

Institut für Nuklearmedizin der
Technischen Universität München
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

Vibrotaktiler Mapping des sensorimotorischen Kortex
mit der Funktionellen Magnetresonanztomographie:
Untersuchung der Robustheit von Paradigmen für den
klinischen Einsatz an der unteren Extremität

KARSTEN HEUBACH

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. B. J. Krause
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 26.06.2007 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 23.01.2008 angenommen.

1. Inhaltsverzeichnis

1. INHALTSVERZEICHNIS	1
2. EINLEITUNG.....	3
2.1 STUDIENZIELE	6
3. GRUNDLAGEN.....	8
3.1 NEUROANATOMIE UND NEUROPHYSIOLOGIE	8
3.2 VIBROTAKTILE STIMULATION	12
3.3 BISHER VERWENDETE VIBROTAKTILE STIMULATIONSGENERATOREN	13
3.4 FUNKTIONELLE MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE (FMRT)	16
3.4.1 Gehirnaktivierung	17
3.4.2 Aktivierungsparadigmen	18
3.4.3 Datenanalyse	19
4. PROBANDEN, MATERIAL UND METHODIK.....	21
4.1 PROBANDEN	21
4.2 VIBROTAKTILE STIMULATION - DAS ACTUATOR-SYSTEM	22
4.3 DESIGN DER STUDIE	25
4.4 DURCHFÜHRUNG DER FMRT-MESSUNG UND MESSPROTOKOLL	27
4.5 FMRT – DATENAUSWERTUNG	28
5. ERGEBNISSE.....	31
5.1 EINZEL SUBJEKT ERGEBNISSE	31
5.2 GRUPPENERGEBNISSE	32
5.2.1 GRUPPENERGEBNISSE TABELLE	34
5.3 GRUPPENSUBTRAKTIONEN	35
5.3.1 GRUPPENSUBTRAKTIONEN TABELLE	36
5.4 SUBJEKTIVE EFFEKTE	37
6. DISKUSSION	38
7. ZUSAMMENFASSUNG	47
8. DANKSAGUNG	48
9. LITERATUR	50
10. ANHANG	60

2. Einleitung

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat sich in den letzten Jahren zu einem vielversprechenden Instrument für die Hirnfunktionsdiagnostik in den Neurowissenschaften entwickelt.

In der Neurologie und Neurorehabilitation ist eine Darstellung der Funktion (Funktionsmapping) des zerebralen Kortex besonders in der Akutphase oder im chronischen Stadium nach einem Schlaganfall (Cao Y et al., 1998), bei Schädel-Hirn- (Dimitrijevic MR et al., 1989, Fraser C et al., 2002) und Rückenmarkstraumata (Bicik et al., 1998, Dimitrijevic MR et al., 1984, 1987, 1988, 1992, Gerstenbrand et al., 1968a, Otte et al., 1999, Roelcke et al., 1997) von großem Interesse, da bei Patienten nach schwerem Schädel-Hirn- oder Rückenmarkstrauma bzw. bei Patienten im *Apallischen Syndrom* wichtige prognostische Informationen in Erweiterung morphologisch-anatomischer Prognosekriterien (Kampfl et al., 1998) gewonnen werden können. Für die Beurteilung motorischer Defizite im Rahmen der Planung der Rehabilitation ist es von entscheidender Bedeutung, inwieweit primär motorische und prämotorische Hirnareale bzw. primär und sekundär sensible Assoziationsareale betroffen sind (Dimitrijevic et al., 1991a, 1991b, Gerstenbrand et al., 1968b). Ein diagnostisches Potenzial ist für die fMRT außerdem im Bereich der primär neurodegenerativen Erkrankungen bzw. Erkrankungen aus dem extrapyramidalmotorischen Formenkreis (Haslinger et al., 2001) zu erwarten.

Im Bereich der präoperativen *neurochirurgischen Funktionsdiagnostik* können durch den Einsatz der fMRT Informationen über die Hemisphärendominanz bei Sprach- (Benson et al., 1999, Binder et al., 1996, Desmond et al., 1995, Hertz-Pannier et al., 1997, Reulen et al.,

1995, Yetkin et al., 1998) und Gedächtnisleistungen (Bellgowan et al., 1998, Detre et al., 1998, Jokeit et al., 2001, Killgore et al., 1999) vor epilepsiechirurgischen Eingriffen gewonnen werden. Der neurochirurgische Eingriff kann anhand von präoperativen fMRT-Untersuchungen in Bezug auf den operativen Zugangsweg und unter größtmöglicher Schonung eloquenter Hirnareale geplant werden, deren Verlust gravierende Funktionsdefizite zur Folge hätte. Des Weiteren können Darstellungen der fMRT-Untersuchung (fMRT-Maps) dem Neurochirurgen helfen, intraoperative Resektionsgrenzen exakter zu definieren bzw. Informationen über Funktionsshifts durch verdrängendes Tumorwachstum in die präoperative Planung einfließen zu lassen (Kurth et al., 1998, Polonara et al., 1999, Righini et al., 1996, Yetkin et al., 1998, Yousry et al., 1995).

Um die erwähnten potenziellen klinischen Anwendungen der fMRT auf breiter Basis einsetzen zu können, ist die Entwicklung und Einführung von standardisierten, reproduzierbaren und einfach durchzuführenden fMRT-Paradigmen mit einer hohen räumlichen Auflösung von elementarer Bedeutung. Der Verwendung von somatosensiblen Stimuli kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da diese auch passiv und ohne Mitwirkung des Patienten unter kontrollierten und reproduzierbaren Bedingungen appliziert werden können.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von neuen MR-tauglichen Generatoren zur Erzeugung vibrotakter Stimuli für die Erforschung des sensorimotorischen Systems entwickelt. So kamen etwa Druckluftsysteme (Gelnar et al., 1998 Golaszewski et al., 2002, Harrington et al., 2001, Stippich et al., 1999), Piezoelemente (Francis et al., 2000, Harrington et al., 2000, Maldjian et al., 1999), flexible mechanischen Wellen mit exzentrischer Masse (Golaszewski et al., 2002) oder magnetomechanische Systeme unter Ausnutzung der im statischen Magnetfeld des Scanners wirkenden Lorentzkraft zur Anwendung (Graham et al., 2001). In diesen

Studien konnte gezeigt werden, dass mit den verwendeten vibrotaktilen Stimuli in der funktionellen Magnetresonanztomographie gut aufgelöste Maps des sensorimotorischen Kortex gewonnen werden können. Diese Studien beschränkten sich aber ausschließlich auf den Einsatz vibrotaktile Stimuli an der Handfläche bzw. an den Fingerspitzen. Die Vibration an der Fußsohle bzw. an der unteren Extremität (Gurfinkel et al., 1998) wurde bisher in einigen PET-Studien eingesetzt (Bittar et al., 1999a, 1999b). Die Exploration der sensorimotorischen Gehirnaktivität bei vibrotaktile Stimulation an der Fußsohle bzw. an der unteren Extremität ist erst wenig erforscht. FMRT-Studien auf diesem Gebiet sind besonders deshalb so interessant, da der vibrotaktile Stimulus an der unteren Extremität sehr gut zum Funktionstest der afferenten somatosensiblen Bahnsysteme - ähnlich den bisher dafür verwendeten somatosensiblen evozierten Potentialen (SSEPs, Dimitrijevic et al., 1977, 1983) - eingesetzt werden könnte, jedoch mit wesentlich höherer räumlicher kortikaler Auflösung.

Um die Funktionalität des afferenten somatosensiblen Bahnsystems effektiv testen zu können, muss ein standardisiertes Paradigma für die untere Extremität durch die geeignete Wahl vibrotaktile Stimulationsparameter entwickelt werden. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, entwickelten Gallasch und Mitarbeiter (Gallasch et al., 2006) ein Actuator-basiertes vibrotaktiler Stimulationssystem. In einer Machbarkeitsstudie untersuchten Golaszewski und Mitarbeiter (Golaszewski et al., 2006) dieses computerkontrollierte Setup an gesunden Probanden bei 1mm Amplitude und 50 Hz Stimulationsfrequenz auf die Anwendbarkeit des Systems und konnten in einer ersten Gruppenuntersuchung stabile zerebrale Aktivierungen über die Gruppe zeigen (Abb. 1).

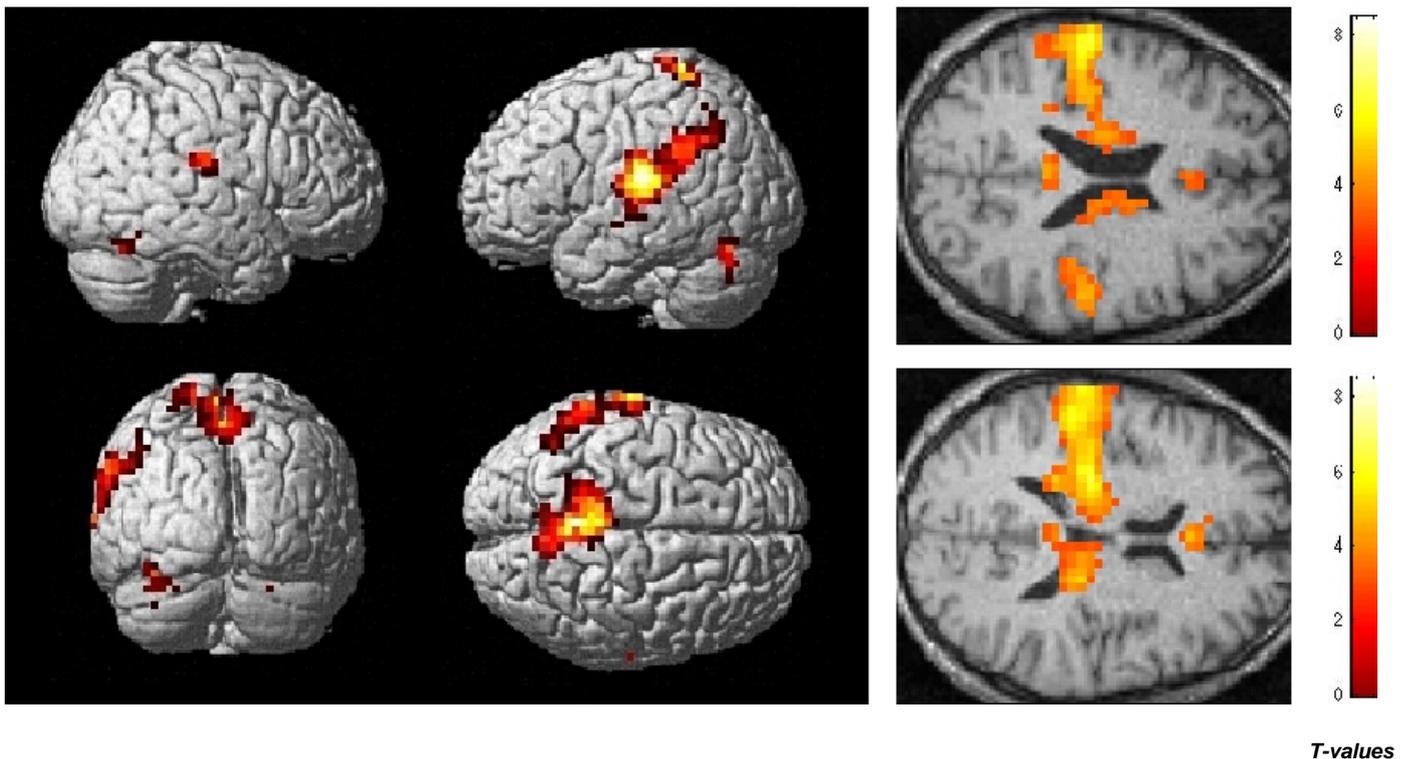


Abb. 1: Gruppenergebnisse (n=10) der Machbarkeitsstudie der vibrotaktilen Stimulation mit 50Hz, 1mm Amplitude (Golaszewski et al., 2006). Es konnten folgende Aktivierungen gezeigt werden: bilateral S2, kontralateral SM1, bilateral Cerebellum, Gyrus cinguli, insulärer Kortex sowie Thalamus

2.1 Studienziele

Basierend auf der Machbarkeitsstudie von Golaszewski und Mitarbeitern (Golaszewski et al., 2006) sollten im Rahmen dieser Dissertation untersucht werden, wie gut sich das verwendete Paradigma auf Einzelsubjektebene reproduzieren lässt, da es im klinischen Einsatz wichtig ist abzuschätzen, wie verlässlich die Aussagen über die Funktionalität des sensorimotorischen Kortex *eines* Patienten sind. Darüber hinaus wurden in dieser Arbeit in Erweiterung der Untersuchung von Golaszewski et al. vier Amplituden (0.4 und 1.6mm, mit und ohne Amplitudenmodulation von 25Hz) und eine Trägerfrequenz von 100Hz verwendet.

Ziel der Dissertation ist, die Fußvibration mit einem Actuatorsystem auf ihre Robustheit und Reproduzierbarkeit in der fMRT auf Einzelsubjektebene und Gruppenebene zu analysieren.

Dabei wurden folgende Fragestellungen im Detail berücksichtigt:

1. Variabilität der Einzelsubjektergebnisse im Vergleich zum Gruppenergebnis
2. Einfluss einer Amplitudenänderung auf die BOLD-Antwort
3. Einfluss einer Amplitudenmodulation auf die BOLD-Antwort

3. Grundlagen

3.1 Neuroanatomie und Neurophysiologie

Für die Übertragung somatosensibler Informationen zum Gehirn gibt es drei große afferente Bahnsysteme, das Hinterstrangsystem (epikritische Sensibilität, Tiefensensibilität), welches sich im lemniskalen System des Hirnstamms fortsetzt, das Vorderseitenstrangsystem für die protopathische Sensibilität sowie das Kleinhirnseitenstrangsystem.

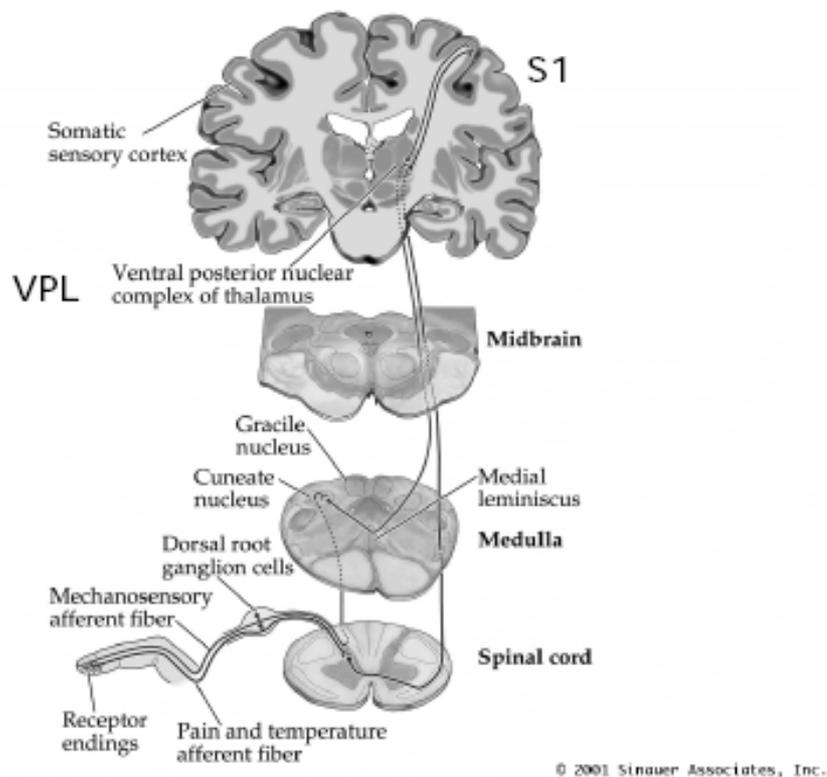


Abb. 2: Anatomie des somatosensiblen Systems (Abbildung aus Purves et al., 2001)

Während das Hinterstrangsystem die afferenten somatosensiblen Impulse der oberflächlichen und tiefen Mechanorezeptoren der Haut sowie die Impulse der Tiefensensibilität (Muskelspindel, Sehnen- und Gelenkrezeptoren) weiterleitet, überträgt das Vorderseitenstrangsystem die Empfindung für grobe Berührung und festen Druck (Tractus

spinothalamicus anterior), die Thermorezeption, das Schmerzempfinden (protopathische Sensibilität) sowie die Viszerozeption (Tractus spinothalamicus lateralis). Der Kleinhirnseitenstrang überträgt die Extero- und Propriozeption zum Kleinhirn.

Die Sinnesdaten der epikritischen Sensibilität (feine Berührung und differenzierte Druckwahrnehmung, Vibration) werden über markhaltige Nervenfasern der Klasse II geleitet. Dabei verläuft das erste Neuron ungekreuzt in den Hintersträngen bis zu den Hinterstrangkernen der Medulla oblongata (Nucleus cuneatus und gracilis), schaltet dort auf das zweite Neuron der somatosensiblen Bahn um, kreuzt als Lemniscus medialis in der Decussatio lemniscorum zur Gegenseite und zieht zum Nucleus ventrobasalis im Thalamus. Dieser erhält zusätzliche Afferenzen aus dem Nucleus dentatus des Kleinhirns. Im Thalamus erfolgt die zweite synaptische Umschaltung, und das Axon des dritten Neurons der somatosensiblen Bahn gelangt über das Crus posterius der Capsula interna zum primär sensiblen Kortex (Abb. 2).

Die Verarbeitung taktiler (< 10Hz), vibrotaktiler (10-50Hz) sowie vibratiler (>50Hz) Stimuli erfolgt vor allem über die tiefen Hautrezeptoren wie Meissner- und Pacini-Körperchen (Klasse II Afferenzen). An der Vibrationswahrnehmung sind auch die Muskelspindeln (Klasse Ia und II Afferenzen) beteiligt, die jedoch erst bei größeren Vibrationsamplituden (>1 mm) erregt werden (Abb. 4). Durch die Anregung der Muskelspindeln lässt sich in den betreffenden Muskelgruppen eine tonische Reflexantwort auslösen, die auf supraspinaler Ebene mitverarbeitet wird. Diese tonische Reflexantwort führt offenbar auch zu einer Mitbeteiligung zentralmotorischer Strukturen, da in der funktionellen Bildgebung bei vibrotaktiler Stimulation ohne Auslösung der tonischen Reflexantwort (tonischer Vibrationsreflex – TVR) bisher keine zentralmotorischen Funktionsareale nachgewiesen werden konnten (Gelnar et al., 1998,

Maldjian et al., 1999). In einigen Studien wurde bei vibrotaktile Stimulation unter Mitbeteiligung des TVR (Seitz, et al., 1992, Golaszewski et al., 2002a,b) Hirnaktivität auch in primär- und sekundär- motorischen Kortexarealen nachgewiesen.

Die Afferenzen der protopathischen Sensibilität erreichen den Kortex über das Vorderseitenstrang-System. Die Afferenzen werden im Rückenmark nach Eintritt in die Hinterwurzel im Hinterhorn umgeschaltet (zweites Neuron) und verlaufen nach Kreuzung in der Commissura alba zur Gegenseite im Tractus spinothalamicus anterior und lateralis zentralwärts. Dabei laufen die Bahnen für grobe Berührung und festen Druck im Tractus spinothalamicus anterior und die Bahnen für Schmerz und Temperatur im Tractus spinothalamicus lateralis. Der Vorderseitenstrang projiziert in die Formatio reticularis des Hirnstamms und in den Thalamus, von wo er distribuiert fast alle kortikalen Areale erreicht (Abb. 2).

