

AUS DEM UNIVERSITÄTSKLINIKUM MÜNSTER
KLINIK FÜR PSYCHOSOMATIK UND PSYCHOTHERAPIE
DIREKTOR: UNIV.-PROF. DR. MED. GEREON HEUFT

Die Verarbeitung vibrotakter Stimulation mit subliminaler
Stimulationslücke und der Einfluss von Aufmerksamkeit auf diese -
Eine magnetenzephalographische Grundlagenstudie

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von Rüping, Ivika Christiane Gunilla, geb. Kroner

Nottuln 2016

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Burgmer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Gereon Heuft

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Markus Burgmer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Markus Junghöfer

Zusammenfassung

Die Verarbeitung vibrotaktile Stimulation mit subliminaler Stimulationslücke und
der Einfluss von Aufmerksamkeit auf diese -
Eine magnetenzephalographische Grundlagenstudie

Rüping, Ivika Christiane Gunilla

Die permanente Aufmerksamkeit auf kleine Schwankungen in Körpersensationen scheint ein zentraler Faktor in der Pathogenese der Somatisierungsstörung zu sein. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Beitrag zum besseren Verständnis möglicher neurophysiologischer Grundlagen zu leisten.

Der Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung minimaler Schwankungen in somatosensiblen Reizen wurde Anhand von subliminalen Lücken in vibrotaktile Stimuli an 16 gesunden Probanden mittels Magnetenzephalographie untersucht. Die Probanden erhielten simultan vibrotaktile und visuelle Reize. Zur Aufmerksamkeitsgenerierung sollten die Probanden eine vibrotaktile Aufgabe lösen. Um von der vibrotaktile Stimulation abzulenken, erhielten die Probanden eine Aufgabe bezüglich einer simultanen visuellen Stimulation.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass subliminale Lücken in vibrotaktile Reizen im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex (SI) Änderungen neuronaler Erregung hervorrufen und dass Aufmerksamkeit eine deutliche Erhöhung der neuronale Aktivität im SI verursacht.

Tag der mündlichen Prüfung: 13.05.2016

Erklärung:

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

„Die Verarbeitung vibrotakter Stimulation mit subliminaler Stimulationslücke und der Einfluss von Aufmerksamkeit auf diese-
Eine magnetenzephalographische Grundlagenstudie.“

in der Klinik und Poliklinik für Psychosomatik und Psychotherapie unter Anleitung von Prof. Dr. med. Markus Burgmer und Dr. med. Tanya Imai

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten 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.

Nottuln, 26.11.2015

Rüping, Ivika Christiane Gunilla

Glossar

ASSR	Auditorisch evozierte statische Antworten (steady state response)
CT	Computertomographie
DBT	Dialektisch-behaviorale Therapie
DSM	Handbuch für Diagnostik und Statistik psychischer Störungen (diagnostic and statistical manual of mental disorders)
ECD	Äquivalenter Stromdipol (equivalent current dipole)
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EOG	Elektrookulographie
ER	Hervorgerufene Antwort (evoked response)
ERD	Ereignisbezogene Desynchronisation (event related desynchronisation)
ERF	Ereignisbezogenes Feld (event related field)
ERP	Ereignisbezogenes Potential (event related potential)
ERS	Ereignisbezogene Synchronisation (event related synchronisation)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie

GBR	Gammabandantwort (gammaband response)
ICA	Unabhängige Komponentenanalyse (independent component analysis)
ICD	Internationale statistische klassifikation von Erkrankungen (international statistical classification of diseases)
ISI	Interstimulusintervall
ITG	Inferiorer Temporalgyrus
MEG	Magnetenzephalographie
MI	Primärer motorischer Kortex
MRT	Magnetresonanztomographie
PCA	Hauptkomponentenanalyse (principal component analysis)
PET	Positronenemissionstomographie
SA	Stimulusabschnitt
SD	Standartabweichung (standarddeviation)
SEF	Somatisch evoziertes magnetisches Feld (somatic evoked magnetic field)
SI	Primärer somatosensibler Kortex
SII	Sekundärer somatosensibler Kortex

SPECT	Singlephotonemissionscomputertomographie
SQUID	Supraleitende Quanteninterferenzeinheit (superconducting quantum interference device)
SSR	Statische Antwort (steady state response)
SSSEP	Statisches somatosensorisch hervorgerufenes Potential (steady state somatosensory evoked potential)
SWF	Quellwellenform (source wave form)

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1 Störungsmodell der somatoformen Störungen
- Abbildung 2 Verlauf der Bahn der epikritischen Sensibilität
- Abbildung 3 Primärer somatosensorischer Kortex SI mit Arealen nach Brodmann
- Abbildung 4 Flaschenhalsmodell nach Keidel
- Abbildung 5 Biomagnetische Felder
- Abbildung 6 Schematische Darstellung der MEG-Datenaufzeichnung und –
Analyse
- Abbildung 7 Schemazeichnung des Vibrationsstimulators
- Abbildung 8 Schematische Darstellung einer Probanden-Messung zur
Schwellenwertbestimmung
- Abbildung 9 Schematische Darstellung eines Messlaufes zur
Schwellenwertbestimmung
- Abbildung 10 Schematische Darstellung eines Stimulationsabschnittes der
Schwellenwertbestimmung
- Abbildung 11 Beispiel einer Weibullfunktion
- Abbildung 12 Schematische Darstellung einer Probanden-MEG-Messung
- Abbildung 13 Schematische Darstellung eines MEG-Messlaufes
- Abbildung 14 Schematische Darstellung eines Stimulationsabschnittes

Abbildung 15	Schematische Darstellung der taktilen Aufgabe
Abbildung 16	Schematische Darstellung der visuellen Aufgabe
Abbildung 17	Beispiel der beiden gemittelten Source-Wave-Formen für alle Messläufe mit Aufmerksamkeit/Ablenkung eines Probanden
Abbildung 18	Beispiel einer Source-Wave-Form mit Hüllkurve (Hilberttransformation)
Abbildung 19	Zeitlicher Verlauf der Phasendifferenz $\Delta\phi$ zwischen Stimulus und Antwortsignal (Hilberttransformation)
Abbildung 20	Gemittelte Dipolamplituden-Kurve „Grand Average“ aller Messläufe mit Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz
Abbildung 21	Gemittelte Dipolamplituden-Kurve „Grand Average“ aller Messläufe mit Ablenkung vom vibrotaktilen Reiz
Abbildung 22	Darstellung beider gemittelten Dipolamplituden-Kurven „Grand Average“ für Aufmerksamkeit und Ablenkung
Abbildungen 23-38	Darstellung beider gemittelten Dipolamplituden-Kurven „Grand Average“ jedes Probanden

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Beispiel einer Schwellenwert- Messung

Tabelle 2 Marker der MEG-Roh-Daten

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
1.1	ALLGEMEIN	4
1.2	SOMATISIERUNGSSTÖRUNG	5
1.2.1	<i>Theorien zur Ätiopathogenese</i>	5
1.2.1.1	Störungsmodell	6
1.2.1.2	Fazit	7
1.3	VERARBEITUNG VIBROTAKTILER STIMULI	9
1.3.1	<i>Neurologische Grundlagen</i>	9
1.3.2	<i>Somatosensorisch evozierte magnetische Felder (SEFs)</i>	13
1.3.2.1	Allgemein	13
1.3.2.2	SEFs durch vibrotaktile Stimulation	14
1.4	AUFMERKSAMKEIT	16
1.4.1	<i>Definition</i>	16
1.4.2	<i>Psychologische Modelle der Aufmerksamkeit</i>	17
1.4.3	<i>Neurologische Korrelate</i>	18
1.4.4	<i>Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotaktiler Stimuli</i>	20
2	Zielsetzung der Arbeit	23
3	Methoden	25
3.1	MAGNETENZEPHALOGRAPHIE	25
3.1.1	<i>Event-Related-Fields (ERF)</i>	28
3.1.2	<i>Vergleich mit alternativen Messmethoden</i>	28
3.2	VERSUCHSPARADIGMA	30
3.2.1	<i>Probanden</i>	30
3.2.2	<i>Vorbereitungen</i>	31
3.2.2.1	Magnetresonanztomographie	31
3.2.2.2	Akustische Maskierung des Stimulatorgeräusches	31
3.2.3	<i>Vibrotaktile Stimulation</i>	31
3.2.4	<i>Wahrnehmungsschwellenermittlung</i>	33
3.2.4.1	Wahrnehmungsschwelle für die Lückenlänge im vibrotaktilen Reiz	38

3.2.5	MEG-Messungen	39
3.2.5.1	Muster der vibrotaktilen Stimulation	39
3.2.5.2	Taktile Aufgabe	42
3.2.5.3	Visuelle Stimulation und Aufgabe	42
3.3	DATENAUFZEICHNUNG	44
3.3.1	Magnetenzephalographie-Gerät	44
3.3.2	Marker	45
3.4	DATENAUSWERTUNG	45
3.4.1	Ermittlung der „Evoked Responses“	45
3.4.2	Bestimmung der „Equivalent Current Dipoles“ (ECDs)	46
3.4.3	Berechnung der „Source-Wave-Forms“ (SWF)	47
3.4.4	Anwendung der „Hilberttransformation“	48
3.4.5	Auswertung der Dipolamplituden-Kurven	48
3.4.6	Statistische Auswertung	49
4	Ergebnisse	51
4.1	AUSWERTUNG DER KORRIGIERTEN LEISTUNGSWERTE DER PROBANDENANTWORTEN.....	51
4.2	QUELLORT DER EQUIVALENT CURRENT DIPOLS (ECDs)	51
4.3	SOURCE-WAVE-FORMS (SWFs)	52
4.4	HILBERTTRANSFORMATION	53
4.5	AUSWERTUNG DER PHASENDIFFERENZ $\Delta\Phi$	54
4.6	AUSWERTUNG DER DIPOLAMPLITUDEN-KURVEN	55
4.6.1	Darstellung der Lücke	55
4.6.2	Vergleich der Dipolamplitudenplateaus	57
4.6.2.1	Vergleich bezüglich der Lückenposition	58
4.6.2.2	Vergleich bezüglich des Versuchparadigmas	58
5	Diskussion	59
5.1	ALLGEMEIN.....	59
5.1.1	Generierung der Aufmerksamkeit und Ablenkung	59
5.1.2	Quellort der Equivalent Current Dipoles	60
5.1.3	Fehler der Equivalent Current Dipoles (ECDs).....	60

5.1.4	<i>Phasendifferenz $\Delta\varphi$</i>	60
5.2	DARSTELLUNG DER SUBLIMINALEN LÜCKE IM VIBROTAKTILEN REIZ	61
5.3	EINFLUSS VON AUFMERKSAMKEIT	62
5.3.1	<i>Quellort der ECDs</i>	62
5.3.2	<i>Lückendarstellung</i>	63
5.4	BEANTWORTUNG DER FRAGESTELLUNGEN	64
5.4.1	<i>Werden Lücken, deren Dauer unter der Wahrnehmungsschwelle liegen in den SSRs abgebildet?</i>	64
5.4.2	<i>Welchen Einfluss hat die Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung des vibrotaktilen Reizes und eine mögliche Darstellung der subliminalen Lücke?</i>	64
5.5	LIMITIERUNG DER ERGEBNISSE	65
5.6	AUSBlick UND SCHLUSSFOLGERUNG	67
6	Anhang	I
7	Lebenslauf	XIV
8	Danksagung	XVII

1 Einleitung

1.1 Allgemein

Tagtäglich strömen ca. 10^9 bit/s an Sinneseindrücken auf den menschlichen Organismus ein (72). Aufmerksamkeit hat als selektiver Prozess einen großen Einfluss auf die neuronale Verarbeitung von Reizen und ist essentiell, um diese Vielzahl an Informationen zu filtern. Hierdurch wird nur ein geringer Teil der Sinneseindrücke bewusst wahrgenommen (72).

Bei der Somatisierungsstörung besteht die Theorie, dass Aufmerksamkeit ein Teil der Pathogenese ist. So soll die ständige Aufmerksamkeit auf kleine Schwankungen normalphysiologischer Abläufe zu einer Symptombildung führen. Über die genauen Mechanismen auf neurophysiologischer Ebene ist jedoch noch nicht viel bekannt.

Es ist daher von grundlegendem Interesse, die Verarbeitung physiologischer Reize mit subliminalen, also unter der Wahrnehmungsschwelle befindlichen Schwankungen, und den Einfluss von Aufmerksamkeit auf diese zu erforschen.

In der vorliegenden Arbeit wurde dies anhand von subliminalen Lücken in vibrotaktilen Reizen beispielhaft untersucht.

Hierzu wurde die Magnetenzephalographie (MEG) genutzt. Diese hat bei gänzlicher Nicht-Invasivität eine sehr gute zeitliche und gute räumliche Auflösung - insbesondere im Bereich des somatosensiblen Kortex - und die Eignung zur Untersuchung vibrotaktile Stimuli wurde bereits vielfach bestätigt.

1.2 Somatisierungsstörung

Die Somatisierungsstörung zählt zu den Somatoformen Störungen.

Klinisch imponieren multiple, wiederholte Beschwerden, die sich auf alle Körperteile und Organsysteme beziehen können und nicht ausreichend durch organische Befunde erklärbar sind. Die Patienten haben einen hohen Leidensdruck. Oftmals ist die Erkrankung chronifiziert, bei langer Vorgeschichte mit zahlreichen diagnostischen Untersuchungen und therapeutischen, teils invasiven Eingriffen (26,33,47,65).

Häufig ist die Somatisierungsstörung mit einer ängstlichen oder einer depressiven Symptomatik assoziiert. Bis zu 50% der Patienten mit organisch nicht ausreichend erklärbaren somatischen Symptomen erfüllen die Kriterien für eine Angststörung oder Depression (32,47).

Überwiegend sind Frauen vor dem 35. Lebensjahr betroffen (33). Die Lebenszeitprävalenz beträgt in den USA 2%(33). Es zeigt sich eine mäßige familiäre Häufung (33).

Die höchste Evidenz bei der Behandlung der Somatisierungsstörung hat die Psychotherapie (4,47). Hier steht die Änderung von krankheitsbezogenen Kognitionen und der Tendenz, auf körperliche Symptome zu fokussieren, im Mittelpunkt (32). Medikamentöse Therapien haben wenig Evidenz. Bei gleichzeitiger depressiver Störung kann die Gabe von Antidepressiva allerdings nützlich sein (4).

1.2.1 Theorien zur Ätiopathogenese

Die Ätiopathogenese der Somatisierungsstörung ist nicht gänzlich geklärt. Es gibt Hinweise auf eine familiäre Neigung zur Somatisierung (4,47). Sexueller Missbrauch in der Kindheit sowie wiederkehrende Erfahrungen von physischer oder sexueller Gewalt sind deutlich häufig mit Somatisierungsstörungen bei erwachsenen Frauen assoziiert (4,14,32,47). Es zeigt sich ein Zusammenhang von sexuellem Missbrauch in der Kindheit mit Veränderungen der Gehirnantwort auf schmerzhaft visuelle Stimuli als Ausdruck des kognitiv-affektiven Aspektes der

Schmerzwahrnehmung (32). Patienten mit Somatisierungsstörung scheinen Dysfunktionen von Aufmerksamkeit und Erinnerung zu haben und zeigen Defizite in neuropsychologischen Testungen im Bezug auf das semantische und episodische Gedächtnis sowie visuell-räumliche Aufgaben (47,51). Gracia-Capajo et al. fanden elektroencephalographisch bei Patienten mit Somatisierungsstörung eine signifikant erhöhte endogene P300-Latenz gegenüber der Kontrollgruppe, woraus die Autoren auf elektrophysiologische Störungen in der kognitiven Informationsverarbeitung schließen (18). Zudem wurde mittels Ruhe-fMRT ein erhöhtes funktionelles Konnektivitätsmuster im rechten inferioren Temporalgyrus (ITG) bei zerebraler Ruheaktivität gezeigt (68). Somatisierung geht, als Ausdruck der physiologischen Erregung, mit einem erhöhten 24-Std.-Kortisol-Level und einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks einher (47). Die Aktivität des Parasympatikus ist dabei verringert (32).

Neuere Studien bestärken die Theorie der zentralen Sensitivierung als Pathogenesefaktor der Somatisierungsstörung. So zeigt sich ein signifikant erhöhter Neopterin-Level bei Patienten mit einer Somatisierungsstörung. Neopterin ist ein zuverlässiger Marker für Interferon- γ , welches durch Reduzierung des inhibitorischen Tonus im Hinterhorn, zu einer erhöhten neuronalen Empfindlichkeit und stärkeren Körperwahrnehmung führen kann (17).

1.2.1.1 Störungsmodell

Barsky und Borus entwickelten ein Modell der „somatosensorischen Amplifikation“ (Verstärkung) mit folgenden drei Komponenten:

1. Körperliche Hyper-Vigilanz, die eine erhöhte Selbstbeobachtung und Aufmerksamkeit auf unangenehme Körpersensationen beinhaltet.
2. Die Tendenz, bestimmte, relativ schwache oder seltene körperliche Wahrnehmungen auszuwählen und auf diese zu fokussieren.
3. Die Neigung, viszerale und somatische Wahrnehmungen als anormal, pathologisch, beängstigend und bedrohlich zu beurteilen. Diese kognitive Bewertung verursacht Angst und führt dazu, dass der

Körper mit noch mehr Aufmerksamkeit auf die Symptome beobachtet wird, was wiederum zu einer Symptomverstärkung führt (3,19).

Folgendes Modell zur Entstehung der somatoformen Störungen (s. Abb.1) veranschaulicht diese negative Verstärkungsspirale und bezieht zudem das Krankheitsverhalten mit ein, welches zur Aufrechterhaltung und Chronifizierung der Symptomatik beiträgt (3,4).

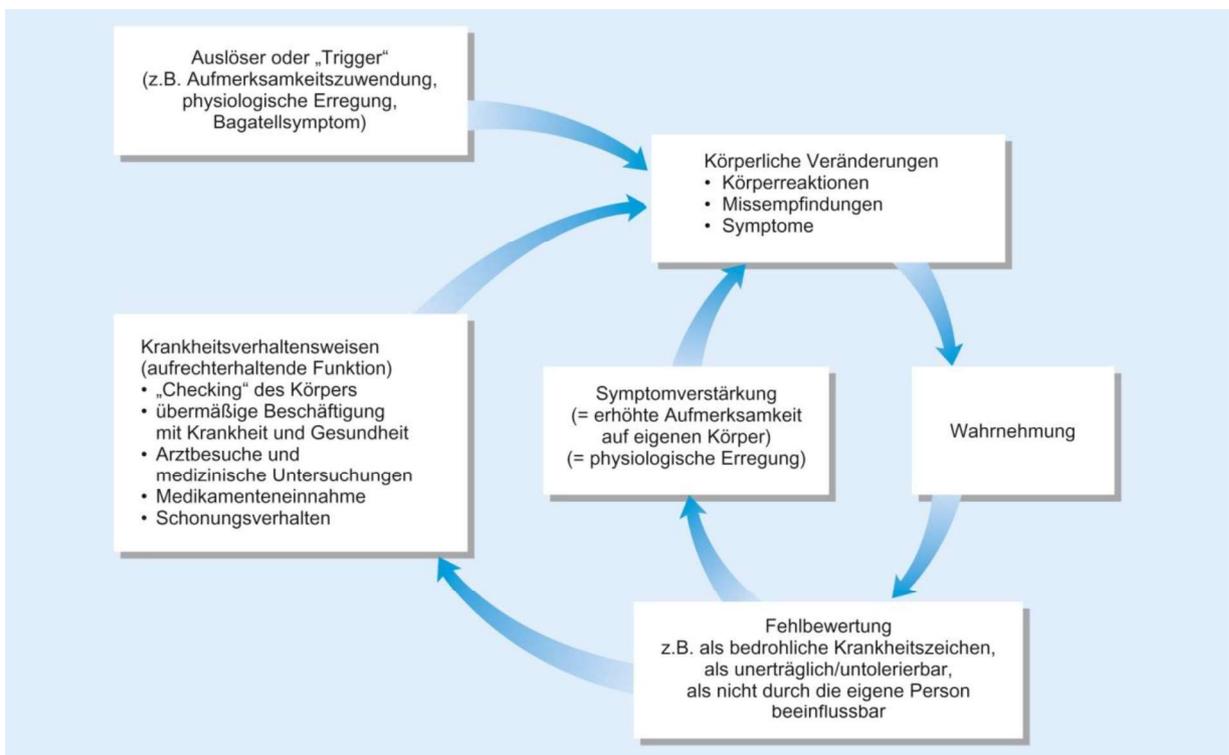


Abb. 1: Störungsmodell der somatoformen Störungen (aus Berger (4))

1.2.1.2 Fazit

Insbesondere die permanente Aufmerksamkeit auf Körpersensationen scheint eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Somatisierungsstörung zu spielen. Es zeigt sich insgesamt eine Assoziation von Veränderungen der neuronalen Reizverarbeitung und der endokrinen Systeme mit Somatisierung. Die genauen Mechanismen sind jedoch nicht ganz geklärt (4,32,47). Als neurophysiologische

Basis werden „gestörte Aufmerksamkeitsprozesse und insbesondere Formen der interozeptiven Aufmerksamkeit diskutiert“(4).

Um diesen möglichen Aspekt der Pathogenese der Somatisierungsstörung näher zu erforschen, ist es sinnvoll, die Verarbeitung eines somatosensiblen Reizes bei Aufmerksamkeit auf diesen zu untersuchen. Vibrotaktile Reize eignen sich hierzu besonders, da sie nichtinvasiv appliziert werden können und für weiterführende Studien gut replizierbar sind.

1.3 Verarbeitung vibrotaktiler Stimuli

1.3.1 Neurologische Grundlagen

Der mechanische Sinn der Haut wird in fünf Submodalitäten eingeteilt: Berührung, Vibration, Druck, Spannung und Kitzel (48).

Der Vibrationssinn wird von sinusoidal oszillierenden Objekten, die die Hautoberfläche berühren ausgelöst (22). Vibrotaktile Reize werden über spezifische kutane Vibrationsrezeptoren, den vor allem in der Subkutis liegenden Vater-Pacini-Körperchen (höherfrequente Vibration, 60 Hz-400 Hz) und die in der Kutis liegenden Meißner-Körperchen (niederfrequente Vibration, 20 Hz-50 Hz) detektiert. Beides sind schnell adaptierende („fast adapting“) FA-Rezeptoren mit dynamischer Reizantwort. Sie unterscheiden sich u.a. in den rezeptiven Feldern. So sind die der Meißner-Körperchen (FA-I) klein und scharf begrenzt, die der Vater-Pacini-Körperchen (FA-II) groß und mit unscharfen Grenzen (54). Die in den Rezeptoren entstehenden Aktionspotentiale haben dieselbe Frequenz wie der Vibrationsstimulus. Dieser Pulscode wird auch über die afferenten Bahnen bis hin zum Gehirn weitergeleitet (22).

Die Weiterleitung somatosensibler Informationen zum Gehirn erfolgt über drei große afferente Bahnsysteme: die epikritische Bahn (feine Tastempfindungen, Vibration, Propriozeption), die protopathische Bahn (Schmerz, Temperatur, grobe Druck- und Tastempfindungen) sowie das Kleinhirnseitenstrangsystem (Tiefensensibilität).

Die Verarbeitung vibrotaktiler Reize erfolgt über die epikritische sensorische Bahn (s. Abb.2). Die periphere Weiterleitung und -verarbeitung der Rezeptorpotentiale erfolgt über myelinisierte afferente Fasern der Klasse II. Dabei gelangen die Impulse mit dem ersten Neuron aus der Haut oder dem Bewegungsapparat (Gelenk-, Muskel-, Sehnenrezeptoren) über die Spinalganglien beziehungsweise das Ganglion trigeminale in das zentrale Nervensystem. Auf Rückenmarksebene verlaufen die Fasern ungekreuzt in den ipsilateralen Hintersträngen in somatotoper Anordnung bis zu den Hinterstrangkernen der Medulla oblongata

(Nucleus cuneatus und gracilis). Dort erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron. Die Fasern ziehen nach ventromedial und kreuzen auf die Gegenseite. In Höhe der Pons schließen sich die epikritischen Fasern aus dem Trigeminiusbereich an und ziehen gemeinsam als Lemniscus medialis weiter zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus. Im Thalamus erfolgt die Umschaltung auf das dritte Neuron, das durch den hinteren Schenkel der Capsula interna zum primären sensiblen Kortex (SI) im Gyrus postcentralis zieht und dort in somatotoper Anordnung endet (s. Abb.3)(72).

