

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers während motorischer
Aktivität und deren Modifikation durch unterschwellige visuelle
Stimulation - eine fMRT Studie**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Wenzel Glanz
aus Berlin
Magdeburg 2017

Bibliographische Beschreibung:

Glanz, Wenzel:

Die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers während motorischer Aktivität und deren Modifikation durch unterschwellige visuelle Stimulation - eine fMRT Studie. 2017. - 65 Bl., 28 Abb., 4 Tab.

Kurzreferat

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der mit der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers assoziierten Aktivierungsmuster während der Bewältigung einer motorischen Aufgabe, welche aus einer Bewegung des Zeigefingers bestand. Hierzu erfolgte eine funktionelle MRT- Untersuchung gesunder Probanden. Es konnte eine Aktivierung des rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex nachgewiesen werden. Unter zusätzlicher unterschwelliger visueller Stimulation kam es zu einer Rekrutierung des Gyrus temporalis superior beidseits und des dorsalen Thalamus sowie zu kürzeren Reaktionszeiten. Es konnte somit bei gesunden Probanden die Bedeutung des rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerkes mit Betonung des rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex auch bei der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers gezeigt werden. Eine zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation führte über eine allgemeine Aufmerksamkeitssteigerung zu einer gesteigerten räumlichen Aufmerksamkeit mit mutmaßlich effizienterer Raumwahrnehmung und kürzeren Reaktionszeiten. Eine Untersuchung von verschiedenen Patientengruppen mit Symptomen einer gestörten Raumwahrnehmung mit vorliegendem Paradigma könnte zu einem tieferen Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen führen.

Schlüsselwörter Raumwahrnehmung, räumliche Aufmerksamkeit, räumliches Arbeitsgedächtnis, perisylvisches Netzwerk, ventrolateraler präfrontaler Kortex, Gyrus temporalis superior

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	6
2	Material und Methoden	14
2.1	Probanden	14
2.2	Versuchsdesign	14
2.3	fMRT-Datenerfassung	17
2.4	Datenanalyse	18
2.4.1	Preprocessing	19
2.4.2	Bewegungskorrektur (Realignment)	20
2.4.3	Räumliche Normalisierung (Spatial Normalisation)	20
2.4.4	Räumliches Glätten (Smoothing)	20
2.4.5	Parameterschätzung mittels des generalisierten linearen Modells	21
2.5	Physikalische und physiologische Grundlagen	22
2.5.1	Magnetresonanztomographie	22
2.5.2	Funktionelle Magnetresonanztomographie	25
3	Ergebnisse	32
3.1	Daten der Fragebögen	32
3.1.1	Befindlichkeitsliste	32
3.1.2	Fragebogen zur Validierung des Paradigmas	33
3.2	Reaktionszeiten	35
3.3	Ergebnisse der funktionellen Bildgebung	39
3.3.1	Der Kontrast „internal monitoring / control condition“	39
3.3.2	Der Kontrast „internal monitoring with attention / internal monitoring“	40
3.3.3	Der Kontrast „internal monitoring / internal monitoring with attention“	48
4	Diskussion	51
5	Zusammenfassung	58
6	Literaturverzeichnis	59
7	Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AF	Fasciculus arcuatus
ALM	allgemeines lineares Modell
ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
BOLD	blood oxygenation level dependent
CT	Computertomographie
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EEG	Elektroenzephalografie
EmC	Capsula extrema
EPI	echoplanar imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
HF-Feld	hochfrequentes Wechselfeld
IOF	Fasciculus longitudinalis inferior
IPC	unterer parietaler Kortex
MATLAB	matrix laboratory
MdLF	Fasciculus longitudinalis medialis
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomografie
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
OPS	optical positioning system
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	präfrontaler Kortex
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
rCMRGl	Glukosemetabolismus
rCMRO2	regionalen Sauerstoffmetabolismus
ROI	Region of Interest
S/MTC	oberer/mittlerer temporaler Kortex
SLF	Fasciculus longitudinalis superior
SOF	Fasciculus occipitofrontalis superior
SPECT	single photon emission computed tomography
SPM	Statistical Parametric Mapping
STG	Gyrus temporalis superior

TE	Echozeit
TPJ	temporoparietal junction, temporoparietaler Übergang
TR	Repetitionszeit
VFC	ventral frontal cortex
VLPFC	ventrolateraler präfrontaler Kortex
VPC	ventrolateraler präfrontaler Kortex

1 Einführung

Bei einigen sehr unterschiedlichen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen kommt es zu Beeinträchtigungen der Raumwahrnehmung, auch des eigenen Körpers, beziehungsweise zu Beeinträchtigungen der räumlichen Aufmerksamkeit und des räumlichen Arbeitsgedächtnisses. Beispiele hierfür sind der Neglect oder die Katatonie. Patienten, die an einer Katatonie erkrankt sind, fallen unter anderem durch motorische Anomalien wie ein Haltungsverharren auf. Im Gegensatz zu den übrigen Symptomen, wie zum Beispiel einer ausgeprägten Angst, nehmen die Patienten die motorischen Anomalien und auch die Beibehaltung der Körperstellung nach passiver Bewegung kaum wahr und können sich auch im Nachhinein kaum daran erinnern. Es scheint eine Beeinträchtigung der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers vorzuliegen. In der vorliegenden Arbeit soll mithilfe der funktionellen MRT untersucht werden, welche Aktivierungsmuster sich bei gesunden Probanden bei der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers während motorischer Aktivität darstellen lassen.

Im Folgenden sollen die Grundlagen, welche zur Hypothesenbildung und auch zur Ausarbeitung des Versuchsdesigns geführt haben, näher beleuchtet werden.

Als klassische Krankheitsbilder beziehungsweise Syndrome mit beeinträchtigter Raumwahrnehmung wird exemplarisch auf den Neglect und die Katatonie sowie deren neurophysiologische Grundlagen näher eingegangen. Im Anschluss daran werden relevant erscheinende Aspekte des Arbeitsgedächtnisses, insbesondere des räumlichen Arbeitsgedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Exekutivfunktionen zusammengefasst.

Die Katatonie ist ein psychomotorisches Syndrom, welches charakterisiert ist durch motorische Anomalien (Akinese, Haltungsverharren), Verhaltensauffälligkeiten (Echopraxie, Echolalie, Perseverationen, Befehlsautomatie, Negativismus) und emotionale Alterationen (extreme und nicht kontrollierbare Ängste, Parathymie) und sowohl bei psychiatrischen (schizophrene und affektive Psychosen) als auch bei neurologischen und internistischen Erkrankungen auftreten kann (Gelenberg 1976), (Northoff 2002). Die Katatonie scheint assoziiert mit frontoparietalen kortikalen Funktionen. In neuropsychologischen Tests finden sich beeinträchtigte visuell räumliche Leistungen sowie Defizite in der Aufmerksamkeitssteuerung (Northoff et al. 1999).

Beim Neglect handelt es sich um die Vernachlässigung einer Körperseite, auch der Raumwahrnehmung dieser Körperseite, einer Seite von Objekten bzw. einer Seite des Außenraumes. Die Störung tritt fast immer nach einer Schädigung der rechten nicht sprachdominanten Hemisphäre auf und betrifft die linke Körperseite. Die kontralaterale Vernachlässigung ist eine supramodale Störung und nicht Folge eines primär fokal neurologischen sensomotorischen Defizits, wie zum Beispiel einer Lähmung oder eines Gesichtsfelddefektes. Die Vernachlässigung betrifft auch die mentale Vorstellung des Raumes (Bisiach & Luzzatti 1978), (Bisiach et al. 1981). Im akuten Stadium der Symptomatik zeigt der Patient eine Kopfwendung und Blickwendung zur Seite der Hirnschädigung. Die kontralaterale Seite wird kaum oder nicht beachtet. Dem Patienten ist diese Symptomatik im Regelfall nicht bewusst. Die Neglectsymptomatik betrifft häufig mehrere Modalitäten (visuell, taktil, auditiv und motorisch) kann aber auch nur eine dieser Modalitäten betreffen. Das Ausmaß der Beeinträchtigung kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Selbst wenn die Patienten keine Aufgaben ausführen, also keine höheren kognitiven Leistungen erbringen, wird die Störung der Raumwahrnehmung sichtbar (Kopfwendung und Blickwendung). Bei der Raumexploration stimmt das Zentrum der Explorationsbewegungen bei Patienten mit Neglect nicht mehr mit der sagittalen Körpermitte überein, sondern ist um einen bestimmten, von der Schwere der Neglectsymptomatik abhängigen, Winkelbetrag zur Seite der Hirnläsion verschoben (Rorden & Karnath 2010). Entsprechend der Vernachlässigung der kontralateralen Seite bei der Raumexploration findet man auch eine Vernachlässigung der kontralateralen Seite einzelner Objekte selbst wenn sich diese ipsilateral befinden (Behrmann & Tipper 1999), (Driver 1999). Die „raumzentrierte“ und auch die „objektzentrierte“ Vernachlässigung sind vermutlich auf dieselbe Störung zurückzuführen. Die Vernachlässigung lässt sich in beiden Fällen durch externe Stimuli, wie eine Darbietung von Hinweisreizen, („bottom-up“) oder verbale Aufforderungen („top-down“) unterschiedlich stark für kurze Zeit ganz oder zumindest teilweise kompensieren. Das organische Korrelat der räumlichen Orientierung bzw. der Raumwahrnehmung scheint das rechtshemisphärische perisylvische Netzwerk zu sein. Es besteht aus den 3 kortikalen Regionen unterer parietaler Kortex (IPC), ventrolateraler präfrontaler Kortex (VPC) und oberer/mittlerer temporaler Kortex (S/MTC), welche durch Faserbündel der weißen Substanz (Fasciculus longitudinalis superior und Fasciculus occipitofrontalis superior (SLF, SOF), Fasciculus arcuatus, Capsula extrema und Fasciculus longitudinalis inferior (AF, EmC/IOF) und hintere Anteile des Fasciculus longitudinalis medialis, (MdLF)) miteinander verbunden sind (Karnath 2009).

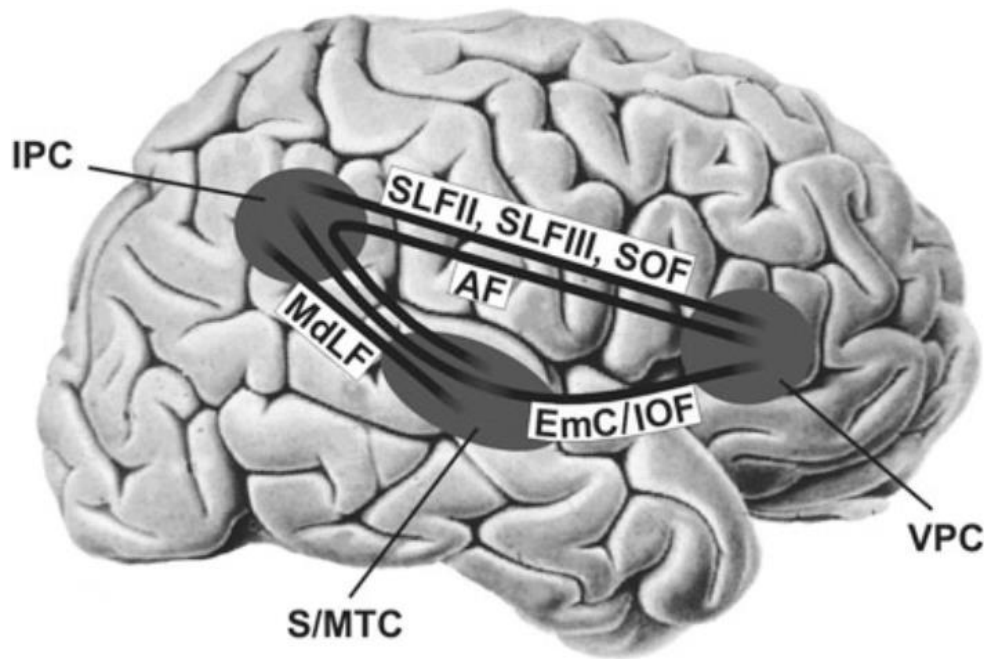


Abb. 1: Das rechtshemiphrische perisylvische Netzwerk (Karnath 2009).

Schädigungen der kortikalen Regionen beziehungsweise der Faserbündel in der weißen Substanz können zu einer Neglectsymptomatik führen. Das perisylvische Netzwerk existiert auch in der linken Hemisphäre und dient dort vor allem der Repräsentation der Sprachfunktionen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass die räumliche Orientierung beim Affen in beiden Hemisphären repräsentiert ist, sodass linkshemiphrische Schädigungen auch zu einem rechtsseitigen Neglect führen. Möglicherweise hat die Entwicklung der Sprache zu einer Rechtsverlagerung der räumlichen Orientierung geführt, um linkshemiphrisch eine Etablierung der Sprachfunktionen zu ermöglichen (Karnath et al. 2001). Eine Schädigung subkortikaler Areale (Putamen, Nucleus caudatus) sowie medialer Anteile des posterioren Thalamus (Pulvinar) scheint über eine Verminderung der kortikalen Blutperfusion in den oben genannten kortikalen Arealen mittelbar zu einer Neglectsymptomatik zu führen (Karnath et al. 2005).

Beim Neglect scheint die neuronale Transformation afferenter Informationen der verschiedenen peripheren Sinnesorgane in eine kopfzentrierte, rumpfzentrierte und umgebungsbezogene Raumreferenz, welche die Abbildung visuell räumlicher Informationen unabhängig von zum Beispiel der aktuellen Augen- oder Kopfbewegung ermöglicht, beeinträchtigt zu sein. Hierdurch kommt es zu einer Rotation der Raumrepräsentation in Bezug zur erdvertikalen Körperachse des Patienten zur ipsilateralen Seite. Eine Stimulation der für die afferenten Informationen zuständigen Strukturen (zum Beispiel vestibuläre

Stimulation, optokinetische Stimulation durch einen sich bewegenden Hintergrund oder propriozeptive Stimulation) führt während dieser Stimulation zu einer deutlichen Besserung der Neglectsymptomatik (Rubens 1985), (Pizzamiglio et al. 1990), (Karnath et al. 1993). Bei gleichzeitiger Stimulation mehrerer afferenter Eingangskanäle konnte eine Aufsummierung der Einzeleffekte beobachtet werden (Karnath 1994).

Mittels Fibertracking bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass Teile der Capsula extrema und der Fasciculus longitudinalis medialis funktionale Cluster des präfrontalen Kortex mit dem Kortex des Gyrus temporalis superior und dem temporoparietalen Übergang (temporoparietal junction) beidseits verbinden (Suchan et al. 2014). In der rechten Hemisphäre fanden sich über Teile des Fasciculus arcuatus und den Fasciculus longitudinalis superior (SLF II) zusätzlich Verbindungen des temporoparietalen Überganges zum inferioren frontalen Kortex. Diese Ergebnisse dokumentieren die Vernetzungen des rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerkes für räumliche Orientierung und Aufmerksamkeit. Im rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerk sind die drei kortikalen Regionen oberer/mittlerer temporaler Kortex, unterer parietaler Kortex und ventrolateraler präfrontaler Kortex über oben genannte Faserbündel miteinander verbunden.

Der rechte temporoparietale Übergang (TPJ) ist involviert bei hervorspringenden Stimuli wie Schmerzen. Eine Schädigung insbesondere rechtshemisphäriell führt häufig zum räumlichen Neglect. Der temporoparietale Übergang ist beidseits funktionell verbunden mit einem Netzwerk bestehend aus der anterioren Insel, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem mittleren Gyrus cinguli – Komponenten des ventralen Verarbeitungspfades. Diese Verbindung des temporoparietalen Überganges mit dem ventralen Verarbeitungspfad ist rechts stärker ausgeprägt (Kucyi et al. 2012). Es konnte eine negative Verbindung der TPJ beidseits mit dem „Ruhezustandsnetzwerk“ („default mode network“) sowie eine positive Verbindung der TPJ mit dem ventralen Verarbeitungspfad, rechts stärker als links, nachgewiesen werden. Die TPJ zeigte sich links stärker als rechts mit dem „exekutiven Kontrollnetzwerk“ („executive control network“) verbunden.

In einer großen Stichprobe von Schlaganfallpatienten waren Schädigungsmuster der 12 kritischen perisylvischen Gehirnregionen, welche mit einem räumlichen Neglect assoziiert sind, verglichen worden. Es zeigten sich bei den Schädigungsmustern bessere Vorhersagewerte bezüglich eines Neglectes als bei den am besten assoziierten Einzelregionen. Auch bezüglich eines Nichtauftretens eines räumlichen Neglectes zeigten sich die Muster unterschiedlicher Gehirnregionen den Einzelregionen überlegen. Der STG war die einzige

Region, die die Vorhersagekraft aller anderen Regionen erhöhte. Im Unterschied dazu erhöht eine gleichzeitige Beteiligung des Gyrus angularis und der Inselrinde die Vorhersagekraft anderer Regionen, so dass diese Regionen diesbezüglich nicht unabhängig zu sein scheinen (Smith et al. 2013).

Aufmerksamkeit ist keine einheitliche Funktion, sondern kann in verschiedene Subsysteme wie Wachheit oder räumliche Aufmerksamkeit unterteilt werden. Räumliche Aufmerksamkeit dient der Wahrnehmung verschiedener räumlicher Lokalisationen und scheint abhängig zu sein vom rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerk. Schädigungen dieses Netzwerkes führen zum linksseitigen Neglect. In Anlehnung an Posner und Petersen (Posner & Petersen 1990) bestimmen 3 Mechanismen die menschliche Aufmerksamkeit: Orientierung, Selektion und Wachheit. Es wird angenommen, dass die Orientierung über ein „posteriore Aufmerksamkeitssystem“ einschließlich Teilen des posterioren Parietallappens gewährleistet wird und die Selektion über ein „anteriores Aufmerksamkeitssystem“, möglicherweise lokalisiert im anterioren Gyrus cinguli und in supplementär motorischen Arealen, erfolgt. Die Wachheit oder anhaltende Aufmerksamkeit scheint mit der rechten Hemisphäre und dort mit dem rechten präfrontalem Kortex und dem rechten anterioren Gyrus cinguli assoziiert zu sein, mit Noradrenalin als bedeutendster Transmitter. Eine modulatorische Wechselwirkung dieses Systems mit dem „posterioren Aufmerksamkeitssystem“ der rechten Hemisphäre direkt oder über den Hirnstamm wird angenommen (Fernandez-Duque & Posner 1997). Die Tatsache, dass Patienten mit linksseitigem Neglect infolge einer rechtshemisphärischen Schädigung häufig verzögerte Reaktionszeiten auch in einfachen nicht-räumlichen Reaktionstests aufweisen, spricht für diese These. Mittels einer fMRT- Studie zur Abgrenzung der Wachheit von der räumlichen Aufmerksamkeit konnten Aktivierungen im superioren parietalen Kortex bds. und im rechten Precuneus gezeigt werden (Sturm et al. 2006).

Es gilt als gesichert, dass die räumliche Aufmerksamkeit auf kortikaler Ebene über ein zielgerichtetes Top-down- und ein stimulusgetriggertes Bottom-up-Netzwerk realisiert wird. Der räumliche Neglect nach Hirnverletzungen ist das klassische Beispiel einer Störung dieser Prozesse infolge einer Dissoziation beider Netzwerke. In Patientenstudien fand sich ein gestörtes stimulusgetriggertes Bottom-up-Netzwerk bei erhaltenem zielgerichtetem Top-down-Netzwerk. Bei plötzlichem Erscheinen eines Stimulus zeigen Patienten mit Neglect eine beeinträchtigte Wahrnehmung und Ortung bei kontraläsionellen Stimuli. Im Unterschied dazu finden sich bei freiwilligen Top-down kontrollierten Bewegungen im Raum keinerlei

richtungsspezifische Einschränkungen. Nicht die Top-down-Kontrolle der räumlichen Aufmerksamkeit, sondern die körperabhängige Matrix zur Ausführung dieser scheint beeinträchtigt. Der räumliche Neglect ist in diesem Sinne eher als räumliche Aufmerksamkeitsstörung zu bezeichnen (Karnath 2015).

Es ist von einem aufmerksamkeitsbedingten Aktivitätsanstieg auszugehen, so führt zum Beispiel eine Erhöhung der Aufmerksamkeit zu schnelleren und genaueren Reaktionen auf Zielreize (Posner et al. 1980), (Lu & Doshier 1998).

Allgemein anerkannt ist die Unterteilung des Arbeitsgedächtnisses in eine phonologische Schleife (verarbeitet vor allem verbale Informationen) und das räumlich visuelle Informationssystem (verarbeitet visuelle Informationen) (Baddeley & Hitch 1974). Das räumlich visuelle System wird häufig in ein visuelles Arbeitsgedächtnis (Farben, Formen, Objekte...) und ein räumliches Arbeitsgedächtnis (Lokalisation) unterteilt (Logie 1995). Wenngleich es Hinweise für ein gemeinsames Nutzen von Kapazitäten gibt (Wood 2011), arbeiten das visuelle und räumliche Arbeitsgedächtnis überwiegend unabhängig voneinander, so dass die klassische Unterteilung gerechtfertigt erscheint (Sanada et al. 2015).

Das räumliche Arbeitsgedächtnis ist assoziiert mit dem rechten ventrolateralen und frontopolen präfrontalen Kortex, währenddessen das visuelle, insbesondere die Form betreffende, Arbeitsgedächtnis assoziiert ist mit dem linken ventrolateralen präfrontalen Kortex. In einer beide Modalitäten des Arbeitsgedächtnisses vergleichenden Studie fanden sich außerdem schnellere Reaktionszeiten bei Aufgaben, welche das räumliche Arbeitsgedächtnis erforderten (Manoach et al. 2004).

Während das verbale Arbeitsgedächtnis mit einer Aktivitätssteigerung in der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex assoziiert ist, führen Anforderungen an das räumlich Arbeitsgedächtnis zu einer Aktivitätssteigerung im rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex. Trotz der überwiegenden Unabhängigkeit beider Systeme finden sich auch Interferenzen, so führt eine Anforderung an das verbale Arbeitsgedächtnis zu einer verminderten Aktivität im ventrolateralen präfrontalen Kortex bds. (McKendrick et al. 2014).

Ein beeinträchtigtes räumliches Arbeitsgedächtnis scheint eine wichtige Komponente des visuellen Neglectes zu sein (Malhotra et al. 2004).

Die unterschiedlichen Regionen des präfrontalen Kortex (PFC) sind entscheidend für die Entstehung von Bewusstsein basierend auf den Systemen des Arbeitsgedächtnisses. Die

Entwicklung einer Theory of Mind bzw. einer Mentalisierung ist eng verknüpft mit höheren kognitiven Funktionen des Arbeitsgedächtnisses (Osaka 2007).

Exekutive Funktionen umfassen eine Reihe von Kontrollprozessen, z.B. eine zielgerichtete Anpassung der Aufmerksamkeit (bewusste Aufmerksamkeitssteuerung), ein Aktualisieren von Informationen des Arbeitsgedächtnisses (motorische Umsetzung, Beobachtung der Handlungsergebnisse und Selbstkorrektur) und Hemmungsmechanismen (Inhibitionsprozesse), welche ein flexibles, zielgerichtetes Verhalten unter Berücksichtigung der Bedingungen der Umwelt ermöglichen. In einer Studie mit Vergleich von Patienten mit präfrontaler Schädigung mit einer gesunden Kontrollgruppe fand sich eine Schädigung vor allem im linken ventrolateralen präfrontalen Kortex assoziiert mit Beeinträchtigungen in der Anpassung der Aufmerksamkeit („attention shifting task“) und in den Inhibitionsprozessen („stroop colour naming task“). Im Kontrast dazu fanden sich bei Einschränkungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses („spatial search task“) Schädigungen rechts präfrontal, dorso- und ventromedial, jedoch nicht links ventrolateral (Tsuchida & Fellows 2013). Die Ergebnisse unterstreichen einen modularen Aufbau der Exekutivfunktionen.

