

**ANALYSE CROSSMODALER INTERAKTIONEN ZWISCHEN  
AUDITIVEM UND SOMATOSENSORISCHEM SYSTEM  
MITTELS FUNKTIONELLER KERNSPINTOMOGRAFIE**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Denise Andrea Schaller  
geboren am 14.04.1990 in Oelsnitz/Vogtland**

**Gutachter:**

- 1. Prof. Dr. Otto W. Witte**
- 2. PD Dr. Gerd Fabian Volk**
- 3. PD Dr. David Thomas Weise**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 07.12.2021**

*in Erinnerung an Lothar Köhler (†2014)*

*Was der Mensch mit großer Arbeit erstreiten muss, das wird ihm eine Herzensfreude.*

Meister Eckart

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung .....	7
2. Einleitung.....	9
2.1. Auditives und somatosensorisches System .....	9
2.1.1. Auditives System .....	9
2.1.2. Somatosensorisches System.....	13
2.2. Crossmodale Interaktion.....	18
2.3. Grundlagen der Magnetresonanztomografie und funktionellen Bildgebung .....	21
2.3.1. Physikalische Grundlagen und strukturelle Bildgebung .....	22
2.3.2. Funktionelle Bildgebung.....	23
3. Fragestellung - Ziele der Arbeit .....	24
4. Methodik.....	25
4.1. Probanden .....	25
4.2. Psychophysische Messungen .....	26
4.2.1. Experimentelles Design .....	27
4.2.2. Datenanalyse .....	31
4.3. Funktionelle Bildgebung mittels fMRT .....	32
4.3.1. Experimentelles Design .....	32
4.3.2. Datenanalyse .....	35
5. Ergebnisse .....	40
5.1. Psychophysische Messungen .....	40
5.1.1. Bestimmung der taktilen mechanischen Detektionsschwelle (MDT).....	40
5.1.2. Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientation-Task.....	43
5.2. Funktionelle MRT .....	45
5.2.1. Blockdesign - Ruheaktivität unter verschiedenen akustischen Bedingungen	46
5.2.2. Taktile Stimulation unter den Bedingungen „Rauschen“ > „Lärm“ .....	47

5.2.3.	Funktionelle Konnektivitätsanalyse .....	48
5.2.4.	Effektive Konnektivitätsanalyse mittels Granger-Kausalität .....	50
5.3.	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	52
5.3.1.	Psychophysische Messungen.....	52
5.3.2.	fMRT Analysen des Block-/Eventdesigns .....	52
5.3.3.	Konnektivitätsanalysen (fMRT) .....	52
6.	Diskussion .....	53
6.1.	Methodisches Vorgehen.....	54
6.1.1.	Probanden .....	54
6.1.2.	Biophysische Messungen .....	56
6.1.3.	fMRT .....	59
6.2.	Ergebnisse .....	62
6.2.1.	Psychophysische Messungen.....	62
6.2.2.	Funktionelle Magnetresonanztomografie .....	64
7.	Schlussfolgerungen .....	75
8.	Literatur- und Quellenverzeichnis .....	77
9.	Anhang.....	86
9.1.	Einverständniserklärung zur Studie:.....	86
9.2.	Zielregionen (Region of interest, ROI).....	87
9.3.	Cluster-Tabellen .....	90
9.4.	Übersichtstabellen funktionelle und effektive Konnektivitätsanalysen .....	92
9.5.	Tabellenverzeichnis.....	94
9.6.	Abbildungsverzeichnis.....	95
9.7.	Ehrenwörtliche Erklärung .....	96
9.8.	Danksagung .....	97

## **Abkürzungsverzeichnis:**

ACPC-Linie	Verbindungsline zwischen Commisura anterior und Commisura posterior	MDT	mechanical detection threshold (taktile Detektionsschwelle)
ALM	Allgemeines lineares Modell	MEG	Magnetenzephalografie
ANOVA	univariate Varianzanalyse	MNI	Montreal Neurological Institute
B	beidseits	(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomogra phie
BA	Brodman-Areal	MW	Mittelwert
BOLD	blood oxygen level dependency	Ncl. /Ncll.	Nucleus/Nucleii
bzw.	beziehungsweise	PET	Positronenemissions- tomografie
ca.	zirka	QST	quantitativ-sensorische Testung
DFM	default mode network/Ruheaktivitäts- netzwerk	R	rechts
DFNS	Deutscher Forschungsverbund Neuropathischer Schmerzen	RA	rapid adapting
EEG	Elektroenzephalogramm	ROI	region of interest
EPI	echo planar imaging	rsfMRT	resting-state-MRT
et al.	und Coautoren	S.	Seite
FDR	false discovery rate	SA	slow adapting
GC	Granger-Kausalität	SPM	statistic parametric maps
GOT	Grating Orientation Task	TE	echo time (Echozeit)
JVP-Domes	Stempel nach Johnson, Van Boven und Philips	TR	repetition time (Messwiederholungszeit)
L	links	u.a.	unter anderem
lat.	latein	z. T.	zum Teil
<i>m</i>	Median		

## 1. Zusammenfassung

Die Integration von Reizen aus verschiedenen Sinnesmodalitäten bildet die Grundlage für Wahrnehmung und Orientierung des Menschen in seiner Umwelt. Sowohl auf frühen Ebenen der Verarbeitung als auch in höheren kortikalen Arealen kommt es zu crossmodale Interaktionen. Diese beschreiben die wechselseitige Beeinflussung verschiedener Sinnesmodalitäten untereinander, und führen zu Veränderungen der Perzeption von dargebrachten Reizen und der dieser zugrundeliegenden Hirnaktivität. So kann zum Beispiel durch bestimmte akustische Reize die taktile Wahrnehmung der Struktur von explorierten Oberflächen verändert werden. Dies kann bei der sogenannten *Pergamenthaut-Illusion (parchement-skin-illusion)* beobachtet werden. Die bei derartigen Phänomenen im zentralen Nervensystem zugrunde liegenden funktionellen Veränderungen sind sowohl für Interaktionen zwischen visuellem und somatosensorischem als auch zwischen visuellem und auditivem System relativ gut erschlossen. Die Interaktionen von auditivem und somatosensorischen System hingegen sind bisher kaum untersucht.

Im Rahmen dieser Arbeit soll diesbezüglich ein Beitrag zum Verständnis des direkten Einflusses auditiver Stimuli auf die verschiedenen Ebenen der somatosensorischen Verarbeitung geleistet werden.

Hierzu erfolgte zunächst die Testung der Berührungsempfindlichkeit auf der Haut durch die Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle mittels von-Frey-Haaren. Hier zeigte sich, dass sich die Wahrnehmungsschwelle in Abhängigkeit der Art der dargebotenen akustischen Reize im Vergleich zur Untersuchung in Ruhe verändert. Weißes Rauschen, welches sich als monotoner und unspezifischer Lärm charakterisieren lässt, verschlechtert die sensible Wahrnehmung. Im Gegensatz dazu kommt es bei komplexerem, spezifischem Lärm (im Fall dieser Studie sehr rhythmische, aber wenig melodische Instrumental-Heavy-Metal-Musik) zu einer Absenkung der Wahrnehmungsschwelle und somit einem verbesserten Empfinden sensibler Reize. In weiterführenden fMRT-Untersuchungen zeigte sich, dass dieses unerwartete Phänomen in einer unterschiedlichen Grundaktivität des Gehirns begründet liegt. Diese zeigt bei unspezifischem Lärm (*white noise*) eine erhöhte Bereitschaft zur Verarbeitung multisensorischer Reize, was mit einer Mehraktivierung in Bereichen des visuellen, somatosensorischen und auditiven Kortex sowie im Bereich höherer Assoziationsareale verbunden ist. Gleichzeitig lässt sich eine vermehrte Konnektivität zwischen den

beteiligten Hirnarealen nachweisen. Demgegenüber tritt bei spezifischem Lärm (rhythmische Instrumental-Heavy-Metal-Musik) ein auf die monosensorische Wahrnehmung ausgelegter Zustand des Gehirns ein, der sich durch eine verminderte funktionelle Konnektivität und eine selektive Modulation des somatosensorischen Kortex durch den Thalamus auszeichnet. Mehraktivierungen im Vergleich zu unspezifischem Rauschen finden sich hierbei jedoch nicht.

Zu vermuten wäre in diesem Zusammenhang zudem ein antagonistischer Effekt bei komplexeren Wahrnehmungsaufgaben, wie er auch für visuelle-somatosensorische Interaktionen beschrieben ist. Eine Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientation-Task (GOT) konnte dies jedoch nicht bestätigen, was möglicherweise darin begründet liegt, dass dieser Test eher Prozesse der visuell-somatosensorischen Integration untersucht und daher durch auditive Reize weniger beeinflusst wird.

Diese Arbeit stellt somit einen Beitrag zum besseren Verständnis auditiv-somatosensorischer Interaktionen da und beweist deren Modulierbarkeit durch die Qualität der dargebotenen Reize auf allen Ebenen der Verarbeitung (u.a. durch *bottom-up*- und *top-down*-Regulation sowie Aufmerksamkeitsphänomene). Perspektivisch können sich hieraus auch Ansätze zum therapeutischen Einsatz crossmodaler Anpassungsmechanismen bei Erkrankungen ergeben, die mit einer Störung in einem sensorischen System und damit zusammenhängenden Veränderungen in der Verarbeitung von Sinnesreizen anderer Modalitäten einhergehen. Insbesondere in Anbetracht der Tatsache, dass solche Erkrankungen (z.B. Tinnitus oder Migräne) mit hoher Prävalenz unter Personen im erwerbstätigen Alter einhergehen und aufgrund ihrer Komplexität vor allem durch multimodale Langzeittherapien behandelt werden, erscheinen neue therapeutische Ansatzpunkte lohnenswert.



## **2. Einleitung**

Spielt man Probanden, während diese ihre Hände aneinander reiben, akustische Reize in verschiedenen Frequenzen vor, verändert sich deren taktile Empfindungen. Während höhere Frequenzen zur Wahrnehmung einer trockeneren und glatteren Oberfläche führen, wird diese bei niedrigeren Frequenzen als rauher und feuchter empfunden. Dieser als *Pergamenthaut-Illusion* (*parchement-skin illusion*) bekannte Effekt (Jousmäki und Hari 1998) ist ein bekanntes Beispiel für *multisensorische Wahrnehmungstäuschungen* und crossmodale Interaktionen zwischen auditivem und somatosensorischen System. Wie derartige Wechselbeziehungen zwischen verschiedenen Sinnesmodalitäten beschrieben werden können und welchen Grundprinzipien sie folgen, wird in Kapitel 2.2 (Seite 18) ausgeführt werden. Grundlegend für das Verständnis sind dabei zunächst Anatomie und Physiologie der einzelnen sensorischen Systeme, ein Überblick über somatosensorisches und auditives System findet sich daher in Kapitel 2.1 (Seite 9). Des Weiteren erfolgt in Kapitel 2.3 (Seite 21) eine kurze Einführung in die Funktionsweise der Magnetresonanztomografie. Diese stellt durch die Möglichkeit der Erhebung anatomischer und funktioneller Daten eine wesentliche Methode moderner Neurowissenschaft dar und findet in dieser Arbeit Verwendung.

### **2.1. Auditives und somatosensorisches System**

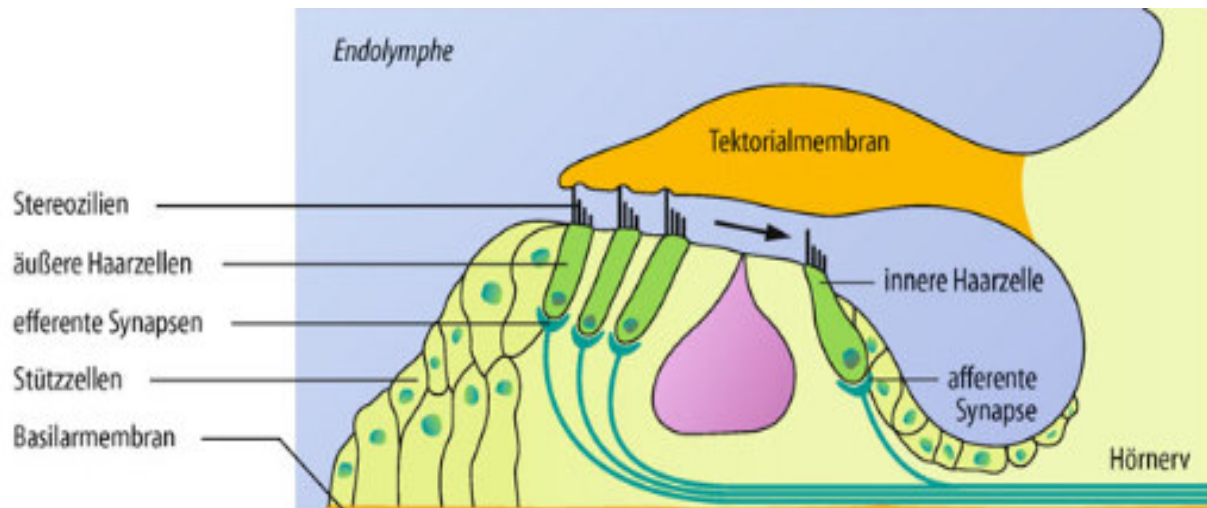
#### **2.1.1. Auditives System**

##### *2.1.1.1. Schallverarbeitung in Mittel- und Innenohr*

Die Umsetzung der vielfältigen und komplexen Aufgaben des auditiven Systems wie Sprachverständnis, akustische Orientierung in der Umwelt sowie die Beurteilung von Lautstärke, Rhythmus und Melodik beruhen auf der Umwandlung von Schallwellen in neuronale (und damit elektrische) Signale und deren Verarbeitung in höheren kortikalen Arealen. Schall entsteht durch das Schwingen von Körpern, was zur Ausbreitung von Zonen von Über- und Unterdruck um das schwingende Medium führt (Brenner 2014, S. 736). Für das Hörempfinden ist neben dem Schalldruckpegel, der sich aus der entstehenden Amplitude (Schalldruck) und einem festgelegten Bezugsschalldruck berechnen lässt (Schmidt et al. 2011, S. 288) zudem die Frequenz, definiert durch die Schwingungen pro Sekunde (Brenner 2014, S. 736-737), von Bedeutung.

Der Schall wird über das Trommelfell in das luftgefüllte Mittelohr weitergeleitet. Von dort aus erfolgt die Übertragung durch die Gehörknöchelchenkette aus Hammer, Amboss und Steigbügel über das Foramen ovale in das flüssigkeitsgefüllte Innenohr (Brenner 2014, S.

738-741). Durch die so entstehenden Bewegungen der Perilymphe in der Cochlea (Gehörschnecke) kommt es zu mikromechanischen Veränderungen am Corti-Organ (siehe Abbildung 1, S.10), welches sich in der mit Endolymphe gefüllten Scala media zwischen den beiden Perilymphe führenden Kanälen Scala tympani und Scala vestibuli befindet.



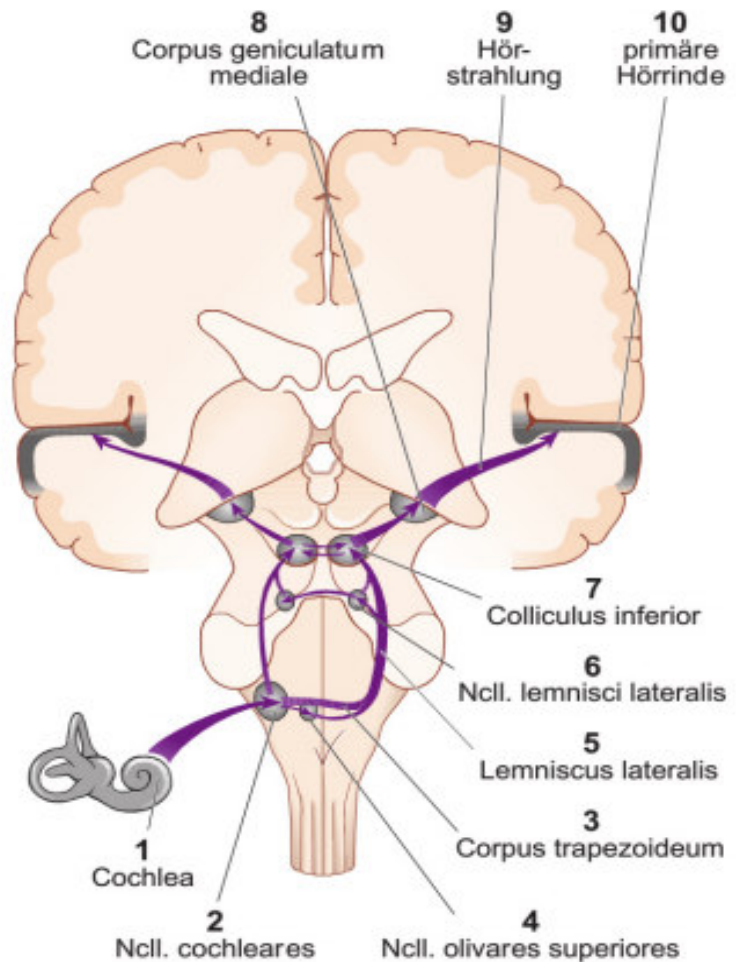
**Abbildung 1: Aufbau des Corti-Organs (Schmidt et al. 2011, S. 323)**

Durch die Relativbewegung zwischen der sich ebenfalls in der Scala media befindlichen Tektorialmembran und dem Corti-Organ kommt es zu einer Bewegung der Sinneshärchen (Stereozilien) der äußeren Haarzellen, was wahrscheinlich zu einer Mitbewegung der inneren Haarzellen führt (sog. *hydrodynamische Koppelung*, (Schmidt et al. 2011, S. 295-296)). In den inneren Haarzellen entsteht durch die Bewegung der Stereozilien schließlich ein Sensorpotential (*mechanoelektrische Transduktion*). Daraus resultiert wiederum die Freisetzung von Neurotransmittern (Schmidt et al. 2011, S. 296-300). Im ersten Neuron der Hörbahn, den bipolaren Hörnervenzellen, deren Zellkörper sich im Ganglion spirale befinden (Trepel 2012, S. 242), wird nun ein Aktionspotential ausgelöst. Dabei werden niedrigere Frequenzen in den basalen; höhere Frequenzen in apikalen Abschnitten der Cochlea verarbeitet. Diese tonotope Gliederung setzt sich bis zum primären auditiven Kortex fort (Krick et al. 2013).

#### 2.1.1.2. Die Hörbahn

Die Neurone der bipolaren Hörnervenzellen ziehen zu den Ncl. cochleares anterior et posterior in der Medulla oblongata. Nur auf dieser Ebene werden ausschließlich Informationen aus einem Ohr codiert (Krick et al. 2013). Die Mehrzahl der Fasern vom Ncl. cochlearis anterior ziehen im Anschluss als Corpus trapezoideum zur kontralateralen

Seite und werden zu einem großen Teil in den Ncl. olivares superiores und dem Ncl. corporis trapezoidei auf das zweite Neuron verschaltet. Im Gegensatz dazu kreuzt der vom Ncl. cochlearis posterior kommende kleinere Anteil der Fasern ohne Verschaltung auf die Gegenseite (Trepel 2012, S. 242-243). Im Anschluss bilden die Hörbahnfasern auf der kontralateralen Seite den Lemniscus lateralis und ziehen zur Vierhügelplatte und von dort aus als Brachium colliculi inferioris zum Corpus geniculatum laterale des Thalamus, wo sie erneut



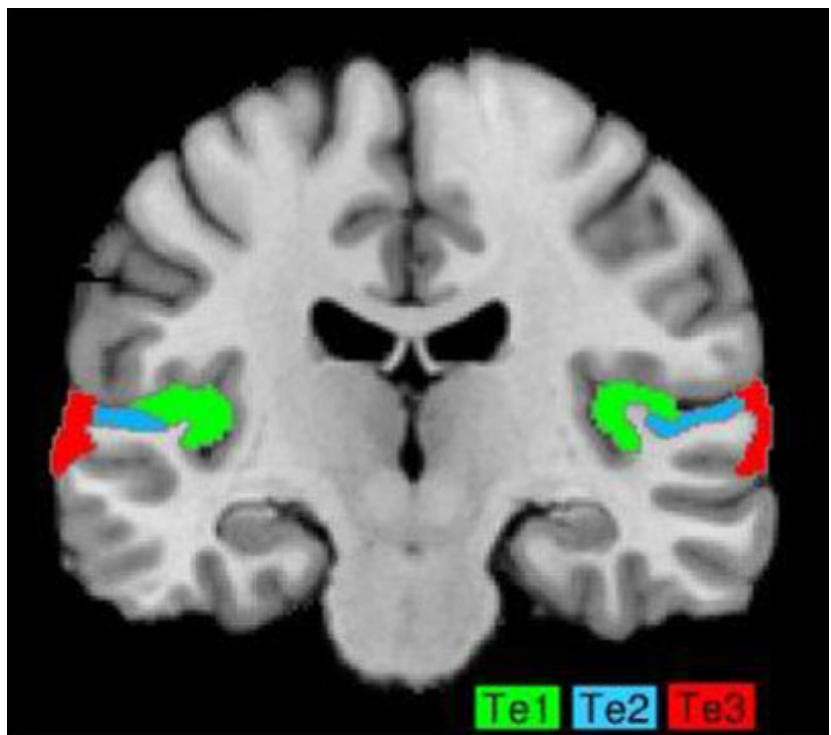
**Abbildung 2: Schema der Hörbahn**  
 modifiziert nach Trepel 2012, S. 242

verschaltet werden. Auf all diesen Ebenen werden immer wieder einzelne Fasern verschaltet oder kreuzen auf die Gegenseite. Diese ausgeprägte bilaterale Interaktion bereits auf Hirnstammebene ist insbesondere für das Richtungshören von Bedeutung (Trepel 2012, S. S42-243). Des Weiteren erfolgt bereits auf Ebene der Vierhügelplatte eine Interaktion mit anderen Sinnesmodalitäten. In erster Linie erfolgen hier Verschaltungen mit dem visuellen System und dem Gleichgewichtssinn (Krick et al. 2013). Schließlich erfolgt die Weiterleitung der Informationen über die Hörstrahlung im hinteren Bereich der Capsula interna zur primären Hörrinde.

### 2.1.1.3. Auditive Verarbeitung im Bereich der Großhirnrinde

Der primäre auditive Kortex (*Area Te1* bzw. *Area 41* nach Brodmann, siehe Abbildung 3, S. 12) befindet sich an der dorsalen superioren Fläche des Temporallappens im Bereich der *Gyri temporales transversi* (*Heschl-Querwindungen*) und dient ausschließlich zur interpretationsfreien Bewusstwerdung von akustischen Reizen (Trepel 2012, S. 243). Niedrigere Frequenzen werden hier anterolateral, höhere Frequenzen eher posteromedial

verarbeitet (*tonotope Gliederung*) (Talavage et al. 2000, Mai und Paxinos 2012, S. 1287). Die sekundäre Hörrinde (*Area Te2*, siehe Abbildung 3, S. 12) schließt sich anatomisch direkt an die primäre Hörrinde an, befindet sich im Bereich der Brodmann-Areale 42 und nimmt einen Großteil des Planum temporale ein (Mai und Paxinos 2012, S. 1288). Zu beachten ist, dass der Übergang von primärem zu sekundärem auditorischen Kortex variabel ist und mitunter bereits in den Heschl-Querwindungen höhere Verarbeitungsprozesse stattfinden (Rademacher et al. 2001, Mai und Paxinos 2012, S. 1283). Die weitere auditive Verarbeitung erfolgt schließlich in *Area Te3* (siehe Abbildung 3, S. 12), welche in weiten Teilen *Area 22* nach Brodmann entspricht und zwei Drittel des Gyrus temporalis superior einnimmt (Mai und Paxinos 2012, S. 1288). Die auditiven Assoziationsareale befinden sich in einem relativ großen Areal des Kortex und nehmen fast die gesamte Fläche des Temporallappens ein (Krick et al. 2013). Funktionell dienen sie der höheren Verarbeitung akustischer Reize - während auf der nicht-dominanten Seite vor allem Musik verarbeitet wird, sind sie in der dominanten Hemisphäre entscheidend an der Verarbeitung von Sprache beteiligt. Hierbei zeigt sich auch eine Spezialisierung verschiedener Areale: Während die Tonhöhe vor allem im Bereich des mittleren superioren Temporallappens bewertet wird, werden seltene Änderungen der Tonhöhe weiter posterior im superioren Temporallappen oder im Planum temporale verarbeitet (Alho et al. 2014). Stimm- und Sprachverarbeitung findet im mittleren superioren Temporallappen und im mittleren Bereich des Sulcus temporalis superior statt (Alho et al. 2014). Unter anderem befindet sich im Bereich des sekundären auditiven Kortex auch das bedeutsame sensorische Sprachzentrum (*Wernicke-Areal*) (Trepel 2012, S. 244).



**Abbildung 3: Kortexareale der auditiven Verarbeitung im Bereich des Gyrus temporalis superior**  
 modifiziert nach Mai und Paxinos 2012, S. 2186  
 primärer auditiver Kortex (*Te1*, grün), sekundärer auditiver Kortex (*Te2*, blau), tertiärer auditiver Kortex (*Te3*, rot)

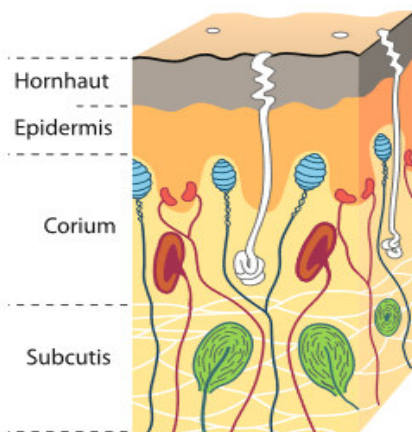
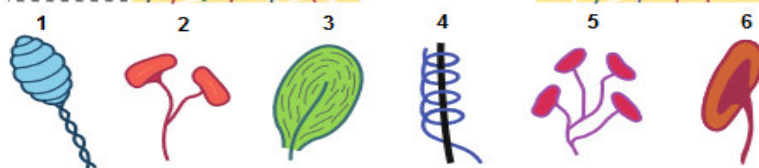
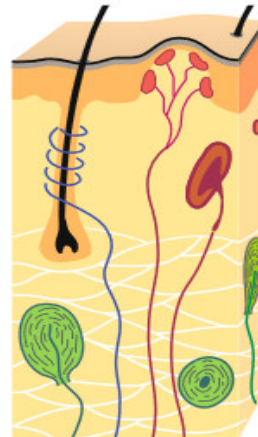
Einige Forschungsergebnisse legen allerdings nahe, dass Sprache stärker bilateral verarbeitet wird als allgemein angenommen, so kommt es zum Beispiel zu starken bilateralen Aktivierungen sowohl bei Stimulationen in Form von Sprache als auch bei nicht-sprachlichen Reizungen (Binder et al. 1999). Neben ihrer Interaktion mit dem primären auditiven Kortex unterhält die sekundäre Hörrinde verschiedenste zusätzliche Afferenzen und Efferenzen zu anderen Assoziationsarealen insbesondere des visuellen Systems, was komplexe kognitive Vorgänge wie Schreiben oder Lesen ermöglicht (Trepel 2012, S. 244).

### **2.1.2. Somatosensorisches System**

Das somatosensorische System verarbeitet eine Vielzahl von äußerlichen und körpereigenen Reizen. Es beinhaltet neben der Tiefensensibilität des Bewegungsapparates (Propriozeption) und der meist unbewussten Wahrnehmung körpereigener, viszeraler Vorgänge (Enterozeption) auch die Oberflächensensibilität der Haut (Ekterozeption), den eigentlichen Tastsinn (Schmidt et al. 2011, S. 203). Hier wird zudem nochmals zwischen Schmerz-, Temperatur- und Druck- beziehungsweise Berührungsempfinden differenziert, da sich diese sowohl in ihren Rezeptoren, als auch in der Weiterleitung und der zentralen Verarbeitung der Reize unterscheiden. Die differenzierte Wahrnehmung der unterschiedlichen somatosensorischen Reize wird durch verschiedene spezialisierte Sinneszellen, sogenannte Mechanosensoren, gewährleistet.

#### *2.1.2.1. Periphere Sinnesrezeptoren des somatosensorischen Systems*

Diese Sinneszellen unterscheiden sich bezüglich ihrer Lage in der Haut, ihrer Morphologie, dem Adaptationsverhalten ihrer Afferenzen und ihrer Funktion. Grundsätzlich unterscheidet man hierbei langsam adaptierende SA-Sensoren (*SA = slowly adapting*) und schnell adaptierende RA-Sensoren (*RA = rapidly adapting*). Die in der Grenzzone zwischen Dermis und Epidermis gelegenen Merkel-Zellen (Abbildung 4.2, Seite 14) leiten Informationen an SA-I-Afferenzen weiter.

**A Unbehaarte Haut****B Behaarte Haut****Abbildung 4: Mechanosensoren der Haut**

modifiziert nach Schmidt et al. 2011, S. 284

- 1 Meissner-Zellkomplex
- 2 Merkel-Zelle
- 3 Vater-Pacini-Körperchen
- 4 Haarfollikel-Sensor
- 5 Tastscheiben
- 6 Ruffini-Kolben

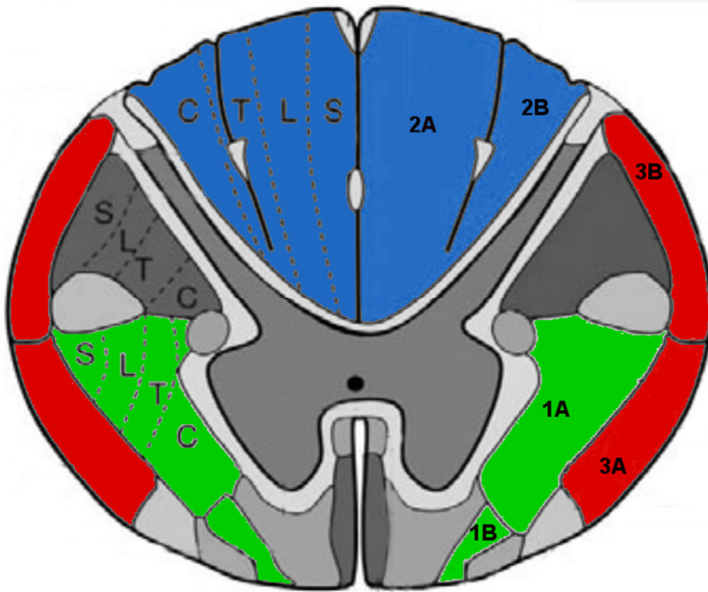
Die SA-II-Sensoren entsprechen den spindelförmigen Ruffini-Kolben (Abbildung 4.6) in der oberen Dermis und ihren Afferenzen (Schmidt et al. 2011, S. 208). Sie sind im Gegensatz zu den SA-I-Sensoren nicht dazu in der Lage, bei rascher Zunahme der Reizintensität ihre Entladungsfrequenz zu erhöhen. Alle SA-Sensoren reagieren in erster Linie auf Dauerdeformation und dienen somit der Wahrnehmung von Druck (Schmidt et al. 2011, S. 206, Trepel 2012, S. 348). Zur Wahrnehmung von raschen Reizstärkenänderungen und Berührungen dienen hingegen die Meissner-Zellkomplexe (Abbildung 4.1) an der Epidermis-Dermis-Grenze. Als reine Geschwindigkeitssensoren gehören sie zu den RA-Sensoren (Schmidt et al. 2011, S. 206-208, Trepel 2012, S. 348). Meissner-Zellkomplexe und Merkelzellen befinden sich jedoch nur in der unbehaarten Haut. Im Bereich der behaarten Haut übernehmen Tastscheiben (Abbildung 4.5) und Haarfollikelsensoren (Abbildung 4.4) ihre Funktion (Schmidt et al. 2011, S. 284). Einen Sonderfall stellen die unter anderem in der Subcutis gelegenen mehrere hundert Mikrometer große Vater-Pacini-Körperchen (Abbildung 4.3) dar. Diese schnell adaptierenden freien Nervenendigungen von markhaltigen Nervenfasern sind mit einer zwiebelartigen Struktur umhüllt, die gleichbleibenden Druck filtert und so vor allem die Wahrnehmung rascher Druckänderungen begünstigt (Schmidt et al. 2011, S. 187-189, S. 208). Vater-Pacini-Körperchen dienen in erster Linie dem Vibrationsempfinden (Trepel 2012, S. 348). Die Wahrnehmung von Schmerz und Temperatur erfolgt dagegen nicht über korpuskuläre Rezeptoren, sondern über fein verzweigte freie Nervenendigungen in allen Hautschichten (Trepel 2012, S. 347).



### *2.1.2.2. Reizweiterleitung und -verarbeitung im Rückenmark*

Die Weiterleitung aller somatosensorischen Reize erfolgt in Abhängigkeit der Qualität der Empfindung über verschiedene Bahnsysteme in der weißen Substanz des Rückenmarks. Da im Rahmen der durchgeführten Experimente in erster Linie das feine Berührungsempfinden, die sogenannte Exterozeption, untersucht wurde, liegt der Schwerpunkt an dieser Stelle auf den Hinterstrangbahnen respektive dem lemniskalen System (Zilles 2010, S. 641; für eine Übersicht der Bahnsysteme siehe Abbildung 5 und Tabelle 1, Seite 16).