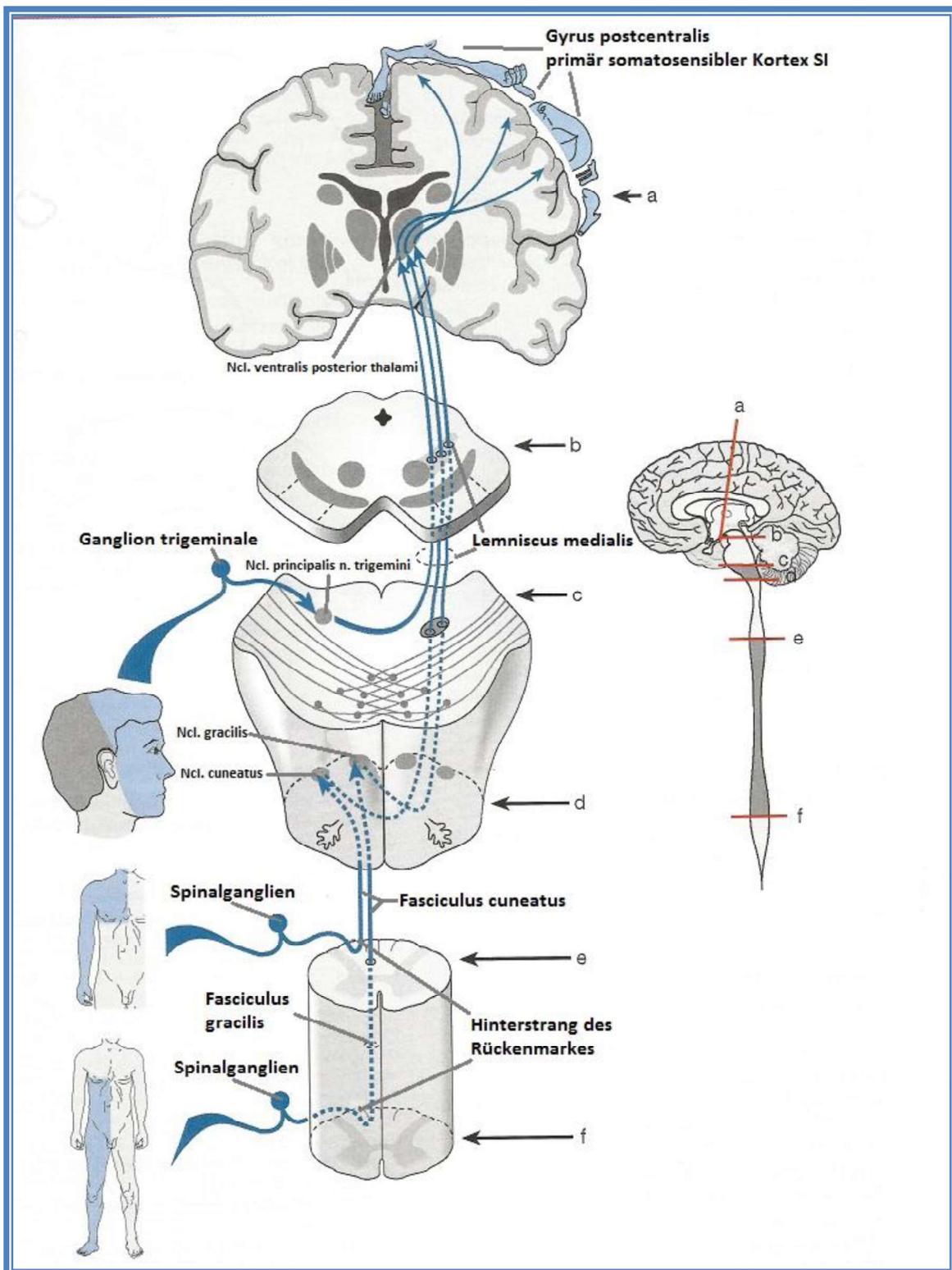


Abb.2: Verlauf der Bahn der epikritischen Sensibilität (nach Trepel)(72)

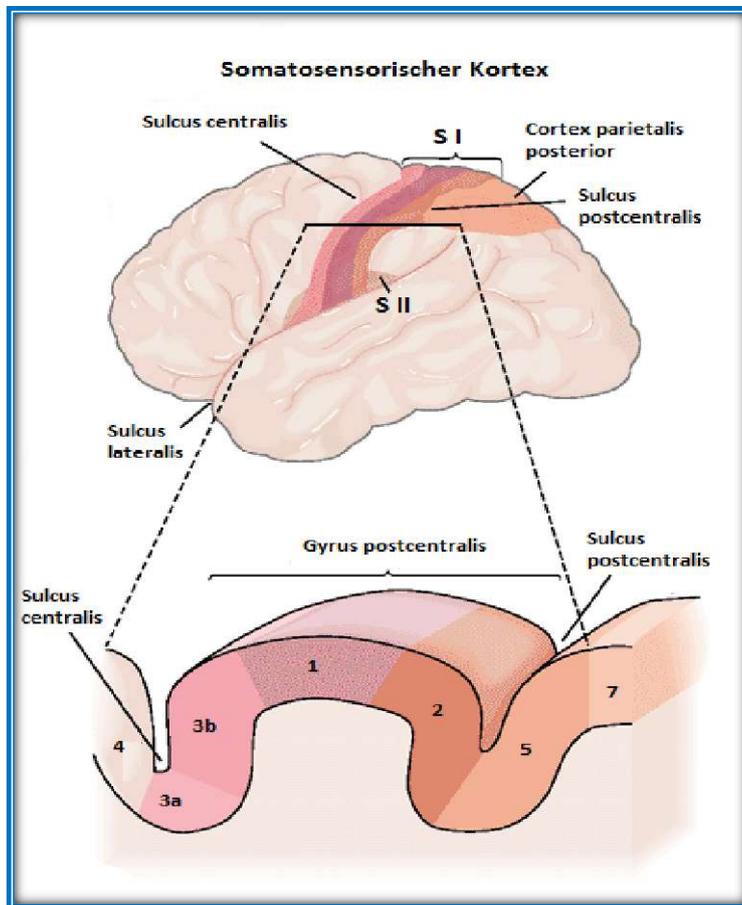


Abb.3: Primärer somatosensorischer Kortex S I mit Brodmann-Arealen (nach Trepel)(72)

1.3.2 Somatosensorisch evozierte magnetische Felder (SEFs)

1.3.2.1 Allgemein

Aufgrund der sehr guten zeitlichen und guten räumlichen Auflösung im Bereich des somatosensiblen Kortex, eignet sich die Magnetenzephalographie hervorragend um die Verarbeitung somatosensibler Stimuli zu erforschen. Die Elektroenzephalographie (EEG) sowie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) sind ebenfalls nützliche Methoden hierzu. Jedoch ist die EEG mit einer schlechteren räumlichen Auflösung und die fMRT mit einer schlechteren zeitlichen Auflösung der MEG für die Darstellung der Funktion des primären somatosensiblen Kortex unterlegen (s. Kapitel 3.1)(2,7,28,29,40,50).

Seit der Kartierungsstudien des Gehirns durch Foester (1936) sowie Penfield und Boldray (1937), basierend auf direkter elektrischer Stimulation der Kortexoberfläche während neurochirurgischer Eingriffe, ist bekannt, dass der primäre somatosensible Kortex somatotop gegliedert ist (28,29,40,45). Zahlreiche MEG-Studien bestätigen und untersuchen diese somatotope Gliederung mittels somatosensorisch hervorgerufenen magnetischen Feldern (somatosensory evoked magnetic fields – SEF). Bei Stimulation entsprechender peripherer Nerven oder Hautarealen zeigen sich MEG-Signale dominant über dem kontralateralen primären somatosensiblen Kortex (SI), vor allem in Area 3b nach Brodmann (s. Abb.2) als Repräsentationen von Bein, Hand, Fingern, Lippen und Zunge. Die Repräsentation der fünf Finger beschränkt sich hierbei auf einen Bereich von ca. 2 cm Länge. Außerdem zeigen sich Antworten über dem sekundären somatosensiblen Kortex (SII) sowohl kontralateral, als auch ipsilateral mit Zeichen somatotoper Organisation in SII. Zudem können die Generatoren somatosensibel hervorgerufener MEG-Signale im posterioren parietalen Kortex und im Frontallappen lokalisiert werden (28,29,37,38,40,45).

Entgegen früheren Annahmen verursacht somatosensible Stimulation also nicht nur neuronale Aktivität in den somatosensiblen Kortexen sondern zudem Erregungen, die internen Gehirnprozessen wie beispielsweise Reizselektion oder Reizbewertung entsprechen (16). Durch Kohärenz der „Steady-State-Antworten“

(s. Kap. 1.3.2.2) während einer vibrotaktilen Stimulation können synchron aktive Gehirnregionen besonders gut identifiziert werden (2,38). So zeigen sich kontralaterale Erregungszentren nicht nur in SI sondern teils auch im primären motorischen Kortex (MI), sowie im posterioren parietalen Kortex und in tieferen Gehirnstrukturen (2,75).

Zudem sind die somatotopen Regionen nicht statisch, sondern können sich in einem gewissen Maße reorganisieren. Zur Untersuchung dieser kortikalen Plastizität eignen sich SEFs gut (6,15,23,35,37,38,40). Es zeigen sich beispielsweise Veränderungen der räumlichen Diskriminationsschwelle und Veränderung des Ortes der Gehirnaktivität durch wiederholte Stimulusapplikation (23).

Klinisch werden SEFs vor allem bei neurologischen Fragestellungen, insbesondere vor neurochirurgischen Eingriffen genutzt (40).

Die vibrotaktile Stimulation bietet im Gegensatz zu elektrischer Reizung eine gute Möglichkeit, das somatosensorische System nicht-invasiv zu untersuchen (39,67).

1.3.2.2 SEFs durch vibrotaktile Stimulation

SEFs werden in transiente und statische Antworten unterteilt. Bei kurzen Stimulationen mit niedriger Stimulationsrate mittels elektrischer, taktiler oder vibrotaktile Stimulation, zeigen sich transiente MEG-Antworten mit Spitzen bei ca. 50 ms nach Stimulationsbeginn (50).

Vibrotaktile Stimulationen zeigen, neben transienten Antworten mit Spitzen zu Beginn eines Stimulus, zudem statische Antworten, den sogenannten „Steady-State-Responses“ (SSRs). Letztere entsprechen im Gehirn hervorgerufenen konstanten Schwingungen elektrophysiologischer Aktivität mit der Frequenz des vibrotaktilen Reizes (50,67,70). Nangini et al. (50) zeigten, dass durch unterschiedliche Frequenz-Filterung die transienten (low-Pass-Filterung < 20Hz) und statischen Antworten auf einen vibrotaktilen Reiz detektierbar sind. Letztere werden durch Filterung im Bereich der Präsentationsfrequenz ermittelt. Bei einer Präsentationsfrequenz von 22 Hz erfolgte dies bei Nangini et al. mit einer Filterung

von 18 Hz-30 Hz. Die statischen Antworten benötigen ca. 200 ms bis sich die typische sinusoidale Schwingung zeigt, welche bis zum Stimulusende anhält. Zu Beginn der 18 Hz-30 Hz-gefilterten Antworten zeigt sich eine Amplituden-Spitze, die als transiente Gammaband-Antwort (GBR) bezeichnet wird (50).

Die höchsten Antwortamplituden der SSRs und die genauesten Quellenermittlungen der Equivalent Current Dipoles (ECDs) (s. Kap. 3.1) ergeben sich bei einer Stimulus-Frequenz zwischen 21 Hz und 23 Hz (2,38,50,70).

Nangini et al. (50) fanden heraus, dass bei vibrotaktile Stimulation die lokalisierten Dipole im kontralateralen SI der transienten Antworten im Schnitt 3 mm weiter medial und inferior liegen, als die entsprechenden Lokalisierungen der SSRs. Die Autoren schließen daher auf Neuronenpopulationen mit unterschiedlicher räumlicher Verteilung und Spezifität.

Die Länge von Interstimulusintervallen (ISI) zeigt einen Einfluss auf die Stärke der transienten Antworten und der Spitzen des Gammabandes. Bei längeren ISIs sind diese jeweils stärker als bei kürzeren ISIs (50,75). Ein Einfluss der ISI-Länge auf die SSRs besteht nicht (50). Die von Nangini et al. (50) untersuchten ISI waren mit Längen von 0,5 s, 1,0 s, 3,0 s und 7,0 s für die Probanden deutlich spürbar.

In einer Studie von Ross und Pantev (62) wurde der Einfluss unterschiedlich langer Stimulationslücken von 3 ms bis 300 ms auf die zeitliche Integration und zeitliche Auflösung auditorisch evozierter Steady-State-Antworten (ASSRs) untersucht. Es zeigten sich lang andauernde Schwankungen der ASSRs nach den Lücken, selbst bei denen von kürzerer Dauer. Dies wird als Beweis für einen auditorischen „Reset“-Mechanismus angesehen, bei dem die statische Antwort (ASSR) unterbrochen wird und sich, wie zu Beginn der Stimulation, nach der Lücke erneut einschwingt. In der Studie wurden zudem die Wahrnehmungsschwellen für Lückenlängen in dem auditorischen Stimulus (40 Hz-Amplituden-moduliert) ermittelt. Es zeigte sich, dass diese Wahrnehmungsschwellen im Bereich der kleinsten untersuchten Lückenlänge von 3 ms lagen und Lücken dieser Länge Schwankungen des ASSRs hervorrufen.

Im Bezug auf vibrotaktile Stimulation ist nicht bekannt, inwiefern sich ISIs unter der Wahrnehmungsschwelle, also subliminale Lücken in vibrotaktile Stimulation, in den SSRs abbilden.

1.4 Aufmerksamkeit

1.4.1 Definition

Die Definition von Aufmerksamkeit und die Einteilung in Unterformen der Aufmerksamkeit sind in der gängigen neurologischen und neuropsychologischen Literatur nicht homogen. Grundsätzlich wird Aufmerksamkeit als heterogener selektiver Prozess bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von Stimuli verstanden. Stimuli können dabei sensorische Reize, motorische Abläufe oder auch interne mentale Prozesse sein (11).

Eine Einteilung in folgende vier Subgruppen ist möglich:

- (a) Orientierung: die einfache Hinrichtung zu einem Stimulus
- (b) selektive (oder fokussierte) Aufmerksamkeit: Ausrichtung auf einen relevanten Stimulus bei räumlicher oder zeitlicher Einbettung in irrelevante Reize
- (c) geteilte Aufmerksamkeit: auf zwei oder mehr Stimuli gleichzeitig achten
- (d) Daueraufmerksamkeit/Vigilanz: auf einen Stimulus über einen längeren Zeitraum hinweg zu achten beispielsweise über einen längeren Zeitraum „wach/bereit“ sein, einen Stimulus wahrzunehmen (je nach Zielreiz-Rate)(11,57)

Hierbei können drei generelle Komponenten der Aufmerksamkeit unterschieden werden:

- 1.) Kognitive Kontrolle
- 2.) Orientierung
- 3.) Wachsamkeitszustand (Vigilanz)(64)

So ist beispielsweise die selektive Aufmerksamkeit auf einen taktilen Reiz nur unter einem gewissen Wachsamkeitszustand möglich. Die Orientierung zu dem Reiz hat dabei sowohl einen Anteil willentlicher (endogener) Kontrolle als auch einen Anteil stimulusverursachter, automatischer (exogener) Kontrolle (11,64).

1.4.2 Psychologische Modelle der Aufmerksamkeit

Das bekannteste Modell zur Aufmerksamkeit ist die durch Broadbent (1958) entwickelte „Filter-Theorie der frühen Selektion“ (13,73), die Folgendes postuliert:

Um mit der immensen Fülle an Informationen, die auf den Menschen einwirken, zu Recht zu kommen, erfolgt bereits direkt nach der Wahrnehmung am Sinnesorgan eine Reizselektion, noch bevor eine Bedeutungsanalyse stattfindet. Unbeachtete Stimuli sind demnach nicht Gegenstand weiterer Verarbeitung.

Diese Theorie wurde jedoch viel kritisiert, da sie Beobachtungen und Erfahrungen zur Aufmerksamkeit im Alltag nicht erklärt. Beispielhaft wird das „Cocktailparty-Phänomen“ in diesem Zusammenhang oft genannt. Dieses beschreibt, dass es möglich ist, sich auf einer Party bei lauter Umgebung auf ein Gespräch zu konzentrieren, aber zu hören, wenn am Nachbartisch der eigene Name fällt.

Deutsch und Deutsch (1963) sowie Norman (1968) (13,73) beschrieben die Aufmerksamkeits-theorie der späten Selektion. Demnach werden alle Stimuli unselektiert wahrgenommen und erst nach Bedeutungsanalyse gefiltert. Diese Theorie berücksichtigen jedoch nicht die Beschränkungen der Aufmerksamkeitskapazität.

Es wurden daher verschiedene weitere Modelle zur Aufmerksamkeit entwickelt.

Das Flaschenhals-Modell nach Keidel (s. Abb.4) beschreibt ebenfalls eine frühe Selektion: Der Hauptteil aller Informationen wird nach der sensorischen Perzeption durch Aufmerksamkeitsprozesse und unbewusste, gespeicherte Programme als irrelevant für die bewusste Wahrnehmung ausgefiltert.

Triesman (1964) modifizierte Broadbent's Theorie der frühen Selektion, so dass der Selektionsmechanismus nicht als "Alles-oder-Nichts-Prinzip" sondern als flexibler Filter verstanden wird (11,13,73).

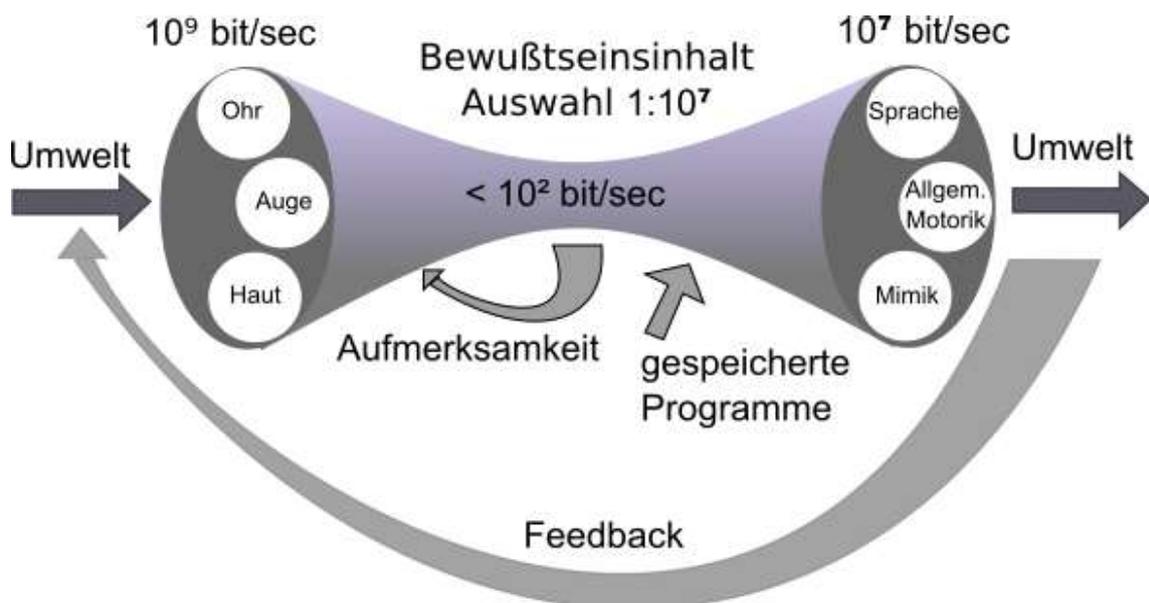


Abb.4: Flaschenhalsmodell (nach Keidel) (73)

1.4.3 Neurologische Korrelate

Als neurologische Korrelate der Aufmerksamkeit zeigen sich vor allem signifikante zeitgleiche Aktivitätsänderung neuronaler Erregung, Aktivitäten in bestimmten Gehirnregionen und veränderte Aktivitätslevel neuromodulatorischer Neurotransmitter (1,6,9,11,12,18,24).

Bereits in den 1980er Jahren entwickelten Posner und Mesulam die Theorie, dass den unterschiedlichen Aufmerksamkeitsformen verschiedene neurologische Aufmerksamkeits-Netzwerke zugrunde liegen (60).

Mittels EEG und anderen funktionellen Verfahren, wie beispielsweise PET und fMRT wurden seither zahlreiche Studien (1,9,11,12,20,21,24,41,44,57,59,60) durchgeführt, um die neurophysiologischen Grundlagen der Aufmerksamkeit zu erfassen. Die hämodynamischen Verfahren wie fMRT ermöglichen Aufmerksamkeitsprozesse bestimmten Gehirnregionen zuzuordnen. Die EEG bietet hingegen vor allem eine sehr gute zeitliche Auflösung und zeigt aufmerksamkeitstypische Veränderungen der abgeleiteten „Event Related Potentials“ (ERPs). So beeinflusst Aufmerksamkeit beispielsweise die Amplituden bestimmter EEG-Komponenten, die durch visuelle Stimuli (P100 und N100), auditorische Stimuli (N100), infrequente Stimuli bei selektiver Aufmerksamkeit (P300) evoziert werden. Hierbei stehen N für negative Wellen, P für positive Wellen und die nachfolgende Zahl gibt die Stimulationszeit in Millisekunden an, bei der die jeweilige Welle in etwa detektiert wird (11).

Neuronale Netzwerke von verschiedenen Aufmerksamkeitsformen bei unterschiedlichen Stimulationen, insbesondere mittels visueller Reize, konnten so beschrieben werden (57,59,60).

Bei Aufmerksamkeit zeigen sich hauptsächlich neuronale Aktivitäten im rechten frontalen Kortex, im rechten parietalen Kortex und im Thalamus. Diese „primären Aufmerksamkeits-Generatoren“ werden zum einen angesteuert („Bottom-Up“) und modulieren zum Anderen neuronale Aktivitäten anderer Gehirnregionen, wodurch relevante Stimuli selektiert werden können, im Sinne einer frühen Selektion („Top-Down“). Bei dieser Vernetzung scheinen sowohl Veränderungen im Neurotransmittersystem als auch direkte kortiko-kortikale Innervationen von Bedeutung zu sein (11,57,59,60).

1.4.4 Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotaktiler Stimuli

Bereits 1989 untersuchten Desmedt et al. (12) in einer EEG-Studie den Einfluss von Aufmerksamkeit auf „somatosensory event-related potentials“ (ERPs) mittels elektrischer Stimulation der Finger und zeigten komplexe Interaktionen zwischen dem posteriorem Parietalkortex und dem präfrontalem Kortex.

Tan et al. (69) zeigten in einer MEG-Studie, dass einseitige vibrotaktile Stimulation an Fingern einer Hand mit Aufmerksamkeit auf den Reiz durch eine Aufgabe zur Frequenzdiskriminierung eine bilaterale Aktivierung in den primären somatosensiblen Kortizes hervorruft. Dies konnte mehrfach bestätigt werden (6,9,20,21,44).

Mittels fMRI zeigten sich bei Aufgaben zur Frequenzdiskriminierung bei vibrotaktile Stimulation neben Aktivitäten in SI auch Aktivierungen im contralateralen präcentralen Gyrus und im superioren temporal Gyrus sowie in der ipsilateralen Insula und bilateraler SII (44).

Giabbiconi et al. (20) führten 2004 eine weitere EEG-Studie zum Einfluss von Aufmerksamkeit auf die vibrotaktile Stimulusverarbeitung durch und konnten als erste eine Erhöhung der Amplitude des SSSEP (somatosensory steady state evoked potential) bei Aufmerksamkeit auf den Reiz nachweisen. Dies führte zu der Vermutung, dass es durch Aufmerksamkeit zu einer Erhöhung der neuronalen Antwort bei der Verarbeitung von vibrotaktile Reizen kommt. In einer nachfolgenden Untersuchung im Jahr 2006 (21) wurden Vibrationsstimuli mit unterschiedlichen Frequenzen simultan an verschiedenen Körperregionen präsentiert, während die Probanden sich auf einen Stimulationsort nach dem anderen konzentrieren sollten. Die Amplitude der SSSEPs erhöhte sich bei Aufmerksamkeit. Dies zeigte sich in SI ohne Unterschiede der Topographie der Körperregionen. Somit konnten vorherige Ergebnisse bekräftigt werden.

Invasiv abgeleitete EEG-Messungen mittels implantierter Epilepsie-Sonden zeigten, dass selektive Aufmerksamkeit auf einen vibrotaktile Stimulus in einem

deutlich höheren Maß als zuvor berichtet mit erhöhter neuronaler Aktivität korreliert (61).

In einer fMRT-Studie wurde bei einer vibrotaktilen Stimulation (20 Hz) am linken und rechten Zeigefinger mit Aufmerksamkeit auf den linken oder rechten Finger eine Signalverstärkung in dem jeweils kontralateralen SI und SII nachgewiesen. Zudem verursachte die Aufmerksamkeit auf die dominante Hand eine Signalmodulation in der kontralateralen Insula (24). In einer weiteren fMRT-Studie zur Identifizierung aktiver Gehirnareale bei taktilem Aufmerksamkeit mit Stimulation eines Zeigefingers, zeigten sich die stärksten Effekte im kontralateralen SII. Eine signifikante Signaländerung im Bereich SI konnte nicht nachgewiesen werden. Die Autoren diskutierten, ob das entsprechende Areal im SI für die Darstellung mittels fMRT zu klein sein könnte (9).

Bardouille untersuchte mittels MEG den Effekt von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotaktile Stimuli anhand von SEFs und simultaner Veränderungen der Beta-Band-Aktivität (14 Hz-30 Hz) des sensorischen Kortex. Die Stimulation erfolgte mit 23Hz am rechten Zeigefinger. Während dieser hatten die Probanden entweder die Aufgabe, Änderungen der Stimuluslänge festzustellen, um Aufmerksamkeit zu generieren, oder schauten zur Ablenkung einen Film. Um eine mögliche Veränderung der Aktivität im primären motorischen Kortex bei Aufmerksamkeit besser beurteilen zu können, erhielten die Probanden während des Ablenkungsparadigmas eine motorische Aufgabe, bei der sie alle 3 Sekunden bis 5 Sekunden einen Knopf drücken sollten. Die Amplitude der SSR war im kontralateralen SI bei Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Stimulus erhöht. Dies ließ auf eine Steigerung der frühen Verarbeitung des taktilem Stimulus schließen. Die zerebrale Erregungsquelle lag bei Aufmerksamkeit 2mm weiter medial, woraus eine zusätzliche „top-down“ Rekrutierung von Neuronenpopulationen für den relevanten Stimulus gefolgert wurde. Die kortikale Beta-Band-Oszillation war nach Stimulusende im kontralateralen primären motorischen Kortex (MI) erhöht (event-related synchronization (ERS)). Die Beta-Band-Aktivität im ipsilateralen SI nahm nur bei Aufmerksamkeit ab (event-related desynchronization (ERD)).

Daraus lasse sich auf Aktivierung intrahemisphärischer SI-MI-Verbindungen und interhemisphärischen SI-SI-Verbindungen schließen. Aufgrund der Modulation von neuronaler Aktivität in einem solch großen sensorimotorischen Netzwerk vermuten die Autoren eine Rolle der Beta-Aktivität bei höher geordneter Verarbeitung (1).

Zusammenfassend weisen bisherige Studien zum Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotaktile Stimuli auf eine erhöhte neuronale Aktivität, vor allem im primär sensorischen Kortex SI, bei selektiver Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Stimulus hin. Dies wird als deutlicher Effekt der Aufmerksamkeit auf die neuronale Reizverarbeitung und als mögliches neurologisches Korrelat einer gesteigerten Reizwahrnehmung bei Aufmerksamkeit angesehen (9,12,20,21,24,41). Jedoch gibt es bislang im Gegensatz zu Studien der Aufmerksamkeit bei visueller Stimulation wenige Untersuchungen zum Einfluss der Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotaktile Stimuli.

2 Zielsetzung der Arbeit

Die permanente Aufmerksamkeit auf kleine Schwankungen in Körpersensationen scheint ein zentraler Faktor in der Pathogenese der Somatisierungsstörung zu sein. Die genauen Mechanismen und neurophysiologischen Grundlagen sind jedoch nicht ausreichend bekannt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser neurophysiologischen Grundlagen zu leisten.

Der Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung minimaler Schwankungen in somatosensiblen Reizen soll hier Anhand von subliminalen Lücken in vibrotaktilen Stimuli beispielhaft untersucht werden.

Die mittels Magnetenzephalographie detektierbaren „Steady-State-Antworten“ auf vibrotaktile Reize eignen sich hierzu besonders, da sie eine sehr gute zeitliche und räumliche Beurteilung der Reizverarbeitung ermöglichen. Zudem wurden bereits in früheren MEG-Studien Veränderungen der SSRs vibrotaktiler Reize bei Aufmerksamkeit beschrieben. Ob und gegebenenfalls wie subliminale Lücken in vibrotaktilen Reizen in den SSRs abgebildet werden und wie sich diese unter Aufmerksamkeit auf den Reiz verändern, ist nicht bekannt. Ross und Pantev (63) zeigten, dass Lücken in auditorischen Stimuli zu Störungen der „Steady-State-Antworten“, im Sinne von Schwankungen der Dipolmomentamplitude, führten. Dies konnte für Lückenlängen, die im Bereich der Wahrnehmungsschwellen oder darüber lagen, gezeigt werden.