Das Arbeitsgedächtnis und die exekutiven Funktionen sind assoziiert mit dem lateralen präfrontalen Kortex und möglicherweise auch mit dem posterioren parietalen Kortex (Mesulam 1998).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die vorliegenden Informationen zum überwiegenden Teil anhand von Läsionsstudien, also von Patienten mit beeinträchtigter Raumwahrnehmung, gewonnen wurden und die Aufgabenstellung fast ausschließlich räumlich visuell präsentiert wurde und damit eine Schwerpunktsetzung auf den räumlich visuellen Aspekt einer beeinträchtigten Raumwahrnehmung erfolgte, währenddessen andere Aspekte wie die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers kaum untersucht wurden.

Da die Ergebnisse von Läsionsstudien im eigentlichen Sinne vaskuläre Schädigungsmuster dokumentieren und daraus nur indirekt auf die funktionelle Dimension schließen, hofften wir mit der Untersuchung gesunder Probanden, in Ergänzung zu vorliegenden Studien, die Frage nach den unter physiologischen Bedingungen unmittelbar für die Raumwahrnehmung relevanten Regionen zu beantworten. Wir erwarteten im Wesentlichen eine Bestätigung der aus den Läsionsstudien zur Raumwahrnehmung bekannten Areale.

Anhand der im Vorfeld aufgezeigten Studienlage, insbesondere hinsichtlich einer beeinträchtigten Raumwahrnehmung und hier besonders bei Patienten mit einem Neglect, erwarteten wir auch bei der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers bei gesunden Probanden Aktivierungen im Bereich des rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerkes mit Schwerpunkt auf den ventrolateralen präfrontalen Kortex. Dieser Hypothese lag die Grundannahme zugrunde, dass die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers als ein Teilaspekt der Raumwahrnehmung über die gleichen funktionellen Strukturen realisiert wird. Da, wie in diesem Kapitel beschrieben, eine afferente Stimulation zu einer deutlichen Besserung der Neglectsymptomatik führt, Aufmerksamkeit mit einer gesteigerten Aktivität mit auch kürzeren Reaktionszeiten assoziiert ist und ein gestörtes stimulusgetriggertes Bottom-up-Netzwerk der wesentliche Pathomechanismus einer beeinträchtigten Raumwahrnehmung zu sein scheint, sollte eine Aufmerksamkeitssteigerung durch die zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation über eine Rekrutierung weiterer Areale des perisylvischen Netzwerkes zu einer Effektivitätssteigerung der Raumwahrnehmung mit möglicherweise konsekutiv auch kürzeren Reaktionszeiten führen. Wir hofften, im Unterschied zu den Möglichkeiten der Läsionsstudien, durch den Vergleich der Bedingung ohne zusätzliche visuelle Stimulation mit der Bedingung mit visueller Stimulation auch zwischen den Regionen, welche unmittelbar mit der Raumwahrnehmung assoziiert sind, und den Regionen, welche mittelbar über eine gesteigerte allgemeine Aufmerksamkeit die Raumwahrnehmung beeinflussen, diskriminieren zu können. Da unter anderem der STG, wie in diesem Kapitel aufgeführt, in einer Läsionsstudie die einzige Region war, die die Vorhersagekraft aller anderen Regionen des perisylvischen Netzwerkes erhöhte, erwarteten wir unter visueller Stimulation am wahrscheinlichsten eine Aktivierung bzw. zusätzliche Rekrutierung dieser Region.

Wir entschieden uns aufgrund der hohen räumlichen Auflösung für eine funktionelle MRT-Untersuchung von gesunden Probanden, welche mit einer tongetriggerten Bewegung des Zeigefingers eine tatsächliche motorische Aufgabe ausführen sollten. Außerdem planten wir eine zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation, um die Effekte einer gesteigerten Aufmerksamkeit und eventuelle Rekrutierungsphänomene darzustellen. Darüber hinaus erfolgten die Erfassung der Reaktionszeiten und die Evaluierung des Versuchsdesigns mittels eines Fragebogens. Aufgrund der höheren Flexibilität wählten wir ein Paradigma im Event-Related-Design.

2 Material und Methoden

2.1 Probanden

Es wurden 8 Probanden (3 weibliche und 5 männliche Probanden im Alter zwischen 31 und 50 Jahren; Mittelwert 35,25; Median 32,5; Standardabweichung 5,87) ohne psychiatrische, neurologische oder andere Vorerkrankungen eingeschlossen. Keiner der Probanden nahm das zentrale Nervensystem beeinflussende Medikamente. Alle Probanden besaßen mindestens die Hochschulreife, waren Rechtshänder (Edinburgh Handedness Inventory), (Oldfield 1971) und wurden genauestens über die Studie, insbesondere bezüglich der fMRT, aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme. Die gesamte Versuchsreihe wurde von der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg genehmigt und im Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Versuchsdesign

Die Erfordernisse an das Design einer Untersuchung werden u.a. durch die Messmethode bestimmt. In Abhängigkeit von den technischen Daten des Scanners bieten MRT-Untersuchungen eine hohe räumliche Auflösung. Da bei fMRT-Untersuchungen aber nicht die direkte neuronale Aktivität gemessen wird, sondern die im Rahmen der neurovaskulären Kopplung vermittelte hämodynamische Antwort, ist die zeitliche Auflösung nur begrenzt. Ein Signalanstieg ist je nach Areal ca. 2 Sekunden nach Stimulus zu verzeichnen. Nach Erreichen des Maximums nach 5-7 Sekunden kehrt das Signal wieder zum Ausgangswert zurück. Daraus ergibt sich eine Mindestdauer eines Scans von 10-12 Sekunden. Zusätzlich sollte das Design der Studie so aufgebaut sein, dass Ermüdungs- und Gewöhnungseffekten vorgebeugt wird und eine moderate Verweildauer im Scanner (1-1,5h) nicht überschritten wird. Ein Kompromiss zwischen der Anzahl der verschiedenen Bedingungen und der im Rahmen der Gesamtdauer möglichen Wiederholungen dieser zur Erlangung einer guten Testsicherheit muss gefunden werden. Zugunsten der Sicherheit der statistischen Auswertung sollten eher weniger Bedingungen mit dann ausreichend häufigen Wiederholungen verwendet werden.

Zur Untersuchung der Raumwahrnehmung entschieden wir uns insbesondere aufgrund der höheren Flexibilität für eine fMRT-Untersuchung im Event-Related-Design.

In Abhängigkeit von randomisierten über einen Kopfhörer präsentierten Tönen (Latenz 0,7s; 1,5s; 2,5s oder 5s) sollte der rechte bzw. linke Zeigefinger des Probanden, welcher sich in einer den Finger umschließenden und speziell für diese Studie entwickelten Messeinrichtung

(„optical positioning system“, OPS) befand, abwechselnd auf- bzw. abwärts bewegt werden. Der Finger sollte also in die jeweils andere Position bewegt werden, das heißt jedem Ton sollte eine Auf- bzw. Abwärtsbewegung des Fingers folgen. Das OPS erlaubt eine Auf- und Abwärtsbewegung des Fingers über 2-3mm, wobei jeweils der gleiche Widerstand überwunden werden muss und der Finger in den Endpositionen entspannt ohne Kraftaufwand ruhen kann. Ein Federmechanismus, welcher individuell eingestellt werden kann, war notwendig, um den Einfluss der Schwerkraft und der unterschiedlichen Muskelkraft (Fingerbeuger kräftiger als Fingerstrecker, interindividuelle Unterschiede) auszugleichen. Die Position des Fingers war somit für den Probanden nicht zu sehen, nicht zu fühlen (weitest mögliche Ausschaltung propriozeptiver Informationen) oder durch ein unterschiedliches Maß an Muskelanspannung in den Endpositionen bzw. einen unterschiedlichen Widerstand beim Positionswechsel wahrzunehmen.

In randomisierter Reihenfolge in einem Abstand von ca. 12s erfolgten die vier verschiedenen Bedingungen (siehe Abb.2). Während der Untersuchung sollte der Blick auf ein Fixationskreuz in der Mitte des Bildschirms gerichtet sein.

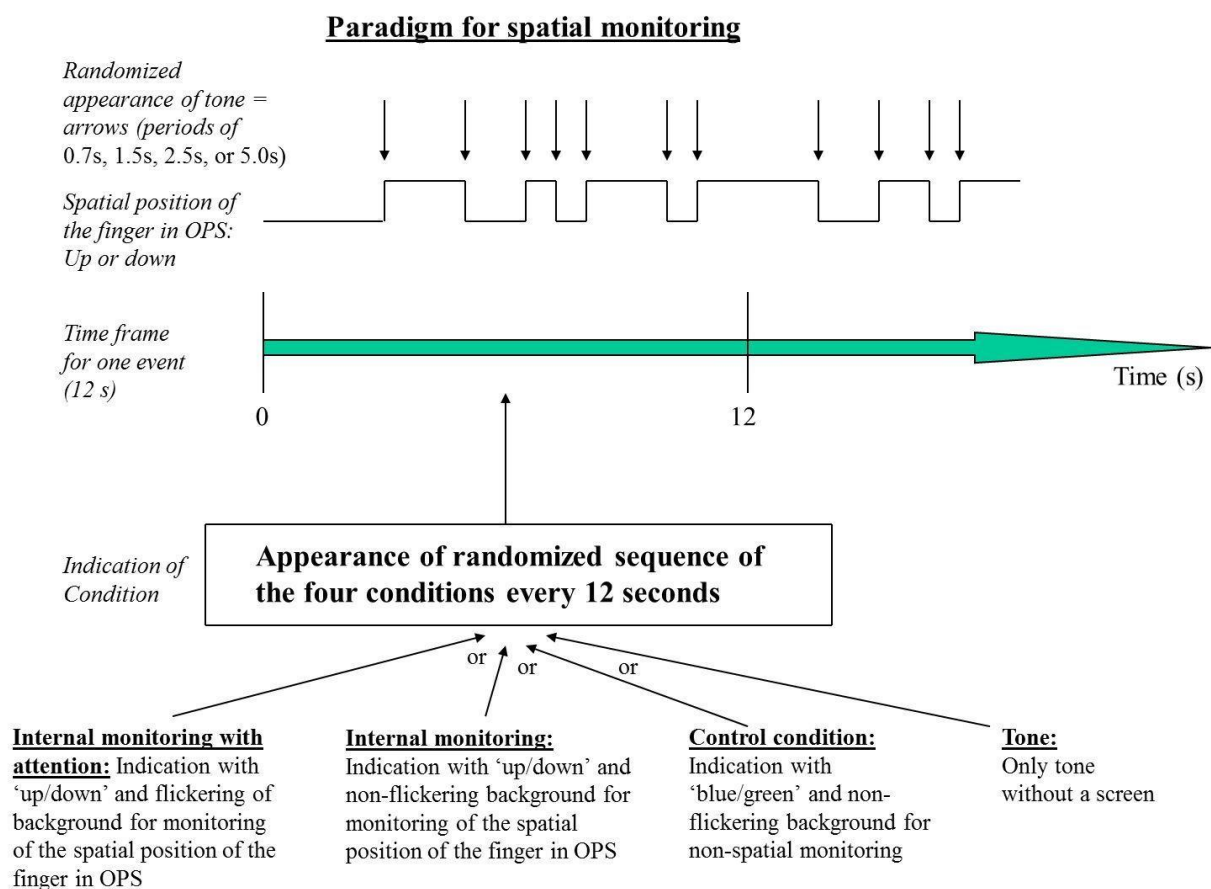


Abb. 2: Versuchsdesign

Die Bedingung „internal monitoring“ (siehe Abb.2) bestand aus der Aufgabe, die Position des im OPS ruhenden Fingers (ohne diesen zu bewegen) anzugeben. Hierzu wurde der Proband im Intervall zwischen zwei Tönen über einen Bildschirm mit der Anzeige „oben/unten“ aufgefordert. Nach Entscheidung über die Position des Fingers sollte mit der kontralateralen Hand die Antwort über zwei Tasten (in Übereinstimmung zur Bildschirmpräsentation „oben/unten“ linke Taste für die obere und rechte Taste für die untere Position des Fingers) erfolgen.

Als Kontrastbedingung zur ersten Bedingung wählten wir für die Bedingung „control condition“ die gleichen Parameter mit dem Unterschied, dass diesmal „blau/gruen“ angezeigt wurde und der Proband unabhängig von der Fingerposition eine Antworttaste betätigen sollte. Da sich alle übrigen Parameter, insbesondere auch die Bildschirmpräsentation (Farbe, Größe, Anordnung, Anzahl der Buchstaben...) glichen, bestand der einzige Unterschied zwischen beiden Bedingungen in der Art der Aufgabenstellung, dem Bewusstmachen der, aus der zuletzt durchgeführten Bewegung resultierenden, Position des Zeigefingers in der Bedingung „internal monitoring“.

Die Modulation dieses Prozesses durch eine gesteigerte Aufmerksamkeit erfolgte durch die unterschwellige visuelle Stimulation in der Bedingung „internal monitoring with attention“. Alle Bildschirmpräsentationen verfügten über einen Hintergrund aus diagonalen (45°) und eng beieinander stehenden Linien. Diese waren für den Probanden nicht als einzelne Linien zu diskriminieren, so dass der Eindruck eines flächigen Hintergrundes bestand. Die unterschwellige visuelle Stimulation erfolgte durch einen schnellen Positionswechsel dieser Linien um 90° mit einer Frequenz von 6 Hertz. Für die Probanden war dieser Unterschied nicht bewusst wahrnehmbar, so dass sich in der subjektiven Wahrnehmung die Bedingungen „internal monitoring“ und „internal monitoring with attention“ nicht unterschieden.

Es ist bekannt, dass eine visuell erfasste Zustandsänderung von Objekten oder auch Personen wie das plötzliche Erscheinen (Yantis & Jonides 1984), die Änderung von Farbe und Form, die Bewegung (Hillstrom & Yantis 1994), ein Flackern oder aber auch ein flackernder Positionswechsel die Aufmerksamkeit erhöhen (Heinze et al. 1994), (Abrams & Christ 2003), (Wolfe & Horowitz 2004), (Spalek et al. 2009), (Cass et al. 2011). Wir entschieden uns aufgrund einer möglichst geringen Bindung zusätzlicher Ressourcen (keine Änderung von Farbe, Helligkeit oder Form, keine sichtbare Bewegung, kein Bewusstwerden der visuellen Stimulation) für den oben beschriebenen Positionswechsel von eng beieinander stehenden Linien.

Die Bedingung „tone“ bestand aus Tönen, welche sich nicht von den auch zwischen den Bedingungen präsentierten Tönen unterschieden, es erfolgte also keine spezielle Bildschirmpräsentation. Bei randomisierter Präsentation aller Bedingung ca. alle 12s, also auch der Bedingung „tone“, welche vom Probanden nicht als eigentliche Bedingung mit spezifischer Aufgabenstellung wahrgenommen wurde, konnte einer Erwartungshaltung alle 12s und auch Ermüdungs- und Gewöhnungseffekten entgegengewirkt werden.

Die Bildschirmpräsentationen erfolgten jeweils für eine Dauer von 2s, nach jeder Bedingung blieben insgesamt 4s zur Antwort. Für die Probanden gab es subjektiv 2 Bedingungen („internal monitoring“ und „control condition“). Auf die zwei weiteren Bedingungen wurde, um kontraproduktive Fokussierungen, z.B. auf einen sich bewegenden Hintergrund, zu vermeiden, nicht hingewiesen.

Ein Run beinhaltete 48 randomisierte Events (12 von jeder Bedingung alle 12s) und dauerte 9 Minuten und 40 Sekunden (48x12s+4s nach letztem Event). Für jede Seite wurden an zwei verschiedenen Tagen 4 Runs (= 1 Session) durchlaufen. Vor Beginn der Messung erfolgte ein Test-Run mit 40 Events aller Bedingungen. Bei der Hälfte der Probanden wurde zuerst die rechte Hand und bei der anderen Hälfte der Probanden zuerst die linke Hand gemessen. Nach jeder Session wurden von den Probanden eine Befindlichkeitsliste sowie ein Bogen zur Validierung des Paradigmas ausgefüllt.

Die fMRT-Messdaten, sämtliche Reaktionszeiten sowie die Daten der Fragebögen zur zusätzlichen Validierung des Versuchsdesigns wurden erfasst und ausgewertet. Ein spezielles Stimulationsprogramm für akustische und visuelle Stimuli fand Verwendung.

2.3 fMRT-Datenerfassung

Die Erfassung der funktionellen Bilddaten erfolgte mit einem 1.5 T General Electric Scanner (T2*-Wichtung; TE 40ms; field of view 200cm; matrix 64x64; voxel size 3,125x3,125x8mm; TR 2s). Basierend auf ein sagittales Scoutimage wurden 16 Schichten (Dicke 7mm; Lücke zwischen den Schichten 1mm) parallel zur Verbindungslinie Commissura anterior - Commissura posterior ausgerichtet. Vor Beginn der funktionellen Messung erfolgte die Erfassung der strukturellen Daten (T1-Wichtung; FOV 23cm; matrix 256x256; voxel size 0,8x0,8x2,8mm).

Die Probanden wurden angewiesen sich während der Messung so wenig wie möglich zu bewegen, der Kopf wurde zur Minimierung von Bewegungsartefakten fixiert.

2.4 Datenanalyse

Die Datenanalyse erfolgte mit der SPM2 Software (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Im Rahmen des Realignments wurde anhand des ersten Volumens die Bewegungskorrektur durchgeführt. Die Bewegungen in den drei Raumebenen waren nur gering ausgeprägt. Alle weiteren unten aufgeführten Schritte des Preprocessings wurden durchgeführt (smoothing 8mm full-width-at-half-maximum gaussian kernel), die entsprechende Designmatrix mit den vier Bedingungen erstellt und anhand dieser die Parameterschätzung mittels des generalisierten linearen Modells für die einzelnen Probanden sowie die second level Gruppenanalyse vorgenommen. Hierbei erfolgte die Auswertung jeweils für die rechte Hand, die linke Hand und beide Hände zusammen. Die im Sinne der Fragestellung relevanten Kontraste waren „internal monitoring“ gegen „control condition“ und „internal monitoring with attention“ gegen „internal monitoring“.

Zur Auswertung der umfangreichen fMRT Datensätze hat sich das Statistical Parametric Mapping (SPM) etabliert. Dieses Programm ist eine Freeware, baut aber auf der kostenpflichtigen MATLAB-Software (MathWorks) auf. SPM ist modular aufgebaut und besteht aus MATLAB-Scripten. Rohdaten müssen in das Format ANALYZE umgewandelt werden. Da die inhaltliche Dateninterpretation genauere Kenntnisse der Auswertung von fMRT-Daten mittels SPM erfordert, soll darauf im Folgenden näher eingegangen werden.

Wie bereits beschrieben besteht jede Schicht primär aus einem Rohdatensatz der Aktivierungszustände der einzelnen Voxel (mit genau definierter Ortslokalisierung s.o.), welcher mittels Fourier-Transformation in eine Bildmatrix umgewandelt wird. Durch die Bildung von Signaldifferenzen können Aussagen über das Ausmaß der Aktivierung während des Versuchsdurchlaufes getroffen werden. Es kommt eine voxelbasierte Auswertestrategie zum Einsatz, Voxelsignale werden über die Dimensionen Zeit und Raum anhand eines multiplen Regressionsansatzes ausgewertet (Friston et al. 2004). Bei zu erwartenden geringen Signaldifferenzen, speziell bei einem Design, welches höhere kognitive Leistungen fordert, kommt der Planung der verschiedenen (später zu vergleichenden) Bedingungen, der Auswahl geeigneter statistischer Auswerteverfahren sowie einer ausreichend hohen Zahl von Wiederholungen eine große Bedeutung zu.

Alle Analysemethoden beruhen auf der statistischen Mittelung des inkohärenten Rauschens, während in den aktivierten Regionen fortlaufend kohärentes Signal akkumuliert wird (Semmler et al. 2014).

Im Wesentlichen werden bei der Auswertung mit SPM drei Schritte durchlaufen (siehe Abb.3):

1. Preprocessing, Vorverarbeitung, bestehend aus Bewegungskorrektur („realignment“), räumlicher Normalisierung („normalisation“) und räumlichem Glätten („smoothing“).
2. Parameterschätzung, der durch die Designmatrix vorgegebenen Parameter, anhand des generalisierten linearen Modells („general linear model“).
3. Interferenzstatistik zur Erstellung der statistischen parametrischen Karte („statistical parametric map“).

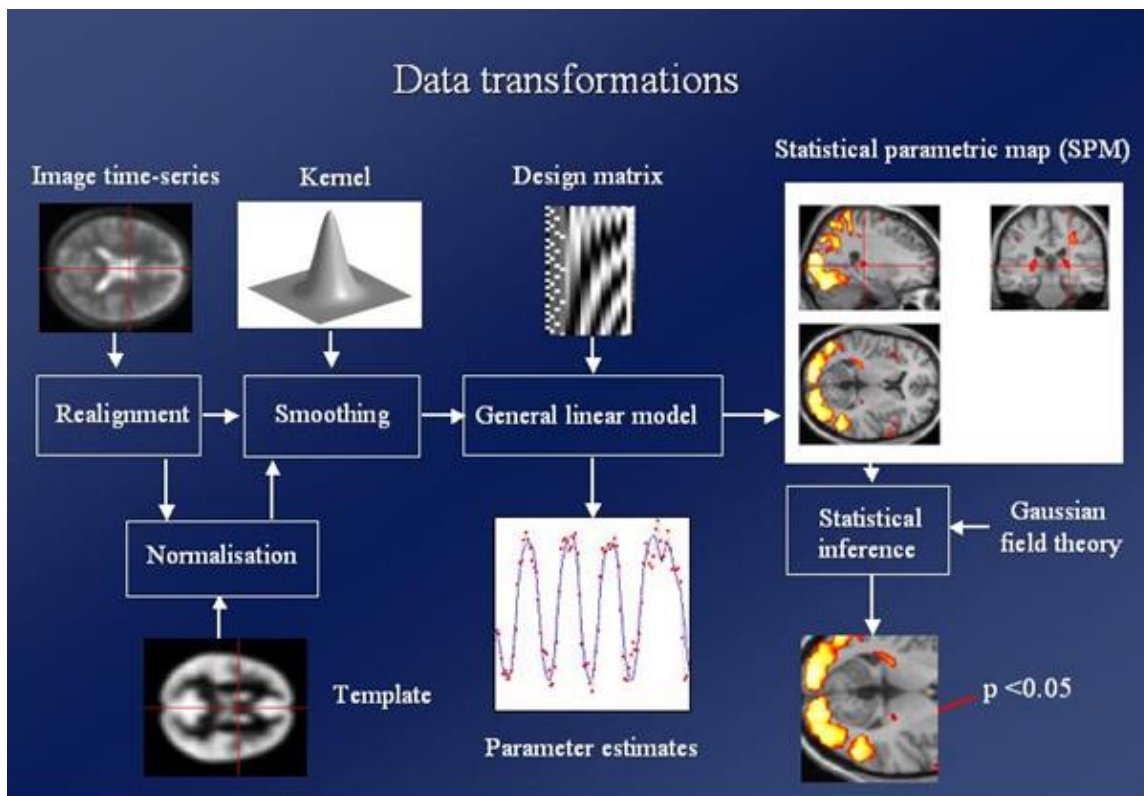


Abb. 3 Übersicht über die SPM-Datenanalyse (nach Karl J Friston 2002, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides02>)

2.4.1 Preprocessing

Bevor die erhobenen Daten der eigentlichen statistischen Analyse zugeführt werden können ist eine mehrstufige Aufbereitung der Daten notwendig („preprocessing“), mit dem Ziel der Durchführung der statistischen Analyse mit maximaler Sensitivität. Technisch bedingt ist gegebenenfalls eine Ausrichtung der Bilder („image orientation“) und eine Anpassung der zeitlichen Reihenfolge der Schichten („slice timing“) unter Angabe der Referenzschicht erforderlich.

