

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

DISSERTATION

Somatotope Organisation des sekundären somatosensorischen Kortex
des Menschen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jessica Ruben, geb. Schwiemann
aus Berlin

Gutachter/in: 1.: Prof. Dr. med. A. Villringer
 2.: Priv.-Doz. Dr. med. B. Pleger
 3.: Prof. Dr. med. R. Seitz

Datum der Promotion: 4. Februar 2011

meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund dieser Arbeit.....	1
1.1.1	Der primäre somatosensorische Kortex (SI)	2
1.1.2	Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII)	7
1.1.2.1	Kenntnisstand über SII verschiedener Säugetiere	7
1.1.2.2	Kenntnisstand über SII des Menschen	9
1.2	Zielsetzung	12
2	Methodik	13
2.1	Allgemeine Methodik.....	13
2.1.1	Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT).....	13
2.1.1.1	Der Kernspin	13
2.1.1.2	Longitudinalmagnetisierung.....	13
2.1.1.3	Transversalmagnetisierung.....	14
2.1.1.4	Relaxationsprozesse	14
2.1.1.5	Bildgenerierung.....	16
2.1.2	Funktionelle Bildgebung mit der MRT	17
2.1.2.1	Der BOLD-Kontrast.....	17
2.1.2.2	Die neurovaskuläre Kopplung.....	18
2.1.2.3	Sequenzen in der fMRT	20
2.1.2.3.1	Die Gradienten-Echo-Sequenz	20
2.1.2.3.2	Echo-Planar-Imaging (EPI)	21
2.2	Spezielle Methodik.....	22
2.2.1	Probanden.....	22
2.2.2	Versuchsaufbau	22
2.2.2.1	Elektrische Stimulation	22
2.2.2.2	MRT-Experiment	24
2.2.2.3	Stimulationsprotokoll	27
2.2.3	Datenanalyse und Visualisierung der Ergebnisse	28
2.2.3.1	Bewegungskorrektur	28

2.2.3.2	Überführung der funktionellen Daten in den dreidimensionalen Raum, räumliche Standardisierung und Eliminierung linearer Trends	28
2.2.3.3	Statistische Datenanalyse mit dem Allgemeinen Linearen Modell	29
2.2.3.4	Berechnung räumlicher Distanzen	32
2.2.3.5	Visualisierung der Aktivierungskarten und kortikale Oberflächenrekonstruktion	32
2.2.4	Fingerrepräsentationen in SI	33
2.2.5	Zuordnung der Aktivierungen zu den Subarealen von SI	33
3	Ergebnisse	35
3.1	Aktivierungen im primären somatosensorischen Kortex (SI).....	35
3.1.1	SI-Aktivierungen bei Stimulation der Finger	37
3.1.2	SI-Aktivierungen bei Stimulation der Großzehe.....	40
3.1.3	Somatotopie in SI	41
3.2	Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex (SII).....	41
3.2.1	SII _{kontra} - Kontralaterale SII-Aktivierungen.....	41
3.2.2	SII _{ipsi} - Ipsilaterale SII-Aktivierungen.....	46
3.2.3	Somatotopie in SII.....	48
3.3	Aktivierungen in weiteren kortikalen Arealen	48
3.3.1	Posteriorer parietaler Kortex	49
3.3.2	Supplementärmotorisches Areal (SMA) und cingulomotorisches Areal (CMA)	49
3.3.3	Insulärer Kortex.....	50
3.3.4	Gyrus temporalis superior	50
4	Diskussion	51
4.1	Aktivierungen im primären somatosensorischen Kortex (SI).....	51
4.1.1	SI-Aktivierungen bei Stimulation der Finger	51
4.1.2	SI-Aktivierungen bei Stimulation der Großzehe.....	55
4.1.3	Somatotopie in SI	56
4.1.4	Lateralisierung in SI	57
4.2	Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex (SII).....	57
4.2.1	SII _{kontra} - Kontralateraler sekundärer somatosensorischer Kortex.....	57
4.2.1.1	Fingerrepräsentation in SII _{kontra}	58

4.2.1.2	Großzehenrepräsentation in SII _{kontra}	59
4.2.1.3	Somatotopie in SII _{kontra}	59
4.2.2	SII _{ipsi} – Ipsilateraler sekundärer somatosensorischer Kortex	64
4.2.3	Funktionelle Bedeutung von SII	66
4.3	Aktivierungen in weiteren kortikalen Arealen	67
4.3.1	Posteriorer parietaler Kortex	68
4.3.2	Supplementärmotorisches und cingulomotorisches Areal	70
4.3.3	Insulärer Kortex.....	71
4.3.4	Gyrus temporalis superior	72
4.4	Zusammenfassende Diskussion.....	73
5	Zusammenfassung.....	75
6	Literaturverzeichnis.....	77
7	Glossar.....	95
8	Lebenslauf.....	97
9	Publikationen.....	99
10	Danksagung.....	101
11	Erklärung.....	103

1 Einleitung

1.1 Hintergrund dieser Arbeit

Innerhalb eines funktionellen sensorischen Systems, wie u.a. dem somatosensorischen, dem auditorischen oder dem visuellen System, führt ein alltäglicher peripherer Reiz über die Erregung unterschiedlicher spezialisierter peripherer Rezeptoren zu einer Erregung entsprechender Neurone in primären sensorischen Arealen der menschlichen Hirnrinde (Kortex), u.a. im primären somatosensorischen Kortex (SI), im primären auditorischen Kortex (A1) sowie im primären visuellen Kortex (V1). Dort werden die einzelnen Informationen zunächst hinsichtlich ihrer einzelnen Submodalitäten verarbeitet. Im Verlauf nachfolgender serieller bzw. paralleler Projektion in sekundäre und tertiäre Areale findet eine zunehmende Integration der verschiedenen Teilinformationen statt. In multimodalen Assoziationsarealen erfolgt dann die integrative Verarbeitung der Informationen verschiedener Sinnesmodalitäten. Nach Projektion von uni- und multimodalen Arealen zu prämotorischen und motorischen Kortexarealen können entsprechende motorische Handlungen initiiert werden.

Im somatosensorischen System, dem die vorliegende Arbeit gewidmet ist, werden die Informationen aus den peripheren Rezeptoren entsprechend der einzelnen Submodalitäten - Berührungsempfindung, Propriozeption, Thermozeption und Schmerz - zunächst getrennt analysiert. Erst durch die anschließende Integration der fragmentierten Informationen in höheren kortikalen Arealen wird es ermöglicht, z.B. ein Gesamtbild eines in der Hand gehaltenen Objektes zu rekonstruieren, was nach Abgleich mit gelernten taktilen Vorerfahrungen zur Erkennung desselben führt. Unabdingbare Voraussetzung sind hierzu u.a. die Verknüpfung von Berührungsempfindung mit Propriozeption sowie der Zugriff auf ein somatosensorisches Gedächtnis. In der Vorstellung, dass bei der taktilen Exploration der Oberfläche dieses Objektes ein Geräusch, d.h. ein akustischer Reiz, entsteht, wird deutlich, dass dieser dann in multisensorischen Arealen integrativ in die komplexere Verarbeitung mit einbezogen wird.

Innerhalb des somatosensorischen Systems sind als wesentliche in die Prozessierung somatosensorischer Informationen involvierte kortikale Strukturen der primäre und der sekundäre somatosensorische Kortex charakterisiert worden (*Penfield & Rasmussen, 1950; Woolsey, 1958; Mountcastle, 1980; Burton, 1986; Kaas, 1990*). Die somatosensorischen

Afferenzen sind aus der Peripherie zum zentralen Nervensystem (ZNS) anatomisch so organisiert, dass die räumlichen Relationen zwischen den Rezeptoren in der Peripherie auch zentral bewahrt werden. So bilden Nervenfasern von primären Sinneszellen, die benachbarte rezeptive Felder abdecken, Verbindungen mit nebeneinanderliegenden Neuronen zweiter und höherer Ordnung im ZNS. In diesen neuralen Karten liegt letztlich der Schlüssel zu der Fähigkeit, Stimuli präzise zu lokalisieren.

Diese Erhaltung der räumlichen Relationen von Rezeptoreingängen nach zentral wird im somatosensorischen System als Somatotopie bezeichnet und findet Analogien in Form der Retinotopie im visuellen System und der Tonotopie im auditorischen System. Die Ausprägung dieser Organisation scheint sich dabei jedoch in den jeweiligen primären, sekundären, tertiären und nachgeschalteten Assoziationsarealen sehr zu unterscheiden.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit der bislang nur unzureichend verstandenen Organisation des *sekundären* somatosensorischen Kortex (SII) des Menschen im Hinblick auf eine potentielle Somatotopie und vergleicht diese mit der bereits wesentlich detaillierter bekannten Organisation des *primären* somatosensorischen Kortex (SI), ferner mit hierarchisch höheren, in die Prozessierung somatosensorischer Informationen involvierten, z.T. multimodalen kortikalen Arealen.

Im Folgenden wird der aktuelle Kenntnisstand zu SI und SII dargestellt.

1.1.1 Der primäre somatosensorische Kortex (SI)

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) des Primaten befindet sich im Gyrus postcentralis im anterioren Parietallappen. Für den Menschen konnte der amerikanische Neurochirurg Harvey Cushing 1909 erstmals intraoperativ an wachen Patienten zeigen, dass die elektrische Stimulation des Gyrus postcentralis sensible Empfindungen auslöst (*Cushing, 1909*). Von den Anatomen Korbinian Brodmann sowie Oskar und Cécile Vogt wurde ebenfalls Anfang des 20. Jahrhunderts eine Unterteilung dieser anatomischen Struktur nach zytoarchitektonischen Gesichtspunkten vorgenommen, so dass heutzutage von rostral nach kaudal die Areae 3a, 3b, 1 und 2 unterschieden werden (*Brodmann, 1909; Vogt & Vogt, 1919*) (s. *Abbildung 1.1*).

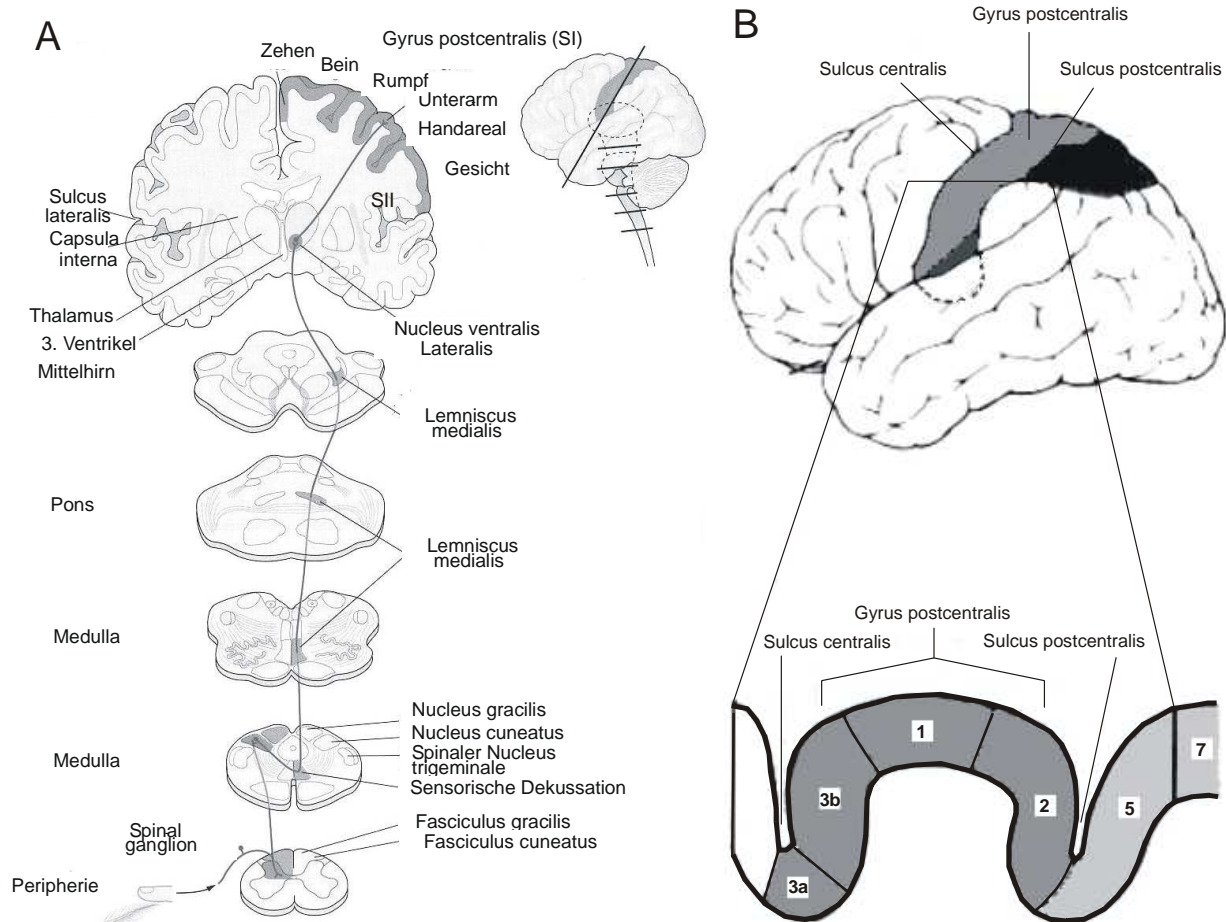


Abbildung 1.1 A) Der Verlauf der somatosensorischen Bahn von der Peripherie zum Kortex (modifiziert nach *Kandel et al., 2000*). B) Die Unterteilung des primären somatosensorischen Kortex (SI) im Gyrus postcentralis in vier Subareale (Area 3a, 3b, 1 und 2) (modifiziert nach *Kandel et al., 1996*).

Diese vier distinkten zytoarchitektonischen Areae werden überwiegend von neuronalen Afferenzen aus dem ventroposterioren Kernkomplex des ipsilateralen Thalamus erreicht. Hierhin wiederum gelangen die von den unterschiedlichen peripheren Rezeptoren stammenden somatosensorischen Afferenzen, nachdem sie über die Axone der pseudounipolaren Nervenzellen in den Spinalganglien in das zentrale Nervensystem eingetreten und ipsilateral im Hinterstrang des Rückenmarkes ascendiert sind, im Nucleus gracilis und cuneatus der Medulla oblongata umgeschaltet wurden und anschließend auf die kontralaterale Seite gekreuzt sind. Der Großteil der thalamokortikalen Fasern projiziert zu Neuronen in Area 3a und 3b, die z.T. weiter zu den Areae 1 und 2 projizieren. Ein kleinerer Teil der thalamokortikalen Fasern erreicht direkt Neurone der Areae 1 und 2. In einer wegweisenden Arbeit gelang Powell und Mountcastle der

Nachweis, dass die zytoarchitektonische Unterscheidbarkeit der kortikalen Subareale auch mit funktionellen Unterschieden assoziiert ist; während die Areae 3b und 1 vorwiegend von Afferenzen von Hautrezeptoren erreicht werden, erhalten die Area 2 zusätzlich und Area 3a bevorzugt propriozeptive Informationen aus Muskeln und Gelenken (*Powell & Mountcastle, 1959a; Powell & Mountcastle, 1959b*). Untereinander sind die vier Areae in SI durch kortikokortikale Verbindungen hochgradig miteinander vernetzt, was funktionell die in *Abschnitt 1.1* erwähnte Integration der einzelnen Informationen ermöglicht. Hinsichtlich der Unterteilung von SI in vier Subareale wird diskutiert, ob lediglich Area 3b in Primaten als Homolog zu SI in Nicht-Primaten das eigentliche primäre somatosensorische Projektionsareal, d.h. SI im engeren Sinne (engl. *SI proper*) darstellt (Kaas, 1983) (s. auch *Abschnitt 4.1.1*).

Neben der anatomisch-funktionellen Unterteilung des Gyrus postcentralis in die vier Areae besteht eine örtliche Spezifität der einzelnen Neuronenkolumnen in SI. Das dadurch ermöglichte in *Abschnitt 1.1* erwähnte und als Somatotopie bezeichnete Organisationsprinzip wurde für den primären somatosensorischen Kortex (SI) des Menschen erstmals 1937 durch den Neurochirurgen Penfield und seinen Kollegen Boldrey beschrieben (*Penfield & Boldrey, 1937*). Diese stimulierten bei 163 wachen Patienten den im Rahmen eines epilepsiechirurgischen Eingriffes freigelegten Kortex im Bereich des Sulcus centralis und registrierten die ausgelöst von den Patienten berichteten Empfindungen und die motorischen Reaktionen in einer Zeichnung dieser sogenannten rolandischen Region. Auf diese Weise fanden sie eine somatotopie Repräsentation des Körpers für das motorische System im Bereich des Gyrus praecentralis als anatomischer Sitz des primären motorischen Kortex (MI) sowie für das somatosensorische System im Bereich des Gyrus postcentralis als anatomischer Sitz des primären somatosensorischen Kortex (SI). Die Sequenz der sensiblen kortikalen Repräsentationsareale spiegelte dabei in Form des sogenannten Homunkulus die Abfolge der peripheren Körperregionen wider (*Penfield & Rasmussen, 1950*) (s. *Abbildung 1.2*).

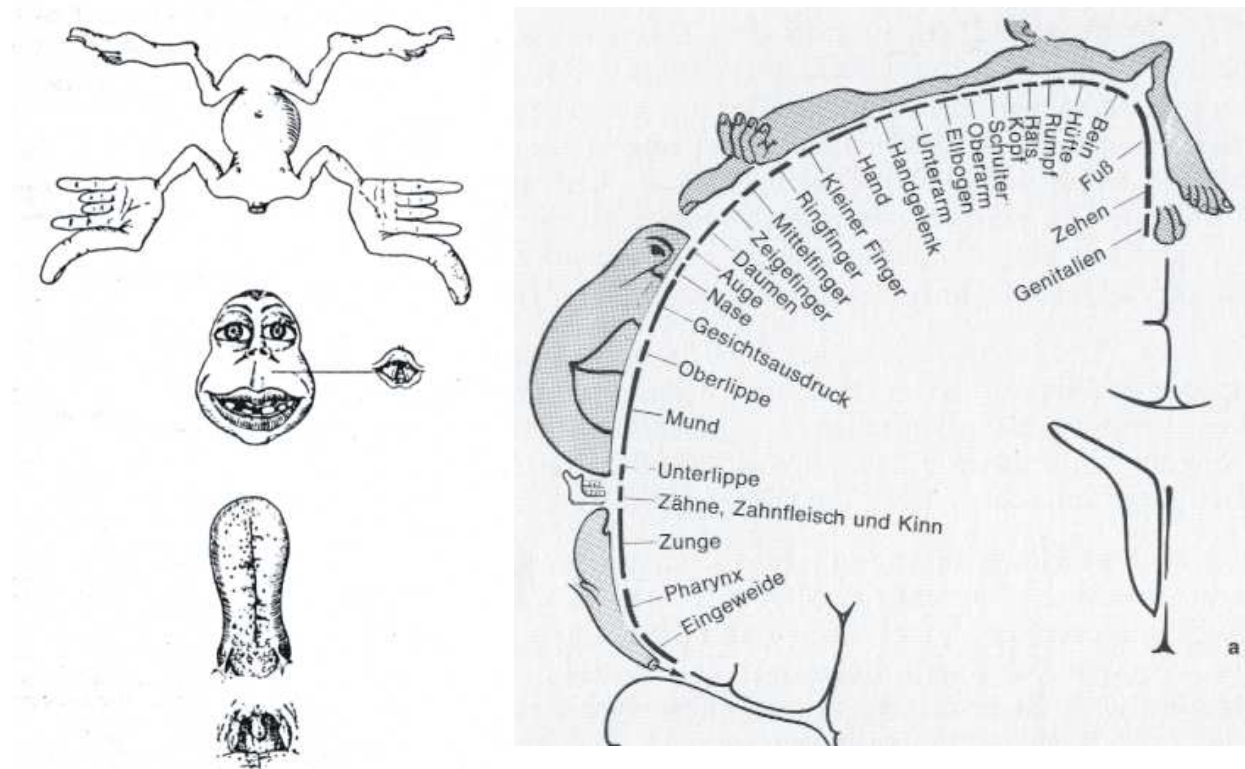


Abbildung 1.2 Der von Penfield und Mitarbeitern erarbeitete Homunkulus der somatosensorischen Repräsentationen, links in seiner ersten Fassung (*Penfield & Boldrey, 1937*), rechts in überarbeiteter Version am Koronarschnitt dargestellt (modifiziert nach *Penfield & Rasmussen, 1950*).

Im somatosensorischen Homunkulus befinden sich mittelliniennah im Bereich der Mantelkante die Repräsentationen der Genitalien, der Zehen und der Füße, es folgen nach lateral die proximalen Anteile der unteren Extremitäten, der Rumpf, die oberen Extremitäten inklusive des Handareals bis hin zur Repräsentation der Gesichtshaut, der Lippen und des Mundes sowie der Zunge. Dabei ist auffällig, dass die jeweilige kortikale Ausdehnung der Repräsentation einer peripheren Körperregion keineswegs dessen tatsächlicher peripherer Oberflächenausdehnung entspricht. Dies wird vor allem bei Betrachtung des Handareals inklusive der Repräsentationen der einzelnen Finger sowie von Gesicht und Lippen deutlich, die in Relation zu ihrer peripheren Größe deutlich überproportional repräsentiert sind. Diese relative „Überrepräsentation“ entspricht der Dichte der peripheren Hautrezeptoren dieser Regionen und spiegelt die funktionell herausragende Relevanz dieser Körperregionen wider. Die Existenz einer somatotopen Organisation und die Sequenz dieses somatosensiblen Homunkulus konnte in der Folgezeit mit derselben Methode (*Woolsey et al., 1979*), aber auch mit anderen Methoden bestätigt werden, wie mittels kortikaler Ableitung von somatosensibel evozierten Potentialen (SEPs) (*Sutherling et*

al., 1992), Magnetenzephalographie (MEG) (*Baumgartner et al.*, 1991; *Hari et al.*, 1993), Elektroenzephalographie (EEG) (*Baumgartner et al.*, 1993), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (*Fox et al.*, 1987) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) (*Gelnar et al.*, 1998; *Kurth et al.*, 1998; *Stippich et al.*, 1999; *Maldjian et al.*, 1999a).

Während die Untersuchungen von Penfield und Kollegen zunächst nur *eine* Repräsentation der Körperoberfläche in SI nahelegten, haben spätere elektrophysiologische Arbeiten an nicht-menschlichen Primaten und anderen Säugetieren mittels Mikroelektrodenableitungen von Neuronen das Verständnis über die Organisation von SI erweitert. Diesen Studien zufolge ist in *jeder* der oben erwähnten vier Untereinheiten von SI (Area 3a, 3b, 1 und 2) die gesamte kontralaterale Körperhälfte somatotop repräsentiert (*Merzenich et al.*, 1978; *Kaas et al.*, 1979; *Nelson et al.*, 1980; *Sur et al.*, 1982; *Kaas*, 1983; *Pons et al.*, 1985; *Krubitzer & Calford*, 1992).

Mit den in jüngerer Zeit entwickelten Untersuchungsverfahren der funktionellen Hirnforschung, konnte gezeigt werden, dass ein ähnliches Organisationsprinzip auch für SI des *Menschen* angenommen werden kann. Hierzu dienten insbesondere PET (*Burton et al.*, 1997a) und fMRT (*Lin et al.*, 1996; *Gelnar et al.*, 1998; *Kurth et al.*, 1998; *Francis et al.*, 2000; *Kurth et al.*, 2000; *Moore et al.*, 2000) sowie MEG (*Baumgartner et al.*, 1991; *Hari et al.*, 1993; *Mogilner et al.*, 1993), EEG (*Baumgartner et al.*, 1991; *Baumgartner et al.*, 1993) und die Elektrokortikographie (ECoG) (*Woolsey et al.*, 1979; *Sutherling et al.*, 1992).

Arbeiten an nicht-menschlichen Primaten legen zudem nahe, dass über diese mediolaterale Repräsentationssequenz hinaus im Handareal von SI zusätzlich eine rostrokaudale Repräsentationssequenz in Area 3b und Area 1 existiert (*Merzenich et al.*, 1978; *Kaas et al.*, 1979). Hierbei sind in Area 3b die distalen Anteile der Finger rostral, die proximalen Anteile kaudal repräsentiert, während dies in Area 1 umgekehrt ist, so dass an der Grenze von Area 3b und Area 1 eine Spiegel-Umkehr der Repräsentationen vorliegt. Für den *Menschen* konnte diese proximal-distale Somatotopie für Area 3b und Area 1 unter Anwendung hochauflösender fMRT nachgewiesen werden (*Blankenburg et al.*, 2003).

1.1.2 Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII)

Im Vergleich zu SI ist über den sekundären somatosensorischen Kortex (SII) des Menschen hinsichtlich seiner exakten Ausdehnung, Organisation und Funktion deutlich weniger bekannt. Der bisherige Kenntnisstand über SII leitet sich im Wesentlichen von tierexperimentellen Arbeiten ab.

1.1.2.1 Kenntnisstand über SII verschiedener Säugetiere

Die Existenz eines weiteren somatosensorischen Projektionsareals neben SI ist erstmals für den Kortex der Katze beschrieben worden. Adrian fand anhand von Messungen evozierter Potentiale am freigelegten Gehirn unter taktiler Stimulation eine zweite Repräsentation der Vorder- und Hinterextremitäten lateral der Lokalisation der Gesichtsrepräsentation von SI (*Adrian, 1940; Adrian, 1941*). Da diese zweite somatosensorische Repräsentation im Hund und im Affen zunächst nicht gefunden werden konnte, wurde sie als spezifisch für den Kortex der Katze angesehen und mit der besonderen funktionellen Bedeutung des Einziehens und Ausfahrens der Krallen bei Katzen in Verbindung gebracht (*Adrian, 1941*).

In den folgenden Jahren konnte dann die Existenz dieses zweiten somatosensorischen Repräsentationsareals auch in anderen Säugetieren einschließlich nicht-menschlicher Primaten nachgewiesen werden (*Woolsey, 1943*). Aufgrund der Chronologie der Erstbeschreibung wurde dieses Areal als *sekundäres* somatosensorisches Areal bzw. *sekundärer* somatosensorischer Kortex (SII) bezeichnet. Es zeigte sich, dass in SII die gesamte Körperoberfläche repräsentiert ist (*Woolsey & Wang, 1945*). Trotz beträchtlicher Überlappungen der Repräsentationen einzelner Körperregionen in SII wurde eine grobe somatotope Anordnung der Repräsentationen von Gesicht, Arm und Bein beschrieben, wobei die Gesichtsrepräsentation am Übergang zur Hemisphärenkonvexität an der Lippe des Sulcus lateralis, angrenzend an die Gesichtsrepräsentation in SI, zu finden war, während sich die hintere Extremität in die Tiefe des parietalen Operkulum projizierte (*Woolsey & Fairman, 1946*) (s. *Abbildung 1.3*). In den folgenden Dekaden wurde das parietale Operkulum von nicht-menschlichen Primaten mit mikroanatomischen (*Friedman et al., 1980; Burton et al., 1995*) sowie elektrophysiologischen (*Whitsel et al., 1969; Robinson & Burton, 1980a; Krubitzer et al., 1995*) Methoden untersucht, die eine detailliertere Beschreibung von SII ermöglichten. In einer relativ detaillierten Kartierung schlugen Robinson und Burton sowie in ähnlicher Art und Weise Friedman und Mitarbeiter eine

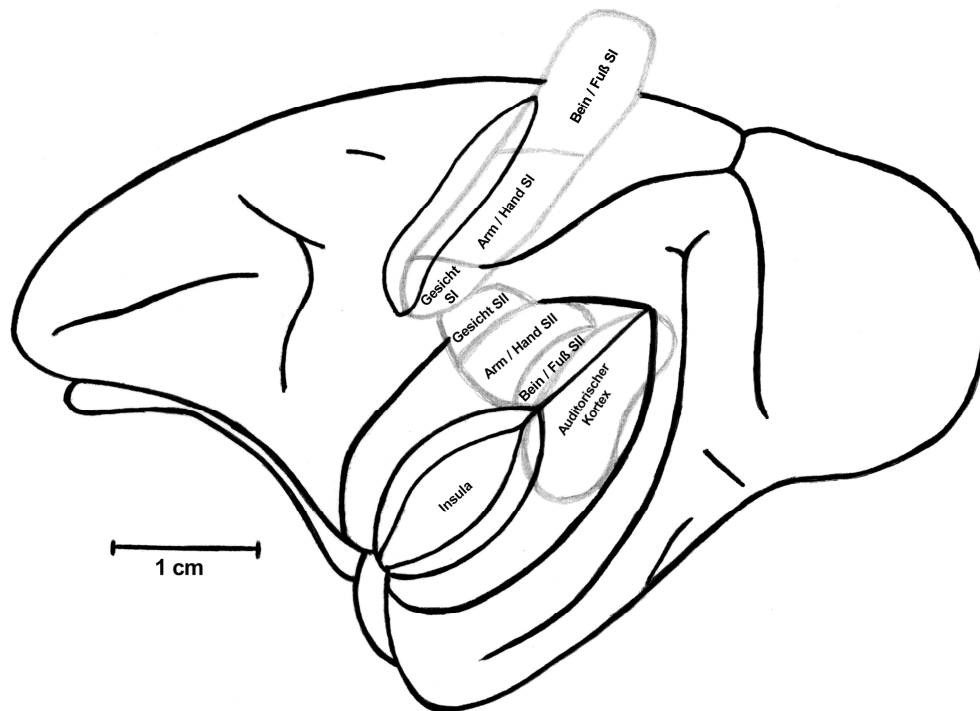


Abbildung 1.3 Die von Woolsey und Fairman erarbeitete Organisation von SI und SII im Kortex von nicht-menschlichen Primaten (modifiziert nach Woolsey & Fairman, 1946).

mediolaterale somatotope Repräsentationssequenz vor (Friedman *et al.*, 1980; Robinson & Burton, 1980a). Dabei wiesen die Autoren wie bereits Woolsey die Repräsentation der unteren Extremität deutlich getrennt von derjenigen der oberen nach, ohne Anhalt für eine mit SI vergleichbar hochaufgelöste Somatotopie.

Hinsichtlich der Projektionen wurde längere Zeit von einer im Vordergrund stehenden seriellen Informationsverarbeitung von SI nach SII ausgegangen. In jüngerer Zeit gibt es für höhere Primaten zunehmend Hinweise auf eine zusätzliche relevante parallele Verarbeitung. So wurde z.B. in Makaken trotz SI-Läsion eine weiterhin aufrechterhaltene Aktivität in SII nachgewiesen (Zhang *et al.*, 1996). Eine nahezu zeitgleiche neuronale Aktivität von SI und SII konnte mit Hilfe von Multizellableitung ebenfalls an nicht-menschlichen Primaten nachgewiesen werden (Nicoletis *et al.*, 1998). Die SII-Region scheint dabei sowohl im Rahmen einer parallelen Prozessierung direkte thalamokortikale Afferenzen – v.a. aus dem ventroposterioren Kernkomplex – zu erhalten als auch reziproke Verbindungen zu SI unterhalten (Zhang *et al.*, 1996; Cauller *et al.*, 1998; Qi *et al.*, 2002), so dass ein Nebeneinander von serieller und paralleler Verarbeitung angenommen werden kann. Eine Studie unserer Arbeitsgruppe an Patienten mit Hirninfarkt im Nucleus ventralis posterior lateralis des Thalamus lässt vermuten,

dass auch im *menschlichen* Gehirn direkte thalamokortikale Projektionen zu SII im Sinne einer parallelen Informationsverarbeitung bestehen (Taskin et al., 2006).

Über diese Befunde im *kontralateralen* parietalen Operkulum hinaus wurde in verschiedenen tierexperimentellen Studien auch über Antworten im *ipsilateralen* parietalen Operkulum berichtet (Woolsey, 1943; Woolsey, 1944; Woolsey & Wang, 1945; Whitsel et al., 1969; Robinson & Burton, 1980a). Dabei fielen allerdings z.T. deutliche Unterschiede zur kontralateralen Antwort auf. In einer elektrophysiologischen Arbeit z.B. wurde im Seitenvergleich von nur halb so großen Amplituden der ipsilateralen Potentiale berichtet (Woolsey, 1943). Die Angaben über den Anteil der SII-Neurone mit bilateralen bzw. ipsilateralen rezeptiven Feldern schwanken in den unterschiedlichen Arbeiten von rund 33 % (Robinson & Burton, 1980a) bis hin zu 90 % (Whitsel et al., 1969).

Zusammenfassend legen die tierexperimentellen Studien für SII eine Lokalisation im parietalen Operkulum mit – verglichen mit SI – einer relativ groben somatotopen Repräsentationssequenz der gesamten Körperoberfläche und z.T. bilateralen rezeptiven Feldern nahe.

1.1.2.2 Kenntnisstand über SII des Menschen

Im Vergleich zu den im vorherigen Abschnitt beschriebenen tierexperimentellen Befunden ist über den sekundären somatosensorischen Kortex des *Menschen* noch recht wenig bekannt. Ein wesentlicher Grund dafür liegt in der Lokalisation von SII.

Während der menschlichen Fetalperiode kommt es in dieser Region im Rahmen der Entwicklung der Gyri und Sulci zugunsten der kortikalen Oberfläche zu einer Einfaltung der Hemisphären, bei der die Kortexregion, die die sogenannte Insel bildet, relativ in die Tiefe verlagert und superior vom frontalen und parietalen bzw. inferior vom temporalen Operkulum (von lat. *operculum* für *Deckel*) überlagert wird. In der oberen Wand des durch diese Einfaltung gebildeten Sulcus lateralis befindet sich im parietalen Anteil der sekundäre somatosensorische Kortex des Menschen.