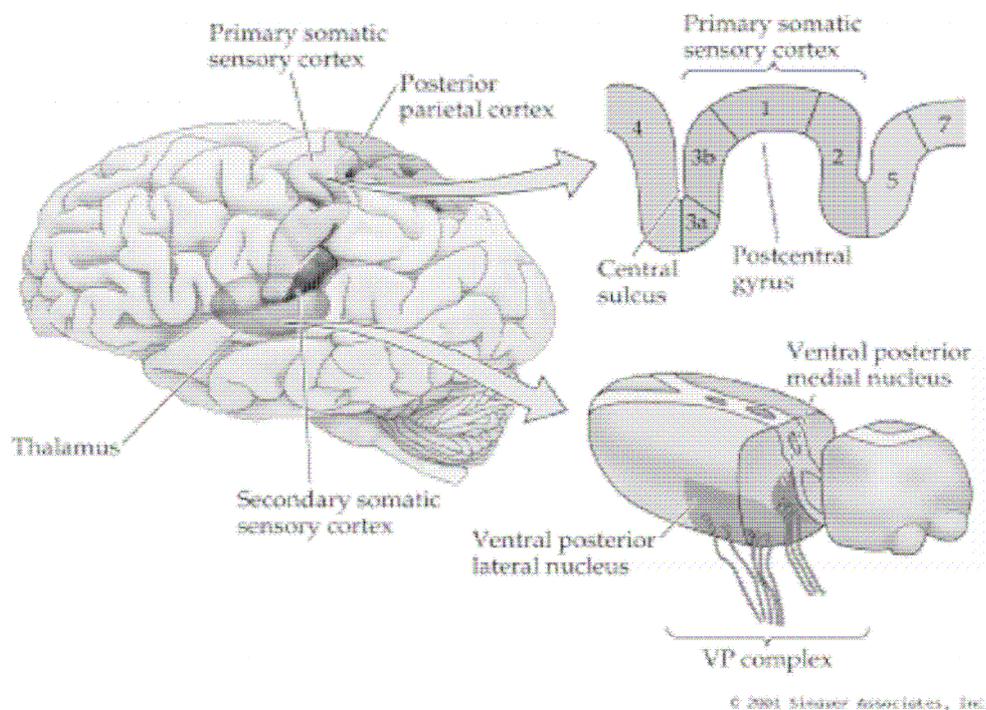


Abb. 3: Der somatosensorische Kortex (Abbildung aus Purves et al., 2001)

Die Kleinhirnseitenstrangbahn verbindet die Mechanorezeptoren der Haut mit dem Kleinhirn und setzt sich aus Tractus spinocerebellaris posterior und anterior zusammen. Die Fasern des Tractus spinocerebellaris übertragen die Informationen mit einer Geschwindigkeit von ca. 140 m/sec. Dies stellt die höchste Übertragungsgeschwindigkeit dar, die, wenn man die Funktion der spinozerebellären Fasern bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichtes berücksichtigt, entscheidend ist, um einen Einfluss auf den Muskeltonus ausüben zu können. Da das Kleinhirn ein wichtiges Koordinationszentrum für die Bewegung von Rumpf und Extremitäten darstellt, ist diese Afferenz für einen reibungslosen Bewegungsablauf besonders wichtig.

Der Tractus spinocerebellaris posterior entspringt von den Neuronen des Nucleus dorsalis (Stilling-Clarke) des Rückenmarks und projiziert ipsilateral zum Kleinhirn. Der Tractus spinocerebellaris anterior findet seinen Ursprung in den Neuronen an der Basis der Hinterhörner und verläuft sowohl ipsilateral als auch gekreuzt zum Kleinhirn. Die im Rückenmark gekreuzten Anteile kreuzen vor Eintritt in das Kleinhirn wieder zurück, so dass das Kleinhirn letztlich nur Afferenzen aus der ipsilateralen Körperhälfte erhält.

Die bis jetzt am wenigsten untersuchten aufsteigenden Leitungsbahnen im Rückenmark sind die propriospinalen Verbindungen. Es handelt sich dabei um kurze, in Serie geschaltete intersegmentale Verbindungen, die vor allem für die Schmerzwahrnehmungen von Bedeutung sind.

Die zentrale Transmission elektrischer Stimuli erfolgt je nach applizierter Stromstärke über alle Klassen afferenter Nervenfasern. In einer von Golaszewski und Mitarbeitern veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass durch subsensible elektrische Stimulation an der Hand selektiv die dicken Ia-Afferenzen der Muskelspindeln erregt werden (Golaszewski et al., 1997). Bei höheren Stromstärken können dann weitere

Klassen afferent somatosensibler Nervenfasern depolarisiert und zur Impulsweiterleitung angeregt werden (Maendly et al., 1981).

3.2 Vibrotaktile Stimulation

Taktile, vibrotaktile und vibratile Stimuli werden durch die oberflächlichen und tiefen Rezeptoren der Haut sowie durch die Rezeptoren der Tiefensensibilität (Muskelspindel, Sehnen-, Gelenkrezeptoren) aufgenommen. Die Meissner-Rezeptoren sind am sensitivsten für Frequenzen unter 50 Hz, sie sind knapp unterhalb der Epidermis lokalisiert und haben kleine rezeptive Felder. Bei Frequenzen über 50 Hz aktiviert ein vibrotaktile Stimulus spezifisch die Muskelspindeln und Paccini-Körperchen. Die Pacini-Rezeptoren sind am sensitivsten für höhere Frequenzen zwischen 50 bis 300 Hz, liegen tief in der Dermis und in der Subcutis und haben große, diffuse rezeptive Felder (Talbot et al., 1968, Burke et al., 1976, Johansson et al., 1976, Mountcastle 1984, Vallbo et al., 1984). Die Signale dieser Rezeptoren werden synchron über das Nervensystem zum sensorimotorischen Kortex geleitet (Mountcastle et al., 1969, Rausch et al., 1998).

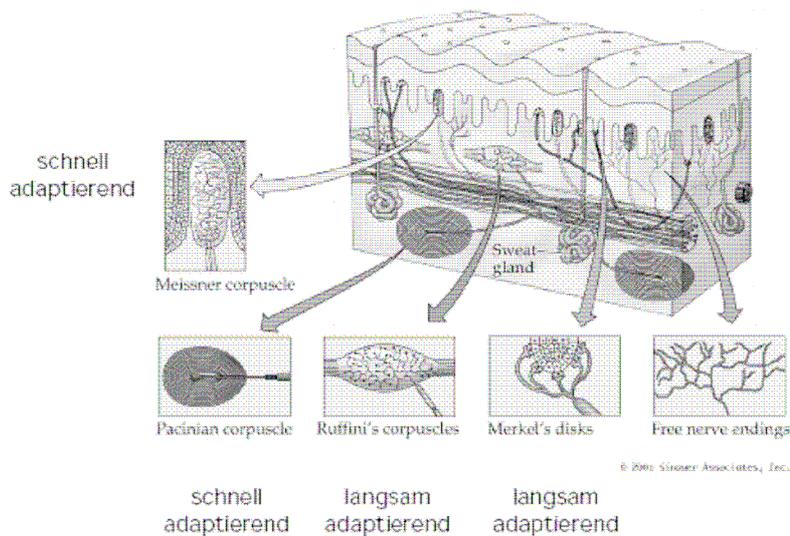


Abb. 4: Mechanorezeptoren der Haut (Abbildung aus Purves et al., 2001)

Mit vibrotaktilen Stimuli konnten Golaszewski und Mitarbeiter bisher in 2 Studien an der Hand (Golaszewski et al., 2002a,b) ein Funktionsmapping des sensorimotorischen Kortex mittels fMRT durchführen, welches sowohl primäre und sekundäre motorische und somatosensible Areale enthielt. Es konnte gezeigt werden, dass mit geeignet gewählten vibrotaktilen Stimuli an der Hand sehr ähnliche kortikale Reaktionsmuster wie bei aktiven Fingerbewegungen hervorgerufen werden können. Diese fMRT-Studien bestätigen damit die Ergebnisse einer früheren PET-Studie mit vibrotaktilen Stimuli (Seitz et al., 1992). Vibrotaktile Stimuli eignen sich demnach für ein Funktionsmapping des sensorimotorischen Kortex ohne dazu die aktive Mitarbeit des Patienten zu benötigen. Es konnten ähnlich gute Ergebnisse wie mit passiven Bewegungen (Mima et al., 1999) erzielt werden, wie sie vor allem bei Patienten mit motorischen Defiziten (Paresen, Plegien der oberen und unteren Extremitäten, etc.) als Alternative zu aktiven motorischen Paradigmen eingesetzt werden. Die erarbeiteten Ergebnisse machen deutlich, dass die Vibration einen starken propriozeptiven Input für das Gehirn darstellt (Rausch et al., 1998).

3.3 Bisher verwendete vibrotaktile Stimulationsgeneratoren

Für die Erzeugung vibrotaktiler Stimuli kamen bisher zwei selbstentwickelte, vibrotaktile Stimulationsgeneratoren (Golaszewski et al., 2002a, b) zum Einsatz, welche MR-tauglich konstruiert wurden. Es wurde zum einen ein **pneumatisches Prinzip** verwendet, bei dem eine oszillierende Luftsäule, die von einer Doppelmembranpumpe erzeugt wurde, über PVC-Schläuche zum Vibrationskopf in den MR-Raum übertragen wurde (Golaszewski et al., 2002a). Der Vibrationskopf besteht an der Kontaktfläche aus einer Latexmembran und kann mit Klettverschlussriemen an jeder beliebigen Stelle der Körperoberfläche des Patienten befestigt werden. Der Vibrationsgenerator besteht aus einer

Doppelmembranpumpe (Abb. 5), welche von einem handelsüblichen Gleichstrommotor betrieben wird (12 V, 100 W). Die Membranen der Doppelmembranpumpe erzeugen bei ihren oszillierenden Bewegungen eine oszillierende Luftsäule bzw. oszillierende Luftdruckschwankungen. Der oszillierende Luftdruck kann durch Veränderung der Drehzahl des Gleichstrommotors variiert werden. Die Vibrationsintensität kann mittels eines pneumatischen Bypasses gesteuert und variiert werden. Die dabei erzielbare Vibrationsfrequenz des Gerätes liegt in einem Bereich von etwa 1 und 100 Hz. Der Vorteil dieses Vibrationsgerätes ist, dass es vollständig außerhalb des MR-Scanners betrieben werden kann und somit jede elektromagnetische Interaktion ausgeschlossen werden kann. Außerdem erlaubt die Verwendung eines beweglichen PVC-Schlauches zur Übertragung der Vibration eine größere Flexibilität in der Applizierbarkeit des Stimulus am Patienten innerhalb des MR-Scanners. Der Nachteil dieser Konstruktion ist jedoch, dass die Vibrationsfrequenz und -amplitude aufgrund der oszillierenden Luftdruckschwankungen im System nicht genau kontrollierbar sind.

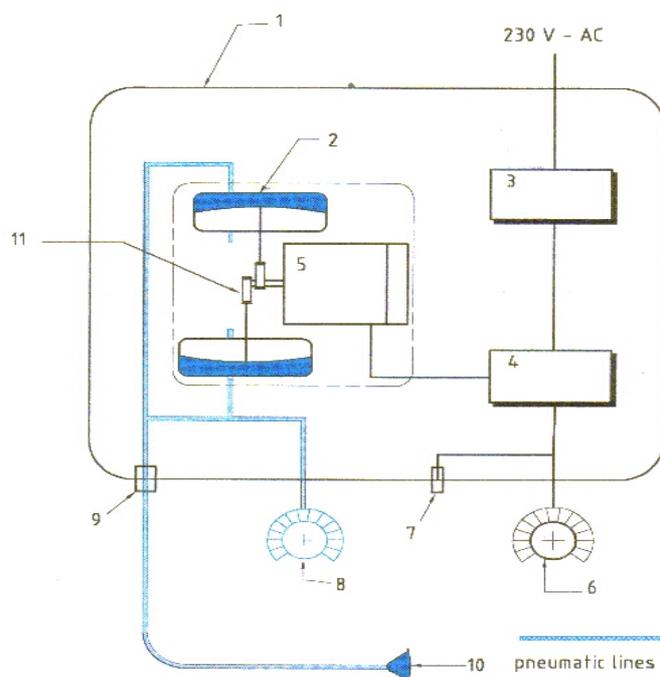


Abb. 5: Schematische Zeichnung des pneumatischen Vibratorengeräts:

- 1 Gehäuse
- 2 Doppelmembranpumpe
- 3 Gleichstromversorgung
- 4 Motorkontrolle
- 5 Gleichstrommotor
- 6 Einstellung der Vibrationsfrequenz
- 7 Fernbedienung
- 8 Einstellung der Vibrationsintensität
- 9 pneumatischer Anschluss
- 10 Vibrationskopf
- 11 Exzenter-Getriebe

In einer weiteren Studie wurden vibrotakile Stimuli über einen durch eine **flexible mechanische Welle** angetriebenen Vibrationskopf für das Funktionsmapping des sensorimotorischen Kortex in der fMRT erzeugt (Golaszewski et al., 2002b). Dabei ist ein in der Drehzahl anpassbarer Gleichstrommotor mit dem Vibrationskopf durch eine doppelt zentrierte flexible Welle verbunden. Das Gehäuse der flexiblen Welle ist mit Gel gefüllt, um die Welle zu dämpfen und um unerwünschte Schwingungen bzw. Resonanzschwingungen der Welle zu vermeiden. Die Verwendung einer Welle für die Übertragung der mechanischen Energie ermöglicht eine genaue Definition der Vibrationsfrequenz und der Vibrationsamplitude, welche durch den Hub der exzentrischen Masse definiert wird.

Im Vibrationskopf ist eine austauschbare Unwucht angebracht, die über ein Übersetzungsgetriebe (2:1) angetrieben wird. Das Übersetzungsgetriebe erlaubt eine langsame Rotation der flexiblen Welle. Es können Standard-Gleichstrommotoren eingesetzt werden. Die maximal erzielbare Vibrationsfrequenz beträgt 130 Hz bei Verwendung eines Gleichstrommotors mit einer Drehzahl von 7800 U/min. Ohne das Übersetzungsgetriebe wären die Torsionskräfte in der flexiblen Welle zu hoch. Die Auswahl der Vibrationsfrequenz basiert auf der Anpassung der realen Geschwindigkeit der flexiblen Welle. Um die Vibrationsamplitude, die Vibrationsfrequenz und die Vibrationsenergie zu definieren, kann die im Vibrationskopf montierte Unwucht getauscht werden. Die Vibrationsfrequenz und die Vibrationsenergie, die am Vibrationskopf anliegt, wird durch die Drehzahlmessung der Welle und die Messung der Druckschwankungen in einer manometrischen Kapsel zwischen dem Vibrationskopf und der Hand bzw. dem Fuß (Brisben et al., 1999, Cordo et al., 1993, Gallasch et al., 1996, 1997, 1998) kontrolliert. Alle verwendeten Materialien sind nicht ferromagnetisch. Die 6,7" bzw. 8,4" lange flexible Welle erlaubt es, den Gleichstrommotor hinter der 0.5 mT-Linie im

Magnetraum des Scanners zu positionieren, hinter der kleine Gleichstrommotoren bzw. kleine Torque-Motoren mit niedrigfrequenten elektromagnetischen Wechselfeldern ohne Interaktion mit dem statischen Magnetfeld des MR-Scanners bzw. ohne Interaktion mit dem HF-Feld des Scanners- betrieben werden können (Abb. 6).

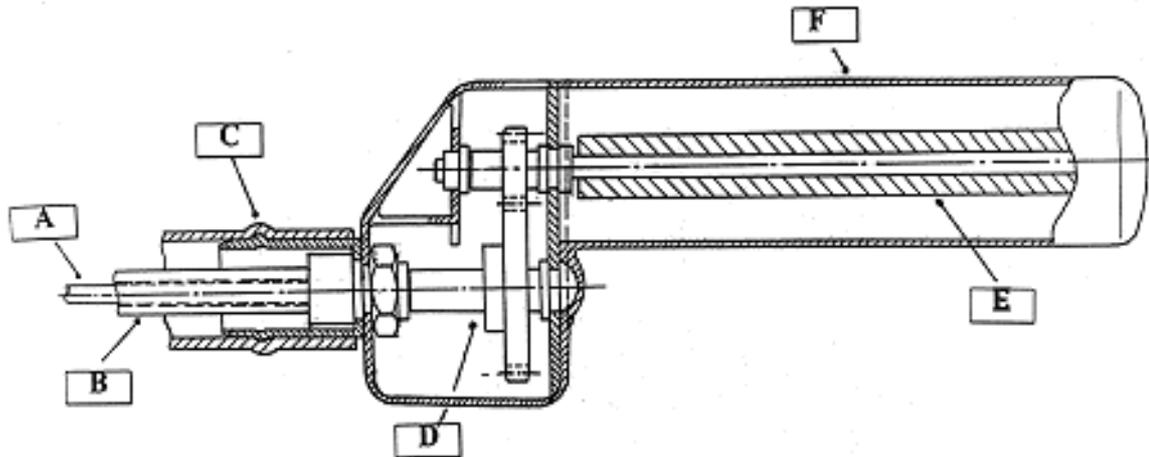


Abb.6: **A** flexible Welle aus Carbonfasern (Maximum 4000 U/min), **B** flexibles Wellengehäuse, **C** Schnell-Kupplung, die den schnellen Austausch des Vibrationskopfes ermöglicht, **D** Getriebe mit der Übersetzung 2:1, **E** Unwucht-Masse (Maximum 8000 U/min), **F** Gehäuse aus Carbonfasern

Im Gegensatz zum vorgestellten pneumatischen System kann die Amplitude und die Frequenz der Vibration genau kontrolliert werden, die Vibrationsparameter sind jedoch nur mit größerem Aufwand durch Tausch der Unwuchten bzw. des Übersetzungsgetriebes veränderbar. Außerdem ist aufgrund der Konstruktion der Vibrationseinheit als Handgriff die Applikation am Fuß nur eingeschränkt möglich.

3.4 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat 1990 mit der Entdeckung des so genannten BOLD (blood oxygenation level dependant)-

Effektes (Ogawa et al., 1990, 1992) ihren Anfang genommen. Dabei werden funktionelle Abläufe im Gehirn über die Erfassung der Veränderungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) spezifisch nachgewiesen. Auf diese Weise können wie bei der direkten elektrischen kortikalen Stimulation Areale des Gehirns nach ihrer Funktion und Lokalisation, jedoch mit unterschiedlicher räumlicher Auflösung, untersucht werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie zeichnet sich gegenüber anderen funktionellen Gehirnuntersuchungen wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der Single-Photon-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) durch ihre Nichtinvasivität und fehlende Strahlenbelastung sowie durch eine bessere räumliche (Millimeterbereich) und zeitliche Auflösung (100 Millisekundenbereich) aus.

3.4.1 Gehirnaktivierung

Werden im Rahmen bestimmter Verarbeitungsprozesse im Gehirn Nervenzellen aktiv, so kommt es zu einer Erhöhung des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF), was mit einem vermehrten Antransport von Sauerstoff in die aktive Hirnregion verbunden ist. Da dabei aber das O_2 -Angebot den O_2 -Bedarf übersteigt, erhöht sich auch im venösen Schenkel des Kapillarbettes die lokale O_2 -Konzentration, was die lokalen magnetischen Verhältnisse beeinflusst. Mit O_2 beladenes Hämoglobin (HbO_2 , Oxy-Hämoglobin) ist diamagnetisch und beeinflusst somit die Feldlinien des makroskopischen Magnetfeldes B_0 im Inneren des MR-Scanners nicht. Desoxy-Hämoglobin (Hb) bewirkt, da es paramagnetisch ist, kleine regional begrenzte Magnetfeldinhomogenitäten im umgebenden Gewebe. Wenn sich der HbO_2 -Anteil im Blut erhöht und der Hb-Anteil abnimmt, verlängert sich auch die von den lokalen magnetischen Verhältnissen abhängige T_2^* -Zeit, die Protonenspins dephasieren langsamer, und es kommt in speziell T_2^* -gewichteten Sequenzen zu einem Signalanstieg. Dieser Effekt wird als BOLD-Effekt bezeichnet (Ogawa et

al., 1990, 1992). In der aktivierten Hirnregion kommt es des Weiteren zu dem so genannten „Inflow-Effekt“. Durch den vermehrten O₂-Antransport in die aktive Hirnregion dilatieren die präkapillären Gefäß-Sphinkteren, der Blutfluss in das Kapillarbett steigt an und nicht gesättigte Spins strömen vermehrt aus benachbarten Gewebsschichten ein, was wiederum zu einem erhöhten Signal in der aktivierten Hirnregion führt.