2.4.2 Bewegungskorrektur (Realignment)

Gerade bei der Untersuchung von psychiatrischen Patienten, welche u.U. ängstlich und unruhig sind oder bei Paradigmen, die motorische Aktivität verlangen, sind trotz optimaler Lagerung Bewegungen des Probanden kaum zu vermeiden.

Da es bereits durch Bewegungen in der Größenordnung von Millimetern durch Signalmischungen zu falsch positiven bzw. negativen Ergebnissen kommen kann, werden die Daten einer Bewegungskorrektur unterzogen. Hierzu wird für jede Person das erste Bild einer Messserie als Referenzbild festgelegt. Die nachfolgenden Bilder, die in Ihrer Position (Vergleich anhand von 6 Parametern) nicht mit dem Referenzbild übereinstimmen, werden durch Rückrotation bzw. Rücktranslation mit dem Referenzbild zur Deckung gebracht. Das Ausmaß der Verschiebungen wird anhand der kleinsten quadratischen Abweichung geschätzt. Bereits durch Bewegungsartefakte im Millimeterbereich können Veränderungen der Signalintensität in der Größenordnung entstehen wie sie auch durch den BOLD-Effekt hervorgerufen werden. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung der Bewegungskorrektur sowie die Notwendigkeit, die Probanden mit zu großen Abweichungen und daraus folgenden zu großen Bewegungsparametern im Realignment aus der Analyse auszuschließen.

2.4.3 Räumliche Normalisierung (Spatial Normalisation)

Aufgrund interindividueller Abweichungen der anatomischen Strukturen ist primär kein Gruppenvergleich möglich. Um eine Gruppenauswertung (Second-Level-Analyse) durchführen zu können, ist die Normierung der Bilder an einem „Standardgehirn“ notwendig, wodurch eine statistische Auswertung der Daten innerhalb vergleichbarer anatomischer Verhältnisse möglich wird. Die Umformung der Bilder basiert auf den anatomischen Atlanten von Talairach & Tournoux (Talairach & Tournoux 1988). Mit Hilfe des verwendeten Koordinatensystems, bestehend aus einer transversalen Grundebene durch die vordere und hintere Kommissur, einer koronaren Grundebene vertikal dazu durch die vordere Kommissur und einer sagittalen Grundebene durch den Interhemisphärenspalt, ist es möglich, die Position jedes Punktes (Voxels) im Raum genau zu definieren (im Millimeterbereich).

2.4.4 Räumliches Glätten (Smoothing)

Mit dem Ziel das (häufig unzureichende) Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern, werden die einzelnen Bildpunkte mit benachbarten Bildpunkten verknüpft. Es findet eine gewichtete, additive Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten statt, mit Hilfe einer

Faltungsmaske (smoothing kernel) wird der Bildpunkt neu gewichtet, die Ausgangsdaten in Abhängigkeit von ihrer Umgebung „verbogen“ (siehe Abb.4). Vorteil ist die Reduktion des hochfrequenten Rauschanteils zugunsten des niederfrequenten Signalanteils, eine Voraussetzung für die Anwendung der Theorie der Gaußfelder („gaussian random fields“). Des Weiteren wird die interindividuelle Variabilität berücksichtigt und das SPM stärker validiert.

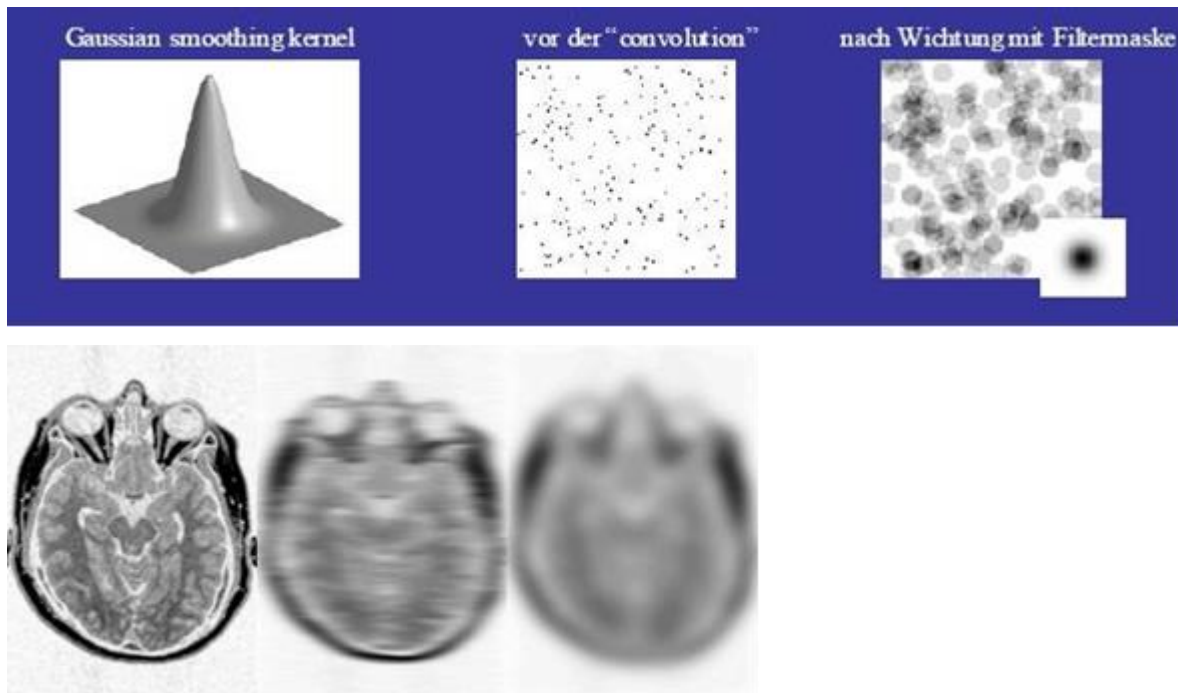


Abb. 4 oben: Theorie des Smoothing, unten: Auswirkung auf das Bild (nach Karl J Friston 2002, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/slides02>)

2.4.5 Parameterschätzung mittels des generalisierten linearen Modells

Die statistische Analyse setzt die Erstellung einer Designmatrix, welche das Paradigma und die zeitliche Abfolge der Stimuli kodiert, voraus. Unter zu Hilfenahme des allgemeinen linearen Modells (ALM) folgen voxelweise Aktivitätsvergleiche über die Bedingungen. Der Vergleich zweier Bedingungen ergibt einen Kontrast mit dessen Hilfe Fragestellungen im SPM beantwortet werden. Zur Beantwortung wird für jeden einzelnen Voxel ein t-Wert berechnet. Je höher dieser Wert ist, umso wahrscheinlicher liegt ein paradigmainduzierter Effekt vor (und umso unwahrscheinlicher ist eine zufällige Aktivierung). Das Volumen von einzelnen Voxeln mit jeweils einem t-Wert (SPM{T}-Volumen) kann in eine Normalverteilung um ein Gauß'sches Feld umgewandelt werden, wodurch z-Werte einzelner Voxel errechnet werden. Die z-Werte sind ein Ausdruck der Stärke der Signalvariation während des Versuchsdurchlaufes, je ausgeprägter diese ist, desto höher ist der z-Wert. Da

jedoch sehr viele Voxel im Verlauf der Zeitreihe eine hohe Variation aufweisen sind auf dem SPM{Z}-Volumen nur die maximalen z-Werte dargestellt.

Um nur „echte“ Aktivierung in die inhaltliche Interpretation aufzunehmen selektiert man erhaltene Daten nach mehreren Kriterien („Filter“). Da die Interpretation einzelner Voxel sehr unsicher ist, werden Cluster von benachbarten, gleichzeitig aktivierten Voxeln gebildet. Die Mindestanzahl der aktivierten Voxel (Clusterlevel) sowie deren minimale Aktivierung (Setlevel) um gerade noch zur Darstellung zu kommen werden dabei vom Nutzer festgelegt. Die Aussagekraft der auf diesem Wege zustande kommenden Cluster ist noch größer wenn auch die einzelnen im Cluster befindlichen Voxel über einem Schwellenwert liegen (Voxellevel). Ausschlaggebend dafür ist der z-Wert des Voxels.

Ergebnis des SPM ist das SPM{Z}-Volumen mit entsprechenden p-Werten. Um Schlussfolgerungen über mehrere Effekte zur gleichen Zeit treffen zu können wird ein SPM{F}-Volumen erstellt, ein interner Korrekturmechanismus verhindert hierbei eine Kumulierung.

2.5 Physikalische und physiologische Grundlagen

2.5.1 Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MR, MRT; Tomographie von griech. τόμος „Schnitt, abgeschnittenes Stück“ und γράφειν „ritzen, malen, schreiben“) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Inneren des Körpers. Die physikalischen Prinzipien (Kernspinresonanz) der MRT wurden unabhängig voneinander von Felix Bloch und Edward Purcell et al. 1946 entdeckt (Bloch 1946), (Purcell et al. 1946), wofür diese 1952 den Nobelpreis für Physik erhielten. In den 1970er Jahren wurde das Verfahren vor allem von Paul C. Lauterbur (Lauterbur 1973) und von Peter Mansfield et al. (Mansfield et al. 1973) um die Verwendung von magnetischen Gradientenfeldern, welche definierte ortsabhängige Magnetfeldinhomogenitäten erzeugen, erweitert, wodurch eine der CT ähnliche Bildgebung realisiert wurde. Beide Wissenschaftler erhielten dafür 2003 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin.

Durch die Wahl des statischen Feldes und des Transversalfeldes kann sehr genau bestimmt werden welche Kerne in Resonanz geraten sollen. Das Ziel der MRT ist die Erzeugung von Schichtbildern der Quermagnetisierung. Hierzu ist eine ausreichende Dauer des angelegten Transversalfeldes notwendig, um das „Umkippen“ möglichst aller Kerne zu gewährleisten, die z-Komponente der Magnetisierung würde sich 0 nähern.

Nach Abstellen des elektromagnetischen hochfrequenten Wechselfeldes (HF-Impuls, MHz-Bereich) kommt es durch Wechselwirkungen mit den umgebenden am schwingenden Gitter hängenden Atomen zur Spin-Gitter-Relaxation (Längsrelaxation). Der Zeitpunkt des Erreichens von ca. 64% des Ausgangswertes der z-Komponente ist die T1-Zeit (Spin-Gitter-Relaxationszeit). Diese ist vom untersuchten Gewebe abhängig, also eine Gewebskonstante.

Durch Spin-Spin-Wechselwirkungen kommt es nach Abstellen des HF- Impulses zur Spin-Spin-Relaxation (Querrelaxation). Die Magnetfelder der einzelnen Spins erzeugen kleine lokale Magnetfeldinhomogenitäten, welche zu Abweichungen der Präzessionsgeschwindigkeiten führen (Auseinanderlaufen der Spins), wodurch ein Verlust der Phasenkohärenz, die Dephasierung, auftritt. Der Zeitpunkt des Zerfalls (ebenfalls exponentiell und gewebsabhängig) von 63% der Quermagnetisierung ist die T2-Zeit (Spin-Spin-Relaxationszeit).

Vom Volumenelement verursachte Magnetfeldinhomogenitäten, welche auch nach durchgeführter Shim-Prozedur zum Ausgleich probespezifischer Inhomogenitäten als Restinhomogenität bestehen, beschleunigen den Zerfall der Quermagnetisierung. Durch Spin-Spin-Wechselwirkungen allein verursachter normaler T2-Abfall wird überlagert. Daraus resultiert die T2*-Gewichtung.

Die zeitliche Abfolge von Anregungsimpulsen, Gradienten und Auslesen des Signals wird als Pulssequenz bezeichnet. Wesentliche Parameter sind die Repetitionszeit (TR) als Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen und die Echozeit (TE) als Zeit nach der das vom Gewebe ausgesendete Signal ausgelesen wird. Durch die Kombination dieser entstehen unterschiedliche Gewebskontraste (Gewichtungen).

Der Kontrast der T1-Gewichtung wird durch die TR bestimmt, welche so kurz sein sollte, dass bei erneuter Anregung noch nicht alle Spins relaxiert sind (300-800ms), so dass die Anzahl der beim nächsten Anregungsimpuls zur Verfügung stehenden Spins abhängt von der Schnelligkeit der Längsrelaxation (also von der gewebspezifischen T1-Zeit). Nach der T2-Zeit wird das Signal Echo aufgrund der weiteren Dephasierung der Spins immer kleiner, weswegen bei T1 gewichteten Aufnahmen eine möglichst kurze TE gewählt wird (<30ms).

Für T2 gewichtete Aufnahmen wählt man eine ausreichend lange TR (>2s), um auch den Spins der Gewebe mit langer T1-Zeit ein „Zurückklappen“ vor nächster Anregung zu ermöglichen, wodurch eine weitgehende Unabhängigkeit von der T1-Zeit erreicht wird. Durch eine lange TE (60-120ms) gewinnt die Dephasierung an Bedeutung, wodurch das

resultierende Signal stark von der Schnelligkeit der Querrelaxation abhängt (also von gewebsspezifischer T2-Zeit). TE und TR bestimmen den Bildkontrast bzw. die Gewichtung (T1, T2- oder Protonendichtewichtung, siehe Abb.5 und Tab.1). Die T1-Gewichtung ermöglicht eine bessere Ortsauflösung, die T2-Gewichtung ermöglicht einen besseren Gewebskontrast. Für die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) ist die T2- oder T2*-Gewichtung notwendig, im Normalfall beträgt TR mehrere 100ms und TE 40-100ms (Semmler et al. 2014), (Stöcker & Shah 2013).

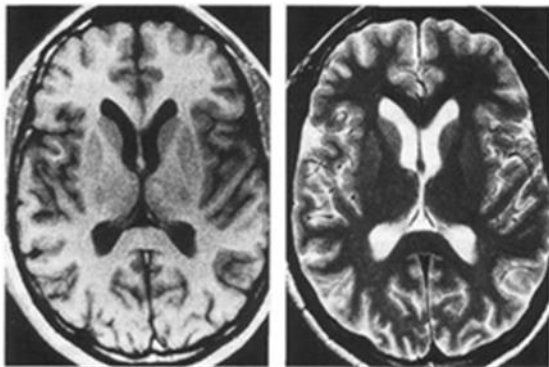


Abb. 5 links T1 gewichtet
rechts T2 gewichtet

Signalverhalten	T1	T2
signalreich	Fett	Liquor, Ödem, Flüssigkeit
mittlere Intensität	Lymphknoten, Muskulatur, Knochenmark, Knorpel	Fett, Knochenmark
signalarm	Liquor, Zysten, Flüssigkeit, Verkalkungen	Kortikalis, Verkalkungen, Muskulatur

Tab. 1 Signalverhalten T1 und T2

Um die Signale einzelnen Volumenelementen (Voxeln) zuordnen zu können und damit eine Ortskodierung zu gewährleisten ist die Verwendung von abgestuften Magnetfeldern (Gradientenfeldern) notwendig. Diese verursachen durch ein Zerren an den Spulenverankerungen infolge der elektromagnetischen Kräfte die charakteristischen Klopfgeräusche der MRT.

Die Selektion einer Schicht mit einer Kombination aus bestimmter Frequenz und Phasenkodierung erlaubt die Kodierung in den drei Raumebenen. Es gibt keine Normwerte für bestimmte Gewebe (also keine definierten Einheiten wie die Hounsfield-Units der CT), für die Bildinterpretation ist der Gesamtkontrast, die jeweilige Gewichtung der Messequenz und die Signalunterschiede zwischen bekannten und unbekanntem Geweben entscheidend (hyperintens, hypointens, isointens) (Semmler et al. 2014), (Stöcker & Shah 2013).

Die schnellste Methode in der MR-Bildgebung (einzelne Gehirnschicht in < 100ms) ist das Echoplanar Imaging (EPI). Auf eine erneute Anregung jedes Mal vor jedem

Phasenkodierschritt wird zugunsten einer Nacheinanderschaltung aller erforderlichen Gradientenechos verzichtet. Möglich wird dies durch einen jeweils kurzzeitig dazwischen geschalteten Phasenkodiergradienten, dessen dephasierende Wirkung sich von Echo zu Echo summiert. Mehrere Gradientenechos nach Anregung zu generieren wurde bereits 1977 von Mansfield, P. und A.A. Maudsley vorgeschlagen (Mansfield & Maudsley 1977).

Aufgrund der Zeitersparnis sowie der Verringerung von Bewegungsartefakten hat sich die EPI-Technik für die fMRT (relativ lange TE und TR) etabliert.

Die Vorteile der MRT liegen in der hohen räumlichen Auflösung (um 1mm), der besseren Differenziertheit (Kontraststärke) von Weichteilen, der Darstellung von ansonsten nur schlecht beurteilbaren Strukturen (z.B. Hirngewebe) und dem Wegfall ionisierender Strahlung.

Nachteilig sind die hohen Anschaffungs- und Betriebskosten, die Einschränkungen infolge magnetischer Implantate bzw. Fremdkörper oder elektrischer Geräte im bzw. am Körper, die weniger gute Beurteilbarkeit von kalkhaltigen Strukturen oder beweglichen Organen, der hohe Zeitaufwand und die Artefaktdarstellung. Kontrastmittelunverträglichkeiten treten vereinzelt auf, sind aber seltener als bei jodhaltigen Kontrastmitteln.

2.5.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die funktionelle Magnetresonanztomographie wurde Anfang der 90-er Jahre neben den etablierten Verfahren (EEG, MEG, PET, SPECT) als neue Methode zur Darstellung funktioneller Zusammenhänge entwickelt. Die Grundlage hierfür war die Entdeckung des BOLD („blood oxygenation level dependent“-Effektes von Ogawa et al. 1990 (Ogawa et al. 1990). Zugrunde liegen die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut. Während beim Oxyhämoglobin die magnetischen Eigenschaften des Eisens weitgehend maskiert sind, wodurch sich das Hämoglobinmolekül diamagnetisch verhält, besitzt das Eisen des Desoxyhämoglobins seine vollen magnetischen Eigenschaften, wodurch sich das Hämoglobinmolekül paramagnetisch verhält (Pauling & Coryell 1936). Nach Stimulation kommt es zu einer Steigerung der kortikalen Metabolismusrate mit konsekutiver Erhöhung des regionalen Blutflusses (rCBF). Nach initial verstärkter Sauerstoffextraktion („initial dip“) kommt es nach ca. 1-2s zu einer Überkompensation mit Maximum nach ca. 4-6s, gefolgt von einem bis ca. 30s andauerndem Undershoot (siehe Abb.6). Die verzögerte Blutflussreaktion wird als hämodynamische Antwort bezeichnet und

ist für die (geringe) zeitliche Auflösung der fMRT bestimmend (Stöcker & Shah 2013), (Frahm et al. 1993).

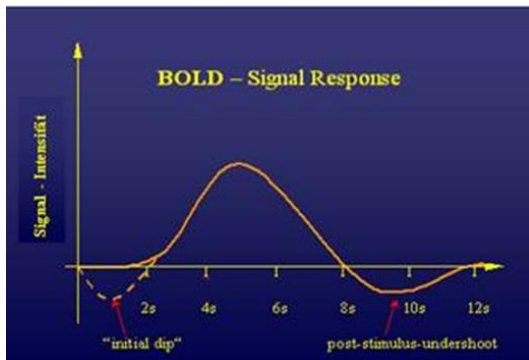


Abb. 6 BOLD- Signal Response (Siedentopf CM, 2013)

Während der Zeit der Überkompensation, also des Verschiebens des Verhältnisses von desoxygeniertem zu oxygeniertem Blut, nehmen die von Desoxyhämoglobinmolekülen in deren unmittelbarem Umfeld erzeugten Magnetfeldinhomogenitäten, welche bis in einen Bereich von ca. doppeltem Gefäßdurchmesser wirksam sind, ab. Durch daraus resultierende langsamere Dephasierung der Protonenspins kommt es zu einem Signalanstieg im T2* gewichteten Gradientenbild bis zu 15% (abhängig von der Feldstärke). Ogawa entdeckte den Nutzen dieses Effektes der lokalen Oxygenierung als endogenes Kontrastmittel für die funktionelle MR- Bildgebung (Ogawa et al. 1990).

Der Vergleich unterschiedlicher Aktivitäten erfolgt mittels statistischer Testverfahren und räumlicher Darstellung (s.u.). Kennzeichnend für die fMRT ist eine gute räumliche und schlechte zeitliche Auflösung, eine zusätzliche Unsicherheit besteht durch die indirekte Beobachtung der neuronalen Aktivität über deren Stoffwechsel. Mit zunehmender Feldstärke des Magnetresonanztomographen nimmt der BOLD-Effekt zu, wodurch die fMRT sensitiver wird. Im Gegensatz zur Bezeichnung „blood oxygen level“ ist weniger der Anteil des Desoxyhämoglobins am Gesamthämoglobin als der Anteil am Messvolumen ausschlaggebend. Das totale kortikale Blutvolumen wird mit ca. 4% angegeben (Boxerman et al. 1995).

FMRT- Design

Bei der Planung von fMRT- Paradigmen steht die Detektion des BOLD-Kontrastes im Vordergrund. Zum Erreichen einer möglichst hohen statistischen Testpower sind je nach Signal-Rausch-Verhältnis mehrere Aktivierungsläufe notwendig. Es werden drei fMRT-

Designs unterschieden, das Event-related-, das Block- und das mixed-Design, als Kombination der beiden Erstgenannten. Das Blockdesign besteht aus einer festen Abfolge von Ruhe- und Stimulationsbedingungen, welche in Blöcken präsentiert werden. Auf einen Stimulationsblock folgt meist ein Ruheblock (on-off-Charakteristikum). Theoretisch wird von einer linearen Aufsummierung der einzelnen Blöcke ohne Wechselwirkungen ausgegangen (Zarahn et al. 1997), welche durch eine einfache Rechteckfunktion (box-car-Funktion) beschrieben wird. Nachteilig wirken sich die größere Sensitivität für Bewegungsartefakte und die fehlende Möglichkeit einer Randomisierung unterschiedlicher Aufgabentypen aus. Ein Einfluss der Trialdarbietung (randomisiert oder geblockt) auf kognitive Prozesse in den Trials und auf die Intertrialintervalle ist anzunehmen. Durch Aufgabenantizipation oder auch Habituationseffekte kann es so zu ungewollten Gehirnaktivierungen kommen.

Die Präsentation einzelner randomisierter Trials beim Event-related-Design ist die wesentlich flexiblere Designform. Es werden ereigniskorrelierte Potentiale gemessen und ausgewertet. Für jedes Event lässt sich eine angepasste und somit genauere hämodynamische Antwortfunktion aufstellen. Durch Wegfall der Annahme einer linearen Summation sind flexiblere Auswertungsdesigns (z.B. faktoriell oder parametrisch) möglich.

Physiologische Grundlagen

In diesem Kapitel sollen die für die Befundinterpretation der fMRT unter Nutzung des BOLD-Effektes relevanten physiologischen Zusammenhänge näher erläutert werden.

Bereits 1890 wurde von Roy und Sherrington die These aufgestellt, dass zerebrale Stoffwechselprodukte über Beeinflussung der Arteriolen den lokalen zerebralen Blutfluss an die jeweiligen Erfordernisse anpassen könnten (Roy & Sherrington 1890). In Ruhe gibt es einen linearen Zusammenhang zwischen dem regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) und dem regionalen Sauerstoffmetabolismus (rCMRO₂) sowie Glukosemetabolismus (rCMRGl) (Fox & Raichle 1986), (Fox et al. 1988). Das Blut in den kortikalen venösen Gefäßen ist zu ca. 45% desoxygeniert. Bei neuronaler Aktivierung steigt die Sauerstoffaufnahme in der 1. Minute um 5% geringfügig an, wohingegen rCBF und rCMRO₂ um 30-50% und das regionale zerebrale Blutvolumen um ca. 10% zunehmen. Das Zustandekommen der Anpassung oben genannter Parameter an die neuronale Aktivität ist noch nicht eindeutig geklärt. Der Einfluss des Energiestoffwechsels der zerebralen Zellen (über Mediatoren vermittelt) wird angenommen. Zusätzlich gibt es Hinweise auf eine neuronale Regelung.