Durch diese Lage ist SII – anders als SI – z.B. für eine direkte elektrische Stimulation im Rahmen neurochirurgischer Interventionen schwer zugänglich. Die Registrierung somatosensibel evozierter Potentiale in SII mittels EEG und ECoG ist technisch limitiert, da die neuronale Aktivität in diesen Arealen in parallel zur Hirnoberfläche stehenden Dipolmomenten resultiert,

die von den an der Kopf- bzw. Hirnoberfläche angebrachten Elektroden des EEG bzw. des ECoG nur schwer oder kaum erfassbar sind.

Erste Berichte über das parietale Operkulum als anatomischen Sitz von SII im Menschen gehen auf Penfield und Mitarbeiter zurück, die die Effekte von direkter kortikaler elektrischer Stimulation untersuchten (Penfield & Rasmussen, 1950; Penfield & Jasper, 1954). Die fokale Stimulation im Bereich des parietalen Operkulum führte in einer dieser Arbeiten z.B. lediglich bei acht von 350 untersuchten Patienten zu sensiblen Sensationen wie Hypästhesien, Parästhesien oder auch Bewegungssensationen. Später fanden Woolsey und Mitarbeiter mit Hilfe kortikaler elektrischer Stimulation und der Messung somatosensibel evozierter Potentiale am freigelegten Kortex in lediglich einem von 13 untersuchten neurochirurgischen Patienten, der unter einem schweren Parkinson-Syndrom litt, ein Areal lateral der Mundrepräsentation von SI, das die Autoren als *sekundäre somatische sensorimotorische Area (SmII)* bezeichneten, da bei elektrischer Stimulation dieser Region neben sensiblen Empfindungen auch eine motorische Antwort ausgelöst wurde (Woolsey et al., 1979).

In einer weiteren Arbeit von Lüders und Kollegen wurde von einer epilepsiechirurgischen Patientin berichtet, die ähnlich zu den Befunden von Penfield und Kollegen unter elektrischer kortikaler Stimulation lateral der SI-Region Sensationen wie Parästhesien und Hypästhesien in der kontralateralen Körperseite beschrieb (Lüders et al., 1985). Diese Patientin war wiederum die einzige von 25 untersuchten Patienten, bei der mittels SEP-Ableitung über subdural implantierte Elektroden ein zweites somatosensorisches Areal lateral von SI gefunden werden konnte. Da aufgrund der oben beschriebenen Lokalisation von SII bei gesunden Menschen nicht unbedingt mit der Registrierbarkeit von aus SII stammenden evozierten Potentialen auf der Hemisphärenkonvexität zu rechnen gewesen wäre, hielten die Autoren selbst eine anormale SII-Lokalisation dieser Patientin aufgrund eines sehr großen rechtsfrontalen Epilepsiefokus für möglich.

Diese Studien verdeutlichen die Schwierigkeiten hinsichtlich der Untersuchung des sekundären somatosensorischen Kortex des Menschen. Unter Verwendung der bereits im *Abschnitt 1.1.1* erwähnten in den letzten Jahrzehnten zur Verfügung stehenden funktionellen neurowissenschaftlichen Untersuchungsverfahren ist es jedoch zunehmend gelungen, auch nicht oberflächlich gelegene, stärker eingefaltete Bereiche des Kortex sowie subkortikale Areale nicht-invasiv funktionell zu untersuchen. Erste aus der Verwendung solcher nicht-invasiver Methoden hervorgegangene Befunde über ein zweites somatosensorisches Repräsentationsareal im

Menschen, das sich in den Bereich um den Sulcus lateralis projiziert, wurden von Hari und Mitarbeitern beschrieben und wurden mit Etablierung der Methode der Magnetenzephalographie (MEG) Anfang der 1980er Jahre erhoben (*Hari et al., 1983; Hari et al., 1984*). Dadurch, dass die neuronale Aktivität in SII mit senkrecht zur Hirn- bzw. Kopfoberfläche gerichteten magnetischen Feldern einhergeht, ist sie mittels MEG sehr gut registrierbar. Im Rahmen der Etablierung zunächst der PET und dann Anfang der 1990er Jahre der fMRT als Verfahren der funktionellen Hirnforschung konnte die Existenz eines sekundären somatosensorischen Areals im Menschen und dessen Lokalisation im Bereich des parietalen Operkulum erhärtet werden (*Seitz & Roland, 1992; Burton et al., 1993; Ledberg et al., 1995; Burton et al., 1997a; Gelnar et al., 1998; Hodge et al., 1998; Polonara et al., 1999; Maldjian et al., 1999b; Francis et al., 2000; Disbrow et al., 2000*).

Die Frage nach einer potentiellen somatotopischen Organisation in SII des Menschen konnte dabei bislang nicht hinreichend beantwortet werden. In frühen MEG-Arbeiten, bei denen jeweils der Nervus medianus bzw. der Nervus peroneus elektrisch stimuliert wurde, konnten keine unterschiedlichen Lokalisationen und damit keine Hinweise auf eine in o.g. tierexperimentellen Studien beschriebene somatotopische Repräsentation der Körperoberfläche in SII gefunden werden (*Hari et al., 1983; Hari et al., 1984*). Während in einigen späteren Arbeiten diese Frage nicht gestellt und lediglich eine einzige periphere Körperregion stimuliert wurde (*Seitz & Roland, 1992; Polonara et al., 1999; Maldjian et al., 1999b*), führten die wenigen anderen diesbezüglich bislang durchgeführten Studien zu widersprüchlichen und z.T. unklaren Ergebnissen. Darunter gab es Arbeiten, in denen bei Stimulation von Zeigefinger und kleinem Finger mittels fMRT (*Francis et al., 2000*) sowie auch bezüglich Hand und Fuß mittels PET (*Burton et al., 1993*) bzw. sogar bezüglich Gesicht, Hand und Fuß mittels fMRT (*Hodge et al., 1998*) zwar Repräsentationen in SII nachgewiesen wurden, diese aber nicht somatotop geordnet waren. In einer weiteren fMRT-Arbeit konnte unter Stimulation mehrerer Finger ebenfalls keine somatotopische Organisation gefunden werden, nichtsdestotrotz wurden von den Autoren „multiple Gruppierungen“ der Fingerrepräsentationen in SII beschrieben (*Gelnar et al., 1998*). In zwei fMRT-Arbeiten gibt es Hinweise auf eine mediolaterale Repräsentationssequenz von Bein, Rumpf, Hand und Gesicht (*Eickhoff et al., 2007*) bzw. von Fuß, Hand und Gesicht (*Disbrow et al., 2000*), wobei die Ergebnisse letzterer Arbeit in ihrer Gesamtheit nicht durchgängig kongruent mit der tierexperimentellen Literatur sind (s. *Abschnitt 4.2.1.3*).

Zusammenfassend muss der Kenntnisstand über SII des Menschen inklusive der Frage nach einer potentiell somatotopen Organisation als unzureichend angesehen werden. Im folgenden Abschnitt werden die entsprechend dieses Kenntnisstandes gestellten Kernfragen der vorliegenden Arbeit formuliert.

1.2 Zielsetzung

Unter Anwendung der nicht-invasiven, räumlich im Millimeter-Bereich auflösenden funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) sollten mittels eines zuvor innerhalb unserer Arbeitsgruppe etablierten und standardisierten elektrischen Stimulationsparadigmas (*Kurth et al., 1998; Repenthin et al., 1998; Kurth et al., 2000*) die folgenden Kernfragen beantwortet werden:

- 1) Kann unter elektrischer Stimulation peripherer Körperregionen eine funktionelle Aktivierung des kontralateralen sekundären somatosensorischen Kortex (SII_{kontra}) am gesunden Menschen nachgewiesen werden, und wenn ja, gibt es Anhaltspunkte für eine somatotope Organisation von SII_{kontra} ?
- 2) Im Falle eines Nachweises einer Somatotopie in SII, wie ist deren Ausprägung verglichen mit der somatotopen Organisation von SI ?
- 3) Resultiert die unilaterale elektrische Stimulation in einer funktionellen Aktivierung des ipsilateralen sekundären somatosensorischen Kortex (SII_{ipsi}), und wenn ja, gibt es hierbei Anhaltspunkte für eine somatotope Organisation von SII_{ipsi} ?
- 4) In welchen weiteren kortikalen Arealen lassen sich unter der in dieser Arbeit verwendeten Stimulation Aktivierungen nachweisen, und gibt es für diese Hinweise auf eine somatotope Organisation?

2 Methodik

In den folgenden Kapiteln soll im allgemeinen Teil zunächst ein kurzer Überblick über das in dieser Arbeit angewandte Untersuchungsverfahren der fMRT gegeben werden; für eine ausführlichere Darstellung sei auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (*Orrison et al., 1995; Moonen & Bandettini, 1999; Weishaupt et al., 2002*). Im speziellen Teil werden Versuchsaufbau und -auswertung beschrieben.

2.1 Allgemeine Methodik

2.1.1 Grundlagen der Magnetresonanztomographie (MRT)

2.1.1.1 Der Kernspin

Atomkerne mit ungerader Protonen- und/oder Neutronenzahl besitzen einen Drehimpuls oder Spin und drehen sich dabei um ihre Achse. Da der menschliche Körper überwiegend aus Wasser besteht, stellt der Wasserstoffkern, der nur aus einem Proton besteht, den wichtigsten mit einem Spin versehenen Atomkern dar. Bei einem sich drehenden Wasserstoffkern handelt es sich um eine bewegte Ladung, die ein lokales magnetisches Feld oder magnetisches Moment erzeugt. Ohne externes Magnetfeld gleichen sich die magnetischen Momente der Atomkerne aus, der Summenvektor aller einzelnen Vektoren der magnetischen Momente ist gleich null.

2.1.1.2 Longitudinalmagnetisierung

Bei der MRT verlaufen in einem röhrenförmigen Magneten dessen magnetische Feldlinien in seiner Längsrichtung (der sogenannten z-Achse). Nach Einbringen eines Körpers richten sich dessen Spins entweder in paralleler oder antiparalleler Richtung zu den Feldlinien aus. Der parallele Zustand ist energetisch etwas günstiger und überwiegt daher minimal, so dass ein Summenvektor der sogenannten Longitudinalmagnetisierung in Richtung der Feldlinien des externen Magnetfeldes resultiert. Die Wasserstoffkerne rotieren - oder präzedieren - dabei kegelförmig um die Feldlinie des magnetischen Feldes. Die Frequenz dieser Präzession wird als Larmorfrequenz ω bezeichnet und ist proportional zur Stärke des externen Magnetfeldes. Die für

jeden Kern charakteristische gyromagnetische Proportionalitätskonstante beträgt für Wasserstoffprotonen ca. 42,58 MHz/Tesla.

2.1.1.3 Transversalmagnetisierung

Durch Einstrahlung eines Hochfrequenz- oder HF-Impulses, dessen Frequenz gleich der Larmorfrequenz der Wasserstoffkerne ist, nimmt ein Teil der Protonen Energie auf und ändert als Ausdruck eines Resonanzphänomens die Ausrichtung von der parallelen in die antiparallele. Dies hat zwei Effekte: (1) Die Longitudinalmagnetisierung verringert sich, sie wird null, wenn durch den HF-Impuls genau so viel Energie eingebracht wird, dass sich gleich viele Atomkerne in der parallelen wie der antiparallelen Ausrichtung befinden (in diesem Fall spricht man von einem 90°-HF-Impuls). (2) Es kommt zu einer Synchronisation der präzedierenden Protonen, wodurch sich ein neuer Summenvektor in Form der Transversalmagnetisierung aufbaut, der senkrecht zur z-Achse steht und um diese rotiert. Durch diese Transversalmagnetisierung wird das von der Empfängerspule gemessene MR-Signal erzeugt.

2.1.1.4 Relaxationsprozesse

Nach Abschalten des HF-Impulses kommt es zu zwei parallel stattfindenden Vorgängen: (1) Die Protonen geben die aufgenommene Energie an die Umgebung ab (sog. Spin-Gitter-Relaxation) und nehmen wieder die energetisch günstigere parallele Ausrichtung ein, so dass sich die Longitudinalmagnetisierung mit der Zeitkonstanten T_1 wieder aufbaut. (2) Die um die z-Achse präzedierenden Protonen dephasieren, so dass die Transversalmagnetisierung abnimmt. Der einfache, sehr rasche Abfall der Transversalmagnetisierung nach einem einzelnen 90°-HF-Impuls wird als *Free Induction Decay* (FID) bezeichnet; er ist stark durch Magnetfeldinhomogenitäten beeinflusst und erfolgt mit der Zeitkonstanten T_2^* . Dieser rasche Signalverlust lässt sich teilweise ausgleichen, indem ein 180°-HF-Impuls eingestrahlt wird, der die Spins in ihrer Ausrichtung entlang des externen Magnetfeldes umdreht, so dass sie nun wieder zunehmend synchroner präzedieren und sich die Transversalmagnetisierung somit wieder aufbaut; es entsteht auf diese Weise sozusagen ein Echo des ursprünglichen Signals (Spin-Echo). Die Zeit vom ursprünglichen Signal bis zum Echo wird als Echozeit (TE , von engl. *time to echo*) bezeichnet. Das Echo hat eine kleinere Amplitude als das ursprüngliche Signal. Erzeugt man durch weitere 180°-HF-Impulse weitere Echos, wird die Amplitude sukzessive immer kleiner (s. *Abbildung 2.1*). Die Ursache hierfür liegt in Interaktionen der Spins untereinander, der sogenannten Spin-Spin-Interaktion; sie läuft mit der Zeitkonstanten T_2 ab und ist im

wesentlichen nur noch bedingt durch die inhärenten Eigenschaften des Gewebes, nicht jedoch durch Inhomogenitäten des Magnetfeldes.

Für die drei beschriebenen Relaxationszeiten gilt: $T2^* < T2 < T1$.

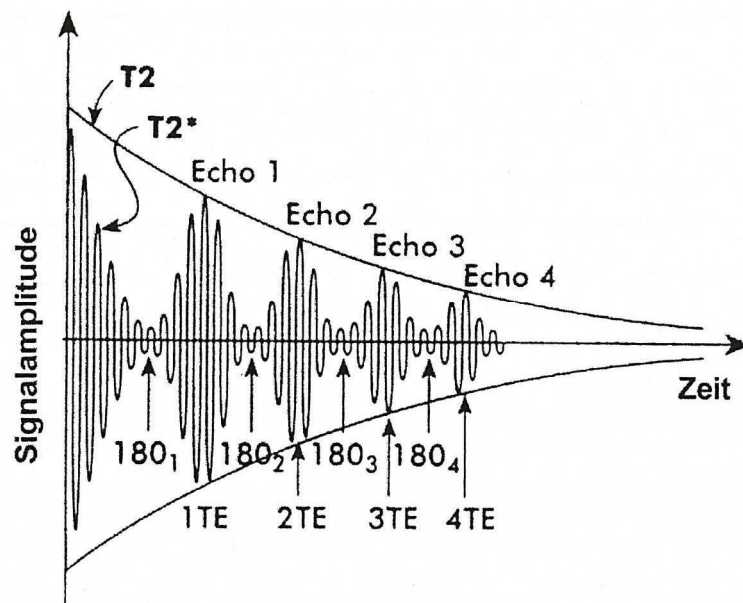


Abbildung 2.1 Zeitverlauf des MR-Signals bei einer Spin-Echo-Sequenz. Die einhüllende Kurve der Maxima der Signalintensitäten nach repetitiven 180° -HF-Impulsen beschreibt den mit der Zeitkonstante T2 erfolgenden Abfall des MR-Signals. Der Signalabfall nach einem jeweiligen 180° -HF-Impuls erfolgt mit der Zeitkonstante $T2^*$. TE = Echozeit. (modifiziert nach *Orrison et al., 1995*).

2.1.1.5 Bildgenerierung

Die Generierung eines Schicht- oder Schnittbildes beinhaltet eine Zuordnung der gemessenen Signale zu den unterschiedlichen Punkten im dreidimensionalen Messvolumen. Für diese Ortskodierung bedient man sich unterschiedlicher Mechanismen.

Die Anregung einer bestimmten, senkrecht zur z-Achse verlaufenden Schicht lässt sich durch das Anlegen eines zusätzlichen magnetischen Gradientenfeldes in z-Richtung erreichen, als dessen Folge die Spins in den unterschiedlichen Schichten mit leicht unterschiedlichen Larmorfrequenzen präzedieren. Durch Einstrahlen eines HF-Impulses mit genau definierter Frequenz werden folglich dann nur die Spins der ausgewählten Schicht angeregt. Man nennt diesen Prozess Schichtselektion, den zugehörigen Gradienten Schichtselektiongradienten G_z .

Die Ortskodierung in dieser Schicht, einer zweidimensionalen Ebene, erfolgt durch das Anlegen weiterer Gradientenfelder. Durch das Anlegen des sogenannten Phasenkodiergradienten G_y erfolgt eine Phasenverschiebung der präzedierenden Protonen in einer Richtung, durch das Anlegen des Auslesegradienten G_x während der Detektierung des Signals erfolgt eine Variation in den Frequenzen der abgestrahlten Signale in der senkrecht dazu stehenden Richtung. Das aus der Schicht aufgenommene Signal enthält somit ein Gemisch unterschiedlicher Frequenzen und Phasen, die in einem Rohdatenspeicher, auch als k-Raum bezeichnet, abgelegt werden. Durch eine Fourier-Transformation ist es möglich, Ursprungsort und Stärke der Signale zu ermitteln und somit über eine Grauwertkodierung ein Bild zu erzeugen. Der Phasenkodiergradient G_y muss dabei so oft geschaltet werden, wie es Elemente in Phasenkodierrichtung der Bildmatrix gibt; in der konventionellen, also strukturellen MR-Bildgebung ist dies der zeitlimitierende Schritt, da jedes Mal eine ausreichend lange Zeit gewartet werden muss, bis sich eine hinreichend große Longitudinalmagnetisierung wieder aufgebaut hat. Die zeitliche Abfolge für die geschalteten Feldgradienten und die eingestrahlten Hochfrequenzimpulse, die auch als Sequenz bezeichnet wird, zur Erzeugung eines strukturellen Bildes in Form einer einfachen sogenannten Spin-Echo-Sequenz ist in *Abbildung 2.2* dargestellt.

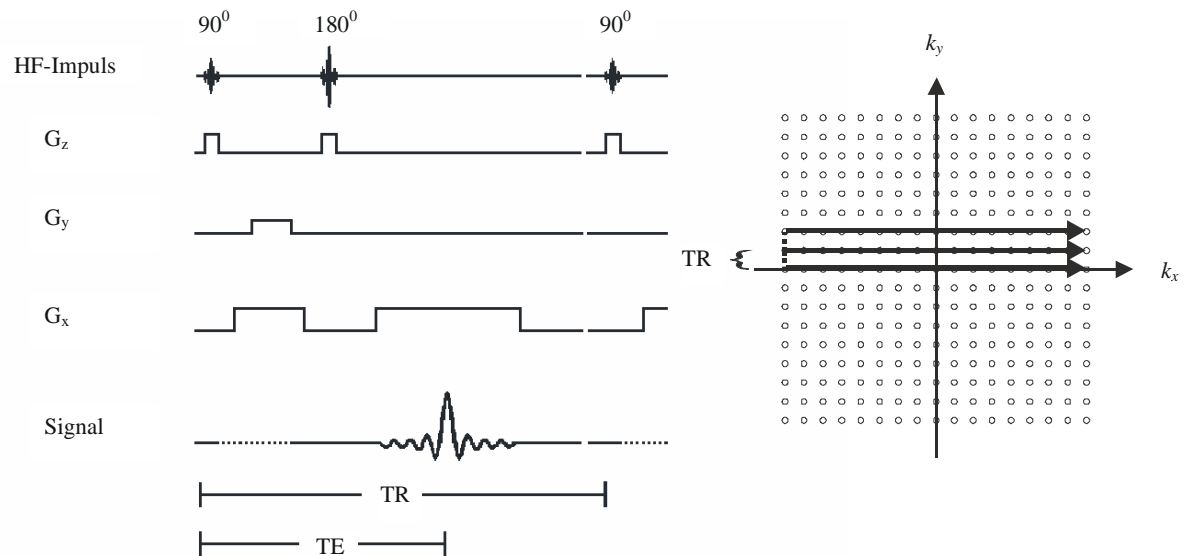


Abbildung 2.2 Pulsfolge einer einfachen Spin-Echo-Sequenz und Schema der Datenakquisition in der Rohdatenmatrix, dem sogenannten k-Raum. Durch Anlegen des Schichtselektionsgradienten G_z während der Aussendung des 90° -HF-Impulses wird nur eine bestimmte Schicht angeregt. Durch den 180° -HF-Impuls erfolgte eine Refokussierung der dephasierenden Spins, so dass es zu einem Echo-Signal nach der Zeit $TE/2$ (Echozeit/2) nach Einstrahlung des 180° -HF-Impulses kommt, welches in der Auslesezeit gemessen wird. Das Schalten des Phasenkodiergradienten G_y und des Auslesegradienten G_x vor Aussendung des 180° -HF-Impulses bestimmen den Ort des Beginns der Datenablage im k-Raum. Bei einfachen Spin-Echo-Sequenzen wird zur Bilderzeugung der Phasenkodiergradient G_y so oft geschaltet, wie es Bildelemente in dieser Richtung gibt. Hierzu ist es erforderlich, jedes Mal die Repetitionszeit TR abzuwarten.

2.1.2 Funktionelle Bildgebung mit der MRT

2.1.2.1 Der BOLD-Kontrast

Die Messung von Hirnfunktion mittels der fMRT ist prinzipiell mit unterschiedlichen Verfahren möglich, am weitesten verbreitet ist die Ausnutzung des sogenannten BOLD-Kontrastes (von engl. *blood oxygenation level dependent*), der auch die Grundlage für die Messungen in dieser Arbeit darstellt. Im Jahre 1990 beschrieben Ogawa und Mitarbeiter die am Nagetier gemachten Beobachtungen, dass die Abnahme der Hämoglobinoxygenierung sowohl in den Gefäßen selbst als auch im unmittelbar um die Gefäße liegenden zerebralen Gewebe zu einer Abnahme der mit der MRT mittels $T2^*$ -sensitiver Gradienten-Echo-Sequenzen gemessenen Signalintensität führt (Ogawa *et al.*, 1990a); sie bezeichneten diesen Kontrastmechanismus als BOLD-Kontrast (Ogawa *et al.*, 1990b). Die Signalminderung kommt dadurch zustande, dass bei neuronaler Aktivität aufgrund einer Konzentrationszunahme des paramagnetischen deoxygenierten

Hämoglobins (im Folgenden Hb_{deoxy}) ein größerer sogenannter Suszeptibilitätsgradient zwischen Blut und Gewebe zustande kommt, der lokale Magnetfeldinhomogenitäten bedingt, die wiederum über eine Verkürzung der $T2^*$ -Zeit zu einer rascheren Dephasierung der präzedierenden Protonen mit der Folge einer Abnahme der Transversalmagnetisierung führen. Ogawa und Kollegen schlugen vor, diesen BOLD-Kontrast zur Messung von funktionell aktivierten Hirnarealen zu verwenden (Ogawa & Lee, 1990; Ogawa et al., 1990b).

Erste Ergebnisse von solchen im Menschen realisierten funktionellen Untersuchungen wurden fast zeitgleich von mehreren Arbeitsgruppen im Frühjahr 1992 publiziert. Unter visueller Stimulation wurden Signalintensitätszunahmen im primären visuellen Kortex (Frahm et al., 1992; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992) bzw. bei Durchführung einer Fingerbewegung im primären motorischen Kortex (Bandettini et al., 1992; Kwong et al., 1992) beobachtet. Diese Zunahme der Signalintensität beruht auf einer lokalen Abnahme der Konzentration des Hb_{deoxy} im Zuge der funktionellen Aktivierung; auf die physiologischen Mechanismen, die zur Abnahme der lokalen Hb_{deoxy} -Konzentration führen, wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

2.1.2.2 Die neurovaskuläre Kopplung

Neuronale Aktivität und Blutflussvolumen und -geschwindigkeit sind sowohl örtlich als auch zeitlich eng miteinander gekoppelt. Bis zum Ende des 19. Jahrhunderts datieren erste tierexperimentelle Beobachtungen zurück, die zeigen, dass die verstärkte Aktivität einer Neuronenpopulation zu einer Zunahme des zerebralen Blutflusses in der entsprechenden Hirnregion (im Folgenden als rCBF abgekürzt, von engl. *regional cerebral blood flow*) führt (Roy & Sherrington, 1890), ein Befund, der in der Folgezeit vielfach Bestätigung fand (s. z.B. Sokoloff, 1981).

Mit der Entwicklung der bildgebenden funktionellen Methoden, insbesondere der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), konnte die Gültigkeit dieser tierexperimentell erhobenen Befunde auch für das Gehirn des Menschen nachgewiesen werden. Während für den Ruhezustand eine enge Korrelation zwischen rCBF und lokalem Sauerstoffverbrauch gezeigt werden konnte (Fox & Raichle, 1986; Fox et al., 1988), nahmen Fox und Raichle in einer PET-Arbeit unter somatosensorischer Stimulation einen Verlust dieser Korrelation bei einer lokalisierten Zunahme der neuronalen Aktivität an (Fox & Raichle, 1986). In dieser Arbeit wurde ein Anstieg des rCBF im entsprechenden Repräsentationsgebiet des kontralateralen Gyrus postcentralis von 29 % ermittelt, der von einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches von nur 5 %

begleitet war. Diese Diskrepanz zwischen der Zunahme des rCBF und des Sauerstoffverbrauches bei funktioneller Aktivierung wurde kurze Zeit später von derselben Arbeitsgruppe dann auch im okzipitalen Kortex unter visueller Stimulation nachgewiesen (Fox *et al.*, 1988). Die Autoren postulierten, dass es unter funktioneller Aktivierung zu einer regionalen Zunahme der Oxygenierung, einer Hyperoxygenierung, kommt (Fox & Raichle, 1986; Fox *et al.*, 1988).

Die Zunahme des rCBF im Rahmen der funktionellen Aktivierung kommt durch eine Dilatation der Arteriolen in der aktivierten Hirnregion zustande (Ngai *et al.*, 1995). Wie es von der neuronalen Aktivität zur sogenannten vaskulären Antwort kommt (neurovaskuläre Kopplung), ist bis heute Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Diskutiert werden u.a. das Zusammenspiel von Neuronen, Gliazellen und den glatten Muskelzellen in der Wand der Arteriolen sowie die Rolle verschiedener Mediatoren (f. einen Überblick s. Haydon & Carmignoto, 2006; Lok *et al.*, 2007; Logothetis, 2008; Vanzetta & Grinvald, 2008).

Da schon im Ruhezustand nahezu alle Kapillaren perfundiert sind (Göbel *et al.*, 1989; Bereczki *et al.*, 1993; Villringer *et al.*, 1994), beruht die Zunahme des rCBF nicht auf einer Zunahme des Flussvolumens, sondern überwiegend auf einer Zunahme der Flussgeschwindigkeit des Blutes durch das Kapillarbett (Lindauer *et al.*, 1993; Villringer *et al.*, 1994; Villringer, 1999).

Im Endeffekt resultiert die - relativ zum Anstieg des Sauerstoffverbrauches - überproportional starke Zunahme des rCBF in einer Abnahme der regionalen Hb_{deoxy}-Konzentration, was die physiologische Basis des in Abschnitt 2.1.2.1 beschriebenen BOLD-Kontrastes darstellt (Villringer & Dirnagl, 1995; für einen Überblick s. Steinbrink *et al.*, 2006).

Die kleinste funktionelle Einheit der vaskulären Reaktion auf neuronale Aktivität bildet dabei das Versorgungsgebiet einer Arteriole. Dieses entspricht mit einer Größe von ungefähr $\geq 1\text{ mm}$ der möglichen räumlichen Auflösung der fMRT. Die zeitliche Auflösung wird limitiert durch das Intervall zwischen dem Beginn neuronaler Aktivität und dem messbaren Anstieg der MR-Signalintensität. Bis zum Maximum der Signalintensitätsänderung dauert es nach Stimulusbeginn je nach involvierter Hirnregion ca. 5-8 s (Orrison *et al.*, 1995; Moonen & Bandettini, 1999).

2.1.2.3 Sequenzen in der fMRT

2.1.2.3.1 Die Gradienten-Echo-Sequenz

Durch den starken Suszeptibilitätseffekt beeinflusst das deoxygenierte Hämoglobin vorwiegend die T_2^* -Relaxationszeit, folglich ist eine T_2^* -sensitive Messsequenz, wie sie die Gradienten-Echo-Sequenz darstellt, geeignet für funktionelle Messungen unter Ausnutzung des BOLD-Kontrastes. Das wesentliche Prinzip dieser Sequenz besteht darin, dass durch das Anlegen eines Gradientenfeldes G_x in Ausleserichtung eine sehr schnelle Dephasierung der in der xy -Ebene präzedierenden Spins induziert wird. Durch Anlegen eines genau entgegengesetzt wirkenden Gradienten während der eigentlichen Ausleseperiode wird wieder eine Rephasierung bewirkt, so dass sich nach der Zeit TE wieder ein Signal in Form eines Echos (Gradienten-Echo) aufbaut (s. *Abbildung 2.3*).

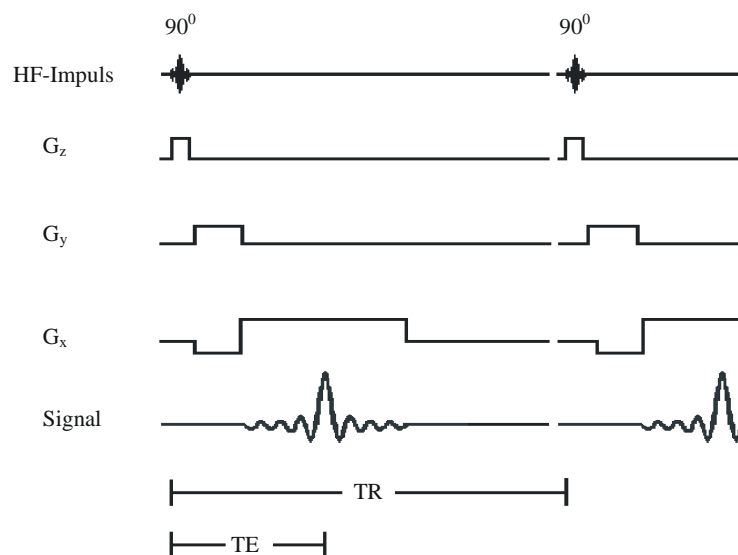


Abbildung 2.3 Schematisierter Aufbau einer einfachen T_2^* -sensitiven Gradienten-Echo-Sequenz. Die Sequenz beginnt mit dem Anlegen des Schichtselektionsgradienten G_z zur Anregung der ausgewählten Schicht durch den 90° -HF-Impuls. Anschließend wird der Auslesegradient G_x zunächst in negativer Richtung geschaltet, was zur raschen Dephasierung der Protonen führt. Anschließend wird G_x erneut, nur diesmal in umgekehrter Richtung, geschaltet. Dies führt zur Rephasierung der Protonen, das Signal baut sich wieder auf und erreicht nach der Echozeit TE ein Maximum in Form eines sogenannten Echos. Die Belegung des k -Raums erfolgt in der gleichen Weise wie bei der in *Abschnitt 2.1.1.5* beschriebenen Spin-Echo-Sequenz. Das erhaltene Signal ist stark T_2^* -gewichtet. TR = Repetitionszeit.

2.1.2.3.2 Echo-Planar-Imaging (EPI)

Um die vaskuläre Antwort neuronaler Aktivität mit der notwendigen hohen zeitlichen Auflösung registrieren zu können, ist eine schnelle Datenakquisition erforderlich, wie sie in Form des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Echo-Planar-Imaging (EPI) gegeben ist (*Mansfield & Grannell, 1973*). Hierbei werden durch schnelles Hin- und Herschalten des Auslesegradienten nach einem einzigen 90° -HF-Impuls nicht nur einzelne, sondern multiple Gradienten-Echos erzeugt und ausgelesen (s. *Abbildung 2.4*). Durch entsprechendes Schalten auch des Phasenkodiergradienten kann der gesamte k-Raum belegt und die Bildinformation einer gesamten Schicht in einer sehr viel kürzeren Zeit (Größenordnung von ca. 50-150 ms) aufgenommen werden. Das erhaltene Signal ist dabei T_2^* -gewichtet, also sensitiv gegenüber Änderungen der Hb_{deoxy} -Konzentration.

