

Aus der Klinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Charakterisierung kortikaler Aktivität bei bewusster  
somatosensorischer Wahrnehmung mittels fMRT**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Johann Felix Kreidel

aus Hamburg

Gutachter:       1. Prof. Dr. med. A. Villringer  
                      2. Prof. Dr. med. St. Knecht  
                      3. Prof. Dr. med. R. Seitz

Datum der Promotion: 06. September 2007

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Methodik</b>	<b>17</b>
2.1	<i>Grundlagen</i>	17
2.1.1	Grundlagen des fMRT-Signals	17
2.1.2	Bilddatenanalyse	19
2.2	<i>Probanden</i>	20
2.3	<i>Psychophysik</i>	21
2.3.1	Elektrische Fingerstimulation	21
2.3.2	Versuchsaufbau	21
2.3.3	Stimulationsparadigma	22
2.3.4	Auswertung	23
2.4	<i>FMRT</i>	23
2.4.1	Versuchsaufbau	24
2.4.2	Psychophysik und fMRT	24
2.4.3	Messung im MRT	26
2.4.4	Auswertung	27
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>33</b>
3.1	<i>Psychophysik</i>	33
3.2	<i>FMRT</i>	34
3.2.1	Einzelstimulation	34
3.2.2	Doppelstimulation	37
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>40</b>
4.1	<i>Der Posteriore Parietale Kortex</i>	40
4.1.1	Läsion des posterior parietalen Kortex und Neglekt	40
4.1.2	Der posterior parietale Kortex und selektive Aufmerksamkeit	43
4.1.3	Schlussfolgerungen	49

4.2	<i>Der ventrale frontale Kortex und anteriore Insel</i>	50
4.2.1	Der ventrale frontale Kortex und selektive Aufmerksamkeit	51
4.2.2	Insuläre Aktivierung und somatosensorische Stimulation	52
4.2.3	Schlussfolgerungen	53
4.3	<i>Frühe somatosensorische Areale</i>	54
4.3.1	Schlussfolgerungen	56
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>74</b>
<b>8</b>	<b>Danksagung</b>	<b>75</b>
<b>9</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>76</b>

## 1 Einleitung

Wie kommt die Erfahrung von „Rotheit“ nach Detektion von Licht im sichtbaren Bereich zustande? Wie entsteht das Erlebnis einer schmerzhaften Berührung? Es gibt bisher keine plausible Erklärung, wie durch die Prozessierung langwelliger Lichtwellen der Eindruck von „Rotheit“ der Gehirnaktivität entspringt. Alle Vorgänge im Gehirn könnten theoretisch auch ablaufen, ohne dass es dabei zu einem bewussten Erlebnis käme. Diese Fragen nach den Bedingungen menschlichen Bewusstseins sind grundsätzlich eine Domäne der Philosophie gewesen. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten hat sich auch die Neurowissenschaft vermehrt der Erforschung höherer kognitiver Funktionen, wie dem Phänomen Bewusstsein gewidmet. Dabei stellt sie sich nicht dem eingangs formulierten, sogenannten Qualia-Problem, der Frage nach dem Zustandekommen der Erlebnisqualität eines bestimmten mentalen Zustandes. Denn dieses Phänomen entzieht sich dem naturwissenschaftlichen Zugang; es ist subjektiv, also immer verbunden, mit einer „erste-Person-Perspektive“. In der kognitiven Neurowissenschaft wird die Erforschung des Phänomens Bewusstsein auf die Erforschung seiner biologischen Grundlage reduziert. Gestützt auf die Annahme, dass jedem mentalen Zustand neuronale Aktivität zugrunde liegt, ist es ihr Ziel, die neuronalen Korrelate von Bewusstsein zu identifizieren. Es wird sozusagen nach dem neuronalen Fußabdruck der Prozesse gesucht, die bewusster Wahrnehmung zugrunde liegen (Crick and Koch 2003). Je komplexer die bewussten Erlebnisweisen sind, z.B. das Bewusstsein für ein individuelles Selbst, desto schwieriger gestaltet sich naturgemäß die experimentelle Untersuchung. Deswegen hat sich die kognitive Neurowissenschaft bisher darauf konzentriert, die neuronalen Korrelate einfacher sensorischer Empfindungen zu charakterisieren. Auf diese Art soll der grundlegende Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und bewusster Wahrnehmung beschrieben werden, mit dem Ziel, mehr über die Natur und die Aufgabe von Bewusstsein zu erfahren.

Hierbei gilt es zu beachten, dass nicht die gesamte neuronale Aktivität, die mit der Prozessierung eines konkreten Stimulus assoziiert ist, auch direkt mit der bewussten Wahrnehmung des Stimulus korreliert. Anders formuliert, bestimmte Anteile der Stimulusprozessierung laufen unbewusst ab, bzw. führen (noch) nicht zu einer

bewussten Wahrnehmung des Stimulus. Diese Erkenntnis rührt z.B. aus Experimenten an Patienten, die nach einer Hirnläsion ein Syndrom entwickeln das „blindsight“ genannt wird. Ihnen ist es möglich, obwohl sie kein Bewusstsein für einen visuellen Stimulus haben, Verhalten zu zeigen, dass die Information des Stimulus voraussetzt (Weiskrantz 2004). Kognitive Leistungen können also ausgeführt werden, ohne dass es zu Bewusstsein dafür kommen muss. Ein entscheidender Aspekt für die Charakterisierung neuronaler Korrelate bewusster Wahrnehmung ist dementsprechend, die neuronalen Unterschiede zwischen bewusster und unbewusster Stimulusprozessierung genauer zu beschreiben. Dieses kann durch die Verwendung einer Reihe von Stimulationsparadigmen gelingen, bei denen es trotz eines physikalischen Inputs, zu einem unterschiedlichen subjektiven Erlebnis kommen kann. Der Vergleich der neuronalen Korrelate von bewusst und nicht-bewusst wahrgenommenen Stimuli erlaubt dann Rückschlüsse auf die neuronalen Voraussetzungen für bewusste Wahrnehmung.

Neuronale Aktivität kann unterschiedlich, mit verschiedenen Methoden abgebildet werden. Je nach Methode stehen unterschiedliche Charakteristika im Vordergrund. Die Aufzeichnung der Aktivität einzelner Neuronen erfordert invasive Methoden und ist deshalb bis auf wenige Ausnahmen (neurochirurgische Eingriffe) Studien an nicht-humanen Primaten vorbehalten. Sie ermöglichen die Ableitung der sog. „spiking rate“<sup>1</sup> einzelner, oder mehrerer Neurone und liefern so den Goldstandard für die Beschreibung neuronaler Aktivität. Entscheidend für die Charakterisierung neuronaler Korrelate bewusster Wahrnehmung ist deswegen, ein genaues Verständnis dafür zu entwickeln, wie die Aktivität einzelner Neurone sich in den nicht-invasiven Messungen der Gehirnaktivität widerspiegeln. Zu den heute verwendeten nicht-invasiven, neurophysiologischen Methoden zählen die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) und die Elektroenzephalographie (EEG).

Für die Charakterisierung neuronaler Korrelate bewusster Wahrnehmung ist jeder messbare Aspekt neuronaler Aktivität von Interesse. Neben der räumlichen

---

<sup>1</sup> Spike ist die engl. Bezeichnung für ein Aktionspotential.

Ausbreitung, interessieren auch die zeitlichen Aspekte neuronaler Aktivität im Hinblick auf das Zustandekommen bewusster Wahrnehmung. Ein weiterer Fokus liegt auf der Interaktion räumlich getrennter Areale. Der Begriff „binding problem“ adressiert die entscheidende Frage, wie das Gehirn unterschiedliche Stimuluseigenschaften, die in verschiedenen Hirnarealen prozessiert werden, assoziiert und integriert. Eine Hypothese sieht in der neuronalen Synchronisation unterschiedlicher Hirnareale zu dynamischen Netzwerken die Grundlage des „binding“ und gleichzeitig ein entscheidendes Korrelat bewusster Wahrnehmung (Bressler 1995; Engel et al. 1992; Meador et al. 2002). Wie bewusste Wahrnehmung und „binding“ genau zusammen hängen ist jedoch ungeklärt.

Am ausführlichsten sind bisher die neuronalen Korrelate bewusster Wahrnehmung im visuellen System untersucht. Das ist in der Tatsache begründet, dass das visuelle System das am ausführlichsten beschriebene und am weitesten verstandene sensorische System ist. So ist die Prozessierung einfacher visueller Stimuli im striatalen und extrastriatalen<sup>2</sup>, sowie im ventralen visuellen Kortex in weiten Teilen nachvollzogen. Auf der Suche nach neuronalen Korrelaten bewusster Wahrnehmung konnte in funktionell bildgebenden Studien am Menschen und elektrophysiologischen Arbeiten am Affen gezeigt werden, dass es entscheidende Unterschiede darin gibt, wie stark neuronale Aktivität in diesen Arealen mit bewusster Wahrnehmung korreliert. Für den striatalen Kortex kann zusammengefasst gesagt werden, dass er eine notwendige Voraussetzung für bewusste Wahrnehmung zu sein scheint, aber striatale Aktivität nicht per se zu bewusster Wahrnehmung führt (Rees et al. 2002b). Seine Läsion führt zu Blindheit im korrespondierenden Gesichtsfeld (Sahraie et al. 1997), aber die Charakteristika neuronaler Aktivität spiegeln sich nicht in der perzeptuellen Erfahrung wieder (Gur and Snodderly 1997; Martinez-Conde et al. 2000). Anders verhält es sich im ventralen visuellen Kortex. Entlang eines sogenannten ventralen Pfades werden hier unterschiedliche Charakteristika visueller Szenen analysiert (Felleman and Van Essen 1991). Die Läsion einzelner Areale, die bestimmte Eigenschaften dekodieren, führt zu

---

<sup>2</sup> Der striatale Kortex entspricht dem primären visuellem Kortex. Der extrastriatale Kortex ist gürtelförmig um den striatalen Kortex herum angeordnet und besteht ebenfalls aus Arealen, die visuelle Reize verarbeiten.

einer Störung der bewussten Wahrnehmung des entsprechenden Merkmals (Meadows 1974; Zihl et al. 1983). So führen z.B. die Läsionen von Neuronen im Gyrus fusiformis, die auf die visuelle Präsentation von Gesichtern ansprechen, zu Prosopagnosie, zur Blindheit für menschliche Gesichter (Damasio et al. 1982; Kanwisher et al. 1997). Ergebnisse funktionell bildgebender und elektrophysiologischer Studien bestätigen diese Befunde. Zum Beispiel führen visuelle Halluzinationen zu Aktivierungen in den entsprechenden Arealen des ventralen visuellen Kortex, obwohl eine Stimulation nicht stattgefunden hat (Ffytche et al. 1998). Die Korrelation zwischen neuronaler Aktivität und bewusster Wahrnehmung im ventralen visuellen Kortex ist folglich hoch. Dennoch gibt es Evidenz dafür, dass die Korrelation nicht unter allen Bedingungen gilt. Bei Patienten mit visueller Extinktion<sup>3</sup>, nach Läsion des rechten Schläfenlappens, kann ein nicht bewusst wahrgenommener visueller Stimulus, Aktivität im ventralen Kortex evozieren (Rees et al. 2002c; Vuilleumier et al. 2001). Aber auch bei gesunden Probanden kann in Experimenten gezeigt werden, die Maskierungs-, oder „attentional blink“- Stimulationsparadigmen verwenden, dass nicht bewusst wahrgenommene Stimuli zu Aktivität, z.B. im Gyrus fusiformis führen können (Dehaene et al. 2001; Nobre et al. 1994). Dem striatalen Kortex entsprechend, reicht eine Aktivität im ventralen visuellen Kortex offenbar nicht aus, um bewusste visuelle Wahrnehmung zu generieren.

Eines der vielversprechendsten experimentellen Paradigmen, die neuronalen Korrelate bewusster visueller Wahrnehmung zu untersuchen, bietet das Phänomen der bistabilen Perzeption. Es ermöglicht gut, den zu Anfang thematisierten Ansatz, neuronale Aktivität die mit bewusster Prozessierung assoziiert ist, von neuronaler Aktivität, die mit unbewusster Prozessierung assoziiert ist, zu trennen. Perzeptuelle Instabilität im

---

<sup>3</sup> Extinktion wird vorwiegend nach rechtshemispherieller Läsion beobachtet und ist charakterisiert durch die „Auslöschung“ der Wahrnehmung eines überschwelligen, kontraläsionalen Stimulus durch einen zweiten ipsiläsional applizierten Stimulus. Ein Patient mit Extinktion kann also einen isoliert linksseitig präsentierten Stimulus wahrnehmen, sobald aber zeitgleich auch auf der rechten Seite stimuliert wird, werden nicht, wie man beim Gesunden erwarten würde, beide Stimuli wahrgenommen, sondern nur der rechts applizierte.



visuellen System entsteht z.B., wenn jedem Auge einzeln, ein unterschiedliches Bild präsentiert wird („binocular rivalry“). Trotz eines konstanten retinalen Reizmusters, kommt es zu spontanen Umschlagen der bewussten Wahrnehmung immer nur eines der beiden Bilder. Geben die untersuchten Probanden an, wann es zu den Wahrnehmungswechseln kommt, kann überprüft werden, ob in einem zeitlichen Zusammenhang ebenfalls Änderungen im neuronalen Korrelat auftreten. In neueren funktionell bildgebenden Arbeiten ist dieses Paradigma verwendet worden. Es konnte gezeigt werden, dass immer, wenn es zu einem Wahrnehmungswechsel kommt, neben stimulusspezifischer Aktivität im ventralen visuellen Kortex auch parietale und präfrontale Aktivität evoziert wird (Lumer and Rees 1999; Kleinschmidt et al. 1998; Lumer et al. 1998). Ähnliche kortikale Areale sind aktiviert, wenn aufgrund eines „stereo pop-out“-Effektes aus einer präsentierten Punktwolke ein dreidimensionales Bild entsteht (Portas et al. 2000).

Es gibt demnach Evidenz dafür, dass zwar Aktivität im ventralen visuellen Kortex ein beständiges Korrelat bewusster Wahrnehmung ist, sie aber offensichtlich nicht ausreicht, bewusste Wahrnehmung zu generieren. Erst der zusätzliche Beitrag parietaler und frontaler Regionen scheint bewusste visuelle Wahrnehmung zu ermöglichen. Die Natur der kognitiven Prozesse, die diesen Beitrag ausmachen sowie die anatomischen Grundlagen dessen sind jedoch bisher unklar. Im Einklang mit dieser Hypothese stehen allerdings Beobachtungen an Patienten mit Neglekt-Syndrom<sup>4</sup> und Extinktion. Trotz Unversehrtheit des primären und ventralen visuellen Kortex, können Patienten nach Läsion parietaler und frontaler Kortexareale kein Bewusstsein für visuelle Stimuli entwickeln. Auch Läsionsstudien an nicht-humanen Primaten zeigen diesen Zusammenhang (Nakamura and Mishkin 1980; Nakamura and Mishkin 1986).

Sensorische Stimuli können also einer erheblichen kortikalen Prozessierung unterliegen und dennoch nicht bewusst wahrgenommen werden. Selektive Aufmerksamkeit scheint einer der entscheidenden Faktoren zu sein, der darüber bestimmt, welche

---

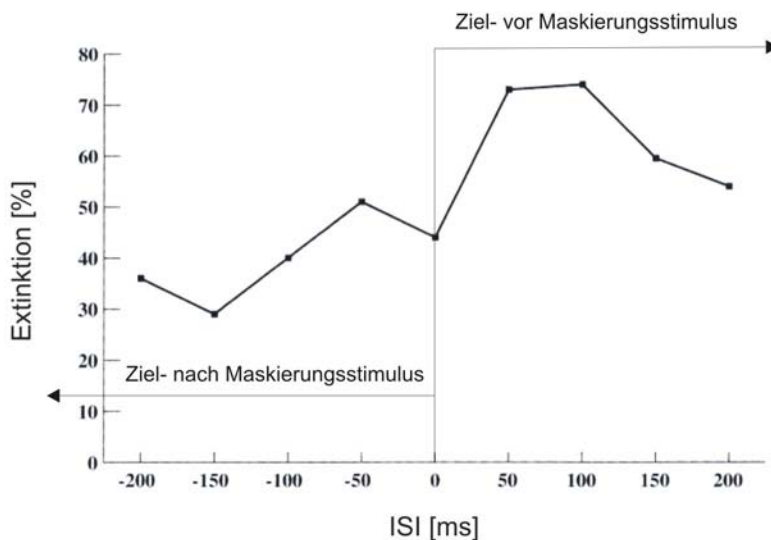
<sup>4</sup> Ein Neglekt-Syndrom kann nach rechtshemispherieller Läsion auftreten und ist charakterisiert durch einen komplettes Wahrnehmungsdefizit für Reize im kontraläsionalen Halbfeld.

vorverarbeiteten Stimuli bewusst wahrgenommen werden und welche nicht. Es gibt eine Vielzahl experimenteller Hinweise dafür, dass die Orientierung von Aufmerksamkeit einen entscheidenden Einfluss darauf hat, ob ein präsentierter Stimulus bewusst wahrgenommen wird oder nicht. (Treisman and Gelade 1980). Beispielsweise kommt es trotz eines konstanten retinalen Inputs nicht zu bewusster Wahrnehmung eines visuellen Stimulus, wenn der Fokus selektiver Aufmerksamkeit an einem anderen räumlichen Areal engagiert ist (Rensink et al. 1997). Ein wichtiges Modell beschreibt selektive Aufmerksamkeit als nicht modalitätsspezifisches System, das die Prozessierung relevanter Stimuli schon auf primärer sensorischer Ebene fördert (Posner 1980), gleich dem Kegel einer Taschenlampe, der ein bestimmtes Ziel dem Betrachter sichtbar werden lässt. Der Zusammenhang zwischen bewusster Wahrnehmung und selektiver Aufmerksamkeit hat darüber hinaus ein funktionell anatomisches Korrelat. Ebenfalls von inferior parietalen und präfrontalen Regionen weiß man, dass sie eine Rolle für die Kontrolle räumlicher und nicht-räumlicher selektiver Aufmerksamkeit spielen (Corbetta and Shulman 2002). Möglicherweise verfügen also die Prozesse, die selektiver Aufmerksamkeit und bewusster Wahrnehmung zugrunde liegen, in Teilen über ein gemeinsames neuronales Korrelat (Kanwisher 2001; Kastner and Ungerleider 2001).

Das für die Erforschung neuronaler Korrelate bewusster Wahrnehmung im visuellen System schon genutzte Phänomen der Maskierung ist auch für das somatosensorische System beschrieben worden. Dort bietet es aufgrund bestimmter Eigenschaften ein Stimulationsparadigma, das sich gut eignet, auch im somatosensorischen System neuronale Korrelate bewusster Wahrnehmung zu untersuchen. Diese sind bisher nicht im Detail adressiert worden, obwohl die Stimulusprozessierung auch im somatosensorischen System in weiten Teilen gut charakterisiert ist.

Maskierung ist ein neurophysiologisches Phänomen, das die Konsequenz einer aufeinanderfolgenden Präsentation zweier supraliminaler (überschwelliger) Stimuli sein kann. Unter bestimmten Bedingungen (zeitlicher Abstand zwischen den Stimuli, Stimulusintensitäten) kann die Präsentation eines der beiden Stimuli der bewussten Wahrnehmung entgehen. Je nach dem, ob der zu maskierende Zielstimulus vor oder nach dem Maskierungsstimulus appliziert wird, spricht man von vorwärts oder rückwärts gerichteter Maskierung (engl. forward-, bzw. backward-masking).

Maskierung ist für unilaterale wie bilaterale Stimulationen in unterschiedlichen sensorischen Modalitäten beschrieben worden, am ausgiebigsten im visuellen System (Breitmeyer and Ogmen 2000). Meador et al. haben als erste systematisch bilaterale Maskierung im somatosensorischen System untersucht. Sie konnten zeigen, dass durch einen zwischen 50 bis 100 ms nach dem Zielstimulus applizierten Maskierungsstimulus die bewusste Wahrnehmung des Zielstimulus in einem Großteil der Doppelstimulationen verhindert wird (s. Abbildung 1.1).



**Abbildung 1.1:** Adaptierte Darstellung der Ergebnisse aus der Studie von Meador et al. (1998), in der Maskierung im somatosensorischen System mittels elektrischer Fingerstimulation untersucht wurde. Gezeigt ist die Extinktionsrate des Zielstimulus in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (ISI). Maximale Extinktion wurde für ein ISI von 50 bis 100 ms beschrieben. (Negatives ISI indiziert, dass der Maskierungs- vor dem Zielstimulus appliziert wurde.)

Bilaterale Maskierung im somatosensorischen System schafft also für die Untersuchung neuronaler Korrelate bewusster Wahrnehmung, die als ideal beschriebene Situation, unterschiedlich prozessierte, physikalisch identische Stimuli miteinander vergleichen zu können: In einem Anteil der Doppelstimulationen wird der Zielstimulus bewusst wahrgenommen, in einem anderen Anteil wird er durch den später applizierten Stimulus maskiert.

