Der zentrale Bereich entspricht dem Durchschnitt (ermittelt aus der Eichstichprobe). Geringe F% und GZ-Werte werden u.a. mit „unaufmerksam, unkonzentriert“ titulierte, bis zum Extrem „erheblich konzentrationsgestört“. Hohe F% und GZ-Werte mit „aufmerksam, konzentriert“ bis zum Extrem „hochkonzentriert“. Ein Überwiegen des F%-wertes ($F\% \gg GZ$) mit „reflektiv“ bis „pedantisch“ sowie „sorgfältig“ und „kontrolliert“; ein hoher GZ-Wert ($GZ \gg F\%$) mit u.a. „impulsiv“, „schnell“, „antriebsstark“.

Unser Probandenkollektiv erreichte stets mittlere bis hohe GZ, F% und KL-Werte und zeigte in Gänze ein Cluster ohne relevante Ausreißer (Abb. hier nicht gezeigt).

Literatur und Scanvorlage: Brickenkamp, 1981

(C) Verbal fluency Test (Wortproduktion)

Der Test dient zur Quantifizierung der von einer einzelnen Testperson zu erbringenden Wortproduktion innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Der Test wurde durchgeführt um ein weiteres Kriterium zu haben, das die Homogenität unseres Kollektivs zeigt.

Die Durchführung des Wortproduktionstest (englisch „verbal fluency test“) besteht in der Aufgabe innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter, die mit einem vom Untersuchungsleiter vorgegeben Buchstaben beginnen, zu nennen.

Beispielhaft die Vorgabe des Buchstaben A. Hier wären mögliche Wörter wie Apfel, Anzug, Atmung, atmen, Affe u.v.m. zu nennen. Erlaubt sind klein- und großgeschriebene Worte, somit Verben wie Substantive, nicht erlaubt sind Eigennamen wie Anna, Aachen, Afrika.

Unser Test beinhaltete die Durchführung mit den drei verschiedenen Buchstaben B, F sowie G. Sie wurden im Rotationsverfahren, somit in jeweils unterschiedlicher Reihenfolge, einem jeden Probanden im Anschluss an die fMRT auf DIN A4 Bögen vorgelegt nachdem die Durchführung anhand des oben genannten Beispiels erläutert wurde. Der Test wurde mithilfe eines Aufnahmegerätes dokumentiert, anschließend analysiert und im Gesamtkollektiv randomisiert ausgewertet.

Die Quantität der produzierten Worte war in unserem Probandenkollektiv intra- und interindividuell normalverteilt. Durchschnittlich wurde innerhalb einer Minute im Mittel 2.81 ± 1.03 Sekunden zwischen zwei Worten pausiert, es gab keine zum Alter oder Geschlecht signifikanten Ausreißer.

-6.2- BOLD Cluster Analyse

Tabelle 5: Random Effekt Analyse für das Habituationsparadigma (Pa1) – wiederholte Präsentation der Silbe „bla“ (*threshold T = 3,0 (uncorrected), p = 0,001, k = minimale Clustergröße = 10 Voxel*).

⁺ Standard Stereotaktische Koordinaten (nach Talairch und Tournoux, 1988)

BA = Brodmann Area

linkshemisphärisch					rechtshemisphärisch				
Koordinaten ⁺			k	Aktivierte Hirnareale	Koordinaten ⁺			k	Aktivierte Hirnareale
x	y	z			x	y	z		
ΔA1					ΔA1				
-34	-18	52	11	BA 4	keine Aktivierungen				
-6	-18	56	58	BA 6					
-42	0	-2	55	BA 13					
-10	-10	44	58	BA 24					
-8	-12	48	58	BA 31					
ΔA3					ΔA3				
keine Aktivierungen					keine Aktivierungen				

Tabelle 6: Random Effekt Analyse für Pa2 - Verwendung eines Distraktors in S2b
(threshold $T = 3,0$ (uncorrected), $p = 0,001$, k = minimale Clustergröße = 10 Voxel).

⁺ Standard Stereotaktische Koordinaten (nach Talairch and Tournoux, 1988)

BA = Brodmann Area

linkshemisphärisch					rechtshemisphärisch				
Koordinaten ⁺			k	Aktivierte Hirnareale	Koordinaten ⁺			k	Aktivierte Hirnareale
x	y	z			x	y	z		
ΔA1					ΔA1				
-8	6	58	15	BA 6	18	46	36	37	BA 9
-26	30	36	22	BA 9	28	52	30	13	BA 10
-16	6	48	62	BA 24	42	-62	-20	209	BA 37
-26	6	-26	30	BA 28					
-6	-46	34	7	BA 31					
-16	4	46	62	BA 32					
-26	8	-28	30	BA 38					
-48	-74	6	67	BA 39					
-32	32	-12	52	BA 47					
-18	-2	-2	34	Globus pallidus					
-20	0	-2	34	Putamen					
-8	-14	6	11	Thalamus					
ΔA3									
-28	-14	46	2352	BA 6	28	-36	62	339	BA 3
-36	2	18	11	Insel	28	-30	68	339	BA 4

-2	30	12	14	BA 24	22	-50	66	104	BA 5
-14	-26	44	2352	BA 31	18	-22	70	339	BA 6
-36	-38	38	6	BA 40	20	-66	60	104	BA 7
-52	14	8	35	BA 44	16	36	22	10	BA 9
					42	-28	18	16	BA 13
					50	4	0	17	BA 22
					18	-28	40	15	BA 31
					14	34	24	10	BA 32
					62	-28	18	33	BA 40
					64	-28	16	33	BA 42
					50	-16	16	14	BA 43

-7- Lebenslauf

-8- Danksagung