Folgende Fragestellungen ergeben sich für diese Studie:

- 1.) Werden Lücken, deren Dauer unter der Wahrnehmungsschwelle liegen, in den SSRs abgebildet?
- 2.) Welchen Einfluss hat die Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung des vibrotaktilen Reizes und eine mögliche Darstellung der subliminalen Lücke?

Hypothesen:

- 1.) Subliminale Lücken werden in den SSRs durch eine Veränderung der Dipolmomentamplitude abgebildet.
- 2.) Aufmerksamkeit führt zu
 - einer Erhöhung der Dipolmomentamplitude
 - einer Änderung des Dipolortes
 - einer veränderten Lückendarstellung (im Sinne kürzerer Latenzen bis zum Abfall der Dipolmomentamplitude bei Lückenbeginn und Wiederanstieg dieser nach Lückenende)

Zur Erforschung der neurophysiologischen Grundlagen werden diese Fragestellungen anhand von Messungen an gesunden Probanden untersucht. Abschließend soll neben der Prüfung der aufgestellten Hypothesen beurteilt werden, ob sich das Versuchsparadigma für weiterführende Studien an Patienten mit Somatisierungsstörungen eignen könnte.

3 Methoden

3.1 Magnetenzephalographie

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist eine gänzlich nichtinvasive Methode zur Messung neuronaler Hirnaktivität. Sie bietet eine breite Anwendung sowohl in der Grundlagenforschung als auch zunehmend im klinischen Alltag. Die klinische Nutzung erfolgt insbesondere bei Epilepsie zur präoperativen Identifikation von epileptogenen Foki und gesunden Gehirnarealen und bei neuropsychiatrischen Fragestellungen (5,31,55,74,78). Zahlreiche Studien der letzten 30 Jahre haben gezeigt, dass die Magnetenzephalographie gut geeignet ist, um funktionelle Hirnaktivitäten des somatosensiblen Kortex zu untersuchen (2,5,7,31,36,40,55,78). Um jeden elektrischen Strom entsteht ein Magnetfeld. Dies trifft auch auf aktive Neuronen zu, welche vereinfacht als Dipole betrachtet werden können (66). Bei der Magnetenzephalographie werden die Magnetfelder, die orthogonal zu aktiven, synchronisierten Neuronenverbänden, insbesondere der Pyramidenzellen der Großhirnrinde, entstehen, detektiert. Diese Magnetfelder erlauben Rückschlüsse auf die Position und die Stärke der jeweiligen assoziierten elektrischen Dipole, welche den aktivierten Neuronen entsprechen. Um diese Dipole einer entsprechenden anatomischen Struktur zuordnen zu können, werden mittels Kernspintomographie des Kopfes des jeweiligen Probanden Kopfmodelle generiert und bei der Datenanalyse berücksichtigt (30,31,58).

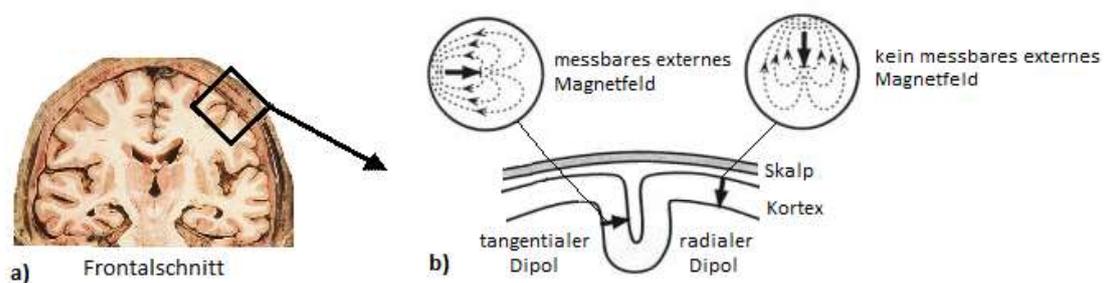


Abb.5: Biomagnetische Felder (77)

Die zeitliche Auflösung der Magnetenzephalographie liegt bei etwa einer Millisekunde, so dass sie eine sehr genaue zeitliche Verlaufsbeurteilung der Hirnaktivität ermöglicht (30,31,42,56). Die räumliche Auflösung liegt unter

optimalen Bedingungen bei etwa zwei Millimetern (5,31,42). Dies gilt für Messungen, welche die Erfassung von Dipolen der Hirnrinde, zum Beispiel des somatosensiblen Kortex zum Ziel haben. Mit zunehmender Tiefe einer zu untersuchenden Quelle im Kopf (z.B. Quellen im Thalamus, Hirnstamm) verringert sich die Messgenauigkeit bezogen auf die Dipollokalisierungen. Tangential zur Körperoberfläche liegende Dipole können mittels der Magnetenzephalographie gut erfasst werden, wohingegen radiale Dipole in dieser Richtung magnetisch stumm sind und daher nicht aufgezeichnet werden können. Aktivitäten innerhalb der Sulci der Hirnrinde können als tangentielle Dipole gut gemessen werden (5,30,31,58). Somit ist die Magnetenzephalographie für die Untersuchung des primär somatosensiblen Kortex, welcher innerhalb der anterioren Wand des Sulcus postcentralis liegt, besonders gut geeignet (27).

Die Magnetfelder des Gehirns sind mit 10 fT -100 fT jedoch sehr schwach (29). Verglichen mit dem Erdmagnetfeld sind sie etwa um den Faktor 10^8 bis 10^9 kleiner (40). Daher werden MEG-Messungen in einer speziellen Abschirmkammer (magnetically shielded room) durchgeführt. Des Weiteren werden spezielle Detektionsspulen (Gradiometer) verwendet, welche der Ableitung magnetischer Felder dienen und den Einfluss von Störfeldern minimieren. Sie befinden sich in einer mit flüssigem Helium gefüllten thermisch isolierenden Haube (Dewar), die möglichst nah über dem Kopf eines Probanden platziert wird. Diese Gradiometer sind mit supraleitenden SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Devices) gekoppelt, mittels derer die sehr schwachen Magnetfelder des Gehirnes abgeleitet werden können (5,31,43).

Die so ermittelten Rohdaten sind Aufzeichnungen der Änderung des magnetischen Feldes im zeitlichen Verlauf. Je nach Fragestellung der jeweiligen Untersuchung werden diese Daten weiterverarbeitet und analysiert (5,31). Hierzu erfolgt zunächst eine Frequenzfilterung und Artefaktbereinigung. Bei mehreren simultan aktiven Quellen sind für eine bekannte Magnetfeldverteilung theoretisch unendlich viele verschiedene Möglichkeiten der zugehörigen Dipol-Lage, Richtung und Stärke möglich. Unter Berücksichtigung dieses inversen Problems, wird eine

Dipolberechnung durchgeführt. Einige empirisch abgesicherten Annahmen werden hierzu genutzt: der Dipol steht senkrecht zur kortikalen Oberfläche und befindet sich in der grauen Substanz (27,66). Aufgrund des anatomischen Wissens über die untersuchte Hirnregion kann die Lokalisation weiter eingeschränkt werden. Es werden anhand eines dreidimensionalen Magnetresonanztomographie-Bildes ein Kugelmodell mit passendem Mittelpunkt oder ein noch genaueres Kopfmodell, welches die individuellen Gegebenheiten des Probandengehirns berücksichtigt, generiert und für die Dipolbestimmung genutzt (27,66). Für die Untersuchung des somatosensiblen Kortex ist ein Kugelmodell, welches mittels Probanden-MRT angepasst wird, gut geeignet, da der Kopf im Bereich des somatosensiblen Kortex in guter erster Näherung als Kugel modelliert werden kann.

Nun wird mit Hilfe von Algorithmen ein Dipol-Quellenmodell bestimmt und das assoziierte Magnetfeld konstruiert. Dieses wird dann mit dem tatsächlich gemessenen Magnetfeld verglichen. Der Dipol, dessen Feldverteilung am besten zu dem gemessenen Magnetfeld passt, wird als „Least-Square Fit“ bezeichnet (27,66).

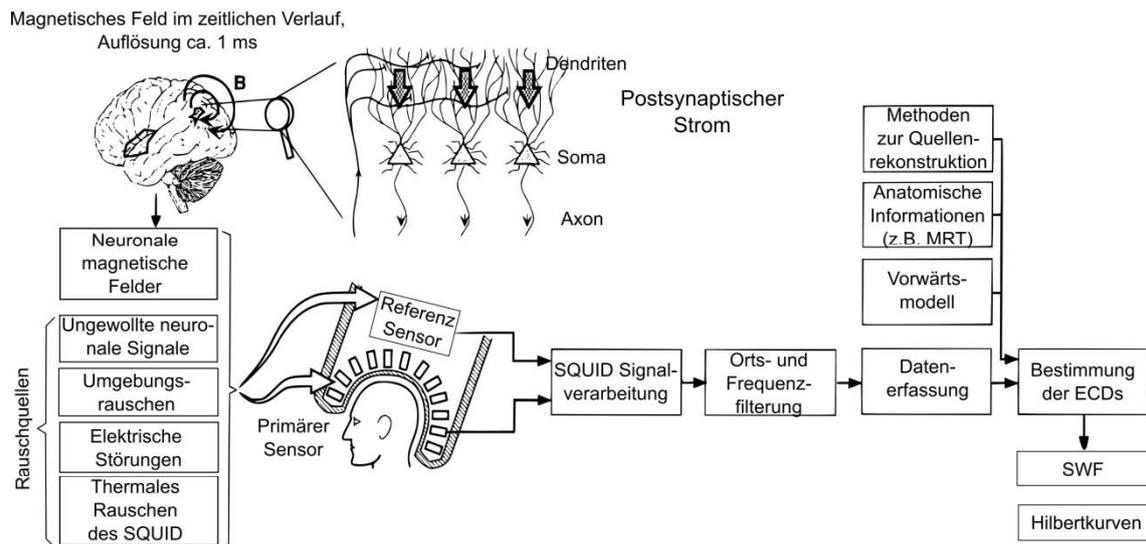


Abb.6: Schematische Darstellung der MEG-Datenaufzeichnung und -Analyse (77)

3.1.1 Event-Related-Fields (ERF)

Zumeist werden „Event-Related-Fields“ als Modell der neuronalen Aktivität bestimmt. Diese entstehen in Abhängigkeit von repetitiv präsentierten auditorischen, visuellen oder taktilen Stimuli. In der Regel werden Start und Endpunkte der Stimulation in den abgeleiteten MEG-Daten vermerkt, sodass anschließend ein temporaler Zusammenhang zwischen Stimulation und Veränderungen in diesen Daten erschlossen werden kann. Es wird davon ausgegangen, dass aufgezeichnete Signale in Phasen, in welchen nicht stimuliert wird, wie Prä-, Inter-, oder Poststimulusintervalle, von den repetitiven Stimuli unabhängig sind. Diese Signale werden als Hintergrundrauschen („noise“) interpretiert und zur „Baseline-Korrektur“ genutzt. Die Annahme, dass sich gemessene Felder durch eine einzelne Hirnaktivierung erklären lassen, ist bei höheren Hirnfunktionen nicht gegeben. Für die Analyse der neuronalen Verarbeitung vibrotaktile Stimuli ist die Bestimmung von ERFs jedoch eine bewährte Methode (5,31).

3.1.2 Vergleich mit alternativen Messmethoden

Zur Untersuchung funktioneller Hirnaktivitäten stehen neben dem MEG weitere Methoden zur Verfügung. Die Elektroenzephalographie (EEG) ist wie das MEG gänzlich nicht-invasiv und weist eine ebenso gute zeitliche Auflösung auf. Im Gegensatz zum MEG, welches vor allem die Magnetfelder intrazellulärer Strömungen misst, zeichnet das EEG sekundäre Volumenströme auf, die durch die Widerstände der das Gehirn umgebenden Strukturen (Liquor, knöcherner Schädel, Kopfhaut) relativ stark verzerrt werden. Die magnetischen Felder hingegen, die das MEG misst, sind von diesen Strukturen kaum beeinflusst (52). Hierdurch hat das MEG dem EEG gegenüber deutliche Vorteile in der räumlichen Auflösung. Bei Annahme einer einzelnen fokalen Quelle ist diese Auflösung beim MEG mit zwei Millimetern um etwa ein Drittel besser als beim EEG. Allerdings werden zurzeit neue Auswertungsmethoden für beide Verfahren entwickelt, welche die Anisotropie der das Gehirn umgebenden Gewebe berücksichtigen. Diese können genutzt werden, um die Genauigkeit der Ergebnisse der EEG-Messungen zu verbessern. Zudem bieten sie die Möglichkeit bei der MEG exaktere

Dipollokalisierungen, insbesondere von bislang schwer zu beurteilbare Regionen (z.B. Frontalhirn) zu ermitteln (25,31,58).

Das EEG kann im Gegensatz zum MEG nicht berührungslos aufgezeichnet werden. Vorteile des EEGs gegenüber dem MEG sind die gute Verfügbarkeit und der relative geringere Kostenaufwand.

Im Gegensatz zu MEG und EEG, welche nicht-invasiv sind, werden bei der Positronenemissionstomographie (PET) und Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) radioaktive Substanzen intravenös appliziert. Auch die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) ist nicht vollkommen nicht-invasiv, da bei ihr ein starkes Magnetfeld und starke elektrische Gradientenfelder appliziert werden. Dies lassen jedoch bislang keine gesundheitlichen Folgen für die Probanden erkennen (27). Zudem sind PET, SPECT und fMRT dem MEG und EEG in der zeitlichen Auflösung, welche insbesondere für die direkte Untersuchung der neuronalen Aktivität des Gehirns vorteilhaft ist, deutlich unterlegen. Neuronale Aktivität kann bei diesen Verfahren nur indirekt zum Beispiel über die Veränderung des Blutflusses oder des Stoffwechsels im Gehirn gemessen werden.

Ein Nachteil der Magnetenzephalographie ist der sehr hohe Kostenaufwand, der für die Anschaffung und Instandhaltung des Gerätes notwendig ist. Auch können die Magnetfelder radialer Dipole nicht mit einem MEG aufgezeichnet werden, da sie magnetisch stumm sind. Diese können jedoch mit Hilfe einer simultanen EEG-Messung erfasst werden (40).

In Zukunft werden Kombinationen der Verfahren MEG/EEG/fMRT und weiterer Verfahren zunehmend an Bedeutung gewinnen (5,31).

Wegen der guten zeitlichen und räumlichen Auflösung der Magnetenzephalographie und der Nicht-Invasivität der Technik, sowie der guten Messbarkeit der primär somatosensorischen Kortizes, ist die Magnetenzephalographie für die hier vorliegende Studie besonders gut geeignet.

3.2 Versuchsparadigma

Die Datenerhebung erfolgte am Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse der Universität zu Münster. Die Studie wurde entsprechend der Deklaration von Helsinki nach ethischen Grundsätzen durchgeführt. Die Teilnahme an der Studie war ohne jegliche Risiken verbunden. Die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät und der Ärztekammer Westfalen-Lippe gab ihr positives Votum zur Durchführung der Studie (AZ: 5 V Pantev).

3.2.1 Probanden

Die Messungen wurden an 16 gesunden Probanden (8 weiblich) im Alter von 23 Jahren bis 32 Jahren (Mittelwert: 26 Jahre, SD: 4,3 Jahre) durchgeführt. Für die Teilnahme an den Messungen erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 Euro.

Vor Beginn der Studie wurde anhand des Edinburgh-Händigkeitstests (53) die Händigkeit der Probanden überprüft. Der Lateralisationsquotient dieses Testes liegt zwischen 100 (Rechtshänder) und -100 (Linkshänder). Mit einem Lateralisationsquotienten von über 45 waren alle Probanden dieser Studie Rechtshänder. Dies gewährleistete, dass alle Probanden an der nicht-dominanten Hand stimuliert wurden. Hierdurch sollten mögliche Einflüsse unterschiedlicher Verarbeitung der Stimulation an dominanter versus nicht-dominanter Hand vermieden werden (24).

Vor den Messungen wurden alle Probanden ausführlich über den Versuchsaufbau und -ablauf informiert und willigten daraufhin ein, an der Studie teilzunehmen.

Um zu gewährleisten, dass jeder Proband dieselben Informationen vor einer Messung erhielt, wurde eine Probandeninformation verfasst (siehe Anhang A). Diese wurde jedem Probanden vor Beginn der Messung ausgehändigt.

3.2.2 Vorbereitungen

3.2.2.1 Magnetresonanztomographie

Von jedem Probanden wurde vor den MEG-Messungen eine T1- gewichtete MRT des Schädels mittels eines 3.0 T Scanners (Gyrosan Intera, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mit Gadolinium-Markierungen an beiden Ohren und einer Vitamin-E-Kapsel an der Nasenwurzel durchgeführt. Auch bei den MEG-Messungen wurden diese Stellen markiert, so dass sie als Referenz für die aufgezeichneten MEG-Daten dienten. Anhand der MRTs wurde für die Auswertung der MEG-Daten für jeden Probanden ein Kopfmodell (Kugelmodell) mittels Computer generiert. Dies wurde bei der Auswertung der MEG-Daten zur Dipollokalisierung genutzt (s. 3.4.2).

3.2.2.2 Akustische Maskierung des Stimulatorgeräusches

Um die Geräusche des Luftkompressors, der zur Generierung der vibrotaktilen Stimulation genutzt wurde, zu maskieren, erhielten die Probanden sowohl während der MEG-Messungen, als auch bei den Bestimmungen der vibrotaktilen Wahrnehmungsschwelle ein Rauschen („pink noise“) über Kopfhörer.

Um dieses individuell auf jeden Probanden anzupassen, wurde vor den Messungen die Rausch-Hörschwelle der Probanden für beide Ohren ermittelt (Mittelwert: 22,64 dB; Standardabweichung: 6,27 dB). Zudem wurde die Rauschstärke für beide Ohren bestimmt, ab der die Probanden das Stimulatorgeräusch nicht mehr hören konnten (Mittelwert: 69,31 dB; Standardabweichung: 11,09 dB).

3.2.3 Vibrotaktile Stimulation

Sowohl für die Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle der Lückenlänge (s. 3.2.4), als auch für die späteren MEG-Messungen (s. 3.2.5) erfolgte die vibrotaktile Stimulation folgendermaßen:

Es wurde ein Vibrationsstimulator in Anlehnung zu Nangini et al. (50) entwickelt.

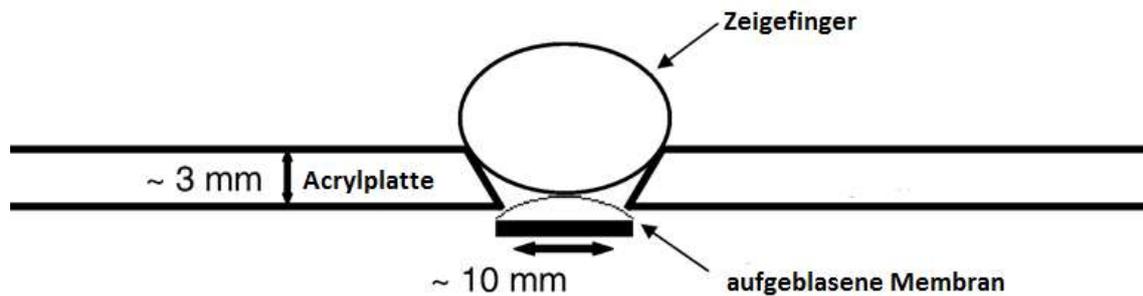


Abb.7: Vibrationsstimulator (nach Nangini et al.)(50)

Die Stimulation erfolgte über ein rundes, aufblasbares Luftkissen aus dünner Plastikmembran von 10 mm Durchmesser, die durch Luftdruck zum Schwingen gebracht wurde und welche an der Unterseite einer ca. 3 mm dicken Acrylplatte mit einem ca. 10 mm großen Loch, direkt unter diesem befestigt war. Außerhalb des magnetisch abgeschirmten Raumes befand sich ein Stimulationskompressor, der auf einen Luftdruck von 2 bar eingestellt wurde. Über einen 6 m langen Plastikschlauch mit 2 mm Durchmesser brachte dieser die Plastikmembran zum oszillieren. Der Luftstrom wurde durch magnetische Ventile am Stimulationskompressor gelenkt, welcher mit dem Druckeranschluss eines Computers verbunden war und durch das „Presentation Software Package“ (Neurobehavioral Systems, Inc., Canada) gesteuert wurde.

Die Stimulation erfolgte, wie in der Studie von Nangini et al. (50) mit einer Frequenz von 22,22 Hz (45 ms Wellenlänge).

Der Stimulationspuls, welcher der Zeit entspricht in der die komprimierte Luft den Plastikschlauch passiert und die Membran aufbläst, war 20 ms lang mit zwischenliegenden Pausen von 25 ms. Zu Beginn der Stimulation wurde ein Startpuls von 80 ms gegeben, damit sich die Membran zunächst vor dem Oszillieren entfalten und mit Luft füllen konnte.

Probandenpositionierung:

Die Probanden saßen aufrecht in möglichst bequemer Haltung im Sitz des MEG-Gerätes. Sie erhielten eine Markierung an der Nasenwurzel und an beiden Ohren, um die abgeleiteten MEG-Daten mittels der generierten Kopfmodelle später anatomischen Strukturen zuordnen zu können.

Der linke Arm der Probanden wurde auf der Seitenlehne des MEG-Sitzes abgelegt und mit Kissen abgestützt. Die linke Hand war dabei in entspannter Pronationsstellung. Unter der Hand wurde die beschriebene Acrylplatte so positioniert, dass die Fingerbeere des linken Zeigefingers locker auf dem Loch über der Plastikmembran lag. Wenn die Membran nicht vollständig mit Luft gefüllt war, berührte diese die Fingerbeere nicht. Mit der rechten Hand konnten die Probanden eine Computer-Maus bedienen, welche über Lichtsignale die Probandenantworten an einen Rechner außerhalb des MEG-Abschirmraumes leitete.

3.2.4 Wahrnehmungsschwellenermittlung

Es wurde zunächst für jeden Probanden die Wahrnehmungsschwelle für Lücken in dem verwendeten vibrotaktilen Reiz ermittelt. So konnte eine Lückenlänge gewählt werden, die für alle Probanden deutlich unter der Wahrnehmungsschwelle lag.

Die vibrotaktile Stimulation erfolgte, wie oben beschrieben an der Fingerbeere des linken Zeigefingers und fand wie die spätere MEG-Messung im Abschirmraum statt.

Die Wahrnehmungsschwelle wurde mittels eines „Classification Experiment“ mit folgendem Versuchsablauf bestimmt (49).

Es wurden zur Messung jedes Probanden mehrere Messläufe durchgeführt. Pro Messlauf wurde eine bestimmte Lückenlänge untersucht. Zwischen den Messläufen war jeweils eine Unterbrechung von 6 s (siehe Abb.8).

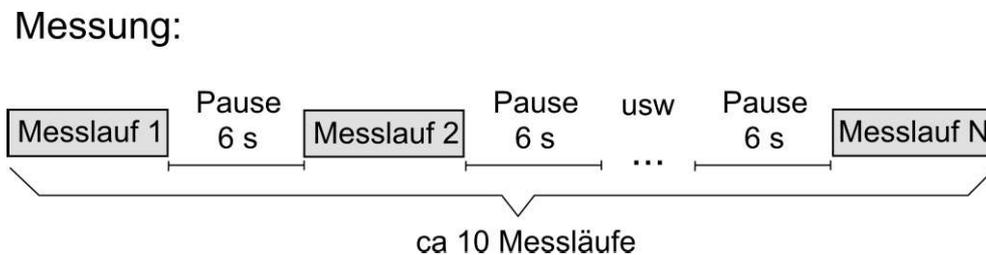


Abb.8: Schematische Darstellung einer Probanden-Messung

Jeder Messlauf bestand aus 12 Stimulationsabschnitten (SA) mit dazwischen liegenden Pausen von 200 ms (siehe Abb.9).

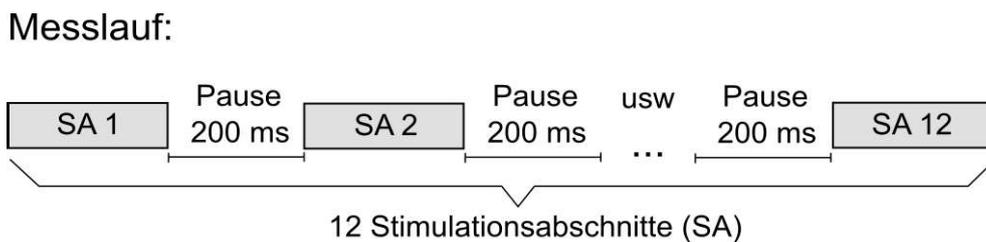


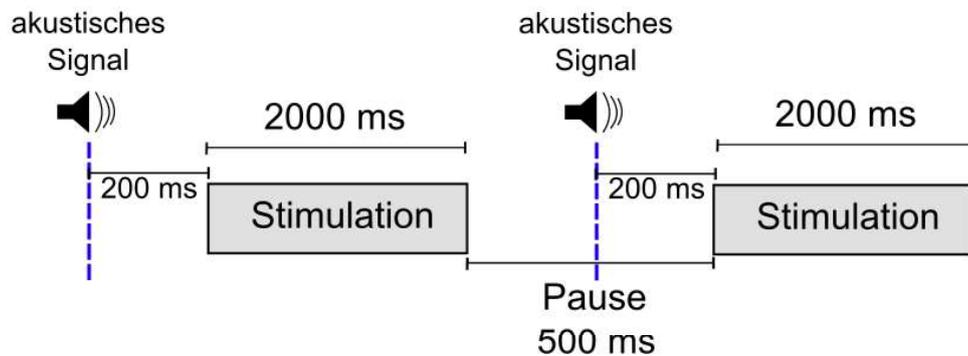
Abb.9: Schematische Darstellung eines Messlaufes

Jeder Stimulationsabschnitt bestand wiederum aus zwei Stimulationsphasen von je 2000 ms mit einer kurzen Stimulationspause von 500 ms zwischen den Stimulationsphasen. Sowohl der Beginn der ersten Stimulationsphase, als auch der Beginn der zweiten Stimulationsphase, wurde 200 ms zuvor durch einen kurzen Ton über die Kopfhörer, welche auch das Hintergrundrauschen zur Maskierung des Stimulatorgeräusches applizierten, angekündigt (siehe Abb.10).

Die erste Stimulationsphase erhielt keine Lücke (Standard) (siehe Abb.10a)), die zweite Stimulationsphase wurde in 50% der Stimulationsabschnitte von einer definierten Lücke in der Mitte des Stimulus unterbrochen (Deviant) (siehe Abb.10b)).