Weitere Gründe sprechen dafür, dieses bilaterale backward-masking Paradigma im somatosensorischen System zu verwenden, um neuronale Korrelate bewusster

Wahrnehmung zu untersuchen. Bei maximaler Maskierungsrate (s.o.) hat der Zielstimulus 30-80 ms Zeit, kortikal prozessiert zu werden bevor überhaupt der Maskierungsstimulus appliziert wird (ca. 20 ms dauert die Verschaltung der Erregung von peripher bis zum primären somatosensorischen Kortex). Es ist also anzunehmen, dass der Maskierung eine Beeinflussung höherer kognitiver Funktionen zugrunde liegt. Im visuellen System hingegen, in dem periphere Stimuli über identische Bahnen verschaltet werden und zusätzlich eine ausgeprägte bilaterale Innervation vorliegt, kann Maskierung Ausdruck von Summierung, Ermüdung oder lokaler Inhibition im primären visuellen System<sup>5</sup> sein. Die Stimulusprozessierung des Zielstimulus könnte im Falle der Maskierung also so früh gestört werden, dass der Vergleich mit den bewusst wahrgenommenen Zielstimuli uninteressant wäre.

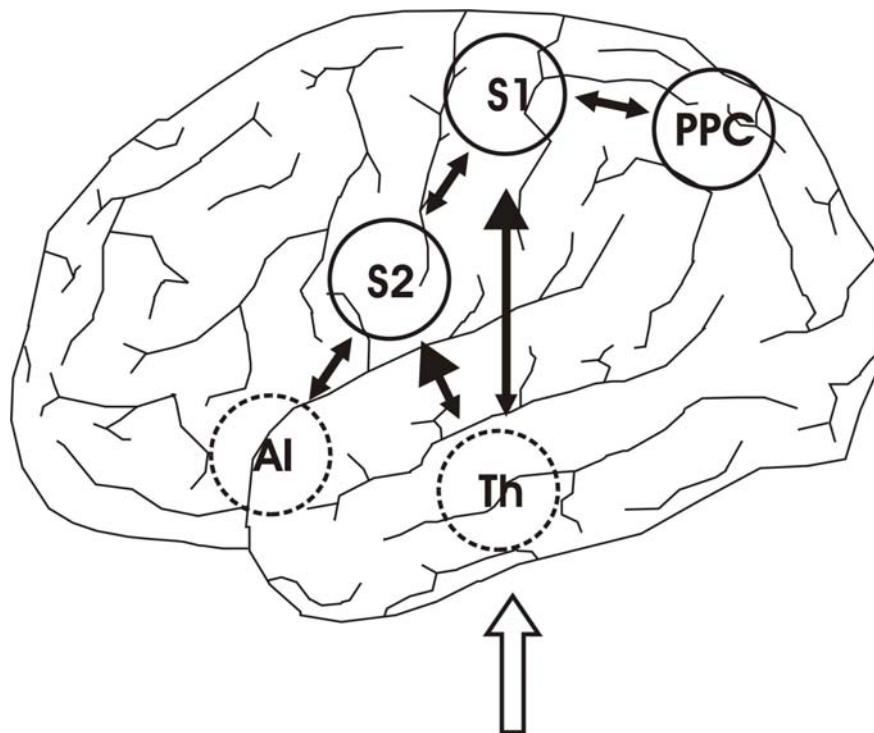
Die Mechanismen, die bilateraler Maskierung im somatosensorischen System zugrunde liegen, sind weitestgehend unverstanden. Meador et al. formulierten die Hypothese, dass die Erregungsverarbeitung des Zielstimulus subkortikal durch den Maskierungsstimulus blockiert wurde. Sie postulierten, dass der Maskierungsstimulus, die Ausbreitung kortiko-thalamischer Oszillationen verhindert, die als möglicher Ausdruck eines „bindings“, für das Zustandekommen bewusster Wahrnehmung des Zielstimulus notwendig seien (Meador et al. 1998a).

Eine weitere wichtige Voraussetzung für die Identifikation neuronaler Korrelate bewusster Wahrnehmung im somatosensorischen System ist die Kenntnis über die kortikale Verarbeitung somatosensorischer Reize. Taktile Reize werden in verschiedenen kortikalen Arealen prozessiert (s. Abb. 1.2.). Zu diesen gehören der primäre somatosensorische Kortex (S1) im anterioren Parietallappen (Gyrus postcentralis), der sekundäre somatosensorische Kortex im inferioren Parietallappen (parietales Operculum), sowie Assoziationskortex im inferioren und superioren posterioren Parietallappen. Die Existenz topographisch unterschiedlich organisierter, somatosensorischer Kortexareale ist schon früh systematisch an Patienten mit fokalen

---

<sup>5</sup> Zum primären visuellen System werden die Retina, das Corpus geniculatum lateralis und der primäre visuelle Kortex (V1) gezählt.

Läsionen beschrieben worden (Corkin et al. 1970; Head and Holmes 1911).



**Abbildung 1.2** zeigt abstrahiert den Thalamus (Th) und die kortikalen Regionen einer Hemisphäre, die an der Prozessierung somatosensorischer Information beteiligt sind. Das große Pfeilsymbol symbolisiert die aus der Peripherie kommende Erregung. Weitere Abkürzungen: S1, primärer somatosensorischer Kortex; S2, sekundärer somatosensorischer Kortex; PPC, posterior parietaler Kortex; AI anteriore Insel.

In den letzten Jahrzehnten konnte die funktionell-anatomische Spezifizierung an gesunden Probanden dank unterschiedlicher, moderner bildgebender Verfahren (PET, fMRT, MEG) verfeinert werden (Young et al. 2003; Gelnar et al. 1998a; Francis et al. 2000; McGlone et al. 2002; Korvenoja et al. 1999; Deuchert et al. 2002a; Ruben et al. 2001). Die jeweilige Beteiligung dieser Areale am Zustandekommen bewusster Wahrnehmung ist jedoch weitestgehend unbekannt. Ebenso ist auch der exakte Informationsfluss zwischen diesen Arealen ist noch unverstanden.

Anatomische und physiologische Ergebnisse zeigen, dass S1 aus vier zytoarchitektonisch unterschiedlichen Arealen (BA<sup>6</sup> 3a, 3b, 1, 2) besteht. Jedes Areal ist

---

<sup>6</sup> Brodmann Areale (BA) sind von K. Brodmann nach histologischen Kriterien differenzierte kortikale

somatotop gegliedert und erhält unterschiedliche Afferenzen der kontralateralen Körperhälfte. Neurone in BA 3b und 1 erhalten hauptsächlich Afferenzen aus oberflächlichen Hautrezeptoren, während BA 3a und 2 vornehmlich Informationen aus tiefer liegendem Gewebe erhalten (Iwamura et al. 1993; Pons et al. 1987). Läsionsstudien und anatomische Untersuchungen sprechen für eine hierarchische Stimulusprozessierung innerhalb von S1 und zwischen S1, S2 und dem posterioren parietalen Kortex (Burton and Fabri 1995; Iwamura 1998; Kaas 1983), wobei allerdings die Informationsflüsse zwischen S1 und S2 widersprüchlich beschrieben worden sind. Auf der einen Seite gibt es Anhalt für eine serielle (hierarchische) Prozessierung (Inui et al. 2004; Mima et al. 1997; Pons et al. 1987). Ein anderes Modell postuliert, dass eine somatosensorische Prozessierung in S2 nicht unbedingt abhängig von S1 ist, sondern vielmehr parallel andere Afferenzen an S1 vorbei nach S2 projizieren (Forss et al. 1999; Simoes et al. 2003; Zhang et al. 1996).

Die Abfolge der regional verteilten, somatosensorischen Stimulusprozessierung ist relevant für die Frage nach den neuronalen Korrelaten bewusster Wahrnehmung im somatosensorischen System. S1 scheint eine entscheidende Rolle für die bewusste Wahrnehmung zu besitzen. Es konnte z.B. gezeigt werden, dass die direkte intrakortikale Stimulation von Neuronen in S1 zu einer bewussten Wahrnehmung führt. Trainierte nicht-humane Primaten antworteten auf einen kortikalen Stimulus identisch wie auf ein peripheren Vibrationsstimulus (Romo et al. 1998). Dennoch führt die vollständige Läsion von S1 überraschenderweise nicht zur Unfähigkeit somatosensorische Stimuli wahrzunehmen. Zwar ist die diskriminatorische Fähigkeit nach einer Läsion von S1 stark eingeschränkt, aber die Fähigkeit Berührung wahrzunehmen bleibt erhalten (Kaas 1990). Letzteres wäre bei einer strengsten Hierarchie im somatosensorischen Kortex, wie sie für das primäre visuelle System gilt, nicht zu erklären. Gleichzeitig scheint neuronale Aktivität in S1 nicht ausreichend zu sein, um bewusste Wahrnehmung zu generieren. Wie für das visuelle System ist auch für das somatosensorische System beschrieben worden, dass Patienten, nach rechtsseitiger Gehirnläsion trotz Intaktheit primärer Areale, ein entsprechendes

---

Regionen (Brodmann 1909).

sensorisches Defizit kontraläsional entwickeln können (Preissl et al. 2001).

Das Ziel dieser Arbeit war, unter den Arealen, für die eine Beteiligung an der Prozessierung somatosensorischer Stimuli beschrieben worden ist, diejenigen zu identifizieren, in denen neuronale Aktivität mit bewusster Wahrnehmung korreliert. Hierzu sollte das eingangs vorgestellte Maskierungsparadigma genutzt werden, das den Vergleich bewusst wahrgenommener und nicht bewusst wahrgenommener somatosensorischer Stimuli ermöglicht. Um die Gehirnaktivität abzubilden, wurde die fMRT als Methode gewählt. Sie ermöglicht die nicht-invasive Darstellung neuronaler Aktivität im menschlichen Gehirn. Im Gegensatz zu anderen nicht-invasiven Methoden, wie der Elektro-, oder der Magnetenzephalographie, hat sie eine sehr hohe räumlich Auflösung im Größenbereich von ca. 1mm<sup>3</sup>. Ohne die Injektion von Kontrastmitteln ist es ihr möglich Aktivierungsunterschiede darzustellen. Das gemessene Signal beruht auf einer Änderung der lokalen Deoxy-Hämoglobin-Konzentration im aktivierten Gehirngewebe. Während mit der noch verhältnismäßig neuen Methode bis vor wenigen Jahren vorwiegend Experimente mit Stimulationen im Blockdesign durchgeführt worden sind, sind heutzutage auch im somatosensorischen System ereigniskorrelierte Studiendesigns<sup>7</sup> etabliert (Deuchert et al. 2002a; Thees et al. 2003).

Das Hauptinteresse galt der Frage, ob sich die Aktivierungsmuster, die den unterschiedlichen Wahrnehmungsniveaus zugrunde liegen, voneinander unterscheiden und wenn ja, in welchen Arealen. Sollte es bereits Abweichungen in dem Ausmaß neuronaler Aktivität in frühen Arealen somatosensorischer Erregungsverarbeitung geben, also in S1, oder S2? Oder würde sich die unterschiedliche Prozessierung erst in höher gelegenen Assoziationskortex zeigen, wie es für das visuelle System beschrieben worden ist?

Es wurde vermutet, dass unterschiedliche Wahrnehmungsleistungen differenzierte kortikale Aktivität hervorrufen. Vor dem Hintergrund der physikalisch identischen

---

<sup>7</sup> Ein ereigniskorreliertes Studiendesign ermöglicht die Untersuchung eines zeitlich genau definierten „Events“, z.B. eines sensorischen Reizes, oder einer kognitiven Aufgabe. Um den häufig minimalen Effekt zu verstärken und darstellen zu können wird das „Event“ vielfach untersucht.

Stimulation wurde erwartet, dass sich der Aktivierungsunterschied nicht auf der Ebene primärer Areale, sondern auf der Ebene höher gelegener Areale zeigen würde. Ebenfalls versprach der zeitliche Abstand zwischen den beiden Stimuli eine vergleichbare Aktivierung in primären Arealen bei bewusster wie nicht-bewusster Wahrnehmung des Zielstimulus. Hat doch der Zielstimulus ca. 50 ms Zeit kortikal prozessiert zu werden, bevor überhaupt der Maskierungsstimulus appliziert wird (s.o.).



## **2 Methodik**

### **2.1 Grundlagen**

#### **2.1.1 Grundlagen des fMRT-Signals**

##### 2.1.1.1 Physiologische Grundlagen

Die physiologische Grundlage der funktionellen Kernspintomographie des Gehirns beruht auf der zeitlichen und räumlichen Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und metabolischen Veränderungen mit der lokalen Änderung von zerebralen Durchblutungsparametern (Blutfluss und -volumen); (Villringer and Dirnagl 1995). Ein vollständiges Verständnis dieser Kopplungsmechanismen besteht bisher nicht, zwei Grundannahmen sind jedoch hinreichend empirisch gestützt (Heeger and Ress 2002): Erstens ist der zerebrale Blutfluss abhängig vom Glukosemetabolismus, zweitens führt synaptische Aktivität zu einer Zunahme des Glukosestoffwechsels. Damit ist der zerebrale Blutfluss eine Funktion der synaptischen Aktivität - Änderungen der neuronalen Aktivität haben eine Änderung des regionalen zerebralen Blutflusses zur Folge. (Für eine detaillierte Übersicht siehe (Ritter 2004) und (Logothetis et al. 2001a).)

Durch Änderungen der neuronalen Aktivität kommt es aufgrund der oben beschriebenen Zunahme des zerebralen Blutflusses zu einer Änderung der Konzentrationen von oxygeniertem Hämoglobin und deoxygeniertem Hämoglobin im betroffenen Gewebe (Malonek and Grinvald 1996). Die Konzentration von deoxygeniertem Hämoglobin nimmt durch eine regionale Überkompensation des Sauerstoffverbrauchs durch eine größere Blutflußzunahme ab. Der in dieser Arbeit verwendete BOLD- (blood oxygen level dependent) fMR-Kontrast (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1992, Bandettini et al. 1992, Frahm et al. 1992) erfasst die Abnahme der lokalen Deoxy-Hämoglobin Konzentration mit T2\* oder T2-gewichteten Puls-Sequenzen.

##### 2.1.1.2 Physikalische Grundlagen

Das Signal der fMRT stammt von den im Hirngewebe reichlich vorhandenen Protonen der Wassermoleküle. In der Gegenwart eines externen, statischen Magnetfeldes richtet sich ein kleiner Teil der Protonen entlang des externen Magnetfeldes aus und dies

induziert eine makroskopische, die sog. „longitudinale“ Magnetisierung. Durch das Einstrahlen von Energie in Form eines Hochfrequenzpulses werden die ausgerichteten Protonenspins synchronisiert und in einen höheren Energiezustand überführt. Hierdurch wird das induzierte Magnetfeld ausgelenkt. Die Folge ist eine sogenannte „transversale Magnetisierung“  $M_{xy}$ , die mittels einer Empfängerspule gemessen werden kann. Nach der Applikation des Hochfrequenzimpulses desynchronisieren die Protonenspins, die transversale Magnetisierung nimmt wieder ab. Gleichzeitig kehren immer mehr Spins in den Ruhezustand zurück, d.h. die longitudinale Magnetisierung nimmt wieder zu. Die Dauer der Desynchronisation wird ausgedrückt durch die T2-Relaxationszeit. Die T1-Relaxationszeit beschreibt die Dauer des Übergangs in den Ruhezustand. Beide Relaxationszeiten sind abhängig von Gewebeinhomogenitäten. Die  $M_{xy}$  relaxiert exponentiell:

$$(1) \quad M_{xy}(t) = M_0 \exp(-t / T2^*),$$

wobei  $M_0$  die Ausgangsmagnetisierung nach dem Hochfrequenzimpuls in der Transversalebene und  $T2^*$  die Zeitkonstante der Relaxation ist.  $T2^*$  nimmt mit zunehmender magnetischer Inhomogenität einer Probe ab. Ihr MRT-Signal relaxiert damit schneller.

Die BOLD-fMRT nutzt Hämoglobin als endogenes Kontrastmittel. Je nach Oxygenierungsstatus besitzt Hämoglobin unterschiedliche magnetische Eigenschaften. Deoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch, d.h. leichter magnetisierbar als das diamagnetische, oxygenierte Hämoglobin. Je größer die paramagnetischen Anteile in einer Probe (z.B. Hirnareal mit einer hohen Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin) desto inhomogener ist das regionale Magnetfeld. Demzufolge ist die  $T2^*$  kürzer als in einer Probe mit geringeren Suszeptibilitätsunterschieden (z.B. Hirnareal mit einer niedrigen Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin). Das MR-Signal der ersten Probe fällt also schneller ab (Thulborn et al. 1982). Dementsprechend führt neuronale Aktivität mittels der oben beschriebenen Änderung des zerebralen Blutflusses über eine Abnahme der Konzentration an deoxygeniertem Hämoglobin zu einer Zunahme des BOLD-Signals (Kwong et al. 1992; Ogawa et al. 1992).

Mit geeigneten Pulssequenzen können Zeitserien über wiederholte Ruhe- und

Aktivierungsphasen erstellt werden, über statistische Subtraktionsverfahren werden dann die aktivierten Areale im Datensatz lokalisiert. Das Prinzip des Echo-Planar-Imaging (EPI) (Mansfield and Maudsley 1977) erfüllt die Anforderungen schnell aufeinander folgende Messungen zu ermöglichen und sensitiv für  $T2^*$  zu sein. Die sogenannte EPI-Sequenz kam in dieser Arbeit zum Einsatz.

### 2.1.2 Bilddatenanalyse

Für die Berechnung der funktionellen Daten aus den MR-Signalverläufen kommen zwei grundlegende mathematische Verfahren zum Einsatz, die hier kurz vorgestellt werden sollen.

#### 2.1.2.1 Faltung

Die Faltung eines Signals  $x(t)$  mit einer Kernfunktion  $g(t)$  ist durch

$$(2) \quad y(t) = x(t) * g(t) = \int_{-\infty}^{\infty} x(\tau) g(t - \tau) d\tau,$$

definiert. In der fMRT ist diese Operation einmal im Rahmen der Vorverarbeitung für die sog. Glättung als zeitliche Filterung des Signals von Bedeutung. Zum Zweiten nutzt man sie um den Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Blutflussänderung, bzw. BOLD-Signal zu modellieren.

#### 2.1.2.2 Allgemeines lineares Modell (ALM)

Ziel der statistischen Auswertung der fMRT-Daten ist die Hypothese zu testen, dass die Experimentalfunktion das gemessene MR-Signal in bestimmten Hirnarealen moduliert. Hierzu werden statistische Karten (engl. statistical parametric maps (SPMs)) der Gehirnaktivierung errechnet (Friston 1996). Für diese Berechnung wird das allgemeine lineare Modell der Statistik auf den räumlich ausgedehnten statistischen Prozeß aller Voxel im Gehirn angewendet (Friston 1996). Während eine einfache Korrelationssanalyse den statistischen Zusammenhang zwischen einer unabhängigen und einer abhängigen Variable bestimmen kann, ermöglicht das ALM die Berücksichtigung mehrerer unabhängiger Variablen (Experimentalbedingungen).

Es sei  $y_{ij}$  das MRT-Signal des Voxels  $j$  in der Messwiederholung  $i$ . Dann ist das ALM

für  $y_{ij}$  durch folgende multivariate Regressionsgleichung gegeben:

$$(3) \quad y_{ij} = g_{i1}\beta_{1j} + g_{i2}\beta_{2j} + \dots + g_{iK}\beta_{Kj} + e_{ij}.$$

Die Koeffizienten  $g_{ik}$  (mit  $k = 1, \dots, K$ ) bilden  $K$  Spaltenvektoren, die den modellierten Signalverlauf der Experimentalbedingungen vorhersagen, sie heißen deswegen Prädiktoren. Das Modell besitzt  $K$  unbekannte Parameter  $\beta_{kj}$  für jeden Voxel  $j$ , sogenannte Regressionsgewichte, die durch Minimierung der Fehler  $e_{ij}$  gemäß der Methode der kleinsten Quadrate bestimmt werden. Jedes Voxel erhält so für jeden Prädiktor einen  $\beta$ -Wert. Diese bilden die Grundlage für die Darstellung der Aktivierungskarten. Je mehr Varianz des gemessenen Signals  $y_{ij}$  durch einen bestimmten Prädiktor  $g_{ik}$  erklärt werden kann, desto größer wird der ihm zugeordnete  $\beta$ -Wert sein.