Ausgehend von den exterozeptiven Mechanosensoren werden die eingehenden Reize über das erste Neuron, dessen Zellkörper im entsprechenden Spinalganglion liegt, ipsilateral in den Hinterstrangbahnen weitergeleitet (Schmidt et al. 2011, S. 222, siehe Abbildung 6, Seite 17). Neben den Informationen zur Oberflächensensibilität führt die Hinterstrangbahn außerdem Fasern, die propriozeptive Reize weiterleiten und verarbeiten (Trepel 2012, S. 234). Die Fasern aus der unteren Extremität sowie der kaudalen Thorakalsegmenten verlaufen medial im Fasciculus gracilis, die Fasern der oberen Thorakalsegmente und der oberen Extremität lagern sich diesem lateral als Fasciculus cuneatus an (Trepel 2012, S. 99-100). Im Bereich der Medulla oblongata werden die Impulse dann in den Ncll. cuneatus und gracilis auf das 2. Neuron verschaltet. Anschließend kreuzen die Fasern als Lemniscus medialis zur Gegenseite (Trepel 2012, S.100) um sich im Ncl. ventralis posterior des Thalamus mit den Fasern des anterolateralen sensiblen Systems, welches dem Schmerz- und Temperaturempfinden vermittelt (Trepel 2012, S. 231) zu vereinen. Hier erfolgt die Verschaltung auf das dritte Neuron, im Anschluss verlaufen die Fasern durch den hinteren Schenkel der Capsula interna zum Gyrus postcentralis des Parietallappens, dem primären somatosensiblen Kortex (S<sub>1</sub>) (Trepel 2012, S. 235).



**Abbildung 5: Querschnitt des Rückenmarks**

modifiziert nach Zilles 2010, S. 64

**rechts: somatosensible Bahnsysteme**

grün: sensibles anterolaterales System (1A: Tractus spinothalamicus lateralis; 1B: Tractus spinothalamicus anterior)

blau: lemniskales System (2A: Fasciculus gracilis; 2B: Fasciculus gracilis)

rot: Kleinhirnseitenstrangbahn-System (3A: Tractus spinocerebellaris anterior; 3B: Tractus spinocerebellaris posterior)

**links: somatotope Gliederung der Bahnsysteme**

C: cervikale Fasern; T: thorakale Fasern; L: lumbale Fasern, S: sakrale Fasern

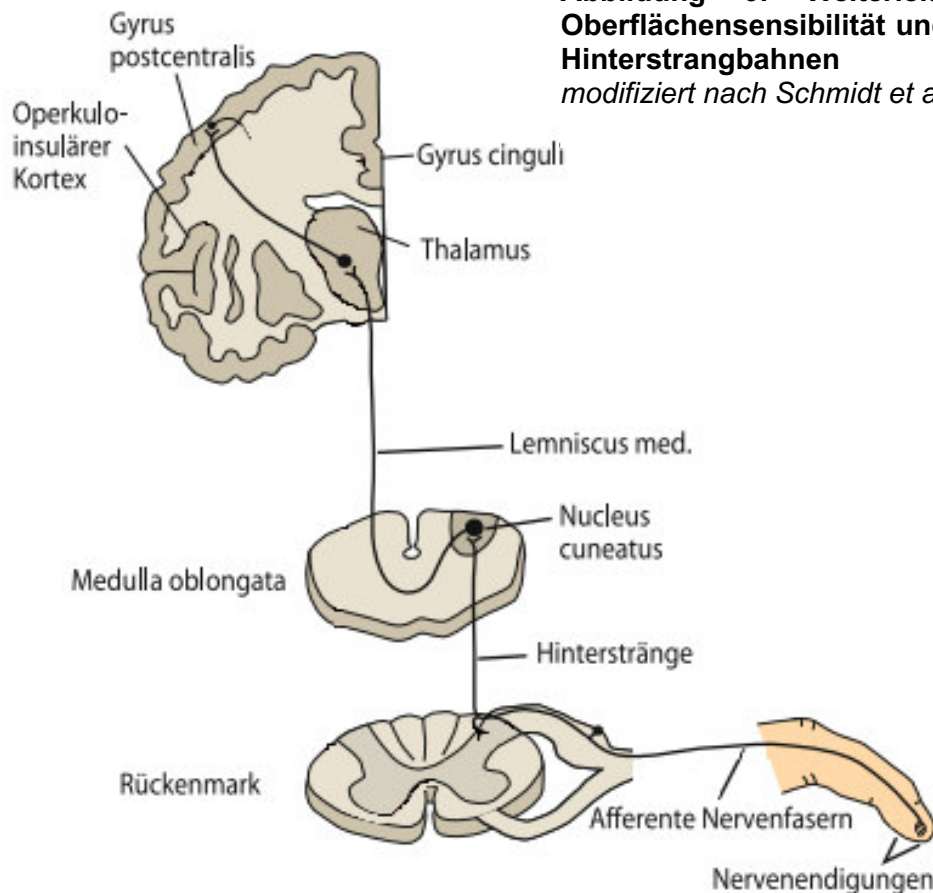
**Tabelle 1: Sensible Bahnsysteme des Rückenmarks (modifiziert nach Trepel 2012, S.98)**

System und wichtigste Bahnen	Qualität	Ursprungs-neurone	Kreuzung	Projektion
<b>Sensibles anterolaterales System</b> <i>Tractus spinothalamicus lateralis</i> <i>Tractus spinothalamicus anterior</i>	<b>protopathische Sensibilität</b> (Temperatur, Schmerz, grobe Druck- und Tastempfindung)	Hinterhorn	auf Höhe des Ursprungssegments in der Commissura alba	kontralateraler Ncl. ventralis posterior des Thalamus
<b>Hinterstrangbahn (lemniskales System)</b> <i>Fasciculus gracilis</i> <i>Fasciculus cuneatus</i>	<b>epikritische Sensibilität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Exterozeption</i> (feine Berührung)</li> <li>• <i>Propriozeption</i> (Lage des Bewegungsapparats)</li> </ul>	Spinalganglion	in der Medulla oblongata	ipsilateraler Ncl. caudatus bzw. gracilis in der Medulla oblongata
<b>Kleinhirnseitenstrangbahn-System</b> <i>Tractus spinocerebellaris anterior</i> <i>Tractus spinocerebellaris posterior</i>	<b>Propriozeption</b>	Hinterhorn (insbesondere Ncl. dorsalis)	effektiv keine Kreuzung (z. T. kreuzenden Fasern kreuzen bereits auf Rückenmarksebene wieder zurück)	ipsilaterale Kleinhirnhälfte (Vermis und paravermale Zone)



**Abbildung 6: Weiterleitung von Reizen der Oberflächensensibilität und Propriozeption über die Hinterstrangbahnen**

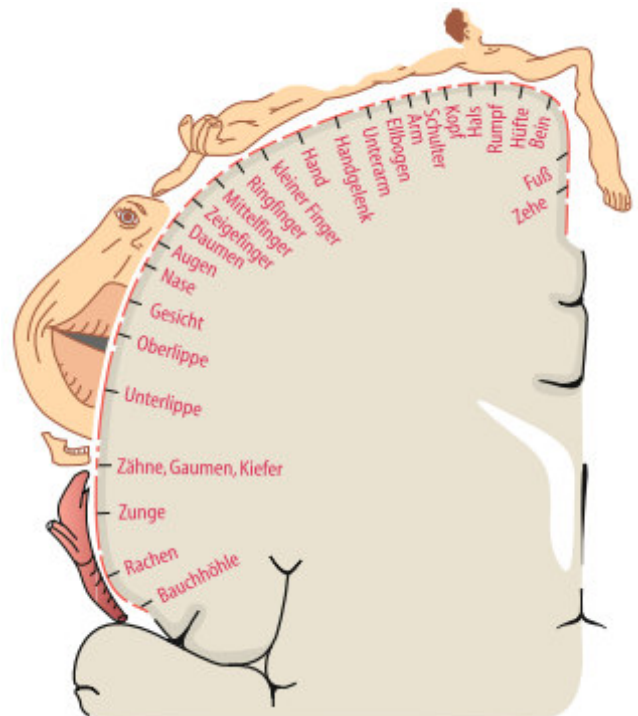
modifiziert nach Schmidt et al. 2011, S. 273



### 2.1.2.3. Somatosensorische Verarbeitung im Bereich der Großhirnrinde

Analog zum auditiven System weisen auch die somatosensorischen Bahnen bis zur S<sub>1</sub>-Rinde eine somatotope Gliederung auf (Trepel 2012, S. 234-235), welche üblicherweise als sogenannter Homunculus (lat. *Menschlein*) dargestellt wird (siehe Abbildung 7, Seite 18). Der primäre somatosensible Kortex umfasst histologisch die Brodmannareale 1, 2 und 3 (Strotzer 2009). Hierbei erhält BA 1 vor allem Afferenzen der Oberflächensensibilität, BA 2 Afferenzen des Lagesinns und in BA 3a und 3b enden Fasern der Propriozeption bzw. des Schmerz- und Temperaturempfindens (Trepel 2012, S. 235). Vom S<sub>1</sub>-Kortex aus gelangen die Informationen schließlich zum sekundären somatosensorischen Kortex (S<sub>2</sub>). Hierzu zählt in erster Linie ein kleines, ebenfalls somatotop gegliedertes Areal am basalen Ende des Gyrus postcentralis, im weiteren Sinne zudem der posteriore parietale Kortex (BA 5 und BA 7), welcher vor allem in der nicht-dominanten Hemisphäre der Interpretation der sensiblen Reize und der Orientierung im Raum dient. Hierbei erfolgt eine enge Interaktion mit anderen Sinnesmodalitäten, insbesondere dem visuellen und auditiven System (Trepel 2012, S. 235-236). Zudem

beeinflussen die kortikalen somatosensiblen Areale mit ihren Efferenzen sowohl die Verarbeitung sensibler Reize auf Ebene von Thalamus, Hinterstrangkernen und Hinterhorn als auch das motorische System (Trepel 2012, S. 235-236).



**Abbildung 7 Homunculus des primären somatosensorischen Kortex'**

Schmidt et al. 2011, S. 278

somatotope Repräsentation der verschiedenen Körperregionen im SI-Kortex

## 2.2. Crossmodale Interaktion

### 2.2.1.1. Modulation sensorischer Reize

Sowohl die subjektive Wahrnehmung von Reizen als auch die ihr zugrunde liegenden zerebralen Aktivierungen können durch unterschiedliche Bedingungen moduliert werden. Ein Teil dieser veränderten Sinneseindrücke lässt sich durch Aufmerksamkeitsphänomene erklären. So führt zum Beispiel die Konzentration eines Probanden auf einen taktilen Reiz zu einer vermehrten Aktivierung im primären und sekundären somatosensorischen Kortex (Johansen-Berg et al. 2000) und anderen Arealen (Van de Winckel et al. 2005). Auch für das auditive System sind ähnliche Phänomene bekannt (Jäncke et al. 1999, Power et al. 2011). Untersuchungen an narkotisierten Makaken zeigten jedoch, dass die Modulation der kortikalen Aktivierung, wenn auch in geringerem Ausmaß als beim wachen Tier, im Zustand der Bewusstlosigkeit gegeben ist (Kayser et al. 2005) und somit nicht allein auf Aufmerksamkeitsphänomene reduziert werden kann. Durch ein komplexes Zusammenspiel kortikaler Aktivierungen und Hemmungen wird die Verarbeitung relevanter Reize unterstützt (Dionne et al. 2009, 2013) und Aktivierungen durch als irrelevant bewertete Reize werden reduziert (Hartcher-O'Brien et al. 2008). Zudem können Hirnareale, die eigentlich der primären Verarbeitung

monosensorischer Reize dienen, auch allein durch Reize anderer Sinnesmodalitäten aktiviert werden (Kayser et al. 2007). Derartige Phänomene sind sowohl für auditiv-visuelle (Stephens et al. 1977, Kayser et al. 2007, Koppen et al. 2009) und auditiv-somatosensorische (Foxe et al. 2000, Touge et al. 2008) als auch für visuell-somatosensorische (Hartcher-O'Brien et al. 2008, 2010) Interaktionen beschrieben. Bei angeborener Blindheit kommt es im Rahmen von Vorgängen der neuronalen Plastizität sogar zur Übernahme visueller Areale durch andere Sinnesmodalitäten (Ptito 2005, Ptito und Kupers 2005, Sadato 2005).

### 2.2.1.2. Grundprinzipien crossmodaler Interaktionen

Im Rahmen der Erforschung crossmodaler Interaktionen ergaben sich einige Grundprinzipien dieser Phänomene, die bei der Planung weiterer Untersuchungen berücksichtigt werden müssen: Einerseits ist zu beachten, dass im menschlichen Gehirn visuelle Reize häufig bevorzugt verarbeitet werden. Der sogenannte *Colavita-* oder *visuelle-Dominanz-Effekt* beschreibt die Unterdrückung der Wahrnehmung auditiver Stimuli bei gleichzeitiger visueller Stimulation (Colavita 1974), die selbst durch die bewusste Verschiebung der Aufmerksamkeit zwar beeinflusst, jedoch nicht gänzlich aufgehoben werden kann (Sinnott et al. 2007). Ebenso konnte eine Dominanz des visuellen über das somatosensorische System nachgewiesen werden (Hartcher-O'Brien et al. 2008). Andererseits sind die Beeinflussungen keineswegs unabhängig von den Eigenschaften der Stimuli. So kommt es je nach Lokalisation des visuellen Reizes zu unterschiedlichen Effekten. Hartcher-O'Brien et al. (2010) untersuchten den Einfluss der Lokalisation der dargebrachten Stimuli zum Körper der Probanden. Wird Probanden anstelle der eigenen abgedeckten Hand eine Gummiattrappe in physiologische Position gebracht, werden sichtbare Berührungen der Attrappe als Berührungen am eigenen Körper wahrgenommen. Dieser als *Gummihand-Illusion (Rubber-Hand-Illusion)* bekannte Versuchsaufbau (Botvinick und Cohen 1998) wurde genutzt, um den Einfluss von körpernahen und körperfernen Reizen auf crossmodale Interaktionen zu untersuchen. So war der visuelle Dominanzeffekt bei körpernahen visuellen Stimuli signifikant ausgeprägter als bei körperfernen Reizen. Dies gilt sowohl für die eigenen Hand als auch, wenn auch in geringerer Ausprägung, für die Attrappe (Hartcher-O'Brien et al. 2010). Ähnliche Effekte konnten im Vorfeld bereits an Patienten mit Schlaganfall nachgewiesen werden (Farnè et al. 2000). In einem Fallbericht zeigte sich zudem bei einem Patienten in Analogie zum Colavita-Effekt eine Dominanz auditiver Reize gegenüber kontralateralen taktilen Stimulationen, die in ihrer Ausprägung mit zunehmender Entfernung der

Geräuschquelle vom Kopf schwächer wurde (Làdavas et al. 2001). Ebenfalls relevant für die Entstehung und Ausprägung crossmodaler Interaktionen ist das *Prinzip der zeitlichen Koinzidenz*. So ist eine gegenseitige Beeinflussung durch multisensorische Reize nur zu erwarten, wenn diese zeitlich eng aneinandergeschlossen sind. Das *Prinzip der inversen Effektivität* beschreibt die Beobachtung, dass sich insbesondere Reize gegenseitig verstärken, bei denen die unimodalen Reizantworten vergleichsweise gering ausgeprägt sind. Schwellennahe Reize fördern somit in der Regel die crossmodale Interaktion, während stark überschwellige Reize sie hemmen (Stein et al. 1993, Kayser et al. 2005). Außerdem sind crossmodale Interaktionen selbst durch Aufmerksamkeitsphänomene (Mozolic et al. 2008) sowie neben der zeitlichen auch durch die räumliche Variation der Stimuli beeinflussbar (Frassinetti et al. 2002, Recanzone 2003).

### 2.2.1.3. Erklärungsmodelle crossmodaler Interaktion

Die Frage, welche anatomischen und physiologischen Voraussetzungen crossmodale Interaktionen überhaupt erst ermöglichen und auf welche Art und Weise diese organisiert sind, ist in diesem Zusammenhang von entscheidendem Interesse. Entsprechend gibt es einige Erklärungsansätze für Entstehen und Modulation crossmodaler Interaktionen. Zum einen gibt es Hirnareale, die Afferenzen von verschiedenen Sinnesmodalitäten erhalten und entsprechende Informationen verarbeiten. Sie sind also *multisensorisch* (Driver und Noesselt 2008). Andererseits ist Crossmodalität keineswegs ausschließlich Aufgabe höherer kortikaler Assoziationsareale, sondern findet auch in frühen Ebenen der Verarbeitung von Sinnesreizen statt. So kommt es in vielen Fällen bereits in primären Kortexarealen, die bisher als *modalitätsspezifisch* galten (Fuxe et al. 2000, Macaluso et al. 2000), und sogar auf Hirnstammebene (Basura et al. 2012) zu Aktivierungen bei multimodaler Reizung. Dem Zusammenspiel der verschiedenen Sinnesmodalitäten liegen entsprechend der Nachweisbarkeit von multimodalen Aktivierungen auf verschiedenen Ebenen der sensorischen Verarbeitung zwei sich ergänzende Modulationsmechanismen zugrunde: Die *bottom-up-Regulation (Vorwärtsverarbeitung)* beschreibt die hierarchische Verarbeitung sensorischer Reize von niederen zu höheren Hirnarealen. Dabei werden die Signale über die klassischen Bahnsysteme weitergeleitet und anschließend zunächst im primären, dann im sekundären Kortex und letztendlich in integrativen Arealen weiterverarbeitet (Ekstrom et al. 2008). Ergänzt wird diese rein reizabhängige Form der Verarbeitung sensorischer Informationen durch die sogenannte *top-down-Regulation (Gegenstromverarbeitung)*, (Desimone und Duncan 1995). Hierbei wird die Verarbeitung bereits auf frühen Ebenen der Verarbeitung durch Afferenzen aus höheren Arealen

beeinflusst, die Reizverarbeitung wird dementsprechend auf Grundlage von Erfahrung und Erwartung moduliert. Somit wird ermöglicht, Informationen zu filtern und die Verarbeitung zu beschleunigen (Gilbert und Sigman 2007, Hairston et al. 2008).

#### *2.2.1.4. Thalamus als zentrale Schaltstelle sensorischer Verarbeitung*

Erwähnenswert ist des Weiteren die entscheidende Rolle des Thalamus im Rahmen der sensorischen Verarbeitung. Aufgrund der hohen anatomischen Nähe der Verarbeitungsareale verschiedener Sinnesmodalitäten und der engen Verbindung der einzelnen Thalamuskern durch Assoziationsfasern (Trepel 2012, S. 181) übernimmt er bereits früh in der sensorischen Verarbeitung wichtige Aufgaben. Von Bedeutung ist insbesondere die Selektion relevanter Informationen und damit die Gewährleistung der Konzentration auf aktuell wichtige Reize, die sogenannte gerichtete Aufmerksamkeit (Trepel 2012, S. 183). Dementsprechend ist der Thalamus auch an der Regulation crossmodaler Interaktionen beteiligt. So führt unter anderem eine verstärkte Kopplung des sensiblen Thalamus an den somatosensorischen Kortex bei Augenschluss zu einer verbesserten taktilen Wahrnehmung (Brodoehl et al. 2015b). Auch Schädigungen des Thalamus geben einen Einblick in dessen vielfältige Funktionen. So wurde beispielsweise bei einer Patientin nach einem ischämischen Hirninfarkt im Bereich des Thalamus das Entstehen einer auditiv-taktilen Synästhesie beobachtet, welche mit einer Aktivierung im sekundären somatosensorischen Kortex bei auditiver Reizung verbunden war (Beauchamp und Ro 2008). Noch deutlicher zeigt sich die zentrale Bedeutung des Thalamus beim sogenannten Thalamus-Syndrom, welche die kontralaterale Körperhälfte in nahezu allen sensorischen Funktionen beeinträchtigt und zudem mit motorischen, vegetativen und sogar psychischen Störungen einhergehen kann (Trepel 2012, S. 187). Allerdings ist der Thalamus nicht nur durch ausgeprägte Afferenzen und Efferenzen mit spezifischen sensorischen bzw. motorischen Kortexarealen verbunden, sondern ist auch in seiner Funktion als Schnittstelle zwischen aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) der *Formatio reticularis* und der Großhirnrinde für Vigilanz und Bewusstsein von Bedeutung (Trepel 2012, S. 185-186).

### **2.3. Grundlagen der Magnetresonanztomografie und funktionellen Bildgebung**

Bei der Magnetresonanztomografie handelt es sich um ein Verfahren, welches ein starkes Magnetfeld und Hochfrequenzimpulse zur dreidimensionalen anatomischen und funktionellen Bildgebung nutzt (Kauffmann et al. 2001, S. 115).

### **2.3.1. Physikalische Grundlagen und strukturelle Bildgebung**

Voraussetzung für diese Bildgebung sind grundlegende physikalische Eigenschaften der Atomkerne. Der bei Atomen mit ungerader Protonenzahl vorhandene Eigendrehimpuls (*Spin*) führt zur Ausbildung eines magnetischen Dipolmoments. Bei der MRT spielt in diesem Zusammenhang vor allem die ubiquitär im menschlichen Körper vorkommenden Wasserstoffprotonen eine entscheidende Rolle (Kauffmann et al. 2001, S. 115, Schneider et al. 2013, S. 62-63). In der Regel haben die einzelnen Protonen allerdings keine geordnete Richtung. Erst durch Einwirkung eines starken Magnetfeldes von außen richten sie sich an einer Achse aus (Kauffmann et al. 2001, S. 115). Hierbei ist der energieärmere parallele Zustand häufiger als der energiereichere antiparallele Zustand. Dieses Verhältnis wird auch als Boltzmann-Verteilung bezeichnet (Kauffmann et al. 2001, S. 116). Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses werden schließlich einige der Protonen angeregt, das heißt vom energieärmeren parallelen in den energiereicheren antiparallelen Zustand versetzt, und zusätzlich synchronisiert. Das Zurückfallen der Protonen in den parallelen Zustand (Relaxation) und das daraus entstehende Hochfrequenzsignal bilden schließlich die Grundlage des erzeugten Bildes (Kauffmann et al. 2001, S. 120). Hierbei unterscheidet man zwischen einer Längsrelaxation und einer Querrelaxation, die hierzu notwendige Zeit wird entsprechend als  $T_1$ - bzw.  $T_2$ -Zeit bezeichnet, daraus abgeleitet lassen sich schließlich  $T_1$ - oder  $T_2$ -gewichtete Bilder berechnen (Kauffmann et al. 2001, S. 120-121). Das entstehende Hochfrequenzsignal ändert abhängig von der Gewebeart sein Signal-Zeit-Verhalten. Neben diesen Gewebeparametern beeinflussen zudem noch weitere Parameter die Signalintensität im fertigen MRT-Bild: Die Repetitionszeit ( $TR$ , *time of repetition*) beschreibt den Zeitabstand zweier aufeinanderfolgender Anregungsimpulse, die Echozeit ( $TE$ , *time to echo*) den Abstand zwischen Anregungsimpuls und Empfang des durch die Relaxation entstehenden Hochfrequenzsignals (Kauffmann et al. 2001, S. 123-124). Aufgrund der Ortsabhängigkeit dieses Signals ist eine beliebige Orientierung der Schichten möglich, die Berechnung der Ortskodierung erfolgt mithilfe einer zweidimensionalen Fourier-Transformation (Schneider et al. 2013, S. 65-68).

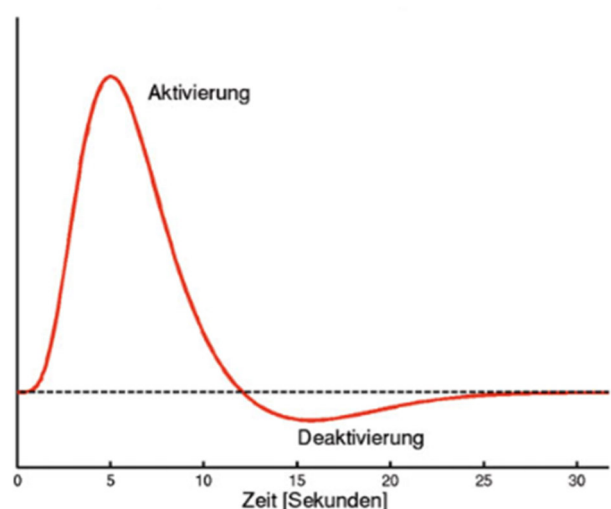
Im Rahmen von MRT-Untersuchungen zu diagnostischen Zwecken kommen supraleitende Magnete mit einer Feldstärke von 1-3 Tesla zum Einsatz. Für Forschungszwecke werden teilweise bis zu 7 Tesla, beim Tiermodell vereinzelt sogar 9,4 Tesla genutzt. Eine Steigerung der Feldstärke führt hierbei in erster Linie zu einer verbesserten Ortsauflösung bei gleicher Akquisitionszeit (Quick 2011, Umutlu et al. 2012).

## 2.3.2. Funktionelle Bildgebung

### 2.3.2.1. Grundlagen funktioneller Bildgebung

Während bei der strukturellen Bildgebung vor allem eine hohe räumliche Auflösung erreicht werden soll, steht bei der funktionellen Kernspintomografie zusätzlich die Gewährleistung einer möglichst hohen zeitlichen Auflösung im Vordergrund. Hierbei ist das sogenannte BOLD-fMRT das gebräuchlichste Verfahren (Schneider et al. 2013, S. 62). Der zugrundeliegende BOLD-Effekt (blood oxygen level dependency) nutzt den veränderten Oxygenierungsgrad des Hämoglobins zur Messung der Hirnaktivität. Während das mit Sauerstoff beladene Oxyhämoglobin ähnliche magnetische Eigenschaften wie das umliegende Hirngewebe aufweist, verhält sich das sauerstofffreie Desoxyhämoglobin paramagnetisch und sorgt somit für eine Verminderung des MR-Signals (Ogawa et al. 1990). Durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch aktiver Neurone wird der regionale Blutfluss gesteigert und es kommt zu einer Überkompensation des Verbrauchs und über den daraus resultierenden Anstieg des Anteils des Oxyhämoglobins zu einer Erhöhung des MR-Signals (Schneider et al. 2013, S. 76). Dieser Effekt lässt sich im MRT-Signal als typischer Verlauf der sogenannten hämodynamischen Antwortfunktion darstellen (siehe Abbildung 8, S. 23). Mit ca. 4 Sekunden Verzögerung nach der eigentlichen neuronalen Aktivität zeigt sich ein Anstieg im MR-Signal, welches direkt im Anschluss wieder abfällt und an das sich eine Phase der Deaktivierung anschließt bis das Gleichgewicht zwischen Oxy- und Desoxyhämoglobin wiederhergestellt ist (Schneider et al. 2013, S. 77).

In diesem Zusammenhang ist der Einsatz schneller MRT-Verfahren wie die echoplanare Bildgebung (echoplanar imaging, EPI) notwendig, welche es ermöglicht, eine Schicht in weniger als 100ms aufzunehmen (Schneider et al. 2013, S. 70). Die Auflösung dieser Sequenzen ist derzeit jedoch auf Voxelgrößen von 10-40mm<sup>2</sup> limitiert, da sonst das zu geringe Signal-Rausch-Verhältnis ein Auslesen des BOLD-Kontrastes unmöglich machen würde (Schneider et al. 2013, S. 77).



**Abbildung 8: Hämodynamische Antwortfunktion**  
Modifiziert nach Schneider 2013, S. 77

### **3. Fragestellung - Ziele der Arbeit**

Ausgehend von der Beobachtung, dass mithilfe akustischer Reize die subjektive somatosensorische Wahrnehmung beeinflusst werden kann, soll im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden, auf welche Art und Weise unterschiedliche akustische Reize die Verarbeitung auf verschiedenen Ebenen des somatosensorischen Systems beeinflussen und damit möglicherweise sogar objektiv messbar sensible Wahrnehmungsschwellen verändern. Hierbei kommen sowohl psychophysische Messungen als auch Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomografie zum Einsatz.

Entsprechend dieser zentralen Problemstellung ergeben sich folgende Hypothesen:

- Die Darbietung verschiedener auditiver Reize beeinflusst sowohl die Informationsverarbeitung im somatosensorischen System als auch die psychophysische Empfindungsschwelle somatosensorischer Reize.
- Dabei wird Grundaktivität des somatosensorischen Systems durch auditive Reize moduliert.
- Derartige Interaktionen erfolgen direkt zwischen sensorischen Arealen und auf verschiedenen Ebenen der Verarbeitung: primär und sekundär sensorische Areale, Thalamus und parietale Integrationsareale.

Mithilfe der Experimente dieser Arbeit soll so ein Beitrag zum grundlegenden Verständnis crossmodaler Interaktionen geleistet werden und insbesondere die Beeinflussbarkeit des somatosensorischen Systems durch äußere Reize untersucht werden.



## 4. Methodik

### 4.1. Probanden

Die Messungen wurden an einem Probandenkollektiv von jungen gesunden Personen im Alter von 20 bis 30 Jahren ( $24,0 \pm 1,91$  Jahre;  $n = 20$ ) erhoben. Es wurde hierbei bewusst eine homogene Gruppe von Probanden gewählt, um den Einfluss möglicher Störfaktoren und daraus abgeleitete systematische Fehler zu minimieren. Zunächst erfolgten ein Kurzinterview zu Ein- und

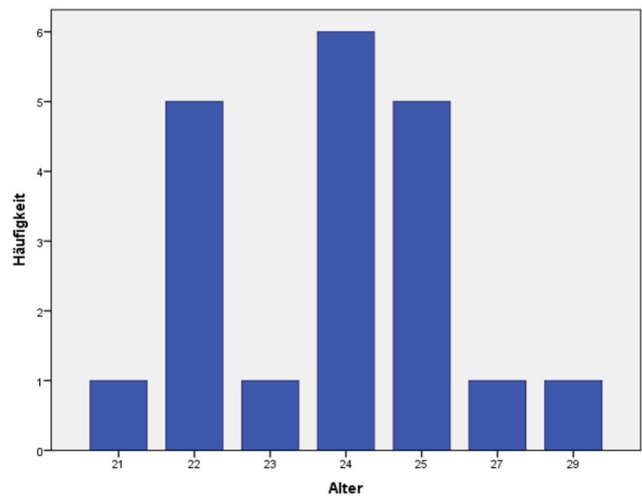


Abbildung 9: Altersverteilung der Probanden

Ausschlusskriterien der Studie sowie die Terminvergabe. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren neurologische, otologische bzw. psychiatrische Erkrankungen sowie eine regelmäßige Eigenmedikation der Probanden. Alle Teilnehmer der Studie waren Rechtshänder. Es wurden jeweils 10 Männer und 10 Frauen untersucht. Aufgrund der Dauer der Untersuchungen und um die daraus resultierende Belastung für die Probanden möglichst gering zu halten, wurden die Messungen an zwei verschiedenen Tagen durchgeführt und die Termine für die funktionelle Kernspintomographie und die psychophysischen Messungen getrennt vereinbart. Es erfolgte die Aufklärung über den Ablauf der Untersuchungen (siehe Einverständniserklärung zur Studie, 9.1, Seite 86). Die Probanden wurden darum gebeten, am Tag der Untersuchung mittels funktioneller Kernspintomographie weder Kaffee noch Alkohol zu sich zu nehmen, um eine Verfälschung der zerebralen Durchblutungsbedingungen zu verhindern. In Vorbereitung auf die MRT-Untersuchung wurden alle Probanden von einem Facharzt für Radiologie über Bedingungen und Risiken der Untersuchung aufgeklärt. Die üblichen Kontraindikationen für kernspintomografische Untersuchungen wie Klaustrophobie, Schwangerschaft, die Unfähigkeit, für längere Zeit flach zu liegen und Metall am bzw. im Körper (Sawyer-Glover und Shellock 2000, Shellock und Spinazzi 2008) wurden bereits im Rahmen des o.g. Kurzinterviews ausgeschlossen. Für alle Untersuchungen (Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle mittels von-Frey-Haaren, Messung des räumlichen Auflösungsvermögens der Haut mit Hilfe von JVP-Domes (siehe 4.2, Seite 26ff) und funktionelle Kernspintomografie (siehe 4.3, Seite 32ff) lag ein positives Votum der Ethikkommission vor.

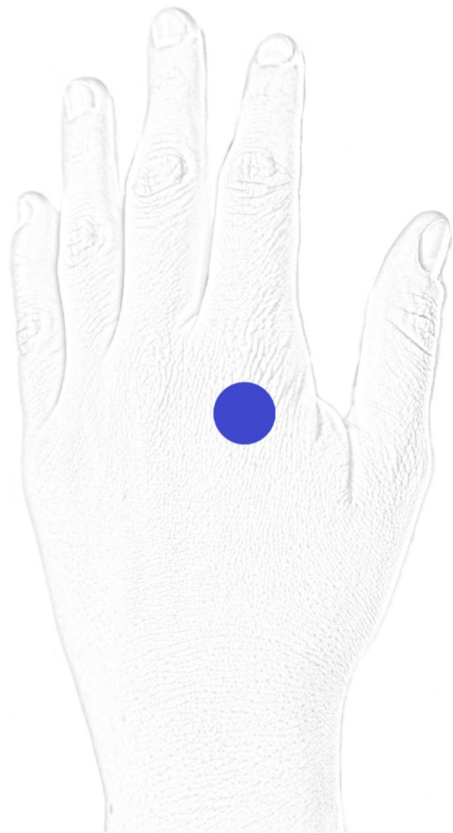
## 4.2. Psychophysische Messungen

Die Untersuchung fand in einem abgedunkelten, geräuschisolierten Raum statt. Die Probanden wurden dazu aufgefordert, die Augen während der Untersuchung geschlossen zu halten. Des Weiteren erhielten sie eine Augenmaske, um Lichtreize fernzuhalten sowie Lärmschutzkopfhörer, um eine Beeinflussung durch eventuell entstehende Umgebungsgeräusche zu verhindern. Die verschiedenen akustischen Untersuchungsbedingungen wurden mithilfe von In-Ear-Kopfhörern dargebracht. In Vorbereitung auf die Experimente erfolgten an kleineren Probandenkollektiven systematische Testmessungen mit verschiedenen Geräuschkombinationen (u.a. Ruhe, Geräusch eines Presslufthammers bzw. Formel-1-Rennens). Hier zeigten sich die größten Unterschiede bei der Wahrnehmung einer einfachen Berührung (MDT) beim Kontrast von „Rauschen“ und „Lärm“, was die Verwendung dieser Bedingungen für weitere Untersuchungen nahelegte. Bei „Rauschen“ handelt es sich in diesem Fall um ein *weißes Rauschen*, welches sich aus allen Frequenzen des hörbaren Bereichs mit gleicher Amplitude zusammensetzt und sich somit am ehesten als sehr unspezifisches monotones Geräusch charakterisieren lässt und keinerlei Melodie oder Rhythmik aufweist. Im Gegensatz dazu war die Bedingung „Lärm“ sehr rhythmisch - gewählt wurde Instrumental-Heavy-Metal-Musik. Alle Audiodateien wurde mit dem Programm mp3Gain (Version 1.3.4. Beta, Glen Sawyer, [https://www.chip.de/downloads/MP3Gain\\_13004894.html](https://www.chip.de/downloads/MP3Gain_13004894.html)) im Vorfeld auf 90dB normiert, sodass eine identische Lautstärke der Bedingungen gewährleistet war. Vor der Untersuchung erfolgte eine kurze Einspielung der beiden Bedingungen über die Kopfhörer und eine Anpassung an das subjektive Lautstärkeempfinden der Probanden. Als Referenzbedingung wurde zudem noch die Bedingung „Ruhe“ festgelegt, bei der keinerlei Einspielung von Hintergrundgeräuschen erfolgte.

