

Aus der Abteilung Neuroradiologie der Medizinischen Fakultät Charité –  
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Ist Infraschall hörbar?  
- Eine fMRT-Studie zur Stimulierbarkeit des auditorischen  
Kortex durch Infraschall und niedrigfrequente Töne -**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Esther Isabelle Dommes

aus Rodalben

Gutachter: 1. Priv.- Doz. Dr. med. R. Klingebiel  
2. Prof. Dr. med. S.A. Brandt  
3. Priv.-Doz. Dr.med. M. Wiesmann

*Datum der Promotion: 16.05.2010*

## **Erklärung**

„Ich, Esther Isabelle Dommès, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Ist Infraschall hörbar? - Eine fMRT-Studie zur Stimulierbarkeit des auditorischen Kortex durch Infraschall und niedrigfrequente Töne“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## Worte des Dankes

An dieser Stelle möchte ich mich bei all den Menschen herzlich bedanken, die mich bei meiner Doktorarbeit gefördert und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Privatdozenten Dr. Randolph Klingebiel, für die Überlassung des Themas und seine stets Mut machende und antreibende Unterstützung in allen Stadien dieser Arbeit. Außerdem ist es mir ein Bedürfnis mich bei ihm für seine Fähigkeit zu bedanken, eine angenehme Arbeitsatmosphäre zu schaffen, in der Ideen entstehen können.

Herrn Dr. Christian Bauknecht danke ich für die Einführung in die Magnetresonanztomographie und die fMRT-Auswertung sowie dafür, dass er sich stets für meine Anliegen Zeit genommen hat und mir immer wieder half, neue Wege für den Datentransfer zu finden.

Herrn Dr. Günther Scholz möchte ich für die initiale Idee zu diesem Projekt und seinen methodisch-audiologischen Beitrag zur Tonapplikation, für seine Unterstützung bei zahlreichen Untersuchungen und für sein unermüdliches Interesse am Fortschritt meiner Arbeit, für alle Diskussionen und für all seine Erläuterungen zu akustischen Phänomenen danken.

Frau Dr. Yvonne Rothmund bin ich besonders dankbar für ihre wertvollen Ratschläge zur fMRT-Auswertung, für ihren Beitrag zu einem aus der Arbeit entstandenen Journal-Manuskript und für Ihre aufmunterten Worte.

Dankbar bin ich Herrn Dipl.-Ing. Johannes Hensel für seinen methodischen Beitrag zur Tonapplikation sowie für die Auswertung der Spektralanalysen.

Herrn Martin Bischoff danke ich für die graphische Umsetzung der Spektralanalysen und seine Hilfe bei der Erstellung einer Reihe von Abbildungen.

Ein weiterer Dank gilt den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Lehmann, Frau

Tessmann und Frau Winkelmann, die mir durch Ratschläge sehr geholfen haben.

Mein ausdrücklicher Dank gebührt sämtlichen Probandinnen, die freiwillig an dieser Studie teilgenommen haben.

Allen, die mir mit Anregungen, Rat, Tat und Korrektur zur Seite standen, sage ich ein herzliches Dankeschön.

Herrn Dr. iur. Werner Britsch danke ich für seine sorgfältige und kritische Durchsicht der Arbeit.

Danksagen möchte ich auch meinen Freundinnen und Freunden, allen voran Beate Marienfeld, die mir über die gesamte Zeit einen großen Rückhalt gaben und hin und wieder für Ablenkung von der Arbeit sorgten.

Meinen Eltern danke ich für ihre treue und immer geduldige Unterstützung.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Infraschall .....	1
1.1.1. Wahrnehmung im Tiefton- und Infraschallbereich.....	2
1.2. Das auditorische System .....	5
1.2.1. Aufbau und Reizverarbeitung.....	5
1.2.1.1. Cochlea .....	6
1.2.1.2. Hörbahn.....	7
1.2.1.3. Auditorischer Kortex .....	9
1.3. Magnetresonanztomographie- MRT .....	10
1.3.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie ( fMRT) .....	12
1.3.1.1. fMRT zur Untersuchung auditorischer Prozesse .....	14
1.3.1.1.1. Scanner-Lärm .....	15
1.3.1.1.2. Paradigma.....	15
1.3.1.1.3. Tieftonstimulation.....	16
1.4. Zielsetzung .....	17
2. Material und Methoden.....	18
2.1. Studienteilnehmer .....	18
2.2. Ablauf einer MRT – Messung .....	19
2.2.1. Datenakquisition.....	20
2.2.2. Akustische Stimulation .....	20
2.2.2.1. Zeitlicher Ablauf der Stimulation .....	21
2.3. Messung des akustischen Umfeldes und der Stimulationen.....	23
2.4. Datenanalyse.....	23
2.4.1. Vorverarbeitung.....	24
2.4.2. Bewegungskorrektur .....	24
2.4.3. Räumliche Glättung.....	25
2.4.4. Zeitliche Filterung.....	26
2.4.5. Räumliche Transformierung .....	26
2.4.6. Koregistrierung.....	26
2.4.7. Normalisierung und Talairach-Transformierung .....	26
2.5. Statistische Auswertung.....	27
2.5.1. Allgemeines lineares Modell (GLM).....	27
2.5.2. Gruppenanalyse.....	28
3. Ergebnisse .....	30
3.1. Anamnese und Hörschwellen-Audiometrie .....	30
3.2. Probanden-Befragung nach der fMRT-Messung .....	30
3.3. Neuroradiologische MRT-Befundung.....	31
3.4. Auswertung der fMRT-Studie mit akustischen Stimuli .....	31
3.4.1. 500 Hz-Stimulation .....	32
3.4.2. 48 Hz-Stimulation .....	32
3.4.3. 12 Hz-Stimulation.....	33
3.4.3.1. 12 Hz/120 dB.....	33
3.4.3.2. 12 Hz/110 dB.....	34
3.4.3.3. 12 Hz/90 dB.....	35
3.4.3.3.1. Einzelanalysen der 12 Hz/90 dB - Messungen.....	36
3.4.4. Lateralitätsindex .....	38
3.5. Paradigma ohne akustische Stimuli.....	40
3.6. Abhängigkeit der Ergebnisse vom Lebensalter.....	40
3.7. fMRT - Messungen an einem Dummy .....	41

3.8.	Spektralanalysen der akustischen Signale .....	42
3.8.1.	Spektrum der Leermessung .....	43
3.8.2.	Spektrum bei 500 Hz-Stimulation .....	44
3.8.3.	Spektrum bei 48 Hz-Stimulation .....	44
3.8.4.	Spektrum bei 12 Hz-Stimulation .....	45
4.	Diskussion .....	47
4.1.	Kortikale Aktivierungen durch die verschiedenen Stimuli.....	47
4.1.1.	Lateralisierung der aktivierten Bereiche .....	48
4.1.2.	Einfluss von Lautstärkepegeln am Beispiel der 12 Hz-Stimulationen.....	49
4.1.3.	Aktivierung nicht-auditorischer Regionen .....	50
4.1.4.	Tonotopie .....	50
4.1.5.	fMRT-Ergebnisse im Zusammenhang mit den Spektralanalysen.....	51
4.1.6.	Dummy-Messungen .....	53
4.2.	Limitationen .....	54
4.2.1.	Studienteilnehmer .....	54
4.2.2.	fMRT-Messung.....	54
4.2.3.	Akustische Stimulation .....	55
4.2.4.	Schwellenwert der Einspielung .....	56
5.	Zusammenfassung .....	57
6.	Literaturverzeichnis .....	58

### 1. Einleitung

Infraschall (Infrasound = IS) und niedrigfrequente Töne (low frequency tones = LFT) sind von medizinischem Interesse aufgrund der Tatsache, dass sie im Verdacht stehen, gesundheitliche Schäden verursachen zu können. Das assoziierte Krankheitsbild nennt sich Vibroacoustic Disease (VAD) und wird durch Exposition gegenüber IS und LFT ausgelöst. Diese Frequenzen kommen zum Teil durch natürliche Quellen wie Gewitter oder Erdbeben, vermutlich auch durch Föhnwetterlage, zustande; sie werden aber auch im technischen Kontext, beispielsweise durch Pumpen oder Windkraftanlagen, erzeugt. 1973 wurde das Phänomen Infraschall in einem Editorial in Lancet beschrieben ("Editorial: Infrasound"). Bereits zu dieser Zeit wurde die Notwendigkeit von Grenzwerten diskutiert. Verbindliche Grenzwerte für Infraschallexposition sind bis heute nicht erlassen worden (Duck et al., 2007). Aus dem Jahr 1997 existiert die DIN 45680, die ein Verfahren zur Messung und Bewertung tieffrequenter Geräuschemissionen gewerblicher Anlagen beschreibt. Es werden darin lediglich Anhaltswerte genannt, die keinerlei Rechtsverbindlichkeit haben. Zu den beschriebenen Befindlichkeitsstörungen der VAD zählen Symptome wie gestörter Schlaf, erhöhte Ermüdbarkeit, Konzentrationschwäche und Hypertonus (Alves-Pereira et al., 1999 und 2006; Branco NAAC et al., 2004 und 2007; Schust, 2004). Die Tatsache, dass all diese Symptome recht unspezifisch als Reaktion auf verschiedenartige Stressoren auftreten, macht das Krankheitsbild schwer fassbar. Eine klare Abgrenzung zu Krankheiten des psychosomatischen Formenkreises ist derzeit nicht möglich. Auch konnte bislang noch kein direkter Nachweis von Schallphänomenen tiefer Frequenzen als Ursache der VAD erbracht werden.

#### 1.1. Infraschall

Infraschall ist definiert als Schall, dessen Frequenz unterhalb von 20 Hertz (Hz) liegt. Es handelt sich dabei um langwellige Schallwellen, die weniger als 20 Schwingungen pro Sekunde aufweisen. Frequenzen von 10 Hz haben eine Wellenlänge von 34 m, 1 Hz von 340 m. Die großen Wellenlängen der LFT bewirken, dass sie über weite Distanzen mit nur geringem Energieverlust weitergeleitet werden können. Eine Schalldämmung zum Schutz gegen LFT ist dadurch erschwert.



### 1.1.1. Wahrnehmung im Tiefton- und Infraschallbereich

Das menschliche Gehör ist sensibel für akustische Reize in einem Frequenzbereich zwischen 20 Hz und 16 kHz. Der Hauptsprachbereich liegt zwischen 500 Hz und 5000 Hz. Entsprechend ist in diesem Bereich die Sensibilität am größten. Frequenzen, die jenseits unseres Hauptsprachbereichs liegen, bedürfen höherer Schalldruckpegel, um wahrgenommen zu werden (Leventhall, 2007).

Es wird immer noch angenommen, dass Infraschall unterhalb unserer Wahrnehmungsschwelle liegt. Mehrere Forschungsergebnisse innerhalb der letzten Jahre weisen jedoch darauf hin, dass Infraschall bei ausreichend hohen Schalldruckpegeln (SDP) für das menschliche Ohr wahrnehmbar ist. Inwiefern für LFT und IS die üblichen auditorischen Schallverarbeitungsprozesse eine Rolle spielen, wie dies für Frequenzen des Hauptsprachbereichs bekannt ist, ist bislang noch ungeklärt. Eine ISO Standardschwellwertkurve (ISO:226, 2003) für normal hörende junge Erwachsene trifft lediglich Aussagen über die zur Wahrnehmung nötige Lautstärke für Frequenzen oberhalb von 20 Hz. Eine von Schust (2004) veröffentlichte Metaanalyse von neun Studien zur Wahrnehmungsschwelle von Frequenzen unterhalb von 20 Hz verdeutlicht einen exponentiellen Anstieg zu den tiefen Frequenzen hin. Die in dem Review zusammengefassten Studien stammten von: Yeowart et al. (1974), Landstroem et al. (1983), Corso (1958), Whittle et al. (1972), Robinson et al. (1956) und Verzini et al. (1999). Bei 10 Hz liegt die gemittelte Wahrnehmungsschwelle aller erfassten Studien bereits bei über 100 dB SDP. Diese Befunde stehen auch im Einklang mit den Daten von Untersuchungen von Watanabe und Møller (1990), allerdings liegen hier die Schwellenwerte etwas niedriger als in der Metaanalyse. Für 12 Hz liegt der Schwellenwert bei ca. 95 dB, für 3 Hz steigt er auf über 120 dB an. Watanabe und Møller zeigten 1990, dass Frequenzen unterhalb von 4 Hz noch wahrnehmbar sind. Yeowart et al. (1974) wiesen die Wahrnehmbarkeit von Frequenzen bis 1,5 Hz nach.

Mit zunehmender Wellenlänge scheint zudem der Schwellenwert des zur Wahrnehmung nötigen Pegels näher mit dem zusammenzurücken, der als schmerzhaft empfunden wird. Von Gierke und Nixon (1976) stellten fest, dass Stimulationspegel von LFT oberhalb von 165 dB schmerzhaft sind. Die interindividuellen Unterschiede der Wahrnehmungsschwellen sind groß (Schust, 2004). Schätzungen von Leventhall (2004) zufolge haben 2,5 % der Bevölkerung einen Schwellenwert, der um etwa 12 dB unter dem des Durchschnitts liegt.

## 1. Einleitung

---

Es gibt noch immer keinen direkten Nachweis, dass LFN negative Effekte auf die Gesundheit hat. Verschiedene Studien geben aber Hinweise darauf, dass LFN in der Lage ist, das Wohlbefinden negativ zu beeinflussen. So fasste Westin bereits 1975 in seinem Review zusammen, dass Missempfindungen im Mittelohrbereich, Müdigkeit, Kopfschmerzen, verlängerte Reaktionszeiten und das Auftreten von Nystagmen infolge von Infraschallexposition in verschiedenen Studien beschrieben worden waren. Bei sehr hohen Pegeln von 10 Hz-Schwingungen wurden Resonanzphänomene im Bereich des Abdomen beschrieben (Mohr et al., 1965). Diese können Stresssymptome und Übelkeit bewirken. Untersuchungen am Menschen durch Fecci et al. (1971) zeigten, dass Infraschall zu einer Verlängerung der Schlafperiode bei Menschen führen kann. Eine Publikation aus jüngerer Zeit von Waye et al. aus dem Jahre 2003 schildert eine verlängerte Einschlafperiode infolge von LFN-Exposition und erhöhten morgendlichen Kortisolspiegel. Eine Studie von Waye et al. (2002) zeigte einen verspäteten Abfall des Kortisolspiegels im Tagesverlauf bei geräuschempfindlichen Menschen, nachdem sie unter LFN-Exposition bei lediglich 40 dB(A) verschiedene Konzentrationstests durchgeführt hatten. Eine geminderte Leistungsfähigkeit während der Tests wurde allerdings nicht festgestellt. Auch Harris (1978) konnte keine Leistungsminderung bei 40 Probanden feststellen, die unter Beschallung mit einem 7 Hz-Ton mit bis zu 125 dB Aufgaben durchzuführen hatten.

Neben dem Gehörsinn besitzt der Mensch Vibrationsrezeptoren, die ebenfalls zur Wahrnehmung von Infraschall beitragen können. Infolge von Infraschallexposition mit hohen SDP wurden Nystagmus und Übelkeit beschrieben, was auf eine Irritation des peripheren Vestibularorgans hinweist (Evans und Tempest, 1972). Harding et al. (2007) zeigten, dass akustische Stimuli mit Frequenzen  $<20$  Hz zu großen Bewegungen der cochleären Flüssigkeiten führen. Hensel et al. (2007) untersuchten die Modulation der otoakustischen Emissionen infolge verschiedener Stimulationen von 6 Hz und 12 Hz bei einem Schalldruckpegel von bis zu 130 dB sowie von weiteren tieffrequenten, lauten Tönen. Die Arbeit belegt, dass Infraschall in gleicher Weise wie tieffrequenter Schall einen Einfluss auf die Funktion des cochleären Verstärkers im Innenohr hat. Eine jüngst veröffentlichte Studie von McAngus Todd et al. (2008) legt nahe, dass auch das menschliche Vestibularsystem sehr sensibel auf Infraschall und tieffrequenten Schall reagiert. Ein vestibulo-oculärer Reflex als Reizantwort könne sogar schon 15 dB unterhalb der cochleären Hörschwelle ausgelöst werden. Die sensibelsten Rezeptoren

## 1. Einleitung

---

jenseits des Innenohrs sind die Pacchinischen Körper in der Haut. Sie benötigen jedoch höhere Schwellenwerte zur Wahrnehmung als das Gehör. Infraschall, der für das Gehör unterschwellig ist, wird vermutlich auch nicht durch Hautrezeptoren wahrgenommen werden können (Leventhall, 2007).

Auf zellulärer Ebene sei verändertes Wachstum der Extrazellulärmatrix im Bereich von Gefäßwänden, Herzmuskelzellen und Lungengewebe nachweisbar, ohne dass entzündliche Ursachen zugrunde lägen (Alves-Pereira et al., 2006). Diese Befunde werden in der Publikation allerdings nicht genauer belegt. Die Studie von Fereira et al. (2006) gibt Hinweise auf neurologische Veränderungen im Hirnstammbereich mit messbaren Änderungen evozierter Potenziale.

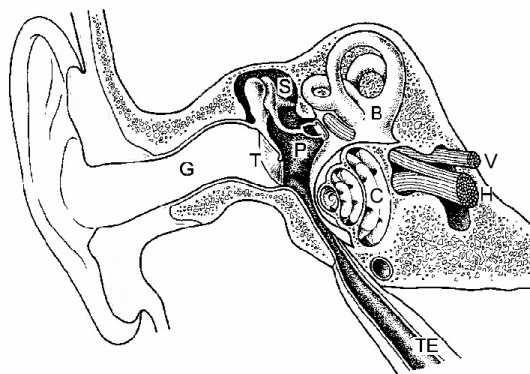
Neben den bisher vorgestellten gibt es einige Studien am Tiermodell, die sich mit der Wirkung und Bedeutung von Infraschall für verschiedene Spezies befassen: Garstang (2003), Lehmann (1979), Sand (2000), Schermuly (1990), Busnel (1978), Marquardt (2007) und Pei (2007) sollen nur erwähnt, aber aus Platzgründen hier nicht beschrieben werden.

Insgesamt kann zusammengefasst werden, dass tieffrequente Schallphänomene noch sehr unzureichend untersucht sind. Die präsentierten Einzelbefunde sind schwer in einen Gesamtkontext zusammenzufügen und sie bieten keine eindeutige Erklärung für das Krankheitsbild der VAD. Im Gegensatz zu den Frequenzen des menschlichen Haupthörbereichs und zu Ultraschall (Leighton, 2007) gibt es für Infraschall und tieffrequenten Schall bislang noch keinen protektiven Standard bezüglich unbedenklicher Grenzwerte (Duck et al., 2007). Vermutlich gibt es Individuen, die sensibler auf Infraschall reagieren als der Durchschnitt. Für diese könnten dann Schalldruckpegel hörbar oder auch bereits störend sein, die für andere noch unterhalb der Wahrnehmungsschwelle liegen. Untersuchungen von Feldmann zufolge sind in erster Linie Frauen ab dem 40 Lebensjahr von der VAD betroffenen (persönliche Mitteilung von Feldmann). Bisher zeigt noch keine Studie, welche Effekte eine akustische Stimulation des Innenohrs mittels niedrigfrequentem Schall und Infraschall im zentralen Nervensystem bewirkt.

## 1.2. Das auditorische System

### 1.2.1. Aufbau und Reizverarbeitung

Auch wenn die Anatomie und Reizverarbeitung des auditorischen Systems mittlerweile größtenteils etabliertes Lehrbuchwissen sind, werden die Grundzüge hier kurz zusammengefasst. Als Hauptreferenz wurde „Principles Of Neural Science“ von Kandel, Schwartz und Jessel herangezogen.



- G - äußerer Gehörgang
- T - Tympanum
- P - Mittelohr
- S - Gehörknöchelchen
- TE - Tuba Eustachii
- C - Cochlea
- B - Bogengänge
- H - Nervus cochlearis
- V - Nervus vestibularis

**Abbildung 1:** Aufbau des menschlichen Ohrs

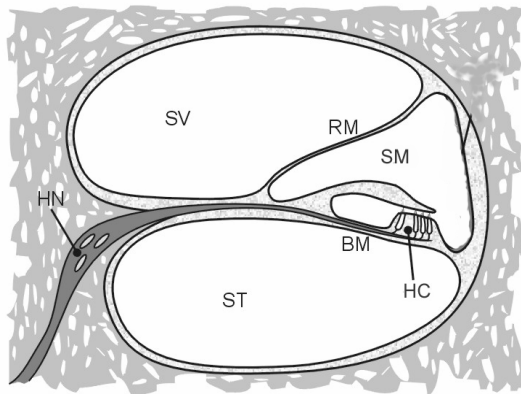
Das Ohr enthält sensorische Rezeptoren, die in der Lage sind, den mechanischen Stimulus durch Schall in neuronale Signale umzuwandeln. Es lässt sich in Außen-, Mittel- und Innenohr gliedern, Details siehe Abb.1. Das Außenohr besteht aus der Ohrmuschel (Pinna) und dem Gehörgang. Es ist so beschaffen, dass Signale in einem Frequenzbereich von 500 bis 5000 Hz selektiv verstärkt und weitergeleitet werden. Dies entspricht dem Frequenzspektrum der menschlichen Sprache. Durch Resonanzeffekte wird der Schalldruck hier um das 8-fache erhöht. Im Mittelohr wird der Schall durch die Gehörknöchelchen Malleolus, Incus und Stapes in Richtung Innenohr weitergeleitet. Das Mittelohr ist durch das Trommelfell (Membrana tympani) vom Außenohr und durch eine weitere Membran, das ovale Fenster vom Innenohr getrennt. Schon allein die Tatsache, dass das ovale Fenster nur 1/17 der Fläche des Tympanum hat, führt zu einer 17-fachen Verstärkung der übertragenen mechanischen Energie, da mehr Kraft pro Flächeneinheit wirkt. Auch die konvexe Wölbung des Tympanums verbessert die Kraftübertragungseigenschaften. Die an Malleolus und Stapes ansetzenden Muskeln,

## 1. Einleitung

---

Musculus tensor tympani und Musculus stapedius, ermöglichen eine Adaption des Hörvermögens an verschiedene Lautstärkebereiche.

### 1.2.1.1. Cochlea



- SV - Scala vestibuli
- ST - Scala tympani
- SM - Scala media
- RM - Reissnersche Membran
- BM - Basilarmembran
- HC - Haarzellen
- HN - Nervus cochlearis

**Abbildung 2:** Querschnitt durch die Cochlea

Die Cochlea (griech.: Schnecke) ist der Ort, an dem die Codierung der auditorischen Information in neuronale Signale beginnt. Die Cochlea ist ein schneckenförmig in zweieinhalb Windungen verlaufendes, knöchiges Gebilde. Beim Menschen hätte es in aufgewundener Form eine Länge von etwa 4 cm. Die Hörschnecke lässt sich in zwei Perilymphkanäle und einen Endolymphkanal unterteilen, siehe Abb.2. Der Endolymphkanal, auch Scala Media oder Ductus cochlearis genannt, ist der kleinste. Er macht lediglich 10 % des Volumens der Cochlea aus. In ihm befinden sich die äußeren und inneren Haarzellen mit den neuronalen Strukturen. Die Basilarmembran bildet den Boden, die Reissnersche Membran das Dach des Ductus cochlearis. Der Perilymphkanal oberhalb der Scala media wird Scala vestibuli, der unterhalb Scala tympani genannt. Die Perilymphkanäle sind über das Helicotrema an der Spitze der Cochlea, eine kleine Öffnung in der Basilarmembran, miteinander verbunden. Am basalen Ende der Scala vestibuli befindet sich das ovale Fenster, am basalen Ende der Scala tympani das runde Fenster. Sie dienen dem Druckausgleich. Schallenergie gelangt über die Bewegung des Tympanons und der Gehörknöchelchenkette zum ovalen Fenster. Dadurch werden Lymph-Flüssigkeiten im Innenohr in Bewegung versetzt, was die Basilarmembran zum Auslenken bringt. An der Basis ist die Basilarmembran recht unbeweglich verankert. Ihre Dicke beträgt beim Menschen ca. 100 µm. In apikaler Richtung verdickt sie sich bis auf 500 µm und ist viel beweglicher. Die graduell verlaufenden Schwingungsunterschiede der Basilarmembran von basal

## 1. Einleitung

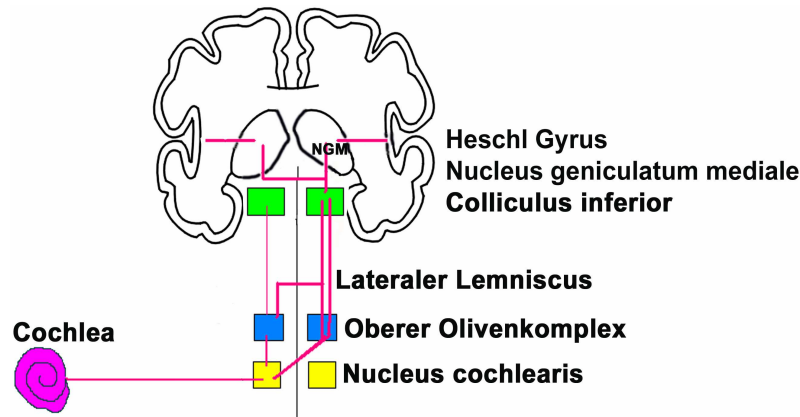
---

nach apikal, haben zur Folge, dass unterschiedliche Frequenzen die Membran an verschiedenen Orten zu maximaler Auslenkung bewegt. Hohe Frequenzen bewirken stärkstes Ausschlagen an der Basis, nahe dem ovalen Fenster, tiefe Frequenzen nahe dem Apex. Somit fungiert die Cochlea als Frequenz-Analysator. Sie ist die Grundlage der Tonotopie. Die der Basilarmembran aufsitzenden Haarzellen werden von der Tektorialmembran überdeckt. Die Haarzellen lassen sich in eine Reihe innerer Haarzellen (ca. 3500) und drei Reihen äußerer Haarzellen (ca. 12.000-19.000) aufteilen. Auf jeder Haarzelle befinden sich 50- 100 Cilien, welche in Kontakt mit der Tektorialmembran stehen. Das Ruhepotential einer Haarzelle beträgt ca. -60 mV. Die inneren Haarzellen mit ihren Afferenzen dienen nach der mechano-elektrischen Transduktion der neuralen Weiterleitung der Schallinformation, die äußeren Haarzellen der Verstärkung und Regulation der Geräuschsensibilität; sie erhalten vor allem Efferenzen vom Rhombencephalon.