## 2.2 Probanden

An den zunächst durchgeführten psychophysikalischen Experimenten nahmen 11 Probanden teil (mittleres Alter 26,5 Jahre, Altersbereich 23–30 Jahre), zehn dieser Probanden wurden dann mittels fMRT untersucht. Alle Probanden waren zum Zeitpunkt der Messungen gesund, keiner hatte eine neurologische oder psychiatrische Anamnese. Die Händigkeit wurde mittels des „Edinburgh inventory“ (Oldfield 1971) bestimmt, alle elf Probanden waren Rechtshänder. Alle Probanden wurden vor den Experimenten detailliert über den Versuchsablauf informiert. Vor den Untersuchungen im Kernspintomograph wurden die Probanden nach den in der klinischen Radiologie üblichen Richtlinien über eventuelle Risiken und Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung aufgeklärt, und gaben ein schriftliches Einverständnis zu der Untersuchung ab. Alle Experimente dieser Arbeit sind in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki ausgeführt worden (Rickham 1964).

Probandenzahlen zwischen drei und zehn sind üblich in fMRT Studien, die typische Aspekte der funktionellen Neuroanatomie zeigen wollen. Um Rückschlüsse auf die durchschnittliche Verteilung eines Merkmals in einer Population treffen zu können, sind in der Regel größere Probandenzahlen notwendig. (Friston et al. 1999b).

## **2.3 Psychophysik**

### **2.3.1 Elektrische Fingerstimulation**

Der erste Teil der Studie galt der Ermittlung des Zusammenhangs zwischen Interstimulusintervall (ISI) und Extinktionsrate. In Anlehnung an Meador et al. (1998) wurden somatosensorische Stimuli an beide Zeigefinger appliziert. Die Stimuli wurden von zwei Konstantstromstimulatoren (DS7A, Digitimer, Herfordshire, UK) generiert und jeweils via zwei Ringelektroden auf einen Finger übertragen, wobei die Anode distal und die Kathode proximal positioniert wurden. Die Stimuli bestanden aus monophasischen Rechteckimpulsen von 50  $\mu$ s Dauer. Der Zielstimulus (engl. target stimulus) wurde auf den linken Zeigefinger appliziert, der Maskierungsstimulus (engl. masking stimulus) auf den rechten. Bei allen Probanden wurden für beide Finger einzeln die Schwellenintensitäten und die Schmerzschwellenintensität nach der Grenzwertmethode nach Gustav Fechner (1801-1887) ermittelt. Die Stimulusintensität des Zielstimulus ( $8,5\text{mA} \pm 2,5$ ) wurde a priori auf  $\sim 25\%$  über der sensorischen Schwelle festgesetzt. Die Intensität des Maskierungsstimulus lag unterhalb der Schmerzschwelle ( $18,2\text{mA} \pm 7,1$ ).

### **2.3.2 Versuchsaufbau**

Um eine für den Versuchsaufbau der fMRT vergleichbare Situation zu schaffen, wurden die psychophysikalischen Experimente wie folgt durchgeführt: Die Probanden lagen für die gesamte Zeit des Experiments auf dem Rücken, die Hände wurden bei leicht gebeugten Armen auf dem Unterbauch abgelegt. Ein Fußschalter mit zwei Drucktasten zur Beantwortung der präsentierten Stimulationen wurde mit dem rechten Fuß, bzw. mit der rechten Großzehe bedient.

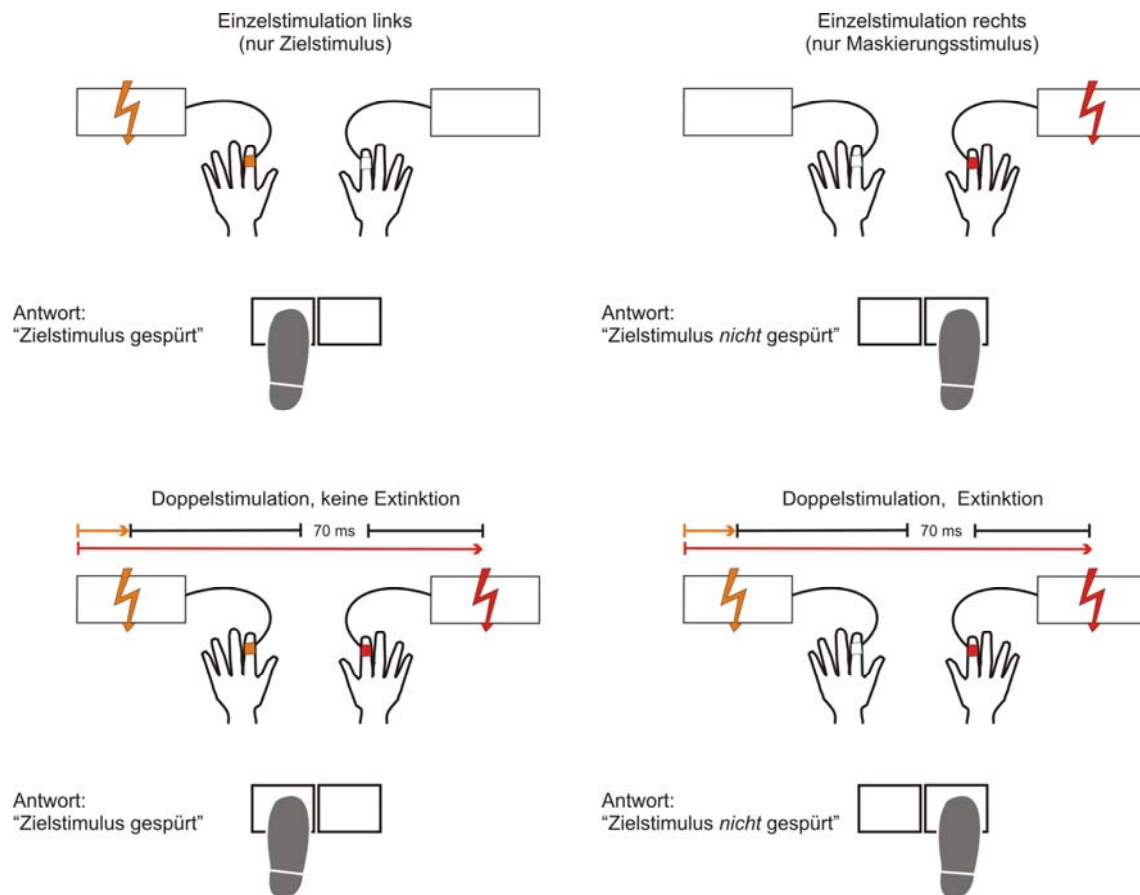
Der Fußschalter wurde dem Handschalter vorgezogen, weil Hand- und Fußareal voneinander getrennte kortikale Repräsentationen haben. Die zeitliche Auflösung der fMRT ist bisher nicht ausreichend genug, um die mit der sensorischen Stimulation verbundene Aktivierung von der mit der direkt (im Bereich 100ms) folgenden motorischen Antwort verbundenen Aktivierung zu trennen. Folglich wird die einfache stimulusbezogene Auswertung sowohl sensorische, als auch motorische Aktivität zeigen. Zusätzlich ist mit der motorischen Antwort auch eine taktile und propriozeptive

Reizung verbunden, die neben der Stimulation zur Aktivierung sensorischer Areale führt. Lässt man die motorische Antwort mittels Fußschalters geben, ist gewährleistet, dass die mit der Antwort zusammenhängende Aktivität in primären sensorischen und motorischen Arealen im Fußareal liegt und nicht im Handareal, wo die mit der Stimulation verbundene Aktivierung detektiert werden soll.

Die beiden Konstantstromstimulatoren wurden durch Triggersignale einer digitalen Wandlerkarte angesteuert. Diese wurde über ein mit der Labview Software (National Instruments) geschriebenes Stimulationsprogramm gesteuert.

### **2.3.3 Stimulationsparadigma**

Ziel- und Maskierungsstimulus wurden entweder einzeln, oder auf einander folgend in ISI von  $-150$  bis  $+150$  ms in einer zufälligen Reihenfolge präsentiert. Insgesamt wurde 260 Mal stimuliert, 220 Ereignisse waren Doppelstimulationen mit insgesamt elf unterschiedlichen ISI [ms] ( $-150$ ,  $-100$ ,  $-50$ ,  $0$ ,  $20$ ,  $40$ ,  $60$ ,  $80$ ,  $100$ ,  $120$ ,  $150$ ; negatives Vorzeichen indiziert, dass der Maskierungs- vor dem Zielstimulus appliziert wurde), 40 Mal wurden entweder nur der Ziel- oder der Maskierungsstimulus als Kontrollbedingung eingestreut. Das Intervall zwischen den einzelnen Stimulationen betrug 3,5 Sekunden. Die Probanden wurden instruiert, für jede der drei Stimulationsbedingungen mittels des Fußschalters anzugeben, ob der Zielstimulus „dabei“, also gespürt worden war oder nicht. Drücken der linken Schaltertaste bedeutete „Zielstimulus gespürt“, drücken der rechten Schaltertaste „Zielstimulus nicht gespürt“ (s. Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1:** Darstellung der unterschiedlichen Bedingungen der elektrischen Fingerstimulation. Für alle drei Stimulationsbedingungen sind zusätzlich die dazugehörigen Probandenantworten gezeigt (Fußsymbol über der Fußschaltertaste mit der entsprechenden Funktion).

### 2.3.4 Auswertung

Die Schalterantworten sowie die Reaktionszeiten (RT) wurden mit Hilfe der Labview Software registriert und ausgeschrieben. Die Auswertung und graphische Darstellung erfolgten mit der Mathematica 4.0 Software (Wolfram Research). Als Extinktionsrate wurde für jedes einzelne ISI der Anteil der Stimulationen an der Gesamtzahl der Doppelstimulationen gewertet, bei denen der Zielstimulus nicht gespürt wurde (Anzahl „maskierte Zielstimuli“/ Gesamtanzahl). Fehlerhafte Antworten wurden aus der Wertung genommen.

## 2.4 FMRT

Um Rückschlüsse auf die Unterschiede in der kortikalen Verarbeitung von maskierten gegenüber nicht-maskierten Stimuli zu ziehen, wurde im zweiten Teil der Studie eine

ereigniskorrelierte fMRT durchgeführt.

#### **2.4.1 Versuchsaufbau**

Für die Experimente stand ein Kernspintomograph mit der Magnetfeldstärke von 1,5 Teslar (MAGNETOM Vision, Siemens Erlangen) zu Verfügung. Der oben beschriebene Versuchsaufbau der elektrophysiologischen Experimente wurde übernommen, Stimulationsrechner und Konstantstromstimulatoren waren in der Kontrollkabine des MRT aufgebaut. Die Probanden wurden auf der beweglichen Liege des MRT mit dem Kopf in einer speziellen Kopfspule positioniert. Zusätzlich wurde der Kopf zur Minimierung von Bewegungsartefakten in einem Vakuumkissen fixiert.

#### **2.4.2 Psychophysik und fMRT**

Zwei Anforderungen stellte das fMRT-Experiment an die elektrische Fingerstimulation,

- der schwache Zielstimulus sollte kräftig genug sein, um eine messbare Blutflussantwort hervorzurufen,
- möglichst 50% der Zielstimuli in der Doppelstimulation sollten maskiert werden, damit in der Gegenüberstellung jeweils vergleichbar viele Messzeitpunkte vorliegen.

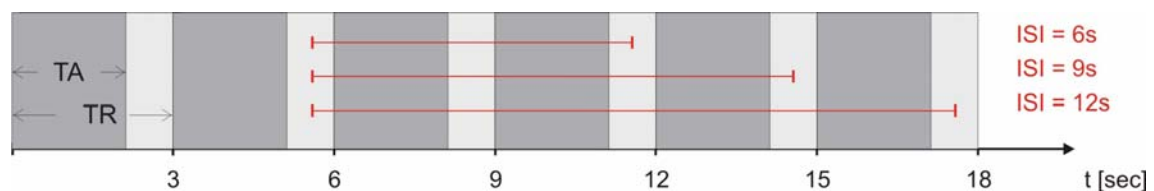
Es galt also erstens eine ausreichend hohe Zielstimulusintensität zu wählen und dann den ISI zu bestimmen bei dem eine Extinktionsrate von 50% am wahrscheinlichsten war. Zu diesem Zweck wurde vor der Messung im Scanner ein elektrophysiologischer Vorversuch durchgeführt. Neben Kontrollstimulationen wurden nur Doppelstimulationen präsentiert mit ISI von denen nach den vorangegangenen elektrophysiologischen Untersuchungen auszugehen war, dass sie eine große Extinktionsrate zur Folge haben würden. Eine unmittelbar anschliessend durchgeführte Auswertung konnte zeigen, bei welchem ISI die Extinktionsrate am nächsten bei 50% lag. Dieses ISI wurde dann für die Doppelstimulation in der fMRT verwendet. Für acht der zehn Probanden wurde ein ISI von 70 ms ermittelt, für die übrigen Probanden ein ISI von 40 bzw. von 80 ms.

Die gewählte Einzelpulssdauer von 50 $\mu$ s ist für eine ereigniskorreliertes fMRT sehr



kurz. Je größer die Stimulusdauer, desto größer ist in der Regel das Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Lange Zeit wurden deswegen fMRT-Studien ausschließlich mit Stimulationen im Blockdesign konzipiert. Erst die Weiterentwicklung der Mess- und Auswertetechniken ermöglichte die Detektion neuronaler Antworten auch auf deutlich kürze Stimuli. So wurde in der ersten ereigniskorrelierten Studie im somatosensorischen System eine Stimulusdauer von 1s verwendet (Deuchert et al. 2002b). In weiteren fMRT-Studien der Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass noch deutlich kürzere elektrische Fingerstimuli ein detektierbares Signal hervorrufen können (Preissl et al. 2001; Thees et al. 2003; Blankenburg et al. 2003).

Eine weitere Besonderheit der elektrophysiologischen Untersuchung im MRT ergab sich aus der spezifischen Umgebung. Insbesondere die sehr laute Gradientenschaltung musste als großer systematischer Fehler eingeschätzt werden. Es galt also die Stimulationszeitpunkte so zu legen, dass sie sich nicht mit den Phasen der Gradientenschaltung überschneiden (s. Abbildung 2.2).



**Abbildung 2.2:** Darstellung der Interstimulusintervalle (ISI) zwischen den einzelnen Stimulationsbedingungen. Die Stimulationszeitpunkte lagen in den geräuscharmen Phasen (hell) nach der Schaltung der Gradientenechos (dunkel). TA, engl. time of acquisition; TR, engl. time of repetition.

### Stimulationsparadigma und Stimulusintensitäten

Ziel- und Maskierungsstimulus wurden wieder einzeln oder nacheinanderfolgend in zufälliger Reihenfolge präsentiert. Insgesamt gab es 320 Stimulationen, 160 Doppelstimulationen mit einem konstanten ISI (s.o.) und jeweils 80 Stimulationen pro Einzelstimulus als Kontrolle. Das Intervall zwischen den Stimulationen variierte zufällig zwischen 6, 9 und 12s. Zusätzlich wurde die Stimulationereignisse im Bereich von 100 ms verschoben (engl. gejittert), um die Stimulationszeitpunkte in Bezug auf die

Messzeitpunkte so zu variieren, dass die Blutflussantwort an möglichst vielen unterschiedlichen Punkten abgetastet werden konnte.

Für das fMRT-Experiment wurden bei allen Probanden erneut für beide Finger einzeln die Schwellenintensität und die Schmerzschwellenintensität nach der Grenzwertmethode ermittelt. Die Stimulusintensität des Zielstimulus ( $11,6\text{mA} \pm 1,8$ ) wurde auf  $\sim 30\%$  über der sensorischen Schwelle festgelegt. Die Intensität des Maskierungsstimulus lag deutlich unterhalb der Schmerzschwelle ( $22,7\text{mA} \pm 5,9$ ).

### **2.4.3 Messung im MRT**

Die durchgeführten Messungen im MRT lassen sich in zwei Arten von Messungen unterteilen, eine strukturelle Messung zur Generierung eines hochaufgelösten anatomischen Datensatzes zur individuellen Lokalisation von aktivierten Hirnarealen und die funktionelle Messung zur Bestimmung der BOLD-Intensitäten.

#### 2.4.3.1 Strukturelle Messung

Für die Zuordnung der aktivierten Areale zu morphologischen Strukturen wurde ein anatomischer Datensatz generiert. Hierfür kam eine MPRAGE- (engl. Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient) Sequenz zum Einsatz, die T1-gewichtet eine kontrastreiche Darstellung des gesamten Gehirns in insgesamt 180, jeweils 1mm dicken Schichten ermöglicht. Zuvor wurde ein Übersichtsbild mit jeweils einer Schicht pro Ebene erstellt, um die Positionierung der folgenden Messungen im Spulenzentrum zu ermöglichen. Für eine detaillierte Übersicht über die Parameter der verwendeten Sequenzen wird auf Tabelle 2.1 verwiesen.

#### 2.4.3.2 Funktionelle Messung

Anschließend wurde während der Fingerstimulation mit einer T2\*-gewichteten EPI-Sequenz gemessen. Für das oben beschriebene Stimulationsparadigma ergab sich eine Gesamtanzahl von 966 aufgenommenen Bildern. Pro Messzeitpunkt wurden 16 Schichten aufgenommen. Die Technik die Aufnahmen aller 16 Schichten in einem Bild zu speichern, hat der Sequenz auch die Bezeichnung Mosaik-Sequenz verliehen. Die Schichtdicke von 6mm ergab sich aus der Notwendigkeit, mit den 16 Schichten der EPI-

Sequenz nahezu das gesamte Gehirn abzubilden. Bei einer Matrix mit 64x64 Bildpunkten (Pixel) hatte die kleinste gemessene räumliche Einheit (Voxel) eine Kantenlänge von 4x4x6mm<sup>3</sup>.

**Tabelle 2.1:** Sequenzparameter der strukturellen und funktionellen Messungen

Sequenzname	Scout	MPRAGE	EPI
Orientierung	Sag/Cor/Tra	Sag	Tra
TR [ms]	15	94	3000
TE [ms]	6	4	60
FoV [mm <sup>2</sup> ]	300	256	256
Matrix [# Pixel]	256	256	64
# Schichten	je 1	180	16
Schichtdicke [mm]	8	1	6
Voxelgröße [mm <sup>3</sup> ]	1,7x1,7x8	1x1x1	4x4x6

#### 2.4.4 Auswertung

Alle fMRT-Daten wurden mit Hilfe der letzten beiden Versionen der SPM Auswertesoftware (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, England): SPM2 und SPM99 ausgewertet (Friston et al. 1990).

##### 2.4.4.1 Vorverarbeitung

Für die Auswertung wurden die ersten drei Aufnahmen (Sättigungsscans) verworfen, weil bei einem TR von 3s erst dann die longitudinale Magnetisierung und damit auch die das Signal bestimmende transversale Magnetisierung ein Gleichgewicht erreicht haben, alle Bilder also die gleiche mittlere Ruhe, also Signalintensität besitzen. Sinn der Vorverarbeitung der Daten ist ihre Aufbereitung für die statistische Analyse in einem gemeinsamen anatomischen Raum.

##### Bewegungskorrektur

Erster Schritt der Vorverarbeitung war die Bewegungskorrektur der Daten. Artefakte, die durch Bewegungen der Probanden während der Messung entstehen, werden korrigiert, in dem alle nachfolgenden Bilder der Zeitserie auf ein Referenzbild

abgebildet werden. Daher werden sechs Parameter bestimmt, welche die Transformation zwischen dem jeweiligen Bild und dem Referenzbild beschreiben (d.h. die Verschiebungen in x-, y- und z-Richtung, sowie Rotationen um eine der drei Raumachsen). Das Programm reduziert hierfür die beiden zu vergleichenden Bilder auf Areale mit ähnlicher Helligkeitsverteilung und beschreibt deren Umrisse mit Vektoren. Durch Vergleich der Vektoren von gleichen Arealen in beiden Bildern werden die Traktions- und Rotationsvektoren generiert (engl. rigid-body transformation).

In Hirnarealen, die nahe luftgefüllter Strukturen liegen (z.B. Frontallappen in der Nähe der Stirnhöhlen), kann es aufgrund der dort herrschenden Suszeptibilitätsunterschiede insbesondere auch bei kleinen Bewegungen zu starken lokalen Verzerrungen der EPI-Bilder kommen (engl. susceptibility-by-movement interaction). SPM bietet eine Möglichkeit diese Distorsionen aufgrund der vorher berechneten Bewegungskorrektur abzuschätzen und die durch sie hervorgerufene Varianz zu bestimmen (Andersson et al. 2001).

#### Slice Timing

Die 16 Schichten der EPI-Sequenz werden hintereinander angeregt und gemessen. Im nächsten Schritt der Vorverarbeitung wurde für die unterschiedliche Akquisitionszeit korrigiert. Hierfür wurden die Zeitsignale aller Schichten auf das Zeitsignal einer Referenzschicht durch Interpolationen verschoben, also der Signalverlauf berechnet, den die Schichten gehabt hätten, wären sie zeitgleich gemessen worden.

#### Normalisierung

Um eine direkte interindividuelle Vergleichbarkeit der Datensätze zu erreichen und standardisierte Koordinatenangaben nutzen zu können, wurden die gemessenen Datensätze normalisiert, d.h. auf einen standardisierten anatomischen Raum abgebildet. Die SPM Software verwendet hierfür den sog. MNI-Raum (Montreal Neurological Institute), der aus einer Vielzahl an kernspintomographischen Schnittbildern gesunder Gehirne generiert worden ist (Engel et al. 1992).