### 4.2.1. Experimentelles Design

#### 4.2.1.1. Bestimmung der taktilen mechanischen Detektionsschwelle (MDT)

Zunächst erfolgte die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle (*mechanical detection threshold*, MDT). Diese Untersuchung ist Teil der quantitativen sensorischen Testung (QST), einer vom Deutschen Forschungsvereinbnd Neuropathischer Schmerzen (DFNS) entwickelten klinischen Prüfung des gesamten somatosensorischen Systems, die sich durch einen hohen Grad an Standardisierung und Formalisierung auszeichnet und aus diesem Grund häufig im Rahmen von klinischen Studien Verwendung findet (Mücke et al. 2014). Die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle ist ein subjektives Testverfahren, bei dem die Probanden mit Hilfe von standardisierten von-Frey-Haaren (Optihair<sub>2</sub>-Set, Marstock Nervtest, Germany, siehe Abbildung 10, links, Seite 27) untersucht werden. Hierbei handelt es sich um Nylonfilamente oder Glasfaserkabel, die bei unterschiedlicher Dicke und Länge Kraft von 0,125, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 oder 64mN beim senkrechten Aufbringen auf eine Oberfläche übertragen. Die Kontaktfläche mit der Haut beträgt bei allen Stärken etwa 0,5mm im Durchmesser, die Kontaktzeit pro Berührung mit einem

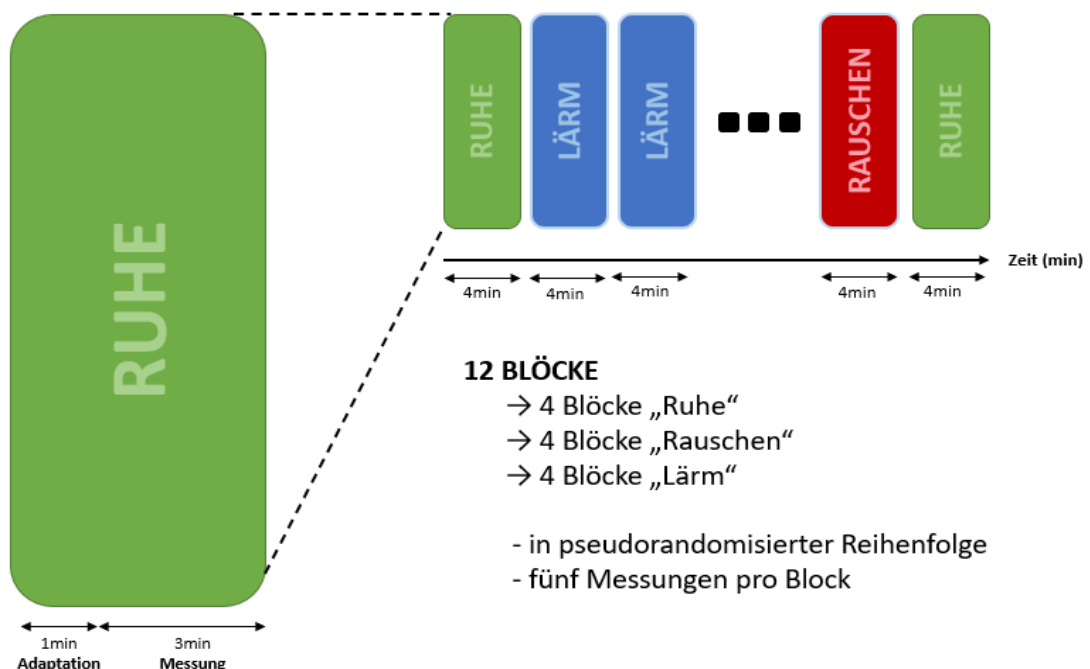


**Abbildung 10: Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT)**

**links:** von-Frey-Haare (Optihair-Set, Marstock-Nervtest, Germany, [www.marstock.de/de/produkte\\_frame.html](http://www.marstock.de/de/produkte_frame.html), 23.11.2015, 14:28 Uhr)

**rechts:** Untersuchungsareal für MDT (blauer Punkt)

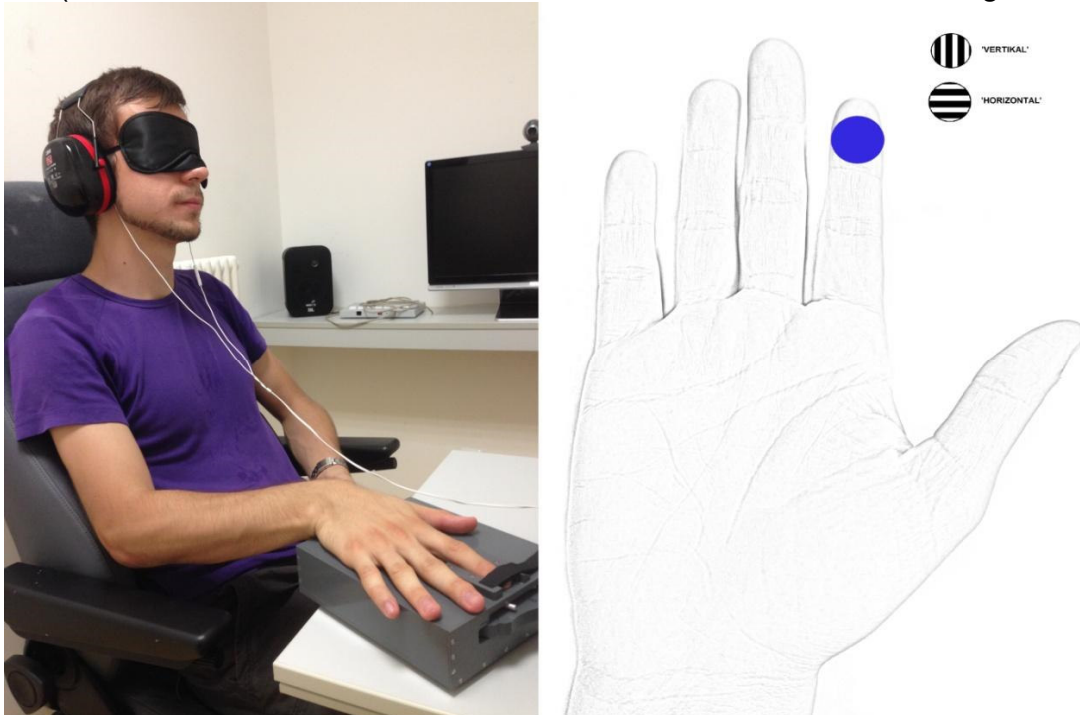
Filament ca. 2 Sekunden. Bei der Untersuchung wird darauf geachtet, dass sich das Filament s-förmig biegt und damit eine Standardisierung der Untersuchungsbedingungen gewährleistet ist (Mücke et al. 2014). Die Probanden wurden dazu aufgefordert, deutlich mit "ja" zu antworten, wann immer sie eine Berührung im Untersuchungsareal wahrnahmen. Da für die MDT keine signifikanten Unterschiede bei Messungen im Seitenvergleich bekannt ist (Mücke et al. 2014), wurde die Untersuchung auf die rechte Körperhälfte beschränkt. In Fall der vorliegenden Studie wurde ein ca. 5×5 mm großes Areal auf dem rechten Handrücken gewählt (siehe Abbildung 10, rechts, Seite 27) und in Vorbereitung auf die Messungen markiert. Die Untersuchung der verschiedenen Bedingungen erfolgte in pseudorandomisierter Reihenfolge in zwölf Blöcken zu je vier Minuten. Während der ersten Minute eines Blockes erfolgte noch keine Messung, um eine Adaptation an die Bedingungen zu gewährleisten. Im Anschluss wurde in jedem Block fünfmal die mechanische Wahrnehmungsschwelle bestimmt (siehe Abbildung 11, Seite 28). Hierzu wurden - ausgehend von 16mN - die Filamente in absteigender Stärke präsentiert, bis der Proband keine Berührung mehr wahrnahm und anschließend wieder in aufsteigender Stärke, bis die Berührung wieder spürbar war. Sowohl der letzte nicht-mehr wahrgenommene als auch der erste wieder wahrgenommene Wert wurden notiert.



**Abbildung 11: Ablauf der Untersuchung der taktilen Wahrnehmungsschwelle**  
 Messung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle mit von-Frey-Haaren unter den Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ in pseudorandomisierten Blöcken

#### 4.2.1.2. Grating Orientation-Task (GOT)

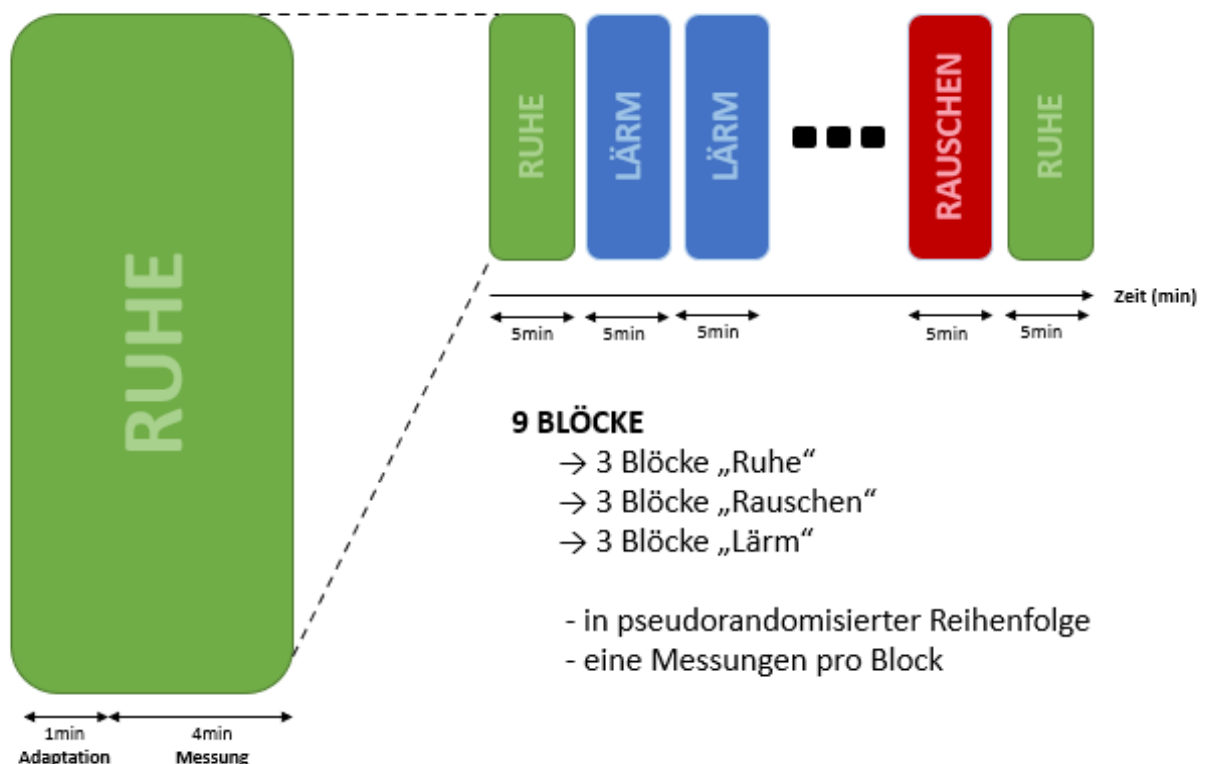
Um auch den Einfluss der verschiedenen Untersuchungsbedingungen auf die multimodale Verarbeitung von Reizen zu untersuchen, erfolgte die zusätzliche Bestimmung des passiven räumlichen Auflösungsvermögens (*Grating Orientation-Task, GOT*) der Haut im Bereich der Fingerbeere des rechten Zeigefingers. Hierfür kamen sogenannte JVP-Domes zum Einsatz. Es handelt sich dabei um spezielle Stempel, auf denen sich im gleichen Abstand Erhebungen und Furchen in von Stempel zu Stempel unterschiedlicher Größe befinden. Dabei variieren die Abstände von 3,5 mm bis 1,0 mm (in 0.5 mm Schritten) sowie 0,8 mm, 0,5 mm und 0,0 mm. Aufgabe des Probanden ist es bei kleiner werdendem Abstand der Erhebungen und Furchen die Ausrichtung des Stempels – entweder „vertikal“, das heißt parallel, oder „horizontal“, also orthogonal zur Achse der Fingerbeere (siehe Abbildung 12, Seite 29, rechts) zu differenzieren. Um zu gewährleisten, dass es zu keiner Veränderung der zu untersuchenden Region kommt und die Wahrnehmung nicht aufgrund von Bewegungen des Fingers erleichtert wird, wurde der zu untersuchende Bereich fixiert. Zusätzlich konnte durch Einsatz eines Hebelmechanismus eine stets gleichbleibende Krafteinwirkung während der Untersuchung garantiert und somit die Untersucherunabhängigkeit der Ergebnisse erhöht werden (Versuchsaufbau und Lokalisation der Stimulation siehe Abbildung 12, Seite 29).



**Abbildung 12: Bestimmung des passiven räumlichen Auflösungsvermögens mittels GOT**

*links:* Untersuchungsbedingungen während der GOT-Untersuchung; *rechts:* Untersuchungsareal der GOT-Untersuchungen (blauer Punkt), Orientierung der Stempel („vertikal“ bzw. „horizontal“) zur Achse des rechten Zeigefingers

Die Untersuchung der verschiedenen Bedingungen erfolgte analog zur Bestimmung der taktilen mechanischen Wahrnehmungsschwelle in pseudorandomisierter Reihenfolge in neun Blöcken zu je fünf Minuten durchgeführt, um eventuelle Habituationseffekte zu vermeiden. Während der ersten Minute eines Blockes erfolgte auch in diesem Untersuchungsdesign keine Messung, um eine ausreichende Adaptation an die Bedingungen zu erreichen. Im Anschluss wurden in jedem Block in acht verschiedenen Schwierigkeitsstufen, welche sich durch einen immer kleiner werdenden Abstand der rechteckigen Erhebungen und Furchen der Stempel definieren, jeweils 10 Testungen durchgeführt. Während der Untersuchung erfolgte die Darbietung der Richtungen „vertikal“ und „horizontal“ pseudorandomisiert. Des Weiteren wurde darauf geachtet, dass beide Richtungen gleich häufig vorkamen. Eine Messung endet, wenn der Proband in einer Schwierigkeitsstufe weniger als 75 Prozent der dargebotenen Orientierungen richtig erkennt. Die gesamte Untersuchung dauerte somit 45 Minuten und das räumliche Auflösungsvermögen wurde unter jeder Bedingung für jeden Probanden dreimal untersucht. (siehe Abbildung 13, Seite 30).



**Abbildung 13: Ablauf der GOT-Untersuchung**

Messung des räumlichen Auflösungsvermögens unter den Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ in pseudorandomisierten Blöcken

#### 4.2.2. Datenanalyse

Für die statistische Auswertung der Ergebnisse der psychophysischen Untersuchungen wurden diese zunächst parametrisiert.

Für die mechanische Wahrnehmungsschwelle (MDT) wurde nach Abschluss der Messungen zunächst das geometrische Mittel für jeden Block ermittelt (Rolke et al. 2006). Für die Untersuchung der räumlichen Auflösung (GOT) wurden die individuellen Wahrnehmungsschwellen der Probanden die Ergebnisse entsprechend des Manuals nach JVP mittels der von Johnson, Van Boven und Philips verwendeten Formel (Van Boven und Johnson 1994a) berechnet.

#### Formel 1:

$$g(75) = g(low) + \frac{(0,75 - p(low))}{(p(high) - p(low))} (g(high) - g(low))$$

g = Furchenabstand

p = Anzahl der Korrekt angegebenen Orientierungen/Anzahl der Testungen

high = letzte Messung mit mehr als 75% korrekt angegebenen Orientierungen

low = erste Messung mit weniger als 75% korrekt angegebenen Orientierungen

g(75) = individuelle Wahrnehmungsschwelle

Ziel der Auswertung war die Ermittlung der Auswirkung der verschiedenen akustischen Bedingungen auf die psychophysischen Ergebnisse. Hierfür erfolgte ausgehend von den Werten für jeden Probanden die Berechnung der Mittelwerte für die Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ welche im Anschluss verglichen wurden. Zur besseren Visualisierung der Ergebnisse erfolgte die Darstellung in Tabellenform, in der zum einen die durchschnittlichen Schwellen der einzelnen Bedingungen mit ihren Standardabweichungen aufgeführt wurden. Grundlegend war hier der Vergleich der verschieden akustischen Bedingungen anhand der im Vorfeld formulierten Hypothesen „Ruhe < Rauschen“, „Ruhe < Lärm“ und „Rauschen < Lärm“. Mit „ja“ wurde ein Zutreffen der Hypothese gekennzeichnet, „nein“ bedeutete, dass das Ergebnis der Hypothese widersprach. Ein Kolmogorov-Smirnoff-Test bestätigte für die Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens die Annahme der Normalverteilung der erhobenen Daten.

Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse der MDT - wie viele andere biologische Parameter - logarithmisch normalverteilt (Rolke et al. 2006). Aus diesem Grund war im

Vorfeld der weiteren Analyse daher eine logarithmische Transformation der Daten unter Verwendung des natürlichen Logarithmus notwendig. Nach diesem Zwischenschritt war die Normalverteilung der Daten auch für die Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle gewährleistet. Ein durchgeführter Mauchly-Test ergab, dass auch eine Sphärizität der Varianzen der Messwerte vorlag. Die Anwendung einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Repeated-measures ANOVA) zur weiteren Auswertung der Daten war somit möglich. Dieses Analyseverfahren hat im Gegensatz zu einem t-Test bei verbundenen Stichproben den Vorteil, dass mehr als zwei Bedingungen gleichzeitig miteinander verglichen werden können (Weiß 2013, S. 194-196).

Die Datenanalyse für die Ergebnisse der psychophysischen Untersuchungen erfolgte unter Verwendung von Microsoft Excel 2010 und SPSS Version 20.

### **4.3. Funktionelle Bildgebung mittels fMRT**

Mithilfe der funktionellen kernspintomographischen Untersuchungen sollte die Auswirkung der Grundbedingungen (Geräusche) auf die Hirnaktivität untersucht werden. Weiterhin sollte aus diesen Ergebnissen die Veränderung der Netzwerkaktivität des Gehirnes durch Berechnung der Konnektivität ermittelt werden.

Aufgrund der nicht vermeidbaren Geräuschkulisse während einer MRT-Untersuchung war keine Grundbedingung „Ruhe“ (ohne Geräusch) realisierbar. Daher erfolgte die Modulierung der Grundaktivität nur durch die Blöcke „Rauschen“ und „Lärm“. Die Verwendung von Blockdesigns ist in diesem Zusammenhang eine bewährte Methode zur Untersuchung des auditiven Systems mittels funktioneller Kernspintomografie (Zhang et al. 2006, Krick et al. 2013). In einem weiteren Experiment wurde der Einfluss der Grundbedingungen auf die zerebrale Verarbeitung bei Stimulation der rechten Hand untersucht.

#### **4.3.1. Experimentelles Design**

Die MRT-Untersuchungen für beide Versuchsanordnungen wurden im Rahmen der Messzeiten der Arbeitsgruppe "Neuroimaging" des Universitätsklinikums Jena am Werner-Kaiser-MRT-Forschungszentrum durchgeführt. Hierbei wurde ein 3-Tesla-MR-Scanner (PRISMA, Firma Siemens) eingesetzt. Zudem fand eine 20-C-Standardkopfspule für Übertragung und Empfang der Radiofrequenzimpulse Verwendung. Aufgezeichnet wurden für beide Experimente T2-gewichtete funktionelle EPI-Bildeinheiten. Bei der Planung der Untersuchung wurde darauf geachtet, dass sowohl somatosensorischer Kortex als auch der Temporallappen mit seinen auditiven Arealen in



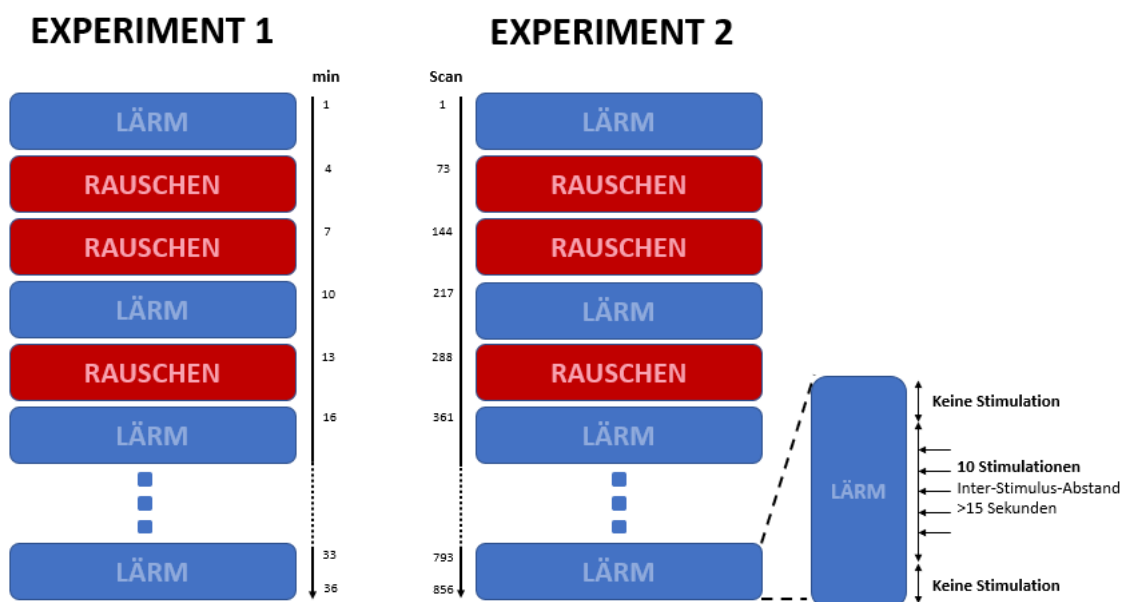
das Untersuchungsareal eingeschlossen wurden. Ausgerichtet wurden die Schichten an der sogenannten ACPC-Linie, die die gedachte Verbindung zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur darstellt und für die gängigen MRT-Koordinatensysteme der y-Achse entspricht (Bösel 2006, S. 138). Die Messwiederholungszeit (TR) betrug 2540ms, die Echozeit (TE) 30ms. Insgesamt wurden für jedes Experiment 856 EPI-Sequenzen mit 45 Schichten und einer jeweiligen Schichtdicke von 3mm aufgezeichnet. Die Größe der einzelnen Bildpunkte (Voxel) betrug  $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ . Die ersten drei Sequenzen wurden bei jedem Probanden verworfen (siehe dazu u.a. Brodoehl et al. 2013, 2015a), da zu Beginn der Messung noch keine gleichmäßige Magnetisierung (Equilibration) im zu untersuchenden Gewebe zu erwarten ist. Für jeden Probanden wurde zudem ein T1-Bild mit  $1 \text{ mm}^3$  (MPRAGE) zur späteren anatomischen Lokalisation der funktionellen Bildergebnisse aufgenommen.

#### 4.3.1.1. Experiment 1 – Ruhebedingungen

Zunächst erfolgte die Vorbereitung auf die Untersuchung. Die Probanden wurden gelagert, mit Gehörschutzstöpseln ausgestattet und erhielten Kopfhörer, über die die verschiedenen Geräusche eingespielt wurden. Im Vorfeld der Untersuchung erfolgte wie schon bei den psychophysikalischen Messungen, eine Anpassung der Lautstärke der Bedingungen an das subjektive Lärmempfinden der Probanden, während eine MRT-Testsequenz lief (siehe auch 4.2, Seite 26). Die Teilnehmer der Studie waren des Weiteren dazu aufgefordert, während der Untersuchung die Augen geschlossen zu halten um eine Beeinflussung der Messergebnisse durch Aktivierung des visuellen Systems zu vermeiden. Insgesamt dauerte das *Experiment 1* 36 Minuten, hierbei wurden in einem Blockdesign die Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ in 12 Blöcken von 3 Minuten Länge In pseudorandomisierter Reihendfolge eingespielt. In jedem Block wurden jeweils ca. 72 EPI-Sequenzen aufgenommen (siehe Abbildung 14, Seite 34).

#### 4.3.1.2. Experiment 2 - Stimulation

Die Untersuchung mit Stimulation der rechten Hand verwendete das gleiche zugrunde liegende Blockdesign wie *Experiment 1*. Sowohl Anzahl und Dauer der Blöcke aus auch die Handlungsanweisungen an die Versuchsteilnehmer stimmten überein (Siehe 4.3.1.1, Seite 33). Dementsprechend betrug die Messzeit ebenfalls 36 Minuten. Zusätzlich erfolgte beim *Experiment 2* eine taktile Stimulation am zweiten und fünften Finger der rechten Hand. Eingesetzt wurde dabei ein sogenannter "Airpuff". Dabei wird über Druckluft eine pneumatische Membran, die mittels eines Fingerclips an der Fingerbeere befestigt ist, ein in Stärke und Dauer exakt definierter taktiler Druckreiz appliziert. Vor Beginn der eigentlichen Messung erfolgte standardisiert eine Probestimulation, um Lage und Funktion der Fingerclips zu prüfen. Während des Experiments erfolgten dann pro Block 10 Stimulationen. In den ersten und letzten 10 Sekunden eines Blocks wurde nicht gereizt, um einer möglichen Beeinflussung der Reizantwort durch den vorhergehenden oder anschließenden akustischen Reiz vorzubeugen. Die Stimulationen waren zudem pseudorandomisiert, um Habituationseffekte zu reduzieren (Kingdom und Prins 2010). Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass das Inter-Stimulus-Intervall 15 Sekunden nicht unterschritt (siehe Abbildung 14, Seite 34).



**Abbildung 14: Experimentelles Design der fMRT-Untersuchungen unter Ruhebedingungen und bei Stimulation**

*links:* Experiment 1 unter Ruhebedingungen, *rechts:* Experiment 2 unter Stimulation, Aufnahme von 856 EPI-Scans bei einem pseudorandomisierten Blockdesign mit den Bedingungen „Rauschen“ und Lärm“

### **4.3.2. Datenanalyse**

Sowohl die Vorverarbeitung als auch die statistische Auswertung der erhobenen MRT-Daten erfolgte mit der (*Statistical Parametric Mapping*, Version 12.0, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>, Stand 10.11.2015, 13:32 Uhr), einer frei zugänglichen Toolbox für Matlab (Version 2015B, Mathworks, Natick, MA, USA, [https://de.mathworks.com/programs/trials/trial\\_request.html/](https://de.mathworks.com/programs/trials/trial_request.html/), Stand 10.11.2015, 13:59 Uhr). Die Zuordnung der erhobenen funktionellen Daten zu anatomischen Hirnareale erfolgte mithilfe der SPM Anatomy Toolbox (Version 2.1, Forschungszentrum Jülich, DE, [www.fz-juelich.de/inm/inm-1/DE/Forschung/\\_docs/SPMANatomyToolbox.html](http://www.fz-juelich.de/inm/inm-1/DE/Forschung/_docs/SPMANatomyToolbox.html), Stand 10.11.2015, 15:58 Uhr) einem standardisierten Hirnatlas innerhalb der Matlab/SPM-Umgebung.

#### **4.3.2.1. Vorverarbeitung**

Um Artefakte zu minimieren und eine Vergleichbarkeit zwischen den erhobenen Daten von verschiedenen Individuen zu gewährleisten, ist eine Vorverarbeitung der MRT-Aufnahmen (*Preprocessing*) notwendig (Schneider et al. 2013, S. 134).

In fünf Arbeitsschritten wurden die mittels funktioneller Magnetresonanztomografie gewonnenen Informationen für die weitere Analyse vorbereitet: Bewegungskorrektur (*realignment*), Slice-Timing-Korrektur, Koregistrierung mit einem anatomischen Referenzbild, Normalisierung und Glättung (*smoothing*). Das *realignment* dient vor allem dem Ausgleich von Kopfbewegungen während der Untersuchung. Dies wird erreicht, indem jedes Einzelbild einer Serie von EPI-Sequenzen auf ein Referenzbild reorientiert wird (Friston et al. 1996). Da es sich bei EPI-Messungen um echte Schichtmessungen handelt, muss insbesondere bei ereigniskorrelierten Messungen gewährleistet werden, dass die durch die TR entstehenden zeitlichen Unterschiede in der Schichtakquisition die Messergebnisse nicht beeinflussen. Aus diesem Grund wird in der *Slice-Timing-Korrektur* eine Interpolation der Intensitätswerte auf einen definierten Zeitpunkt innerhalb der TR, in dem die im Fokus stehende Hirnregion vermessen wird, durchgeführt. Die *Koregistrierung* dient dazu, die funktionellen Bilder mit einem hochauflösenden anatomischen T1-Bild abzugleichen. Dadurch können die Aktivierungen anatomisch genauer lokalisieren zu können (Schneider et al. 2013, S. 136-137).

Um bei der anatomischen Variabilität der Gehirne der Probanden eine statistische Vergleichbarkeit zu ermöglichen, ist zudem eine *Normalisierung* der erhobenen Daten nötig. Hierzu werden die individuellen Daten auf ein Standardgehirn normiert. Die standardisierten Vorlagen (sog. *templates*) entstehen durch die Überlagerung von Hirnaufnahmen diverser Probanden im Talairach-Tourneaux-Raum, einem von Talairach und Tourneaux entwickelten Koordinatensystem (Talairach et al. 1997) oder im Koordinatensystem des Montreal Neurological Institute (MNI). Hierbei orientieren sich beide Systeme u.a. an der Medianlinie und der Intercommissurallinie, was eine Umrechnung und somit eine Vergleichbarkeit der erhobenen Daten ermöglicht (Bösel 2006, S. 138-141, Schneider et al. 2013, S. 137-139). In dieser Studie wurden alle erhobenen Daten entsprechend der SPM-Normalisierung in den MNI-Raum normalisiert. Abschließend erfolgt zudem das *smoothing* der EPI-Bilder. Durch ein räumliches Filtern werden dabei zufällige Effekte oder Artefakte, die nur einzelne Voxel betreffen, entfernt (Schneider et al. 2013, S. 139). Hierbei kam ein Gauß-Filter von 6 Millimetern zum Einsatz.

#### 4.3.2.2. Allgemeines Lineares Modell (ALM) und Kontrastvergleich

Im Anschluss an die Vorverarbeitung erfolgt die statistische Datenanalyse auf Grundlage eines *Allgemeinen Linearen Modells* (ALM). Hierbei werden in einzelnen Voxeln systematische Signalschwankungen über die Zeit detektiert und dargestellt. Ermöglicht wird dies durch die Zerlegung der erhobenen Daten in einzelne Varianzanteile und der Abgleich des empirisch beobachteten Ablaufs mit einem zuvor generierten Modell, in dem die verschiedenen im experimentellen Design festgesetzten Bedingungen Berücksichtigung finden (Schneider et al. 2013, S. 140). Zunächst erfolgte in dieser Studie die Auswertung der einzelnen Probanden auf Grundlage des Vergleichs der Effektstärken der Ruhebedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ in *Experiment 1* sowie den Bedingungen „Stimulation bei Rauschen“ und „Stimulation bei Lärm“ in *Experiment 2*.

Grundlage der angewendeten Modelle waren hierbei die in Abbildung 14 (Seite 34) dargestellten experimentellen Designs. Hierbei wurden neben zeitlichem Verlauf, Dauer und Frequenz der Stimuli auch die Interstimulusintervalle berücksichtigt. Durch die Bildung von Kontrasten war es zudem möglich, sich ausschließlich auf die Betrachtung der im Vorfeld festgelegten Bedingungen zu beschränken (für eine genaue Auflistung der verwendeten Kontraste siehe Tabelle 2, Seite 37).

**Tabelle 2: Kontraste der fMRT-EPI-Aufnahmen**

Kontrast	Beschreibung
<b>Experiment 1 – Ruhebedingungen</b>	
„Rauschen > Lärm“	Ruheaktivität bei „Rauschen“ (im Vergleich zu „Lärm“)
„Lärm > Rauschen“	Ruheaktivität bei „Lärm“ (im Vergleich zu „Rauschen“)
<b>Experiment 2 - Stimulationsdesign</b>	
„Stim_Rauschen“ > „Stim_Lärm“	Stimulation bei „Rauschen“ (im Vergleich zu „Lärm“)
„Stim_Lärm“ > „Stim_Rauschen“	Stimulation bei „Lärm“ (im Vergleich zu „Rauschen“)

Ziel dieser *Analyse auf der ersten Ebene* (englisch: *First-Level-Analysis*), also die Betrachtung der Messdaten einzelner Probanden, war die Darstellung einer systematischen Abhängigkeit des BOLD-Signals von der experimentell generierten Bedingung (Schneider et al. 2013, S. 142f). Im Anschluss erfolgte die Gruppenanalyse (englisch: *Second-Level-Analysis*), eine vergleichende Statistik mittels gepaartem T-Test aller Probanden *auf zweiter Ebene* (*Random-effects-Analysis*). Die Zielcluster wurden zudem mittels *threshold free cluster enhancement* (TFCE) gewichtet. Hierbei handelt es sich um ein statistisches Verfahren, welches sowohl die Größe der Cluster als auch deren Signifikanzwerte gleichermaßen berücksichtigt (Smith und Nichols 2009). Um die statistische Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten, wurde zudem bei allen Analysen eine *FWE-Korrektur* durchgeführt. Diese Kontrolle der *familywise-error-rate* (FWE) auf Basis der Bonferroni-Methode dient der Reduktion falsch-positiver Testergebnisse bei multiplen Vergleichen.