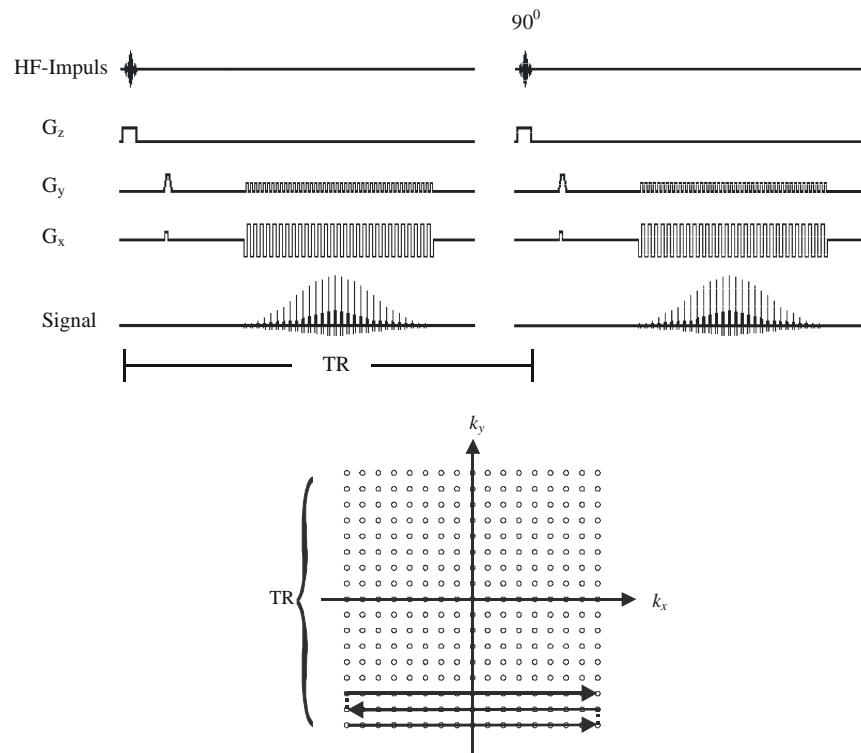


Abbildung 2.4 Schematisierter Aufbau einer T_2^* -sensitiven Gradienten-Echo-EPI-Sequenz. Die Sequenz beginnt mit dem Anlegen des Schichtselektionsgradienten G_z zur Anregung der ausgewählten Schicht durch den 90° -HF-Impuls. Das kurzzeitige Anlegen des Phasenkodiergradienten G_y und des Auslesegradienten G_x dienen der Vorbereitung der Datenakquisition, anschließend wird G_x oszillierend in negativer und positiver Richtung geschaltet, wodurch multiple Gradienten-Echos erzeugt und ausgelesen werden. Um im k-Raum eine neue Zeile belegen zu können, wird jedes Mal der Phasenkodiergradient kurz geschaltet. Insgesamt kann der gesamte k-Raum nach nur einer einzelnen schichtselektiven Anregung belegt und ein komplettes Bild der Schicht generiert werden. TR = Repetitionszeit.

2.2 Spezielle Methodik

2.2.1 Probanden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden acht gesunde rechtshändige Probanden (sechs männlich, zwei weiblich, Alter 21-31 Jahre, Durchschnittsalter 26,1 Jahre) ohne neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen untersucht. Alle Untersuchungen wurden in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Jeder Proband wurde vor der Durchführung des Experiments detailliert über den Versuchsablauf informiert, nach den in der klinischen Radiologie üblichen Richtlinien über eventuelle Risiken und Kontraindikationen einer MRT-Untersuchung aufgeklärt und gab ein schriftliches Einverständnis zu der Untersuchung ab.

2.2.2 Versuchsaufbau

2.2.2.1 Elektrische Stimulation

Die Probanden wurden an folgenden drei Lokalisationen der rechten Körperseite mit elektrischen Reizen stimuliert:

1. *Zeigefinger*, im Folgenden überwiegend als *Finger II* bezeichnet
2. *Kleinfinger*, im Folgenden überwiegend als *Finger V* bezeichnet
3. *Großzehe*, im Folgenden überwiegend als *Hallux* bezeichnet

Die elektrischen Reize bestanden aus monophasischen Rechteckpulsen mit einer Einzelpulsdauer von 200 μ s und einer Pulsfrequenz von 7 Hz. Die elektrischen Reize wurden von einem für die klinische Messung somatosensibel evozierter Potentiale gebräuchlichen Neurostimulationsgerät (*Neuropack 2, Nihon Kohden, Tokio, Japan*) generiert. Die elektrischen Stimuli wurden mittels zwei Ringelektroden (*Nicolet Biomedical Inc., Madison, USA*) auf den jeweiligen Finger bzw. die Großzehe übertragen, jeweils mit der Kathode proximal und der Anode distal positioniert (s. *Abbildung 2.5*).

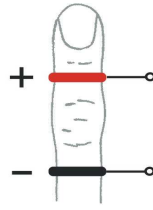


Abbildung 2.5 Positionierung der Fingerringelektroden mit der Anode distal (rot), der Kathode proximal (schwarz), an der Großzehe analog.

Vor Beginn der MRT-Messung wurden für jeden Stimulationsort die Intensitäten sowohl für die sensible Wahrnehmungsschwelle als auch für die Schmerzschwelle nach der Grenzwertmethode ermittelt. Die verwendeten Stimulationsintensitäten wurden möglichst hoch gewählt, da die messbare Signalintensität mit steigender Stimulationsintensität zunimmt (*Krause et al., 2001*), sie wurden jedoch grundsätzlich um 0,2 mA unterhalb der jeweiligen Schmerzschwelle festgelegt, um eine zusätzliche Erregung nozizeptiver Fasern zu vermeiden. Die sensiblen Schwellen- und Stimulationsintensitäten der einzelnen Probanden sind der *Tabelle 2.1* zu entnehmen. Die mittlere Stimulationsintensität betrug für die Stimulation von Finger II 8,1 mA, von Finger V 6,3 mA und von der Großzehe 17,6 mA. Subjektiv wurden die Reize von den Probanden an allen drei Stimulationsorten als vergleichbar intensiv empfunden. Sowohl das Anlegen der Ringelektroden an den drei Stimulationsorten sowie die Ermittlung der Stimulationsintensitäten erfolgten im Vorfeld des Experiments im Vorraum des Magnetresonanztomographen.

Proband	Finger II		Finger V		Hallux	
	I _{Schwelle}	I _{Stim.}	I _{Schwelle}	I _{Stim.}	I _{Schwelle}	I _{Stim.}
	[mA]	[mA]	[mA]	[mA]	[mA]	[mA]
# 1	1,4	6,2	1,4	4,8	4,2	14,6
# 2	1,4	7,4	1,4	7,0	6,2	12,4
# 3	2,2	11,4	2,2	8,8	7,8	23,4
# 4	1,2	6,6	1,2	4,4	6,4	13,6
# 5	3,0	8,8	2,2	6,0	9,8	17,8
# 6	2,0	6,8	2,4	7,0	9,2	22,2
# 7	1,4	9,8	1,6	6,2	10,2	19,0
Mittelwert	1,9	8,1	1,9	6,3	7,9	17,6
SD	0,64	1,93	0,45	1,48	2,33	4,26

Tabelle 2.1 Sensible Schwellenintensitäten (I_{Schwelle}) und Stimulationsintensitäten (I_{Stim.}) der einzelnen Probanden in mA. I_{Stim.} entspricht der jeweiligen Schmerzschwelle minus 0,2 mA. SD = Standardabweichung.

2.2.2.2 MRT-Experiment

Die Experimente der vorliegenden Arbeit wurden mit einem Magnetresonanztomographen des Typs MAGNETOM VISION (*Siemens, Erlangen, Deutschland*) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla durchgeführt. Die Probanden wurden in Rückenlage auf der beweglichen Liege des MRT mit dem Kopf in einer Standard-Kopfspule gelagert. Um unerwünschte Kopfbewegungen zu minimieren, wurde der Kopf des Probanden innerhalb der Kopfspule durch ein Vakuumkissen fixiert.

Einen Überblick über den gesamten Ablauf eines MRT-Experimentes gibt die *Abbildung 2.6*.

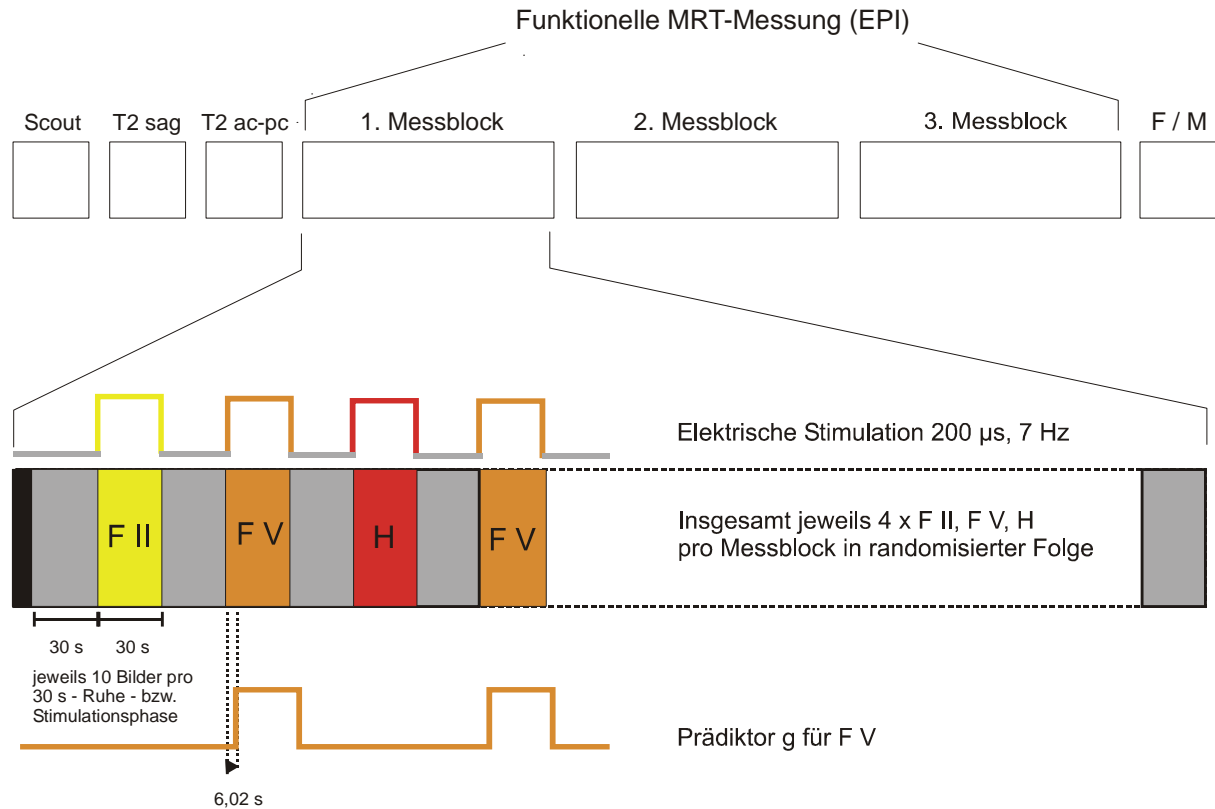


Abbildung 2.6 Überblick über den Ablauf eines MRT-Experimentes inklusive vorbereitender Sequenzen zur Schichtplanung (Details s. Text), funktioneller Messblöcke mit randomisierter Stimulation der drei Stimulationsorte innerhalb eines Messblockes und hochauflösender anatomischer Bildgebung. EPI = Echo Planar Imaging, sag = sagittal, ac-pc = parallel zu einer aus der transversalen Ebene um die Transversalachse gekippten Ebene durch die Commissura anterior (ac) und posterior (pc), F = FLASH / Fast Low Angle Shot, M = MPRAGE / Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, F II = Finger II, F V = Finger V, H = Hallux.

Die Bildakquisition begann mit dem sogenannten Scout, der jeweils die Darstellung einer Schicht in transversaler, sagittaler und koronarer Ebene zur ersten anatomischen Orientierung liefert. Anschließend wurden 8 sagittale T2-gewichtete Bilder (TR 2200 ms, TE 128 ms, Kippwinkel 180°, 8 Schichten, Schichtdicke 3 mm) akquiriert, auf denen die Commissura anterior (AC von engl. *anterior commissure*) und die Commissura posterior (PC von engl. *posterior commissure*) gut identifizierbar sind. Parallel zu einer durch diese beiden anatomischen Strukturen verlaufenden aus der Transversalebene um die Transversalachse gekippten Ebene wurden 20 T2-gewichtete Schichten aufgenommen (TR 5500 ms, TE 128 ms, Kippwinkel 180°, Schichtdicke 4 mm, Schichtabstand 1 mm). Aus diesen wurden wiederum 16 Schichten für die sich anschließende funktionelle Messung ausgewählt, die folgende Areale bzw. anatomische Strukturen miteinschlossen: den gesamten Gyrus postcentralis als anatomischen Sitz von SI,

einschließlich der Mantelkante als der zu erwartenden Repräsentation der Großzehe, das parietale Operkulum als anatomischen Sitz von SII sowie die Insula.

Änderungen der Signalintensität über die Zeit während der somatosensorischen Stimulation in den 16 ausgewählten Schichten wurden dann mit einer wie in *Abschnitt 1.1.1.1.1* erläuterten T2*-sensitiven Gradienten-Echo-EPI-Sequenz gemessen. Um den Einfluss der Anregung einer Schicht auf unmittelbar benachbarte Schichten möglichst gering zu halten, wurden die Schichten verschachtelt in der Reihenfolge 1-3-5-7-9-11-13-15-2-4-6-8-10-12-14-16 aufgenommen. Die Bildablage erfolgte zur Reduktion von Speicherplatz in Form einer sogenannten Mosaik-Sequenz, in der 16 Einzelschichten mit einer jeweiligen Matrix von 64 x 64 bei einer Gesamtmatrix von 256 x 256 gespeichert wurden. Die funktionellen Messungen wurden in drei Messblöcke mit jeweils 253 Messzeitpunkten aufgeteilt.

Für die spätere Rekonstruktion der kortikalen Oberfläche des Großhirns und deren Überlagerung mit den funktionellen Daten wurde am Ende des Experiments ein hochauflösender T1-gewichteter dreidimensionaler Datensatz des gesamten Kopfes aufgenommen. Verwendet wurde hierzu eine sogenannte FLASH-Sequenz (von engl. *Fast Low Angle Shot*) bzw. MPRAGE-Sequenz (engl. für *Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo*), die sagittale Schichten mit einer resultierenden Voxelgröße von 1 mm³ aufnahm. Diese Sequenzen sind besonders gut für die Rekonstruktion der kortikalen Oberfläche geeignet, da sie einen sehr guten Kontrast zwischen weißer und grauer Substanz besitzen.

Die einzelnen Parameter der für die Auswertung wesentlichen Sequenzen sind der *Tabelle 2.2* zu entnehmen.

Messparameter	EPI	FLASH	MPRAGE
TR [ms]	3010	20	9,7
TE [ms]	60	5	4
Kippwinkel [°]	90	30	12
Schichtführung	ac-pc-parallel	sagittal	sagittal
FOV [mm]	256	256	256
Matrix [Pixel x Pixel]	64 x 64	256 x 256	256 x 256
Anzahl der Schichten	16	170-190	170-190
Schichtdicke [mm]	4	1	1
Voxelgröße [mm ³]	4 x 4 x 4	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1
Schichtabstand [mm]	1	0	0

Tabelle 2.2 Verwendete technische Parameter der funktionellen und anatomischen MR-Sequenzen. EPI = Echo Planar Imaging, FLASH = Fast Low Angle Shot, MPRAGE = Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo, TR = Repetitionszeit, TE = Echozeit, ac-pc-parallel = parallel zu einer aus der transversalen Ebene um die Transversalachse gekippten Ebene durch die Commissura anterior (ac) und posterior (pc), FOV = Field of View.

2.2.2.3 Stimulationsprotokoll

Im Rahmen der funktionellen MRT-Messung wurden innerhalb eines jeden der drei Messblöcke die drei Stimulationsorte jeweils insgesamt viermal randomisiert elektrisch stimuliert. Jeder Stimulationsperiode von 30 s ging eine ebenfalls 30 s dauernde Ruheperiode voraus. In jeder Ruhe- bzw. Stimulationsperiode wurde alle 3 s ein Bild von jeder Schicht aufgenommen, so dass eine Ruhe- bzw. Stimulationsphase jeweils aus 10 Messzeitpunkten bestand. Es resultierten insgesamt 3 x 4 x 10 Bilder (Anzahl der Messblöcke x Anzahl der Stimulationsperioden pro Messblock x Anzahl der Bilder pro Stimulationsperiode) in jeder Schicht und für jede Stimulationsbedingung, also insgesamt 120 Bilder für jede Stimulationsbedingung. Jeder Messblock schloss mit einer Ruhephase von 30 Sekunden ab.

Die ersten drei Messzeitpunkte eines funktionellen Messblockes wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da diese Bilder aufgrund des sich noch nicht im Gleichgewicht befindenden Spinsystems eine höhere Signalintensität aufweisen.

2.2.3 Datenanalyse und Visualisierung der Ergebnisse

In den folgenden Abschnitten werden zunächst die vorbereitenden Schritte der Datenbearbeitung beschrieben, bevor die statistische Auswertung sowie die für die Darstellung der Ergebnisse erforderlichen Schritte erläutert werden.

2.2.3.1 Bewegungskorrektur

Da bewegungsbedingte Änderungen des Zeitverlaufes in einem bestimmten Messvolumen in der fMRT zu den gravierendsten Störfaktoren in der Auswertung gehören, umfasste der erste Schritt in der Auswertung der funktionellen Daten die Analyse und Korrektur von kleineren Bewegungen des Kopfes im Verlauf des Experimentes (*Friston et al., 1996b*). Bei dieser Bewegungskorrektur, die mit dem Programm SPM96 (*Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, England*) durchgeführt wurde, wurden sämtliche Bilder eines funktionellen Messblockes mit dem ersten funktionellen Bild als Referenzbild in allen Voxeln verglichen, Verschiebungen des Kopfes in Richtung der x-, y- und z-Achse sowie Rotationen um eine der drei Raumachsen analysiert und entsprechend korrigiert.

2.2.3.2 Überführung der funktionellen Daten in den dreidimensionalen Raum, räumliche Standardisierung und Eliminierung linearer Trends

Die bewegungskorrigierten funktionellen Bilder wurden mittels des Programmes BrainVoyager® (*Brain Innovation B.V., Maastricht, Niederlande*) weiter analysiert. Hierbei wurden zunächst die funktionellen Bilder mit dem T1-gewichteten 3D-Datensatz abgeglichen. Anschließend wurden sowohl die anatomischen als auch die funktionellen Bilder durch Überführung in den stereotaktischen Raum von Talairach und Tournoux normalisiert (*Talairach & Tournoux, 1988*); dies erfolgte unter linearer und nicht-linearer Transformation von zwölf individuell definierten Subvolumina. Die räumliche Auflösung der funktionellen Daten wurde dabei durch Interpolation auf 1 mm^3 erhöht. Diese Überführung in den Talairach- oder Standard-Raum ermöglichte die Durchführung der statistischen Analyse über die gesamte Gruppe der Probanden, da sich korrespondierende anatomische und funktionelle Regionen in diesem Standardraum auch annähernd übereinander projizieren. Im Talairach-Raum schneiden sich die drei Raumachsen x (transversal), y (sagittal) und z (longitudinal) definitionsgemäß im Punkt $x/y/z = 0/0/0$ in der Commissura anterior. Jede Achse hat eine Auflösung von 1 mm. Die Angabe der Talairach-Koordinaten in dieser Arbeit folgt dem Schema $x/y/z$.

Anschließend wurden lineare Trends aus dem Signalintensitätszeitverlauf eines jeden Voxels eliminiert. Bei einem linearen Trend handelt es sich um eine Funktion der Zeit, bei dem die Grundrichtung der Zeitreihe durch eine Gerade ausgedrückt wird. Auf eine räumliche Glättung wurde in der vorliegenden Arbeit verzichtet, da auch potentiell relativ geringe räumliche Differenzen zwischen einzelnen Repräsentationen zur Beantwortung der Kernfragen dieser Arbeit registriert werden sollten.

2.2.3.3 Statistische Datenanalyse mit dem Allgemeinen Linearen Modell

Bei der statistischen Analyse von fMRT-Datensätzen soll im ersten Schritt getestet werden, ob eine Experimentalbedingung in Relation zur Kontrollbedingung, d.h. in der vorliegenden Arbeit eine der drei Stimulationsbedingungen im Vergleich zur Ruhephase, zu einer Zunahme der gemessenen Signalintensität in einer Gehirnregion führt. Zur Ermittlung einer solchen Aktivierung von Gehirnregionen werden dabei sogenannte statistische Aktivierungskarten berechnet (*Friston et al., 1996a*). Als Berechnungsgrundlage hierfür diene in der vorliegenden Arbeit eine für den dreidimensionalen Raum erweiterte Form des Allgemeinen Linearen Modells (ALM) (*Draper & Smith, 1998*) mit Berücksichtigung des MR-Signals aller Voxel im Gehirn (*Friston et al., 1996a*).

Dabei wird allgemein das Beobachtete in Beziehung gesetzt zu dem Erwarteten, indem man die Beobachtung als eine lineare Kombination verschiedener sogenannter Prädiktor- oder Explanatorvariablen und einem Restfehler ausdrückt.

Für die gemessene MR-Signalintensität y_{ij} des Voxels j zum Messzeitpunkt i ergibt sich folgende multivariate Regressionsgleichung:

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

Für den Restfehler e_{ij} wird dabei angenommen, dass er unabhängig und dementsprechend normalverteilt ist. Die Koeffizienten g_{ik} mit $k = 1, \dots, K$ entsprechen sogenannten erklärenden Variablen oder Prädiktoren, die den Signalverlauf nach den Hypothesen des Untersuchers vorhersagen und sich dabei auf die Bedingungen beziehen, unter denen eine Beobachtung zum Zeitpunkt i , also ein Bild, gemacht wurde. β_{kj} sind K unbekannte Parameter für jedes Voxel j , die den relativen Beitrag des jeweiligen Koeffizienten g_{ik} ausdrücken und daher auch als Regressions- oder β -Gewichte bezeichnet werden.

Die Gleichung (1) kann in Form einer Matrix geschrieben werden als:

$$Y = Gb + e \quad (2)$$

Hierbei ist Y die fMRT-Datenmatrix mit den Elementen y_{ij} . Y hat eine Spalte für jedes Voxel j und eine Zeile für jeden Messzeitpunkt i . b ist die Parametermatrix, wobei b_j die Spaltenvektoren für die K Parameter für das Voxel j darstellt. Die Variable e steht für die Matrix normalverteilter Fehlerterme. Die Matrix G besteht aus den Koeffizienten g_{ik} und bildet die sogenannte Designmatrix.

Als Prädiktor g_i diene in der vorliegenden Arbeit für jede der drei Stimulationsbedingungen eine Rechteckfunktion. Dabei wurde zunächst allen Messungen i während der Ruhephase der Wert 0, allen Messzeitpunkten der jeweiligen Experimentalbedingung der Wert 1 zugeordnet. Um die zu erwartende zeitliche Verzögerung der vaskulären Antwort nach Stimulationsbeginn zu berücksichtigen, wurde diese Rechteckfunktion gegenüber dem jeweiligen Stimulationsbeginn zeitlich um + 6,02 s, d.h. den zweifachen TR-Wert, verschoben (s. auch *Abschnitt 2.1.2.2*). Der resultierende Prädiktor g_i ist exemplarisch für eine Experimentalbedingung (Finger V) in einem funktionellen Messblock in *Abbildung 2.6* dargestellt. Zusätzlich zu den den drei Stimulationsbedingungen entsprechenden Prädiktoren wurde ein weiterer Prädiktor für den Mittelwert jeder Zeitserie y_i eines Voxels j bzw. in der Gruppenanalyse jeweils ein Prädiktor für jeden Probanden in die Designmatrix G aufgenommen. In der fMRT-Datenmatrix Y wurden alle 3D-Zeitverläufe eines Probanden bzw. in der Gruppenanalyse aller sieben Probanden aneinandergehängt. Um den Einfluss potentiell unterschiedlicher Ausgangssignalintensitäten und unterschiedlicher Varianzen von einer Zeitserie zur nächsten auf die Varianz von y_{ij} zu eliminieren, erfolgte vorausgehend eine z-Transformation der Zeitverläufe.

Zur Lösung der Gleichung (1) werden die Regressionskoeffizienten β so bestimmt, dass die Regressionsgleichung die Kriteriumsvariable möglichst genau vorhersagt. Dabei wird die Methode der kleinsten Abstandsquadrate verwendet, um die Fehlerwerte zu minimieren, woraus die Matrix b der Schätzer für die Parameter in β resultiert.

$$\sum e(t)^2 = \sum [y(t) - y'(t)]^2 = \min \quad (3)$$

Aus dieser Matrix b wiederum kann für jedes Voxel j der Determinationskoeffizient R_j^2 bestimmt werden, der dem Anteil der von G vorhergesagten Varianz von y_{ij} an der Gesamtvarianz von y_{ij} entspricht. R_j entspricht dabei dem multiplen Korrelationskoeffizienten.

Anschließend wird der Varianzanteil von y_{ij} berechnet, der allein durch die den Stimulationsbedingungen entsprechenden Prädiktoren erklärt wird. Durch den folgenden F-Test kann die Signifikanz dieses prädiktorspezifischen R_j^2 geprüft werden:

$$F_j = [R_j^2 (n-k-1)] / [(1 - R_j^2) k] \quad (4)$$

Dabei ist n die Anzahl der Messwiederholungen und k die Anzahl der Prädiktoren. Schließlich wird die dem F_j -Wert entsprechende Wahrscheinlichkeit P der Nullhypothese ermittelt, dass die entsprechende Experimentalbedingung keinen Einfluss auf die Varianz von y_{ij} ausübt.

Für jede Stimulationsbedingung wurde für jeden einzelnen Probanden und für die Gruppe eine entsprechende statistische Aktivierungskarte anhand des GLM berechnet. Die entsprechenden P -Werte wurden nicht mit der Anzahl aller Voxel des Gehirns für multiple Tests korrigiert, weil durch die a priori formulierten Hypothesen die Anzahl der getesteten Voxel deutlich eingegrenzt worden war. Allerdings wurde für alle Aktivierungskarten ein restriktiver Korrelationskoeffizient zugrundegelegt, der einem $p < 10^{-5}$ entsprach. Unter den Voxeln, die dieses Signifikanzkriterium erfüllten, wurden darüber hinaus nur solche Voxel j berücksichtigt, in denen die Signalintensität anstieg, d.h. für die $b_j > 0$ galt, und die Teil einer zusammenhängenden Gruppe von mindestens 64 Voxeln mit ebenfalls erfüllten vorangehenden Kriterien darstellten (R_j signifikant und $b_j > 0$), was als zusätzliches Signifikanzkriterium anzusehen ist. Voxel, die diese Bedingungen erfüllten, wurden farbkodiert entsprechend ihrer Signifikanz dargestellt.

Für die Beantwortung der Fragestellungen dieser Arbeit hinsichtlich einer somatotopen Organisation in SII bzw. SI sollten für die drei Experimentalbedinungen die Lokalisationen der Aktivierungen miteinander verglichen werden. Die zu diesem Zweck ermittelten Talairach-Koordinaten entsprechen dabei dem jeweiligen statistischen Schwerpunkt einer Aktivierung, d.h. den Voxeln mit der höchsten Korrelation innerhalb eines Aktivierungsclusters. In den Fällen, in denen innerhalb eines größeren Aktivierungsclusters mehrere räumlich getrennte statistische Schwerpunkte nachzuweisen sind, wird im Folgenden auch jeweils von einem Aktivierungsfokus bzw. kurz von einem Fokus gesprochen.

Darüber hinaus wurde für einige Fälle ermittelt, welche von zwei Experimentalbedingungen die Signalintensität stärker beeinflusst. Dazu wurden die Determinationskoeffizienten verschiedener Prädiktoren, also der jeweilige Beitrag der Prädiktoren zur Varianzaufklärung von y_{ij} farbkodiert dargestellt (Friston et al., 1996a) (s. z.B. Abbildung 3.4).

2.2.3.4 Berechnung räumlicher Distanzen

Für die Angabe von räumlichen Distanzen zwischen zwei Voxeln im dreidimensionalen Raum wurden die euklidischen Distanzen d zwischen den jeweiligen statistischen Schwerpunkten nach der folgenden Formel berechnet:

$$d = \sqrt{[(\Delta x)^2 + (\Delta y)^2 + (\Delta z)^2]},$$

wobei Δx , Δy und Δz der Differenz der Werte der jeweiligen Koordinate der beiden zu vergleichenden Voxel entsprechen.

2.2.3.5 Visualisierung der Aktivierungskarten und kortikale Oberflächenrekonstruktion

Um die Aktivierungen anatomischen Strukturen bzw. funktionellen Arealen zuzuordnen, wurden unterschiedliche Arten der Darstellung verwendet. Zunächst wurden für alle Datensätze die berechneten Aktivierungskarten auf den individuellen 3D-Datensatz (FLASH bzw. MPRAGE) überlagert. Die Zuordnungen der Aktivierungen zu anatomischen Strukturen bzw. funktionellen Arealen wurde in allen drei Raumebenen sowie auf den funktionellen Rohbildern für jede Aktivierung überprüft. In den *Abbildungen 3.3 und 3.2* ist jeweils eine Ebene aus dem 3D-Datensatz mit einer überlagerten Aktivierungskarte dargestellt.

Darüber hinaus wurde zur übersichtlicheren Darstellung z.T. eine dreidimensionale Darstellungsform der kortikalen Oberfläche mit der Möglichkeit einer besseren Einsehbarkeit in Sulci sowie einer übersichtlicheren Darstellung mehrerer kortikaler Areale gewählt. Die hierzu erforderlichen Schritte sind in *Abbildung 2.7* illustriert. Eine derartige Darstellung der Aktivierungen ist in den *Abbildungen 3.1 und 3.4* zu sehen.

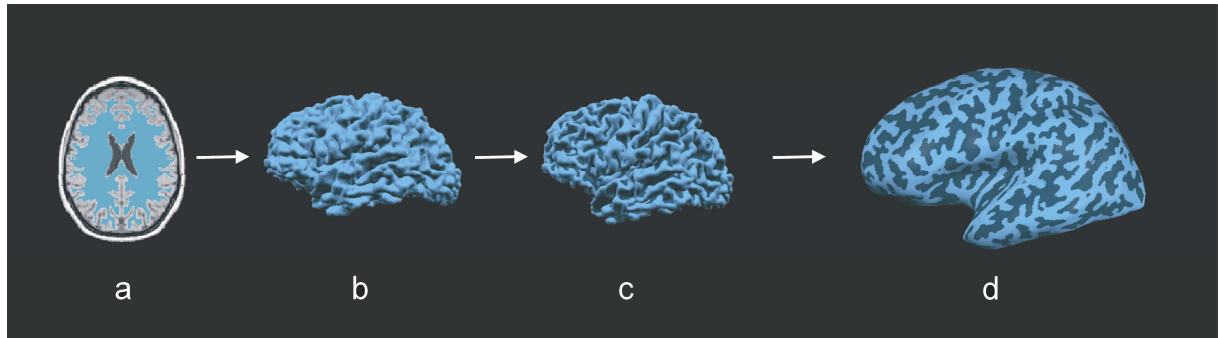


Abbildung 2.7 Nach Segmentierung der weißen Substanz in transversalen Schnittbildern des anatomischen 3D-Datensatzes (a) erfolgte die dreidimensionale Rekonstruktion der Oberfläche der weißen Substanz und die Projektion der grauen Substanz zur Darstellung der kortikalen Oberfläche (b). Anschließend wurden Sulci und tiefe Anteile der Gyri dunkelblau, oberflächlichere Anteile der Gyri hellblau eingefärbt (c) und schließlich die kortikale Oberfläche nach dem sogenannten „Inflating“ dargestellt (von engl. *to inflate* für aufblasen), anschaulich vorzustellen wie nach dem Aufblasen eines Luftballons (d).

2.2.4 Fingerrepräsentationen in SI

Zur Identifizierung der Fingerrepräsentationen in SI diente eine omega- oder epsilonförmige Windung des Gyrus praecentralis. Von Yousry und Kollegen konnte gezeigt werden, dass diese auf transversalen MR-Tomogrammen in der Regel sehr gut identifizierbare anatomische Struktur das Handareal des primären motorischen Kortex beherbergt (Yousry *et al.*, 1997). Verschiedene Studien legten in der Folgezeit nahe, dass der sich posterior anschließende Bereich des Gyrus postcentralis als wahrscheinlichster anatomischer Sitz des somatosensorischen Handareals in SI angenommen werden kann (Kurth *et al.*, 1998; Korvenoja *et al.*, 1999; Francis *et al.*, 2000; Kurth *et al.*, 2000).

2.2.5 Zuordnung der Aktivierungen zu den Subarealen von SI

Da in dieser Arbeit die Ergebnisse in SII auch mit denen in SI verglichen werden, soll im Folgenden kurz die Zuordnung der einzelnen SI-Aktivierungen zu den Areae erläutert werden.

Wie in *Abschnitt 1.1.1* beschrieben, handelt es sich bei den Areae in SI um zytoarchitektonisch definierte Areae. In post-mortem-Studien hat sich die Zuordnung zu diesen Areae anhand von makroanatomischen Kriterien als teilweise problematisch erwiesen (Geyer *et al.*, 1999; Geyer *et*

al., 2000). Während die jeweilige Zuordnung zu Area 3a und 3b anhand makroanatomischer Kriterien relativ verlässlich erscheint, werden die Grenzen von Area 1 und 2 kontrovers diskutiert (Brodmann, 1909; Kaas et al., 1979; Pons et al., 1985; Geyer et al., 1999; Geyer et al., 2000). Aus diesem Grunde wurde in Anlehnung an vorausgehende Arbeiten unserer Arbeitsgruppe (Kurth et al., 2000; Krause et al. 2001) in der vorliegenden Arbeit eine zusammenfassende Beschreibung von Area 1 und 2 gewählt. Eine detailliertere Diskussion dieser Thematik erfolgt in *Abschnitt 4.1.1*.