Hierzu wurde der anatomische Datensatz jedes Probanden auf das gleiche T1-

gewichtete Referenzbild (engl. template) der SPM Software normalisiert. Erster Schritt ist eine affine, lineare Transformation mit zwölf Parametern, die die Anpassung globaler Unterschiede (Größe, Position) bewirkt. In einem zweiten Schritt werden mittels eines nicht-linearen Verfahrens lokale Strukturen angepasst. Die errechneten Normalisierungsparameter konnten direkt auf die funktionellen Datensätze angewandt werden, da beide Datensätze unmittelbar hintereinander und damit in einer identischen Orientierung gemessen worden waren.

### Räumliche Glättung

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung wurden die funktionellen Daten einer räumlichen Glättung unterzogen, indem die Voxelgruppen mit einer Gauss-Funktion der Halbwertsbreite ( $\text{FWHM}^8 = 3\text{mm}$ ) gefaltet wurden. Ziel der räumlichen Glättung ist das bessere Signal-Rausch-Verhältnis.

### Berechnung der Aktivierungskarten

Mittels statistischer Verfahren werden aus den fMRT-Datensätzen Aktivierungskarten errechnet, die jedem einzelnen Voxel einen Signifikanzwert zuordnen. Die Signifikanzwerte werden farbkodiert dargestellt. In einem ersten Schritt wurde hierfür das ALM verwendet (s. Abschnitt 2.1.2.2), SPM nutzt hierfür die Matrixschreibweise der oben aufgeführten Regressionsgleichung:

$$(4) \quad \mathbf{Y} = \mathbf{G}\beta + \mathbf{e}$$

$\mathbf{Y}$  ist die fMRT-Datenmatrix, sie besitzt eine Spalte für jedes Voxel $_j$  und eine Zeile für jede Messwiederholung. Die „Designmatrix“  $\mathbf{G}$  besteht aus den Prädiktoren  $g_{ik}$ .  $\beta$  ist die Matrix der Regressionsgewichte, die durch Auflösung der Gleichung nach  $\beta$  mittels der Methode der kleinsten Abweichungsquadrate bestimmt wird. Die Prädiktoren  $g_{ik}$  werden für jede experimentelle Bedingung in zwei Schritten definiert. Zuerst werden ihre jeweiligen Referenzvektoren  $r_{ki}$  bestimmt, die den Zeitverlauf der neuronalen

---

<sup>8</sup> FWHM, engl. für **full width at half maximum**

Antwort modellieren - sie beinhalten alle Stimulationszeitpunkte einer Stimulationsbedingung. Die Referenzvektoren werden dann mit der hämodynamischen Antwort gefaltet, um damit zu einer Modellfunktion zu gelangen, die möglichst genau den Verlauf der BOLD-Signalintensitäten der beteiligten Areale voraussagt. In der Gleichung:

$$(5) \quad g(i) = r(i) * h(i),$$

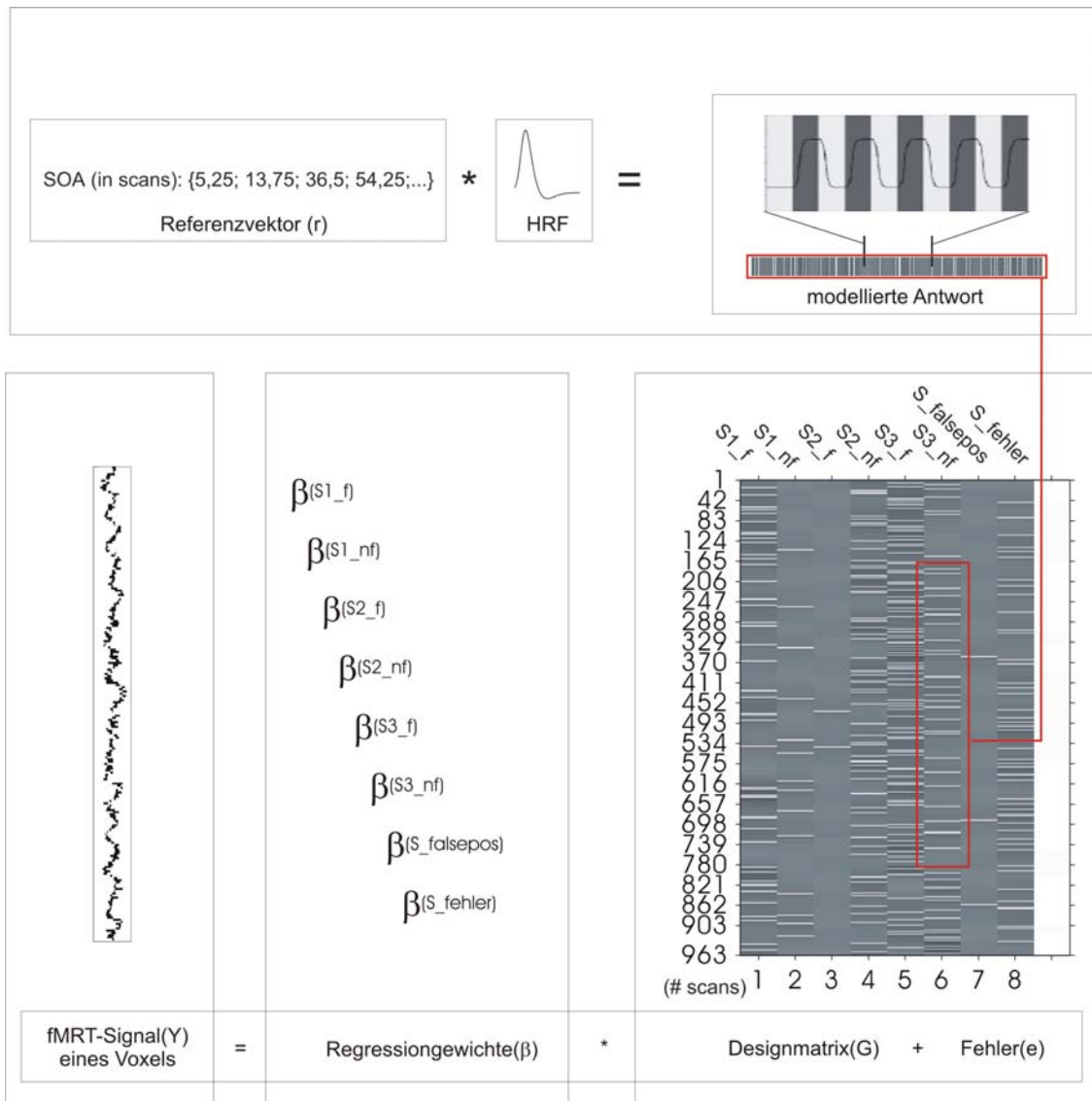
entspricht  $h(i)$  der hämodynamischen Antwortfunktion  $g(t) = [t / T^{(n-1)} e^{-(t/T)}] / [T(n-1)!]$ . Diese Funktion wurde mit einer Phasenverschiebung der Antwort von  $n=2,5$  und einer Zeitkonstante des Anstiegs  $T = 1.25 \text{ s}^{-1}$  für die Blutflussantwort im visuellen Areal V1 beschrieben (Boynton et al. 1996). Auch wenn es Anhalt dafür gibt, dass sich die Blutflussantworten verschiedener Hirnareale voneinander unterscheiden können (Logothetis et al. 2001b), wurde dieses Modell für die hier durchgeführte Studie im somatosensorischen System genutzt.

Entsprechend wurde für jede zu testende Bedingung der hier durchgeführten Studie ein Prädiktor errechnet und in die Designmatrix integriert (s. Abbildung 2.3). Für die drei Stimulationsbedingungen: Einzelstimulation links (S1), Einzelstimulation rechts (S2) und Doppelstimulation (S3), wurden jeweils zwei Prädiktoren bestimmt, je nach dem ob der Proband den Zielstimulus gespürt hatte (\*\_f)<sup>\*</sup>, oder nicht (\*\_nf). „S\_falsepos“ bezeichnete den siebten Prädiktor und beinhaltete die modellierte Blutflussantwort falsch positiver Antworten (d.h. Antworten ohne vorherige Stimulation). Die Zeitpunkte sämtlicher unbeantwortete Stimulationen bildeten den Referenzvektor für den achten Prädiktor „S\_fehler“ (s. Abbildung 2.3).

Zusätzlich wurden die in der Bewegungskorrektur ermittelten Bewegungsparameter als Prädiktoren in das Modell aufgenommen, um zusätzliche Varianz im Messsignal zu modellieren.

---

\* Hierbei steht „f“ für engl. „felt“ und „nf“ für engl. „not felt“.



**Abbildung 2.3:** Dargestellt wird die Berechnung der Prädiktoren durch Faltung eines exemplarischen Referenzvektors mit der HRF (obere Teil der Abbildung) und die Integration der Prädiktoren in eine Designmatrix (hier gezeigt in Anlehnung an die SPM Software), sowie die Berechnung der Regressionengewichte für den Signalverlauf eines exemplarischen Voxels (unterer Teil der Abbildung). SOA, engl. „stimulus onset asynchron“, HRF, „haemodynamic response function“.

Ergebnis der Regressionsrechnung ist, dass jedem Voxel<sub>j</sub> für jeden Prädiktor  $g_{ik}$  ein Regressionsgewicht  $\beta_{kj}$  zugeordnet wird, d.h. für jeden Prädiktor eine dreidimensionale „ $\beta$ -map“ vorliegt. (Für jedes Voxel liegt ein Wert vor, der aussagt, wie gut die modellierte Blutflussantwort dieser bestimmten Experimentalbedingung den tatsächlich gemessenen Signalverlauf voraussagt.)

In einem zweiten Schritt werden aus den  $\beta$ -Karten einzelner oder mehrerer Prädiktoren, gemäß der unten aufgeführten Gleichung Kontraste errechnet. So lassen sich die Effektstärken einzelner oder mehrerer Experimentalbedingungen testen und abbilden.

$$(6) \quad t = \beta / \sqrt{e},$$

wobei  $e$  dem nach der Methode der kleinsten Quadrate minimierten Fehler entspricht. Die Voxel, deren T-Wert einem vorher festgelegten Signifikanzkriterium genügen, werden als signifikant aktiviert gewertet und farbkodiert als Aktivierungskarte (engl. t-map) dargestellt.

Für alle zehn Probanden wurden jeweils individuelle Modelle gerechnet („fixed effect analysis“). In der Gruppenstudie wurde eine „random effects analysis“ als „second-level analysis“ durchgeführt, d.h. über die für jeden Kontrast von Interesse ermittelten Regressionsgewichte aus den individuellen Modellen wurde ein t-Test gerechnet. Eine random effects analysis ist konservativer als die fixed effect analysis und erlaubt deswegen eher Rückschlüsse auf die Verteilung eines Merkmals in der Gesamtpopulation (Friston et al. 1999a).

#### 2.4.4.2 Visualisierung der Aktivierungskarten

SPM zeigt die signifikant aktivierten Voxel in einem standardisiertem, transparenten Gehirnumriss, einem sog. gläsernen Gehirn (engl. glass brain). Dieses bietet den Vorteil in einer Abbildung die gesamte erfasste Aktivierung darzustellen. Um die genaue Zuordnung zu anatomischen Strukturen zu gewährleisten, wurden in einem zweiten Schritt die Aktivierungskarten auf die dreidimensionalen anatomischen Datensätze projiziert. Die Ergebnisse der Einzelprobanden wurden jeweils auf den individuellen normalisierten anatomischen Datensatz projiziert. Für die Darstellung der Ergebnisse aus den Gruppenstudien wurde die Software MRICro verwendet (Rorden and Brett 2000). Die Aktivierungskarten wurden auf ein standardisiertes, dreidimensionales Gehirn im MNI-Raum abgebildet.

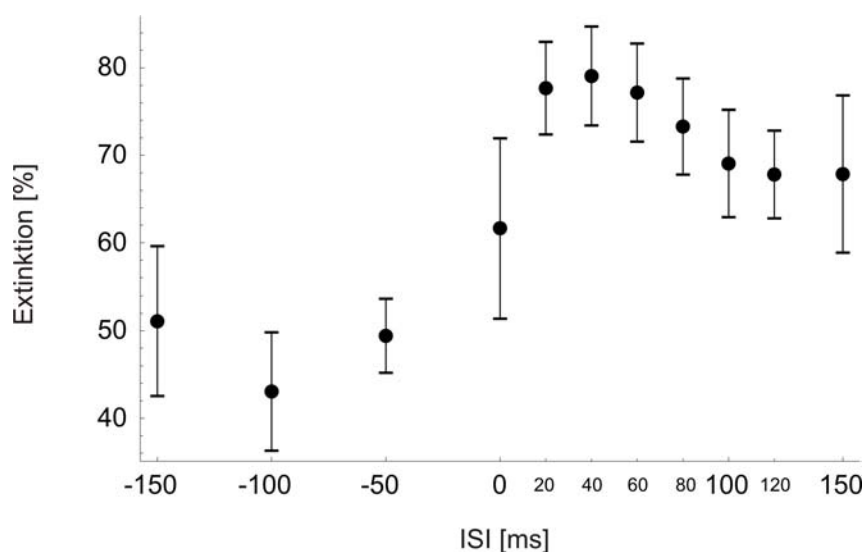


### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Psychophysik

Zunächst wurde die Extinktionsrate eines linksseitig applizierten Zielstimulus durch einen rechtsseitig applizierten Maskierungsstimulus in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (ISI) bestimmt. Ziel war es, die Interstimulusintervalle zu ermitteln, die eine maximale Maskierungsrate zur Folge hatten.

Die mittlere Schwellenintensität (n=11 Probanden) für den linken Zeigefinger (Zielstimulus) lag bei  $6,8 \pm 2,3\text{mA}$ , für den rechten Zeigefinger (Maskierungsstimulus) bei  $8,5 \pm 2,9\text{mA}$ . Die über alle Probanden gemittelte maximale Maskierungsrate des Zielstimulus lag bei  $71,4 \pm 6,6\%$ . Die Maskierungsraten wurden für jeden Probanden auf ihre Maximalwerte normiert, um für interindividuelle Unterschiede des Maskierungsniveaus zu korrigieren. Anschliessend wurden die normierten Maskierungsraten für jeden ISI über die Probanden gemittelt (s. Abbildung 3.1). Maximale Maskierungsraten konnten für ISI zwischen 20 und 80 ms gezeigt werden.



**Abbildung 3.1:** Maskierung des Zielstimulus in Abhängigkeit vom Interstimulusintervall (ISI). Gezeigt sind die über alle Probanden gemittelten Maskierungsraten für die einzelnen ISI mit Standardfehler (SEM). Maximale Maskierungsraten wurde bei einem ISI zwischen 20 und 80 ms gemessen. (Negatives ISI indiziert, dass der Maskierungs- vor dem Zielstimulus appliziert wurde.)

Die als Kontrolle einzeln applizierten Ziel- und Maskierungsstimuli wurden in  $37,7 \pm$

7,1%, bzw.  $31,2 \pm 5,9\%$  der Fälle nicht detektiert.

### 3.2 FMRT

Funktionelle MRT Aufnahmen von 10 Probanden wurden in einer Gruppenstudie analysiert, um die Gehirnregionen zu identifizieren, in denen Aktivierung mit bewusster Wahrnehmung somatosensorischer Stimuli korreliert. Hierfür wurden die Aktivierungen bewusst wahrgenommener Stimuli mit denen maskierter Stimuli verglichen.

Die mittlere Schwellenintensität für den linken Zeigefinger (Zielstimulus) lag bei  $8,8 \pm 1,9\text{mA}$ , für den rechten Zeigefinger (Maskierungsstimulus) bei  $10,31 \pm 1,8\text{mA}$ . Die über alle Probanden gemittelte maximale Extinktionsrate des Zielstimulus in der Doppelstimulation lag bei  $59,3 \pm 15,3\%$ . Diese war signifikant größer ( $p \leq 0,0001$  im T-Test für unabhängige Stichproben) als der Anteil der nicht detektierten einzeln applizierten Zielstimuli in der Kontrollbedingung ( $24,7 \pm 8,1\%$ ).

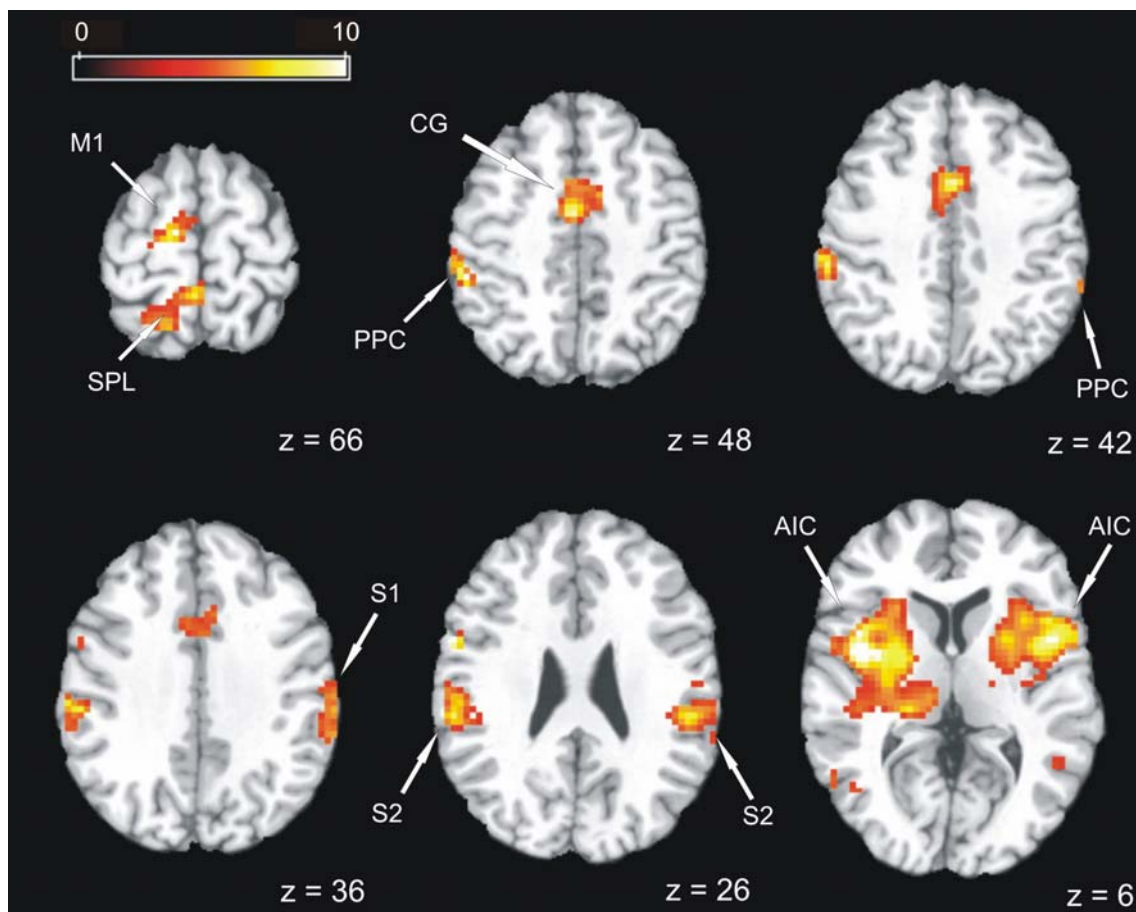
#### 3.2.1 Einzelstimulation

Die Berechnung der statistischen Aktivierungskarten zeigte für die Gruppenanalyse der Kontrollbedingung Einzelstimulation des Zielstimulus signifikante Aktivierungen ( $p \leq 0,001$  unkorrigiert für multiple Vergleiche) ipsilateral im primären motorischen Kortex (M1), bilateral im primären somatosensorischen Kortex (S1), bilateral im sekundären somatosensorischen Kortex (S2), bilateral im posterior parietalen Kortex (PPC) und bilateral im insulären Kortex, sowie bilateral im Gyrus cinguli (s. Tab. 3.1 und Abb. 3.2).

**Tabelle 3.1:** MNI-Koordinaten der Aktivierungsmaxima für den T-Kontrast Einzelstimulation des Zielstimulus und korrespondierende Kortexareale für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$ . Die Aktivierungsmaxima konfluierender parietaler<sup>1,2,3</sup> Aktivierungen, sind mit „\*“ gekennzeichnet. BA steht für Brodmann Areal.