Durch Aufwärtsbewegung der Basilarmembran werden  $K^+$ -Kanäle der Haarzellen geöffnet. Da die Endolymphe eine sehr hohe Konzentration an  $K^+$ -Ionen aufweist, kommt es zum Einstrom von  $K^+$  in die Zellen. Sie depolarisieren. Abwärtsbewegung der Basilarmembran bewirkt hingegen ein Schließen der  $K^+$ -Kanäle. Es kommt zur Hyperpolarisation. Depolarisation führt zu gesteigerter Freisetzung von Neurotransmittern. Die inneren Haarzellen bilden Synapsen mit den Bipolarzellen des auditorischen Nervs, den so genannten Spiralganglionzellen.

### 1.2.1.2. Hörbahn

Die Axone der Spiralganglionzellen, die von den Haarzellen innerviert werden, bilden den auditorischen Nerv. Gemeinsam mit dem Vestibularnerv bilden sie den VIII. Kranialnerv. Aktionspotentiale werden von den Synapsen der Haarzellen entlang des Axons der Bipolarzellen ins zentrale Nervensystem weitergeleitet. Beim Menschen wird der Hörnerv aus etwa 30.000 Zellen gebildet. 95% davon sind Typ I Ganglionzellen, die die Reihe der inneren Haarzellen (IHC) innervieren. Jede dieser Ganglionzellen stellt Kontakt zu einer einzigen Haarzelle her. Jede innere Haarzelle innerviert bis zu 20 Bipolarzellen. 5% des Hörnervs sind Spiralganglionzellen Typ II. Sie innervieren die drei Reihen der äußeren Haarzellen (OHC).



**Abbildung 3:** Die aufsteigende Hörbahn; abgewandelte Darstellung nach Bernal et al. 2001.

Alle Fasern des Hörnervs treten in den Hirnstamm ein. Im Nucleus cochlearis (CN) kommt es zu einer Aufspaltung in zwei Faserbündel: eines innerviert den dorsalen Nucleus cochlearis (DCN) und den posterioren Teil des VCN (PVCN), eines den anterioren Teil des VCN (AVCN). Bereits auf dieser Ebene findet eine integrative Reizverarbeitung statt. Einige Neurone reagieren ausschließlich auf reine Töne („primary like“), andere reagieren auf komplexe Muster. Vom Nucleus cochlearis aus gibt es zahlreiche Routen, die über die verschiedenen „Relay-Stationen“ bis hin zum auditorischen Kortex führen; siehe Abb. 1 links. Eine indirekte Bahn führt über die Kerne des oberen Oliven-Komplexes (SOC) zum Colliculus inferior (IC), anschließend über den Nucleus geniculatum mediale ins Cerebrum; eine direkte Bahn führt vom CN zum IC. Obligate Umschaltstation für alle auditorischen Fasern ist der Colliculus inferior (IC).

Der Trapezoidkörper wird von Fasern gebildet, die die Nuclei cochleares beider Seiten der Medulla miteinander verbinden. Der laterale Lemniscus stellt die Hauptverbindung vom Nucleus cochlearis und oberen Oliven-Komplex zum Colliculus inferior dar. Die Fasern, die den Colliculus inferior mit dem Nucleus geniculatum mediale verbinden, werden als Brachium des Colliculus inferior bezeichnet. Die auditorischen Radiationen ziehen vom NGM in den primären auditorischen Kortex. Die auditorischen Kerne der aufsteigenden Hörbahn weisen alle eine tonotope Organisation auf, wie man vor allem aus neurophysiologischen Untersuchungen am Tiermodell weiß. Signale, die im Cortischen Organ benachbarte Haarzellen zur Depolarisation bringen, werden in der gesamten Hörbahn in räumlicher Nähe zueinander verarbeitet. Die Frequenzcodierung aus der vorverarbeitenden Cochlea bleibt somit auf allen Ebenen erhalten. Es wird

allgemein davon ausgegangen, dass die Tonotopie, die sich im Tierreich in allen untersuchten Säugetieren fand, auch beim Menschen auf allen Ebenen der akustischen Verarbeitungsprozesse existiert.

### **1.2.1.3. Auditorischer Kortex**

Der primäre auditorische Kortex (PAC) befindet sich beim Menschen im Lobus temporalis superior. Er nimmt die mittleren 2/3 des Heschl'schen Gyrus (HG) (Ihssan et al., 2008). Aufgrund der Tatsache, dass sich der PCA morphologisch im MRT-Bild nicht abgrenzen lässt, orientiert man sich am HG. Es ist bekannt, dass es bei dieser Struktur sehr große interindividuelle sowie große interhemisphärele Unterschiede gibt (Ihssan et al., 2008, Schönwiesner et al., 2002). Für gewöhnlich gibt es einen HG pro Hemisphäre, es kommen aber auch mehrere vor. Eine Duplikation des HG taucht gehäuft bei Menschen mit Lernschwierigkeiten auf (Leonard et al., 1998). Von der Cytoarchitektur und den histochemischen Eigenschaften her unterscheidet sich der PAC deutlich vom Rest des HG. In Brodmann Arealen (BA) ausgedrückt, handelt es sich beim PAC um Area 41. Je nach Literatur wird auch BA 42 zum PAC gezählt. Ihm wird die initiale Verarbeitung auditorischer Informationen zugeschrieben. Er hat eine durchschnittliche Größe von 1-4 cm<sup>3</sup>. Der primäre auditorische Kortex wird von mehreren, ca. fünf bis sieben, nicht-primären auditorischen Arealen umgeben. Sie befinden sich anterior, posterior wie auch lateral vom primären auditorischen Kortex. Allgemein wird ihnen die Analyse komplexer Töne zugeschrieben. Sie erhalten Input vom primären auditorischen Kortex. Je nach Literatur variieren die Angaben zu den sekundären Bereichen bezüglich Anzahl und Ausmaß.

Zahlreiche Veröffentlichungen stützen die Annahme, dass der Heschl'sche Gyrus eine tonotope Ordnung erkennen lässt, die einen medio-lateralen Gradienten aufweist. Hohe Frequenzen seien dabei medial organisiert, tiefe lateral. An Geräten mit geringeren Feldstärken gelang es aufgrund der geringeren räumlichen Auflösung nicht, detailliertere Aussagen bezüglich Tonotopie zu machen. Mittels 7 Tesla-MRT-Untersuchungen konnten mehrere (bis zu sechs) tonotope Repräsentationen im primären auditorischen Kortex gefunden werden (Talavage et al., 2004 und Formisano et al., 2003). Ozaki und Hashimoto (2007) legten in ihrer Veröffentlichung von den allgemeinen Erwartungen abweichende Ergebnisse vor. Ihrer Studie zufolge lassen sich im rechten PAC Isofrequenzbänder finden, im linksseitigen sei kaum eine tonotope



## 1. Einleitung

---

Ordnung zu erkennen. Sie vermuten, dass dies mit der unterschiedlichen Rolle der auditorischen Informationsverarbeitung der beiden Hemisphären zu tun haben könnte. Wie auch von anderen Regionen des Großhirns aus elektrophysiologischen Studien am Tiermodell bekannt, ist der auditorische Kortex in Säulen organisiert. Die Säulen weisen Frequenzspezifität auf. Sie unterscheiden sich in auraler Dominanz und in binauralen Interaktionen. Es werden "binaural summation columns", d.h. Säulen, die den Input beider Ohren addieren, von "binaural suppression columns", Säulen, in denen Stimulation eines Ohrs stärkere Antwort auslöst, als Stimulation beider Ohren, unterschieden. Intraoperative elektrische Stimulation des PAC beim Menschen führt zu Wahrnehmungen wie Klingeln, Brummen oder Summen. Diese scheinen, dem subjektiven Eindruck nach vom kontralateralen Ohr (bezogen auf die gereizte Hemisphäre) aufgenommen worden zu sein.

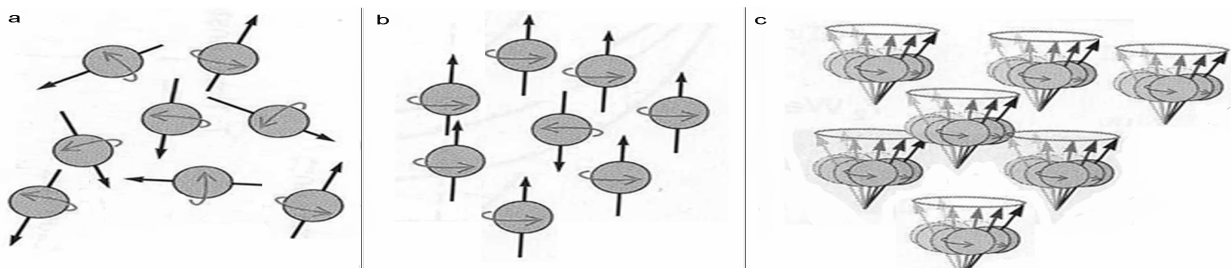
### **1.3. Magnetresonanztomographie - MRT**

Die MRT kann genutzt werden, um die Struktur und Funktion des lebenden Gehirns in nicht-invasiver Weise und ohne Strahlenbelastung zu untersuchen. Die Signalgebung erfolgt durch Protonen im Gehirngewebe, die sich in erster Linie in den Kernen von Wasserstoffatomen befinden. Jedes Proton rotiert um eine Achse, man spricht bei diesem Eigendrehimpuls um ihre Längsachse vom „spin“ des Protons. Es verhält sich wie ein Magnet mit eigenem Dipol (Abb. 4a). Die Ausrichtung dieser Achsen ist normalerweise zufällig verteilt, so dass im Gewebe insgesamt keine Magnetisierung vorliegt. Bringt man lebendes Gewebe in ein Magnetfeld ein, so richten sich die Achsen der Protonen parallel zu diesem externen Magnetfeld (z-Achse) aus, der so genannten Longitudinalmagnetisierung, siehe Abb. 4b. Zusätzlich zu diesem starken externen Magnetfeld werden während einer Messung kurze Radiofrequenz-Pulse (RF-Pulse) über die Spule gesendet. Durch diese RF-Pulse wird der magnetische Summenvektor um 90° ausgelenkt. Die Radiofrequenz muss der Larmorfrequenz der Protonen im jeweiligen Magnetfeld entsprechen; bei 1,5 T ist die Präzessionsfrequenz damit 68,9 MHz. (Als Präzessionsbewegung wird die Ausweichbewegung der Spins bezeichnet, während ihrer Ausrichtung entlang des auf sie wirkenden Magnetfeldes (Abb. 4c). Diese Bewegung erfolgt mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz). Sobald der RF-Puls stoppt, richten sich die Protonen wieder entlang des Hauptmagnetfeldes aus- man spricht bei diesem Prozess von Relaxation. Je nachdem in welchem Gewebe

## 1. Einleitung

---

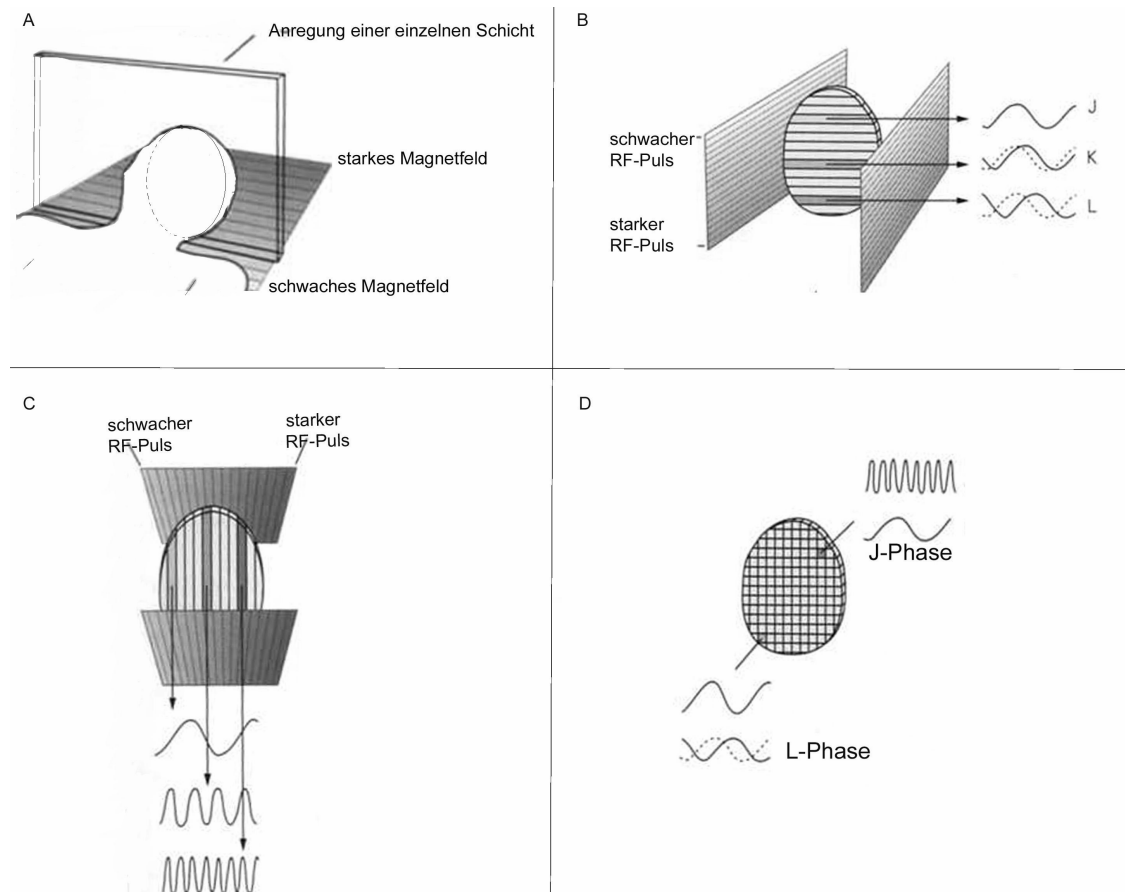
sich ein Proton befindet, sei es Fettgewebe, Liquorflüssigkeit oder graue Substanz, wird es ein anderes Relaxationsverhalten zeigen. Während des Relaxationsvorgangs emittieren sie die zuvor absorbierte Energie; diese elektromagnetischen Schwingungen im Megahertz-Bereich wird im MRT mittels Spulen gemessen. Bei der MRT-Messung werden zwei verschiedene Relaxationsprozesse unterschieden, die durch die Zeitkonstanten T1 und T2 beschrieben werden. T1 ist die longitudinale Relaxation. Sie misst die Energieabgabe an die Umgebung, während die Längsmagnetisierung wieder ansteigt. Diese Relaxationsrate wird hauptsächlich durch nicht angeregte Moleküle im umgebenden Gewebe mitbestimmt. T2, die transversale Relaxation, hat die abnehmende Transversalmagnetisierung zur Grundlage. Unmittelbar nach Anregung mittels RF-Puls präzediert ein Teil der Spins synchron. Die Summe ihrer Einzelvektoren lassen sich zu einem transversalen Gesamtvektor addieren und werden als MR-Signal gemessen. Mit abnehmender Synchronisierung der Präzession heben sich die Einzelvektoren der Spins gegenseitig auf. Der Verlust der transversalen Magnetisierung bedeutet zugleich ein Verlust des MR-Signals.



**Abbildung 4:** Das Magnetresonanz-Signal; a: zufällige Ausrichtung der Protonenspins; b: parallele Ausrichtung in einem starken Magnetfeld; c: Präzession ausgelöst durch kurzen Radiofrequenzimpuls; veränderte Abb. aus Principles Of Neural Science; E. R. Kandel; 4.Ausgabe; S. 371.

Um eine Zuordnung der einzelnen von Protonen ausgehenden Signale zu ihrem Ursprungsort im 3D-Raum zu gewährleisten, macht man sich Magnetfeldgradienten zunutze. Magnetfeldgradienten werden in drei Raumrichtungen ausgerichtet, um so das Gewebe zu unterteilen (siehe Abb.5). Ein erster Gradient dient der Anregung einer einzelnen Schicht des Gehirns. Zwei weitere Gradienten dienen der Unterteilung dieser angeregten Schicht in Reihen und Säulen. Jedes Voxel einer Schicht hat damit ein einzigartiges, eindeutig identifizierbares Signal. Die Daten werden zunächst in eine Datenmatrix, den K-Raum abgelegt (Paschal und Morris 2004) und mittels 2D-Fourier-Transformation werden die Signale zu einem MRT-Bild verrechnet (Gallagher et al. 2008).

## 1. Einleitung



**Abbildung 5** : Räumliche Codierung der MRT-Signale; veränderte Abb. aus: Principles Of Neural Science; E. R. Kandel; 4.Ausgabe S. 373.

### 1.3.1. Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle MRT dient der Unterscheidung von aktivem und weniger aktivem Hirngewebe. Zur Messung werden stark T2\*-gewichtete Echo-Planar-Imaging-Sequenzen (Epi-Sequenzen) verwendet. Sie zeichnen sich durch sehr schnelle Akquisitionszeiten aus. Grundlage der Nutzbarkeit für die funktionelle Bildgebung dieser Sequenzen ist die Möglichkeit zur Messung des so genannten BOLD-Effektes (Blood oxygen level dependent-Effekt) (Ogawa et al.; 1990). Dieser Effekt beruht auf dem unterschiedlichen Signalverhalten oxygenierten Hämoglobins (Hb) im Vergleich zu desoxygeniertem Hb und dient somit als endogenes Kontrastmittel. Oxygeniertes Hb verhält sich diamagnetisch, da die magnetischen Eigenschaften des zentral gebundenen Eisens durch den gebundenen Sauerstoff maskiert sind. Desoxygeniertes Hb wirkt paramagnetisch, die magnetischen Eigenschaften des Eisenatoms kommen zum Tragen und führen zu Inhomogenitäten des Magnetfeldes. In T2\*-gewichteten Bildern führt eine Reduktion des Anteils von desoxygeniertem Hb zu einer

## 1. Einleitung

---

Signalanhebung, denn weniger Magnetfeldinhomogenität bedeutet langsamere Dephasierung der Protonenspins.

Gesteigerte Hirnaktivität geht mit einem Anstieg des BOLD-Signals um wenige, etwa 2-3 Prozenteinheiten, einher (Logothesis 2008; Bandettini et al., 1992; Kwong et al., 1992). Aktive Netzwerke haben einen um ca. 5 % erhöhten Bedarf an Sauerstoff und ihr Glucosemetabolismus ist gesteigert. Aktivierte Netzwerke weisen eine gesteigerte Hämodynamik auf (Fox und Raichle, 1986). Die genauen Abläufe der Regulationsmechanismen der gesteigerten Perfusion des Gewebes werden noch kontrovers diskutiert. Ob der Glucosebedarf oder doch eher der Bedarf an Sauerstoff Ursache für den gesteigerten Blutfluss darstellt und welche Zellen, Astrozyten oder Neurone, die meiste Energie verbrauchen, war Gegenstand zahlreicher Studien (Gjedde und Marrett 2002 und 2001; Buxton und Frank 1997; Wolff et al., 2008; Schummers et al., 2008). Jüngere Studien von Logothesis et al. (2001) und Attwell et al. (2002) geben Hinweise darauf, dass Synapsenaktivitäten die Hauptursache des Energieverbrauchs sind. Hall und Attwell (2008) fassten eine Studie von Gordon et al. (2008) zusammen, die die komplexen Interaktionen zwischen Astrozyten und Neuronen beschrieb. Abhängig von der Oxygenierung eines Areals kann das von Neuronen sezernierte Glutamat über Signaltransduktionsketten in Astrozyten zur Prostaglandinfreisetzung führen, was dann zur Gefäßerweiterung und veränderten Blutstrom führt. In einem aktivierten Netzwerk tritt zu Beginn der erhöhten Aktivierung eine kurze Phase auf, in der der Anteil an desoxygeniertem Sauerstoff größer wird. Durch lokale Gefäßerweiterung wird der kapillare Blutfluss regional um etwa 30 % und das zerebrale Blutvolumen in diesem Bereich um ca. 10 % gesteigert, so dass der Anteil an oxygeniertem Sauerstoff überwiegt. Für den Verlauf der BOLD-Kurve bedeutet das, dass es zunächst zu einem kurzen Absinken der Signalintensität von wenigen Sekunden kommt. Mit zunehmender Deckung des Sauerstoffbedarfs steigt die Signalintensität an und erreicht nach ca. 4-5 Sekunden ihr Maximallevel auf dem ein Überschuss an oxygeniertem Hb vorhanden ist. Auf diesem Plateau bleibt die Signalintensität so lange, bis die Durchblutung wieder auf den Grundzustand herabreguliert wird.

Das erhaltene BOLD-Signal spiegelt eine neuronale Massenaktivität wider. Die benannten Massen beinhalten Exzitations- und Inhibitions-Netzwerke. Darüber, ob diese „aktivierten Massen“ dann mehr exzitatorisch oder hauptsächlich inhibitorisch arbeiten, kann keine sichere Aussage getroffen werden (Logothesis, 2008). Evident ist

## 1. Einleitung

---

lediglich, dass das Arbeiten in dem Netzwerk den regionalen Metabolismus anregt und zu gesteigertem zerebralen Blutfluss führt, was eine signifikante Änderung des BOLD-Signals bewirkt. Vergleichende Untersuchungen der Hirnaktivität mittels Einzelzellableitungen, Ableitung mehrerer nahe benachbarter Zellen mittels Multi-Elektroden-Array, Messung von LFP (local field potentials) und fMRT-Messung zeigten, dass fMRT-Resultate die größte Ähnlichkeit mit LFPs aufweisen (Nir et al., 2007; Kayser et al., 2007 und Logothesis, 2008).