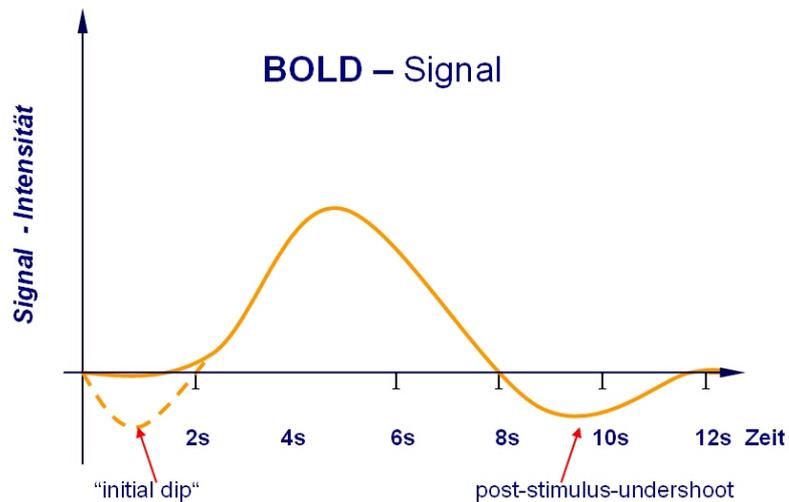


Abb. 7: BOLD-Signal-Zeitverlauf

Das BOLD-Signal (Abb. 7) folgt der Erregung der Nervenzellen aufgrund der Trägheit der hämodynamischen Gefäßantwort mit einem verzögerten zeitlichen Verlauf. Zu Beginn kann das BOLD-Signal sogar abfallen, was als *initial Dip* bezeichnet wird. Ursache hierfür ist die sofort einsetzende, erregungsbedingte verstärkte Extraktion von Sauerstoff aus den Gefäßen und der damit verbundenen relativen Zunahme von Desoxy-Hämoglobin. Da die Zunahme der Durchblutung und der damit vermehrte Antransport von sauerstoffreichem Blut erst mit einer Latenz von etwa 2 sec einsetzt, führt die sofortige erhöhte Extraktion von Sauerstoff zu Beginn der Erregung zu einem kurzzeitigen Abfall des BOLD-Signals.

3.4.2 Aktivierungsparadigmen

Um eine bestimmte Gehirnregion selektiv zu aktivieren, muss zunächst

ein geeignetes Aktivierungsparadigma gewählt werden. Durch Tippen mit den Fingern kann z.B. die motorische Hirnrinde (Rao et al. 1995), durch Lichtblitze die Sehrinde (Le Bihan et al. 1993), durch akustische Reize die Hörrinde (Binder et al. 1994) oder durch Gedächtnisaufgaben die Gehirnregionen für höhere kognitive Leistungen aktiviert werden (Binder et al. 1996). Bei der fMRT-Untersuchung wird ein Schichtblock durch die zu aktivierende Gehirnregion gelegt. Von diesem Schichtblock wird eine Zeitserie von Scans im Abstand von wenigen Sekunden aufgenommen. Während der Messung wechseln Phasen der Ruhe und Phasen der Aktivierung (Block-Design) in einer genau definierten Reihenfolge ab. Im so genannten ereigniskorrelierten (Event-Related) Design werden einzelne Stimuli oder Aufgaben in zeitlich randomisierter Reihenfolge unabhängig voneinander als Einzelereignisse präsentiert, wodurch konfundierende Einflüsse durch Adaptations-, Habituations- oder Lerneffekte auf die fMRT-Daten vermieden werden sollen (Dale et al., 1997, Friston et al., 1998). Vor allem wegen der sehr schnellen Adaptation der durch vibrotaktile oder vibratorische Stimulation an der Haut erregten so genannten RA-Rezeptoren (rapidly adapting) wie Pacini- oder Meissner-Rezeptoren eignet sich ein ereigniskorreliertes Design besonders gut für die vibrotaktile Stimulation (Golaszewski et al. 2006).

3.4.3 Datenanalyse

Die bei der fMRT auf der Basis des BOLD-Signals gemessenen Effekte sind relativ klein und von Artefakten überlagert. Die meisten Artefakte entstehen durch regionale Signalverluste in der Nähe der Schädelhöhlen, durch technisch bedingte Geisterbilder (ghosts), durch Flussartefakte in der Nähe großer Gefäße, durch mangelnde Langzeitstabilität des MR-Scanners, durch Körperbewegungen des Probanden während der Messung sowie durch kurz dauernde physiologische Probandenbewegungen (z.B. Gefäß- und Liquorpulsationen, Atmung,

Schlucken). Aus diesem Grund wird vor der statistischen Auswertung der Daten noch eine Vorverarbeitung (*Preprocessing*) der Daten durchgeführt. Dabei werden mittels Bewegungskorrektur derjenigen Bilder, die sich gegenüber einem Referenzbild, z.B. dem ersten Bild der Messserie, aus ihrer ursprünglichen Position bewegt haben, ermittelt. Durch Rücktranslation und Rückrotation werden alle Bilder der Messserie mit dem Referenzbild wieder zur Deckung gebracht. Um die aktivierten Hirnareale auch anatomisch zuordnen zu können, wird das funktionelle MR-Bild mit dem anatomischen Bild überlagert (koregistriert). Das Gehirn kann aber auch in einen anatomischen Standardraum nach Talairach (Talairach and Tournoux 1988) transformiert werden, wodurch die anatomischen Landmarks der individuellen Gehirne zur Deckung gebracht werden, was die interindividuelle Vergleichbarkeit der Auswertung besonders bei Gruppenanalysen erheblich erleichtert. Da durch diese Transformation die funktionellen Bilder entsprechend verändert werden, kann es zu Verfälschungen der patientenbezogenen Lokalisation der gefundenen Aktivierungen kommt, weshalb diese Technik hauptsächlich für interindividuelle Vergleiche angewendet wird. Es folgt eine räumliche Glättung mit einem Gauß-Filter in alle 3 Raumrichtungen (Friston et al. 1995). Hochfrequenzartefakte im MR-Signal, etwa von Atembewegungen oder Liquorpulsationen, werden mit einem entsprechenden Filter aus dem Signal-Zeit-Verlauf jedes Voxels eliminiert. Des Weiteren werden globale Signalabweichungen rückgerechnet. Der Signal-Zeit-Verlauf der Voxel wird mit der so genannten Hämodynamic-Response-Funktion gefaltet. In der anschließenden statistischen Auswertung wird mittels t -Test- Statistik auf einer Voxel-zu-Voxel-Basis auf Signifikanzunterschiede zwischen den Voxeln der Ruhe- und Aktivierungsbedingungen bzw. Einzelevents getestet.

4. Probanden, Material und Methodik

4.1 Probanden

An der Studie nahmen 16 männliche Probanden teil. Es handelte sich um Personen im Alter zwischen 18 und 41 Jahre (Mittelwert 28,56; SD 5,85; Median 27). Zum Zeitpunkt der Messung gaben die Untersuchten an, keine Medikamente eingenommen zu haben und an keiner Krankheit zu leiden. Auch wiesen sie zum Zeitpunkt der Messungen keine neurologischen oder psychiatrischen Defizite auf. Kein Proband fiel somit unter die Ausschlusskriterien und alle konnten an der Studie teilnehmen.

Einschlusskriterien:

- freiwillige, gesunde männliche Probanden
- Alter 18-45 Jahre

Ausschlusskriterien:

- weibliche Probanden
- Internistische Grunderkrankungen
- neurologische bzw. psychiatrische Erkrankungen
- MR- Ausschlusskriterien

Vor Beginn der Untersuchung wurden alle Probanden über das Untersuchungs-Protokoll aufgeklärt und gaben dazu ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Universität Innsbruck vorgelegt und von dieser als ethisch unbedenklich eingeschätzt.

4.2 Vibrotaktile Stimulation - Das Actuator-System

Für die Fußsohlenstimulation wurde am Institut für Systemphysiologie der Medizinischen Universität Graz ein MR-taugliches vibrotaktiler Stimulationssystem auf der Basis von Moving Coil Actuatoren (Type LMNM2-1F5-F8, Baldor Inc., USA) (Abb.8) entwickelt (Gallasch et al., 2006). Das System besteht aus einem regelbaren Actuator, der über eine eigens entwickelte Software digital gesteuert wird. Dadurch kann der Vibrationsstempel Fuß- oder Gewebewebungen ausgleichen und der Anpressdruck an der Haut exakt geregelt und somit immer konstant gehalten werden. Vorteilhaft bei diesem Actuatortyp ist, dass die erzeugte Kraft der in den Actuator eingespeisten Stromstärke weitgehend proportional ist, wodurch sich - im Gegensatz zu den bisher verwendeten Systemen - über eine Computersteuerung die Amplitude und Frequenz exakt definieren und nachregeln lassen.



Abb. 8: Moving Coil Actuator-System, an einem flexiblen Gelenkarm fixiert

Mit Actuatoren können sinusförmige Vibrationen in einem großen Frequenzbereich (1-100 Hz) bei verschiedenen Vorlasten (Preloads) von

0-20 N erzeugt werden. Die Vorlasten können zeitlich variiert werden. Der verwendete Moving Coil Actuator (Abb. 8) mit integriertem Messsystem leistet eine Vibrationsamplitude von bis zu 4.0 mm, einen linearen Spulenhub von 20-40 mm sowie eine maximale Kraft am Vibrationsstempel von +/- 30N. Die Actuatorkraft wird über einen Eindruckstift (Indentor) auf das Hautareal übertragen. Da die erzeugte Kraft der eingespeisten Stromstärke weitgehend proportional ist, lassen sich über Rechnersteuerung auch komplexe Stimulationsmuster realisieren (z.B. unabhängige Vorgabe der Stimulationsamplitude und der Stimulationsfrequenz).

Der Actuator wird über einen eigens entwickelten Transduktionsverstärker (spannungsgesteuerte Leistungsstromquelle) betrieben. Das Längenmeßsystem dient zur Aufzeichnung der Eindruckbewegung und zur Regelung der Vibrationsamplitude. Innerhalb gewisser Grenzen können der Anpressdruck des Indentors und die Vibrationsamplitude unabhängig vorgegeben werden. Durch Einsatz einer entsprechenden Rückkopplungssteuerung kann eine fast lineare und gleichmäßige Amplitude erreicht werden.

Die Stromkabel des Systems wurden magnetisch abgeschirmt, um keine HF-Einkopplungen in die MR-Bildgebung zu verursachen. Das System besteht neben dem Actuator aus einer eigens angefertigten Aluminiumplattform, auf der die Beine fixiert und die Actuatoren befestigt werden. Diese Plattform wird durch Schaumstoffkissen vibrationsgedämpft auf dem MR-Scannertisch gelagert und fixiert. Ein speziell abgeschirmter Kabelbaum verbindet die Actuatoren mit den Steuercomputern, die im MR-Kontrollraum aufgebaut wurden.

Für die Untersuchungen im MR-Scanner werden zwei Rechner benötigt (Abb. 9,10). Über den Rechner 1 (Master) erfolgt die Verwaltung und Präsentation der Stimuli sowie die Synchronisation mit den

Scannersequenzen. Über den Rechner 2 (Slave) erfolgt die Generierung und Prozessregelung der Stimuli. Weiterhin wird auf diesem Rechner ein Log-File über die tatsächlich erfolgte Bewegung der Eindruckstifte angelegt. Die Kommunikation zwischen Master und Slave erfolgt über die serielle Schnittstelle.

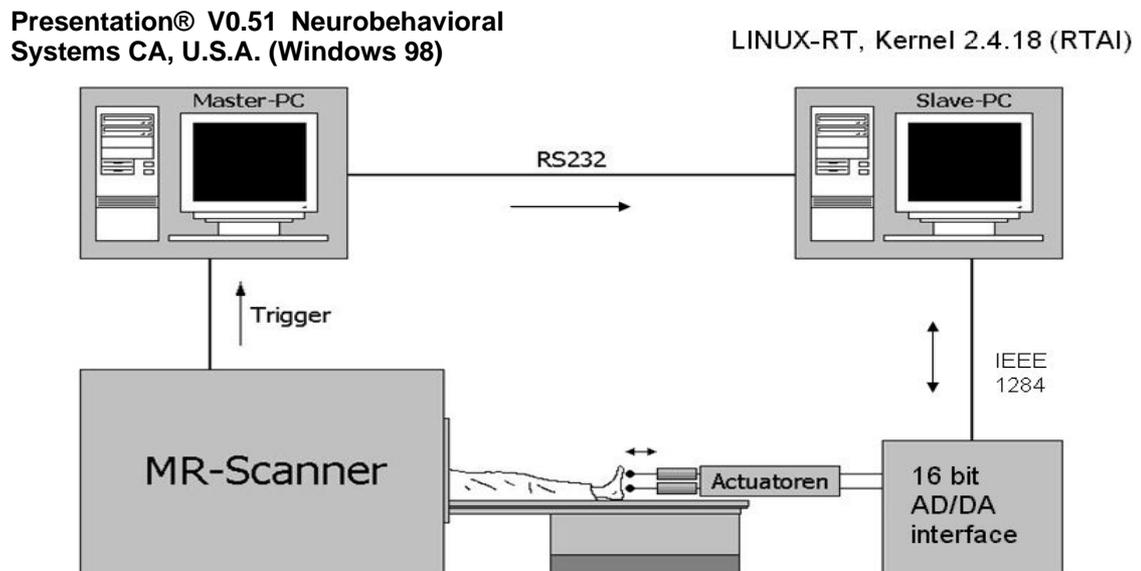


Abb. 9: Steuerschema des Actuatorsystems



Abb. 10: Actuatorsystem mit 2 Actuatoren, Halteplatte, Steuereinheit und Slave-PC

In einer Machbarkeitsstudie konnte die einwandfreie Funktionsweise dieses Systems in der fMRT bei Verwendung eines Event-Related-Designs und einer Vibrationsfrequenz von 50 Hz gezeigt werden (Golaszewski et al. 2006).

4.3 Design der Studie

Die Ergebnisse der Machbarkeitsstudie von Golaszewski und Mitarbeitern (Golaszewski et al. 2006) mit einer Frequenz von 50 Hz und einer Amplitude von 1mm zeigten im Vergleich mit den Ergebnissen einer Block-Design Untersuchung, die im Rahmen der Entwicklung des Systems von Gallasch und Mitarbeitern (Gallasch et al. 2006) durchgeführt wurde, stärkere Effekte. Deshalb wurde für diese Dissertation ein Event-Related-Design verwendet, welches darüber hinaus eine zeitlich randomisierte vibrotaktile Stimulation des Fußgewölbes mit systematisch variiert Parametern ermöglichte. In dieser Arbeit wurden folgende Parameter verwendet:

- 0.4mm Amplitude/100Hz Trägerfrequenz
- 1.6mm Amplitude/100Hz Trägerfrequenz
- 0.4mm Amplitude, moduliert mit 25 Hz Amplituden-Modulation/100Hz Trägerfrequenz
- 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25 Hz Amplituden-Modulation/100Hz Trägerfrequenz

Die verwendeten Vibrationsstimuli unterschieden sich in Frequenz und Amplitude und wurden randomisiert in einem 2x2-Design mit einer Präsentationszeit (Stimulusdauer) von 1 sec und einem Anpressdruck (Vorlast) von 0.05 N dargeboten. Bei zwei der vier Stimuli kam eine Amplitudenmodulation zum Einsatz. Dabei wurde die Amplitude nicht konstant gehalten, sondern im Bereich von Null bis zum maximalen

Amplitudenhub (0.4mm bzw. 1.6mm) periodisch mit einer Frequenz von 25 Hz verändert (Abb.11).

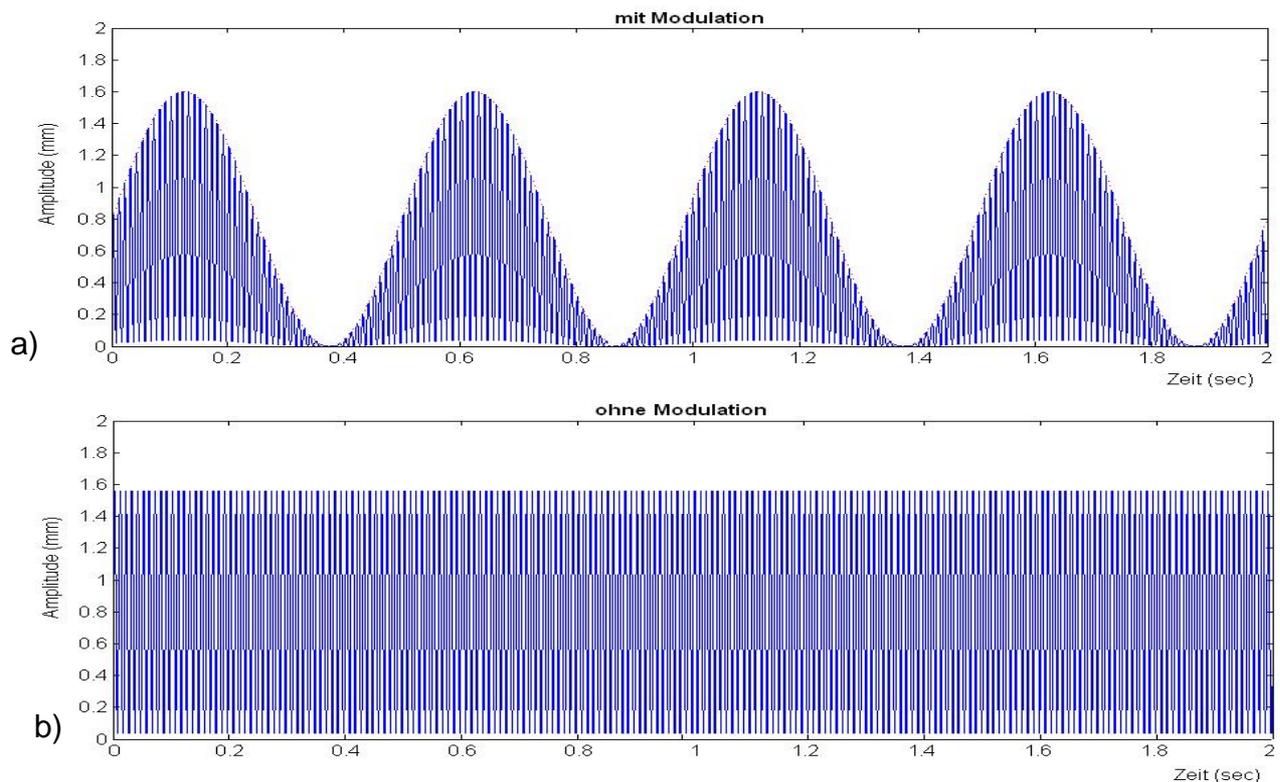


Abb. 11: Schematische Darstellung einer Amplitudenmodulation (a) und einer normalen Amplitude ohne Modulation (b). Bei der Modulation wird die Amplitude periodisch geändert. Die Änderung der Amplitude erfolgte in dieser Studie mit einer Frequenz von 25Hz, die Darbietung der Stimuli erfolgte in allen Bedingungen mit einer Trägerfrequenz 100Hz (Stimulationsfrequenz)

Insgesamt wurden die vibrotaktilen Stimuli jeweils 50 Mal randomisiert wiederholt und zusätzlich wurden 20% Nullevents implementiert. Um die Genauigkeit der Schätzung der hämodynamischen Antwort in der Auswertung weiter zu verbessern, wurde das Interstimulus Intervall (ISI) zwischen den verschiedenen Stimuli nicht konstant gehalten, sondern in einem Zeitintervall von 1,5 Sekunden mit Beginn des Scans randomisiert. Das ISI variierte somit in einem Zeitraum von 1.5 sec bis 4.5 sec, mit einem mittleren ISI von 3 sec. Die BOLD-Antworten wurden für jede Parameterkombination einzeln analysiert und zugeordnet.

4.4 Durchführung der fMRT-Messung und Messprotokoll

Die fMRT-Messungen wurden an einem 1.5 Tesla Sonata MR-Scanner der Firma Siemens (Siemens Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für die Präsentation vibrotakter Stimuli wurde das beschriebene Moving Coil Actuator System (Abb. 10) mit integriertem Messsystem verwendet.