Stimulationsabschnitt:

a) Ohne Lücke



b) Mit Lücke

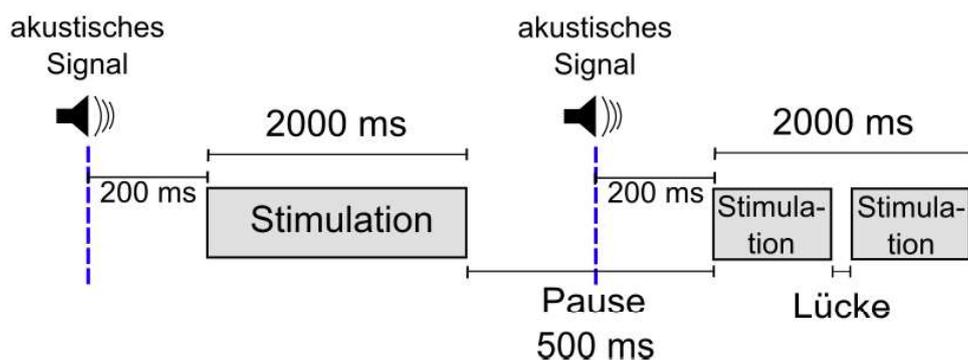


Abb.10: Schematische Darstellung eines Stimulationsabschnittes a) ohne Lücke b) mit Lücke

Die Probanden sollen nach jedem Stimulationsabschnitt innerhalb der 200 ms-Pause mittels Klicken der Tasten einer Computermaus mit der rechten Hand angeben, ob die zweite Stimulationsphase des Stimulationsabschnittes von der ersten abwich, also eine Lücke enthielt (rechte Maustaste) oder nicht (linke Maustaste). Die Probanden erhielten keine Rückmeldung, ob die jeweilige Antwort korrekt war.

Wenn die Anzahl richtiger Antworten mehr als 75% betrug, also 9 oder mehr der 12 Stimulationsabschnitte des Messlaufes richtig bewertet wurden, wurde die Lückendauer in dem nächsten Messlauf reduziert. Ansonsten wurde sie erhöht. Begonnen wurde mit einer Lückenlänge von 100 ms. Die Reduzierung der

Lückendauer erfolgte zunächst um je 20 ms. Sobald weniger als 75% richtiger Antworten gegeben wurden, stieg die Lückenlänge um 10 ms an, reduzierte sich dann wieder um 10 ms bei genügend richtigen Antworten und stieg bei ungenügend richtigen Antworten um 5 ms an. Im weiteren Verlauf der Messungen wurden die Lückenlängen also in Abhängigkeit der Antworten geändert, wobei sich die Änderungen kontinuierlich reduzierten. Nach maximal 10 Messläufen, oder bereits früher wenn die Änderung der Lückendauer 1 ms betrug, wurde die Messung beendet.

Für jeden Probanden wurde die geschilderte Messung dreimal durchgeführt. Die Lückenlänge, welche zuletzt mit mehr als 75% richtig diskriminiert wurde, wurde im Messprotokoll vermerkt. Differierten diese Lückenlängen der drei Messungen um mehr als 10 ms, wurde eine vierte Messung durchgeführt. Waren drei der vier Messungen nicht konsistent, wurden die jeweiligen Probanden von der Studie ausgeschlossen.

Die gesamten gegebenen Antworten wurden in "Hits" (Lücke erkannt), "Misses" (Lücke nicht erkannt), "False Alarms" (keine Lücke, aber rechte Maustaste für „Lücke“ gedrückt) und „Correct Rejections“ (richtigerweise linke Maustaste für „keine Lücke“ gedrückt) eingeteilt. Die Summe aus „Hits“ und „Correct Rejections“ entsprach der Anzahl richtiger Antworten. Tabelle 2 zeigt exemplarisch das genaue Vorgehen bei einem der Probanden.

Messlauf	Lückenlänge (ms)	Hits	Correct Rejections	Misses	False Alarms
1	100	6	6	0	0
2	80	6	6	0	0
3	60	2	6	4	0
4	70	4	6	2	0
5	60	0	6	6	0
6	65	5	6	1	0
7	60	4	6	2	0
8	55	2	6	4	0
9	57	2	6	4	0
10	58	1	6	5	0

Tab.2: Beispiel einer Schwellenwert- Messung (Proband A0428 erste Messung)

Jeder Versuchslauf hatte somit einen Leistungswert P, der den Prozentsatz richtiger Antworten im Verhältnis zu den möglichen richtigen Antworten beschreibt. Diese Leistungswert P wurde nach folgender Formel korrigiert, um ihn um die Ratewahrscheinlichkeit zu bereinigen.

$$P_{corr} = \frac{P-0,5}{0,5}$$

Wobei ein P_{corr} -Wert $\leq 0,5$ dafür steht, dass der Proband die Antwort geraten hat und keine Diskriminierung möglich war. Die korrigierten Leistungswerte P_{corr} wurden für jeden Versuchslauf bestimmt und für jeden Probanden in ein Koordinatensystem eingefügt, wobei die X-Achse die verschiedenen Lückenlängen in ms und die Y-Achse die korrigierten Leistungswerte P_{corr} in Prozent abbildeten. Anschließend wurde zu diesen Punkten mittels MATLAB (The Mathworks Inc.,Natick, Ma) eine Weibull-Verteilung mittels Maximum-Likelihood-Schätzung (MLE) bestimmt (siehe Abb.11). Die ermittelte Funktion der Leistungswerte bildet auf dem Leistungswert von 50% die Lückenlänge der Wahrnehmungsschwelle des jeweiligen Probanden.

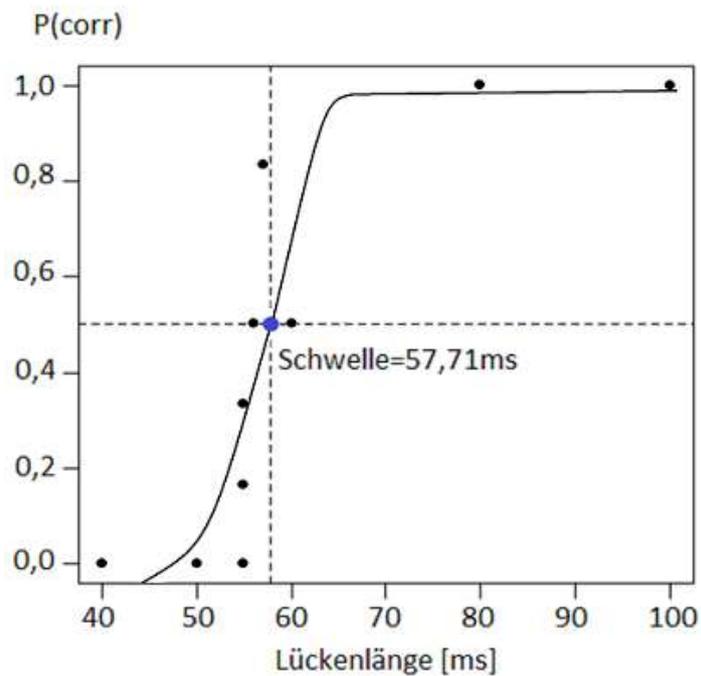


Abb.11: Beispiel einer Weibullfunktion (Proband A0107, erste Messung)

3.2.4.1 Wahrnehmungsschwelle für die Lückenlänge im vibrotaktilen Reiz

Über alle Probanden hinweg lag die Wahrnehmungsschwelle der Lückenlänge im vibrotaktilen Reiz im Mittel bei einer Lückenlänge von 60 ms mit einer Standardabweichung von 5,4 ms.

Für den folgenden Versuch wurde eine kurze Lücke von 45 ms Dauer gewählt, da diese für alle Probanden deutlich subliminal war. Eine lange Lücke von 270 ms wurde als deutlich supraliminale Lückendauer gewählt.

3.2.5 MEG-Messungen

Jede MEG-Messung eines Probanden bestand aus 6 Messläufen von jeweils 10 Minuten Dauer. Zwischen diesen hatten die Probanden je eine 2 minütige Pause. Bei allen Messläufen erhielten die Probanden sowohl Vibrationsreize am linken Zeigefinger mit subliminalen Lücken von 45 ms und supraliminalen Lücken von 270 ms, als auch visuelle Reize in Form unterschiedlich formierter Kreuze (s. 3.2.6).

Um die Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Stimulus zu lenken, sollten die Probanden eine vibrotaktile Aufgabe lösen. Um von der vibrotaktilen Stimulation abzulenken, erhielten die Probanden eine Aufgabe bezüglich der visuellen Stimulation. Es gab pro Probanden drei Messungen mit einer vibrotaktilen und drei Messungen mit einer visuellen Aufgabe.

Die Reihenfolge der gestellten Aufgaben wurde variiert, um mögliche Effekte durch diese zu vermeiden (siehe Anhang B).

3.2.5.1 Muster der vibrotaktilen Stimulation

Bei einer MEG-Messung wurden jeweils 6 Messläufe von jeweils 600 s durchgeführt. Dazwischen waren je 120 s Pause (siehe Abb.12).

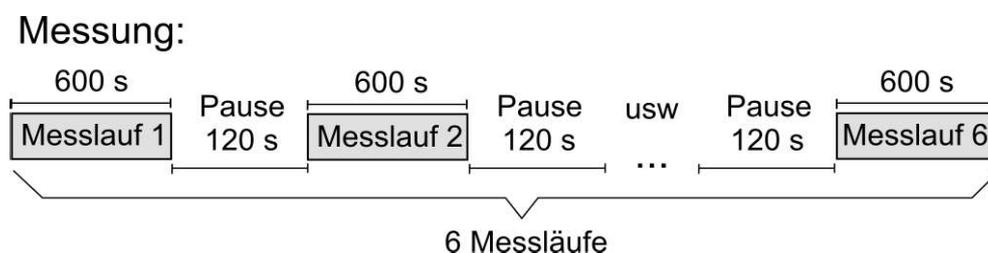


Abb.12: Schematische Darstellung einer Probanden-MEG-Messung

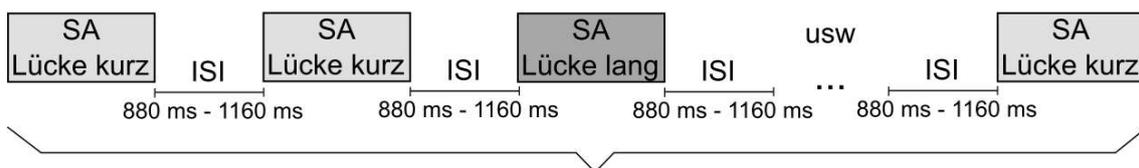
Während jedes Messlaufes erfolgten 199 Stimulationsabschnitte mit dazwischen liegenden Interstimulusintervallen (s. Abb.13).

Ein Stimulationsabschnitt hatte je eine Gesamtlänge von 1,96 s. In diesem war entweder eine kurze Lücke, die mit 45 ms für sämtliche Probanden deutlich unter der Wahrnehmungsschwelle lag (siehe 4.1) oder eine lange Lücke, die mit 270 ms für alle Probanden deutlich wahrnehmbar war. Während der Lücken oszillierte die Membran nicht. Der Beginn der Lücken wurde als Nullpunkt definiert. Um eine Habituation möglichst zu verringern und die Aufmerksamkeit während der unten beschriebenen Aufgabe zu erhalten, wurden der Beginn der Lücken und die Interstimulusintervalllänge variiert. Die kurze Lücke begann nach 924 ms bis 1060 ms Stimulation und die lange Lücke nach 880 ms bis 970 ms.

Zwischen den Stimulationsabschnitten (s. Abb.14) lag je ein Interstimulusintervall von 884 ms bis 1160 ms. Da Nangini et al. zeigten, dass die gemittelte Amplitude der SSR sich nicht signifikant durch die Länge des Interstimulusintervalls ändert, wurde dieses kurze Interstimulusintervall gewählt (50). So konnten möglichst viele Stimulationsabschnitte pro Messung erfolgen.

Die langen und kurzen Lücken wurden zufällig über den Messverlauf angeboten, wobei die lange Lücke 30-mal und die kurze Lücke 169-mal enthalten waren.

Messlauf:



Zufällige Verteilung von "SA Lücke lang" und "SA Lücke kurz"

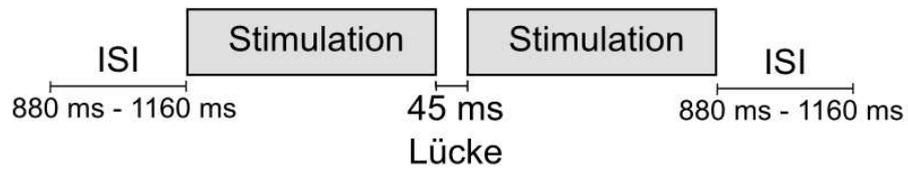
Anzahl Stimulationsabschnitte mit kurzer Lücke (SA Lücke kurz): 169

Anzahl Stimulationsabschnitte mit langer Lücke (SA Lücke lang): 30

Abb.13: Schematische Darstellung eines MEG-Messlaufes

Stimulationsabschnitt:

a) Lücke kurz



b) Lücke lang

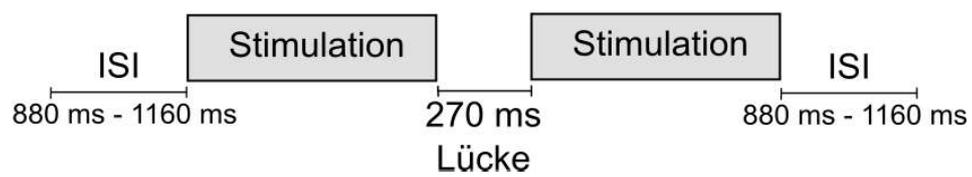


Abb.14: Schematische Darstellung eines Stimulationsabschnittes

3.2.5.2 Taktile Aufgabe

Die Probanden sollten jedes Mal, wenn sie eine lange Lücke in einem Stimulus spürten, im nachfolgenden Interstimulusintervall die rechte Taste der Computermaus drücken (s. Abb.15). Diese gab die Probandenantwort über ein Lichtsignal an den Präsentationscomputer weiter. Dort wurden die richtigerweise gegebenen Antworten (hits), die fälschlicherweise gegebenen Antworten (false alarms) und die fälschlicherweise nicht gegebenen Antworten (misses) automatisiert dokumentiert.

Aufgabe:

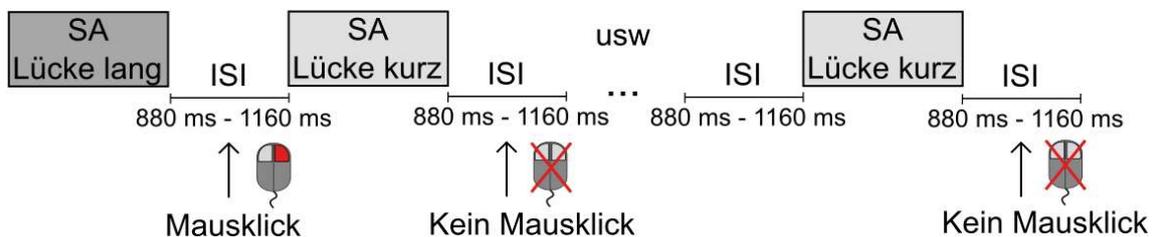


Abb.15: Schematische Darstellung der taktilen Aufgabe

3.2.5.3 Visuelle Stimulation und Aufgabe

Die Probanden bekamen auf einem Bildschirm in ca. 50 cm Entfernung über einen Beamer, welcher sich im Vorraum des Abschirmraumes befand, eine visuelle Stimulation präsentiert. Gesteuert wurde diese durch das „Presentation software package“ (Neurobehavioral Systems, Inc., Canada).

Die Bildschirmpräsentation bestand aus unterschiedlichen Formationen von bis zu 9 weißen Kreuzen auf schwarzem Hintergrund. Es erschien für je 400 ms eine neue Kreuzformation, unterbrochen von einem Bild mit nur einem Kreuz in der Mitte für 1600 ms. Bei 300 Kreuzformationen (Trials) formierten 33- bis 39-mal pro Messung je vier Kreuze genau ein kleines Rechteck (s. Abb.16).

Bei der visuellen Aufgabe war von den Probanden jedes Mal die rechte Computermaustaste zu drücken, wenn sie eine Kreuzformation aus 4 Kreuzen sahen, die genau ein kleines Rechteck bildet. Wenn die Kreuzformation mehrere Rechtecke oder kein Rechteck bildete, sollten die Probanden die Computermaus nicht betätigen (s. Abb.16).

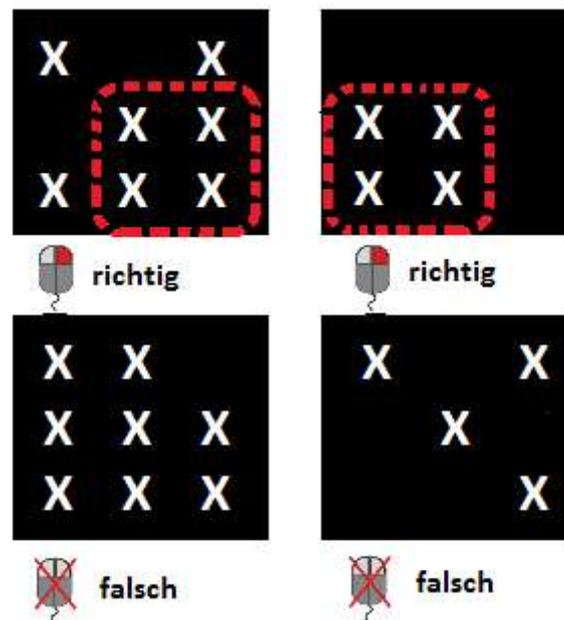


Abb.16: Schematische Darstellung der visuellen Aufgabe

Die Probandenantworten wurden als Marker in den MEG-Aufzeichnungen dokumentiert. Entsprechende Stellen in den abgeleiteten MEG-Daten konnten so herausgeschnitten werden, um Artefakte zu minimieren.

3.3 Datenaufzeichnung

Um Habituationseffekte zu minimieren, begannen die vibrotaktile und die visuelle Stimulation 20 s vor der Datenaufzeichnung (50,71).

3.3.1 Magnetenzephalographie-Gerät

Für diese Studie wurde ein 275-Kanal MEG-Ganzkopf-Neuromagnetometer-System, Typ Omega 2005 WC der Firma VSM MedTech Ltd., Canada, mit Detektions-Spulen von 1,8 cm Durchmesser und axialen Gradiometern erster Ordnung mit einer Baseline von 5 cm verwendet. Das System verfügt über 275 Detektionsspulen mit je einem Durchmesser von 1,8 cm, die als axiale Gradiometer 1. Ordnung mit einer Baseline angeordnet sind. Die Spektraldichte des Grundrauschens jedes Kanales war $<10 \text{ fT rms/Hz}^{1/2}$. Alle MEG-Kanäle wurden zur Datenanalyse benutzt.

Die Daten des magnetischen Feldes wurden jeweils über eine Messung kontinuierlich aufgezeichnet und primär bei 300 Hz „low-pass“- gefiltert, das heißt alle Daten unterhalb 300 Hz wurden für die weitere Analyse herausgefiltert. Die Abtastrate betrug 1200 Hz.

Die Markierungen („Landmarks“) über Nasenwurzel und an beiden Ohren wurden genutzt, um die Position des Kopfes in Relation zum MEG-Gerät (Dewar) zu bestimmen. Die Kopfbewegungen „head-movements“ wurden protokolliert und sollten 0,5 cm in allen drei Achsen nicht überschreiten.

3.3.2 Marker

Um die Daten später mittels Computer-Skripten analysieren zu können, wurden folgende Marker in den MEG-Roh-Daten verzeichnet:

Marker	Funktion
„Start-Stimulus“	markiert den Beginn der vibrotaktilen Stimulation
„Start-Luecke_kurz“	markiert den Beginn der kurzen Lücke
„Ende_Luecke“	markiert das Ende der Lücken (beide Längen)
„Start_Luecke_task“	markiert den Beginn der langen Lücke
„Pause“	markiert die Pause (Interstimulusintervall)
„Response“	markiert den Computermusklick bei beiden Aufgaben

Tab.3: Marker der MEG-Daten

3.4 Datenauswertung

3.4.1 Ermittlung der „Evoked Responses“

Die nachfolgenden Auswertungsschritte erfolgten mittels Computerauswerterroutinen, welche im Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse, Münster von Dr. A. Wollbrink programmiert wurden (Betriebssystem: Fedora 8, Linux).

Zunächst wurden aus allen Rohdaten Abschnitte, die je einer vibrotaktilen Stimulationsphase mit kurzer Lücke entsprachen („Trials“), herausgeschnitten.

Hierzu wurde der „Start_Luecke_kurz“-Marker als Nullpunkt definiert und die Abschnitte („Trials“) von - 800 ms bis 800 ms um diesen Trigger herausgeschnitten.

Die übrigen Daten, welche die Stimulationsphasen mit langen Lücken und die Interstimulusintervalle enthielten, wurden nicht analysiert, da sie zum Einen nicht Gegenstand dieser Studie sein sollten und zum Anderen durch die erwartet häufigen Mausklicks viele Artefakte aufwiesen.

Es erfolgte eine Artefaktbereinigung mittels PCA-Algorithmus in MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA) und eine Baseline-Korrektur anhand einer aus den Interstimulusintervallen gewonnenen Baseline (Grundrauschen) von 200 ms.

Die bereinigten Abschnitte wurden für jeden Messlauf gemittelt, so dass man pro Probanden je 6 Wellenformen des magnetischen Feldes, die „Evoked Responses“ (ER) erhielt. Da, wie beschrieben, die Mittelung anhand der Marker unter Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes durchgeführt wurde, bildeten diese ERs die Versuchsabschnitte von -800 ms bis 800 ms mit Lückenbeginn am Nullpunkt, ab.

Die „Steady-State-Responses“ wurden, bei erwartetem spektralem Maximum bei 22 Hz (50) durch eine Bandfilterung von 18 Hz -26 Hz ermittelt.

3.4.2 Bestimmung der „Equivalent Current Dipoles“ (ECDs)

Die folgenden Auswertungsschritte erfolgten mittels der Auswertungssoftware DataEditor, EMSE Suite Module Software, Source Signal Imaging, Inc., La Mesa.

Dabei wurde das Modell eines einzigen „Equivalent Current Dipole“ (ECD) in einer Kugel mit homogener Leitfähigkeit zur Erklärung der magnetischen Feldverteilung genutzt (27). Zur individuellen Anpassung des Kugelmodells wurden die jeweiligen MRT-basierten Kopfmodelle der Probanden verwendet.

Hierzu wurde ein dreidimensionales kartesisches Koordinatensystem genutzt. Der Ursprung entsprach dem Mittelpunkt der medial-lateral-Achse (Y-Achse) zwischen den Ohreingängen des rechten und linken Ohres. Die posterior-anterior-Achse (X-Achse) verlief zwischen der Nasenwurzel und dem Ursprung. Die inferior-superior-Achse (Z-Achse) lief durch den Ursprung orthogonal zur X-Y-Fläche.

Es wurden für jeden ER je zwei einzelne ECDs, einer vor und einer nach der Lücke, bestimmt. Dies war notwendig, um anhand der ECD - Koordinaten analysieren zu können, ob sich der Ort der Gehirnerregung durch die Lücke verändert. Wenn dies der Fall wäre, sollte die weitere Analyse der Daten für die Abschnitte vor und nach

der Lücke einzeln erfolgen. Falls der Ort sich nicht ändert, sollte die weitere Auswertung des gesamten ER anhand des ersten ECDs erfolgen.

Nangini et al. zeigten, dass die Amplitude der „Steady-State“-Antworten 300 ms nach Stimulusbeginn ihr Maximum erreicht und dann bis zum Stimulusabfall mit leichten, wellenförmigen Schwankungen anhält (50). Daher wurden für die ECD-Berechnung je ab 300 ms nach Beginn des Stimulationsabschnittes und nach Lückenende lokale Maxima der Magnetwellenform als Bezugsmagnetfeld ausgewählt. Das Magnetfeld des vorgeschlagenen Dipols wurde dann berechnet und mit dem ausgewählten, tatsächlich gemessenen Magnetfeld verglichen. Es wurde versucht, einen möglichst passenden Dipol zu finden, dessen Magnetfeldverteilung einen großen Anteil der gemessenen Feldverteilung erklärt.

Als Ergebnisse dieser Auswertung erhielt man nun die ECD-Parameter Dipolort (X,Y,Z- Koordinaten), Dipolrichtung und das Dipolmoment (Dipolstärke) sowie den Fehler als prozentuale Angabe, wie viel des gemessenen Magnetfeldes nicht durch den ECD erklärt wird.

3.4.3 Berechnung der „Source-Wave-Forms“ (SWF)

Anhand der ECD-Koordinaten und der Dipolorientierung erfolgte nun die Berechnung der Dipolquellen-Wellen-Form („Source-Wave-Form“, SWF) mittels „Source-Space-Projection“. Diese Methode kombiniert die Wellenformen (ER) aller MEG-Kanäle zu einem einzelnen Signal, das einem virtuellen Sensor mit maximaler Sensitivität an der lokalisierten Gehirnregion entspricht. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird hierbei durch Reduzierung des Beitrags spontaner Aktivitäten anderer Hirnregionen verbessert (50).

Da der Ort des ECD vor und nach der Lücke nicht signifikant unterschiedlich war (siehe 4.3), erfolgte dies jeweils für das gesamte ER der gemittelten Trials und nicht in zwei Abschnitten.

Pro Proband geschah dies sowohl einzeln für jeden der 6 Messläufe als auch gemittelt für die je drei Messläufe mit Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Stimulus und mit Ablenkung von diesem.

3.4.4 Anwendung der „Hilberttransformation“

Anschließend wurde mittels Hilbert-Transformation eine Hüllkurve über die lokalen Maxima der SWFs gelegt, so dass eine Funktion der Amplituden des Dipolmoments q [nAm] entstand (s. Abb.18). Diese Dipolamplituden-Kurven wurden für jede ermittelte SWF berechnet (8,46). Zudem erfolgte anschließend über alle Probandenmessungen hinweg die Mittelung der Dipolamplituden-Kurven aller Messläufe mit Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Stimulus und die Mittelung der Dipolamplituden-Kurven aller Messläufe mit Ablenkung von diesem („Grand Average“).

Des Weiteren wurde mittels der Hilberttransformation die Phasendifferenz $\Delta\phi$ im zeitlichen Verlauf berechnet. Diese zeigt die Phasenverschiebung der sinusoidalen Wellen des Vibrationsstimulus und des Antwortsignals und gilt als Referenz der Wertigkeit der SSRs (s. Abb.19)(46,62,63).

3.4.5 Auswertung der Dipolamplituden-Kurven

Für beide gemittelten Dipolamplituden-Kurven jedes Probanden und die des „Grand Averages“ erfolgte die Bestimmung eines möglichen Tiefpunktes nach Lückenbeginn. So konnte geprüft werden, ob die Amplitude des Dipolmomentes nach der Lücke abfällt und demnach die subliminale Lücke in der neuronalen Erregung abgebildet wird. Bei Feststellung dessen, erfolgte die Bestimmung der Latenz vom Lückenbeginn bis zum Tiefpunkt, um zu prüfen, ob die zeitliche Abbildung der Lücke in der neuronalen Antwort bei Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz anders ist, als bei Ablenkung von diesem.