Potentielle in Diskussion stehende Mediatoren für die hämodynamische Antwort sind Purine (ATP, ADP, AMP, Adenosin), Neuropeptide (Substanz P, VIP, Bradykinin), CO, extrazelluläres Kalium und „endothelium-derived relaxing factor“ (=Stickstoffmonoxid NO) (Roland 1997). Eine Vielzahl von Gründen lassen NO als idealen Mediator erscheinen. Für NO gibt es kein spezifisches Rezeptormolekül, stattdessen nitrosyliert es Sulfhydrylgruppen von Proteinen und Peptiden oder moduliert die Funktion von hämhaltigen Enzymen. NO relaxiert (z.B. in der Gefäßwand befindliche) glatte Muskelzellen über eine Aktivierung der Guanylcyclase, wodurch es zu einer Zunahme von cyclo-GMP kommt, mit stärkster Wirkung an postkapillären Kapazitätsgefäßen. Als Gas findet eine schnelle Diffusion über Membrangrenzen hinweg statt, die biologische Halbwertszeit ist ausreichend kurz (ca. 7s), so dass der Wirkungsradius auf wenige hundert µm beschränkt bleibt. Im ganzen Gehirn gibt es Neuronen die NO produzieren. Neben oben beschriebener relaxierender Wirkung führt eine NO-Freisetzung auch zu einer verminderten Leukozytenaggregation und damit zu einer erhöhten Durchblutung (Wolf 1997). Tierexperimentell konnte bei Ratten ein Einfluss des NO auf die aktivitätsinduzierte rCBF- Zunahme gezeigt werden, eine Alleinverantwortlichkeit besteht jedoch nicht (Dirnagl et al. 1993).

Eine Beeinflussung der hämodynamischen Antwort auf neuronalem Wege („zentrales sympathisches System,“) ist ebenfalls anzunehmen. Im Gegensatz zu vielen anderen Organen besitzen die Kapillaren des Gehirns kontraktile Zellen (Perizyten) (Leonhardt 1986). Im Locus caeruleus befinden sich noradrenerge Neurone dessen Axone auf intraparenchymalen Gefäßen und Kapillaren nachgewiesen werden konnten (Raichle et al. 1975), (Lai et al. 1975). Anhand tierexperimenteller Untersuchungen an Katzen konnte 1980 der direkte Einfluss sympathischer Neuronen auf die aktivitätsabhängige Steigerung der rCBF gezeigt werden (Tsubokawa et al. 1980).

Anatomische Grundlagen

Es gibt vier große hirnversorgende Arterien, A.car.interna und A.vertebralis jeweils beidseits, die sich im Circulus Willisii in ihre weiteren Äste aufteilen. Die in das Gehirn eindringenden Äste (intrazerebrale Äste) zweigen im Normalfall senkrecht von den Piaarterien ab, es gibt fünf Gruppen (siehe Tab.2).

A1	bis Schicht II des Kortex
A2	bis Schicht III des Kortex
A3	bis Schicht V des Kortex
A4	gesamter Kortex
A5	bis Marklager

Tab.2 Fünf Gruppen der intrazerebralen Arterienäste

Im Gegensatz zu anderen Organen sind die Kapillaren im Gehirn nicht gefenstert. Zwischen den Zellen des einschichtigen Endothels bestehen enge Verbindungen („tight junctions“). Innerhalb der Basalmembran sind dem Endothel Perizyten aufgelagert, außen schließen sich Astrozytenendfüße an (Blut-Hirn-Schranke). Der Austausch von Gasen geschieht ungehindert. An das Kapillarbett schließt sich das venöse Stromgebiet an. Die Einteilung der intrakortikalen Venen erfolgt analog zu den intrakortikalen Arterien. Sammelvenen im Subarachnoidalraum münden in die Oberflächenvenen (V.cer.superficiales), welche in die Sinus fließen.

Die kleinste funktionelle neuroanatomische Einheit zur zerebralen Informationsverarbeitung ist die Synapse. Neuronen haben durchschnittlich ca. 2000 Synapsen. Als kleinste unabhängig arbeitende Einheit ist die Minikolumne mit ca. 80-100 Neuronen anzunehmen, die sich senkrecht durch die kortikalen Schichten VI-II erstreckt (Kaas et al. 1981). Als nächst größere Einheit folgen die, ca. 80 Minikolumnen enthaltene, kortikale Kolumnen, welche z.T. zu Bändern zusammengefasst sind. Die größte funktionelle Einheit ist das kortikale Feld (Roland 1997), (Amunts & Zilles 2013).

Die Abgrenzung der funktionellen Einheiten, als welche aus praktischen Gesichtspunkten im Folgenden die kortikalen Kolumnen betrachtet werden, geschieht nicht durch anatomische Strukturen, sondern durch neuronale Mechanismen. Hierbei von Bedeutung sind afferente Verbindungen innerhalb der kortikalen Felder und eine durch GABAerge Neurone realisierte aktive Hemmung einer zu weiten horizontalen Ausbreitung der Aktivierung. Komplexe Aufgaben werden durch ein Netzwerk von kortikalen Feldern (verbunden durch Assoziationsfasern, welche im Gegensatz zu den kortikalen Feldern der Bildgebung durch fMRT nicht zugänglich sind) bearbeitet. Diese Bearbeitung findet nacheinander (sequentiell bzw. hierarchisch) oder gleichzeitig (unabhängig voneinander) statt (ffytche et al. 1995).

Der Einfluss physiologischer, physikalischer und anatomischer Gegebenheiten auf die Interpretation des BOLD-Kontrastes soll im Folgenden kurz erläutert werden. Die Desoxygenierung beginnt in den präkapillaren Arteriolen und findet zum überwiegenden Teil im Kapillarbett statt und liegt somit anschließend in den Venen vor (Kwong et al. 1992). Für die Beurteilung mittels BOLD-Kontrast sind also venöse Territorien von Bedeutung. Bei Dilatation einer einzigen kortikalen Arterie ist eine BOLD-Antwort wegen des Verdünnungseffektes nur im Kapillarbett und nicht im venösen Stromgebiet zu erwarten. Das Signal wäre daher zwar schwach aber sehr nah (wenige 100 μm) an seinem Ursprung (Ort der neuronalen d.h. synaptischen Aktivität). Im Gegensatz dazu kann bei sehr deutlich ausgedehnter Aktivität ein BOLD-Signal auch von oberflächlichen Venen gemessen werden, wodurch sich der Fehler auf mehrere cm belaufen kann. Die Lokalisation der aktiven Region ist umso ungenauer, desto größer die Gefäße (und auch das BOLD-Signal) sind. Da 2/3 des Kortex in der Tiefe der Sulci liegt und es dort keine „überregionalen“ Venen gibt, ist bei Beschränkung der Beurteilung auf dieses Gebiet der maximale Lokalisationsfehler $<0,5\text{cm}$. Da eine Voraussetzung für die Nutzung des BOLD-Kontrastes die mehr oder weniger lokal begrenzte Aktivitätsänderung ist, entsteht kein Kontrast bei diffuser Verteilung der aktiven Neurone oder bei lediglich Synchronisation der Aktivität ohne quantitative Zunahme dieser (Haalman & Vaadia 1997).

Der „initial dip“ (negativer BOLD-Kontrast) mit Minimum nach 1-3s (Hu et al. 1997) ist weniger weit ausgedehnt (Menon et al. 1995) und lokalisiert die aktive Region besser als die späteren Phasen (Malonek & Grinvald 1996). Die positive BOLD-Antwort findet sich regelmäßig, während „initial dip“ und „undershoot“ nur am visuellen Kortex gut belegt sind. Der Anstieg der kortikalen Desoxyhämoglobinkonzentration („initial dip“), mit Beginn in der ersten halben Sekunde nach Reizbeginn, resultiert zum größten Teil aus einer Blutvolumenzunahme im Kapillarbett und venösem Schenkel und weniger stark aus einer Zunahme der Sauerstoffextraktion. Durch Auswaschen des Desoxyhämoglobins mit Beginn der Durchblutung ca. 1,5s nach Reizbeginn wird ein Minimum des Desoxyhämoglobins nach ca. 7,5s erreicht (Maximum der BOLD-Antwort) (Malonek et al. 1997). Bei 1,5 Tesla beträgt der BOLD-Kontrast wenige Prozent.

Bei Nutzung der fMRT zur Messung lokaler Durchblutungssteigerung ist eine Validierung durch entsprechende Methoden wie PET oder SPECT erforderlich. Die Nutzung zur Messung der neuronalen Aktivität erfordert den Vergleich mit Methoden wie EEG oder MEG.

Vergleichende Studien des primären Sensomotorkortex (EEG, MEG) an gesunden Probanden, z.B. von Gerloff oder Sanders 1996 (Gerloff et al. 1996), (Sanders et al. 1996), beschreiben durchschnittliche Abstände gleicher Regionen von 1-2cm. Auch aus methodischen Gründen ist eine bessere Übereinstimmung nicht zu erwarten, die fMRT ist für den primären Sensomotorkortex als valide einzuschätzen. Für die Reproduzierbarkeit der fMRT gilt, dass sich Volumen interindividuell und intraindividuell eher schlecht reproduzieren lassen, während Signaländerungen besser wiederholbar sind (Moser et al. 1996), (Yetkin et al. 1996), (Ramsey et al. 1996).

3 Ergebnisse

3.1 Daten der Fragebögen

3.1.1 Befindlichkeitsliste

Die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung höhergradiger Funktionen werden nicht unerheblich durch das Befinden der Probanden beeinflusst, weswegen wir zu jeder Session eine Befindlichkeitsliste (Befindlichkeits-Skala 1. Auflage 2011 von Detlev von Zerssen, Franz Petermann) ausfüllen ließen. Außerdem wäre eine Modifikation der Ergebnisse des Vergleiches der ersten Session mit der zweiten Session zum Beispiel durch ein geringeres Maß an Anspannung bei der zweiten Session denkbar. Um einen Einfluss der Händigkeit der Probanden auf die Ergebnisse der zwei Sessions zu vermeiden wurde bei der einen Hälfte der Probanden zuerst die linke und bei der anderen Hälfte zuerst die rechte Hand gemessen. Die Dokumentation des Befindens zu jeder Session ergab interindividuell und intraindividuell (jeweils eine Session für die rechte und für die linke Hand pro Proband) keine signifikanten Unterschiede. Das kumulative Ergebnis der Befindlichkeitslisten wird in Tabelle 3 zusammengefasst.

		eher (%)		eher (%)	weder noch (%)
1	frisch	67	matt	11	22
2	teilnahmslos	6	teilnahmsvoll	83	11
3	froh	89	schwermütig	0	11
4	erfolgreich	61	erfolglos	0	39
5	gereizt	0	friedlich	100	0
6	entschlusslos	6	entschlussfreudig	83	11
7	lustig	83	weinerlich	6	11
8	gutgelaunt	83	verstimmt	0	17
9	appetitlos	17	appetitfreudig	56	28
10	gesellig	61	zurückgezogen	22	17
11	minderwertig	6	vollwertig	94	0
12	entspannt	61	gespannt	22	17
13	glücklich	89	unglücklich	0	11
14	scheu	0	zugänglich	100	0
15	sündig	0	rein	56	44
16	sicher	94	bedroht	6	0
17	verlassen	0	umsorgt	83	17
18	ausgewogen	78	innerlich getrieben	6	17
19	selbstsicher	89	unsicher	6	6
20	elend	0	wohl	83	17
21	beweglich	72	starr	0	28
22	müde	17	ausgeruht	72	11

23	zögernd	6	bestimmt	72	22
24	ruhig	83	unruhig	0	17
25	schwunglos	0	schwungvoll	67	33
26	nutzlos	0	unentbehrlich	39	61
27	schwerfällig	0	lebhaft	61	39
28	überlegen	22	unterlegen	6	72

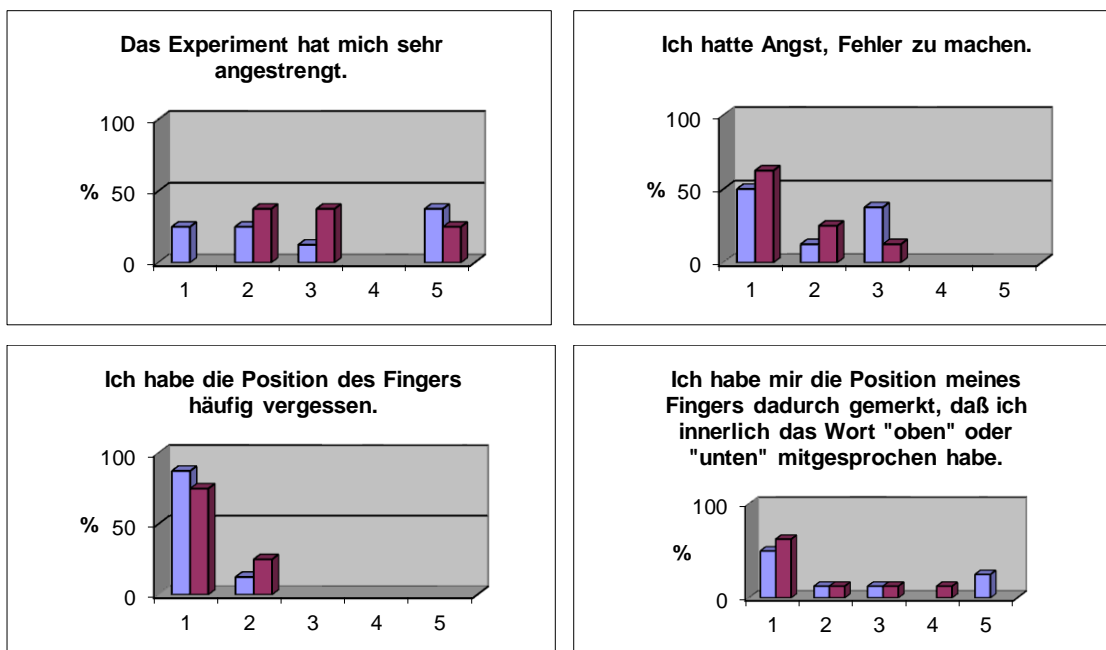
Tab. 3 kumulatives Ergebnis der Befindlichkeitslisten

3.1.2 Fragebogen zur Validierung des Paradigmas

Die Entscheidung über die gegenwärtige Position des im OPS befindlichen Fingers sollte gemäß des gewählten Paradigmas ohne Zuhilfenahme äußerer Faktoren oder innerer gelernter Hilfsmechanismen erfolgen und somit lediglich die Raumwahrnehmung nach einer zuvor ausgeführten Bewegung widerspiegeln. Ebenso wurde ein nicht Bewusstmachen der visuellen Stimulation (sich bewegender Hintergrund) und damit eine möglichst geringe Gefahr des Bindens von mittelbaren Ressourcen angestrebt. Zur Validierung dieser Ziele und damit des Paradigmas erstellten wir einen Fragebogen aus 13 Fragen, welcher nach jeder Session beantwortet werden musste. Dazu sollten die Probanden sich stufenlos zwischen den Extremaussagen „ja“ und „nein“ entscheiden. Zur Auswertung erfolgte die Subsummierung in fünf Gruppen. Die Ergebnisse jeweils für die rechte und die linke Hand sind in Abbildung 7 aufgeführt.

Rechts – Links

1=nein 5=ja



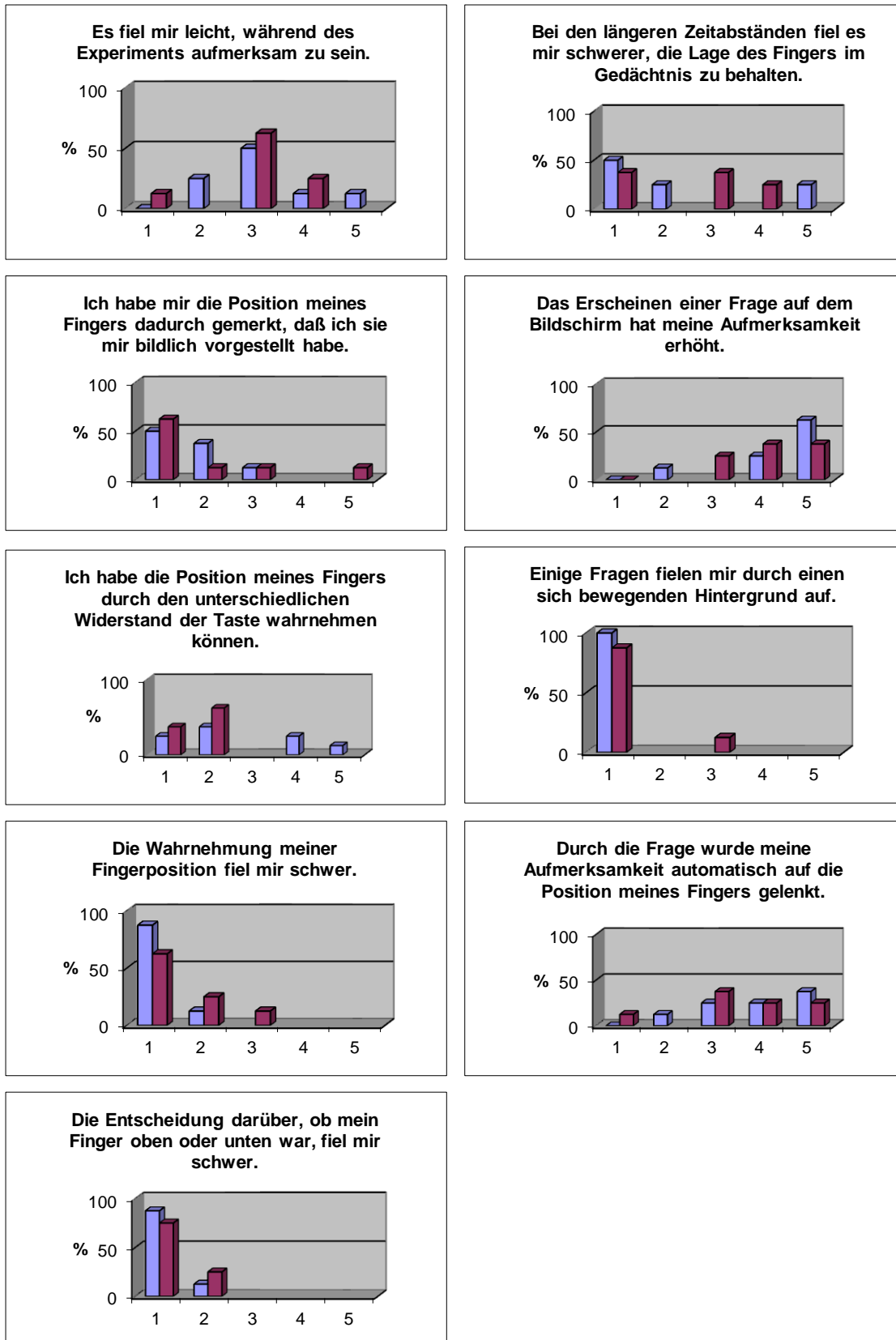


Abb. 7 Auswertung des Fragebogens zur Validierung des Paradigmas, getrennt nach untersuchter Hand

Die Auswertung des Fragebogens zeigt ein Funktionieren des OPS im Sinne des Paradigmas. Zum überwiegenden Teil wurde durch die Probanden kein unterschiedlicher Widerstand des OPS wahrgenommen, so dass diesbezüglich keine Hilfestellung zur Bestimmung der Fingerposition gegeben war. Ebenso wurde sich kaum „innerer Hilfsmechanismen“ bedient. Es erfolgte zum überwiegenden Teil kein „innerliches Mitsprechen“ oder bildliches Vorstellen der Fingerposition. Das Experiment wurde als moderat anstrengend erlebt, die Bestimmung der Fingerposition ist eher leicht gefallen. Ein sich bewegender Hintergrund (Modifikation durch unterschwellige visuelle Stimulation) ist nicht aufgefallen.

3.2 Reaktionszeiten

Für die Bedingungen „internal monitoring“, „internal monitoring with attention“ und „control condition“ wurden die Reaktionszeiten zwischen Erscheinen der Aufforderung und Antwort über die Taste der kontralateralen Hand erfasst, für die Bedingung „tone“ wurden die Reaktionszeiten zwischen dem Ton und der konsekutiven Bewegung des Fingers im OPS gemessen. Eine Aufschlüsselung nach den verschiedenen Latenzen des Erscheinens der Bedingungen (0,7s; 1,5s; 2,5s oder 5s) ergab keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).

<i>reaction time</i>		<i>right</i>	<i>left</i>
<i>non-attentional spatial monitoring</i>	<i>delay: 0.7s</i>	1,38440934	1,12319715
	<i>delay: 1.5s</i>	1,3378715	1,13039301
	<i>delay: 2.5s</i>	1,37440758	1,16560862
	<i>delay: 5s</i>	1,42465016	1,16848359
<i>attentional spatial monitoring</i>	<i>delay: 0.7s</i>	0,97178694	0,87154291
	<i>delay: 1.5s</i>	0,98860559	0,7519628
	<i>delay: 2.5s</i>	0,87018267	0,79867857
	<i>delay: 5s</i>	0,90585714	0,79102009
<i>non-spatial monitoring</i>	<i>delay: 0.7s</i>	1,28259633	1,24681944
	<i>delay: 1.5s</i>	1,34798828	1,18113333
	<i>delay: 2.5s</i>	1,30422778	1,09989583
	<i>delay: 5s</i>	1,24291182	1,05874886
<i>tone</i>	<i>delay: 0.7s</i>	0,37366389	0,369725
	<i>delay: 1.5s</i>	0,35307778	0,34082292
	<i>delay: 2.5s</i>	0,37485	0,38412633
	<i>delay: 5s</i>	0,43046667	0,4426125

Tab. 4 Reaktionszeiten nach den verschiedenen Latenzen aufgeschlüsselt

Im rechts-links-Vergleich konnten für alle Bedingungen mit Ausnahme der Bedingung „tone“ deutlich kürzere Reaktionszeiten für die Sessions in denen sich die linke Hand im OPS befand gemessen werden (siehe Abbildung 8).

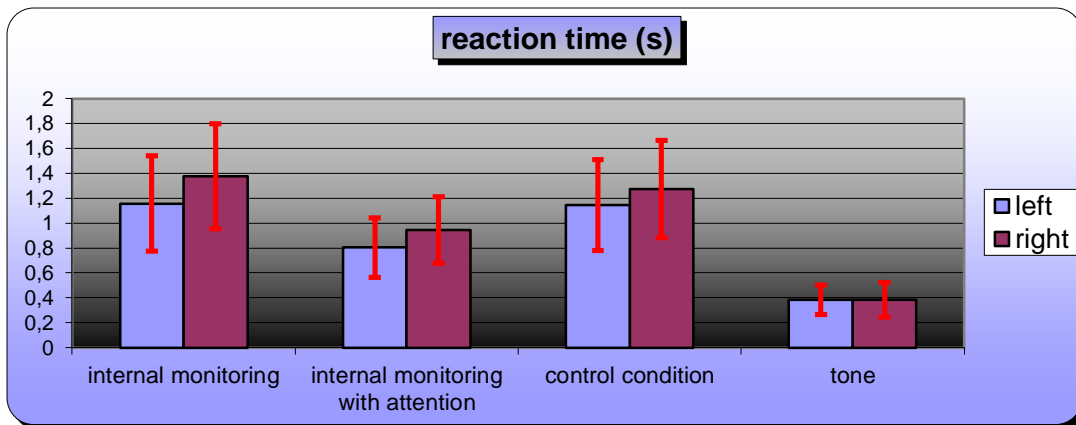


Abb. 8 kumulative Reaktionszeiten im Rechts-Links-Vergleich

Anhand der durchgeführten Berechnungen zeigte sich, dass es sich bei den gemessenen Reaktionszeiten, wie bei Reaktionszeiten häufig, um eine logarithmische Normalverteilung handelt. Um die Differenzen der Reaktionszeiten einer Signifikanzprüfung zu unterziehen, wurde, um annähernd gleiche Varianzen zu erhalten, eine Transformation der Reaktionszeiten (dekadischer Logarithmus) durchgeführt. Zusätzlich wurden aufgrund der unterschiedlichen Anzahl der Events in den einzelnen Bedingungen die Events in Prozent aller Events angegeben. Die unterschiedliche Anzahl der Events resultierte aus einem gelegentlichen Nichtantworten innerhalb der für die Antwort zur Verfügung stehenden 4s. In Abbildung 9 sind die Verteilungskurven der Reaktionszeiten für links und rechts graphisch dargestellt, die Hellere der zusammengehörenden Farben kennzeichnet jeweils die linke Hand, die Dunklere die rechte Hand.