Um den bestmöglichen Bildkontrast zu ermöglichen, ist es wichtig, eine optimale Einstellung für Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) zu wählen. Die optimale Einstellung liegt dann vor, wenn die Signaldifferenz zwischen metabolischem Grundzustand des Gewebes im Vergleich zu stärker durchblutetem aktiviertem Gewebe am größten ist. Die Repetitionszeit gibt die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Anregungen der gleichen Schicht an. Je länger diese Zeit ist, desto mehr Protonen sind entlang des Hauptmagnetfeldes in z-Richtung ausgerichtet. Eine kurze TR von <600 ms würde bedeuten, dass vor allem Gewebestrukturen mit kurzem T1 ein starkes Signal liefern, denn sie erreichen binnen kurzer Zeit die Längsmagnetisierung. Bei der Wahl einer langen TR von >1500 ms kommt es beispielsweise dazu, dass auch Gewebe mit langem T1 eine starke Längsmagnetisierung erreichen. Das bedeutet, der T1 Einfluss auf den Bildkontrast ist nur noch gering- man spricht dann von geringer T1-Gewichtung. Die Echozeit (TE) ist die Zeit, die man nach Anregung verstreichen lässt, um das MR-Signal zu messen. TE bestimmt damit den Einfluss von T2 auf den Bildkontrast. Bei einem kurzen TE von unter 30 ms ist der Signalintensitätsunterschied zwischen den Geweben noch klein, die T2-Gewichtung also klein. Die räumliche Auflösung der BOLD-Kontrast-Bildgebung liegt im Bereich von ca. 1-2 mm; die zeitliche Auflösung liegt bei ca. 100 ms (Weishaupt et al., 2003; S.81).

### **1.3.1.1. fMRT zur Untersuchung auditorischer Prozesse**

Die besondere Herausforderung der Bildgebung des auditorischen Kortex mittels fMRT besteht darin, in einem lauten Messgerät einen akustischen Stimulus zu präsentieren, der eine Aktivierung des ZNS bewirkt.

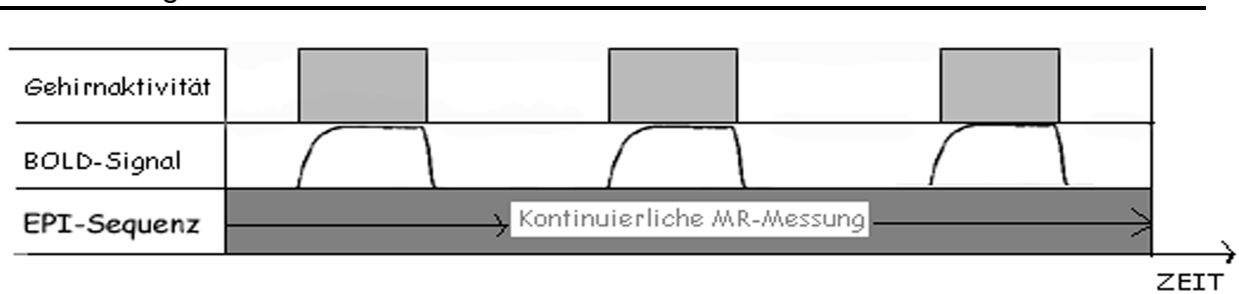
### **1.3.1.1.1. Scanner-Lärm**

Das Umschalten der Spulen während der Epi-Sequenzen (echo planar imaging) des MRT ist eine Ursache für den Lärm während der MRT-Untersuchung. Je nach Gerätetyp, Sequenzwahl und nach Wahl der Einstellungen, wie zum Beispiel der Relaxationszeiten, werden verschiedene Frequenzen und verschiedene immer wiederkehrende Rhythmen des Scanner-Lärms erzeugt. Das Reizparadigma muss also konkret an die geplante Messweise angepasst werden. So beschreiben Scarff et al. (2004) und Moelker et al. (2003), dass mit einer reduzierten Reizantwort in Frequenzbereichen zu rechnen sei, in denen das MRT selbst Geräusche emittiert. Für das Ergebnis ist somit die optimale Wahl der Frequenz, der Lautstärke und des Stimulationsmusters entscheidend. Die Wahl der Stimulations-Frequenzen sollte auf Frequenzen fallen, die nicht bereits massiv im Spektrum der vom Gerät emittierten liegen. Die Stimulation mit einer Frequenz darf nicht zu lange sein, um keinen habituationsbedingten Abfall des BOLD-Signals zu bewirken, aber auch nicht zu kurz, um noch eine erfassbare Veränderung der BOLD-Kurve zu ermöglichen. Für das auditorische System gilt, dass ein Maximum der BOLD-Kurve erst nach ca. 3-10 Sekunden erwartet werden kann. Der Stimulationspegel muss ausreichend laut sein um zu stimulieren, darf aber keine Gehörschäden nach sich ziehen.

### **1.3.1.1.2. Paradigma**

Wie auch immer man das Paradigma wählt, eine wirkliche Ruhebedingung, in der das Gehör gar nicht stimuliert wird, gibt es im MRT nicht. Es muss also ein robustes, präzises und für das Gehör dennoch „spannendes“ Reizmuster entwickelt werden. Blockparadigmen gelten allgemein als stabil und sind mit ihren On- und Off-Phasen der Stimulation recht gut erfassbar. Das Review von Bernal und Altman (2001) gibt einen hilfreichen Überblick über auditorische fMRT-Studien, die gewählten Geräteeinstellungen und die verwendeten Stimuli. Durch die auditorische Stimulation nach dem Block-Design-Paradigma lassen sich diejenigen Hirnregionen identifizieren, deren zeitliches Aktivitätsmuster mit dem Stimulationsprotokoll am besten in Einklang zu bringen sind.

## 1. Einleitung



**Abbildung 6:** Schematische Darstellung einer Block-Design-Untersuchung in der funktionellen Hirnbildgebung.

Mit Hilfe der Epi-Sequenzen ist es möglich, den Signalverlauf der BOLD-Kurve für jedes akquirierte Bildelement aufzunehmen. Aufgrund der relativ guten räumlichen Auflösung ist es dann möglich, die Hirnregion, die beim Lösen einer bestimmten Aufgabe aktiv ist und somit einen gesteigerten Metabolismus aufweist, zu identifizieren. Das experimentelle Paradigma hat ein genau festgelegtes Zeitmuster, so dass auch recht präzise abgegrenzt werden kann, welche Aktivität im Gehirn zeitlich mit der gestellten Aufgabe korreliert. Der Anstieg der BOLD-Kurve in einem aktivierten Areal im Vergleich zum Grundzustand beträgt allerdings nur 2-3% an Signalunterschied. Zur Differenzierung von Grundrauschen zu tatsächlich aktivierten Voxel ist es daher notwendig, sich etablierte statistische Methoden zunutze zu machen (siehe >Material- und Methoden<).

### 1.3.1.1.3. Tieftonstimulation

Das Vorhaben, mit Tieftönen (<200 Hz) zu stimulieren, ist insofern günstig, als der Gerätelärm, der während einer EPI-Sequenz entsteht, Frequenzen zwischen 250 und 2000 Hz enthält (Bernal und Altman, 2001). Allerdings besteht für den Tieftonbereich eine technische Herausforderung, da LFT mit hohen Pegeln im freien Schallfeld kaum realisierbar sind. Über Luftleitung müssen Töne unterhalb von 200 Hz zum Ohr geleitet werden. Bei handelsüblichen Musikanlagen reicht der erzeugte Schalldruck nicht aus, um die Frequenzen in einer ausreichenden Lautstärke dem Probanden zu präsentieren. So ist es nicht erstaunlich, dass kaum fMRT-Studien zu diesen Frequenzbereichen durchgeführt wurden. Im Material und Methodenteil wird der von den Audiologen der HNO-Klinik der Charité, Dr. Scholz und Dipl.-Ing. Hensel, entwickelte und hier verwendete Aufbau beschrieben (Hensel et al., 2009).

### **1.4. Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Durchführung einer fMRT-Pilotstudie zur Nachweisbarkeit der Aktivierung des auditorischen Kortex infolge akustischer tieffrequenter Stimulation. Ein direkter bildgebender Nachweis der Aktivierbarkeit des auditorischen Kortex durch niedrigfrequente Töne/Infraschall mittels funktioneller MRT wurde bislang noch nicht geführt, so dass die Entwicklung eines geeigneten methodischen Settings im Vordergrund stand.

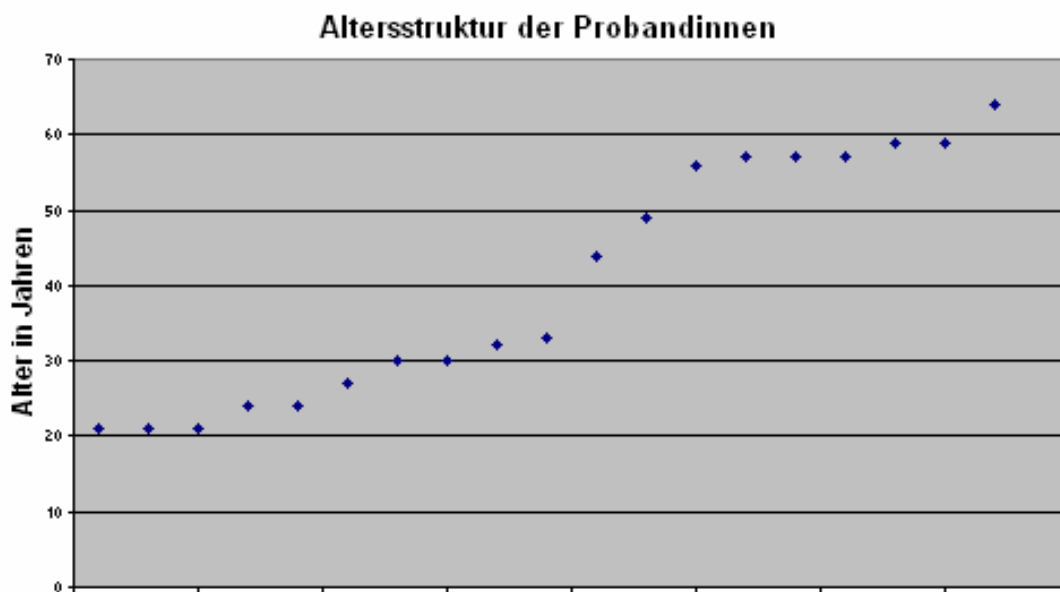
Übergeordnete Zielsetzung der Arbeiten war die Annäherung an die Frage, ob mittels funktioneller MRT ein physiologisches Korrelat der von VAD-Patienten berichteten Schallwahrnehmungen gefunden werden kann.



## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studienteilnehmer

Neunzehn Frauen (21 - 64 Jahre alt, Mittelwert  $40 \pm 16,1$ J.), nahmen an der Studie teil (Abb. 7). Sie waren allesamt Rechtshänderinnen (Oldfield, 1971) und hatten normales Hörvermögen, was durch Tympanometrie und Reinton-Audiometrie von einem Audiologen untersucht wurde. Außerdem erfolgte eine Befundung der cranialen MRT-Aufnahmen aller Probandinnen durch einen erfahrenen Neuroradiologen.



**Abbildung 7:** Altersverteilung der Studiengruppe

Anamnestisch ausgeschlossen worden waren vorangegangene HNO-Erkrankungen sowie neurologische oder psychiatrische Erkrankungen. Keine der untersuchten Probandinnen litt unter Klaustrophobie. Potentielle Probandinnen, die angaben sicher oder möglicherweise unter Platzangst zu leiden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Rekrutiert wurden die Probandinnen aus dem unmittelbaren Bekannten- und Freundeskreis der Untersucherin.

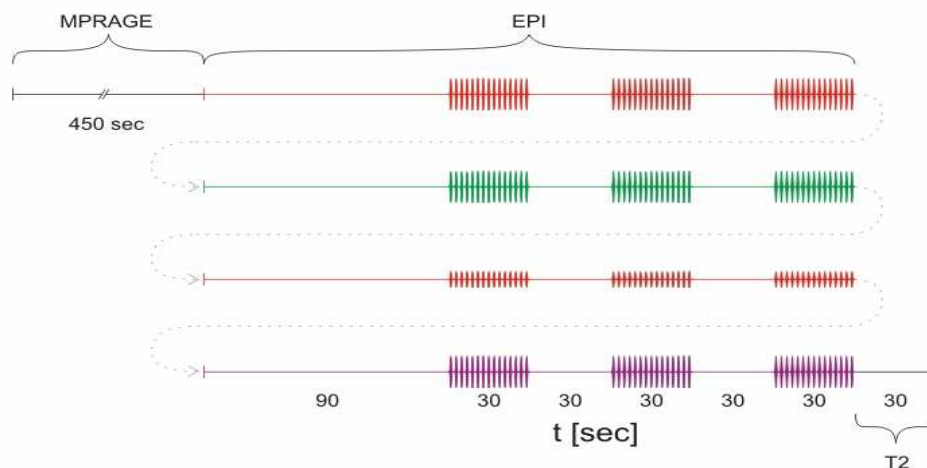
Die Teilnehmerinnen wurden über den Ablauf der Untersuchung genau informiert und willigten in die Teilnahme ein. Die Probandinnen waren angewiesen, aufmerksam auf die akustischen Signale zu hören und während der Messungen ruhig zu liegen. Sie wurden ferner darüber aufgeklärt, dass Sie jederzeit die Untersuchung abbrechen

## 2. Material und Methoden

konnten. Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission der Charité, gemäß den Richtlinien der Erklärung von Helsinki, bewilligt.

### 2.2. Ablauf einer MRT – Messung

Jede Probandin durchlief nach ausführlicher Aufklärung über den Versuchsablauf eine etwa 40-minütige Untersuchung (siehe Abb.8). Zunächst wurde eine 6:40 min dauernde MPRAGE-Sequenz (Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo) aufgezeichnet, gefolgt von mehreren Epi-Sequenzen, der eigentlichen Sequenz der funktionellen Bildgebung. Während dieser Messungen erfolgte die Exposition mit unterschiedlichen akustischen Stimuli. Die verschiedenen Farben in Abb. 8 stehen für unterschiedliche Frequenzeinspielungen. Da die Reihenfolge der einzelnen Stimulationsbedingungen randomisiert wurde und sich damit von Probandin zu Probandin unterschied, gibt es keine Legende zur Aufschlüsselung der Farben. Details zu den Stimulationsbedingungen werden im Abschnitt „akustische Stimulation“ beschrieben. Am Ende einer jeden MRT-Messung wurde eine schnelle T2-gewichtete Messung zu diagnostischen Zwecken vorgenommen, um in Zusammenschau mit einer hoch auflösenden T1-gewichteten 3-D-Gradientenechosequenz (MP-RAGE) mögliche strukturell-pathologische Veränderungen identifizieren zu können. Abb. 9 erläutert den Versuchsaufbau.



**Abbildung 8** : Zeitlicher Ablauf einer fMRT-Untersuchung

### 2.2.1. Datenakquisition

Die fMRT BOLD-Imaging Messungen wurden in einem 1,5 Tesla Scanner (Siemens Magnetom Vision Symphony, Erlangen) mittels Kopfspule durchgeführt. Kopfbewegungen wurden dadurch minimiert, dass der Kopf der zu Untersuchenden in der Spule mit einem Vakuumkissen stabilisiert und zusätzlich mit einem Tapeband befestigt wurde, das von der Stirn zum Rahmen der Spule zog. Zunächst erfolgte ein Scout Scan, dann wurden zweidimensionale T2\*-gewichtete Echoplanar-Sequenzen mit je 80 Scans aufgenommen (TR = 3000 ms, TE = 34 ms, flip angle = 90°, FOV = 230 mm, Matrix 128 x 128, 21x 5-mm axial slices, gap 0.5 mm, interslice time 142 ms, pixel spacing 1,796875/1,796875). Die Orientierung der aufgenommenen Schichten war parallel zur AC-PC-Linie (Anterior-Posterior Commissure) ausgerichtet.

Danach erfolgte die MPRAGE-Messung (TR 2280ms / TE 3.93, flip angle 15°, FOV = 250 mm, Voxel size 0,49 mm x 0,49 mm x 1mm, no gap).

Die Definition der Einstellungen der Epi-Sequenzen basierte auf vorangegangenen Messreihen sowie hinsichtlich der Relaxations- und Echozeit der Epi-Sequenz auf einer mit akustischem Paradigma an einem Symphony MR Scanner durchgeführten Studie von Townsend et al. (2006).

### 2.2.2. Akustische Stimulation

Einzelöne der Frequenzen von 500, 48 und 12 Hz wurden appliziert. Hierzu wurde ein handelsüblicher PC mit einer 24 bit soundcard (GINA, Echo Corp., Santa Barbara, USA) genutzt. Digital/Analog-Konverter (DAC) generierten die elektrischen Signale. Ein MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA)-assoziiertes Softwareprogramm (>Audacity<) wurde zur zeitlich gesteuerten Toneinspielung programmiert. Die elektrischen Stimuli wurden verstärkt sowie tiefpassgefiltert und die Töne durch einen modifizierten Lautsprecher produziert. Über einen 12 m langen Silikon-Schlauch mit einem Durchmesser von 10 mm wurden die Töne in den Scanner-Raum über eine Ohrsonde ins Ohr der jeweiligen Probandin geleitet (siehe Abb. 9). Der Input wurde bei allen Probandinnen monaural jeweils ins rechte Ohr appliziert. Die Entscheidung zur monauralen Stimulation des rechten Ohres wurde basierend auf Studien von Khalfa und Collet (1996) und von Khalfa et al. (1998) getroffen, die belegten, dass evozierte otoakustische Emissionen, die rechtsseitig appliziert werden, größere messbare Effekte nach sich ziehen. Zudem fanden Schönwiesner et al. (2007), dass monaural

## 2. Material und Methoden

---

rechtsseitige Stimulationen auch im fMRT die größeren Aktivierungseffekte aufweist. Die Probandinnen trugen zur akustischen Abschirmung gegenüber dem MRT-Geräusch einen Schallschutz-Kopfhörer, der zu einer Reduktion des Umgebungsgeräusches um ca. 20 dB führte.

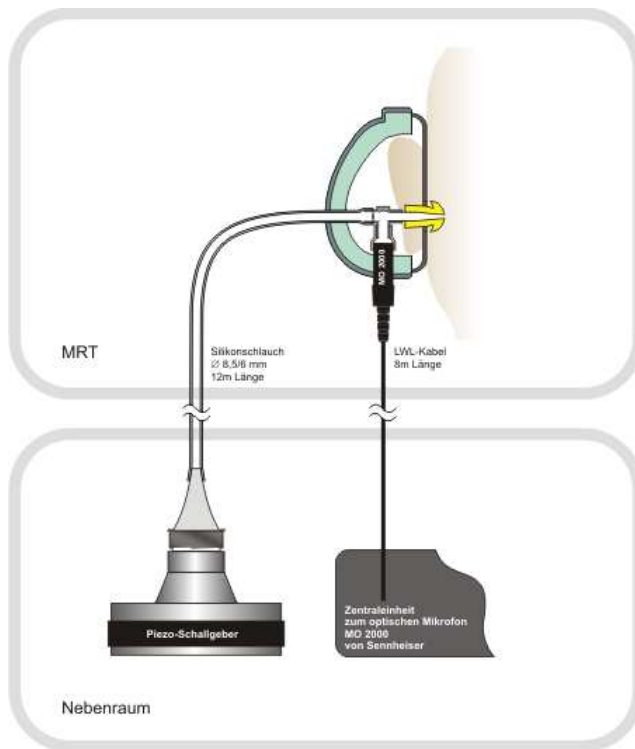


Abbildung 9: Versuchsaufbau

### 2.2.2.1. Zeitlicher Ablauf der Stimulation

Die akustische Stimulation erfolgte innerhalb einer vierminütigen EPI-Sequenz mit jeweils einer Frequenz von 500 Hz , 48 Hz oder 12 Hz . Die Töne wurden nach einem Blockparadigma jeweils für 30 Sekunden in einem „Ein-Sekunden-Staccato-Rhythmus“ eingespielt, danach folgte eine Pause von 30 Sekunden ohne Input, anschließend erneut eine 30 Sekunden-Phase mit akustischem Input (siehe Abb. 8). Wie von Bernal und Altman (2001) dargestellt, erwies sich eine Stimulationsphase von 30 Sekunden für akustische Untersuchungen als günstig, wobei dabei Habituationsprozesse nicht ins Gewicht fielen. Jede Probandin absolvierte mindestens fünf Einzelmessungen, so dass von jeder Probandin eine 500 Hz und eine 48 Hz- Messung sowie drei 12 Hz-Messungen vorlagen mit jeweils drei verschiedenen Lautstärken (siehe Tabelle 1). Die Reihenfolge der Einzelmessungen mit ihren verschiedenen Frequenzstimuli war

## 2. Material und Methoden

---

randomisiert. Zusätzlich wurde immer auch eine komplette Epi-Sequenz ohne akustischen Stimulus aufgenommen.

Frequenz	Lautstärke in dB
<b>500Hz</b>	<b>105</b>
<b>48 Hz</b>	<b>110</b>
<b>12 Hz</b>	<b>120</b>
<b>12 Hz</b>	<b>110</b>
12 Hz	90

Tabelle 1: Überblick über die Einzelfrequenzen und ihre Präsentationslautstärken.

Zu Beginn einer jeden Einzelmessung wurde eine Ruhephase von 90 Sekunden gewählt. Diese Phase diente dem Gehör als Anpassungsphase an die Umgebungsgeräusche des MRT-Scanners, die trotz Schallschutzkopfhörern nicht vollständig zu eliminieren waren. Vorversuche hatten gezeigt, dass es im Verlauf dieser Minute zu Schwankungen der BOLD-Kurve kam, die ohne spezifische Stimulation auftraten und damit vermutlich auf den Gerätelärm zurückzuführen waren. Deswegen wurden vor den weiteren Auswertungsschritten von jeder Einzelmessung die Messsignale der ersten Minute verworfen. Ausgewertet wurde daher ein dreiminütiger Versuchsablauf mit drei Ruhephasen und drei Stimulationsphasen von jeweils 30 Sekunden.

Um den statistischen Vergleich zwischen verschiedenen Einzelmessungen zu ermöglichen, wurden die vier in Tabelle 1 fettgedruckten Stimulationsbedingungen von 500, 48 und 12 Hz bei 120 dB und bei 110 dB SPL für jede Probandin in einen Datensatz integriert. Damit ist ein statistischer Vergleich dieser vier Stimulationsbedingungen untereinander möglich. Die leiseste 12 Hz-Stimulation mit 90 dB, wie auch die Messung ohne akustischen Input, wurden separat ausgewertet. Dies wurde notwendig, da nicht für alle Probandinnen die Daten dieser beiden letztgenannten Paradigmen ausgewertet werden konnten.

### **2.3. Messung des akustischen Umfeldes und der Stimulationen**

Während einer MRT-Sitzung wurden auch akustische Aufnahmen aller eingespielten Stimuli sowie der Scannergeräusche vorgenommen<sup>1</sup>. Diese akustischen Messungen wurden im MRT bei normalem Betrieb durchgeführt, wofür ein spezielles, metallfreies optisches Mikrophon (MO2000, Sennheiser, Wennebostel, BRD) mit einem Glasfaserkabel verwendet wurde. Wie bereits im Kapitel 5.2 zum Thema akustische Stimulation beschrieben, wurden die Töne über einen Silikonschlauch in den MRT-Raum zum rechten Gehörgang der jeweiligen Probandin geleitet. Im MRT-Kopfhörer direkt vor dem Gehörgang wurde ein T-förmiges Anschlussstück an den Schlauch angepasst. An diesen Abzweig wurde das optische Mikrophon in das Kopfhörervolumen eingebaut, um den Schall direkt vor dem äußeren Gehörgang aufzeichnen zu können. Der andere Arm führte über eine Ohrsonde in den äußeren Gehörgang. Vom optischen Mikrophon aus wurden die Daten über einen 12 m langen Lichtwellenleiter zu einem digitalen Aufzeichnungsgerät (Sony D 100, Sony Electronics Inc., San Diego, USA) im Nebenraum geleitet (siehe auch Abb. 9). Die Spektralanalysen der aufgezeichneten Messungen wurden offline mittels MATLAB (The Math Works, Inc., Natick, Massachusetts, USA) an einem PC vorgenommen. Die Kalibrierung der Pegelwerte für die externen akustischen Stimuli erfolgte in einem Vorversuch mittels Ohrsimulator B&K4147 (Brüel & Kjaer, Naerum, Dänemark).

### **2.4. Datenanalyse**

Nach der Entwicklung des Versuchsdesigns und der Durchführung der fMRT-Untersuchungen erfolgte die Auswertung der Messungen mit Hilfe des Programms Brain Voyager QX 1.9 (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande). Zunächst wurde hierfür eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten der fMRT-Daten durchgeführt. Die einzelnen Schritte sind in den folgenden Abschnitten in ihren Grundzügen erläutert (Goebel et al., 2006). Erst nach diesen Schritten kann man sich die Aktivierungsmuster auf individueller und auf der Ebene der Gruppenanalyse ansehen und beurteilen, inwiefern es sich um experimentell bedingte Effekte handelt.

---

<sup>1</sup> Der Aufbau hierfür und die Messungen wurden durch Dipl. -Ing. Hensel und Dr. Scholz durchgeführt und ausgewertet.