Nach der Aufklärung der Probanden wurden diese mit dem MR-Gerät und den Räumlichkeiten vertraut gemacht um während der Untersuchungen eventuell auftretende Einflüsse durch die unbekannte Umgebung zu reduzieren. Um unerwünschte Kopfbewegungsartefakte von vornherein zu minimieren, wurden die Patienten in einer speziell entwickelten Kopfhaltung gelagert. Diese besteht aus einem mit Schaumpolystyrolkugeln gefülltem Vakuumkissen, welches dem Patienten eine ruhige entspannte Lagerung ermöglicht, dabei aber den Kopf so genau wie möglich fixiert. Nachdem der Proband seinen Kopf darin platziert hatte, wurde das Kissen mit -0,5 bar evakuiert und zusätzlich zwischen 2 an der Kopfspule montierten Plastikschlitten eingespannt und garantierte somit einen festen Halt des Kopfes. Weiterhin wurde der Actuator exakt auf das Fußgewölbe des linken Fußes ausgerichtet und positioniert. Danach wurde der Fuß in dieser Position fixiert. Die Probanden standen während der Untersuchung über Kopfhörer und Mikrofon mit dem die Messung durchführenden Arzt in Verbindung.

Bei der Studie wurde eine Single Shot EPI-Gradientenechosequenz (echo planar imaging, $TR / TE / \alpha = 0,96\text{ms} / 66\text{ms} / 90^\circ$, Matrix = 64×64 , Voxeldimension = $3,91 \times 3,91 \times 6,25 \text{ mm}^3$, FOV = 250 mm, Distance Faktor = 0.25) mit einer Scanzeit von 2 sec für 24 axiale Schichten parallel zu einer Linie durch die Commissura anterior (AC) und Commissura posterior (PC) verwendet (Kwong et al. 1995). Es wurden 731 Scans akquiriert mit einer TR von 2.5 sec. Die gesamte Messzeit für die funktionelle Messung betrug somit etwa 30.5 min.

4.5 FMRT – Datenauswertung

Für die Datenauswertung wurde das am Functional Imaging Laboratory des Institutes für Kognitive Neurologie der Universität London entwickelte Statistical Parametric Mapping (SPM2) Software Paket verwendet (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Die MR-Bilder einer Zeitserie wurden vom DICOM 3.0 Datenformat in das ANALYZE-Format konvertiert, in die SPM-Software eingelesen, koregistriert und bewegungskorrigiert. Es folgte die Normalisierung mit SPM in den MNI-Raum (Montréal Neurological Institute, <http://www.bic.mni.mcgill.ca>) und eine räumliche Glättung mit einem Gauß-Filter (FWHM = 8 mm in alle 3 Raumrichtungen) (Friston et al. 1995). Hochfrequenzartefakte im MR-Signal von Atembewegungen oder Liquorpulsationen wurden mit einem entsprechenden Filter aus dem Signal-Zeit-Verlauf jedes Voxels eliminiert. Außerdem wurden globale Signaldrifts rückgerechnet. Der Signal-Zeit-Verlauf der Voxel wurde mit der so genannten hämodynamischen-Antwort-Funktion gefaltet. In der anschließenden statistischen Auswertung wurde mittels t-Test-Statistik auf einer Voxel-zu-Voxel-Basis auf Signifikanzunterschiede zwischen den Voxel der Ruhe- und Aktivierungsbedingungen getestet.

Die Ergebnisse wurden dann auf Clusterlevel mit einem p-Wert von $p < 0.05$ korrigiert. Die fMRT-Maps wurden mit einer hochauflösenden 3D-MPR-Sequenz (TR / TE / α = 9.7ms / 4ms / 12°, Matrix = 256 x 256, Voxeldimension = 1.4 x 1 x 1 mm³, FOV = 250 mm, effektive Dicke = 1.4 mm, Slab-Dicke 165 mm, Anzahl von Slabs = 1, Anzahl der Partitionen = 114) überlagert, um die Aktivierungen auf die Oberfläche bzw. Schnittebenen des Gehirns projiziert darstellen zu können. Nach der Koregistrierung mit dem individuellen anatomischen 3D-MPR-Datensatz wurden durch Verwendung einer speziellen TSU Programmiererweiterung (TSU, Talairach Space Utility, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/ext/#TSU>) die MNI-Koordinaten der SPM-Auswertung in die Talairach-Koordinaten

(Talairach & Tournoux 1988) umgerechnet und die Aktivierungen direkt in den Talairach-Atlas übertragen und exakt anatomisch zugeordnet.

Es wurden folgende *Grundkontraste* für jedes **Einzelsubjekt** als auch für die **Gruppe** gerechnet:

- A. 0.4mm Amplitude/100Hz **vs** Nullevent
- B. 1.6mm Amplitude/100Hz **vs** Nullevent
- C. 0.4mm Amplitude, moduliert mit 25 Hz/100Hz **vs** Nullevent
- D. 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25 Hz/100Hz **vs** Nullevent

Es wurden folgende *Subtraktionskontraste* für jedes **Einzelsubjekt** als auch für die **Gruppe** gerechnet:

- E. 0.4mm Amplitude/100Hz **+** 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert
vs
1.6mm Amplitude/100Hz **+** 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert
- F. 1.6mm Amplitude/100Hz **+** 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert
vs
0.4mm Amplitude/100Hz **+** 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert
- G. 0.4mm Amplitude/100Hz **+** 1.6mm Amplitude/100Hz
vs
0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert **+** 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert
- H. 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert **+** 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert
vs
0.4mm Amplitude/100Hz **+** 1.6mm Amplitude/100Hz
- I. 0.4mm Amplitude/100Hz **vs** 1.6mm Amplitude/100Hz
- J. 1.6mm Amplitude/100Hz **vs** 0.4mm Amplitude/100Hz

K. 0.4mm Amplitude/100Hz **vs** 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert

L. 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert **vs** 0.4mm Amplitude/100Hz

M. 1.6mm Amplitude/100Hz **vs** 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert

N. 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert **vs** 1.6mm Amplitude/100Hz

O. 0.4mm Amplitude/100Hz + 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert
vs
1.6mm Amplitude/100Hz + 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert

P. 1.6mm Amplitude/100Hz + 0.4mm Amplitude/100Hz, moduliert
vs
0.4mm Amplitude/100Hz + 1.6mm Amplitude/100Hz, moduliert

Zur Plausibilitätsprüfung der Ergebnisse wurde aus methodischen Gründen außerdem noch ein Summationskontrast der **Kontraste A-D versus Nullevent** (Kontrastvektor für SPM: 1 1 1 1 -4) gerechnet, der im Anhang für die Einzelsubjektanalysen zwar mit dargestellt, aber nicht in die neurophysiologische Diskussion einbezogen wurde.

5. Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Studie wurden sowohl in der Gruppe als auch für jeden Probanden und jedes Paradigma einzeln ausgewertet. Bei der Gruppenauswertung wurde eine Second Level (Random Effect) Analyse vorgenommen, die sich dadurch auszeichnet, dass sie gegen Ausreißer unempfindlich ist und das Ergebnis nicht von einzelnen Datensätzen dominiert wird. Die Ergebnisse der Second Level Analyse können deshalb auf die Allgemeinheit übertragen werden (Friston und Pocock, 1992, Holmes und Friston, 1998).

5.1 Einzel Subjekt Ergebnisse

Entsprechend der Ergebnisse der Gruppenanalyse wurde bei der Analyse der Einzeldaten besonderes Augenmerk auf die Aktivierung der Areale M1, S1 und S2 gelegt. Die Ergebnisse zeigen im Verhältnis zum Second Level Gruppenergebnis in Bezug auf die Areale S1, S2 und M1 eine deutliche Intersubjekt-Variabilität. Abbildung 12 zeigt exemplarisch die Variabilität an vier Beispielen. Die genauen individuellen Details der jeweiligen Probanden 1-16 sind in den grafischen und tabellarischen Auflistungen im Anhang A-J, getrennt nach Paradigmen aufgeführt.

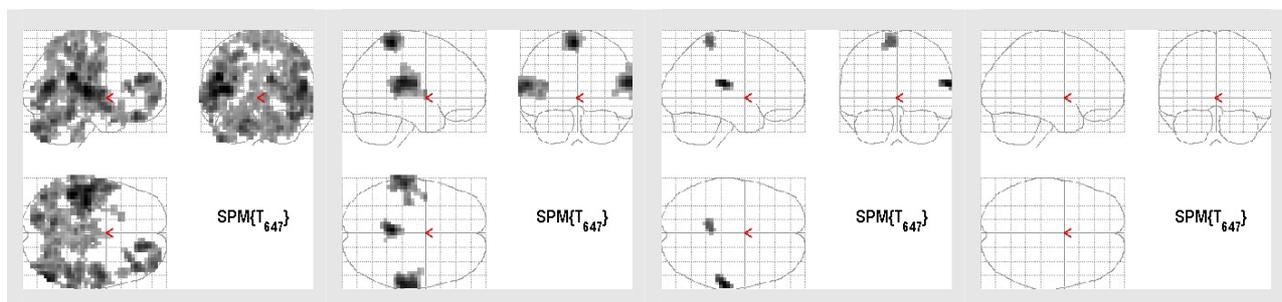


Abb. 12: Beispielhafte Auswahl individuell unterschiedlich ausgeprägter zerebraler Antworten auf die vibrotaktile Stimulation am Fuß für Paradigma 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25Hz / 100Hz Frequenz (Anhang A-J)

5.2 Gruppenergebnisse

Die erhobenen Daten wurden in einer Second Level Gruppenanalyse zusammengefasst. Dabei wurden die jeweiligen Paradigmen einzeln als Intra-Gruppenanalyse gerechnet.

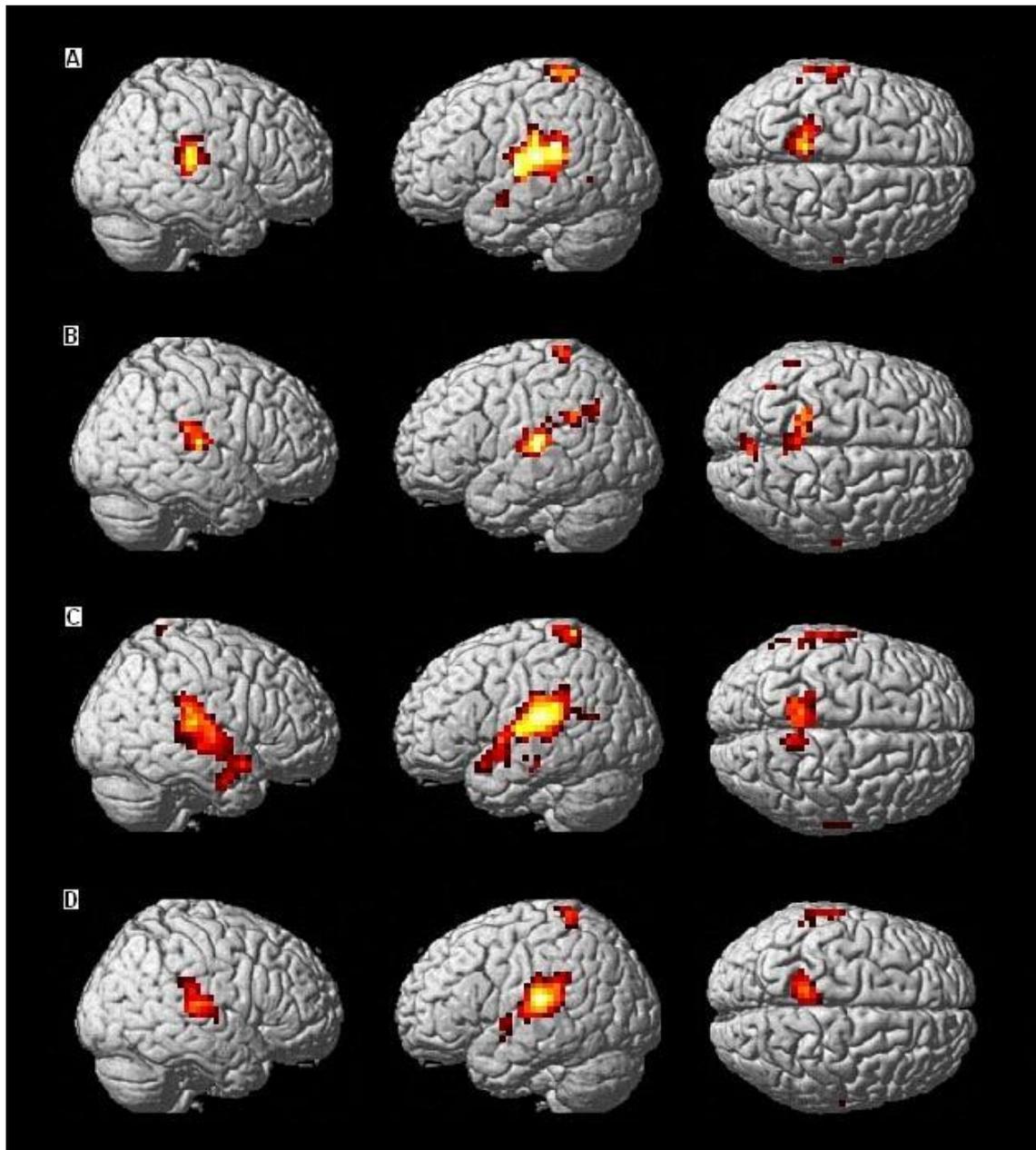


Abb. 13: Volumerendering der Intra-Gruppenanalyse (Second Level) mit **A**: 0.4mm Amplitude/100Hz Frequenz; **B**: 1.6mm Amplitude/100Hz Frequenz; **C**: 0.4mm Amplitude, moduliert mit 25Hz/100Hz Frequenz und **D**: 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25Hz/100Hz Frequenz. Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$)

Die Intra-Gruppen-Ergebnisse zeigten ein stabiles Aktivierungsmuster in S1/M1 und S2 in allen 4 Stimulationsgruppen. Im Detail wurden folgende Aktivierungen gefunden (vergleiche 5.2.1):

- 0,4mm Amplitude - 100Hz Frequenz: Es wurden bilateral im Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior und transversus, in der Insel sowie im Thalamus Aktivierungen gefunden. Weiterhin wurden der linke Gyrus präcentralis, Gyrus temporalis medius und der Lobulus parietalis superior sowie das rechte Putamen aktiviert.
- 1.6mm Amplitude - 100Hz Frequenz: Es wurden bilateral im Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior, transversus und medius, Präcuneus, Putamen, in der Insel sowie im Hippocampus Aktivierungen gefunden. Weiterhin konnten Aktivierungen des rechten Gyrus temporalis inferior, Lobulus paracentralis, des rechten Thalamus sowie des linken Gyrus supramarginalis gefunden werden.
- 0.4mm Amplitude, moduliert mit 25Hz - 100Hz Frequenz: Es wurden bilateral im Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior und im Gyrus temporalis transversus Aktivierungen gefunden. Außerdem wurden noch der linke Gyrus angularis, Gyrus supramarginalis, Lobulus parietalis superior, Präcuneus sowie die linke Insel aktiviert.
- 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25Hz - 100Hz Frequenz: Es wurden bilateral im Gyrus postcentralis, Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior und transversus, im Putamen und in der Insel Aktivierungen gefunden. Weiterhin konnten noch Aktivierungen im linken Lobulus paracentralis und Präcuneus sowie rechten im Hippocampus und Nucleus caudatus gefunden werden.

5.2.1 Gruppenergebnisse Tabelle

p corr	Kluster	p uncorr	t-value	x	y	z	Seite	Brodmann Areal	Anatomische Region
0, 4mm Amplitude - 100Hz									
0	275	0	6,84	48	-28	16	R	40, 41, 42, 13	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, Insel (S2), SC, Thalamus (VL,LP), Putamen
0	476	0	5,59	-64	-28	12	L	1, 2, 13, 22, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, GTm, Insel (S2), SC, Thalamus (Pulvinar)
0,047	65	0,002	5,7	-12	-44	76	L	1, 2, 3, 4, 5, 7	GPoC (S1), GPrC (M1), LPs (S2)
1,6mm Amplitude - 100Hz									
0	644	0	9,05	-44	-24	20	L	1, 2, 13, 22, 27, 30, 38, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), Lpi (S2), GTs, GTT, GTm, Gsm, SC, Insel (S2), Putamen, Hippocampus HI, GH
0	500	0	7,02	64	-20	8	R	2, 13, 20, 21, 22, 27, 36, 38, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, GTm, GTi, SC, Thalamus (Pulvinar), Insel (S2), Hippocampus HI, GH, Putamen
0,004	115	0	5,97	-12	-44	76	L	1, 2, 3, 4, 5, 7	GPoC (S1), LPc, PCu (S2)
0,004	115	0	5,97	-12	-44	76	R	5, 7	GPoC (S1), PCu (S2)
0, 4mm Amplitude, moduliert mit 25Hz - 100Hz									
0	188	0	5,02	-40	-40	20	L	13, 39, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, Gsm, GA, Sc, Insel (S2)
0	156	0	4,9	40	-32	16	R	2, 13, 22, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, SC
0,039	62	0,002	3,95	-12	-40	76	L	1, 2, 3, 4, 5, 7	GPoC (S1), LPc, PCu (S2)
1, 6mm Amplitude, moduliert mit 25Hz - 100Hz									
0	381	0	9,18	-56	-28	16	L	2, 13, 22, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, SC, Insel (S2), Putamen
0	298	0	6,44	52	-28	12	R	13, 40, 41, 42, 43	GPoC (S1), LPi (S2), GTs, GTT, SC, Insel (S2), Putamen, Hippocampus, NC
0,04	75	0,002	6,01	-12	-44	76	L	1, 2, 3, 4, 5, 7	GPoC (S1), LPc, PCu (S2)

Tabelle 1: Aktiviere Kluster der Random Effect Intra-Gruppenanalyse mit 0.4mm Amplitude/100Hz Frequenz; 1.6mm Amplitude/100Hz Frequenz; 0.4mm Amplitude, moduliert mit 25Hz/100 Hz Frequenz und 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25Hz/100 Hz Frequenz. Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Klusterniveau ($p < 0.05$).

BA = Brodmann Area; R= right hemisphere; L = left hemisphere; MNI = Montreal Neurological Institute; GPrC = precentral gyrus; GPoC = postcentral gyrus; GTs = superior temporal gyrus; GTm = middle temporal gyrus; GTi = inferior temporal gyrus; GTT = temporal transverse gyrus; SC = central sulcus; LPi = inferior parietal lobule; LPs = superior parietal lobule; GA = angular gyrus; Gsm = supramarginal gyrus; GF = fusiform gyrus; CU = cuneus; PCu = precuneus; GH = parahippocampal gyrus; LPc = paracentral gyrus; NC = caudate nucleus; GFi = inferior frontal gyrus; GFm = middle frontal gyrus; GFd = medial frontal gyrus; GL = lingula gyrus; mGC = middle cingulate gyrus;

5.3 Gruppensubtraktionen

Die Interaktionen der einzelnen Bedingungen untereinander entsprechend eines 2x2 Designs berechnet. Die Interaktionen zeigten nur im Vergleich der Amplituden signifikante Unterschiede, nicht jedoch für die Modulation.

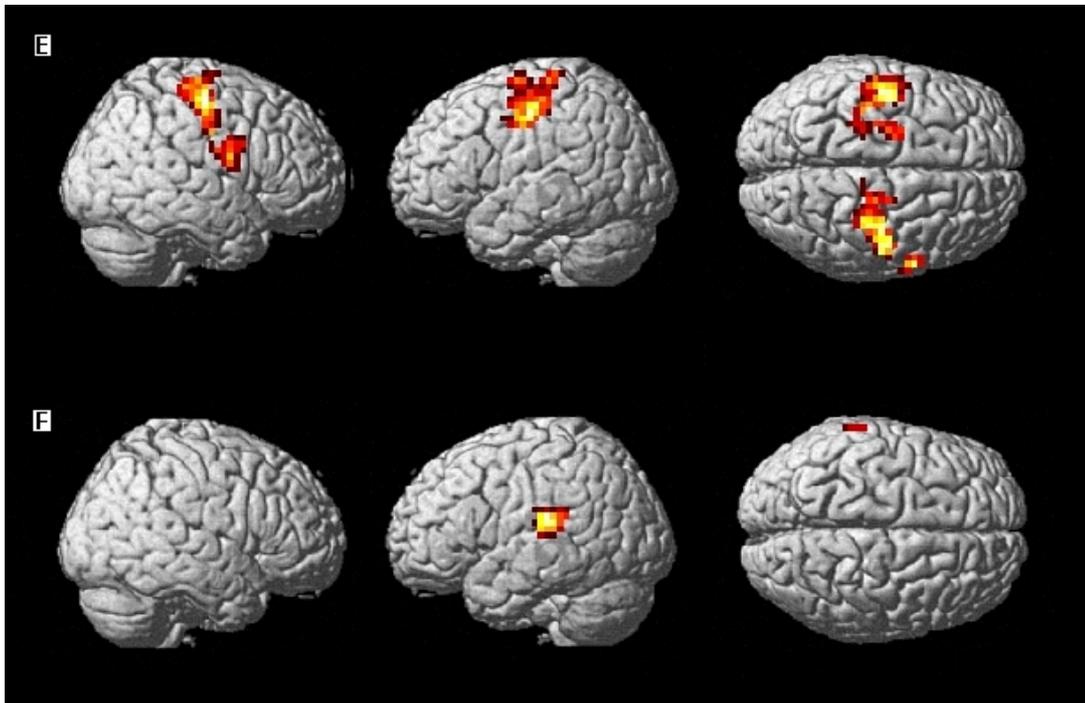


Abb. 14: Volumerendering der Gruppensubtraktionsanalyse (Random Effect) für **E**: Amplitude 0,4mm versus 1,6mm und **F**: Amplitude 1,6mm versus 0,4mm. Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).