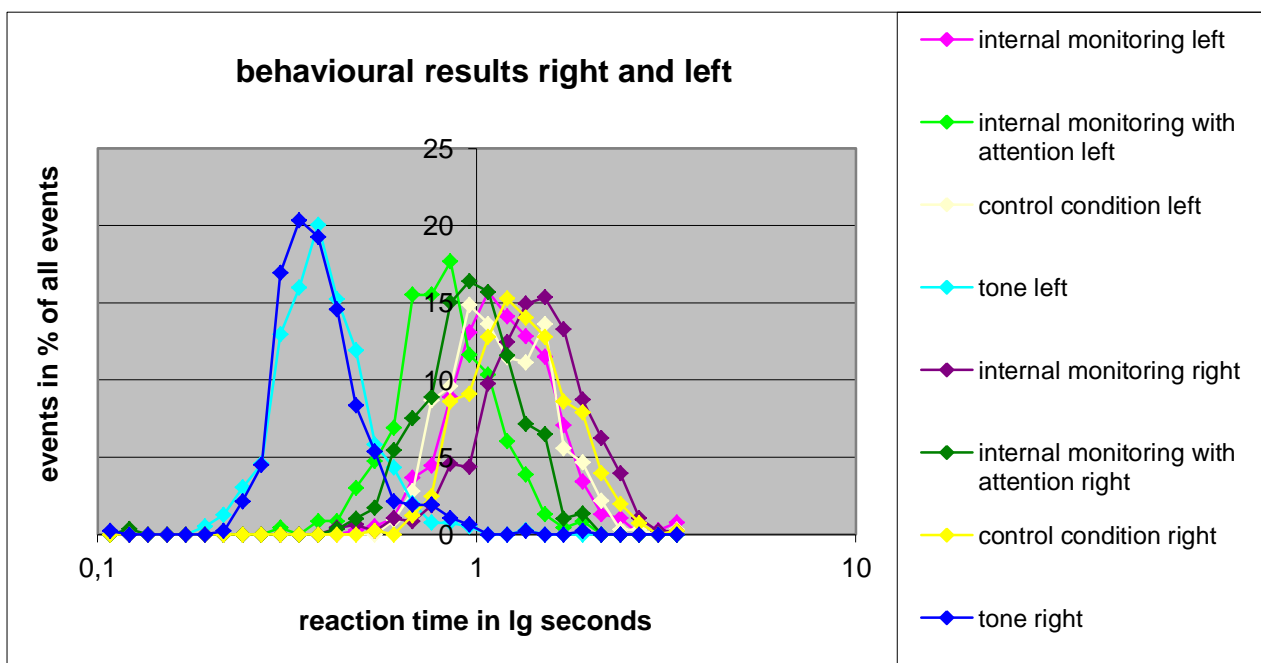


Abb. 9 Verteilungskurven der Reaktionszeiten für links und rechts

In der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 10), in den post-hoc t-Tests konnten signifikante Seitendifferenzen der Reaktionszeiten für „internal monitoring“ ($p=2,99 \text{ E-}15$), „internal monitoring with attention“ ($p=2,13 \text{ E-}09$) und „control condition“ ($p=1,21 \text{ E-}06$) nachgewiesen werden. Für die 4. Bedingung „tone“ fand sich in Übereinstimmung zur graphischen Darstellung keine Signifikanz ($p= 0,73$).

Anova: Einfaktorielle Varianzanalyse

ZUSAMMENFASSUNG

Gruppen	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz
internal monitoring left	382	16,2813019	0,042621209	0,017470977
internal monitoring with attention left	232	-26,16255949	-0,112769653	0,015767355
control condition left	323	12,58788983	0,038971795	0,017078971
tone left	394	-170,2906273	-0,432209714	0,013743336
internal monitoring right	482	56,51629601	0,117253726	0,019454013
internal monitoring with attention right	293	-12,82172493	-0,043760153	0,017604156
control condition right	406	35,02980864	0,086280317	0,016402105
tone right	467	-203,1531681	-0,435017491	0,014921998

ANOVA

Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)	P-Wert	kritischer F-Wert
Unterschiede zwischen den Gruppen	147,6973076	7	21,09961537	1271,706866	0	2,012662037
Innerhalb der Gruppen	49,29355889	2971	0,016591571			
Gesamt	196,9908665	2978				

Abb. 10 einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) der Reaktionszeiten

Für die Sessions, in denen sich die rechte Hand im OPS befand, fanden sich bei signifikanten Unterschieden in der ANOVA signifikante Ergebnisse der post-hoc t-Tests für die Vergleiche zwischen den Bedingungen „internal monitoring“ und „internal monitoring with attention“ ($p=4,71 \text{ E-}49$), „internal monitoring“ und „control condition“ ($p=0,00059$) sowie „internal monitoring with attention“ und „control condition“ ($p=3,39 \text{ E-}34$) (siehe Abbildung 11 und 12).

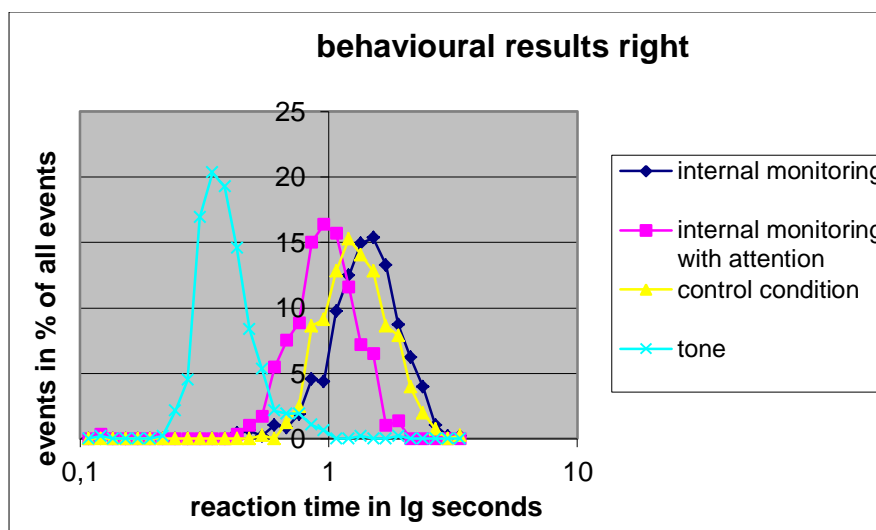


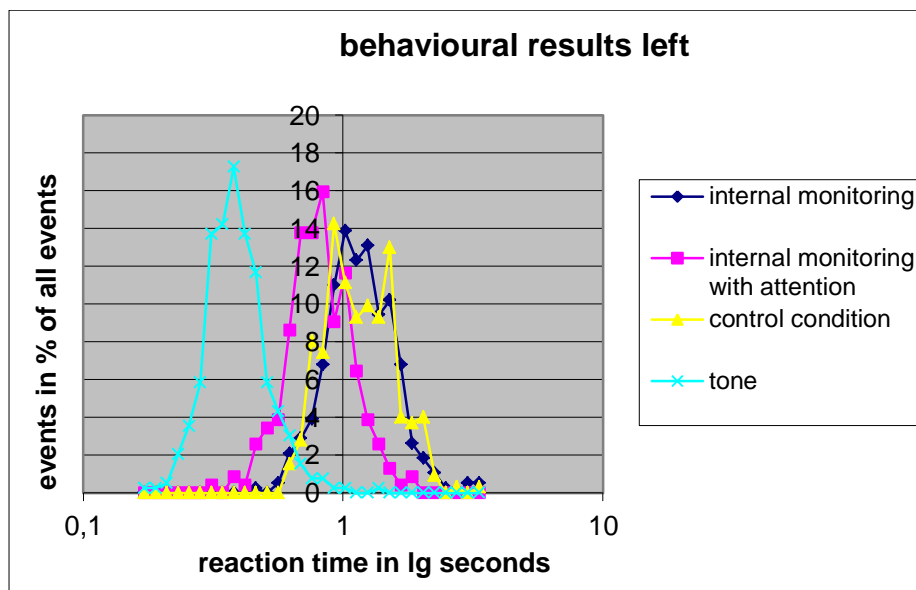
Abb. 11 Verteilungskurven der Reaktionszeiten für die rechte Hand

Anova: Einfaktorielle Varianzanalyse					
ZUSAMMENFASSUNG					
Gruppen	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz	
internal monitoring	482	56,51629601	0,117253726	0,019454013	
internal monitoring with attention	293	-12,82172493	-0,043760153	0,017604156	
control condition	406	35,02980864	0,086280317	0,016402105	
tone	467	-203,1531681	-0,435017491	0,014921998	

ANOVA						
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)	P-Wert	kritischer F-Wert
Unterschiede zwischen den Gruppen	89,19065629	3	29,73021876	1739,729528	0	2,610313743
Innerhalb der Gruppen	28,09429791	1644	0,017088989			
Gesamt	117,2849542	1647				

Abb. 12 einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) der Reaktionszeiten für die rechte Hand

Für die Sessions, in denen sich die linke Hand im OPS befand, fanden sich bei signifikanten Unterschieden in der ANOVA signifikante Ergebnisse der post-hoc t-Tests für die Vergleiche zwischen den Bedingungen „internal monitoring“ und „internal monitoring with attention“ ($p= 1,95 \text{ E-}40$) sowie „internal monitoring with attention“ und „control condition“ ($p= 4,79 \text{ E-}37$). Für „internal monitoring“ und „control condition“ fand sich kein signifikanter Unterschied ($p= 0,71$) (siehe Abbildung 13 und 14).



Anova: Einfaktorielle Varianzanalyse					
ZUSAMMENFASSUNG					
Gruppen	Anzahl	Summe	Mittelwert	Varianz	
internal monitoring	382	16,2813019	0,042621209	0,017470977	
internal monitoring with attention	232	-26,16255949	-0,112769653	0,015767355	
control condition	323	12,58788983	0,038971795	0,017078971	
tone	394	-170,2906273	-0,432209714	0,013743336	

ANOVA						
Streuungsursache	Quadratsummen (SS)	Freiheitsgrade (df)	Mittlere Quadratsumme (MS)	Prüfgröße (F)	P-Wert	kritischer F-Wert
Unterschiede zwischen den Gruppen	56,63588556	3	18,87862852	1181,73648	0	2,611606931
Innerhalb der Gruppen	21,19926097	1327	0,015975329			
Gesamt	77,83514653	1330				

Abb. 13 und 14 Verteilungskurven der Reaktionszeiten und ANOVA für die linke Hand

Zusammengefasst konnten kürzere Reaktionszeiten bei Testung der linken Hand im OPS für alle Bedingungen bis auf die Bedingung „tone“ nachgewiesen werden. Ebenso fanden sich kürzere Antwortlatenzen für „internal monitoring with attention“ jeweils im Vergleich zu „internal monitoring“ und „control condition“ für beide Seiten.

Zwischen den Bedingungen „internal monitoring“ und „control condition“ zeigte sich für die rechte Seite ein weniger deutlich signifikanter Unterschied mit kürzeren Latenzen der „control condition“, für die linke Seite fand sich kein Unterschied.

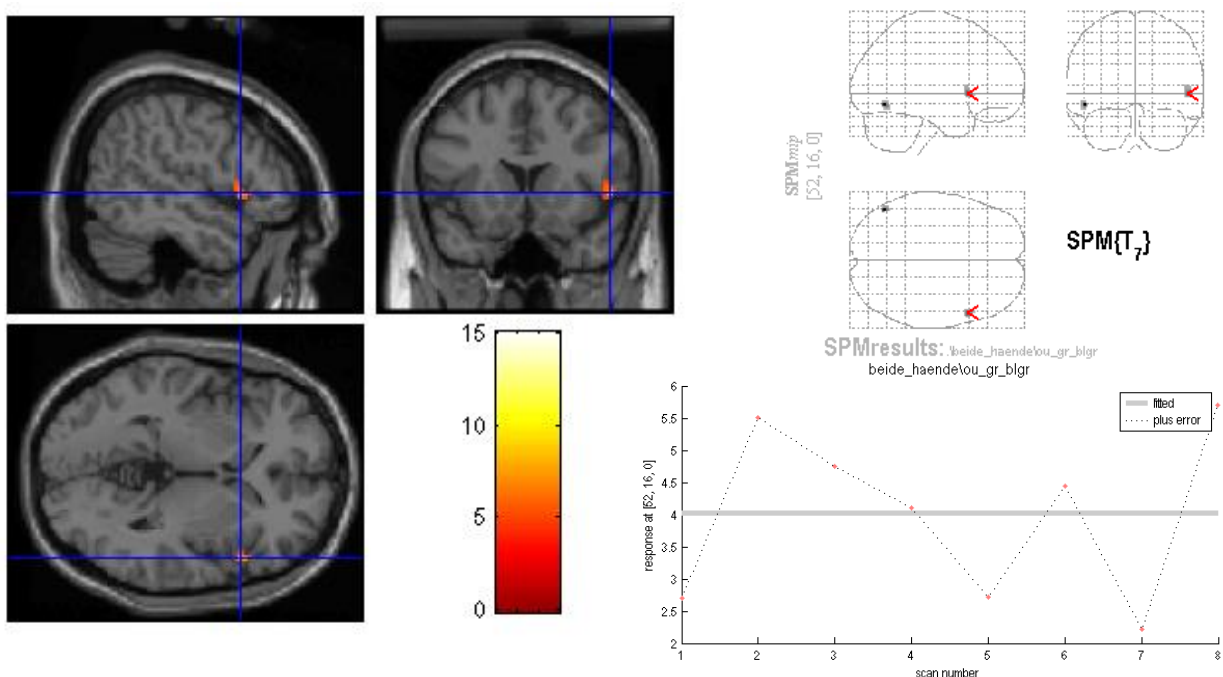
3.3 Ergebnisse der funktionellen Bildgebung

Die Datenanalyse mit der SPM2 Software erfolgte für die rechte Hand, die linke Hand und zusammengefasst für beide Hände. Es wurden die Kontraste aus den vier Bedingungen berechnet. Außerdem erfolgte die Ermittlung der unter den vier Bedingungen aufgetretenen Signalveränderungen in den Regions of Interest (ROI). Auf die im Sinne der Fragestellung relevanten Kontraste soll im Folgenden eingegangen werden. Generell wurde für die Voxel $p \leq 0,001$ gesetzt und ein extent threshold von mindestens 20 dieser Voxel gefordert.

3.3.1 Der Kontrast „internal monitoring / control condition“

Die beiden Bedingungen „internal monitoring“ und „control condition“ unterschieden sich lediglich in der Art der Aufgabenstellung, die bei der Bedingung „internal monitoring“ das Bewusstmachen der entsprechenden Fingerposition verlangte, währenddessen dies bei der Bedingung „control condition“ nicht notwendig war.

In der Auswertung beider Hände zusammen fand sich eine signifikante Aktivierung im rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC) (siehe Abb. 15).



Statistics: p-values adjusted for search volume

cluster-level			voxel-level					x,y,z (mm)		
$p_{corrected}$	k_E	$p_{uncorrected}$	$p_{FUE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	(Z _z)	$p_{uncorrected}$			
0.178	39	0.004	1.000	0.728	8.53	4.01	0.000	52	16	0
			1.000	0.728	7.99	3.91	0.000	54	20	0
			1.000	0.728	5.93	3.44	0.000	50	14	6

Abb. 15 Aktivierung im rechten VLPFC bei „internal monitoring / control condition“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Anhand der Abbildungen ist neben der Lokalisation und dem Signifikanzniveau zu erkennen, dass die Aktivierung im VLPFC rechts bei allen Subjects nachgewiesen werden konnte. Für das Cluster der zusammenhängenden Voxel mit $p \leq 0,001$, $n=39$ (ROI) findet sich eine Aktivierung für „internal monitoring“ und Deaktivierung für „control condition“, welche auch anhand der Darstellung der BOLD-Kurven nachvollziehbar ist. Beide BOLD-Kurven zeigen den typischen Verlauf mit verzögertem Anstieg nach ca. 5s, wodurch die Signifikanz der Ergebnisse unterstrichen wird (siehe Abb.16).

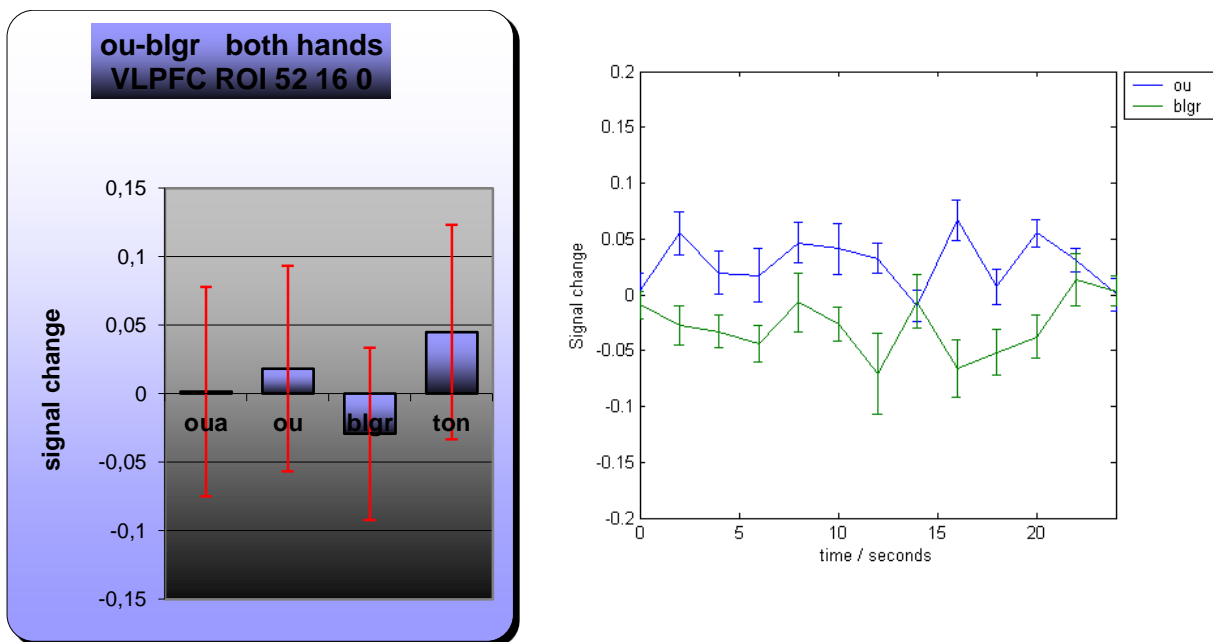


Abb. 16 Signalveränderung und BOLD-Kurven im rechten VLPFC bei „internal monitoring / control condition“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

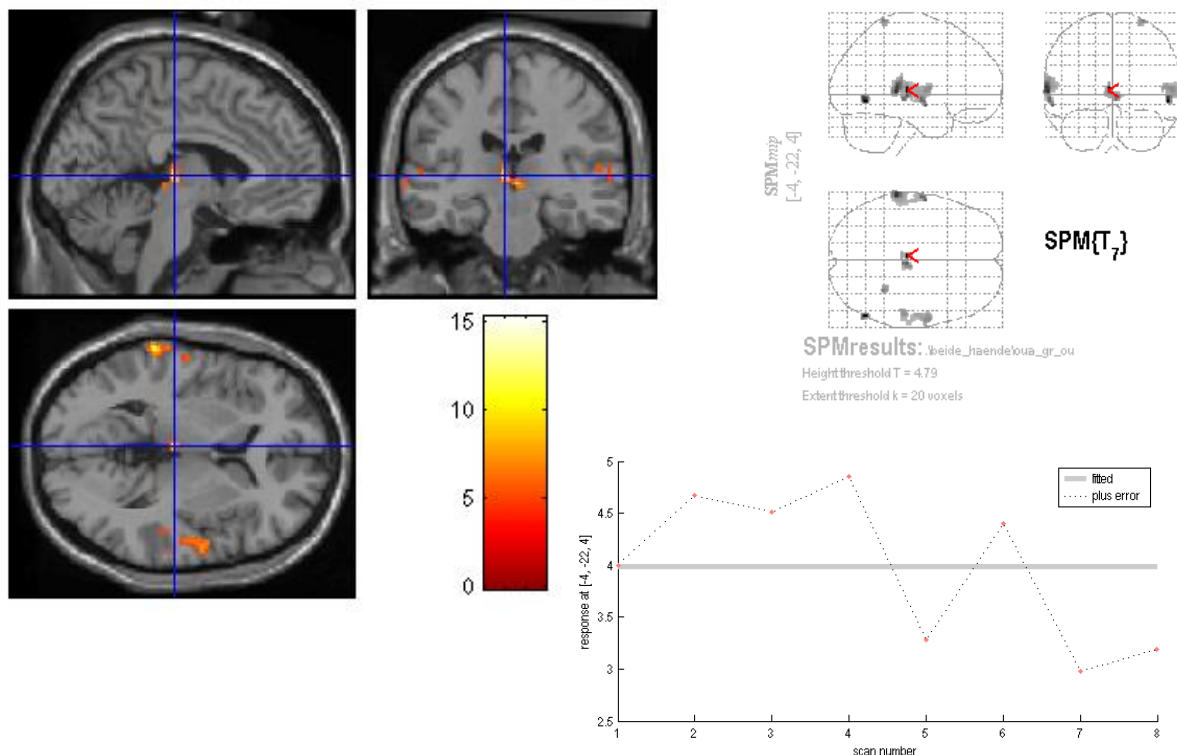
3.3.2 Der Kontrast „internal monitoring with attention / internal monitoring“

Die beiden Bedingungen „internal monitoring with attention“ und „internal monitoring“ unterschieden sich bei gleicher Aufgabenstellung lediglich durch die unterschwellige visuelle Stimulation, welche subjektiv von den Probanden nicht wahrgenommen wurde. Im

subjektiven Erleben unterschieden sich beide Bedingungen somit nicht. Es erfolgte die Modulation des „internal monitoring“ durch unterschwellige visuelle Stimulation. Es fanden sich Aktivierungen im dorsalen Thalamus und im Gyrus temporalis superior beidseits.

Aktivierung im dorsalen Thalamus

Die Auswertung beider Hände zusammen zeigte eine signifikante Aktivierung im dorsalen Thalamus beidseits, welche konstant bei allen Subjects nachweisbar war (siehe Ab.17).



Statistics: p-values adjusted for search volume

cluster-level			voxel-level					x,y,z (mm)
$p_{corrected}$	k_E	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	Z	$p_{uncorrected}$	
0.011	79	0.000	0.126	0.071	15.24	4.85	0.000	-4 -22 4
			0.988	0.132	10.09	4.26	0.000	4 -22 0
			0.999	0.162	8.86	4.07	0.000	4 -26 -4
			1.000	0.233	6.31	3.54	0.000	-6 -28 0
			1.000	0.234	6.21	3.52	0.000	-2 -28 -2

Abb. 17 Aktivierung im dorsalen Thalamus beidseits bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Das Cluster der zusammenhängenden Voxel mit $p \leq 0,001$, $n=79$ (ROI) zeigt für die Bedingung „internal monitoring with attention“ eine stärkere Aktivierung, insbesondere im ersten Teil der BOLD-Kurve bis ca. 10s (siehe Abb.18).