Die Zuordnung der Aktivierungen bei Stimulation der Finger zu den einzelnen Areae in SI erfolgte anhand makroanatomischer Kriterien gemäß folgender operationaler Definition:

- 1) Fundus des Sulcus centralis → wahrscheinlich korrespondierend zu *Area 3a*
- 2) anteriore Wand des Gyrus postcentralis / posteriore Wand des Sulcus centralis → wahrscheinlich korrespondierend zu *Area 3b*
- 3) Kuppe des Gyrus postcentralis und angrenzende anteriore Wand des Sulcus postcentralis → wahrscheinlich korrespondierend zu Area 1 bzw. 2, im Folgenden zusammengefasst beschrieben als *Area 1/2*

Bei der Gruppenanalyse wurden zusätzlich die Talairach-Koordinaten der ermittelten Foki verglichen mit denen der Einzelauswertung und ferner die Zuordnung zu den Areae in SI anhand makroanatomischer Kriterien durch Projektion der Aktivierungen der Gruppenanalyse auf die anatomischen Datensätze jedes einzelnen Probanden überprüft.

Für die mediale Wand des Gyrus postcentralis, der zu erwartenden Repräsentation der Großzehe, liegen hingegen keine ausreichenden Beschreibungen hinsichtlich einer Lokalisation der Areae anhand makroanatomischer Kriterien vor, so dass auf eine entsprechende Zuordnung der einzelnen Aktivierungen verzichtet wurde. Für Vergleiche mit den einzelnen Fingerrepräsentationen in den SI-Areae diente für die Großzehe die jeweilige Aktivierung bzw. der Aktivierungsfokus mit der höheren statistischen Signifikanz.

3 Ergebnisse

Da sich bei einem der untersuchten acht Probanden bei dem in *Abschnitt 2.2.3.3* beschriebenen Signifikanzkriterium weder bei Stimulation der Großzehe noch beider Finger statistisch signifikante BOLD-Signalintensitätsänderungen im parietalen Operkulum nachweisen ließen, wurde dieser Proband von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, so dass im Folgenden von sieben Probanden berichtet wird.

Die Applikation elektrischer Reize an den Fingern bzw. der Großzehe der rechten Körperseite führte zu statistisch signifikanten Signalintensitätszunahmen, im Folgenden überwiegend als Aktivierungen bezeichnet, in unterschiedlichen kortikalen Regionen beider Großhirnhemisphären. Typischerweise zeigten sich kontralateral Aktivierungen im Bereich des primären somatosensorischen Kortex (SI) sowie sekundären somatosensorischen Kortex (SII_{kontra}). Etwas weniger konstant kam es zu Aktivierungen im ipsilateralen sekundären somatosensorischen Kortex (SII_{ipsi}), im posterioren parietalen Kortex (PPC von engl. *posterior parietal cortex*), dem supplementärmotorischen und dem cingulomotorischen Areal (SMA und CMA), dem Kortex der Insula sowie des Gyrus temporalis superior.

Im Folgenden wird zunächst das Repräsentationsmuster in SI beschrieben, um anschließend im Vergleich zu diesem die Ergebnisse in SII hinsichtlich dessen funktioneller Organisation, dem vorrangigen Thema dieser Arbeit, zu betrachten.

3.1 Aktivierungen im primären somatosensorischen Kortex (SI)

Die in dieser Studie durchgeführte elektrische Stimulation führte konstant zu statistisch signifikanten Signalintensitätszunahmen im kontralateralen Gyrus postcentralis, der anatomischen Lokalisation des primären somatosensorischen Kortex (SI). Aktivierungen in SI wurden in allen sieben Probanden bei Stimulation von Finger II und Hallux sowie in sechs Probanden bei Stimulation von Finger V nachgewiesen. Das repräsentative Ergebnis eines einzelnen Probanden ist in *Abbildung 3.1* dargestellt.

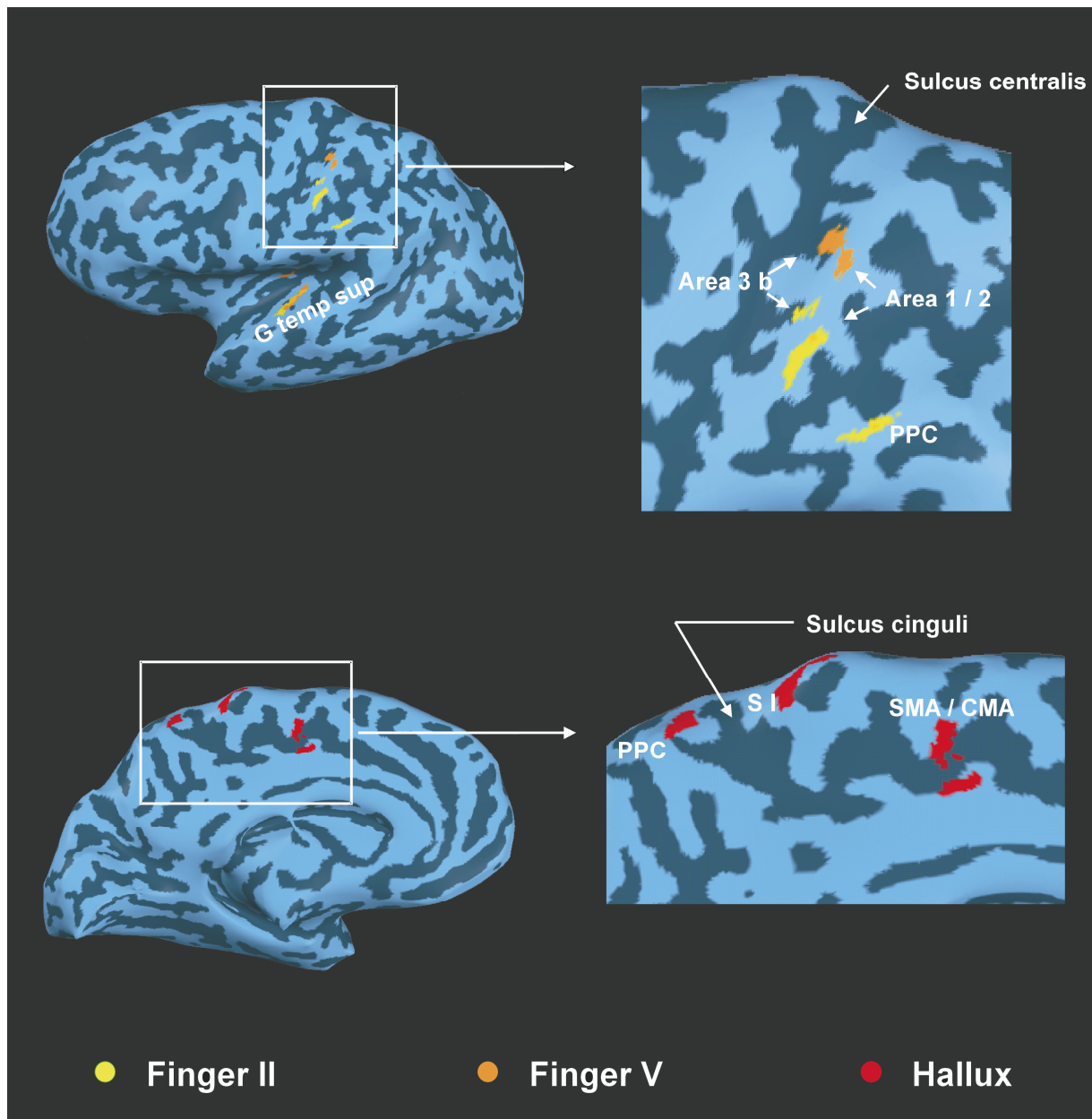


Abbildung 3.1 Aktivierungsmuster im primären somatosensorischen Kortex (Area 3b und 1/2 von SI) und weiteren Arealen eines einzelnen Probanden, dargestellt auf der kortikalen Oberfläche dieses Probanden (Sulci und tiefere gyrale Anteile in dunkelblau, oberflächlichere Anteile der Gyri in hellblau dargestellt). Im oberen Teil der Abbildung sind in einer Lateralansicht die Aktivierungen bei Stimulation von Finger II und Finger V dargestellt. Für Finger V (orange) sind in SI zwei Repräsentationen zu erkennen; die anteriore ist in der posterioren Wand des Sulcus centralis lokalisiert und entspricht Area 3b; die posteriore stellt sich auf der Kuppe des Gyrus postcentralis dar und ist Area 1/2 zuzuordnen. Ein analoges Repräsentationsmuster ist für Finger II (gelb) lateral davon zu sehen. In der unteren Reihe sind die Aktivierungen bei Stimulation der Großzehe (rot) in einer Medialansicht auf die linke Hemisphäre dargestellt. Die SI-Repräsentation der Großzehe ist an der Mantelkante, deutlich medial der Fingerrepräsentationen, zu erkennen. Darüber hinaus sind Aktivierungen im posterioren parietalen Kortex (PPC), im Gyrus temporalis superior (G temp sup) sowie im supplementär- bzw. cingulomotorischen Areal (SMA, CMA) zu sehen.

3.1.1 SI-Aktivierungen bei Stimulation der Finger

Die Repräsentationen der Finger lagen bei allen Probanden im Gyrus postcentralis, und zwar posterior der in *Abschnitt 2.2.4* erwähnten omega- oder epsilonförmigen Windung des Gyrus praecentralis. In allen Probanden zeigten sich innerhalb der mit der Stimulation eines Fingers assoziierten SI-Aktivierung mehrere separate statistische Schwerpunkte, im Folgenden als Aktivierungsfoki bzw. Foki bezeichnet. Dabei zeigte sich typischerweise ein Fokus in der posterioren Wand des Sulcus centralis, Area 3b entsprechend, sowie ein weiterer auf der Kuppe des Gyrus postcentralis bzw. in der anterioren Wand des Sulcus postcentralis, Area 1/2 entsprechend (zur Zuordnung der Aktivierungen zu den Areae in SI s. *Abschnitte 2.2.5* sowie *4.1.1*).

Die Repräsentationen der Finger stellten sich in allen Fällen sowohl für Area 3b als auch 1/2 in somatotoper Anordnung dar. Dabei befanden sich die Foki für Finger V (mittlere Talairach-Koordinaten für Area 3b -35,8 / -28,8 / 53,7 , für Area 1/2 -38,0 / -30,5 / 58,5) medial, posterior und superior im Vergleich zum Finger II (mittlere Talairach-Koordinaten für Area 3b -39,4 / -21,4 / 49,4, für Area 1/2 -50,3 / -21,7 / 43,4) (s. *Tabelle 3.1*). In der statistischen Testung ergab der Vergleich der Talairach-Koordinaten in Area 3b für die beiden Finger einen signifikanten Unterschied in der y-Koordinate, d.h. in der Sagittalachse (Finger V posterior von Finger II, T-Test für gepaarte Stichproben, zweiseitig, $df = 5$, $p < 0,001$). Für den Fokus in Area 1/2 ergaben sich für die beiden Finger signifikant unterschiedliche Werte in jeder Raumachse (T-Test für gepaarte Stichproben, zweiseitig, $df = 5$; x: $p < 0,01$; y: $p < 0,05$; z: $p < 0,01$). Die gemittelte euklidische Distanz zwischen den Aktivierungsfoki der beiden Fingerrepräsentationen betrug 11,1 mm in Area 3b (Standardabweichung $SD = 2,65$ mm) bzw. 21,9 mm in Area 1/2 ($SD = 9,33$ mm). In zwei Probanden war bei Stimulation von Finger II darüber hinaus ein Aktivierungsfokus im Fundus des Sulcus centralis, wahrscheinlich korrespondierend zu Area 3a, nachweisbar. In der Gruppenanalyse konnten für beide Finger jeweils zwei Foki mit der aus den Einzelauswertungen bekannten Anordnung nachgewiesen werden (s. *Abbildung 3.2 oben*), die in ihren Talairach-Koordinaten weitgehend den gemittelten der einzelnen Probanden und damit höchstwahrscheinlich ebenfalls den SI-Areae 3b bzw. 1/2 entsprachen (s. *Tabelle 3.1*).

Proband	Finger II						Finger V					
	3b			1/2			3b			1/2		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z
# 1	- 33	- 25	48	- 45	- 32	51	- 36	- 31	54	- 42	- 31	54
# 2	- 42	- 19	54	- 48	- 19	42						
# 3	- 36	- 21	54	- 45	- 21	48	-36	- 31	55	- 33	- 28	62
# 4	- 42	- 19	51	- 54	- 19	37	-33	-28	51	-36	-31	51
# 5	- 39	- 27	39	- 57	- 19	39	-36	- 31	54	- 42	- 34	60
# 6	- 45	- 22	52	- 58	- 28	42	-38	- 28	54	- 39	- 31	63
# 7	- 39	- 17	48	- 45	- 14	45	- 36	- 24	54	- 36	- 28	61
Mittelwert	- 39,4	- 21,4*	49,4	- 50,3*	- 21,7*	43,4*	- 35,8	- 28,8*	53,7	- 38,0*	- 30,5*	58,5*
SD	4,0	3,6	5,2	5,9	6,2	4,9	1,6	2,8	1,4	3,6	2,3	4,8
GA	-33	-25	51	-48	-25	51	-36	-31	54	-45	-37	53

Tabelle 3.1 Talairach-Koordinaten der Fingerrepräsentationen in Area 3b und Area 1/2. Die in der statistischen Testung jeweils für die beiden Finger statistisch signifikant unterschiedlichen Koordinaten sind mit Sternchen * gekennzeichnet; jeweils T-Test für gepaarte Stichproben, zweiseitig, df = 5; für Area 3b Finger V posterior von Finger II (y: $p < 0,001$), für Area 1/2 Finger V medial (x: $p < 0,01$), posterior (y: $p < 0,05$) und superior (z: $p < 0,01$) von Finger II. SD = Standardabweichung, GA = Gruppenanalyse.

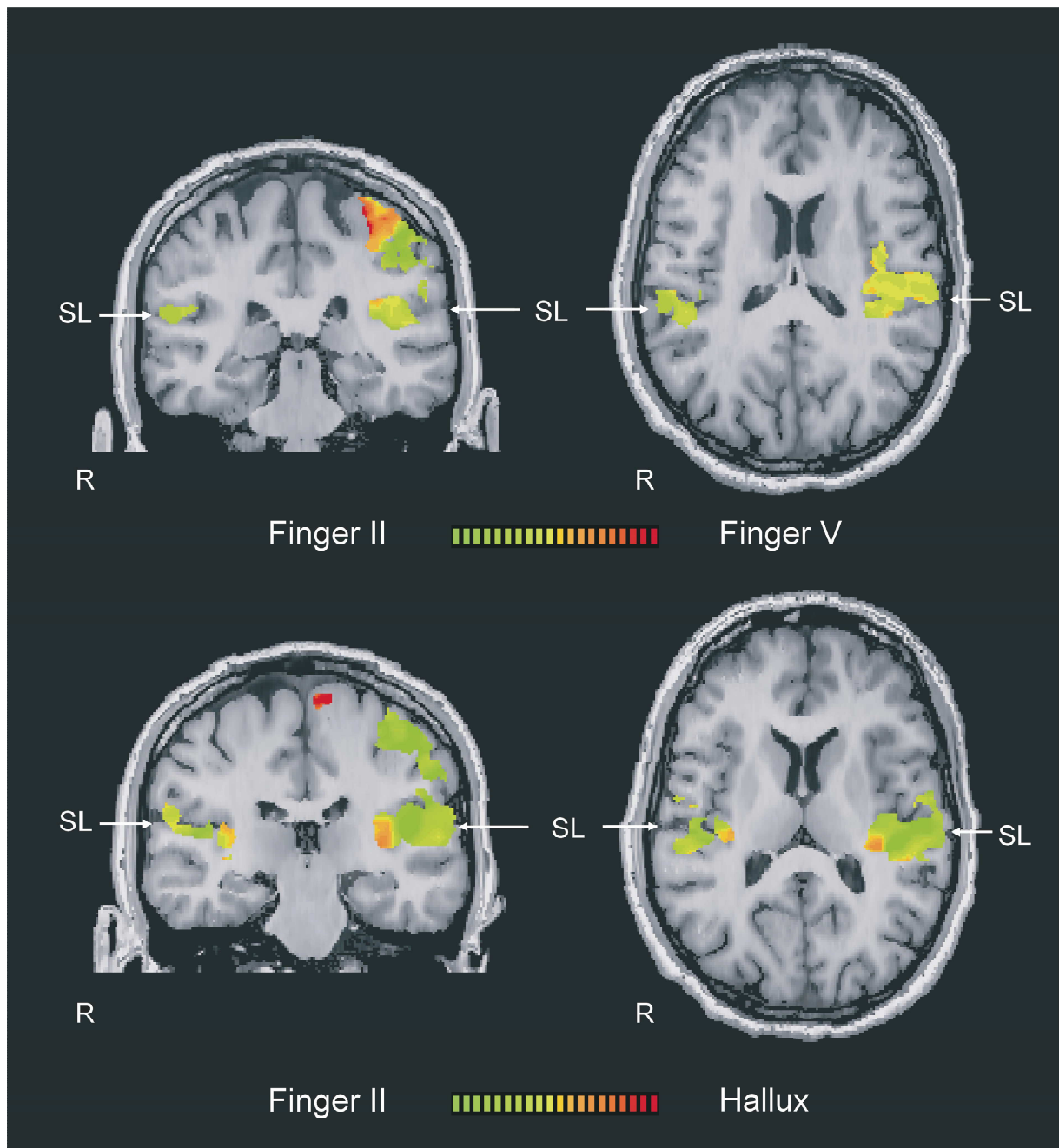


Abbildung 3.2 Ergebnisse der Gruppenanalyse projiziert auf koronare und transversale T1-gewichtete MR-Tomogramme des räumlich standardisierten Gehirns eines Probanden. Die statistische Aktivierungskarte zeigt die relativen Beiträge von jeweils zwei Stimulationsbedingungen zu signifikant aktivierten Voxeln ($p < 10^{-5}$). In der oberen Bildhälfte sind die relativen Beiträge von Finger II (grün) bzw. Finger V (rot) dargestellt. Während im parietalen Operkulum in SII in einem nahezu deckungsgleichen Areal keine räumlich unterscheidbaren Beiträge der beiden Finger zu erkennen sind, stellt sich in SI die typische mediolaterale Repräsentationssequenz (Finger II lateral von Finger V) dar. In der unteren Bildhälfte sind die relativen Beiträge von Finger II (grün) bzw. Hallux (rot) dargestellt. Die Stimulation der Großzehe trägt hauptsächlich zu der im Fundus des Sulcus lateralis lokalisierten Aktivierung bei, während Finger II im mittleren Anteil des parietalen Operkulum großflächig dominiert. Dieses Repräsentationsmuster in SII ist sowohl in der kontralateralen linken als auch in der ipsilateralen rechten Hemisphäre zu erkennen.

3.1.2 SI-Aktivierungen bei Stimulation der Großzehe

Die kortikale Repräsentation des Hallux in SI fand sich in allen sieben Probanden und in der Gruppenanalyse deutlich medial der Fingerrepräsentationen in der mesialen Wand des anterioren Parietallappens, genauer im parietalen Anteil des Lobulus paracentralis, in einigen Fällen auf die Hemisphärenkonvexität reichend. Die Talairach-Koordinaten der Halluxrepräsentation in SI sind in *Tabelle 3.2* angegeben (mittlere Talairach-Koordinaten - 4,3 / -38,3 / 61,6).

Eine Separation einzelner Foki in SI bei Stimulation des Hallux war bei zwei Probanden möglich. Da der Versuch einer genaueren Zuordnung zu einzelnen Areae aufgrund nicht ausreichend gesicherter zytoarchitektonischer Kartierung in dieser Region nicht sinnvoll erscheint (s. *Abschnitt 2.2.45*), diente bei diesen beiden Probanden der jeweils statistisch höher signifikante Aktivierungsfokus als Vergleichsfokus mit Aktivierungen in den SI-Areae bei Stimulation der Finger.

Proband	x	y	z
# 1	-1* / -3	-37* / -40	63* / 57
# 2	-12	-49	60
# 3	0* / -15	-32* / -37	61* / 69
# 4	-12	-43	64
# 5	-5	-32	59
# 6	0	-44	63
# 7	0	-31	61
Mittelwert*	-4,3	-38,3	61,6
SD	5,56	7,11	1,81

Tabelle 3.2 Talairach-Koordinaten der Großzehenrepräsentationen in SI. Koordinaten mit Sternchen (*) entsprechen dem Aktivierungsfokus mit der jeweilig höheren statistischen Signifikanz im Falle von mehreren Aktivierungsfoki innerhalb eines Aktivierungsclusters.

3.1.3 Somatotopie in SI

Zusammenfassend ergab sich in SI sowohl in der Auswertung der einzelnen Probanden als auch in der Gruppenanalyse eine somatotope Anordnung mit mediolateraler Repräsentationssequenz Hallux - Finger V - Finger II. Für die Finger II und V konnten darüber hinaus somatotope Repräsentationen für Area 3b und 1/2 einzeln nachgewiesen werden.

3.2 Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex (SII)

Neben SI waren in der vorliegenden Arbeit unter unilateraler elektrischer Stimulation Aktivierungen in der superioren Wand des Sulcus lateralis im parietalen Operkulum der kontralateralen sowie der ipsilateralen Hemisphäre nachweisbar. Diese anatomische Region entspricht dem Sitz des sekundären somatosensorischen Kortex (SII).

3.2.1 SII_{kontra} - Kontralaterale SII-Aktivierungen

Es fanden sich statistisch signifikante Signalintensitätsänderungen in SII der kontralateralen Hemisphäre (SII_{kontra}), und zwar in allen sieben Probanden bei Stimulation von Finger II und Hallux und in sechs Probanden bei Stimulation von Finger V. Die Gruppenanalyse ergab in der kontralateralen SII-Region für alle Stimulationsbedingungen signifikante Signalintensitätsänderungen. Hinsichtlich der genauen Lokalisation der hervorgerufenen Aktivierungen innerhalb des parietalen Operkulum ergaben sich dabei Unterschiede zwischen den Fingern einerseits und der Großzehe andererseits. Die *Abbildungen 3.3 und 3.4* stellen hierzu repräsentative Ergebnisse von einzelnen Probanden in der kontralateralen SII-Region anhand von Schnittbildern (s. *Abbildung 3.3*) bzw. an einer rekonstruierten Hemisphäre (s. *Abbildung 3.4*) dar. Die Talairach-Koordinaten der statistischen Schwerpunkte für die drei Stimulationsorte in SII der einzelnen Probanden und der Gruppenanalyse sind der *Tabelle 3.3* zu entnehmen.

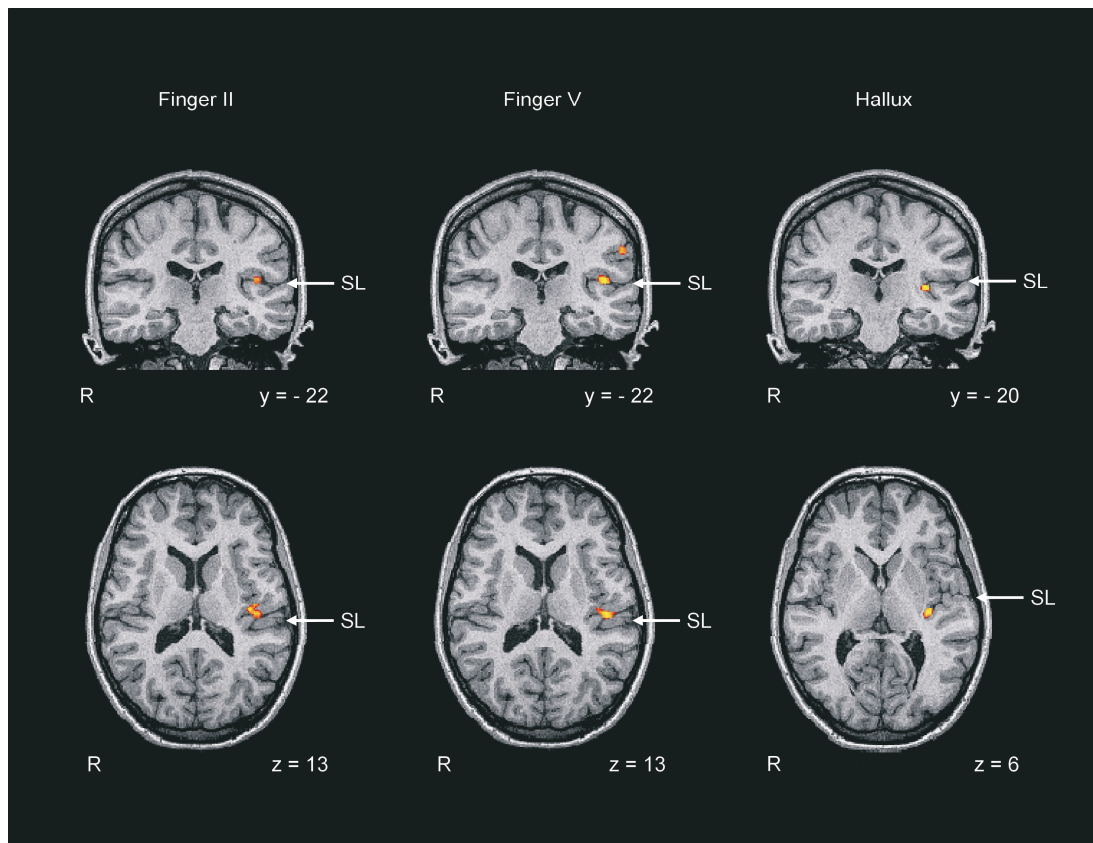


Abbildung 3.3 Aktivierungsfoki eines repräsentativen Probanden für die kortikalen Repräsentationen von Finger II, V und Hallux in SII, projiziert auf koronare und transversale T1-gewichtete Tomogramme (dargestellt bei $p < 10^{-9}$ bis $p < 10^{-16}$). Unter jedem Schnittbild ist die Talairach-Koordinate der jeweiligen Ebene angegeben. Die Repräsentationen von Finger II und Finger V sind in nahezu identischer Lokalisation im parietalen Operkulum in SII zu erkennen, während sich die Großzehe (Hallux) medial davon am Fundus des Sulcus lateralis (SL), nahe des posterioren Poles der Insula repräsentiert. Darüber hinaus ist bei Stimulation von Finger V eine Aktivierung im posterioren parietalen Kortex zu erkennen. R = rechts.

Proband	Finger II			Finger V			Hallux		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
# 1	-36	-22	12	-36	-22	13	-29	-25	14
# 2	-45	-19	18	-44	-19	19	-27	-22	18
# 3	-45	-22	21	-45	-22	22	-33	-22	14
# 4	-36	-16	12	-42	-22	15	-30	-19	8
# 5	-42	-26	18	-43	-25	18	-30	-25	13
# 6	-42	-22	19	-42	-22	18	-27	-28	17
# 7	-45	-16	15	-	-	-	-33	-19	11
Mittelwert	-41.6	-20.4	16.4	-42.0	-22.0	17.5	-29.9	-22.9	13.6
SD	4,04	3,64	3,51	3,16	1,90	3,15	2,48	3,34	3,41
GA	-45	-19	16	-42	-22	17	-33	-21	10

Tabelle 3.3 Talairach-Koordinaten der jeweiligen statistischen Schwerpunkte der Aktivierungen in SII_{kontra} der einzelnen Probanden #1 bis #7 sowie der Gruppenanalyse GA für die drei Stimulationsbedingungen. SD = Standardabweichung.

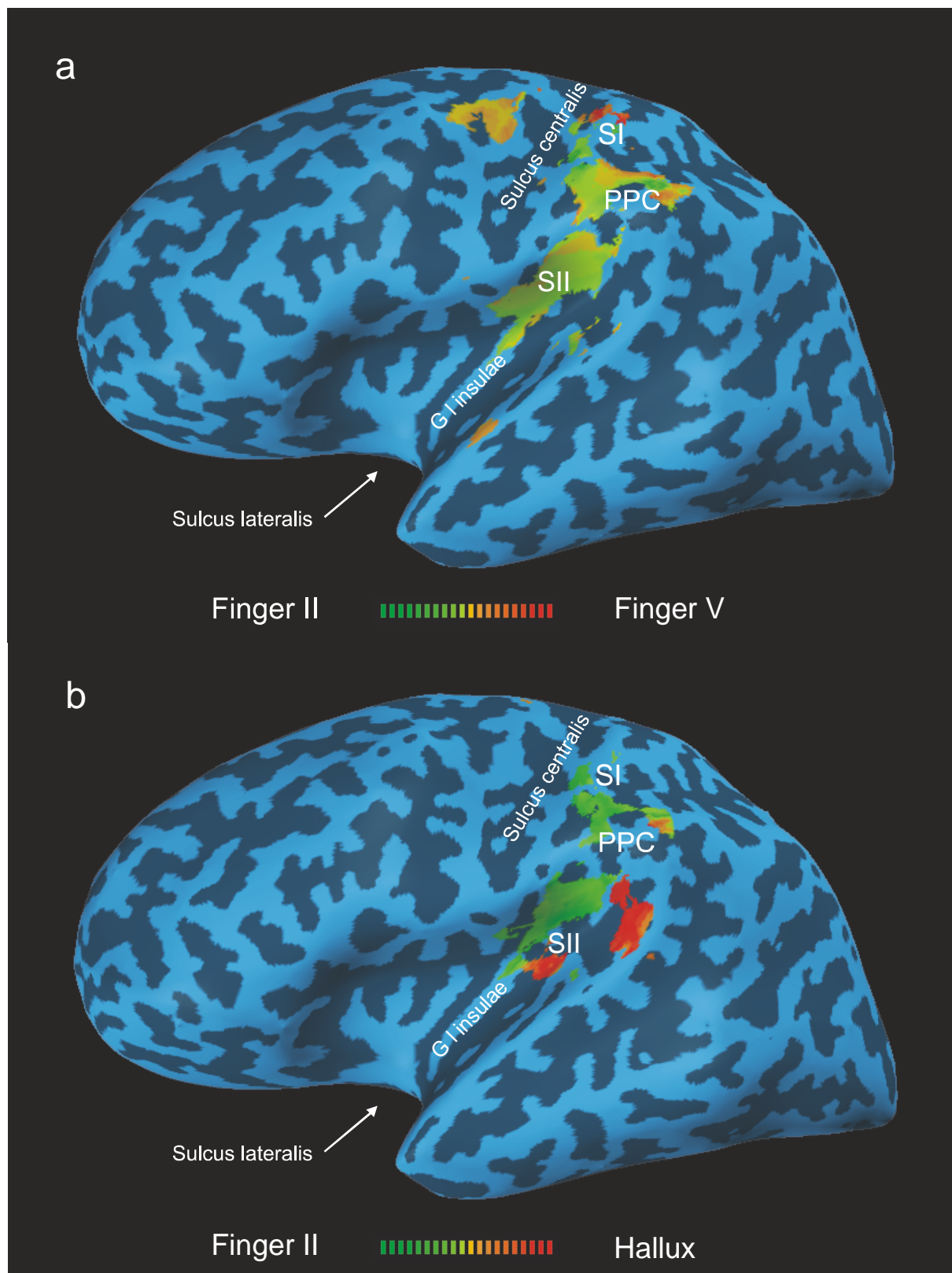
Sowohl in den Einzelauswertungen als auch in der Gruppenanalyse stellten sich die Aktivierungen bei Stimulation der Finger überwiegend für beide Finger überlappend inmitten des parietalen Operkulum dar. Dabei lagen die statistischen Schwerpunkte für beide Finger ungefähr auf halber euklidischer Distanz zwischen dem Übergang des parietalen Operkulum zur hemisphäriellen Konvexität und dem Fundus des Sulcus lateralis.

Hingegen war die Repräsentation der Großzehe medial am Fundus des Sulcus lateralis, nahe des posterioren Pols der Insel, zu finden (s. *Abbildungen 3.3 und 3.4*) (mittlere Talairach-Koordinaten für den Hallux -29,9 / -22,9 / 13,6 (n = 7), in der Gruppenanalyse (GA) -33 / -21 / 10). In sechs Probanden reichte die Aktivierung bis zur Grenze des Gyrus longus der Insula. Bei lokalisatorisch klar getrennten Repräsentationen der Großzehe gegenüber den Fingern ergab sich

für Finger II vs. Hallux eine mittlere euklidische Distanz von 12,9 mm (SD = 3,9 mm, n = 7), in der GA von 13,6 mm bzw. für Finger V vs. Hallux von 14,2 mm (SD = 3,3 mm, n = 6), in der GA von 11,5 mm. Im Mittelwertvergleich zwischen den statistischen Aktivierungsschwerpunkten ergaben sich signifikant unterschiedliche x-Koordinaten für die Finger gegenüber der Großzehe (T-Test für gepaarte Stichproben, zweiseitig, Finger II vs. Hallux: df = 6, $p < 0,001$, Finger V vs. Hallux: df = 5, $p < 0,0001$, jeweils Hallux- medial der Fingerrepräsentation). Der Vergleich der Repräsentationen von Finger II und Hallux ergab ferner unterschiedliche y-Koordinaten (df = 6, $p < 0,05$) und z-Koordinaten (df = 6, $p < 0,05$). Dabei befand sich die Repräsentation der Großzehe posterior und inferior im Vergleich zur Repräsentation von Finger II. Unterschiedliche y- und z-Koordinaten von Finger V und Hallux erwiesen sich nicht als statistisch signifikant.

Im Gegensatz zu der somatotopen Anordnung zwischen Finger- und Großzehenrepräsentation war bei den sechs Probanden mit statistisch signifikanten Signalintensitätsänderungen bei Stimulation beider Finger kein Unterschied zwischen ihren Repräsentationen erkennbar, was sich in vergleichbaren Talairach-Koordinaten der jeweiligen statistischen Schwerpunkte widerspiegelt (mittlere Talairach-Koordinaten für Finger II -41,6 / -20,4 / 16,4 (n = 7), für Finger V -42,0 / -22,0 / 17,5 (n = 6), in der GA -45 / -19 / 16 bzw. -42 / -22 / 17). Zwischen den statistischen Schwerpunkten ergab sich eine mittlere euklidische Distanz von 2,5 mm (SD = 3,2 mm), in der GA eine von 4,4 mm. Die geringen Unterschiede in den Koordinaten erwiesen sich in der statistischen Testung in keiner Koordinate als statistisch signifikant unterschiedlich.