Des Weiteren erfolgte jeweils die Latenzbestimmung für den Anstieg der Amplitude nach Lückenende auf Niveau des nachfolgenden Plateaus.

Zudem wurden für die Dipolamplituden-Kurven des „Grand Average“ die Zeitintervalle der Amplitudenplateaus vor und nach der Lücke bestimmt (s. 4.7.2 Abb. 22). So konnte verglichen werden, ob die Dipolamplituden, welche der Stärke der neuronalen Erregung entsprechen, vor und nach der Lücke unterschiedlich sind und ob sie zwischen Aufmerksamkeit versus Ablenkung differieren.

3.4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM SPSS Statistics und Microsoft Office Excel 07.

Die Ergebnisse wurden bei einem Signifikanzlevel von $P < 0.05$ als signifikant gewertet.

Um zu überprüfen, ob die Aufgaben zur vibrotaktilen und visuellen Stimulation ähnlich schwer waren, wurden zunächst für die Probandenantworten pro Messlauf der Leistungswert P , der den Prozentsatz richtiger Antworten im Verhältnis zu den möglichen richtigen Antworten beschreibt, berechnet. Dieser Leistungswert P wurde nach folgender Formel korrigiert, um ihn um die Ratewahrscheinlichkeit zu bereinigen: $P_{corr} = \frac{P-0,5}{0,5}$ (vgl. 3.2.5)

Anschließend erfolgte die statistische Auswertung mittels t-Test für abhängige Stichproben mit paarigen Werten.

Die Position der ECDs wurde mittels multivariater (drei Koordinaten: X, Y, Z) Varianzanalyse (MANOVA) mit den beiden Faktoren ECD-Position (vor/nach Lücke) und Versuchsparadigma (Aufmerksamkeit/Ablenkung) analysiert. Bei Signifikanz sollten gepaarte t-Tests als Posthoc-Analyse durchgeführt werden.

Anhand der beiden gemittelten Dipolamplituden-Kurven pro Probanden wurden die Latenzen von Lückenbeginn bis Tiefpunkt und Lückende bis Plateaubeginn sowie der Amplitudenwert [nAm] des Tiefpunktes (Y-Koordinate) jeweils mittels t-Test für abhängige Stichproben mit paarigen Werten (Aufmerksamkeit /Ablenkung) untersucht.

Die Signalamplituden der Plateaus der „Grand Average“ Dipolamplituden-Kurven wurden ebenfalls anhand t-Tests für abhängige Stichproben mit paarigen Werten sowohl für das Versuchsparadigma (Aufmerksamkeit/Ablenkung) als auch für die Position (vor/nach der Lücke) auf Signifikanz getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung der korrigierten Leistungswerte der Probandenantworten

Die korrigierten Leistungswerte der vibrotaktilen und visuellen Aufgaben unterschieden sich nicht signifikant voneinander (vibrotaktil: Mittelwert=0,94; SD=0,07; visuell: Mittelwert=0,94; SD=0,03; Mittelwert der paarigen Differenzen=0,00165; SD=0,06876; T[48]= 0,172; $p>0,8$).

4.2 Quellort der Equivalent Current Dipols (ECDs)

Der Quellort der ECDs hatte in Bezug auf das kopfbasierte kartesische Koordinatensystem im Mittel folgende Koordinaten:

$X=2,6 \text{ cm} \pm 0,9 \text{ cm}$; $Y=-4,3 \text{ cm} \pm 0,6 \text{ cm}$; $Z=9,2 \text{ cm} \pm 0,9 \text{ cm}$

Diese waren weder für die Faktoren ECD-Position (vor/nach der Lücke) noch für das Versuchsparadigma (Aufmerksamkeit/Ablenkung) signifikant unterschiedlich ($F[3,13]=0,769$; $p > 0,5$). Es erfolgte daher keine Posthoc-Analyse.

Die ermittelten ECDs erklärten durchschnittlich 85,2% der gemessenen Magnetfeldverteilung (Mittelwert des Fehlers: 14,8%; SD:6,2%).

4.3 Source-Wave-Forms (SWFs)

Anhand der ECDs wurden die SWFs als zeitliche Funktion des Dipolmomentes q [nAm] berechnet (s. Abb.17).

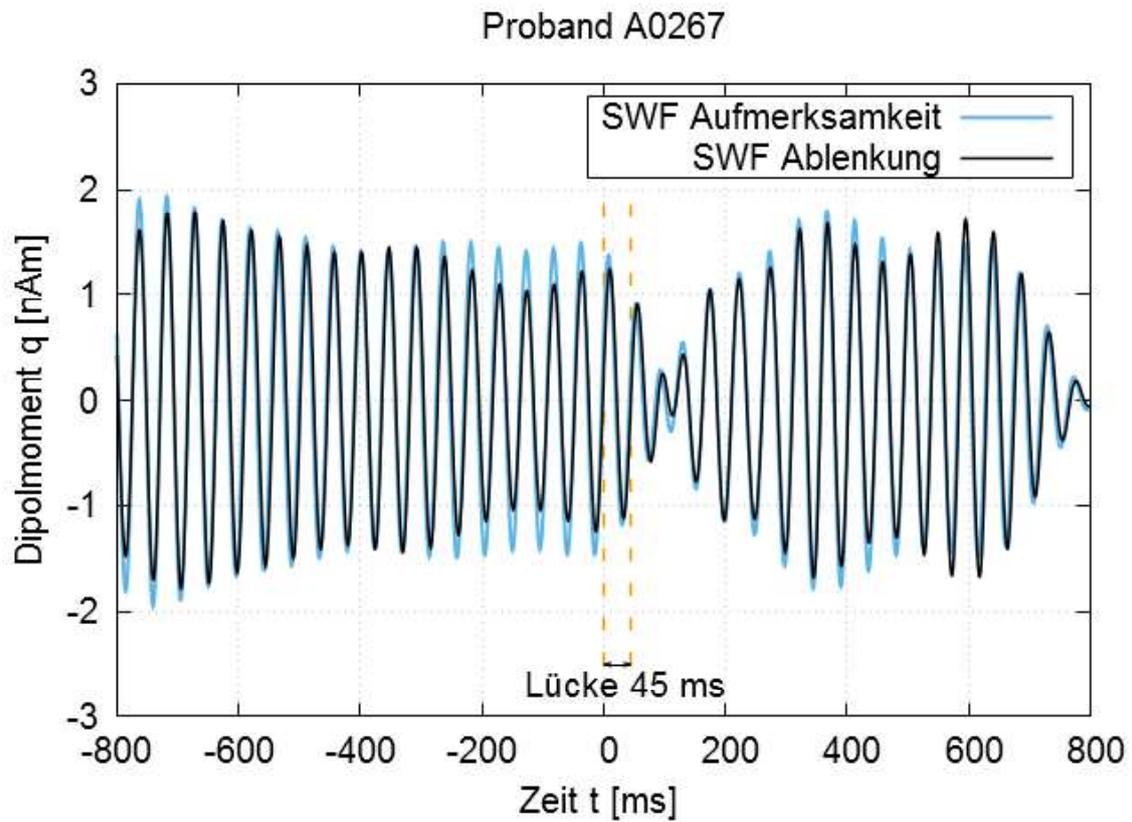


Abb.17: Beispiel der beiden gemittelten Source-Wave-Formen für alle Messläufe mit Aufmerksamkeit/Ablenkung eines Probanden (A0267 =Probanden-ID)

4.4 Hilberttransformation

Es erfolgte für jede SWF eine Hilberttransformation, bei der die Amplitudenstärke des Dipolmomentes in Abhängigkeit von der Zeit ermittelt wurde. Graphisch dargestellt ergibt sich eine Amplitudenkurve des Dipolmomentes, die die SWF einhüllt (s. Abb.18) (sämtliche Dipolamplituden-Kurven aller Probanden s. Anhang C).

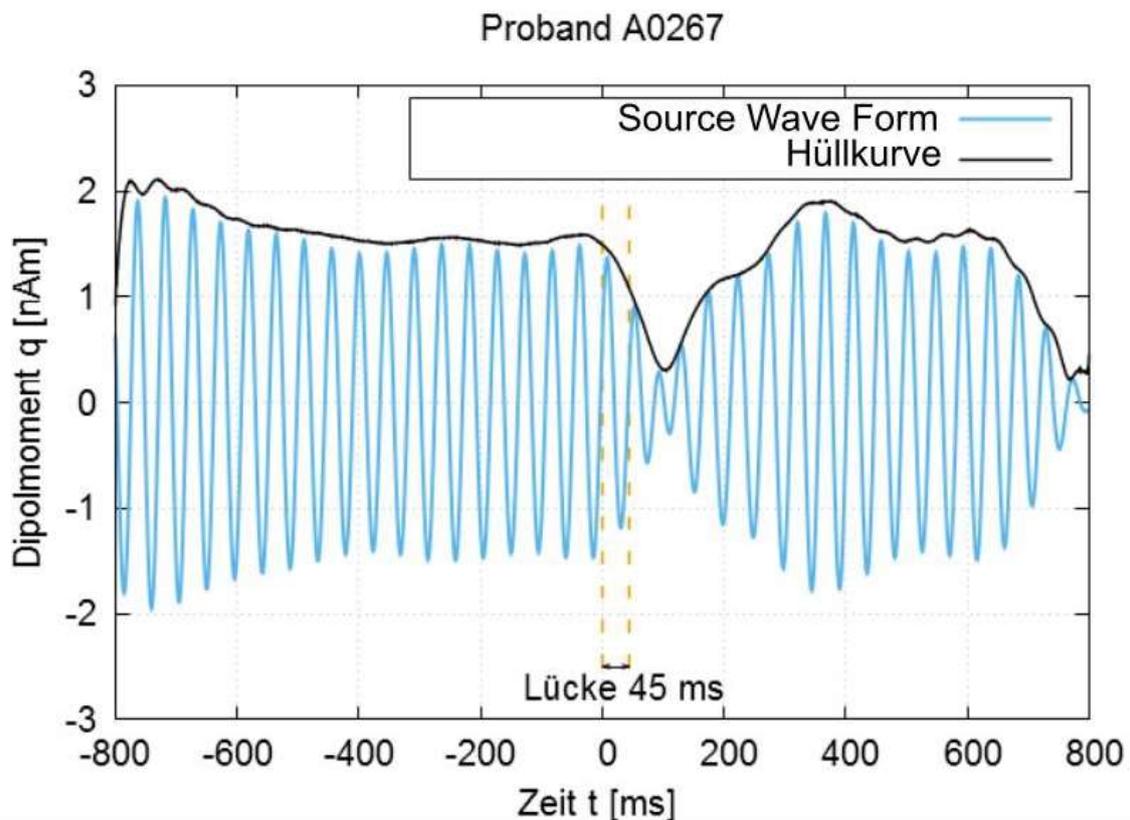


Abb.18: Beispiel einer Source-Wave-Form mit Hüllkurve (Hilberttransformation)

Des Weiteren wurde mittels der Hilberttransformation die Phasendifferenz $\Delta\varphi$ im zeitlichen Verlauf berechnet. Diese zeigt die Phasenverschiebung der sinusoidalen Wellen des Vibrationsstimulus und des Antwortsignals und gilt als Referenz der Wertigkeit der SSRs (s. Abb.19).

4.5 Auswertung der Phasendifferenz $\Delta\varphi$

Die jeweils für beide Versuchsparadigmen gemittelten Phasendifferenzen zeigen in den ersten 200 ms Stimulation Schwankungen, als Zeichen dafür, dass die Antwortfrequenz von der Stimulusfrequenz abweicht. In den darauffolgenden 400 ms nimmt die Phasendifferenz mit ca. 65° pro Sekunde nahezu linear ab. Die konstanten Phasendifferenzen zwischen Stimulus und Antwort im Intervall von 650 ms bis 850 ms nach Stimulationsbeginn (s. Abb. 19: -200 ms bis 70 ms) sowie im Intervall von 285 ms bis 505 ms nach erneutem Stimulusbeginn (330 ms bis 550 ms nach Lückenbeginn) zeigt den „Steady-State“. Im Intervall von 50 ms bis 330 ms nach Lückenbeginn zeigt sich bei fehlender Stimulation während der Lücke eine deutliche Schwankung der Phasendifferenzen.

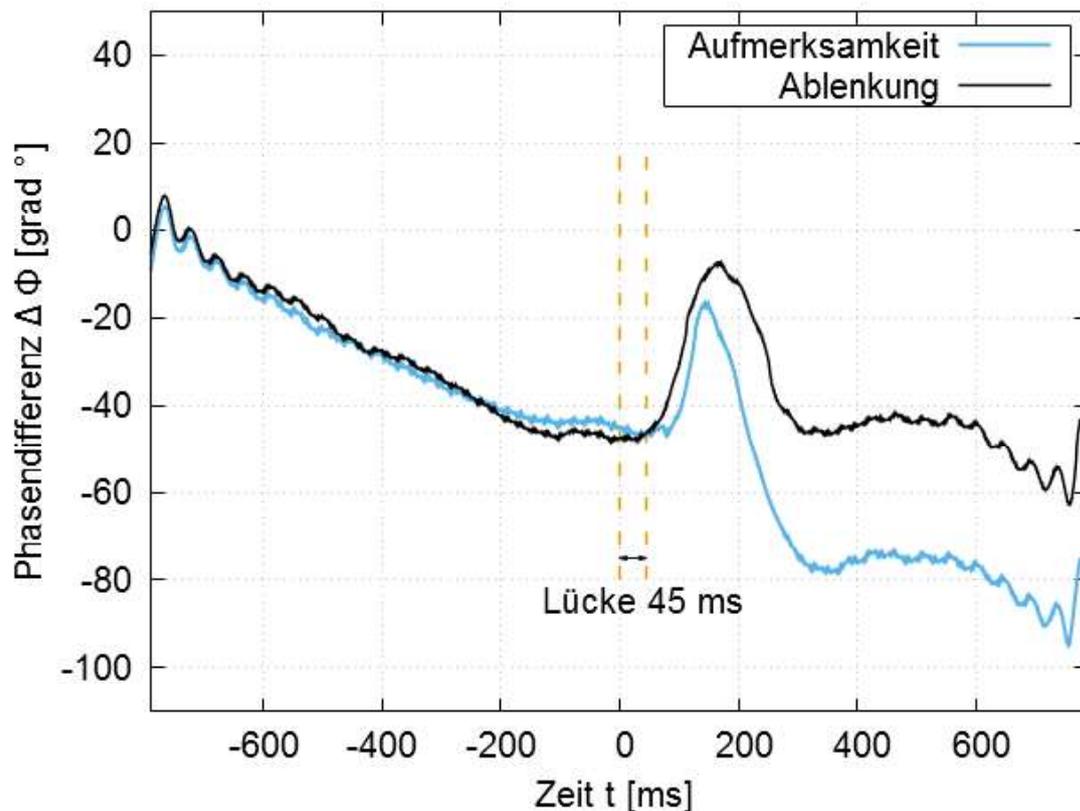


Abb.19: Zeitlicher Verlauf der Phasendifferenz $\Delta\varphi$ zwischen Stimulus und Antwortsignal

4.6 Auswertung der Dipolamplituden-Kurven

4.6.1 Darstellung der Lücke

In den Dipolamplituden-Kurven beider Versuchsparadigmen, Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz und Ablenkung von diesem, fällt die Amplitude des Dipolmomentes nach Lückenbeginn mit einer mittleren Latenz (Latenz 1) von 130 ms auf einen Tiefpunkt (TP) von durchschnittlich 0,8 nAm ab und steigt mit einer mittleren Latenz (Latenz 2) von 260 ms nach Lückenende wieder an. Die Lücke wird demnach deutlich in den Dipolamplituden-Kurven abgebildet (s. Abb.20 und Abb.21).

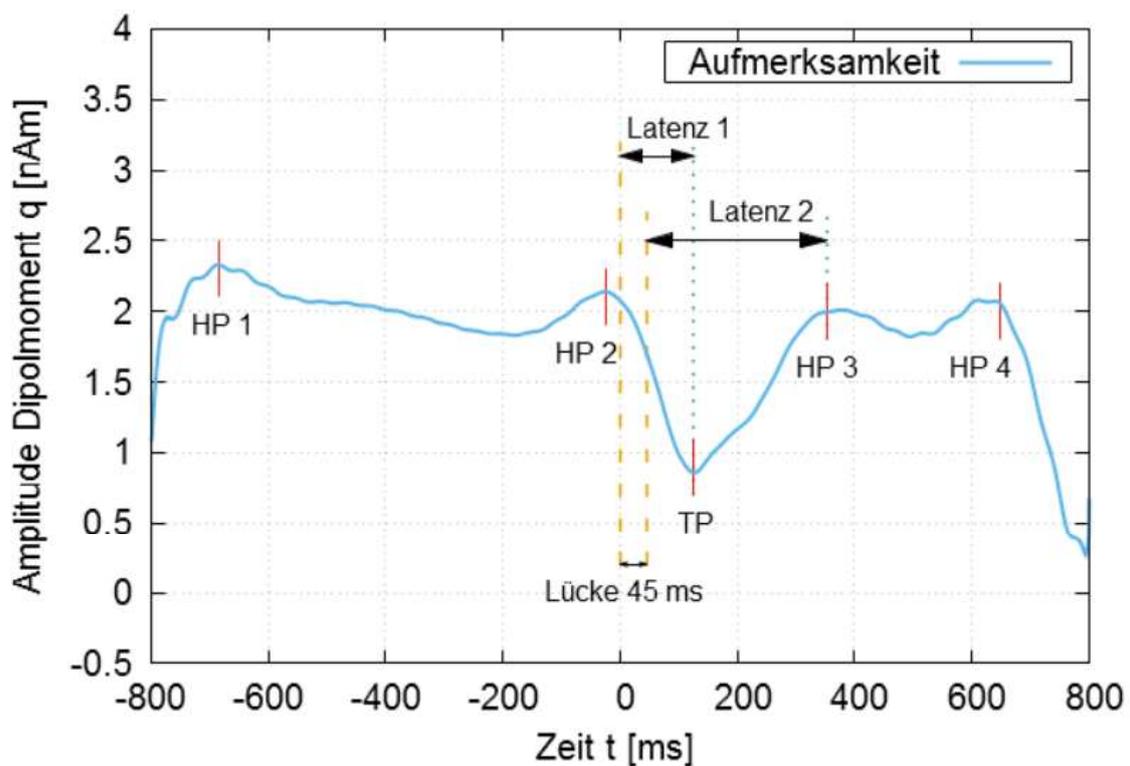


Abb.20: gemittelte Dipolamplituden-Kurve „Grand Average“ aller Messläufe mit Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz (HP1-4=Hochpunkte, sie markieren Beginn und Ende der Amplitudenplateaus; TP=Tiefpunkt)

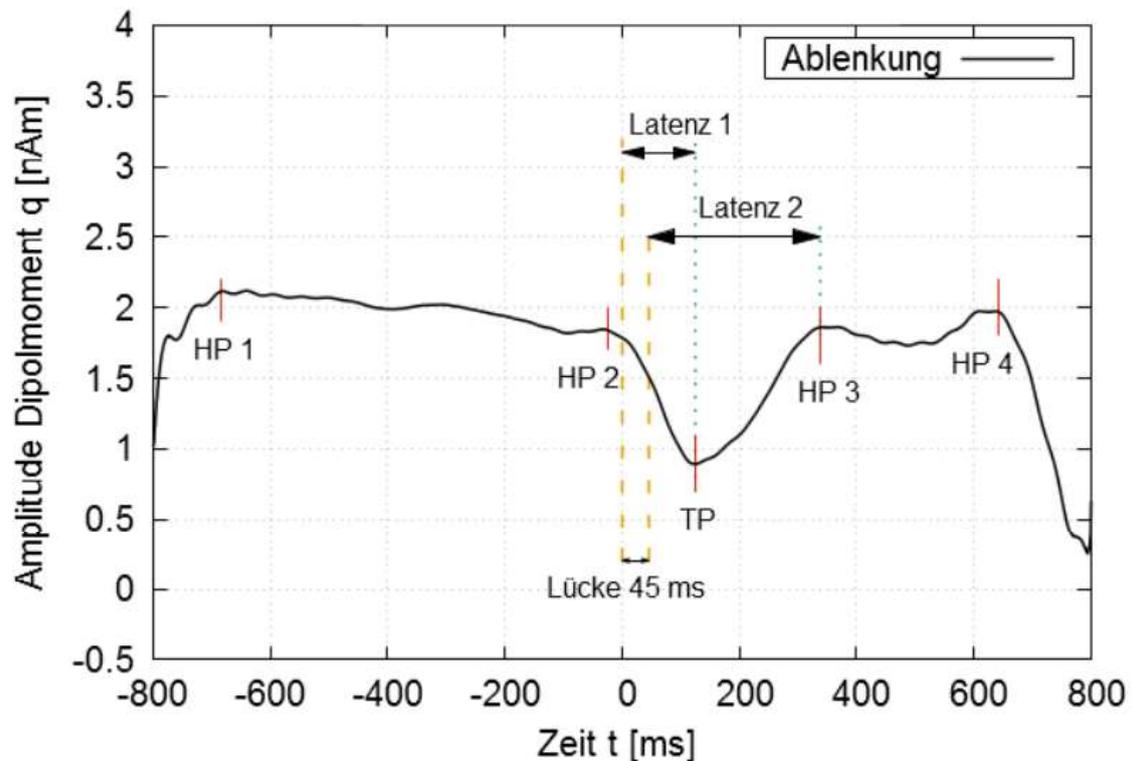


Abb.21: gemittelte Dipolamplituden-Kurve „Grand Average“ aller Messläufe mit Ablenkung vom vibrotaktilen Reiz

Weder der Tiefpunkt (Mittelwert der paarigen Differenzen=0,05 nAm; SD=0,47 nAm; $T[15]=0,445$; $p>0,6$) noch die Latenzen von Lückenbeginn bis Tiefpunkt (Mittelwert der paarigen Differenzen=0,01 ms; SD=0,03 ms; $T[15]=1,145$; $p>0,2$) und Lückenende bis Erreichen des nachfolgenden Amplitudenplateaus (Mittelwert der paarigen Differenzen=0,01 ms; SD=0,04 ms; $T[15]=0,445$; $p>0,3$) sind bei Aufmerksamkeit auf den Reiz versus Ablenkung von diesem signifikant unterschiedlich.

4.6.2 Vergleich der Dipolamplitudenplateaus

Da die Dipolamplituden-Kurven im Bereich der Lücke deutlich abfallen, wurden die Amplitudenplateaus vor und nach der Lücke bestimmt und verglichen. Dieses Vorgehen sollte vermeiden, dass etwaige Unterschiede der Lückenabbildung in den Dipolamplituden wie beispielsweise längerer oder stärkerer Amplitudenabfall zu einer verzerrten Beurteilung der Dipolamplituden während der vibrotaktilen Stimulation führen (s. Abb.21).

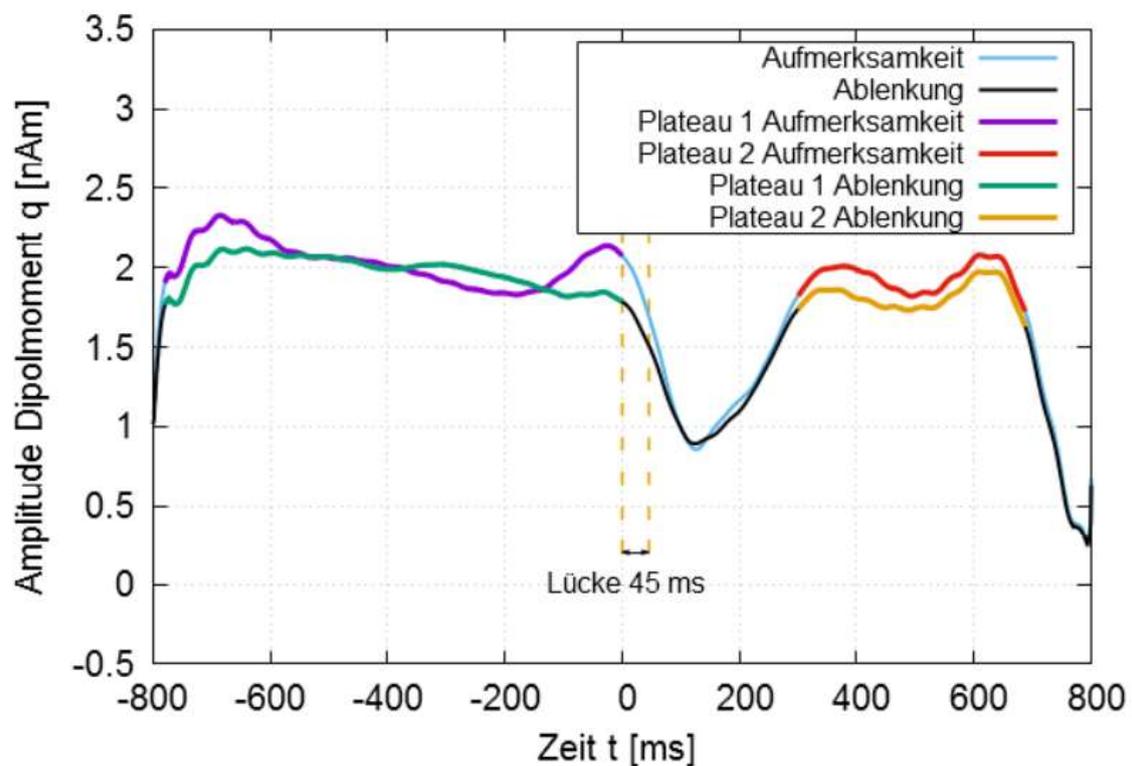


Abb.22: Darstellung beider gemittelter Dipolamplituden-Kurven „Grand Average“ für Aufmerksamkeit und Ablenkung, die statistisch ausgewerteten Amplitudenplateaus sind graphisch hervorgehoben

4.6.2.1 Vergleich bezüglich der Lückenposition

Das Amplitudenplateau vor der Lücke bei Aufmerksamkeit auf den Reiz ($M=2,13$ nAm; $SD=0,11$ nAm) unterscheidet sich statistisch signifikant von dem Amplitudenplateau nach der Lücke bei Aufmerksamkeit ($M=1,94$ nAm; $SD=0,08$ nAm) ($T[465]=31,597$; $p=0,000$).

Das Amplitudenplateau vor der Lücke bei Ablenkung auf den Reiz ($M=2,03$ nAm; $SD=0,09$ nAm) unterscheidet sich statistisch signifikant von dem Amplitudenplateau nach der Lücke bei Ablenkung ($M=1,82$ nAm; $SD=0,08$ nAm) ($T[465]=37,137$; $p=0,000$).