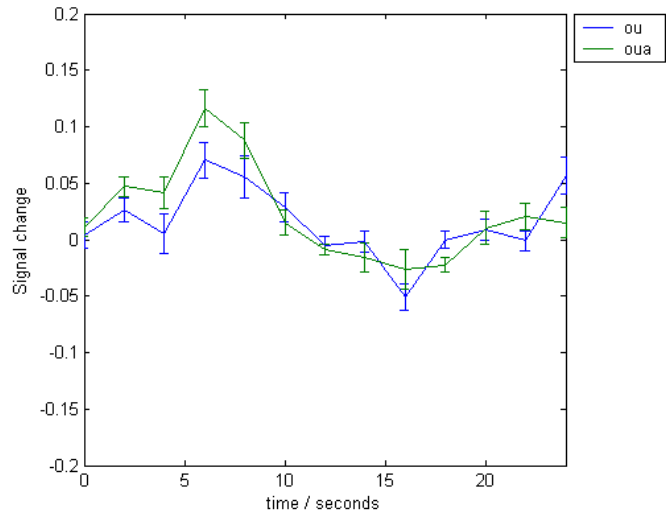
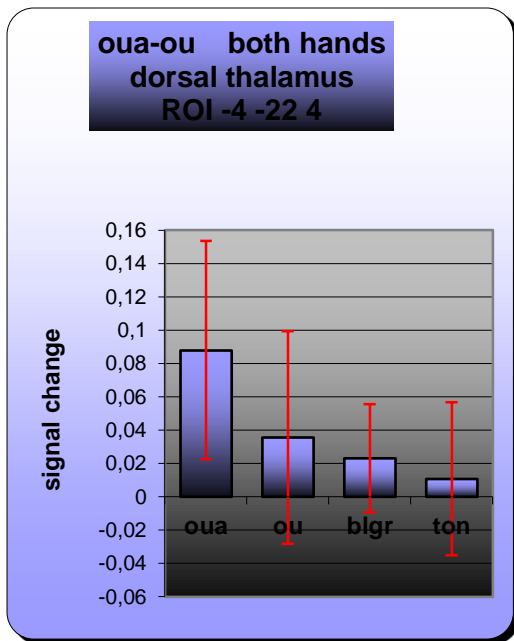
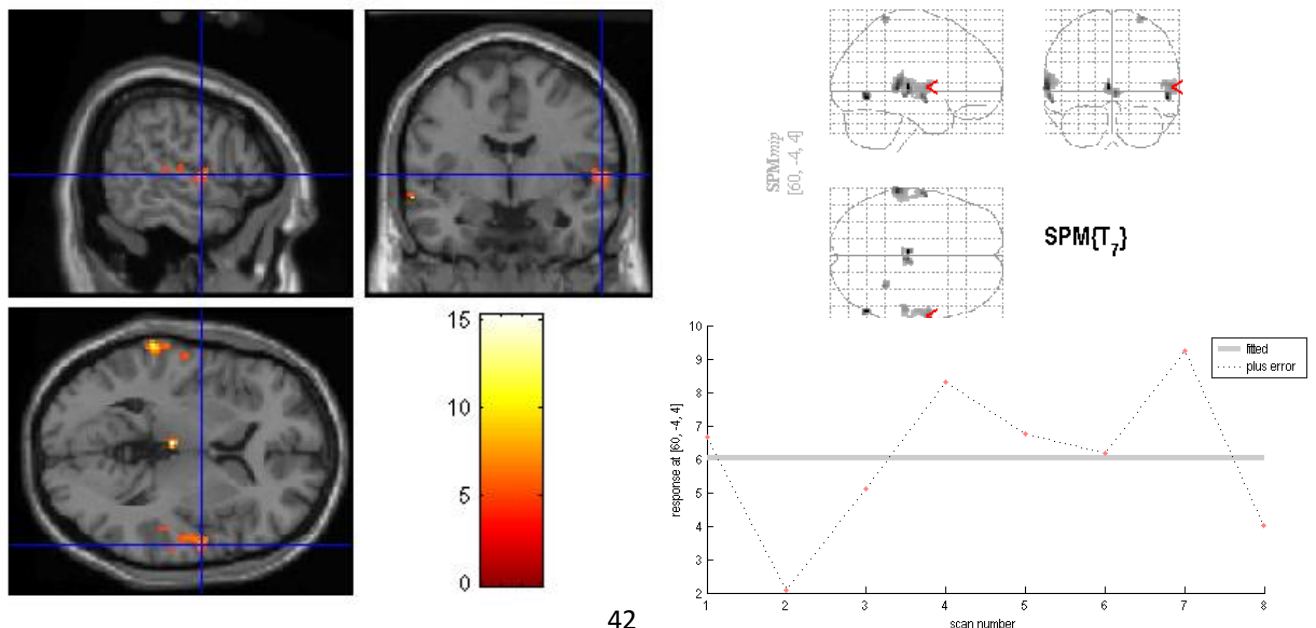


Abb. 18 Signalveränderung und BOLD-Kurven im dorsalen Thalamus beidseits bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Aktivierung im Gyrus temporalis superior (STG)

Eine deutliche Aktivierung unter der Bedingung „internal monitoring with attention“ im Vergleich zu „internal monitoring“ fand sich im Gyrus temporalis superior. In der Auswertung beider Hände zusammen fanden sich Aktivierungen im Gyrus temporalis superior beidseits (siehe Abbildungen 19-22).

Gyrus temporalis superior rechts



Statistics: p-values adjusted for search volume

cluster-level			voxel-level					x,y,z (mm)		
$\hat{p}_{corrected}$	k_E	$\hat{p}_{uncorrected}$	$\hat{p}_{FWE-corr}$	$\hat{p}_{FDR-corr}$	T	(Z _z)	$\hat{p}_{uncorrected}$			
0.000	201	0.000	1.000	0.184	7.43	3.80	0.000	60	-4	4
			1.000	0.184	7.43	3.80	0.000	58	0	6
			1.000	0.195	7.15	3.74	0.000	54	-26	8
			1.000	0.233	6.30	3.54	0.000	56	-12	4
			1.000	0.246	5.33	3.27	0.001	62	-20	10
			1.000	0.246	5.29	3.26	0.001	58	-18	-2
			1.000	0.263	5.03	3.17	0.001	62	-22	4

Abb. 19 Aktivierung im rechten STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Eine signifikante Aktivierung findet sich bei allen Subjects. Das Cluster der zusammenhängenden Voxel mit $p \leq 0,001$, $n=201$ (ROI) zeigt für die Bedingung „internal monitoring with attention“ eine stärkere relative Aktivierung, insbesondere im ersten Teil der BOLD-Kurve bis ca. 10s (siehe Abb.20).

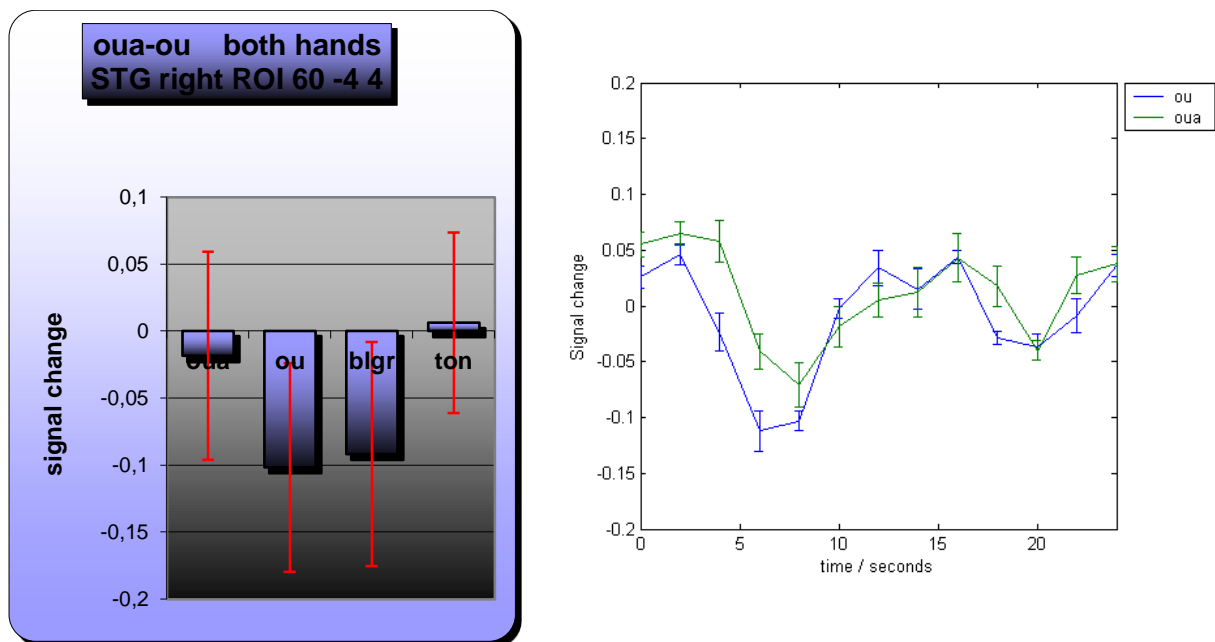
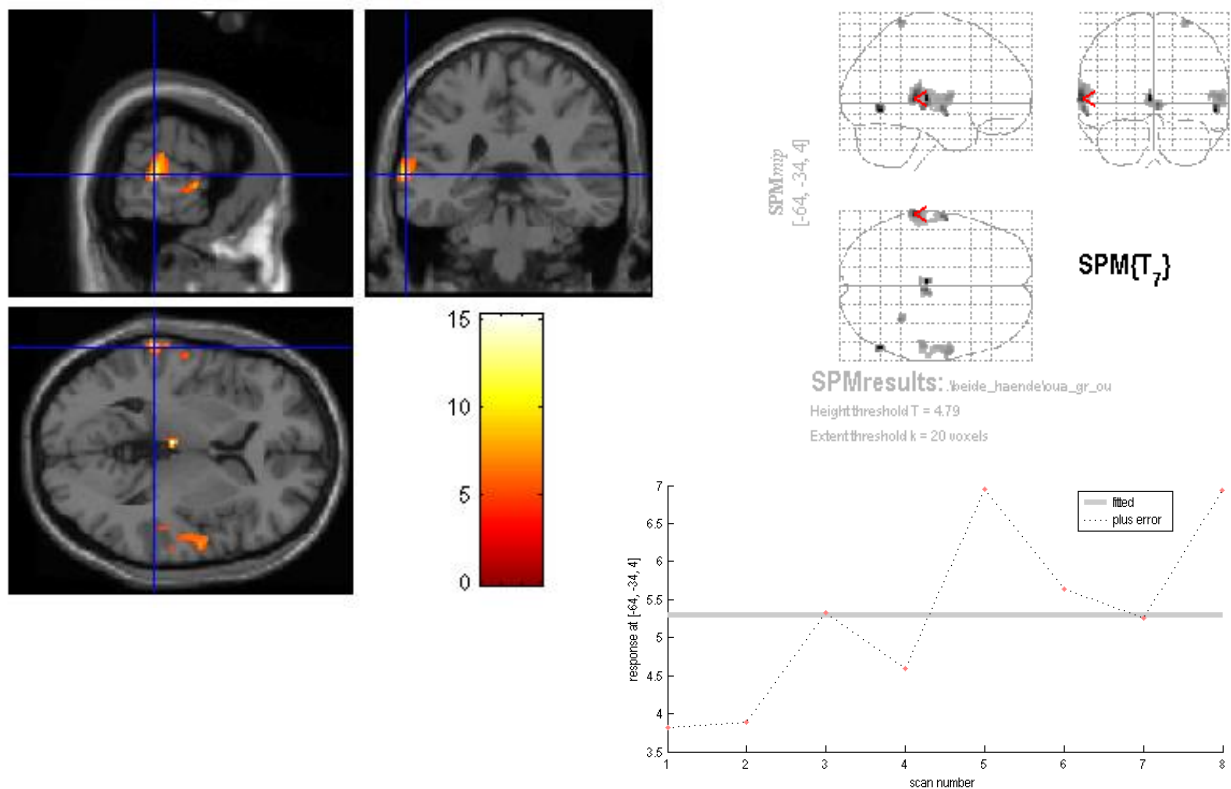


Abb. 20 Signalveränderung und BOLD-Kurven im rechten STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Gyrus temporalis superior links



Statistics: *p-values adjusted for search volume*

cluster-level			voxel-level						x,y,z (mm)		
$P_{corrected}$	k_E	$P_{uncorrected}$	$P_{FUE-corr}$	$P_{FDR-corr}$	T	(Z)	$P_{uncorrected}$				
0.000	234	0.000	0.501	0.111	12.43	4.56	0.000	-64	-34	4	
			0.810	0.111	11.57	4.46	0.000	-66	-32	8	
			1.000	0.238	5.66	3.36	0.000	-58	-18	6	
			1.000	0.238	5.64	3.36	0.000	-58	-14	4	
			1.000	0.246	5.46	3.31	0.000	-66	-22	-2	

Abb. 21 Aktivierung im linken STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Eine signifikante Aktivierung findet sich bei allen Subjects. Das Cluster der zusammenhängenden Voxel mit $p \leq 0,001$, $n=234$ (ROI) zeigt für die Bedingung „internal monitoring with attention“ eine Aktivierung, ebenfalls insbesondere im ersten Teil der BOLD-Kurve bis ca. 10s (siehe Abb. 21 und 22).

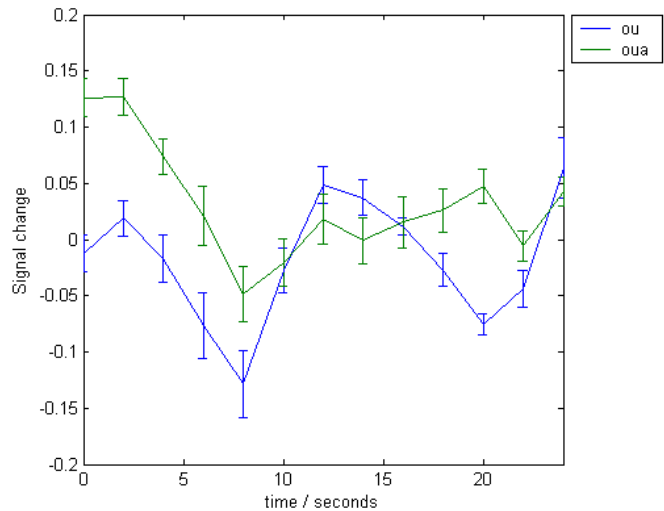
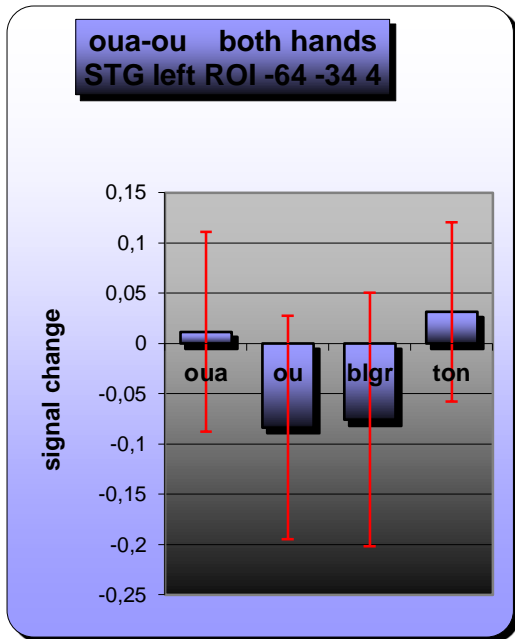
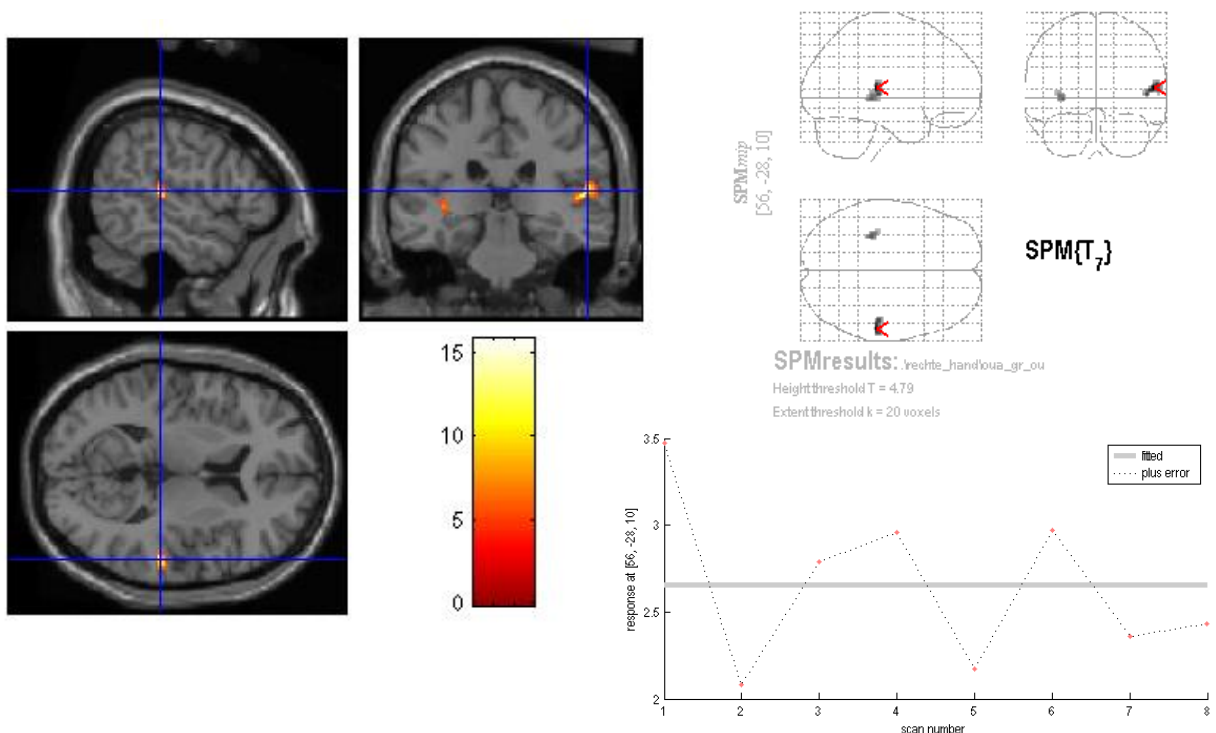


Abb. 22 Signalveränderung und BOLD-Kurven im linken STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

Durch die Untersuchung der Sessions jeweils nur der rechten bzw. der linken Hand konnte eine Lateralisierung zu der jeweiligen Seite nachgewiesen werden. Die Untersuchung nur der Sessions mit dem rechten Zeigefinger im OPS ergab eine signifikante Aktivierung im rechten Gyrus temporalis superior, welche konstant bei allen Subjects nachweisbar war (siehe Abbildung 23).



Statistics: p-values adjusted for search volume

cluster-level			voxel-level					x,y,z (mm)
$p_{corrected}$	k_E	$p_{uncorrected}$	$p_{FWE-corr}$	$p_{FDR-corr}$	T	(Z_{crit})	$p_{uncorrected}$	
0.002	92	0.000	0.102	0.122	15.83	4.90	0.000	56 -28 10
			0.961	0.137	11.35	4.43	0.000	48 -26 4
			0.985	0.150	10.69	4.35	0.000	60 -26 8

Abb. 23 Aktivierung im rechten STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung nur rechte Hand

Das Cluster der zusammenhängenden Voxel mit $p \leq 0,001$, $n=92$ (ROI) zeigt für die Bedingung „internal monitoring with attention“ eine Aktivierung, insbesondere im ersten Teil der BOLD-Kurve bis ca. 10s (siehe Abb.24).

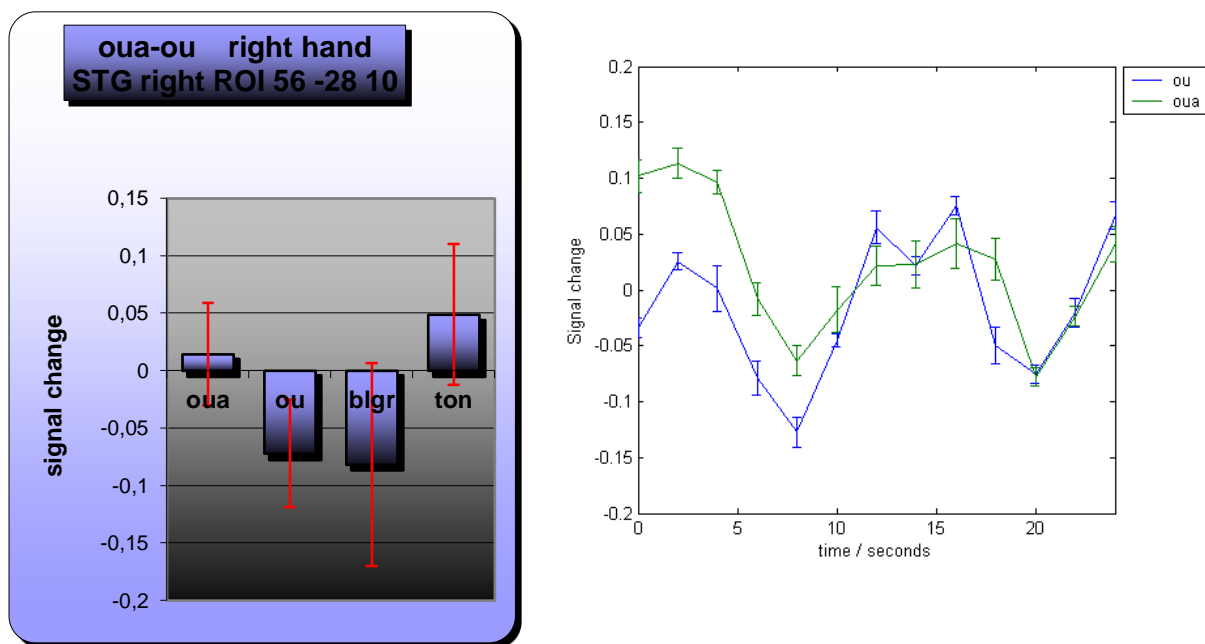


Abb. 24 Signalveränderung und BOLD-Kurven im rechten STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung nur rechte Hand

Die Untersuchung nur der Sessions mit dem linken Zeigefinger im OPS ergab eine signifikante Aktivierung im linken Gyrus temporalis superior, welche konstant bei allen Subjects nachweisbar war (siehe Abbildung 25).