Abbildung 3.4 Darstellung der Aktivierungsmuster eines Probanden auf der rekonstruierten, kortikalen Oberfläche der zur Stimulation kontralateralen linken Hemisphäre dieses Probanden. Sulci bzw. tiefe Anteile der Gyri sind in dunkelblau, oberflächlichere in hellblau dargestellt. Die statistische Aktivierungskarte zeigt die relativen Beiträge von jeweils zwei einzelnen Stimulationsbedingungen zu aktivierten Voxeln ($p < 10^{-5}$). a) Relative Beiträge durch Stimulation von Finger II (grün) bzw. Finger V (rot). Innerhalb des parietalen Operkulum sind die weitreichend überlappenden Repräsentationen der beiden Finger in SII zu sehen. Die Repräsentation der beiden Finger in SI sind in der in *Abschnitt 3.1.1* beschriebenen Repräsentationssequenz mit dem Finger V medial des Finger II zu erkennen. Lateral und posterior der SI-Repräsentationen ist eine Aktivierung im posterioren parietalen Kortex (PPC) zu erkennen. b) Relative Beiträge durch Stimulation von Finger II (grün) bzw. Hallux (rot). In SII ist die Großzehe deutlich medial von Finger II am Fundus des Sulcus lateralis, nahe des posterioren Poles der Insula repräsentiert. Ferner sind eine Aktivierung im Gyrus longus der Insula (G I insulae) (durch Stimulation von Finger II) sowie eine Aktivierung im Gyrus supramarginalis zu erkennen, letztere mit überwiegendem Beitrag durch Stimulation der Großzehe.



3.2.2 SII_{ipsi} - Ipsilaterale SII-Aktivierungen

Weniger konstant im Vergleich zu SII_{kontra} waren Aktivierungen in der ipsilateralen SII-Region (SII_{ipsi}) nachweisbar, bei vier Probanden für mindestens eine Stimulationsbedingung. In der Gruppenanalyse war eine ipsilaterale SII-Aktivierung unter Stimulation von Finger II und Hallux nachweisbar. Die Finger waren dabei inmitten des parietalen Operkulum repräsentiert, die Großzehe am Fundus des Sulcus lateralis nahe des posterioren Poles der Insula. Diese ipsilateralen SII-Repräsentationen entsprachen demnach lokalisatorisch denen in SII_{kontra}, was sich in entsprechenden Talairach-Koordinaten widerspiegelt (s. *Tabelle 3.4*, verglichen mit *Tabelle 3.3*).

Proband	Finger II			Finger V			Hallux		
	x	y	z	x	y	z	x	y	z
# 1				35	-19	16			
# 5	53	-25	12	53	-25	12			
# 6	56	-28	15	57	-28	15			
# 7	41	-27	14				32	-20	6
Mittelwert	50,0	-26,7	13,7	48,3	-24,0	14,3	32	-20	6
SD	7,9	1,5	1,5	2,8	2,1	2,1			
GA	56	-28	15				33	-19	11

Tabelle 3.4 Talairach-Koordinaten der statistischen Schwerpunkte der Aktivierungen für die drei Stimulationsbedingungen in SII_{ipsi}. SD = Standardabweichung, GA = Gruppenanalyse.

Hinsichtlich der Fragestellung nach einer somatotopen Organisation in der ipsilateralen SII-Region innerhalb einer einzelnen Versuchsperson standen die Ergebnisse eines Probanden zur Verfügung, der die in dieser Arbeit gewählten Signifikanzkriterien bei Stimulation eines Fingers (Finger II) *und* der Großzehe erfüllte. Analog zur kontralateralen SII-Somatotopie zeigte sich auch in diesem Probanden eine somatotope Anordnung mit der Großzehenrepräsentation am Fundus des Sulcus lateralis nahe des posterioren Poles der Insula ($x / y / z = 32 / -20 / 6$) und der Fingerrepräsentation deutlich lateral davon innerhalb des parietalen Operkulum ($x / y / z = 41 / -27 / 14$). Die euklidische Distanz betrug 13,9 mm. Mittels der Gruppenanalyse zeigte sich ebenfalls eine somatotope Anordnung in SII_{ipsi} mit der Halluxrepräsentation medial ($x / y / z = 33 / -19 / 11$) der Zeigefingerrepräsentation ($x / y / z = 56 / -28 / 15$). Bei zwei Probanden ließen sich bei Stimulation beider Finger Aktivierungen in der ipsilateralen SII-Region nachweisen. Bei überlappenden Aktivierungen ergaben sich in einem Fall identische Talairach-Koordinaten für den jeweiligen statistischen Schwerpunkt, im anderen Fall betrug die euklidische Distanz zwischen den statistischen Schwerpunkten 1 mm. Wie für die kontralaterale SII-Region waren für die Finger also auch ipsilateral zur Stimulationsseite keine getrennten Repräsentationen nachweisbar.

Beim Vergleich der Signalintensitätszeitverläufe, exemplarisch für Finger II in der Gruppenanalyse in *Abbildung 3.5* gezeigt, fallen geringere Signalintensitätsänderungen in SII_{ipsi} gegenüber SII_{kontra} auf.

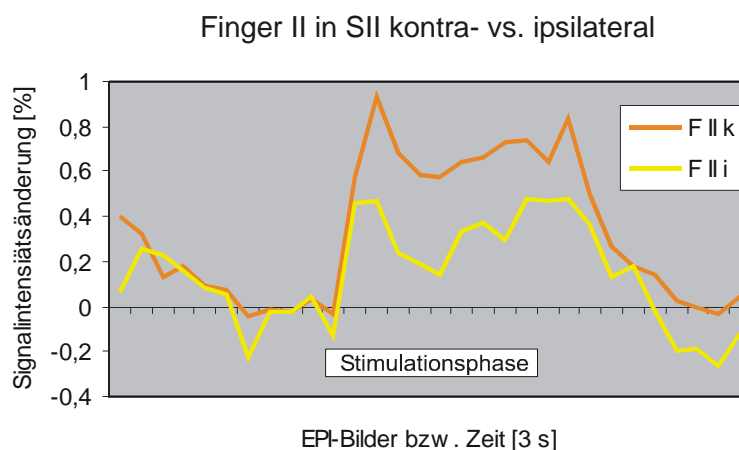


Abbildung 3.5 Signalintensitätsänderungen in SII_{kontra} (k, orange dargestellt) und SII_{ipsi} (i, gelb dargestellt) im über alle Stimulationsphasen des Finger II (F II) gemittelten Zeitverlauf der Gruppenanalyse. Der weiße Balken markiert die Stimulationsphase und umfasst 10 EPI-Bilder in 30 s.

3.2.3 Somatotopie in SII

Zusammenfassend ergab sich in SII kontra- wie auch ipsilateral eine somatotope Anordnung der Repräsentationen der an der Körperoberfläche weiter voneinander entfernt liegenden Stimulationsorte Finger vs. Hallux. Hingegen ergaben sich für Finger II vs. V weitgehend deckungsgleiche Repräsentationen in SII ohne Anhalt für eine somatotope Anordnung.

3.3 Aktivierungen in weiteren kortikalen Arealen

Etwas weniger konstant im Vergleich zu den Aktivierungen in SI und SII zeigten sich signifikante Signalintensitätszunahmen zudem im posterioren parietalen Kortex, im supplementärmotorischen und cingulomotorischen Areal, im Kortex der Insula sowie im Gyrus temporalis superior (s. *Tabelle 3.5*). Ein Hinweis auf eine somatotope Organisation in diesen kortikalen Regionen ergab sich in der vorliegenden Arbeit nicht.

	Posteriorer parietaler Kortex				SMA / CMA		Insula		GTS	
	LPS		LPI		kontra	ipsi	kontra	ipsi	kontra	ipsi
	kontra	ipsi	kontra	ipsi						
Finger II	4	1	5	4, GA	4	1	6, GA	3, GA	3	1
Finger V	4	0	2	3	3	0	4, GA	3	2	0
Hallux	4	1	4	3, GA	5, GA	2	1	1	3, GA	1, GA

Tabelle 3.5 Anzahl der Probanden mit Aktivierungen bzw. Aktivierung in der Gruppenanalyse GA in weiteren kortikalen Arealen neben SI und SII für die drei Stimulationsbedingungen. LPS = Lobulus parietalis superior, LPI = Lobulus parietalis inferior, SMA = supplementärmotorisches Areal, CMA = cingulomotorisches Areal, GTS = Gyrus temporalis superior, kontra = kontralateral, ipsi = ipsilateral.

3.3.1 Posteriorer parietaler Kortex

Als posteriorer parietaler Kortex (PPC, von engl. *posterior parietal cortex*) wird der größte Teil des Parietallappens bezeichnet, der posterior der sogenannten postzentralen Region liegt und makroanatomisch den Lobulus parietalis superior (LPS) und inferior (LPI) umfasst; letztere werden durch den Sulcus intraparietalis voneinander getrennt. In der vorliegenden Arbeit wurden Aktivierungen sowohl im LPS als auch im LPI nachgewiesen. Im LPS waren die Aktivierungen vorzugsweise in der kontralateralen Hemisphäre zu finden, während eine Lateralisierung für den LPI nicht offensichtlich war (s. *Tabelle 3.5*). In der Gruppenanalyse war sogar ausschließlich eine ipsilaterale Aktivierung im LPI bei Stimulation von Finger II und Hallux nachweisbar. Im Allgemeinen zeigten diese Aktivierungen eine relativ große Variabilität bezüglich ihrer exakten anatomischen Lokalisation. Innerhalb des LPI waren wiederholt Aktivierungen im Gyrus supramarginalis (Anzahl der Probanden für Finger II / V / Hallux: kontralateral 4 / 1 / 3, ipsilateral 3 / 2 / 3) und Gyrus angularis (analog kontralateral 1 / 1 / 1, ipsilateral 2 / 1 / 1) zu finden. Aktivierungen im PPC sind exemplarisch zu sehen in den *Abbildungen 3.3 und 3.4*.

3.3.2 Supplementärmotorisches Areal (SMA) und cingulomotorisches Areal (CMA)

In sechs von sieben Probanden war bei zumindest einer Stimulationsbedingung eine Aktivierung in der mesialen Wand des Frontallappens anterior des primären motorischen Kortex (MI) in einer der begrenzenden Wände bzw. angrenzenden Gyri des Sulcus cinguli nachweisbar, dem Sitz des supplementärmotorischen Areales (SMA) bzw. des cingulomotorischen Areales (CMA) entsprechend (s. *Tabelle 3.5 und Abbildung 3.1*). Die Aktivierungen dieser Regionen waren in den einzelnen Probanden bei Stimulation von Finger II und Hallux z.T. bilateral, in der Gruppenanalyse ausschließlich in der zur Stimulationsseite kontralateralen Hemisphäre bei Stimulation des Hallux zu finden.

3.3.3 Insulärer Kortex

Aktivierungen im kontralateralen Kortex der Insula wurden bei sechs von sieben Probanden bei Stimulation zumindest eines Fingers, in einem Probanden auch bei Stimulation der Großzehe beobachtet. Sowohl die etwas häufigeren kontralateralen als auch die ipsilateralen Aktivierungen wurden dabei überwiegend in der posterioren Insel, im Gyrus longus insulae, gefunden, genauer kontralateral in fünf von sechs Fällen für Finger II bzw. in drei von vier Fällen für Finger V, ipsilateral in zwei von drei Fällen für Finger II und in zwei von zwei Fällen für Finger V (exemplarisch zu sehen in *Abbildung 3.4*). In der Gruppenanalyse zeigten sich Aktivierungen in der posterioren Insel bei Stimulation von Finger II (kontra- und ipsilateral) und Finger V (kontralateral) (exemplarisch zu sehen in *Abbildung 3.2*). Zusätzlich zu dieser regelmäßig nachweisbaren Aktivierung der *posterioren* Insel, war in einem von sieben Probanden auch eine Aktivierung in der *anterioren* Insel, genauer in den ipsilateralen Gyri brevi anterieus et medius, bei Stimulation von Finger V und Hallux nachweisbar.

3.3.4 Gyrus temporalis superior

Bei drei der sieben Probanden war bei zumindest einer Stimulationsbedingung eine Aktivierung im Gyrus temporalis superior nachweisbar, genauer im mittleren bis posterioren Anteil von dessen superiorer Wand. Eine solche Aktivierung war bei Stimulation von Finger II und Hallux jeweils in drei Fällen kontralateral und in einem Fall ipsilateral, bei Stimulation von Finger V in zwei Probanden kontralateral nachzuweisen. Ein repräsentatives Beispiel mit überlappenden Aktivierungen unter Stimulation von Finger II und V ist in *Abbildung 3.1* in der links oben abgebildeten Hemisphäre zu sehen. In der Gruppenanalyse ergaben sich bei Stimulation der Großzehe bilateral Aktivierungen im Gyrus temporalis superior in analoger Lokalisation.

4 Diskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse in Anlehnung an die einzelnen Abschnitte des Ergebniskapitels diskutiert.

4.1 Aktivierungen im primären somatosensorischen Kortex (SI)

Um die Fragestellung dieser Arbeit nach der funktionellen Organisation von SII des Menschen beantworten zu können, sollte diese unter denselben Experimentalbedingungen mit derjenigen von SI verglichen werden.

Im kontralateralen Gyrus postcentralis, der anatomischen Lokalisation von SI, zeigten sich bei rechtsseitiger elektrischer Stimulation von Finger II, Finger V und Großzehe konsistent statistisch signifikante Signalintensitätsänderungen.

4.1.1 SI-Aktivierungen bei Stimulation der Finger

In der vorliegenden Arbeit lagen die Repräsentationen beider Finger in allen Fällen postzentral auf Höhe der von Yousry und Kollegen beschriebenen omega- oder epsilonförmigen Windung des Gyrus praecentralis, die das Handareal des primären motorischen Kortex beherbergt (*Yousry et al., 1997*). Dies steht in Übereinstimmung mit verschiedenen Studien, die nahelegen, dass der sich an diese als „Handknopf“ bezeichnete anatomische Struktur posterior anschließende Bereich des Gyrus postcentralis als wahrscheinlichster anatomischer Sitz des somatosensorischen Handareals in SI angenommen werden kann (*Kurth et al., 1998; Korvenoja et al., 1999; Francis et al., 2000; Kurth et al., 2000*).

Innerhalb von SI konnten unter elektrischer Stimulation konsistent Aktivierungen in der posterioren Wand des Sulcus centralis (Area 3b) sowie auf der Kuppe des Gyrus postcentralis bzw. in der nach posterior angrenzenden Wand (Area 1/2) nachgewiesen werden. Während die Lokalisation anhand von makroanatomischen gyralen Strukturen hinsichtlich Area 3b relativ verlässlich erscheint, wird v.a. die genaue Lokalisation und Grenze zwischen Area 1 und 2 kontrovers diskutiert. Nach diesbezüglich differierenden Ergebnissen mit weiter anterior bzw. posterior auf der Kuppe des Gyrus postcentralis befindlicher Grenze zwischen Area 1 und 2

sowohl im Kortex des Menschen (*Geyer et al., 1999; Geyer et al., 2000*) als auch von nicht-menschlichen Primaten (*Kaas et al., 1979; Pons et al., 1985*) ist anzunehmen, dass es bei der ausgeprägten interindividuellen Variabilität letztlich keine verlässlichen makroanatomischen Bezugspunkte für eine solche Grenzziehung gibt (*Geyer et al., 1999; Geyer et al., 2000*). Aus diesem Grunde wurde in der vorliegenden Arbeit eine gemeinsame Beschreibung von Area 1 und Area 2 als *Area 1/2* gewählt. Basierend auf zytoarchitektonisch definierten Area-Grenzen in SI in zehn post-mortem untersuchten menschlichen Gehirnen und deren Korrelation zu einem standardisierten Gehirn als Referenz (*Roland & Zilles, 1996a*) wurde von Geyer und Kollegen ein probabilistischer Ansatz entwickelt, nach dem für ein bestimmtes Areal im Gyrus postcentralis mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Area von SI angenommen werden kann (*Geyer et al., 2000*). Eine Möglichkeit zur in-vivo-Festlegung der Grenzen ergibt sich unter Ausnutzung der zusätzlichen rostrokaudalen Somatotopie in Area 3b und Area 1, die aus Studien an nicht-menschlichen Primaten bekannt ist (*Merzenich et al., 1978; Kaas et al., 1979*). Für den Menschen konnte in einer fMRT-Arbeit unserer Arbeitsgruppe, bei der an den drei Phalangen des rechten Mittelfingers sowie an zwei palmaren Lokalisationen elektrisch stimuliert wurde, eine rostrokaudale somatotopie Repräsentationssequenz in Area 3b sowie – spiegelsymmetrisch dazu - in Area 1 nachgewiesen werden (*Blankenburg et al., 2003*). In Area 1 war die distale Phalanx am weitesten kaudal repräsentiert, so dass hier die Grenze zu Area 2 angenommen werden kann.

Anhand der Aktivierungsfoki konnte in der vorliegenden Arbeit für Finger II und V eine somatotopie Repräsentation jeweils für Area 3b und 1/2 entsprechend des somatosensorischen Homunkulus nachgewiesen werden. Dabei befanden sich die Foki für Finger V medial, posterior und superior im Vergleich zum Finger II, für Area 1/2 statistisch signifikant in jeder Raumachse. Der Vergleich der Talairach-Koordinaten in Area 3b ergab für die beiden Finger einen statistisch signifikanten Unterschied in der y-Koordinate. Der lediglich in der Sagittalachse signifikante Unterschied beim Vergleich der jeweiligen Koordinaten wird verständlich bei Betrachtung des zu Beginn dieses Abschnittes bereits erwähnten für das Handareal typischen geschwungenen Verlaufs des Gyrus postcentralis. Die Repräsentation des Zeigefingers fand sich bei einigen Probanden relativ gesehen weiter anterior innerhalb eines fast sagittal verlaufenden Abschnitts des Gyrus postcentralis im lateralen Teil des Handareals, die Repräsentation von Finger V entsprechend posterior davon, so dass sich in x- und z-Richtung teilweise keine signifikanten Unterschiede ergaben. Diesem interindividuell variablen Verlauf des Gyrus postcentralis

Rechnung tragend, d.h. im Falle einer imaginären Streckung des Gyrus postcentralis, entsprach diese Anordnung folglich der bekannten mediolateralen Repräsentationssequenz.

Die zwischen den Fingerrepräsentationen in SI ermittelten mittleren euklidischen Distanzen (für Area 3b $11,1 \pm 2,65$ mm, für Area 1/2 $21,9 \pm 9,33$ mm) befinden sich in vergleichbarer Größenordnung mit vorbeschriebenen Befunden zum menschlichen Kortex. Für die gleichen Finger wurde in einer MEG-Arbeit eine mittlere Distanz von $12 \pm 3,3$ mm (*Biermann et al., 1998*) ermittelt. Zwischen SI-Repräsentation von Daumen und Kleinfinger bzw. für die Gesamtausdehnung des Handareals finden sich in der Literatur Werte von 11 mm für Area 3b mittels MEG (*Mogilner et al., 1993*), 12,5 mm (Variationsbreite 4-17 mm) mittels SEP (*Baumgartner et al., 1993*), 18 mm mittels fMRT (*Maldjian et al., 1999a*) bzw. 20 mm mittels MEG (*Hari et al., 1993*).

Die für Area 1/2 ermittelte deutlich größere räumliche Distanz im Vergleich zur Area 3b wird nachvollziehbar durch die Lokalisation dieser Areae auf der Kuppe und der posterioren Wand des Gyrus postcentralis bei dem für das Handareal typischen geschwungenen Verlauf des Gyrus postcentralis und dem parallelem Verlauf der einzelnen Areae in SI.

Hinsichtlich der vier Areae in SI wird diskutiert, ob lediglich Area 3b als Homolog zu SI in Nicht-Primaten und in Analogie z.B. zu Area 17 im visuellen System (V1) einem wirklichen primären Projektionsareal und damit SI im engeren Sinn (engl. *SI proper*) entspricht (*Kaas, 1983*). Dem zugrunde liegt, dass sich die vier Areae zytoarchitektonisch, hinsichtlich ihrer Neuronenpopulationen und deren Eigenschaften einschließlich der Größe der rezeptiven Felder sowie hinsichtlich ihrer kortikokortikalen und thalamokortikalen Verbindungen unterscheiden und jedes seine eigene Repräsentationskarte der Körperoberfläche hat. So wurden in elektrophysiologischen Arbeiten in nicht-menschlichen Primaten für Area 1 und Area 2 im Vergleich zu Area 3b größere Überlappungen der rezeptiven Felder und z.T. Mehrfachrepräsentationen der Finger nachgewiesen (*Pons et al., 1985; Iwamura et al., 1993*). In fMRT-Arbeiten unserer Arbeitsgruppe wurden von Area 3b zu Area 1 und Area 2 im Menschen größere Überlappungen der Repräsentationen (*Krause et al., 2001*) bzw. eine in gleicher Richtung zunehmende Interaktion bei Simultanstimulation zweier Finger nachgewiesen, was auf eine von rostral nach kaudal zunehmende Konvergenz und Integration der somatosensorischen Informationen in SI schließen lässt (*Ruben et al., 2006*).

Die funktionelle Bedeutung der einzelnen Areale im Gyrus postcentralis wird besonders anschaulich bei isolierter Läsion in einer Area. Im Menschenaffen beeinträchtigt je nach Läsionsort z.B. eine Läsion in Area 3b die exakte Lokalisierung eines peripheren Reizes, eine Läsion in Area 1 die Oberflächendiskrimination, weniger die Formdiskrimination (*Randolph & Semmes, 1974; Carlson, 1981*). Eine Läsion in Area 2 hingegen beeinträchtigt die Fingerkoordination (*Hikosaka et al., 1985*) sowie die Diskrimination von Form und Größe von Objekten (*Carlson, 1981*), wozu eine Integration von kutanen Informationen mit Gelenk- und Muskelinformationen unerlässlich ist.

Erwähnenswert erscheinen im Zusammenhang mit interindividuellen Vergleichen von Repräsentationen hinsichtlich ihrer Ausdehnung und Organisation Berichte, dass kortikale Repräsentationskarten im Gegensatz zu früheren Annahmen keineswegs statisch, sondern dynamisch sind. So wurden in tierexperimentellen Arbeiten kortikale Reorganisationsvorgänge nach peripheren Amputationen oder Deafferenzierung sowie bei zentralen Läsionen beschrieben (*Merzenich et al., 1984; Pons et al., 1987*; für einen Überblick s. *Merzenich & Jenkins, 1993; Kaas & Florence, 1997*), ferner in jüngerer Zeit auch in Arbeiten am Menschen (für einen Überblick s. *Chen et al., 2002; Liepert et al., 2004*). Über diese pathologischen Situationen hinaus gibt es zunehmend Hinweise darauf, dass auch unter physiologischen Bedingungen die Repräsentation einer peripheren Körperregion in Abhängigkeit von deren Gebrauch in ihrer Ausdehnung und Organisation interindividuell variabel zu sein scheint. In diesem Zusammenhang wird auch von gebrauchssabhängiger kortikaler Plastizität (von engl. *use-dependent cortical plasticity*) gesprochen. Dabei erfahren kortikale Kartierungen Änderungen durch relevante Erfahrungen und Lernvorgänge, im auditorischen und somatosensorischen Kortex gezeigt nach Erlernen eines Musikinstrumentes (für einen Überblick s. *Pantev et al., 2001*) oder im somatosensorischen Kortex z.B. nach Erlernung der Brailleschrift mit drei Fingern, die zu einer veränderten topographischen Anordnung der Fingerrepräsentationen in SI geführt hatte (*Sterr et al., 1998*). Jüngeren Untersuchungen zufolge scheint es sogar relativ kurzfristige und reversible Änderungen von kortikalen Repräsentationen zu geben. In einer fMRT-Arbeit konnte gezeigt werden, dass es auf der Grundlage des Hebbschen Prinzips des Lernens bereits durch eine dreistündige taktile Stimulation einer kreisförmigen Fläche von 50 mm² (sog. „*coactivation*“) auf der Kuppe des rechten Zeigefingers zu einer Verbesserung der Zwei-Punkt-Diskriminierung und zu einer Vergrößerung der kortikalen Aktivierungsregion in SI und SII kommt (*Pleger et al., 2003*). Nach Beendigung der Stimulation waren diese Veränderungen innerhalb von 24 Stunden reversibel. Beide Effekte waren nach Stimulation

eines einzelnen „Punktes“ von 0,8 mm² nicht nachweisbar, so dass den Autoren zufolge insbesondere o.g. Koaktivierung für die kortikale Reorganisation verantwortlich zu sein scheint. Im Gegenzug dazu wurde ebenfalls in einer fMRT-Arbeit nach wochenlanger Immobilisation einer oberen Extremität parallel zu einer reversiblen funktionellen Beeinträchtigung auch eine reversible Verkleinerung der kortikalen Repräsentation in SI unter somatosensibler Stimulation nachgewiesen (Lissek et al., 2009)

4.1.2 SI-Aktivierungen bei Stimulation der Großzehe

Innerhalb von SI lag die Repräsentation des Hallux bei allen einzelnen Probanden sowie in der Gruppenanalyse in der mesialen Wand des anterioren Parietallappens, genauer im parietalen Anteil des Lobulus paracentralis. Diese Lokalisation entspricht den Befunden sowohl von tierexperimentellen Arbeiten an Primaten, z.B. unter Messung von Einzel- bzw. Mehrzellableitungen (*Whitsel et al., 1971; Nelson et al., 1980; Sur et al., 1982*) als auch von Arbeiten an Menschen. Im menschlichen Gehirn wurde diese Repräsentation bereits von Penfield und Mitarbeitern mittels kortikaler Stimulation bei neurochirurgischen Patienten beschrieben (*Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Rasmussen, 1950; Penfield & Jasper, 1954*), später auch mittels intra- bzw. postoperativer kortikaler Ableitung somatosensibel evozierter Potentiale (*Woolsey, 1958; Allison et al., 1996*). Auf nicht-invasive Weise lieferten unterschiedliche Methoden der funktionellen Hirnforschung, wie die MEG (*Nakamura et al., 1998*), die fMRT (*Hodge et al., 1998; Stippich et al., 1999*) und die PET (*Fox et al., 1987; Hagen & Pardo, 2002*) für das menschliche Gehirn analoge Ergebnisse. Der Befund der vorliegenden Arbeit über die in einigen Fällen nachweisbare Ausdehnung der Halluxrepräsentation nach superior bis zum Übergang auf die Hemisphärenkonvexität findet ebenfalls Entsprechungen in der Literatur an Primaten (*Nelson et al., 1980*) sowie aus intraoperativen Ableitungen am menschlichen Gehirn neurochirurgischer Patienten (*Woolsey et al., 1979; Allison et al., 1996*).

Die lediglich bei zwei Probanden nachweisbaren zwei separaten Foki im Lobulus paracentralis könnten – analog zu den Fingerrepräsentationen – möglicherweise unterschiedlichen Areae entsprechen. Der Versuch einer genaueren Zuordnung zu einzelnen Areae unterbleibt aufgrund derzeit nicht hinreichend gesicherter makroanatomisch bezogener zytoarchitektonischer Kartierung in dieser Region.

4.1.3 Somatotopie in SI

Sowohl in der Auswertung der einzelnen Probanden als auch in der Gruppenanalyse ergab sich in SI eine deutliche somatotope Repräsentationssequenz von medial nach lateral vom Hallux in der mesialen Wand im parietalen Anteil des Lobulus paracentralis über den Finger V bis hin zum Finger II, letzterer am weitesten lateral im Handareal auf der Hemisphärenkonvexität gelegen. Diese Sequenz spiegelt die bekannte somatotope Organisation von SI wider, die nach Erstbeschreibung durch Penfield und Mitarbeiter (*Penfield & Boldrey, 1937; Penfield & Rasmussen, 1950*) im Verlauf mit anderen Methoden bestätigt werden konnte, u.a. mittels kortikaler Ableitung von SEPs (*Sutherling et al., 1992*), MEG (*Baumgartner et al., 1991; Hari et al., 1993*), EEG (*Baumgartner et al., 1993*), PET (*Fox et al., 1987*) und fMRT (*Kurth et al., 1998; Stippich et al., 1999*). In diesen wurde eine somatotope Anordnung der Repräsentationen in SI z.T. für einzelne, z.T. für alle fünf Finger einer Hand (*Baumgartner et al., 1991; Sutherling et al., 1992; Baumgartner et al., 1993; Kurth et al., 1998*) bzw. für Zehen vs. Finger vs. Lippen (*Fox et al., 1987; Stippich et al., 1999*) beschrieben.

Der in dieser Arbeit erhobene Befund einer Somatotopie in mehreren Subarealen von SI, in der vorliegenden Arbeit sowohl für Area 3b als auch Area 1/2 gezeigt, steht im Einklang mit den zunächst an nicht-menschlichen Primaten erhaltenen Befunden, wonach in jeder SI-Untereinheit eine vollständige somatotope Repräsentationskarte der kontralateralen Körperhälfte existiert (*Merzenich et al., 1978; Kaas et al., 1979; Nelson et al., 1980; Sur et al., 1982; Kaas, 1983; Pons et al., 1985; Krubitzer & Calford, 1992*). Jüngere Arbeiten mittels PET (*Burton et al., 1997a*) sowie fMRT (*Lin et al., 1996; Gelnar et al., 1998; Kurth et al., 1998; Francis et al., 2000; Kurth et al., 2000; Moore et al., 2000*) lieferten Hinweise dafür, dass diese sogenannte multiple Repräsentationshypothese auch für den Menschen Gültigkeit hat.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Arbeit unter peripherer elektrischer Stimulation von Finger II, V und Hallux die bekannte detaillierte Somatotopie in SI anhand einer mediolateralen Repräsentationssequenz (H – FV – FII) demonstriert werden konnte. Darüber hinaus konnte innerhalb des Handareals die somatotope Repräsentation beider Finger sogar innerhalb einzelner Subareale (Area 3b und 1/2) von SI nachgewiesen werden.

4.1.4 Lateralisierung in SI

Im Gegensatz zu diesen konstant nachweisbaren Aktivierungen im kontralateralen linkshemisphärischen primären somatosensorischen Kortex, ergaben sich in der ipsilateral zur Stimulation befindlichen rechtshemisphärischen SI-Region keine statistisch signifikanten (positiven) Signalintensitätsänderungen im Sinne einer Aktivierung. Dies entspricht Befunden aus tierexperimentellen Arbeiten an Makaken und anderen Säugetieren, die insbesondere für distale Extremitätenregionen für Area 3b keine kallosalen Verbindungen, für Area 1/2 nur relativ schwach ausgeprägte kallosale Verbindungen zur jeweiligen korrespondierenden Area der kontralateralen Hemisphäre nachweisen konnten (*Krubitzer et al., 1998*; für einen Überblick s. *Iwamura, 2000*). Allerdings konnten in einer jüngeren Arbeit für das Handareal in Makaken bei zum fMRT simultan durchgeführter Mehrzellableitung Hinweise darauf gefunden werden, dass auch die ipsilaterale Area 3b Input erhält, der allerdings inhibitorisch dominiert ist und den Autoren zufolge einen modulatorischen Effekt auf den kontralateralen Input nahelegt (*Lipton et al., 2006*). In einer anderen fMRT-Arbeit konnte unter taktiler Stimulation der Finger in SI der ipsilateralen Hemisphäre eine negative BOLD-Antwort im Sinne einer Deaktivierung nachgewiesen werden (*Hlushchuk & Hari, 2006*).

4.2 Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex (SII)

Den Hauptbefund der vorliegenden Arbeit stellt der Nachweis einer somatotopischen Organisation des kontra- und ipsilateralen sekundären somatosensorischen Kortex des Menschen unter unilateraler somatosensorischer Stimulation dar, wobei die Somatotopie geringer aufgelöst erscheint als die im *Abschnitt 4.1* beschriebene hochaufgelöste Somatotopie in SI.

4.2.1 SII_{kontra} - Kontralateraler sekundärer somatosensorischer Kortex

Diese Lokalisation der konsistent innerhalb der oberen Wand des Sulcus lateralis im parietalen Operkulum nachweisbaren Aktivierungen stimmt sehr gut mit der zunächst in nicht-menschlichen Primaten und anderen Säugetieren beschriebenen Lokalisation des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) überein (*Adrian, 1940; Adrian, 1941; Woolsey, 1943; Whitsel et al., 1969; Friedman et al., 1980; Robinson & Burton, 1980a; Burton et al., 1995; Krubitzer et al., 1995*). Unter Verwendung nicht-invasiver funktioneller Untersuchungsverfahren konnte gezeigt werden, dass SII auch im menschlichen Gehirn im Bereich des Sulcus lateralis lokalisiert

ist, so mittels MEG (*Hari et al., 1983; Hari et al., 1984; Hari et al., 1993; Korvenoja et al., 1999*), PET (*Fox et al., 1987; Seitz & Roland, 1992; Burton et al., 1993; Ledberg et al., 1995; Burton et al., 1997a*) sowie fMRT (*Gelnar et al., 1998; Hodge et al., 1998; Korvenoja et al., 1999; Polonara et al., 1999; Maldjian et al., 1999b; Francis et al., 2000; Disbrow et al., 2000*).