### **2.4.1. Vorverarbeitung**

Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Vorverarbeitungsschritte sind notwendig, um die Qualität der anschließend durchgeführten statistischen Analyse zu optimieren. Es hat sich zum Standard entwickelt, die ersten drei Volumina einer jeden Einzelmessung zu verwerfen, um Effekte der magnetischen Sättigung, die zu Beginn jeder Epi-Sequenz auftreten, zu eliminieren. Aufgrund der Tatsache, dass in einem insgesamt recht lauten Versuchsumfeld mit akustischen Stimuli gearbeitet wurde, wurden von jeder Einzelmessung die ersten 20 Volumina verworfen. Vorversuche hatten gezeigt, dass im Verlauf der ersten Minute innerhalb der experimentellen Ruhephase zu Beginn jeder Epi-Sequenz eine Fluktuation der BOLD-Kurve zu verzeichnen war. Dies kann als reaktiv interpretiert werden infolge des deutlich hörbaren Gerätegeräusches während der Messung. Da diese Fluktuationen nicht durch Aktivierungen im Rahmen der experimentellen Stimulation zu Stande kamen, wurde diese erste Minute jeder Einzelmessung als Adaptionphase des Gehörs an die nicht vollständig geräuschfreie Grundbedingung gewertet und aus der Auswertung eliminiert. Von jeder Einzelmessung ließen sich so letztendlich 60 Volumina, die den letzten 3 Minuten des Einzelexperiments entsprachen, in die Auswertung einbeziehen. Wie bereits beschrieben, wurden vier Einzelmessungen einer jeden Versuchsperson zu einem Datensatz zusammengefasst, so dass von jeder Probandin Datensätze von je 240 Volumina ausgewertet wurden. Zusätzlich wurden 2 Datensätze, die des 12 Hz mit 90 dB-Stimulus und die des No-Input-Paradigmas, mit je 60 Volumen separat ausgewertet. Für all diese Datensätze jeder Probandin wurden gleichermaßen die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Verarbeitungsschritte durchgeführt.

### **2.4.2. Bewegungskorrektur**

Im Verlauf der etwa 40-minütigen MRT-Messungen liessen sich Kopfbewegungen der Untersuchten trotz aller bereits beschriebenen Vorrichtungen nicht gänzlich vermeiden. Aufgrund der Tatsache, dass fMRT-Sequenzen höchst empfindlich gegenüber Bewegungsartefakten sind, ist es notwendig, diese herauszurechnen. Bereits kleinste Positionsverschiebungen führen dazu, dass die gemessenen Veränderungen der BOLD-Kurve im Zeitverlauf nicht tatsächlichen Effekten innerhalb eines Bildelements entsprechen, sondern dadurch zu Stande kommen, dass ein anderes Bildelement diese Position eingenommen hat. Zunächst werden die Datensätze einer Bewegungs-Analyse

## 2. Material und Methoden

---

und einer Korrektur unterzogen. Durch „Realignement“ mittels „rigid body transformation“ wird jede Aufnahme einer Serie auf das erste Bild der Serie korrigiert (Friston et al., 1996). Dabei wird die Kopfposition jeder Aufnahme exakt in die Position überführt, die der Kopf in der ersten Aufnahme einnahm. Hierzu wird anhand von sechs Parametern, drei Raumrichtungen und drei verschiedenen Möglichkeiten von Rotationsbewegungen, die gemessene Lageveränderung festgestellt und heraus gerechnet. Bewegungen von mehr als 3 mm führten zum Ausschluss von der weiteren Analyse. „Rigid body transformation“ besagt dabei, dass bei der Überführung aller Aufnahmen in die Ausgangsposition die Grundannahme gemacht wird, dass das Gehirn eine starre Masse ist, bei der sich die sechs beschriebenen Parameter nicht unabhängig voneinander verändern können. Mathematisch lässt sich diese Transformation in Matrixschreibweise folgendermaßen darstellen:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a1 & b1 & c1 & d1 \\ a2 & b2 & c2 & d2 \\ a3 & b3 & c3 & d3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{pmatrix}$$

Abbildung 10: Matrixschreibweise

### 2.4.3. Räumliche Glättung

Bei diesem Verfahren findet die räumliche Glättung der Epi-Bilder statt. Hierfür wird der Grauwert eines jeden Voxels mit dem der Nachbarvoxel verrechnet. Mathematisch lässt sich dieses Verfahren als Faltung mit einem Gauß-Kern beschreiben. Das zentrale Voxel hat dabei jeweils den höchsten Beitrag. Die benachbarten Voxel haben, einer Gaußglocke folgend, eine niedrigere Gewichtung. Zufällig stark aktivierte Voxel werden dabei herausgemittelt. Das Signal-Rauschverhältnis wird durch diesen Prozess verbessert. Um zu verhindern, dass das Signal in gleichem Maße abgeschwächt wird wie das Rauschen, wählt man die Größe des Filters so, dass er kleiner ist, als die Größe des aktivierten Areal. Außerdem verlangt die Theorie von Multi-Subjekt-Analysen, dass sie an geglätteten Daten vorgenommen werden (Friston et al., 1994), wodurch sich die Vergleichbarkeit zwischen mehreren Probanden verbessern lässt. In dieser Studie wurde die Glättung mit einer Gauß-Filterfunktion von 8 mm (8 mm=full width at half maximum; FWHM) durchgeführt (Frackowiak et al., 2004).



### **2.4.4. Zeitliche Filterung**

Eine zeitliche Filterung ist zumeist der letzte Vorverarbeitungsschritt. Sie erfolgt an der Zeitserie eines jeden Voxels, wohingegen der bereits beschriebene Prozess der räumlichen Glättung an den einzelnen Volumina selbst angreift. Der hier verwendete zeitliche Filter ist ein Hochpassfilter mit Frequenzen unterhalb von 8 mHz, die bekannt dafür sind, das interessierende Signal zu stören. Durch diese Frequenzen würden ohne die Filterung Bildartefakte entstehen. Es wurden zwei Zyklen dieses Highpass-Filters auf unsere Datensätze angewendet.

### **2.4.5. Räumliche Transformierung**

Bevor eine statistische Analyse durchgeführt wurde, wurden die funktionellen Daten mit den dazugehörigen anatomischen Datensätzen koregistriert und nach Talairach transformiert.

### **2.4.6. Koregistrierung**

Die anatomisch höher auflösenden 3D GE T1-gewichteten Messungen wurden mit den 2D Epi-Sequenzen einer jeden Probandin koregistriert. Eine exaktere Zuordnung der aktivierten Areale zu Gehirnstrukturen wird damit ermöglicht.

### **2.4.7. Normalisierung und Talairach-Transformierung**

Um den Vergleich zwischen mehreren Probanden untereinander zu ermöglichen, musste zuvor eine Normalisierung der Daten erfolgen. Dabei findet eine Größennormierung auf ein Standardhirn statt. BrainVoyager nimmt eine Normierung auf das Standardgehirn nach Talairach und Tournoux (1988) vor. Anatomisch identische Strukturen werden dabei aufeinander abgebildet. Hiermit wird ein voxelweiser Vergleich der Aktivierungsmuster verschiedener Probanden möglich. Anhand der Koordinaten der aktivierten Areale lassen sich dann auch Funktionszuordnungen vornehmen, basierend auf dem stereotaktischen Hirnatlas nach Talairach und Tournoux (Maldjian et al., 2003, Lancaster et al., 1997).

Es wurden Aktivierungskarten der einzelnen Probandinnen wie auch der Gesamtgruppe erstellt und ausgewertet.

### 2.5. Statistische Auswertung

Nach allen Vorverarbeitungsschritten sowie der Koregistrierung und Normalisierung der Datensätze erfolgte die statistische Auswertung. Unter den verschiedenen statistischen Auswertungsverfahren für fMRT-Daten ist eines der am häufigsten verwandten das allgemeine lineare Modell (GLM), welches auch in dieser Studie Anwendung fand. Im folgenden Absatz wird dieses Modell in groben Zügen beschrieben.

#### 2.5.1. Allgemeines lineares Modell (GLM)

Das GLM ist ein in der fMRT-Auswertung etabliertes statistisches Verfahren auf der Grundlage einer multiplen Regressionsanalyse (Friston, 1995). Es dient der Feststellung, inwiefern gemessene BOLD-Signalveränderungen in jedem Voxel tatsächlich ursächlich durch das akustische Signal bewirkt werden. GLM beruht auf einem Vergleich des statistischen Modells, das vom Untersucher kreiert und als Messprotokoll programmiert wurde, mit dem tatsächlichen Verlauf der BOLD-Kurve in jedem einzelnen Voxel im Zeitverlauf des Experiments. Eine gute Übereinstimmung zwischen der vom Untersucher vorhergesagten BOLD-Kurve mit der tatsächlich gemessenen lässt einen kausalen Zusammenhang zwischen Gehirnaktivierung und Stimulus vermuten. Diejenigen Voxel, die statistisch signifikant eine Korrelation ihres tatsächlichen BOLD-Kurvenverlaufs mit dem vorhergesagten Verlauf aufweisen, werden farblich hervorgehoben. Eine farbkodierte Skala gibt Auskunft über das Maß der Signifikanz.

Die gemessenen Daten wurden hierfür in Varianzanteile zerlegt und miteinander verglichen. Im Falle des in der Studie verwendeten Paradigmas lautet die Gleichung:

$$y_{ij} = \beta_{1j} x_{1i} + \beta_{2j} x_{2i} + \beta_{3j} x_{3i} + \beta_{4j} x_{4i} + \beta_{5j} c + \epsilon$$

$y_{ij}$  steht für das geglättete Signal eines Voxels  $j$  im gemessenen Volume  $i$ . In unserem Experiment wurden  $4 \times 60$  also 240 Volumes für jedes Voxel gemessen, jeweils 60 zu den vier verschiedenen Paradigmen, wobei  $x_{1i}$ ,  $x_{2i}$ ,  $x_{3i}$  und  $x_{4i}$  für unsere vier Prädiktoren/Bedingungen stehen,  $x_{1i}$  für die 500 Hz Einspielung,  $x_{2i}$  für 12 Hz,  $x_{3i}$  für 48 Hz und  $x_{4i}$  für 12 Hz bei leiser Einspielung. Als weitere Bedingung gilt  $c$  für die Ruhephase ohne Einspielung. Die  $x$ -Werte können alle jeweils den Wert Eins oder Null annehmen. Eins, wenn die Bedingung in einer Analyse gewichtet wird; Null, wenn die

## 2. Material und Methoden

---

jeweilige Bedingung nicht gewichtet wird. Die Ruhebedingung liegt zu den Messzeitpunkten vor, wenn keine der anderen Bedingungen vorliegt. Sie entspricht der Konstanten  $c$ ;  $\varepsilon$  entspricht in der Gleichung der Fehlervarianz, ein Wert, der für die nicht durch die sonstige Gleichung erklärbaren Varianzen steht. Für eine gesamte Zeitreihe wird ein Mittelwert für  $\varepsilon$  als Konstante angepasst. Systematische Schwankungen sind somit erfasst. Im Modell wird davon ausgegangen, dass  $\varepsilon$  normalverteilt ist (Friston et al., 1995), was allerdings nur näherungsweise korrekt ist.

Die Variablen  $\beta_{1j}$ ,  $\beta_{2j}$ ,  $\beta_{3j}$ ,  $\beta_{4j}$ ,  $\beta_{5j}$  der Gleichung werden auch Beta-Wichtungen genannt. Jeder Bedingung wird einer solchen Effektgröße zugeordnet. Diese beschreibt den Einfluss einer bestimmten Bedingung am jeweiligen Ort im Gehirn. Der statistische Vergleich von  $\beta$  mit  $\varepsilon$  erlaubt eine Einschätzung, ob ein Anstieg der BOLD-Kurve rein zufällig zustande kam oder ob ein systematischer Zusammenhang zur untersuchten Bedingung besteht.

Am Ende einer Auswertung liegt für jedes Voxel einer Epi-Serie ein entsprechender t-Wert zur Signifikanzbetrachtung vor.

### 2.5.2. Gruppenanalyse

Ein Zusammenführen der Daten mehrerer Probanden und damit das Durchführen einer Gruppenanalyse erlaubt eine allgemeinere Aussage darüber, wie sich die verschiedenen Frequenzstimuli auf die Aktivität des Kortex auswirken, als Einzelanalysen dies zulassen würden. Grundvoraussetzung dafür, dass die Daten aller Probandinnen mittels t-Statistik voxelweise analysiert werden konnten, war, wie bereits beschrieben, die Normalisierung aller Datensätze. Äquivalente Hirnareale aller Untersuchten fallen damit in räumlich deckungsgleiche Koordinaten im so genannten Talairach-Raum. Zusätzlich müssen die Messprotokolle für alle übereinander gelagerten Datensätze übereinstimmen.

Es wurde eine „Whole-Brain-Analyse“ durchgeführt. Das heißt, ohne vorherige Begrenzung auf eine einzelne Region (Region Of Interest=ROI), in der man Aktivitäten erwartet, wurden alle Voxel im gesamten Gehirn ausgewertet.

Es schloss sich eine „Random-Effects-Analyse“ an, die ein Standardanalyseverfahren in der funktionellen Bildgebung darstellt (Friston et al., 1999; Seitz et al.). Um eine aussagekräftige Statistik mit diesem Verfahren gewährleisten zu können, müssen

## 2. Material und Methoden

---

mindestens 10 Probanden in die Analyse integriert werden. Ergebnisse solcher Analysen gelten als verallgemeinerbares Ergebnis, das sich auf „Populationen“ übertragen lässt. Dabei werden für jedes Individuum und für jeden einzelnen Prädiktor die  $\beta$ -Wichtungen berechnet. Auftretende Fehler ( $\epsilon$ ) werden dabei als nicht systematische Fehler behandelt. Die berechneten Einzeleffekte gehen dann gewichtet in die Berechnung des Gruppeneffekts ein, so dass Ausreißer die Ergebnisse nicht verzerren (Holmes et al., 1998). Für jeden Prädiktor, also jede Stimulationsbedingung, wurde eine Kontrastierung gegen den „Ruhezustand“ und so die Testung auf Signifikanz durchgeführt. Alle Voxel mit signifikanten t-Werten wurden farblich wiedergegeben, wobei eine farbliche Abstufung je nach Signifikanzgrad abzulesen ist. In der Auswertung wurden nur Voxel berücksichtigt, die eine im Vergleich zur Baseline höhere Aktivierung aufwiesen. Nur sie waren mit der Arbeitshypothese vereinbar. Die signifikant aktivierten Voxel werden im Ergebnisteil mit Koordinatenangaben aufgelistet; diese Koordinaten beziehen sich auf den Talairach-Raum (TaR). Unter Anwendung der bereits beschriebenen Atlanten wurden den aktivierten Bereichen die funktionellen Areale nach Brodmann (BA) zugeordnet.

Um einen Vergleich des Ausmaßes der Aktivierungen in beiden Hemisphären zu ermöglichen, wurden Lateralitätsindizes (LI) berechnet. Sie ergeben sich aus dem Quotienten:

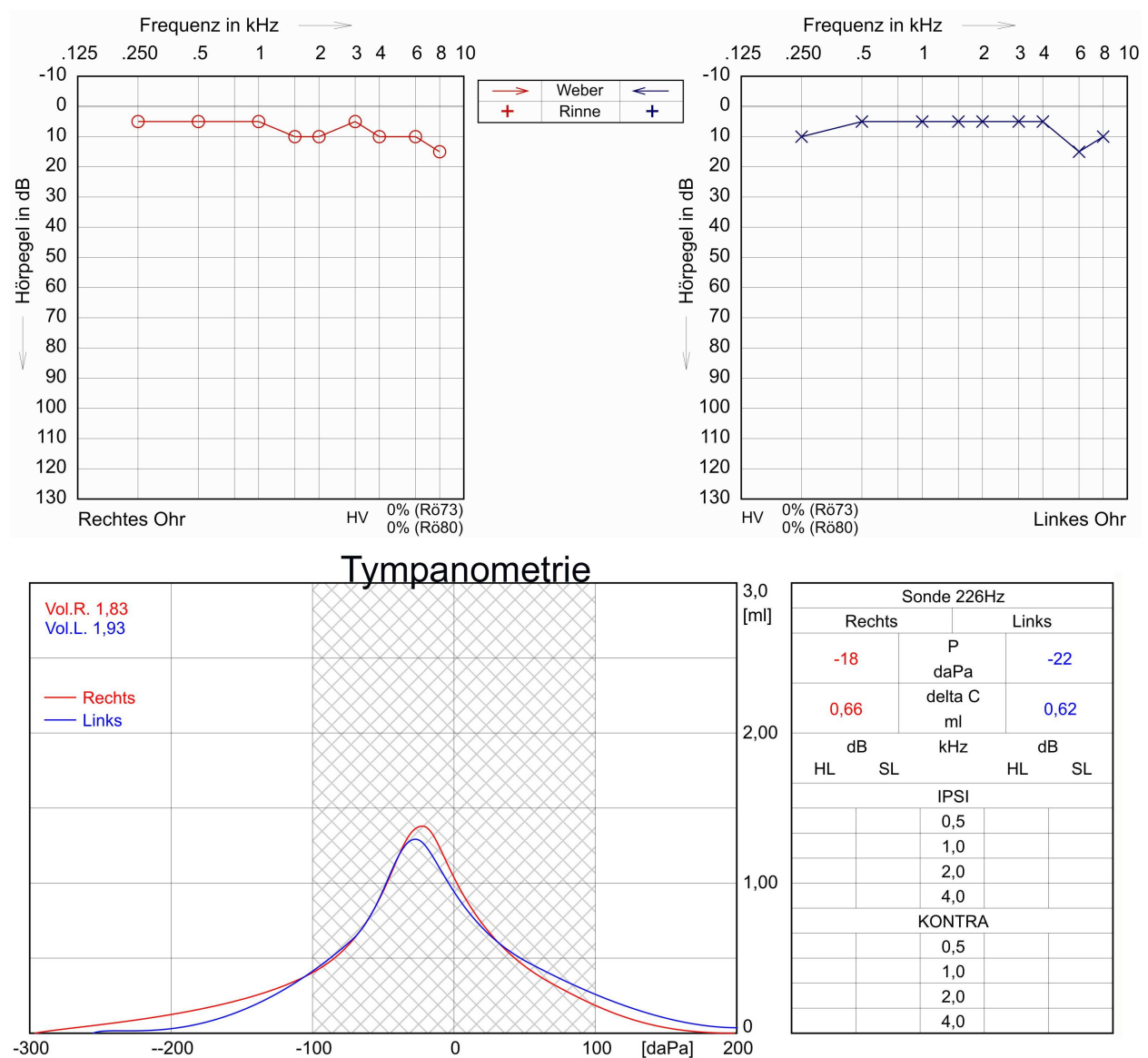
$$LI = (V_R - V_L) / (V_R + V_L)$$

Dabei wurden für  $V_L$  die Anzahl aktivierter Voxel der jeweiligen Stimulationsbedingung der linken Hemisphäre, für  $V_R$  die der rechten Hemisphäre eingesetzt (Desmond et al., 1995, Binder et al., 1996, Gitelman et al., 2000).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Anamnese und Hörschwellen-Audiometrie

Bei allen Probandinnen wurde ein Standard-Hörtest, bestehend aus Tonschwellenaudiogramm und Tympanometrie vor der fMRT-Studie von einem Audiologen durchgeführt. Alle zeigten eine altersgemäße Normakusis für beide Ohren.



**Abbildung 11:** Ergebnis der Hörschwellenaudiometrie und Tympanometrie, exemplarisch anhand der Daten einer Probandin.

#### 3.2. Probanden-Befragung nach der fMRT-Messung

Die Probandinnen wurden jeweils etwa 40 Minuten im MRT untersucht. Während dieser Zeit lagen sie entspannt in Rückenlage im Scanner. Bei keiner Probandin war nach der

### 3. Ergebnisse

---

Untersuchung ein Spontannystagmus feststellbar, ebenso wurden keine Schwindelgefühle beklagt. Keine äußerte das subjektive Gefühl eines Hörverlustes oder klagte über Kopfschmerzen. Lediglich eine Probandin gab an, ein dezentes Ohrgeräusch nach der Untersuchung empfunden zu haben, das sich nach einer halben Stunde wieder zurückgebildet hatte. Die Bereitschaft, einen umfangreichen Fragebogen bezüglich des Gesamtbefindens auszufüllen, war bei allen Probandinnen angesichts der geringen Aufwandsentschädigung von 20 Euro, bei vergleichsweise hohem Zeitaufwand und spätabendlichen Messzeiten nicht gegeben. Die meisten Schilderungen nach den Messungen bezogen sich eher auf Rückenbeschwerden infolge des relativ langen, reglosen Liegens; dies war bei sieben der neunzehn Probandinnen der Fall.

Alle Probandinnen hatten das Vorhandensein von Platzangst verneint. Drei potentielle Probandinnen gaben jedoch nach Inaugenscheinnahme des Untersuchungsraumes an, mit Platzangst während der Untersuchung zu rechnen. Da die Option einer medikamentösen Sedierung bei Studienmessungen nicht bestand, wurden sie nicht in das Studienkollektiv aufgenommen. Bereits bei der Probandensuche im Freundes- und Bekanntenkreis gaben etwa ein Drittel der Befragten an, unter Platzangst zu leiden.

#### **3.3. Neuroradiologische MRT-Befundung**

Bei allen teilnehmenden Probandinnen wurde ein altersentsprechender Normbefund der kranialen MRT, basierend auf den T1- und T2-gewichteten Messungen, durch einen Neuroradiologen erhoben.

#### **3.4. Auswertung der fMRT-Studie mit akustischen Stimuli**

Von den Messungen an insgesamt 19 Probandinnen ließen sich die 11 Messungen in einer GLM-Analyse auswerten, wohingegen 7 aufgrund von Bewegungsartefakten während der Messung ungeeignet waren. Die Daten einer Probandin waren aufgrund von Softwareproblemen nicht nutzbar. In der Gruppenanalyse ließen in allen auswertbaren (11/19) Probandenmessungen für die verwendeten Frequenzen (500, 48 und 12 Hz), bei ausreichend hohem Lautstärkepegel signifikante Aktivierungen ( $p < 0,05$ ) im Gyrus temporalis superior nachweisen. Die Ergebnisse aller Stimulationen im Überblick, die zugeordneten p- und T-Werte, die Anzahl der aktivierten Voxel, die Koordinaten des jeweils maximal aktivierten Voxels innerhalb eines Clusters (Angaben als Koordinaten

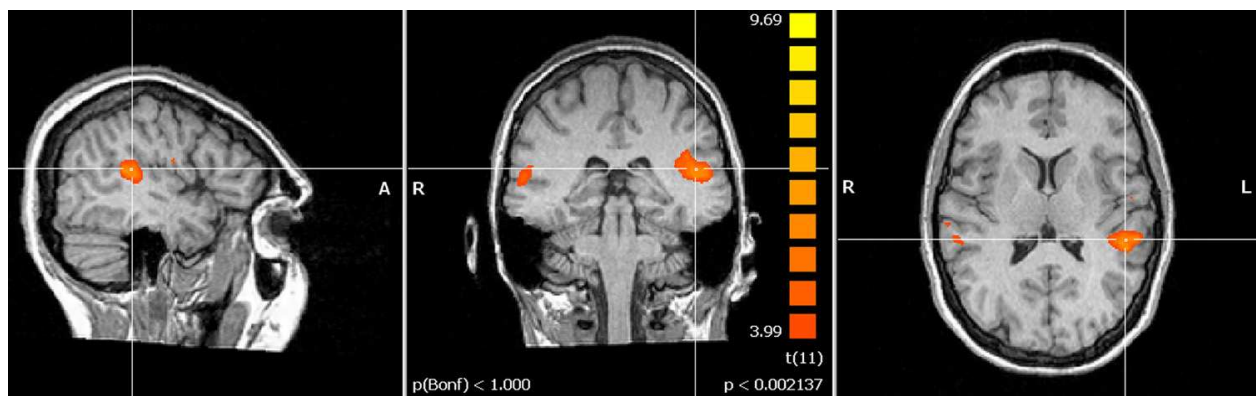
### 3. Ergebnisse

---

des Talairach-Raumes in der Reihenfolge x, y, z), sowie dessen Zuordnung zu Gehirnarealen sind am Ende dieses Kapitels in Tabelle 2 aufgeführt.