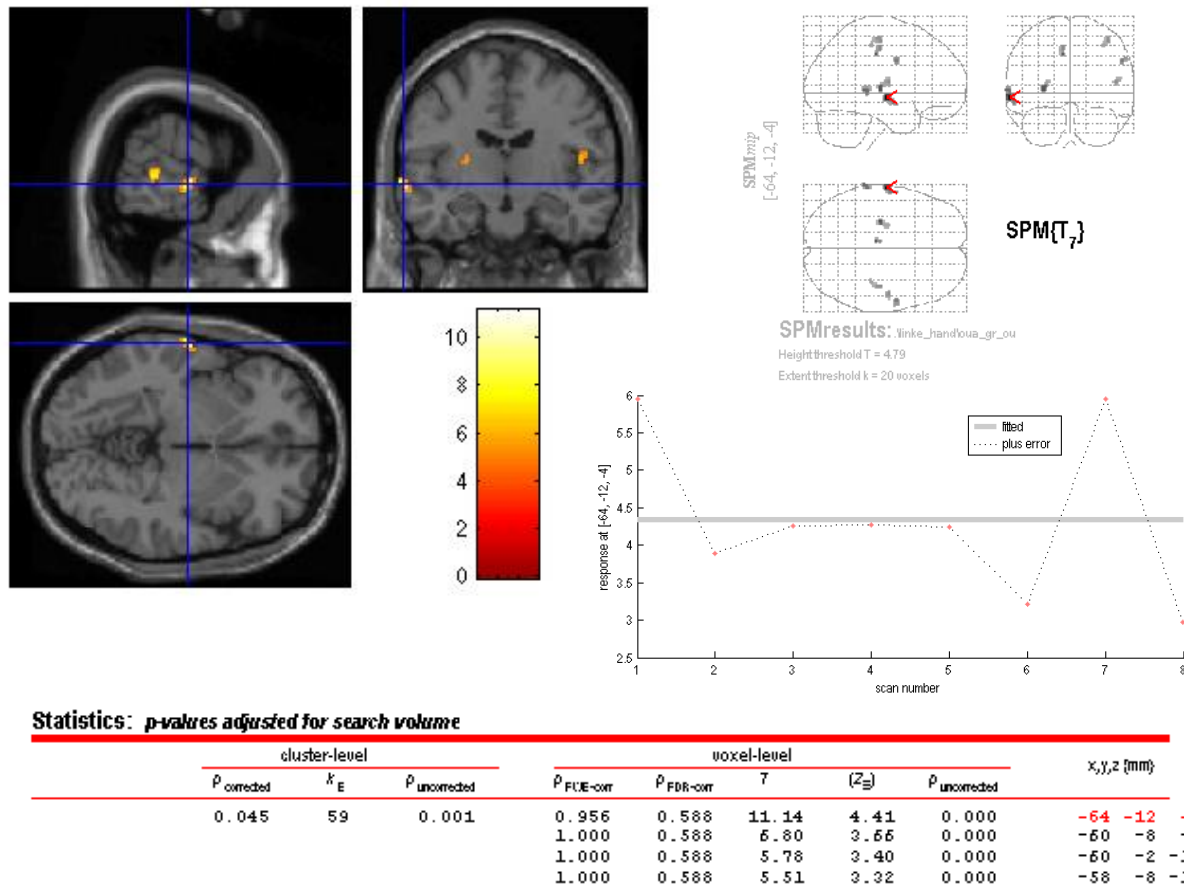


Abb. 25 Aktivierung im linken STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung nur linke Hand

Das Cluster der zusammenhängenden Voxel mit $p \leq 0,001$, $n=59$ (ROI) zeigt für die Bedingung „internal monitoring with attention“ eine relative Aktivierung, insbesondere im ersten Teil der BOLD-Kurve bis ca. 10s (siehe Abb.26).

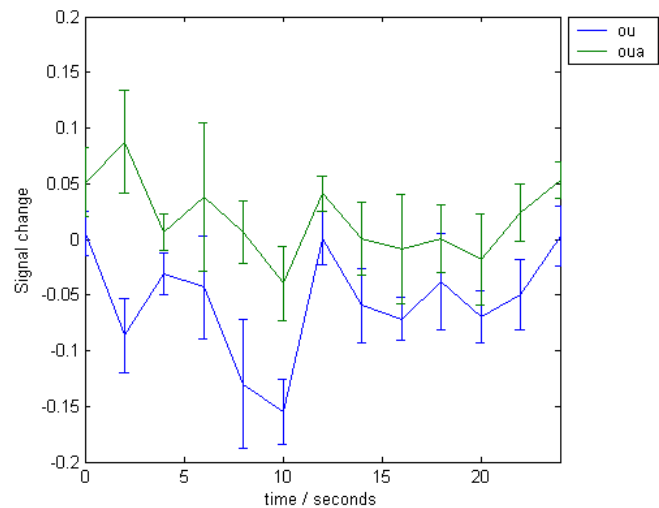
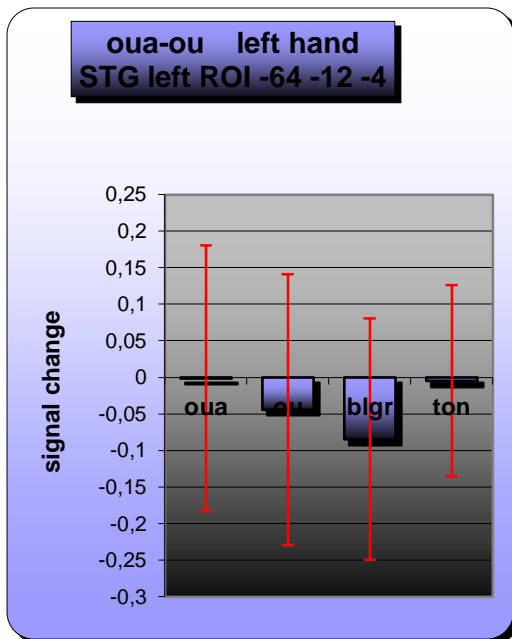
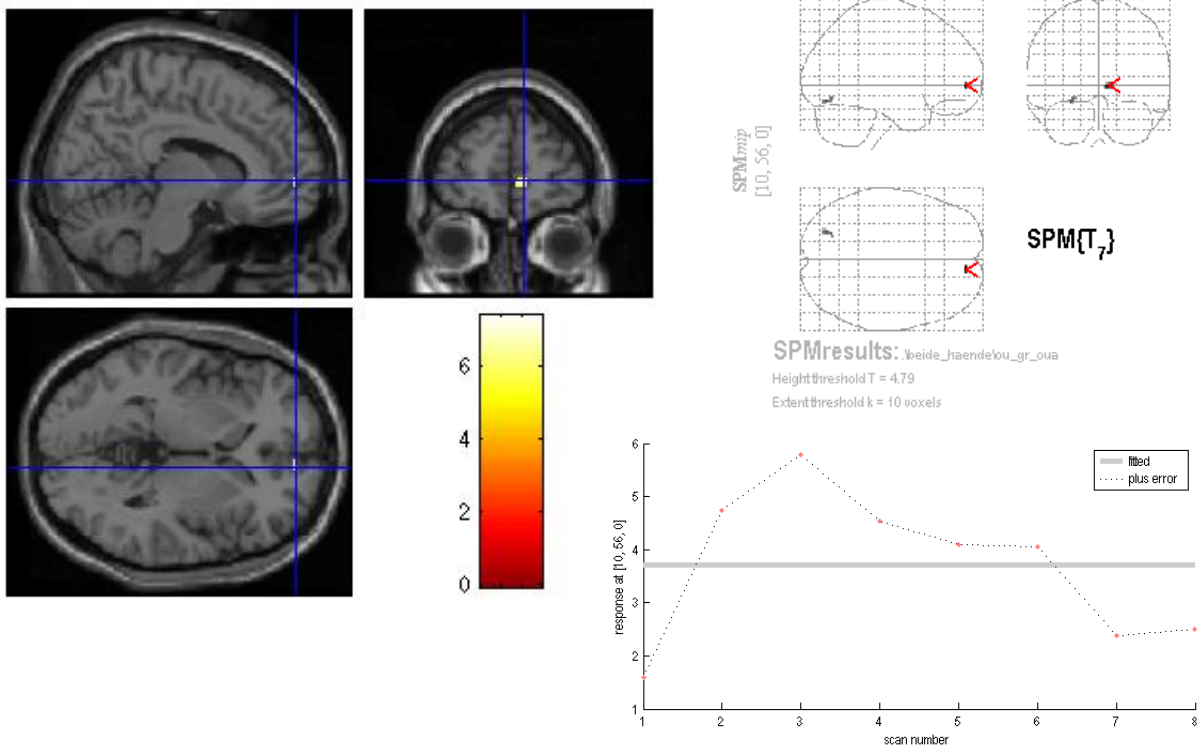


Abb. 26 Signalveränderung und BOLD-Kurven im linken STG bei „internal monitoring with attention / internal monitoring“, Auswertung nur linke Hand

3.3.3 Der Kontrast „internal monitoring / internal monitoring with attention“

Ausgehend von einem Nebeneinander von Aktivierung und Deaktivierung erfolgte jeweils auch die Suche nach signifikanten Deaktivierungen unter den einzelnen Kontrasten.

Für den Kontrast „internal monitoring with attention / internal monitoring“, also den Vergleich der Bedingung mit unterschwelliger visueller Stimulation mit der Bedingung ohne diese fand sich eine Deaktivierung medial präfrontal. Da im Rahmen der Auswertung jeweils die Regionen die im Vergleich zur zweiten Bedingung des Kontrastes eine signifikante Aktivierung aufzeigen berechnet werden, ist zur Darstellung von Deaktivierungen jeweils der entgegengesetzte Kontrast zu berechnen (also „internal monitoring / internal monitoring with attention“). Für diesen Kontrast fand sich medial präfrontal eine Aktivierung mit jedoch nur 11 voxeln im Cluster, so dass in diesem Fall der „extent threshold“ auf 10 Voxel gesetzt wurde. Bei allen anderen Kontrasten wurden Cluster von mindestens 20 zusammenhängenden Voxeln gefordert. Eine Aktivierung für „internal monitoring / internal monitoring with attention“ (also Deaktivierung für „internal monitoring with attention / internal monitoring“) fand sich konstant bei allen Subjects (siehe Abb. 27 und 28).



Statistics: *p*-values adjusted for search volume

cluster-level			voxel-level					x,y,z (mm)		
$\rho_{corrected}$	k_E	$\rho_{uncorrected}$	$\rho_{FUE-corr}$	$\rho_{FDR-corr}$	T	(Z)	$\rho_{uncorrected}$			
0.994	11	0.105	1.000	1.000	7.41	3.79	0.000	10	56	0

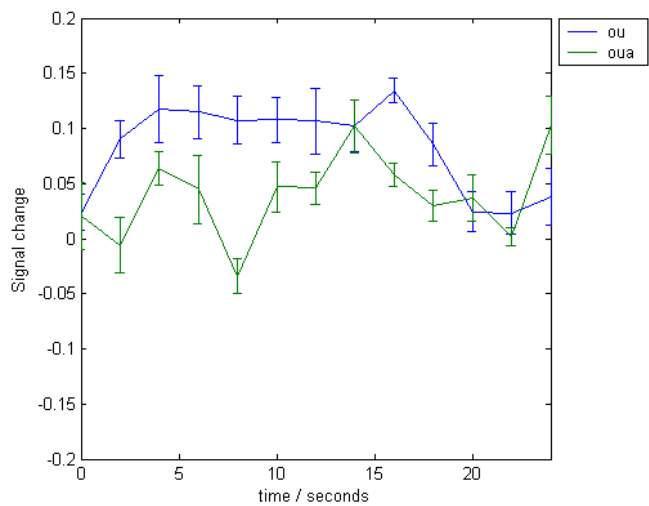
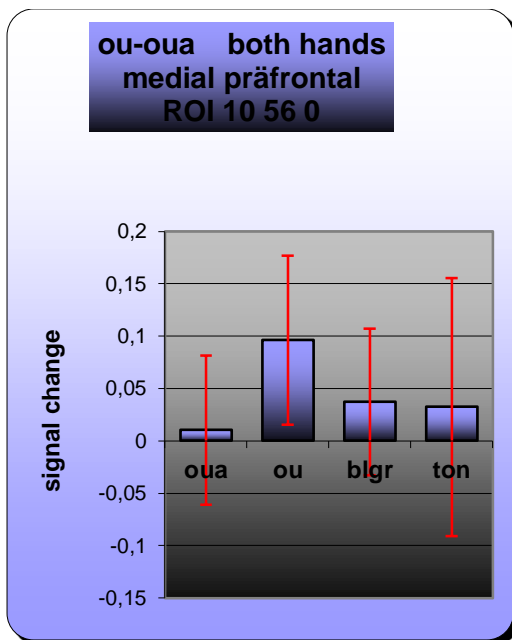


Abb. 27 und 28 Aktivierung, Signalveränderung und BOLD-Kurven medial präfrontal bei „internal monitoring / internal monitoring with attention“, Auswertung rechte und linke Hand zusammen

In der funktionellen Bildgebung finden sich für beide im Sinne der Aufgabenstellung interessierende Kontraste signifikante Aktivierungen und z.T. auch Deaktivierungen.

Für „internal monitoring / control condition“ zeigte sich eine signifikante Aktivierung im rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex (VLPFC).

Für „internal monitoring with attention / internal monitoring“ fanden sich signifikante Aktivierungen im dorsalen Thalamus beidseits und Gyrus temporalis superior beidseits sowie eine Deaktivierung medial präfrontal. Für die Aktivierungen im Gyrus temporalis superior konnte zusätzlich eine Lateralisierung in Abhängigkeit der untersuchten Hand nachgewiesen werden, für die rechte Hand zeigte sich eine Aktivierung im rechten Gyrus temporalis superior und für die linke Hand fand sich eine Aktivierung im linken Gyrus temporalis superior.

4 Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse sollen im Folgenden noch einmal kurz zusammengefasst werden. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse im Kontext der internationalen Forschung und unter Berücksichtigung eigener Schlussfolgerungen diskutiert.

Mithilfe des während jeder der beiden Sessions ausgefüllten Befindlichkeitsfragebogens konnten eine ausgeglichene und interessierte Stimmungslage der Probanden dokumentiert werden. Es fanden sich keine relevanten interindividuellen und intraindividuellen, also zwischen erster und zweiter Session nachweisbaren, Unterschiede.

Anhand des Fragebogens zur Validierung des Paradigmas konnte gezeigt werden, dass das „optical positioning system“ den Anforderungen gerecht wurde, insbesondere konnte gezeigt werden, dass sich die Probanden keiner Hilfsmechanismen zur Einprägung der Fingerposition bedienen und sich die Fingerposition auch nicht aus einem unterschiedlichen Widerstand des OPS herleiten ließ. Ein sich bewegender Hintergrund fiel den Probanden nicht auf.

Bei den 3 Bedingungen „internal monitoring“, „internal monitoring with attention“ und „control condition“ konnten jeweils kürzere Reaktionszeiten für die Sessions, in denen sich die linke Hand im OPS befand, gemessen werden.

Für die Sessions, in denen sich die rechte Hand im OPS befand, ergab sich die kürzeste Reaktionszeit für „internal monitoring with attention“, gefolgt von „control condition“ und (mit der längsten Reaktionszeit) „internal monitoring“.

Für die Sessions, in denen sich die linke Hand im OPS befand, zeigte sich eine schnellere Reaktion bei „internal monitoring with attention“, für die Bedingungen „internal monitoring“ und „control condition“ fand sich im Gegensatz zu den Sessions mit der rechten Hand im OPS kein signifikanter Unterschied.

Aufgrund der generell nur sehr niedrigen Fehlerrate kann bezüglich einer Veränderung der Fehlerrate unter unterschwelliger visueller Stimulation keine Aussage getroffen werden.

In der funktionellen Bildgebung fand sich in der Auswertung beider Hände zusammen für den Kontrast „internal monitoring / control condition“ eine Aktivierung im rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex. Diese Aktivierung fand sich durchgängig, auch in der Einzelanalyse jedes Probanden, jeweils für die rechte und die linke Hand. Für den Kontrast „internal monitoring with attention / internal monitoring“ fanden sich in der Auswertung beider Hände zusammen eine Aktivierung im dorsalen Thalamus und Aktivierungen im Gyrus temporalis superior beidseits sowie eine Deaktivierung medial präfrontal. Die Untersuchung nur der

Sessions mit dem rechten Zeigefinger im OPS ergab eine Aktivierung im rechten STG, währenddessen die Untersuchung der Sessions mit dem linken Zeigefinger im OPS eine Aktivierung im linken STG ergab.

Anhand der vorliegenden Arbeit konnte die Bedeutung des rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerkes mit Schwerpunkt auf den rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex bei der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers unter physiologischen Bedingungen bei der Bewältigung einer tatsächlichen motorischen Aufgabe zur Raumwahrnehmung gezeigt werden. Die aus den Läsionsstudien bekannten mit der Raumwahrnehmung assoziierten Areale konnten somit auch anhand der Untersuchung gesunder Probanden bestätigt werden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers, als ein Teilaspekt der Raumwahrnehmung, über die gleichen funktionellen Strukturen realisiert wird.

Die erhobenen Befunde passen gut zu vorliegenden funktionellen Daten wie zum Beispiel Messungen zum räumlichen Arbeitsgedächtnis beziehungsweise zur räumlichen Aufmerksamkeit mittels Nahinfrarotspektroskopie (McKendrick et al. 2014), fMRI (Manoach et al. 2004), (Li et al. 2012) oder fiber-tracking (Suchan et al. 2014). In einer Studie mit Vergleich von Patienten mit präfrontaler Schädigung mit einer gesunden Kontrollgruppe fanden sich bei Einschränkungen des räumlichen Arbeitsgedächtnisses („spatial search task“) Schädigungen u.a. rechts präfrontal (Tsuchida & Fellows 2013). Die mittlere ventrolaterale präfrontale Region scheint auch eine Rolle bei der Entscheidung zu spielen, ob Informationen des Arbeitsgedächtnisses in den posterioren kortikalen Assoziationsregionen gehalten werden, um ggf. wieder aktiv abgerufen werden zu können (Petrides 2005). Bei Entscheidungsprozessen war der rechtsseitige präfrontale Kortex stärker durchblutet (Rilling et al. 2008). Bei unmedizierten (Methylphenidat) Kindern mit ADHS fand sich eine reduzierte Aktivität rechts präfrontal, welche sich unter Medikation normalisierte (Monden et al. 2012).

Mit der unter zusätzlicher unterschwelliger visueller Stimulation deutlichen Aktivierung des STG beidseits konnte die Beteiligung einer weiteren wesentlichen Region des perisylvischen Netzwerkes nachgewiesen werden. In einer großen Läsionsstudie 2013 war der STG die einzige Region, die die Vorhersagekraft aller anderen relevanten Regionen hinsichtlich des Auftretens eines räumlichen Neglectes erhöhte (Smith et al. 2013). Die Untersuchung von Schädigungsmustern zeigte, dass die räumliche Aufmerksamkeit bei Menschen im

Unterschied zu Affen mit dem rechten STG assoziiert ist, einer Region die links mit der Sprache verbunden wird (Karnath et al. 2001). Hervorzuheben ist, dass der temporoparietale Übergang (TPJ) beidseits funktionell mit Komponenten des ventralen Verarbeitungspfades (anteriore Insel, dorsolateraler präfrontalen Kortex und mittlerer Gyrus cinguli), worüber auch die Muster- und Formwahrnehmung realisiert wird, verbunden ist (Kucyi et al. 2012). Die Tatsache, dass sich unter zusätzlicher unterschwelliger visueller Stimulation auch die Reaktionszeiten signifikant verkürzten, spricht gegen eine alleinig aus einer beidseitigen Muster- und Formwahrnehmung über den ventralen Verarbeitungspfad resultierende Aktivierung. Es ist vielmehr von einer zusätzlichen allgemeinen Aufmerksamkeitssteigerung mit im Rahmen der Versuchsanordnung gesteigerter Raumwahrnehmung und kürzeren Reaktionszeiten auszugehen. So ist bekannt, dass eine afferente Stimulation zu einer deutlichen Verbesserung einer Neglectsymptomatik führt (Rubens 1985), (Pizzamiglio et al. 1990), (Karnath et al. 1993) und eine Erhöhung der Aufmerksamkeit mit schnelleren und genaueren Reaktionen auf Zielreize assoziiert ist (Posner et al. 1980), (Lu & Doshier 1998). Patienten mit linksseitigem Neglect infolge einer rechtshemisphäriellen Schädigung zeigen häufig auch verzögerte Reaktionszeiten in einfachen nicht-räumlichen Reaktionstest. Das TPJ-VFC(ventral frontal cortex)-System scheint eine wichtige Rolle zu spielen, wenn es darum geht laufende kognitive Prozesse bei unerwarteten oder neuen Stimuli zu unterbrechen (Corbetta & Shulman 2002). Störungen im Bereich der rechtsseitigen temporoparietalen Übergangsregion führen zu einer veränderten Körpertransformationen und einem veränderten Körperempfinden (Blanke et al. 2005). Die Nichtbeachtung ist assoziiert mit einer Schädigung des temporoparietalen Überganges (Karnath et al. 2011). Die Tatsache, dass in der vorliegenden Studie die unterschwellige visuelle Stimulation zu einer Aktivierung des STG beidseits (und nicht nur rechts) führte, ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass es im Rahmen der Versuchsanordnung zu einer allgemeinen kaum lateralisierten Aktivitätssteigerung kam, welche auch zu einer effektiveren wiederum rechts lateralisierten Raumwahrnehmung und gesteigerten Aufmerksamkeit auf die Antworthand führte. Die über das rechtshemisphärische perisylvische Netzwerk realisierte Raumwahrnehmung würde somit modifiziert über eine allgemeine Aufmerksamkeitssteigerung. Der unmittelbare funktionale und physiologische Zusammenhang begründet die in den oben genannten Läsionsstudien nachgewiesene Bedeutung des rechten STG. Möglicherweise würde die unterschwellige visuelle Stimulation auch zu einer Steigerung von, über das linkshemisphärische perisylvische Netzwerk realisierten, sprachlichen Funktionen führen.

Aufgrund einer dem Neglect zugrundeliegenden Dissoziation des zielgerichteten Top-down-Netzwerkes (intakt) und des stimulusgetriggerten Bottom-up-Netzwerkes (nicht intakt) ist der räumliche Neglect eher als räumliche Aufmerksamkeitsstörung zu bezeichnen (Karnath 2015). Es fanden sich Hinweise, dass das zielgerichtete Top-down-Netzwerk assoziiert ist mit Teilen des intraparietalen Kortex und superioren frontalen Kortex, währenddessen das rechts-lateralisierte stimulusgetriggerte Bottom-up-Netzwerk assoziiert ist mit dem temporoparietalen Kortex und inferioren frontalen Kortex (Corbetta & Shulman 2002). Die zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation unserer Studie führte zu einer Aktivierung des stimulusgetriggerten Bottom-up-Netzwerkes, welches bei Neglect beeinträchtigt ist, und damit mutmaßlich zu einer effektiveren Raumwahrnehmung auch unter physiologischen Bedingungen.

Aufgrund der nachgewiesenen Lateralisierung der STG-Aktivierung unter unterschwelliger visueller Stimulation mit Aktivierung des rechten STG bei Sessions mit dem rechten Zeigefinger im OPS und Aktivierung des linken STG bei Sessions mit dem linken Zeigefinger im OPS, scheint sich die weiter oben beschriebene allgemeine Aktivitätssteigerung unter unterschwelliger visueller Stimulation vor allem auf die Antworthand zu richten. Die Lateralisierung der STG-Aktivierung bei unveränderter visueller Stimulation ist ein weiterer Hinweis dafür, dass es sich bei der STG-Aktivierung nicht nur um die Verarbeitung visueller Stimuli handelt.

Die Deaktivierung medial präfrontal unter unterschwelliger visueller Stimulation ist am wahrscheinlichsten Ausdruck einer Deaktivierung des Ruhezustandsnetzwerkes („default mode network“), welches im Ruhezustand also bei nach innen gerichteter Aufmerksamkeit wie Selbstreflexion aktiviert wird und beim Lösen von Aufgaben deaktiviert wird (Mak et al. 2017) oder (Raichle 2015). Wesentlichen Hirnregionen des Ruhezustandsnetzwerkes sind der mediale präfrontale Kortex, der Precuneus sowie Teile des Gyrus cinguli. Die Deaktivierung medial präfrontal als Ausdruck einer Deaktivierung des Ruhezustandsnetzwerkes unterstreicht zusätzlich die allgemeine Aufmerksamkeitssteigerung unter unterschwelliger visueller Stimulation.