Die im Rahmen der Auswertung entstandenen Aktivierungskarten (SPM = *statistic parametric maps*), also statistisch konstruierten Karten neuronaler Erregungen, wurden zur besseren Visualisierung auf der Oberfläche eines dreidimensionalen Standardmodells eines Gehirns abgebildet. Zudem erfolgte eine anatomische Zuordnung der ermittelten Cluster mithilfe der Anatomy-Toolbox.

#### 4.3.2.3. Konnektivitätsanalysen

Für die Analyse der Vorgänge im zentralen Nervensystem bei multisensorischer Reizung ist neben der Darstellung von Aktivierungsmustern einzelner Hirnregionen auch eine Betrachtung von Interaktionen und Modulation einzelner Hirnareale mit- und untereinander sowie der Erkenntnisgewinn über zugrunde liegende neuronale Netzwerke möglich.

In diesem Zusammenhang können Konnektivitätsanalysen angewendet werden. Sie ermöglichen Aussagen zur Interaktion und Austausch von neuronalen Aktivitäten verschiedener Hirnareale. Dabei kann prinzipiell zwischen Methoden zur Bestimmung der *funktionellen* und *effektiven Konnektivität* differenziert werden.

#### 4.3.2.3.1. Funktionelle Konnektivität

Um ein besseres Verständnis über den Einfluss sensorischer Reize auf die Hirnaktivität zu gewinnen, bieten sich insbesondere Resting-State-Untersuchungen an. Hierbei ist es möglich diverse Netzwerke zu ermitteln, welche die Grundaktivierung des menschlichen Gehirns unter verschiedenen sensorischen Bedingungen sichtbar machen (Greicius et al. 2003). Zur genaueren Eingrenzung des Zusammenspiels verschiedener Hirnregionen erfolgte im Rahmen dieser Arbeit eine *region-of-interest* (ROI)-basierte Korrelationsanalyse, welche bereits in den ersten Studien zur Untersuchung funktioneller Konnektivität Anwendung fand (Biswal et al. 1995).

Voraussetzung hierfür ist die Definition von Zielregionen (ROI). Hierfür wurden die Cluster für die primären und sekundären somatosensorischen Areale mit Hilfe der in *Experiment 2* ermittelten kortikalen Reizantworten der Probanden direkt aus dem Probandenkollektiv generiert. Die übrigen untersuchten ROIs basieren auf Atlasdaten der Anatomy-Toolbox. Für die genau Definition der ROI sei auf Tabelle 5 (Seite 87 unter 9.2) im Anhang verwiesen. Anschließend erfolgte die Berechnung der Korrelation der gemittelte Zeitverlauf der Hirnaktivität einer ROI mit einer anderen (z.B. Pearson-Korrelation) (Schneider et al. 2013, S. 248-249). Im Fall dieser Arbeit erfolgte die Analyse der funktionellen Konnektivität der in Experiment 1 erhobenen Daten mithilfe des Pearson-Koeffizienten, welcher die statistische Abhängigkeit verschiedener Reizantworten voneinander beschreibt. Hierbei wurde die funktionelle Konnektivität von kortikalen Regionen der primären und sekundären Verarbeitung sensorischer Areale (SI- und SII-Kortex, primärer auditiver Kortex und höhere auditive Areale) sowie des Thalamus und bekannter multimodaler und integrativer Hirnareale (inferiorer parietaler Lobulus, superiorer parietaler Lobulus) untersucht. Der Gruppenvergleich sowie der Vergleich zwischen beiden Bedingungen („Rauschen“ und „Lärm“) in diesen festgelegten Regionen (ROI) erfolgten durch Umwandlung der Korrelationskoeffizienten in Z-Werte nach der Fisher-R-Z-Transformation. Anschließend war eine Gruppenstatistik mittels T-Statistik möglich. Multiple Vergleiche wurden auch hier durch die Bonferroni-Methode korrigiert.

#### 4.3.2.3.2. Effektive Konnektivität und Granger-Kausalität

Erst die Untersuchung der effektiven Konnektivität erlaubt den Rückschluss auf Kausalität (Stephan et al. 2009, Friston 2011). Im Rahmen dieser Arbeit kam die im Rahmen wirtschaftswissenschaftlicher Fragestellungen entwickelte und im Anschluss auf fMRT-Daten übertragene *Granger-Kausalität* (*granger causality*, GC, Granger 1969) zur Anwendung. Diese findet aktuell in vielen grundlegenden neurowissenschaftlichen Fragestellungen mittels funktioneller Bildgebung Anwendung (Goebel et al. 2003, Roebroeck et al. 2005, Liao et al. 2011) und wird zunehmend weiterentwickelt (DSouza et al. 2017). Die *Granger-Kausalität* beruht im einfachsten Modell auf einem bivariaten autoregressiven Modell, bei der ausgehend von zwei Zeitsignalen  $X_1$  und  $X_2$  berechnet wird, wie stark die Vergangenheit von  $X_2$  das Signal  $X_1$  beeinflusst (und anders herum). Übertragen auf Hirnregionen bedeutet das, dass die Ausprägung der Beeinflussung einzelner Hirnregionen untereinander analysiert und quantisiert werden können (Brodoehl et al. 2015b). Zusätzlich ermöglicht die Granger-Kausalität die Ermittlung der sogenannten Granger-Autonomie der untersuchten Areale. Als granger-autonom gilt ein untersuchtes Areal dann, wenn sich ein zukünftiges Signal in einer bestimmten Region durch ein früheres Signal in derselben Region vorhersagen lässt und dieser Zusammenhang nicht durch externe Einflüsse erklärbar ist (Seth 2010). Die Granger-Autonomie beschreibt somit den Grad der Selbst-Determinierung und Selbst-Kausalität der untersuchten Region (Bertschinger et al. 2008, Seth 2010). Auch im Rahmen von Experiment 2 wurden die zuvor definierten Zielregionen (ROI) verwendet und die effektive Konnektivität zwischen diesen Arealen in Abhängigkeit der taktilen Stimulation analysiert.

## 5. Ergebnisse

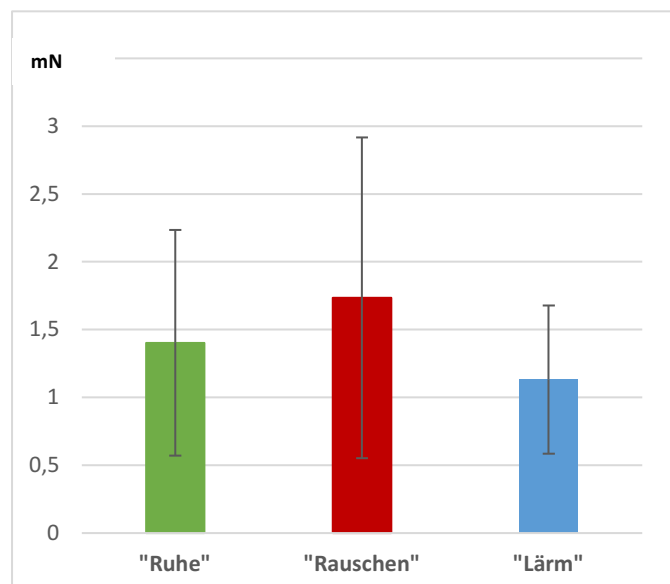
### 5.1. Psychophysische Messungen

Im Rahmen der Studie wurden 20 junge, gesunde Probanden im Alter von 21 bis 29 Jahren bei geschlossenen Augen und in Dunkelheit untersucht. Zunächst erfolgte die Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle (*mechanical detection threshold*, MDT) mithilfe von von-Frey-Haaren. Im Anschluss wurde die Zweipunktdiskrimination mittels Grating-Orientations-Tasks bestimmt. Verglichen wurden in beiden Untersuchungen die Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“. Die exakten Definitionen der Bedingungen und der Versuchsaufbau sind in Kapitel 4.2 (Seite 26) aufgeführt.

#### 5.1.1. Bestimmung der taktilen mechanischen Detektionsschwelle (MDT)

##### 5.1.1.1. Deskriptive Statistik

Im Rahmen der MDT-Untersuchung wurden pro Probanden und Bedingung jeweils 20 Messwerte bestimmt. Bereits bei Betrachtung der Durchschnittswerte der einzelnen Probanden zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Bedingungen (siehe Tabelle 3, Seite 42, sowie Abbildung 16, Seite 41). Bei 75% der Probanden war die Wahrnehmungsschwelle bei „Ruhe“ niedriger als bei „Rauschen“. Bei 90% von ihnen verbesserte die Bedingung „Lärm“ das Tastempfinden im Vergleich zu „Ruhe“. Betrachtet man die Ergebnisse der Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“, weisen die Probanden sogar



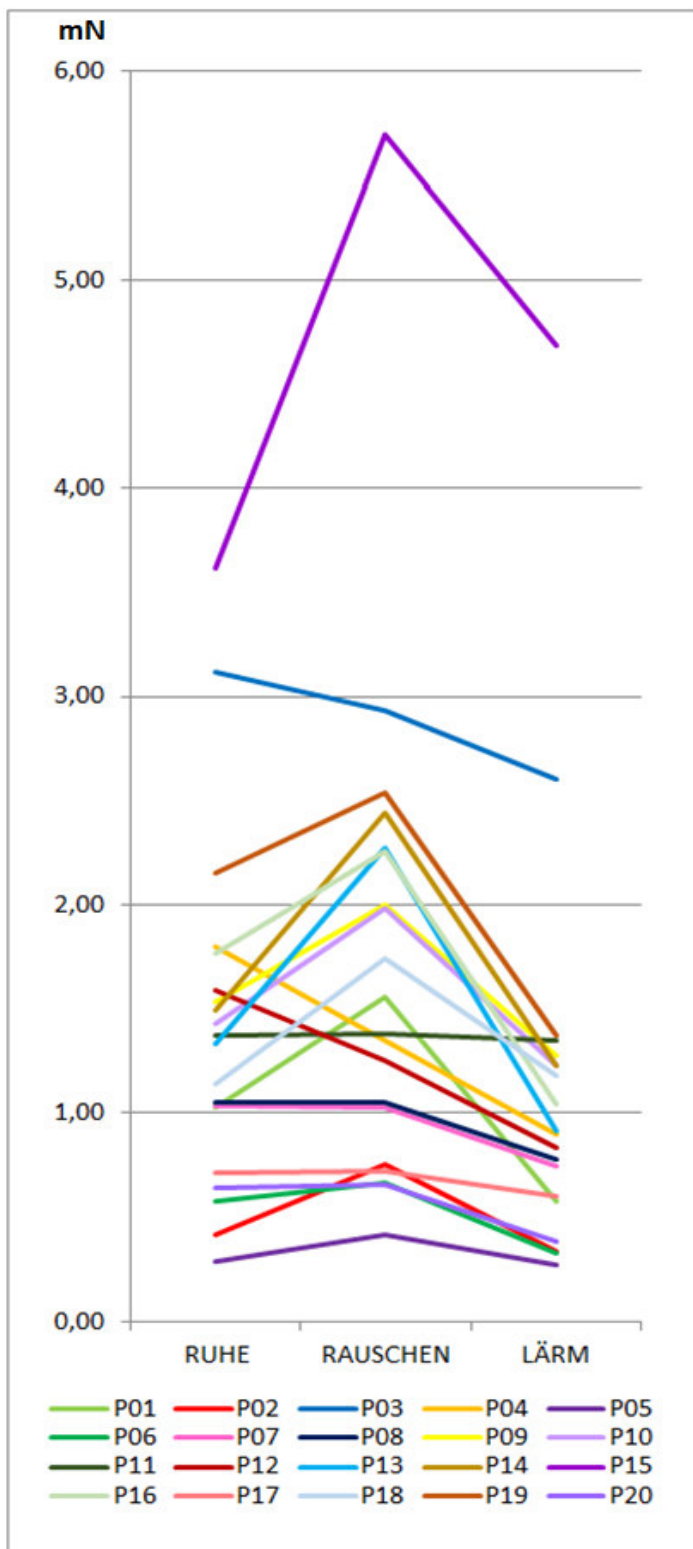
**Abbildung 15: Mittelwerte der MDT-Gruppenanalyse**

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppenanalyse bei Bestimmung der taktilen Detektionsschwelle, für eine detaillierte Definition der Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ siehe Kapitel 4.2 (Seite 26)

in 100% der Fälle eine Verbesserung der sensiblen Wahrnehmung bei „Lärm“ auf. Die Gruppenanalyse aller Probanden (siehe Abbildung 15, Seite 40) ergab schließlich für die Bedingung „Ruhe“ einen Mittelwert (MW  $\pm$  Standardabweichung) von  $1,40 \pm 0,83$  mN. Die mechanische Detektionsschwelle war somit unter Ruhebedingungen niedriger als unter der Bedingung „Rauschen“ ( $1,74 \pm 1,18$  mN) und höher als bei „Lärm“ ( $1,13 \pm 0,55$  mN).



### 5.1.1.2. Ergebnisse der Repeated-Measures-ANOVA



Der statistische Gruppenvergleich erfolgte schließlich mithilfe einer Repeated-Measures-ANOVA auf Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells, welche eine Gegenüberstellung aller Bedingungen gegeneinander ermöglichte. Nach logarithmischer Transformation der Messdaten mit dem natürlichen Logarithmus wies ein Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,694$  für „Ruhe“,  $0,991$  für „Rauschen“ und  $p = 0,663$  für „Lärm“ die Normalverteilung der Daten nach. Ein durchgeführter Mauchly-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,949$  bestätigte des Weiteren die Annahme von Sphärizität, eine Korrektur der Freiheitsgrade bei der im Anschluss durchgeführten Auswertung war somit nicht notwendig.

Der statistische Vergleich war für alle untersuchten Bedingungs-paare mit  $p = 0,049$  („Ruhe“ vs. „Rauschen“),  $p = 0,027$  („Ruhe vs. Lärm“) und  $p = 0,000$  („Rauschen vs. Lärm“) *signifikant*.

**Abbildung 16: Individuelle taktile Detektionsschwelle der Probanden (in mN)**

P = Proband, Definition der Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ siehe Kapitel 4.2 (Seite 26ff)

**Tabelle 3: Ergebnisse der Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle (MDT)**

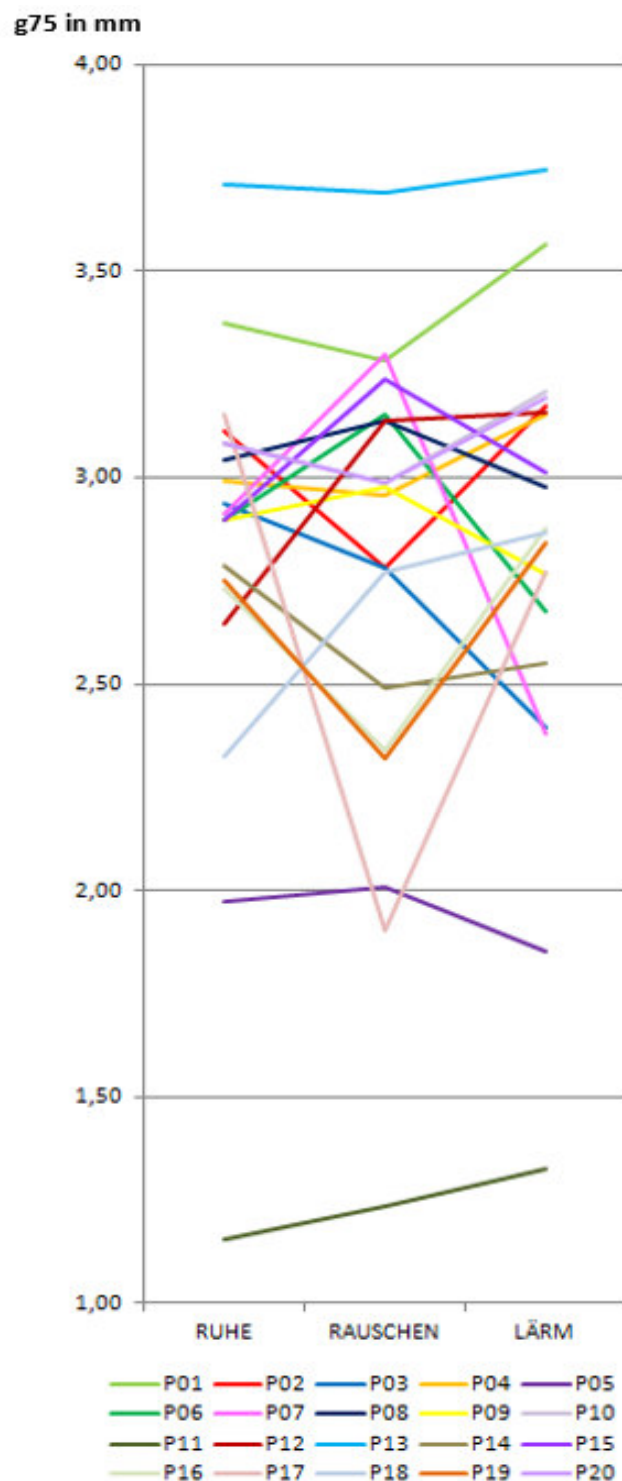
P = Probandennummer, w = weiblich, m = männlich, A = Alter in Jahren,  $MW_E$  = Mittelwerte der einzelnen Probanden,  $MW_G$  = Mittelwert der Gruppe, s = Standardabweichung, Definition der Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ siehe 4.2, Seite 26, ja = der Mittelwert der erstgenannten Bedingung ist kleiner als der Mittelwert der zweitgenannten Bedingung, nein = der Mittelwert der erstgenannten Bedingung ist größer oder gleich dem Mittelwert der zweitgenannten Bedingung.

P	A	G	„Ruhe“		„Rauschen“		„Lärm“		„Ruhe“ < „Rauschen“	„Ruhe“ < „Lärm“	„Rauschen“ < „Lärm“
			$MW_E$ (mN)	S	$MW_E$ (mN)	S	$MW_E$ (mN)	S			
01	25	w	1,02	0,49	1,56	0,81	0,58	0,14	ja	nein	nein
02	25	w	0,41	0,27	0,75	0,45	0,33	0,18	ja	Nein	Nein
03	22	m	3,12	0,53	2,93	0,12	2,60	0,27	nein	nein	nein
04	24	w	1,80	1,12	1,35	0,35	0,90	0,17	nein	nein	nein
05	24	w	0,29	0,07	0,41	0,15	0,27	0,08	ja	nein	nein
06	25	w	0,58	0,13	0,67	0,27	0,33	0,14	ja	nein	nein
07	21	w	1,04	0,09	1,03	0,07	0,75	0,05	nein	nein	nein
08	22	w	1,05	0,33	1,05	0,31	0,78	0,19	nein	nein	nein
09	24	m	1,53	0,26	2,00	0,59	1,28	0,09	ja	nein	nein
10	22	w	1,43	0,23	1,98	0,40	1,22	0,21	ja	nein	nein
11	24	w	1,37	0,12	1,38	0,41	1,35	0,32	ja	nein	nein
12	24	m	1,59	0,92	1,25	0,08	0,83	0,12	nein	nein	nein
13	29	m	1,33	1,04	2,28	1,85	0,91	0,84	ja	nein	nein
14	22	m	1,49	0,97	2,44	0,93	1,23	0,47	ja	nein	nein
15	27	m	3,61	0,83	5,70	3,56	4,69	2,35	ja	ja	nein
16	25	M	1,77	0,65	2,26	1,14	1,04	0,15	Ja	Nein	Nein
17	22	w	0,71	0,12	0,72	0,17	0,60	0,08	ja	nein	nein
18	23	m	1,14	0,73	1,75	0,66	1,18	0,94	ja	ja	nein
19	24	m	2,15	1,35	2,54	1,19	1,37	1,02	ja	nein	nein
20	25	m	0,64	0,17	0,66	0,19	0,39	0,09	ja	nein	nein
$MW_G$ (mN)	$23,95 \pm 1,90$		$1,40 \pm 0,83$	$1,74 \pm 1,18$	$1,13 \pm 0,55$				ja: 75%	nein: 90%	nein: 100%

## 5.1.2. Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientation-Task

### 5.1.2.1. Deskriptive Statistik

Beim GOT erfolgte pro Probanden insgesamt neunmal die Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens. Bereits bei Betrachtung der Durchschnittswerte der einzelnen Probanden ergaben sich keine Hinweise für Unterschiede zwischen den verschiedenen Bedingungen (siehe Tabelle 4, Seite 44, und Abbildung 17, Seite 43). Lediglich 60% der Versuchspersonen zeigen unter der Bedingung „Ruhe“ eine geringere Wahrnehmungsschwelle als unter „Lärm“, im Vergleich von „Ruhe“ zu „Rauschen“ waren die Messwerte nur in 55% der Fälle größer. Auch die direkte Gegenüberstellung der Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ ergab in nur 65% der Fälle eine verbesserte taktile Wahrnehmung bei „Rauschen“. Dementsprechend unterscheiden sich auch die Mittelwerte der verschiedenen Bedingungen in der Gruppenanalyse kaum. Der Mittelwert lag für „Ruhe“ bei  $2,82 \pm 0,53$  mm, für „Rauschen“ bei  $2,77 \pm 0,58$  mm und für „Lärm“ bei  $2,82 \pm 0,55$  mm (siehe Abbildung 18, Seite 45).



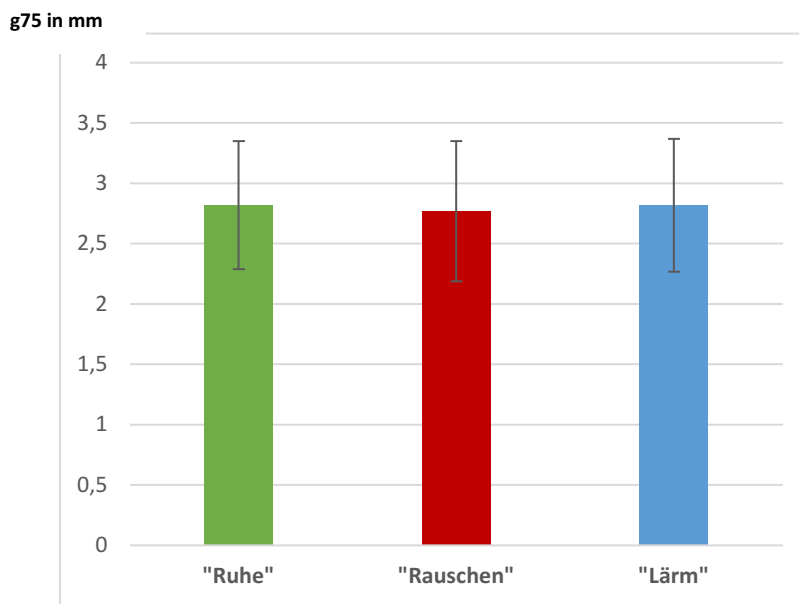
**Abbildung 17: Individuelles räumliches Auflösungsvermögen der Probanden (in mm)**  
P = Proband, Definition der Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ siehe Kapitel 4.2 (Seite 26ff)

**Tabelle 4: Ergebnisse der Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens (mittels GOT)**

P = Probandennummer, w = weiblich, m = männlich, A = Alter in Jahren,  $MW_E$  = Mittelwerte der einzelnen Probanden,  $MW_G$  = Mittelwert der Gruppe, s = Standardabweichung, Definition der Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ siehe 4.2, Seite 26, ja = der Mittelwert der erstgenannten Bedingung ist kleiner als der Mittelwert der zweitgenannten Bedingung, nein = der Mittelwert der erstgenannten Bedingung ist größer oder gleich dem Mittelwert der zweitgenannten Bedingung.

P	A	G	„Ruhe“		„Rauschen“		„Lärm“		„Ruhe“ < „Rauschen“	„Ruhe“ < „Lärm“	„Rauschen“ < „Lärm“
			$MW_E$ (mN)	S	$MW_E$ (mN)	S	$MW_E$ (mN)	S			
01	25	w	3,38	0,54	3,28	0,54	3,56	0,32	nein	ja	ja
02	25	w	3,11	0,41	2,78	0,34	3,17	0,08	nein	ja	ja
03	22	m	2,94	0,19	2,78	0,34	2,40	0,70	nein	nein	nein
04	24	w	2,99	0,08	2,96	0,20	3,15	0,21	nein	ja	ja
05	24	w	1,97	0,54	2,01	0,47	1,85	0,30	ja	nein	nein
06	25	w	2,90	0,31	3,15	0,06	2,68	0,60	ja	nein	nein
07	21	w	2,91	0,43	3,30	0,08	2,38	0,65	ja	nein	nein
08	22	w	3,04	0,25	3,14	0,10	2,98	0,47	ja	nein	nein
09	24	m	2,90	0,45	2,98	0,52	2,76	0,73	ja	nein	nein
10	22	w	3,08	0,00	2,99	0,26	3,21	0,07	nein	ja	ja
11	24	w	1,15	0,85	1,24	0,32	1,33	0,71	ja	ja	ja
12	24	m	2,65	0,47	3,14	0,24	3,16	0,13	ja	ja	ja
13	29	M	3,71	0,11	3,69	0,00	3,74	0,05	Nein	Ja	Ja
14	22	m	2,78	0,09	2,49	0,54	2,55	0,16	nein	nein	ja
15	27	m	2,90	0,51	3,24	0,10	3,01	0,12	ja	ja	nein
16	25	M	2,73	0,47	2,34	0,57	2,88	0,27	nein	ja	ja
17	22	w	3,15	0,12	1,90	0,42	2,77	0,41	nein	nein	ja
18	23	m	2,32	0,78	2,77	0,04	2,87	0,51	ja	ja	ja
19	24	m	2,75	0,75	2,32	0,64	2,84	0,36	nein	ja	ja
20	25	m	3,08	0,29	2,99	0,21	3,19	0,10	nein	ja	ja
<b><math>MW_G</math> (mN)</b>	<b>23,95 ± 1,90</b>		<b>2,82 ± 0,53</b>		<b>2,77 ± 0,58</b>		<b>2,82 ± 0,55</b>		<b>nein: 55%</b>	<b>ja: 60%</b>	<b>ja: 65%</b>

### 5.1.2.2. Ergebnisse der Repeated-Measures-ANOVA



**Abbildung 18: Mittelwert der GOT-Gruppenanalyse**

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichungen der Gruppenanalyse bei Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens, für eine detaillierte Definition der Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ siehe 4.2, Seite 26)

Die statistische Auswertung im Gruppenvergleich erfolgte analog zur Analyse der Messerergebnisse der MDT-Bestimmung mittels Repeated-Measures-ANOVA. Im Falle der GOT-Daten konnte allerdings auf eine logarithmische Transformation verzichtet werden, da ein Kolmogorov-Smirnov-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p = 0,235$  bei „Ruhe“,  $p = 0,420$  bei „Rauschen“ und  $p = 0,733$  bei „Lärm“ bereits eine Normalverteilung der Rohdaten bestätigte. Ein Mauchly-Test mit  $p = 0,272$  erwies zudem die Sphärizität, sodass auch in diesem Fall auf eine Korrektur der Freiheitsgrade verzichtet werden konnte. Mit einem p-Wert von  $\geq 0.05$  für den Vergleich von „Ruhe“ und „Lärm“, „Ruhe“ und „Rauschen“ sowie „Rauschen“ und „Lärm“ konnten *keine signifikanten Unterschiede* zwischen den Bedingungen nachgewiesen werden.

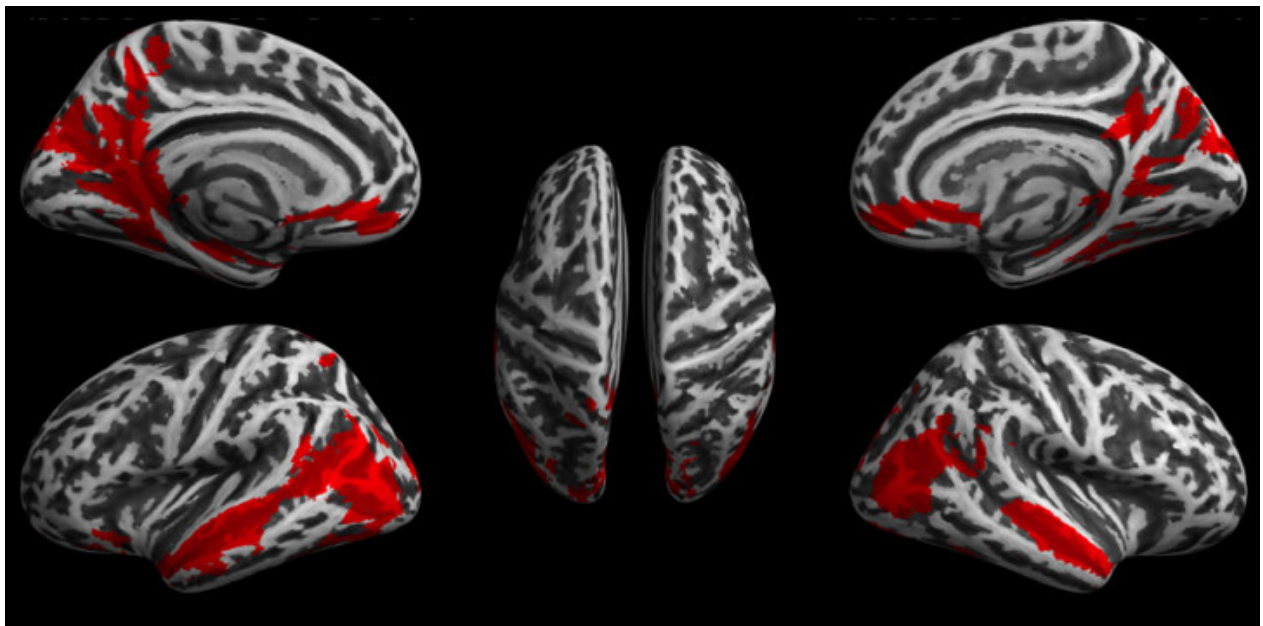
## 5.2. Funktionelle MRT

Im Rahmen der fMRT-Experimente erfolgte die Untersuchung und Auswertung des Einflusses der akustischen Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ auf die Aktivität des zerebralen Kortex (für eine detaillierte Beschreibung der Bedingungen siehe Kapitel 4.2, Seite 26). Aufgrund der nicht vermeidbaren Geräuschbelastung während der Magnetresonanztomographie wurde hier auf einen Vergleich mit der Bedingung „Ruhe“ verzichtet. Als Versuchsanordnung wurde zunächst ein Blockdesign gewählt (*Experiment 1*, Versuchsaufbau siehe 4.3.1.1, Seite 33), die Ergebnisse dieser Untersuchung werden in Kapitel 5.2.1 auf Seite 46 ausgeführt. Im Anschluss erfolgte zusätzlich eine funktionelle Konnektivitätsanalyse der Daten (Kapitel 5.2.3, Seite 48). In einem weiteren Experiment (*Experiment 2*, Versuchsaufbau siehe 4.3.1.2, Seite 34) erfolgte die Betrachtung der

Auswirkungen dieser Bedingungen auf die Hirnaktivität bei taktiler Stimulation der rechten Hand (siehe Kapitel 5.2.2, Seite 47). Außerdem wurden die Messergebnisse mittels Granger-Kausalität analysiert (siehe Kapitel 5.2.4, Seite 50). Die untersuchten Probanden waren mit denen der psychophysischen Messungen identisch.

### **5.2.1. Blockdesign - Ruheaktivität unter verschiedenen akustischen Bedingungen**

Im Rahmen der Auswertung der Daten aus *Experiment 1* erfolgte zunächst die Einzelanalyse der Probanden. Hierbei wurde sowohl die Hirnaktivität bei „Rauschen“ als auch bei „Lärm“ bewertet. Diese Kontraste wurden einander dann in der Gruppenanalyse mithilfe eines gepaarten T-Tests gegenübergestellt. In diesem Zusammenhang gibt der Kontrast „Rauschen“ > „Lärm“ die kortikale Mehraktivierung einzelner Hirnareale bei Rauschen gegenüber Lärm wieder. „Lärm“ > „Rauschen“ stellt im Gegensatz dazu die Mehraktivierung des Gehirns bei Lärm im Vergleich zu Rauschen dar. Die im Rahmen der Messungen entstehenden Aktivierungscluster sind im Anhang tabellarisch aufgelistet (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7, Seite 90f). Die Auflistung der Cluster entspricht dabei ihrer Größe in Voxeln in absteigender Reihenfolge zunächst der linken und dann der rechten Hemisphäre. Zur besseren Visualisierung der Daten wurden die Ergebnisse der Aktivitätsmessungen mit Hilfe von SPM auf der Oberfläche eines dreidimensionalen Hirnmodells abgebildet (siehe Abbildung 19, Seite 46).