#### 3.4.1.500 Hz-Stimulation

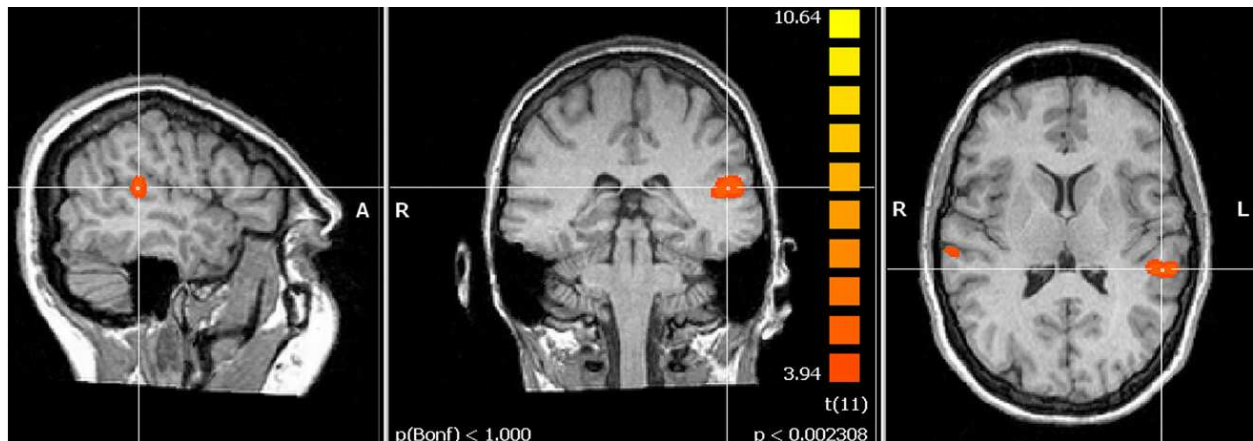
Es ließ sich eine klare Aktivierung in Teilen des beidseitigen Gyrus temporalis superior infolge der rechtsseitigen monauralen Stimulation mit 500 Hz Tonebursts (Tonimpulse) bei einer Lautstärke von 105 dB nachweisen. In der linksseitigen Hemisphäre zeigte sich insgesamt eine etwas stärkere Aktivierung als rechtsseitig mit 2568 Voxeln links und 2108 Voxeln rechts. Auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,002$  zeigte sich links das maximal aktivierte Voxel in BA 41 (x -45, y -31, z 12), rechts in BA 42 und BA 22 (x 60, y -18, z 3 sowie x 56, y -32, z 7).



**Abbildung 12:** 500 Hz-Stimulation mit 105 dB; Ergebnis der Gruppenanalyse von 11 Probandinnen.

#### 3.4.2.48 Hz-Stimulation

Auch die akustische Stimulation mit Frequenzen von 48 Hz bewirkte eine signifikante Aktivierung auditorischer Areale in beiden Hemisphären. Der Lateralisierungseffekt war ausgeprägter in der linken Hemisphäre (Lateralisierungsindex -0,48). Die stärkere Aktivierung links umfasste 1220 Voxel, rechts waren dagegen nur 424 Voxel aktiviert. In der linken Hemisphäre lag das Voxel mit der signifikantesten Aktivierung in BA 41 (x -50, y -31, z 12), rechts in BA 42 (x 59, y -22, z 9).



**Abbildung 13:** 48 Hz–Stimulation bei 110 dB; dargestellt ist das Ergebnis der Gruppenanalyse von 11 Probandinnen.

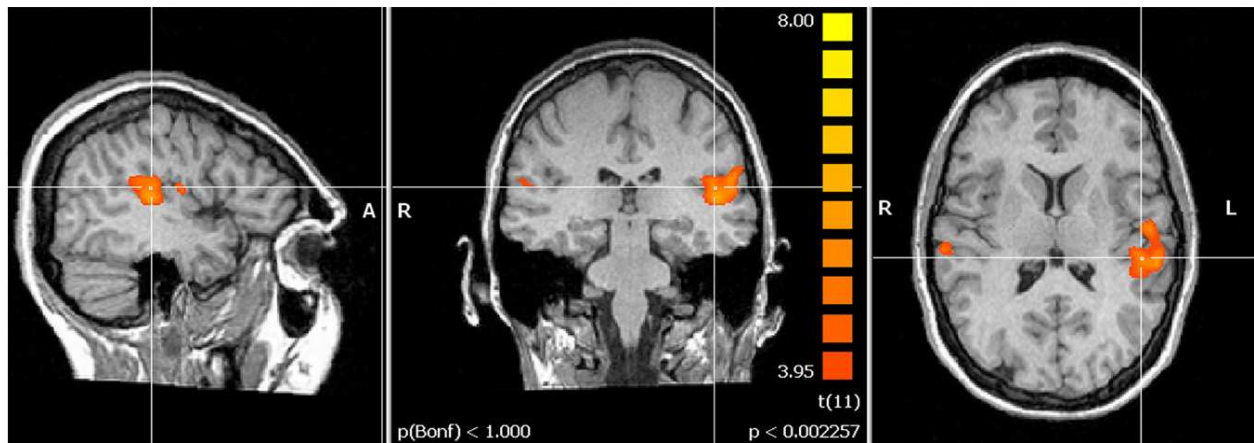
#### 3.4.3.12 Hz-Stimulation

Die beiden 12 Hz-Stimulationen mit den höchsten Pegeln von 120 dB und 110 dB zeigten signifikante Aktivierungen im Gyrus temporalis superior beider Hemisphären.

##### 3.4.3.1. 12 Hz/120 dB

Als Antwort auf den monauralen 12 Hz Stimulus des rechten Ohres bei 120 dB zeigten sich im fMRT bilateral aktivierte Areale im Bereich des Gyrus temporalis superior. Linkshemispheriell waren 4443 Voxel aktiviert. Das Voxel mit der höchsten Signifikanz war in der folgenden Position lokalisiert: x –48, y –25, z 12 (TaR). Gemäß dem Atlas von Talairach und Tournoux lagen die aktivierten Areale im Bereich des primären auditorischen Kortex (BA 41), mitaktiviert waren BA 42 sowie BA 22. Rechtshemispheriell zeigten sich 565 Voxel aktiviert. Das Voxel mit der maximal signifikanten Aktivierung war lokalisiert in Position x 58, y –22, z 11, entsprechend BA 41. In der rechten Hemisphäre waren ebenfalls zusätzlich die Areale BA 42 und BA 22 aktiviert. Insgesamt waren rechtsseitig deutlich weniger Voxel aktiviert, der Lateralitätsindex betrug -0,77.

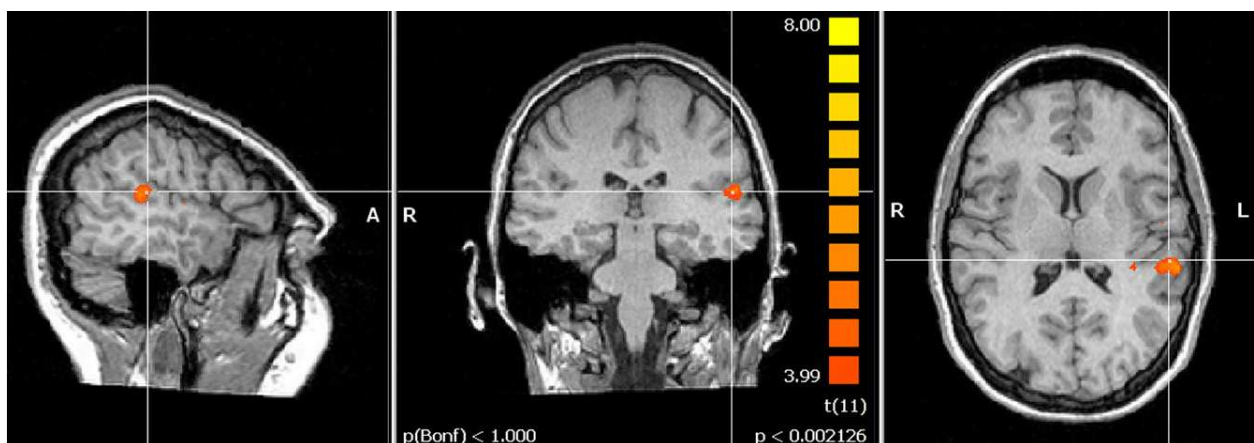




**Abbildung 14:** 12 Hz-Stimulation bei 120 dB; dargestellt ist das Ergebnis der Gruppenanalyse von 11 Probandinnen.

#### 3.4.3.2. 12 Hz/110 dB

Die 12 Hz-Stimulationen mit dem geringeren Schalldruckpegel von 110 dB zeigten ebenfalls bihemisphäriell signifikante Aktivierungen in Bereichen des Gyrus temporalis superior. Auch hier erwies sich die linke Hemisphäre als die stärker aktivierte. Linksseitig erreichte die aktivierte Region eine Ausdehnung von 856 Voxeln, rechts von 252 Voxeln. Der Lateralitätsindex betrug damit -0,56. Links war der Maximalwert definiert durch die Koordinaten  $x -51, y -30, z 11$ , rechts  $x 54, y -17, z 5$  und  $x 60, y -10, z 7$ . Damit lagen die maximal aktivierten Voxel im Bereich von BA 41 und 22.

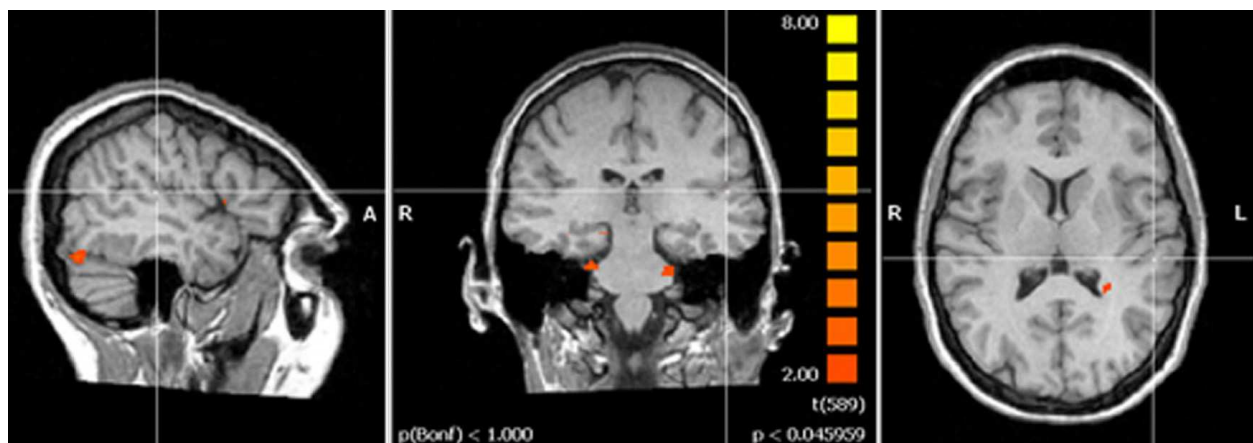


**Abbildung 15:** 12 Hz-Stimulation bei 110 dB; dargestellt ist das Ergebnis der Gruppenanalyse von 11 Probandinnen. Aufgrund der Schnitfführung sind die aktivierten Voxel in der rechten Hemisphäre nicht im Bild zu erkennen.

#### 3.4.3.3. 12 Hz/90 dB

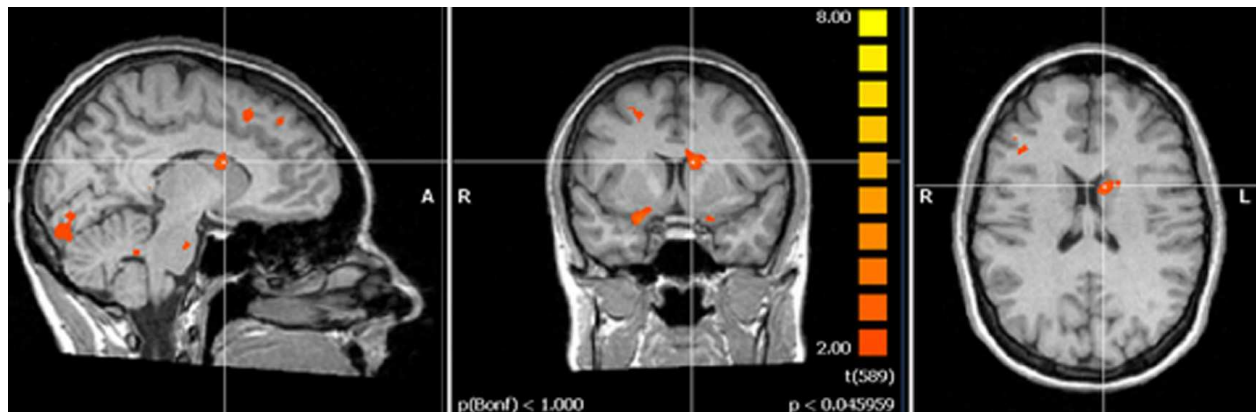
Die weitere Reduktion des Lautstärkepegels auf 90 dB führte zu keiner signifikanten Aktivierung des auditorischen Kortex in der Gruppenanalyse von 10 Probandinnen. Aufgrund der Tatsache, dass zu diesem Paradigma lediglich Datensätze von 10 der 19 Probandinnen verwertbar waren und diese zehn Datensätze zum Teil von Probandinnen stammten, die für die anderen Paradigmen nicht zur Auswertung in Frage kamen, können diese Resultat nur bedingt mit den vorhergehend beschriebenen verglichen werden kann. Die Datensätze zu dieser Stimulationsbedingung waren getrennt von den anderen ausgewertet worden.

Es zeigten sich lediglich am Hinterhorn des linken Seitenventrikels einige signifikant aktivierte Voxel. Die Region befindet sich im Bereich des Marklagers in unmittelbarer Nähe zum auditorischen Kortex. Möglicherweise verlaufen hier Faserbahnen der Hörbahnstrahlung. Die beiderseits aktivierten Regionen im Hirnstammbereich sind vermutlich mit den Kernen der aufsteigenden Hörbahn assoziiert.



**Abbildung 16:** 12 Hz-Stimulation bei 90 dB; dargestellt ist das Ergebnis der Gruppenanalyse von 10 Probandinnen.

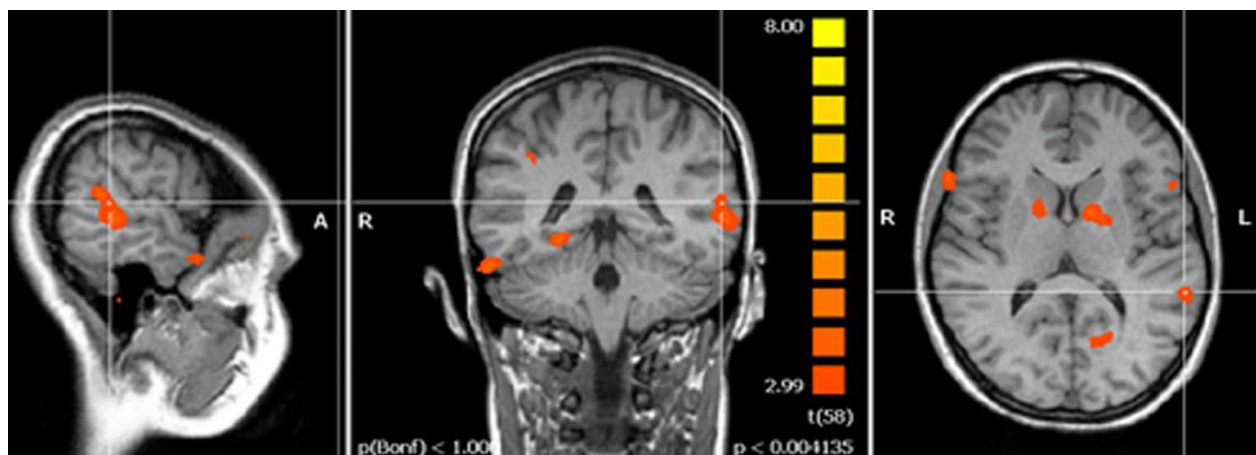
In der Gruppenanalyse dieser zehn Probandinnen zeigten sich mit einer Signifikanz von  $p < 0,05$  Aktivierungen im linksseitigen Nucleus caudatus. In keiner der vorherigen 12 Hz-Stimulationen war das bei Signifikanzwerten von  $p < 0,05$  vorgekommen. Außerdem zeigten sich signifikant aktivierte Regionen frontoparietal, die dem prämotorischen Kortex zugeordnet werden können.



**Abbildung 17:** 12 Hz-Stimulation bei 90 dB; dargestellt ist das Ergebnis der Gruppenanalyse von 10 Probandinnen. Zu beachten ist hier die Aktivierung des linksseitigen Nucleus caudatus.

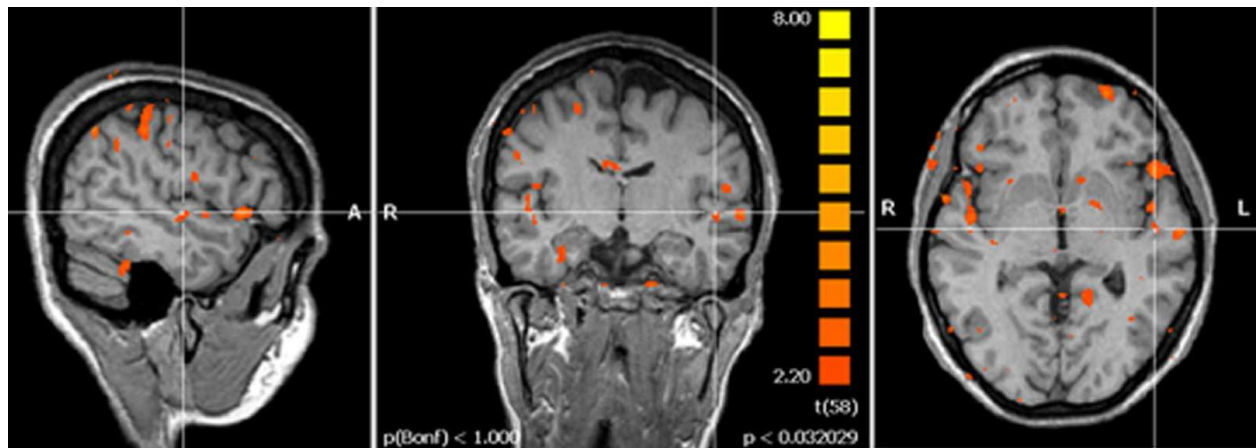
#### 3.4.3.3.1. Einzelanalysen der 12 Hz/90 dB - Messungen

Bei den zehn Probandinnen, die in die GLM-Gruppenanalyse integriert werden konnten, wurden auch Einzelanalysen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass bei zwei von diesen zehn eine signifikante Aktivierung im Temporallappen durch den leisesten 12 Hz-Stimulus bei 90 dB auslösbar war. Insgesamt zeigte sich in den Einzelstudien wesentlich mehr Grundrauschen, als bei den Gruppenanalysen. Viele der aktivierten Voxel waren damit nicht zwingend im Zusammenhang mit den akustischen Stimuli zu interpretieren waren.



**Abbildung 18:** 12 Hz-Stimulation bei 90 dB Einzelanalyse I.

### 3. Ergebnisse



**Abbildung 19:** 12 Hz-Stimulation bei 90 dB Einzelanalyse II

In Einzelanalyse I zeigte sich eine deutliche Aktivierung im Kortex der linken Hemisphäre ( $p < 0,004$ ); das maximal aktivierte Voxel war definiert durch die Koordinate -59; -39; 5 (TaR). Diese Region wird BA 37 zugeordnet, einem Rindenareal, das der multimodalen Integration dient. Zusätzlich fielen zwei Aktivierungen im Bereich des Thalamus beiderseits auf mit den Koordinaten -13; 1; 10 linksseitig und 16; 4; 9 rechtsseitig. Die aktivierten Voxel waren nicht zwingend mit dem akustischen Paradigma in Zusammenhang zu bringen, sondern wurden als unspezifisches Grundrauschen im Rahmen von Einzelstudien gewertet.

Die Einzelanalyse II wies ein insgesamt etwas „stärker verrauschtes“ Bild auf. Deutlich zu erkennen waren aber auch hier aktivierte Areale im Temporallappen. Linkshemispheriell war ein Voxelcluster mit dem signifikantesten Voxel definiert durch die Koordinaten  $x -61, y -13, z -1$ , ein weiterer Cluster mit den Koordinaten des maximal aktivierten Voxels bei  $x -49, y -12, z -3$ . Beide Areale lagen in BA 22, einer Region, der Aufgaben bei der Sprachverarbeitung zugeschrieben werden; in BA 22 liegt unter anderem das Wernicke Areal. Der dritte Cluster oberhalb der Fissura wies sein Maximalvoxel bei den Koordinaten  $x -54, y -11, z 12$  auf und lag damit in BA 6, dem prämotorischen Kortex.

Rechtshemispheriell waren drei Cluster im Temporallappen zu erkennen mit den Koordinaten  $x 49, y -12, z 6$ , dem BA 52 zuzuordnen, ein weiterer Cluster lag bei  $x 47, y -10, z 0$  in BA 21, wo auditorische Verarbeitungsprozesse ablaufen, und ein dritter bei  $x 43, y -10, z 14$ .

### **3.4.4. Lateralitätsindex**

Die Berechnung der Lateralitätsindizes wurde bereits im „Material- und Methodenteil“ in Kapitel 7.3 beschrieben. Werte von  $LI = -1$  bedeuten, dass ein Prozess komplett linkslateralisiert abläuft, bei  $LI = +1$  rechtslateralisiert. Werte von  $LI$  nahe Null deuten auf eine ausgewogene Prozessierung in beiden Hemisphären hin. Die Resultate der vorliegenden fMRT-Studie zeigten, dass bei monauraler rechtsseitiger Stimulation mit Einzeltönen der auditorische Kortex der linken Hemisphäre stärker aktiviert wurde. Die  $LI$ -Werte sind in Tabelle 2 enthalten.

### 3. Ergebnisse

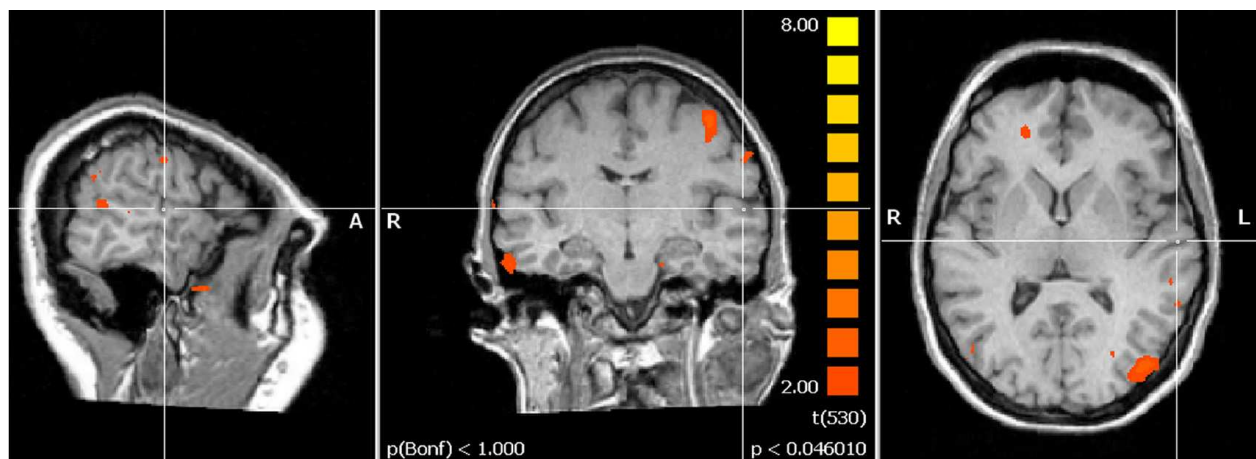
	Hemisphäre	BA	Mittlerer T- Wert	Mittlerer p-Wert	max. aktivierte Voxel (x, y, z)	Voxelzahl	LI
<b>500 Hz/ 105dB</b>	L	41	4,88	< 0,01	-45, -31, 12	2568	
vs. neutral							-0,1
	R	22	4,79	< 0,01	60, -18, 3	1609	
		42	4,35	< 0,01	57, -32, 7	497	
<b>48 Hz 110dB</b>	L	41	4,49	< 0,01	-50, -31, 12	1220	
vs. neutral							-0,48
	R	42	4,29	< 0,01	59, -22, 9	424	
<b>12 Hz 120dB</b>	L	41	4,75	< 0,01	-48, -25, 12	4443	
vs. neutral							-0,77
	R	41	4,21	< 0,01	58, -22, 11	565	
<b>12 Hz 110dB</b>	L	41	4,66	< 0,01	-51, -30, 11	856	
vs. neutral		13	4,3	< 0,01	-32, -31, 15	135	
							-0,55
	R	41	4,49	< 0,01	54, -17, 5	247	
		22	4,13	< 0,01	60,-10, 7	5	
<b>12 Hz 90dB</b>	L		nicht signifikant	nicht signifikant			
vs. neutral							
	R		nicht signifikant	nicht signifikant			

LI=Lateralitätsindex

**Tabelle 2:** Überblick über die Ergebnisse der Random-Effects-Gruppenanalyse der verschiedenen Stimulationsbedingungen.