Mit der Aktivierung des dorsalen Thalamus unter unterschwelliger visueller Stimulation fand sich eine weitere Region, welche zumindest mittelbar über eine Beeinflussung der kortikalen Blutperfusion mit dem perisylvischen Netzwerk in enger funktioneller Verbindung steht. Die Thalamuskern fungieren als Mittler sensorischer, motorischer und kognitiver Signale

zwischen verschiedenen subkortikalen Arealen und dem Kortex. Sie spielen eine entscheidende Rolle für die kognitiven Funktionen wie Exekutivfunktionen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit. In der Akutphase nach Thalamusinfarkten finden sich häufig Aufmerksamkeitsstörungen. In einer Vergleichsstudie fanden sich bei Patienten mit Thalamusläsion die visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und das visuelle Kurzzeitgedächtnis leicht beeinträchtigt. Patienten mit einseitiger Thalamusläsion zeigten Defizite in der Arbeitsgeschwindigkeit bei darüber hinaus regelrechten Werten für die visuelle Aufmerksamkeit. Mediale Thalamusläsionen können assoziiert sein mit räumlichen Defiziten und Nichtbeachtung. Eine Läsion medial führt eher zu räumlichen Defiziten, währenddessen Läsionen lateral die Arbeitsgeschwindigkeit beeinflussen (Kraft et al. 2015). Spezifische Thalamuskern spielen eine Schlüsselrolle bei der visuellen Aufmerksamkeit (Rees 2009). In einem Fallbericht wird ein rechtshändiger Patient erwähnt, welcher nach einer Ischämie im rechten Thalamus eine “gekreuzte thalamische Aphasie” mit linksseitigem visuo-räumlichen Neglect und einer konstruktiven Apraxie entwickelt hat (De Witte et al. 2008). Die Wachheit oder anhaltende Aufmerksamkeit scheint mit der rechten Hemisphäre und dort mit dem rechten präfrontalen Kortex und dem rechten anterioren Gyrus cinguli assoziiert zu sein mit Noradrenalin als bedeutendster Transmitter (Sturm et al. 2006).

Beim Menschen findet sich eine höhere Konzentration von Noradrenalin im rechten als im linken Thalamus, was möglicherweise im Zusammenhang steht mit der Rechtslateralisierung des TPJ-VFC-Netzwerkes (Oke et al. 1978). Der Zustrom von Noradrenalin in den präfrontalen Kortex bei neuen Anforderungen scheint der Detektierung des Unterschiedes zwischen Aktion und Belohnung zu dienen und damit Freiraum zu schaffen für neue Verhaltensantworten (Dalley et al. 2001).

Die signifikant kürzeren Reaktionszeiten in den Sessions in denen sich die linke Hand im OPS befand und somit mit der rechten Hand geantwortet werden musste, könnten zum einen aus der Rechtshändigkeit aller Probanden und damit einer schnelleren Antwort rechts resultieren. Es kann diskutiert werden, ob die kürzeren Reaktionszeiten in den Sessions, in denen die linke Hand die motorische Aufgabe bewältigt, zumindest zum Teil Ausdruck sind der Rechtslateralisierung der Raumwahrnehmung, und auch der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers, und damit eines kürzeren unmittelbarerem afferenten Schenkels.

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die Raumwahrnehmung allgemein und auch die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers abhängig sind von einer anhaltenden räumlichen

Aufmerksamkeit und dem räumlichen Arbeitsgedächtnis. Das organische Korrelat der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers scheinen das rechtshemisphärische perisylvische Netzwerk und zumindest mittelbar auch der posteriore Thalamus zu sein.

Die Wachheit oder anhaltende räumliche Aufmerksamkeit ist assoziiert mit dem rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex mit Noradrenalin als bedeutendster Transmitter. Sie wird modifiziert durch ein stimulusgetriggertes Bottom-up-Netzwerk sowie durch ein zielgerichtetes Top-down-Netzwerk. Beim Neglect findet sich eine Dissoziation beider Netzwerke mit gestörtem stimulusgetriggerten Bottom-up-Netzwerk und intaktem zielgerichtetem Top-down-Netzwerk. Das räumliche Arbeitsgedächtnis ist ebenfalls assoziiert mit dem rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex. Das räumliche Arbeitsgedächtnis und die räumliche Aufmerksamkeit bedingen einander und sind auch hinsichtlich ihrer Funktionalität nicht unabhängig zu betrachten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers mit einer Aktivität des rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex assoziiert ist. Die überwiegend aus Läsionsstudien und unter Verwendung eines visuell räumlichen Paradigmas gewonnenen Daten konnten somit auch unter physiologischen Bedingungen und unter Verwendung eines motorischen Paradigmas bestätigt werden. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass es sich bei den aus Läsionsstudien gewonnenen Daten primär um vaskuläre Schädigungsmuster handelt, währenddessen in der vorliegenden Arbeit die funktionelle Dimension beleuchtet wurde. Außerdem konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, eine fMRT-Untersuchung, welche eine tatsächliche motorische Bewegung beinhaltet, ohne Auftreten relevanter störender Bewegungsartefakte durchzuführen.

Die Daten der Läsionsstudien zur Raumwahrnehmung konnten bestätigt werden und es konnte gezeigt werden, dass die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers als Aspekt der Raumwahrnehmung über die gleichen funktionellen Strukturen realisiert wird.

Die zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation führte zu einer Rekrutierung des STG beidseits und des dorsalen Thalamus sowie zu signifikant kürzeren Reaktionszeiten, sodass neben einer Aktivierung des ventralen Verarbeitungspfades auch von einer, über das stimulusgetriggerte Bottom-up-Netzwerk realisierten, gesteigerten zusätzlichen allgemeinen Aktivitätssteigerung mit konsekutiv auch gesteigerter räumlicher Aufmerksamkeit auszugehen ist, welche sich aufgrund der Lateralisierung der STG-Aktivierung und der kürzeren Reaktionszeiten eher auf die Antworthand zu richten scheint.

Der rechte ventrolaterale präfrontale Kortex scheint die wesentliche Struktur bei der Raumwahrnehmung anhand des vorliegenden Paradigmas zu sein. Die zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation führt über eine Rekrutierung des STG beidseits und des dorsalen Thalamus zu einer allgemeinen Aufmerksamkeitssteigerung mit gesteigerter räumlicher Aufmerksamkeit mit mutmaßlich effizienterer Raumwahrnehmung und kürzeren Reaktionszeiten. Es kann zwischen unmittelbar mit der Raumwahrnehmung assoziiertem rechten VLPFC und mittelbar assoziiertem STG beidseits differenziert werden. Hervorzuheben ist, dass auch unterschwellige bzw. vom Probanden nicht bewusst wahrgenommene Reize über eine relevante Aktivierung des Bottom-up-Netzwerkes zu einer Aufmerksamkeitssteigerung führen können.

Die Untersuchung von verschiedenen Patientengruppen mit Symptomen einer gestörten Raumwahrnehmung, insbesondere gestörten Raumwahrnehmung des eigenen Körpers (zum Beispiel Patienten mit einem Neglect oder einer Katatonie), mit vorliegendem Paradigma könnte zu einem tieferen Verständnis der zugrunde liegenden pathophysiologischen Veränderungen führen und möglicherweise auch differenzialdiagnostische Hinweise liefern.

5 Zusammenfassung

Bei unterschiedlichen insbesondere neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen kommt es zu einer beeinträchtigten Raumwahrnehmung und insbesondere beeinträchtigten Raumwahrnehmung des eigenen Körpers. Die bisherigen Informationen zur Raumwahrnehmung wurden zum überwiegenden Teil aus Läsionsstudien gewonnen, die Aufgabenstellung erfolgte fast ausschließlich unter Verwendung eines visuell räumlichen Paradigmas.

Zur Untersuchung der Raumwahrnehmung des eigenen Körpers erfolgte eine funktionelle MRT bei gesunden Probanden, welche eine tatsächliche motorische Aufgabe zu erfüllen hatten. Über eine zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation sollten mögliche Effekte einer gesteigerten Aufmerksamkeit und Rekrutierungsphänomene erfasst werden. Die Reaktionszeiten wurden erfasst.

Die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers führte zu einer Aktivierung des rechten ventrolateralen präfrontalen Kortex. Unter zusätzlicher visueller Stimulation kam es zu einer Rekrutierung des Gyrus temporalis superior beidseits und des dorsalen Thalamus sowie zu kürzeren Reaktionszeiten.

Es konnte gezeigt werden, dass der rechte ventrolaterale präfrontale Kortex die wesentliche Struktur bei der Raumwahrnehmung anhand des vorliegenden Paradigma zu sein scheint und eine zusätzliche unterschwellige visuelle Stimulation über eine Rekrutierung des Gyrus temporalis superior beidseits und des dorsalen Thalamus zu einer allgemeinen Aufmerksamkeitssteigerung mit gesteigerter räumlicher Aufmerksamkeit mit mutmaßlich effizienterer Raumwahrnehmung und kürzeren Reaktionszeiten führt.

Die Daten der Läsionsstudien zur Raumwahrnehmung konnten bestätigt werden und es konnte gezeigt werden, dass die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers als Aspekt der Raumwahrnehmung über die gleichen funktionellen Strukturen realisiert wird.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit unterstreichen die Bedeutung des rechtshemisphärischen perisylvischen Netzwerkes auch für die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Abrams, R.A. & Christ, S.E., 2003. Motion Onset Captures Attention. *Psychological Science*, 14(5), pp.427–432.
- 2 Amunts, K. & Zilles, K., 2013. Funktionelle Neuroanatomie. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 8–19.
- 3 Baddeley, A. & Hitch, G., 1974. Working memory. In G. Bower, ed. *The psychology of learning and motivation : advances in research and theory. Volume 8*. Academic Press, pp. 47–89.
- 4 Behrmann, M. & Tipper, S.P., 1999. Attention accesses multiple reference frames: evidence from visual neglect. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 25(1), pp.83–101.
- 5 Bisiach, E. et al., 1981. Brain and conscious representation of outside reality. *Neuropsychologia*, 19(4), pp.543–551.
- 6 Bisiach, E. & Luzzatti, C., 1978. Unilateral neglect of representational space. *Cortex*, 14(1), pp.129–133.
- 7 Blanke, O. et al., 2005. Linking out-of-body experience and self processing to mental own-body imagery at the temporoparietal junction. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(3), pp.550–557.
- 8 Bloch, F., 1946. Nuclear induction. *Physical Review*, 70(7–8), pp.460–474.
- 9 Boxerman, J.L. et al., 1995. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), pp.555–66.
- 10 Cass, J., Van der Burg, E. & Alais, D., 2011. Finding Flicker: Critical Differences in Temporal Frequency Capture Attention. *Frontiers in Psychology*, 2, p.320.
- 11 Corbetta, M. & Shulman, G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 3(3), pp.201–15.
- 12 Dalley, J.W. et al., 2001. Distinct changes in cortical acetylcholine and noradrenaline efflux during contingent and noncontingent performance of a visual attentional task. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 21(13), pp.4908–4914.
- 13 Dirnagl, U., Lindauer, U. & Villringer, A., 1993. Role of nitric oxide in the coupling of cerebral blood flow to neuronal activation in rats. *Neuroscience letters*, 149(1), pp.43–6.
- 14 Driver, J., 1999. Egocentric and object-based visual neglect. In N. Burgess, K. Jeffery, & J. O’Keefe, eds. *The hippocampal and parietal foundations of spatial cognition*. Oxford University Press, pp. 67–89.

- 15 Fernandez-Duque, D. & Posner, M.I., 1997. Relating the mechanisms of orienting and alerting. *Neuropsychologia*, 35(4), pp.477–486.
- 16 ffytche, D.H., Guy, C.N. & Zeki, S., 1995. The parallel visual motion inputs into areas V1 and V5 of human cerebral cortex. *Brain : a journal of neurology*, pp.1375–94.
- 17 Fox, P.T. et al., 1988. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science (New York, N.Y.)*, 241(4864), pp.462–4.
- 18 Fox, P.T. & Raichle, M.E., 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 83(4), pp.1140–4.
- 19 Frahm, J., Merboldt, K.D. & Hänicke, W., 1993. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magnetic resonance in medicine*, 29(1), pp.139–44.
- 20 Friston, K., Ashburner, J. & Penny, W., 2004. Imaging Neuroscience-Theory and Analysis. In R. S. J. Frackowiak, ed. *Human brain function*. Elsevier Academic Press, pp. 599–1091.
- 21 Gelenberg, A., 1976. THE CATATONIC SYNDROME. *The Lancet*, 307(7973), pp.1339–1341.
- 22 Gerloff, C. et al., 1996. Coregistration of EEG and fMRI in a simple motor task. *Human Brain Mapping*, 4(3), pp.199–209.
- 23 Haalman, I. & Vaadia, E., 1997. Dynamics of neuronal interactions: relation to behavior, firing rates, and distance between neurons. *Human brain mapping*, 5(4), pp.249–53.
- 24 Heinze, H.J. et al., 1994. Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in humans. *Nature*, 372(6506), pp.543–6.
- 25 Hillstrom, A.P. & Yantis, S., 1994. Visual motion and attentional capture. *Perception & psychophysics*, 55(4), pp.399–411.
- 26 Hu, X., Le, T.H. & Uğurbil, K., 1997. Evaluation of the early response in fMRI in individual subjects using short stimulus duration. *Magnetic resonance in medicine*, 37(6), pp.877–84.
- 27 Kaas, J. et al., 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In F. Schmitt et al., eds. *The Organization of the cerebral cortex : proceedings of a Neurosciences Research Program colloquium*. MIT Press, pp. 237–261.
- 28 Karnath, H., 2009. A right perisylvian neural network for human spatial orienting. In M. Gazzaniga, ed. *The cognitive neurosciences*. MIT Press, pp. 259–268.
- 29 Karnath, H.-O., 2015. Spatial attention systems in spatial neglect. *Neuropsychologia*, 75, pp.61–73.

- 30 Karnath, H.-O. et al., 2011. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain : a journal of neurology*, 134(Pt 3), pp.903–12.
- 31 Karnath, H.O. et al., 2005. Normalized perfusion MRI to identify common areas of dysfunction: Patients with basal ganglia neglect. *Brain*, 128(10), pp.2462–2469.
- 32 Karnath, H.O., 1994. Subjective body orientation in neglect and the interactive contribution of neck muscle proprioception and vestibular stimulation. *Brain*, 117(5), pp.1001–1012.
- 33 Karnath, H.O., Christ, K. & Hartje, W., 1993. Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain*, 116(2), pp.383–396.
- 34 Karnath, H.O., Ferber, S. & Himmelbach, M., 2001. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature*, 411(6840), pp.950–953.
- 35 Kraft, A. et al., 2015. Dissociable spatial and non-spatial attentional deficits after circumscribed thalamic stroke. *Cortex*, 64, pp.327–342.
- 36 Kucyi, a., Hodaie, M. & Davis, K.D., 2012. Lateralization in intrinsic functional connectivity of the temporoparietal junction with salience- and attention-related brain networks. *Journal of Neurophysiology*, (September 2012), pp.3382–3392.
- 37 Kwong, K.K. et al., 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(12), pp.5675–9.
- 38 Lai, F.M., Udenfriend, S. & Spector, S., 1975. Presence of norepinephrine and related enzymes in isolated brain microvessels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(11), pp.4622–5.
- 39 Lauterbur, P.C., 1973. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242(5394), pp.190–191.
- 40 Leonhardt, H., 1986. Kreislauforgane. In W. Kahle & W. Platzer, eds. *Innere Organe*. Thieme, pp. 4–81.
- 41 Li, C. et al., 2012. An fMRI Study of the Neural Systems Involved in Visually Cued Auditory Top-Down Spatial and Temporal Attention. *PLoS ONE*, 7(11).
- 42 Logie, R.H., 1995. *Visuo-spatial Working Memory*, Psychology Press.
- 43 Lu, Z.L. & Doshier, B.A., 1998. External noise distinguishes attention mechanisms. *Vision research*, 38(9), pp.1183–98.
- 44 Mak, L.E. et al., 2017. The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, p.brain.2016.0438.
- 45 Malhotra, P. et al., 2004. Impaired Spatial Working Memory: One Component of the Visual Neglect Syndrome? *Cortex*, 40(4), pp.667–676.

- 46 Malonek, D. et al., 1997. Vascular imprints of neuronal activity: relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94(26), pp.14826–31.
- 47 Malonek, D. & Grinvald, A., 1996. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science (New York, N.Y.)*, 272(5261), pp.551–4.
- 48 Manoach, D.S. et al., 2004. Hemispheric specialization of the lateral prefrontal cortex for strategic processing during spatial and shape working memory. *NeuroImage*, 21(3), pp.894–903.
- 49 Mansfield, P. et al., 1973. Symmetrized multipulse nuclear-magnetic-resonance experiments in solids: Measurement of the chemical-shift shielding tensor in some compounds. *Physical Review B*, 7(1), pp.90–105.
- 50 Mansfield, P. & Maudsley, A.A., 1977. Medical imaging by NMR. *British Journal of Radiology*, 50(591), pp.188–194.
- 51 McKendrick, R. et al., 2014. Enhancing dual-task performance with verbal and spatial working memory training: continuous monitoring of cerebral hemodynamics with NIRS. *Neuroimage*, 85 Pt 3, pp.1014–1026.
- 52 Menon, R.S. et al., 1995. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magnetic resonance in medicine*, 33(3), pp.453–9.
- 53 Mesulam, M.M., 1998. From sensation to cognition. *Brain*, 121(6), pp.1013–1052.
- 54 Monden, Y. et al., 2012. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*, 1(1), pp.131–140.
- 55 Moser, E., Teichtmeister, C. & Diemling, M., 1996. Reproducibility and postprocessing of gradient-echo functional MRI to improve localization of brain activity in the human visual cortex. *Magnetic resonance imaging*, 14(6), pp.567–79.
- 56 Northoff, G., 2002. Catatonia and neuroleptic malignant syndrome: Psychopathology and pathophysiology. *Journal of Neural Transmission*, 109(12), pp.1453–1467.
- 57 Northoff, G. et al., 1999. Impairment in visual-spatial function in catatonia: A neuropsychological investigation. *Schizophrenia Research*, 37(2), pp.133–147.
- 58 Ogawa, S. et al., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), pp.9868–72.
- 59 Oke, a et al., 1978. Lateralization of norepinephrine in human thalamus. *Science (New York, N.Y.)*, 200(4348), pp.1411–3.

- 60 Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), pp.97–113.
- 61 Osaka, N., 2007. Active consciousness and the prefrontal cortex: A working-memory approach. *Shinrigaku Kenkyu*, 77(6), pp.553–566.
- 62 Pauling, L. & Coryell, C.D., 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22, pp.210–216.
- 63 Petrides, M., 2005. Lateral prefrontal cortex: architectonic and functional organization. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), pp.781–795.
- 64 Pizzamiglio, L. et al., 1990. Effect of optokinetic stimulation in patients with visual neglect. *Cortex*, 26(4), pp.535–540.
- 65 Posner, M.I., Snyder, C.R.R. & Davidson, B.J., 1980. Attention and the detection of signals. *Journal of Experimental Psychology: General*, 109(2), pp.160–174.
- 66 Posner, M.L. & Petersen, S.E., 1990. the Attention System of the human brain. *Control*, 13(1), pp.25–42.
- 67 Purcell, E., Torrey, H. & Pound, R., 1946. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Physical Review*, 69(1–2), pp.37–38.
- 68 Raichle, M.E. et al., 1975. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 72(9), pp.3726–30.
- 69 Raichle, M.E., 2015. The Brain’s Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38(1), pp.433–447.
- 70 Ramsey, N.F. et al., 1996. Reproducibility of human 3D fMRI brain maps acquired during a motor task. *Human Brain Mapping*, 4(2), pp.113–121.
- 71 Rees, G., 2009. Visual Attention: The Thalamus at the Centre? *Current Biology*, 19(5).
- 72 Rilling, J.K., King-Casas, B. & Sanfey, A.G., 2008. The neurobiology of social decision-making. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), pp.159–165.
- 73 Roland, P.E., 1997. *Brain activation*, Wiley-Liss.
- 74 Rorden, C. & Karnath, H.O., 2010. A simple measure of neglect severity. *Neuropsychologia*, 48(9), pp.2758–2763.
- 75 Roy, C.S. & Sherrington, C.S., 1890. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of physiology*, 11(1–2), p.85–158.17.

- 76 Rubens, A.B., 1985. Caloric stimulation and unilateral visual neglect. *Neurology*, 35(7), pp.1019–1024.
- 77 Sanada, M., Ikeda, K. & Hasegawa, T., 2015. Shape and spatial working memory capacities are mostly independent. *Frontiers in psychology*, 6(JAN), p.581.
- 78 Sanders, J.A., Lewine, J.D. & Orrison, W.W., 1996. Comparison of primary motor cortex localization using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Human Brain Mapping*, 4(1), pp.47–57.
- 79 Semmler, W. et al., 2014. Grundlagen der MRT und MRS. In M. Reiser & W. Semmler, eds. *Magnetresonanztomographie*. Springer, pp. 4–131.
- 80 Smith, D. V et al., 2013. Decoding the anatomical network of spatial attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(4), pp.1518–23.
- 81 Spalek, T.M., Kawahara, J. & Di Lollo, V., 2009. Flicker is a primitive visual attribute in visual search. *Canadian journal of experimental psychology = Revue canadienne de psychologie experimentale*, 63(4), pp.319–22.
- 82 Stöcker, T. & Shah, N.J., 2013. Grundlagen der MR-Bildgebung. In *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, pp. 61–78.
- 83 Sturm, W. et al., 2006. Spatial attention: More than intrinsic alerting? *Experimental Brain Research*, 171(1), pp.16–25.
- 84 Suchan, J. et al., 2014. Fiber pathways connecting cortical areas relevant for spatial orienting and exploration. *Human Brain Mapping*, 35(3), pp.1031–1043.
- 85 Talairach, J. & Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain, 1988. *Theime, Stuttgart, Germany*, 270, p.132.
- 86 Tsubokawa, T. et al., 1980. Changes in local cerebral blood flow and neuronal activity during sensory stimulation in normal and sympathectomized cats. *Brain research*, 190(1), pp.51–64.
- 87 Tsuchida, A. & Fellows, L.K., 2013. Are core component processes of executive function dissociable within the frontal lobes? Evidence from humans with focal prefrontal damage. *Cortex*, 49(7), pp.1790–1800.
- 88 De Witte, L. et al., 2008. Crossed aphasia and visuo-spatial neglect following a right thalamic stroke: a case study and review of the literature. *Behavioural neurology*, 19(4), pp.177–194.
- 89 Wolf, G., 1997. Nitric oxide and nitric oxide synthase: biology, pathology, localization. *Histology and histopathology*, 12(1), pp.251–61.
- 90 Wolfe, J.M. & Horowitz, T.S., 2004. Opinion: What attributes guide the deployment of visual attention and how do they do it? *Nature Reviews Neuroscience*, 5(6), pp.495–501.

- 91 Wood, J.N., 2011. When do spatial and visual working memory interact? *Attention, perception & psychophysics*, 73(2), pp.420–39.
- 92 Yantis, S. & Jonides, J., 1984. Abrupt visual onsets and selective attention: evidence from visual search. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 10(5), pp.601–21.
- 93 Yetkin, F.Z. et al., 1996. Test-retest precision of functional MR in sensory and motor task activation. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 17(1), pp.95–8.
- 94 Zarahn, E., Aguirre, G. & D'Esposito, M., 1997. A Trial-Based Experimental Design for fMRI. *NeuroImage*, 6(2), pp.122–138.

7 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei Prof. (em) Dr. med. B. Bogerts und Prof. Dr. med. Dr. phil. Georg Northoff für die Unterstützung, inspirierenden Gespräche und Diskussionen und insbesondere auch für die Geduld während des Entstehens dieser Arbeit bedanken. Meinem Kollegen Daniel Bittner verdanke ich viele wertvolle praktische Hinweise.

Besonders danken möchte ich meiner Frau für ihre Liebe und meinen Kindern, welche für mich ein Hort des Glückes sind.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Die Raumwahrnehmung des eigenen Körpers während motorischer Aktivität und deren Modifikation durch unterschwellige visuelle Stimulation - eine fMRT Studie

In der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

mit Unterstützung durch Prof. (em) Dr. med. B. Bogerts und Prof. Dr. med. Dr. phil. Georg Northoff

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den

Unterschrift

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.