**Abbildung 19: Resting-State-Analyse auf Grundlage des Blockdesigns bei „Rauschen“ > „Lärm“ (TFCE FWE,  $p < 0,05$ )**  
Nachweis von Mehraktivierungen im visuellen und auditiven Kortex sowie in höheren Assoziationsarealen

Bei dieser Analyse handelt es sich prinzipiell um einen Vergleich der Ruheaktivität in zwei verschiedenen Bedingungen. Für ein besseres Verständnis und um umständliche Formulierungen zu vermeiden, wird im folgenden Abschnitt der Unterschied von weniger zu mehr als „aktiviert“ bezeichnet. Es erfolgte zudem die Zuordnung der Cluster zu anatomischen Arealen anhand von Atlas-Daten. Hierfür kam erneut die Anatomy Toolbox zur Anwendung (siehe 4.3.2, Seite 35). Zuletzt wurden, soweit möglich, die laut Atlas aktivierten Areale zu größeren Einheiten zusammengefasst. Gewertet wurden für den Kontrast „Rauschen“ > „Lärm“ alle Cluster, die über ein Volumen von mindestens 10 Voxel verfügten und ein FWE-korrigiertes Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  aufwiesen. Insgesamt konnten 16 verschiedenen Cluster, welche Volumina von 11 bis 273 Voxel umfassten, nachgewiesen werden. Diese zeigten sich beispielsweise in höheren Verarbeitungsarealen des auditiven Systems. Zudem wurden auch Areale anderer Sinnesmodalitäten rekrutiert. So wurden auch die primären (V1) und höheren visuellen Areale (z.B. V2-5 und V6-7) beidseits vermehrt aktiviert. Zusätzlich ließen sich im Bereich parietaler Assoziationsareale (z.B. SPL und IPL) Mehraktivierungen nachweisen. Aber auch in anderen, nicht direkt mit der Verarbeitung sensorischer Reize assoziierten Hirnarealen zeigte sich eine vermehrte Aktivität. Besonders erwähnenswert sind hier die vermehrte Aktivierung des limbischen Systems (z.B. Hippocampus, Gyrus parahippocampalis und Gyrus cinguli) sowie primär motorischer Areale (Area 4). Die vermehrt aktivierten Cluster sind in Abbildung 19 (Seite 46) dargestellt. Für eine genaue Zuordnung der anatomischen Areale zu den aktivierten Clustern sei auf Tabelle 6 (Seite 90) im Anhang verwiesen.

Im Gegensatz dazu waren für den Kontrast „Lärm“ > „Rauschen“ unter den verwendeten Signifikanzkriterien keine Cluster nachweisbar.

### **5.2.2. Taktile Stimulation unter den Bedingungen „Rauschen“ > „Lärm“**

Die Auswertung der Daten der taktilen Stimulation erfolgte auf Grundlage eines aus dem experimentellen Design (siehe 4.3.1.2, Seite 34) abgeleiteten Modells. Bei einer Probandin kam es im Rahmen der Datenakquisition zu einem Fehler, sodass die erhobenen Messergebnisse für die weitere Auswertung nicht verwendet werden konnten. Für die restlichen Probanden erfolgte im Vorfeld der Auswertung der Veränderungen der Hirnaktivität bei taktiler Stimulation unter den Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ zunächst die Kontrolle der Stimulation sowie die Validierung der Messungen. Hierzu wurden die durch die Stimulation an der rechten Hand ausgelöste Aktivierung im

kontralateralen S1-Kortex dargestellt. Da es bei zwei Probanden keine signifikanten Aktivierungen in den somatosensorischen Arealen gab, führte dies zum Ausschluss der entsprechenden Datensätze. Alle weiteren Probanden zeigten deutlich die erwartete Reaktion, sodass ein Ausschluss weiterer Probanden nicht notwendig war. Im Anschluss erfolgte die Analyse der vorverarbeiteten und validierten Daten für die einzelnen Probanden.

Zunächst wurde hierfür die Hirnaktivität bei Stimulation bei den Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ dargestellt. Die so entstehenden Kontraste wurden wiederum - analog zu den Messungen des Blockdesigns - mithilfe eines gepaarten T-Tests miteinander verglichen. Dabei bezeichnete die Bedingung „Stim\_Rauschen“ > „Stim\_Lärm“ die Mehraktivierung während der Stimulation unter der Bedingung „Rauschen“ gegenüber der Stimulation bei „Lärm“, „Stim\_Lärm > „Stim\_Rauschen“ stellte dementsprechend die während der Stimulation entstehenden Mehraktivierungen bei „Lärm“ im Vergleich zu „Rauschen“ dar. Für die statistische Auswertung erfolgte die Analyse der erhobenen Daten mittels eines gepaarten T-Test- Ergänzend erfolgte ein *threshold-free-cluster-enhancement (TFCE)* mit anschließender FWE-Korrektur. Unter diesen Voraussetzungen zeigten sich *keine signifikanten Unterschiede* zwischen den beiden Bedingungen auf dem gewählten Signifikanzniveau. Somit ist auch eine tabellarische Auflistung von betroffenen Clustern nicht möglich, dementsprechend wird auch auf eine grafische Darstellung dieses Sachverhalts verzichtet.

### **5.2.3. Funktionelle Konnektivitätsanalyse**

Im Anschluss erfolgte die Betrachtung des Zusammenspiels der beteiligten Hirnareale mithilfe einer funktionellen Konnektivitätsanalyse für die Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“. Das hierbei angewendete Modell wurde aus dem Blockdesign (siehe 4.3.1.1, Seite 33) abgeleitet. Die der Auswertung zugrunde liegenden Daten entstammen dementsprechend den Untersuchungen aus *Experiment 1*. Die Ergebnisse ermöglichen damit einen Vergleich der Konnektivität in Abhängigkeit der verschiedenen Grundaktivitäten bei „Rauschen“ und „Lärm“. Entsprechend unserer Arbeitshypothesen wurden hierfür spezifische Hirnregionen definiert. Diese beschreiben Areale, die im Rahmen uni- und multimodaler Verarbeitungsprozesse in den somatosensorischen und auditorischen Systemen eine Rolle spielen. Dementsprechend lag der Fokus einerseits auf dem primären somatosensorischen Kortex im Bereich des Gyrus postcentralis (S1) und den primären auditiven Arealen des Temporallappen im Gyrus temporalis superior



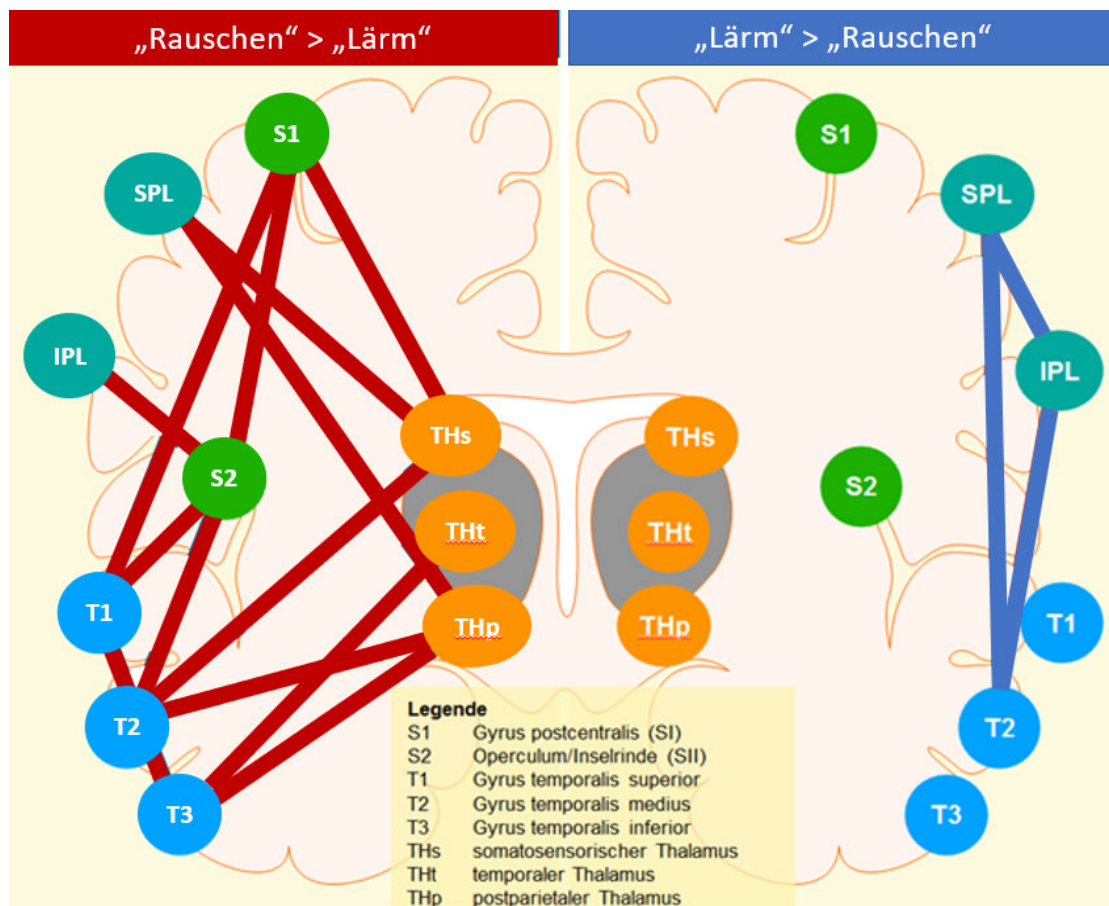
(T1). Des Weiteren wurden auch höhere und integrative Verarbeitungsareale des auditiven und somatosensorischen Systems betrachtet (Gyrus temporalis medius (T2) Gyrus temporalis inferior (T3), Operculum/Inselrinde (S2) sowie Lobulus parietalis inferior (IPL)). Ein weiterer Schwerpunkt lag auf den Interaktionen mit funktionellen Strukturen der auditiven und somatosensorischen Verarbeitung innerhalb des Thalamus (somatosensorischer Thalamus (THs), temporaler Thalamus (THt) und postparietaler Thalamus (THp)).

Die Auswertung der erhobenen Daten zeigt unter der Bedingung „Rauschen“ neben einer Korrelation verschiedener Ebenen einer Sinnesmodalität (z.B. T1 und T2, S1 und S2) eine *statistisch signifikante Assoziation* zwischen Zielregionen auf allen Ebenen der Verarbeitung auditiver und somatosensorischer Reize. Sowohl auf Ebene der Verarbeitung primärer Reize (S1 und T1) als auch im Bereich sekundärer und integrativer Areale (z.B. S2 und T2, S2 und IPL) besteht eine klare intermodale Korrelation. Erwähnenswert ist zudem eine deutliche *statistische Assoziation* thalamischer Aktivität vor allem mit höheren Arealen (THs und T2, THs und SPL, THp und T3).

Im Vergleich dazu gibt es bei „Lärm“ deutlich weniger *statistische Assoziationen* der verschiedenen Hirnregionen untereinander, diese treten ausschließlich zwischen höheren auditiven und Assoziationsarealen auf (SPL und IPL, SPL und T2, IPL und T2).

Eine Übersicht mit der Zusammenfassung dieser Sachverhalte ist in Abbildung 20 (Seite 50) grafisch dargestellt, zusätzlich findet sich eine detaillierte Darstellung der funktionellen Konnektivität inklusive Signifikanzniveaus im Anhang (siehe 9.4, Seite 92, Abbildung 22 und Abbildung 23).

### 5.2.4. Effektive Konnektivitätsanalyse mittels Granger-Kausalität



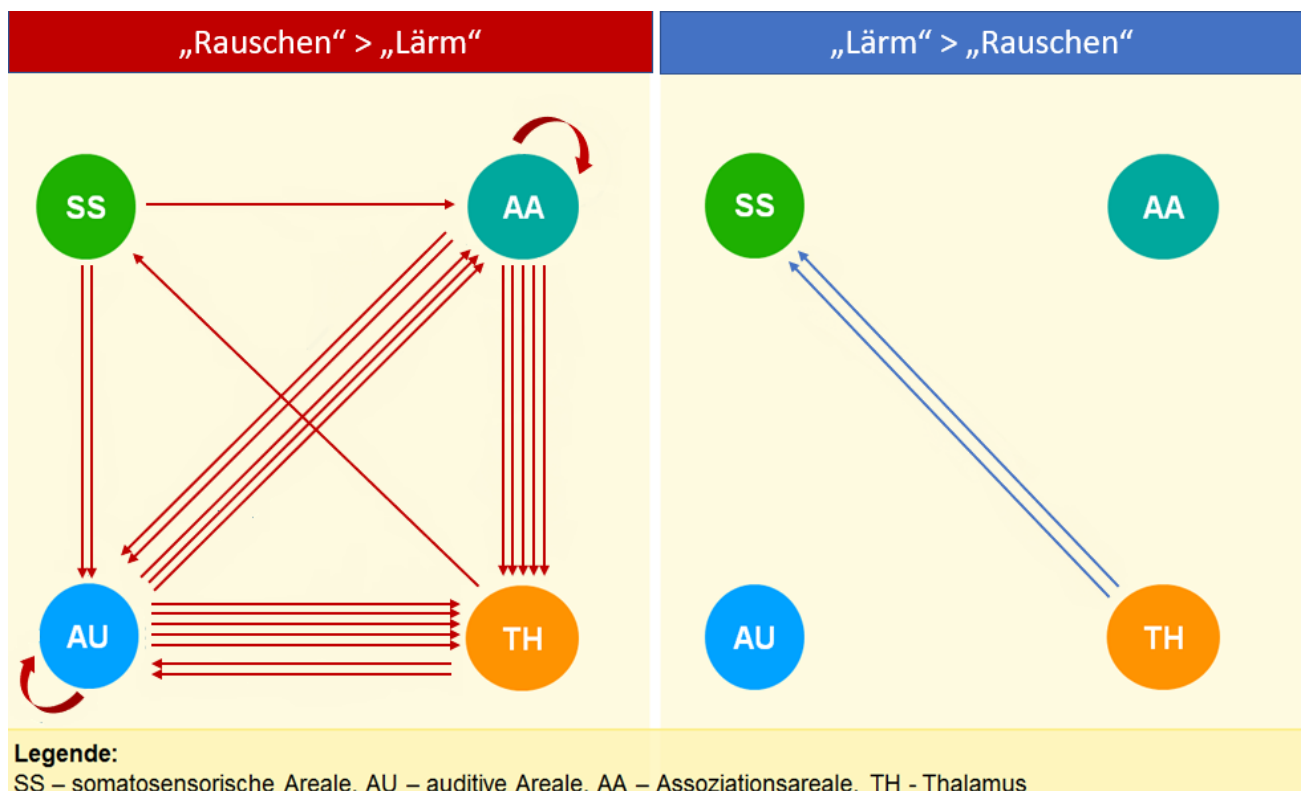
**Abbildung 20: Schema der funktionellen Konnektivität bei „Rauschen“ und „Lärm links – vermehrte funktionelle Konnektivität bei „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“:** statistische Assoziationen sowohl auf verschiedenen Ebenen einer Sinnesmodalität als auch auf allen Ebenen der intermodalen Verarbeitung sowie zwischen Thalamus und höheren Arealen **rechts – vermehrte funktionelle Konnektivität bei Lärm im Vergleich zu „Rauschen“:** statistische Assoziationen vor allem im Bereich von höheren auditiven und Assoziationsarealen

Abschließend erfolgte die Untersuchung der effektiven Konnektivität während der Verarbeitung sensibler Reize unter den akustischen Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“ auf Grundlage der in *Experiment 2* erhobenen Daten. Hier wurde zusätzlich zu den über mehrere Minuten dargebrachten akustischen Reizen eine zusätzliche sensible Stimulation am zweiten und fünften Finger der rechten Hand durchgeführt. Die im Vorfeld definierten Zielregionen (ROI) entsprachen hierbei denen der funktionellen Konnektivitätsanalyse (siehe Kapitel 5.2.3, Seite 48).

Im Rahmen der Auswertung der erhobenen Daten zeigten sich deutliche Unterschiede der effektiven Konnektivität zwischen „Rauschen“ und „Lärm“.

Bei „Lärm“ zeigt sich lediglich eine vermehrte Beeinflussung der somatosensorischen Areale durch den Thalamus.

Hingegen kommt es beim „Rauschen“ zu vermehrten Interaktionen auf allen Ebenen der Verarbeitung. Eine zentrale Stellung nehmen hierbei insbesondere kortiko-thalamische Interaktionen ein. So zeigt sich eine deutliche Beeinflussung des Thalamus durch auditive und Assoziationsareale, während der Thalamus seinerseits auditive und sensible Areale beeinflusst. Die auditiven Areale wiederum stehen mit nahezu allen untersuchten Arealen vermehrt in Verbindung. Neben den bereits genannten Interaktionen mit dem Thalamus bestehen Efferenzen vom somatosensorischen System und höheren Assoziationsarealen sowie Efferenzen und Afferenzen von und zu höheren Assoziationsarealen. Die somatosensorischen Areale wiederum werden ausschließlich durch den Thalamus vermehrt beeinflusst, beeinflussen allerdings ihrerseits sowohl auditive als auch höhere Assoziationsareale. Auch innerhalb der auditiven und Assoziationsareale kommt es bei „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ zu einer erhöhten effektiven Konnektivität. Abbildung 21 (Seite 51) zeigt ein zusammenfassendes, vereinfachtes Schema des beschriebenen Sachverhalts, eine detaillierte Darstellung inklusive Signifikanzniveaus ist im Anhang hinterlegt (siehe 9.4, Seite 93, Abbildung 25 und Abbildung 24).



**Abbildung 21: Vereinfachtes Schema der effektiven Konnektivität**

*links:* vermehrte effektive Konnektivität bei „Rauschen“ auf allen Ebenen der Verarbeitung

*rechts:* vermehrte effektive Konnektivität bei „Lärm“ zwischen Thalamus und somatosensorischen Areale

### **5.3. Zusammenfassung der Ergebnisse**

#### **5.3.1. Psychophysische Messungen**

Im Rahmen der psychophysischen Messung zeigte sich, dass sich die taktilen mechanische Detektionsschwelle (MDT) bei „Lärm“ niedriger ist als unter Ruhebedingungen sowie unter Ruhebedingungen niedriger ist als bei „Rauschen“. Bei der Untersuchung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientation-Task (GOT) zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den verschiedenen akustischen Stimuli.

#### **5.3.2. fMRT Analysen des Block-/Eventdesigns**

In der fMRT-Untersuchung der Ruheaktivität gelang der Nachweis von vermehrter Aktivität im visuellen und auditiven Kortex sowie in höheren Assoziationsarealen bei „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei „Lärm“ im Vergleich zu „Rauschen“ keine signifikanten Mehraktivierungen. Auch während der zusätzlichen taktilen Stimulation kam es zu keinen signifikanten Unterschieden zwischen den untersuchten Bedingungen.

#### **5.3.3. Konnektivitätsanalysen (fMRT)**

##### *5.3.3.1. Funktionelle Konnektivität*

Während es bei „Lärm“ im Vergleich zu „Rauschen“ in erster Linie zu einer erhöhten funktionellen Konnektivität sekundärer auditiver und höherer Assoziationsareale kommt, besteht unter „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ eine erhöhte funktionelle Konnektivität zwischen nahezu allen Ebenen der Verarbeitung auditiver und somatosensorischer Reize.

##### *5.3.3.2. Effektive Konnektivität*

Ergänzend zeigt sich zudem bei „Lärm“ im Vergleich zu „Rauschen“ eine vermehrte effektive Konnektivität vom Thalamus in Projektion auf den somatosensorischen Kortex. Bei „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ sind im Gegensatz dazu eine ausgeprägte, teils wechselseitige, teils einseitig gerichtete effektive Konnektivität nahezu aller untersuchten Hirnregionen nachweisbar.

## 6. Diskussion

Im Rahmen dieser Dissertation wurde erstmals systematisch auf Ebene der Sinneswahrnehmung und der Hirnfunktion der Einfluss verschiedener akustischer Stimuli – „Ruhe“, „Rauschen“ und „Lärm“ (siehe Kapitel 4.2, Seite 26) – auf crossmodale Interaktionen zwischen somatosensorischem und auditivem System untersucht. Dafür erfolgte zunächst die Bestimmung psychophysischer Parameter unter unterschiedlichen akustischen Stimuli. Hierzu wurde einerseits die mechanische Wahrnehmungsschwelle der Haut mithilfe von von-Frey-Haaren gemessen (Kapitel 4.2.1.1, Seite 27). Andererseits wurde das räumliche Auflösungsvermögen im Bereich der Fingerbeere mittels Grating-Orientation-Task bestimmt (Kapitel 4.2.1.2, Seite 29). An einem weiteren Untersuchungstermin wurde die Hirnfunktion mittels funktioneller Magnetresonanztomografie untersucht. Diese diente zur Darstellung der kortikalen Aktivierungsmuster bei unterschiedlichen akustischen Bedingungen sowie funktionellen und effektiven Konnektivitätsanalysen (Kapitel 4.3, Seite 32).

Um die Diskussion übersichtlicher zu gestalten werden die Ergebnisse, die sich direkt auf die Arbeitshypothesen dieser Arbeit beziehen, hier kurz zusammengefasst.

*Bestimmung der Wahrnehmungsschwelle:* Während die akustische Stimulation mit „Rauschen“ im Vergleich zu „Ruhe“ die mechanische Wahrnehmungsschwelle signifikant erhöhte und damit die Wahrnehmung verschlechterte, zeigte sich unter „Lärm“ ein verbessertes Empfinden der Probanden, die Wahrnehmungsschwelle sank (siehe Kapitel 5.1.1, Seite 40). Eine signifikante Veränderung des räumlichen Auflösungsvermögens (Grating-Orientation-Task) konnte im Rahmen der durchgeführten Untersuchungen allerdings nicht nachgewiesen werden (siehe Kapitel 5.1.2, Seite 43). Der Trend einer verbesserten GOT-Diskriminierung unter der Bedingung „Rauschen“ war nicht statistisch signifikant.

*FMRT-Untersuchungen:* Die Analyse der Ruheaktivität ergab eine vermehrte Ruheaktivität unter der Bedingung „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ in primären und höheren auditiven, visuellen und somatosensorischen Arealen. Im Gegensatz dazu zeigten sich unter der Bedingung „Lärm“ im Vergleich zu „Rauschen“ keine signifikanten Mehraktivierungen. Für veränderte Aktivierungsmuster bei taktiler Stimulation der rechten Hand ergaben sich auf dem gewählten Signifikanzniveau keine Hinweise (siehe Kapitel 5.2.1, Seite 46 und Kapitel 5.2.2, Seite 47).

*Konnektivitätsanalysen der FMRT-Daten:* Unter der Bedingung „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ zeigte sich eine deutlich erhöhte funktionelle Konnektivität der untersuchten Hirnareale im auditiven und somatosensorischen Kortex sowie in Assoziationsarealen und in verschiedenen Thalamusregionen (siehe Kapitel 5.2.3, Seite 48).

Die effektive Konnektivitätsanalyse, die den Informationsfluss neuronaler Aktivität bei taktiler Stimulation der rechten Hand unter den Bedingungen „Lärm“ und „Rauschen“ untersuchte, zeigte auch hier einen deutlichen Unterschied. Bei „Lärm“ fand ein nur sehr beschränkter Informationsaustausch insbesondere vom Thalamus zum somatosensorischen System statt, während beim „Rauschen“ (also fehlendem Lärm) eine deutlich vermehrte effektive Konnektivität zwischen nahezu allen untersuchten Zielregionen vorhanden war (siehe Kapitel 5.2.4, Seite 50).

In den folgenden Kapiteln sollen zunächst die verwendete Methodik und die Versuchsplanung diskutiert werden. Des Weiteren erfolgt die Einordnung der Ergebnisse der Arbeit in den Kontext des aktuellen Forschungsstandes, um abschließend daraus abgeleitete Schlussfolgerungen zu diskutieren.

## **6.1. Methodisches Vorgehen**

### **6.1.1. Probanden**

Im Rahmen der Arbeit wurden Probanden im Alter von 20 bis 30 Jahren untersucht. Eine solche Einschränkung des Probandenalters ist sinnvoll, da altersabhängige Veränderungen der Wahrnehmungsschwellen für akustische und somatosensorische Reize bekannt sind (Brodoehl et al. 2013, 2015a, da Silva et al. 2014). Des Weiteren ist insbesondere bezüglich des Geschlechts eine Beeinflussung der Ergebnisse funktioneller Magnetresonanztomografie in der Literatur beschrieben. Weiter zeigen sich unter anderem im Rahmen der räumlichen Wahrnehmung und bei der Untersuchung der Konnektivität deutliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Gur et al. 2000, Filippi et al. 2013). Für Schmerzreize ist zudem bekannt, dass zwar keine Unterschied in der räumlichen Ausdehnung der schmerzverarbeiteten Areale bestehen, im Rahmen einer fMRT-Analyse jedoch die Amplitude des BOLD-Signals bei Frauen signifikant geringer war als bei Männern (Moulton et al. 2006). Zudem zeigen Frauen im Rahmen einer quantitativ sensorischen Testung in allen untersuchten Bereichen mit Ausnahme der Vibration eine niedrigere Wahrnehmungsschwelle als Männer (da Silva et al. 2014). Aus diesem Grund wurde zusätzlich auf eine Gleichverteilung der Geschlechter geachtet.

Insgesamt wurden jeweils 10 Männer und 10 Frauen in die Studie eingeschlossen. Mit einem Probandenkollektiv von  $N = 20$  war hiermit zudem eine statistische Verwertbarkeit der Ergebnisse gewährleistet, da ähnliche Studien typischerweise eine vergleichbare Probandenanzahl aufweisen (Brodoehl et al. 2015b) und eine Power-Analyse der zu erwartenden Effektstärken diese Gruppengröße im Vorfeld als ausreichend ergab. Des Weiteren wurden im Rahmen der Studie ausschließlich Rechtshänder untersucht, da die Händigkeit einerseits anatomische Asymmetrien im Bereich des Kortex bedingt (Amunts et al. 2000) und andererseits vor allem in Bezug auf höhere kortikale Funktionen auch die Reizverarbeitung beeinflusst (Badzakova-Trajkov et al. 2016). Zudem zeigen sich signifikante Unterschiede in der Integration multisensorischer Reize je nachdem, ob die dominante oder nicht-dominante Hand zur haptischen Exploration verwendet wird. Dies wird auf das für crossmodale Interaktionen typische Phänomen der *inversen Effektivität* (siehe Kapitel 2.2.1.2, Seite 19) zurückgeführt (Yalachkov et al. 2015). Aufgrund der bekannten Beeinflussung der kortikalen Repräsentation der Finger durch taktilen Training (Elbert et al. 1995) wurden Probanden, die im Rahmen ihrer beruflichen Tätigkeit besonders geübt waren (z. B. Musiker, Feinmechaniker), ebenso ausgeschlossen. Ein weiteres Problem stellte die physische Anstrengung der Probanden durch die Dauer der Untersuchungen und dar. Um die Belastung der Probanden möglichst gering zu halten und Ermüdungserscheinungen zu verhindern, wurden für die Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen und die Untersuchungen mittels funktioneller Kernspintomografie Termine an verschiedenen Tagen vereinbart. Zwischen der Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle und dem Grating-Orientations-Task war zudem eine ausreichende aktive Pausenzeit gewährleistet.

Vigilanzeffekte wurden in einem in unserer Arbeitsgruppe verwendeten Fragebogen erfasst, bei dem die Probanden den Grad der Wachheit (0 – 10) sowie mögliche negative Wahrnehmungen (z.B. Druck / Kopfschmerz etc.) angeben konnten. Aus technischen Gründen verzichteten wir auf eine gleichzeitige EEG - Aufzeichnung, da dies insbesondere im MRT mit erheblichem technischem Aufwand bei vergleichsweise geringem Nutzen verbunden gewesen wäre. Um eine Hörminderung sicher auszuschließen wurde zudem ein objektiver Hörtest erwogen, in Anbetracht des jungen Alters der Probanden kann eine rein anamnestische Erfassung einer Hörminderung diesen aber ersetzen.

## **6.1.2. Biophysische Messungen**

### *6.1.2.1. Wahl der akustischen Bedingungen*

Entscheidend für die Beantwortung der zu diskutierenden Fragestellung war die Wahl der darzubietenden akustischen Reize. Um im Rahmen der biophysischen Messungen den Vergleich mit absoluter Ruhe zu ermöglichen, wurde großer Wert auf eine angemessene Schallisolation der Probanden gelegt (siehe Kapitel 4.2, Seite 26). Da der Einsatz eines *weißen Rauschens*, welches sich aus allen Frequenzen im hörbaren Bereich mit gleicher Amplitude zusammensetzt, im Rahmen der Erforschung des auditiven Systems und seiner crossmodalen Interaktionen bereits etabliert ist (Garcia et al. 2015, Hidaka und Ide 2015), setzten wir dieses als die Bedingungen „Rauschen“ fest. Die Bedingung „Lärm“ wurde im Anschluss durch Testmessungen kleinerer Probandenkollektive von jeweils 3 - 5 Personen im Vorfeld des eigentlichen Experiments festgelegt. Es wurde darauf geachtet, dass diese Bedingung ebenfalls möglichst wenig melodisch war, um zu gewährleisten, basale Mechanismen der auditiven Verarbeitung und deren Interaktionen mit dem somatosensorischen System zu untersuchen und die Beeinflussung durch höhere Funktionen wie die Verarbeitung von Melodik und Sprachverständnis zu minimieren. Im Vergleich zu getesteten akustischen Reizen wie zum Beispiel das Geräusch eines Presslufthammers oder eines Formel-1-Rennens wiesen die Probemessungen bei Instrumental-Heavy-Metal-Musik auf die deutlichsten Unterschiede im Vergleich zu „Ruhe“ und „Rauschen“ hin. Auf die Frage nach ihrer subjektiven Wahrnehmung bezeichneten die Probanden die Bedingung „Lärm“ entsprechend auch eher als *"Krach"* denn als *"Musik"*. Hier zeigt sich eine Limitation der durchgeführten Untersuchung, da der Zusammenhang zwischen der persönlichen Einstellung der Probanden zur Musik und deren Einfluss auf die Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle einen alternativen Erklärungsansatz bietet. Diesbezüglich sollten in weiteren Studien der Einfluss verschiedener auditiver Reize, die von den Probanden als Lärm empfunden werden mit einer Analyse deren Eigenschaften wie z.B. ihrer Rhythmizität erfolgen. Im Vorfeld der einzelnen Untersuchungen erfolgte zudem eine Anpassung der Lautstärke an das subjektive Empfinden der Probanden (siehe 4.2, Seite 26). Insbesondere die unterschiedlichen Hintergrundgeräusche im Rahmen der biophysischen Messungen und der MRT legen eine Orientierung an der individuellen Bewertung der Lautstärke der Probanden nahe: Es wurde nachgewiesen, dass die mittels fMRT gemessene neuronale Aktivität eher mit der subjektiv wahrgenommenen Lautstärke als mit dem tatsächlichen Schalldruckpegel korreliert (Röhl und Uppenkamp 2012).



#### 6.1.2.2. Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle (MDT)

In einem ersten Experiment erfolgte die Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle mithilfe von von-Frey-Haaren. Hierbei handelt es sich um ein seit langem etabliertes Standardverfahren (von Frey 1896), welches immer wieder neu validiert und verbessert wurde. Es wird einzeln oder im Rahmen der Quantitativen sensorischen Testung (QST) zur Untersuchung des gesamten somatosensorischen Systems regelmäßig im Rahmen klinischer Studien (Schaefer et al. 2005, Mücke et al. 2014, Vollert et al. 2016), im Tiermodell (Martinez-Caro und Laird 2000, Bradman et al. 2015) und als Bestandteil der Diagnostik neuropathischer Schmerzen (Crucchi et al. 2004, 2010) eingesetzt. Die Methode hat den Vorteil, einer physiologischen Berührung besonders gut zu entsprechen. Im Gegensatz dazu ist für andere etablierte Verfahren, wie zum Beispiel die Schwellenuntersuchung mit Hilfe von elektrischem Strom bekannt, dass sie selbst die taktile Wahrnehmung beeinflussen (Dean et al. 2006) und deutliche Habituationphänomene aufweisen (Klingner et al. 2011). Die Untersuchung mit von-Frey-Haaren ist als subjektiver Test abhängig von der Mitarbeit der Probanden (Mücke et al. 2014). In einer europaweiten Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Messergebnisse zwischen den beteiligten Zentren (Vollert et al. 2016). Andererseits ist in der Literatur durchaus eine intra- und interindividuelle Untersucherabhängigkeit beschrieben (Tena et al. 2012). Um eine derartige Beeinflussung zu minimieren wurden sämtliche Messdaten vom gleichen Untersucher erhoben und die Abfolge der verschiedenen akustischen Bedingungen während der Messungen pseudorandomisiert und soweit möglich standardisiert. Zudem erfolgte die Mehrfachbestimmung der Schwellen für jede Bedingung in 4 Blöcken mit jeweils 5 Messungen. Eine Möglichkeit, den Einfluss der Untersucherabhängigkeit sowie den Zeitaufwand für die Testung zusätzlich zu minimieren, wäre der Einsatz von automatisierten Geräten (Lambert et al. 2009) oder elektronischen von-Frey-Filamenten, welche ohne einen Wechsel zwischen unterschiedlichen starken Filamenten die Wahrnehmungsschwelle messen können (Tena et al. 2012). Eine veränderte Luftfeuchtigkeit kann zwar die einwirkende Kraft der standardisierten von-Frey-Haare verändern (Werner et al. 2011), da jedoch die Bestimmung der Wahrnehmungsschwellen für die verschiedenen Bedingungen in einer Messung und lediglich ein intraindividuellem Vergleich der Probanden erfolgte, ist eine derartige Beeinflussung der Messergebnisse dieser Arbeit unwahrscheinlich. Der Einsatz von Glasfaser- anstelle von Nylonfilamenten kann in diesem Zusammenhang den Einfluss von Luftfeuchtigkeit und Temperatur verringern. Zusätzlich würden Glasfaserfilamente

durch ihre optischen Eigenschaften eine bessere Sichtbarkeit der von-Frey-Haare gewährleisten, was insbesondere für die Untersuchung in Dunkelheit, die vor allem für die Betrachtung der verschiedenen Sinnesmodalitäten eine Rolle spielt, von Vorteil sein (Fruhstorfer et al. 2001). Bezüglich der Aussagekraft der erhobenen Ergebnisse gilt es zudem grundsätzlich zu berücksichtigen, dass mit den durchgeführten Untersuchungen lediglich Aussagen zur Verarbeitung der Exterozeption möglich sind. Rückschlüsse auf die Verarbeitung anderer klinisch häufig relevanter somatosensorischer Reize wie zum Beispiel Schmerz sind dementsprechend nicht zulässig, da die Reizweiterleitung hierbei über die A $\delta$ - und C-Fasern im sensiblen anterolateralen System erfolgt (Schmidt et al. 2011) und auch kortikal anders repräsentiert und verarbeitet wird (Apkarian et al. 2005).