- Amplitude 0,4mm versus 1,6mm: Es wurden bilateral im Gyrus postcentralis und präcentralis Aktivierungen gefunden. Darüberhinaus wurden Aktivierungen im rechten Gyrus frontalis inferior und superior gefunden.
- Amplitude 1,6mm versus 0,4mm: Es wurden Aktivierungen im linken Lobulus parietalis inferior, Gyrus temporalis superior und transversus, der linken Insel sowie dem linken Hippocampus gefunden.

Die Gruppen-Subtraktionen **G**, **H**, **I**, **J**, **K**, **L**, **M**, **N**, **O** und **P** (vergleiche 4.5) führten zu keinem signifikanten Ergebnis.

5.3.1 Gruppensubtraktionen Tabelle

p corr	Kluster	p uncorr	t-value	x	y	z	Seite	Brodmann Areal	Anatomische Region
0, 4mm Amplitude versus 1,6mm Amplitude									
0	225	0	4,99	36	-16	36	R	6, 4, 3, (2), 1, 44	GPrC (M1), GPoC (S1), GF _i , GF _s , (GF _d)
0	150	0	4,94	-48	-16	-56	L	6, 4, 3, 2, 1	GPrC (M1), GPoC (S1)
1,6mm Amplitude versus 0, 4mm Amplitude									
0,001	119	0	5	-48	-28	20	L	40, 41, 42, 22,	LPi (S2), GT _s , GTT (Heschel), Insel, Hippocampus

Tabelle 2: Aktivierte Kluster der Random Effect Analyse der Gruppensubtraktion für Amplitude 0,4mm versus 1,6mm und Amplitude 1,6mm versus 0,4mm. Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Klusterniveau ($p < 0.05$).

BA = Brodmann Area; R= right hemisphere; L = left hemisphere; MNI = Montreal Neurological Institute; GPrC = precentral gyrus; GPoC = postcentral gyrus; GT_s = superior temporal gyrus; GT_m = middle temporal gyrus; GT_i = inferior temporal gyrus; GTT = temporal transverse gyrus; SC = central sulcus; LPi = inferior parietal lobule; LP_s = superior parietal lobule; GA = angular gyrus; Gsm = supramarginal gyrus; GF = fusiform gyrus; CU = cuneus; PCu = precuneus; GH = parahippocampal gyrus; LPC = paracentral gyrus; NC = caudate nucleus; GF_i = inferior frontal gyrus; GF_m = middle frontal gyrus; GF_d = medial frontal gyrus; GL = lingula gyrus; mGC = middle cingulate gyrus;

5.4 Subjektive Effekte

Nach der Messung wurden alle Probanden nach ihren Eindrücken bezüglich der Untersuchung befragt. Alle Probanden gaben an, die Vibrationsstimuli gespürt zu haben, und sie waren in der Lage, die einzelnen Stimuli zu unterscheiden. Kein Proband berichtet über unangenehme Empfindungen oder Krämpfe in Zusammenhang mit der Vibration. Ansonsten wurden von den Probanden keine weiteren Empfindungen oder Probleme zu Protokoll gegeben. Ein Rating der subjektiven Empfindungen wurde nicht durchgeführt.

6. Diskussion

1. Variabilität der Einzelsubjektergebnisse im Vergleich zum Gruppenergebnis.

Die hier durchgeführten Gruppenanalysen zeigten für alle 4 Stimulationsgruppen gleichbleibend starke Aktivierungen, besonders in den Arealen S1, M1 und S2. Im Hinblick auf eine zukünftige klinische Anwendung des Paradigmas konnte sich in den Subtraktionsanalysen keine der 4 Gruppen einer anderen als überlegen erweisen.

Die Einzelsubjektergebnisse zeigen im Vergleich zum Gruppenergebnis eine deutliche Variabilität der gefundenen Aktivierungen. Es konnte gezeigt werden, dass ein Teil der Probanden nur auf einzelne Paradigmen reagieren und bei der Stimulation mit anderen Parametern keine signifikante zerebrale Antwort zeigten. Diese waren erst bei z.T. erheblicher Erniedrigung der Signifikanzschwelle nachweisbar. Keiner der verwendeten Parameter konnte bei allen Probanden gleichermaßen eine robuste zerebrale Antwort induzieren. Die Kombination verschiedener Parameter erhöht jedoch Wahrscheinlichkeit des Auftretens signifikanter Aktivierungen deutlich.

2. Einfluss einer Amplitudenänderung auf die BOLD-Antwort.

Die Veränderung der Stimulationsamplitude zeigt einen Einfluss auf das Ergebnis. Es konnten signifikante Unterschiede im Aktivierungsmuster und in der Stärke der gefundenen Aktivierungen im Vergleich der Amplituden festgestellt werden. Bei Verwendung einer höheren Amplitude war der prämotorische Kortex im Vergleich zur Vibration mit einer niedrigeren Amplitude weniger aktiv. Jahn und Mitarbeiter (Jahn et al. 2004) konnten bei fMRT-Untersuchungen des *Laufens*, *Gehens* und *Stehens* zeigen, dass der Kortex im Sinne einer hierarchischen Organisation bei automatisierten motorischen Bewegungsabläufen Zentren höherer kortikaler Ordnung

„deaktiviert“, um deren Einflussnahme auf automatisierte subkortikale Prozesse herunterzufahren. Bei sehr schnellen, auf subkortikaler Ebene ablaufenden automatisierten Bewegungen (z.B. Laufen) würde eine Einflussnahme von kortikalen Zentren auf die Bewegung eine Störung des Bewegungsablaufes bedeuten. Möglicherweise führt die Vibration mit höheren Amplituden an der Fußsohle zur Aktivierung von subkortikalen Zentren (z.B. Basalganglien, Hirnstamm, Kleinhirn) für automatisierte Laufbewegungen, was gleichzeitig die Aktivität der höheren kortikalen sensorimotorischen Zentren zurückfährt. Das Triggersignal dafür könnte eine vermehrte Druckeinwirkung auf die Mechanorezeptoren der Fußsohle sein, was analog beim Übergang vom Stehen oder Gehen in Laufbewegungen stattfindet. Bei den von Jahn und Deutschländer (Jahn et al. 2004) beschriebenen Aktivitätsabnahmen sensorimotorischer Zentren höherer Ordnung beim Übergang vom Gehen zum Laufen könnte es sich um ein ähnliches Phänomen handeln.

Die gleichzeitig vermehrten Aktivierungen im Bereich der Hörrinde könnten möglicherweise durch eine erheblich größere Lärmentwicklung des Actuators bei der größeren Amplitude oder durch vermehrte Endolymphschwingungen durch die bei der größeren Amplitude vermehrt in das Gewebe abgegebene mechanische Energie erklärt werden.

3. Einfluss der Verwendung einer Amplitudenmodulation auf das Ergebnis.

In der vorliegenden Studie wurde auch das Antwortverhalten des zerebralen Kortex auf eine Amplitudenmodulation untersucht. In elektrophysiologischen Studien über die evozierten Potentiale (EVPs) bei vibrotaktile Stimulation an der Hand fand man die stärkste Antwort im primären somatosensiblen Kortex kontralateral zur stimulierten Hand wie auch das beste Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/N-Ratio) bei einer Modulationsfrequenz von 26 Hz auf einer Trägerfrequenz von 128 Hz

(Tobimatsu et al., 1999). Diese sogenannte „temporale Resonanz“ der evozierten Potentiale bei vibrotaktilem Stimulation an der Hand zeigt bei 26 Hz ein schmales Maximum. Im kontralateralen primären somatosensiblen Kortexareal für die Fußsohle konnte Tobimatsu ebenso eine temporale Resonanz nachweisen, die jedoch kein so schmales Maximum wie bei der Hand, sondern ein breiteres Maximum zwischen 17 und 30 Hz aufwies (Tobimatsu et al., 2000). Weiterhin war die Amplitude der EVPs für den Fuß etwa um die Hälfte niedriger als für die Hand. Aus den Ergebnissen von Tobimatsu lässt sich ersehen, dass das somatosensible System auch an der Fußsohle ähnlich wie an der Hand reagiert und für funktionsdiagnostische Zwecke herangezogen werden könnte. Die Modulation der Vibrationsparameter schien deshalb ein wichtiger weiterer Schritt in der Stimulusentwicklung zu sein, da die von einem vibrotaktilem Stimulus besonders angesprochenen peripheren Rezeptoren (Meissner- und Pacini-Rezeptoren) zur Klasse der RA-Rezeptoren (Rapidly Adapting) gehören, also zu jenen Rezeptoren, die nach Detektion des spezifischen Stimulus mit einer maximalen Frequenz der nach zentral gesendeten Aktionspotentiale reagieren und diese Frequenz nach Stimulusdetektion auch schnell wieder reduzieren. Darauf basierend entstand die Hypothese, dass durch eine Modulation der Stimulusparameter die RA-Rezeptoren immer wieder neu stimuliert werden könnten und somit eine konstante kortikale Antwort auf den Stimulus anregen. Wie unsere Ergebnisse aber zeigen, konnte dies in unserem Experiment nicht bestätigt werden. Es konnte über die Gruppe kein signifikanter Unterschied mit und ohne Modulation gefunden werden. Aus den Ergebnissen von Tobimatsu lässt sich ersehen, dass die Detektion von vibrotaktilem Stimuli an der Hand „präziser“ entwickelt ist als am Fuß. Im Gegensatz zur Hand kann der Fuß unterschiedliche Vibrationsqualitäten nur grob unterscheiden (Tobimatsu et al., 2000), wofür die unterschiedliche Rezeptordichte und Verteilung als eine mögliche Ursache anzunehmen ist (Lindblom, 1965, Lindblom und

Lund, 1966, Hämäläinen und Järvilehto, 1981, Vedel und Roll, 1982, Ribot-Ciscar et al., 1989). Außerdem konnte Tobimatsu zeigen, dass das Maximum der temporalen Resonanz am Fuß beträchtlich zwischen den Versuchspersonen variiert, was möglicherweise die Ursache dafür ist, dass die Verwendung einer fixen Amplitudenmodulation mit 25Hz für alle Probanden in dieser Studie keinen messbaren Einfluss auf das Gruppenergebnis zeigte. Diese Annahme wird auch von den in dieser Studie durchgeführten Einzel-Subjekt-Analysen unterstützt, die bei 4 von 16 Probanden beim Vergleich *Modulation vs. Nicht-Modulation* signifikante Aktivierungen zeigte, während bei den übrigen Probanden keine signifikanten Aktivierungen detektierbar waren (siehe Anhang G-J). Offensichtlich führt die Verwendung einer Amplitudenmodulation nur vereinzelt zu BOLD-Antworten, die dann im Gruppenergebnis nicht mehr in Erscheinung treten, was ursächlich auf die von Tobimatsu beschriebene interindividuell sehr unterschiedlich optimale Modulationsfrequenz zurückzuführen sein könnte. Dennoch kann die Amplitudenmodulation im Einzelfall in der klinischen Anwendung wertvolle Informationen liefern.

Neurophysiologische Interpretation der Ergebnisse

Vibrotaktile Stimuli an der Hautoberfläche werden hauptsächlich über die Meissner- und Pacini-Rezeptoren detektiert und nach zentral weitergeleitet. Die Meissner-Rezeptoren sind am sensitivsten für Frequenzen zwischen 10 bis 50 Hz, sie sind knapp unterhalb der Epidermis lokalisiert und haben kleine rezeptive Felder. Die Pacini-Rezeptoren sind am sensitivsten für höhere Frequenzen zwischen 50 bis 300 Hz, liegen tief in der Dermis und in der Subcutis und haben große, diffuse rezeptive Felder (Talbot et al., 1968; Mountcastle 1984; Vallbo et al., 1984). Bei den in den durchgeführten fMRT-Messungen angewendeten vibrotaktile Stimuli mit einer Frequenz von 100Hz kann davon ausgegangen werden, dass

hauptsächlich die Pacini-Rezeptoren und darüber hinaus noch Muskelspindeln angesprochen haben. Die Signale der vibrotactilen Stimulation werden via Hinterstrang des Rückenmarks zum Hirnstamm geleitet, schalten auf das zweite afferente Neuron um, kreuzen zur Gegenseite und erreichen den Thalamus. Signifikante thalamische Aktivierungen konnten auch in dieser Studie in den Gruppenergebnissen gezeigt werden.

Alle Rezeptoren projizieren in getrennte Areale sowohl von SI als auch SII (Fisher et al., 1983, Merzenich et al., 1981, Burton et al., 1991), wobei die Pacini-Rezeptoren vornehmlich eine diffuse Projektion kontralateral in die Brodmann Area (BA) 3a des SI und bilateral in den SII erfolgt, wo sie die Hauptantwort auslösen (Ferrington et al., 1980). Auch die im Rahmen dieser Studie durchgeführten vibrotactilen Stimulationen führten zu bilateralen SII und kontralateralen SI Aktivierungen. Eine bilaterale kortikale Projektion in den sekundär-sensiblen Kortex SII durch vibrotactile Stimuli findet sich vielfach in der neurophysiologischen Literatur (Gelnar et al., 1998, Maldjian et al., 1999). Maldjian etwa konnte eine annähernd bilateral symmetrische Projektion in SII bei vibrotactiler Stimulation am Fingerballen des Zeigefingers der linken Hand zeigen. Eine bilaterale Projektion afferent-sensibler vibrotactiler Stimuli in SII wird auch durch die somatosensiblen evozierten Potentiale (Hämäläinen et al., 1990, Kany et al., 1997) sowie in PET-Studien (Burton et al., 1993, Seitz et al., 1992) beschrieben. Eine mögliche Erklärung dafür, dass bei den gewonnenen Ergebnissen das kontralaterale SI-Areal nicht so konstant nachweisbar ist wie die bilaterale SII-Antwort, könnte sich aus einer Studie von Tommerdahl ergeben (Tommerdahl et al., 1999). Er konnte bei Katzen, die einen dem Menschen sehr ähnlichen Aufbau des somatosensiblen Kortex haben, zeigen, dass ein vibrotactiler Stimulus mit 25 Hz konstant kontralateral SI und bilateral SII aktiviert. Eine Steigerung der Frequenz

fürhte am Beginn der Stimulation zu einer immer kürzeren kontralateralen SI-Antwort, der eine länger andauernde Abnahme des BOLD-Effektes folgte. Hingegen nahm mit zunehmender Frequenz die bilaterale SII-Antwort zu, was in der funktionellen Magnetresonanztomographie als sogenannte „Deaktivierung“ interpretiert werden kann. Der SII Kortex hat wiederum Projektion zum insulären Kortex der seinerseits über Verbindungen zum Temporallappen verfügt. Dementsprechende Aktivierungen des insulären Kortex (BA 13) sowie des oberen Temporallappens (BA 22, 41, 42) konnten auch in dieser Studie gezeigt werden.

Die darüber hinaus gefundenen Aktivierungen im Bereich des posterioren parietalen Kortex (BA 5, 7) gehören zum somatosensiblen Kortex SII. Diese Bereiche erhalten Informationen aus SI sowie dem Pulvinar und haben assoziative Funktionen. Brodmann Area 5 verarbeitet taktile Informationen der Mechanorezeptoren der Haut und propriozeptive Informationen der darunter liegenden Muskeln und Gelenke. Brodmann Area 7 erhält und verarbeitet visuelle als auch taktile und propriozeptive Informationen. Der posteriore parietale Kortex projiziert zu den motorischen Arealen des Frontallappens und spielt eine wichtige Rolle bei der Initiation und Durchführung von Bewegungen.

Die in den motorischen Kortexarealen nachgewiesenen Hirnaktivitäten im primär-motorischen Kortex (M1) und im supplementär-motorischen Kortex (SMA) könnten einerseits durch direkte propriozeptive Projektionen der RA-Rezeptoren oder der Muskelspindeln in diese Areale hervorgerufen werden. Direkte afferent-sensible Projektionen in motorische Kortexareale werden mehrfach in der neurophysiologischen Literatur beschrieben (Goldring et al., 1972, Lucier et al., 1975, Hore et al., 1976, Asanuma et al., 1980, Murphy et al., 1975). SMA-Aktivität konnte mit vibrotaktile Stimulation der rechten Hand ebenso nachgewiesen werden (Golaszewski

et al., 2002a, b). Wie in den angeführten Arbeiten diskutiert, könnten der Aktivierung motorischer Kortexareale durch einen afferent-sensiblen vibrotaktilen Stimulus auch die Funktionen von transkortikalen langen Reflexschleifen (Evarts et al., 1973) zugrunde liegen. So können etwa in der EMG-Antwort eines Muskels nach einem kurzen Dehnungsreiz drei Hauptkomponenten M1, M2 und M3 nachgewiesen werden (Tatton et al., 1978, 1975 a, b). Die M1-Komponente tritt mit der Latenz des monosynaptischen Eigenreflexes auf und kann daher nur auf Rückenmarksebene ablaufen. Die Latenz von M2 nimmt jedoch mit zunehmender Entfernung des gedehnten Muskels vom Gehirn zu, was sich gut mit einer transkortikalen Schleife erklären lässt (Chan et al., 1979, Marsden et al., 1976). Die M3-Antwort wird durch die Intention bestimmt, auf einen bestimmten Dehnungsreiz zu reagieren. Von der Latenz ihres Auftretens her kann für sie ebenso eine transkortikale Schleife angenommen werden. Der in der vorliegenden Studie verwendete vibrotaktile Stimulus setzt repetitiv kurze Dehnungsreize an der Fußmuskulatur entsprechend seiner Eindringtiefe und könnte dadurch eine Muskelantwort mit der Involvierung des Motorkortex auslösen. Außerdem wird für den tonischen Vibrationsreflex (TVR) eine transkortikale Reflexschleife diskutiert (Murphy et al., 1975). Wie mit Oberflächen-EMG-Messungen im Vorfeld der fMRT-Messungen an den kleinen Fußmuskeln verifiziert werden konnte, wurde durch den in der vorliegenden Studie verwendeten vibrotaktilen Stimulus an der Fußsohle ein tonischer Vibrations-Reflex ausgelöst.

Im Rahmen dieser Studie konnte ein weites Input-Feld in den sensorimotorischen Kortex aufgezeigt werden, welches ein neuromodulatorisches Werkzeug für die Induktion von Neuroplastizität und Reorganisation in Neurorehabilitation sein kann. Die gefundene BOLD-Antwort in der inferior-parietalen Region kann einen positiven Einfluss auf

Aufmerksamkeitsphänomene haben, was für die sensorimotorische Rehabilitation und die Regeneration von höheren kognitiven Funktionen bedeutsam sein kann. Die weiterhin gefundene BOLD-Antwort in Netzwerkkomponenten des Papez-Kreises (z.B. Thalamus), der Insel-Region und des Hippocampus lässt eine Involvierung des limbischen Systems in die zentrale somatosensorische Prozessierung des vibrotaktilen Stimulus auf die Fußsohle vermuten. Das kann einen Einfluss auf basale emotionale Reaktionen haben, wie es von der basalen Stimulation in Neurorehabilitation bekannt ist.