Kortexareal	BA		x	y	z
Frontallappen					
Gyrus	4	L	-12	-15	66
Gyrus cinguli	24	L/R	-3	-6	51
Parietallappen					
Parietales Operculum (S2) <sup>1</sup>	43	R*	57	-18	15

		L*	-51	-18	15
Posterior parietaler Kortex <sup>2</sup>	40	R	60	-42	42
		L	-54	-36	48
Gyrus postcentralis (S1) <sup>3</sup>	2	R	60	-15	36
		L	-60	-30	42
Lobulus parietalis superior	5	L	-3	-45	66
Insellappen					
Anteriore Insel/ Gyrus frontalis inferior	13	R	45	15	0
		L	-45	0	6

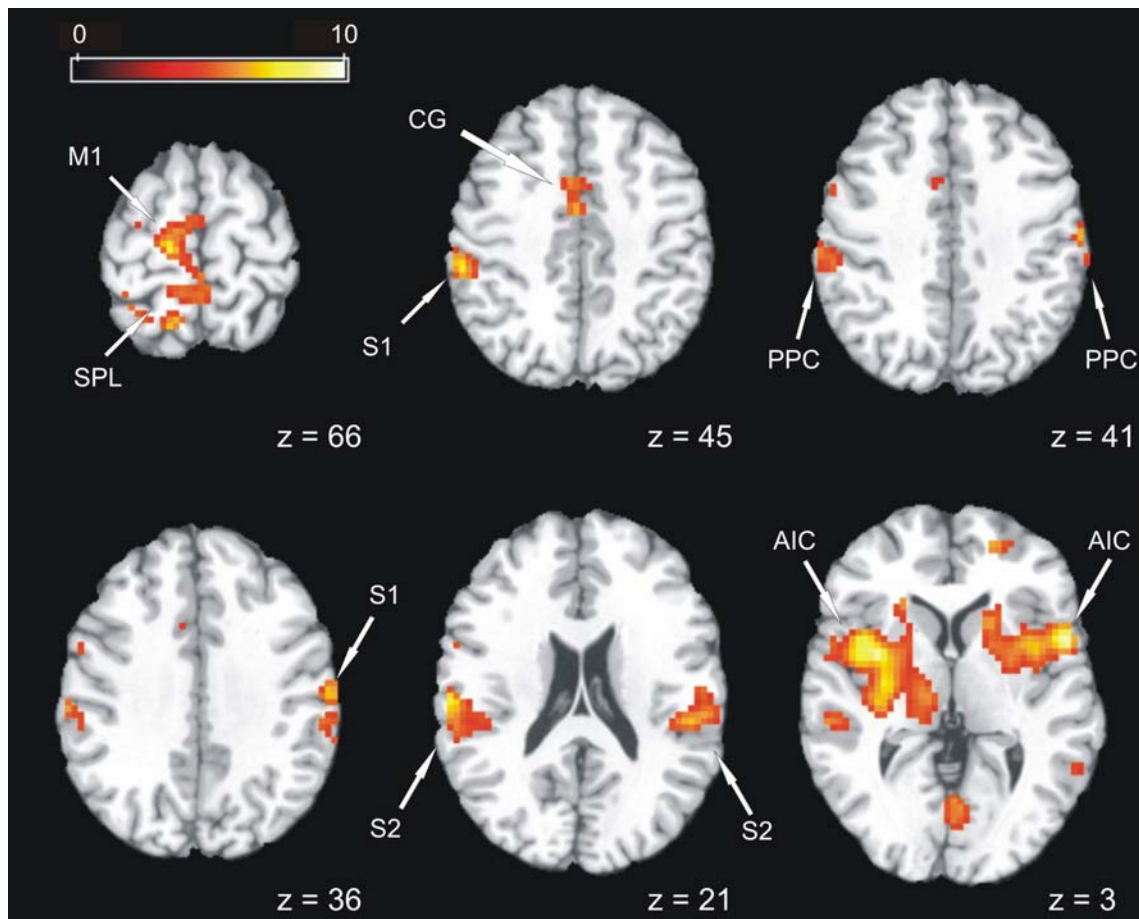


**Abbildung 3.2:** Aktivierungsmuster der Gruppenstudie für die Bedingung Einzelstimulation Zielstimulus (linker Zeigefinger) für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$  unkorrigiert. Abkürzungen: M1, primärer motorischer Kortex; S1, primärer somatosensorischer Kortex; S2, sekundärer somatosensorischer Kortex; SPL, Lobulus parietalis superior; CG, Gyrus cinguli; PPC, posterior parietaler Kortex; AIC, anteriorer insulärer Kortex.

Für die Kontrollbedingung Einzelstimulation des Maskierungsstimulus zeigte die Gruppenanalyse signifikante Aktivierungen ( $p \leq 0,001$  unkor.) kontralateral im primären motorischen und somatosensorischen Kortex, bilateral im sekundären somatosensorischen Kortex, bilateral im posterior parietalen Kortex und bilateral im insulären Kortex, sowie bilateral im Gyrus cinguli (s. Tab. 3.2 und Abb. 3.3).

**Tabelle 3.2:** MNI-Koordinaten der Aktivierungsmaxima für den T-Kontrast Einzelstimulation des Maskierungsstimulus (rechter Zeigefinger) und korrespondierende Kortextareale für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$ . Die Aktivierungsmaxima konfluierender parietaler<sup>1, 2, 3</sup> Aktivierungen, sind mit „\*“ gekennzeichnet. BA steht für Brodmann Areal.

Kortikale Region	BA		x	Y	z
Frontallappen					
Gyrus präzentralis	4	L	-15	-24	66
Gyrus cinguli	24	L/R	-3	-6	48
Parietallappen					
Parietales Operculum (S2) <sup>1</sup>	43	R*	60	-15	15
		L*	-63	-24	27
Posterior parietaler Kortex <sup>2</sup>	40	R	60	-30	33
		L	57	-30	33
Gyrus postcentralis (S1) <sup>3</sup>	2	R	60	-18	36
		L	-57	-33	45
Lobulus parietalis superior	5	L	-3	-45	66
Insellappen					
Anteriore Insel/ Gyrus frontalis inferior	13	R	51	15	-6
		L	-36	3	3



**Abbildung 3.3:** Aktivierungsmuster der Gruppenstudie für die Bedingung Einzelstimulation Maskierungsstimulus für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$  unkorrigiert. Abkürzungen: M1, primärer motorischer Kortex; S1, primärer somatosensorischer Kortex; S2, sekundärer somatosensorischer Kortex; SPL, Lobulus parietalis superior; CG, Gyrus cinguli; PPC, posterior parietaler Kortex; AIC, anteriorer insulärer Kortex.

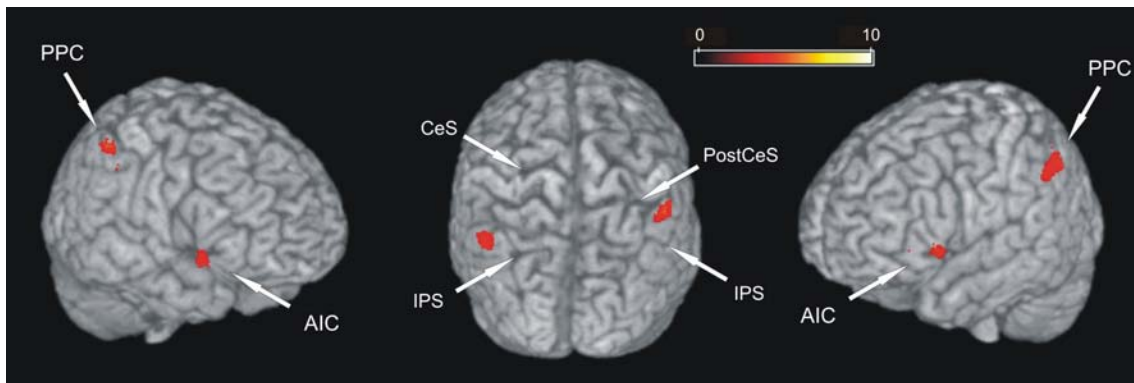
### 3.2.2 Doppelstimulation

Um die Hirnregionen zu lokalisieren, die mit der bewussten Wahrnehmung des Zielstimulus assoziiert sind, wurden die Aktivierungen der Bedingungen „Doppelstimulation – Zielstimulus gespürt“ mit Aktivierungen der „Doppelstimulation – Zielstimulus nicht gespürt“ verglichen (s. Abb. 3.4). Hierfür wurden für jedes Voxel die Regressionsgewichte der zweiten Bedingung von denen der ersten Bedingung subtrahiert und gegen die Nullhypothese getestet. Signifikante Aktivierungen ( $p \leq 0,001$  unkorrigiert) zeigten sich bilateral im Lobulus parietalis inferior (BA 40), sowie bilateral in der frontalen Insel (BA 13) (Tab. 3.3). Ein unkorrigierter p-Wert wurde als aussagekräftig gewertet, da der Anstieg des BOLD-Signals bei sehr kurzer und nahe der

Wahrnehmungsschwelle liegender Stimulation nur sehr gering ist.

**Tabelle 3.3:** Koordinaten der Aktivierungsmaxima für den T-Kontrast „Doppelstimulation – Zielstimulus gespürt“ versus „Doppelstimulation – Zielstimulus nicht gespürt“ und korrespondierende Kortextareale für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$  unkorrigiert.

Kortikale Region	BA		X	Y	z
Lobulus parietalis inferior	40	R	51	-45	54
		L	-54	-60	42
Anteriore Insel/ Gyrus frontalis inferior	13	R	42	15	-2
		L	-39	15	-3



**Abbildung 3.4:** Gezeigt sind parietale und frontale Aktivierungen für die Gruppenstudie (n=10) die assoziiert sind mit der bewussten Wahrnehmung eines elektrischen Fingerstimulus. Der Lokalisierung zugrunde liegt der Vergleich der Bedingungen „Doppelstimulation- Zielstimulus gespürt“ versus „Doppelstimulation – Zielstimulus nicht gespürt“. Dargestellt sind die Ergebnisse des anschließend gerechneten T-Kontrasts für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$  unkorrigiert. Die Aktivierungen liegen bilateral im inferioren parietalen Kortex und bilateral in der frontalen Insel. CeS, Sulcus centralis; PostCeS Sulcus postcentralis ; IPS, Sulcus intraparietalis.

Der T-Kontrast der Bedingung „Doppelstimulation – Zielstimulus nicht gespürt“, also im Fall der Extinktion des Zielstimulus, zeigte unter anderem eine Aktivierung im primären somatosensorischen Kortex kontralateral zum Zielstimulus (Tab. 3.4).

**Tabelle 3.4:** MNI-Koordinaten der Aktivierungsmaxima für die Einzelstimulation des Maskierungsstimulus und korrespondierende Kortextareale für ein Signifikanzniveau von  $p \leq 0,001$ . Die Aktivierungsmaxima konfluierender parietaler Aktivierungen sind mit „\*“ gekennzeichnet.

Kortikale Region	BA		x	Y	z
Frontallappen					
Gyrus präzentralis	4	L	-12	-18	66
Gyrus cinguli	24	L/R	-15	30	27
Parietallappen					
Parietales Operculum* (S2)	43	R	57	-18	15
		L	-60	-24	27
Lobulus parietalis inferior	40	R	60	-30	33
		L	-48	-42	51
Gyrus postcentralis (S1)	2	R	60	-18	36
		L	-57	-33	45
Lobulus parietalis superior	5	L	-3	-45	66
Insellappen					
Frontale Insel	13	R	-30	-12	15
		L	48	3	12

## **4 Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, mittels fMRT die Hirnareale zu identifizieren, die entscheidend mit der bewussten Wahrnehmung somatosensorischer Stimuli assoziiert sind. Hierfür wurde die zerebrale Aktivierung bei bewusst wahrgenommenen somatosensorischen Stimuli mit der Aktivierung bei nicht-bewusst wahrgenommenen somatosensorischen Stimuli verglichen. Dieser Vergleich wurde mit Hilfe eines Maskierungsparadigmas (Meador et al. 1998b) durchgeführt, bei dem es sowohl zur bewussten Wahrnehmung, als auch zur Maskierung eines physikalisch identischen Zielstimulus kam. Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zur Maskierung des Zielstimulus, die bewusste Wahrnehmung des Zielstimulus mit einer vermehrten Aktivierung bilateral im posterioren parietalen Kortex (Sulcus intraparietalis, Lobulus parietalis inferior, BA 40) assoziiert ist, die kontralateral stärker als ipsilateral zur Stimulation ausgeprägt ist. Darüber hinaus fanden sich Aktivierungen bilateral in der anterioren Insel (v.a. BA 13) und im angrenzenden ventralen Frontallappen (Gyrus frontalis inferior, BA 47).

Diese zerebralen Korrelate bewusster Wahrnehmung eines somatosensorischen Reizes liegen damit in kortikalen Regionen, für die zum Teil bestimmte Funktionen beschrieben worden sind. Es stellt sich also die Frage, ob die mittels fMRT identifizierten Regionen spezifisch für die Generation bewusster Wahrnehmung sind, oder ob vielmehr das Zusammenspiel getrennter Regionen mit unterschiedlichen und zum Teil bekannten Funktionen die neuronale Basis bewusster Wahrnehmung bilden.

### **4.1 Der Posteriore Parietale Kortex**

#### **4.1.1 Läsion des posterior parietalen Kortex und Neglekt**

Die Bedeutung des posterior parietalen Kortex für die bewusste Wahrnehmung somatosensorischer, aber auch sensorischer Stimuli anderer Modalitäten zeigt sich in der dramatischen Beeinträchtigung bewusster Wahrnehmung sensorischer Stimuli nach parietaler Läsion (Driver and Vuilleumier 2001). Trotz weitestgehender Intaktheit primärer sensomotorischer Areale kann die bewusste Wahrnehmung kontraläsionaler sensorischer Stimuli ausbleiben, wenn es zu Läsionen bestimmter Anteile des parietalen Kortex gekommen ist. Das Wahrnehmungsdefizit im Rahmen des resultierenden

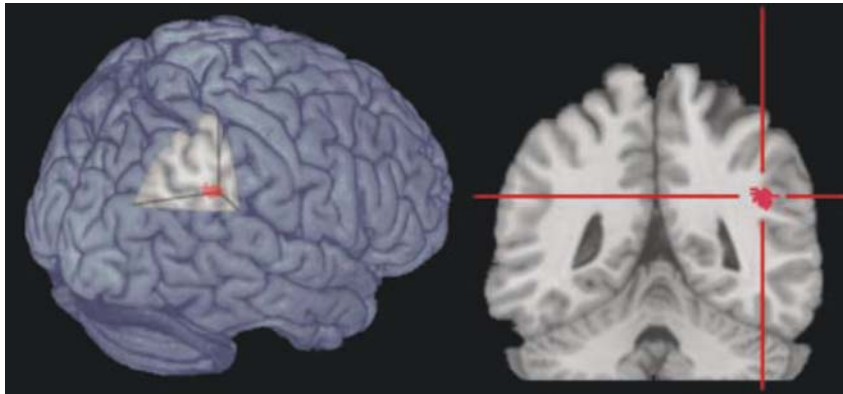


Neglekts kann isoliert Stimuli einzelner sensorischer Modalitäten (Sehen, Hören, Berührung, Propriozeption, Geruch), aber auch kombiniert mehrere Modalitäten zusammen betreffen und bis hin zu einem Bewusstseinsmangel für die gesamte kontraläsionale Körperhälfte führen (Bellas et al. 1988; Mesulam 1981; Heilmann et al. 1993). Auch die Ausführung motorischer Handlungen im kontraläsionalen Halbfeld kann gestört sein (Heilman et al. 1985). Ursächlich für das unterschiedliche Erscheinungsbild des Neglekt bezüglich der betroffenen Modalität sind die Lokalisation und das Ausmaß der Läsion. Sind multimodale Areale betroffen, oder liegen große subkortikale Läsionen vor, ist ein multimodaler Neglekt wahrscheinlich. Hingegen führen isolierte Läsionen sensorisch spezifischer Areale des parietalen Kortex, oder die Unterbrechung von Projektionsbahnen, die unimodalen sensorischen Input multimodalen Zentren zuführen, eher zu unimodalem Neglekt (Mesulam 1999).

#### Läsionsstudien beim Menschen

Die häufig großen und diffusen Läsionen, die nach vaskulär bedingten Parenchymschäden beobachtet werden, erschweren die exakte Identifikation der Hirnareale, deren Läsion entscheidend für die Entstehung eines Neglekts beim Menschen ist. Folglich ist unimodaler sensorischer Neglekt selten, und es konnte bisher keine exakte Assoziation zwischen spezifischem Defizit und kortikaler, oder subkortikaler Läsion beim Menschen hergestellt werden. Dennoch zeigen die bisherigen Bildgebungsstudien von Patienten mit Neglekt eine großflächige Überlappung der Läsionen im parietalen Kortex, die Gyri supramarginalis und angularis (BA 39, 40) betreffend (Leibovitch et al. 1998; Vallar and Perani 1986). Karnath et al. haben die Relevanz von posterior parietalen Läsionen für die Entstehung von Neglekt in Frage gestellt (Karnath et al. 2001) und eine Läsion des Gyrus temporalis superior als entscheidend für unilateralen Neglekt beim Menschen postuliert. In einer noch neueren Arbeit, die die Anatomie des visuellen Neglekts untersucht hat, konnten Ergebnisse präsentiert werden, die wieder im Einklang mit der Evidenz früherer Studien stehen (Mort et al. 2003; Leibovitch et al. 1998). Die Autoren haben für vierzehn Patienten mit visuellem Neglekt nach Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der mittleren Zerebralarterie eine Überlappung der Läsionen im Gyrus angularis gefunden und damit die zentrale Rolle des posterior parietalen Kortex für bewusste Wahrnehmung belegt (s. Abbildung

4.1). Läsionen des Gyrus temporalis superior wurden nur in der Hälfte der Patienten mit Neglekt nachgewiesen, was gegen die Interpretation von Karnath et al. widerlegt. Des Weiteren konnten sie zeigen, dass die neun untersuchten Infarktpatienten ohne Neglekt keine Beteiligung des Gyrus angularis hatten.



**Abbildung 4.1** zeigt die Region der Überlappung der zerebralen Läsionen von vierzehn Patienten mit unilateralem visuellem Neglekt nach rechtsseitigem Hirninfarkt. Die zentralen MNI-Koordinaten der Überlappung liegen bei (46,-44,29), subkortikal des Lobulus parietalis inferior. Abbildung nach Mort et al. 2003.

Für fünf Patienten mit visuellem Neglekt nach Hirninfarkt im Versorgungsgebiet der hinteren Zerebralarterie konnten die Autoren eine Überlappung im Gyrus parahippocampalis des medialen Temporallappens beschreiben.

#### Läsionsstudien an nicht-humanen Primaten

Auch Läsionsstudien an nicht-humanen Primaten zeigen vergleichbare Ergebnisse, wenngleich der posterior parietale Kortex zytoarchitektonisch und funktionell anders aufgebaut ist als beim Menschen. Exzision der Areale im Affenkortex, die den humanen BA 39 und 40 entsprechen, führt zu einer räumlichen Bevorzugung von Wahrnehmung und Verhalten hin zum ipsiläsionalen Halbfeld (Deuel and Regan 1985; Eidelberg and Schwartz 1971). Es gibt allerdings auch Evidenz dafür, dass Läsionen des Primatenkortex weiter ventral, im superioren Temporallappen, eine schwerere Wahrnehmungsstörung zur Folge haben (Watson et al. 1994).

Vor dem Hintergrund der Läsionsstudien an Menschen und nicht-humanen Primaten wird die Bedeutung des posterior parietalen Kortex für das Zustandekommen bewusster

Wahrnehmung deutlich. Worin allerdings die bewusste Wahrnehmung vermittelnde Funktion des posterior parietalen Kortex liegt, ist nicht verstanden. Inwieweit die vorliegende Arbeit Rückschlüsse hierauf zulässt, soll im Folgenden diskutiert werden.