#### *6.1.2.3. Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientation-Task (GOT)*

Die Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens der Haut mittels GOT (siehe Kapitel 4.2.1.2, Seite 29) schloss sich an die mechanische Wahrnehmungsschwellenbestimmung an. Diese Methode stellt ebenfalls ein bereits seit langem in der klinischen Forschung etabliertes Verfahren dar. Dabei zeigt es deutliche Vorteile bezüglich der Evaluation des räumlichen Auflösungsvermögens der Haut eines Probanden im Vergleich zur herkömmlichen Untersuchung der Zwei-Punkt-Diskrimination (Craig und Johnson 2000). Weitere Vorteile dieser Methode sind unter anderem die nachweisbare Korrelation der Messergebnisse zum subjektiven Befinden von Patienten (Van Boven und Johnson 1994b) sowie die intraindividuell geringe Varianz der Testergebnisse (Van Boven und Johnson 1994a). Wie bei den meisten Untersuchungen des somatosensorischen Systems zeigen sich auch beim GOT deutliche Unterschiede in Abhängigkeit von Alter der Probanden (Tremblay et al. 2003). Dies wurde bei der Auswahl des homogenen Probandenkollektivs berücksichtigt. Auch bezüglich des Geschlechtes waren in der Vergangenheit signifikante Unterschiede im räumlichen Auflösungsvermögen festgestellt worden, welche sich jedoch sehr wahrscheinlich eher auf die unterschiedliche Größe der Fingerbeere und die damit zunehmende Dichte von Merkel-Zellen als auf geschlechtsspezifische Unterschiede der Wahrnehmung zurückzuführen sind (Peters et al. 2009). Des Weiteren wurde beim Versuchsaufbau die in der Literatur vielfach diskutierte Anisotropie der Fingerbeere berücksichtigt. Diese beschreibt insbesondere bei Untersuchung der Finger eine Anisotropie, das heißt ein unterschiedlich gutes Auflösungsvermögen in Abhängigkeit der Orientierung des Reizes (Essock et al. 1992). Aus diesem Grund wurde die Orientierung der Stempel

pseudorandomisiert gewählt. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass beide Richtungen gleich häufig dargeboten werden. Weiterhin gilt zu berücksichtigen, dass eine genaue Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens technisch schwer umzusetzen ist und insbesondere bei jüngeren Probanden eine starke Abhängigkeit der im Test erzielten Werte von der einwirkenden Kraft beschrieben ist. Ebenso beeinflussen Geschwindigkeit beim Beginn der Berührung, Dauer und Konstanz des Reizes die Wahrnehmung (Goldreich und Kanics 2003). Um den Einfluss derartige Phänomene zu minimieren, erfolgte eine standardisierte Applikation der JVP-Domes mit Hilfe eines speziellen Apparates (siehe 4.2.1.2, Seite 29), der in unserer Forschungsgruppe entwickelt wurde und standardisiert eingesetzt wird.

### **6.1.3. fMRT**

#### *6.1.3.1. Multimodale Reizung im MRT*

Um während der fMRT-Untersuchung physiologische somatosensorische Reize zu applizieren, verwendeten wir einen sogenannten *"Airpuff"*. Dabei handelt es sich um druckluftgesteuerten Fingerclips, welche eine physiologische taktile Reizung im MRT ermöglichen, ohne komplizierte mechanische Apparaturen in den Scannerraum einbringen zu müssen (siehe 4.3.1.2, Seite 34). Bereits im Vorfeld der kernspintomografischen Untersuchungen diskutierten wir mögliche Fehlerquellen, vor allem durch die unvermeidliche auditive Reizung während der Messung, und mögliche Gegenmaßnahmen. Da die Unterdrückung der durch den Kernspintomografen entstehenden auditiven Reize (Geräusch des Scanners) technisch nicht möglich war, wurde auf die Bedingung "Ruhe" verzichtet. Im Rahmen der Untersuchungen des auditiven Systems mithilfe der Kernspintomografie wird aufgrund derartiger Probleme häufig ein Blockdesign verwendet (Emmert et al. 2017, Bernal et al. 2019). Dieses ermöglicht den Vergleich verschiedener Bedingungen, indem die detektierten Signale zweier verschiedener Bedingungen gegeneinander verrechnet und dementsprechend nur die Unterschiede zwischen den Bedingungen analysiert werden.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass die verschiedenen akustischen Bedingungen über pneumatische Kopfhörer eingespielt wurden. Diese bewirken eine Reduktion der Tonqualität und führen mitunter zur Verzerrung der eingespielten Geräusche. Dieser Effekt war leider im Scannerraum nicht weiter quantifizierbar. Befragung von Probanden, die den gleichen akustischen Stimulus außerhalb und innerhalb des Scannerraumes hörten, suggerieren zumindest, dass beide Bedingungen („Lärm“ und „Rauschen“) auf

gleiche Art und Weise beeinflusst werden. Die Probanden beschrieben hier zwar eine leicht veränderte Wahrnehmung im Scanner, jedoch war das Geräusch noch klar zu identifizieren.

Ergänzend zu den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Befunden kann die aufgeworfene Fragestellung auch mithilfe anderer neurowissenschaftlicher Methoden untersucht werden. Hierfür bietet sich u.a. die Magnetenzephalografie (MEG) an, welche sich v.a. aufgrund der geräuscharmen Untersuchungsbedingungen und der geringeren physischen Belastung empfiehlt. Hier würde allerdings die Untersuchung tieferer Hirnstrukturen, wie beispielsweise der Thalamus, aufgrund schlechter räumlicher Lokalisierbarkeit erschwert.

#### *6.1.3.2. Grenzen der funktionellen Magnetresonanztomografie*

Im Rahmen der Auswertung aus kernspintomografischen Untersuchungen gewonnener Daten ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der funktionellen Magnetresonanztomografie lediglich um eine indirekte Messung der neuronalen Aktivität handelt. Die erhobenen Daten entstehen auf Grundlage des BOLD-Signals. Dieses basiert auf einer veränderten Durchblutung und Sauerstoffausschöpfung der untersuchten Hirnregion und korreliert zwar mit der Aktivität der kortikalen Neuronen (Logothetis et al. 2001), stellt aber keinen direkten Marker neuronaler Aktivität dar. Auch ist hiermit keine Differenzierung erregender und hemmender Aktivität möglich. In diesem Zusammenhang ist es notwendig, im Vorfeld der Untersuchungen mögliche Mediatoren, die diese Kopplung beeinflussen könnten, zu minimieren. So entkoppelt Koffein die Sauerstoffausschöpfung vom zerebralen Blutfluss und führt damit zu einem veränderten BOLD-Signal (Perthen et al. 2008) und verändert die Konnektivität (Rack-Gomer et al. 2009). Ähnliche Phänomene sind auch nach Schlafentzug beschrieben (De Havas et al. 2012). Nach Alkoholkonsum konnte für das visuelle System eine erhöhte spontane BOLD-Aktivität nachgewiesen werden, zusätzlich kam es zu stärkeren Signalfluktuationen (Esposito et al. 2010). Aus diesem Grund waren die Probanden dazu aufgefordert, am Tag vor den Untersuchungen ausreichend zu schlafen und weder Kaffee noch alkoholhaltige Getränke zu konsumieren. Zusammenfassend betrachtet ist die Magnetresonanztomografie jedoch insbesondere aufgrund ihrer sehr räumlichen und oft tolerablen zeitlichen Auflösung ein im Rahmen klinischer Studien sehr häufig eingesetztes Verfahren. Sie ermöglicht sowohl eine Untersuchung der Organaktivität in Echtzeit als auch eine genaue anatomische Zuordnung der erhobenen Daten. Darüber hinaus

besteht im Vergleich zu anderen Methoden, wie z.B. der Positronenemissionstomografie (PET), keine Strahlenbelastung.

Eine weitere Herausforderung stellen im Rahmen der Datenakquisition nicht vollständig vermeidbare Artefakte dar. Bereits kleine Bewegungen, ausgelöst durch Atmung, Herzschlag oder unwillkürliche Kopfbewegungen des Probanden, können die anatomische Zuordnung der nachgewiesenen Mehraktivität verfälschen. Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass auch die funktionelle Darstellung in der Magnetresonanztomografie eine Schnittbildgebung darstellt. Zeitliche Unterschiede in der Schichtakquisition sind somit unvermeidbar. Um derartigen Phänomenen entgegenzuwirken, erfolge eine umfassende Vorverarbeitung der fMRT-Daten mittels *Realignment*, *Slice-Time-Korrektur*, *Smoothing* und *Koregistrierung* (Friston et al. 1996, Turner et al. 1998, Schneider et al. 2013, S. 136-139).

#### 6.1.3.3. Besonderheiten der Analyse von Resting-State-Netzwerken

Resting-State-Untersuchungen sind bereits seit langem eine entscheidende Methode zur Untersuchung von zerebraler Aktivität mittels funktioneller Bildgebung und kommen in dieser Arbeit im Rahmen der Konnektivitätsanalysen zur Anwendung (siehe 4.3.2.3.1, Seite 38). Die optimale Länge eines rs-fMRT-Datensatzes (Resting-State-fMRT) ist jedoch weiterhin Gegenstand der Diskussion. Der im Rahmen dieser Arbeit erhobene Versuchsaufbau orientiert sich hierbei an den Empfehlungen von (Van Dijk et al. 2010), welche bereits nach ca. 5 Minuten konstante Ergebnisse der Konnektivitätsanalysen nachweisen konnten. Während der Untersuchung wurden die Probanden zudem dazu angehalten, die Augen geschlossen zu halten, da bereits das Öffnen und Schließen der Augen zu erheblichen Änderung der Resting-State-Netzwerke führen kann (Bianciardi et al. 2009, Brodoehl et al. 2015a, 2015b). Des Weiteren sind Resting-State-Untersuchungen durch die verwendeten statistischen Methoden in ihrer Aussagekraft begrenzt.

Im Rahmen der Diskussion von funktioneller Konnektivität muss zudem immer berücksichtigt werden, dass funktionelle Konnektivitätsanalysen zwar Aussagen über statistische Abhängigkeiten zwischen Aktivitäten in verschiedenen Hirnarealen zulassen, darüber, inwiefern diese Abhängigkeiten kausalen Zusammenhängen entsprechen, kann jedoch nicht beurteilt werden (Friston 2011). Das bedeutet, dass auch nicht von einer direkten Kopplung zweier Hirnareale beim Nachweis funktioneller Konnektivität ausgegangen werden kann. Dies macht die Methode grundsätzlich anfälliger für mögliche

Distraktoren, hat aber gleichzeitig den Vorteil einer rein deskriptiven Beschreibung der Wahrscheinlichkeitsverteilung verschiedener Reizantworten (Friston 2011). Im Gegensatz dazu ermöglichen Methoden zur effektiven Konnektivität Aussagen über kausale Zusammenhänge im Rahmen der Aktivierung verschiedener Hirnareale. Hierbei stehen unter anderem zwei sich in ihren Grundprinzipien unterscheidende Methoden zur Verfügung. Im *Dynamic Causal Modelling* (DCM) erfolgt die Überprüfung der Hypothese anhand eines Modells. Demgegenüber steht die Granger-Kausalitätskartierung (*Granger Causality Mapping*, GCM), welche nicht auf ein vorgefertigtes Modell angewiesen ist (Roebroek et al. 2005, Friston 2011, Schneider et al. 2013, S. 462ff).

## **6.2. Ergebnisse**

### **6.2.1. Psychophysische Messungen**

#### *6.2.1.1. Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle (MDT)*

Als Ergebnis der mechanischen Wahrnehmungsschwellenbestimmung (MDT) mittels von-Frey-Haaren zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit der mechanischen Wahrnehmungsschwelle von den verschiedenen akustischen Bedingungen.

Dabei ergaben sich konkret eine Verbesserung der Wahrnehmungsschwelle bei Lärm und eine Verschlechterung bei Rauschen jeweils im Vergleich zur Ruhebedingung. Die absolute Differenz war zwischen den Bedingungen Rauschen und Lärm am ausgeprägtesten.

Hervorzuheben ist dabei besonders, die die Bedingung Lärm von den Probanden als leicht unangenehm beschrieben wurde und dennoch von einer besseren Wahrnehmung für einfache Berührung gekennzeichnet war. Dass die Verarbeitung verschiedener Sinnesqualitäten voneinander abhängig ist, ist bereits seit langem bekannt und steht letztlich im Widerspruch zur alten Lehrmeinung einer streng unimodalen Reizverarbeitung. Bisher ging man zumeist davon aus, dass lediglich das Vorhandensein beziehungsweise die Abwesenheit eines konkurrierenden Reizes einer anderen Modalität ursächlich für die veränderten Wahrnehmungsschwellen ist.

Unsere Ergebnisse zeigen hierbei, dass die Art des akustischen Reizes die Verarbeitung des somatosensorischen Reizes veränderte. Dies ist ein klarer Beleg für crossmodale Interaktionen zwischen beiden Systemen. In eine ähnliche Richtung weisen auch aktuelle Untersuchungen im Bereich der crossmodalen Interaktion zwischen visuellem und

somatosensorischem System. So ist die Verbesserung der Wahrnehmungsschwelle bei Augenschluss nachweislich nicht allein durch konkurrierende visuelle Reize erklärbar, da sie auch in völliger Dunkelheit nachweisbar ist (Brodoehl et al. 2015b). Ähnliche Phänomene im Bereich der crossmodalen Interaktionen zwischen auditivem und somatosensorischem System konnten in der Vergangenheit auch für die Abhängigkeit des Vibrationsempfinden von akustischen Reizen nachgewiesen werden. Hierbei zeigte sich eine deutliche Abhängigkeit von der verwendeten Frequenz der verschiedenen Reize (Wilson et al. 2010). Dies betrifft sowohl die Beeinflussung akustischer durch vibrotaktile Reize als auch die Beeinflussung vibrotaktile Reize durch akustische. Somit beeinflussen sich offenbar beide Sinnesmodalitäten gegenseitig. Eine deutliche Dominanz einer Modalität, wie für das visuelle System beschrieben (Colavita 1974), war bezüglich der Frequenz nicht nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigte sich allerdings eine Abhängigkeit der auditiven Wahrnehmung von taktilen Distraktoren, während die taktile Wahrnehmung von auditiven Distraktoren unbeeinflusst blieb (Yau et al. 2010). Allerdings gibt es diesbezüglich auch gegenteilige Berichte (Làdavias et al. 2001), welche sich jedoch in der Art der taktilen Reizung unterscheiden. Für diese zunächst widersprüchlich erscheinenden Daten, bietet diese Arbeit einen neuen Erklärungsansatz. Sie beweist, dass nicht nur die Existenz oder Abwesenheit eines Reizes für die Ausprägung crossmodaler Interaktionen und ihren Einfluss auf die Wahrnehmung einzelner Sinnesreize eine Rolle spielt und bestätigt die enorme Bedeutung der Qualität von Sinnesreizen in der multimodalen Verarbeitung.

Ergänzend gilt zu berücksichtigen, dass ein Großteil der bisherigen Untersuchungen entsprechend den Grundprinzipien der crossmodalen Interaktionen (siehe 2.2.1.2, Seite 19) lediglich auf die Verarbeitung zeitlich koinzidenter, kurze Reize fokussiert. Gleichzeitig sind jedoch auch sich unterscheidende Adaptionen für verschiedene Eigenschaften von Stimuli beschrieben (Crommett et al. 2017). Inwiefern dies von der Qualität der dargebotenen Reize abhängig ist, muss Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

#### *6.2.1.2. Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientations-Task (GOT)*

Im Gegensatz zur Untersuchung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle war im Rahmen der Untersuchung des räumlichen Auflösungsvermögens der Probanden mittels Grating-Orientations-Task keine signifikante Veränderung der Wahrnehmungsschwelle

durch die akustischen Bedingungen „Ruhe“, „Rauschen“ oder „Lärm“ nachweisbar. Zwar deutete sich der leichte Trend einer Verbesserung der räumlichen Diskrimination bei Rauschen an, jedoch waren die Ergebnisse nicht statistisch signifikant.

Prinzipiell handelt es sich bei der Wahrnehmung der räumlichen Auflösung in erster Linie um eine Integrationsleistung von visuellem und somatosensorischem System. Hierbei gibt es verschiedene Erklärungsansätze bezüglich der Bedeutung des visuellen Systems für diesen komplexen Vorgang. Die Theorie eines Bildvermittlungsmodells (*image-mediation model*, Lederman et al. 1990) geht in diesem Zusammenhang sogar davon aus, dass für die Wahrnehmung räumlicher Auflösung taktile in korrespondierende visuelle Informationen übersetzt und schließlich in höheren visuellen Arealen weiterverarbeitet werden. In verschiedenen fMRT-Studien zeigte sich, dass für die Verarbeitung von räumlicher Auflösung insbesondere der Cortex im Bereich des infraparietalen Sulcus eine entscheidende Rolle spielt, welcher sowohl durch visuelle als auch durch taktile Reize aktiviert wird (Kitada et al. 2006). Zudem sind weite Bereiche des Frontal- und Parietallappens in die Verarbeitung involviert (Zhang et al. 2005). Die Beteiligung auditiver Areale ist in diesem Zusammenhang von untergeordneter Bedeutung. Um mögliche Beeinflussungen durch auditive Reize bei diesem Versuchsaufbau zu untersuchen, ist sehr wahrscheinlich eine deutlich größere Fallzahl notwendig.

### **6.2.2. Funktionelle Magnetresonanztomografie**

Ziel der Untersuchung der Hirnaktivität mittels funktioneller MRT war letztlich, die Ursache der in den psychophysischen Messungen entdeckten, crossmodalen Interaktionen zwischen dem akustischen und dem somatosensorischen System weiter zu charakterisieren. Dafür wurden zwei verschiedene Ansätze verfolgt.

Zum einen untersuchten wir die Auswirkungen der Ruhebedingungen „Lärm“ und „Rauschen“ auf die basale Hirnaktivität in einem Blockdesign sowie deren Effekte auf die Konnektivität in definierten Hirnstrukturen entsprechend unserer Arbeitshypothesen (auditive und somatosensorische Areale, Thalamus und Integrationsareale).

Zum anderen konnten wir bereits in den psychophysischen Messungen nachweisen, dass sich die Verarbeitung einer Berührung unter den Bedingungen „Lärm“ und „Rauschen“ verändert. Daher erfolgten im MRT taktile Stimuli an der rechten Hand unter diesen beiden akustischen Bedingungen. Zur Analyse erfolgten die Untersuchung des Effektes der Ruhebedingung auf die task-induzierte Hirnaktivität (SPM-Analyse) sowie die



Auswirkungen auf die Informationsverarbeitung in Folge einer taktilen Berührung mittels effektiver Konnektivität.

#### *6.2.2.1. Auswirkung von Lärm und Rauschen auf die Ruheaktivität des Gehirns*

„Lärm“ führte bei der Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwellen zu einer signifikanten Verbesserung der Wahrnehmung. Unter „Rauschen“ wurde diese (gemessen an der Ruhebedingung) deutlich schlechter.

Als direktes Korrelat zeigte sich eine deutlich vermehrte Ruheaktivität in multiplen Hirnarealen unter der Bedingung „Rauschen“, was gleichzeitig als verminderte Aktivierung unter der Bedingung „Lärm“ zu werten ist. Dabei zeigte sich die Zunahme der Hirnaktivität bei Rauschen insbesondere in den primären, aber auch in höheren auditiven, somatosensorischen und visuellen Arealen. Des Weiteren zeigten sich verstärkt Aktivierungen in Assoziationsarealen sowie im Bereich anderer, mit der Verarbeitung sensorischer Reize wenig assoziierter Areale (z.B. limbisches System, motorische Areale).

Im Gegensatz dazu zeigen sich bei „Lärm“ im Vergleich zu „Rauschen“ keine signifikanten Mehraktivierungen.

Derartig stark ausgeprägte Unterschiede erscheinen insbesondere vor dem Hintergrund, dass bewusst auf komplexere Eigenschaften auditiver Reize wie Sprache oder Melodie verzichtet wurde und die gewählten Reize sich dementsprechend nur in wenigen Eigenschaften qualitativ unterscheiden, bemerkenswert. Die vermehrten Aktivierungen bei „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ sind möglicherweise Ausdruck eines auf multimodale, integrative Verarbeitung ausgerichteten Netzwerks und zeigen eine erhöhte Bereitschaft aller an multimodaler Wahrnehmung beteiligten Areale, neue Informationen aufzunehmen und vor allem auch zu integrieren. Dies lässt vermuten, dass im Gegensatz dazu die cerebrale Aktivität bei „Lärm“ in erster Linie nicht auf die Integration der Reize verschiedener Sinnesmodalitäten, sondern auf eine möglichst effiziente unimodale Wahrnehmung ausgerichtet ist.

Hierbei lassen sich verschiedene Ursachen und Mechanismen des Phänomens diskutieren. Auf Ebene der primären und sekundären sensorischen Areale aller Modalitäten ist von den bekannten Mechanismen crossmodaler Interaktionen auszugehen. So können primäre Verarbeitungsareale einer Sinnesmodalität durch Reize einer anderen Modalität aktiviert und bei gleichzeitiger Stimulation mit beiden Modalitäten

moduliert werden (Kayser et al. 2007). Dies betrifft sowohl auditiv-visuelle (Kayser et al. 2007, Meyer et al. 2007, Atilgan et al. 2018), auditiv-somatosensorische (Wallace et al. 2004, Meredith und Allman 2015) als auch visuell-somatosensorische (Wallace et al. 2004) Interaktionen. Auch die Bedeutung von höheren Assoziationsareale für die Integration multimodaler sensorischer Reize ist seit langem bekannt (Mesulam 1998). Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass auch Hippocampus und parahippocampale Strukturen - neben anderen Funktionen - der Integration multimodaler Reize dienen (Mesulam 1998). Zudem sind Teile des limbischen Systems, insbesondere das Cingulum, zur Unterdrückung als irrelevant bewerteter Reize notwendig, um die Ablenkung von möglichen relevanten Reizen zu verhindern (Orr und Weissman 2009). Inwiefern weitere Funktionen dieser Strukturen, insbesondere Motivation, Emotion und Gedächtnis, ebenfalls eine zentrale Rolle in der Verarbeitung von Reizen eine Rolle spielen, muss Gegenstand weiterführender Untersuchungen sein.

#### *6.2.2.2. Taktile Stimulation bei „Rauschen“ und „Lärm“*

Um die konkrete Beeinflussung der Verarbeitung somatosensorischer Reize durch die verschiedenen auditiven Bedingungen auch funktionell einzuordnen, wurden die Untersuchungen in Experiment 2 um ein Stimulationsdesign ergänzt. Bei den Probanden zeigte sich, wie bereits vielfältig in der Literatur beschrieben (Deuchert et al. 2002), während der taktilen Stimulation mittel „Airpuff“ die erwartete BOLD-Antwort als Ausdruck der Aktivierung im Bereich des kontralateralen primären (S1) und bilateralen sekundären (S2) somatosensorischen Kortex, sodass von einer suffizienten somatosensorischen Reizung während der Untersuchung auszugehen war. Da es bei zwei Probanden keine signifikanten Aktivierungen in den somatosensorischen Arealen gab, führte dies zum Ausschluss der entsprechenden Datensätze. In den verbleibenden Datensätzen zeigte sich in der SPM-Analyse und nach Korrektur für multiplen Vergleiche kein signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen „Rauschen“ und „Lärm“. Dies liegt möglicherweise in einer zu geringen Probandenzahl begründet.

#### *6.2.2.3. Funktionelle und effektive Konnektivitätsanalyse*

Unter dem Konzept crossmodaler Interaktionen versteht man neben Hirnaktivierung in nicht primär für den spezifischen Reiz bestimmten Arealen auch eine veränderte Kommunikation zwischen verschiedenen sensorischen Arealen. Diesen Aspekt der Kommunikation können klassische Verfahren zur Analyse von Hirnfunktion auf Basis eines Allgemeinen Linearen Modells nicht erfassen. Durch die Untersuchung von

verschiedenen Markern zur Konnektivität hingegen, lassen sich genau solche Netzwerkeigenschaften wie Kommunikation zwischen Elementen und der gerichtete Informationsaustausch messen.

Die Analyse der funktionellen Konnektivität ergab bei „Rauschen“ im Vergleich zu „Lärm“ eine signifikante Zunahme der Synchronisierung auf allen Ebenen der multimodalen Verarbeitung: in primären und sekundären auditiven und somatosensorischen Arealen ebenso wie im Bereich des Thalamus und höherer Assoziationsareale. Dies ist möglicherweise Ausdruck einer erhöhten Bereitschaft des Gehirns zur Verarbeitung multimodaler Informationen.

Durch die weiterführende Untersuchung der effektiven Konnektivität mittels Granger-Kausalität (GC) konnten zudem die Interaktionsmuster der verschiedenen Hirnareale bei Verarbeitung eines taktilen Stimulus dargestellt werden. Hier zeigte sich bei „Lärm“ ausschließlich eine verstärkte Verbindung des Thalamus zum somatosensorischen Kortex. Im Gegensatz dazu kam es bei „Rauschen“ wiederum zu einer deutlichen Zunahme der Konnektivitäten zwischen nahezu allen untersuchten Regionen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die enorme Zunahme der Beeinflussung des Thalamus durch auditorische und Assoziationsareale. Gleichzeitig kam es zu einem zunehmenden thalamischen Einfluss auf auditive und sensorische Areale sowie einer vermehrten Konnektivität zwischen auditiven, somatosensorischen und Assoziationsarealen.

Neben den bereits in 6.2.2.1 erwähnten basalen Mechanismen crossmodaler Interaktionen der gegenseitigen Beeinflussung der Verarbeitung verschiedener Sinnesmodalitäten auf allen Ebenen (also in primären, höheren und Assoziationsarealen), ist demzufolge auch die zentrale Bedeutung des Thalamus für die Verarbeitung verschiedener sensibler Reize zu betonen, die in der Literatur vielfach beschrieben ist (Bieler et al. 2018).

### **6.2.3. Einfluss von verschiedenen akustischen Reizen auf die Hirnfunktion**

Zusammenfassend ergibt sich ein vielschichtiges Bild bezüglich der Beeinflussung der Hirnfunktion durch verschiedene akustische Reize. Hierbei führt „Lärm“ sogar zu einer messbaren Veränderung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle. Dies scheint vor allem durch eine klare Zunahme der Kommunikation vom Thalamus zum somatosensorischen Kortex vermittelt zu sein. Im Gegensatz dazu führt die Kontrollbedingung „Rauschen“, also gerade die Abwesenheit von „Lärm“, zu einer

deutlichen Zunahme der Aktivität in Hirnarealen, die an der primären und übergeordneten Reizverarbeitung des auditiven, somatosensorischen und auch visuellen Systems beteiligt sind. Hier ist insbesondere die Zunahme der Konnektivität zum Thalamus bzw. zwischen den beteiligten Hirnarealen zu betonen. Zu erwarten wäre aufgrund der deutlichen funktionellen Unterschiede der Hirnaktivität unter den untersuchten Bedingungen in diesem Zusammenhang auch einer Beeinflussung komplexerer Wahrnehmungsaufgaben, so zum Beispiel im Rahmen der Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens mittels Grating-Orientations-Task (GOT). Hierfür ergaben sich jedoch - möglicherweise aufgrund eines zu kleinen Probandenkollektivs - keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die erhobenen Befunde sind sehr wahrscheinlich auf das Zusammenspiel verschiedener Mechanismen zur Modulation crossmodaler Interaktionen zurückzuführen.

#### *6.2.3.1. Bottom-up- und Top-Down-Modulation*

Die Aktivierung und Modulation thalamischer, primärer und höherer sensorischer Areale durch Reize einer anderen Sinnesmodalität ist grundlegend für crossmodale Interaktionen (siehe 6.2.2.1, Seite 65). Diese werden durch Bottom-Up- und Top-Down-Regulation vermittelt (siehe 6.2.2.3, Seite 66) und können zu Veränderungen in cerebralen Aktivierungsmustern und der Konnektivität führen. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang die zentrale Stellung des Thalamus, welche auch einen möglichen Erklärungsansatz für die Verbesserung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle bei Lärm bietet. So ist bekannt, dass der thalamische Einfluss auf somatosensorische Areale zu einer rascheren Verarbeitung (Raij et al. 2008) führt. Die im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesene Bedeutung des Thalamus in den Konnektivitätsanalysen, insbesondere der selektive Einfluss des Thalamus auf die somatosensorischen Areale bei „Lärm“, bestätigt die Bedeutung crossmodaler Interaktionen bereits in sehr frühen Phasen der Informationsverarbeitung.

Ebenso bestätigen die erhobenen Untersuchungen die intermodale Beeinflussung auf der Ebene primärer und sekundärer Verarbeitungsareale der verschiedenen Sinnesmodalitäten. Auch im Bereich anderer Sinnesmodalitäten führt eine Änderung des sensorischen Input zu deutlichen Änderungen der cerebralen Aktivität. Eine hilfreiche Methode ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von sogenannten Resting-State-Netzwerken. Der *Resting State* bezeichnet die mittels funktioneller Magnetresonanztomografie nachweisbare Aktivität des menschlichen Gehirns in seinem

Ruhezustand, das heißt in Abwesenheit externer Reize und ohne explizite Aufgabe (Schneider et al. 2013, S.230). Hierbei ist es keinesfalls so, dass alle Kortexregionen in einem gleichmäßigen Ruhezustand sind. Vielmehr ergaben sich bereits sehr früh in der Entwicklung apparativer neurologischer Diagnostik Hinweise auf eine spezifische Ruheaktivität des Gehirns. So beschrieb bereits Hans Berger im Rahmen erster wissenschaftlicher Anwendungen der durch ihn entwickelten Elektroenzephalografie (EEG) den sogenannten Berger-Effekt, bei dem sich die Hirnaktivität beim fehlenden sensorischen Input ändert (Berger 1929). Der konkrete Nachweis eines derartigen Netzwerkes gelang jedoch erst nach Etablierung der funktionellen Magnetresonanztomografie. Hier zeigte sich bereits im Ruhezustand in bestimmten Regionen des Gehirns (Schneider et al. 2013, Seite 230, Tabelle 15.1) deutliche Aktivität. Dies wird durch einen konzeptionellen Zustand des Gehirns erklärt, in dem die inneren Funktionen des Gehirns wie Planungen und Speicherung von Gedächtnisinhalten begünstigt werden (Binder et al. 1999). Für diesen Zustand des menschlichen Gehirns wurde schließlich der Begriff Ruheaktivitätsnetzwerk (*default mode network*, DMN) geprägt (Raichle et al. 2001). Im Laufe der Zeit gelang zudem der Nachweis weiterer Resting-State-Netzwerke (RSN), welche Ausdruck spezifischer, zum Großteil sensorischer, Funktionssysteme sind (Damoiseaux et al. 2006, Raichle 2011). Des Weiteren zeigte sich zunehmend die Bedeutung des Thalamus für derartige Netzwerke (Zhang et al. 2008). Durch die Analyse solcher Netzwerke ergibt sich zudem die Möglichkeit zur Erfassung funktioneller Konnektivität (Schneider et al. 2013, S. 209). Aufgrund ähnlicher Phänomene wie die im Rahmen dieser Arbeit nachgewiesenen Effekte im visuellen System entwickelten (Marx et al. 2003) für die RSN bei Öffnen und Schließen der Augen die Hypothese eines interozeptiven und exterozeptiven Zustands des Gehirns. Bei Augenschluss werden insbesondere sensorische Areale aktiviert (interozeptiver Zustand), im Vergleich dazu erfolgt beim Augenöffnen insbesondere die Aktivierung von Aufmerksamkeitsarealen sowie der thalamicokortikalen Schleife. In Analogie zu dieser Hypothese können ebenfalls verschiedene Zustände des Gehirns für die in dieser Arbeit eingesetzten unterschiedlichen akustischen Bedingungen diskutiert werden. Hierbei ist in besondere Weise zu betonen, dass es sich im Rahmen dieser Arbeit - im Gegensatz zum Versuchsaufbau von (Marx et al. 2003) - nicht nur um die reine An- bzw. Abwesenheit eines Reizes handelt, sondern auch eine alleinige qualitative Änderung des Reizes zu ausgeprägten Änderung cerebraler Aktivierungsmuster und der Konnektivität führt. Während bei „Rauschen“ durch die Aktivierung von Aufmerksamkeits-

und die sensorische Integration betreffende Areale ein *multimodal* ausgerichtetes Resting-State-Netzwerk insbesondere die Integration verschiedener Sinnesmodalitäten begünstigt, ist bei „Lärm“ ein die *unimodale* Verarbeitung begünstigendes Resting-State-Netzwerk aktiv. Mit dieser Hypothese ergibt sich ein ergänzender Erklärungsansatz für die in den biophysischen Messungen deutlich niedrigere mechanische Wahrnehmungsschwelle bei „Lärm“.

Ergänzend zum modulatorischen Einfluss durch eine Bottom-Up-Regulation ist auch eine durch die verschiedenen Bedingungen veränderte Top-Down-Regulation zu diskutieren. Diese ist bereits seit langem bekannt (Gilbert und Sigman 2007). (Shulman et al. 1997) untersuchten beispielsweise Unterschiede der zerebralen Aktivierung zwischen aktiven und passiven visuellen Aufgaben. Hierbei kam es bei aktiven visuellen Aufgaben zu einer Zunahme des zerebralen Blutflusses in primären visuellen Arealen, während der Blutfluss in anderen sensorischen und integrativen Regionen abfiel. In diesem Zusammenhang lässt sich möglicherweise eine Analogie zu den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Ergebnissen ziehen. Dabei ist zu vermuten, dass „Rauschen“ das Filtern von sensorischen Informationen und die daraus resultierende schnellere Verarbeitung hemmt, während „Lärm“ eine derartige Modulation unterstützt. Nicht abschließend geklärt ist allerdings die Frage, wie derartige Veränderungen entstehen, insbesondere in welchem Verhältnis basale Mechanismen der crossmodalen Interaktion, respektive die Bottom-Up- und Top-Down-Regulation zu zusätzlichen Einflüssen von Aufmerksamkeitsphänomenen stehen. Hier wäre zum Beispiel eine ergänzende Analyse der funktionellen Konnektivität der verschiedenen sensorischen Areale mit Aufmerksamkeitsarealen und dem limbischen System von Interesse.