In den folgenden Abschnitten werden die kortikalen Repräsentationen der einzelnen peripheren Stimulationsorte und Charakteristika der Aktivierungen in SII sowie die in dieser Arbeit gestellte Kernfrage nach einer somatotopen Organisation von SII vergleichend diskutiert.

4.2.1.1 Fingerrepräsentation in SII_{kontra}

Die SII-Repräsentation von Finger II und V nahm in der vorliegenden Arbeit überwiegend ein relativ großflächiges Areal inmitten des parietalen Operkulum ein. Der statistische Schwerpunkt befand sich dabei ungefähr auf halber Distanz zwischen dem Übergang von der Hemisphärenkonvexität an der oberen Lippe und dem Fundus des Sulcus lateralis.

Dieser Befund ist kongruent mit den Ergebnissen aus Arbeiten an Makaken, in denen unter Verwendung mikroanatomischer (*Friedman et al., 1980; Burton et al., 1995*) sowie elektrophysiologischer (*Whitsel et al., 1969; Robinson & Burton, 1980a; Pons et al., 1988; Krubitzer et al., 1995*) Methoden die Repräsentation der Finger in SII analog inmitten des parietalen Operkulum lokalisiert werden konnte. Die Finger- bzw. Handrepräsentation nahm dabei in der Regel ebenfalls eine relativ große Ausdehnung innerhalb des parietalen Operkulum ein; für die Handrepräsentation fanden sich z.B. Angaben von rund 30 % (*Robinson & Burton, 1980a*), von mehr als 50% von SII (*Pons et al., 1988*), bis hin zu der Aussage, dass allein die Fingerrepräsentation bereits den größten Teil von SII einnehme (*Friedman et al., 1980*). Ein möglicher Grund für diese differierenden Angaben könnte in der Verwendung unterschiedlicher Methoden sowie unterschiedlicher Definitionen hinsichtlich der Grenzen von SII bestehen.

Für das menschliche Gehirn wurde, analog zu den Ergebnissen dieser Arbeit, ebenfalls eine Lokalisation der Finger- bzw. Handrepräsentation inmitten des parietalen Operkulum unter Verwendung von PET (*Seitz & Roland, 1992; Burton et al., 1997a*) bzw. fMRT (*Gelnar et al., 1998*) beschrieben.

Räumlich sehr ausgedehnte SII-Aktivierungen bei Stimulation von Fingern bzw. der Hand wurden auch wiederholt in anderen fMRT-Arbeiten berichtet, so unter vibrotaktiler Stimulation des Daumens (*Maldjian et al., 1999b*) bzw. der Finger II und V (*Francis et al., 2000*), unter

elektrischer Stimulation des Nervus medianus (*Korvenoja et al., 1999*) sowie in einer PET-Arbeit mittels Oberflächenstimulation von zwei Fingerkuppen (*Burton et al., 1997a*).

4.2.1.2 Großzehenrepräsentation in SII_{kontra}

Im Vergleich zur Fingerrepräsentation war die Großzehenrepräsentation deutlich getrennt am Fundus des Sulcus lateralis nahe des posterioren Poles der Insula lokalisiert.

Diese Lokalisation stimmt sehr gut mit der Literatur über nicht-menschliche Primaten überein, in denen mittels elektrophysiologischer sowie mikroanatomischer Methoden die Fuß- bzw. Zehenrepräsentation in SII im Fundus des Sulcus lateralis am posterioren Pol der Insel beschrieben wurde (*Friedman et al., 1980; Robinson & Burton, 1980a; Pons et al., 1988; Burton et al., 1995; Krubitzer et al., 1995*). Dabei reichte die Repräsentation z.T. bis auf den insulären Kortex (*Friedman et al., 1980; Krubitzer et al., 1995*). Letzteres entspricht dem Befund der vorliegenden Arbeit, wobei die Repräsentation des Hallux in sechs von sieben Fällen bis an die Grenze zum insulären Kortex heranreichte. Auch die im Vergleich zur Fingerrepräsentation ermittelte kleinere Großzehenrepräsentation stimmt sehr gut mit tierexperimentellen Arbeiten an Makaken überein. In letzteren wurde z.B. für die Fußrepräsentation ein relativ kleiner Anteil von 8,7 % (*Robinson & Burton, 1980a*) bzw. 5-12 % (*Pons et al., 1988*) an der Gesamtausdehnung von SII beschrieben. Innerhalb derselben Arbeiten nahm die Handrepräsentation hingegen einen SII-Anteil von 30,4 % (*Robinson & Burton, 1980a*) bzw. ca. 50 % (*Pons et al., 1988*) ein.

4.2.1.3 Somatotopie in SII_{kontra}

In der vorliegenden Arbeit konnte eine somatotope Organisation von SII anhand der räumlich getrennten Repräsentationen der beiden Finger gegenüber der Großzehe nachgewiesen werden. Für die beiden untersuchten Finger ließen sich hingegen bei großflächig überlappenden Aktivierungen in SII_{kontra} keine unterscheidbaren Lokalisationen finden. Insgesamt wurde also eine somatotope Organisation von SII nachgewiesen, diese scheint aber weitaus weniger fein aufgelöst verglichen mit derjenigen in SI zu sein, wo innerhalb desselben Experiments auch für die beiden Finger somatotope Repräsentationen nachgewiesen werden konnten, und dies sogar in einzelnen Subarealen (Areae 3b und 1/2). Im Folgenden wird dieser wesentliche Befund der vorliegenden Arbeit vergleichend mit der zur Verfügung stehenden Literatur diskutiert.

In tierexperimentellen Arbeiten gab es bereits seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts Hinweise auf eine Somatotopie in SII. So konnten räumlich getrennte Lokalisationen der Repräsentationen

der Vorder- und Hinterextremitäten bereits seit den 40er Jahren in nicht-menschlichen Primaten und anderen Säugetieren nachgewiesen werden (*Adrian, 1941; Woolsey, 1943; Woolsey & Fairman, 1946*). Dabei wurde allerdings trotz somatotoper Anordnung wiederholt von beträchtlichen Überlappungen der Repräsentationen einzelner Körperregionen in SII berichtet (*Woolsey & Wang, 1945; Woolsey & Fairman, 1946*). Diese und spätere tierexperimentelle Befunde, die in diesem Abschnitt detaillierter diskutiert werden, legen für SII insgesamt eine zwar vorhandene, aber relativ grobe somatotope Organisation nahe.

Für das *menschliche* Gehirn liegen hinsichtlich der Organisation von SII hingegen äußerst differierende Berichte vor.

Mit der Methode der MEG (*Hari et al., 1983; Hari et al., 1984; Hari et al., 1993*) und der PET (*Burton et al., 1993; Hagen & Pardo, 2002*) durchgeführte Studien konnten keine Hinweise auf eine somatotope Organisation von SII liefern, obwohl in diesen Arbeiten auch peripher weit voneinander entfernte Körperregionen, wie Hand- und Fußregion (*Hari et al., 1983; Hari et al., 1984; Burton et al., 1993*) oder sogar Hand-, Fuß- und Gesichtsregion (*Hari et al., 1993; Hagen & Pardo, 2002*) stimuliert wurden, deren Repräsentationen anhand der erwähnten tierexperimentellen Befunde noch am ehesten als getrennt voneinander anzunehmen wären. Eine Erklärung für den fehlenden Nachweis getrennter Repräsentationen in einer mit vibratorischer Stimulation durchgeführten PET-Studie (*Burton et al., 1993*) könnte in der geringeren räumlichen Auflösung zu sehen sein, die mit 14,4 mm oberhalb der in der vorliegenden Arbeit ermittelten euklidischen Distanz zwischen Finger- und Zehenrepräsentation von gemittelt $12,9 \pm 3,9$ mm bzw. $14,2 \pm 3,3$ mm lag (Finger II bzw. Finger V vs. Hallux).

Hingegen kamen Arbeiten unter Verwendung der fMRT zu deutlich differierenden Ergebnissen. Diese reichen von dem fehlenden Nachweis einer möglichen Somatotopie in SII trotz Stimulation peripher sehr weit voneinander entfernter Körperregionen, z.B. in einer fMRT-Arbeit unter vibratorischer Stimulation von Gesicht, Hand und Fuß (*Hodge et al., 1998*), bis hin zu der Beschreibung einer somatotopen Anordnung einzelner Finger innerhalb des Handareals von SII (*Francis et al., 2000*).

In zwei fMRT-Arbeiten wurde innerhalb des parietalen Operkulum eine mediolaterale Repräsentationssequenz von Bein, Rumpf, Hand und Gesicht (*Eickhoff et al., 2007*) bzw. von Fuß, Hand und Gesicht in der SII-Region beschrieben (*Disbrow et al., 2000*). Allerdings wurde in letzterer Arbeit bei multiplen Aktivierungsfoki (in dieser Arbeit anhand von

Massenschwerpunkten) auf zum Teil erhebliche Überlappungen zwischen den Repräsentationen verschiedener Körperregionen hingewiesen. So wiesen zum Beispiel lediglich zwei von sieben berichteten Probanden, bei denen sowohl die Haut des Gesichtes als auch der Hand stimuliert wurde, die zu erwartende mediolaterale Anordnung auf, bei der die Handrepräsentation medial von der des Gesichtes lag. Weitere Repräsentationen, z.B. unter Stimulation eines großflächigen Hautareals im Bereich von Schulter/Oberarm/Thorax, stimmten anhand der angegebenen Talairach-Koordinaten (medial der Fußrepräsentation) nicht mit den gemäß der o.g. tierexperimentellen Arbeiten zu erwartenden Lokalisationen überein, so dass die Ergebnisse dieser Studie in ihrer Gesamtheit nicht durchgängig kongruent mit o.g. tierexperimentellen Daten erscheinen. Aussagen über den Grad der Auflösung der z.T. beschriebenen Somatotopie konnten in dieser Studie nicht gemacht werden, da wie bereits angedeutet großflächige Hautareale mit einem manuell geführten bewegten Schwamm der rechten Körperseite taktil stimuliert wurden.

Im Gegensatz zu dieser nicht standardisierbaren großflächigen bewegten Stimulation wurden in der vorliegenden Arbeit einzelne Finger bzw. eine Zehe über Ringelektroden stationär ohne lokale Veränderung der Stimulation mit standardisierten und reproduzierbaren physikalischen Parametern elektrisch stimuliert. Damit war es möglich, die räumliche Auflösung einer potentiell vorhandenen Somatotopie in SII mit der bekannten und innerhalb desselben Experimentes ermittelten Somatotopie in SI zu vergleichen. Während in SI gemäß der Erwartung entsprechend des somatosensorischen Homunkulus sowie vorausgegangener Studien unserer Arbeitsgruppe (*Kurth et al., 2000; Krause et al., 2001*) klar separate Aktivierungen im Gyrus postcentralis für die drei Stimulationsorte gefunden wurden, lieferten die Daten für SII eine ebenso überzeugende großflächige Überlappung der Repräsentationen beider Finger mit nahezu identischen statistischen Schwerpunkten. Dieser letztere Befund kann zweierlei bedeuten: 1) Die in dieser Arbeit verwendete räumliche Auflösung von 4 mm x 4 mm x 4 mm war nicht hinreichend groß, um eine somatotopie Anordnung der Finger innerhalb der SII-Region darzustellen. 2) Die Repräsentationen der Finger in SII sind unter der verwendeten Stimulation tatsächlich nicht separat. Die Annahme 1) erscheint eher unwahrscheinlich bei Berücksichtigung der im Rahmen desselben Experimentes unter Verwendung derselben Parameter klar nachweisbaren Somatotopie für die Finger innerhalb von SI, insbesondere bei Vergegenwärtigung des deutlich kleineren Gesamtvolumens in SI bei elektrischer Stimulation der Finger im Vergleich zu der großflächigen Repräsentation in SII. Innerhalb von SI war es darüber hinaus sogar möglich, einzelne Untereinheiten von SI (Area 3b und 1/2) zu differenzieren. Die Annahme 2) hingegen steht in Übereinstimmung mit tierexperimentellen Studien an Makaken, die unter Verwendung

von Mehrzell- und z.T. Einzelzelleableitung (*Robinson & Burton, 1980a; Krubitzer et al., 1995*) bzw. von einer Tracermethode mit Injektion von Farbstoffen in SI (*Burton et al., 1995*) für SII ebenfalls keine klare Fingersomatotopie finden konnten. Robinson und Burton beschrieben innerhalb einer Studie mittels direkter kortikaler Ableitung evozierter Potentiale z.B. eine SII-Kartierung, die deutlich geringer aufgelöst war als die hoch aufgelöste somatotopische Organisation von SI, insbesondere von Area 3b und 1 (*Robinson & Burton, 1980a*). Es wurden in dieser sowie einer weiteren Arbeit größtenteils Neurone beschrieben, deren receptive Felder mehrere benachbarte Finger oder Anteile von ihnen, wie zum Beispiel die distalen Phalangen mehrerer Finger, gelegentlich sogar zusätzlich proximal der Hand gelegene Anteile der oberen Extremitäten umfassten (*Robinson & Burton, 1980a; Sinclair & Burton, 1993*). Zwar wurde zum Teil eine Anhäufung von Neuronen mit Repräsentationen der radialen Finger eher oberflächlicher nahe der Lippe des Sulcus centralis bzw. der ulnaren Finger eher tiefer im parietalen Operkulum beschrieben, aber es handelte sich dabei um eine sich von der feinen Somatotopie in SI erheblich unterscheidende sehr grobe Sequenz mit ausgeprägten Überlappungen, wobei zum Großteil mehrere Finger gemeinsam repräsentiert waren (*Robinson & Burton, 1980a; Pons et al., 1988; Krubitzer et al., 1995*). In einer jüngeren elektrophysiologischen Arbeit mit Einzelzelleableitungen an Makaken, in der rund 4/5 der untersuchten Neurone der SII-Region auf die somatosensorische Stimulation reagierten, umfassten die rezeptiven Felder von wiederum 81 % dieser sensiblen Neurone mehrere Finger (*Fitzgerald et al., 2006*). Mit diesen tierexperimentellen Befunden steht der in der vorliegenden Arbeit am menschlichen Gehirn beschriebene Befund des großflächigen Areals in SII mit überlappenden Fingerrepräsentationen in sehr guter Übereinstimmung.

In einer fMRT-Studie am Menschen unter vibrotaktile Stimulation des Daumens, des Zeige- und kleinen Fingers konnte keine Somatotopie in SII nachgewiesen werden (*Gelnar et al., 1998*). Als sogenanntes typisches, aber statistisch nicht signifikantes Ergebnis wurde die Repräsentation des kleinen Fingers eher etwas weiter lateral beschrieben von denen von Finger I und II. Letzteres steht allerdings im Widerspruch zu den im vorherigen Absatz skizzierten tierexperimentellen Daten, die – wenn überhaupt bei sehr großen überlappenden rezeptiven Feldern – z.T. eine tendenziell umgekehrte Anordnung vermuten ließen (*Robinson & Burton, 1980a; Pons et al., 1988; Krubitzer et al., 1995*).

In einer weiteren fMRT-Arbeit, in der die Fingerkuppen des linken Zeige- und kleinen Fingers vibrotaktile stimuliert wurden, wurde bei allerdings ebenfalls räumlich sehr ausgedehnten

Aktivierungen über in sagittaler Richtung statistisch signifikant getrennte Repräsentationen für die beiden Finger in SII berichtet (*Francis et al., 2000*). Dabei wurde die Kleinfingerrepräsentation als posterior zu derjenigen für den Zeigefinger beschrieben. Leider wurden in dieser Arbeit im Gegensatz zu deutlich detaillierteren Angaben über SI keinerlei Talairach-Koordinaten für SII angegeben, so dass ein genauerer Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht möglich ist.

Ergebnisse von Studien sowohl in Nicht-Primaten als auch in Primaten geben Hinweise darauf, dass das parietale Operkulum mindestens zwei somatotope Repräsentationen der Körperoberfläche enthält (*Burton et al., 1995; Krubitzer et al., 1995; Qi et al., 2002; Benison et al., 2007*). Diese beiden Areale wurden als anteriore und posteriore SII-Region (*Burton et al., 1995*) bzw. als SII im engeren Sinn (engl. *SII proper*) und PV (von engl. *parietal ventral area*) (*Krubitzer et al., 1995*) bezeichnet.

Für den Menschen gibt es inzwischen Hinweise auf die Existenz zweier somatotop organisierter Areale innerhalb des parietalen Operkulum. In einer fMRT-Arbeit stützt sich die Aussage über die zwei als SII und PV bezeichneten Areale auf unterschiedliche Aktivierungen bei nur einer von fünf stimulierten Körperregionen (*Disbrow et al., 2000*). Bei dieser wurde jeweils ein Schwamm über ein großflächiges Hautareal gerieben, das die Haut des Thorax, der Schulter sowie des Oberarms innerhalb ein und derselben Stimulationsbedingung „gleichzeitig“ umfasste, so dass zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb der jeweils als eine Bedingung ausgewerteten Stimulationsphasen auch unterschiedliche Orte innerhalb einer relativ großen Körperregion stimuliert wurden. Beachtenswerterweise lagen die Massenschwerpunkte dieser beiden Repräsentationen nach der angegebenen x-Koordinate medial von der in derselben Arbeit beschriebenen Repräsentation des Fußes, was keineswegs den Erwartungen gemäß tierexperimentellen Untersuchungen entspricht, nach denen der Fuß am weitesten medial innerhalb von SII repräsentiert ist, nämlich am Fundus des Sulcus lateralis (*Friedman et al., 1980; Robinson & Burton, 1980a; Burton et al., 1995; Krubitzer et al., 1995*). Nach zytoarchitektonischen Kriterien wurden von Eickhoff und Mitarbeitern in Untersuchungen von zehn humanen Gehirnen post mortem vier Areale innerhalb des parietalen Operkulum beschrieben (,OP 1-4') (*Eickhoff et al., 2006*). In einer fMRT-Arbeit derselben Arbeitsgruppe wurden bei Stimulation mittels eines manuell geführten Schwammes auf Gesicht und Rumpf zwei separate Aktivierungen, bei Stimulation vom Bein drei separate Aktivierungen bzw. Aktivierungscluster im parietalen Operkulum beschrieben, den Autoren zufolge möglicherweise

SII und PV bzw. SII, PV und VS (von engl. *ventral somatosensory area*) in nicht-menschlichen Primaten entsprechend (Eickhoff et al., 2007).

Im Vergleich zu diesen ersten Hinweisen auf die mögliche Existenz mehrerer somatosensorischer Repräsentationsareale innerhalb des parietalen Operkulum des Menschen war es in der vorliegenden Arbeit nicht möglich, für einen Stimulationsort mehrere separate Repräsentationen innerhalb des parietalen Operkulum nachzuweisen. Dies könnte mit der anhand tierexperimenteller Studien beschriebenen räumlichen Organisation von ‚SII im engeren Sinn‘ und PV zusammenhängen, die spiegelsymmetrisch zueinander angeordnet sind und eine gemeinsame Grenze an den Repräsentationen der Akren teilen (Burton et al., 1995; Krubitzer et al., 1995). Daher erscheint es nicht verwunderlich, dass in der vorliegenden Arbeit bei Stimulation eines Fingers oder eines Zehs jeweils *eine* Aktivierung nachgewiesen wurde. Analog wurde in bereits oben erwähnter fMRT-Arbeit bei Stimulation der Hände im Gegensatz zu Gesicht, Rumpf und Bein, ebenfalls lediglich eine Aktivierung beschrieben, den Autoren zufolge an der Grenze zwischen SII und PV (Eickhoff et al., 2007).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Lokalisationen und die Ausdehnung der Finger- bzw. Zehenrepräsentation in SII_{kontra} sowie die Befunde einer zwar vorhandenen, aber geringer als in SI aufgelösten somatotopen Organisation in SII_{kontra} in sehr gutem Einklang mit tierexperimentellen Arbeiten stehen.

4.2.2 SII_{ipsi} – Ipsilateraler sekundärer somatosensorischer Kortex

Neben Aktivierungen in der kontralateral zur Stimulation gelegenen SII-Region konnten in dieser Arbeit auch ipsilaterale SII-Aktivierungen, wenngleich deutlich weniger konsistent, nachgewiesen werden. Lediglich in einem Probanden erfüllten die Signalintensitätsänderungen bei Stimulation eines Fingers, des Fingers II, *und* der Großzehe das gewählte Signifikanzkriterium in SII_{ipsi}; hier konnten getrennte Repräsentationen entsprechend der Anordnung in der kontralateralen SII-Region nachgewiesen werden. Eine Bestätigung für dieses Ergebnis lieferte die Gruppenanalyse über alle Probanden, die eine somatotope Organisation der ipsilateralen SII-Region analog zur kontralateralen zeigte. Wie für SII_{kontra} ermittelt, zeigten auch in SII_{ipsi} die Repräsentationen der Finger überlappende Aktivierungen mit nahezu identischen statistischen Schwerpunkten.

Der Befund von bilateralen SII-Aktivierungen unter unilateraler somatosensorischer Stimulation steht im Einklang mit tierexperimentellen Studien. Bereits in frühen Arbeiten von Woolsey und Mitarbeitern wurden für verschiedene Säugetiere einschließlich nicht-menschlicher Primaten ipsi- bzw. bilaterale somatosensibel evozierte Potentiale im parietalen Operkulum beschrieben (Woolsey, 1943; Woolsey, 1944; Woolsey & Wang, 1945). Die diesem Befund zugrunde liegenden ipsi- bzw. bilateralen rezeptiven Felder von SII-Neuronen wurden später in elektrophysiologischen Arbeiten an Makaken in unterschiedlichem Ausmaß nachgewiesen (Whitsel *et al.*, 1969; Robinson & Burton, 1980a). Die Angaben über den Anteil der SII-Neurone mit bilateralen bzw. ipsilateralen rezeptiven Feldern schwanken dabei von ungefähr 33% (Robinson & Burton, 1980a) bis hin zu 90 % (Whitsel *et al.*, 1969). Auch für den menschlichen Kortex wurden, unter Verwendung unterschiedlicher Methoden, wie der MEG (Hari *et al.*, 1983; Hari *et al.*, 1984; Hari *et al.*, 1993; Forss *et al.*, 1994; Korvenoja *et al.*, 1999; Simoes & Hari, 1999), der PET (Fox *et al.*, 1987; Burton *et al.*, 1993; Ledberg *et al.*, 1995; Burton *et al.*, 1997a; Hagen & Pardo, 2002) und der fMRT (Korvenoja *et al.*, 1999; Polonara *et al.*, 1999; Maldjian *et al.*, 1999b; Francis *et al.*, 2000; Disbrow *et al.*, 2000), ipsi- bzw. bilaterale SII-Aktivierungen bei unilateraler somatosensorischer Stimulation beschrieben. Schon in den frühen tierexperimentellen Arbeiten zeigten sich beim Vergleich der Antworten deutliche Unterschiede zugunsten der kontralateralen SII-Region, in einer elektrophysiologischen Arbeit z.B. wurde im Seitenvergleich von nur halb so großen Amplituden der ipsilateralen Potentiale berichtet (Woolsey, 1943). Auch im Menschen waren die ipsilateralen Aktivierungen in Arbeiten mit der fMRT in Analogie zu den o.g. tierexperimentellen Befunden, die lediglich für einen gewissen Anteil der SII-Neurone ipsi- bzw. bilaterale rezeptive Felder vermuten lassen, im Vergleich zu den kontralateralen Antworten geringer ausgeprägt bzw. seltener nachweisbar (Maldjian *et al.*, 1999b; Disbrow *et al.*, 2000; Hagen & Pardo, 2002). In einer PET-Arbeit erreichten die regionalen Blutflussveränderungen in SII_{ipsi} das Signifikanzkriterium ausschließlich bei Stimulation der Unterlippe – auch hier geringer ausgeprägt als in SII_{kontra} – verfehlten dieses aber bei Stimulation von Zeigefinger und Großzehe (Hagen & Pardo, 2002). In verschiedenen MEG-Arbeiten wurde für SII_{ipsi} von in der Regel geringeren Amplituden im Vergleich zu SII_{kontra} berichtet (Hari *et al.*, 1983; Hari *et al.*, 1984; Hari *et al.*, 1993; Forss *et al.*, 1994; Simoes & Hari, 1999).

In Übereinstimmung mit diesen Befunden wurde auch das in der vorliegenden Arbeit gewählte Signifikanzkriterium ($p < 10^{-5}$) in der ipsilateralen SII-Region nur in einigen wenigen Fällen bei den Einzelauswertungen erfüllt. Dennoch wurden in der Gruppenanalyse Aktivierungen im

ipsilateralen sekundären somatosensorischen Kortex für Finger II und Hallux nachgewiesen, was zumindest konsistente, wenn auch niedrigere Signalintensitätsänderungen bei den einzelnen Probanden vermuten lässt.

Die Herkunft der Projektionen zur ipsilateralen SII-Region ist bisher nicht abschließend geklärt und wird kontrovers diskutiert. Frühere tierexperimentelle Befunde legten überwiegend eine serielle Verarbeitung vom Thalamus über SI nach SII_{kontra} und über kallosale Projektionen von diesen nach SII_{ipsi} nahe (*Jones & Powell, 1969b*). Auch die in MEG-Arbeiten nachweisbaren längeren Latenzzeiten in SII_{ipsi} im Vergleich zu SII_{kontra} wiesen eher auf eine nachgeordnete Stellung von SII_{ipsi} im Rahmen einer seriellen Verarbeitung hin (*Hari et al., 1993; Forss et al., 1994*). Damit im Einklang stehend wurden für SI und SII bzw. PV reziproke kallosale sowie intrahemisphärielle Projektionen in Affen und anderen Säugetieren nachgewiesen (*Manzoni et al., 1986; Weller et al., 1987; Qi et al., 2002*). Eine ausschließliche serielle Verarbeitung erscheint für Primaten allerdings zunehmend unwahrscheinlich (*Rowe et al., 1996*). Für direkte thalamokortikale Afferenzen zu SII_{ipsi} spricht z.B. die Beobachtung von ipsilateralen SII-Potentialen im MEG auch in Patienten mit Verlust der kontralateralen SI- und SII-Antworten aufgrund vaskulärer Läsionen (*Forss et al., 1999*).

4.2.3 Funktionelle Bedeutung von SII

Im Gegensatz zu SI scheint SII weniger die Aufgabe der Wahrnehmung eines peripheren somatosensorischen Reizes als solche zu haben, sondern bereits höhere und integrative Funktionen wahrzunehmen. Die Bedeutung im Rahmen taktiler Lernprozesse und Gedächtnisbildung somatosensorischer Informationen wurde bereits Ende der 1970er Jahre abgeleitet aus tierexperimentellen Befunden von Mishkin über Verbindungen von SII zu entsprechenden Strukturen des limbischen Systems, die mit Lernprozessen beschäftigt sind (*Mishkin, 1979*) und findet auch in jüngerer Zeit Bestätigung (*Kawakami et al., 2001*). Arbeiten an nicht-menschlichen Primaten und anderen Säugetieren legen eine Rolle bei der taktilen Diskrimination von nicht-schmerzhaften somatosensorischen Stimuli nahe (*Garcha et al., 1982; Murray & Mishkin, 1984; Horster & Ettlinger, 1987*). Am Menschen legen eine Läsionsstudie (*Caselli, 1993*) sowie eine fMRT-Arbeit an gesunden Versuchspersonen (*Reed et al., 2004*) eine Bedeutung in der taktilen Objekterkennung nahe, zwei MEG-Arbeiten eine solche bei der sensomotorischen Integration (*Huttunen et al., 1996; Wasaka et al., 2005*). Eine Arbeit unserer Arbeitsgruppe mit simultaner fMRT und EEG-Ableitung lässt ferner eine Bedeutung von SII bei der Kategorisierung somatosensorischer Informationen vermuten (*Thees et al., 2003*). Darüber

hinaus scheint SII, insbesondere posterior lokalisierte Untereinheiten von SII, auch eine besondere Rolle in der Schmerzverarbeitung zu haben (für einen Überblick s. *Schnitzler & Ploner, 2000; Treede et al., 2000; Torquati et al., 2005*).

Vor diesem Hintergrund erscheint es gut nachvollziehbar, dass in SII weit mehr als in SI, insbesondere als in den Areae 3a und 3b, eine integrative Verarbeitung zum Tragen kommt. Dies wiederum lässt plausibel erscheinen, dass die somatotope Auflösung in SII wesentlich geringer ausgeprägt ist verglichen mit den lokalisatorisch und selektiv-analytisch organisierten Subarealen von SI, insbesondere Area 3b. In einer sehr detaillierten Kartierung von SII in Makaken, die anhand von Ergebnissen aus der direkten Ableitung evozierter Potentiale vom Kortex erstellt wurde, resultierte innerhalb des Handareals lediglich eine einzige kleine Region, die die Repräsentation eines einzelnen Fingers umfasste, und zwar die des Daumens (*Robinson & Burton, 1980a*). Alle anderen skizzierten Regionen erhielten stets Informationen von mehreren Fingern bzw. Anteilen von Fingern, z.B. den distalen Phalangen mehrerer Finger. In diesem Kontext erscheinen die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Befunde der gröberen somatotopen Repräsentation in SII aus funktioneller Sicht plausibel, insbesondere verglichen mit der innerhalb derselben Experimente nachgewiesenen hoch aufgelösten Somatotopie in SI.

Die integrativen Aufgaben von SII scheinen sich dabei nicht nur streng auf eine – die kontralaterale – Körperseite zu beschränken. Wie auch aus diversen vorausgehenden Arbeiten an nicht-menschlichen Primaten sowie an Menschen bekannt und in der vorliegenden Arbeit ebenso nachgewiesen, scheinen in SII beider Hemisphären jeweils die somatosensorischen Informationen beider Körperhälften verarbeitet zu werden, wenn auch jeweils zugunsten der kontralateralen Körperhälfte. Dies erscheint gut nachvollziehbar im Hinblick auf die o.g. Rolle beim taktilen Erkennen und taktilen Lernprozessen, bei denen gerade im alltäglichen Leben oft beide Hände gleichzeitig involviert sind und eine vernetzte Verarbeitung beider Körperseiten unerlässlich erscheint.

4.3 Aktivierungen in weiteren kortikalen Arealen

Die frühere Ansicht unabhängig voneinander prozessierender sensorischer Systeme kann vor dem heutigen Kenntnisstand nicht mehr bestehen. In jüngerer Zeit liefern Studien der Verhaltensforschung sowie funktionelle Untersuchungen zunehmend Hinweise dafür, dass eine Vernetzung der verschiedenen Sinnesmodalitäten eher die Regel als die Ausnahme ist, dass Projektionen, die bislang einer einzigen Sinnesmodalität zugeschrieben waren, häufig eine deutliche und z.T. frühzeitige Modulation durch eingehende Informationen anderer

Sinnesmodalitäten erfahren (*Taylor-Clarke et al., 2002; Foxe & Schroeder, 2005*). Eine Integration der verschiedenen Sinnesmodalitäten findet in den multisensorischen Arealen statt (*Shimojo & Shams, 2001; Zatorre, 2001; Schroeder et al., 2003; Macaluso, 2006*).

In die Verarbeitung somatosensorischer Informationen ist neben SI und SII eine Vielzahl weiterer kortikaler Areale involviert, wie bereits aus frühen tierexperimentellen Studien bekannt ist (s. z.B. *Darian-Smith et al., 1966; Hyvarinen, 1982*). Für das menschliche Gehirn ist über die jeweilige genaue Lokalisation, Organisation und Funktion dieser Areale jedoch noch relativ wenig bekannt.

In der vorliegenden Arbeit konnten über die konsistent nachweisbaren Aktivierungen in SI und SII hinaus – wenn auch weniger konsistent – in beiden Hemisphären Aktivierungen im posterioren parietalen Kortex, im supplementärmotorischen bzw. cingulomotorischen Areal, im insulären Kortex sowie im Gyrus temporalis superior beschrieben werden.

4.3.1 Posteriorer parietaler Kortex

Die im Lobulus parietalis superior (LPS) und inferior (LPI) des posterioren parietalen Kortex (PPC) lokalisierten Areale werden im Allgemeinen als Ort der höheren Verarbeitung von somatosensorischer und visueller Information und deren Integration sowie der Vorbereitung motorischer Handlungen betrachtet (*Sakata et al., 1973; Mountcastle et al., 1975; Hyvarinen, 1982; Caselli, 1993; Andersen, 1997; Colby & Goldberg, 1999*). Vergleiche zwischen dem besser untersuchten posterioren parietalen Kortex des Affen und PPC des Menschen sind nicht unproblematisch. Area 5 des Affen umfasst den gesamten LPS, Area 7 den gesamten LPI. Hingegen liegen die Areae 5 und 7 im menschlichen Kortex beide im LPS, während der LPI die vermutlich dem menschlichen Kortex vorbehaltenen Areae 39 und 40 beherbergt.