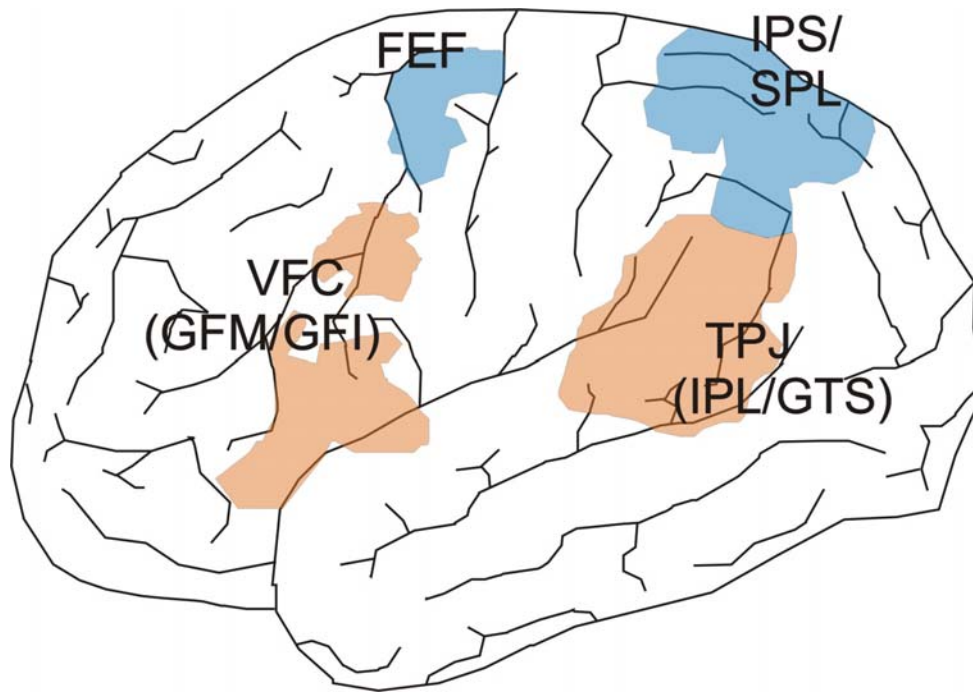
#### **4.1.2 Der posterior parietale Kortex und selektive Aufmerksamkeit**

Die deutliche Beeinträchtigung von Wahrnehmungsleistungen nach posterior parietaler Läsion, bei weitestgehender Intaktheit primärer sensorischer Areale, wird häufig mit der Bedeutung dieser Region für Prozesse selektiver Aufmerksamkeit erklärt (Mesulam 1999; Driver and Vuilleumier 2001) (Corbetta and Shulman 2002). Diese Hypothese findet einerseits Unterstützung durch neuropsychologische Untersuchungen, die bei Patienten mit Neglekt einen Bias selektiver Aufmerksamkeit zur ipsiläsionalen Seite aufzeigen (Posner et al. 1984; Rafal 1994). Zum anderen mehrten sich funktionell anatomische Studien, die explizit attentionale Mechanismen untersucht haben und mehrheitlich die Aktivierung posterior parietaler Areale gefunden haben; für eine Übersicht siehe (Corbetta and Shulman 2002). An dieser Stelle seien kurz die von Corbetta et al. formulierten Postulate für die unterschiedlichen Funktionen selektiver Aufmerksamkeit umrissen, um das Verständnis der folgenden Diskussion zu erleichtern.

##### **Selektive Aufmerksamkeit: Zielgerichtete versus reizgesteuerte Aufmerksamkeit**

Selektive Aufmerksamkeit wird abgegrenzt von globaler Aufmerksamkeit, die vor allem durch das engl. ascending reticular activating system (ARAS) der Formatio reticularis, die Frontallappen und das limbische System bestimmt wird und gleichbedeutend ist mit Vigilanz; für eine ausführliche Übersicht siehe Mesulam (1998). Ein weithin anerkanntes Konzept sieht selektive Aufmerksamkeit als ein modalitätsunspezifisches System, das fokussierten, oder erwarteten Stimuli Vorrang für die Erlangung bewusster Wahrnehmung verleiht (Posner 1982). Seit dem mit modernen bildgebenden Verfahren zeitgleich zu psychophysikalischen Experimenten die neuronale Antwort im Gehirn abgebildet werden kann, konnten die mit selektiver Aufmerksamkeit assoziierten Kortextareale beschrieben und die bestehenden Konzepte funktionell anatomisch gestützt werden. So haben Corbetta und Shulman ein neuropsychologisch und neurophysiologisch überzeugendes Modell vorgestellt, das die Bedeutung posterior parietaler und frontaler Kortextareale zeigt (Corbetta and Shulman 2002). Sie postulieren

zwei in Teilen getrennte neuronale Netzwerke, die zwei unterschiedliche Funktionen selektiver Aufmerksamkeit ausüben (s. Abb. 4.2.): Ein dorsales parietofrontales Netzwerk, das Regionen im posterior parietalen und superior frontalen Kortex umfasst, ist in die Vorbereitung und Ausübung zielgerichteter Selektion relevanter Stimuli und Reaktionen involviert. Seine Funktion wird in der Modulation primärer sensorischer Areale vermutet, die in der Hierarchie kortikaler Prozessierung weiter unten liegen, man spricht deshalb auch von „top-down“ Prozessen. Dieses Netzwerk wird ebenfalls durch die Detektion erwarteter Stimuli moduliert, es unterliegt demzufolge auch „bottom-up“-Einflüssen. Ein zweites, weitestgehend auf die rechte Hemisphäre lateralisiertes Netzwerk, umfasst temporoparietale und ventrale frontale Kortexareale. Es ist nicht in top-down Prozesse involviert, sondern wird durch unerwartet detektierte Stimuli aktiviert, die außerhalb des Aufmerksamkeitsfokus liegen. Corbetta et al. weisen ihm die Eigenschaft zu, das erste Netzwerk unterbrechen und neu ausrichten zu können. Beide Netzwerke interagieren im Rahmen normaler visueller Suche und beide sind beeinträchtigt bei Neglekt.



**Abbildung 4.2:** zeigt in Anlehnung an Corbetta et al. (2002) die Kortexareale, die an der Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit beteiligt sind. Blau kennzeichnet das dorsale parietofrontale Netzwerk, das die top-down Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit vermittelt. FEF, frontales Augenfeld; IPS, Sulcus intraparietalis; SPL, Lobulus parietalis superior. Rot kennzeichnet das ventrale frontoparietale Netzwerk, das durch unerwartete Stimulusdetektion aktiviert wird. TPJ, Temporoparietale Junktionszone; IPL, Lobulus parietalis inferior; GTS, Gyrus temporalis superior; VFC, Ventraler, frontaler Kortex; GFM, Gyrus frontalis medius, GFI Gyrus frontalis inferior.

#### Dorsale frontoparietale Areale und top-down Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit

Neuere funktionell anatomische Arbeiten haben selektive Aufmerksamkeit untersucht, indem sie die neuronale Aktivität, die der Erzeugung und Aufrechterhaltung eines „attentional sets“, bzw. top-down Prozessen zugrunde liegt, zeitlich getrennt haben von der neuronalen Aktivität, die durch die Detektion später präsentierter Zielstimuli hervorgerufen wird. So können die Aktivierungen isoliert dargestellt werden, die durch endogene Bereitstellung und Ausrichtung von Aufmerksamkeit hervorgerufen werden. Corbetta und Shulman haben in ihrer Übersichtsarbeit eine Metaanalyse mehrerer ereigniskorrelierter fMRT Studien visueller Aufmerksamkeit vorgestellt, in denen die untersuchten Probanden die Präsentation einfacher visueller Attribute, wie Ort (Corbetta et al. 2000; Hopfinger et al. 2000) und Bewegungsrichtung (Shulman et al. 1999), oder auch einen komplexeren Stimulus erwarteten (Kastner et al. 1999). Die Kortexareale die

einheitlich durch die gerichtete Aufmerksamkeit auf visuelle Stimuli aktiviert wurden, lagen einmal im posterior parietalen Kortex entlang des Sulcus intraparietalis, sich dorsomedial in den Lobulus parietalis superior und nach rostral in Richtung Sulcus postcentralis erstreckend (s. Tabelle 5.1.), sowie im dorsalen Frontallappen an der Schnittstelle von Sulcus präzentralis und Sulcus frontalis superior, dort wo das frontale Augenfeld, engl. frontal eye field (FEF) vermutet wird. Die Aktivierungen waren bilateral zu sehen, wenngleich kontralateral zum erwarteten Stimulus die Aktivierung größer war.

Diese Daten legen eine entscheidende Rolle des posterior parietalen und dorsofrontalen Kortex für die Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit im visuellen System nahe. Gestützt wird dieses Ergebnis zusätzlich durch mehrere frühere Arbeiten, in denen die Signale selektiver Aufmerksamkeit nicht isoliert gemessen worden sind, sondern zusammen mit der Prozessierung detektierter Stimuli abgebildet wurden, z.B. (Corbetta et al. 1993; Nobre et al. 1997). Auch hier zeigten sich Aktivierungen in parietalen und frontalen Arealen.

#### Modulation dorsaler frontoparietaler Areale durch Stimulusdetektion

Andere Studien, die explizit die Prozessierung von detektierten Zielstimuli untersucht haben, zeigen, dass neben attentionaler Erwartung auch Stimulusdetektion zur Modulation von Neuronen innerhalb eines frontoparietalen Netzwerks führt (Beck et al. 2001; Huettel et al. 2001; Shulman et al. 2001). Shulman et al. präsentierten gesunden Versuchspersonen ein Hinweissignal, das die Bewegungsrichtung eines Zielstimulus vorausgesagte. Dieser wurde nachfolgend früh, spät, oder gar nicht appliziert. Mehrere Kortexareale zeigten Aktivierungen, unabhängig davon, ob der Zielstimulus präsentiert wurde, oder nicht. Diese Areale sind primäre visuelle Areale (V1, V2), der mittlere Temporalkomplex (MT+), das FEF und der posterior parietale Kortex. Für den Fall der Stimulusdetektion war allerdings das gemessene Signal in diesen Arealen stärker als wenn der Zielstimulus nicht detektiert oder nicht präsentiert worden war. Weitere Evidenz für die Modulation dorsaler frontoparietaler Areale durch Stimulusdetektion führen Beck et al. mit ihrer fMRT Studie an. Detektierten Probanden einen Unterschied an einem sonst identischen visuellen Stimulus kam es zu dorsalen frontoparietalen

Aktivierungen im posterior parietalen sowie im dorsolateralen präfrontalen Kortex, die sich nicht zeigten, wenn der Unterschied nicht detektiert wurde. Hier resultierte allerdings trotz „Blindheit“ für den Unterschied Aktivität in einigen extrastriatalen, zum Teil kategorie-spezifischen Arealen. Die Autoren deuten deswegen auf die Relevanz dorsaler frontoparietaler Areale für das Zustandekommen bewusster Wahrnehmung hin.

**Tabelle 5.1:** Koordinaten der Aktivierungsmaxima posterior parietaler Aktivierungen dieser Arbeit und der zitierten fMRT/ PET Studien, die neuronale Korrelate selektiver Aufmerksamkeit untersucht haben. Für die Studien, die willkürliche Bereitstellung von Aufmerksamkeit<sup>1</sup> und Stimulusdetektion<sup>2</sup> differenziert haben, sind die Aktivierungen getrennt aufgeführt.

Studie	Anatomische Region		x	y	z
Vorliegende Arbeit	Sulcus intraparietalis (IPs) / Lobulus parietalis inferior	R	51	-45	54
		L	-54	-60	42
Corbetta et al. 2000	ant. IPs <sup>1</sup> , (benachbarte Akt. in post. und ventraler iPs nicht aufgeführt)	R	27	-59	52
		L	-25	-57	46
	ant. IPs <sup>2</sup> , (benachbarte Akt. in post. und ventraler iPs nicht aufgeführt)	R	33	-51	48
		L	-25	-65	48
Hopfinger et al. 2000 (für linksseitige Hinweissignale)	IPS <sup>1</sup>	R	36	-48	36
		L	-44	-48	36
	Lobulus parietalis sup. <sup>1</sup> (SPL)	R	24	-40	56
		L	-16	-52	56
Beck et al. 2001	SPL <sup>2</sup>	R	24	-60	60
		L	-24	-64	48
Shulman et al. 2001	ventral IPS <sup>1,2</sup> ant. IPS <sup>1,2</sup>	R/L	-24	-60	60
		R	29	-73	24
Macaluso et al. 2003 (für linksseitige Hinweissignale und Zielstimuli)	IPS <sup>1,2</sup> (multimodal)	L	-31	-55	46
		R	26	-46	52

Johannsen et al. 1997 (für rechtsseitige Zielstimuli)	Lobulus parietalis inferior (IPL)	R	43	-61	44
Burton et al. 1999 (für rechtsseitige Zielstimuli)	Sulcus postcentralis	R	41	-39	38
		L	-35	-39	36

### Multimodale Areale für selektive Aufmerksamkeit im posterior parietalen Kortex

Die oben vorgestellten Arbeiten haben Prozesse selektiver Aufmerksamkeit im visuellen System untersucht. Die Daten dieser Arbeiten als Referenz für die Ergebnisse dieser Arbeit zu nutzen, legen andere Studien nahe, die multimodale Aufmerksamkeit für das visuelle und somatosensorische System untersucht haben (Macaluso et al. 2003; Macaluso et al. 2002). Macaluso et al. konnten zeigen, dass unabhängig davon, ob der Fokus selektiver Aufmerksamkeit auf visuellen oder taktilen Zielstimuli einer synchronen bimodalen Stimulation lag, Stimulusdetektion neben modalitätsspezifischen, zu einer Aktivierung identischer und damit multimodaler Kortexareale geführt hat. Diese lagen kontralateral zum Aufmerksamkeitsfokus im Sulcus intraparietalis und weiter kaudal im Okzipitallappen. Die gleichen Aktivierungen konnten auch für den Fall gezeigt werden, dass unerwartet keine Stimulation erfolgte, also nur die neuronale Aktivierung endogener Aufmerksamkeitsbereitstellung abgebildet wurde. Diese Ergebnisse der Studien über krossmodale Aufmerksamkeit stehen mit denen im visuellen System (s.o.) im Einklang und legen eine Beteiligung der Neuronen in und um den Sulcus intraparietalis für die Bereitstellung selektiver Aufmerksamkeit für multimodale Stimuli nahe.

Wenige PET-Studien haben explizit selektive taktile Aufmerksamkeit untersucht, allerdings ohne top-down von bottom-up Prozessen zu differenzieren (Burton et al. 1999; Johannsen et al. 1997). Johannsen et al. konnten für eine im somatosensorischen und visuellen System getrennt durchgeführte Aufgabe längerfristiger selektiver Aufmerksamkeit zeigen, dass ein identisches posterior parietales Areal, der Lobulus parietalis inferior aktiviert wurde. Ein weiter rostral gelegenes Areal im Sulcus postcentralis hingegen fanden Burton et al. aktiviert, in einer Studie, die die kortikalen Antworten einer taktilen Differenzierungsaufgabe aufgezeichnet hat. Neben der breiten



Evidenz für multimodale Subregionen des posterior parietalen Kortex, gibt es folglich auch Anhalt für modalitätsspezifische Areale.

Evidenz aus Einzelzelleableitungen an nicht-humanen Primaten

Auch Einzelzelleableitungen an wachen, nicht-humanen Primaten belegen die Rolle posterior parietaler und frontaler Regionen für Mechanismen selektiver Aufmerksamkeit. Neuronen der lateralen intraparietalen Region (LIP), des FEF, sowie der Areale 7a und V3A zeigten eine Steigerung der Ruhespikerate, wenn der Affe die Präsentation eines Stimulus erwartete (Bushnell et al. 1981; Colby et al. 1996; Nakamura and Colby 2000). Einzelzelleableitungen an Affenhirnen konnten ebenfalls bezeugen, dass die Detektion relevanter Stimuli zu einer Modulation der neuronalen Antwort in parietalen (LIP) und frontalen (FEF) Regionen führt (Thompson et al. 1997; Bichot and Schall 1999; Gottlieb et al. 1998).

#### **4.1.3 Schlussfolgerungen**

In meiner Arbeit konnte ich für die bewusste Wahrnehmung des Zielstimulus eine vermehrte Aktivität bilateral im Bereich des Sulcus intraparietalis beschreiben. In einem Areal also, für das eine breite Evidenz die Beteiligung an einem Netzwerk belegt, das sowohl für die Selektion, als auch für die Detektion relevanter Stimuli verantwortlich ist. Eine mögliche Interpretation der vermehrten Aktivierung im Falle der bewussten Wahrnehmung somatosensorischer Stimuli ist folglich, sie als Ausdruck der stattgehabten Stimulusdetektion zu verstehen. Den Probanden war explizit mitgeteilt worden, ihren Aufmerksamkeitsfokus auf den linken Zeigfinger zu richten, dem Applikationsort des Zielstimulus. Vergleichbare Aufgaben im visuellen System haben einmal gezeigt, dass bereits die Erwartung eines Zielstimulus zur bilateralen Aktivierung frontoparietaler Areale führt und zweitens, dass aber die Detektion des erwarteten Stimulus noch zu einer Steigerung der Aktivität in den identischen Arealen führt (Beck et al. 2001; Shulman et al. 2001).

Denkbar ist auch, dass der erfolgreichen Maskierung des Zielstimulus die Unterbrechung des Aufmerksamkeit vermittelnden Netzwerks für den Zielstimulus durch den Maskierungsstimulus zugrunde liegt (Corbetta and Shulman 2002). Also im Falle der nicht bewussten Wahrnehmung Aktivität in dem von Corbetta et al.

beschriebenen posterior parietalen Areal ausbleibt, die bei bewusster Wahrnehmung generiert wird.

Da allerdings die Maskierung zugrunde liegenden Mechanismen nicht genau bekannt sind und dementsprechend auch die Rolle, die selektive Aufmerksamkeit für Maskierung spielt, nicht klar ist, bleiben diese Interpretationen spekulativ. Letztlich kann nur gesagt werden, dass Maskierung im somatosensorischen System unter anderem zu einer Modulation in einem Areal führt, von dem man weiß, dass es eine entscheidende Bedeutung für die Prozesse selektiver Aufmerksamkeit hat (s. Tabelle 5.1). Für die Frage nach den Kortexarealen, die mit bewusster Wahrnehmung im somatosensorischen System assoziiert sind, kann allerdings folgendes festgehalten werden. Aktivität im posterior parietalen Kortex scheint bei gesunden Probanden notwendig, um periphere somatosensorische Stimuli zu detektieren. Hiermit stehen die Ergebnisse im Einklang mit Studien, in denen neuronale Korrelate bewusster visueller Wahrnehmung untersucht worden sind. Mittels des Phänomens bistabiler Perzeption konnte ebenfalls die Relevanz posterior parietaler Areale für bewusste Wahrnehmung gezeigt werden (Kleinschmidt et al. 1998)<sup>9</sup>; (Lumer et al. 1998), für einen Überblick s. (Rees et al. 2002a). Sowohl für das somatosensorische als auch das visuelle System bleibt aber bisher unklar, inwieweit die mit bewusster Wahrnehmung assoziierte posterior parietale Aktivität von Prozessen selektiver Aufmerksamkeit zu trennen ist und ausschließlich Ausdruck der Generation bewusster Wahrnehmung ist.

#### **4.2 Der ventrale frontale Kortex und anteriore Insel**

Der Vergleich bewusst wahrgenommener und maskierter somatosensorischer Stimuli zeigt für den Fall bewusster Wahrnehmung neben einer vermehrten posterior parietalen Aktivierung auch eine vermehrte Aktivität im ventralen Frontallappen und in der anterioren Insel. Die Bedeutung des ventralen Frontallappens für die neuronalen Mechanismen, die selektiver Aufmerksamkeit oder bewusster Wahrnehmung zugrunde

---

<sup>9</sup> Das besondere an dem Phänomen bistabiler Perzeption (s.o.) ist, dass sich die Wahrnehmungswechsel spontan und wahrscheinlich losgelöst von der Kontrolle durch selektive Aufmerksamkeit vollziehen (Lumer et al. 1998).

liegen, ist nicht so eindeutig wie sie es für den posterior parietalen oder dorsalen frontalen Kortex zu sein scheint. Dennoch gibt es Anhalt dafür, dass auch der ventrale frontale Kortex eine Rolle für die Prozesse selektiver Aufmerksamkeit spielt (Corbetta and Shulman 2002).

#### **4.2.1 Der ventrale frontale Kortex und selektive Aufmerksamkeit**

Im Gegensatz zu dorsalen frontoparietalen Arealen, die bei Aufgaben zielgerichteter Aufmerksamkeit und Detektion erwarteter Stimuli aktiviert werden, wird der ventrale frontale Kortex zusammen mit einem Areal, das auf der temporoparietalen Übergangszone liegt (TPJ), aktiviert, wenn unerwartete Stimuli detektiert werden (Corbetta and Shulman 2002). In einer Metaanalyse mehrerer funktionell bildgebender Arbeiten, die dieses nach rechts lateralisierte Netzwerk untersucht haben, zeigen Corbetta et al. eine Überlappung der frontalen Aktivierung im Gyrus frontalis inferior, im frontalen Operculum und im Gyrus frontalis medius. Die im Rahmen dieser Arbeit für die bewusste Wahrnehmung somatosensorischer Stimuli gezeigte Aktivierungen im ventralen frontalen Kortex und in der anterioren Insel diesem Netzwerk eindeutig zuzuordnen, ist nicht möglich. Einmal ist eine bilaterale Aktivierung zu beobachten, die zudem zu einem signifikanten Teil den Insellappen einschließt. Zweitens, interpretiert man das Phänomen der Maskierung als Ausdruck einer Störung sich aufbauender Aufmerksamkeitsprozesse auf den Zielstimulus durch den unerwartet detektierten Maskierungsstimulus (s.o.), sollte bei bewusster Wahrnehmung des Zielstimulus keine ventrale frontale Aktivierung zu sehen sein, die mit Reorientierungsprozessen des Aufmerksamkeitsfokus assoziiert worden ist (Corbetta and Shulman 2002). Denn die Ausrichtung des Aufmerksamkeitsfokus auf den Zielstimulus ist offensichtlich erfolgreich gewesen.