Die Amplitudenplateaus sind demnach sowohl bei Aufmerksamkeit auf den Reiz, als auch bei Ablenkung von diesem vor der Lücke signifikant höher, als nach der Lücke.

4.6.2.2 Vergleich bezüglich des Versuchparadigmas

Das Amplitudenplateau vor der Lücke bei Aufmerksamkeit auf den Reiz ($M=2,04$ nAm; $SD=0,14$ nAm) unterscheidet sich statistisch signifikant von dem Amplitudenplateau vor der Lücke bei Ablenkung ($M=1,98$ nAm; $SD=0,98$ nAm) ($T[936]=13,654$; $p=0,000$).

Auch das Amplitudenplateau nach der Lücke bei Aufmerksamkeit auf den Reiz ($M=1,94$ nAm; $SD=0,08$ nAm) unterscheidet sich statistisch signifikant von dem Amplitudenplateau nach der Lücke bei Ablenkung ($M=1,82$ nAm; $SD=0,08$ nAm) ($T[465]=85,018$; $p=0,000$).

Die Amplitudenplateaus des Dipolmomentes sind also bei Aufmerksamkeit auf den Reiz signifikant höher als bei Ablenkung von diesem.

5 Diskussion

5.1 Allgemein

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Sinne der Grundlagenforschung zu prüfen, ob und gegebenenfalls wie subliminale Lücken in einem vibrotaktilen Reiz in den magnetenzephalographischen statischen Antworten (Steady-State-Responses) abgebildet werden. Zudem sollte der Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung des vibrotaktilen Reizes und der Lücke in diesem untersucht werden.

Anhand der Ergebnisse sollte abschließend diskutiert werden, ob sich das durchgeführte Versuchsparadigma für Untersuchungen von Patienten mit Somatisierungsstörungen eignet.

5.1.1 Generierung der Aufmerksamkeit und Ablenkung

Die Methodik, durch eine Aufgabe selektive Aufmerksamkeit zu generieren, hat sich in zahlreichen Studien bewährt. Die Ablenkung von einem Reiz durch eine andere Aufgabe oder Beschäftigung, wie beispielsweise Lesen eines Romans oder Schauen eines Filmes ist ebenfalls etabliert (1,6,11). Durch statistische Auswertung der Leistungswerte der Aufgabenergebnisse kann das Maß der Aufmerksamkeit und Ablenkung abgeschätzt und das Versuchsparadigma überprüft werden.

Die Auswertung der Probandenantworten bezüglich der gestellten vibrotaktilen und visuellen Aufgaben zeigte statistisch keinen signifikanten Unterschied der Leistungswerte. Somit hatten die beiden Aufgaben einen vergleichbaren Schweregrad und die Probanden mussten sich in ähnlichem Maße auf die jeweilige Aufgabe konzentrieren. Es wurde eine selektive (fokussierte) Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz durch die vibrotaktile Aufgabe erzeugt. Mittels selektiver Aufmerksamkeit auf den visuellen Reiz durch die visuelle Aufgabe wurde in vergleichbarem Umfang von dem vibrotaktilen Reiz abgelenkt.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Generierung von Aufmerksamkeit und Ablenkung durch das angewandte Versuchsparadigma gewährleistet wird.

5.1.2 Quellort der Equivalent Current Dipoles

Die ermittelten Koordinaten entsprechen anatomisch dem primären somatosensiblen Kortex und kommen bei geringerer Standardabweichung den von Nangini et al. (50) ermittelten Koordinaten der SSRs gleich.

5.1.3 Fehler der Equivalent Current Dipoles (ECDs)

Die Fehlerquote der ECDs ermöglicht eine Beurteilung, wie gut die bestimmten Dipole die gemessenen Magnetfeldverteilungen erklären. Nangini et al. (50) geben beispielsweise in ihrer Studie eine Erklärung des Magnetfeldes von ca. 80% durch die ermittelten ECDs als gutes Ergebnis an. Die hiesigen ECDs begründen mit einem Fehler von unter 15% mehr als 85% der gemessenen Magnetfeldverteilung. Die ermittelten ECDs können somit als valide angesehen werden.

5.1.4 Phasendifferenz $\Delta\varphi$

Die Phasendifferenz $\Delta\varphi$ gibt die Phasenverschiebung zwischen den sinusoidalen Schwingungen der oszillierenden Membran des Vibrationsstimulators und des Dipolmomentes an. Eine gleichbleibende Phasendifferenz zeigt, dass eine statische Antwort (SSRs) auf den Reiz generiert wird (46,62,63).

Die hiesigen konstanten Phasendifferenzen zwischen Stimulus und Antwort im Intervall von 650 ms bis 850 ms nach Stimulationsbeginn sowie im Intervall von 285 ms bis 505 ms nach erneutem Stimulusbeginn belegen, dass die statische Antwort „Stady-State-Response“ generiert und detektiert wurde.

5.2 Darstellung der subliminalen Lücke im vibrotaktilen Reiz

Es zeigt sich eine deutliche Abbildung der subliminalen Lücke in den SSRs sowohl bei Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz, als auch bei Ablenkung von diesem. Soweit bekannt, ist dies im Rahmen dieser Studie bislang erstmalig untersucht worden.

Der Abfall der Amplitude des Dipolmomentes entspricht hierbei einer Verringerung der neuronalen Erregung. Dies ist ein sehr valider Hinweis dafür, dass die subliminalen Lücken in dem vibrotaktilen Reiz sowohl peripher von den Rezeptoren detektiert und neuronal weitergeleitet werden, als auch zentral verarbeitet und im primärsomatosensorischen Kortex abgebildet werden.

Interessanter Weise konnten durch Ross et Pantev (62) in Bezug auf die Verarbeitung von unterschiedlich langen Lücken in auditorischen Stimuli ebenfalls deutliche Störungen der SSRs durch die Lücken gezeigt werden. Die Dauer der Störung zeigte dabei eine Abhängigkeit von der Lückenlänge und war für alle untersuchten Lückenlängen größer als die jeweilige Lückenlänge. Die kürzesten untersuchten Lückenlängen entsprachen jedoch den psychophysiologisch ermittelten Wahrnehmungsschwellen, so dass keine Aussage über den Einfluss subliminaler Lücken auf die ASSRs gemacht wurde.

Die Dipolamplitude ist sowohl bei Aufmerksamkeit als auch bei Ablenkung nach der Lücke signifikant geringer als vor der Lücke.

Tuunanen et al. (75) zeigten, dass die Dipolamplituden der transienten Antworten bei kleineren Interstimulusintervallen geringer sind. Nangini et al. (50) konnten dies bestätigen und fanden den gleichen Zusammenhang zwischen ISI und der Spitze des Gammabandes. Für die SSRs konnten sie dies nicht ausmachen.

Betrachtet man die hier untersuchte subliminale Lücke als sehr kurzes ISI und die Pause zwischen den Stimulationsabschnitten als längeres ISI, weisen die hiesigen Ergebnisse jedoch daraufhin, dass auch die Dipolamplituden der SSRs durch die Länge der ISIs beeinflusst werden.

5.3 Einfluss von Aufmerksamkeit

5.3.1 Quellort der ECDs

Der Quellort der ECDs zeigte keine signifikante Änderung unter dem Einfluss von Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Stimulus. Dieses Ergebnis differiert von den durch Bardouille (1) gefundenen Änderungen des ECD-Quellortes mit 2 mm weiter medial bei Aufmerksamkeit.

Die Autoren interpretierten diese Änderung des Ortes mit einer Erregung anderer spezifischer Neuronen, als Zeichen einer „Top-Down“-Regulation im neuronalen Aufmerksamkeits-Netzwerk beziehungsweise der Erregung eines größeren Neuronenareals. Stimuliert wurde ebenfalls mittels eines Stimulators in Anlehnung an Nangini et al. (50) mit gleicher Frequenz und Pulslänge wie in der hiesigen Studie. Es erfolgten jedoch deutlich längere Stimulationsphasen von 3 s Länge ohne Lücken mit Interstimulusintervallen von 3 s bis 5 s Dauer. Zur Aufmerksamkeitsgenerierung wurden 10% der Stimulationsphasen mit 4 s Dauer angeboten, welche still gezählt werden sollten.

Die deutlich kürzeren Stimulationsphasen von 880 ms bis 1060 ms Dauer in der vorliegenden Studie könnten dazu geführt haben, dass grundsätzlich weniger Neuronen aktiviert wurden und eine mögliche Rekrutierung weiterer Neuronenpopulationen durch Aufmerksamkeit nicht in ausreichendem Maße erfolgte, um einen messbaren Effekt auf den ECD-Quellort zu verursachen.

Die Amplitude des Dipolmomentes ist bei Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz sowohl vor als auch nach der Lücke signifikant größer, als bei Ablenkung.

Giabbiconi et al. (20) konnten als erste 2004 im Rahmen einer EEG-Studie eine Erhöhung der Amplitude des SSSEP (somatosensory steady state evoked potential) bei Aufmerksamkeit auf einen vibrotaktilen Reiz nachweisen. Dies führte zu der Vermutung, dass es durch Aufmerksamkeit zu einer Erhöhung der neuronalen Antwort bei der Verarbeitung von vibrotaktilen Reizen kommt. In einer

nachfolgenden Untersuchung 2006 (21) konnten die vorherigen Ergebnisse bekräftigt werden.

Ray et al. (61) zeigten mittels invasiv abgeleiteter EEG-Messungen, dass selektive Aufmerksamkeit auf einen vibrotaktilen Stimulus in einem deutlich höheren Maß als zuvor berichtet mit erhöhter neuronaler Aktivität korreliert.

Godde et al. (24) wiesen mittels fMRI bei einer vibrotaktilen Stimulation (20 Hz) am linken und rechten Zeigefinger mit Aufmerksamkeit auf den linken oder rechten Finger ebenfalls eine Signalverstärkung in dem jeweils kontralateralen SI und SII nach.

Burton et al. (9) konnten keine Signalverstärkung in SI in ihrer fMRI-Studie zum Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotaktile Stimulation feststellen. Die Autoren vermuteten, dass das erregte Gehirnareal bei der Stimulation eines Fingers möglicherweise zu klein sei, um Effekte mittels fMRI detektieren zu können.

Bardouille et al. (1) zeigten mittels MEG, dass die Amplitude der SSRs im kontralateralen SI bei Aufmerksamkeit auf einen vibrotaktilen Stimulus erhöht ist. Hieraus lasse sich auf eine Steigerung der frühen Verarbeitung des taktilen Stimulus schließen.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit spricht ebenfalls für eine erhöhte Erregung im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex bei Aufmerksamkeit auf einen vibrotaktilen Reiz und bestärkt die Resultate bisheriger Studien, die dies ebenfalls zeigten (1,20,21,24,61).

5.3.2 Lückendarstellung

Es zeigen sich keine signifikanten Einflüsse von Aufmerksamkeit auf die Lückendarstellung in den SSRs. Weder die Latenz von Beginn der Lücke bis zum stärksten Amplitudenabfall (Tiefpunkt) oder die Latenz von Lückenende bis zum Erreichen des nachfolgenden Amplitudenplateaus noch der maximale Abfall der

Dipolamplitude (Tiefpunkt) sind signifikant unterschiedlich bei Aufmerksamkeit versus Ablenkung.

Bei Aufmerksamkeit ist die Amplitudendifferenz zwischen den Plateaus und dem Tiefpunkt bei signifikant stärkerer Dipolamplitude während der Plateauphasen vor und nach der Lücke jedoch größer. Geht man davon aus, dass die Amplitude des Dipolmomentes direkt proportional zur Anzahl erregter Neuronen ist, spricht dies dafür, dass bei Aufmerksamkeit in gleicher Zeit mehr Neuronen ihre Aktivität ändern.

5.4 Beantwortung der Fragestellungen

5.4.1 Werden Lücken, deren Dauer unter der Wahrnehmungsschwelle liegen in den SSRs abgebildet?

Die subliminale Lücke von 45 ms in dem untersuchten vibrotaktilen Stimulus wird sowohl bei Aufmerksamkeit auf den Reiz, als auch bei Ablenkung von diesem durch Abfall der Dipolmomentamplitude in den SSRs abgebildet.

Dieses Ergebnis bestätigt die aufgestellte Hypothese, dass subliminale Lücken in den SSRs durch eine Veränderung der Dipolmomentamplitude abgebildet werden.

Als Grundlage ist dieses Resultat eine wichtige Erkenntnis, zumal soweit bekannt erstmalig gezeigt wurde, dass subliminale Lücken in vibrotaktilen Reizen eine Änderung der SSRs hervorrufen.

5.4.2 Welchen Einfluss hat die Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung des vibrotaktilen Reizes und eine mögliche Darstellung der subliminalen Lücke?

Die Aufmerksamkeit auf den vibrotaktilen Reiz führt zu einer signifikanten Erhöhung der Dipolmomentamplitude. Dies bestätigt eine erhöhte Erregung im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex SI bei Aufmerksamkeit.

Eine Veränderung des Dipolortes oder der Lückendarstellung in den SSRs konnte nicht gezeigt werden.

Die aufgestellte Hypothese, dass Aufmerksamkeit zu einer Erhöhung der Dipolmomentamplitude, einer Änderung des Dipolortes und einer veränderten Lückendarstellung führt, konnte somit teilweise bestätigt werden.

Insgesamt bekräftigen diese Ergebnisse die bisherigen Arbeiten zum Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung vibrotakter Reize (1,20,21,24,61).

5.5 Limitierung der Ergebnisse

Im MEG-Paradigma dieser Studie wurden kurze, subliminale Lücken von 45 ms und lange Lücken von 270 ms angeboten. Ausgewertet und analysiert wurden nur die Trials mit der subliminalen Lücke, da der Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung dieser untersucht werden sollte. Ob die gemessenen Gehirnaktivitäten auf einer tatsächlichen Wahrnehmung der subliminalen Lücke oder auf einer Aufmerksamkeitszuwendung auf eine potentielle Lücke und Erwartung dieser beruhen, war hierbei nicht Teil der Fragestellung.

Eine antwortspezifischer Analyse der Hirnantworten bei „correct detection“ und „false rejection“ böte grundsätzlich eine Möglichkeit diese Frage nachträglich zu untersuchen. Im hiesigen Versuchparadigma sollten die langen Lücken jedoch nur der Aufmerksamkeitsgenerierung dienen. Sie wurden im Vergleich zu den subliminalen Lücken deutlich seltener angeboten und die MEG-Daten dieser nicht ausgewertet. Eine nachträgliche antwortspezifische Analyse wurde deshalb nicht durchgeführt.

Die Probandenantworten wurden als „correct detection“ und „false rejection“ nur zur Prüfung der Aufmerksamkeitsgenerierung ausgewertet.

In einer weiterführenden Studie könnte die Frage, ob Änderungen der Gehirnaktivitäten auf einer tatsächlichen Wahrnehmung einer subliminalen Lücke oder lediglich auf einer Aufmerksamkeitszuwendung auf eine potentielle Lücke und Erwartung dieser beruhen, berücksichtigt werden. Ein Paradigma mit

Auswertung einer subliminalen Lückenlänge, einer supraliminalen Lückenlänge und einer Bedingung „ohne Lücke“ mit anschließender antwortspezifischer Analyse der Hirnantworten bei „correct detection“ und „false rejection“ böte eine Möglichkeit diese Frage zu untersuchen.

Die Darbietung der langen Lücke könnte die Interpretation der Ergebnisse zudem erschweren, wenn nicht klar wäre, in wie weit die Probanden zwischen dem Auftreten der kurzen und der langen Lücke differieren können. Die Lückenlängen wurden jedoch so gewählt, dass die kurze Lücke in allen Trials der Schwellenwertbestimmung von keinem Probanden gespürt wurde und deutlich unter den Wahrnehmungsschwellen aller Probanden lag. Die lange Lücke hatte mit 270 ms mehr als die 4-fache Länge der durchschnittlichen Wahrnehmungsschwelle.

Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Probanden die angebotenen Lückenlängen als unterschiedlich wahrnahmen.

Eine weitere Limitation dieser Studie könnte eine mögliche starke Schwankung der Wahrnehmungsschwelle zwischen den einzelnen Trials sein. Eine trialweise Analyse der Ergebnisse wäre eine Option, um diese möglichen Schwankungen zu berücksichtigen. In dieser Studie erfolgte die Wahl der subliminalen Lücke jedoch anhand vorheriger mehrstufiger Schwellenbestimmungen und die Lückenlänge wurde so gewählt, dass sie von keinem Probanden in keinem Trial der Schwellenwertbestimmung detektiert wurde. Daher konnte davon ausgegangen werden, dass auch in den anschließenden Messungen die Lückenlänge unter der Wahrnehmungsschwelle aller Probanden lag. Auf eine trialweise Auswertung der Ergebnisse wurde daher verzichtet.

Die Studie wurde an jungen und gesunden Probanden durchgeführt. Dies muss bei der Beurteilung und Interpretation berücksichtigt werden. Zumal es Hinweise dafür gibt, dass die Wahrnehmungsschwelle für Lücken in vibrotaktilen Reizen im Alter abnimmt (34,76).

Im Sinne der Grundlagenforschung sollte in dieser Studie jedoch ausdrücklich zunächst das Versuchsparadigma an jungen, gesunden Probanden durchgeführt werden, um eine Grundlage für weiterführende Studien zu schaffen. Der potentielle Einfluss von Alterungsprozessen oder Erkrankungen auf die Wahrnehmungsschwellen für Lücken in vibrotaktilen Reizen müsste an entsprechenden Probandenkollektiven untersucht werden.

5.6 Ausblick und Schlussfolgerung

Nach bisheriger Studienlage scheint die somatische Amplifikation durch erhöhte Aufmerksamkeit auf kleine Schwankungen in Körpersensationen ein wichtiger Mechanismus der Ätiopathogenese der Somatisierungsstörung zu sein.

Daher ist es von grundlegendem Interesse, mehr über die Verarbeitung kleiner Schwankungen in somatosensiblen Stimuli und den Einfluss von Aufmerksamkeit auf diese zu erfahren.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass subliminale Lücken in vibrotaktilen Reizen im kontralateralen primären somatosensiblen Kortex unabhängig von Aufmerksamkeit auf den Reiz abgebildet werden und dass Aufmerksamkeit einen deutlichen Einfluss auf die neuronale Aktivität hat.

Anhand der Leistungswerte der gestellten Aufgaben kann davon ausgegangen werden, dass das angewandte Versuchsparadigma eine zuverlässige Generierung von Aufmerksamkeit und Ablenkung ermöglicht. Zudem zeigt die Phasendifferenz, dass die SSRs erzeugt und abgeleitet wurden. Auch die Fehlerquote der ECDs spricht für eine valide Methodik.

Insgesamt kann das Versuchsparadigma für weiterführende Untersuchungen als geeignet angesehen werden.

Eine ähnliche Studie an Patienten mit Somatisierungsstörung böte die Möglichkeit, zu untersuchen, ob sich bei diesen Unterschiede in den Wahrnehmungsschwellen der Lückenlänge, der Darstellung subliminaler Lücken in den MEG-Daten und der Aufmerksamkeitseffekte zeigen. So wären beispielsweise folgende mögliche Hypothesen zu prüfen:

- 1.) Patienten mit Somatisierungsstörung könnten durch somatische Amplifikation niedrigere Wahrnehmungsschwellen der Lückenlänge aufweisen.
- 2.) Die Lückendarstellung in den SSRs könnte bei Patienten mit Somatisierungsstörung verändert sein und beispielsweise kürzere Latenzen aufweisen.
- 3.) Patienten mit Somatisierungsstörung könnten einen stärkeren Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Dipolmomentamplitude aufweisen.

Es ist üblich in Magnetenzephalographie-Studien Probandenkollektive von ca. 8-30 Probanden zu untersuchen (1,2,20,21,29,35,38-40,50,70). Dies ist zum Einen der aufwendigen und kostenintensiven Methodik geschuldet und ist zum Anderen aufgrund der großen erhobenen Datenmengen valide. Mit 16 Probanden war das Kollektiv dieser Studie für eine Untersuchung mittels Magnetenzephalographie bei 6 mal 169 Trials von je 1,6 s pro Probanden ausreichend groß, um eine valide statistische Auswertung der erhobenen Daten zu gewährleisten.

Bei weiterführenden Studien, beispielsweise an PatientInnen mit Somatisierungsstörung müsste dieses kleine Kollektiv beim Studiendesign, wie Möglichkeit der Auswertung demographischer Daten berücksichtigt werden. In der hiesigen Studie wurden aufgrund des kleinen Kollektivs beispielsweise keine geschlechtsspezifischen Untersuchungen durchgeführt. Ein möglicher Unterschied der Verarbeitung subliminaler Lücken in vibrotaktilen Reizen bei Aufmerksamkeit zwischen männlichen und weiblichen Probanden wäre jedoch gerade im Hinblick auf weiterführende Studien zur Ätiopathogenese der Somatisierungsstörung

interessant, da bei dieser Erkrankung überwiegend Frauen betroffen sind (26,32,33,47).

In dieser Arbeit wurden nur die Aktivitäten im primären somatosensiblen Kortex untersucht. Bei weiterführenden Studien, insbesondere an Patienten mit Somatisierungsstörung, wäre es von Interesse auch zu untersuchen, welche anderen Gehirnregionen, darüber hinaus Veränderungen der Aktivität bei subliminalen Lücken in vibrotaktilen Reizen aufweisen.

Negative Kognitionen in Bezug auf Körpersensationen sind ein erheblicher Teil der Amplifikation. Cohen et al. (10) zeigten Veränderungen des Aufmerksamkeitsnetzwerkes bei emotional besetzten visuellen Reizen. In Bezug auf somatosensible Reize müssten entsprechende Wechselwirkungen von Aufmerksamkeit und Emotion untersucht und deren Einfluss auf die Reizverarbeitung analysiert werden.

Insgesamt bieten die Resultate der vorliegenden Studie eine gute Basis für weiterführende Untersuchungen bezüglich der Verarbeitung von vibrotaktilen Stimuli und den Einfluss von Aufmerksamkeit im Allgemeinen und der Ätiopathogenese der Somatisierungsstörung im Besonderen.

Literaturverzeichnis

1. Bardouille T, Picton TW, Ross B. Attention modulates beta oscillations during prolonged tactile stimulation. *Eur J Neurosci* 31: 761-9, 2010.
2. Bardouille T, Ross B. MEG imaging of sensorimotor areas using inter-trial coherence in vibrotactile steady-state responses. *Neuroimage* 42: 323-31, 2008.
3. Barsky AJ. Amplification, somatization, and the somatoform disorders. *Psychosomatics* 33: 28-34, 1992.
4. Berger M. Somatoforme Störungen. In: Berger M, ed. *Psychische Erkrankungen: Klinik und Therapie*. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, p. 533-545, 2014.
5. Braeutigam S. Magnetoencephalography: fundamentals and established and emerging clinical applications in radiology. *ISRN Radiol* 2013: 529463, 2013.
6. Braun C, Schweizer R, Elbert T, Birbaumer N, Taub E. Differential activation in somatosensory cortex for different discrimination tasks. *J Neurosci* 20: 446-50, 2000.
7. Brenner D, Lipton J, Kaufman L, Williamson SJ. Somatically evoked magnetic fields of the human brain. *Science* 199: 81-3, 1978.
8. Brookes MJ, Gibson AM, Hall SD, Furlong PL, Barnes GR, Hillebrand A, Singh KD, Holliday IE, Francis ST, Morris PG. A general linear model for MEG beamformer imaging. *Neuroimage* 23: 936-46, 2004.
9. Burton H, Sinclair RJ, McLaren DG. Cortical network for vibrotactile attention: a fMRI study. *Hum Brain Mapp* 29: 207-21, 2008.
10. Cohen N, Henik A, Mor N. Can emotion modulate attention? Evidence for reciprocal links in the attentional network test. *Exp Psychol* 58: 171-9, 2011.
11. Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology. *Prog Neurobiol* 55: 343-61, 1998.
12. Desmedt JE, Tomberg C. Mapping early somatosensory evoked potentials in selective attention: critical evaluation of control conditions used for titrating by difference the cognitive P30, P40, P100 and N140. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74: 321-46, 1989.
13. Driver J. A selective review of selective attention research from the past century. *Br J Psychol* 92 Part 1: 53-78, 2001.

14. Duddu V, Isaac MK, Chaturvedi SK. Somatization, somatosensory amplification, attribution styles and illness behaviour: a review. *Int Rev Psychiatry* 18: 25-33, 2006.
15. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270: 305-7, 1995.
16. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2: 704-16, 2001.
17. Euteneuer F, Schwarz MJ, Hennings A, Riemer S, Stapf T, Selberdinger V, Rief W. Psychobiological aspects of somatization syndromes: contributions of inflammatory cytokines and neopterin. *Psychiatry Res* 195: 60-5, 2012.
18. Garcia-Campayo J, Pascual LA, Almarcegui LC, Morales B, I, Dolz Z, I, de VA-M. P300 endogen evoked potentials in somatization disorder: a controlled study. *Actas Esp Psiquiatr* 35: 52-8, 2007.
19. Geisser ME, Strader DC, Petzke F, Gracely RH, Clauw DJ, Williams DA. Comorbid somatic symptoms and functional status in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: sensory amplification as a common mechanism. *Psychosomatics* 49: 235-42, 2008.
20. Giabbiconi CM, Dancer C, Zopf R, Gruber T, Muller MM. Selective spatial attention to left or right hand flutter sensation modulates the steady-state somatosensory evoked potential. *Brain Res Cogn Brain Res* 20: 58-66, 2004.
21. Giabbiconi CM, Trujillo-Barreto NJ, Gruber T, Muller MM. Sustained spatial attention to vibration is mediated in primary somatosensory cortex. *Neuroimage* 35: 255-62, 2007.
22. Gilman S. Joint position sense and vibration sense: anatomical organisation and assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 473-7, 2002.
23. Godde B, Ehrhardt J, Braun C. Behavioral significance of input-dependent plasticity of human somatosensory cortex. *Neuroreport* 14: 543-6, 2003.
24. Goltz D, Pleger B, Thiel SD, Villringer A, Muller MM. Sustained spatial attention to vibrotactile stimulation in the flutter range: relevant brain regions and their interaction. *PLoS One* 8: e84196, 2013.
25. Gosseries O, Demertzi A, Noirhomme Q, Tshibanda J, Boly M, Op de BM, Hustinx R, Maquet P, Salmon E, Moonen G, Luxen A, Laureys S, De T, X. [Functional neuroimaging (fMRI, PET and MEG): what do we measure?]. *Rev Med Liege* 63: 231-7, 2008.