#### 3.5. Paradigma ohne akustische Stimuli

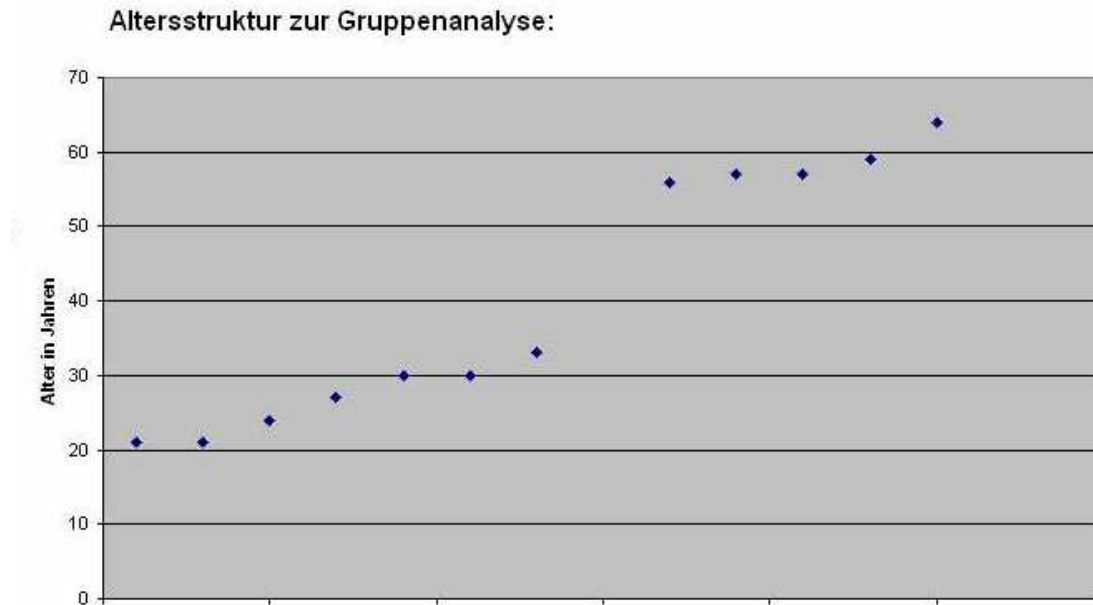
Eine vollständig ohne externe akustische Input-Phasen gemessene Epi-Sequenz wurde in gleicher Weise ausgewertet wie die Messungen mit 3x 30 Sekunden Input-Phasen. Es erfolgte eine Auswertung, bei der der Effekt des Gerätegeräusches während 3x 30 Sekunden mit dem während dreier anderer 30 Sekunden-Phasen verglichen wurde. Dies diente der Evaluierung, ob bzw. in wie weit das permanente Hintergrundgeräusch des MRT selbst bereits zu einer relevanten Aktivierung im auditorischen Kortex führt. Wie die Abbildung 20 zeigt, ließen sich im Bereich des auditorischen Kortex keine signifikanten Aktivierungen erkennen. Bei dem niedrig gewählten Signifikanzniveau von  $p < 0,046$  zeigten sich einige aktivierte Voxel, die nicht in Zusammenhang mit auditorischen Prozessen zu bringen waren.



**Abbildung 20:** Paradigma ohne akustische Stimulation; dargestellt ist das Ergebnis der Gruppenanalyse von 10 Probandinnen.

#### 3.6. Abhängigkeit der Ergebnisse vom Lebensalter

Obwohl die Anzahl der Studienteilnehmer zu gering war für eine statistisch fundierte Berechnung der Altersabhängigkeit der Ergebnisse, wurden in einer weiteren Gruppenanalyse die Untersuchungen von jungen gegen ältere Probandinnen verglichen. Eine Kontrastbildung der Aktivierungen einer Gruppe von 6 Probandinnen zwischen 19-33 Jahren gegen eine Gruppe von 5 Probandinnen zwischen 55- 65 Jahren wurde durchgeführt. Diese beiden nicht repräsentativen Stichproben zeigten keine signifikanten Unterschiede der Aktivierung.



**Abbildung 21:** Altersstruktur der zusätzlichen Gruppenanalyse bei der eine „jüngere Gruppe“ ( $\leq 33$ J.) mit einer „älteren Gruppe“ ( $\geq 55$ J.) gegeneinander verglichen wurde.

#### 3.7. fMRT - Messungen an einem Dummy

Mit dem gleichen Messprotokoll und den gleichen Paradigmen wie o.a. wurden die fMRT-Untersuchungen auch an einem Wasserkopf-Dummy durchgeführt.



**Photo 1:** Dummy zur Eichung des MRT



### 3. Ergebnisse

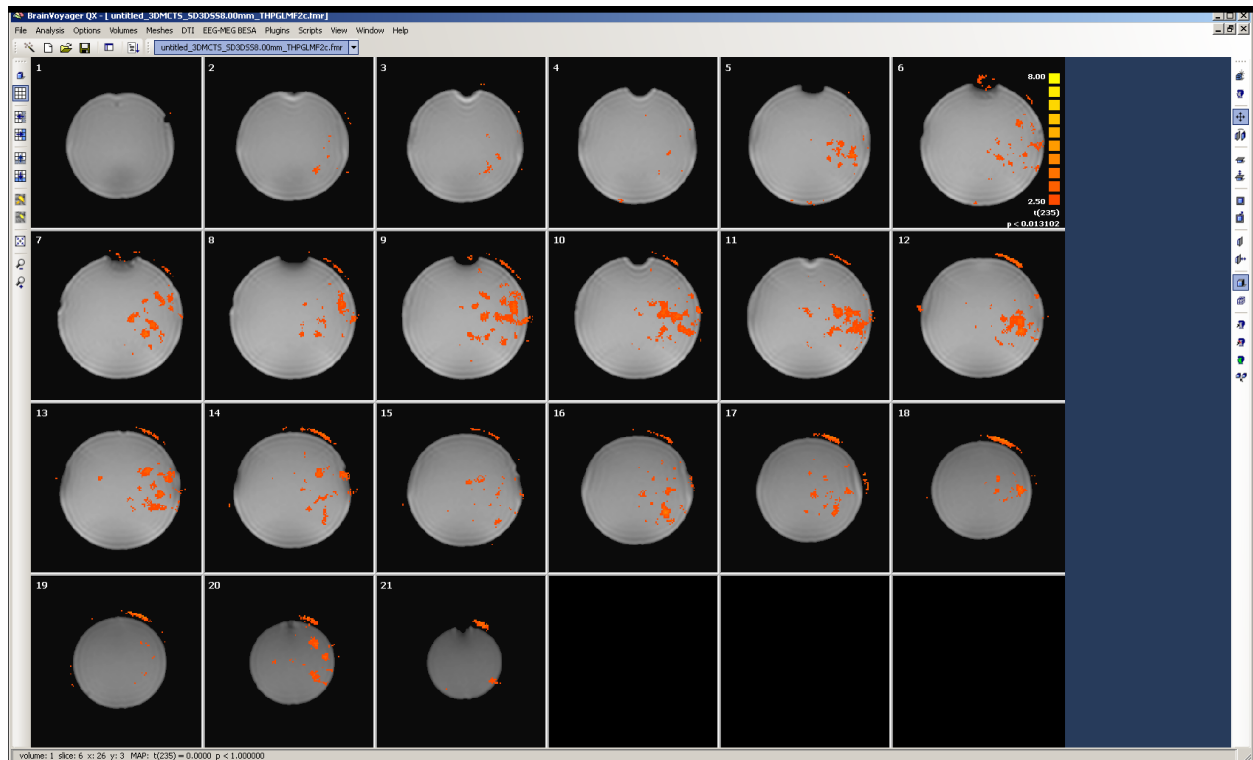


Abbildung 22: „Aktivierte Voxel“ am Dummy während einer 500 Hz Einspielung

Sowohl für das 500 Hz- Paradigma mit 105 dB als auch für das 12 Hz- Paradigma bei 110 dB zeigten sich signifikant aktivierte Voxel innerhalb des Dummykopfes. Bei allen anderen Stimulationen war keine signifikante Aktivierung nachweisbar.

#### 3.8. Spektralanalysen der akustischen Signale

Im folgenden werden die Ergebnisse der Aufzeichnungen des optischen Mikrophons dargestellt. Die Schallsignale wurden unterhalb des Gehörschutzes, direkt vor dem äußeren Gehörgang, aufgenommen, wie bereits im Methodenteil beschrieben. Die folgenden Abbildungen zeigen jeweils ein Frequenzspektrum von 1 Hz bis 1 kHz auf der Abszisse sowie die Lautstärkepegel, mit der die jeweiligen gemessenen Frequenzen vertreten waren, auf der Ordinate. Schwarz dargestellt sind die Spektren des Lärms, der im Scanner-Raum permanent zu messen war, während das MRT-Gerät sich im Ruhemodus befand (siehe Abb.23). Dies waren hauptsächlich die Geräusche der Kühl- und Lüftungsaggregate, das Netzbrummen sowie Geräusch-Emissionen der Heliumpumpe, deren Frequenzen die Peaks im Spektrum darstellten, die im „Ruhemodus“ bei 24 Hz und bei ca. 50 Hz lagen. Diese Peaks erreichen einen Lautstärkepegel von etwa 60 dB. Zumindest für den 50 Hz-Peak ist davon auszugehen, dass er oberhalb der Wahrnehmungsschwelle der Gehörs lag und somit zu einer

### 3. Ergebnisse

---

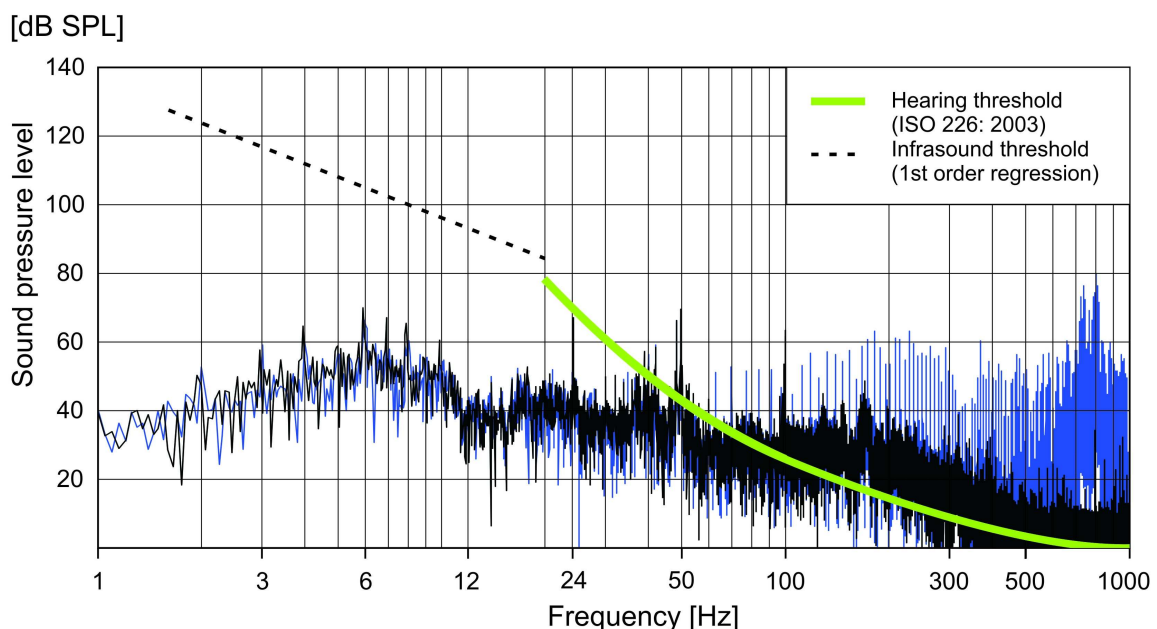
fortwährenden Stimulierung führen konnte.

In Blau dargestellt sind die analysierten Schallspektren, die vom Gerät während des Betriebs der Epi-Sequenzen ausgingen. Deutlich erkennbar war dabei der ca. 80 dB laute Peak bei ca. 800 Hz. Des Weiteren waren zahlreiche Frequenzanteile zwischen 50 und 900 Hz im Lärmgeräusch-Spektrum des Gerätes enthalten, die einen Pegel von ca. 60 dB erreichten und damit deutlich im hörbaren Bereich lagen. Gut erkennbar waren ferner Infraschallfrequenzen im Spektrum des Gerätelärms. Zwischen 3 und 10 Hz erreichten diese Schallanteile Pegel von mehr als 60 dB, blieben aber unterhalb der geschätzten Wahrnehmungsschwelle nach Møller et al. (2004).

Bei den blau dargestellten Spektren handelte es sich, wie auch bei den bereits beschriebenen schwarz dargestellten Spektren, um solche, die permanent über die gesamte Epi-Sequenz hinweg auf das Gehör trotz Gehörschutzes einwirkten.

Die roten Spektren (siehe Abb. 24-27) wurden während der Inputphasen von jeweils 30 Sekunden des jeweiligen Reizparadigmas aufgezeichnet. Sie wichen also, abgesehen von kleineren Fluktuationen im Gerätelärm, nur im Bereich der Frequenzen ab, die als Stimulationsfrequenzen eingespielt wurden.

#### 3.8.1. Spektrum der Leermessung



**Abbildung 23:** Spektralanalyse während einer Epi-Sequenz ohne Inputstimulus

#### 3.8.2. Spektrum bei 500 Hz-Stimulation

Die rote, vertikal verlaufende Spektrallinie bei 500 Hz stellte die Stimulationsfrequenz während der 500 Hz-Input-Phasen dar. Keine weitere Frequenz trat während der Stimulationsphase zusätzlich in den Vordergrund. Das lauteste permanente Hintergrundgeräusch wurde um ca. 20 dB durch die Stimulationspegel übertroffen. Im Infraschallbereich schienen die Fluktuationen des Gerätegeräuschs größeren Schwankungen zu unterliegen. Hier fanden sich mehrere kleinere Frequenzpeaks während der Stimulationsphasen, die nicht deckungsgleich mit denen der Ruhephasen waren. Alle Peaks lagen aber weit unterhalb der geschätzten Hörschwelle.

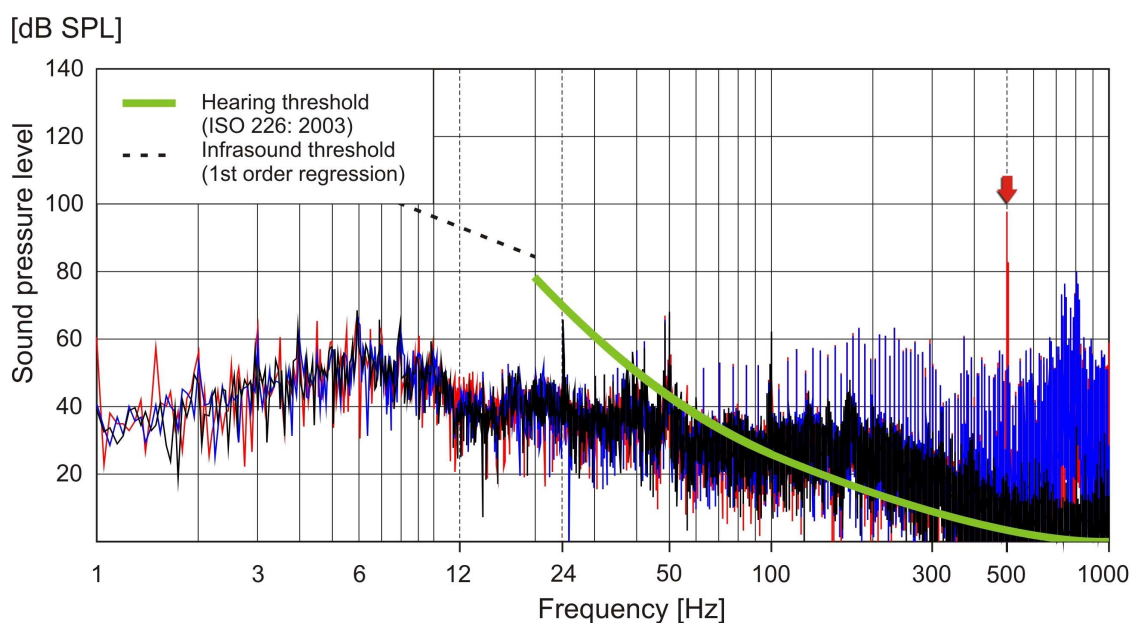
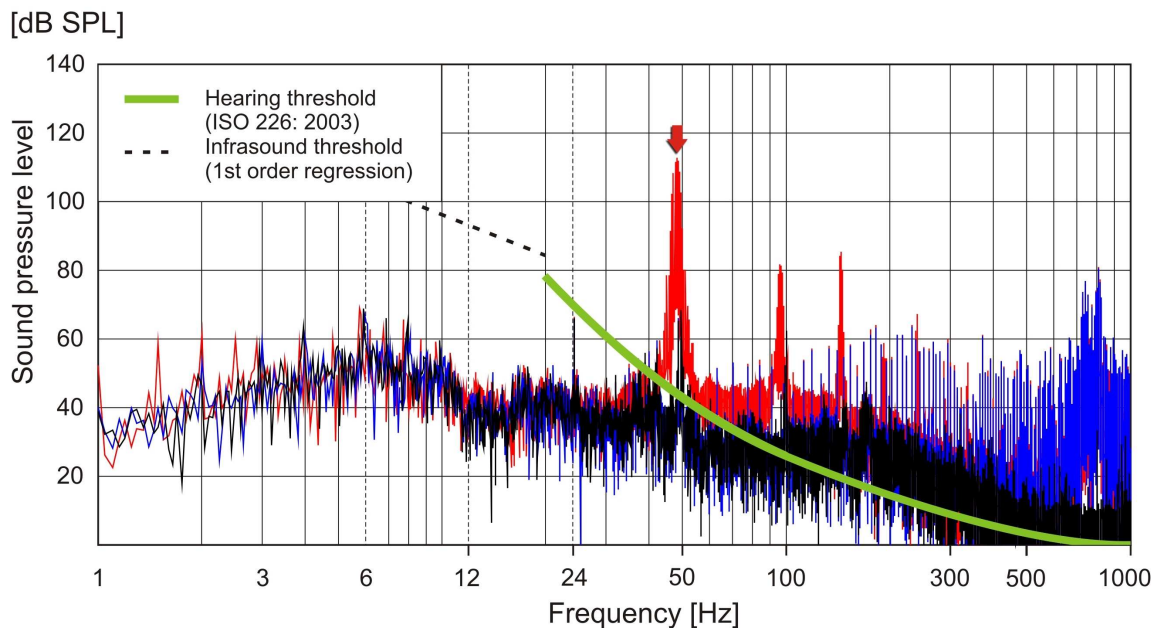


Abbildung 24: Spektralanalyse des 500 Hz-Paradigmas

#### 3.8.3. Spektrum bei 48 Hz-Stimulation

Wie bereits erwähnt war bei 50 Hz ein deutlicher Peak im Spektrum nachzuweisen, der ursächlich dem Gerätebetrieb zuzuordnen war. Während der Inputphase waren Spektrallinien bei 48 Hz messbar, deren Pegel deutlich höher waren als während der Grundbedingung. Daneben ließen sich die 1. und 2. Oberwelle der Reizfrequenz bei 96 Hz und bei 144 Hz aufzeigen.



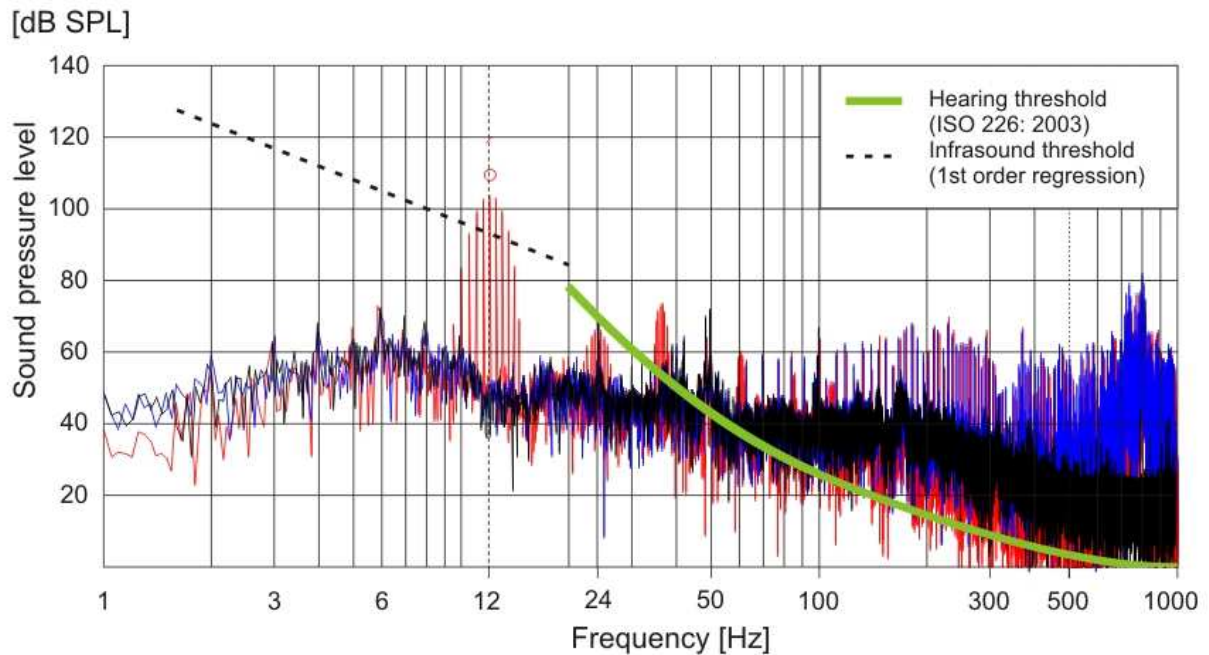
**Abbildung 25:** Spektralanalyse des 48 Hz-Paradigmas

#### **3.8.4. Spektrum bei 12 Hz-Stimulation**

Das Spektrum der 12 Hz-Stimulation bei 110 dB zeigte, farbcodiert in blau und schwarz, die Schallanteile der Geräuschkulisse während einer gesamten Epi-Sequenz, somit dem andauernden Hintergrundgeräusch entsprechend. In rot dargestellt ist das Spektrum, das sich während der Stimulationsphasen dieses 12 Hz/ 110 dB Paradigmas ergab. Es zeigte sich ein relativ breit aufgefächerter Frequenz-Peak zwischen 8 und 14 Hz, der in seinem Maximum bei 12 Hz die geschätzte Hörschwelle überschritt. Durch die kurzen verwendeten Tonebursts kam es bei der Spektralanalyse zu den dargestellten Modulations-Seitenbändern um 12 Hz.