#### *6.2.3.2. Die besondere Bedeutung von Aufmerksamkeitsphänomenen*

Diese Aufmerksamkeitsphänomene als möglicher Einflussfaktor auf crossmodale Interaktionen stellen einen weiteren zentralen Erklärungsansatz für die Veränderung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle dar. Dass Aufmerksamkeitsphänomene crossmodale Interaktionen beeinflussen, ist lange bekannt (Jäncke et al. 1999, Johansen-Berg et al. 2000, Van de Winckel et al. 2005, Power et al. 2011). Als größter Unterschied zwischen den beiden Modalitäten lässt sich postulieren, dass „Rauschen“ von den untersuchten Personen eher als „entspannter“ Zustand wahrgenommen wurde, während einige Probanden die Bedingung „Lärm“ explizit als „unangenehm“ charakterisierten. Daraus ist eventuell eine subjektive „Bedrohungssituation“ abzuleiten, welche eine rasche Einordnung der „bedrohlichen“ Reize - auch auf Kosten ihrer Integration - erfordert. Durch

(Proverbio et al. 2015) wurde in diesem Zusammenhang zum Beispiel nachgewiesen, dass atonale im Vergleich zu tonaler Musik zu einer relevanten Erhöhung des Blutdrucks und einer Verminderung der Herzfrequenz führt. Dies ist sich eine mögliche Parallele zur Bedingung „Lärm“, die im Gegensatz zu „Rauschen“ einen für die Probanden unerwarteten Verlauf in Rhythmik und Frequenz hat und somit als Stressor wahrgenommen wird. Bezüglich der Fragestellung, ob eine derartige stimulusinduzierte Stressreaktion zu einer Verbesserung der Wahrnehmung führt, gibt es in der Literatur teils widersprüchliche Befunde. So zeigten sich bereits bei (Bolders et al. 2017), die die akustische Wahrnehmungsschwelle mittels im Vorfeld der Wahrnehmungsschwellenbestimmung dargebrachter stimmungsmulierender akustischer und visueller Reize zu beeinflussen versuchten, gegensätzliche Veränderungen der akustischen Wahrnehmungsschwelle für die beiden gewählten Reize. Gleichzeitig berichten Domínguez-Borràs et al. 2017, dass eine vermehrte kortikale Reizantwort bei Präsentation ängstlicher Gesichter auf taktile und auditive Stimuli nachweisbar war, während diese für visuelle Reize reduziert war. Als Erklärungsversuch dieser auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse und den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten kann jedoch eine Teilkomponente der Aufmerksamkeit herangezogen werden - die *Alertness* (*Wachsamkeit, Aufmerksamkeitsaktivierung*). Hierunter versteht man die Fähigkeit bzw. Bereitschaft eines Individuums Umweltreize aufzunehmen und auf sie zu reagieren. Demzufolge geht eine höhere *Alertness* in der Regel mit einer schnelleren Reaktionszeit und einer besseren Stimulusverarbeitung einher. Zusätzlich gilt es zwischen *tonischer Alertness*, also die allgemeine physiologische Aktivierung und Erhöhung der Reaktionsbereitschaft, und *phasischer Alertness*, welche die kurzfristige Steigerung der physiologischen Aktivierung auf einen Warnreiz hin beschreibt und zu einem veränderten Resting-State-Netzwerk führt, zu differenzieren (Petersen und Posner 2012). In diesem Zusammenhang muss diskutiert werden, ob die Bedingung „Lärm“, welche im Rahmen dieser Arbeit zur Anwendung kam, einen derartigen Warnreiz darstellt. Bereits 1964 beschrieben Walter et al. eine Unterdrückung der allgemeinen Hirnaktivität im EEG nach einem Warnsignal, welche eine schnellere Reizantwort auf einen spezifischen Reiz gewährleisten soll (Walter 1964). Auch hier scheint die unimodale Verarbeitung im Vergleich zu einer multimodalen Verarbeitung begünstigt zu werden. Eine zentrale Rolle scheint, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen dieser Arbeit, in diesem Zusammenhang dem Thalamus zuzukommen (Petersen und Posner 2012). Die teils widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur

können vor diesem Hintergrund durch die Tatsache begründet werden, dass die Reizverarbeitung von der *tonischen Alertness* des Probanden abhängt, welche unter anderem auch tageszeitlichen Schwankungen unterliegt (Petersen und Posner 2012).

### **6.3. Ausblick**

#### *6.3.1. Bedeutung crossmodaler Grundprinzipien: visuelle Dominanz, inverse Effektivität*

Aus den erhobenen Daten und gewonnenen Erkenntnissen ergeben sich zudem weiterführende Fragestellungen. In einem ersten Schritt erscheint eine erneute Betrachtung der bisher bekannten Grundprinzipien crossmodaler Interaktionen vor dem Hintergrund verschiedener Reize derselben Modalität vielversprechend. Gerade die ausgeprägten Mehraktivierungen im Bereich visueller Areale bei „Rauschen“ im Vergleich zu Lärm legen nahe, den Einfluss verschiedener visueller Reize - auch vor dem Hintergrund des *Prinzips der visuellen Dominanz* (siehe 2.2.1.2.) - zu untersuchen. Auch die Intensität des Reizes scheint von entscheidender Bedeutung zu sein. Auch der Einfluss der *zeitlichen Koinzidenz* der Reize kann bei Reizen unterschiedlicher Qualität eine besondere Rolle spielen. Bezüglich der *inversen Effektivität* (siehe 2.2.1.2) zeigen sich in der Literatur teils widersprüchliche Befunde bezüglich des Einflusses auditiver Reize (Manjarrez et al. 2007). Zudem ist bekannt, dass eine dauerhafte Unterdrückung visueller Reize bei Mäusen zu einer verstärkten thalamokortikalen Konnektivität und einer Verbesserung der Informationsverarbeitung im auditiven Kortex führt (Petrus et al. 2014), was im Gegensatz dazu eine dauerhafte „Überstimulation“ für Konnektivität und Informationsverarbeitung im Bereich crossmodaler Interaktionen bewirkt, ist bisher kaum erforscht. Insbesondere aufgrund der zunehmenden dauerhaften Lärmbelastung der Bevölkerung sind auch hier weitere Untersuchungen notwendig sind. Ob und auf welche Art und Weise eine – den Alltagsbedingung moderner Menschen durch die zunehmende Lärmbelästigung eher entsprechende – dauerhafte Stimulation durch verschiedene auditive Reize möglicherweise die Verarbeitung anderer Sinnesmodalitäten auch langfristig beeinflusst, kann mit den bisherigen Untersuchungsergebnissen nur nicht beurteilt werden. Auch inwiefern entsprechende Befunde möglicherweise durch Aufmerksamkeitsphänomene erklärbar sind (siehe auch 2.2.1.1, Seite 18) und welche weiteren, bisher zum Teil unbekanntem Mechanismen das Ausmaß crossmodaler



Interaktion beeinflussen, muss in Zukunft weiter analysiert werden, da weitere Untersuchungen zur Auswirkung von visuellen, auditiven und somatosensorischen Reizen unterschiedlicher Qualität aktuell nur sehr begrenzt vorliegen.

### *6.3.2. Einfluss crossmodaler Interaktionen auf höhere Hirnfunktionen und häufige Erkrankungen*

Einige der Untersuchungsergebnisse geben zudem Raum zu weiteren Überlegungen. So impliziert die vermehrte Aktivierung des Hippocampus die Fragestellung, inwiefern Lernen durch die verschiedenen akustischen Bedingungen beeinflusst werden kann. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, dass *weißes Rauschen* sowohl das Lernen neuer Wörter bei gesunden Erwachsenen (Angwin et al. 2017) als auch bei an ADHS erkrankten Kindern verbessert (Söderlund et al. 2010). Dies unterstützt ebenfalls die Hypothese, dass vor allem integrative Leistungen und komplexe kognitive Funktionen durch „Rauschen“ beeinflusst werden. Ohbayashi et al. beschreiben des Weiteren, dass Probanden nach längerem Vorspielen eines Weißen Rauschens über 3 bzw. 5 Minuten eine schnellere Reaktionszeit auf sensorische Reize zeigten, während bei lediglich kurzer Dauer des Reizes für nur eine Minute zu keinen relevanten Änderungen führte. Zudem zeigten sich auch Veränderungen der ereigniskorrelierten Potentiale (Ohbayashi et al. 2019). Aus welchem Grund sich diese Befunde von den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Befunden unterscheiden muss weiter untersucht werden. Möglicherweise stellt hier die Dauer der Reizexposition die entscheidende Größe dar. Auch bei anderen chronischen Erkrankungen spielen crossmodale Interaktionen möglicherweise eine große Rolle in Genese und Therapie. Bereits heute ist bekannt, dass chronische Kopfschmerzen mit einer veränderten akustischen (Agessi et al. 2014) und somatosensorischen (Coppola et al. 2013) Wahrnehmung einhergehen. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass bei Tinnitus, welcher mit einer Prävalenz von 10-15% weit verbreitet ist und bei 1-2% der Bevölkerung zu relevanten Alltagseinschränkungen führt (Langguth et al. 2013), eine bimodale somatosensorisch-auditive Stimulation zu einer relevanten Symptomreduktion führt (Marks et al. 2018). In diesem Zusammenhang erfolgen in der Praxis bereits Therapieversuche mit TENS-Stimulation (Vanneste et al. 2010). Besonders interessant erscheinen in diesem Zusammenhang auch Untersuchungen an Patienten mit Einschränkungen in einzelnen Sinnesmodalitäten. Eine Hypakusis ist bei älteren Patienten weit verbreitet und auch heutige Jugendliche haben eine signifikant schlechtere Hörleistung als noch vor 50 Jahren (Brenner 2014, S. 737). Ob dies jedoch auch einen Einfluss auf die crossmodale Verarbeitung von Sinnesreizen hat, ist nicht bekannt.

Insbesondere Untersuchungen an Blinden und Gehörlosen, die in ihrem Alltag komplett auf eine Sinnesmodalität verzichten, könnten Aufschluss über wichtige Grundprinzipien crossmodaler Interaktionen und neuronaler Plastizität geben. Hier gibt es u.a. für das Braille-Lesen bei blinden Menschen Daten, die auf die Verarbeitung von anderen Sinnesreizen im visuellen Kortex hinweisen (Sadato 2005).

Auch die Altersabhängigkeit derartiger Phänomene ist noch nicht hinreichend erforscht. Bekannt ist, dass sich die verschiedenen Resting-State-Netzwerke erst im Laufe der Entwicklung von Kindern und Jugendlichen komplett herausbilden (Fair et al. 2008). Des Weiteren wurde durch Smyser et al. 2010 beschrieben, dass es bei Frühgeborenen zu einem Defizit in der Entwicklung thalamokortikaler Strukturen, die für crossmodale Interaktionen von entscheidender Bedeutung sind, kommt. Diese Erkenntnisse machen eine langfristige Auswirkung von die crossmodale Interaktion beeinflussenden Reizen wie z. B. Lärmbelastung auf die Fähigkeit zu crossmodalen Interaktionen in diesem Zusammenhang wahrscheinlich und eröffnen ein weites Forschungsfeld. Bekanntermaßen kommt es aber auch im Rahmen physiologischer Alterungsvorgänge zu einer Abnahme der funktionellen Konnektivität im Ruheaktivitätsnetzwerk (Damoiseaux et al. 2008), zudem verändert sich im älteren Gehirn auch die crossmodale Verarbeitung (Brodoehl et al. 2015a). Hieraus könnten sich perspektivisch auch klinische Therapieansätze, welche analog zum Taub'schen Training (Taub et al. 1993) möglicherweise die Neuroregeneration und Neuroplastizität günstig beeinflussen, ergeben.

## 7. Schlussfolgerungen

Im Rahmen dieser Arbeit zeigte sich eine deutliche Beeinflussung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle durch verschiedene akustische Reize. Während „Lärm“ zu einer verbesserten sensiblen Wahrnehmung im Vergleich zu „Ruhe“ führte, erhöhte sich die Wahrnehmungsschwelle bei „Rauschen“.

Als funktionelles Korrelat hierfür zeigte sich eine vermehrte Aktivierung primärer und höherer auditiver, somatosensorischer und visueller Areale sowie von Assoziationsarealen bei „Rauschen“. Dies ist auf ein spezielles Netzwerk zurückzuführen, welches insbesondere auf die multimodale Verarbeitung ausgelegt ist und eher ungünstige Effekte auf die unimodale Verarbeitung hat. Hierbei kommt es zu einer vermehrten Synchronisierung primärer und sekundärer sensorischer Areale, wobei durch die Analyse der effektiven Konnektivität ein entscheidender Einfluss von kortikothalamischen Schleifen als kausale Ursache derartiger Phänomene zu postulieren ist. Im Gegensatz dazu zeigt sich bei „Lärm“ ein gegensätzliches, vor allem auf unimodale Verarbeitung ausgelegtes, Netzwerk, was die Reduktion der mechanischen Wahrnehmungsschwelle erklärt. Hierbei kommt es kaum Synchronisierungen sensorischer Areale, was führend durch regulative Einflüsse des Thalamus erklärbar scheint. Zusätzlich spielen Aufmerksamkeitsphänomene eine entscheidende Rolle.

Hieraus ergeben sich vielversprechende Ansätze für weitere Untersuchungen, um ein besseres Verständnis der Komplexität crossmodaler Interaktionen zu ermöglichen. Es bestehen weiterhin entscheidende grundlagenwissenschaftliche Fragestellungen wie zum Beispiel nach dem Einfluss der Qualität eines Reizes auf die sensorische Wahrnehmung, ihre Verarbeitung und eine mögliche crossmodale Modulierbarkeit. Hierbei steht insbesondere die Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Arbeit auf andere Sinnesmodalitäten im Vordergrund. Ebenso erscheint eine erneute Betrachtung der bisher bekannten Grundprinzipien crossmodaler Interaktionen (visuelle Dominanz, zeitliche Koinzidenz und inverse Effektivität) vor dem Hintergrund verschiedener Reize derselben Modalität vielversprechend. Des Weiteren ist eine Berücksichtigung der Veränderungen crossmodaler Interaktionen in Bezug auf eine zunehmende chronische Lärmbelastung der Bevölkerung sowie Reifungs- und Alterungsprozessen des Gehirns notwendig. Neben den für die Erforschung crossmodaler Interaktionen vielversprechenden Untersuchungen an Probanden mit Einschränkungen in einzelnen Sinnesqualitäten wie Blinden oder Gehörlosen, sollte auch der Einfluss crossmodaler Interaktionen auf die Pathophysiologie von Erkrankungen, die mit einer dysfunktionalen

Verarbeitung von sensorischen Reizen einhergehen (z.B. ADHS, chronische Kopfschmerzen und Tinnitus), nicht unterschätzt werden. Hier können crossmodale Interaktionen eine wichtige Rolle spielen und sogar neue Therapieansätze ermöglichen (siehe 6.2.3, Seite 73).

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Agessi LM, Villa TR, Dias KZ, Carvalho D de S, Pereira LD. 2014. Central auditory processing and migraine: a controlled study. *The Journal of Headache and Pain*, 15(1):72.
- Alho K, Rinne T, Herron TJ, Woods DL. 2014. Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: A meta-analysis of fMRI studies. *Hearing research*, 307:29–41.
- Amunts K, Jäncke L, Mohlberg H, Steinmetz H, Zilles K. 2000. Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*, 38(3):304–312.
- Angwin AJ, Wilson WJ, Arnott WL, Signorini A, Barry RJ, Copland DA. 2017. White noise enhances new-word learning in healthy adults. *Scientific Reports*, 7.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R-D, Zubieta J-K. 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain (London, England)*, 9(4):463–484.
- Atilgan H, Town SM, Wood KC, Jones GP, Maddox RK, Lee AKC, Bizley JK. 2018. Integration of Visual Information in Auditory Cortex Promotes Auditory Scene Analysis through Multisensory Binding. *Neuron*, 97(3):640-655.e4.
- Badzakova-Trajkov G, Corballis MC, Häberling IS. 2016. Complementarity or independence of hemispheric specializations? A brief review. *Neuropsychologia*, 93(Pt B):386–393.
- Basura GJ, Koehler SD, Shore SE. 2012. Multi-sensory integration in brainstem and auditory cortex. *Brain Research*, 1485:95–107.
- Beauchamp MS, Ro T. 2008. Neural substrates of sound-touch synesthesia after a thalamic lesion. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(50):13696–13702.
- Berger H. 1929. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1):527–570.
- Bernal B, Guillen M, Ragheb J, Altman N, Ibrahim GM, LaPlante P, Padilla A, Duchowny M. 2019. Functional imaging localization of complex organic hallucinations. *Neurocase*, 25(3–4):91–97.
- Bertschinger N, Olbrich E, Ay N, Jost J. 2008. Autonomy: an information theoretic perspective. *Bio Systems*, 91(2):331–345.
- Bianciardi M, Fukunaga M, van Gelderen P, Horovitz SG, de Zwart JA, Duyn JH. 2009. Modulation of spontaneous fMRI activity in human visual cortex by behavioral state. *NeuroImage*, 45(1):160–168.
- Bieler M, Xu X, Marquardt A, Hanganu-Opatz IL. 2018. Multisensory integration in rodent tactile but not visual thalamus. *Scientific Reports*, 8(1):15684.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PSF. 1999. Conceptual processing during the conscious resting state: A functional MRI study. *Journal of cognitive neuroscience*, 11(1):80–93.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. 1995. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4):537–541.
- Bolders AC, Band GPH, Stallen PJM. 2017. Inconsistent Effect of Arousal on Early Auditory Perception. *Frontiers in Psychology*, 8.
- Bösel R. 2006. *Das Gehirn: ein Lehrbuch der funktionellen Anatomie für die Psychologie*. 1. Aufl. Stuttgart: Kohlhammer.
- Botvinick M, Cohen J. 1998. Rubber hands 'feel' touch that eyes see. *Nature*, 391(6669):756–756.

- Bradman MJG, Ferrini F, Salio C, Merighi A. 2015. Practical mechanical threshold estimation in rodents using von Frey hairs/Semmes-Weinstein monofilaments: Towards a rational method. *Journal of Neuroscience Methods*, 255:92–103.
- Brenner B. 2014. *Physiologie*. (H-C Pape, A Kurtz, S Silbernagl, R Klinke, R Gay, und A Rothenburger, Hrsg). 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.
- Brodoehl S, Klingner C, Stieglitz K, Witte OW. 2013. Age-related changes in the somatosensory processing of tactile stimulation--an fMRI study. *Behavioural Brain Research*, 238:259–264.
- Brodoehl S, Klingner C, Stieglitz K, Witte OW. 2015a. The impact of eye closure on somatosensory perception in the elderly. *Behavioural Brain Research*, 293:89–95.
- Brodoehl S, Klingner CM, Witte OW. 2015b. Eye closure enhances dark night perceptions. *Scientific Reports*, 5:10515.
- Colavita FB. 1974. Human sensory dominance. *Perception & Psychophysics*, 16(2):409–412.
- Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. 2013. Habituation and sensitization in primary headaches. *The Journal of Headache and Pain*, 14(1):65.
- Craig JC, Johnson KO. 2000. The Two-Point Threshold: Not a Measure of Tactile Spatial Resolution. *Current Directions in Psychological Science*, 9(1):29–32.
- Crommett LE, Pérez-Bellido A, Yau JM. 2017. Auditory adaptation improves tactile frequency perception. *Journal of Neurophysiology*, 117(3):1352–1362.
- Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jørum E, Serra J, Jensen TS. 2004. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European Journal of Neurology*, 11(3):153–162.
- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jensen TS, Serra J, Treede R-D. 2010. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European Journal of Neurology*, 17(8):1010–1018.
- Damoiseaux JS, Rombouts S a. RB, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF. 2006. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(37):13848–13853.
- Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJS, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts S a. RB. 2008. Reduced resting-state brain activity in the „default network“ in normal aging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(8):1856–1864.
- De Havas JA, Parimal S, Soon CS, Chee MWL. 2012. Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anti-correlation during rest and task performance. *NeuroImage*, 59(2):1745–1751.
- Dean J, Bowsher D, Johnson MI. 2006. The effects of unilateral transcutaneous electrical nerve stimulation of the median nerve on bilateral somatosensory thresholds. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 26(5):314–318.
- Desimone R, Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Review of Neuroscience*, 18:193–222.
- Deuchert M, Ruben J, Schwiemann J, Meyer R, Thees S, Krause T, Blankenburg F, Villringer K, Kurth R, Curio G, et al. 2002. Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation. *Neuroreport*, 13(3):365–369.
- Dionne JK, Meehan SK, Legon W, Staines WR. 2009. Crossmodal influences in somatosensory cortex: Interaction of vision and touch. *Human brain mapping*, NA.

- Dionne JK, Legon W, Staines WR. 2013. Crossmodal influences on early somatosensory processing: interaction of vision, touch, and task-relevance. *Experimental brain research*, 226(4):503.
- Domínguez-Borràs J, Rieger SW, Corradi-Dell'Acqua C, Neveu R, Vuilleumier P. 2017. Fear Spreading Across Senses: Visual Emotional Events Alter Cortical Responses to Touch, Audition, and Vision. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, 27(1):68–82.
- Driver J, Noesselt T. 2008. Multisensory interplay reveals crossmodal influences on „sensory-specific“ brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron*, 57(1):11–23.
- DSouza AM, Abidin AZ, Leistritz L, Wismüller A. 2017. Exploring connectivity with large-scale Granger causality on resting-state functional MRI. *Journal of Neuroscience Methods*, 287:68–79.
- Ekstrom LB, Roelfsema PR, Arsenault JT, Bonmassar G, Vanduffel W. 2008. Bottom-up dependent gating of frontal signals in early visual cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5887):414–417.
- Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. 1995. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science (New York, N.Y.)*, 270(5234):305–307.
- Emmert K, Kopel R, Koush Y, Maire R, Senn P, Van De Ville D, Haller S. 2017. Continuous vs. intermittent neurofeedback to regulate auditory cortex activity of tinnitus patients using real-time fMRI - A pilot study. *NeuroImage. Clinical*, 14:97–104.
- Esposito F, Pignataro G, Di Renzo G, Spinali A, Paccone A, Tedeschi G, Annunziato L. 2010. Alcohol increases spontaneous BOLD signal fluctuations in the visual network. *NeuroImage*, 53(2):534–543.
- Essock EA, Krebs WK, Prather JR. 1992. An anisotropy of human tactile sensitivity and its relation to the visual oblique effect. *Experimental Brain Research*, 91(3):520–524.
- Fair DA, Cohen AL, Dosenbach NUF, Church JA, Miezin FM, Barch DM, Raichle ME, Petersen SE, Schlaggar BL. 2008. The maturing architecture of the brain's default network. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(10):4028–4032.
- Farnè A, Pavani F, Meneghello F, Làdavas E. 2000. Left tactile extinction following visual stimulation of a rubber hand. *Brain*, 123(11):2350–2360.
- Filippi M, Valsasina P, Misci P, Falini A, Comi G, Rocca MA. 2013. The organization of intrinsic brain activity differs between genders: a resting-state fMRI study in a large cohort of young healthy subjects. *Human Brain Mapping*, 34(6):1330–1343.
- Foxe JJ, Morocz IA, Murray MM, Higgins BA. 2000. Multisensory auditory–somatosensory interactions in early cortical processing revealed by high-density electrical mapping. *Brain research. Cognitive brain research*, 10(1):77–83.
- Frassinetti F, Bolognini N, Làdavas E. 2002. Enhancement of visual perception by crossmodal visuo-auditory interaction. *Experimental Brain Research*, 147(3):332–343.
- von Frey M. 1896. Untersuchungen über die Sinnesfunctionen der menschlichen Haut. Erste Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz. *Abhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften*.
- Friston KJ. 2011. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connectivity*, 1(1):13–36.
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS, Turner R. 1996. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35(3):346–355.
- Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. 2001. von Frey hairs: new materials for a new design. *European Journal of Pain (London, England)*, 5(3):341–342.

- Garcia S, Jones P, Rubin G, Nardini M. 2015. Visual-auditory localization in central and peripheral space. 719.
- Gilbert CD, Sigman M. 2007. Brain states: top-down influences in sensory processing. *Neuron*, 54(5):677–696.
- Goebel R, Roebroeck A, Kim D-S, Formisano E. 2003. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping. *Magnetic Resonance Imaging*, 21(10):1251–1261.
- Goldreich D, Kanics IM. 2003. Tactile Acuity is Enhanced in Blindness. *Journal of Neuroscience*, 23(8):3439–3445.
- Granger CWJ. 1969. Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. *Econometrica*, 37(3):424–438.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. 2003. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(1):253–258.
- Gur RC, Alsop D, Glahn D, Petty R, Swanson CL, Maldjian JA, Turetsky BI, Detre JA, Gee J, Gur RE. 2000. An fMRI study of sex differences in regional activation to a verbal and a spatial task. *Brain and Language*, 74(2):157–170.
- Hairston WD, Hodges DA, Casanova R, Hayasaka S, Kraft R, Maldjian JA, Burdette JH. 2008. Closing the mind's eye: deactivation of visual cortex related to auditory task difficulty. *Neuroreport*, 19(2):151–154.
- Hartcher-O'Brien J, Gallace A, Krings B, Koppen C. 2008. When vision „extinguishes“ touch in neurologically-normal people: extending the Colavita visual dominance effect. *Experimental brain research*, 186(4):643–658.
- Hartcher-O'Brien J, Levitan C, Spence C. 2010. Extending visual dominance over touch for input off the body. *Brain research*, 1362:48–55.
- Hidaka S, Ide M. 2015. Sound can suppress visual perception. *Scientific Reports*, 5:10483.
- Jäncke L, Mirzazade S, Shah NJ. 1999. Attention modulates activity in the primary and the secondary auditory cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroImage (Orlando, Fla.)*, 9(6):S754.
- Johansen-Berg H, Christensen, Woolrich M, Matthews PM. 2000. Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport*, 11(6):1237–1241.
- Jousmäki V, Hari R. 1998. Parchment-skin illusion: sound-biased touch. *Current Biology*, 8(6):R190–R191.
- Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, Dammann F, Hrsg. 2001. *Radiologie. Fragen und Antworten. 2., erw. Aufl. 2., erw. Aufl.* München: Urban & Fischer.
- Kayser C, Petkov CI, Augath M, Logothetis NK. 2005. Integration of Touch and Sound in Auditory Cortex. *Neuron (Cambridge, Mass.)*, 48(2):373–384.
- Kayser C, Petkov CI, Augath M, Logothetis NK. 2007. Functional Imaging Reveals Visual Modulation of Specific Fields in Auditory Cortex. *The Journal of neuroscience*, 27(8):1824.
- Kingdom FAA, Prins N. 2010. *Psychophysics: a practical introduction*. London: Academic Press.
- Kitada R, Kito T, Saito DN, Kochiyama T, Matsumura M, Sadato N, Lederman SJ. 2006. Multisensory Activation of the Intraparietal Area When Classifying Grating Orientation: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, 26(28):7491–7501.
- Klingner CM, Nenadic I, Hasler C, Brodoehl S, Witte OW. 2011. Habituation within the somatosensory processing hierarchy. *Behavioural Brain Research*, 225(2):432–436.



- Koppen C, Levitan CA, Spence C. 2009. A signal detection study of the Colavita visual dominance effect. *Experimental brain research*, 196(3):353–360.
- Krick CM, Backens M, Reith W. 2013. Funktionelle MRT des Hörzentrums. *Der Radiologe*, 53(7):598–602.
- Làdavas E, Pavani F, Farnè A. 2001. Auditory peripersonal space in humans: a case of auditory-tactile extinction. *Neurocase*, 7(2):97–103.
- Lambert GA, Mallos G, Zagami AS. 2009. Von Frey's hairs--a review of their technology and use--a novel automated von Frey device for improved testing for hyperalgesia. *Journal of Neuroscience Methods*, 177(2):420–426.
- Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. 2013. Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet. Neurology*, 12(9):920–930.
- Liao W, Ding J, Marinazzo D, Xu Q, Wang Z, Yuan C, Zhang Z, Lu G, Chen H. 2011. Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI. *NeuroImage*, 54(4):2683–2694.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 412(6843):150–157.
- Macaluso E, Frith CD, Driver J. 2000. Modulation of human visual cortex by crossmodal spatial attention. *Science (New York, N.Y.)*, 289(5482):1206–1208.
- Mai JK, Paxinos G, Hrsg. 2012. *The human nervous system*. 3rd ed 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, Acad. Press.
- Manjarrez E, Mendez I, Martinez L, Flores A, Mirasso CR. 2007. Effects of auditory noise on the psychophysical detection of visual signals: cross-modal stochastic resonance. *Neuroscience Letters*, 415(3):231–236.
- Marks Kendra L, Martel David T, Wu Calvin, Basura Gregory J, Roberts Larry E, Schwartz-Leyzac Kara C, Shore Susan E. 2018. Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans. *Science translational medicine*, 10(422).
- Martinez-Caro L, Laird JM. 2000. Allodynia and hyperalgesia evoked by sciatic mononeuropathy in NKT1 receptor knockout mice. *Neuroreport*, 11(6):1213–1217.
- Marx E, Stephan T, Nolte A, Deutschländer A, Seelos KC, Dieterich M, Brandt T. 2003. Eye closure in darkness animates sensory systems. *NeuroImage*, 19(3):924–934.
- Meredith MA, Allman BL. 2015. Single-unit analysis of somatosensory processing in the core auditory cortex of hearing ferrets. *The European Journal of Neuroscience*, 41(5):686–698.
- Mesulam MM. 1998. From sensation to cognition. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 ( Pt 6):1013–1052.
- Meyer M, Baumann S, Marchina S, Jancke L. 2007. Hemodynamic responses in human multisensory and auditory association cortex to purely visual stimulation. *BMC neuroscience*, 8:14.
- Moulton EA, Keaser ML, Gullapalli RP, Maitra R, Greenspan JD. 2006. Sex differences in the cerebral BOLD signal response to painful heat stimuli. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(2):R257-267.
- Mozolic JL, Hugenschmidt CE, Peiffer AM, Laurienti PJ. 2008. Modality-specific selective attention attenuates multisensory integration. *Experimental Brain Research*, 184(1):39–52.
- Mücke M, Cuhls H, Radbruch L, Baron R, Maier C, Tölle T, Treede R-D, Rolke R. 2014. [Quantitative sensory testing]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 28(6):635–646; quiz 647–648.

- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. 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):9868–9872.
- Ohbayashi W, Kakigi R, Nakata H. 2019. Effects of white noise duration on somatosensory event-related potentials. *Neuroreport*, 30(1):26–31.
- Orr JM, Weissman DH. 2009. Anterior cingulate cortex makes 2 contributions to minimizing distraction. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 19(3):703–711.
- Perthen JE, Lansing AE, Liao J, Liu TT, Buxton RB. 2008. Caffeine-induced uncoupling of cerebral blood flow and oxygen metabolism: a calibrated BOLD fMRI study. *NeuroImage*, 40(1):237–247.
- Peters RM, Hackman E, Goldreich D. 2009. Diminutive Digits Discern Delicate Details: Fingertip Size and the Sex Difference in Tactile Spatial Acuity. *Journal of Neuroscience*, 29(50):15756–15761.
- Petersen SE, Posner MI. 2012. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35:73–89.
- Petrus E, Isaiah A, Jones AP, Li D, Wang H, Lee H-K, Kanold PO. 2014. Crossmodal induction of thalamocortical potentiation leads to enhanced information processing in the auditory cortex. *Neuron*, 81(3):664–673.
- Power AJ, Lalor EC, Reilly RB. 2011. Endogenous Auditory Spatial Attention Modulates Obligatory Sensory Activity in Auditory Cortex. *Cerebral cortex (New York, N.Y. 1991)*, 21(6):1223–1230.
- Proverbio AM, Manfrin L, Arcari LA, De Benedetto F, Gazzola M, Guardamagna M, Lozano Nasi V, Zani A. 2015. Non-expert listeners show decreased heart rate and increased blood pressure (fear bradycardia) in response to atonal music. *Frontiers in Psychology*, 6:1646.
- Ptito M. 2005. Cross-modal plasticity revealed by electrotactile stimulation of the tongue in the congenitally blind. *Brain (London, England : 1878)*, 128(3):606–614.
- Ptito M, Kupers R. 2005. Cross-modal plasticity in early blindness. *Journal of integrative neuroscience*, 4(4):479.
- Quick H. 2011. „1,5T, 3T, 7T ...: Ab wieviel Tesla wird es im MRT gefährlich?“ *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 183(S 01):s-0031-1278774.
- Rack-Gomer AL, Liao J, Liu TT. 2009. Caffeine reduces resting-state BOLD functional connectivity in the motor cortex. *NeuroImage*, 46(1):56–63.
- Rademacher J, Morosan P, Schormann T, Schleicher A. 2001. Probabilistic mapping and volume measurement of human primary auditory cortex. *NeuroImage (Orlando, Fla.)*, 13(4):669–683.
- Raichle ME. 2011. The Restless Brain. *Brain Connectivity*, 1(1):3–12.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. 2001. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2):676–682.
- Raij T, Karhu J, Kičić D, Lioumis P, Julkunen P, Lin F-H, Ahveninen J, Ilmoniemi RJ, Mäkelä JP, Hämäläinen M, et al. 2008. Parallel input makes the brain run faster. *NeuroImage*, 40(4):1792–1797.
- Recanzone GH. 2003. Auditory influences on visual temporal rate perception. *Journal of Neurophysiology*, 89(2):1078–1093.
- Roebroeck A, Formisano E, Goebel R. 2005. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI. *NeuroImage*, 25(1):230–242.
- Röhl M, Uppenkamp S. 2012. Neural Coding of Sound Intensity and Loudness in the Human Auditory System. *JARO: Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 13(3):369–379.

- Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede R-D, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Bötefür IC, et al. 2006. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain*, 123(3):231–243.
- Sadato N. 2005. How the Blind “See” Braille: Lessons From Functional Magnetic Resonance Imaging. *The Neuroscientist*, 11(6):577–582.
- Sawyer-Glover AM, Shellock FG. 2000. Pre-MRI procedure screening: recommendations and safety considerations for biomedical implants and devices. *Journal of magnetic resonance imaging: JMRI*, 12(1):92–106.
- Schaefer M, Heinze H-J, Rotte M. 2005. Viewing touch improves tactile sensory threshold. *NeuroReport*, 16(4):367–370.
- Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Hrsg. 2011. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schneider F, Fink GR, Weber-Papen S, Hrsg. 2013. *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. 2., überarbeitete und aktualisierte Auflage 2013*. Berlin Heidelberg: Springer.
- Seth AK. 2010. A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 186(2):262–273.
- Shellock FG, Spinazzi A. 2008. MRI safety update 2008: part 2, screening patients for MRI. *AJR. American journal of roentgenology*, 191(4):1140–1149.
- Shulman GL, Corbetta M, Buckner RL, Raichle ME, Fiez JA, Miezin FM, Petersen SE. 1997. Top-down modulation of early sensory cortex. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 7(3):193–206.
- da Silva LA, Lin SM, Teixeira MJ, de Siqueira JTT, Jacob Filho W, de Siqueira SRDT. 2014. Sensorial differences according to sex and ages. *Oral Diseases*, 20(3):e103–110.
- Sinnett S, Spence C, Soto-Faraco S. 2007. Visual dominance and attention: The Colavita effect revisited. *Perception & Psychophysics*, 69(5):673–686.
- Smith SM, Nichols TE. 2009. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44(1):83–98.
- Smyser CD, Inder TE, Shimony JS, Hill JE, Degnan AJ, Snyder AZ, Neil JJ. 2010. Longitudinal analysis of neural network development in preterm infants. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 20(12):2852–2862.
- Söderlund GB, Sikström S, Loftesnes JM, Sonuga-Barke EJ. 2010. The effects of background white noise on memory performance in inattentive school children. *Behavioral and Brain Functions : BBF*, 6:55.
- Stein BE, Meredith MA, Wallace MT. 1993. The visually responsive neuron and beyond: multisensory integration in cat and monkey. *Progress in Brain Research*, 95:79–90.
- Stephan KE, Kasper L, Brodersen KH, Mathys C. 2009. Funktionelle und effektive Konnektivität. *Klinische Neurophysiologie*, 40(04):222–232.
- Stephens SD, Blegvad B, Krogh HJ. 1977. Eye closure and the acoustic reflex threshold. *Journal of the American Audiology Society*, 3(2):88.
- Strotzer M. 2009. One Century of Brain Mapping Using Brodmann Areas. *Clinical neuroradiology (Munich)*, 19(3):179.
- Talairach J, Tournoux P, Rayport M. 1997. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging*. Reprint Reprint. Stuttgart: Thieme [u.a.].

- Talavage TM, Ledden PJ, Benson RR, Rosen BR, Melcher JR. 2000. Frequency-dependent responses exhibited by multiple regions in human auditory cortex. *Hearing Research*, 150(1–2):225–244.
- Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS, Crago JE. 1993. Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 74(4):347–354.
- Tena B, Escobar B, Arguis MJ, Cantero C, Rios J, Gomar C. 2012. Reproducibility of Electronic Von Frey and Von Frey monofilaments testing. *The Clinical Journal of Pain*, 28(4):318–323.
- Touge T, Gonzalez D, Wu J, Deguchi K, Tsukaguchi M, Shimamura M, Ikeda K, Kuriyama S. 2008. The Interaction Between Somatosensory and Auditory Cognitive Processing Assessed With Event-Related Potentials: *Journal of Clinical Neurophysiology*, 25(2):90–97.
- Tremblay F, Wong K, Sanderson R, Coté L. 2003. Tactile spatial acuity in elderly persons: assessment with grating domes and relationship with manual dexterity. *Somatosensory & Motor Research*, 20(2):127–132.
- Trepel M. 2012. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. 5. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Turner R, Howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K. 1998. Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research*, 123(1):5–12.
- Umutlu L, Kraff O, Fischer A, Forsting M, Lauenstein T, Ladd M, Maderwald S, Schlamann M. 2012. Magnetfeldstärkenvergleich in der Neuroradiologie: 1,5 versus 3 versus 7 Tesla. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren*, 184(S 01):s-0032-1311222.
- Van Boven RW, Johnson KO. 1994a. The limit of tactile spatial resolution in humans: grating orientation discrimination at the lip, tongue, and finger. *Neurology*, 44(12):2361–2366.
- Van Boven RW, Johnson KO. 1994b. A psychophysical study of the mechanisms of sensory recovery following nerve injury in humans. *Brain: A Journal of Neurology*, 117 ( Pt 1):149–167.
- Van de Winckel A, Sunaert S, Wenderoth N, Peeters R. 2005. Passive somatosensory discrimination tasks in healthy volunteers: Differential networks involved in familiar versus unfamiliar shape and length discrimination. *NeuroImage (Orlando, Fla.)*, 26(2):441–453.
- Van Dijk KRA, Hedden T, Venkataraman A, Evans KC, Lazar SW, Buckner RL. 2010. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization. *Journal of Neurophysiology*, 103(1):297–321.
- Vanneste S, Plazier M, Van de Heyning P, De Ridder D. 2010. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of upper cervical nerve (C2) for the treatment of somatic tinnitus. *Experimental Brain Research*, 204(2):283–287.
- Vollert J, Attal N, Baron R, Freynhagen R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J, et al. 2016. Quantitative sensory testing using DFNS protocol in Europe: an evaluation of heterogeneity across multiple centers in patients with peripheral neuropathic pain and healthy subjects. *Pain*, 157(3):750–758.
- Wallace MT, Ramachandran R, Stein BE. 2004. A revised view of sensory cortical parcellation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(7):2167–2172.

- Walter WG. 1964. THE CONVERGENCE AND INTERACTION OF VISUAL, AUDITORY, AND TACTILE RESPONSES IN HUMAN NONSPECIFIC CORTEX. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 112:320–361.
- Weiß C. 2013. *Basiswissen Medizinische Statistik: mit 20 Tabellen*. 6., überarbeitete Auflage. Berlin Heidelberg: Springer.
- Werner MU, Rotbøll-Nielsen P, Ellehuus-Hilmersson C. 2011. Humidity affects the performance of von Frey monofilaments. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 55(5):577–582.
- Wilson EC, Reed CM, Braida LD. 2010. Integration of auditory and vibrotactile stimuli: effects of frequency. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 127(5):3044–3059.
- Yalachkov Y, Kaiser J, Doehrmann O, Naumer MJ. 2015. Enhanced visuo-haptic integration for the non-dominant hand. *Brain Research*, 1614:75–85.
- Yau JM, Weber AI, Bensmaia SJ. 2010. Separate Mechanisms for Audio-Tactile Pitch and Loudness Interactions. *Frontiers in Psychology*, 1.
- Zhang D, Snyder AZ, Fox MD, Sansbury MW, Shimony JS, Raichle ME. 2008. Intrinsic functional relations between human cerebral cortex and thalamus. *Journal of Neurophysiology*, 100(4):1740–1748.
- Zhang M, Mariola E, Stilla R, Stoesz M, Mao H, Hu X, Sathian K. 2005. Tactile discrimination of grating orientation: fMRI activation patterns. *Human Brain Mapping*, 25(4):370–377.
- Zhang Y, Geng Z, Zhang Q, Li W, Zhang J. 2006. Auditory cortical responses evoked by pure tones in healthy and sensorineural hearing loss subjects: functional MRI and magnetoencephalography. *Chinese Medical Journal*, 119(18):1548–1554.
- Zilles K. 2010. *Anatomie*.

## 9. Anhang

### 9.1. Einverständniserklärung zur Studie:



seit 1558

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Universitätsklinikum

Friedrich-Schiller-Universität Jena · Klinik für Neurologie · Erlange Allee 101 · 07747 Jena

#### Einverständniserklärung:

**Titel des Vorhabens:** „Analyse crossmodaler Interaktionen zwischen dem somatosensorischen und dem auditiven System mittels funktioneller Bildgebung“

Ich habe ein Exemplar der Probandeninformation vom Prüfarzt erhalten und hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen.

Ich erkläre mich bereit, nachdem ich durch den Prüfarzt über Wesen und Zweck der klinischen Untersuchung aufgeklärt worden bin, an der klinischen Studie „Analyse crossmodaler Interaktionen zwischen dem somatosensorischen und dem auditiven System mittels funktioneller Bildgebung“ teilzunehmen.

Ich bin von dem unterzeichnenden Arzt über Art, Dauer und Ablauf der Untersuchung und über zu erwartende Wirkungen und Risiken aufgeklärt worden.

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde, und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörde einverstanden bin, soweit das Thüringer Datenschutzgesetz eingehalten wird.

Mir ist bewusst, dass die im Rahmen der klinischen Studie durchgeführten Untersuchungen keinen klinischen Messungen entsprechen, somit nicht zu diagnostischen Zwecken eingesetzt werden können und daher kein sicherer Ausschluss von Pathologien erfolgen kann.

Bei möglicherweise festgestellten Zufallsbefunden möchte ich informiert werden:

*ja*

*nein*

Ich bin mir der Untersuchung einverstanden und habe keine weiteren Fragen. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich ohne Angabe von Gründen die Untersuchung jederzeit abbrechen kann.

Datum .....

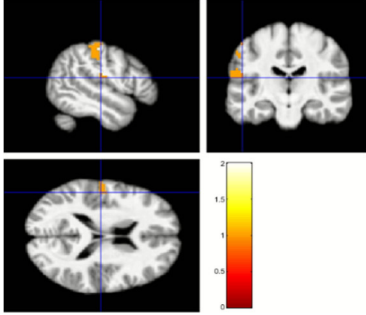
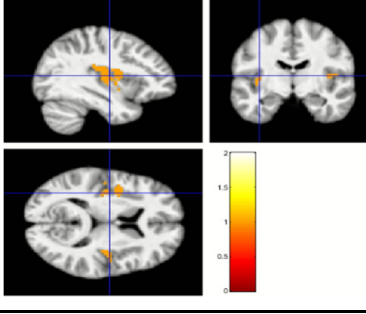
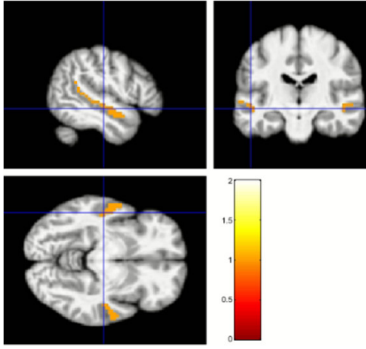
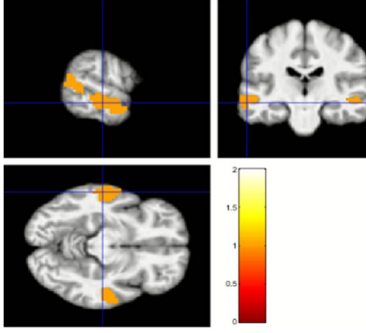
Datum .....

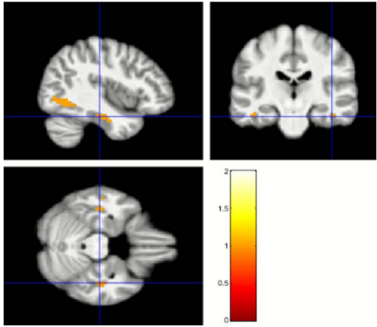
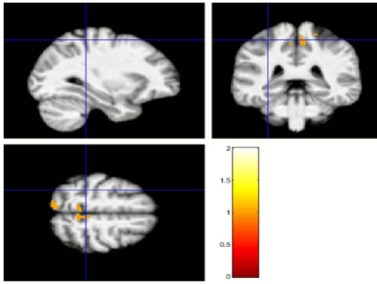
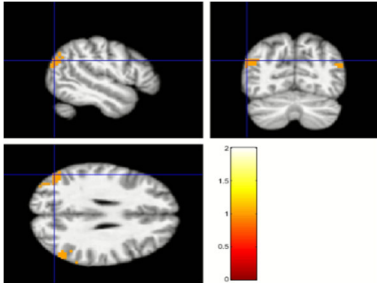
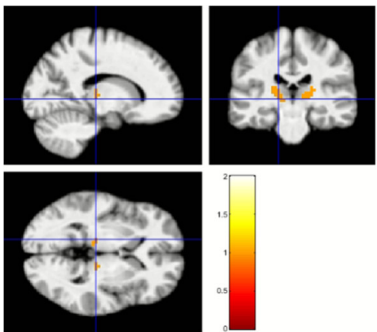
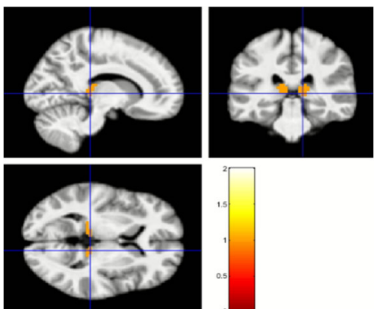
.....  
Unterschrift

.....  
Unterschrift und Stempel  
des aufklärenden Arztes

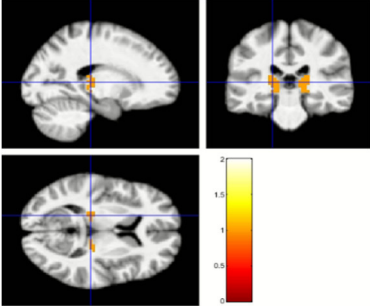
## 9.2. Zielregionen (Region of interest, ROI)

Tabelle 5: Zielregionen (Region of interest, ROI)

Bezeichnung	grafische Darstellung	Voxel	MNI			Hirnregion
			X	Y	Z	
S1		106	-51	-19	16	Gyrus postcentralis (SI)
S2		238	-36	-11	10	Operculum/Inselrinde (SII)
T1		247	-51	-19	-8	Gyrus temporalis superior
T2		1179	-60	-22	-11	Gyrus temporalis medius

T3		136	-42	-23	-23	Gyrus temporalis inferior
SPL		186	-30	-37	58	Lobulus parietalis superior
IPL		211	-51	-70	28	Lobulus parietalis inferior
THs		67	-15	-25	1	somatosensorischer Thalamus
THt		107	-13	-33	4	temporaler Thalamus



THp		74	-18	-28	7	postparietaler Thalamus
-----	---	----	-----	-----	---	-------------------------

### 9.3. Cluster-Tabellen

**Tabelle 6: Blockdesign – „Rauschen“ > „Lärm“ (p ≤ 0,05, FDR-korrigiert)**

Cluster: Nummer des Clusters (absteigend nach Größe), Voxel: Clustervolumen in Voxel, T<sub>max</sub>: maximaler T-Wert innerhalb des Clusters, MNI: MNI-Koordinaten von T<sub>max</sub>, Hirnareale: wahrscheinlichste anatomische Entsprechung des Clusters

Cluster	Voxel	T <sub>max</sub>	MNI			Hirnareale
			X	Y	Z	
1	273	7,47	-60	-26	-5	<b>Temporallappen links</b> Amygdala (LB), Area TE 3, Area Id1 (Insula), Entorhinal Cortex
2	161	5,70	39	4	-29	<b>Temporallappen rechts</b> Area TE 3; Area Id1 (Insula)
3	117	6,08	-48	-68	19	<b>Temporallappen links</b> Area PGp (IPL); Area Pga (IPL), Area PFm (IPL)
4	53	4,73	51	-68	19	<b>Temporallappen rechts</b> Area PGp (IPL); Area PGa (IPL)
5	52	4,44	-6	25	-20	<b>Gyrus rectus beidseits</b> n. d.
6	50	5,17	-15	-44	4	<b>Gyrus fusiformis links, "Linual Gyrus"</b> Subiculum; DG (Hippocampus); CA1 (Hippocampus); temp. Thalamus
7	38	5,07	-9	-50	52	<b>Precuneus links</b> Area 5m (SPL), Area 5Ci (SPL), Area 51 (SPL)
8	38	4,95	-12	7	-14	<b>olfaktorischer Kortex links, Insellappen links; IFG (p. Orbitalis) links</b> Amygdala links
9	35	4,73	6	16	-14	<b>Gyrus rectus rechts, olfaktorischer Kortex rechts</b> n.d.
10	32	6,47	-33	-20	-11	<b>Hippocampus links, Gyrus parahippocampalis links</b> CA3, CA2, CA1, DG (Hippocampus), Subiculum
11	21	4,67	-48	-80	1	<b>Occipitallappen (Inferior und Medius)</b> hOc5 (V5/MT); Area FG1; Area FG2; hOc4v (V4(v))
12	15	4,64	27	-41	4	<b>Hippocampus rechts, Gyrus parahippocampalis rechts</b> DG, CA1, CA2, CA3 (Hippocampus); temporaler Thalamus, Subiculum
13	14	4,09	12	-44	55	<b>MCC (Gyrus cinguli) rechts</b> Area 5Ci (SPL); Area 5m (SPL), Area 3a, Area 4p
14	12	4,38	6	-92	28	<b>Cuneus rechts</b> hOc3d (V3d) bds., hOc2 rechts (V2), hOc4d (V3A)
15	11	3,89	45	-83	10	<b>Occipital- und Temporallappen</b> hOc5 (V5/MT)
16	11	4,36	30	-20	-14	<b>Hippocampus rechts, Gyrus parahippocampalis rechts</b> CA1, CA2, CA3, DG (Hippocampus), Subiculum

**Tabelle 7: Blockdesign – „Lärm“ > „Rauschen“ ( $p \leq 0,001$ , unkorrigiert)**

*Cluster*: Nummer des Clusters (absteigend nach Größe), *Voxel*: Clustervolumen in Voxel,  $T_{max}$ : maximaler T-Wert innerhalb des Clusters, *MNI*: MNI-Koordinaten von  $T_{max}$ , *Hirnareale*: wahrscheinlichste anatomische Entsprechung des Clusters

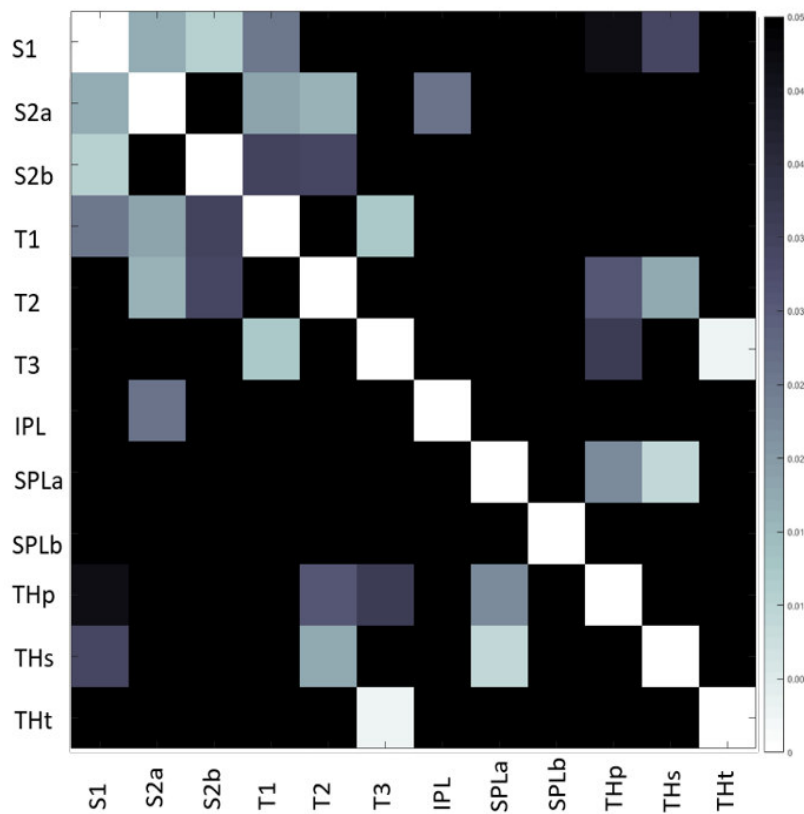
Cluster	Voxel	$T_{max}$	MNI			Hirnareale
			X	Y	Z	
1	116	6,99	51	-2	-2	<b>Temporallappen rechts</b> Area TE1.0, Area TE 1.1, Area TE1.3, Area TE3; Area OP1, Area OP4, Area Ig2 (Insula), Area PF (IPL), Area PFcm (IPL), Area PFop (IPL)
2	115	8,09	-45	-26	10	<b>Gyrus temporalis superior links</b> Area TE1.0, Area TE 1.1, Area TE1.2, Area TE3; Area OP1, Area OP4, Area Ig1, Area Ig2 (Insula)
3	12	4,80	9	-29	13	<b>Thalamus rechts</b> prefrontaler, parietaler, temporal, visueller Thalamus

**Tabelle 8: Cluster der Konnektivitätsanalysen**

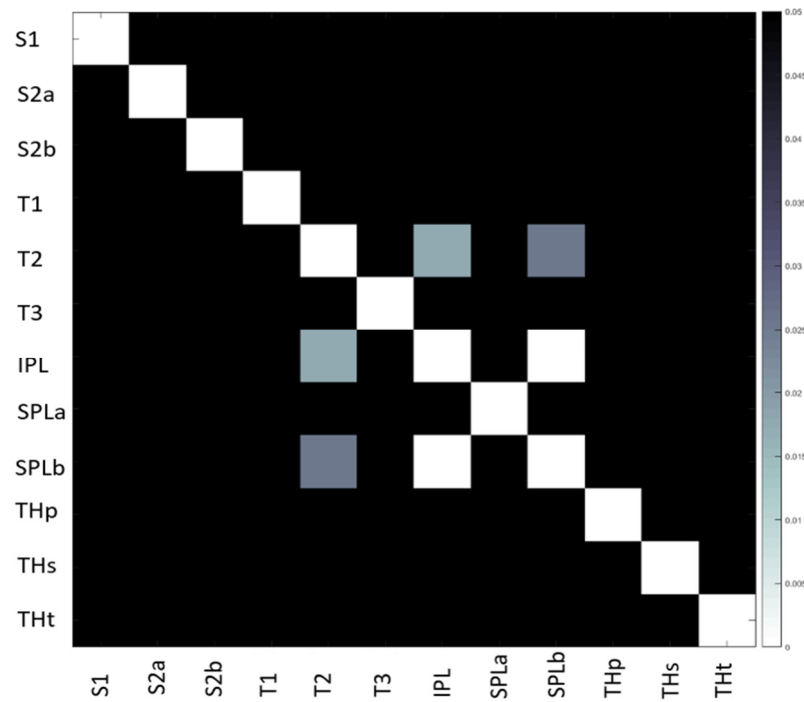
*Cluster*: Nummer des Clusters und dessen Abkürzung, *Voxel*: Clustervolumen in Voxel, *MNI*: MNI-Koordinaten des Mittelpunkts des Clusters, *Hirnareale und Funktionen*: anatomische und funktionelle Entsprechung des Clusters

Cluster	Voxel		MNI			Hirnareale und Funktionen
			X	Y	Z	
1	BA 1	50	-45	-26	58	<b>Gyrus postcentralis (Brodmannareal 1)</b> primärer somatosensorischer Kortex
2	BA 2	50	-44	-40	47	<b>Gyrus postcentralis (Brodmannareal 2)</b> primärer somatosensorischer Kortex
3	BA 3b	50	-42	-31	54	<b>Gyrus postcentralis (Brodmannareal 3)</b> primärer somatosensorischer Kortex
4	OP	100	-33	-25	17	<b>Operculum</b> sekundärer somatosensorischer Kortex
5	TL_sup	500	5	-23	7	<b>Gyrus temporalis superior</b> primärer auditiver Kortex
6	TL_inf	500	11	-26	-27	<b>Gyrus temporalis inferior</b> höhere auditive Verarbeitung
7	TL_med	500	6	-33	-7	<b>Gyrus temporalis medius</b> höhere auditive Verarbeitung
8	TP_med	500	14	13	-33	<b>medialer Temporalpol</b> höhere auditive Verarbeitung
9	TP_sup	500	17	15	-19	<b>superiorer Temporalpol</b> höhere auditive Verarbeitung
10	IPL	150	-13	-29	30	<b>inferiorer parietaler Lobulus</b> räumliches Vorstellungsvermögen
11	ThM	100	-2	-17	6	<b>motorischer Thalamus</b>
12	ThS	100	-2	-20	4	<b>somatosensorischer Thalamus</b>
13	ThT	80	2	-29	7	<b>temporaler Thalamus</b>

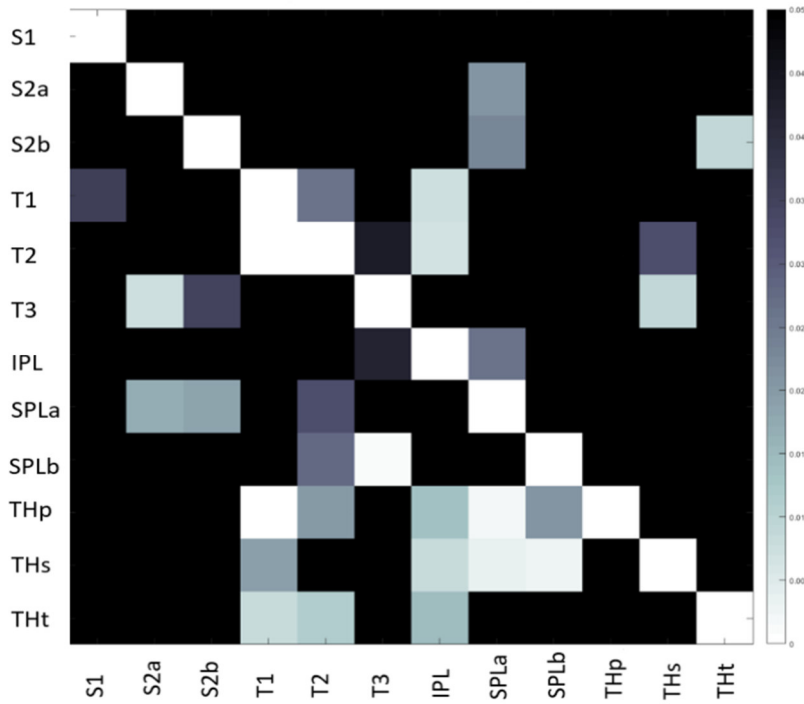
## 9.4. Übersichtstabellen funktionelle und effektive Konnektivitätsanalysen



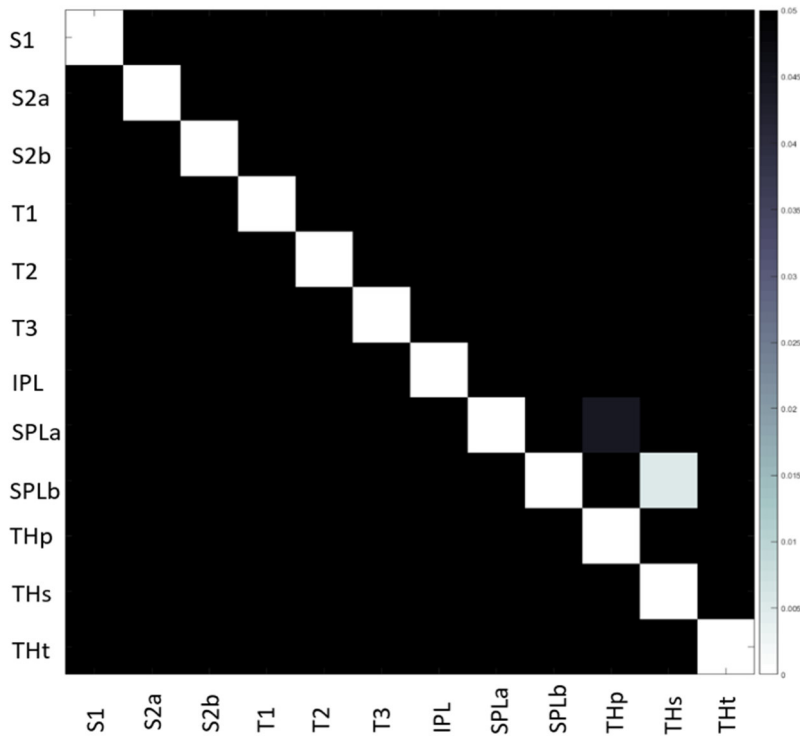
**Abbildung 22: Funktionelle Konnektivität bei „Rauschen“ > „Lärm“**  
 gepaarter T-Test, nichtparametrisch,  $p \leq 0,05$



**Abbildung 23: Funktionelle Konnektivität bei „Lärm“ > „Rauschen“**  
 gepaarter T-Test, nichtparametrisch,  $p \leq 0,05$



**Abbildung 25: Effektive Konnektivität bei „Rauschen“ > „Lärm“**  
 gepaarter T-Test, nichtparametrisch,  $p \leq 0,05$



**Abbildung 24: Effektive Konnektivität bei „Lärm“ > „Rauschen“**  
 gepaarter T-Test, nichtparametrisch,  $p \leq 0,05$

## 9.5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Sensible Bahnsysteme des Rückenmarks.....	16
Tabelle 2: Kontraste der fMRT-EPI-Aufnahmen .....	37
Tabelle 3: Ergebnisse der Bestimmung der mechanischen Wahrnehmungsschwelle...	42
Tabelle 4: Ergebnisse der Bestimmung des räumlichen Auflösungsvermögens .....	44
Tabelle 5: Zielregionen (Region of interest, ROI) .....	87
Tabelle 6: Blockdesign – „Rauschen“ > „Lärm“ ( $p \leq 0,05$ , FDR-korrigiert).....	90
Tabelle 7: Blockdesign – „Lärm“ > „Rauschen“ ( $p \leq 0,001$ , unkorrigiert) .....	91
Tabelle 8: Cluster der Konnektivitätsanalysen.....	91

## 9.6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau des Corti-Organs .....	10
Abbildung 2: Schema der Hörbahn.....	11
Abbildung 3: Kortexareale der auditiven Verarbeitung .....	12
Abbildung 4: Mechanosensoren der Haut.....	14
Abbildung 5: Querschnitt des Rückenmarks.....	16
Abbildung 6: Weiterleitung von Reizen über die Hinterstrangbahnen.....	17
Abbildung 7 Homunculus des primären somatosensorischen Kortex' .....	18
Abbildung 8: Hämodynamische Antwortfunktion .....	23
Abbildung 9: Altersverteilung der Probanden .....	25
Abbildung 10: Bestimmung der mechanischen Detektionsschwelle (MDT).....	27
Abbildung 11: Ablauf der Untersuchung der taktilen Wahrnehmungsschwelle.....	28
Abbildung 12: Bestimmung des passiven räumlichen Auflösungsvermögens .....	29
Abbildung 13: Ablauf der GOT-Untersuchung .....	30
Abbildung 14: Experimentelles Design der fMRT-Untersuchungen.....	34
Abbildung 15: Mittelwerte der MDT-Gruppenanalyse .....	40
Abbildung 16: Individuelle taktile Detektionsschwelle der Probanden (in mN).....	41
Abbildung 17: Individuelles räumliches Auflösungsvermögen der Probanden (in mm) .	43
Abbildung 18: Mittelwert der GOT-Gruppenanalyse .....	45
Abbildung 19: Resting-State-Analyse auf Grundlage des Blockdesigns.....	46
Abbildung 20: Schema der funktionellen Konnektivität bei „Rauschen“ und „Lärm .....	50
Abbildung 21: Vereinfachtes Schema der effektiven Konnektivität.....	51
Abbildung 22: Funktionelle Konnektivität bei „Rauschen“ > „Lärm“ .....	92
Abbildung 23: Funktionelle Konnektivität bei „Lärm“ > „Rauschen“ .....	92
Abbildung 25: Effektive Konnektivität bei „Lärm“ > „Rauschen“ .....	93
Abbildung 24: Effektive Konnektivität bei „Rauschen“ > „Lärm“ .....	93

## 9.7. Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. O.W. Witte

PD Dr. Stefan Brodoehl

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere <sup>[1]</sup><sub>[SEP]</sub>wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, 08.02.2021

Denise Schaller



## **9.8. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben. Zuerst gilt mein Dank meiner Familie: besonders meinem Vater Rüdiger Schaller und seiner Frau Karin, meiner Mutter Andrea Zöphel und ihrem Mann Andreas sowie meiner Schwester Saskia Zöphel. Sie haben mich auf meinem bisherigen Lebensweg, in meinem Studium, meiner Berufswahl und meiner Promotion stets uneingeschränkt und liebevoll unterstützt. Gleichmaßen danke ich allen Freunden, die mir in den letzten Jahren nicht nur bei meiner Promotion, sondern auch in verschiedenen beruflichen und privaten Herausforderungen zur Seite gestanden haben. Ein besonderer Dank gilt hier Frau Elisa Engelmann. Des Weiteren danke ich meinen Kollegen und Vorgesetzten in der Hans-Berger-Klinik für Neurologie, unter der Leitung meines Doktorvaters Prof. Dr. O.W. Witte. Mit ihrer Begeisterung für klinische Tätigkeit, Lehre und Forschung waren sie mir oft Quelle der Inspiration und Motivation. Besonders großer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Stefan Brodoehl, welcher mir mit seiner Fachkompetenz, seiner Zuverlässigkeit und Hilfsbereitschaft weit über die Erstellung dieser Dissertation hinaus ein großes Vorbild in meiner beruflichen Tätigkeit ist. Abschließend möchte ich zudem dem Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung (IZKF) und der Ernst-Abbe-Stiftung danken, die durch das von ihnen gewährte Promotionsstipendium diese Arbeit erst ermöglichten.