26. H.Dilling, W.Mombour, M.H.Schmidt. Somatoforme Störungen. In: Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD-10 Kapitel V (F) Klinisch-diagnostische Leitlinien. Verlag Hans Huber, 2013.
27. Hamalainen MS. Magnetoencephalography: a tool for functional brain imaging. *Brain Topogr* 5: 95-102, 1992.
28. Hari R, Forss N. Magnetoencephalography in the study of human somatosensory cortical processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 354: 1145-54, 1999.
29. Hari R, Karhu J, Hamalainen M, Knuutila J, Salonen O, Sams M, Vilkmann V. Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study. *Eur J Neurosci* 5: 724-34, 1993.
30. Hari R, Parkkonen L, Nangini C. The brain in time: insights from neuromagnetic recordings. *Ann N Y Acad Sci* 1191: 89-109, 2010.
31. Hari R, Salmelin R. Magnetoencephalography: From SQUIDS to neuroscience. *Neuroimage* 20th anniversary special edition. *Neuroimage* 61: 386-96, 2012.
32. Henningsen P, Creed F. The genetic, physiological and psychological mechanisms underlying disabling medically unexplained symptoms and somatisation. *J Psychosom Res* 68: 395-7, 2010.
33. Hoffmann O, Hochapfel G. Die Somatisierungsstörung. In: A.Eckhardt-Henn, G.Heuft, G.Hochapfel, S.O.Hoffmann, eds. *Neurotische Störungen und Psychosomatische Medizin*. Schattauer GmbH, p. 235-238, 2009.
34. Humes LE, Busey TA, Craig JC, Kewley-Port D. The effects of age on sensory thresholds and temporal gap detection in hearing, vision, and touch. *Atten Percept Psychophys* 71: 860-71, 2009.
35. Imai T, Kamping S, Breitenstein C, Pantev C, Lutkenhoner B, Knecht S. Learning of tactile frequency discrimination in humans. *Hum Brain Mapp* 18: 260-71, 2003.
36. Ioannides AA. Magnetoencephalography as a research tool in neuroscience: state of the art. *Neuroscientist* 12: 524-44, 2006.
37. Jamali S, Ross B. Precise mapping of the somatotopic hand area using neuromagnetic steady-state responses. *Brain Res* 1455: 28-39, 2012.
38. Jamali S, Ross B. Somatotopic finger mapping using MEG: toward an optimal stimulation paradigm. *Clin Neurophysiol* 124: 1659-70, 2013.
39. Jousmaki V, Hari R. Somatosensory evoked fields to large-area vibrotactile stimuli. *Clin Neurophysiol* 110: 905-9, 1999.

40. Kakigi R, Hoshiyama M, Shimojo M, Naka D, Yamasaki H, Watanabe S, Xiang J, Maeda K, Lam K, Itomi K, Nakamura A. The somatosensory evoked magnetic fields. *Prog Neurobiol* 61: 495-523, 2000.
41. Kida T, Wasaka T, Nakata H, Akatsuka K, Kakigi R. Active attention modulates passive attention-related neural responses to sudden somatosensory input against a silent background. *Exp Brain Res* 175: 609-17, 2006.
42. Kowalska G. [Brain functional imaging using magnetoencephalography]. *Neurol Neurochir Pol* 32 Suppl 6: 183-6, 1999.
43. Lewine JD, Orrison WW, Jr. Magnetic source imaging: basic principles and applications in neuroradiology. *Acad Radiol* 2: 436-40, 1995.
44. Li HY, Saur R, Veit R, Butts R, Leiberg S, Grodd W, Braun C. BOLD adaptation in vibrotactile stimulation: neuronal networks involved in frequency discrimination. *J Neurophysiol* 97: 264-71, 2007.
45. Lin YY, Forss N. Functional characterization of human second somatosensory cortex by magnetoencephalography. *Behav Brain Res* 135: 141-5, 2002.
46. Link A, Elster C, Sander T, Lueschow A, Curio G, Trahms L. MEG-analysis using the Hilbert transform. *Biomed Tech (Berl)* 47 Suppl 1 Pt 2: 577-80, 2002.
47. Mai F. Somatization disorder: a practical review. *Can J Psychiatry* 49: 652-62, 2004.
48. McGlone F, Reilly D. The cutaneous sensory system. *Neurosci Biobehav Rev* 34: 148-59, 2010.
49. N.A.Macmillan, C.D.Dreelman. Threshold theory and nonparametric analysis. In: *Detection Theory: A User's Guide*. Cambridge University Press, p. 88-117, 1991.
50. Nangini C, Ross B, Tam F, Graham SJ. Magnetoencephalographic study of vibrotactile evoked transient and steady-state responses in human somatosensory cortex. *Neuroimage* 33: 252-62, 2006.
51. Niemi PM, Portin R, Aalto S, Hakala M, Karlsson H. Cognitive functioning in severe somatization--a pilot study. *Acta Psychiatr Scand* 106: 461-3, 2002.
52. Okada YC, Lahteenmaki A, Xu C. Experimental analysis of distortion of magnetoencephalography signals by the skull. *Clin Neurophysiol* 110: 230-8, 1999.
53. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9: 97-113, 1971.

54. P.Deetjen, E.-J.Speckmann. Sensorisches System. In: ., P, eds. Physiologie. Urban&Fischer Verlag/Elsevier GmbH, p. 49-68, 2004.
55. Papanicolaou AC, Castillo EM, Billingsley-Marshall R, Patariaia E, Simos PG. A review of clinical applications of magnetoencephalography. *Int Rev Neurobiol* 68: 223-47, 2005.
56. Pastor J, Sola RG. [Biophysical foundations of magnetoencephalography]. *Rev Neurol* 34: 843-50, 2002.
57. Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci* 35: 73-89, 2012.
58. Pollok B, Schnitzler A. Grundlagen und Anwendung der Magnetenzephalographie. *Das Neurophysiologie-Labor* 32: 109-21, 2010.
59. Posner MI. Imaging attention networks. *Neuroimage* 61: 450-6, 2012.
60. Posner MI. Orienting of attention. *Q J Exp Psychol* 32: 3-25, 1980.
61. Ray S, Niebur E, Hsiao SS, Sinai A, Crone NE. High-frequency gamma activity (80-150Hz) is increased in human cortex during selective attention. *Clin Neurophysiol* 119: 116-33, 2008.
62. Ross B, Pantev C. Auditory steady-state responses reveal amplitude modulation gap detection thresholds. *J Acoust Soc Am* 115: 2193-206, 2004.
63. Ross B, Picton TW, Herdman AT, Pantev C. The effect of attention on the auditory steady-state response. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004: 22, 2004.
64. Salzer Y, Oron-Gilad T, Henik A. Evaluation of the attention network test using vibrotactile stimulations. *Behav Res Methods* 2014.
65. Sass H, Wittchen W, Zaudig M, Houben I. Somatoforme Störungen. In: Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen DSM-IV-TR: Textrevision. Hogrefe VErlag, 2003.
66. Schittenhelm R, Oppelt A. Biomagnetische Diagnostik. *Physik in unserer Zeit* 21. Jahrg. 1990/Nr.4, 161-171. 1990. VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim.
Ref Type: Magazine Article
67. Schnitzler A, Gross J, Timmermann L. Synchronised oscillations of the human sensorimotor cortex. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 60: 271-87, 2000.
68. Su Q, Yao D, Jiang M, Liu F, Jiang J, Xu C, Dai Y, Yu M, Long L, Li H, Liu J, Zhang Z, Zhang J, Xiao C, Guo W. Increased functional connectivity strength of right

- inferior temporal gyrus in first-episode, drug-naive somatization disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 49: 74-81, 2015.
69. Tan H-R, Wuhle A, Braun C. Unilaterally applied stimuli in a frequency discrimination task are represented bilaterally in primary somatosensory cortex. *Neurol Clin Neurophysiol* 2004: 83, 2004.
 70. Tobimatsu S, Zhang YM, Kato M. Steady-state vibration somatosensory evoked potentials: physiological characteristics and tuning function. *Clin Neurophysiol* 110: 1953-8, 1999.
 71. Tomberg C, Desmedt JE, Ozaki I, Nguyen TH, Chalklin V. Mapping somatosensory evoked potentials to finger stimulation at intervals of 450 to 4000 msec and the issue of habituation when assessing early cognitive components. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74: 347-58, 1989.
 72. Trepel M. Parietallappen. In: *Neuroanatomie*. Urban & Fischer, p. 219-223, 2004.
 73. Trimmel M. Aufmerksamkeit. In: *Allgemeine Psychologie: Motivation, Emotion, Kognition*. Facultas-Verlags-und Buchhandels AG, Wien, p. 150-171, 2003.
 74. Trindade MJ. [Magnetoencephalography--clinical applications]. *Acta Med Port* 17: 231-40, 2004.
 75. Tuunanen PI, Kavec M, Jousmaki V, Usenius JP, Hari R, Salmelin R, Kauppinen RA. Comparison of BOLD fMRI and MEG characteristics to vibrotactile stimulation. *Neuroimage* 19: 1778-86, 2003.
 76. Van Doren CL, Gescheider GA, Verrillo RT. Vibrotactile temporal gap detection as a function of age. *J Acoust Soc Am* 87: 2201-6, 1990.
 77. Vrba J, Robinson SE. Signal processing in magnetoencephalography. *Methods* 25: 249-71, 2001.
 78. Williams MA, Sachdev PS. Magnetoencephalography in neuropsychiatry: ready for application? *Curr Opin Psychiatry* 23: 273-7, 2010.

6 Anhang

A Probandenhandout

Studie: Tactile gap and attention

Liebe Probandin, lieber Proband,

in der aktuellen Studie geht es um den Einfluss von Aufmerksamkeit auf die Verarbeitung von Lücken in Vibrationsreizen. Dazu werden MEG-Messungen durchgeführt, bei denen sowohl Vibrationsreize (Berührungsreize) mit unterschiedlich langen Lücken als auch visuelle Reize in Form unterschiedlich formierter Kreuze (X) dargeboten werden. Du erhältst dabei entweder eine taktile oder eine visuelle Aufgabe, d.h. Du konzentrierst Dich immer nur auf eine der beiden Modalitäten, (entweder taktil oder visuell).

Über eine Plastikmembran, in welche Luft hinein gepumpt wird, erhältst Du einen Berührungsreiz (Vibrationsreiz) am linken Zeigefinger. Um Geräusche des sogenannten pneumatischen Stimulators zu maskieren, wird über beide Ohren ein angenehmes Rauschen angeboten, das so laut sein sollte, dass Du den Stimulator nicht mehr hören kannst. Vor Beginn der Messung werden wir daher zunächst Deine Hörschwelle für das Rauschen bestimmen und anschließend das Rauschen so einstellen, dass Du den Stimulator nicht mehr hören kannst. Du solltest darauf achten, dass Du das Rauschen auf beiden Ohren gleich laut wahrnimmst.

Die MEG-Messung besteht aus insgesamt 6 Runs (Blöcken) à 10 min. Dazwischen ist jeweils eine 2 minütige Pause.

Taktile Aufgabe:

Jeder Stimulationsabschnitt enthält in der Mitte eine Lücke. Diese kann allerdings unterschiedlich lang sein. Es werden eine sehr kurze, nicht wahrnehmbare Lücke und eine lange Lücke angeboten. Die lange Lücke kommt selten vor.

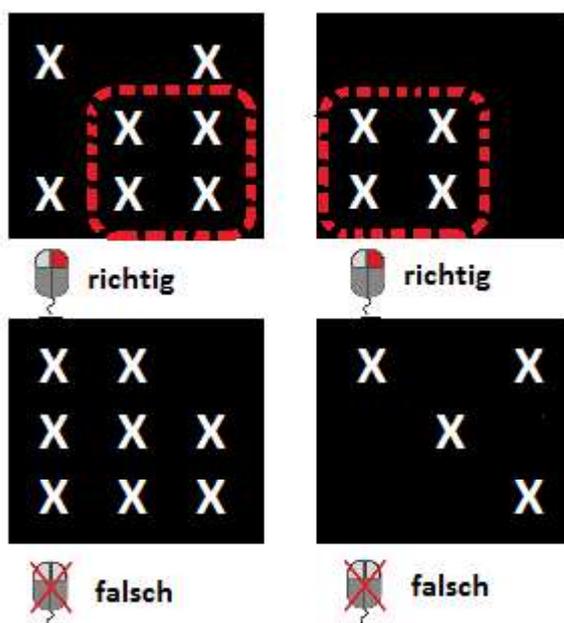
Die Aufgabe: nachdem eine Lücke wahrgenommen wurde, soll ein Mausklick (linke Maustaste) mit dem rechten Zeigefinger erfolgen. **Bitte klicke erst in der Pause nach dem Stimulationsabschnitt!**

Zu Beginn der Messung wird Dir zur Demonstration zunächst die lange Lücke 3 Mal präsentiert. Nach der langen Lücke kannst Du schon einmal den Mausklick testen.

Während Du die taktile Aufgabe löst, schau bitte auf das Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms. Den Ablauf der visuellen Stimulation brauchst Du nicht zu beachten.

Visuelle Aufgabe:

Auf dem Bildschirm werden sich ständig verändernde Muster gezeigt, die aus einer unterschiedlichen Anzahl von „X“ bestehen. Deine Aufgabe ist es, eine Maustaste zu drücken, wenn Du ein Muster entdeckst, in dem vier „X“ genau ein kleines Quadrat bilden!



Die zu entdeckenden Muster sind sehr selten, und die Muster auf dem Bildschirm verändern sich relativ schnell. Das bedeutet, dass Du Dich die ganze Zeit gut auf die Muster konzentrieren musst! Den Vibrationsreiz brauchst Du nicht zu beachten.

Wichtig:

- Denk bitte während der gesamten Messung daran, dass Du Dich zum Abschluss eines jeden Runs erst dann bewegst, wenn wir Dich dazu auffordern, selbst dann, wenn die taktile und/oder visuelle Stimulation schon aufgehört hat.
- Falls die Membran während der Messung vom Finger fällt, sagt bitte sofort Bescheid, dann müssen wir den Run neu starten. Falls zwischenzeitlich das Rauschen ausfallen sollte, sagt ebenfalls kurz Bescheid, aber bleibe ruhig sitzen, wir starten das Rauschen erneut und setzen die Messung in der Regel fort. Falls die Stimulation zwischenzeitlich ausfallen sollte, melde Dich ebenfalls bei uns.
- Konzentriere Dich so gut Du kannst auf die jeweilige Aufgabe. Wir werten die Leistung aus.

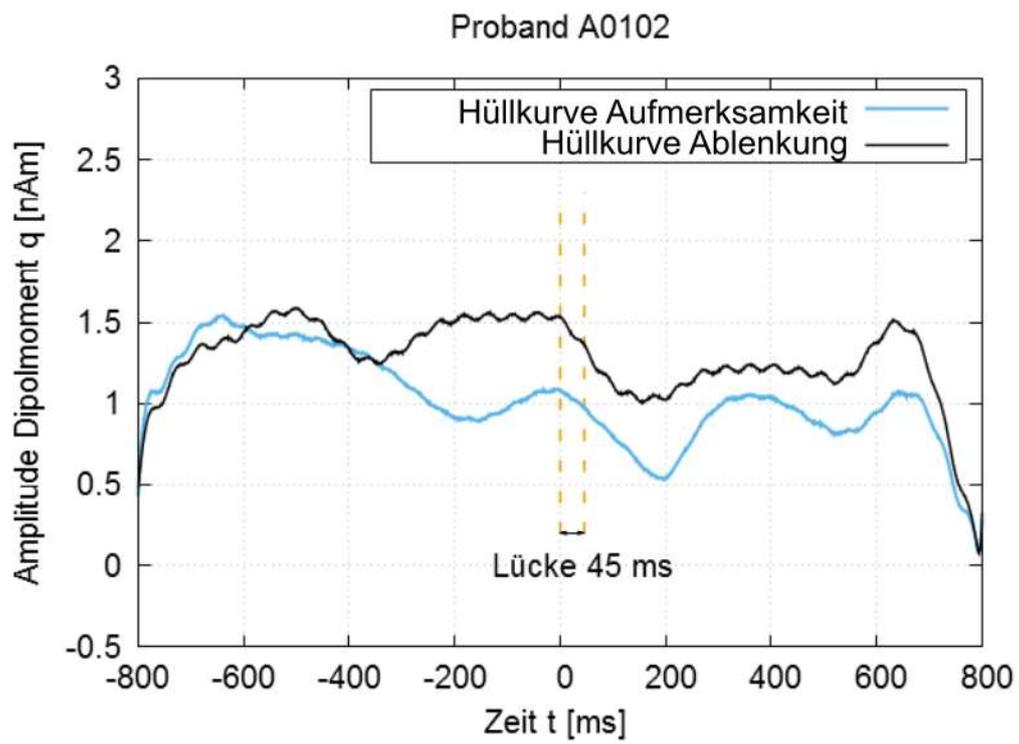
Vielen Dank für Deine Mitarbeit und viel Erfolg!

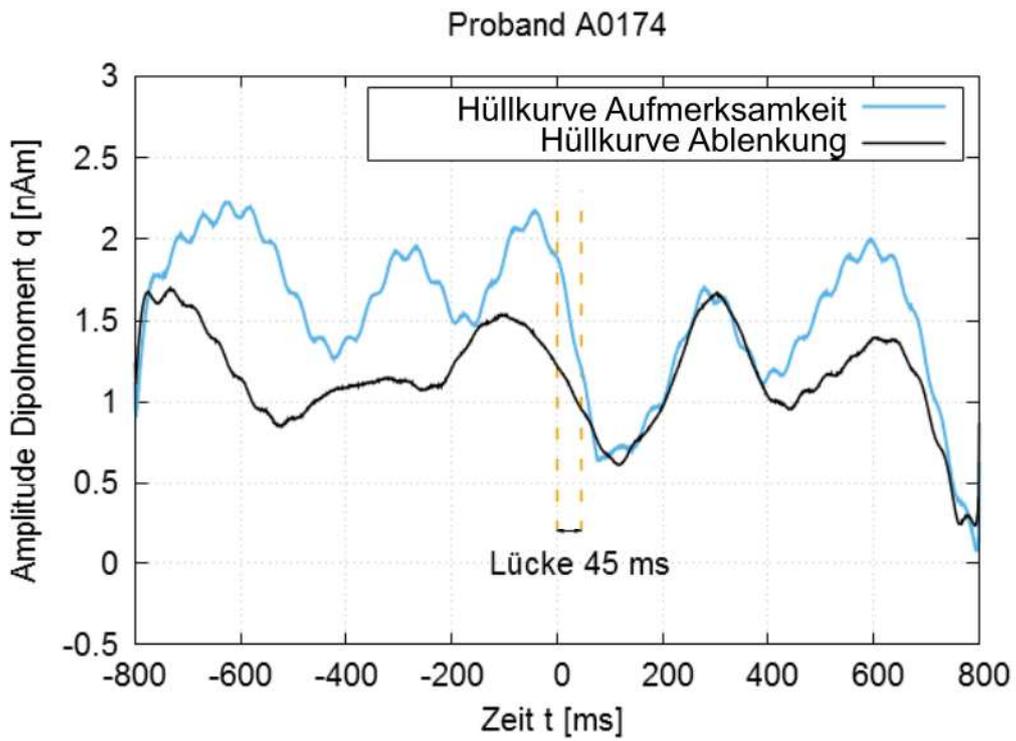
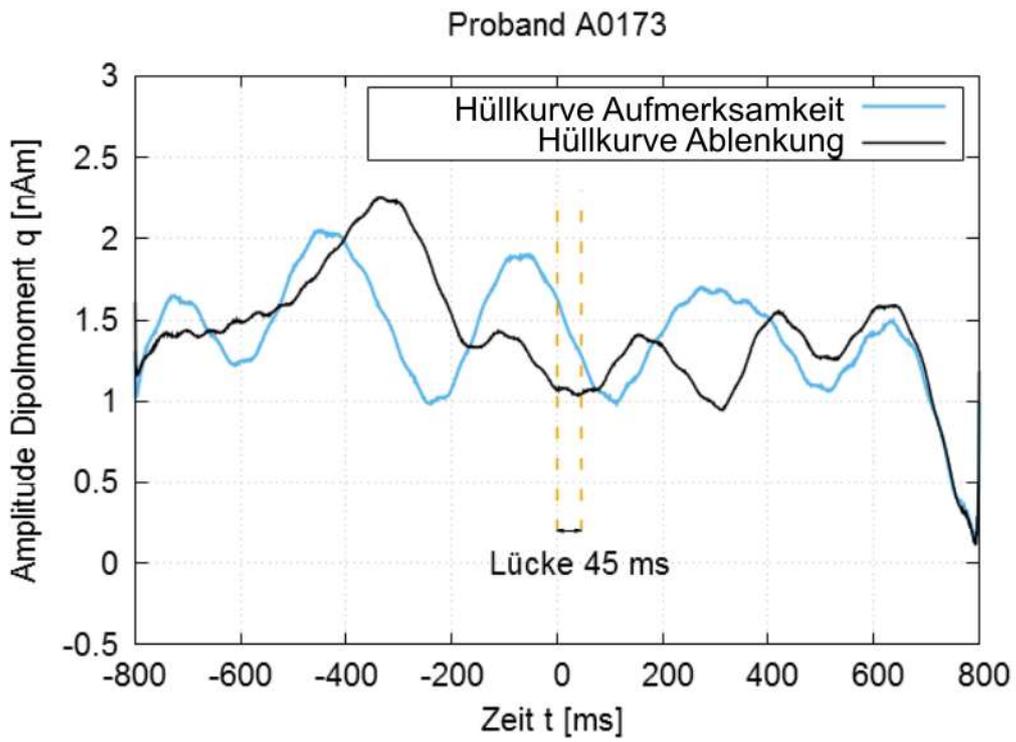
B Randomisierungsprotokoll

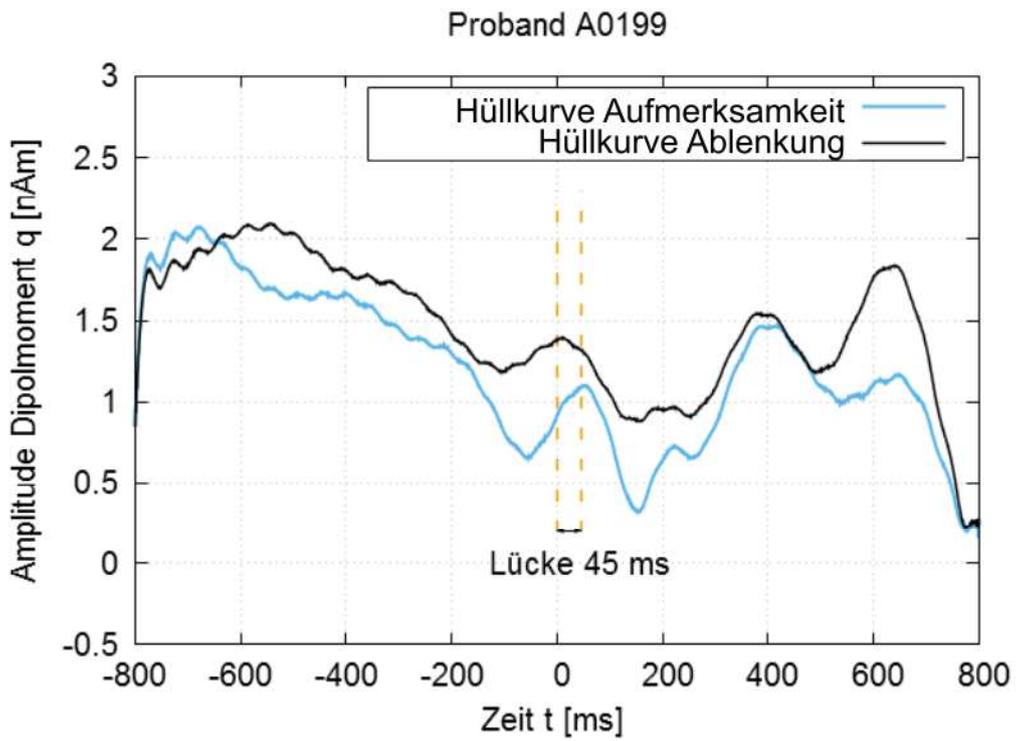
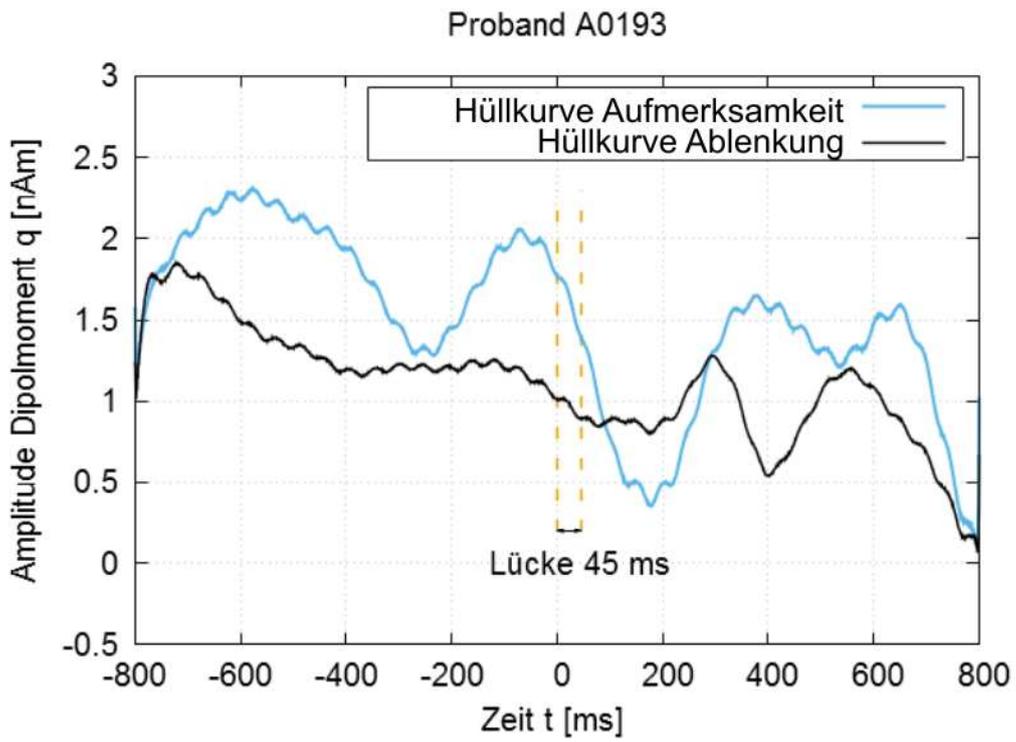
Proband	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung	5. Messung	6. Messung
A0481	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0199	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0365	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0282	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0244	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0193	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0174	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0286	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0338	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0102	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0421	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0534	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0500	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0430	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0428	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit
A0267	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Ablenkung
A0173	Ablenkung	Ablenkung	Aufmerksamkeit	Aufmerksamkeit	Ablenkung	Aufmerksamkeit