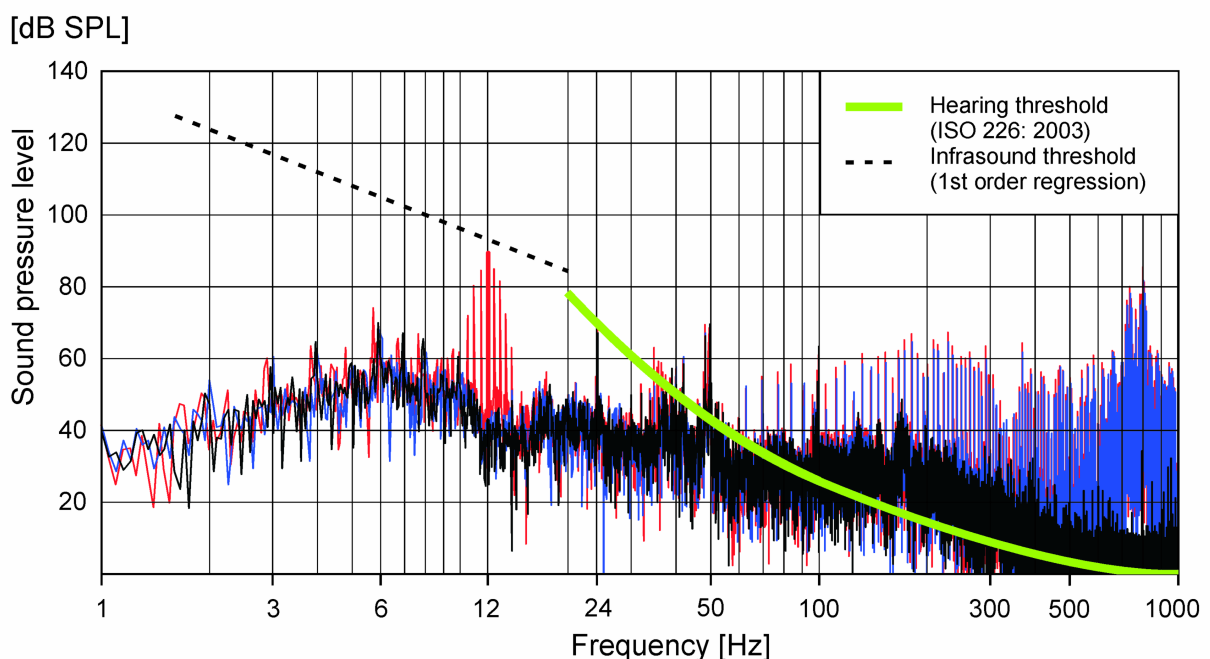
Im Spektrum zeigte sich ein weiterer Peak bei der Frequenz von 36 Hz, der ausschließlich in den Input-Phasen aufzuzeichnen war. Sein Pegel war mit 70 dB deutlich geringer als der 12 Hz-Input, allerdings überschritt der Pegel der Oberwelle bei 36 Hz deutlich die Hörschwelle. Die dunkel dargestellten Peaks von 24, 40 und 50 Hz erreichten mit fast 80 dB auch einen Schallpegel, der deutlich im hörbaren Bereich lag. Sie zählten aber, im Gegensatz zu den roten Spektrallinien, zu den permanent vorhandenen Störgeräuschen.

### 3. Ergebnisse



**Abbildung 26:** Spektralanalyse des 12 Hz- Paradigmas bei 110 dB

Für die leiseste 12 Hz-Stimulation mit 90 dB galt dasselbe wie für die 12 Hz Stimulation bei 110 dB. Die 12 Hz mit 90 dB wurden jedoch schwelennah präsentiert, wie die geschätzte Hörschwelle für sehr tiefe Frequenzen nach Møller et al. (2004) verdeutlicht (gestrichelte Linie). Auch diese Stimulationsbedingung stellte jedoch keine reine Infraschallstimulation dar, da auch hier eine Oberwelle bei 36 Hz zu erkennen war, die die Hörschwelle geringfügig überragte.



**Abbildung 27:** Spektralanalyse des 12 Hz- Paradigmas bei 90 dB

### 4. Diskussion

#### 4.1. Kortikale Aktivierungen durch die verschiedenen Stimuli

Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, die Erregbarkeit des auditorischen Kortex durch niedrigfrequente Töne (LFT) zu untersuchen. Die Ergebnisse legen nahe, dass der auditorische Kortex prinzipiell in der Lage ist, LFT wahrzunehmen. Aufgrund abnehmender Sensibilität mit zunehmender Wellenlänge waren lautere Stimulationspegel bei diesen tiefen Frequenzen notwendig.

Alle in dieser Studie verwendeten akustischen Stimuli wurden deutlich oberhalb der Wahrnehmungsschwelle präsentiert, abgesehen von dem leisesten 12 Hz-Stimulus mit 90 dB. Im Fall der Infraschallfrequenz von 12 Hz mit einem Pegel von 120 dB wurde deutlich oberhalb der von Møller et al. (2004) durch Extrapolation hypothetisch festgelegten Schwellenwerte stimuliert. Die Probanden waren unter allen überschwelligen Stimulationsbedingungen in der Lage, den akustischen Input subjektiv wahrzunehmen.

Alle Stimuli bewirkten eine Aktivierung im Gyrus temporalis superior. Bezogen auf die Funktionseinheiten entsprachen die Areale dem primären auditorischen Kortex mit Brodmann Area (BA) 41, 42 sowie BA 22 einem nicht-primären auditorischen Areal, das unter anderem mit Sprachverarbeitung assoziiert ist.

Die 500 Hz-Stimulation mit 105 dB wiesen einen in Lokalisation und Volumen vergleichbaren Aktivierungseffekt auf wie die 48 Hz-Stimulation mit 110 dB und die 12 Hz-Stimulation bei 120 dB. Da sich die Aktivierungen im ZNS bei allen verwendeten akustischen Stimuli stark ähnelten, lässt sich vermuten, dass sie in vergleichbarer Weise vom auditorischen System prozessiert wurden, wie dies von Frequenzen aus dem Haupthörbereich (zwischen 1000 und 5000 Hz) bekannt ist. LFT scheinen dieser Studie zufolge in erster Linie ein akustisches Phänomen für die Aktivierung des auditorischen Kortex zu sein. Keine andere kortikale Region zeigte eine vergleichbar ausgeprägte Reizantwort auf die LFT-Stimulation. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass diese Ähnlichkeit der Verarbeitungsprozesse zumindest bis hinab zu LFT von 36 Hz gilt. Infraschall löste eine vergleichbare Aktivierung im auditorischen Kortex zumindest dann aus, wenn er durch eine Oberwelle oberhalb von 20 Hz begleitet wurde. Zur Aktivierbarkeit des auditorischen Kortex durch Infraschall allein kann anhand der hier vorliegenden Daten jedoch keine hinreichende Aussage getroffen werden.

### **4.1.1. Lateralisierung der aktivierten Bereiche**

Alle Stimulationen von 500, 48 und 12 Hz erfolgten monaural rechtsseitig. Über alle verwendeten Frequenzen ließ sich eine pegelabhängige Aktivierung des auditorischen Kortex beider Hemisphären auslösen. Bekanntermaßen läuft die auditorische Reizverarbeitung bereits ab dem Hirnstamm-Niveau, genauer ab dem oberen Olivenkomplex, binaural ab. Die Fasern des Nervus cochlearis ziehen von der Cochlea ausgehend zunächst zum ipsilateralen Nucleus cochlearis, werden dort umgeschaltet und ziehen dann zu den oberen Olivenkomplexen beider Seiten. Dies bedeutet, dass Reize, die von einem Ohr aufgenommen werden, ab dem zweiten auditorischen Kerngebiet im Hirnstamm bilateral prozessiert werden (siehe Kapitel 2.2). Ab der gekreuzten Verschaltung zum Nucleus olivaris superior scheinen die afferenten Faserbündel in Richtung Kortex auf der kontralateralen Seite ausgeprägter zu sein als auf der ipsilateralen (Rosenzweig, 1951). Insofern erscheinen die Ergebnisse einer stärkeren kontralateralen Aktivierung für alle hier verwendeten Stimuli plausibel. Sie stehen auch im Einklang mit Ergebnissen jüngerer fMRT-Studien von Schönwiesner et al. (2007) und von Jäncke et al. (2002). Beide Arbeitsgruppen zeigten, dass monaurale Einzeltonstimuli jeweils zu einer stärkeren Aktivierung der kontralateralen Seite führten, gleich ob linksseitig oder rechtsseitig stimuliert wurde. Für komplexere auditorische Inputs scheint dies stark von den jeweiligen Eigenschaften des Reizes abzuhängen. Sprachstimuli neigen tendenziell zu stärkerer linksseitiger Aktivierung, unabhängig von der Stimulationsseite. Komplexe Netzwerkprozesse, wie „top-down“ und „bottom-up“, scheinen für Sprachprozesse eine große Rolle zu spielen - Verarbeitungsprozesse also, die zwischen den Kernen und dem Kortex sowohl in aufsteigender als auch absteigender Richtung statt finden (Schönwiesner et al., 2007). Diese Regulationsmechanismen, bei denen höhere und basale Zentren der Reizverarbeitung sich gegenseitig beeinflussen, sind bislang noch nicht vollständig aufgeklärt. Um nicht zu stark in die Theorie der Sprachverarbeitung abzugleiten, sei hier nur kurz zusammengefasst, dass die anatomischen Gegebenheiten eine jeweilige kontralaterale Präferenz der Aktivierung des Hörkortex bei Einzeltonstimulation plausibel machen. Zur Erklärung von Aktivierungsmustern bei der Verarbeitung komplexerer auditorischer Inputs müssen Wechselwirkungen zwischen Verarbeitungszentren berücksichtigt werden.

### **4.1.2. Einfluss von Lautstärkepegeln am Beispiel der 12 Hz-Stimulationen**

Der Effekt des 12 Hz-Stimulus wurde bei drei verschiedenen Lautstärkepegeln (120, 110 und 90 dB) untersucht. Dabei zeigte sich, dass die lauteste Stimulation zur Aktivierung des größten Volumens und zur Aktivierung mit der höchsten Signifikanz führte. Der bei 110 dB präsentierte Reiz konnte noch immer eine deutlich sichtbare und signifikante Aktivierung im Hörkortex bewirken, das aktivierte Volumen war allerdings deutlich geringer. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Ergebnissen von Hart et al. (2002) und Jäncke et al. (1998). Letztgenannte Arbeitsgruppe untersuchte Schallreize mit Frequenzen zwischen 200 und 2000 Hz bei Lautstärkepegeln zwischen 60 und 95 dB im MRT und zeigte eine Aktivitätszunahme bei wachsenden Intensitäten der akustischen Reize. Sie resümierte, dass selbst für die eindeutig im hörbaren Bereich liegenden Frequenzen unter den fMRT-Versuchsbedingungen Pegel von über 60 dB notwendig sind, um den auditorischen Kortex zu aktivieren. Das bedeutet, dass selbst für Frequenzen unseres Hauptsprachbereiches, in dem das Gehör besonders sensibel reagiert, Stimulationen mit Pegeln, die ca. 20-30 dB über der Wahrnehmungsschwelle liegen, erforderlich sind, damit im fMRT eine Aktivierung darstellbar ist.

Hart et al. (2002) fanden heraus, dass vor allem der Heschl'sche Gyrus, der zum großen Teil vom primären auditorischen Kortex besetzt ist, am sensibelsten auf zunehmende Lautstärkepegel reagiert. Die Ausdehnung des Areals, sowie die Zunahme der Aktivierung zeigen einen nicht linearen Verlauf. Ihrer Studie zufolge reagierte der kontralaterale auditorische Kortex am deutlichsten mit einer Aktivitätszunahme auf die Lautstärkesteigerung. Auch in diesem Punkt stimmen die hier vorliegenden Ergebnisse überein. Die stärkste Aktivierung insgesamt zeigte sich im kontralateralen auditorischen Kortex. Lautere Stimulation führte im Falle der 12 Hz-Stimulation mit 120 dB rechtsseitig annähernd zu einer Verdoppelung der Anzahl an aktivierten Voxeln, linksseitig zu einer mehr als vierfachen Steigerung. Die Lateralisierung zur linken Seite verstärkte sich also.

Die Tatsache, dass das menschliche Gehör im Frequenzbereich von 12 Hz weitaus weniger sensibel ist, lässt plausibel erscheinen, dass bei 90 dB keine signifikante Aktivierung in der Gruppenanalyse mehr nachgewiesen werden konnte. Zumal dieser Lautstärkepegel auch unterhalb des von Møller et al. (2004) geschätzten Schwellenwertes der Wahrnehmbarkeit liegt. Die durchgeführten Einzelanalysen



## 4. Diskussion

---

ergaben bei einer von zehn Probandinnen eine statistisch signifikante Aktivierung in Regionen des auditorischen Kortex als Antwort auf den leisesten, unterschwelligem Stimulus. Damit fand sich selbst in der vorliegenden kleinen Untersuchungsgruppe eine Person, deren Gehör offenbar sensibler im LFT-Bereich reagiert.

### **4.1.3. Aktivierung nicht-auditorischer Regionen**

In der Gruppenanalyse ergab sich für den 12 Hz Stimulus nur bei einem Lautstärkepegel von 90 dB eine statistisch signifikante Aktivierung des linksseitigen Nucleus caudatus, sowie des rechtsseitigen präfrontalen Kortex. Der Nucleus caudatus ist Teil des Striatums und wird zu den Basalganglien gezählt. Innerhalb der Basalganglien besteht eine enge Vernetzung. Außerdem steht das Striatum über die Substantia nigra, den ventrolateralen und ventroanterioren Anteil des Thalamus mit dem Kortex in Verbindung und es erhält Input vom somato-sensorischen und motorischen Kortex. Den Basalganglien wird eine Beteiligung an kognitiven sowie an affektiven Prozessen nachgesagt. Darüber, ob die unterschwellige 12 Hz-Stimulation die Probandinnen affektiv erregt haben und eine prämotorische Reizantwort, sowie eine Aktivierung des Nucleus caudatus ausgelöst haben könnte, lässt sich an dieser Stelle nur spekulieren.

### **4.1.4. Tonotopie**

Es lag nicht im Fokus der vorliegenden Studie, eine tonotope Kartierung des auditorischen Kortex vorzunehmen. Ziel der Studie war die prinzipielle Feststellung, ob LFT den auditorischen Kortex zu stimulieren vermag. Daher war das grundsätzliche Konzept der hier vorliegenden Studie für Tonotopie-Untersuchungen nicht geeignet. Tonotopie-Studien lassen sich am günstigsten anhand von Einzelanalysen untersuchen. Vermutlich verhindert die recht ausgeprägte interindividuelle anatomische Variabilität des Aufbaus des Heschl'schen Gyrus eine klare Aussage in Gruppenstudien (Penhune et al., 1996). Die Normalisierung der Gehirne in den Talairach-Raum führt vermutlich zu einem Auslöschungseffekt von möglicherweise in Einzelstudien noch messbaren Unterschieden der Repräsentation verschiedener Frequenzbänder (Di Salle et al., 2003). Es wurden außerdem nur drei verschiedene Frequenzen untersucht, allesamt im Tieftonbereich. Für Untersuchungen der Tonotopie wäre eine Vielzahl von Frequenz-Stimuli sinnvoll, die sich über ein breites Spektrum erstrecken. Ein weiterer Faktor, der eine klare räumliche Unterscheidung der durch die unterschiedlichen Stimuli

#### 4. Diskussion

---

bewirkten Aktivierungen verhindert, liegt in der Rhythmik der Stimuli begründet. Um dem Gehör einen Stimulus zu bieten, der nicht bereits nach wenigen Sekunden zur Habituation und damit zum Abflachen der BOLD-Kurve führt, wurde ein 1-Sekunden-Stakkato-Rhythmus gewählt. Dies führte vermutlich, wie die vorliegenden Ergebnisse nahe legen, nicht zu einer ausschließlichen Aktivierung des primären auditorischen Kortex, sondern auch zur Mitaktivierung von BA 22. Darüber hinaus musste aufgrund der stark reduzierten Sensibilität für LFT laut stimuliert werden. Bekanntermaßen führt eine laute akustische Stimulation zu einer Aktivierung größerer Areale, was das Erkennen von Frequenzbändern zusätzlich erschwert.

Schönwiesner et al. (2002) gehen davon aus, dass mittels akustischer Stimuli, gleichzeitig mehrere unterschiedliche Teilgebiete des Hörkortex aktiviert werden und bildgebend dargestellt werden und dass diese unterschiedlichen Teilbereiche verschiedene Anteile von Neuronen enthalten, die auf bestimmte Frequenzbereiche spezialisiert sind. Es scheint außerdem von vornherein wenig hoffnungsvoll zu sein, Tonotopie-Studien des auditorischen Kortex an MRT-Geräten mit nur 1,5 T durchzuführen, da die räumliche Auflösung zu gering zu sein scheint. In einer Studie von Formisano et al. (2003) wurde mittels eines 7 T-Gerätes der menschliche primäre auditorische Kortex auf Vorhandensein tonotoper Karten untersucht. Darin wurden zwei zueinander spiegelsymmetrische tonotope Repräsentationen beschrieben. Die tiefsten verwendeten Frequenzen dieser Studie lagen bei 500 Hz. Vor allem die tieferen Frequenzen lagen sehr eng beieinander. In Bezug auf die vorliegende Studie lässt sich mutmaßen, dass LFT-Stimulationen selbst bei derzeit höchstmöglicher räumlicher Auflösung keine Aufschlüsselung in Frequenzbänder erlauben würde, die sich von 500 Hz-Bändern unterscheiden ließen.

##### **4.1.5. fMRT-Ergebnisse im Zusammenhang mit den Spektralanalysen**

Die durchgeführten Spektralanalysen dienten auch der Untersuchung des Lärms, dem das Gehör während der MRT-Messungen ausgeliefert war. Eine wirkliche Ruhebedingung gab es zu keinem Zeitpunkt. Selbst im Ruhezustand des MRT-Scanners produzierten die Heliumpumpe und die elektrischen Schaltkreise des MRT bereits eine deutliche Störfrequenz bei 50 Hz mit ca. 60 dB, die die Hörschwelle überschritt. Die während der Epi-Sequenzen aufgenommenen Spektralanalysen zeigten als lauteste Hintergrundgeräusche Frequenzen oberhalb von 800 Hz mit mehr als 80

#### 4. Diskussion

---

dB. Die eingespielten Reizparadigmen ließen sich jeweils als optisch deutlich aus dem Hintergrundrauschen herausragende Frequenzlinien erkennen. Es ist bekannt, dass der auditorische Kortex in der Lage ist, zwischen Vordergrund- und Hintergrundgeräuschen zu unterscheiden (Scheich et al., 1998; Uppenkamp et al., 2008). Alle in dieser Studie verwendeten Stimuli lagen bezüglich Lautstärke deutlich oberhalb des vom Gerät emittierten Geräusches. Der Hauptschwerpunkt der gerätebedingten Hintergrundgeräusche lag bei Frequenzen oberhalb von 800 Hz. Die verwendeten Stimulationsfrequenzen lagen unterhalb von 500 Hz und hoben sich damit deutlich vom Hintergrundgeräusch ab. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Gruppenanalyse belegen, dass sehr deutliche Reizantworten auf die ausgewählten Stimuli stattfanden.

Die roten Spektren zeigten den Frequenzgehalt, der während einer Input-Phase auf das Gehör einwirkte. Sie zeigten zusätzlich zu dem permanent vorhandenen Gerätelärm deutlich hervorgehobene Peaks der verwendeten Stimulationsfrequenzen. Jede Stimulationsfrequenz wurde zusätzlich von technischen Oberwellen begleitet. Oberwellen sind Frequenzen, die ein Vielfaches zu ihrer Grundfrequenz darstellen und die meist als Begleitphänomen von Schwingungen auftreten. Im Falle der 500 Hz-Stimulation lag die erste Oberwelle bei 1000 Hz gerade noch am Rand des Spektrums sichtbar mit ca. 60 dB. Je höher der Pegel ist, mit dem eine Frequenz in einem technischen System verarbeitet wird, umso stärker werden auch die Oberwellen ausfallen. Aufgrund der Tatsache, dass unser Gehör zu tieferen Frequenzen hin deutlich weniger sensibel reagiert, war es erforderlich, in den tieferen Frequenzbereichen lauter zu stimulieren. Die 48 Hz-Stimulation mit einem Pegel von 110 dB wies im Spektrum zwei deutlich sichtbare Oberwellen auf. Sowohl bei 96 als auch bei 144 Hz erreichten die Oberwellen Pegel von über 80 dB. Die im Hintergrundrauschen enthaltene Frequenz von 50 Hz bei etwa 60 dB wurde deutlich an Lautstärke vom Hauptstimulus übertroffen. Trotz des Überlappens von Stimulus und der permanent vorhandenen 50 Hz-Schwingung zeigte sich eine klare kortikale Aktivierung, unter Umständen auch dadurch bedingt, dass begleitende Oberwellen im hörbaren Bereich lagen. Talavage und Edmister (2004) zeigten in ihrer Studie, dass Gerätegeräusche, die den auditorischen Kortex aktivierten, zu einer Reduktion der Reizantwort führten und dass eine Steigerung des Pegels des Stimulus dann nicht zwingend eine deutliche Aktivierung des Kortex bewirkten. Dieser Studie zu Folge sei eine Nicht-Linearität der Reizantwort infolge von Überlappungen von Input- und Non-

Input-Bedingungen zu erwarten. Spätestens wenn bereits das permanent vorhandene Grundgeräusch zu einer Saturierung der BOLD-Antwort führte, ließe sich durch den eigentlichen Stimulusinput keinerlei Aktivierung messen. Offensichtlich war das in der vorliegenden Studie verwendete Paradigma stabil genug, um trotz der Frequenzüberlagerungen noch eine messbare Aktivierung zu bewirken. Möglicherweise sorgten sowohl die höhere Lautstärke als auch die Oberwellen und die Rhythmik, in der die Frequenz präsentiert wurde, für die eindeutige Reizantwort im Kortex.

Im Falle der 12 Hz-Stimulationen mit Lautstärken von 120 und 110 dB war jeweils die erste Oberwelle deutlich als Peak im Spektrum zu erkennen, die sich vom Hintergrundgeräusch abhob. Der Peak bei 36 Hz überstieg bei beiden Stimulationsbedingungen die Hörschwelle. Während die Oberwellenthematik bei den anderen Stimulationsbedingungen unwichtiger schien, erhielt sie im Falle des Infraschallstimulus eine stärkere Bedeutung. Infraschall ist, wie bereits an anderer Stelle in dieser Arbeit ausgeführt, definiert als Schall mit Frequenzen unterhalb von 20 Hz. Eine Stimulation ausschließlich mit Infraschall wäre notwendig, um eine tatsächliche Aussage darüber machen zu können, ob Infraschall alleine eine kortikale Aktivierung bewirken kann. Zumindest sollten die auftauchenden Oberwellen unterhalb der Hörschwelle liegen oder von Geräuschen verdeckt werden. Um dem Gehör eine realistische Chance zu geben, Infraschall wahrzunehmen, mussten aber hohe Pegel der Grundfrequenz eingespielt werden. Die leiseste 12 Hz-Stimulation dieser Studie wies aber bereits eine begleitende Oberwelle auf, die oberhalb der Hörschwelle lag. Mittels fMRT ließ sich zu dieser Stimulation keine kortikale Reizantwort messen.

Die technischen Schwierigkeiten auf audiologischer Seite sowie die bekannte Unsensibilität derzeitiger fMRT-Messungen gegenüber schwelennah präsentierten Reizen stehen zur Zeit noch dem Ziel entgegen, eine klare Aussage zur Aktivierbarkeit des auditorischen Kortex durch Infraschall treffen zu können.

### **4.1.6. Dummy-Messungen**

Die dargestellten Aktivierungen, die sich am Dummy nachweisen ließen, kamen höchst wahrscheinlich durch Resonanzeffekte im Magnetfeld zustande. Durch die Schwingungen werden Wassermoleküle im Dummy in Bewegung versetzt. Mit den Bewegungen der Wassermoleküle lassen sich auch Veränderungen der Protonenspins

messen. In Analogie dazu führt die Strömung in größeren Gefäßen ebenfalls zu Flussartefakten, die in der Auswertung als Aktivität ausgegeben wird.

### **4.2. Limitationen**

#### **4.2.1. Studienteilnehmer**

Die hier vorgestellte Studie umfasste mit 19 gemessenen Probandinnen ein vergleichsweise kleines Kollektiv. Für eine repräsentative Studie würde man größere Teilnehmerzahlen anstreben, um die statistische Aussagekraft zu steigern.

Die Beschränkung des Untersuchungskollektiv auf weibliche Probanden begründet sich dadurch, dass vor allem Frauen oberhalb des 40. Lebensjahres häufiger über LFT-assoziierte Beschwerden klagen als Männer. Um eine umfassendere Aussage über die Bedeutung von Infraschall für die allgemeine Bevölkerung treffen zu können, sollten weibliche wie männliche Probanden, gesunde und VAD-Betroffene verschiedener Altersgruppierungen in einer Folgestudie untersucht werden.

Es wäre sinnvoll, jedem Teilnehmer eine angemessene Entschädigung für den Versuchsaufwand zu zahlen, um die Compliance zu erhöhen. Die Probandinnen lagen mehr als 40 Minuten im fMRT-Scanner und waren wenig motiviert, vor und nach der Messung einen ausführlichen Fragebogen zum Allgemeinbefinden bzw. ein komplexes Persönlichkeitsinventar auszufüllen. Zur genauen Erfassung der Persönlichkeitsprofile LFT-affektierter Patienten wäre dies aber erforderlich.