Die Areae 5 und 7 im menschlichen LPS scheinen der Area 5 des Affen zu entsprechen (*Hyvarinen, 1982*). Letztere spricht auch auf einfache somatosensible Stimulation an und soll eine besondere Bedeutung für die Vorbereitung von motorischen Reaktionen auf der Basis von propriozeptiven Informationen haben (*Sakata et al., 1973; Nixon et al., 1992*); einige Neurone haben neben somatosensorischen auch visuelle rezeptive Felder (*Iriki et al., 1996*) und können in ihrer Aktivität durch visuelle Stimuli moduliert werden. Area 5 des Affen scheint letztlich involviert zu sein in die Erstellung eines mentalen Modells der Position und Aktion des Körpers im Raum, u.a. als Voraussetzung für das Ergreifen eines Gegenstandes. Dafür erhält sie u.a. in

großem Umfang Afferenzen von SI der ipsilateralen Hemisphäre über kortikokortikale Assoziationsfasern, ferner bestehen relativ gut ausgebildete Verbindungen über kallosale Fasern mit der jeweils korrespondierenden kontralateralen Area 5 (*Iwamura et al., 1994*). Die in der vorliegenden Arbeit nachgewiesenen Aktivierungen im LPS, die in einem Probanden bilateral auftraten, stehen im Einklang mit diesen Studien und bestätigen fMRT-Arbeiten, die auch für den Menschen unter vibrotaktile Stimulation (*Gelnar et al., 1998; Hodge et al., 1998; Francis et al., 2000*) bzw. unter elektrischer Oberflächenstimulation von Fingern (*Kurth et al., 1998*) über Aktivierungen im LPS berichteten. Analoge Befunde wurden unter elektrischer Stimulation des N. medianus mittels MEG (*Forss et al., 1994*) sowie unter Oberflächenstimulation mittels PET (*Burton et al., 1997a*) beschrieben.

Für den LPI des menschlichen Kortex gibt es Hinweise darauf, dass dessen anteriorer Teil, der anteriore Teil von Brodmann Area 40 im Gyrus supramarginalis (GSM), der Area 7b des Affen entspricht (*Hyvarinen, 1982*). Unter dieser Annahme stehen die in dieser Arbeit gefundenen Aktivierungen im GSM im Einklang mit Studien, die die Involvierung der Area 7b des Affen bei der höheren Verarbeitung nicht-schmerzhafter somatosensorischer Stimulation beschrieben haben (*Robinson & Burton, 1980b; Robinson & Burton, 1980c; Burton et al., 1997b*). Auch hier wurde unter anderem eine integrative Funktion hinsichtlich relevanter somatosensorischer und visueller Stimuli angenommen (*Robinson & Burton, 1980c*).

Hinweise auf eine somatotopie Organisation ergaben sich in der vorliegenden Arbeit weder im LPI noch im LPS, was ebenfalls tierexperimentellen Befunden hinsichtlich Area 7b in Makaken (*Robinson & Burton, 1980b*) sowie Befunden hinsichtlich PPC im menschlichen Kortex entspricht (*Hodge et al., 1998; Hagen & Pardo, 2002*). Die vor allem im LPI nachgewiesene Bilateralität in der vorliegenden Arbeit findet ihre Entsprechung darin, dass im Affenmodell für einen großen Teil der Neurone dieses Areals bilaterale rezeptive Felder beschrieben wurden (*Robinson & Burton, 1980b*). Bilaterale Aktivierungen im LPI wurden auch in einer PET-Arbeit bei taktiler Stimulation beschrieben und fielen durch deutliche Modulation der Aktivierung durch gerichtete Aufmerksamkeit gegenüber somatosensorischer Stimulation auf (*Hagen & Pardo, 2002*).

Konzepte über die genaueren Funktionen von PPC im menschlichen Gehirn stammen vor allem von den viel diskutierten kognitiv komplexeren Aufmerksamkeitsdefiziten und daraus folgenden Verhaltensänderungen, die z.T. nach Läsionen im PPC zu beobachten sind (für einen Überblick s. *Denny-Brown & Chambers, 1958; Mesulam, 1981; Hyvarinen, 1982; De Renzi et al., 1983;*

Committeri et al., 2007). Besonders eindrucksvoll ist hierbei der sogenannte Neglect bzw. Hemineglect, bei dem die Betroffenen dazu tendieren, somatosensorische und/oder visuelle Informationen der kontralateralen Seite zu vernachlässigen. Am stärksten ausgeprägt ist dieser Neglect bei Läsion in der bei Rechtshändern in der Regel sprachlich nicht-dominanten rechten Hemisphäre und kann bis zu einer Verleugnung der kontralateralen linken Körperhälfte bzw. von Objekten in diesem Gesichtsfeld führen. Dem zugrunde liegt bei isolierten PPC-Läsionen keineswegs ein sensorisches Defizit, sondern vielmehr eine Aufmerksamkeitsstörung, insbesondere mit Beeinträchtigung der Fähigkeit, die Aufmerksamkeit aktiv auf einen neuen Fokus in der kontralateralen Welt zu richten (*Heilman & Van Den Abell, 1980; Mesulam, 1981; Posner et al., 1984*).

4.3.2 Supplementärmotorisches und cingulomotorisches Areal

In sechs von sieben Probanden wurden jeweils bei zumindest einer Stimulationsbedingung Aktivierungen im supplementärmotorischen bzw. cingulomotorischen Areal (SMA, CMA) nachgewiesen. Ein Ansprechen dieser Areale auf somatosensible Stimulation ist bekannt aus elektrophysiologischen Arbeiten in nicht-menschlichen Primaten (*Allison et al., 1992; Romo et al., 1993; Allison et al., 1996; Dowman & Schell, 1999; Akazawa et al., 2000*). Tierexperimentell ergaben sich Hinweise auf Projektionen aus SI sowie aus SII in supplementärmotorische Areale (*Jones & Powell, 1969a*). Auch in anderen funktionell bildgebenden Studien unter somatosensorischer Stimulation wurden analoge Aktivierungen in SMA bzw. CMA im menschlichen Gehirn beschrieben (*Fox et al., 1987; Lin et al., 1996; Burton et al., 1997a; Korvenoja et al., 1999; Polonara et al., 1999; Francis et al., 2000*).

Die Bedeutung dieser Areale bei der Verarbeitung somatosensorischer Information ist allerdings bislang nicht gut verstanden. Eine gut bekannte und wesentliche Bedeutung nehmen sie im motorischen System ein. So scheinen sie eine übergeordnete Bedeutung in der Planung und Kontrolle motorischer Aktivität zu haben, u.a. basierend auf somatosensorischen, vermutlich insbesondere propriozeptiven Informationen (für einen Überblick s. *Tanji & Mushiake, 1996; Tanji, 1996; Roland & Zilles, 1996b; Picard & Strick, 1996*). Ferner scheinen sie eine wichtige Rolle bei der Planung erlernter motorischer Sequenzen zu spielen (für einen Überblick s. *Roland & Zilles, 1996b*).

4.3.3 Insulärer Kortex

In der vorliegenden Arbeit wurden unter somatosensorischer Stimulation in sechs von sieben Probanden zumindest für einen Stimulationsort Aktivierungen in der posterioren Insel nachgewiesen, die in über der Hälfte der Fälle bilateral auftraten. In einem Probanden trat ferner in der anterioren Insel eine Aktivierung ipsilateral auf.

Nach zytoarchitektonischen Gesichtspunkten kann der insuläre Kortex in drei Felder unterteilt werden: den agranulären (Ia), den dysgranulären (Id) und den granulären Kortex (Ig). Neurone mit somatosensorischen Afferenzen wurden insbesondere für Ig beschrieben (*Robinson & Burton, 1980b; Robinson & Burton, 1980c; Schneider et al., 1993*), der in Affen zumindest die posterioren 30-50 % der Inselrinde umfasst (*Jones & Burton, 1976; Krubitzer & Calford, 1992*).

Für den *Menschen* konnten diverse neurobildgebende Studien unter Verwendung von MEG, PET und fMRT die Beteiligung der Inselregion an der Verarbeitung somatosensorischer Informationen unter elektrischer Stimulation (*Korvenoja et al., 1999; Inui et al., 2003*) sowie unter vibrotakter Stimulation (*Burton et al., 1993; Coghill et al., 1994; Gelnar et al., 1998; Hodge et al., 1998; Francis et al., 2000; Golaszewski et al., 2006*) bestätigen. Auch wenn die Aktivierungen z.T. eine nicht unerhebliche interindividuelle Variabilität hinsichtlich ihrer exakten Lokalisation aufwiesen (*Burton et al., 1993*), so waren sie in diesen Arbeiten wie auch in der vorliegenden Arbeit ganz überwiegend in der posterioren Insula lokalisiert (*Burton et al., 1993; Gelnar et al., 1998; Francis et al., 2000*).

Wie in der vorliegenden Arbeit sind bilateral etwas weniger konsistent Aktivierungen beschrieben worden (*Burton et al., 1993; Coghill et al., 1994; Korvenoja et al., 1999; Francis et al., 2000*). Die ipsilateralen Veränderungen waren dabei typischerweise geringer als die kontralateralen ausgeprägt, z.B. in Form geringerer Änderungen des rCBF in einer PET-Arbeit (*Burton et al., 1993*). Diese Befunde stehen in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus tierexperimentellen Studien, in denen für einen Teil der Neurone des granulären insulären Kortex bilaterale rezeptive Felder beschrieben wurden (*Robinson & Burton, 1980b; Schneider et al., 1993*).

Innerhalb der posterioren Insel war in der vorliegenden Arbeit keine Organisation im Sinne einer Somatotopie erkennbar. Dies entspricht Befunden am Makaken (*Robinson & Burton, 1980b*) sowie am Menschen (*Hodge et al., 1998*).

Im Gegensatz zu der mit der Verarbeitung nicht-schmerzhafter somatosensorischer Stimulation assoziierten posterioren Insel wurde die anteriore Inselrinde eher mit der Prozessierung von nozizeptiver Information in Verbindung gebracht (für einen Überblick s. *Schnitzler & Ploner, 2000; Treede et al., 2000*). Nichtsdestotrotz wurde in einem von sieben Probanden der vorliegenden Arbeit eine Aktivierung in der anterioren Insel nachgewiesen, obwohl dieser auch retrospektiv eine Schmerzempfindung während des Experiments negierte. Eine Beteiligung der anterioren Insel bei nicht-schmerzhaften Reizen wurde ebenfalls unter thermaler Stimulation (*Davis et al., 1998*) beschrieben.

Als multifunktionelle Struktur spielt die Insula möglicherweise eine Rolle beim Prozessieren von viszerosensibler (für einen Überblick s. *Aziz et al., 2000*) und somatosensorischer Information und beim taktilen Lernen (für einen Überblick s. *Burton & Sinclair, 2000*), bei der Verarbeitung von viszero- und somatomotorischer Information wie auch in der Sprach- und der Vestibularverarbeitung (*Augustine, 1985; Augustine, 1996*).

4.3.4 Gyrus temporalis superior

Die in drei Probanden sowie in der Gruppenanalyse nachweisbaren Aktivierungen dorsal im mittleren bis posterioren Anteil des Gyrus temporalis superior mögen zunächst aufgrund des dort lokalisierten auditorischen Kortex überraschend erscheinen. Allerdings gibt es in jüngerer Zeit zunehmend Hinweise darauf, dass ein Teil der in früheren Jahren als rein auditorisch angesehenen Areale im Temporallappen multisensorische Informationen prozessiert. An Makaken wurde medial des primären auditorischen Kortex (A1) mehrfach eine als CM (von engl. *caudomedial area*) bezeichnete Region beschrieben, deren Neurone größtenteils auf akustische wie auch somatosensible Stimulation, vereinzelt sogar auf visuelle Stimuli reagierten (*Schroeder et al., 2001; De la Mothe et al., 2006*). CM beherbergt Neurone, die ein breites Frequenzspektrum aufweisen (*Recanzone et al., 2000*) und deren neuronale Aktivität moduliert wird durch räumliche Herkunft der auditorischen Information (*Recanzone, 2001*). Möglicherweise findet hier eine Integration von auditorischer und somatosensorischer Information hinsichtlich der räumlichen Reizlokalisierung statt.

Im menschlichen Kortex wurde in neueren Arbeiten mittels funktioneller Bildgebung eine Aktivierung im Gyrus temporalis superior unter somatosensorischer Stimulation (*Foxe et al., 2002; Caetano & Jousmaki, 2006; Li Hegner et al., 2007*) beschrieben. In einer fMRT-Arbeit mit sequentieller Applikation vibrotaktile Stimuli unterschiedlicher Frequenz wurde von den

Autoren eine Bedeutung dieser Region bei der Frequenzdiskriminierung vermutet (*Li Hegner et al., 2007*).

4.4 Zusammenfassende Diskussion

In der vorliegenden Arbeit ist es gelungen, die Ausprägung des in *Abschnitt 1.1* beschriebenen Prinzips der engen topographischen Relationen zwischen der Peripherie und dem ZNS für das somatosensorische System (Somatotopie) in verschiedenen uni- und multimodalen kortikalen Arealen innerhalb eines fMRT-Experimentes zu untersuchen und miteinander zu vergleichen.

So konnte in SI die bekannte hochaufgelöste Somatotopie zwischen den Repräsentationen von peripher relativ nah beieinander liegenden Stimulationsorten - zwei Fingern der rechten Hand - sogar für einzelne Subareae innerhalb SI nachgewiesen werden. Hingegen wurden in SII lediglich für zwei peripher weit voneinander entfernt liegende Stimulationsorte - Großzehe und Finger - deutlich separate Repräsentationen nachgewiesen, während sich die Fingerrepräsentationen großflächig überlappten und nahezu identische Aktivierungsfoki besaßen. In höheren kortikalen Arealen, wie im posterioren parietalen Kortex, im supplementär- bzw. cingulomotorischen Areal, in der posterioren Insula sowie im Gyrus temporalis superior, waren keine systematischen Unterschiede in der Lokalisation der Aktivierungen im Sinne einer potentiellen Somatotopie mehr nachweisbar. Im Verlauf vom primären über den sekundären somatosensorischen Kortex zu funktionell hierarchisch höheren kortikalen Arealen scheint es also zu einer Abnahme des oben beschriebenen Prinzips der engen topographischen Beziehung zwischen peripher und zentral im Sinne einer Somatotopie zu kommen.

Anhand der besser bekannten Organisation des visuellen Systems wird vermutet, dass kortikale Kartierungen die intrakortikalen oder allgemein neuronalen Verbindungsmuster reflektieren (*Chklovskii & Koulakov, 2004*). Da die Verbindungen weit entfernter Neurone durch entsprechend notwendige Axone und Dendriten aufwendig und auch hinsichtlich des benötigten Volumenbedarfs nicht zu unterschätzen sind, scheint eine auf Effizienz ausgerichtete evolutionäre Entwicklung dazu zu führen, dass funktionell stark vernetzte Neurone so dicht wie möglich beieinander liegen.

Dementsprechend erscheint es auch für SI plausibel, innerhalb jeder Area eine eigene hochaufgelöste somatotopie Organisation zu gewährleisten. Denn in dieser Kartierung liegt der Schlüssel zur Fähigkeit, Stimuli präzise zu lokalisieren, worin eine wesentliche Aufgabe von SI,

insbesondere von Area 3b besteht. Dabei existiert innerhalb von SI bereits eine leichte Zunahme der Größe der rezeptiven Felder von Area 3b zu den bereits integrativ arbeitenden Neuronen in Area 1 und v.a. Area 2 unter geringer Abnahme der insgesamt noch hohen somatotopen Auflösung.

Hinsichtlich SII scheint entsprechend der in *Abschnitt 4.2.3* diskutierten komplexeren Funktionen von SII eine topographisch exakte Wiedergabe der peripheren Reize von untergeordneter Bedeutung zu sein. Viel wesentlicher und von Bedeutung z.B. für Objektdiskriminierung und -erkennung sowie für taktile Lernvorgänge sind komplexere Interaktionen einzelner Körperteile - besonders gut nachvollziehbar hinsichtlich der Finger - , so dass der Befund einer nahezu vollständig überlappenden Repräsentation zweier Finger in SII folgerichtig erscheint. Finger und Großzehe hingegen, die im Normalfall kaum funktionell gemeinsam in alltägliche Lern- und Arbeitsprozesse involviert sein dürften, haben auch in SII deutlich voneinander getrennte Repräsentationen.

Der fehlende Hinweis auf eine somatotope Repräsentation in o.g. höheren multimodalen kortikalen Arealen (PPC, SMA/CMA, Insula, GTS) scheint ebenfalls im Einklang mit der funktionellen Bedeutung dieser Areale zu stehen, die noch komplexere Funktionen wahrnehmen, sensorische Informationen verschiedener Systeme miteinander integrieren bzw. motorische Aktionen vorbereiten.

In anderen funktionellen Systemen, wie dem visuellen und dem auditorischen, finden sich mit der Retino- und Tonotopie Analogien zu dieser Zunahme der Größe der rezeptiven Felder und der Abnahme der engen topographischen Beziehungen in funktionell hierarchisch höheren Arealen. Parallel hierzu kommt es zu einem zunehmend komplexeren Antwortverhalten der Neurone und einer damit verbundenen zunehmend integrativen Funktion von primären über sekundäre zu höheren kortikalen Arealen, so ebenfalls gezeigt im visuellen (*Felleman & Van Essen, 1991; Gattass et al., 2005; Yoshor et al., 2007*) wie im auditorischen System (*Kaas & Hackett, 1998; Wessinger et al., 2001*).

5 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand die funktionelle Organisation des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) des Menschen.

Der Kenntnisstand über SII leitet sich bislang hauptsächlich von tierexperimentellen Befunden ab. Adrian entdeckte mittels Messung evozierter Potentiale am freigelegten Kortex der Katze 1940 erstmals dieses zweite somatosensorische Repräsentationsareal lateral des schon früher identifizierten primären somatosensorischen Kortex (SI). Spätere Arbeiten an verschiedenen Säugetieren einschließlich Primaten fanden Hinweise für eine somatotope Repräsentation der gesamten Körperoberfläche in SII, die deutlich gröber erschien als die hochaufgelöste Somatotopie in SI. Im Gegensatz dazu ist über die funktionelle Organisation von SII *des Menschen* bislang relativ wenig bekannt bzw. gesichert. Während SI für die seit längerem zur Verfügung stehenden Methoden wie die direkte elektrische Stimulation im Rahmen neurochirurgischer Interventionen oder die Messung somatosensibel evozierter Potentiale mittels EEG und ECoG aufgrund seiner oberflächlichen Lage auf der Hemisphärenkonvexität gut zugänglich und daher auch gut untersucht ist, ist es erst mit der Anwendung nicht-invasiver bildgebender Verfahren, wie u.a. der in den 1990er Jahren entwickelten fMRT, möglich, SII trotz seiner "verborgenen" und für andere Methoden schwer zugänglichen Lokalisation im parietalen Operkulum funktionell genauer zu untersuchen.

Zur Charakterisierung der funktionellen Organisation von SII wurden in der vorliegenden Arbeit bei gesunden Probanden nicht-schmerzhafte elektrische Stimuli über Fingerringelektroden jeweils an Zeigefinger, Kleinfinger und Großzehe der rechten Körperhälfte während simultaner BOLD-fMRT-Messung appliziert.

In Übereinstimmung mit früheren Befunden am Menschen und in Analogie zum nicht-menschlichen Primaten ließ sich in SI der kontralateralen Hemisphäre eine hochaufgelöste somatotope Organisation für einzelne Areae (3b und 1/2) mit einer aus dem somatosensorischen Homunkulus bekannten kortikalen Repräsentationssequenz von medial nach lateral in der Reihenfolge Großzehe-Kleinfinger-Zeigefinger nachweisen.

In SII ließen sich ebenfalls deutlich getrennte Repräsentationen für die Fußregion (anhand der Großzehe) und das Handareal (anhand von Zeige- und Kleinfinger) nachweisen, die den in nicht-

menschlichen Primaten ermittelten Lokalisationen und deren relativen Ausdehnungen entsprachen. Dabei befanden sich die Repräsentationen beider Finger bei relativ großer räumlicher Ausdehnung nahezu deckungsgleich mit fast identischen statistischen Schwerpunkten etwa auf halber Distanz zwischen der Lippe und dem Fundus des Sulcus lateralis, während sich die Repräsentation der Großzehe deutlich weiter medial, nahe des posterioren Poles der Insula, lokalisieren ließ. Dieses SII-Repräsentationsmuster fand sich analog auch ipsilateral zu den stimulierten Körperregionen, wenngleich etwas weniger konsistent, entsprechend tierexperimentell ermittelter ipsi- bzw. bilateraler rezeptiver Felder eines Teils der SII-Neurone.

Neben SI und SII konnte auch die Beteiligung weiterer kortikaler Areale in die Prozessierung einer einfachen somatosensorischen Stimulation nachgewiesen werden. Hierzu gehören der posteriore parietale Kortex, das supplementär- und cingulomotorische Areal, der Kortex der Insula sowie ein multisensorisches Areal im Gyrus temporalis superior. Im Gegensatz zu SI und SII war in diesen Arealen keinerlei Somatotopie der Repräsentationen nachweisbar, was im Einklang mit der Literatur steht und vor dem Hintergrund übergeordneter komplexerer und multisensorischer Funktionen dieser Areale plausibel erscheint.

In der vorliegenden Arbeit konnte somit nachgewiesen werden, dass die Prozessierung einfacher nicht-schmerzhafter somatosensorischer Informationen durch die Aktivierung eines Netzwerks verschiedener kortikaler Areale erfolgt. Dabei konnte gezeigt werden, dass die einzelnen Areale innerhalb dieses Netzwerkes unterschiedliche Organisationsprinzipien hinsichtlich der Repräsentation der Körperoberfläche aufweisen. Während in SI die bekannte hochaufgelöste somatotopie Repräsentation der kontralateralen Körperoberfläche - entsprechend der analytisch-diskriminativen Funktion - nachgewiesen werden konnte, wurden für SII des menschlichen Kortex erstmals mit den tierexperimentellen Daten vergleichbare Befunde erhoben, die eine schwächer aufgelöste Somatotopie in SII und darüber hinaus keine somatotopie Organisation in höheren kortikalen Arealen nachweisen konnte. Dies dürfte letztlich Ausdruck einer zunehmenden Integration der Informationen von primären über sekundäre bis hin zu höheren kortikalen Arealen sein.

Neben der weiterführenden Charakterisierung des parietalen Operkulum des Menschen inklusive Untersuchungen hinsichtlich einzelner Subareale dürfte Gegenstand weiterer Studien die genauere Untersuchung von Organisation und Funktion multisensorischer Areale und kortikaler Netzwerke sowie erfahrungsabhängige Veränderungen einzelner Areale sowie ganzer Netzwerke im Sinne einer kortikalen Plastizität sein.

6 Literaturverzeichnis

Adrian, E.D. 1940. *Double representation of the feet in the sensory cortex of the cat*. J Physiol 98: 16-18.

Adrian, E.D. 1941. *Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs*. J Physiol 100: 159-191.

Akazawa, T., Tokuno, H., Nambu, A. et al. 2000. *A cortical motor region that represents the cutaneous back muscles in the macaque monkey*. Neurosci Lett 282: 125-128.

Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C. 1992. *The relationship between human long-latency somatosensory evoked potentials recorded from the cortical surface and from the scalp*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 84: 301-314.

Allison, T., McCarthy, G., Luby, M., Puce, A., Spencer, D.D. 1996. *Localization of functional regions of human mesial cortex by somatosensory evoked potential recording and by cortical stimulation*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 100: 126-140.

Andersen, R.A. 1997. *Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 352: 1421-1428.

Augustine, J.R. 1985. *The insular lobe in primates including humans*. Neurol Res 7: 2-10.

Augustine, J.R. 1996. *Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans*. Brain Res Rev 22: 229-244.

Aziz, Q., Schnitzler, A., Enck, P. 2000. *Functional neuroimaging of visceral sensation*. J Clin Neurophysiol 17: 604-612.

Bandettini, P.A., Wong, E.C., Hinks, R.S., Tikofsky, R.S., Hyde, J.S. 1992. *Time course EPI of human brain function during task activation*. Magn Reson Med 25: 390-397.

Baumgartner, C., Doppelbauer, A., Sutherling, W.W. et al. 1991. *Human somatosensory cortical finger representation as studied by combined neuromagnetic and neuroelectric measurements*. Neurosci Lett 134: 103-108.

- Baumgartner, C., Doppelbauer, A., Sutherling, W.W. et al. 1993. *Somatotopy of human hand somatosensory cortex as studied in scalp EEG*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 88: 271-279.
- Benison A.M., Rector D.M., Barth D.S. 2007. *Hemispheric mapping of secondary somatosensory cortex in the rat*. J Neurophysiol 97(1): 200-207.
- Bereczki, D., Wei, L., Otsuka, T. et al. 1993. *Hypercapnia slightly raises blood volume and sizably elevates flow velocity in brain microvessels*. Am J Physiol 264: H1360-1369.
- Biermann, K., Schmitz, F., Witte, O.W., Konczak, J., Freund, H.J., Schnitzler, A. 1998. *Interaction of finger representation in the human first somatosensory cortex: a neuromagnetic study*. Neurosci Lett 251: 13-16.
- Blankenburg, F., Ruben, J., Meyer, R., Schwiemann, J., Villringer, A. 2003. *Evidence for a rostral-to-caudal somatotopic organization in human primary somatosensory cortex with mirror-reversal in areas 3b and 1*. Cereb Cortex 13: 987-993.
- Brodmann, K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde*. J.A. Barth, Leipzig.
- Burton, H. 1986. *Second somatosensory cortex and related areas*. In: Cerebral cortex. Sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity. Jones, E. und Peters, A. (Herausgeber). Plenum, New York. 31-98.
- Burton, H., Videen, T.O., Raichle, M.E. 1993. *Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans*. Somatosens Mot Res 10: 297-308.
- Burton, H., Fabri, M., Alloway, K. 1995. *Cortical areas within the lateral sulcus connected to cutaneous representations in areas 3b and 1: a revised interpretation of the second somatosensory area in macaque monkeys*. J Comp Neurol 355: 539-562.
- Burton, H., MacLeod, A.M., Videen, T.O., Raichle, M.E. 1997a. *Multiple foci in parietal and frontal cortex activated by rubbing embossed grating patterns across fingerpads: a positron emission tomography study in humans*. Cereb Cortex 7: 3-17.

- Burton, H., Sinclair, R.J., Hong, S.Y., Pruett, J.R., Jr., Whang, K.C. 1997b. *Tactile-spatial and cross-modal attention effects in the second somatosensory and 7b cortical areas of rhesus monkeys*. Somatosens Mot Res 14: 237-267.
- Burton, H. & Sinclair, R.J. 2000. *Attending to and remembering tactile stimuli: a review of brain imaging data and single-neuron responses*. J Clin Neurophysiol 17: 575-591.
- Caetano, G. & Jousmaki, V. 2006. *Evidence of vibrotactile input to human auditory cortex*. Neuroimage 29: 15-28.
- Carlson, M. 1981. *Characteristics of sensory deficits following lesions of Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of Macaca mulatta*. Brain Res 204: 424-430.
- Caselli, R.J. 1993. *Ventrolateral and dorsomedial somatosensory association cortex damage produces distinct somesthetic syndromes in humans*. Neurology 43: 762-771.
- Caulier, L.J., Clancy, B., Connors, B.W. 1998. *Backward cortical projections to primary somatosensory cortex in rats extend long horizontal axons in layer I*. J Comp Neurol 390: 297-310.
- Chen, R., Cohen, L.G., Hallett, M. 2002. *Nervous system reorganization following injury*. Neuroscience 111: 761-773.
- Chklovskii, D.B. & Koulakov, A.A. 2004. *Maps in the brain: what can we learn from them?* Annu Rev Neurosci 27: 369-392.
- Coghill, R.C., Talbot, J.D., Evans, A.C. et al. 1994. *Distributed processing of pain and vibration by the human brain*. J Neurosci 14: 4095-4108.
- Colby, C.L. & Goldberg, M.E. 1999. *Space and attention in parietal cortex*. Annu Rev Neurosci 22:319-349.
- Committeri, G., Pitzalis, S., Galati, G. et al. 2007. *Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans*. Brain 130: 431-441.
- Cushing, H. 1909. *A note upon the faradic stimulation of the postcentral gyrus in conscious patients*. Brain 32: 44-53.

- Darian-Smith, I., Isbister, J., Mok, H., Yokota, T. 1966. *Somatic sensory cortical projection areas excited y tactile stimulation of the cat: a triple representation*. J Physiol 182: 671-689.
- Davis, K.D., Kwan, C.L., Crawley, A.P., Mikulis, D.J. 1998. *Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli*. J Neurophysiol 80: 1533-1546.
- De la Mothe, L.A., Blumell, S., Kajikawa, Y., Hackett, T.A. 2006. *Cortical connections of the auditory cortex in marmoset monkeys: core and medial belt regions*. J Comp Neurol 496: 27-71.
- Denny-Brown, D. & Chambers, R.A. 1958. *The parietal lobe and behavior*. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 36: 35-117.
- De Renzi, E., Faglioni, P., Lodesani, M., Vecchi, A. 1983. *Performance of left brain-damaged patients on imitation of single movements and motor sequences. Frontal and parietal-injured patients compared*. Cortex 19: 333-343.
- Disbrow, E., Roberts, T., Krubitzer, L. 2000. *Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV*. J Comp Neurol 418: 1-21.
- Dowman, R. & Schell, S. 1999. *Innocuous-related sural nerve-evoked and finger-evoked potentials generated in the primary somatosensory and supplementary motor cortices*. Clin Neurophysiol 110: 2104-2116.
- Draper, N.R. & Smith, H. 1998. *Applied regression analysis*. Wiley-Interscience, New York.
- Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., Amunts, K. 2006. *The Human Parietal Operculum. I. Cytoarchitectonic Mapping of Subdivisions*. Cereb Cortex 16: 254-267.
- Eickhoff, S.B., Grefkes, C., Zilles, K., Fink, G.R. 2007. *The Somatotopic Organization of Cytoarchitectonic Areas on the Human Parietal Operculum*. Cereb Cortex 17: 1800-1811.
- Felleman, D.J. & Van Essen, D.C. 1991. *Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex*. Cereb Cortex 1: 1-47.
- Fitzgerald, P.J., Lane, J.W., Thakur, P.H., Hsiao, S.S. 2006. *Properties of the Macaque Second Somatosensory Cortex: RF Size, Shape, and Somatotopic Organization*. J Neurosci 26 (24): 6485-6495.

- Forss, N., Hari, R., Salmelin, R. et al. 1994. *Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation*. Exp Brain Res 99: 309-315.
- Forss, N., Hietanen, M., Salonen, O., Hari, R. 1999. *Modified activation of somatosensory cortical network in patients with right-hemisphere stroke*. Brain 122: 1889-1899.
- Fox, P.T. & Raichle, M.E. 1986. *Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects*. Proc Natl Acad Sci USA 83: 1140-1144.
- Fox, P.T., Burton, H., Raichle, M.E. 1987. *Mapping human somatosensory cortex with positron emission tomography*. J Neurosurg 67: 34-43.
- Fox, P.T., Raichle, M.E., Mintun, M.A., Dence, C. 1988. *Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity*. Science 241: 462-464.
- Foxe, J.J., Wylie, G.R., Martinez, A. et al. 2002. *Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study*. J Neurophysiol 88: 540-543.
- Foxe, J.J. & Schroeder, C.E. 2005. *The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing*. Neuroreport 16: 419-423.
- Frahm, J., Bruhn, H., Merboldt, K.D., Hancike, W. 1992. *Dynamic MR imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation*. J Magn Reson Imaging 2: 501-505.
- Francis, S.T., Kelly, E.F., Bowtell, R., Dunseath, W.J., Folger, S.E., McGlone, F. 2000. *fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips*. Neuroimage 11: 188-202.
- Friedman, D.P., Jones, E.G., Burton, H. 1980. *Representation pattern in the second somatic sensory area of the monkey cerebral cortex*. J Comp Neurol 192: 21-41.
- Friston, K.J., Holmes, A., Poline, J.B., Price, C.J., Frith, C.D. 1996a. *Detecting activations in PET and fMRI: levels of inference and power*. Neuroimage 4: 223-235.
- Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S., Turner, R. 1996b. *Movement-related effects in fMRI time-series*. Magn Reson Med 35: 346-355.

- Garcha, H.S., Ettlinger, G., Maccabe, J.J. 1982. *Unilateral removal of the second somatosensory projection cortex in the monkey: evidence for cerebral predominance?* Brain 105: 787-810.
- Gattass, R., Nascimento-Silva, S., Soares, J.G et al. 2005. *Cortical visual areas in monkeys: location, topography, connections, columns, plasticity and cortical dynamics.* Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 360: 709-731.
- Gelnar, P.A., Krauss, B.R., Szeverenyi, N.M., Apkarian, A.V. 1998. *Fingertip representation in the human somatosensory cortex: an fMRI study.* Neuroimage 7: 261-283.
- Geyer, S., Schleicher, A., Zilles, K. 1999. *Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex.* Neuroimage 10: 63-83.
- Geyer, S., Schormann, T., Mohlberg, H., Zilles, K. 2000. *Areas 3a, 3b, and 1 of human primary somatosensory cortex. Part 2. Spatial normalization to standard anatomical space.* Neuroimage 11: 684-696.
- Göbel, U., Klein, B., Schröck, H., Kuschinsky, W. 1989. *Lack of capillary recruitment in the brains of awake rats during hypercapnia.* J Cereb Blood Flow Metab 491-499.
- Golaszewski, S.M., Siedentopf, C.M., Koppelstaetter, F. et al. 2006. *Human brain structures related to plantar vibrotactile stimulation: a functional magnetic resonance imaging study.* Neuroimage 29: 923-929.
- Hagen, M.C. & Pardo, J.V. 2002. *PET studies of somatosensory processing of light touch.* Behav Brain Res 135: 133-140.
- Hari, R., Hamalainen, M., Kaukoranta, E., Reinikainen, K., Teszner, D. 1983. *Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man.* Acta Neurol Scand 68: 207-212.
- Hari, R., Reinikainen, K., Kaukoranta, E. et al. 1984. *Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from SI and SII in man.* Electroencephalogr Clin Neurophysiol 57: 254-263.
- Hari, R., Karhu, J., Hamalainen, M., Knuutila, J. et al. 1993. *Functional organization of the human first and second somatosensory cortices: a neuromagnetic study.* Eur J Neurosci 5: 724-734.
- Haydon, P.G. & Carmignoto, G. 2006. *Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling.* Physiol Rev 86(3):1009-1031.