C Hüllkurven

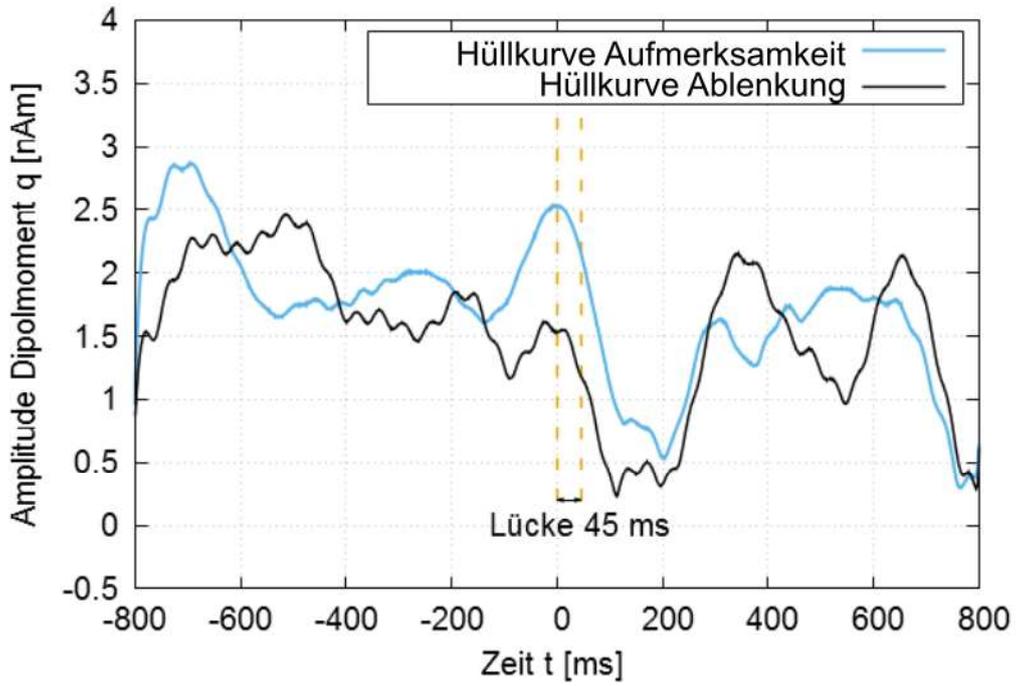
Darstellung beider gemittelter Dipolamplituden-Kurven für Aufmerksamkeit und Ablenkung jedes Probanden



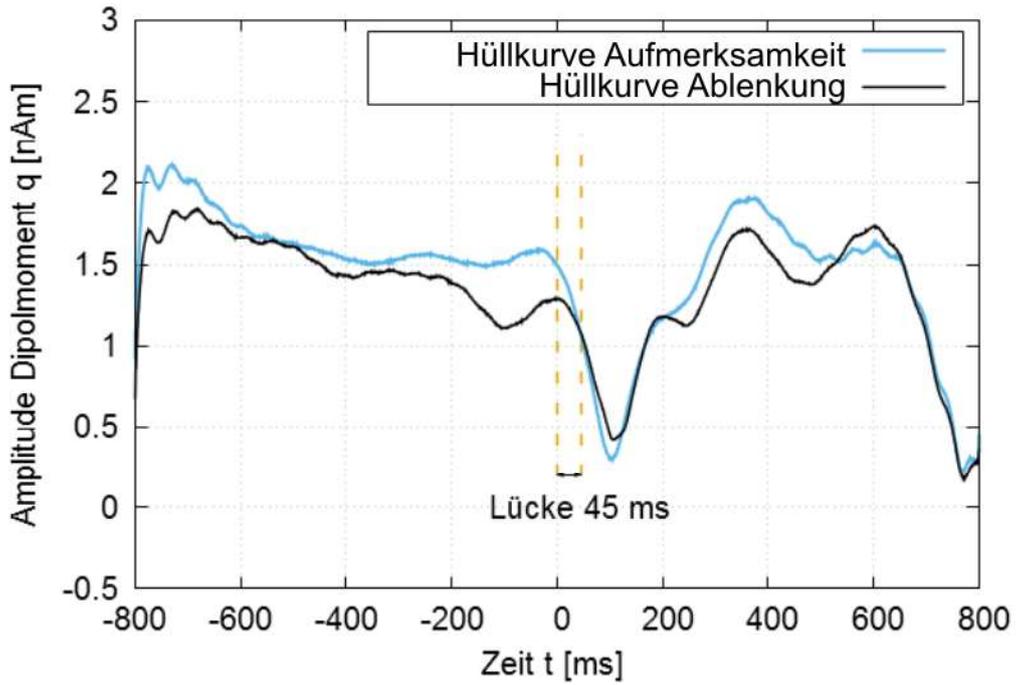




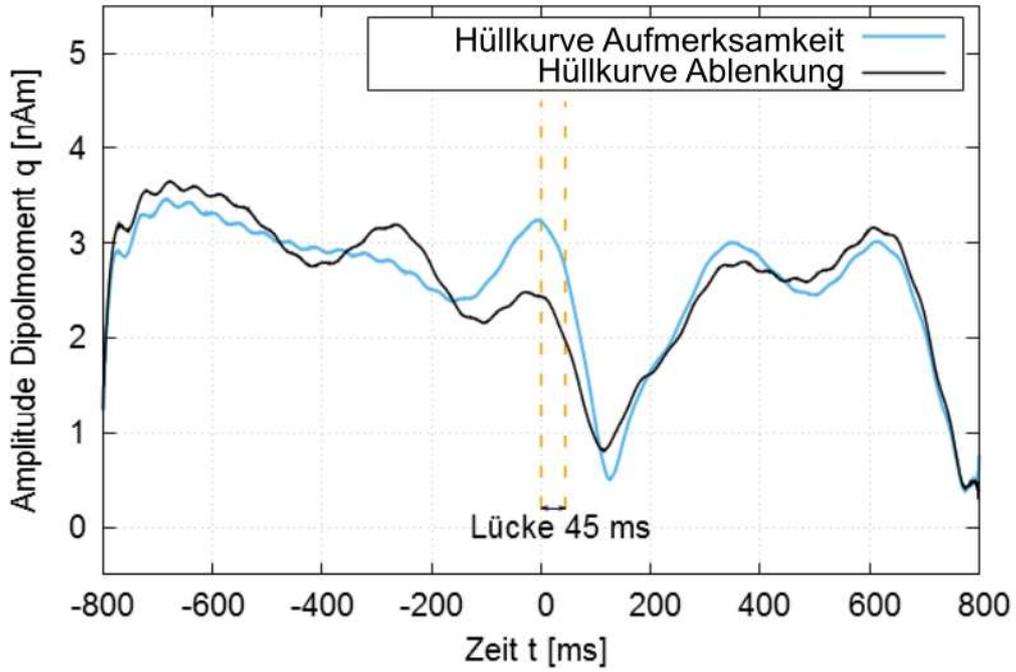
Proband A0244



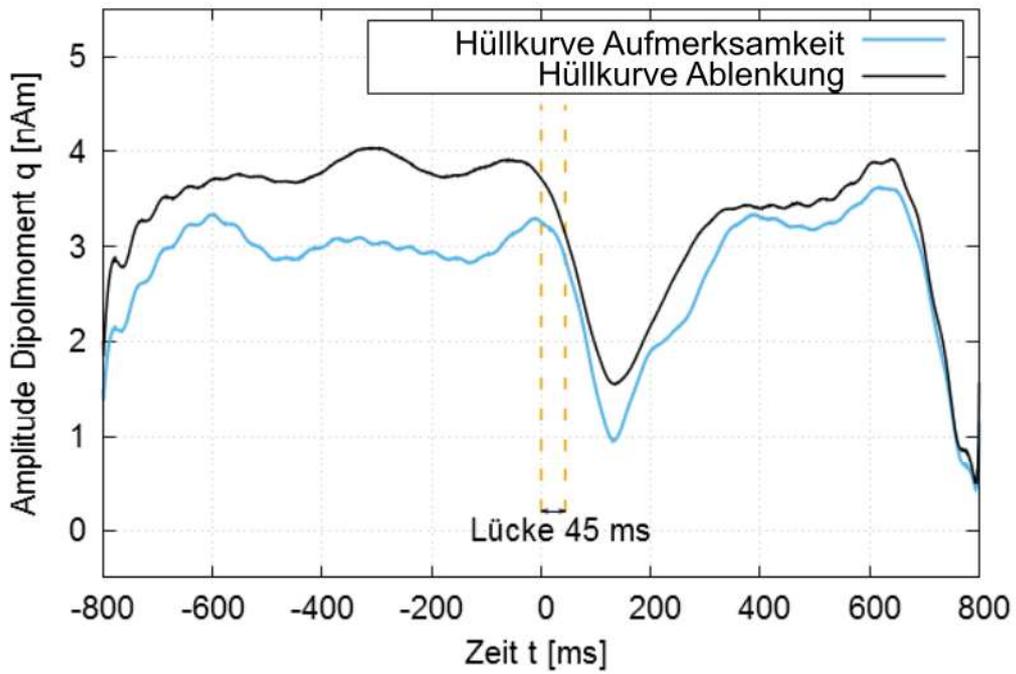
Proband A0267

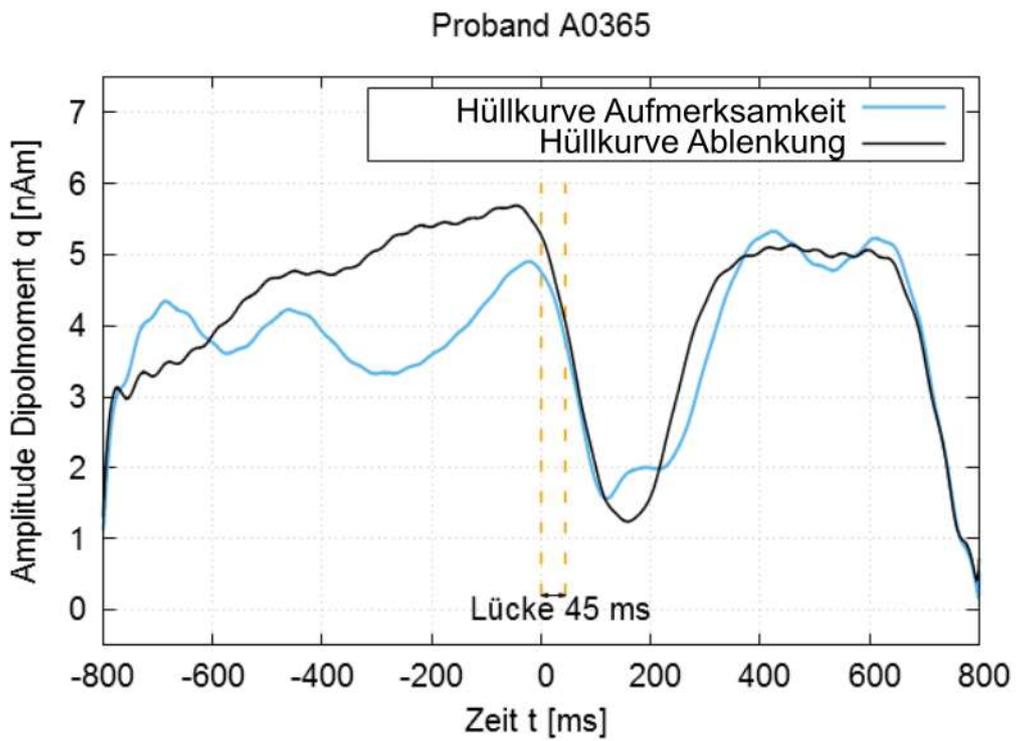
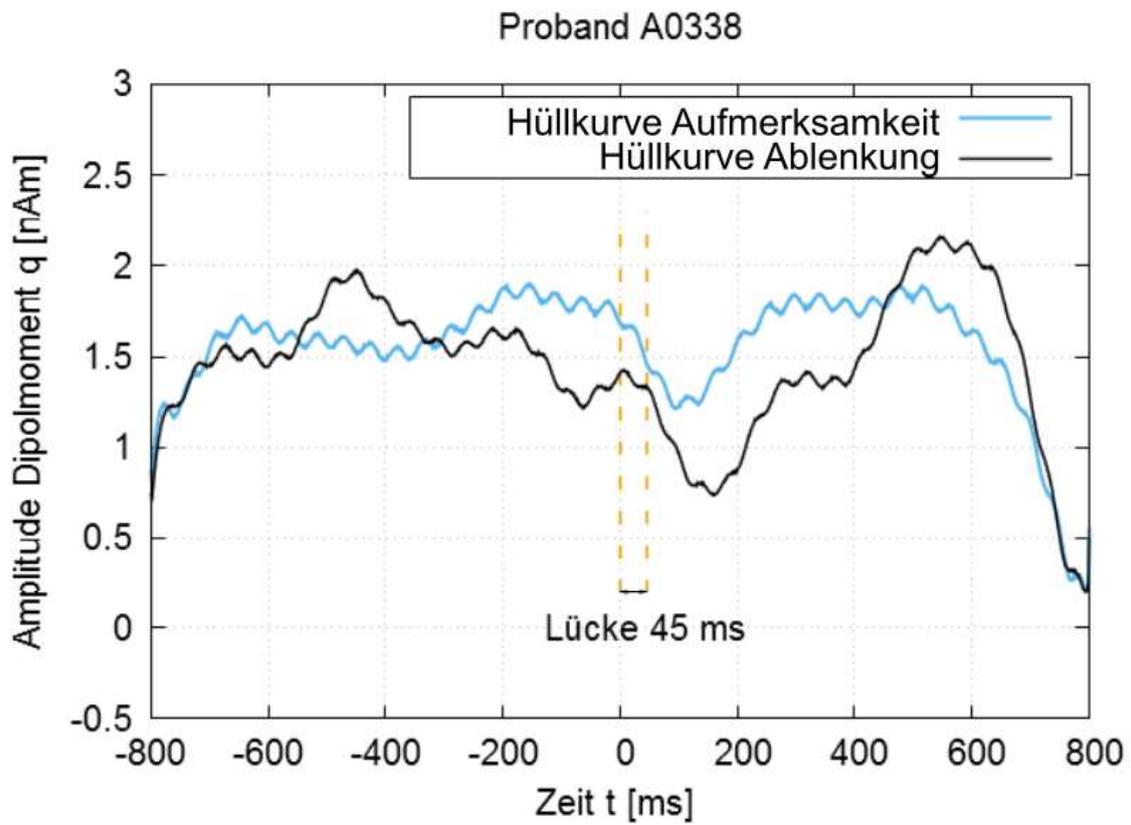


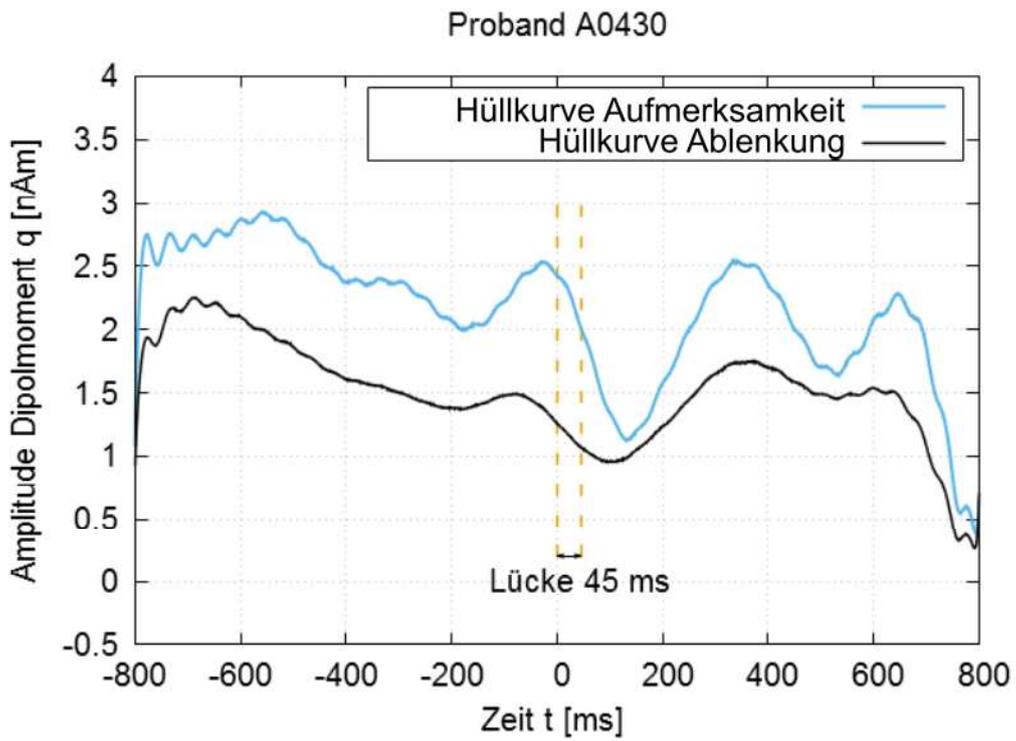
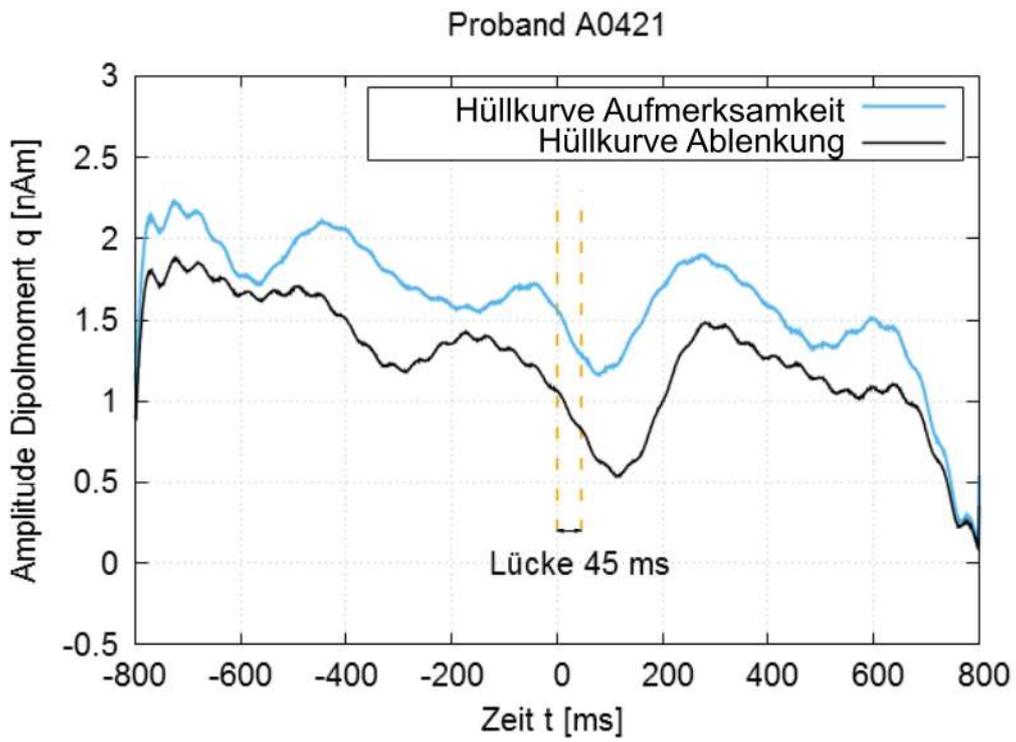
Proband A0282



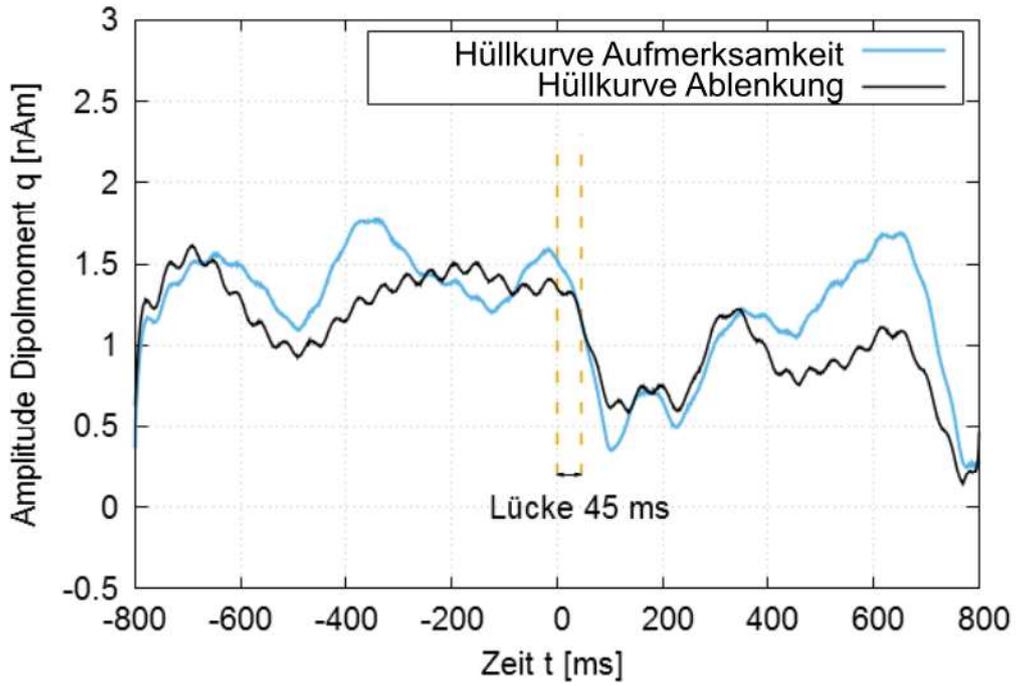
Proband A0286



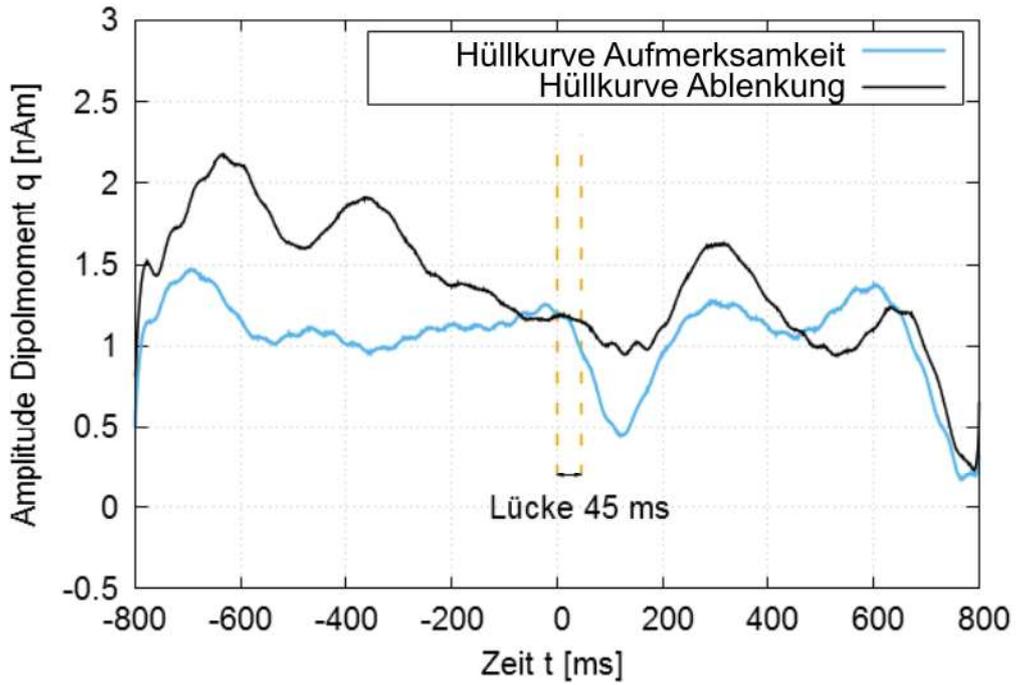




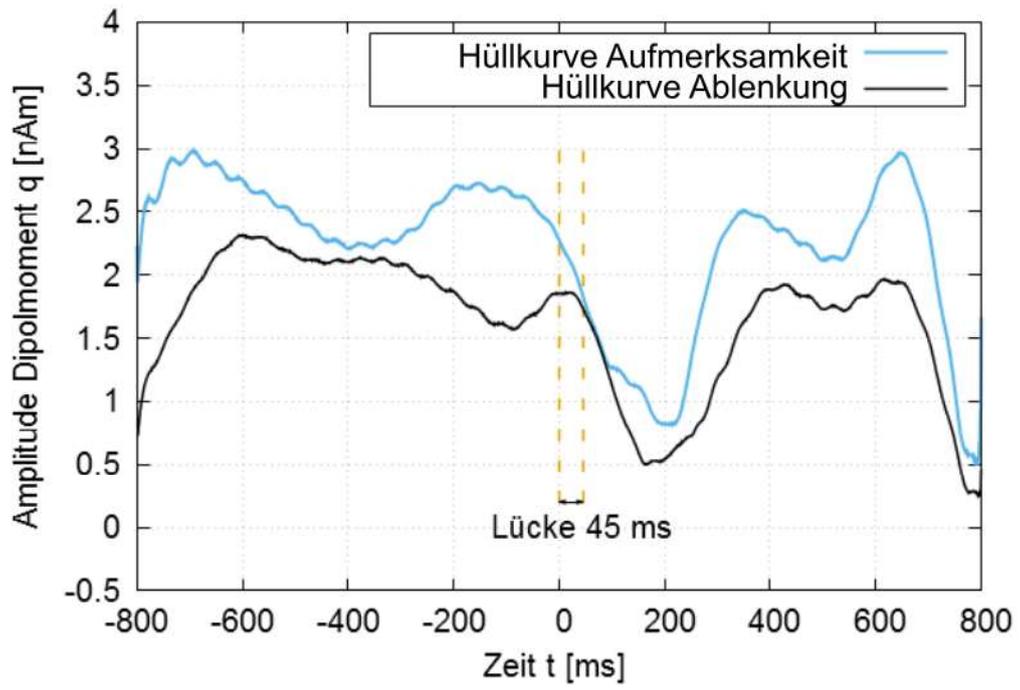
Proband A0481



Proband A0500



Proband A0534



7 Lebenslauf

8 Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med Gereon Heuft danke ich vielmals für die Überlassung dieses interessanten Themas und die stets wohlwollende Unterstützung.

Herrn Univ.-Prof. Dr. Christo Pantev danke ich für die Möglichkeit, diese Studie an seinem Institut durchführen zu können.

Frau Dr. med Tanya Imai gilt mein Dank für die Einarbeitung und gute Betreuung während meiner Arbeit am Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse.

Herrn Prof. Dr. med Markus Burgmer danke ich herzlichst für die Übernahme der Betreuung, die Unterstützung bei der Einreichung dieser Arbeit und die motivierende Zusprache.

Herrn Dr. Andreas Wollbrink danke ich sehr für seine außerordentliche Unterstützung bei allen IT-Fragen.

Frau Linda Dieckmann und Herrn Dr. Maximilian Bruchmann danke ich vielmals für ihre Hilfe bei der statistischen Auswertung meiner Ergebnisse.

Meiner Schwester Viola Saftig danke ich für ihre großartige Hilfe bei den Graphiken und dem Layout meiner Arbeit.

Herzlichsten Dank meiner lieben Familie und meinen guten Freunden für ihren verständnisvollen Rückhalt.