Hingegen konnte in einer der oben zitierten fMRT Arbeiten, in denen die top-down Kontrolle selektiver Aufmerksamkeit untersucht wurde (Hopfinger et al. 2000), neben der Modulation dorsaler frontoparietaler Areale durch Bereitstellung visueller selektiver Aufmerksamkeit und Stimulusdetektion, auch eine Aktivierung des ventralen frontalen Kortex und der anterioren Insel gezeigt werden. Die untersuchten Probanden hatten die Aufgabe bei bilateraler visueller Stimulation den Fokus auf ein Halbfeld zu richten und Änderungen des dortigen Stimulus zu erkennen; einen unerwarteten, distrahierenden

Stimulus gab es nicht. Die Autoren führen an, dass ventrale frontale Aktivität immer wieder mit Prozessen des Arbeitsgedächtnis assoziiert worden ist (D'Esposito et al. 1998; Smith and Jonides 1998). Für ihr Experiment haben sie allerdings Gedächtnisprozesse als ursächlich ausgeschlossen, weil sie zeitgleich zur Stimulusdetektion mehr Aktivität gemessen haben als während der Bereitstellungsphase der Aufmerksamkeit, in der man eher Prozesse des Arbeitsgedächtnissen erwarten würde. Sie vermuten daher hinter den Aktivierungen eine inhibitorische Filterung der Information aus dem ignorierten Halbfeld. Diese Interpretation stützen sie auf Ergebnisse aus funktionell anatomischen Studien, die das verbale Arbeitsgedächtnis untersucht haben (Jonides et al. 1998); (Smith and Jonides 1998). Die in dieser Arbeit beschriebene ventral frontale und insuläre Aktivierung ebenfalls mit Prozessen inhibitorischer Filterung bei bilateraler Stimulation zu assoziieren ist nicht naheliegend. Insbesondere die Arbeiten, die vergleichbare insuläre Aktivierungen bei unilateraler somatosensorischer Stimulation beschreiben konnten, sprechen dagegen, siehe z.B. Ruben et al. (2001).

Dass der ventrale frontale Kortex eine Rolle für taktile selektive Aufmerksamkeit spielt, zeigte eine PET-Studie, in der explizit die Beteiligung des ventralen präfrontalen Kortex an der Prozessierung somatosensorischer Stimulation untersucht wurde (Hagen et al. 2002). Ein posteriores Areal des Gyrus frontalis inferior sowie anteilig das frontale Operculum zeigten eine signifikante Modulation, sowohl bei attendierter somatosensorischer Stimulation versus Ruhe, als auch bei attendierter somatosensorischer Stimulation versus attendierter visueller Stimulation im Rahmen einer bimodalen Doppelstimulation. Keine Aktivierung wurde allerdings für die anteriore Insel beschrieben. Die in dieser Arbeit gezeigte ventrale Aktivierung von anteriorer Insel und angrenzendem Gyrus frontalis inferior kann folglich nicht überzeugend als bekannter Bestandteil eines Netzwerkes interpretiert werden, das vornehmlich taktile selektive Aufmerksamkeit vermittelt.

#### **4.2.2 Insuläre Aktivierung und somatosensorische Stimulation**

Welcher Aspekt somatosensorischer Stimulusprozessierung hinter der häufig beobachteten insulären Aktivierung steht, ist bisher nicht klar. Wiederholt sind Aktivierungen im Insellappen bei somatosensorischer Stimulation beschrieben worden (Ruben et al. 2001; Coghill et al. 1994; Davis et al. 1998; Gelnar et al. 1998b; Hodge,

Jr. et al. 1998). Anatomische Studien an nicht-humanen Primaten legen nahe, dass die Insel eine entscheidende Station auf einem kortikokortikalen, von kaudal nach rostral ziehendem Pfad ist, der den parietalen Kortex mit Strukturen des frontalen und temporalen Kortex verbindet (Friedman et al. 1986; Murray and Mishkin 1984). Es wird angenommen, dass dieser sog. ventrale Pfad aufgrund seiner Verbindungen zum inferioren präfrontalen Kortex und zu limbischen Strukturen der taktilen Objektdiskriminierung und -erkennung dient, entsprechend des schon vorher beschriebenen visuellen ventralen Pfades, siehe z.B. Murray and Mishkin (1984); Mishkin (1979); Geschwind (1965). Der insuläre Kortex ist ein multimodales Areal (Mufson et al. 1981), in einer neueren Arbeit konnte allerdings für den Rhesusaffen gezeigt werden, dass ein großer Teil der Insel ausschließlich der Prozessierung somatosensorischer Stimuli gewidmet ist (Schneider et al. 1993). Sie beschrieben in der gleichen Arbeit eine unscharfe Somatotopie innerhalb des insulären Kortex, sowie die Präsenz von Neuronen mit vorwiegend bilateralen rezeptiven Feldern. Läsionsstudien mit umschriebenen Läsionen der Insel gibt es weder für Affen noch beim Menschen. Bei Läsionen mehrerer Areale (BA 40, S2, Insel) entlang des ventralen Pfades wurde bei Patienten eine Störung der taktilen Objekterkennung beschrieben (Murray and Mishkin 1984; Caselli 1993).

In einer funktionell bildgebenden Arbeit am Menschen, in der taktiler Arbeitsgedächtnis untersucht wurde (Klingberg et al. 1996), wurde neben frontalen, temporalen und parietalen Aktivierungen, auch Aktivität im Gyrus parahippocampalis und in der anterioren Insel beschrieben. Eine bilaterale Aktivierung der anterioren Insel zeigte, neben weiterer frontaler, parietaler und temporaler Aktivierungen auch ein fMRT Experiment für eine taktile Diskriminationsaufgabe (Stoekel et al. 2003).

#### **4.2.3 Schlussfolgerungen**

Es gibt also funktionell anatomische Daten, die belegen, dass der insuläre Kortex eine Rolle für Gedächtnisprozesse und Objekterkennung im somatosensorischen System spielt (Burton and Sinclair 2000). Dennoch bleibt die Einordnung der in dieser Arbeit beschriebenen, verstärkten insulären Aktivierung bei bewusster somatosensorischer Wahrnehmung im Vergleich zu maskierter somatosensorischer Wahrnehmung schwierig. Die hier abgebildete insuläre Aktivierung liegt zwar in einem Areal, das auch

in anderen Arbeiten beschrieben worden ist, in denen die Prozesseierung somatosensorischer Stimuli untersucht wurde (Ruben et al. 2001; Thees et al. 2003). Die ihr zugrunde liegende Funktion ist allerdings unklar. Demzufolge ist auch die Einschätzung der in diesem Experiment gemessenen Modulation neuronaler Aktivität in diesem Areal schwierig. Denkbar ist einmal, dass ähnlich wie im posterior parietalen Kortex, die Stimulusdetektion zu Modulation in Arealen führt, die im Zusammenhang stehen mit selektive Aufmerksamkeit, vgl. Hagen et al. (2002) und Hopfinger et al. (2000). Wahrscheinlicher ist, allein aufgrund der Tatsache, dass die Aktivierung mehr insulär als frontal liegt, dass hier die Modulation Ausdruck der Prozessierung bestimmter Stimuluscharakteristika ist (Murray and Mishkin 1984).

### **4.3 Frühe somatosensorische Areale**

Die Areale, die für den Fall bewusst wahrgenommener Stimuli eine stärkere Aktivierung zeigen, sind soweit ausführlich diskutiert worden. Eine Erwähnung verdient aber auch die Beobachtung, dass bestimmte Regionen, die relevant für die Prozessierung somatosensorischer Information sind, im Falle bewusster Wahrnehmung keine vermehrte Aktivierung zeigen: Der primäre (S1) und der sekundäre (S2) somatosensorische Kortex.

Der Vergleich der Aktivierungsmuster für die Situationen bewusste Wahrnehmung und Maskierung zeigt, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Stärke der Aktivierung in S1 und S2 gegeben hat. Die Kontrollbedingungen Einzelstimulation von Ziel- und Maskierungsstimulus zeigen jeweils ereigniskorreliert Aktivierungen kontralateral in S1 und bilateral in S2. Für den theoretisch möglichen Fall, dass die gewählte Stimulation gar nicht zu einer Aktivierung in primären somatosensorischen Arealen führt, wurde dementsprechend korrigiert.

#### **Aktivierung von S1 und S2 in Einzel- und Doppelstimulation**

Die als S2 identifizierte Aktivierung bei Einzel- und Doppelstimulation liegt exakt im parietalen Operculum, dort wo andere funktionelle Arbeiten ebenfalls den sekundären somatosensorischen Kortex lokalisiert haben, vgl. (Polonara et al. 1999; Ruben et al. 2001; Deuchert et al. 2002a). Die S1-Aktivierung, die in dieser Arbeit kontralateral zu

den einzeln applizierten Stimuli und auch in der Doppelstimulation zu sehen ist, liegt allerdings etwas außerhalb des erwarteten Handareals weiter lateral auf dem Gyrus postcentralis. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der sehr subtilen Stimulation liegen, die eine unterschiedliche hämodynamische Antwort hervorruft, als es für die sonst verwendeten salienteren Stimulationen der Fall ist.

Die kontralateral zum Zielstimulus liegende S1-Aktivierung ist auch bei Einzelstimulation des Maskierungsstimulus zu sehen. Da eine ipsilaterale S1-Aktivierung in funktionell anatomischen Arbeiten bisher nicht beschrieben worden ist, könnte dieser Befund als Resultat einer top-down Modulation des primären Kortex in Erwartung des Stimulus gedeutet werden. Diese Beobachtung haben Carlsson et al. für das somatosensorische System beschrieben, sie konnten einen signifikanten Anstieg des BOLD-Signals in S1 kontralateral zum erwarteten somatosensorischen Stimulus zeigen (Carlsson et al. 2000).

#### Frühe somatosensorische Areale und bewusste Wahrnehmung

Für die fMRT detektierbare Unterschiede in der Prozessierung zwischen bewusst wahrgenommenen und maskierten Stimuli liegen folglich nicht in S1 und oder S2, sondern in höheren kortikalen Zentren, dem posterior parietalen, sowie im ventral frontalen/insulären Kortex. Anders formuliert, bewusste und maskierte somatosensorische Stimuli scheinen zu einer sehr vergleichbaren S1- und S2-Aktivierung zu führen. Dieses Resultat entspricht der Hypothese, dass bewusste Wahrnehmung ein Phänomen ist, dessen zugrunde liegendes neuronales Korrelat besser mit höhergelegenen Arealen, als mit primären Arealen korreliert (Rees et al. 2002a; Crick and Koch 1995). Die Aktivierung von S1 und S2 kann demzufolge als aller Wahrscheinlichkeit nach notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für bewusste Wahrnehmung verstanden werden. Diese Annahme steht einmal im Einklang mit Arbeiten die beim Menschen zeigen konnten, dass eine subliminale somatosensorische Stimulation zu konsistenten evozierten Potentialen über dem primären somatosensorischen Kortex führt (Libet et al. 1967). Zum anderen legen Studien an Patienten mit Gehirnläsionen nahe, dass es trotz weitestgehend unveränderter Prozessierung in unversehrten primären Arealen, nicht zur bewussten

Wahrnehmung peripherer Stimuli kommt (Eimer et al. 2002; Preissl et al. 2001).

Allein die Länge des ISI zwischen Ziel- und Maskierungsstimulus lässt eine vergleichbare Prozessierung in S1 erwarten, denn schon 20-30 ms nach peripherer somatosensorischer Stimulation lassen sich erste Potentiale über dem Gyrus postcentralis ableiten. Bevor also der Maskierungsstimulus appliziert wird, hat der Zielstimulus 40-50 ms Zeit kortikal prozessiert zu werden. Das gleiche gilt für S2, denn obwohl Faserverbindungen für eine signifikante serielle Prozessierung zwischen S1 und S2 System sprechen, ist in einer magnetenzephalographischen Arbeit gezeigt worden, dass S2 und S1 nahezu zeitgleich aktiviert werden (Karhu and Tesche 1999).

#### **4.3.1 Schlussfolgerungen**

Es konnte in dieser Arbeit untersucht werden, dass ein sich Unterschied in der Stimulusprozessierung für bewusst wahrgenommene Stimuli (im Vergleich zu maskierten Stimuli) in Arealen zeigt, die auf einer höheren Hierarchieebene stehen als S1 und S2. Diese Areale konnten zum Teil identifiziert werden als Knotenpunkte eines kortikalen Netzwerks, das selektive Aufmerksamkeit vermittelt (Corbetta and Shulman 2002; Mesulam 1999). Dieses Ergebnis liefert weitere Evidenz für das enge Verhältnis von selektiver Aufmerksamkeit und bewusster Wahrnehmung.



## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Lokalisation der Kortexareale, in denen neuronale Aktivität mit der bewussten Wahrnehmung von taktilen Reizen assoziiert ist. Hierzu wurde mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRT) die Gehirnaktivität parallel zur Präsentation eines somatosensorischen Stimulus gemessen, der aufgrund eines Maskierungsparadigmas einmal bewusst und einmal nicht-bewusst prozessiert wurde. Über den Vergleich der Aktivierungsmuster, die den beiden unterschiedlichen Perzepten des physikalisch identischen Stimulus zugrunde lagen, konnten Areale identifiziert werden, in denen Aktivität mit bewusster Wahrnehmung korreliert. Im Falle des hier genutzten Paradigmas zur rückwärts gerichteten Maskierung (engl. backward-masking) kann ein zeitlich versetzt (später) applizierter Maskierungsstimulus am rechten Zeigefinger, die bewusste Wahrnehmung eines Zielstimulus am linken Zeigefinger verhindern (Meador et al. 1998a). Die Wahrscheinlichkeit der Maskierung hängt einerseits vom Interstimulusintervall (ISI), sowie von der Stimulusintensität ab. Diese Variablen wurden in einem psychophysikalischen Vorexperiment so bestimmt, dass eine Maskierungsrate von ca. 50% erreicht wurde. Für das fMRT-Experiment konnte daraufhin eine gleichgroße Anzahl an bewusst wahrgenommenen Stimuli und nicht-bewusst wahrgenommenen (maskierten) Zielstimuli verglichen werden. Für die bewusste Wahrnehmung des Zielstimulus konnte gezeigt werden, dass sie mit einer vermehrten Aktivierung bilateral im posterioren parietalen Kortex (Sulcus intraparietalis, Lobulus parietalis inferior, BA 40) assoziiert ist, die kontralateral stärker als ipsilateral zur Stimulation ausgeprägt ist. Darüber hinaus fanden sich Aktivierungen bilateral in der anterioren Insel (v.a. BA 13) und im angrenzenden ventralen Frontallappen (Gyrus frontalis inferior, BA 47). Im primären (S1) und sekundären (S2) somatosensorischen Kortex konnten keine Aktivierungsunterschiede detektiert werden. Dieses Resultat steht im Einklang mit Ergebnissen aus Arbeiten, in denen neuronale Korrelate bewusster Wahrnehmung im visuellen System untersucht worden sind (Lumer and Rees 1999; Rees et al. 2002a). Erstmals konnte jetzt gezeigt werden, dass auch im somatosensorischen System Aktivität in einem frontoparietalen Netzwerk eng mit bewusster Wahrnehmung assoziiert ist. Hierbei sind die in dieser Arbeit beschriebenen, besonders die posterior parietalen Aktivierungen deckungsgleich mit Knotenpunkten eines vielfach beschriebenen kortikalen Netzwerks, das selektive Aufmerksamkeit

vermittelt (Corbetta and Shulman 2002). Die insuläre Aktivierung spiegelt möglicherweise auch eine kategoriale Prozessierung innerhalb eines ventralen somatosensorischen Pfades wieder (Friedman et al. 1986; Murray and Mishkin 1984).

## 6 Literaturverzeichnis

- Andersson, J. L., Hutton, C., Ashburner, J., Turner, R., and Friston, K. (2001). "Modeling geometric deformations in EPI time series." *Neuroimage.*, 13(5), 903-919.
- Beck, D. M., Rees, G., Frith, C. D., and Lavie, N. (2001). "Neural correlates of change detection and change blindness." *Nat. Neurosci.*, 4(6), 645-650.
- Bellas, D. N., Novelly, R. A., Eskenazi, B., and Wasserstein, J. (1988). "Unilateral displacement in the olfactory sense: a manifestation of the unilateral neglect syndrome." *Cortex*, 24(2), 267-275.
- Bichot, N. P. and Schall, J. D. (1999). "Effects of similarity and history on neural mechanisms of visual selection." *Nat. Neurosci.*, 2(6), 549-554.
- Blankenburg, F., Taskin, B., Ruben, J., Moosmann, M., Ritter, P., Curio, G., and Villringer, A. (2003). "Imperceptible stimuli and sensory processing impediment." *Science*, 299(5614), 1864.
- Boynton, G. M., Engel, S. A., Glover, G. H., and Heeger, D. J. (1996). "Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1." *J. Neurosci.*, 16(13), 4207-4221.
- Breitmeyer, B. G. and Ogmen, H. (2000). "Recent models and findings in visual backward masking: a comparison, review, and update." *Percept. Psychophys.*, 62(8), 1572-1595.
- Bressler, S. L. (1995). "Large-scale cortical networks and cognition." *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 20(3), 288-304.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaus*, Barth, Leipzig.

Burton, H., Abend, N. S., MacLeod, A. M., Sinclair, R. J., Snyder, A. Z., and Raichle, M. E. (1999). "Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: a positron emission tomography study." *Cereb. Cortex*, 9(7), 662-674.

Burton, H. and Fabri, M. (1995). "Ipsilateral intracortical connections of physiologically defined cutaneous representations in areas 3b and 1 of macaque monkeys: projections in the vicinity of the central sulcus." *J. Comp Neurol.*, 355(4), 508-538.

Burton, H. and Sinclair, R. J. (2000). "Attending to and remembering tactile stimuli: a review of brain imaging data and single-neuron responses." *J. Clin. Neurophysiol.*, 17(6), 575-591.

Bushnell, M. C., Goldberg, M. E., and Robinson, D. L. (1981). "Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention." *J. Neurophysiol.*, 46(4), 755-772.

Carlsson, K., Petrovic, P., Skare, S., Petersson, K. M., and Ingvar, M. (2000). "Tickling expectations: neural processing in anticipation of a sensory stimulus." *J. Cogn Neurosci.*, 12(4), 691-703.

Caselli, R. J. (1993). "Ventrolateral and dorsomedial somatosensory association cortex damage produces distinct somesthetic syndromes in humans." *Neurology*, 43(4), 762-771.

Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C., and Duncan, G. H. (1994). "Distributed processing of pain and vibration by the human brain." *J. Neurosci.*, 14(7), 4095-4108.

Colby, C. L., Duhamel, J. R., and Goldberg, M. E. (1996). "Visual, presaccadic, and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area." *J. Neurophysiol.*, 76(5), 2841-2852.

Corbetta, M., Kincade, J. M., Ollinger, J. M., McAvoy, M. P., and Shulman, G. L. (2000). "Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior

parietal cortex." *Nat. Neurosci.*, 3(3), 292-297.

Corbetta, M., Miezin, F. M., Shulman, G. L., and Petersen, S. E. (1993). "A PET study of visuospatial attention." *J. Neurosci.*, 13(3), 1202-1226.

Corbetta, M. and Shulman, G. L. (2002). "Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain." *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(3), 201-215.

Corkin, S., Milner, B., and Rasmussen, T. (1970). "Somatosensory thresholds--contrasting effects of postcentral-gyrus and posterior parietal-lobe excisions." *Arch. Neurol.*, 23(1), 41-58.

Crick, F. and Koch, C. (1995). "Are we aware of neural activity in primary visual cortex?" *Nature*, 375(6527), 121-123.

Crick, F. and Koch, C. (2003). "A framework for consciousness." *Nat. Neurosci.*, 6(2), 119-126.

D'Esposito, M., Ballard, D., Aguirre, G. K., and Zarahn, E. (1998). "Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study." *Neuroimage.*, 8(3), 274-282.

Damasio, A. R., Damasio, H., and Van Hoesen, G. W. (1982). "Prosopagnosia: anatomic basis and behavioral mechanisms." *Neurology*, 32(4), 331-341.

Davis, K. D., Kwan, C. L., Crawley, A. P., and Mikulis, D. J. (1998). "Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli." *J. Neurophysiol.*, 80(3), 1533-1546.

Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, L., Bihan, D. L., Mangin, J. F., Poline, J. B., and Riviere, D. (2001). "Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming." *Nat. Neurosci.*, 4(7), 752-758.

Deuchert, M., Ruben, J., Schwiemann, J., Meyer, R., Thees, S., Krause, T.,

Blankenburg, F., Villringer, K., Kurth, R., Curio, G., and Villringer, A. (2002a). "Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation." *Neuroreport*, 13(3), 365-369.

Deuchert, M., Ruben, J., Schwiemann, J., Meyer, R., Thees, S., Krause, T., Blankenburg, F., Villringer, K., Kurth, R., Curio, G., and Villringer, A. (2002b). "Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation." *Neuroreport*, 13(3), 365-369.

Deuel, R. K. and Regan, D. J. (1985). "Parietal hemineglect and motor deficits in the monkey." *Neuropsychologia*, 23(3), 305-314.

Driver, J. and Vuilleumier, P. (2001). "Perceptual awareness and its loss in unilateral neglect and extinction." *Cognition*, 79(1-2), 39-88.