#### **4.2.2. fMRT-Messung**

Zukünftige Messprotokolle sollten weiter optimiert werden, um die Untersuchungsdauer zu reduzieren. Zur Steigerung des räumlichen Auflösungsvermögens wäre es wünschenswert, an einem Gerät mit stärkerem Magnetfeld als 1,5 Tesla arbeiten zu können. Außerdem sollten zukünftige Messprotokolle die Anwendung von „cardiac gating“ beinhalten, also einer an den Herzzyklus angepassten Messung. Da die Epi-Sequenzen anfällig für Bewegungsartefakte sind, führt bereits der Blutausstrom in die Karotiden und Basilararterie in der Systole zu Bewegung in den Hirnstammregionen und beeinträchtigt den Verlauf der BOLD-Kurve. „Cardiac gating“ könnte ermöglichen, zusätzlich zur Darstellung der Aktivierung im Kortex auch die der auditorischen Kerne im Hirnstamm aufzuzeichnen. Die in der Einleitung detailliert dargestellte Unterteilung des auditorischen Systems in zahlreiche Kerne im Hirnstamm, die allesamt an der

Reizverarbeitung in maßgeblichem Umfang teilnehmen, lässt eine Untersuchung deren Aktivität während eines Paradigmas sinnvoll erscheinen. Im Fall, dass reine Infraschallreize keine Aktivierung im Kortex bewirkten, würden unter Umständen Aktivierungen im Bereich des Hirnstamms einen Effekt aufdecken. Die Tatsache, dass Hensel et al. (2007) mittels Infraschallstimulation von 6 Hz otoakustische Emissionen (OAE) der Cochlea modulieren konnten, lässt vermuten, dass zumindest auf der Ebene des oberen Olivenkomplexes Aktivierungen zu finden sein müssten. Vom oberen Olivenkomplex aus gibt es Projektionen zu den OHC, die durch ihre Motilität die OAE auslösen (Nieuwenhuys, 1984). Die zusätzliche Durchführung von Diffusion tensor imaging (DTI)-Messungen könnte wichtige Informationen über Faserverbindungen beitragen.

Mittels koronarer Schichtführung wäre außerdem eine detailliertere Studie von emotions-assoziierten Strukturen wie dem limbischen System möglich. Eine mögliche Arbeitshypothese wäre, dass VAD-Patienten infolge von LFN vor allem in diesen Bereichen eine andere Reaktionsweise zeigen als Gesunde.

Auch wenn es zum derzeitigen Standard in der fMRT-Auswertung gehört, dass die aktivierten Areale aus Ergebnissen von Gruppenanalysen nach dem Talairach-Daemon (Lancaster et al., 1997) Brodmann Arealen zugeordnet werden, muss diese Praxis kritisch hinterfragt werden, wie auch Uylings et al. (2005) anhand von BA 17 aufzeigen.

### **4.2.3. Akustische Stimulation**

In der hier vorliegenden Studie wurde vergleichsweise laut stimuliert. Je lauter die 12 Hz-Stimuli präsentiert wurden, desto deutlicher traten auch die Oberwellen auf. In Folgestudien sollte darauf geachtet werden, dass diese Oberwellen möglichst gering bleiben oder im Maschinenlärm akustisch maskiert werden. Zum direkten Nachweis, dass Infraschall in der Lage ist, den auditorischen Kortex zu aktivieren, wäre es notwendig, reine 12 Hz Stimulation ohne Obertöne im Hörbereich zu applizieren. Die technische Aufrüstung mit hochwertigeren Lautsprechern könnte bereits die Pegel von Oberwellen minimieren. Zusätzlich sollte während zukünftiger Messungen ein kontinuierliches Breitband-Rauschen für Frequenzen oberhalb des gewünschten Infraschallspektrums eingespielt werden, um eventuell auftauchende Oberwellen zu maskieren. Gleiches gilt für die lauten Geräuschpegel des MRT-Scanners. Auch wenn diese Geräusche bei permanentem Betrieb der Epi-Sequenz während einer Messung

immer vorhanden sind und sich somit bei einem Blockparadigma herausrechnen müssten, variieren die vom Gerät emittierten Geräusche rhythmisch. Um sicher zu gehen, dass diese Töne keinerlei Einfluss auf die Messungen haben, wäre es vermutlich sinnvoll, auch diese zu maskieren. Ein während eines vergleichbaren Reiz-Paradigmas eingespieltes Rauschen müsste in etwa einen Pegel von 80 dB aufweisen.

### **4.2.4. Schwellenwert der Einspielung**

Der Effekt von unterschwellig präsentiertem Infraschall sollte genauer untersucht werden. Auch für die Frequenzen, die klassischer Weise zu unserem Hörspektrum gezählt werden, wäre es interessant zu bestimmen, bis zu welchem Lautstärkepegel eine kortikale Aktivierung bewirkt werden kann und inwiefern dieser mit der allgemeinen Hörschwelle übereinstimmt. Trotz des sehr lauten Gerätegeräuschpegels sollte möglichst leise stimuliert werden, um das Gehör keiner unnötigen Belastung auszusetzen.

### 5. Zusammenfassung

Das Hauptziel dieser Pilotstudie war es, eine Aussage zur Aktivierung auditorischer Kortexareale durch niedrigfrequente Töne (LFT) und Infraschall treffen zu können in Relation zu Frequenzen, für die unser Gehör sensibler ist.

Der Tiefton- und Infraschallbereich ist von besonderem Interesse, da in der Literatur Hinweise auf gesundheitliche Schädigungen durch tieffrequente Emissionen existieren, wie sie u.a. durch Großmaschinen, Flugzeuge, Heizkraftwerke sowie im militärischen Bereich entstehen.

Hierzu wurden neunzehn gesunde Probandinnen mit normalem Hörvermögen einer funktionellen MRT-Untersuchung in einem 1,5 Tesla MRT unterzogen. Eingesetzt wurde ein hierfür neu entwickeltes experimentelles Setup zur Applikation der niedrigfrequenten akustischen Stimuli mit simultaner Spektralanalyse.

Die vorliegende Studie zeigt, dass eine Aktivierung des auditorischen Kortex durch niedrigfrequenten Schall stattfindet und bildgebend nachweisbar ist.

Wie die Spektralanalysen ergaben, ging mit jeder 12 Hz-Stimulation zugleich eine Stimulation vor allem der zweiten Oberwelle von 36 Hz einher. Diese Oberwelle hatte einen deutlich geringeren Schalldruckpegel als die Grundfrequenz im Infraschallbereich. Aufgrund der Tatsache, dass das menschliche Gehör für Schall oberhalb von 20 Hz sensibler ist, kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Oberwellen für die gemessenen Aktivierungen im auditorischen Kortex mitverantwortlich waren. Einen eindeutigen Nachweis, dass Infraschall alleine eine kortikale Aktivierung bewirken kann, konnte daher im Rahmen dieser Studie jedoch nicht erbracht werden.

Unter Berücksichtigung des komplexen technischen Versuchsaufbaues und der im Rahmen der vorliegenden Messungen gewonnenen Erkenntnisse können konzeptionelle Optimierungen für nachfolgende Infraschallprojekte abgeleitet werden.

Der erstmalige Nachweis einer LFT-induzierten kortikalen Stimulation bzw. einer erhöhten auditorischen Suszeptibilität von Patienten gegenüber Infraschall hätte weitreichende, u.a. arbeitsmedizinische und umwelthygienische Implikationen; gegenwärtig werden die potentiell pathogenen Effekte dieser Frequenzen häufig als Erkrankung des psychosomatischen Formenkreises betrachtet und verbindliche arbeitsmedizinische Grenzwerte wurden bisher nicht definiert.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 **“Editorial: Infrasound”**. Lancet 1973; 2, no. 7842: 1368-9.
- 2 **Alves-Pereira M, Branco NAAC**. Vibroacoustic disease: biological effects of infrasound and low-frequency noise explained by mechanotransduction cellular signalling. Progress in Biophysics and Molecular Biology 2006; 93, no. 1-3: 256-79.
- 3 **Alves-Pereira M**. Noise-induced extra-aural pathology: a review and commentary. Aviat Space Environ Med 1999; 70(3 Pt 2):A7-21.
- 4 **Attwell D, Iadecola C**. The neural basis of functional brain imaging signals. Trends in Neuroscience 2002; 25(12): 621-625.
- 5 **Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, et al**. Time course EPI of human brain function during task activation. Magn Reson Med 1992; 25(2):390-7.
- 6 **Bernal B, Altman N R**. Auditory functional MR imaging. American Journal of Roentgenology 2001; 176, no. 4: 1009-15.
- 7 **Binder J R, Swanson SJ, Hammeke TA**. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada test. Neurology 1996; 46(4):978-84.
- 8 **Branco NAAC, Alves-Pereira M**. Vibroacoustic disease. Noise & Health 2004; 6, no. 23: 3-20.
- 9 **Branco NAAC, Ferreira JR, Alves-Pereira M**. Respiratory pathology in vibroacoustic disease: 25 years of research. Revista Portuguesa De Pneumologia 2007; 13, no. 1: 129-35.
- 10 **Busnel RG, Lehmann AG**. Infrasound and sound: differentiation of their psychophysiological effects through use of genetically deaf animals. *The Journal of the Acoustical Society of America* 1978; 63, no. 3: 974-7.
- 11 **Buxton RB, Frank LR**. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. J Cereb Blood Flow Metab. 1997; 17(1):64-72.

- 12 Corso JF.** Absolute thresholds for tones of low frequency. *Am J. Psychol.* 1958; 71:367-374
- 13 Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, et al.** Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain: A Journal of Neurology* 1995; 118 ( Pt 6): 1411-9.
- 14 Di Salle F, Esposito F, Scarabino T, et al.** fMRI of the auditory system: understanding the neural basis of auditory gestalt. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 21, no. 10: 1213-24.
- 15 Duck FA.** Medical and non-medical protection standards for ultrasound and infrasound. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2007, 93, no. 1-3: 176-91.
- 16 Evans MJ, Tempest W.** Some effects of infrasonic noise in transportation. *J. Sound Vib.* 1972; 22(1): 19-24.
- 17 Fecci R Barthelemy R, Bourgoïn J, et al.** The action of infrasonic waves on the body. *La Medicina Del Lavoro* 1971; 62, no. 2: 130-50.
- 18 Feldmann J, Pitten FA.** Effects of low frequency noise on man-a case study. *Noise & Health* 2004; 7, no. 25: 23-8.
- 19 Ferreira JR, Albuquerque e Sousa J, Foreld P et al.** Abnormal respiratory drive in vibroacoustic disease. *Rev Port Pneumol* 2006; 12(4): 369-74.
- 20 Formisano E, Kim DS, Di Salle F, et al.** Mirror-symmetric tonotopic maps in human primary auditory cortex. *Neuron* 2003; 40, no. 4: 859-69.
- 21 Fox PT, Raichle ME.** Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1986; Vol 83. 1140-1144.
- 22 Frackowiak RS, Friston KJ, Frith CD, et al.** *Human Brain Function.* Academic Press 2004.
- 23 Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, et al.** Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb Kortex* 1996; 6(2):156-64.
- 24 Friston KJ, Frith CD, Frackowiak RS, et al.** Characterizing dynamic brain responses with fMRI: a multivariate approach. *Neuroimage* 1995; 2(2):166-72.
- 25 Friston KJ, Tononi G, Reeke GN, et al.** Value-dependent selection in the brain: simulation in a synthetic neural model. *Neuroscience* 1994; 59(2):229-43.
- 26 Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, et al.** Stochastic designs in event-related fMRI.

Neuroimage. 1999; 10(5):607-19.

- 27 Gallagher TA, Nemeth AJ, Hacein-Bey L.** An introduction to the Fourier transform: relationship to MRI. *AJR. American Journal of Roentgenology* 2008; 190, no. 5: 1396-405.
- 28 Garstang M.** Long-distance, low-frequency elephant communication. *Journal of Comparative Physiology. A, Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 2004; 190, no. 10: 791-805.
- 29 Gitelman DR, Parrish TB, Friston KJ, et al.** Functional anatomy of visual search: regional segregations within the frontal eye fields and effective connectivity of the superior colliculus. *Neuroimage* 2002; 15(4):970-82.
- 30 Gjedde A und Marrett S.** Glycolysis in neurons, not astrocytes, delays oxidative metabolism of human visual cortex during sustained checkerboard stimulation in vivo. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2001; 21, no. 12: 1384-92.
- 31 Gjedde A, Marrett S, Vafae M.** Oxidative and nonoxidative metabolism of excited neurons and astrocytes," *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2002; 22, no. 1: 1-14.
- 32 Goebel R, Esposito F, Formisano E.** Analysis of the FIAC data with Brain Voyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis. *Hum Brain Mapp.* 2006; 27(5):392-401.
- 33 Gordon GRJ, Choi HB, Rungta RL, et al.** Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature* 2008; 11;456(7223):745-9.
- 34 Hall C N, Attwell D.** Neuroscience: Brain power. *Nature* 2008; 456, no. 7223 :715-6.
- 35 Harding G W, Bohne BA, Lee SC, et al.** Effect of infrasound on cochlear damage from exposure to a 4 kHz octave band of noise. *Hearing Research* 2007; 225, no. 1-2: 128-38.
- 36 Harris CS, Johnson DL.** Effects of infrasound on cognitive performance. *Aviation, Space, and Environmental Medicine* 1978; 49, no. 4: 582-6.
- 37 Harris CS, Sommer HC, Johnson DL.** Review of the effects of infrasound on man.

- Aviation, Space, and Environmental Medicine 1976; 47, no. 4: 430-4.
- 38 Hart HC, Palmer AR, Hall DA.** Heschl's gyrus is more sensitive to tone level than non-primary auditory cortex. *Hear Res.* 2002; 171(1-2):177-190.
- 39 Hensel J, Dommes E, Scholz G.** Investigation on Auditory Cortex Activation by Low-Frequency Sound and Infrasound Using Magnetic Resonance Imaging: Stimulus Generation and Control, and Noise Assessment. *Deutsche Gesellschaft für Akustik (Hrsg.): Fortschritte der Akustik - NAG/DAGA 2009 , Proceedings of the NAG/DAGA 2009 International Conference on Acoustics, Rotterdam, 23-26 March 2009.*
- 40 Hensel J, Scholz G, Hurttig U, et al.** Impact of infrasound on the human cochlea. *Hearing Research* 2007; 233(1-2), 67-76.
- 41 Holmes AP, Friston KJ.** Generalisability, random effects and population inference. *NeuroImage* 1998; volume 7, page S754.
- 42 Huang Z, Liang Z, Shi X, et al.** [The psychological effect of minesweeping infrasonic field]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi = Zhonghua Laodong Weisheng Zhiyebing Zazhi = Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases* 2003; 21(1), 27-9.
- 43 Ihssan A Abdul-Kareem und Vanessa Sluming.** Heschl gyrus and its included primary auditory cortex: structural MRI studies in healthy and diseased subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 2008; 28, no. 2: 287-99.
- 44 Jäncke L, Shah NJ, Posse S, et al.** Intensity coding of auditory stimuli: an fMRI study. *Neuropsychologia* 1998; 36: 875-883.
- 45 Jäncke L, Wüstenberg T, Schulze K, et al.** Asymmetric responses of the auditory cortex to monaural and binaural stimulation. *Hearing research* 2002; 170: 166-178.
- 46 Kandel E, Schwartz J, Jessell T.** *Principles of Neural Science.* 4. Aufl. McGraw-Hill Medical; 2000.
- 47 Kayser C, Petkov C, Logothetis N K.** Tuning to sound frequency in auditory field potentials. *Journal of Neurophysiology* 2007; 98, no. 3: 1806-9
- 48 Khalfa S, Collet L.** Functional asymmetry of medial olivocochlear system in humans. Towards a peripheral auditory lateralization. *Neuroreport* 1996; 10;7(5):993-6.
- 49 Khalfa S, Veuille E, Collet L.** Influence of handedness on peripheral auditory asymmetry. *Eur J Neurosci.* 1998; 10(8):2731-7.
- 50 Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al.** Dynamic magnetic resonance imaging of

## 6. Literaturverzeichnis

---

human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 15; 89(12):5675-9.

- 51 **Lancaster JL, Summerlin JL, Rainey L, et al.** The talairach daemon, a database server for talairach atlas labels. *NeuroImage*. 1997; 5S633.
- 52 **Landstroem U, Lundstroem R, Bystroem M.** Exposure to infrasound- perception and changes in wakefulness. *J. Of Low Frequency Noise and Vibration* 1983; 2: 1-11.
- 53 **Lehmann AG, Busnel RG.** Reduction of swimming time in mice through interaction of infrasound and alcohol. *Psychopharmacology* 1979; 65, no. 1: 79-84.
- 54 **Leighton TG.** What is ultrasound? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2007; 93(1-3):3-83.
- 55 **Leonard CM, Puranik C, Kuldau, et al.** Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: where is it? *Cereb. Cortex*. 1998 Juli 1;8(5):397-406.
- 56 **Leventhall G.** What is infrasound? *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2007; 93, no. 1-3: 130-7.
- 57 **Leventhall HG.** Low frequency noise and annoyance. *Noise & Health* 2004; 6, no. 23: 59-72.
- 58 **Logothetis NK, et al.** Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412, no. 6843 : 150-7.
- 59 **Logothetis NK.** What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453, no. 7197: 869-78.
- 60 **Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft R, et al.** An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003; 19(3):1233-9.
- 61 **Marquardt T, Hensel J, Mrowinski D, et al.** Low-frequency characteristics of human and guinea pig cochleae. *J Acoust Soc Am*. 2007; 121(6):3628-38.
- 62 **McAngus TNP, Rosengren Sally M, et al.** Tuning and sensitivity of the human vestibular system to low-frequency vibration. *Neuroscience Letters* 2008; 444, no. 1: 36-41.
- 63 **Moelker A und Pattynama PMT.** Acoustic noise concerns in functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping* 2003; 20, no. 3.
- 64 **Mohr GC, et al.** Effects of low frequency and infrasonic noise on man. *Aerospace*

*Medicine* 1965; 36: 817-24.

- 65 Møller H, Pedersen CS.** Hearing at low and infrasonic frequencies," *Noise & Health*. 2004; 6, no. 23: 37-57.
- 66 Nieuwenhuys R.** Anatomy of the auditory pathways, with emphasis on the brain stem. *Advances in Oto-Rhino-Laryngology* 1984; 34: 25-38.
- 67 Nir Y, Fisch L, Mukamel R, et al.** Coupling between Neuronal Firing Rate, Gamma LFP, and BOLD fMRI Is Related to Interneuronal Correlations. *Current Biology* 2007; 17(15):1285, 1275.
- 68 Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al.** Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87, no. 24: 9868-72.
- 69 Oldfield RC.** The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9(1):97-113.
- 70 Ozaki I, Hashimoto I.** Human tonotopic maps and their rapid task-related changes studied by magnetic source imaging. *Can J Neurol Sci.* 2007; 34(2):146-53.
- 71 Paschal C B und Douglas Morris H.** K-space in the clinic. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI* 2004; 19, no. 2: 145-59.
- 72 Pei Z, Sang H, Li R, et al.** Infrasound-induced hemodynamics, ultrastructure, and molecular changes in the rat myocardium. *Environ Toxicol.* 2007; 22(2):169-75.
- 73 Penhune VB, Zatorre RJ.** Interhemispheric differences in the human primary auditory cortex. *Cerebral Cortex* 1996; 6: 661-672;
- 74 Robinson DW, Dadson RS.** A re-determination of the equal-loudness relations for pure tones. *British J. Appl. Physics* 1956; 7:166-181.
- 75 Rosenzweig MR.** Representations of the two ears at the auditory cortex. *Am J Physiol.* 1951; 167(1):147-58.
- 76 Sand HE, Karlsen.** Detection of infrasound and linear acceleration in fishes. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 2000; 355, no. 1401: 1295-8.
- 77 Scarff CJ, Dort JC, Eggermont JJ, et al.** The effect of MR scanner noise on auditory cortex activity using fMRI. *Human Brain Mapping* 2004; 22, no. 4: 341-9.

- 78 Scheich H, Baumgart F, Gaschler-Markefski B, et al.** Functional magnetic resonance imaging of a human auditory cortex area involved in foreground-background decomposition. *Eur J Neurosci.* 1998; Feb ;10(2):803-9.
- 79 Schermuly L, Klinke R.** Origin of infrasound sensitive neurons in the papilla basilaris of the pigeon: an HRP study. *Hear Res.* 1990; 48 (1-2):69-77.
- 80 Schönwiesner M, Cramon DY, Rübsamen R.** Is it tonotopy after all? *NeuroImage* 2002; 17:1144-1161.
- 81 Schönwiesner M, Krumbholz K, Rübsamen R, et al.** Hemispheric Asymetry for Auditory Processing in the Human Auditory Brain Stem, Thalamus and Cortex. *Cerbral Cortex* 2007; 17: 492-499.
- 82 Schummers J, Yu H, Sur M.** Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science* 2008; 320(5883):1638-43.
- 83 Schust M.** Effects of low frequency noise up to 100 Hz. *Noise & Health* 2004; 6; 23, 73-85.
- 84 Sienkiewicz Z.** Rapporteur report: Roundup, discussion and recommendations. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006; 93(1-3), 414-20.
- 85 Talairach J, Tournoux P.** Co-Planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. Georg Thieme Verlag. Thieme Medical Publishers, Stuttgart, New York. 1988
- 86 Talavage TM, Edmister WB.** Nonlinearity of fMRI responses in human auditory cortex. *Human Brain Mapping* 2004; 22, no. 3: 216-28.
- 87 Townsend J, Adamo M, Haist F.** Changing channels: An fMRI study of aging and cross-modal attention shifts. *NeuroImage* 2006; 31: 1682-1692.
- 88 Uppenkamp S, Ernst MA, Verhey JI.** Repräsentation von psychoakustischer Maskierung bei modulierten und unmodulierten Störgeräuschen im auditorischen Kortex. *Fortschritte der Akustik-DAGA* 2008; 189-190.
- 89 Uylings HBM, Rajkowska G, Sanz-Arigita E, et al.** Consequences of large interindividual variability for human brain atlases: converging macroscopical imaging and microscopical neuroanatomy. *Anatomy and Embryology* 2005; 210, no. 5-6: 423-31.
- 90 Verzini AM, Ortiz Skarp AH, Nitardi AH, et al.** A laboratory experiment on very low frequency sound effects. *Appl.acoustics* 1999; 57:69-77.
- 91 von Gierke HE.** Development of a uniform approach to characterize noise impact on

people. Aviation, Space, and Environmental Medicine 1976; 47, no. 1: 45-53.

- 92 Watanabe T, Møller H.** Low frequency hearing thresholds in pressure field and free field. J.Low Frequency Noise Vibrat. 1990; 9, 106-115.
- 93 Wayne K P, Clow A, Edwards S, et al.** Effects of nighttime low frequency noise on the cortisol response to awakening and subjective sleep quality. Life Sciences 2003; 72, no. 8 : 863-875.
- 94 Wayne K P, Bengtsson J, Rylander R, et al.** Low frequency noise enhances cortisol among noise sensitive subjects during work performance. Life Sciences 2002; 70, no. 7 : 745-58.
- 95 Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B.** Wie funktioniert MRI? 4. Aufl. Springer-Verlag GmbH; 2003.
- 96 Westin JB.** Infrasound: a short review of effects on man. Aviation, Space, and Environmental Medicine 1975; 46, no. 9: 1135-40.
- 97 Whittle LS, Collins SJ, Robinson DW.** The audibility of low frequency sounds. J. Sound Vib. 1972; 21:431-448.
- 98 Wolf F, Kirchhoff F.** Neuroscience: Imaging Astrocyte Activity. Science 2008; 20;320(5883):1597-1599.
- 99 Yeowart NS, Evans MJ.** Thresholds of audibility for very low-frequency pure tones. The Journal of the Acoustical Society of America 1974; 55, no. 4: 814-8.

### **Skripts zur Programmanwendung:**

- 100** <http://www.brainvoyager.com/>
- 101 Seitz, Heinecke, Goebel:** Random Effects Analyse.

### **Sonstige Literatur aus dem Internet:**

- 102 DIN 45680,** Ausgabe: 1997-03, Messung und Bewertung tieffrequenter Geräuschemissionen in der Nachbarschaft.
- 103 ISO - International Organization for Standardization.** ISO - International Organization for Standardization . ISO 226:2003.