Um die statistische Signifikanz der kortikalen Antwort zu erhöhen und die Adaptationsphänomene zu minimieren, wurde die so genannte „Event-Related“-Designtechnik angewendet, bei der an der Fußsohle nicht eine kontinuierliche Serie von vibrotaktilen Stimuli appliziert wird, sondern immer nur einzelne vibrotaktile Stimulationen in einem bestimmten zeitlichen Abstand erfolgen (Dale et al., 1997, Friston et al., 1998). Mit der Verwendung dieser Methodik müssen aber auch Nachteile in Kauf genommen werden. So verlängert sich die Messzeit auf Grund der für eine hinreichende Statistik notwendigen Wiederholungen der einzelnen Stimulationen erheblich. Mit zunehmender Messzeit nehmen aber auch die Bewegungsartefakte stark zu, die das Ergebnis verfälschen können. Trotz Aufnahme der Bewegungsparameter in das Design lässt sich ein Einfluss der Bewegungen auf das Ergebnis nicht vollständig ausschließen. Auch das kann eine Ursache für die gefundene Heterogenität der Einzelergebnisse sein. Dennoch erscheint die Verwendung eines Event-Related Designs vorteilhafter als eines Block-Designs, da hierdurch die Kombination verschiedener Vibrationsstimuli innerhalb einer Messung besser realisierbar ist.

Die fMRT-Ergebnisse sprechen für eine weite Anwendbarkeit der Vibration an der Fußsohle für neurologische Störungen wie z.B. für das

Bed Rest-Syndrome oder die Raumfahrerkrankheit. Hier könnten mit dem getesteten Stimulator geeignete prophylaktische Trainingsmöglichkeiten entwickelt werden. Des Weiteren könnten Vibrationsparadigmen als Monitoring des Therapieerfolges in der Neurorehabilitation oder in der Prognostik im Akutstadium nach Schädel-Hirn- oder Rückenmarkstrauma oder nach zerebralem Insult eingesetzt werden. In Ergänzung zu klinischen und bisherigen neuroradiologischen Prognosekriterien wäre mit der Vibration bei Patienten im *Apallischen Syndrom* ein Funktionstest der afferenten sensiblen Bahnen denkbar. In der neuroradiologischen Funktionsdiagnostik könnte der Neurochirurg präoperative Informationen zur optimalen Planung des operativen Zugangsweges bzw. für die Definition intraoperativer Resektionsgrenzen unter größtmöglicher Schonung eloquenter Hirnareale gewinnen und das postoperative Outcome optimieren.

Die Ergebnisse dieser Dissertation tragen zur Weiterentwicklung und Verfeinerung der Vibrationsparadigmen und Parameter, und somit zur Einsetzbarkeit des Systems bei. Weitere Studien sollten den prognostischen Wert der Fußvibration bei Koma-Patienten und apallischen Patienten in Ergänzung zum EEG und zu den evozierten Potentialen zeigen.

7. Zusammenfassung

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit, dass die im Rahmen dieser Dissertation verwendeten vibrotaktilen Stimuli an der Fußsohle in der Gruppenanalyse zuverlässig Hirnareale des sensorimotorischen Kortex für die untere Extremität aktivieren können. Die verwendeten Stimuli führen zu Aktivierungen im kontralateralen SM1-Areal, bilateral in SII, supplementär-motorischen Kortex sowie in subkortikalen Zentren. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Analyse der zerebralen Antwort auf die verschiedenen Stimuli auf Einzelsubjektebene zeigt jedoch eine große Heterogenität. Keiner der verwendeten Parameter konnte bei allen Probanden gleichermaßen eine robuste zerebrale Antwort induzieren. Die Verwendung mehrerer unterschiedlicher Vibrationstimuli innerhalb einer Messung erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer signifikanten BOLD-Antwort jedoch deutlich. Der erstmalige Einsatz einer Amplitudenmodulation bei Vibration an der Fußsohle in der fMRT zeigte in der Gruppe keinen Einfluß auf das Ergebnis sondern führte nur in Einzelfällen zu einer signifikanten BOLD-Antwort. Dagegen führte die Vergrößerung der Amplitude zu einer signifikanten Abnahme der Aktivität in den prämotorischen Arealen.

Die fMRT-Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass sich das verwendete System grundsätzlich dazu eignet, das sensorimotorische System zu testen. Der Einsatz der vibrotaktilen Stimulation verspricht für die neurologische Funktionsdiagnostik und Prognostik sowie in der Rehabilitation neurologischer Zustandsbilder wie des Apallischen Syndroms, des Bedrest-Syndroms, der Raumfahrerkrankheit und extrapyramidal-motorischer Störungen ein breites Anwendungsfeld.

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. B. J. Krause für seine zuverlässige, kooperative und effektive Betreuung. Als guter Ansprechpartner war er für meine Fragen immer offen und hat jederzeit schnell mit guten Ratschlägen und konstruktiver Kritik reagiert.

Weiterhin möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. h.c. Franz Gerstenbrand als Initiator und Wegbereiter für die Bereitstellung dieses Themas danken.

Herrn A.o. Univ.-Prof. Dr. Stephan Felber möchte ich für seine konstruktiven Anregungen und die engagierte Begleitung, Mitbetreuung und Hilfestellung zu jeder Zeit herzlich danken.

Ebenfalls Danke sagen möchte ich Herrn PD Dr. Stefan Golaszewski für seinen Einsatz im Rahmen dieser Arbeit.

Außerdem bin ich Frau Dr. Anja Ischenbeck für ihre methodische Beratung bei dieser Studie sehr dankbar.

Ein herzlicher Dank gilt auch Herrn O. Univ.-Prof. Dr. Dieter zur Nedden, an dessen Abteilung ich meine Arbeit durchführen durfte.

Besonders erwähnen möchte ich Herrn Dr. med. Christian Siedentopf, der durch seine motivierende Unterstützung und Zusammenarbeit während der gesamten Zeit zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat und nicht zuletzt ein treuer Freund ist.

Schlussendlich möchte ich mich herzlichst bei meiner Familie & meinen Freunden bedanken, die mir durch gutes Zureden immer wieder über

kleinere Schaffenskrisen hinweggeholfen haben.

Meinen Eltern möchte ich darüberhinaus für Ihre unermüdliche Unterstützung und das Ermöglichen meines Medizin-Studiums danken.

9. Literatur

- Asanuma H, Larsen K, Yumiya H. Peripheral input pathways to the monkey motor cortex. *Exp Brain Res* 1980; 38: 349 – 55.
- Bellgowan PS, Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Springer JA, Frost JA, Mueller WM, Morris GL. Side of seizure focus predicts left medial temporal lobe activation during verbal encoding. *Neurology*. 1998 Aug; 51(2): 479-84.
- Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology*. 1999 Mar 10; 52(4): 798-809.
- Bicik I, Radanov BP, Schafer N, Dvorak J, Blum B, Weber B, Burger C, von Schulthess GK, Buck A. PET with 18fluorodeoxyglucose and hexamethylpropylene amine oxime SPECT in late whiplash syndrome. *Neurology*. 1998 Aug; 51(2):345-50.
- Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Bandettini PA, Wong EC, Estkowski LD, Goldstein MD, Haughton VM. Functional magnetic resonance imaging of human auditory Cortex. *Ann Neurol*. 1994 Jun; 35(6): 662-72.
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM. Determination of language dominance using functional MRI : a comparison with the Wada-Test. *Neurology*. 1996, 46: 978-984.
- Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Comeau RM, Cyr M, Peters TM, Reutens DC. Localization of somatosensory function by using positron emission tomography scanning: a comparison with intraoperative cortical stimulation. *J Neurosurg*. 1999a Mar;90(3):478-83.
- Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Pike GB, Reutens DC. Presurgical motor and somatosensory cortex mapping with functional magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Neurosurg*. 1999b Dec;91(6):915-21.
- Brisben AJ, Hsiao SS, Johnson KO. Detection of vibration transmitted through an object grasped in the hand. *J Neurophysiol*. 1999 Apr;81(4):1548-58.
- Burke D, Hagbarth KE, Löfstedt L, Wallin BG. The response of human muscle

spindle endings to vibration of non-contracting muscles. *J Physiol* 1976; 261: 673-693.

- Burton H, Sinclair RJ. Second somatosensory cortical area in macaque monkeys: 2. Neuronal response to punctate vibrotactile stimulation of glabrous skin on the hand. *Brain Research* 1991; 538: 127 – 135.
- Burton H, Videen TO, Raichle ME. Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans. 1: *Somatosens Mot Res.* 1993;10(3):297-308.
- Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, Levine SR, Welch KM. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke.* 1998 Jan;29(1):112-22.
- Chan CWY, Melvill-Jones G, Kearney RE, Watt DGD. The “late” electromyographic response to limb displacement in man. I. Evidence for supraspinal contribution. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 46: 173 – 181.
- Cordo P, Gandevia SC, Hales JP, Burke D, Laird G. Force and displacement-controlled tendon vibration in humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993 Feb;89(1):45-53.
- Dale A, Buckner R. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping* 1997; 5: 329 – 340.
- Desmond JE, Sum JM, Wagner AD, Demb JB, Shear PK, Glover GH, Gabrieli JD, Morrell MJ. Functional MRI measurement of language lateralization in Wada-tested patients. *Brain.* 1995 Dec;118 (Pt 6):1411-9.
- Detre JA, Maccotta L, King D, Alsop DC, Glosser G, D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK, French JA. Functional MRI lateralization of memory in temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 1998 Apr;50(4):926-32.
- Dimitrijevic MR, Spencer WA, Trontelj JV, Dimitrijevic M. Reflex effects of vibration in patients with spinal cord lesions. *Neurology.* 1977 Nov;27(11):1078-86.
- Dimitrijevic MR, Faganel J, Lehmkuhl D, Sherwood A. Motor control in man after partial or complete spinal cord injury. *Adv Neurol.* 1983;39:915-26.
- Dimitrijevic MR, Prevec TS, Sherwood AM. Somatosensory perception and cortical evoked potentials in established paraplegia. *J Neurol Sci.* 1983 Aug;60(2):253-65.

- Dimitrijevic MR, Dimitrijevic MM, Faganel J, Sherwood AM. Suprasegmentally induced motor unit activity in paralyzed muscles of patients with established spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1984 Aug;16(2):216-21.
- Dimitrijevic MR. Neurophysiology in spinal cord injury. *Paraplegia*. 1987 Jun;25(3):205-8.
- Dimitrijevic MR. Residual motor functions in spinal cord injury. *Adv Neurol*. 1988;47:138-55. Review.
- Dimitrijevic MR. Restorative neurology of head injury. *J Neurotrauma*. 1989 Summer;6(1):25-9. Review.
- Dimitrijevic MR. Neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1991a Oct;4(5):713.
- Dimitrijevic MR. General rehabilitation, complications and evaluation. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1991b Oct;4(5):731-5. Review.
- Dimitrijevic MR, Hsu CY, McKay WB. Neurophysiological assessment of spinal cord and head injury. *J Neurotrauma*. 1992 Mar;9 Suppl 1:S293-300. Review.
- Evarts EV. Motor cortex reflexes associated with learned movement. *Science* 1973; 179(72): 501 – 503.
- Ferrington DG, Rowe M. Differential contributions to coding of cutaneous vibratory information by cortical somatosensory areas I and II. *J Neurophysiol* 1980; 43: 310 – 331.
- Fisher GR, Freeman B, Row MJ. Organization of parallel projections from Pacinian afferent fibers to somatosensory cortical areas I and II in cat. *J Neurophysiol* 1983; 43: 75 – 97.
- Francis ST, Kelly EF, Bowtell R, Dunseath WJ, Folger SE, McGlone F. fMRI of the responses to vibratory stimulation of digit tips. *Neuroimage*. 2000 Mar;11(3):188-202.
- Fraser C, Power M, Hamdy S, Rothwell J, Hobday D, Hollander I, Tyrell P, Hobson A, Williams S, Thompson D. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron*. 2002 May 30;34(5):831-40.
- Frison, L., and Pocock, S. J. Repeated measures in clinical trials: Analysis using

mean summary statistics and its implications for design. *Stat. Med.* 1992; 11: 1685–1704.

- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD. Spatial registration and normalisation of images. *Human Brain Mapping.* 1995a; 2: 165-189.
- Friston KJ, Josephs O, Rees G, Turner R. Nonlinear event-related responses in fMRI. *Magn Reson Med* 1998; 39: 41–52.
- Gallasch E, Rafolt D, Moser M, Hindinger J, Eder H, Wiesspeiner G, Kenner T. Instrumentation for assessment of tremor, skin vibrations, and cardiovascular variables in MIR space missions. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996 Mar;43(3):328-33.
- Gallasch E, Kenner T. Characterisation of arm microvibration recorded on an accelerometer. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997; 75(3):226-32.
- Gallasch E, Moser M, Kozlovskaya IB, Kenner T, Noordergraaf A. Effects of an eight-day space flight on microvibration and physiological tremor. *Am J Physiol* 1997 Jul; 273(1 Pt 2):R86-92.
- Gallasch E, Kenner T, Kozlovskaya I. Microvibration as a function of muscle tone studied in microgravity. *Naturwissenschaften* 1998 Jan;85(1):28-30.
- Gallasch E, Golaszewski SM, Fend M, Siedentopf CM, Koppelstaetter F, Eisner W, Gerstenbrand F, Felber SR. Contact force- and amplitude-controllable vibrating probe for somatosensory mapping of plantar afferences with fMRI. *J Magn Reson Imaging.* 2006 Nov; 24(5):1177-82.
- Gelnar PA, Krauss BR, Szeverenyi NM, Apkarian AV. Fingertip Representation in the Human Somatosensory Cortex: An fMRI Study. *Neuroimage* 1998; 7: 261-283.
- Gerstenbrand F. (Neurologic rehabilitation of traumatic brain damage) *Wien Med Wochenschr.* 1968a Sep 21; 118(38):782-6. German.
- Gerstenbrand F, Zacherl H. (Whiplash injury of the cervical spine) *Wien Med Wochenschr.* 1968b Sep 28; 118(39):799-804. German.
- Golaszewski S, Kremser C, Wagner M, Felber S, Aichner F, Dimitrijevic M. Functional Magnetic Resonance Imaging of the human motor cortex before and after whole-hand afferent electrical stimulation. *Scan J Rehabil Medicine* 1998; 30: 165-173.
- Golaszewski S, Zschiegner F, Siedentopf CM, Unterrainer J, Mottaghy FM,

Sweeney RA, Eisner W, Lechner-Steinleitner S, Felber S. A new pneumatic vibrator for Functional Magnetic Resonance Imaging of the human sensorimotor cortex; *Neuroscience Letters* 324, 2002a, 125-128.

- Golaszewski S, Siedentopf CM, Baldauf E, Koppelstaetter F, Eisner W, Unterrainer J, Guendisch GM, Mottaghy FM, Felber S. Functional magnetic resonance imaging of the human sensorimotor cortex using a novel vibrotactile stimulator. *Neuroimage*. 2002b Sep;17(1):421-30.
- Golaszewski SM, Siedentopf CM, Koppelstaetter F, Fend M, Ischebeck A, Gonzalez-Felipe V, Haala I, Struhal W, Mottaghy FM, Gallasch E, Felber SR, Gerstenbrand F. Human brain structures related to plantar vibrotactile stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*. 2006 Feb 1;29(3):923-9. Epub 2005 Oct 25.
- Goldring S, Ratcheson R. Human motor cortex: sensory input data from single neuron recordings. *Science* 1972; 175: 1493 – 1495.
- Graham SJ, Staines WR, Nelson A, Plewes DB, McIlroy WE. New devices to deliver somatosensory stimuli during functional MRI. *Magn Reson Med* 2001 Sep;46(3):436-42.
- Gurfinkel VS, Levik YS, Kazennikov OV, Selionov VA. Locomotor-like movements evoked by leg muscle vibration in humans. *Eur J Neurosci*. 1998 May;10(5):1608-12.
- Hämäläinen H, Järvilehto T. Peripheral neural basis of tactile sensations in man: I. Effect of frequency and probe area on sensations elicited by single mechanical pulses on hairy and glabrous skin of the hand. *Brain Res* 1981; 219: 1±12.
- Hämäläinen H, Kekoni J, Sams M, Reinukainen K, Naatanen T. Human somatosensory evoked potentials to mechanical pulses and vibrations: contributions of SI and SII somatosensory cortices to P50 and P100 components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1990; 75: 12 – 21.
- Harrington GS, Wright CT, Downs JH 3rd. A new vibrotactile stimulator for functional MRI. *Hum Brain Mapp*. 2000 Jul;10(3):140-5.
- Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001 Mar;124(Pt 3):558-70.

- Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: a preliminary study. *Neurology*. 1997 Apr; 48(4):1003-12.
- Holmes, A. P., and Friston, K. J. Generalisability, random effects and population inference. *NeuroImage* 1998; 7: 754.
- Hore J, Preston JB, Cheney PD. Responses of cortical neurons (areas 3a and 4) to ramp stretch of hindlimb muscles in the baboon. *J Neurophysiol* 1976; 39: 484 – 500.
- Jahn K, Deutschländer A, Stephan T, Strupp M, Wiesmann M and Brandt T. Brain activation patterns during imagined stance and locomotion in functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2004, 22, 1722– 1731.
- Johansson, RS., Valbo, AB. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. *TINS*, 1976; 6: 27-32.
- Jokeit H, Okujava M, Woermann FG. Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1786-93.
- Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, Pfausler B, Haring HP, Ulmer H, Felber S, Golaszewski S, Aichner F. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet*. 1998 Jun 13;351(9118):1763-7.
- Kany C, Treede R. Median and tibial nerve somatosensory evoked potentials: middle-latency components from the vicinity of the secondary somatosensory cortex in humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol*. 1997; 10: 402 – 410.
- Killgore WD, Glosser G, Casasanto DJ, French JA, Alsop DC, Detre JA. Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure*. 1999 Dec; 8(8):450-5.
- Kurth R, Villringer K, Curio G, Wolf KJ, Krause T, Repenthin J, Schwieemann J, Deuchert M, Villringer A. fMRI shows multiple somatotopic digit representations in human primary somatosensory cortex. *Neuroreport* 1998. 11(7): 1487-91.
- Kwong KK. Functional magnetic resonance imaging with echo planar imaging. *Magn Reson Q*. 1995; 11: 1-20.
- Le Bihan D, Turner R, Zeffiro TA, Cuenod CA, Jezard P, Bonnerot V. Activation of

human primary visual cortex during visual recall: a magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Dec 15;90(24):11802-5.

- Lindblom U. Properties of touch receptors in distal glabrous skin of the monkey. *J Neurophysiol* 1965; 28: 966±985.
- Lindblom U, Lund L. The discharge from vibration-sensitive receptors in the monkey foot. *Exp Neurol* 1966; 15: 401±417.
- Lucier GE, Rüegg DC, Wiesendanger M. Responses of neurons in motor cortex and in area 3A to controlled stretches of forelimb muscles in cebus monkey. *J Physiol (Lond)* 1975; 251: 833 – 53.
- Maldjian JA, Gottschalk A, Patel RS, Pincus D, Detre JA, Alsop DC. Mapping of secondary somatosensory cortex activation induced by vibrational stimulation: an fMRI study. *Brain Research* 1999, 824; 291-295.
- Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Stretch reflex and servo action in a variety of human muscles. *J Physiol London* 1976; 259: 531 – 560.
- Merzenich M, Sur M, Nelson RJ, Kaas JH. Organization of the SI cortex: multiple cutaneous representations in area 3b and i of the owl monkey, in: W. Cn (Ed.), *Multiple Somatic Areas, Cortical Sensory Organization*, Vol 1, Humana, Clifton, NJ. 1981: 36 – 48.
- Mima T, Sadato N, Yazawa S, Hanakawa T, Fukuyama H, Yonekura Y, Shibasaki H. Brain structures related to active and passive finger movements in man. *Brain*. 1999 Oct; 122 (Pt 10):1989-97.
- Mountcastle VB, Talbot WH, Sakata H, Hyvarinen J. Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied anaesthetised monkeys: Neural periodicity and frequency discrimination. *J Neurophysiol* 1969; 32: 452-484.
- Mountcastle VB (Ed.). *Medical Physiology, Sensory Receptors and Neural Encoding: Introduction To Sensory Processes*. C.V. Mosby, St. Louis, 1984.
- Murphy JT, Wong YC, Kwan HC. Afferent-efferent linkages in motor cortex for single forelimb muscles. *J Neurophysiol* 1975; 38: 990 – 1014.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependant on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 9868-72.

- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89: 5951-5.
- Otte A. PET with 18fluorodeoxyglucose and hexamethylpropylene amine oxime SPECT in late whiplash syndrome. *Neurology*. 1999 Mar 23;52(5):1107-8.
- Polonara G, Fabri M, Manzoni T, Salvolini U. Localization of the first and second somatosensory areas in the human cerebral cortex with functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 Feb; 20(2):199-205.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, Williams SM. *Neuroscience*. 2nd ed., Sunderland (MA): Sinauer Associates, Inc. 2001.
- Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, Myklebust BM, Jacobson RD, Hyde JS. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology*. 1995; 45: 919-924.
- Rausch M, Spengler F, Eysel UT. Proprioception acts as the main source of input in human S-I activation experiments: a functional MRI study. *Neuroreport*. 1998 Aug 24;9(12):2865-8.
- Reulen HJ, Schmid UD, Ilmberger J, Eisner W, Ebeling U, Gutbrod K. Intraoperative identification of motor and speech functions: The Munich Protocol. In: *The Decade of the Brain*; Hrsgb.: Siegenthaler W & Haas R. 1995: S. 58-60; Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.
- Ribot-Ciscar E, Vedel JP, Roll JP. Vibration sensitivity of slowly and rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the human foot and leg. *Neurosci Lett* 1989; 104: 130±135.
- Righinin A, de Divitiis O, Prinster A, Spagnoli D, Appollonio I, Bello L, Scifo P, Tomei G, Villani R, Fazio F, Leonardi M. Functional MRI: primary motor cortex localization in patients with brain tumors. *J Comput Assist Tomogr*. 1996 Sep-Oct;20(5):702-8.
- Roelcke U, Curt A, Otte A, Missimer J, Maguire RP, Dietz V, Leenders KL. Influence of spinal cord injury on cerebral sensorimotor systems: a PET study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan; 62(1):61-5.
- Seitz RJ, Roland PE. Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography

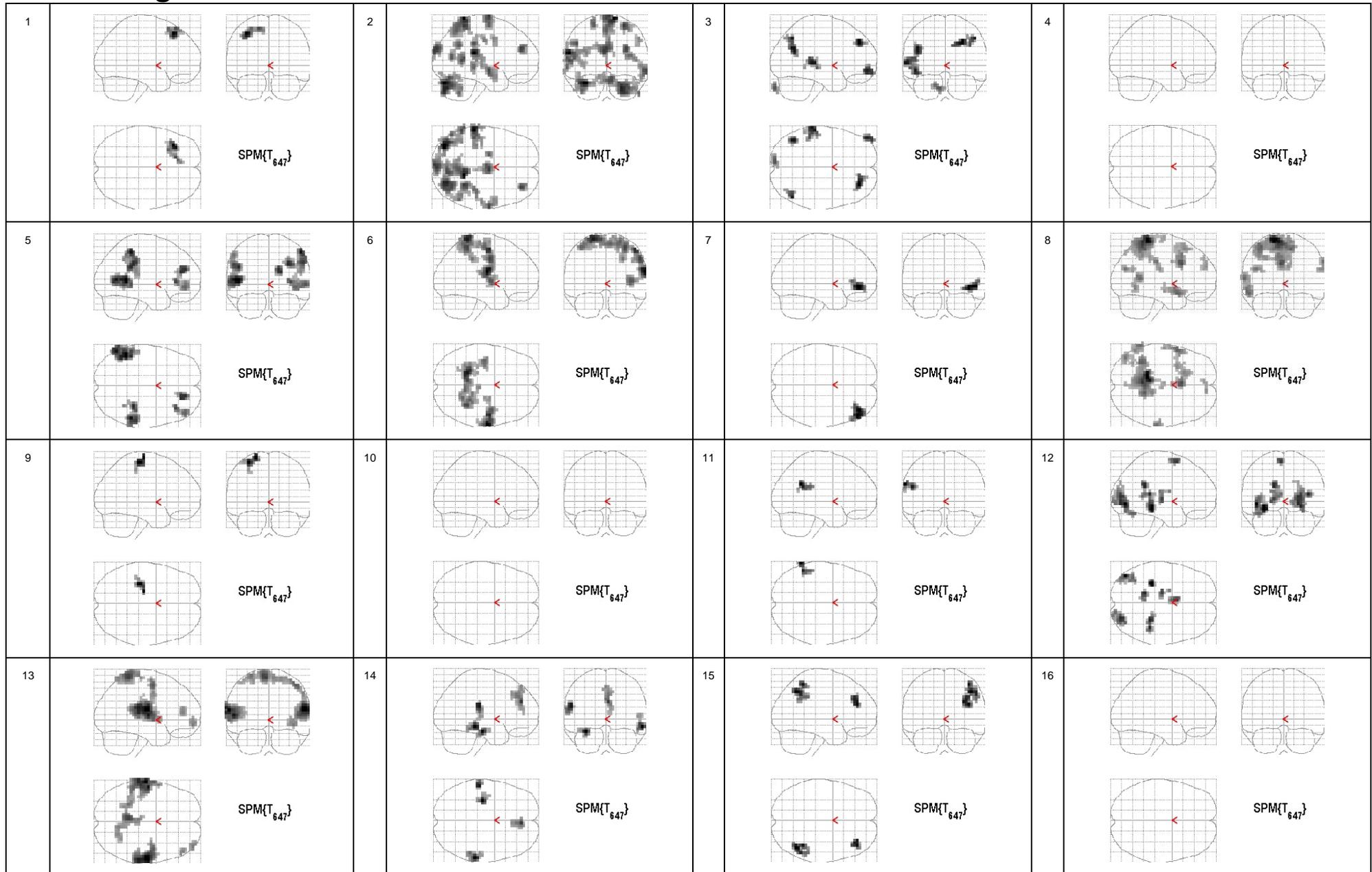
(PET) study. *Acta Neurol Scand*, 1992; 86: 60-67.

- Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Hrsg. Thieme Medical Publishers. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1988.
- Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. The sense of flutter-vibration: Comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J Neurophysiol* 1968; 31: 301 – 334.
- Tatton WG, Lee RG. Evidence for abnormal long-loop reflexes in rigid Parkinsonian patients. *Brain Res* 1975; 100: 671 – 676.
- Tatton WG, Forner SD, Gerstein GL, Chambers WW, Liu CN. The effect of postcentral cortical lesions on motor responses to sudden upper limb displacement in monkeys. *Brain Res* 1975; 96: 108 – 113.
- Tatton WG, Bawa P, Bruce IC, Lee RG. Long loop reflexes in monkeys: an interpretative base for human reflexes. In: *Cerebral Motor Control in Man: Long Loop Mechanisms*. Edited by J.E. Desmedt. Basel: Karger, 1978; vol. 4: 229 - 245. (Prog. Clin. Neurophysiol.)
- Tobimatsu S, Zhang YM, Motochiro K. Steady-state vibration somatosensory evoked potentials: physiological characteristics and tuning function. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1953 – 1958.
- Tobimatsu S, Zhang YM, Suga R, Kato M. Differential temporal coding of the vibratory sense in the hand and foot in man. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 398 – 404.
- Tommerdahl M, Whitsel BL, Favorov OV, Metz CB, O'Quinn BL. Responses of contralateral SI and SII in cat to same-site cutaneous flutter versus vibration. *J Neurophysiol*. 1999 Oct;82(4):1982-92.
- Vallbo AB, Johansson RS. Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Human Neurobiol* 1984; 3: 3 – 14.
- Vedel JP, Roll JP. Response to pressure and vibration of slowly adapting cutaneous mechanoreceptors in the human foot. *Neurosci Lett* 1982; 34: 289±294.
- Yetkin FZ, Swanson S, Fischer M, Akansel G, Morris G, Mueller W, Haughton V. Functional MR of frontal lobe activation: comparison with Wada language results.

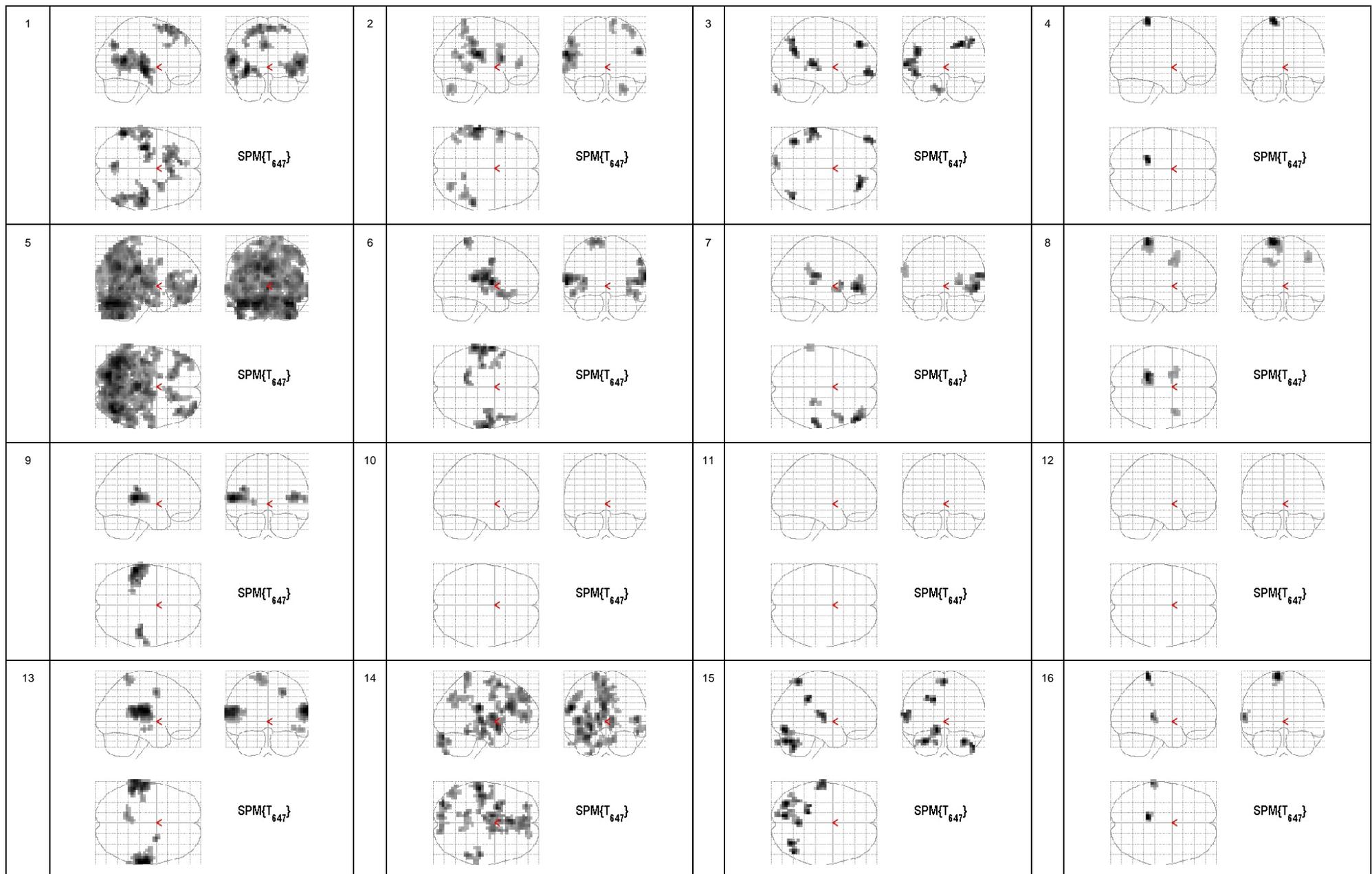
AJNR Am J Neuroradiol. 1998 Jun-Jul; 19(6):1095-8.

- Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, Lissner J. Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. Radiology. 1995 Apr; 195(1):23-9.

10. Anhang

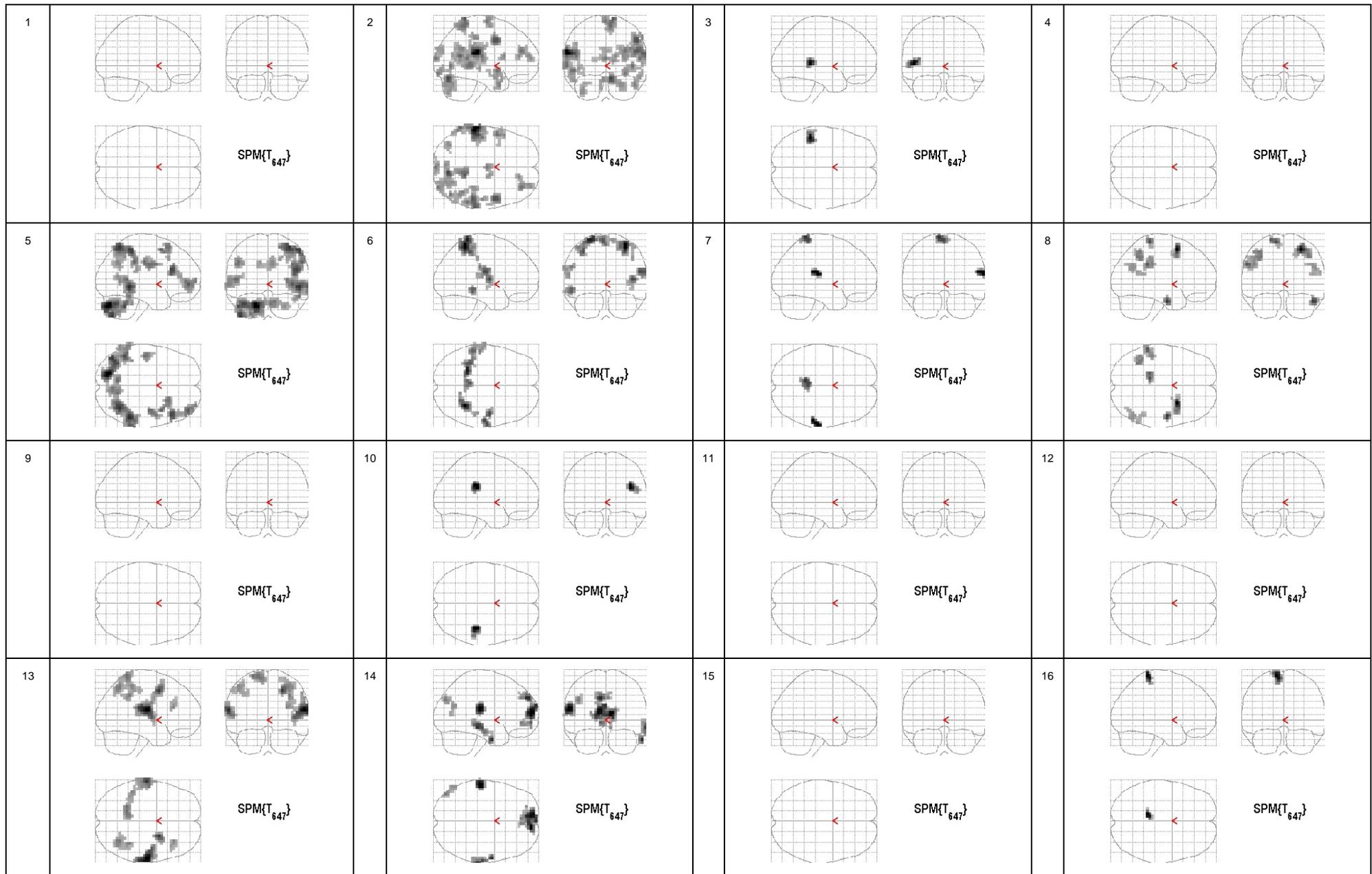


Anhang A: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Paradigma **0.4mm Amplitude / 100HZ Frequenz**
 Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).

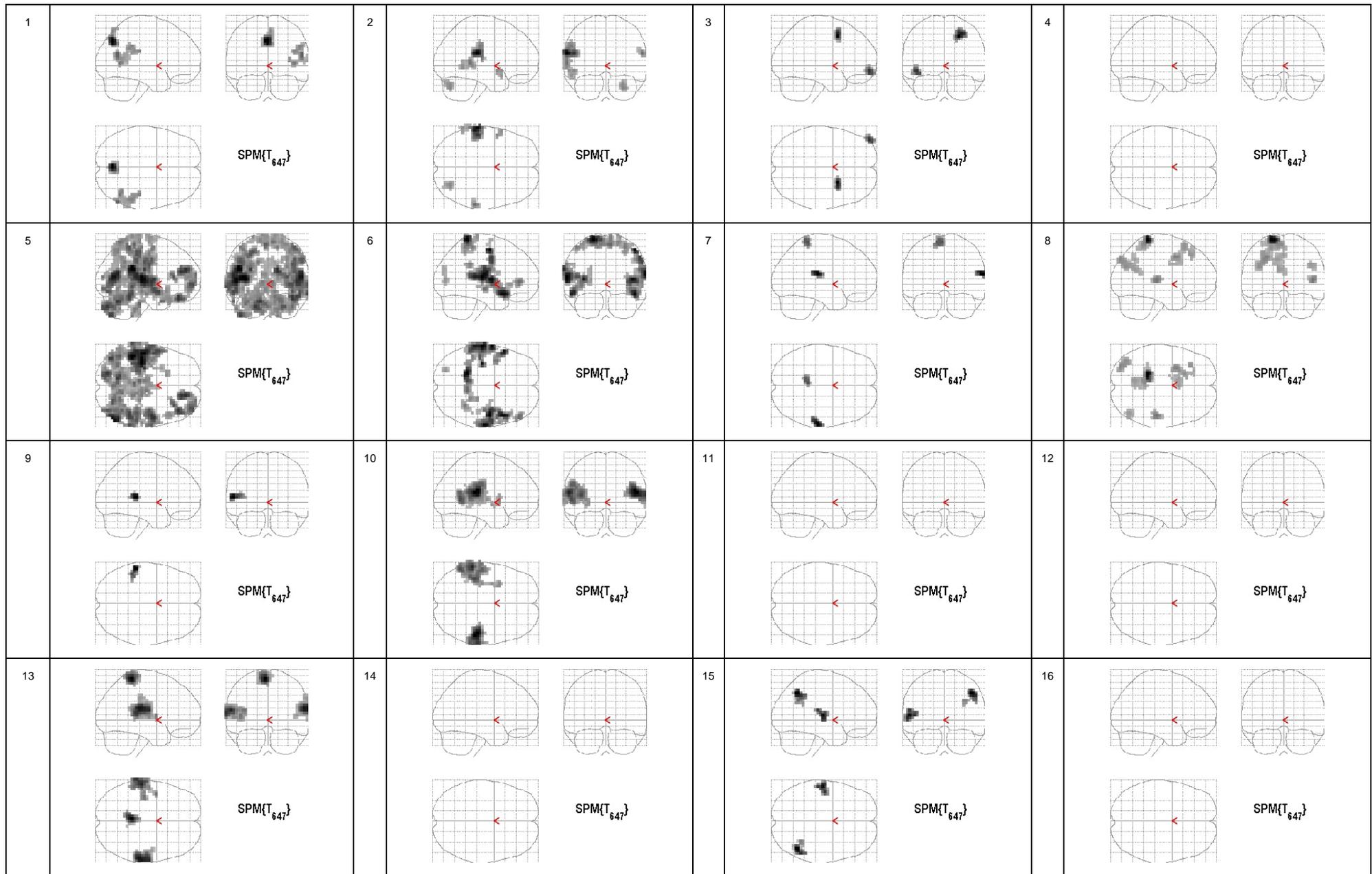


Anhang B: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Paradigma **1.6mm Amplitude / 100Hz Frequenz**.

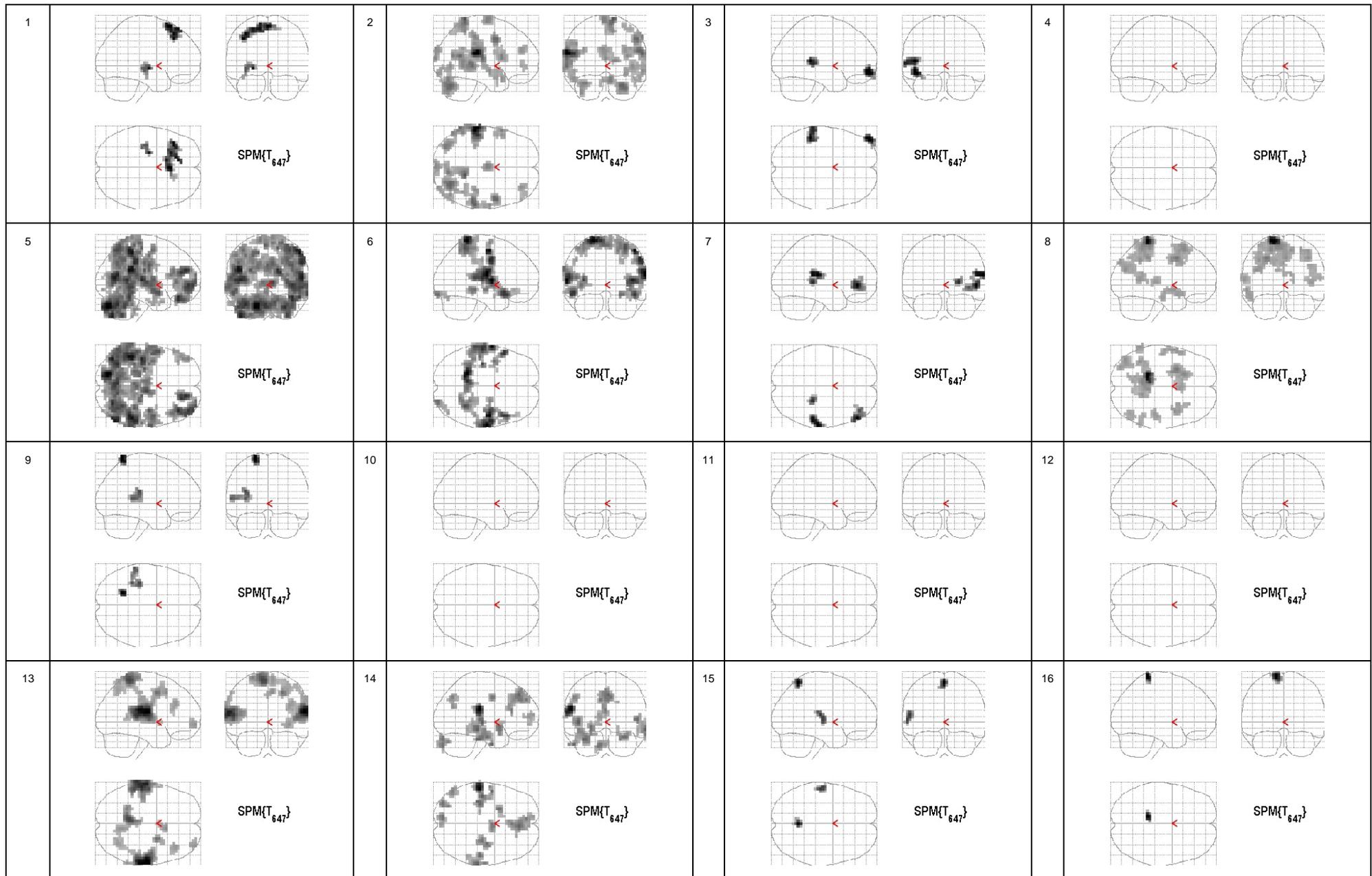
Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).₆₁



Anhang C: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Paradigma **0.4mm Amplitude, moduliert mit 25Hz / 100Hz Frequenz**. Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$). 62



Anhang D: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Paradigma **1.6mm Amplitude, moduliert mit 25Hz / 100Hz Frequenz**. Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).₆₃



Anhang E: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Paradigma **Summationskontrast** (*Paradigma 1-4 vs. Nullevent*). Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).₆₄

Proband	Paradigama	Max. t Wert	BA6 L	M1 L	S1 L	S2 BA5/7 L	S2 Insel L	BA6 R	M1 R	S1 R	S2 BA5/7 R	S2 Insel R
1	400_100Hz	4,64					1					1
1	1600_100Hz	4,63										
1	400m_100Hz	3,26										
1	1600m_100Hz	4,87										
1	Summationskontrast	4,12					1					
2	400_100Hz	5,92					1	1			1	1
2	1600_100Hz	6,55									1	
2	400m_100Hz	7,20					1	1			1	1
2	1600m_100Hz	7,11										
2	Summationskontrast	8,27						1				
3	400_100Hz	4,31										
3	1600_100Hz	3,52										
3	400m_100Hz	4,48										
3	1600m_100Hz	4,48										
3	Summationskontrast	4,55										
4	400_100Hz	4,30										
4	1600_100Hz	3,93		1	1							
4	400m_100Hz	3,60										
4	1600m_100Hz	4,87										
4	Summationskontrast	4,01										
5	400_100Hz	5,00										
5	1600_100Hz	6,43		1	1	1	1		1	1	1	1
5	400m_100Hz	5,55	1			1					1	
5	1600m_100Hz	5,98	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	Summationskontrast	6,13	1	1	1	1	1		1	1	1	1

BA = Brodmann Area; R= rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; M1 = motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex

Proband	Paradigama	Max. t Wert	BA6 L	M1 L	S1 L	S2 BA5/7 L	S2 Insel L	BA6 R	M1 R	S1 R	S2 BA5/7 R	S2 Insel R
6	400_100Hz	6,49	1	1	1	1		1	1	1	1	
6	1600_100Hz	6,52		1	1		1					1
6	400m_100Hz	5,60			1	1					1	1
6	1600m_100Hz	6,86		1	1	1	1					1
6	Summationskontrast	7,26		1	1	1	1		1	1	1	1
7	400_100Hz	4,46										
7	1600_100Hz	5,55										
7	400m_100Hz	4,30		1	1							
7	1600m_100Hz	4,86		1	1							
7	Summationskontrast	5,34										
8	400_100Hz	6,06	1	1	1	1			1	1	1	
8	1600_100Hz	8,08		1	1							
8	400m_100Hz	5,49		1	1	1						
8	1600m_100Hz	7,38		1	1	1						
8	Summationskontrast	8,00		1	1	1					1	
9	400_100Hz	4,14	1	1								
9	1600_100Hz	5,49					1					1
9	400m_100Hz	4,07										
9	1600m_100Hz	4,78										
9	Summationskontrast	5,38				1	1					
10	400_100Hz	3,75										
10	1600_100Hz	4,25										
10	400m_100Hz	5,67										1
10	1600m_100Hz	7,16					1					1
10	Summationskontrast	5,36					1					1

BA = Brodmann Area; R= rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; M1 = motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex

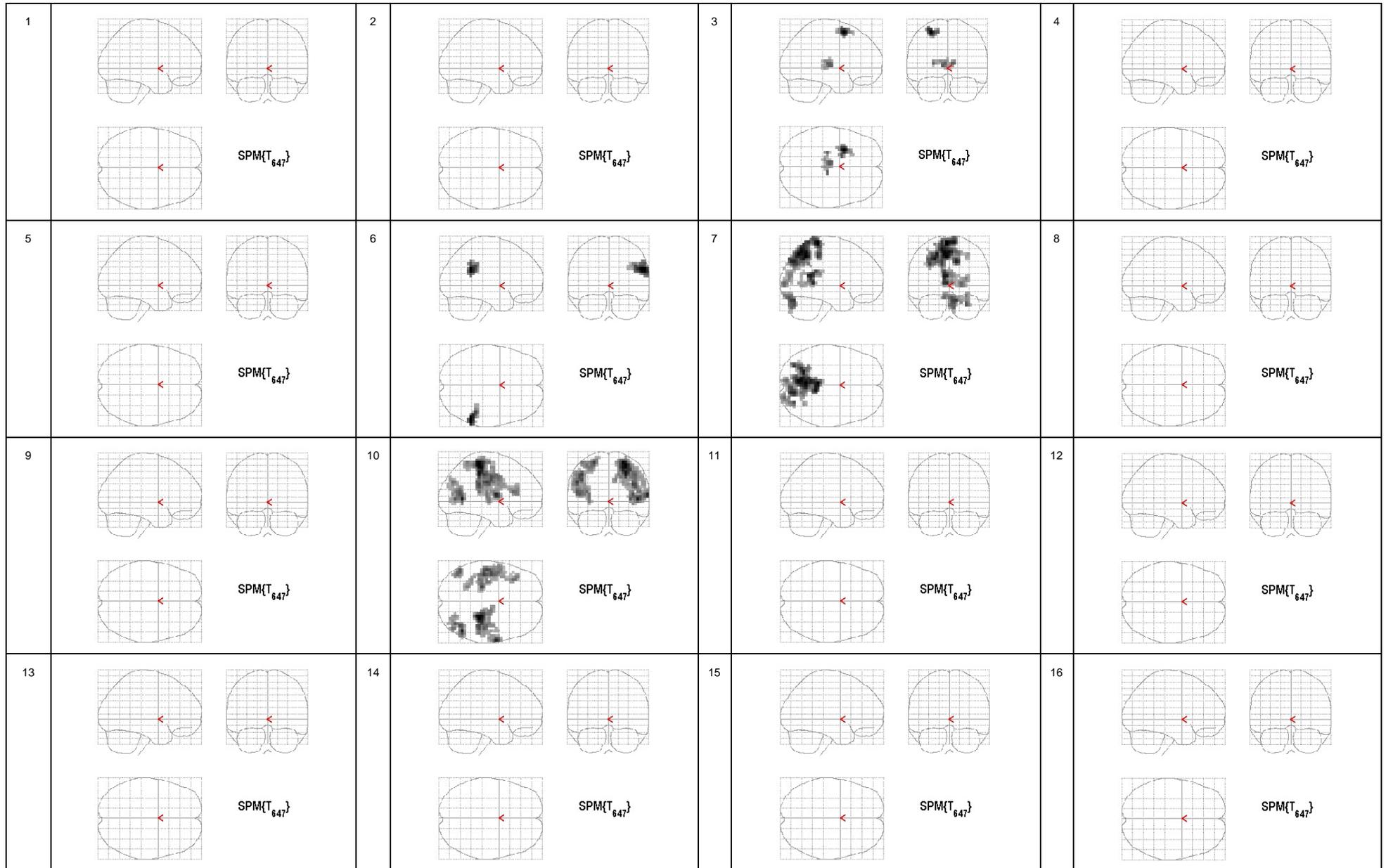
Proband	Paradigama	Max. t Wert	BA6 L	M1 L	S1 L	S2 BA5/7 L	S2 Insel L	BA6 R	M1 R	S1 R	S2 BA5/7 R	S2 Insel R
11	400_100Hz	4,64										
11	1600_100Hz	4,69										
11	400m_100Hz	3,26										
11	1600m_100Hz	5,05		(+)	(+)							
11	Summationskontrast	4,32										
12	400_100Hz	4,85	1									
12	1600_100Hz	3,91										
12	400m_100Hz	3,31										
12	1600m_100Hz	4,78										
12	Summationskontrast	3,67										
13	400_100Hz	6,48			1	1	1				1	1
13	1600_100Hz	6,75		1	1	1	1					1
13	400m_100Hz	6,24		1	1	1					1	1
13	1600m_100Hz	7,08		1	1	1	1					1
13	Summationskontrast	7,97		1	1	1	1					1
14	400_100Hz	4,57										
14	1600_100Hz	5,46	1		1	1	1	1				
14	400m_100Hz	5,24										
14	1600m_100Hz	4,19										
14	Summationskontrast	5,96										
15	400_100Hz	4,35										
15	1600_100Hz	4,39				1						
15	400m_100Hz	3,98										
15	1600m_100Hz	4,41					1					
15	Summationskontrast	4,24				1						

BA = Brodmann Area; R= rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; M1 = motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex

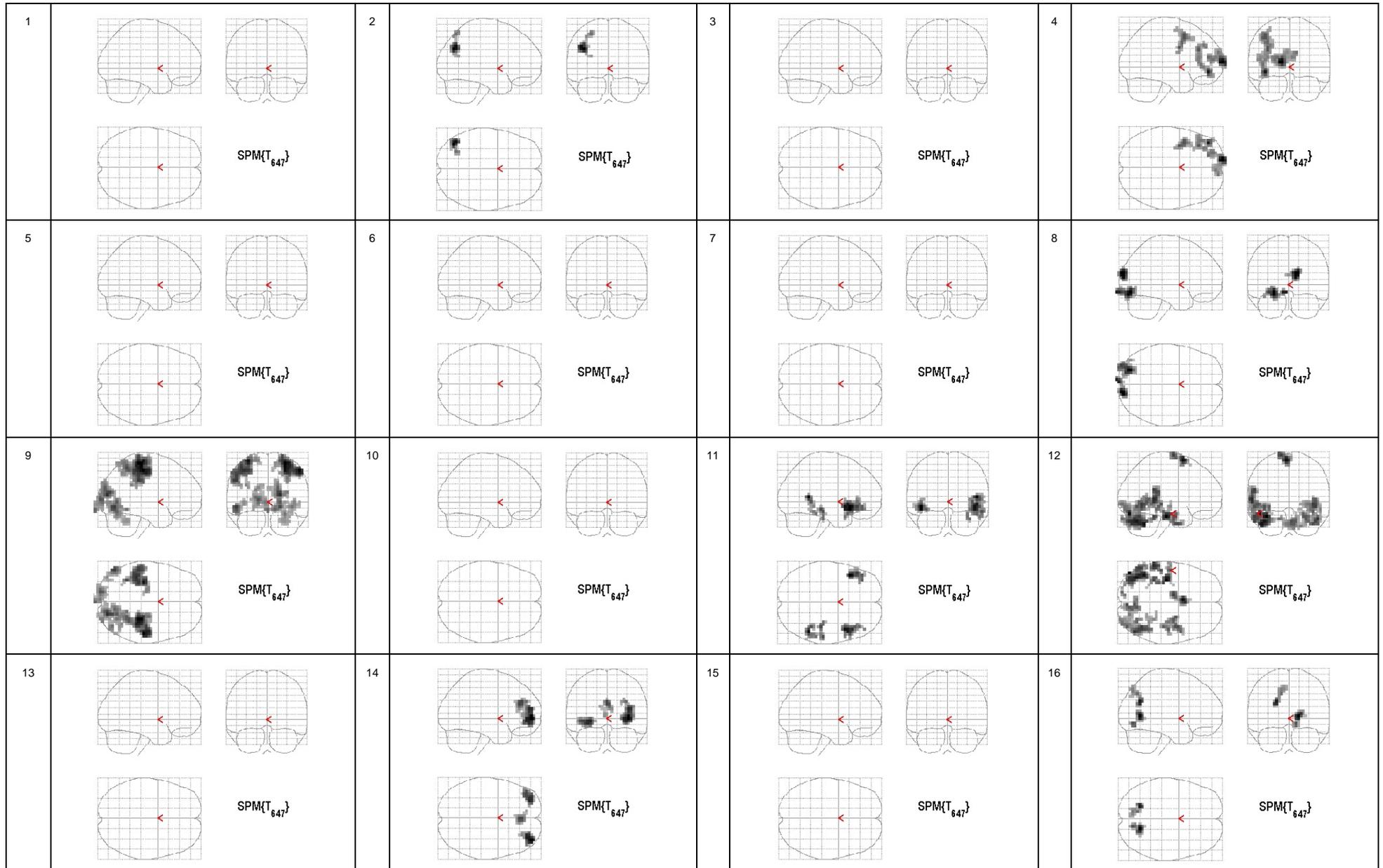
Proband	Paradigama	Max. t Wert	BA6 L	M1 L	S1 L	S2 BA5/7 L	S2 Insel L	BA6 R	M1 R	S1 R	S2 BA5/7 R	S2 Insel R
16	400_100Hz	3,31										
16	1600_100Hz	5,07		1	1							
16	400m_100Hz	4,71		1	1							
16	1600m_100Hz	4,24										
16	Summationskontrast	5,24		1	1							
Summe	400_100Hz		4	3	3	3	3	2	2	2	4	3
Summe	1600_100Hz		1	6	7	4	5	1	1	1	2	4
Summe	400m_100Hz		1	4	5	4	1	1	-	-	4	4
Summe	1600m_100Hz		1	5	5	4	5	1	1	1	1	4
Summe	Summationskontrast		1	5	5	6	6	1	2	2	3	4

BA = Brodmann Area; R= rechte Hemisphäre; L = linke Hemisphäre; M1 = motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex

Anhang F: Tabellarische Zusammenfassung der Einzelsubjekt-Ergebnisse aller Probanden für die 4 Vibrationsstimuli (0.4mm Amplitude/100Hz **vs** Nullevent, 1.6mm Amplitude/100Hz **vs** Nullevent, 0.4mm Amplitude, moduliert mit 25 Hz/100Hz **vs** Nullevent, 1.6mm Amplitude, moduliert mit 25 Hz/100Hz **vs** Nullevent) sowie für den Summationskontrast *Paradigma 1-4 vs Nullevent* (siehe Anhang A-E) mit Focus auf die Areale MI, SI und SII.



Anhang G: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Subtraktionsanalyse **mit Modulation vs. ohne Modulation** (siehe 4.5, Kontrast H) Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).⁶⁹



Anhang H: Einzelsubjektanalyse für alle 16 Probanden, Subtraktionsanalyse **ohne Modulation vs. mit Modulation** (siehe 4.5, Kontrast G)
 Die dargestellten Aktivierungen entsprechen einem $p < 0.005$ unkorrigiert, korrigiert für multiple Vergleiche auf Clusterniveau ($p < 0.05$).70

Proband	Paradigama	Max. t Wert	BA 6	M1	S1	S2 LPi	S2 BA 5/7	Thalamus	S2 Insel	BA 6	M1	S1	S2 LPi	S2 BA 5/7	Thalamus	S2 Insel	
			links							rechts							
1	mit Modulation vs ohne Modulation	4,45															
2	mit Modulation vs ohne Modulation	3,99															
3	mit Modulation vs ohne Modulation	4,25	1					1								1	
4	mit Modulation vs ohne Modulation	3,90															
5	mit Modulation vs ohne Modulation	3,21															
6	mit Modulation vs ohne Modulation	4,29											1				
7	mit Modulation vs ohne Modulation	4,39					1							1			
8	mit Modulation vs ohne Modulation	4,25															
9	mit Modulation vs ohne Modulation	3,54															
10	mit Modulation vs ohne Modulation	5,24	1	1	1	1			1	1	1	1					
11	mit Modulation vs ohne Modulation	3,25															
12	mit Modulation vs ohne Modulation	3,28															
13	mit Modulation vs ohne Modulation	3,54															
14	mit Modulation vs ohne Modulation	3,68															
15	mit Modulation vs ohne Modulation	3,40															
16	mit Modulation vs ohne Modulation	3,70															

BA = Brodmann Area; M1 = motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex

Anhang I: Tabellarische Zusammenfassung der Einzelsubjekt-Ergebnisse der Subtraktion *mit Modulation vs ohne Modulation* (siehe Anhang G-H) mit Focus auf die Areale M1, S1 und S2.

Proband	Paradigama	Max. t Wert	BA 6	M1	S1	S2 LPi	S2 BA 5/7	Thalamus	S2 Insel	BA 6	M1	S1	S2 LPi	S2 BA 5/7	Thalamus	S2 Insel	
			links								rechts						
1	ohne Modulation vs mit Modulation	3,37															
2	ohne Modulation vs mit Modulation	4,19					1										
3	ohne Modulation vs mit Modulation	3,42															
4	ohne Modulation vs mit Modulation	5,12	1														
5	ohne Modulation vs mit Modulation	3,83															
6	ohne Modulation vs mit Modulation	3,54															
7	ohne Modulation vs mit Modulation	3,88															
8	ohne Modulation vs mit Modulation	4,03															
9	ohne Modulation vs mit Modulation	4,57		1	1	1					1	1	1				
10	ohne Modulation vs mit Modulation	3,56															
11	ohne Modulation vs mit Modulation	4,34							1								1
12	ohne Modulation vs mit Modulation	4,18	1														
13	ohne Modulation vs mit Modulation	3,73															
14	ohne Modulation vs mit Modulation	4,58															
15	ohne Modulation vs mit Modulation	3,69															
16	ohne Modulation vs mit Modulation	4,05					1										

BA = Brodmann Area; M1 = motorischer Kortex, S1 = primär somatosensorischer Kortex, S2 = sekundär somatosensorischer Kortex

Anhang J: Tabellarische Zusammenfassung der Einzelsubjekt-Ergebnisse der Subtraktion *ohne Modulation vs. mit Modulation* (siehe Anhang G-H) mit Focus auf die Areale M1, S1 und S2.