Eidelberg, E. and Schwartz, A. S. (1971). "Experimental analysis of the extinction phenomenon in monkeys." *Brain*, 94(1), 91-108.

Eimer, M., Maravita, A., Van Velzen, J., Husain, M., and Driver, J. (2002). "The electrophysiology of tactile extinction: ERP correlates of unconscious somatosensory processing." *Neuropsychologia*, 40(13), 2438-2447.

Engel, A. K., Konig, P., Kreiter, A. K., Schillen, T. B., and Singer, W. (1992). "Temporal coding in the visual cortex: new vistas on integration in the nervous system." *Trends Neurosci.*, 15(6), 218-226.

Felleman, D. J. and Van Essen, D. C. (1991). "Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex." *Cereb. Cortex*, 1(1), 1-47.

Ffytche, D. H., Howard, R. J., Brammer, M. J., David, A., Woodruff, P., and Williams, S. (1998). "The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations." *Nat. Neurosci.*, 1(8), 738-742.

Forss, N., Hietanen, M., Salonen, O., and Hari, R. (1999). "Modified activation of

somatosensory cortical network in patients with right-hemisphere stroke." *Brain*, 122(Pt 10), 1889-1899.

Francis, S. T., Kelly, E. F., Bowtell, R., Dunseath, W. J., Folger, S. E., and McGlone, F. (2000). "fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips." *Neuroimage.*, 11(3), 188-202.

Friedman, D. P., Murray, E. A., O'Neill, J. B., and Mishkin, M. (1986). "Cortical connections of the somatosensory fields of the lateral sulcus of macaques: evidence for a corticolimbic pathway for touch." *J. Comp Neurol.*, 252(3), 323-347.

Friston, K. J. (1996). "Statistical parametric mapping and other analyses of functional imaging data." *Brain Mapping. The Methods*, A. W. Toga and J. C. Mazziotta, eds., Academic Press, San Diego, 363-388.

Friston, K. J., Frith, C. D., Liddle, P. F., Dolan, R. J., Lammertsma, A. A., and Frackowiak, R. S. (1990). "The relationship between global and local changes in PET scans." *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 10(4), 458-466.

Friston, K. J., Holmes, A. P., and Worsley, K. J. (1999b). "How many subjects constitute a study?" *Neuroimage.*, 10(1), 1-5.

Friston, K. J., Holmes, A. P., and Worsley, K. J. (1999a). "How many subjects constitute a study?" *Neuroimage.*, 10(1), 1-5.

Gelnar, P. A., Krauss, B. R., Szeverenyi, N. M., and Apkarian, A. V. (1998b). "Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study." *Neuroimage.*, 7(4 Pt 1), 261-283.

Gelnar, P. A., Krauss, B. R., Szeverenyi, N. M., and Apkarian, A. V. (1998a). "Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study." *Neuroimage.*, 7(4 Pt 1), 261-283.

Geschwind, N. (1965). "Disconnexion syndromes in animals and man. I." *Brain*, 88(2),

237-294.

Gottlieb, J. P., Kusunoki, M., and Goldberg, M. E. (1998). "The representation of visual salience in monkey parietal cortex." *Nature*, 391(6666), 481-484.

Gur, M. and Snodderly, D. M. (1997). "A dissociation between brain activity and perception: chromatically opponent cortical neurons signal chromatic flicker that is not perceived." *Vision Res.*, 37(4), 377-382.

Hagen, M. C., Zald, D. H., Thornton, T. A., and Pardo, J. V. (2002). "Somatosensory processing in the human inferior prefrontal cortex." *J. Neurophysiol.*, 88(3), 1400-1406.

Head, H. and Holmes, G. (1911). "Sensory disturbances from cerebral lesions." *Brain*, 34, 102-254.

Heeger, D. J. and Ress, D. (2002). "What does fMRI tell us about neuronal activity?" *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(2), 142-151.

Heilman, K. M., Bowers, D., Coslett, H. B., Whelan, H., and Watson, R. T. (1985). "Directional hypokinesia: prolonged reaction times for leftward movements in patients with right hemisphere lesions and neglect." *Neurology*, 35(6), 855-859.

Heilmann, K. M., Watson R.T., and Valenstein, E. (1993). "Neglect and related disorders." *Clinical neuropsychology*, K. M. Heilmann and E. Valenstein, eds., Oxford University Press, New York, 279-336.

Hodge, C. J., Jr., Huckins, S. C., Szeverenyi, N. M., Fonte, M. M., Dubroff, J. G., and Davuluri, K. (1998). "Patterns of lateral sensory cortical activation determined using functional magnetic resonance imaging." *J. Neurosurg.*, 89(5), 769-779.

Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., and Mangun, G. R. (2000). "The neural mechanisms of top-down attentional control." *Nat. Neurosci.*, 3(3), 284-291.

Huettel, S. A., Guzeldere, G., and McCarthy, G. (2001). "Dissociating the neural



mechanisms of visual attention in change detection using functional MRI." *J. Cogn Neurosci.*, 13(7), 1006-1018.

Inui, K., Wang, X., Tamura, Y., Kaneoke, Y., and Kakigi, R. (2004). "Serial processing in the human somatosensory system." *Cereb. Cortex*, 14(8), 851-857.

Iwamura, Y. (1998). "Hierarchical somatosensory processing." *Curr. Opin. Neurobiol.*, 8(4), 522-528.

Iwamura, Y., Tanaka, M., Sakamoto, M., and Hikosaka, O. (1993). "Rostrocaudal gradients in the neuronal receptive field complexity in the finger region of the alert monkey's postcentral gyrus." *Exp. Brain Res.*, 92(3), 360-368.

Johannsen, P., Jakobsen, J., Bruhn, P., Hansen, S. B., Gee, A., Stodkilde-Jorgensen, H., and Gjedde, A. (1997). "Cortical sites of sustained and divided attention in normal elderly humans." *Neuroimage.*, 6(3), 145-155.

Jonides, J., Smith, E. E., Marshuetz, C., Koeppe, R. A., and Reuter-Lorenz, P. A. (1998). "Inhibition in verbal working memory revealed by brain activation." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 95(14), 8410-8413.

Kaas, J. H. (1983). "What, if anything, is SI? Organization of first somatosensory area of cortex." *Physiol Rev.*, 63(1), 206-231.

Kaas, J. H. (1990). "Somatosensory System." *The Human Nervous System*, G. Paxinos, ed., Academic Press, San Diego, 813-844.

Kanwisher, N. (2001). "Neural events and perceptual awareness." *Cognition*, 79(1-2), 89-113.

Kanwisher, N., McDermott, J., and Chun, M. M. (1997). "The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception." *J. Neurosci.*, 17(11), 4302-4311.

Karhu, J. and Tesche, C. D. (1999). "Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices." *J. Neurophysiol.*, 81(5), 2017-2025.

Karnath, H. O., Ferber, S., and Himmelbach, M. (2001). "Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe." *Nature*, 411(6840), 950-953.

Kastner, S., Pinsk, M. A., De Weerd, P., Desimone, R., and Ungerleider, L. G. (1999). "Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation." *Neuron*, 22(4), 751-761.

Kastner, S. and Ungerleider, L. G. (2001). "The neural basis of biased competition in human visual cortex." *Neuropsychologia*, 39(12), 1263-1276.

Kleinschmidt, A., Buchel, C., Zeki, S., and Frackowiak, R. S. (1998). "Human brain activity during spontaneously reversing perception of ambiguous figures." *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 265(1413), 2427-2433.

Klingberg, T., Kawashima, R., and Roland, P. E. (1996). "Activation of multi-modal cortical areas underlies short-term memory." *Eur. J. Neurosci.*, 8(9), 1965-1971.

Korvenoja, A., Huttunen, J., Salli, E., Pohjonen, H., Martinkauppi, S., Palva, J. M., Lauronen, L., Virtanen, J., Ilmoniemi, R. J., and Aronen, H. J. (1999). "Activation of multiple cortical areas in response to somatosensory stimulation: combined magnetoencephalographic and functional magnetic resonance imaging." *Hum. Brain Mapp.*, 8(1), 13-27.

Kwong, K. K., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Goldberg, I. E., Weisskoff, R. M., Poncelet, B. P., Kennedy, D. N., Hoppel, B. E., Cohen, M. S., Turner, R., and . (1992). "Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 89(12), 5675-5679.

Leibovitch, F. S., Black, S. E., Caldwell, C. B., Ebert, P. L., Ehrlich, L. E., and Szalai, J. P. (1998). "Brain-behavior correlations in hemispatial neglect using CT and SPECT: the

Sunnybrook Stroke Study." *Neurology*, 50(4), 901-908.

Libet, B., Alberts, W. W., Wright, E. W., Jr., and Feinstein, B. (1967). "Responses of human somatosensory cortex to stimuli below threshold for conscious sensation." *Science*, 158(808), 1597-1600.

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. (2001a). "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal." *Nature*, 412(6843), 150-157.

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. (2001b). "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal." *Nature*, 412(6843), 150-157.

Lumer, E. D., Friston, K. J., and Rees, G. (1998). "Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain." *Science*, 280(5371), 1930-1934.

Lumer, E. D. and Rees, G. (1999). "Covariation of activity in visual and prefrontal cortex associated with subjective visual perception." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 96(4), 1669-1673.

Macaluso, E., Eimer, M., Frith, C. D., and Driver, J. (2003). "Preparatory states in crossmodal spatial attention: spatial specificity and possible control mechanisms." *Exp. Brain Res.*, 149(1), 62-74.

Macaluso, E., Frith, C. D., and Driver, J. (2002). "Supramodal effects of covert spatial orienting triggered by visual or tactile events." *J. Cogn Neurosci.*, 14(3), 389-401.

Malonek, D. and Grinvald, A. (1996). "Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping." *Science*, 272(5261), 551-554.

Mansfield, P. and Maudsley, A. A. (1977). "Medical imaging by NMR." *Br. J. Radiol.*, 50(591), 188-194.

- Martinez-Conde, S., Macknik, S. L., and Hubel, D. H. (2000). "Microsaccadic eye movements and firing of single cells in the striate cortex of macaque monkeys." *Nat. Neurosci.*, 3(3), 251-258.
- McGlone, F., Kelly, E. F., Trulsson, M., Francis, S. T., Westling, G., and Bowtell, R. (2002). "Functional neuroimaging studies of human somatosensory cortex." *Behav. Brain Res.*, 135(1-2), 147-158.
- Meador, K. J., Ray, P. G., Day, L., Ghelani, H., and Loring, D. W. (1998a). "Physiology of somatosensory perception: cerebral lateralization and extinction." *Neurology*, 51(3), 721-727.
- Meador, K. J., Ray, P. G., Day, L., Ghelani, H., and Loring, D. W. (1998b). "Physiology of somatosensory perception: cerebral lateralization and extinction." *Neurology*, 51(3), 721-727.
- Meador, K. J., Ray, P. G., Echauz, J. R., Loring, D. W., and Vachtsevanos, G. J. (2002). "Gamma coherence and conscious perception." *Neurology*, 59(6), 847-854.
- Meadows, J. C. (1974). "Disturbed perception of colours associated with localized cerebral lesions." *Brain*, 97(4), 615-632.
- Mesulam, M. M. (1981). "A cortical network for directed attention and unilateral neglect." *Ann. Neurol.*, 10(4), 309-325.
- Mesulam, M. M. (1998). "From sensation to cognition." *Brain*, 121(Pt 6), 1013-1052.
- Mesulam, M. M. (1999). "Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events." *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 354(1387), 1325-1346.
- Mima, T., Ikeda, A., Nagamine, T., Yazawa, S., Kunieda, T., Mikuni, N., Taki, W., Kimura, J., and Shibasaki, H. (1997). "Human second somatosensory area: subdural and magnetoencephalographic recording of somatosensory evoked responses." *J. Neurol.*

Neurosurg. Psychiatry, 63(4), 501-505.

Mishkin, M. (1979). "Analogous neural models for tactual and visual learning." *Neuropsychologia*, 17(2), 139-151.

Mort, D. J., Malhotra, P., Mannan, S. K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C., and Husain, M. (2003). "The anatomy of visual neglect." *Brain*, 126(Pt 9), 1986-1997.

Mufson, E. J., Mesulam, M. M., and Pandya, D. N. (1981). "Insular interconnections with the amygdala in the rhesus monkey." *Neuroscience*, 6(7), 1231-1248.

Murray, E. A. and Mishkin, M. (1984). "Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys." *Behav. Brain Res.*, 11(1), 67-83.

Nakamura, K. and Colby, C. L. (2000). "Visual, saccade-related, and cognitive activation of single neurons in monkey extrastriate area V3A." *J. Neurophysiol.*, 84(2), 677-692.

Nakamura, R. K. and Mishkin, M. (1980). "Blindness in monkeys following non-visual cortical lesions." *Brain Res.*, 188(2), 572-577.

Nakamura, R. K. and Mishkin, M. (1986). "Chronic 'blindness' following lesions of nonvisual cortex in the monkey." *Exp. Brain Res.*, 63(1), 173-184.

Nobre, A. C., Allison, T., and McCarthy, G. (1994). "Word recognition in the human inferior temporal lobe." *Nature*, 372(6503), 260-263.

Nobre, A. C., Sebestyen, G. N., Gitelman, D. R., Mesulam, M. M., Frackowiak, R. S., and Frith, C. D. (1997). "Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography." *Brain*, 120(Pt 3), 515-533.

Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., and Ugurbil, K. (1992). "Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging." *Proc. Natl. Acad. Sci. U.*

S. A, 89(13), 5951-5955.

Oldfield, R. C. (1971). "The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory." *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.

Polonara, G., Fabri, M., Manzoni, T., and Salvolini, U. (1999). "Localization of the first and second somatosensory areas in the human cerebral cortex with functional MR imaging." *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 20(2), 199-205.

Pons, T. P., Garraghty, P. E., Friedman, D. P., and Mishkin, M. (1987). "Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex." *Science*, 237(4813), 417-420.

Portas, C. M., Strange, B. A., Friston, K. J., Dolan, R. J., and Frith, C. D. (2000). "How does the brain sustain a visual percept?" *Proc. R. Soc. Lond B Biol. Sci.*, 267(1446), 845-850.

Posner, M. I. (1980). "Orienting of attention." *Q. J. Exp. Psychol.*, 32(1), 3-25.

Posner, M. I., Walker, J. A., Friedrich, F. J., and Rafal, R. D. (1984). "Effects of parietal injury on covert orienting of attention." *J. Neurosci.*, 4(7), 1863-1874.

Posner, M. (1982). "Cumulative development of attentional theory." *American Psychologist*, 37, 168-179.

Preissl, H., Flor, H., Lutzenberger, W., Duffner, F., Freudenstein, D., Grote, E., and Birbaumer, N. (2001). "Early activation of the primary somatosensory cortex without conscious awareness of somatosensory stimuli in tumor patients." *Neurosci. Lett.*, 308(3), 193-196.

Rafal, R. D. (1994). "Neglect." *Curr. Opin. Neurobiol.*, 4(2), 231-236.

Rees, G., Kreiman, G., and Koch, C. (2002b). "Neural correlates of consciousness in humans." *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(4), 261-270.

Rees, G., Kreiman, G., and Koch, C. (2002a). "Neural correlates of consciousness in

humans." *Nat. Rev. Neurosci.*, 3(4), 261-270.

Rees, G., Wojciulik, E., Clarke, K., Husain, M., Frith, C., and Driver, J. (2002c). "Neural correlates of conscious and unconscious vision in parietal extinction." *Neurocase.*, 8(5), 387-393.

Rensink, R. A., O'Regan, J. K., and Clark, J. (1997). "To see or not to see: the need for attention to perceive changes in visual scenes." *Psychological Science*, 8, 368-373.

RICKHAM, P. P. (1964). "HUMAN EXPERIMENTATION. CODE OF ETHICS OF THE WORLD MEDICAL ASSOCIATION. DECLARATION OF HELSINKI." *Br. Med. J.*, 5402, 177.

Ritter, P. Neurovaskuläre und neurometabolische Kopplung bei kortikaler Aktivierung und Deaktivierung. 2004.

Ref Type: Generic

Romo, R., Hernandez, A., Zainos, A., and Salinas, E. (1998). "Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation." *Nature*, 392(6674), 387-390.

Rorden, C. and Brett, M. (2000). "Stereotaxic display of brain lesions." *Behav. Neurol.*, 12(4), 191-200.

Ruben, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Meyer, R., Krause, T., Curio, G., Villringer, K., Kurth, R., and Villringer, A. (2001). "Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex." *Cereb. Cortex*, 11(5), 463-473.

Sahraie, A., Weiskrantz, L., Barbur, J. L., Simmons, A., Williams, S. C., and Brammer, M. J. (1997). "Pattern of neuronal activity associated with conscious and unconscious processing of visual signals." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 94(17), 9406-9411.

Schneider, R. J., Friedman, D. P., and Mishkin, M. (1993). "A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey." *Brain Res.*, 621(1), 116-120.

Shulman, G. L., Ollinger, J. M., Akbudak, E., Conturo, T. E., Snyder, A. Z., Petersen, S. E., and Corbetta, M. (1999). "Areas involved in encoding and applying directional expectations to moving objects." *J. Neurosci.*, 19(21), 9480-9496.

Shulman, G. L., Ollinger, J. M., Linenweber, M., Petersen, S. E., and Corbetta, M. (2001). "Multiple neural correlates of detection in the human brain." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98(1), 313-318.

Simoes, C., Jensen, O., Parkkonen, L., and Hari, R. (2003). "Phase locking between human primary and secondary somatosensory cortices." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 100(5), 2691-2694.

Smith, E. E. and Jonides, J. (1998). "Neuroimaging analyses of human working memory." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 95(20), 12061-12068.

Stoeckel, M. C., Weder, B., Binkofski, F., Buccino, G., Shah, N. J., and Seitz, R. J. (2003). "A fronto-parietal circuit for tactile object discrimination: an event-related fMRI study." *Neuroimage.*, 19(3), 1103-1114.

Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Curio, G., and Villringer, A. (2003). "Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorization." *Neuroimage.*, 18(3), 707-719.

Thompson, K. G., Bichot, N. P., and Schall, J. D. (1997). "Dissociation of visual discrimination from saccade programming in macaque frontal eye field." *J. Neurophysiol.*, 77(2), 1046-1050.

Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M., and Radda, G. K. (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." *Biochim. Biophys. Acta.*, 714(2), 265-270.

Treisman, A. M. and Gelade, G. (1980). "A feature-integration theory of attention." *Cognit. Psychol.*, 12(1), 97-136.



- Vallar, G. and Perani, D. (1986). "The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man." *Neuropsychologia*, 24(5), 609-622.
- Vanzetta, I. and Grinvald, A. (1999). "Increased cortical oxidative metabolism due to sensory stimulation: implications for functional brain imaging." *Science*, 286(5444), 1555-1558.
- Villringer, A. and Dirnagl, U. (1995). "Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging." *Cerebrovasc. Brain Metab Rev.*, 7(3), 240-276.
- Vuilleumier, P., Sagiv, N., Hazeltine, E., Poldrack, R. A., Swick, D., Rafal, R. D., and Gabrieli, J. D. (2001). "Neural fate of seen and unseen faces in visuospatial neglect: a combined event-related functional MRI and event-related potential study." *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 98(6), 3495-3500.
- Watson, R. T., Valenstein, E., Day, A., and Heilman, K. M. (1994). "Posterior neocortical systems subserving awareness and neglect. Neglect associated with superior temporal sulcus but not area 7 lesions." *Arch. Neurol.*, 51(10), 1014-1021.
- Weiskrantz, L. (2004). "Roots of blindsight." *Prog. Brain Res.*, 144, 229-241.
- Young, J. P., Geyer, S., Grefkes, C., Amunts, K., Morosan, P., Zilles, K., and Roland, P. E. (2003). "Regional cerebral blood flow correlations of somatosensory areas 3a, 3b, 1, and 2 in humans during rest: a PET and cytoarchitectural study." *Hum. Brain Mapp.*, 19(3), 183-196.
- Zhang, H. Q., Murray, G. M., Turman, A. B., Mackie, P. D., Coleman, G. T., and Rowe, M. J. (1996). "Parallel processing in cerebral cortex of the marmoset monkey: effect of reversible SI inactivation on tactile responses in SII." *J. Neurophysiol.*, 76(6), 3633-3655.
- Zihl, J., von Cramon, D., and Mai, N. (1983). "Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage." *Brain*, 106(Pt 2), 313-340.

## **7 Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die Dissertationsschrift von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

(Felix Kreidel)

## **8 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt der Arbeitsgruppe Somatosensorik des BNIC (Berlin NeuroImaging Center) und meinem Doktorvater Arno Villringer. Abgesehen von der großzügigen Bereitstellung der technischen Voraussetzungen, hätte ich diese Arbeit nicht ohne den konstruktiven Austausch in der Gruppe bewerkstelligen können. Felix Blankenburg, Birol Taskin, Matthias Moosmann und Petra Ritter bin ich für ihre kritische und lehrreiche Begleitung besonders dankbar.

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.