- Heilman, K.M. & Van Den Abell, A.T. 1980. *Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect)*. Neurology 30: 327-330.
- Hikosaka, O., Tanaka, M., Sakamoto, M., Iwamura, Y. 1985. *Deficits in manipulative behaviors induced by local injections of muscimol in the first somatosensory cortex of the conscious monkey*. Brain Res 325: 375-380.
- Hlushchuk, Y. & Hari, R. 2006. *Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation*. J Neurosci 26:5819-5824.
- Hodge, C.J.J., Huckins, S.C., Szeverenyi, N.M., Fonte, M.M., Dubroff, J.G., Davuluri, K. 1998. *Patterns of lateral sensory cortical activation determined using functional magnetic resonance imaging*. J Neurosurg 89: 769-779.
- Horster, W. & Ettlinger, G. 1987. *Unilateral removal of the posterior insula or of area SII: inconsistent effects on tactile, visual and auditory performance in the monkey*. Behav Brain Res 26: 1-17.
- Huttunen, J., Wikstrom, H., Korvenoja, A., Seppalainen, A.M., Aronen, H., Ilmoniemi, R.J. 1996. *Significance of the second somatosensory cortex in sensorimotor integration: enhancement of sensory responses during finger movements*. Neuroreport 7: 1009-1012.
- Hyvarinen, J. 1982. *Posterior parietal lobe of the primate brain*. Physiol Rev 62: 1060-1129.
- Inui, K., Tran, T.D., Qiu, Y., Wang, X., Hoshiyama, M., Kakigi, R. 2003. *A comparative magnetoencephalographic study of cortical activations evoked by noxious and innocuous somatosensory stimulations*. Neuroscience 120: 235-248.
- Iriki, A., Tanaka, M., Iwamura, Y. 1996. *Attention-induced neuronal activity in the monkey somatosensory cortex revealed by pupillometrics*. Neurosci Res 25: 173-181.
- Iwamura, Y., Tanaka, M., Sakamoto, M., 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: 360-368.
- Iwamura, Y., Iriki, A., Tanaka, M. 1994. *Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex*. Nature 369: 554-556.
- Iwamura, Y. 2000. *Bilateral receptive field neurons and callosal connections in the somatosensory cortex*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 355: 267-273.

- Jones, E.G. & Powell, T.P. 1969a. *Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions*. Brain 92: 477-502.
- Jones, E.G. & Powell, T.P. 1969b. *Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. II. Contralateral cortical connexions*. Brain 92: 717-730.
- Jones, E.G. & Burton, H. 1976. *Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates*. J Comp Neurol 168: 197-247.
- Kaas, J.H., Nelson, R.J., Sur, M., Lin, C.S., Merzenich, M.M. 1979. *Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates*. Science 204: 521-523.
- Kaas, J.H. 1983. *What, if anything, is SI? Organization of first somatosensory area of cortex*. Physiol Rev 63: 206-231.
- Kaas, J.H. 1990. *Somatosensory system*. In: The human nervous system. Paxinos, G. (Herausgeber). Academic Press, San Diego. 813-844.
- Kaas, J.H. & Florence, S.L. 1997. *Mechanisms of reorganization in sensory systems of primates after peripheral nerve injury*. Adv Neurol 73: 147-158.
- Kaas, J.H. & Hackett, T.A. 1998. *Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates*. Audiol Neurotol 3: 73-85.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. 1996. *Neurowissenschaften*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, Oxford.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessel, T.M. 2000. *Principles of Neuroscience*. McGraw-Hill, New York.
- Kawakami, Y., Miyata, M., Oshima, T. 2001. *Mechanical vibratory stimulation of feline forepaw skin induces long-lasting potentiation in the secondary somatosensory cortex*. Eur J Neurosci 13: 171-178.
- Korvenoja, A., Huttunen, J., Salli, E. et al. 1999. *Activation of multiple cortical areas in response to somatosensory stimulation: combined magnetoencephalographic and functional magnetic resonance imaging*. Hum Brain Mapp 8: 13-27.

- Krause, T., Kurth, R., Ruben, J. et al. 2001. *Representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex depends on electrical stimulus intensity: an fMRI study*. Brain Res 899: 36-46.
- Krubitzer, L.A. & Calford, M.B. 1992. *Five topographically organized fields in the somatosensory cortex of the flying fox: microelectrode maps, myeloarchitecture, and cortical modules*. J Comp Neurol 317: 1-30.
- Krubitzer, L., Clarey, J., Tweedale, R., Elston, G., Calford, M. 1995. *A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys*. J Neurosci 15: 3821-3839.
- Krubitzer, L., Clarey, J.C., Tweedale, R., Calford, M.B. 1998. *Interhemispheric connections of somatosensory cortex in the flying fox*. J Comp Neurol 402: 538-559.
- Kurth, R., Villringer, K., Mackert, B.M. et al. 1998. *fMRI assessment of somatotopy in human Brodmann area 3b by electrical finger stimulation*. Neuroreport 9: 207-212.
- Kurth, R., Villringer, K., Curio, G. et al. 2000. *fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex*. Neuroreport 11: 1487-1491.
- Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A. et al. 1992. *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation*. Proc Natl Acad Sci USA 89: 5675-5679.
- Ledberg, A., O'Sullivan, B.T., Kinomura, S., Roland, P.E. 1995. *Somatosensory activations of the parietal operculum of man. A PET study*. Eur J Neurosci 7: 1934-1941.
- Liepert, J., Hamzei, F., Weiller, C. 2004. *Lesion-induced and training-induced brain reorganization*. Restor Neurol Neurosci 22: 269-277.
- Li Hegner, Y., Saur, R., Veit, R. et al. 2007. *BOLD adaptation in vibrotactile stimulation: Neuronal networks involved in frequency discrimination..* J Neurophysiol 97(1): 264-271.
- Lin, W., Kuppusamy, K., Haacke, E.M., Burton, H. 1996. *Functional MRI in human somatosensory cortex activated by touching textured surfaces*. J Magn Reson Imaging 6: 565-572.
- Lindauer, U., Villringer, A., Dirnagl, U. 1993. *Characterization of CBF response to somatosensory stimulation: model and influence of anesthetics*. Am J Physiol 264: H1223-1228.

- Lipton, M.L., Fu, K.M., Branch, C.A., Schroeder, C.E. 2006. *Ipsilateral Hand Input to Area 3b Revealed by Converging Hemodynamic and Electrophysiological Analyses in Macaque Monkeys*. J Neuroscience 26(1): 180-185.
- Lissek, S., Wilimzig, C., Stude, P. et al. 2009. *Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps*. Curr Biol 19(10): 837-842.
- Logothetis, N.K. 2008. *What we can do and what we cannot do with fMRI*. Nature 453(7197): 869-878.
- Lok, J., Gupta, P., Guo, S. 2007. *Cell-cell signaling in the neurovascular unit*. Neurochem Res 32(12): 2032-2045.
- Lüders, H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Hahn, J.F., Salanga, V., Morris, H.H. 1985. *The second sensory area in humans: evoked potential and electrical stimulation studies*. Ann Neurol 17: 177-184.
- Macaluso, E. 2006. *Multisensory processing in sensory-specific cortical areas*. Neuroscientist 12: 327-338.
- Maldjian, J.A., Gottschalk, A., Patel, R.S., Detre, J.A., Alsop, D.C. 1999a. *The Sensory Somatotopic Map of the Human Hand Demonstrated at 4 Tesla*. Neuroimage 10: 55-62.
- Maldjian, J.A., Gottschalk, A., Patel, R.S., Pincus, D., Detre, J.A., Alsop, D.C. 1999b. *Mapping of secondary somatosensory cortex activation induced by vibrational stimulation: an fMRI study*. Brain Res 824: 291-295.
- Mansfield, P. & Grannell, J. 1973. *NMR "diffraction" in solids?* J Physics C: Solid State Physics 6: L422-L426.
- Manzoni, T., Conti, F., Fabri, M. 1986. *Callosal projections from area SII to SI in monkeys: anatomical organization and comparison with association projections*. J Comp Neurol 252: 245-263.
- Merzenich, M.M. & Jenkins, W.M. 1993. *Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience*. J Hand Ther 6: 89-104.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Sur, M., Lin, C.S. 1978. *Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in "SI" in the owl monkey (Aotus trivirgatus)*. J Comp Neurol 181: 41-73.
- Merzenich, M.M., Nelson, R.J., Stryker, M.P., Cynader, M.S., Schoppmann, A., Zook, J.M. 1984. *Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys*. J Comp Neurol 224: 591-605.
- Mesulam, M.M. 1981. *A cortical network for directed attention and unilateral neglect*. Ann Neurol 10: 309-325.

- Mishkin, M. 1979. *Analogous neural models for tactual and visual learning*. Neuropsychologia 17: 139-151.
- Mogilner, A., Grossman, J.A., Ribary, U. et al. 1993. *Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography*. Proc Natl Acad Sci USA 90: 3593-3597.
- Moonen, C.T.W. & Bandettini, P.A. 1999. *Functional MRI*. Springer, New York, Berlin, Heidelberg.
- Moore, C.I., Stern, C.E., Corkin, S. et al. 2000. *Segregation of somatosensory activation in the human rolandic cortex using fMRI*. J Neurophysiol 84: 558-569.
- Mountcastle, V.B., Lynch, J.C., Georgopoulos, A., Sakata, H., Acuna, C. 1975. *Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space*. J Neurophysiol 38: 871-908.
- Mountcastle, V.B. 1980. *Central nervous mechanisms in sensation*. In: Medical physiology. Volume I. Mountcastle, V.B. (Herausgeber). Mosby, St. Louis. 327-605.
- Murray, E.A. & Mishkin, M. 1984. *Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys*. Behav Brain Res 11: 67-83.
- Nakamura, A., Yamada, T., Goto, A. et al. 1998. *Somatosensory homunculus as drawn by MEG*. Neuroimage 7: 377-386.
- Nelson, R.J., Sur, M., Felleman, D.J., Kaas, J.H. 1980. *Representations of the body surface in postcentral parietal cortex of Macaca fascicularis*. J Comp Neurol 192: 611-643.
- Ngai, A.C., Meno, J.R., Winn, H.R. 1995. *Simultaneous measurements of pial arteriolar diameter and laser-Doppler flow during somatosensory stimulation*. J Cereb Blood Flow Metab 15: 124-127.
- Nicolelis, M.A., Ghazanfar, A.A., Stambaugh, C.R. et al. 1998. *Simultaneous encoding of tactile information by three primate cortical areas*. Nat Neurosci 1: 621-630.
- Nixon, P.D., Burbaud, P., Passingham, R.E. 1992. *Control of arm movement after bilateral lesions of area 5 in the monkey (Macaca mulatta)*. Exp Brain Res 90: 229-232.
- Ogawa, S. & Lee, T.M. 1990. *Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation*. Magn Reson Med 16: 9-18.

- Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P. 1990a. *Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields*. Magn Reson Med 14: 68-78.
- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W. 1990b. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc Natl Acad Sci USA 87: 9868-9872.
- Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R. et al. 1992. *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proc Natl Acad Sci USA 89: 5951-5955.
- Orrison, W.W., Levine, J.D., Sanders, J.A., Hartshoren, M.F. 1995. *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Mosby Year Book Inc., St. Louis.
- Pantev, C., Engelien, A., Candia, V., Elbert, T. 2001. *Representational cortex in musicians. Plastic alterations in response to musical practice*. Ann N Y Acad Sci 930: 300-314.
- Penfield, W. & Boldrey, E. 1937. *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*. Brain 60: 389-443.
- Penfield, W. & Rasmussen, T. 1950. *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function*. Macmillan, New York.
- Penfield, W. & Jasper, H. 1954. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Little, Brown and Co, Boston.
- Picard, N. & Strick, P.L. 1996. *Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation*. Cereb Cortex 6: 342-353.
- Pleger, B, Foerster, AF, Ragert, P. et al. 2003. *Functional imaging of perceptual learning in human primary and secondary somatosensory cortex*. Neuron 40(3): 643-653.
- Polonara, G., Fabri, M., Manzoni, T., Salvolini, U. 1999. *Localization of the first and second somatosensory areas in the human cerebral cortex with functional MR imaging*. Am J Neuroradiol 20: 199-205.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Cusick, C.G., Kaas, J.H. 1985. *The somatotopic organization of area 2 in macaque monkeys*. J Comp Neurol 241: 445-466.

- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Friedman, D.P., Mishkin, M. 1987. *Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex*. Science 237: 417-420.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Mishkin, M. 1988. *Lesion-induced plasticity in the second somatosensory cortex of adult macaques*. Proc Natl Acad Sci U S A 85: 5279-5281.
- Posner, M.I., Walker, J.A., Friedrich, F.J., Rafal, R.D. 1984. *Effects of parietal injury on covert orienting of attention*. J Neurosci 4: 1863-1874.
- Powell, T.P.S. & Mountcastle, V.B. 1959a. *Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture*. Bull Johns Hopkins Hosp 105: 133-162.
- Powell, T.P.S. & Mountcastle, V.B. 1959b. *The cytoarchitecture of the postcentral gyrus of the monkey Macaca Mulatta*. Bull Johns Hopkins Hosp 105: 108-131.
- Qi, H.X., Lyon, D.C., Kaas, J.H. 2002. *Cortical and thalamic connections of the parietal ventral somatosensory area in marmoset monkeys (Callithrix jacchus)*. J Comp Neurol 443(2): 168-182.
- Randolph, M. & Semmes, J. 1974. *Behavioral consequences of selective subtotal ablations in the postcentral gyrus of Macaca mulatta*. Brain Res 70: 55-70.
- Recanzone, G.H., Guard, D.C., Phan, M.L. 2000. *Frequency and intensity response properties of single neurons in the auditory cortex of the behaving macaque monkey*. J Neurophysiol 83: 2315-2331.
- Recanzone, G.H. 2001. *Spatial processing in the primate auditory cortex*. Audiol Neurotol 6: 178-181.
- Reed, C.L., Shoham, S., Halgren, E. 2004. *Neural substrates of tactile object recognition: an fMRI study*. Hum Brain Mapp 21: 236-246.
- Repenhith, J., Villringer, K., Kurth, R. et al. 1998. *Frequency dependence of fMRI signal intensity changes during somatosensory stimulation of single finger*. Neuroimage 5: 395.
- Robinson, C.J. & Burton, H. 1980a. *Somatotopographic organization in the second somatosensory area of M. fascicularis*. J Comp Neurol 192: 43-67.

- Robinson, C.J. & Burton, H. 1980b. *Organization of somatosensory receptive fields in cortical areas 7b, retroinsula, postauditory and granular insula of M. fascicularis*. J Comp Neurol 192: 69-92.
- Robinson, C.J. & Burton, H. 1980c. *Somatic submodality distribution within the second somatosensory (SII), 7b, retroinsular, postauditory, and granular insular cortical areas of M. fascicularis*. J Comp Neurol 192: 93-108.
- Roland, P.E. & Zilles, K. 1996a. *The developing European computerized human brain database for all imaging modalities*. Neuroimage 4: 39-47.
- Roland, P.E. & Zilles, K. 1996b. *Functions and structures of the motor cortices in humans*. Curr Opin Neurobiol 6: 773-781.
- Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A., Merchant, H. 1993. *Representation of tactile signals in primate supplementary motor area*. J Neurophysiol 70: 2690-2694.
- Rowe, M.J., Turman, A.B., Murray, G.M., Zhang, H.Q. 1996. *Parallel organization of somatosensory cortical areas I and II for tactile processing*. Clin Exp Pharmacol Physiol 23: 931-938.
- Roy, C.W. & Sherrington, C.S. 1890. *On the regulation of the blood-supply of the brain*. J Physiol 85-108.
- Ruben, J., Krause, T., Taskin, B., Blankenburg, F., Moosmann, M., Villringer, A. 2006. *Sub-area-specific suppressive interaction in the BOLD responses to simultaneous finger stimulation in human primary somatosensory cortex: evidence for increasing rostral-to-caudal convergence*. Cereb Cortex 16(6):819-826.
- Sakata, H., Takaoka, Y., Kawarasaki, A., Shibutani, H. 1973. *Somatosensory properties of neurons in the superior parietal cortex (area 5) of the rhesus monkey*. Brain Res 64:85-102: 85-102.
- Schneider, R.J., Friedman, D.P., Mishkin, M. 1993. *A modality-specific somatosensory area within the insula of the rhesus monkey*. Brain Res 621: 116-120.
- Schnitzler, A. & Ploner, M. 2000. *Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception*. J Clin Neurophysiol 17: 592-603.
- Schroeder, C.E., Lindsley, R.W., Specht, C., Marcovici, A., Smiley, J.F., Javitt, D.C. 2001. *Somatosensory input to auditory association cortex in the macaque monkey*. J Neurophysiol 85: 1322-1327.

- Schroeder, C.E., Smiley, J., Fu, K.G., McGinnis, T., O'Connell, M.N., Hackett, T.A. 2003. *Anatomical mechanisms and functional implications of multisensory convergence in early cortical processing*. Int J Psychophysiol 50: 5-17.
- Seitz, R.J. & Roland, P.E. 1992. *Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study*. Acta Neurol Scand 86: 60-67.
- Shimojo, S. & Shams, L. 2001. *Sensory modalities are not separate modalities: plasticity and interactions*. Curr Opin Neurobiol 11: 505-509.
- Simoes, C. & Hari, R. 1999. *Relationship between responses to contra- and ipsilateral stimuli in the human second somatosensory cortex SII*. Neuroimage 10: 408-416.
- Sinclair, R.J. & Burton, H. 1993. *Neuronal activity in the second somatosensory cortex of monkeys (Macaca mulatta) during active touch of gratings*. J Neurophysiol. 70: 331-350.
- Sokoloff, L. 1981. *Relationships among local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system*. Fed Proc 40: 2311-2316.
- Steinbrink, J., Villringer, A., Kempf, F., Haux, D., Boden, S., Obrig, H. 2006. *Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies*. Magn Res Imaging 24: 495-505.
- Sterr, A., Muller, M.M., Elbert, T., Rockstroh, B., Pantev, C., Taub, E. 1998. *Changed perceptions in Braille readers*. Nature 391: 134-135.
- Stippich, C., Hofmann, R., Kapfer, D. et al. 1999. *Somatotopic mapping of the human primary somatosensory cortex by fully automated tactile stimulation using functional magnetic resonance imaging*. Neurosci Lett 277: 25-28.
- Sur, M., Nelson, R.J., Kaas, J.H. 1982. *Representations of the body surface in cortical areas 3b and 1 of squirrel monkeys: comparisons with other primates*. J Comp Neurol 211: 177-192.
- Sutherling, W.W., Levesque, M.F., Baumgartner, C. 1992. *Cortical sensory representation of the human hand: size of finger regions and nonoverlapping digit somatotopy*. Neurology 42: 1020-1028.
- Talairach, J. & Tournoux, P. 1988. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme Medical Publishers, New York.

- Tanji, J. 1996. *New concepts of the supplementary motor area*. Curr Opin Neurobiol 6: 782-787.
- Tanji, J. & Mushiake, H. 1996. *Comparison of neuronal activity in the supplementary motor area and primary motor cortex*. Brain Res Cogn Brain Res 3: 143-150.
- Taskin, B., Jungehülsing, G.J., Ruben, J. et al. 2006. *Preserved responsiveness of secondary somatosensory cortex in patients with thalamic stroke*. Cereb Cortex 16: 1431-1439.
- Taylor-Clarke, M., Kennett, S., Haggard, P. 2002. *Vision modulates somatosensory cortical processing*. Curr Biol 12: 233-236.
- Thees, S., Blankenburg, F., Taskin, B., Curio, G., Villringer, A. 2003. *Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorization*. Neuroimage 18(3): 707-719.
- Torquati, K., Pizzella, V., Babiloni, C. et al. 2005. *Nociceptive and non-nociceptive sub-regions in the human secondary somatosensory cortex: an MEG study using fMRI constraints*. Neuroimage 26: 48-56.
- Treede, R.D., Apkarian, A.V., Bromm, B., Greenspan, J.D., Lenz, F.A. 2000. *Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus*. Pain 87: 113-119.
- Vanzetta, I. & Grinvald, A. 2008. *Coupling between neuronal activity and microcirculation: implications for functional brain imaging*. HFSP J 2(2): 79-98.
- Villringer, A., Them, A., Lindauer, U., Einhaupl, K., Dirnagl, U. 1994. *Capillary perfusion of the rat brain cortex. An in vivo confocal microscopy study*. Circ Res 75: 55-62.
- Villringer, A. & Dirnagl, U. 1995. *Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging*. Cerebrovasc Brain Metab Rev 7: 240-276.
- Villringer, A. 1999. *Physiological changes during brain activation*. In: Functional MRI, herausgegeben von Moonen, C.T.W. & Bandettini, P.A. Springer, New York.
- Vogt, C. & Vogt, O. 1919. *Allgemeinere Ergebnisse unserer Hirnforschung*. J Psychol Neurol 25: 279-462.

- Wasaka, T., Nakata, H., Akatsuka, K., Kida, T., Inui, K., Kakigi, R. 2005. *Differential modulation in human primary and secondary somatosensory cortices during the preparatory period of self-initiated finger movement*. Eur J Neurosci 22: 1239-1247.
- Weishaupt, D., Köchli, V.D., Marincek, B. 2002. *Wie funktioniert fMRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer, New York, Berlin, Heidelberg.
- Weller, R.E., Sur, M., Kaas, J.H. 1987. *Callosal and ipsilateral cortical connections of the body surface representations in SI and SII of tree shrews*. Somatosens Res 5: 107-133.
- Wessinger, C.M., VanMeter, J., Tian, B., Van Lare, J., Pekar, J., Rauschecker, J.P. 2001. *Hierarchical organization of the human auditory cortex revealed by functional magnetic resonance imaging*. J Cogn Neurosci 13: 1-7.
- Whitsel, B.L., Dreyer, D.A., Roppolo, J.R. 1971. *Determinants of body representation in postcentral gyrus of macaques*. J Neurophysiol 34: 1018-1034.
- Whitsel, B.L., Petrucelli, L.M., Werner, G. 1969. *Symmetry and connectivity in the map of the body surface in somatosensory area II of primates*. J Neurophysiol 32: 170-183.
- Woolsey, C.N. 1943. *"Second" somatic receiving areas in the cerebral cortex of cat, dog and monkey*. Fed Proc 2: 55-56.
- Woolsey, C.N. 1944. *Additional observations on a "second" somatic receiving area in the cerebral cortex of the monkey*. Fed Proc 3: 53.
- Woolsey, C.N. 1958. *Organization of somtic sensory and motor areas of the cerebral cortex*. In: The biological and biochemical bases of behavior. Harlow, H.F. & Woolsey, C.N. (Herausgeber). University of Wisconsin Press, Madison. 63-81.
- Woolsey, C.N., Erickson, T.C., Gilson, W.E. 1979. *Localization in somatic sensory and motor areas of human cerebral cortex as determined by direct recording of evoked potentials and electrical stimulation*. J Neurosurg 51: 476-506.
- Woolsey, C.N. & Fairman, D. 1946. *Contralateral, ipsilateral, and bilateral representation of cutaneous receptors in somatic areas I and II of the cerebral cortex of pig, sheep, and other mammals*. Surgery 19: 684-702.

- Woolsey, C.N. & Wang, G. 1945. *Somatic sensory areas I and II of the cerebral cortex of the rabbit*. Fed Proc 4: 79.
- Yoshor, D., Bosking, W.H., Ghose, G.M., Maunsell, J.H. 2007. *Receptive Fields in Human Visual Cortex Mapped with Surface Electrodes*. Cereb Cortex 17: 2293-2302.
- Yousry, T.A., Schmid, U.D., Alkadhi, H. et al. 1997. *Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark*. Brain 120: 141-157.
- Zatorre, R.J. 2001. *Do you see what I'm saying? Interactions between auditory and visual cortices in cochlear implant users*. Neuron 31: 13-14.
- Zhang, H.Q., Murray, G.M., Turman, A.B., Mackie, P.D., Coleman, G.T., 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: 3633-3655.

7 Glossar

ALM	Allgemeines Lineares Modell
AC	Comissura anterior (AC von engl. <i>anterior commissure</i>)
BA	Brodmann Area
BOLD	Blood oxygenation level dependent
bzw.	beziehungsweise
(r) CBF	(regionaler) zerebraler Blutfluss (von engl. <i>regional cerebral blood flow</i>)
CM	Areal im Gyrus temporalis superior (von engl. <i>caudomedial area</i>)
CMA	cingulomotorisches Areal
df	Freiheitsgrade
d.h.	das heißt
ECoG	Elektrokortikographie
EEG	Elektroenzephalographie
engl.	englisch
EPI	Echo Planar Imaging
FII / FV	Finger II bzw. Finger V (Zeigefinger bzw. Kleinfinger)
FID	Free Induction Decay
FLASH	Fast Low Angle Shot
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
Fokus	Aktivierungsfokus, statistischer Schwerpunkt
FOV	Field of View
GA	Gruppenanalyse
GTS	Gyrus temporalis superior
H	Hallux (Großzehe)
Hb, Hb-deoxy	Hämoglobin, deoxygeniertes Hämoglobin
HF-Impuls	Hochfrequenz-Impuls
Hz	Hertz (Einheit für die Frequenz)
ipsi	ipsilateral
kontra	kontralateral
lat.	lateinisch
LPI	Lobulus parietalis inferior
LPS	Lobulus parietalis superior
MI	primärer motorischer Kortex
mA	Milliampère
MEG	Magnetenzephalographie
mm	Millimeter
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunden
PC	Commissura posterior (von engl. <i>posterior commissure</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PPC	posteriorer parietaler Kortex
ROI	Region of Interest
s	Sekunden
s./s.o.	siehe/ siehe oben
SD	Standardabweichung (von engl. <i>standard deviation</i>)
SEP	somatosensibel evozierte Potentiale
SI	primärer somatosensorischer Kortex
SII	sekundärer somatosensorischer Kortex
SMA	supplementärmotorisches Areal
T	Tesla (Einheit für die Feldstärke eines MRT)
TE	Echozeit (von engl. <i>time to echo</i>)
TR	Repetitionszeit (von engl. <i>time to repeat</i>)
u.a.	unter anderem
vs.	versus
VS	von engl. <i>ventral somatosensory area</i>
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
z.T.	zum Teil

8 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationen

Originalarbeiten

Blankenburg, F., Ruben, J., Meyer, R., Schwiemann, J., Villringer, A. 2003. *Evidence for a rostral-to-caudal somatotopic organization in human primary somatosensory cortex with mirror-reversal in areas 3b and 1.* Cereb Cortex 13: 987-993.

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

Ruben, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Meyer, R., Krause, T., Curio, G., Villringer, K., Kurth, R., Villringer, A. 2001. *Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex.* Cereb Cortex 11: 411-423.

Krause, T., Kurth, R., Ruben, J., Schwiemann, J., Villringer, K., Deuchert, M., Moosmann, M., Brandt, S.A., Wolf, K.-J., Curio, G., Villringer, A. 2001. *Representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex depends on stimulus intensity: an fMRI study.* Brain Res 899: 36-46.

Kurth, R., Villringer, K., Curio, G., Wolf, K.-J., Krause, T., Repenthin, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Villringer, A. 2000. *fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex.* Neuroreport 11(7): 1487-1491.

Kurth, R., Villringer, K., Mackert B.-M., Schwiemann, J., Braun, J., Curio, G., Villringer, A., Wolf, K.-J. 1998. *fMRI assessment of somatotopy in human Brodmann area 3b by electrical finger stimulation.* Neuroreport 9: 207-212.

Publizierte Kongressbeiträge (Abstracts):

Schwiemann, J., Ruben, J., Deuchert, M., Meyer, R., Krause, T., Curio, G., Villringer, K., Kurth, R., Villringer, A. 2000. *Multiple somatotopic maps in human somatosensory cortices: An fMRI study*. Neuroimage 11: 889.

Ruben, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Meyer, R., Krause, T., Curio, G., Villringer, K., Kurth, R., Villringer, A. 2000. *Somatotopic organization of secondary somatosensory cortex of man: An fMRI study*. Soc Neurosci Abs 26: 1461.

Krause, T., Kurth, R., Villringer, K., Ruben, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Curio, G., Villringer, A. 2000. *Electrical stimulus intensity influences representational overlap of adjacent fingers in multiple areas of human primary somatosensory cortex*. Neuroimage 11: 900.

Deuchert, M., Ruben, J., Meyer, R., Schwiemann, J., Thees, S., Krause, T., Curio, G., Villringer, K., Kurth, R., Villringer, A. 2000. *Event-related fMRI of the somatosensory system*. Neuroimage 11: 903.

Krause, T., Kurth, R., Villringer, K., Ruben, J., Schwiemann, J., Repenthin, J., Deuchert, M., Grüsser, S., Curio, G., Wolf, K.J., Flor, H., Villringer, A. 1999. *Assessment of functional Neuroanatomy in primary somatosensory cortex using fMRI*. The Brain Neuroscience Forum 1999: 134.

Kurth, R., Villringer, K., Curio, G., Krause, T., Repenthin, J., Schwiemann, J., Deuchert, M., Wolf, K.-J., Villringer, A. 1999. *Characterization of multiple representation areas of five digits in primary somatosensory cortex by fMRI*. Neuroimage 9: 512.

Villringer, K., Grüsser, S., Kurth, R., Schwiemann, J., Krause, T., Deuchert, M., Curio, G., Wolf, K.-J., Flor, H., Villringer, A. 1999. *Cortical Activations during Phantom Sensations in Two Amputees*. Neuroimage 9: 603.

Villringer, K., Kurth, R., Repenthin, J., Stoll, T., Curio, G., Schwiemann, J., Wolf, K.-J., Villringer, A. 1998. *fMRI Mapping of Digital and Facial Sites in Human Brodmann Area 3b*. Neuroimage 7: 403.

10 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Arno Villringer für die Möglichkeit der Mitarbeit in der Klinischen Forschergruppe der Klinik für Neurologie der Charité, für die Überlassung des Promotionsthemas und Betreuung der Arbeit, für die konstruktiven und motivierenden wissenschaftlichen Diskussionen und die freundschaftliche Begleitung während der gesamten Zeit meiner Tätigkeit in seiner Arbeitsgruppe. Seiner Unterstützung ist es vor allem zu verdanken, dass die Arbeit in der vorliegenden Form entstehen konnte.

Herrn Prof. Dr. med. Karl Max Einhäupl sowie Herrn Prof. Dr. med. Matthias Endres danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik für Neurologie der Charité.

Herrn Dr. med. Jan Ruben, den ich inzwischen meinen wundervollen Ehemann nennen darf, gilt mein liebevoller Dank für eine immer diskussionsfreudige wissenschaftliche Zusammenarbeit innerhalb der Arbeitsgruppe und seine großartige Unterstützung in jüngerer Zeit in der Familie, die einen wesentlichen Beitrag zur Fertigstellung dieser Arbeit geleistet hat.

Frau Dr. med. Kersten Villringer, Herrn Dr. med. Ralf Kurth und Herrn Prof. Dr. med. Hauke R. Heekeren möchte ich insbesondere für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten danken. Ihnen sowie Herrn Dr. med. Thomas Krause, Herrn Dr. med. Jonas Repenthin, Herrn Dr. med. Felix Blankenburg, Herrn Dr. med. Birol Taskin, Herrn Dr. med. Tobias H. Donner, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Hellmuth Obrig, Herrn Dr. med. Rüdiger Wenzel und Frau Prof. Dr. Isabell Wartenburger danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft, den wissenschaftlichen Austausch und die zahlreichen Anregungen während der gesamten Zeit meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in der Arbeitsgruppe. Allen bisher genannten sowie Herrn Dr. rer. nat. Christian Kerskens, Herrn Prof. Dr. med. Christoph Ploner, Herrn Prof. Dr. med. Stephan A. Brandt, Herrn Prof. Dr. rer. nat. Matthias Kohl-Bareis, Herrn Dr. med. Jan Jungehülsing, Herrn Dr. med. Christian Nolte, Frau Priv.-Doz. Dr. med. Petra Ritter, Frau Dr. med. Inken Wagelaar, Herrn Dr. med. Wolfram von Pannwitz, Herrn Dr. phil. Michael Deuchert, Frau Sonja Krausche, Frau Angelika Felske und weiteren Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für die gute Zusammenarbeit und die außergewöhnlich herzliche und freundschaftliche Atmosphäre, die mir meine wissenschaftliche Tätigkeit in der Arbeitsgruppe in sehr guter Erinnerung bleiben lässt.

Allen Probanden danke ich für ihre Bereitschaft, für die Experimente zur Verfügung zu stehen.

Mein besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Prof. Dr. med. Arno Villringer, Herrn Dr. med. Thomas Krause sowie meinem Ehemann, Dr. med. Jan Ruben, die sich die Zeit genommen haben, die Entwürfe der vorliegenden Arbeit kritisch zu lesen und konstruktiv mit mir zu diskutieren.

Meiner Familie, insbesondere meinen lieben Eltern, danke ich sehr herzlich dafür, dass sie mich auf diesem Weg stets voller Vertrauen begleitet haben.

Meinen wundervollen Kindern, Celina und Theresa, danke ich dafür, dass sie mir so viel Freude und Kraft schenken.

11 Erklärung

Hiermit erkläre ich, Jessica Ruben, geb. Schwiemann, dass ich die hier vorgelegte Dissertation mit dem Thema

„Somatotope Organisation des sekundären somatosensorischen Kortex des Menschen“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift