

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main,
Institut für Medizinische Psychologie
Direktor: Prof. Dr. Jochen Kaiser

**Multisensorische Integration natürlicher Objekte mit
dem Schwerpunkt audio-haptischer und audio-visuo-
haptischer Integration – eine fMRT-Studie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Andrea Polony
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main, 2010

Dekan: Prof. Dr. med. Josef Pfeilschifter

Referent: Prof. Dr. Jochen Kaiser

Korreferent: PD Dr. med. Notger Müller

Tag der Disputation: 30.04.2010

Meinen Eltern

Meinem Freund Lars

Inhaltsverzeichnis

| | |
|------------------------------------------------------------|----|
| 1 Einleitung..... | 1 |
| 1.1 Multisensorische Integration | 1 |
| 1.2 Ziele der Studie | 3 |
| 1.3 Methodisches Vorgehen | 3 |
| 2 Theoretische Grundlagen..... | 5 |
| 2.1 Methodische Grundlagen: Magnetresonanztomographie..... | 5 |
| 2.1.1 Die strukturelle Magnetresonanztomographie | 9 |
| 2.1.2 Die funktionelle Magnetresonanztomographie | 9 |
| 2.1.3 Der BOLD-Effekt..... | 10 |
| 2.2 Objektverarbeitung im menschlichen Gehirn | 11 |
| 2.2.1 Visuelle Verarbeitung..... | 11 |
| 2.2.2 Auditorische Verarbeitung..... | 14 |
| 2.2.3 Haptische Verarbeitung | 17 |
| 2.3 Multisensorische Informationsverarbeitung | 20 |
| 2.3.1 Allgemeine Vorbemerkungen..... | 20 |
| 2.3.2 Audio-visuelle Integration..... | 22 |
| 2.3.3 Visuo-haptische Integration | 24 |
| 2.3.4 Audio-haptische Integration | 25 |
| 2.3.5 Audio-visuo-haptische Integration..... | 26 |
| 3 Präzisierung der zu klärenden Fragen | 29 |
| 4 Material und Methoden..... | 30 |
| 4.1 Probanden | 30 |
| 4.2 Experimentelle Stimuli und Präsentation..... | 30 |
| 4.2.1 Visuelle Stimulation..... | 30 |
| 4.2.2 Auditorische Stimulation | 31 |
| 4.2.3 Haptische Stimulation | 31 |

| | |
|---------------------------------------------------------|----|
| 4.3 Versuchsaufbau | 32 |
| 4.4 Versuchsbedingungen | 35 |
| 4.5 Bildgebung | 35 |
| 4.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung | 36 |
| 4.6.1 Datenanalyse | 36 |
| 4.6.2 Statistische Analyse | 36 |
| 5 Ergebnisse | 42 |
| 5.1 Unisensorische Aktivierungsmuster | 42 |
| 5.1.1 Visuelle Aktivierungen..... | 42 |
| 5.1.2 Auditorische Aktivierungen | 42 |
| 5.1.3 Haptische Aktivierungen | 42 |
| 5.2 Bisensorische Aktivierungsmuster | 43 |
| 5.2.1 Audio-visuelle Aktivierungen | 43 |
| 5.2.2 Visuo-haptische Aktivierungen..... | 45 |
| 5.2.3 Audio-haptische Aktivierungen | 46 |
| 5.3 Trisensorische Aktivierungsmuster | 48 |
| 6 Diskussion..... | 51 |
| 6.1 Unisensorische Aktivierungsmuster | 51 |
| 6.1.1 Visuelle Verarbeitung..... | 51 |
| 6.1.2 Auditorische Verarbeitung..... | 51 |
| 5.1.3 Haptische Verarbeitung | 51 |
| 6.1.4 Zusammenfassung | 52 |
| 6.2 Bisensorische Aktivierungsmuster | 52 |
| 6.2.1 Audio-visuelle Integration..... | 52 |
| 6.2.2 Visuo-haptische Integration | 56 |
| 6.2.3 Audio-haptische Integration | 60 |
| 6.2.4 Zusammenfassung | 62 |
| 6.3 Trisensorische Aktivierungsmuster | 63 |

| | |
|-----------------------------------------|----|
| 6.3.1 Trisensorische Integration..... | 63 |
| 6.3.2 Zusammenfassung | 68 |
| 6.4 Methodische Diskussion | 69 |
| 6.6 Bedeutung für die Klinik | 73 |
| 6.7 Ausblick und Schlussfolgerung | 75 |
| 7 Zusammenfassung..... | 77 |
| 8 Summary | 79 |
| 9 Literaturverzeichnis | 81 |
| 10 Abkürzungsverzeichnis..... | 90 |
| 11 Anhang..... | 93 |
| 11.1 Fragebogen..... | 93 |
| 12 Publikationen..... | 95 |
| 13 Danksagung | 96 |
| 14 Lebenslauf..... | 97 |
| 15 Ehrenwörtliche Erklärung | 98 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Spin eines Protons im Magnetfeld..... | 7 |
| Abbildung 2: BOLD-Effekt. | 11 |
| Abbildung 3: Darstellung der menschlichen Sehbahn..... | 12 |
| Abbildung 4: Darstellung der menschlichen Hörbahn..... | 16 |
| Abbildung 5: Darstellung der somatosensorischen Bahnen..... | 19 |
| Abbildung 6: Audio-visuelle Vorbefunde..... | 24 |
| Abbildung 7: Visuo-haptische Vorbefunde. | 25 |
| Abbildung 8: Audio-haptische Vorbefunde. | 26 |
| Abbildung 9: Audio-visuo-haptische Vorbefunde..... | 28 |
| Abbildung 10: Experimentelle Stimuli. | 32 |
| Abbildung 11: Stimulationsdesign. | 34 |
| Abbildung 12: MRT Scanner Allegra. | 36 |
| Abbildung 13: Unisensorische Aktivierungen. | 42 |
| Abbildung 14: Audio-visuelle Aktivierungen. | 44 |
| Abbildung 15: Audio-visuelles Aktivationsprofil. | 45 |
| Abbildung 16: Visuo-haptische Aktivierung und Aktivationsprofil. | 46 |
| Abbildung 17: Audio-haptische Aktivierungen und Aktivationsprofil. | 47 |
| Abbildung 18: Audio-visuo-haptische Aktivierung temporo-parietal..... | 48 |
| Abbildung 19: Audio-visuo-haptisches Aktivationsprofil. | 49 |
| Abbildung 20: Temporo-parietale Aktivierungen im Vergleich..... | 65 |
| Abbildung 21: Auditorischer Kortex im Makaken..... | 66 |
| Abbildung 22: Audio-visuelle/audio-haptische Integrationsregionen. | 66 |

1 Einleitung

1.1 Multisensorische Integration

Sehen, Hören, Fühlen, Riechen - jeden Tag nehmen wir unsere Umwelt über unterschiedliche Sinnesmodalitäten wahr. Wahrnehmung ist das Endergebnis komplexer Integrationsvorgänge. Verschiedene sensorische Informationen führen über die Verarbeitung in unserem Gehirn zu einem harmonischen Gesamtbild – über das Zusammenspiel der Sinne wird ein Objekt erkannt. Ein typisches Beispiel hierfür ist der Besuch eines Konzerts. Hier nehmen wir parallel visuelle und auditorische Reize wahr, fühlen vielleicht Vibrationen durch den Bass. Aus diesen gelieferten Informationen der unterschiedlichen sensorischen Systeme wird in unserem Gehirn eine kohärente und einheitliche Wahrnehmung erschaffen. Vorteile der Informationsgewinnung durch mehrere Sinnesqualitäten und deren gegenseitige Informationsergänzung sind beispielsweise beschleunigte Reaktionen auf Geschehen in der Umwelt und verbesserte Wahrnehmung unter ungünstigen Verhältnissen (Newell 2004).

Die kognitive Neurowissenschaft und insbesondere das Gebiet der Multisensorik haben sich in den letzten Jahrzehnten explosiv entwickelt. In der Hirnrinde (Kortex) befinden sich ca. 180 Milliarden Neurone, von denen 80 Milliarden an kognitiven Prozessen beteiligt sind. Das Gehirn ist die Struktur, welche für mentale Funktionen wie Gedächtnis, Denken, Sprache und Wahrnehmung verantwortlich ist. Das grundlegende Prinzip kortikaler Funktionen ist die modulare Organisation: Spezifische Areale des Kortex haben spezifische Funktionen (Thompson 1994).

Die Erklärung und das Verstehen grundlegender Verarbeitungsprozesse im Kortex gelangen immer mehr in das Forschungsvisier. Ziel ist, den unterschiedlichen kortikalen Regionen spezifische kognitive Funktionen zuzuordnen. Im 19. Jahrhundert begann die Forschung an Patienten mit mikrostrukturell definierten Läsionen im Gehirn und entsprechenden spezifischen neuropsychologischen Symptomen. Diese Symptome konnte man mit den Läsionen korrelieren und so die Funktionen der einzelnen Hirnareale erschließen. Ein weiterer Weg war die invasive Forschung an Tieren, z. B. Affen. Auf diese Weise wurden mittels Elektrostimulation, Elektrophysiologie

oder anderen Verfahren Erkenntnisse über die Gehirnfunktionalität gewonnen. Heute ermöglichen moderne bildgebende Verfahren einen alternativen Ansatz, nämlich die nicht-invasive Messung spezifischer regionaler Veränderungen der Hirnaktivität als Ausdruck kognitiver Prozesse. Das System wird hier nicht geschädigt. So gewähren seit 1976 die Positronen-Emissions-Tomographie und seit den 1990er Jahren die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) die bildliche Darstellung von aktivierten Hirnregionen. Beide funktionieren über sogenannte Subtraktionsverfahren, bei welchen Bilder im Kontrollzustand in Ruhe mit dem Aktivierungszustand bei Stimulation verglichen werden.

Die Forschung hat viel über die Funktionsweise der Wahrnehmung von Objekten offengelegt. Dabei hat sich das Verständnis der multisensorischen Informationsverarbeitung im Laufe der Jahre grundlegend verändert. Lange Zeit ging man von einer streng hierarchischen Gliederung der Verarbeitungspfade im Gehirn aus, geordnet von simplen zu immer komplexeren Vorgängen hin. Ausgehend von der modularen Organisation des Kortex, die besagt, dass spezifische Areale spezifischen Funktionen unterliegen, stand anfangs die Verarbeitung der einzelnen Sinnesmodalitäten im Mittelpunkt. Heute ist man zu der Überzeugung gelangt, dass multisensorische Interaktionen und der damit verknüpfte Informationsaustausch bereits früh in bisher für unisensorisch gehaltenen Hirnregionen erfolgen. Weiterhin ist bekannt, dass bestimmte semantische Eigenschaften von Informationen unterschiedliche Pfade bilden. Es konnte ein Was-Pfad, der die Identität eines Objekts betrifft, und ein Wo/Wie-Pfad, welcher Informationen zur Lokalisation von oder zur Interaktion mit einem Objekt beinhaltet, identifiziert werden (Ungerleider & Mishkin 1982; Haxby et al. 1994; Ungerleider & Haxby 1994; Milner & Goodale 1995). Dieses Organisationsprinzip wurde in mehreren Sinnesmodalitäten erforscht und nachgewiesen, so dass man von übereinstimmenden Verarbeitungsprinzipien der verschiedenen sensorischen Informationen ausgeht. An einer bestimmten Stelle der Verarbeitung der unterschiedlichen Sinneseindrücke führt die Integration dieser Informationen dann zu einer einheitlichen Wahrnehmung des Objekts. Es kommt zu crossmodaler Konvergenz. Die Bezeichnung „crossmodal“ bezieht sich auf verschiedene sensorische Informationen und umschreibt die Fähigkeit, Informationen von unterschiedlichen Sinnesmodalitäten zu integrieren.

Die unisensorischen Verarbeitungsmuster sind inzwischen genau untersucht worden und das Interesse hat sich immer mehr der multisensorischen Informationsverarbeitung zugewandt. Am besten erforscht ist die audio-visuelle Integration, auch das visuo-haptische Feld ist im Blickfeld der Forschung. Erst seit kurzer Zeit rücken audio-haptische und audio-visuo-haptische Verarbeitung vermehrt in den Fokus der Aufmerksamkeit.

1.2 Ziele der Studie

Die vorliegende Studie sollte Fragen zur Objektwahrnehmung von natürlichen Objekten vertiefen. Ein zentraler Aspekt war die Bestimmung der Lokalisation von möglichen Konvergenzpunkten im Gehirn bei multimodaler Stimulation.

Bisherige Ergebnisse zur unisensorischen und audio-visuellen sowie visuo-haptischen Integration sollten verifiziert und neue Erkenntnisse im Bereich der audio-haptischen und audio-visuo-haptischen Integration erschlossen werden. Die Untersuchung des Netzwerks menschlicher Hirnregionen, die an der audio-haptischen Wahrnehmung von natürlichen 3-D-Objekten beteiligt sind, sowie das Testen auf audio-visuo-haptische Integration bei der Verarbeitung von natürlichen Objekten standen im Vordergrund.

Weiterhin galt das Augenmerk der Untersuchung angemessener Kriterien für die Auswertung der Daten, welche für den Nachweis von trisensorischer Integration für zukünftige fMRT-Studien geeignet erscheinen. In besonderem Maß wurde dabei die Funktion von Kontrollbedingungen betrachtet.

1.3 Methodisches Vorgehen

Um multisensorische Integration nachzuweisen, gibt es verschiedene Kriterien, über deren korrekte Anwendung man sich bis heute uneinig ist. Die unterschiedlich strengen Kriterien, mit denen bisher Studien die Detektion von Integration beansprucht haben, reichen von der Darstellung der unisensorischen Schnittmengen über das Bestimmen des Max-Kriteriums bis zum Superadditivitätskriterium. Das Max-Kriterium deutet auf multisensorische Integration bei stärkeren multi- als unisensorischen Aktivierungen hin, während das Superadditivitätskriterium eine Signalantwort voraussetzt, die die Summe der unisensorischen Antworten übersteigt (Beauchamp 2005). Dieses uneinheitliche Vorgehen erschwert die Beurteilung der bisherigen Literatur. Zur

besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander sollten zumindest ähnliche Selektionskriterien angewandt werden. Es wurde bereits gezeigt, wie unterschiedlich Ergebnisse einer Studie anhand der jeweils vorgenommenen Strenge der Integrationskriterien ausfallen können (Calvert 2001a; Beauchamp 2005). Es ist jedoch schwierig, angemessen strenge Kriterien zu verwenden: streng genug, um sich tatsächlicher multisensorischer Integration sicher sein zu können ohne relevante Ergebnisse zu übergehen.

In dieser Studie wurde die Auswertung nach verschiedenen Kriterien vorgenommen. Besonderer Bedeutung kommen Kontrollbedingungen zu, mit deren Hilfe sich multisensorische Aktivierungen besser beurteilen lassen.

2 Theoretische Grundlagen

In der heutigen Grundlagenforschung ist es inzwischen neben der invasiven Forschung an Tieren möglich, menschliche Probanden nicht-invasiv zur Informationsgewinnung heranzuziehen. Die Methoden unterscheiden sich in ihren Möglichkeiten.

So können mittels Elektroenzephalographie und Magnetenzephalographie die Aktivität von Zellverbänden in hoher zeitlicher Auflösung gemessen und Rückschlüsse über die Reihenfolge von Verarbeitungsschritten gezogen werden.

Funktionelle Studien mittels Positronen-Emissions-Tomographie, Single Photon Emission Computed Tomography und die funktionelle Magnetresonanztomographie untersuchen die Funktion bestimmter Hirnareale und messen Veränderungen der Signalstärke in Abhängigkeit von der hämodynamischen Aktivität von Hirnarealen. Die räumliche Auflösung ist zufriedenstellend, während die zeitliche Abfolge von neuronalen Prozessen schlecht beurteilbar ist.

Die vorliegende Studie wurde mittels funktioneller Magnetresonanztomographie durchgeführt, so dass auf diese Methode genauer eingegangen wird.

2.1 Methodische Grundlagen: Magnetresonanztomographie

Wenn man sich auf die Magnetresonanztomographie des Gehirns bezieht, müssen prinzipiell zwei verschiedene Messverfahren unterschieden werden: die strukturelle und die funktionelle Magnetresonanztomographie.

Die strukturelle Magnetresonanztomographie dient der Darstellung bestimmter Hirnstrukturen und hat eine hervorragende Bildauflösung, so dass anatomische Analysen möglich sind, wohingegen die funktionelle Magnetresonanztomographie der Messung bestimmter neurophysiologischer Veränderungen in Hirnregionen dient.

Grundsätzlich beruhen beide auf dem gleichen physikalischen Prinzip, dem Kernspin bzw. der Kernspinresonanz.

Kernspin

Der Kernspin ist eine Grundeigenschaft von Elementarteilchen. Protonen und Neutronen besitzen einen Eigendrehimpuls (Spin) und drehen sich wie ein Kreisel um ihre eigene Achse. Durch die rotierende Ladung erhalten sie ein magnetisches Moment und können so von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden. Im Normalfall sind die Protonen hinsichtlich ihrer Magnetfeldkennlinien zufällig ausgerichtet; werden sie aber in ein magnetisches Feld (B_0) eingebracht, richten sie sich nach diesem aus. Die Lage der Rotationsachse wird verändert und der Kreisel macht hierbei eine Ausweichbewegung, bis er neu ausgerichtet wieder in einen Gleichgewichtszustand fällt. Diese Bewegung ist die Präzessionsbewegung. Wird das äußere Feld abgestellt, fallen die Kerne in ihre Ursprungslage zurück.

Wird ein zweites Feld (Transversalfeld, B_T) im rechten Winkel zum ersten angelegt, richten sich die Kerne neu aus und eine neue Präzessionsbewegung erfolgt. Nach Abstellung dieses Feldes präzedieren die Protonen zurück in Ausrichtung des ersten Feldes. Ist das Transversalfeld ein hochfrequentes Feld, können die Kerne dauerhaft zur Präzession angeregt werden. Dies wird auch als Anregung des Spin-Spin-Systems bezeichnet.

Die Kreiselbewegungen der Spins bei der Präzessionsbewegung entstehen mit einer bestimmten Resonanzfrequenz, der Larmorfrequenz. Sie ist proportional zur äußeren Magnetfeldstärke und kann für jedes Element mit dem gyromagnetischen Verhältnis berechnet werden.

Besitzt die elektromagnetische Welle des Hochfrequenzimpulses des Transversalfelds die gleiche Frequenz wie die spezifische Larmorfrequenz, entsteht eine Resonanzbedingung, die für jeden Kern charakteristisch ist. Mittels der Einstellung der Stärke des statischen Feldes B_0 und der Frequenz des Transversalfeldes B_T kann bestimmt werden, welche Kerne in Resonanz geraten sollen. Jeder Kern hat seine eigene Larmorfrequenz und damit spezifische Resonanzeigenschaften. Wasserstoffkerne kommen am häufigsten vor und haben die größte Empfindlichkeit. Deshalb werden die meisten neuroanatomischen Studien im Zusammenhang mit Kognitionsfragen auf der Basis des Spins der Wasserstoffatome durchgeführt.

Kommt es durch die Hochfrequenzimpulse zur Anregung des Spin-Spin-Systems und somit zur Verlagerung der Längsmagnetisierung (Z-Ebene) zur Quermagnetisierung in der XY-Ebene, dreht sich der magnetische Summenvektor im Kreis um M_{xy} . Diese Bewegung wirkt wie ein elektrischer Impuls und induziert in einer in die Nähe des rotierenden magnetischen Moments gebrachten Spule eine Spannung. Die Wechselspannung hat die gleiche Frequenz wie die Larmorfrequenz, so dass von dieser Frequenz auf die beteiligten angeregten Kerne geschlossen werden kann. Das Magnetresonanz (MR)-Signal wird von speziellen Verstärkern aufgefangen und von angeschlossenen Computersystemen für die Bildgebung weiterverarbeitet. So kann durch die Verwendung von ortsabhängigen (inhomogenen) Magnetfeldern eine genaue Bildgebung erzeugt werden.

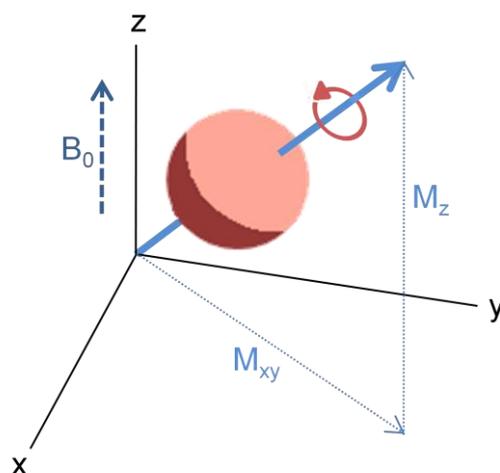


Abbildung 1: Dargestellt ist ein Proton in den Ebenen x, y, z, das um seine eigene Achse kreist und im Magnetfeld B_0 liegt. M_z ist die Longitudinalmagnetisierung und M_{xy} kennzeichnet die Transversalmagnetisierung.

Spin-Gitter-Relaxation = Längsrelaxation T_1

Sind die Spins im Magnetfeld B_0 ausgerichtet, werden sie durch ein Hochfrequenzfeld zur Präzession gebracht und aus der z-Richtung gekippt. Es entsteht eine Transversalmagnetisierung in der M_{xy} -Ebene und die Kerne präzedieren alle in die XY-Ebene, während die Komponente M_z von B_0 gegen null geht. Wird das Hochfrequenzfeld abgestellt, bildet sich wieder die Längsmagnetisierung aus, die Spins präzedieren entlang des statischen Feldes B_0 in ihren Gleichgewichtszustand zurück. Durch Wechselwirkung entsteht diese longitudinale Relaxation, wobei die durch den Hochfrequenzimpuls aufgenommene Energie an die Umgebung, das umgebende Gitter, abgegeben

wird. Mit dem Prozess der T_1 -Relaxation wird die Zeitspanne bezeichnet, nach welcher die Längsmagnetisierung auf 63 % der Originalstärke zurückgekehrt ist. Nach drei bis fünf T_1 -Zeiten liegt die Längsmagnetisierung wieder in etwa ursprünglicher Stärke vor. Die Relaxationszeit ist je nach Substanz (Gewebe, Flüssigkeiten) verschieden und trägt so zur Kontrastierung bei.

Spin-Spin-Relaxation = Querrelaxationszeit T_2

Nach einem Hochfrequenzimpuls „kippt“ die Längsmagnetisierung in die Quermagnetisierung. Hierbei addieren sich die Quermagnetisierungseffekte der einzelnen gleichsinnig rotierenden Spins, so dass die Spins wie ein einziger großer Magnet in der XY-Ebene rotieren. Durch unvermeidliche Wechselwirkungen zwischen ihnen geht die Phasenkohärenz der präzedierenden Spins verloren und diese werden wieder zu einzelnen Spinmagneten. Dabei tauschen die Spins untereinander Energie aus, ohne diese an ihre Umgebung abzugeben. Von dieser reinen Spin-Spin-Wechselwirkung (T_2 -Relaxation), bei der benachbarte Spins sich gegenseitig beeinflussen und aus dem „Takt“ geraten (dephasieren), unterscheidet man die zusätzliche Dephasierung durch zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 (T_2^* -Relaxation). Durch diese zusätzlichen Dephasierungen zerfällt das MR-Signal etwas schneller als T_2 .

Die T_2 -Relaxationszeit wird als die Zeit benannt, nach der die Transversalmagnetisierung M_{xy} auf 37 % der Ausgangsgröße abgesunken ist. Nach vier bis fünf T_2 -Zeiten liegt praktisch keine Transversalmagnetisierung mehr vor.

T_1 - und T_2 -Relaxation laufen völlig unabhängig voneinander ab, die T_2 -Relaxation ist dabei aber wesentlich schneller (ca. 20x) als die T_1 -Relaxation.

Ortskodierung

Die Signale, die die Wechselspannung in den Verstärkern erzeugt, müssen den jeweiligen anatomischen Strukturen bzw. einzelnen Volumenelementen, den sogenannten Voxel (dreidimensionale Pixel), räumlich zuzuordnen sein, um ein Bild daraus erstellen zu können. Es muss eine Ortskodierung generiert werden. Dies geschieht mit linear ortsabhängigen Magnetfeldern, die einen Gradienten besitzen, also linear ansteigen, und immer nur eine einzelne Schicht des Körpers mit der passenden Larmorfrequenz anregen (Schichtselektions-

gradient). Über einen zweiten quer zum ersten gelegenen Gradienten kann eine kontrollierte Dephasierung der Spins bewirkt werden, wobei die Präzession der Spins in jeder Bildzeile eine andere Phasenlage hat (Phasenkodiergradient). Ein dritter im rechten Winkel zu den andern beiden geschalteter Gradient bewirkt, dass die Spins jeder Bildspalte unterschiedliche Präzessionsgeschwindigkeiten besitzen und damit unterschiedliche und somit spezifische Larmorfrequenzen senden (Auslese-, Frequenzkodiergradient). Unterschiedliche Phasenlagen lassen sich so räumlich eindeutig zuordnen.

Über diese drei Gradienten kann eine Kodierung des Signals in den drei Raumebenen erfolgen. Computer können diese mit einer FOURIER-Transformation zu einem zweidimensionalen Bild entschlüsseln. Die Signalstärke der verschiedenen Voxel wird in Grauwerten kodiert dargestellt. Zusammenhängende Voxel ergeben einen Cluster (Siemens AG 2003; Jäncke 2005).

2.1.1 Die strukturelle Magnetresonanztomographie

Die meisten anatomischen MRT-Aufnahmen ermöglichen mit sehr guter räumlicher Auflösung eine optimale Segmentierung des Gehirns. Zu diesem Zweck benutzt man die konventionellen 3-D-MRI-Sequenzen, die auf Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MP-RAGE)- oder Fast Low Angle Shot (FLASH)- Sequenzen beruhen.

2.1.2 Die funktionelle Magnetresonanztomographie

Die klassische Magnetresonanztomographie kann um einen funktionellen Anteil erweitert werden. Bei dieser funktionellen Magnetresonanztomographie stehen die Analyse von Funktionen und die Verknüpfung von Struktur und Funktion im Vordergrund (Struktur-Funktions-Beziehung). Die Grundlagen der Magnetresonanztomographie bleiben dabei dieselben. Zusätzlich können jedoch mithilfe der fMRT kortikale Reaktionen auf externe Reize nicht-invasiv gemessen werden, wobei die räumliche Auflösung den bisherigen funktionellen Verfahren überlegen ist. Unterschiedliche magnetische Eigenschaften von oxygeniertem und deoxygeniertem Blut (BOLD-Effekt) spielen hierbei eine Rolle. Weiterhin sind die Steigerung des Stoffwechsels und die damit verbundene überproportionale Erhöhung des Blutflusses bei Aktivierung von Hirnregionen von Bedeutung. Die Konzentration von oxygeniertem Hämoglobin

erhöht sich relativ zu dem deoxygenierten, es tritt eine Veränderung der effektiven Querrelaxationszeit T_2^* und damit auch eine Signaländerung ein. Um aktivierte Areale identifizieren zu können, werden Daten aus der Reizphase mit denen aus der Ruhephase durch statistische Testverfahren miteinander verglichen und die Unterschiede räumlich zugeordnet.

Die drei für die funktionelle MR-Bildgebung relevanten Kontrastmechanismen sind die Blutvolumenänderung, die Blutflussänderung und der BOLD-Kontrast. Der letzte dieser drei Bereiche ist der in der fMRT am häufigsten benutzte Kontrastmechanismus und nutzt den BOLD-Effekt aus.

2.1.3 Der BOLD-Effekt

Bei dem Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) – Effekt führen Veränderungen der Blutoxygenierung zu einem signifikanten Kontrast bzw. Signalanstieg. Das Blut selbst bzw. der Oxygenierungsgrad des Blutes kann hierbei als intravaskuläres Kontrastmittel genutzt werden.

Hämoglobin hat magnetische Eigenschaften, die davon abhängen, ob es Sauerstoff gebunden hat oder nicht. Oxygeniertes Hämoglobin (Hb) ist diamagnetisch, es besitzt keine gepaarten Elektronen und kein magnetisches Moment. Deoxygeniertes Hämoglobin (dHb) hingegen ist paramagnetisch, es hat zwei ungepaarte Elektronen und ein signifikantes magnetisches Moment. Vollständig deoxygeniertes Blut hat gegenüber voll oxygeniertem Blut eine um etwa 20 % höhere magnetische Suszeptibilität (Magnetisierbarkeit).

Bei erhöhter neuronaler Aktivität steigen Impulszahl und elektrochemische Aktivität der Gehirnzellen eines Hirnareals an. Ihr Bedarf an Sauerstoff und Glukose steigt und es kommt zu einem komplizierten und bis heute noch nicht vollständig verstandenen Regulationsmechanismus der Gehirngefäße (Abb.2). Änderungen des Blutflusses, des vorhandenen Blutvolumens und der Sauerstoffsättigung führen zu Veränderungen des lokalen Magnetfelds und damit zu Änderungen der Querrelaxationszeit T_2^* . Dies wiederum zeigt sich als BOLD-Signal in entsprechenden MR-Sequenzen. MR-Impuls-Sequenzen, die sensitiv für die T_2^* -Relaxation sind, zeigen bei oxygeniertem Blut ein stärkeres Signal als bei deoxygeniertem Blut. Abhängig vom Anteil des oxygenierten Hämoglobins ist ein mehr oder weniger ausgeprägter Abfall der Quer-

relaxationszeit zu finden, was besonders in starken magnetischen Feldern (1,5 Tesla oder höher) gilt.

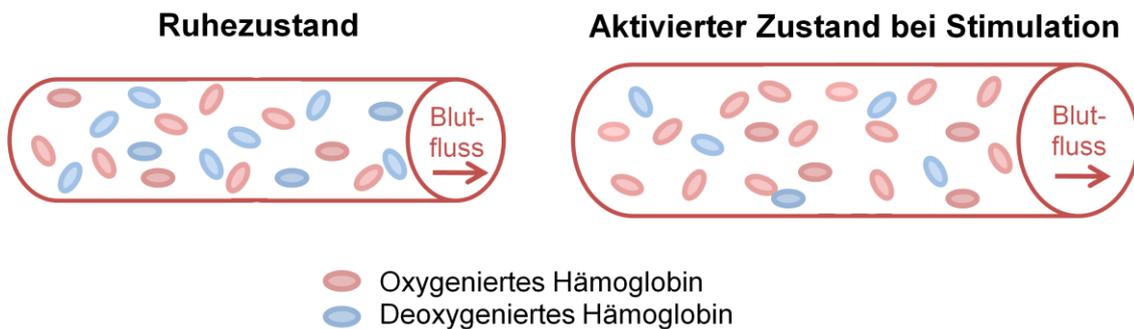


Abbildung 2: Hier ist der BOLD-Effekt in einer Kapillare veranschaulicht. Bei Aktivierung von Hirnregionen mit erhöhter neuronaler Aktivität kommt es in diesen Arealen zu verstärktem zerebralem Blutfluss mit Vasodilatation, erhöhtem zerebralem Blutvolumen und vermindertem Anteil deoxygenierten Hämoglobins durch verstärkte Zufuhr von oxygeniertem Hämoglobin verglichen mit dem Ruhezustand. Diese Veränderungen schlagen sich in einem verstärkten MR-Signal nieder und einer Signalverstärkung im Aktivationsprofil mit typischen Verlauf.

Aktivierte Hirnareale zeigen hierdurch andere Relaxationszeiten und bei Entschlüsselung dieser Signalkodierung auch ein verändertes Bild im MRT im Vergleich zum Ruhezustand. Dies macht die Zuordnung von aktiven Hirnarealen zu bestimmten Funktionen möglich (Huettel et al. 2004).

2.2 Objektverarbeitung im menschlichen Gehirn

Im Folgenden werden die Abläufe unisensorischer Informationsverarbeitung erläutert.

2.2.1 Visuelle Verarbeitung

Die besondere Bedeutung der visuellen Wahrnehmung für Menschen kann schon an der Größe und Anzahl der an der Bildanalyse beteiligten Hirnareale verdeutlicht werden. Die primäre Sehrinde (V1) macht etwa 15 % der gesamten Großhirnrinde aus, daneben wurden 30 weitere visuelle Areale beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass etwa 60 % der Großhirnrinde an der Wahrnehmung, Interpretation und Reaktion auf visuelle Reize beteiligt sind. Das Auge ist praktisch so empfindlich, wie es die physikalischen Grenzen von Licht zulassen.

Die Verarbeitung eines Reizes durch die Sehsysteme beginnt in den Fotorezeptoren. Dies sind Zellen, die sich in der Netzhaut (Retina) des Auges befinden und auf Lichtenergie reagieren. Nach Durchquerung des Augapfels trifft das Licht auf die Retina. Sie ist der lichtwahrnehmende Teil des Auges und

wandelt optische Signale in neuronale, d. h. elektrische Impulse um. Die Fotorezeptoren leiten die neuronalen Impulse an bipolare Zellen und von dort an Ganglienzellen weiter, deren Axone die Aktionspotentiale über den Nervus opticus an höhere visuelle Zentren im Gehirn übermitteln.

Der Nervus opticus vereinigt sich direkt über der Hypophyse mit dem Sehnerv der Gegenseite zum Chiasma opticum. Hier kreuzen alle Fasern der medialen Netzhauthälften, die jeweils das laterale Gesichtsfeld repräsentieren, auf die Gegenseite. Die Sehnervenfasern der linken Hälfte jeder Netzhaut und die der rechten Hälfte jeder Netzhaut bilden jeweils den Tractus opticus, welcher im ersten Fall zum linken und im letzteren Fall zum rechten Corpus geniculatum laterale zieht. Hier werden die visuellen Impulse auf das vierte Neuron der Sehbahn umgeschaltet und dann über die Gratiolet-Sehstrahlung (Radiatio optica) zur Sehrinde weitergeleitet (Abb.3).

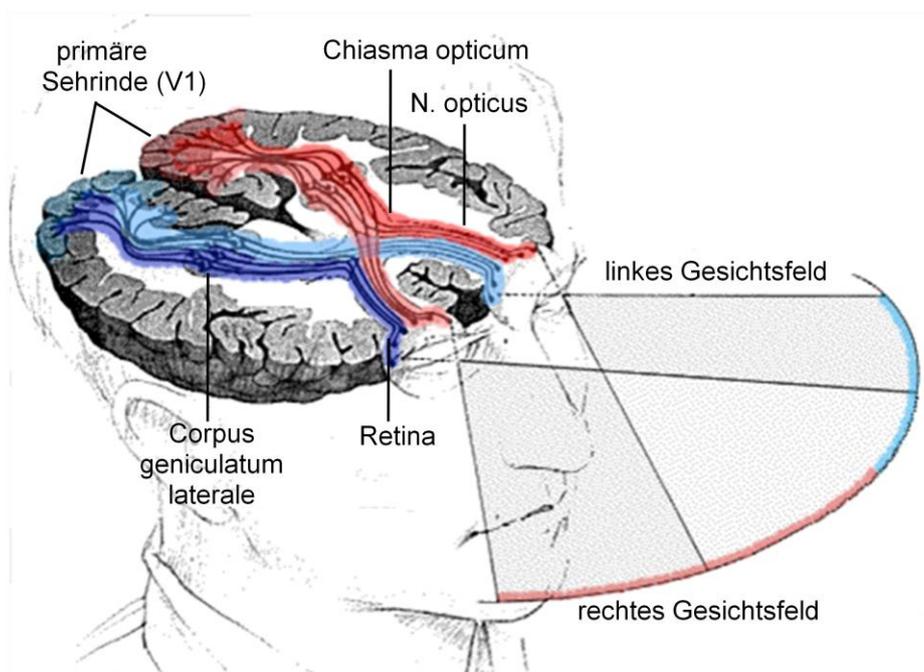


Abbildung 3: Darstellung der menschlichen Sehbahn und der primären Sehrinde modifiziert nach (<http://www.scheffel.og.bw.schule.de>).

Dabei zeigen die Bahnen von der Netzhaut zur Großhirnrinde eine retinotopische Anordnung. Benachbarte Bereiche der Retina erhalten die räumliche Anordnung und bleiben auch über die nachfolgenden Bahnen nebeneinander liegen.

Mittels fMRT ist es in den letzten Jahrzehnten gelungen die funktionelle Organisation des visuellen Kortex und deren Beziehung zur visuellen Wahrnehmung topographisch zu untersuchen. Die primäre Sehrinde, Area striata, Area 17 nach BRODMANN, liegt im Lobus occipitalis jeder Gehirnhälfte und ist für die Bewusstwerdung der visuellen Impulse aus der Retina zuständig. Dabei besteht vornehmlich eine 1:1 Repräsentation der Netzhautbezirke in der Rinde des Hinterhauptbereichs mit Ausnahme der Fovea centralis, der Zone des schärfsten Sehens im Auge. Diese nimmt etwa die Hälfte des primären visuellen Kortex ein.

Die klassische sekundäre Sehrinde umrandet die primäre Sehrinde hufeisenförmig und nimmt die Areale 18 und 19 nach BRODMANN ein. Erst hier findet eine integrative Verarbeitung und Interpretation des visuell Wahrgenommenen statt, wobei einzelnen Bereichen spezifische Aufgaben zugeordnet sind. Außerdem werden die Informationen nach einer sinnvollen Einstufung an andere Kortexareale wie den tertiären visuellen Kortex, aber auch Areale in Temporal- und Parietallappen weitergegeben (Trepel 2004).

Des Weiteren werden visuelle Informationen nach ihrem Informationsgehalt unterteilt. Es existieren zwei visuelle Verarbeitungsströme, die Informationen vom striären Kortex in andere Hirnareale befördern. Der ventrale Was-Pfad leitet den Strom von Area V1 zum Temporallappen und dient der Bestimmung der Identität eines Objekts (Ungerleider & Mishkin 1982; Ungerleider & Haxby 1994). Daneben gibt es den dorsalen Wo-Pfad. Dieser zieht von der Area V1 zum Parietallappen und hat die Aufgabe zur Bestimmung der Position eines Objekts beizutragen (Ungerleider & Mishkin 1982; Ungerleider & Haxby 1994). Weiterhin scheint der dorsale Strom bei visuell gesteuerten Bewegungen und physischen Interaktionen mit einem Objekt (Ausrichten einer Handlung auf einen Stimulus) eine Rolle zu spielen, weswegen er auch als Wie-Pfad bezeichnet wird (Milner & Goodale 1995).

Neben diesen beiden Verarbeitungsströmen sind bestimmte Areale des Kortex selektiv empfänglich für unterschiedliche Kategorien komplexer Stimuli. Es wurden gesichtsspezifische Neurone im inferotemporalen Kortex von Affen gefunden (Rolls & Tovee 1995), beim Menschen im fusiformen Gesichtsareal im Gyrus fusiformis (Kanwisher et al. 1997). Hier erfolgt die explizite

Verarbeitung der Repräsentation von Gesichtern. Daneben existiert ein parahippocampales Ortsareal (Aguirre et al. 1998) und ein extrastriäres Körperareal (Downing et al. 2001). Auch der laterale okzipitale Komplex, ein Areal im lateralen okzipitalen Kortex, scheint eine besondere Rolle in der Objekterkennung zu spielen. Dieser reagiert deutlich stärker auf intakte Objekte als auf verschlüsselte (Malach et al. 1995). Neben der parallelen Verarbeitung unterscheidet man serielle Sequenzen in der Informationsverarbeitung. Die Verarbeitung entlang des okzipito-temporalen und des okzipito-parietalen Pfades ist hierarchisch gegliedert. Es erfolgt ein stufenförmiger Prozess vom Lokalisierten/Simplen zum Abstrakten/Multimodalen (Grill-Spector & Malach 2004).

2.2.2 Auditorische Verarbeitung

Das Hörsystem dient der Wahrnehmung von Schall in Form von Tönen und Geräuschen, die sich durch Frequenz (Wellenlänge) und Intensität unterscheiden. 340.000 Einzeltöne mit einer Frequenz von 15 bis 20.000 Hz kann das menschliche Ohr wahrnehmen und dabei die Schallquelle lokalisieren.

Das äußere und das Mittelohr dienen vor allem einer möglichst effektiven Schalleitung. Die durch Schallwellen erzeugten Schwingungen des Trommelfells hinter dem äußeren Gehörgang werden über die Gehörknöchelchen im Mittelohr auf das Innenohr übertragen. So kann eine möglichst verlustarme Übertragung des Schalls vom gasförmigen Medium Luft des äußeren Gehörgangs auf das flüssige Medium Perilymphe im Innenohr erfolgen. Das Innenohr ist der eigentliche Ort der Sinneswahrnehmung. Über das ovale Fenster gerät die Perilymphe der Scala vestibuli in der Schnecke (Cochlea) in Schwingung und überträgt diese über die Reissner-Membran auf die Endolymphe. Der Basilarmembran, welche Scala media und Scala tympani trennt, sitzt das Corti-Organ auf, das Haarzellen enthält. Die äußeren Haarzellen werden durch eine Auslenkung abgeschert und lösen ein Aktionspotential und eine Aktivierung der inneren Haarzellen aus. Die akustischen Informationen werden dann als Nervenimpulse über die Hörnervenfasern des VIII. Hirnnervs in das Zentrale Nervensystem (ZNS) weitergeleitet. Dabei wird an jedem Ort des Schneckengangs eine bestimmte Frequenz wahrgenommen, hohe Frequenzen in basalen, tiefe in apikalen

Schneckenabschnitten. Diese werden von den entsprechenden Hörnervenzellen spezifisch weitergegeben (Tonotopie).

Die bipolaren Hörnervenzellen, deren Perikaryen im Ganglion spirale liegen, leiten ihre Impulse zu den Nuclei (Ncll.) cochleares in der Medulla oblongata. Ein geringer Teil der Hörbahnfasern verbleibt ipsilateral, während der größere Teil als starkes Faserbündel zur Gegenseite kreuzt. Einige dieser Fasern werden ein zweites Mal verschaltet. Der gesamte kontralaterale Strang zieht als Lemniscus lateralis zu den Colliculi inferiores und von dort zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Anschließend verlaufen die Nervenfasern als Hörstrahlung zur primären Hörrinde. Dabei wird in allen Abschnitten die tonotope, also nach Tonfrequenz gegliederte Anordnung beibehalten. Durch die Kreuzung von Fasern auf die kontralaterale Seite und wieder zurück erhält die primäre Hörrinde akustische Informationen aus beiden Cochleae, die Hörbahn läuft ab den Ncll. cochleares bilateral.

Die primäre Hörrinde befindet sich in den Gyri temporales transversi im Temporallappen, die auch als Heschl-Querwindungen bezeichnet werden (Area 41 nach BRODMANN). Auch hier hat jede Tonfrequenz ihren eigenen Terminationsort, tiefe Frequenzen mehr anterolateral, hohe eher posteromedial. Im primären auditorischen Kortex werden Impulse aus dem Innenohr interpretationsfrei bewusst (Abb.4).

In der sekundären Hörrinde, Areae 42 und 2 nach BRODMANN, beginnt die interpretative Verarbeitung; Geräusche, Wörter und Melodien werden erkannt. Sie liegt lateral des primären auditorischen Kortex (Trepel 2004).

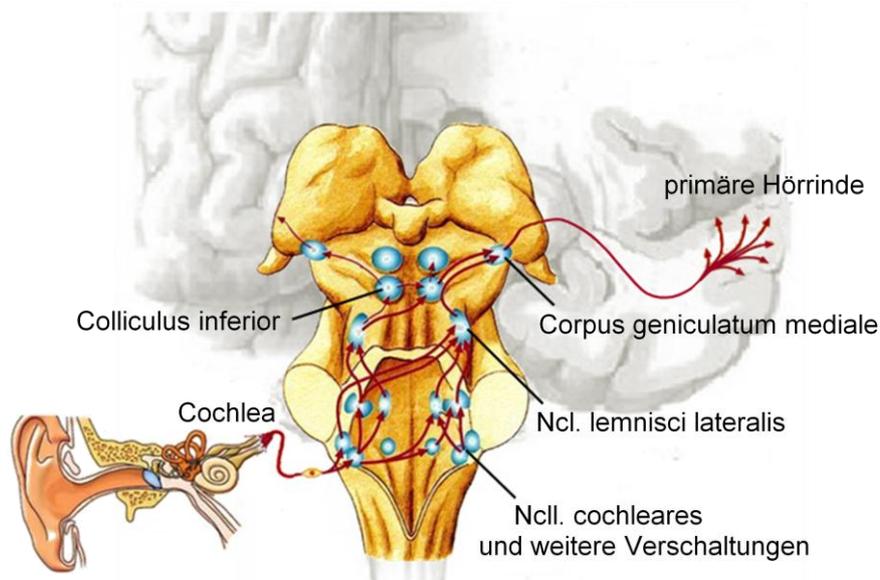


Abbildung 4: Darstellung der menschlichen Hörbahn modiziert nach (<http://www.musik.uni-osnabrueck.de> ; <http://www.optik-brandstaetter.at> ; <http://www.saegewerk-braun.de>).

In Studien wurde erst an Affen, später am Menschen, die kortikale auditorische Verarbeitung untersucht. Diese beginnt in einem Kerngebiet (core area), welches aus primärem auditorischem Kortex und weiteren nahegelegenen Arealen besteht. Von hier erfolgt der Informationsfluss zum Gürtel (belt area), auch als sekundärer auditorischer Kortex bekannt, und schließlich weiter zur erweiterten Gürtelregion (parabelt area), welcher auch als assoziativer auditorischer Kortex bezeichnet wird (Kaas & Hackett 1998; Rauschecker 1998; Fullerton & Pandya 2007; Woods & Alain 2009). Ähnlich wie im visuellen System erfolgt eine hierarchische Verarbeitung, in diesem Fall von simplen auditorischen Stimuli wie reinen Tönen im Kern zu komplexeren Tönen und Geräuschen in der Gürtel- und der erweiterten Gürtelregion (Rauschecker et al. 1995). Es wird vermutet, dass auch beim Hören Was- und Wo-Ströme existieren (Kaas & Hackett 1999; Rauschecker & Tian 2000; Alain et al. 2001; Arnott et al. 2004; Altmann et al. 2007a). Der ventrale Was-Pfad entspringt im anterioren Teil des Kerngebiets und erstreckt sich zum präfrontalen Kortex. Hier erfolgt die Identifikation von Schallereignissen. Der dorsale Wo-Pfad beginnt im posterioren Anteil des Kerngebiets und des Gürtels und verläuft zum parietalen und präfrontalen Kortex. Er dient der Lokalisation von Schallereignissen (Arnott et al. 2004).

Analog zum visuellen scheinen auch im auditorischen System bestimmte kortikale Regionen spezifisch für die Erkennung einer Objektkategorie zu sein.

Es wurde gezeigt, dass im anterioren superioren temporalen Sulcus eine Region existiert, die spezifisch durch die Identität eines Sprechers aktiviert wird, ähnlich dem fusiformen Gesichtsareal im visuellen System (Belin & Zatorre 2003). Im posterioren STS (pSTS) und medialen temporalen Gyrus (MTG) werden dagegen vornehmlich Geräusche aus der Umwelt verarbeitet (Lewis et al. 2004). Die Wahrnehmung von Sprache findet in der linken Hemisphäre im Bereich des Planum temporale und im posterioren superioren temporalen Gyrus (STG) statt (Jäncke et al. 2002). Es herrscht das Prinzip der Tonotopie; die kortikale Lokalisation der Hauptantwort auf einen Stimulus ist frequenzabhängig (Talavage et al. 2004). Der auditorische Kortex ist demnach nicht nur seriell (hierarchisch), sondern ebenfalls in parallelen Bahnen organisiert (Rauschecker & Tian 2000).

2.2.3 Haptische Verarbeitung

Die Haut und der Körper des Menschen sind mit einer Vielzahl spezieller sensorischer Rezeptoren ausgestattet. Dabei unterscheidet man die unterschiedlichen wahrnehmbaren Qualitäten wie Druck, Berührung, Vibration, Schmerz und Temperatur. Für jede von ihnen gibt es spezielle Rezeptoren, die primären Sinneszellen. Im Fall von Druck sind MERKEL-Zellen und RUFFINI-Körperchen, im Fall von Berührung sind MEISSNER-Körperchen und Haarfollikelrezeptoren für die Reizwahrnehmung zuständig. Diese Rezeptoren wandeln einen mechanischen Reiz in ein elektrisches Signal um, ein Aktionspotential, welches dann über nachgeschaltete Nervenfasern weitergeleitet wird. Durch Druck, Berührung und Vibration ausgelöste Nervenreize verlaufen ipsilateral im Hinterstrang des Rückenmarks über das lemniskale System zum Gehirn, während solche durch Schmerz und Temperatur im kontralateralen Tractus spinothalamicus des Rückenmarks zum Gehirn geleitet werden.

Dabei gelangen im ersten Fall die Impulse mit dem ersten Neuron aus der Haut über die Spinalganglien bzw. im Gesicht über das Ganglion trigeminale ins ZNS. Im Hinterstrang verlaufen die Fasern in somatotopischer Anordnung. Den Fasern der unteren Extremität, als Fasciculus gracilis bezeichnet, schließen sich ab den obersten Thorakalsegmenten die der oberen Extremität als Fasciculus cuneatus lateral an. In den Hinterstrangkernen Nucleus (Ncl.)

cuneatus und gracilis im Bereich der Medulla oblongata findet die erste Verschaltung auf das zweite Neuron statt. Von hier ziehen die Axone nach ventromedial und kreuzen auf die Gegenseite, um anschließend weiter nach rostral zu ziehen. Epikritische (die Sensibilität betreffende) Fasern aus dem Trigeminiusbereich werden im Ncl. principalis n. trigemini auf das zweite Neuron verschaltet, kreuzen dann ebenfalls auf die kontralaterale Seite, um in Höhe der Pons medial zum Fasciculus gracilis und Fasciculus cuneatus zu stoßen und gemeinsam den Lemniscus medialis zu bilden. Alle Fasern enden im Ncl. ventralis posterior im Thalamus und werden dort auf ein drittes Neuron verschaltet, dessen Fasern im primären somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis in somatotoper Anordnung enden (Abb.5).

Der primäre somatosensorische Kortex (SI) nimmt die Areae 1, 2 und 3 nach BRODMANN ein und erstreckt sich im Parietallappen entlang des Gyrus postcentralis von der Medialseite über die Mantelkante bis hinunter zum Sulcus lateralis. Alle hier endenden sensorischen Zuflüsse stammen aus der kontralateralen Körperseite. Es liegt eine somatotope Anordnung vor, bei der jedoch einzelne Körperteile überproportional repräsentiert werden (sog. Homunculus). Der Anteil der Kortexmasse hängt dabei von der Rezeptordichte in der Peripherie ab und entspricht der Einsatzhäufigkeit und Empfindlichkeit der Region der Körperoberfläche. SI kann weiterhin in mehrere Felder untergliedert werden, in denen unterschiedliche Eigenschaften oder Qualitäten somatosensorischer Reize verarbeitet werden.

Der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) liegt am basalen Ende des Gyrus postcentralis in den Areae 40 und 43 nach BRODMANN. Hier ist die Körperoberfläche anders als in SI bilateral repräsentiert. Interpretative Zuordnung der Reize findet auch weiter dorsal und im posterioren parietalen Kortex in den Areae 5 und 7 statt, hier vor allem die Orientierung im dreidimensionalen Raum (Trepel 2004).

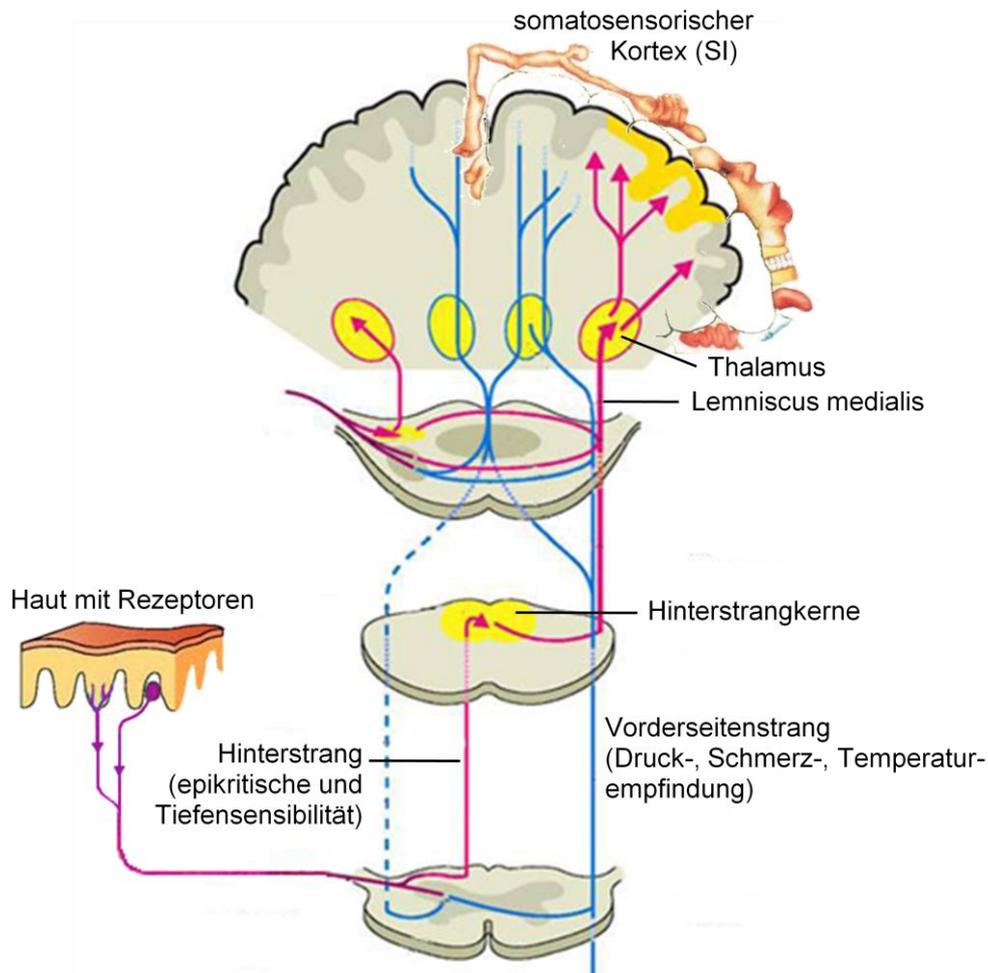


Abbildung 5: Darstellung der aufsteigenden Bahnen der Somatosensorik modifiziert nach (<http://ftp.neurop.ruhr-uni-bochum.de> ; <http://www.sanitaetshaus-soika.de>).

Forscher auf diesem Gebiet sind davon überzeugt, dass die Informationsverarbeitung ebenso wie im visuellen und auditorischen Fall auch im somatosensorischen System über ein duales Netzwerk sowohl seriell als auch parallel erfolgt (Bohlhalter et al. 2002; Reed et al. 2005; Dijkerman & de Haan 2007). Die haptische Objekterkennung aktiviert den ventrolateralen somatosensorischen Kortex, somatosensorische Assoziationsgebiete und präfrontal motorische Areale. Die Ortsbestimmung bei haptischer Stimulation erfolgt vorwiegend bilateral in superioren parietalen Arealen sowie im Precuneus. Man nimmt an, dass superior parietale Regionen sensorische Reize in ein allgemeines Koordinatensystem zur räumlichen Verarbeitung konvertieren (Reed et al. 2005). Der ventrale Pfad verläuft vom anterioren parietalen Kortex über den sekundären somatosensorischen Kortex zur posterioren Insula bei Objekterkennung und Lernvorgängen, während der dorsale Pfad im Falle von

Aktionsprozessen im posterioren parietalen Kortex endet (Dijkerman & de Haan 2007).

Weiterhin glaubt man nach heutigem Stand der Forschung zu wissen, dass haptische makro- und mikrogeometrische Informationen von Objekten unterschiedlich verarbeitet werden (Bohlhalter et al. 2002). Im superioren parietalen Kortex erfolgt im postzentralen Gyrus die Verarbeitung von Größe und Form (makrogeometrisch), während im parietalen Operculum die Oberflächenstruktur (mikrogeometrisch) analysiert wird.

Zusammenfassend scheint die Spaltung in räumliche und nicht-räumliche Verarbeitung beim Menschen ein generelles Organisationsprinzip bei der Verarbeitung unisensorischer Informationen zu sein.

2.3 Multisensorische Informationsverarbeitung

2.3.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Während man lange Zeit davon ausging, dass unisensorische Reize ausschließlich in den entsprechenden modalitätsspezifischen Kortexarealen verarbeitet werden und diese parallelen Bahnen erst zu einem späteren Zeitpunkt zu einem Informationsaustausch führen, ist man heute überzeugt, dass multisensorische Integration schon früh im Gehirn vonstattengeht. Bereits in frühen sensorischen Kortexbereichen findet der Zusammenfluss der unterschiedlichen Informationen und deren Verarbeitung statt (Calvert et al. 1999; Laurienti et al. 2002; Martuzzi et al. 2007). Des Weiteren gibt es Konvergenzpunkte, welche beim Zusammenfluss bestimmter Informationen bevorzugt aktiviert werden.

Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit generellen Fragen der multisensorischen Integration und konnten zur Klärung grundlegender Mechanismen von Objekterkennung beitragen. So ist bekannt, dass unterschiedliche sensorische Informationen durch bestimmte Umstände leichter als ein Objekt erkannt werden. Hierzu gehören zeitliche sowie örtliche Kongruenz und das Prinzip der inversen Effektivität. Stimmen unterschiedliche Reize in ihrer Präsentation zeitlich überein, werden sie von der gleichen Lokalisation aus wahrgenommen oder sind sie nur wenig effektiv, wird ihre Integration erleichtert. Dies resultiert in der Verstärkung des Antwortsignals des

Gehirns im Vergleich zu alleiniger Präsentation eines Reizes, einer Verkürzung der Reaktionszeit der Probanden und einer verbesserten Wahrnehmung (Colonius & Diederich 2004; Holmes & Spence 2005; Sanabria et al. 2005; Driver & Noesselt 2008; Zmigrod et al. 2009). Auch inhaltliche Übereinstimmung und Vertrautheit können multisensorische Interaktionen beeinflussen und hierdurch die Integration erleichtern (Pourtois & de Gelder 2002; Hein et al. 2007), ebenso Kombination der unterschiedlichen Sinnesmodalitäten und einander entsprechender Informationsgehalt (Ernst & Bühlhoff 2004).

Dabei ist man sich über angemessene Kriterien, welche multisensorische Integration nachweisen, im Unklaren (Stein & Stanford 2008). Das Kriterium der Superadditivität, bei welchem Signalantworten durch multimodale Stimulation höher ausfallen sollen als die Summe der Antworten bei unimodaler Stimulation, wird heute als zu streng angesehen (Stanford & Stein 2007; Stevenson et al. 2007), da so manche Areale nicht identifiziert werden konnten, die heute sicher als multisensorisch gelten (z. B. STS). Weiterhin wurden Ko-Responsivität (Areale, die von jeder Modalität einzeln aktiviert werden) und positive (z. B. Superadditivität, zumindest Signalsteigerung) oder negative (Modulation bei inkongruenter Stimulusdarbietung) Interaktionen diskutiert (Calvert et al. 2001b). STANFORD und STEIN (2007) schlagen eine vermehrte Anwendung von Einzel-Zell-Studien zur Darlegung multisensorischer Integration vor. So wären die Ergebnisse von Studien nicht mehr in dem Maße von der Art der Auswertung durch unterschiedliche Kriterien abhängig und besser untereinander vergleichbar.

Die Interaktionen der Sinne kommen durch unterschiedliche Arten der Konnektivität der verschiedenen Kortexregionen zustande. Diese scheinen über Feedforward-, Feedback- und direkte Verbindungen miteinander verknüpft zu sein (Riesenhuber & Poggio 2000; Foxe & Schroeder 2005; Macaluso 2006).

Wo im Gehirn es letztendlich zur Interaktion kommt, hängt wiederum von unterschiedlichen Faktoren ab. Dass der Informationsfluss streng hierarchisch von niedrig zu höher geordneten Arealen verläuft, gilt heute als widerlegt. Eine Rolle scheint zu spielen, welche der Modalitäten die genauesten Informationen über ein Objekt bietet (Ernst & Bühlhoff 2004). Häufig liegt der Fall vor, dass die

visuelle Wahrnehmung auditorische und haptische Informationen an Reichhaltigkeit und Schnelligkeit überbietet. So liegen viele Integrationsareale entlang der visuellen Pfade. Ein weiterer bestimmender Faktor sind möglicherweise die Anforderungen der Aufgaben, die für eine erfolgreich gelöste Aufgabe bestimmte Informationsrekrutierungen nötig machen, also die relevanten „rechnerischen“ Fähigkeiten der Region (Pascual-Leone & Hamilton 2001). WALLACE et al. (2004) postulierten, dass multisensorische Konvergenzonen vor allem räumlich nah an den Grenzen der modalitätsspezifischen Kortexareale zu finden sind, an den anatomischen Schnittstellen zwischen den unisensorischen Kortexen. Es könnte auch der Fall sein, dass komplexe Stimuli an bestimmten inhaltsorientierten Knotenpunkten (associative nodes) verarbeitet werden, während Reize eines Geschehens, welches ein sofortiges Reagieren nötig macht, über direkte anatomische Verbindungen weitergeleitet werden (z. B. Alarmierungsreaktionen, Flucht) (Amedi et al. 2005). Es kommt also in Abhängigkeit von dem Informationsgehalt, der dominierenden sensorischen Modalität, den notwendigen verarbeitenden Fähigkeiten der Region und der anatomischen Lokalisation der uni- und multisensorischen Kortexen zueinander an einer bestimmten Stelle zur crossmodalen Konvergenz (Amedi et al. 2005).

2.3.2 Audio-visuelle Integration

Die Verarbeitung audio-visueller Stimuli war häufiger Bestandteil jüngster Forschungsstudien und ist entsprechend fortgeschritten in der Aufklärung der Objektverarbeitung. Zahlreiche Areale wurden als Teil von Integrationsmechanismen entdeckt. Dabei konnten die audio-visuellen Informationsquellen unterschiedlichen Kategorien wie Sprache, Personen und allgemeinen/alltäglichen Objekten zugeordnet werden. Gut untersucht wurden sprachliche Voraussetzungen für die korrekte Integration audio-visueller Informationen. Hierfür spielen zeitliche Synchronizität, Dauer und Frequenz eine Rolle. Ein bekanntes Beispiel für die gegenseitige Beeinflussung bei zeitgleich präsentierter visueller und auditorischer Stimulation ist der MCGURK-Effekt (McGurk & MacDonald 1976). Hört ein Proband den Laut „baba“, sieht aber gleichzeitig per Videoaufzeichnung die Lippenbewegungen von „gaga“, meint er nachfolgend, den Laut „dada“ gehört zu haben. Visuelles kann auf das Gehörte einen starken Einfluss ausüben. Dies wurde in Studien bestätigt, bei denen das

Sehen der Lippenbewegungen eines Sprechers in lauter Umgebung die Sprachwahrnehmung bei den Probanden verbesserte (Massaro 2003; Newell 2004).

Innerhalb der unterschiedlichen Kategorien audio-visueller Integration wurden verschiedene Schnittpunkte gefunden. Audio-visuelle Sprachwahrnehmung führt vor allem zu Aktivierung in auditorischen Regionen superior temporal, hauptsächlich in STG/STS, auch MTG (Calvert et al. 2000; Callan et al. 2003; Macaluso et al. 2004; van Atteveldt et al. 2004; Beauchamp et al. 2004b). CALVERT et al. vermuten, dass audio-visuelle Sprachsignale im STS/STG integriert werden und dann eine Modulation in den entsprechenden relevanten unisensorischen Kortizes erfolgt (Calvert et al. 2000). Stimmerkennung führt zu besonderer Aktivierung in einem Areal im rechten STS (Belin et al. 2000). Außerdem scheint die Erkennung vertrauter Stimmen die Aktivität in Gesichtsarealen zu verstärken (Kriegstein & Giraud 2004). Mögliche Identifikationsareale von Personen, die zur Erkennung von bekannten Stimmen oder Gesichtern führen, könnten sich bilateral im anterioren temporalen Lappen, in temporo-parietalen Übergangsbereichen und im Precuneus (Nakamura et al. 2000; Shah et al. 2001) befinden. Daneben sind auch frühe visuelle Areale Bestandteil audio-visueller Integration. Weitere Aktivierung findet sich im Claustrum (Olson et al. 2002; Naghavi et al. 2007). Alltägliche Objekte scheinen präferiert Areale im lateralen temporalen Kortex im Bereich des pSTS zu aktivieren (Naumer et al. 2004; Beauchamp et al. 2004b). Im ventralen temporalen Kortex entlang des ventralen visuellen Pfades kommt es zu Integration abstrakterer Stimuluseigenschaften (Naumer et al. 2002a; Naumer et al. 2002b). Weitere Orte finden sich frontal im Gyrus cinguli und dem medialen präfrontalen Kortex (Laurienti et al. 2003), fronto-parietal im präzentralen Sulcus und inferioren Parietallappen (Naumer et al. 2002a; Naumer et al. 2004).

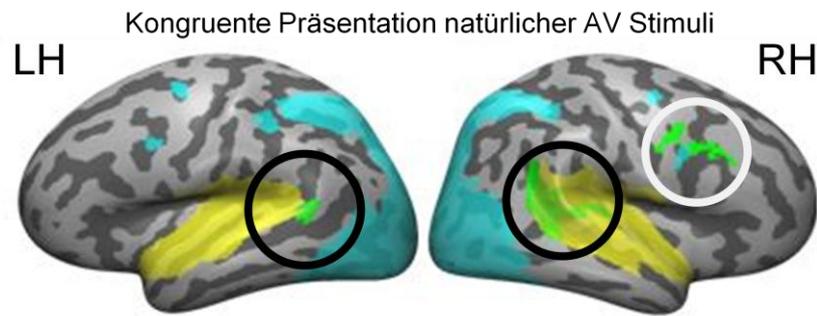


Abbildung 6: Dargestellt sind Ergebnisse zur audio-visuellen Integration modifiziert aus NAUMER (2006). In Weiß umkreist gekennzeichnet sind Aktivierungen im präzentralen Gyrus und inferioren frontalen Kortex. Die schwarzen Kreise liegen um Aktivierungen im Sulcus temporalis superior und Gyrus temporalis medius. Diese Areale sind wesentliche Integrationsregionen bei audio-visueller Verarbeitung. LH=linke Hemisphäre; RH=rechte Hemisphäre.

2.3.3 Visuo-haptische Integration

Die Verarbeitung visueller und haptischer Informationen ist von großer Bedeutung in der alltäglichen Objekterkennung und ist vermehrt in den Fokus der Forschung getreten. Bei der Suche nach visuo-haptischen Konvergenzpunkten in der Verarbeitung konnten mehrere Integrationsareale gefunden werden. Hierzu gehört ein Areal im visuellen ventralen Pfad, das im lateralen okzipitalen Komplex (LOC) durch die Erkennung von Objekten bei visueller und haptischer Stimulation zu Aktivierung geführt hat. Dieses Areal wird LOtv genannt und scheint beim Erkennen von geometrischen Informationen in Bezug auf die Form des Objekts eine besondere Rolle zu spielen (Amedi et al. 2001; Amedi et al. 2002; Amedi et al. 2007; Lacey et al. 2009). Ein weiteres Areal möglicher Integration visuo-haptischer Informationen befindet sich im parietalen Kortex im Bereich des intraparietalen Sulcus (IPS) (Grefkes et al. 2002; Saito et al. 2003). Dabei wurden bereits mehrere Studien durchgeführt, die der genaueren Lokalisation der Aktivierungen dienten. Es scheint, als gäbe es wie beim Makaken auch beim Menschen verschiedene Anteile im IPS. Der menschliche anteriore Part entspricht dabei dem anterioren intraparietalen Areal. Ob die Gliederung des IPS des Menschen dem des Makaken entspricht, ist noch ungeklärt. Weitere Studien haben Hinweise für eine Konvergenz der Verarbeitung im Zerebellum gegeben (Makin et al. 2008; Stevenson et al. 2009; Naumer et al. 2009a). Dabei wurde gezeigt, dass speziell visuo-haptische Integration im anterioren Zerebellum stattzufinden scheint. Auch im postzentralen Sulcus fanden STILLA und SATHIAN Hinweise für visuo-haptische Integration (Stilla & Sathian 2008). Weitere Areale, die in der Literatur als

Bestandteil visuo-haptischer Integration aufgefasst werden, sind Insula/Clastrum (Banati et al. 2000; Holdstock et al. 2009), der perirhinale Cortex (Holdstock et al. 2009) und der fusiforme Gyrus (Stevenson et al. 2009). Die Insel wird dabei eher als Anhaltspunkt für das Vernetzen der unisensorischen Kortizes untereinander zum Informationsaustausch und zur crossmodalen Abstimmung gesehen (Naumer et al. 2009a).

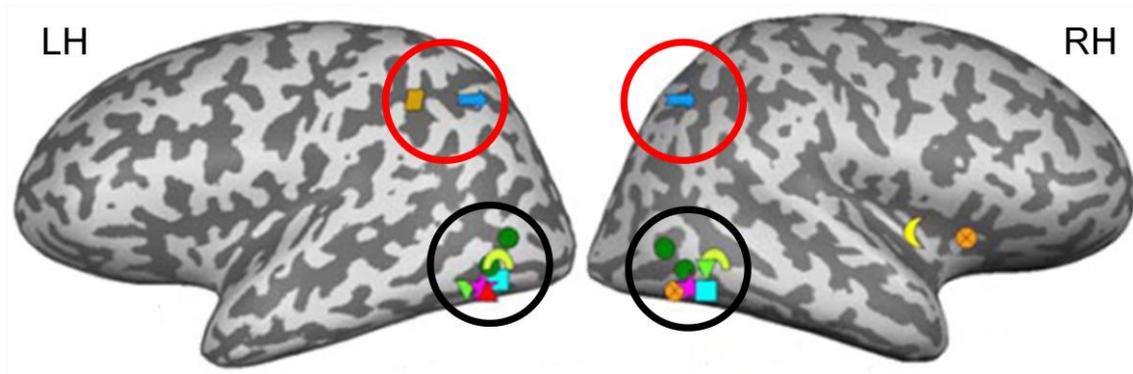


Abbildung 7: Lokalisationen visuo-haptischer Integration verschiedener Studien wurden in einer Studie von AMEDI et al. (2005) zusammengetragen und hier modifiziert dargestellt. Die Hauptareale liegen bilateral im okzipito-temporalen Komplex (zentriert um LOtv, schwarze Umrandung) und im intraparietalen Sulcus (rote Umrandung). LH=linke Hemisphäre; RH=rechte Hemisphäre.

2.3.4 Audio-haptische Integration

Audio-haptische Integration ist erst in jüngster Zeit in das Forschungsinteresse der kognitiven Neurowissenschaften gelangt. Dass auditorische und haptische Wahrnehmung sich gegenseitig beeinflussen, ist eindeutig nachgewiesen (Soto-Faraco et al. 2004; Bresciani & Ernst 2007; Soto-Faraco & Deco 2009). Man versuchte unter anderem herauszufinden, welche Areale im Gehirn vom Zusammenfluss auditorischer und haptischer Informationen betroffen sind und diese integrieren. Es scheint vornehmlich zwei Gebiete zu geben, die sowohl durch auditorische als auch haptische Stimulation aktiviert werden. Dies sind Bereiche im auditorischen und somatosensorischen Kortex. Zahlreiche Studien bestätigen die Verarbeitung haptischer Reize im auditorischen Kortex (Schürmann et al. 2004; Bolognini et al. 2009). Diese Erkenntnisse stimmen mit Ergebnissen aus Versuchen an Affen überein (Schroeder et al. 2001; Fu et al. 2003). Hier wurde ein Areal caudomedial (CM) des primären auditorischen Kortex in einem kaudalen Gürtelareal identifiziert, das durch somatosensorische Stimulation aktiviert wurde (Schroeder et al. 2001) bzw. superadditive Aktivität durch bimodale audio-haptische Stimulation aufwies (Kayser et al. 2005). Beim Menschen fanden sich entsprechende Aktivierungen im posterioren audito-

rischen Kortex entlang des superioren temporalen Gyrus (Foxe et al. 2002). Weiterhin kam es durch audio-haptische Stimulation zu Aktivierungen im sekundären somatosensorischen Kortex (Lütkenhöner et al. 2002; Kayser et al. 2005; Menzel & Barth 2005). Hier scheint jedoch noch weiterer Klärungsbedarf bezüglich der Rolle von SII vorzuliegen. So berichteten LÜTKENHÖNER et al. (2002) z. B. über große interindividuelle Variabilität der Lokalisationen; KAYSER et al. (2005) wiesen darauf hin, die Aktivierungen seien nicht superadditiv. In einer aktuellen Studie von RENIER et al. (2009) fanden sich Hinweise auf audio-haptische Integration für Identifikationsaufgaben im inferioren frontalen Gyrus und Insula, für Lokalisierungsinformationen im inferioren und superioren parietalen Lobulus sowie im Precuneus. KAYSER et al. (2005; 2007) berichteten über Aktivierungen im Claustrum als subkortikaler Struktur, welche als Zwischenpunkt die unisensorischen Kortizes miteinander verbindet. Sie fanden weitere Aktivierung in der Region TPO, einem Areal, das im polysensorischen Bereich von STS gelegen ist. Weiterhin wurden Aktivierungen im posterioren parietalen Kortex (Schürmann et al. 2006) und im Putamen (Pastor et al. 2008) als mögliche audio-haptische Integrationsbezirke beschrieben.

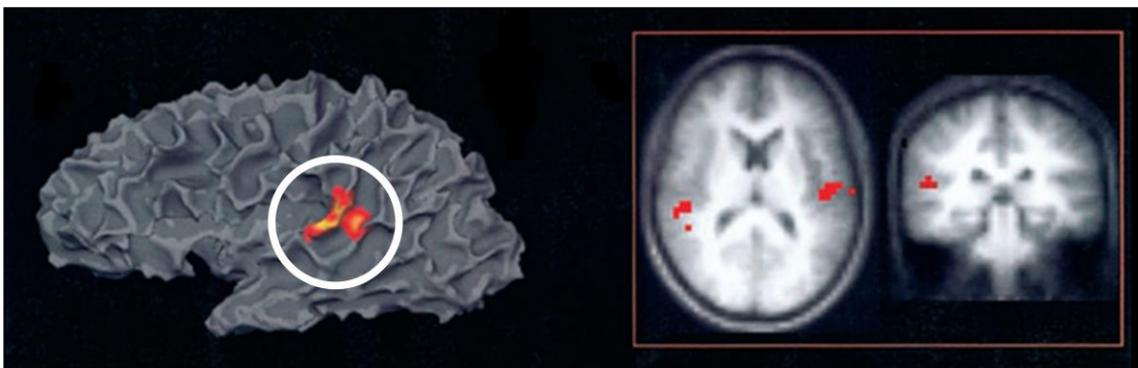


Abbildung 8: Abgebildet ist ein Überlappungsareal bei auditorischer und haptischer Stimulation im Gyrus temporalis superior im posterioren Teil des auditorischen Kortex (weiße Umkreisung) modifiziert aus einer Studie von FOXE et al. (2002).

Dies weist auf ein duales Verarbeitungsprinzip mit Was- und Wo-Pfad nicht nur durch unisensorische, sondern auch bisensorische Informationen hin.

2.3.5 Audio-visuo-haptische Integration

Das Gebiet der trisensorischen Integration wurde bislang noch nicht umfassend untersucht. Es wurde über mögliche trisensorische Integrationsareale spekuliert, die in den meisten Fällen durch unimodale auditorische, visuelle und haptische Stimulation aktiviert wurden. Berichtet wurden über Aktivierungen im

superioren Colliculus (Wallace & Stein 2001; Gondan & Röder 2006), im Bereich des STS (Ghazanfar & Schroeder 2006; Macaluso 2006; Driver & Noesselt 2008; Beauchamp et al. 2008b), im parietalen Kortex (Ghazanfar & Schroeder 2006; Macaluso 2006; Driver & Noesselt 2008) und im posterioren fusiformen Gyrus (Binkofski et al. 2004). BEAUCHAMP et al. (2008b) wiesen z. B. ein Areal im humanen posterioren STS nach, das auf unimodale Stimulation aller drei Modalitäten reagierte. Möglicherweise entspricht es der im Makaken nachgewiesenen superior temporalen polysensorischen Region STP, welche im STS gelegen ist und auf auditorische, visuelle und haptische Reize reagiert (Bruce et al. 1981; Beauchamp et al. 2008b). Auch im parietalen Kortex von Affen wurden mittels unimodaler Stimulation multisensorische Neurone im ventralen intraparietalen Kortex gefunden (Bremmer 2005; Schlack et al. 2005). BREMMER (2005) vermutet die Kodierung von räumlichen Informationen und Bewegungsabläufen in diesem Areal. Im temporo-parietalen Übergangsbereich zeigte sich ebenfalls Konvergenz durch somatosensorische, visuelle und auditorische Antworten; möglicherweise liegt das STP Areal des Makaken auch mehr in diesem Bereich (Matsushashi et al. 2004). Aktivierung im Bereich von LOtv konnte durch visuelle, haptische und auditorische Stimuli nachgewiesen werden. Hier wurden visuelle und haptische Informationen zur Formerkennung verarbeitet und bei Verwendung sog. „Soundscapes“, welche Töne ihrer Form entsprechend kodieren können, führten diese ebenfalls zu Aktivierung (Amedi et al. 2007). LOtv scheint also speziell an der Verarbeitung von Formerkennung beteiligt zu sein und zwar modalitätsunabhängig. Ferner wurde die Rolle des perirhinalen Kortex als Teil eines Netzwerks zur Objekterkennung diskutiert (Murray et al. 2004; Tyler et al. 2004). Daneben konnten Stimuli einer Modalität zu Aktivierung in sensorischen Kortizes anderer Modalitäten führen (Lam et al. 1999; Lam et al. 2001; Ghazanfar & Schroeder 2006; Driver & Noesselt 2008; Foxe & Molholm 2009). Es wird weiterhin vermutet, dass gewisse Eigenschaften der unterschiedlichen Modalitäten gemeinsam verarbeitet werden. So wurden Thesen über visuelle, auditorische und haptische Referenzrahmen geäußert (Colonius & Diederich 2004). Im posterioren parietalen Affenkortex scheinen räumliche Informations- und Bewegungsverarbeitung zusammenzufließen (Bremmer 2005). Aufmerksamkeit in Bezug auf Änderungen im visuellen, auditorischen oder haptischen System aktiviert

unimodale Areale in den Assoziationskortex der Modalitäten wie auch in vermeintlichen multisensorischen Regionen, z. B. im temporo-parietalen Übergangsbereich (Matsushashi et al. 2004), dem inferioren frontalen Gyrus und der Insula (Downar et al. 2000). Crossmodale Integration semantischer und räumlicher Informationen bzw. crossmodale Lernvorgänge gehen möglicherweise im STS, im inferioren parietalen Sulcus, in Regionen im frontalen Kortex sowie in Insula und Claustrum vonstatten (Calvert 2001a; Hein et al. 2007). STS scheint weiterhin an der Verarbeitung komplexer Informationen beteiligt zu sein; IPS ist hingegen mehr auf räumliche Hinweise und aufmerksamkeitsvermittelnde Prozesse spezialisiert (Calvert 2001a). Zeitliche Verarbeitung multimodaler Reize könnte in der Insula erfolgen und crossmodales Matching im Claustrum, während im frontalen Kortex die Verknüpfung neu erworbener Assoziationen abläuft (Ghazanfar & Schroeder 2006; Hein et al. 2007). Auch in subkortikalen Strukturen sind multisensorische Integrationseffekte zu beobachten. Der superiore Colliculus mit trisensorischen Neuronen ist ein klassisches Beispiel, aber auch im Thalamus und in der Amygdala kommt es zu Interaktionen der unterschiedlichen sensorischen Informationen (Wallace & Stein 2001; Alvarado et al. 2008); (Ghazanfar & Schroeder 2006; Naumer & van den Bosch 2009b). Des Weiteren gibt es Hinweise auf modalitätsunabhängige Objekterkennung im fusiformen Gyrus (Binkofski et al. 2004).

Die neuen Erkenntnisse deuten auf eine stetig zunehmende Multifunktionalität der verschiedenen Gehirnareale hin, doch werden auch immer mehr Fragen zu diesem Thema aufgeworfen, die es in Zukunft zu klären gilt.

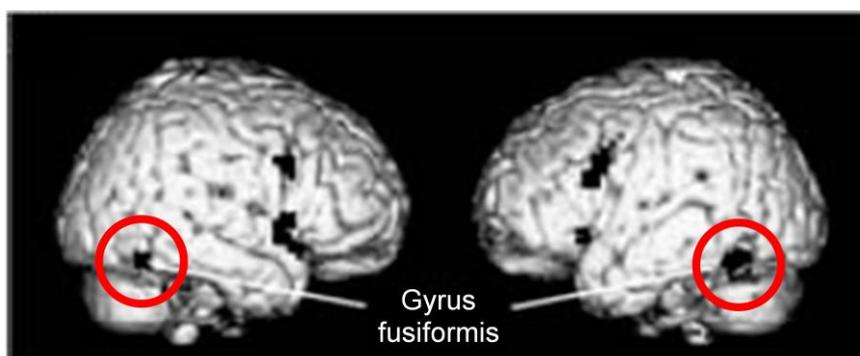


Abbildung 9: Es werden Aktivierungen aus einer Studie von Binkofski et al. (2004) modifiziert dargestellt, die gleichermaßen durch unimodal auditorische, visuelle und haptische Stimulation aktiviert werden. Es finden sich aktive Areale bilateral im fusiformen Gyrus (rote Umrandung) und in fronto-operkularen Regionen.

3 Präzisierung der zu klärenden Fragen

Das Ziel dieser Studie war die Untersuchung der neuronalen Korrelate der multisensorischen Integration natürlicher Objekte mittels fMRT. Vor allem die Lokalisation möglicher Integrationsareale im Gehirn stand im Mittelpunkt des Interesses. Bekannte Ergebnisse bisheriger Studien zu unisensorischer Informationsverarbeitung und audio-visueller sowie visuo-haptischer Integration sollten bestätigt werden. Zur Frage der audio-haptischen und audio-visuo-haptischen Integration existieren bislang nur wenige Vorarbeiten beim Menschen. Die vorliegende Studie sollte mögliche Integrationsareale identifizieren. Zu erwarten waren demnach:

- bei visueller Stimulation Aktivierungen im Okzipitallappen und entsprechend der Was- und Wo-Pfade in Temporal- und Parietallappen
- bei auditorischer Stimulation Aktivierungen im Temporallappen sowie entsprechend der Was- und Wo-Ströme in Frontal- und Parietallappen
- bei haptischer Stimulation Aktivierungen im kontraparietalen SI und bilateral in SII
- bei audio-visueller Stimulation Aktivierungen im Temporallappen und unter anderem frontalen Regionen
- bei visuo-haptischer Stimulation Aktivierungen im lateralen okzipitalen Komplex, IPS und dem Zerebellum
- bei audio-haptischer Stimulation Aktivierung im auditorischen und somatosensorischen Kortex
- bei audio-visuo-haptischer Stimulation Aktivierung im fusiformen Gyrus

Weiterhin sind zur Detektion multisensorischer Integration bisher keine einheitlichen Kriterien benannt worden. Neben der Untersuchung unterschiedlicher Kriterien könnte vor allem der Einsatz geeigneter Kontrollbedingungen die Beurteilung der Ergebnisse erleichtern. Sensorische Verarbeitung sollte dabei zu höherer Aktivierung im Vergleich zu einer motorischen Kontrollbedingung führen und bisensorische Stimulation wiederum zu höherer Aktivierung als unisensorische. Bei trisensorischer Integration wäre ein Signalzuwachs nicht nur im Vergleich zu den unisensorischen, sondern im Prinzip auch zu den bisensorischen Aktivierungen zu erwarten.

4 Material und Methoden

Um den genannten Fragestellungen in Bezug auf multisensorische Integration nachgehen zu können, wurden gesunde Probanden mittels fMRT untersucht. Die Messung ermöglichte die Untersuchung der Verarbeitung dargebotener Objektreize bei uni-, bi- und trimodaler Stimulation.

4.1 Probanden

An dieser Studie nahmen achtzehn Probanden teil (neun Männer, neun Frauen), von denen sechzehn in die statistische Datenanalyse aufgenommen wurden. Die Datensätze zweier weiblicher Probanden konnten aufgrund von Bewegungsartefakten nicht verwendet werden, so dass im Folgenden nur noch die sechzehn Teilnehmer mit dem Begriff „Probanden“ gemeint sind.

Die Versuchspersonen waren zwischen 20 und 37 Jahren alt, das arithmetische Mittel lag bei 28 Jahren. Fünfzehn der Probanden waren Rechtshänder, ein Teilnehmer Linkshänder. Alle Versuchspersonen verfügten über einen normalen oder ausreichend korrigierten Visus. Keiner von ihnen litt unter neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Es handelte sich hauptsächlich um Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Psychologie und des Max-Planck-Instituts für Hirnforschung in Frankfurt sowie Studierende.

Vor der Messung erhielt jeder Teilnehmer Informationen über die Methode der fMRT und den geplanten Versuchsablauf. Ein zusätzlicher Fragebogen (Anhang 11.1) sollte mögliche individuelle Gesundheitsrisiken offenlegen und anhand einer Reihe von Ausschlusskriterien entsprechend den Kontraindikationen für MRT-Untersuchungen potentiell gefährdete Probanden rechtzeitig vor Studienbeginn erkennbar machen. Nach erfolgter Aufklärung gaben die Probanden ihre schriftliche Einwilligung im Sinne der Deklaration von Helsinki. Die Teilnahme erfolgte freiwillig und konnte zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden.

4.2 Experimentelle Stimuli und Präsentation

4.2.1 Visuelle Stimulation

Die visuelle Stimulation bestand aus der Darbietung von Schwarz-Weiß-Bildern von Tierspielzeugfiguren und erfolgte mit Hilfe des Softwarepakets Presentation

(Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA, <http://nbs.neurobs.com>) über einen Stimulationsrechner (Miditower mit Intel Celeron Prozessor) mit einer Bildwiederholungsrate von 60 Hz. Das vom Stimulationsrechner erzeugte Bild wurde mit Hilfe eines LCD-Projektors (Sony, VPL PX20) auf eine im Tomographen befindliche Leinwand projiziert. Die Probanden blickten über einen an der Kopfspule befestigten Umlenkspiegel auf diese Leinwand, die ebenfalls an der Kopfspule fixiert war. Das Blickfeld des Probanden betrug 40 Grad Sehwinkel und die mittlere Größe der Stimuli lag bei 19,7 Grad Sehwinkel.

4.2.2 Auditorische Stimulation

Die auditorische Komponente der Stimulation bestand aus der Präsentation entsprechender Tierstimmen. Diese wurden den Probanden mittels eines MRT-Audio-Systems (Commander XG, Resonance Technology, Northridge, CA, U.S.A.) mit einer Lautstärke von etwa 65 Dezibel über einen Kopfhörer eingespielt. Zur Ausblendung des etwa 30 Dezibel betragenden Scannerlärmpiegels konnten die Probanden Schaumstoff-Ohrenstöpsel benutzen bei entsprechender Steigerung der Kopfhörerlautstärke. Außerdem wurden die Kopfhörer mit Schaumstoffpolstern überdeckt, was neben der Schalldämpfung gleichzeitig der Fixation des Kopfes in der Kopfspule diente.

4.2.3 Haptische Stimulation

Die haptische Stimulation erfolgte in Form der Präsentation der dreidimensionalen Tierfiguren. Die vier Tierfiguren aus Kunststoff wurden vom Versuchsleiter zeitlich passend in die auf Sandsäcken gelagerte rechte Hand des jeweiligen Probanden gelegt, wobei darauf geachtet wurde, dass die Darbietung des Stimulationsmaterials stets in der gleichen räumlichen Anordnung zu den Bildern erfolgte.



Abbildung 10: Darstellung der visuellen, auditorischen und haptischen Stimuli. Die visuelle Stimulation bestand aus schwarz-weißen Tierbildern. Bei auditorischer Stimulation wurde die entsprechende Tiervokalisation vorgespielt. Die haptische Komponente bestand aus Spielzeug-Tierfiguren.

4.3 Versuchsaufbau

Das Experiment bestand aus vier funktionellen Durchgängen (Runs) und einer achtminütigen hochauflösenden anatomischen Messung (MP-RAGE) zwischen dem zweiten und dritten Run. Innerhalb der funktionellen Runs wurde ein Blockdesign verwendet. Pro zwölfminütigem Run wurden sechzehn Blöcke à vier Stimulationseinheiten präsentiert. Vor Beginn dieser sechzehn Blöcke kam es zum Einsatz einer Fixations- und einer sogenannten Dummy-Bedingung, um T_1 -Sättigungseffekte zu vermeiden. Ein Block sowie die dazwischenliegenden Fixationsphasen dauerten 20 Sekunden. Jeder Stimulus wurde dem Probanden für zwei Sekunden dargeboten. Die Abfolge der Bedingungen erfolgte randomisiert.

Über eine Wechselsprechanlage standen der Versuchsleiter und die Probanden mit der benachbarten Messzentrale in Verbindung. Der Versuchsleiter hatte weiterhin über eine durchsichtige Scheibe zwischen den angrenzenden Räumen Sichtkontakt zu den Messleitern. Die Messleiter starteten die funktionellen Durchgänge, Anatomie und Vorscans aus dieser Messzentrale über den Stimulationsrechner.

Der Versuchsleiter stand auf der rechten Seite der Probanden, um die haptische Stimulation an der rechten Hand vornehmen zu können. Er trug Kopfhörer, über welche die Kommandos für ein optimales haptisches Stimulationstiming vermittelt wurden. Ein Countdown signalisierte den richtigen Zeitpunkt für das Einlegen der Tierspielzeugfiguren in die Hand der Probanden;

beim Handöffnen wurden diese vom Versuchsleiter wieder entnommen. Die haptische Stimulation erfolgte synchron zur visuellen und auditorischen Darbietung.

Die Probanden wurden angewiesen während des Experiments ein weißes Fixationskreuz vor schwarzem Hintergrund in der Mitte des Bildschirms zu fixieren, welches sowohl während visueller Stimulation als auch in den Pausen gezeigt wurde. Bei einem Farbwechsel des Fixationskreuzes auf grün sollte die Hand geschlossen werden, für zwei Sekunden bei weißem Fixationskreuz geschlossen bleiben und bei erneutem Farbwechsel auf rot wieder geöffnet werden. Falls haptische Stimulation in einem Block erfolgte, legte der Versuchsleiter die entsprechenden Tiere möglichst simultan kurz vor bzw. beim Handschluss in die Hand der Probanden, um sie nach dem Öffnen wieder zu entnehmen. Bestand die Bedingung nicht aus haptischer Stimulation, sollte die motorische Handbewegung dennoch unabhängig vom sensorischen Stimulus-Input entsprechend der Farbwechsel des Fixationskreuzes erfolgen.

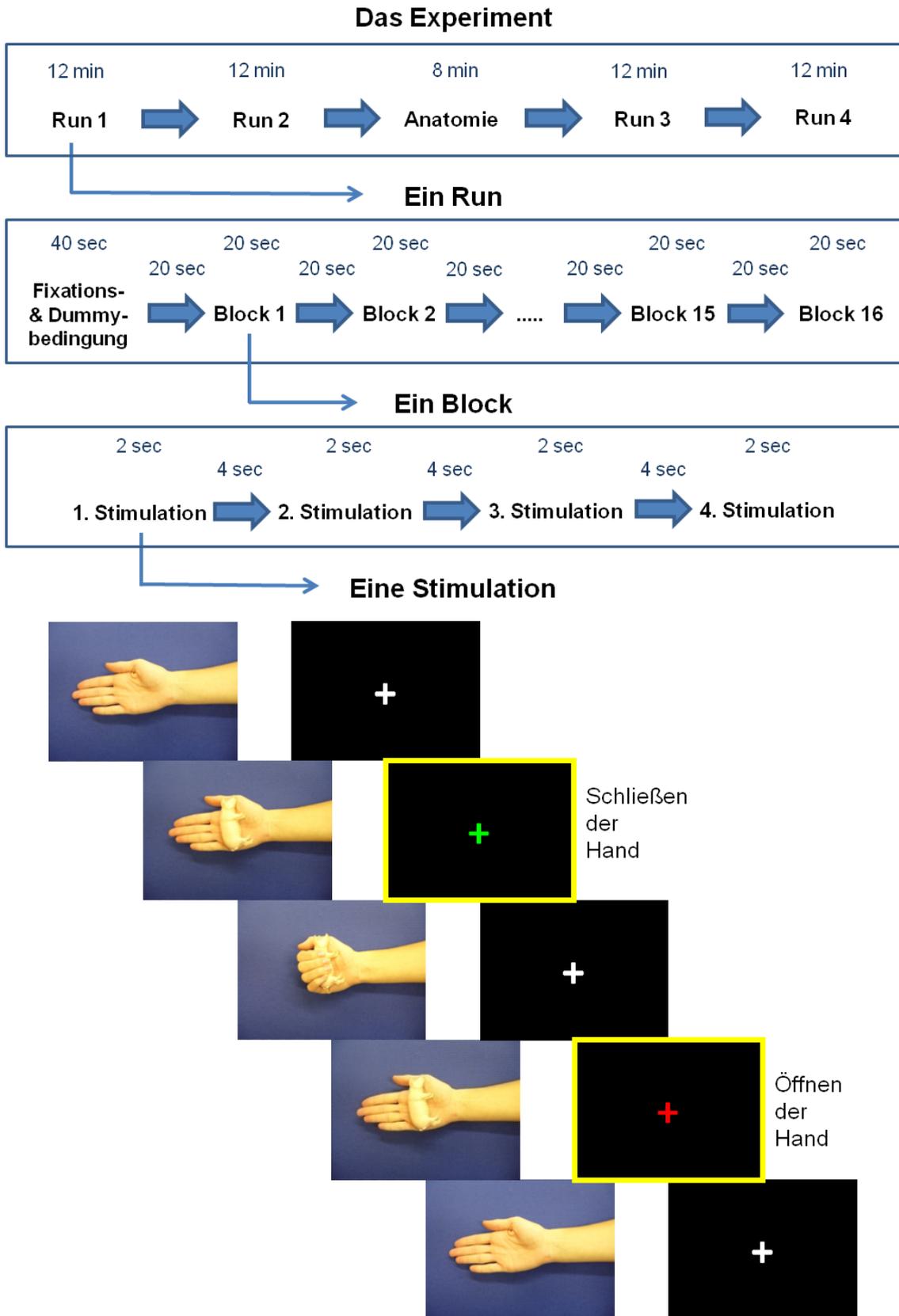


Abbildung 11: Die haptische Stimulation erfolgte an der rechten Hand. Die Probanden waren angewiesen während des Experiments auf das Fixationskreuz zu schauen. Die Farbe des Fixationskreuzes instruierte das Schließen (grün) bzw. Öffnen (rot) der Hand.

4.4 Versuchsbedingungen

In diesem Experiment kamen acht verschiedene Bedingungen zum Einsatz. Drei davon waren unimodal und bestanden aus rein auditorischer, visueller oder haptischer Stimulation. Diese unimodalen Bedingungen wurden dann in jeder Weise zu bimodalen kombiniert, d. h. gleichzeitige audio-visuelle, visuo-haptische sowie audio-haptische Präsentation. In einer trimodalen audio-visuo-haptischen Bedingung kamen alle drei sensorischen Darbietungen simultan zum Einsatz. Die achte Bedingung des Experiments bestand aus einer motorischen Kontrollbedingung, in welcher kein sensorischer Objektreiz dargeboten wurde, die Probanden aber dennoch entsprechende Handbewegungen durchführten. Jede dieser acht Bedingungen kam pro Run (sechzehn Blöcke) zweimal als Block zum Einsatz.

4.5 Bildgebung

Die fMRT-Messungen wurden alle im Frankfurter Zentrum für Bildgebung in den Neurowissenschaften (Brain Imaging Center) an einem 3 Tesla Siemens Magnetom Allegra Tomographen (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Für die funktionellen Messungen wurden schnelle Echo-Planar-Imaging (EPI)-Sequenzen mit einem Flipwinkel von 12 Grad und einer Echozeit von 30 ms verwendet, die innerhalb von 2000 ms jeweils 34 parallele transversale Aufnahmen in aufsteigender Reihenfolge ermöglichten. Um den Kortex funktionell möglichst vollständig zu erfassen, wurde die optische Schnitfführung entsprechend orientiert. Die Schichtdicke betrug 3 mm, der Abstand zwischen zwei Schichten 0,3 mm, das Field of View betrug $192 * 192 \text{ mm}^2$ bei einer Matrix von $64 * 64$ Bildpunkten, was einer Voxelgröße von 3 mm^3 entspricht.

Während eines funktionellen Runs wurden 350 vollständige Messungen mit je 34 Schichten vorgenommen, welche nach Auswertung der Daten Rückschlüsse auf neuronale Aktivierungsveränderungen erlaubten.

Für die anatomischen Aufnahmen wurden T_1 -gewichtete 3-D-MP-RAGE-Sequenzen mit einem Flipwinkel von 12 Grad, einer Repetitionszeit von 9,7 ms sowie einer Echozeit von 4 ms verwendet, die während der Messung 160 sagittale Schnittbilder lieferten. Mit einer Voxelgröße von 1 mm^3 bei einer Matrixgröße von $256 * 256$ Bildpunkten dienten diese Aufnahmen später als individuelle Referenzanatomien.



Abbildung 12: Der verwendete Tomograph Siemens Magnetom Allegra im Brain Imaging Center Frankfurt.

4.6 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

4.6.1 Datenanalyse

Für die Datenanalyse wurde das Software-Paket BrainVoyager™ QX verwendet (Brain Innovation, Maastricht, Niederlande, <http://www.brainvoyager.com>).

4.6.2 Statistische Analyse

Zunächst wurden die Daten im Preprocessing bearbeitet und in den TALAIRACH-Raum transformiert. Dann wurden die anatomischen und funktionellen Daten koregistriert und im Anschluss die statistischen Methoden des hämodynamischen Prädiktorenmodells und des General Linear Models (GLM) angewendet. Abschließend wurden die Daten kartiert und in einer Oberflächenrekonstruktion graphisch dargestellt (Goebel & Kriegeskorte 2005).

Preprocessing

Um T_1 -Sättigungseffekte zu vermeiden, wurden die ersten beiden Messungen jedes Runs verworfen. Dann wurden die funktionellen zweidimensionalen Datensätze einer Reihe von Verarbeitungsschritten unterzogen mit dem Ziel Artefakte zu reduzieren. An den funktionellen Runs wurde eine an allen drei Raumebenen (x ; y ; z) orientierte Bewegungskorrektur durchgeführt, die minimale Positionsveränderungen der Probanden während des Scanvorgangs glättete und so Kopfbewegungsartefakte reduzierte. Eine Korrektur, die die

zeitliche Differenz bei Aufnahme der Scannerschichten nacheinander ausglich, wurde ebenfalls angewandt. Weiterhin wurden die Daten räumlich und zeitlich gefiltert.

TALAIRACH-Transformation

Die hochauflösende T_1 -gewichtete anatomische 3-D-MP-RAGE-Messung ermöglichte eine Transformation in einen anatomischen Standardraum. Dazu wurde für jeden Probanden ein dreidimensionales Modell des jeweiligen Gehirns erzeugt. Der nächste Schritt bestand darin, dieses in den sog. TALAIRACH-Raum zu transformieren (Talairach & Tournoux 1988). Dieser Raum ist ein Standardraum, in den jedes menschliche Gehirn transformiert und damit vergleichbar gemacht werden kann. Dabei erfolgt die Einpassung in dieses System anhand einer Referenzachse, der sog. AC-PC-Linie. Es handelt sich hierbei um eine Verbindungslinie zwischen Commissura anterior und Commissura posterior auf einem Midsagittalschnitt. Durch Stauchung/Streckung wurde jedes Gehirn über Angabe aller Hirngrenzen (vorderer, hinterer, oberer, unterer Pol und die lateralen Pole) in ein vordefiniertes Gehirnvolumen angepasst. Alle Koordinatenangaben erfolgen im Weiteren in Referenz zu den äußeren Hirngrenzen.

Koregistrierung

Anschließend wurden die funktionellen und anatomischen Daten koregistriert, was die Lokalisation der gemessenen Hirnaktivität vereinfachen sollte. Dazu wurden anatomische und funktionelle Daten übereinandergelegt und angepasst. Dies geschah initial mit einer groben Übereinstimmung per Berechnung durch Brain Voyager. Das feine Angleichen wurde vom Auswerter per Augenmaß vorgenommen. Der nächste Schritt bestand in der Transformierung der funktionellen Daten in den TALAIRACH-Raum. Die Volume Time Course-Datei, welche am Ende dieser Verarbeitungsschritte vorlag, beinhaltete nun die Informationen über die fMRT-Signaländerung während der gesamten Messzeit für jedes einzelne funktionelle Voxel.

Hämodynamisches Prädiktorenmodell

Um die Signaländerungen der einzelnen Voxel mit den verschiedenen experimentellen Bedingungen in Bezug setzen zu können, mussten Protokolldateien mit den verwendeten Bedingungen angelegt werden. Diese

sollten die unterschiedlichen Reizdarbietungsphasen sowie die dazwischenliegenden Ruhephasen kenntlich machen und entsprechend ihrer zeitlichen Abfolge charakterisieren. Mit Hilfe einer hämodynamischen Referenzkurve konnte für jede der acht Bedingungen die Vorhersage einer wahrscheinlichen Signalkurve gemacht werden. Es entstand ein hämodynamisches Prädiktorenmodell für alle Stimulationsbedingungen über den gesamten Zeitverlauf. Dies ermöglichte den Vergleich der hämodynamischen Referenzkurven des Prädiktorenmodells mit dem tatsächlich gemessenen fMRT-Signalverlauf und so konnte eine genaue zeitliche Zuordnung von fMRT-Bild und den verschiedenen Stimuli erfolgen.

General Linear Model

Das GLM kann für die gruppenstatistische Analyse funktioneller Daten eingesetzt werden und hat sich für die Auswertung von fMRT-Daten bewährt. Dabei werden verschiedene Verfahren der Elementarstatistik, der multiplen Korrelations- und Regressionsrechnung und der Varianz-Analyse angewendet. Zudem erlaubt es in seiner randomisierten Form Rückschlüsse von der Gruppenebene auf die Allgemeinbevölkerung. Mittels einer Randomisierte-Effekte-Analyse sollten die Daten der Probanden integriert werden und allgemeingültige Aussagen über gefundene Hirnaktivitätsmuster in Bezug auf die Grundgesamtheit, aus der die Probanden stammen, ermöglichen (Populations-Inferenz). Zur Berechnung wurden zunächst alle TALAIRACH-Anatomien der Einzelprobanden übereinandergelegt und in eine gemittelte 16-Probanden-TALAIRACH-Anatomie überführt. Für jedes Voxel wurde eine multiple lineare Regressionsanalyse für alle Prädiktoren und anschließend geeignete Kontrastkarten erstellt. Es wurde mit einem p-Wert von $p < 0.05$ gearbeitet.

Zur Korrektur multipler statistischer Vergleiche wurde ein cluster-threshold estimation – Algorithmus verwendet (Forman et al. 1995; Goebel et al. 2006). Hierbei wurden über eine Monte Carlo Simulation Cluster-Mindestgrößen berechnet, die das Anzeigen falsch-positiver Cluster unter eine Wahrscheinlichkeit von 5 % herabsetzte. Im Falle von trisensorischer Aktivität wurde auch die sog. False Discovery Rate (FDR) verwendet. Bei diesen Auswertungen wurde mit einer FDR von $q < 0.05$ gearbeitet (Genovese et al. 2002; Leonhart 2004; Goebel & Kriegeskorte 2005). Die „Rate fälschlich entdeckter Voxel“

besagt, dass von den für eine Schwelle gefundenen überschwelligen, signifikanten Voxeln 5 % fälschlicherweise als aktiv bezeichnet werden, d. h. 5 % von ihnen sind falsch-positiv.

Kartierung mittels Konjunktionsanalysen

Zur Beantwortung der inhaltlichen Fragestellungen wurden Konjunktionsanalysen zur Umsetzung der verschiedenen Kriterien verwendet, um die entsprechenden uni-, bi- und trisensorischen Hirnregionen als statistische Karten darzustellen. Diese Kontrastkarten ermöglichten den Vergleich der GLM-Werte einer Bedingung mit denen einer anderen.

Bei unisensorischen Aktivierungsmustern sollten die BOLD-Signale unter unimodaler Stimulation größer ausfallen als während der motorischen Kontrollbedingung und gleichzeitig positiv sein (d. h. $A > M \cap A > 0$; $H > M \cap H > 0$; $V > M \cap V > 0$).

Um bisensorische Aktivierungen darzustellen, wurden verschiedene Ansätze verwendet, die nach unterschiedlich strengen Kriterien von bisensorischer Aktivität ausgehen.

Es gibt die Möglichkeit nach Arealen zu suchen, die durch Überschneidung der jeweiligen unisensorischen Aktivierungen entstehen. Im audio-visuellen Falle war dies exemplarisch die Bedingung $A > 0 \cap V > 0$. Im vorliegenden Experiment gab es eine motorische Kontrollbedingung als Baseline, so dass wir strenger vorgehen konnten mit der Bedingung $A > M \cap V > M$.

Daneben kann man statistische Konjunktionen zur Analyse von kortikalen Regionen, die an bisensorischer Integration beteiligt sind, anwenden. Eine ist das naive Max-Kriterium zur Auffindung bisensorischer Integration (Beauchamp 2005), im audio-visuellen Beispiel $AV > A \cap AV > V$. Das Max-Kriterium identifiziert Hirnregionen, welche durch bimodale Stimulation einen Signalzuwachs erfahren verglichen mit der Aktivität bei unimodaler Stimulation. Weiterhin ist von einem positiven audio-visuellen Signal auszugehen, also kann um $AV > A \cap AV > V \cap AV > 0$ erweitert werden. Da im Falle einer sensorischen Verarbeitung ein Signalanstieg im Vergleich zu der reinen motorischen Kontrollbedingung zu erwarten ist, kann eine noch strengere Auswertung untersucht werden, nämlich $AV > A \cap AV > V \cap AV > M$.

Eine weitere Möglichkeit zur Untersuchung bisensorischer Aktivität ist das Vierer-Max-Kriterium, hier gilt $AV > A \cap AV > V \cap A > 0 \cap V > 0$. Es zeigen sich Regionen, die die Schnittmenge der unisensorischen Aktivierungen bilden und gleichzeitig höhere Aktivierung zeigen bei bimodaler im Vergleich zu unimodaler Stimulation.

Um trisensorische Integration nachzuweisen, kann man sich wiederum in einem ersten Schritt die Schnittmengen der Aktivierungen durch unimodale Stimulation anschauen. Dabei kann man die Schnittmengen von positiven sensorischen Aktivierungen untersuchen ($A > 0 \cap V > 0 \cap H > 0$) oder die von unimodalen Aktivierungen betrachten, welche größer als die der motorischen Kontrollbedingung ausfallen ($A > M \cap V > M \cap H > M$). Außerdem können gemeinsame Aktivierungsareale durch die unterschiedlichen bimodalen Stimulationsbedingungen untersucht werden, also Bereiche in denen $AV > 0 \cap VH > 0 \cap AH > 0$ vorliegt.

Weiterhin gibt es zur Auffindung von trisensorischer Integration ebenfalls die Möglichkeit das Max-Kriterium anzuwenden. Als trisensorisch bezeichnete Aktivierungen sollten angezeigt werden, wenn im Vergleich zu unimodaler und weiter motorischer Stimulation unter trimodaler Stimulation größere Aktivierungen vorlagen ($AVH > A \cap AVH > V \cap AVH > H$ bzw. $AVH > A \cap AVH > V \cap AVH > H \cap AVH > M$). Zusätzlich untersuchten wir auch das Kriterium $AVH > AV \cap AVH > AH \cap AVH > VH$, bei dem trisensorische stärker als bisensorische Aktivität ausfallen sollte.

Es entstanden auf diese Weise Regionen aktivierter Voxel, sog. Regions-of-Interest (ROIs), die mittels Farbkodierung visualisiert wurden. Um den Signalverlauf für die einzelnen Stimulationsbedingungen in diesen Bereichen verfolgen zu können, wurden mit Hilfe der ereigniskorrelierten Durchschnittsbestimmung (Event Related Averaging) gemittelte Zeitverläufe erstellt.

Grafische Oberflächenrekonstruktion (Mesh-Surface) und Darstellung

Die volumenbasierte Ergebnisdarstellung sollte auch auf die Gehirnoberfläche (Surface) übertragen werden. Dazu wird eine Oberflächenrekonstruktion des Neokortex aus dem anatomischen Datensatz erzeugt. Die oberflächenbasierte Analyse unterscheidet sich von der kortexbasierten Standardvolumenanalyse

darin, dass nur Voxel der grauen Hirnsubstanz untersucht werden. Es entsteht eine dreidimensionale Rekonstruktion der individuellen Kortexoberflächen. Um dies zu erreichen, führten wir eine Segmentierung durch und markierten zunächst die weiße Substanz, um anschließend die graue Substanz zu rekonstruieren. Dies geschah für die rechte und die linke Großhirnhälfte getrennt; mögliche Brückenbildungen zwischen den beiden Hemisphären oder benachbarten Gyri mussten dabei visuell kontrolliert und entfernt werden.

Mittels eines kortexbasierten Abgleichs der verschiedenen Probanden (Cortex-based intersubject alignment) erfolgte eine weitere räumliche Passung der individuellen Gehirne der Probanden über die TALAIRACH-Anpassung hinaus. Die rekonstruierten gefalteten Hemisphären wurden in eine sphärische Darstellung überführt und anschließend die jeweiligen Hemisphären der Einzelprobanden auf die sphärische Zielvorgabe einer Hemisphäre eines weiteren Probanden zur Verbesserung der interindividuellen Passung projiziert und angepasst. Nach Rückführung in eine korrigierte gefaltete Darstellung wurde diese anschließend geglättet (inflated) und auseinandergefaltet (unfolded). Die gyrale und sulcale Oberflächenstruktur blieb während dieser Schritte durch ein spezifisches Schattierungsmuster erhalten.

Anschließend wurden die Aktivationsprofile der einzelnen Runs für jede rechte und linke Hemisphäre erzeugt und danach für alle Probanden die Gruppen-Anatomien der linken und rechten Hemisphäre sowie das Gruppen-GLM erzeugt.

5 Ergebnisse

Zur Ergebnisdarstellung wurde jeweils das strengst mögliche Kriterium ausgesucht. Bei unimodalen Bedingungen wurde $\text{unimodal} > M$ gewählt, bei bi- und trisensorischen Bedingungen kamen mit steigender Strenge das Schnittmengenkriterium, das naive und erweiterte Max-Kriterium sowie das Vierer-Max-Kriterium zum Einsatz.

5.1 Unisensorische Aktivierungsmuster

Die unimodalen Bedingungen ($V > M \cap V > 0$, $A > M \cap A > 0$ und $H > M \cap H > 0$) zeigten Aktivierungen in den entsprechenden modalitätsspezifischen Kortexarealen bei sensorischer Informationsverarbeitung.

5.1.1 Visuelle Aktivierungen

Rein visuelle Stimulation führte bilateral zu Aktivierung im Okzipitallappen und weiter im inferotemporalen Kortex sowie im posterioren parietalen Kortex (blau).

5.1.2 Auditorische Aktivierungen

Auditorische Stimulation erzeugte bilaterale Aktivierung im Temporallappen entlang des Gyrus temporalis superior bis hin zum Gyrus temporalis inferior rechts sowie im Frontallappen im Gyrus frontalis medius (gelb). Volumenbasiert fand sich weiterhin Aktivierung bilateral im fusiformen Gyrus.

5.1.3 Haptische Aktivierungen

Durch haptische Stimulation zeigten sich Aktivierungen im Gyrus postcentralis und Gyrus präcentralis in der linken Hemisphäre als Ausdruck der kontralateralen Stimulation an der rechten Hand (rot). In der volumenbasierten Auswertung finden sich weitere aktive Areale im inferioren Parietallappen und dem anterioren Zerebellum jeweils der rechten Hemisphäre.

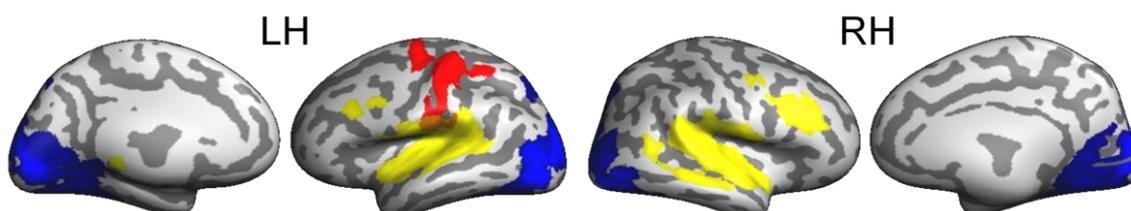


Abbildung 13: Unisensorische visuelle (blau), auditorische (gelb) und haptische (rot) Aktivierungen erstellt durch die Kontraste $V > M \cap V > 0$, $A > M \cap A > 0$ und $H > M \cap H > 0$. Visuelle Aktivierungen zeigten sich im Okzipitallappen, auditorische im Frontal- und Temporallappen und haptische im Parietallappen. LH=linke Hemisphäre; RH=rechte Hemisphäre.

5.2 Bisensorische Aktivierungsmuster

Die Darstellung erfolgt jeweils nach topographischen Anordnungen. Konnten keine Aktivierungen mit dem strengsten Kriterium gefunden werden, wurden weniger strenge Kriterien angewandt (Schnittmengenbildung < naives Max-Kriterium < erweitertes Max-Kriterium < Vierer-Max-Kriterium).

5.2.1 Audio-visuelle Aktivierungen

Beim Betrachten der Schnittmengen durch auditorische und visuelle Stimulation im Vergleich zur motorischen Kontrollbedingung ($A > M \cap V > M$) zeigten sich bilateral visuelle Aktivierungen im Okzipitallappen (Abb.14 A).

Bei simultaner audio-visueller Stimulation fanden sich unter Anwendung des Max-Kriteriums ($AV > A \cap AV > V \cap AV > 0$) aktivierte Areale im superioren temporalen Gyrus (Abb.14 B) und im Bereich des posterioren Gyrus cinguli (Abb.14 C). Beim Vierer-Max-Kriterium ($AV > A \cap AV > V \cap A > 0 \cap V > 0$) zeigten sich aktivierte Regionen in der linken Hemisphäre im Corpus Geniculatum mediale (Abb.14 D) und im Gyrus fusiformis (Abb.14 E). Beim erweiterten Max-Kriterium ($AV > A \cap AV > V \cap AV > M$) kam es zu Aktivierungen im Bereich des Precuneus (Abb.14 F) und zu bilateralen Aktivierungen in frühen visuellen Arealen im Okzipitallappen (Abb.14 G).

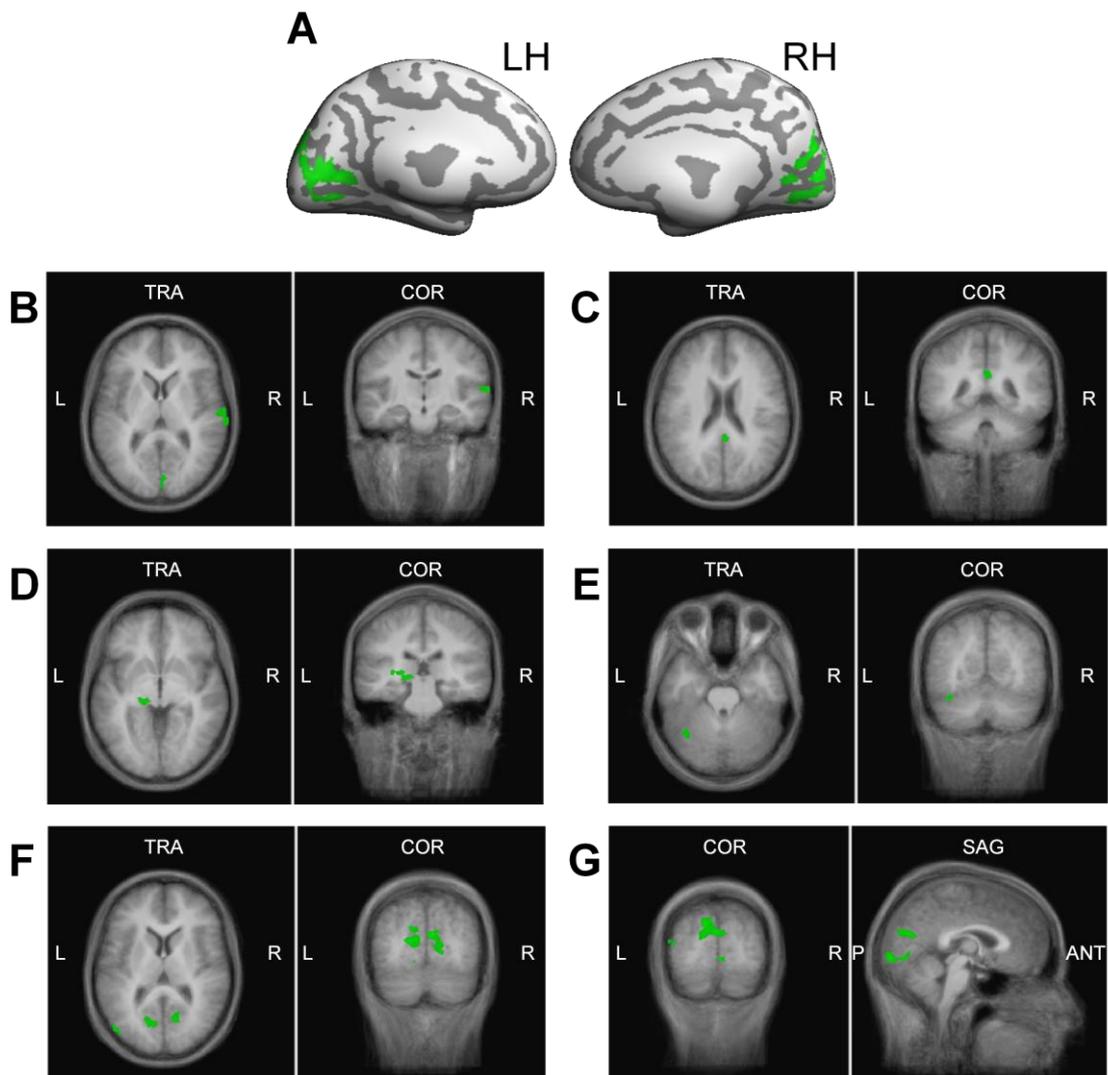


Abbildung 14: Kontraste audio-visueller Integration. A) Schnittmenge unisensorischer auditorischer und visueller Aktivierungen durch $A > M \cap V > M$. B) – F) Regionen mit höherer bimodaler als unimodaler bzw. motorischer Aktivität. B) Aktivierung im superioren temporalen Gyrus rechts; $AV > A \cap AV > V \cap AV > 0$. C) Aktivierung im Bereich des Gyrus cinguli; $AV > A \cap AV > V \cap AV > 0$. D) Aktivierung des Corpus geniculatum mediale; $AV > A \cap AV > V \cap A > 0 \cap V > 0$. E) Aktivierung des Gyrus fusiformis; $AV > A \cap AV > V \cap A > 0 \cap V > 0$. F) Kartierung im Precuneus; $AV > A \cap AV > V \cap AV > M$. G) Frühe visuelle Aktivierungen im Okzipitallappen durch $AV > A \cap AV > V \cap AV > M$. LH=linke Hemisphäre; RH=rechte Hemisphäre.

Das Aktivationsprofil der audio-visuellen Areale zeigte das stärkere BOLD-Signal während bimodaler audio-visueller Stimulation verglichen mit dem der unimodalen auditorischen und visuellen Stimulationen, die wiederum größer ausfielen als das Signal der motorischen Kontrollbedingung (Abb.15). Im frühen visuellen Areal im Okzipitallappen war dies verstärkt durch die visuelle Komponente getrieben (Abb.15 A), im Temporallappen im superioren temporalen Gyrus vermehrt durch den auditorischen Anteil (Abb. 15 B).

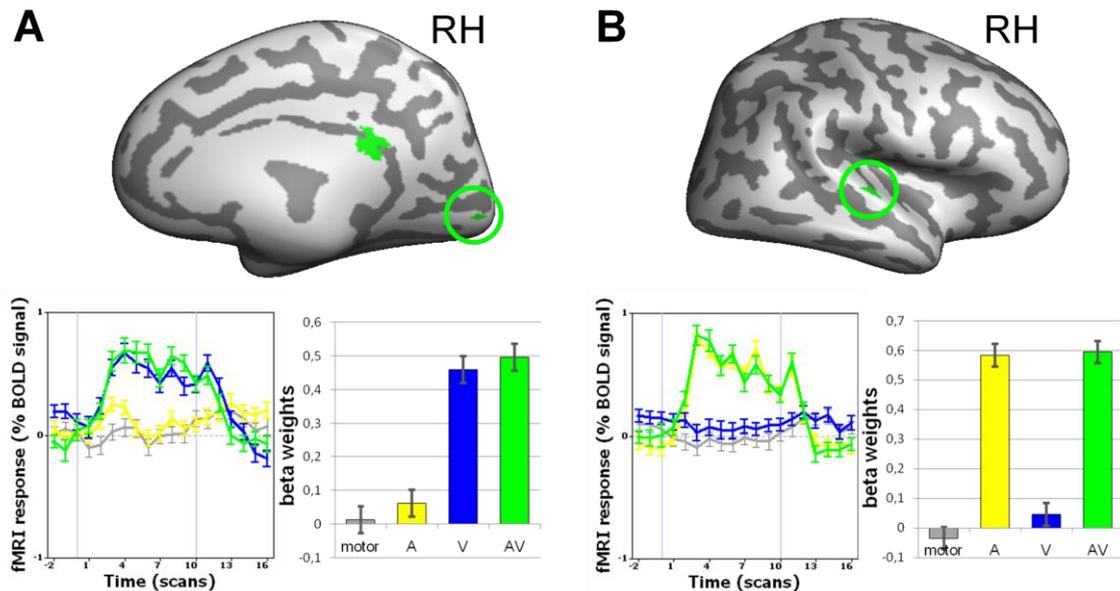


Abbildung 15: Darstellung des Aktivationsprofils in Regionen audio-visueller Aktivität durch $AV > A \cap AV > V \cap AV > 0$. A) Zeitverlauf einer frühen visuellen Region im Bereich des Sulcus calcarinus. B) Zeitverlauf eines frühen auditorischen Areals im superioren temporalen Gyrus. RH=rechte Hemisphäre.

5.2.2 Visuo-haptische Aktivierungen

Überlappende unisensorische visuelle und haptische Aktivierung ($V > M \cap H > M$) zeigte sich im rechten temporalen Lobus im Bereich des lateralen okzipitalen Komplexes (Abb.16 A).

Bei bimodaler visuo-haptischer Stimulation fanden sich mittels des Max-Kriteriums ($VH > V \cap VH > H \cap VH > 0$) Aktivierungsmuster links im parietalen Kortex im prä- und postcentralen Gyrus und Lobulus parietalis superior (Abb.16 B). In der volumenbasierten Darstellung ist in der linken Hemisphäre eine Aktivierung im anterioren intraparietalen Sulcus zu sehen (Abb.16 C). Weiterhin zeigt sich sowohl bei dieser Bedingung als auch bei erweitertem Max-Kriterium ($VH > V \cap VH > H \cap VH > M$) eine Aktivierung im rechten lateralen Zerebellum (Abb.16 D).

Im Zeitverlauf über dem Areal im Bereich des intraparietalen Sulcus fällt das visuo-haptische BOLD-Signal etwas stärker aus als das haptische. Durch den zusätzlichen visuellen Input zur haptischen Stimulation ist nur ein geringer bisensorischer Signalzuwachs zu verzeichnen. Bereits die unimodale visuelle Stimulation erzeugt ein ähnlich starkes Signal wie die motorische Kontrollbedingung. Durch die zusätzliche visuelle Komponente ist nur eine geringe Signalverstärkung zu verzeichnen (Abb.16 C). Im Aktivationsprofil des

Zerebellums fielen die unisensorischen Aktivierungen stärker aus als die motorische Kontrollbedingung und wurden wiederum durch den Signalzuwachs bei bimodaler Stimulation von der visuo-haptischen Aktivität übertroffen (Abb.16 D).

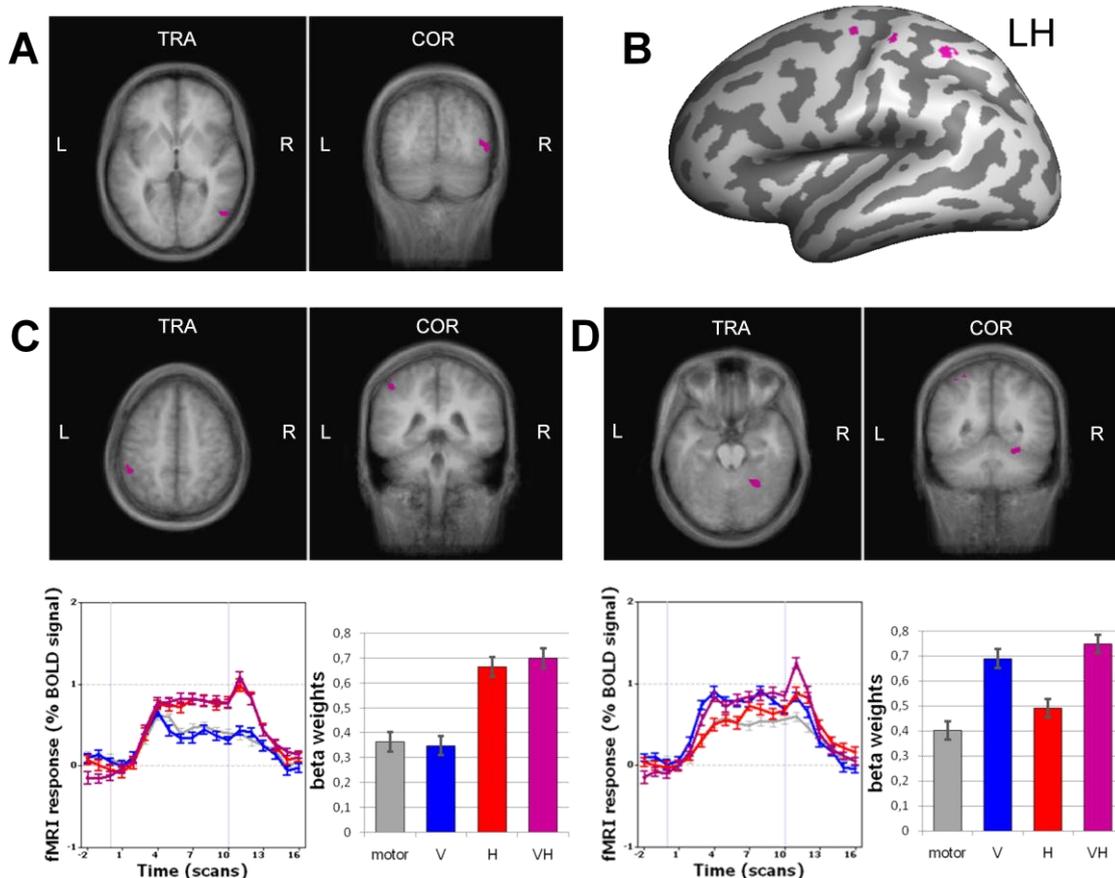


Abbildung 16: Kontraste visuo-haptischer Integration. A) Schnittmenge unisensorischer visueller und haptischer Aktivität im Bereich des lateralen okzipitalen Komplexes; $V > M \cap H > M$. B) – D) Aktivierte Regionen durch stärkere bimodale verglichen mit unimodalen bzw. motorischen Signalen. B) Aktivierung im prä- und postzentralen Gyrus sowie im Lobulus parietalis superior; $(VH > V \cap VH > H \cap VH > 0)$. C) Aktivierung im Bereich des intraparietalen Sulcus links; $(VH > V \cap VH > H \cap VH > 0)$. D) Aktivität im rechten anterioren Zerebellum; $(VH > V \cap VH > H \cap VH > M)$. LH=linke Hemisphäre.

5.2.3 Audio-haptische Aktivierungen

Die Schnittmenge der Aktivierungen bei auditorischer und haptischer im Vergleich zu rein motorischer Stimulation ($A > M \cap H > M$) bestand bilateral aus Arealen im temporo-parietalen Bereich, nämlich im inferioren Gyrus postcentralis im Lobus parietalis, die auf der rechten Seite bis in den Temporallappen reichten (Abb.17 A).

Bimodale audio-haptische Stimulation $AH > A \cap AH > H \cap AH > M$ zeigte bilateral Aktivierung an derselben Position im inferioren Parietallappen sowie rechts im Gyrus temporalis superior (Abb.17 B, C). Die Integration natürlicher audio-

haptischer Stimuli erfolgte bilateral in unmittelbarer Nähe der sekundären somatosensorischen und auditorischen Kortexes. Sub-lobär war die Insel betroffen. Dabei ist eine Lateralisierung der Aktivität in die linke Hemisphäre verglichen mit der rechten zu erkennen.

Beim Betrachten der Aktivationsprofile wird deutlich, dass es durch bimodale Stimulation zu einem Signalzuwachs kam verglichen mit unimodaler Stimulation. Das audio-haptische Signal fiel am stärksten aus, gefolgt vom Signal bei auditorischer, dann haptischer Stimulation. Diese führten wiederum zu stärkerer Aktivierung als die rein motorische Bedingung (Abb.17 C). Weiterhin schien die audio-haptische Aktivierung einen zweigipfligen Signalverlauf aufzuweisen und eine frühe auditorische und eine spätere haptische Komponente widerzuspiegeln.

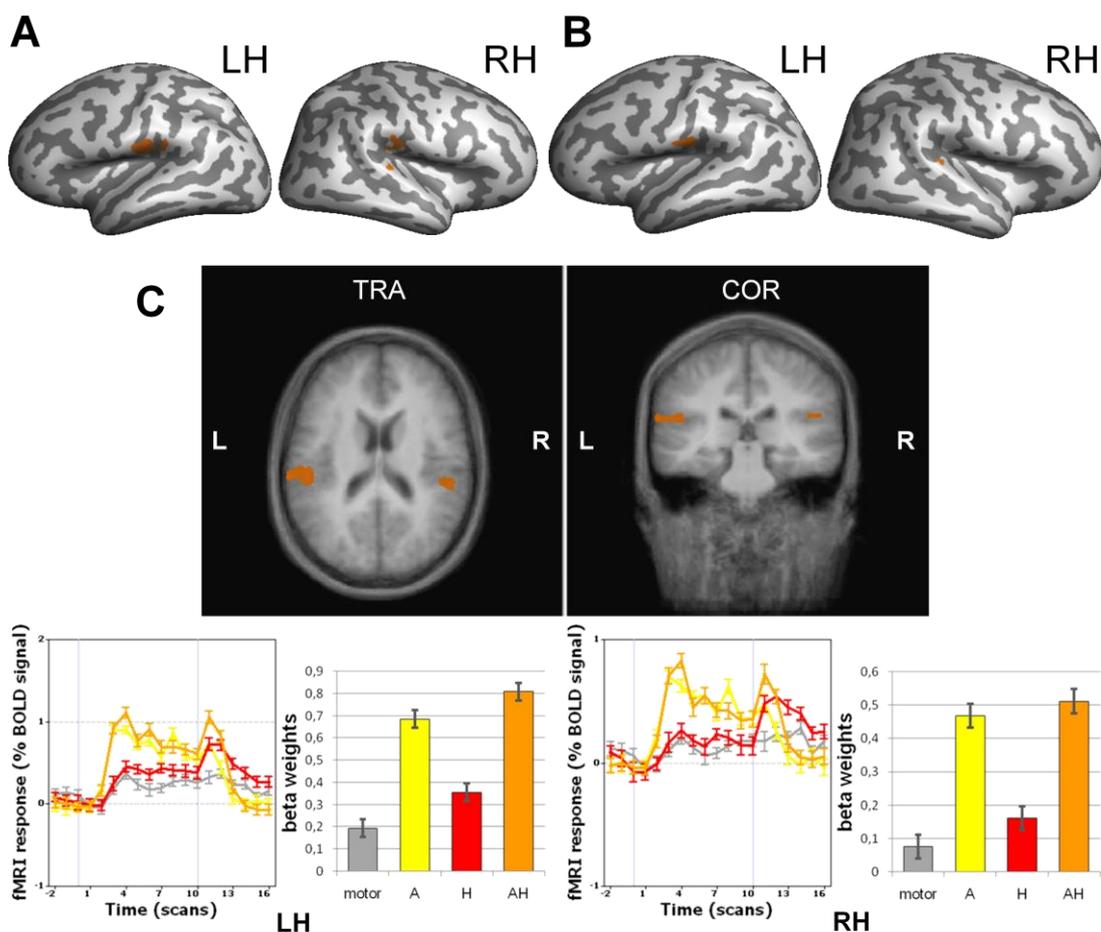


Abbildung 17: Kontraste audio-haptischer Integration. A) Schnittmenge auditorischer und haptischer unisensorischer Aktivierungen; $A > M \cap H > M$. B) Areale mit stärkerer bisensorischer als unisensorischer und motorischer Aktivität; $AH > A \cap AH > H \cap AH > M$. C) Regionen mit stärkerer bisensorischer als unisensorischer und motorischer Aktivität im Hirnschnittbild. Links ist das Aktivationsprofil der linken Hemisphäre zu sehen, rechts das der rechten Hemisphäre; $AH > A \cap AH > H \cap AH > M$. LH=linke Hemisphäre; RH=rechte Hemisphäre.

5.3 Trisensorische Aktivierungsmuster

Bei der Schnittmengenbildung der Aktivierungen durch unimodale Stimulation ($A > 0 \cap V > 0 \cap H > 0$) traten unter anderem Areale im rechten inferioren frontalen Kortex, dem posterioren superioren temporalen Sulcus und im ventralen lateralen Zerebellum in Erscheinung. Es fanden sich zahlreiche „aktive“ Bereiche, doch waren es so viele, dass dieses Kriterium als recht unspezifisch erschien. Im erweiterten Fall ($A > M \cap V > M \cap H > M$) zeigte sich eine Aktivierung im linken postzentralen Gyrus.

Bei Schnittmengenbildung der Aktivierungen durch die bimodalen Stimulationsbedingungen ($AV > 0 \cap VH > 0 \cap AH > 0$) fanden sich Aktivierungen beidseits temporoparietal, links im Gyrus frontalis medius, Gyrus prä- und postcentralis, im Thalamus und im Bereich der Basalganglien (Ncl. caudatus, Putamen) sowie bilateral im Zerebellum. Bei der Erweiterung $AV > M \cap VH > M \cap AH > M$ zeigten sich keine Aktivierungen.

Bei Anwendung des erweiterten Max-Kriteriums ($AVH > A \cap AVH > V \cap AVH > H \cap AVH > 0$) ließ sich eine Aktivierung im linken somatosensorischen Kortex nachweisen. An der Stelle der audio-haptischen Integration im somatosensorischen Kortex wurden trisensorische Aktivierungen deutlich (Abb. 18).

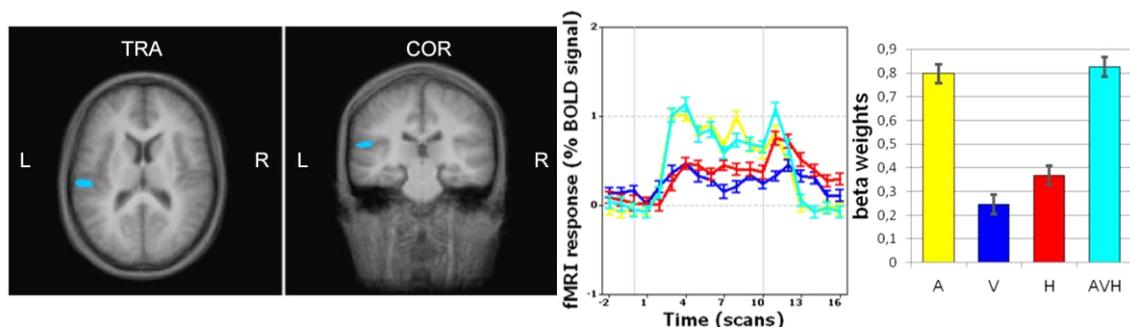


Abbildung 18: Trisensorische Aktivität, d. h. stärkere trisensorische Aktivierung im Vergleich zu unisensorischen Aktivierungen; $AVH > A \cap AVH > V \cap AVH > H \cap AVH > 0$. Rechts ist das Aktivationsprofil der gefundenen temporo-parietalen Region in der linken Hemisphäre dargestellt.

Untersucht man den Zeitverlauf in diesem Areal, zeigt sich, dass es bei trimodaler Stimulation zu einem Zuwachs des BOLD-Signals gegenüber der unimodalen Stimulation kam. Das Signal der trisensorischen Aktivierung war am stärksten und etwas größer als das auditorische. Es folgte das haptische Signal als nächstes, anschließend das visuelle. Das Max-Kriterium war erfüllt

und deutete auf audio-visuo-haptische Integration im linken somato-sensorischen Kortex hin.

Zu erwähnen ist, dass sich bei einer weniger strengen Auswertung mittels False Discovery Rate $q < 0.05$ eine weitere Aktivierung im rechten Zerebellum zeigte. Diese lag an der Stelle des visuo-haptischen Integrationsareals. Ähnlich dem Aktivationsprofil der temporo-parietalen Region erfüllte diese Region das Max-Kriterium im Sinne von höherer trisensorischer verglichen mit unisensorischer Aktivität.

Um die trisensorische Aktivität genauer zu untersuchen, wurde die Aktivierung durch trimodale Stimulation mit der während der bimodalen Stimulationen verglichen. Das Max-Kriterium wurde umgestellt zu $AVH > AV \cap AVH > VH \cap AVH > AH$. Bei Untersuchung dieses Kontrasts fand sich kein Areal, das die Bedingung erfüllte. Dies wurde bestätigt, wenn man den Zeitverlauf der gefundenen temporo-parietalen Region betrachtete. Im Vergleich zur motorischen Kontrollbedingung zeigte sich, dass die zusätzliche visuelle Stimulation bei gleich bleibender motorischer Handbewegung nicht zu einem Signalzuwachs führte, sondern motorische und visuelle Aktivität vergleichbar ausfielen (Abb.19 A). Weiterhin wurde deutlich, dass das BOLD-Signal bei trimodaler Stimulation kleiner ausfiel als bei bimodaler audio-haptischer Stimulation. Trotz zusätzlicher visueller Information kam es nicht zu einer Signalsteigerung, sondern zu einem Abfall des Signals (Abb.19 B).

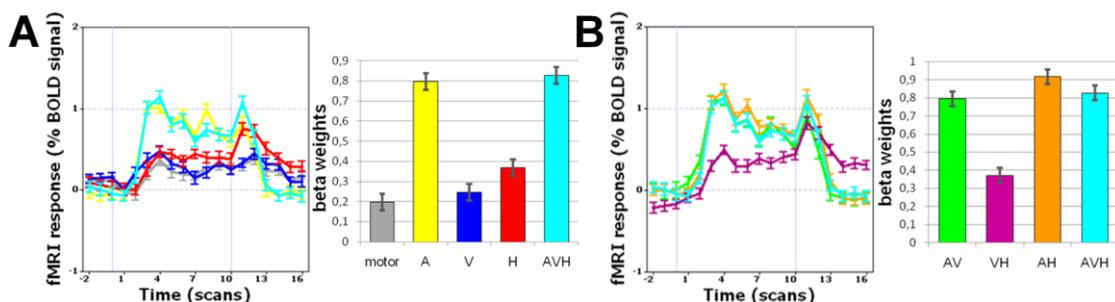


Abbildung 19: Dargestellt ist das Aktivationsprofil der gefundenen temporo-parietalen Region bei audio-visuo-haptischer Stimulation (Abb.18); $AVH > A \cap AVH > V \cap AVH > H \cap AVH > 0$. A) Gegenüberstellung der motorischen Kontrollbedingung im Vergleich zu den unisensorischen und der trisensorischen Aktivierungen. B) Vergleich der bisensorischen und trisensorischen Aktivierungen.

Ähnliches zeigte sich bei der Beurteilung des zerebellären trisensorischen Areals. Hier war die audio-visuo-haptische Aktivierung der visuo-haptischen

trotz zusätzlichen auditorischen Inputs unterlegen. Die motorische Kontrollbedingung fiel etwas schwächer als bei auditorischer Stimulation aus. Es zeigte sich auf Gruppenebene kein Areal, das dem Vergleich zwischen tri- und bisensorischer Aktivität standhielt.

6 Diskussion

6.1 Unisensorische Aktivierungsmuster

Während unimodaler Stimulation ergaben sich Aktivierungen in den typischen modalitätsspezifischen Kortexarealen.

6.1.1 Visuelle Verarbeitung

Rein visuelle Stimulation erzeugte Aktivierungen im Okzipitallappen sowie im inferotemporalen Kortex und im posterioren parietalen Kortex. Diese Ergebnisse decken sich mit dem bisherigen Kenntnisstand der Forschung. Im Okzipitallappen werden der primäre visuelle Kortex und umliegende Areale aktiviert. Von hier gelangen die Informationen entlang des visuellen Was-Pfades ventral in den Temporallappen zur Objekterkennung (Ungerleider & Mishkin 1982; Haxby et al. 1994; Ungerleider & Haxby 1994). Weiterhin kommt es zu Aktivierung im parietalen Kortex entsprechend dem dorsalen Wo- bzw. Wie-Pfad durch die Ortsbestimmung und die Interaktion mit dem Stimulus (Ungerleider & Haxby 1994; Milner & Goodale 1995).

6.1.2 Auditorische Verarbeitung

Bei auditorischer Stimulation zeigten sich bilaterale Aktivierungen im Temporallappen entlang des Gyrus temporalis superior bis hin zum Gyrus temporalis inferior rechts und im Frontallappen im Gyrus frontalis medius. Diese Aktivierungen kommen durch Stimulation der primären und sekundären Hörrinde zustande. Das Erkennen des Geräuschs und die Lokalisierung der Geräuschquelle führen durch die auditorischen Pfade zu den Aktivierungen, die vom Temporallappen zum präfrontalen Kortex ziehen (Kaas & Hackett 1999; Arnott et al. 2004). Regionen im mittleren STG sind im Übrigen dafür bekannt an der Verarbeitung von Tierstimmen beteiligt zu sein (Lewis et al. 2005; Altmann et al. 2007b).

5.1.3 Haptische Verarbeitung

Haptische Stimulation führte zu Aktivierungen im Gyrus postcentralis und Gyrus präcentralis in der linken Hemisphäre. Die unilaterale Aktivierung im somatosensorischen Kortex im Gyrus postcentralis links kam durch die kontralaterale Stimulation an der rechten Hand zustande. Aktivierungen im Gyrus präcentralis als Ort der unmittelbaren Bewegungssteuerung (primär-motorische Rinde)

können durch Motorbewegungen erklärt werden bei der haptischen Tastbewegung (Reed et al. 2005; Dijkerman & de Haan 2007). Volumenbasiert ließen sich Aktivierungen neben der linken auch in der rechten Hemisphäre im Bereich von SII nachweisen. Während SI nur kontralateral der Seite der Stimulation aktiviert wird, erfolgt die Verbreitung der Informationen und weitere Verarbeitung bilateral.

6.1.4 Zusammenfassung

Die unisensorischen Systeme scheinen sich bei der Informationsverarbeitung grundlegend in zwei verschiedene Unterbereiche zu gliedern: Die Identifikation eines Objekts erfolgt im ventralen Was-Pfad und die Lokalisation des Objekts in einem dorsalen Wo-Pfad, teilweise auch Wie-Pfad bei Interaktion mit dem Objekt. Es scheint, als entsprängen die sensorischen Informationen dabei den gleichen frühen modalitätsspezifischen kortikalen Arealen, um von dort die parallelen Ströme nach ventral oder dorsal in allgemeine modalitätsverarbeitende Regionen zu verfolgen. Diese ähnliche Organisation der Zweiteilung der Informationsverarbeitung in jedem der sensorischen Systeme scheint ein fundamentales Prinzip der funktionellen Organisation des menschlichen Gehirns zu sein und ist demnach als modalitätsunabhängig anzusehen (Arnott et al. 2004).

Die vorliegenden Daten bestätigen diese Erkenntnisse weitgehend und lassen im visuellen und auditorischen System die Zweigliederung in ventralen und dorsalen Pfad erkennen.

6.2 Bisensorische Aktivierungsmuster

Diese Studie konnte durch bimodale Stimulation bekannte Erkenntnisse der audio-visuellen und visuo-haptischen Integration bestätigen und weitere Einsichten über audio-haptische Integration erlangen.

6.2.1 Audio-visuelle Integration

Bei der Suche nach audio-visueller Integration konnten mittels unterschiedlich strenger Kriterien verschiedene Areale erschlossen werden. Es wurden die Schnittmengen der Aktivierungen durch unimodale auditorische und visuelle Stimulation untersucht, weiterhin Aktivierungen durch stärkere Antwort auf bimodale im Vergleich zu unimodaler Stimulation und teilweise auch im

Vergleich zur motorischen Kontrollbedingung. Die Areale, die hierbei aufgezeigt wurden, befanden sich im rechten STG, okzipital in frühen visuellen Bereichen, Gyrus cinguli, Precuneus, Gyrus fusiformis und dem Corpus geniculatum mediale. Diese Ergebnisse decken sich größtenteils mit dem bisherigen Kenntnisstand der Forschung und werden im Folgenden einzeln diskutiert.

Temporallappen/STG

Die gefundenen Aktivierungen im STG bestätigen bisherige Studienergebnisse und sprechen für den STG und umliegende temporale Areale als einen wichtigen Konvergenzpunkt der audio-visuellen Integration. Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Rolle des STG/STS und man ist heute zur Überzeugung gekommen, dass diese Bereiche eine führende Rolle bei audio-visueller Informationsverarbeitung spielen.

So ist bekannt, dass bimodale audio-visuelle Stimulation zu erhöhter Aktivität in auditorischen und visuellen Kortizes führt (Calvert et al. 1999; Calvert et al. 2000). Das Herausragende ist an dem Bereich STS, dass hier superadditive BOLD-Antworten die Bedeutung des Areals für audio-visuelle Integration beweisen konnten (Calvert et al. 2000).

Weitere Studien verdeutlichten das Prinzip der multisensorischen Antwortverstärkung bzw. –unterdrückung bei kongruenter/inkongruenter Stimuluspräsentation in dieser Region (Calvert et al. 1999; Calvert et al. 2000). Bei kongruenter Stimulation ist demnach bei multisensorischer Integration ein Signalzuwachs zu erwarten.

Eine Studie von HEIN et al. (2007) fand heraus, dass die Präsentation von vertrauten, semantisch übereinstimmenden Stimuli zu Aktivierungen im STG und pSTS führt. Dies bestätigt die in der vorliegenden Studie gefundene Aktivität durch kongruente Stimulation mit bekannten Tieren im STG. Bei semantischer Inkongruenz kam es ebenfalls zu Aktivierungen im pSTS, nicht aber im STG. Dies lässt darauf schließen, dass nur in hohem Maße familiäre und semantisch kongruente Stimuli zu audio-visueller Integration in höher gelegenen auditorischen Regionen führen.

Eine weitere Studie, die darauf hindeutet, dass insbesondere familiäre Objekte zu Aktivierung im STS/MTG führen, beruhte auf der Entdeckung, dass diese

Areale als einzige durch reale Stimuli stärker aktiviert wurden als durch verschlüsselte (scrambled) Stimuli und außerdem zur Bevorzugung von kongruenten Stimuli neigten (Beauchamp et al. 2004a; Beauchamp et al. 2004b). Diese Präferenz deutet auf den Schluss hin, dass STS/MTG besonders an der Objekterkennung beteiligt ist. Die anatomische Lokalisation zwischen visuellen und auditorischen Assoziationskortex ist dabei ideal für das Integrieren dieser zufließenden Informationen. BEAUCHAMP et al. (2004a) schlagen das Prinzip einer fleckhaften Organisation dieses multisensorischen Kortex vor. Individuelle Neurone bekommen primär auditorischen oder visuellen Input in unterschiedlichen räumlichen Flecken (Patches). Dazwischen liegen audio-visuelle Neurone, die diese Informationen nachfolgend integrieren. Diese Auffassung des in Patches organisierten multisensorischen Kortex im Bereich des temporalen Assoziationskortex bestätigte eine nachfolgende Studie von DAHL et al. (2009).

Auch audio-visuelle Sprache hat zu erhöhter neuronaler Aktivität im Bereich des posterioren STS sowie in unisensorischen Kortexen geführt. Der pSTS scheint dabei mit den modalitätsspezifischen Kortexen (V5 und dem superioren temporalen Kortex) über Feedback-Projektionen in Verbindung zu stehen und je nach Kongruenz der präsentierten Stimuli hier eine Modulation nach sich zu ziehen (van Atteveldt et al. 2004).

Einen interessanten Fund bezüglich der Integration audio-visueller Informationen machten SESTIERI et al. (2006). Crossmodale Effekte während audio-visueller Sprache und Objekterkennung führten zu Aktivierungen im STS, während die Ausführung von räumlichen Aufgaben crossmodale Effekte mit Aktivierung im Bereich des IPS nach sich zogen. Dies deutet darauf hin, dass möglicherweise nicht nur unisensorische Reizverarbeitung, sondern auch multisensorische Objektverarbeitung nach dem Was- und Wo-Pfad-Prinzip unterteilt ist. Die Ergebnisse der Studie ließen die Vermutung aufkommen, dass auch im audio-visuellen Bereich eine funktionelle Was-/Wo-Informationstrennung vorliegt und im IPS räumliche, im STS hingegen semantische AV Informationen verwertet werden.

Neben den aufgeführten gibt es zahlreiche weitere Studien, die auf audio-visuelle Integration mit Aktivierung im Bereich des STG hinweisen (Olson et al. 2002; Lewis et al. 2005).

Frühe visuelle Areale im Okzipitallappen

Die gefundenen Aktivierungen in frühen visuellen Bereichen im Okzipitallappen können durch frühe crossmodale Interaktionen erklärt werden. Es ist bekannt, dass unisensorische Stimulation bereits frühe Ebenen anderer modalitätsspezifischer Kortextareale aktivieren kann, also Aktivierung im visuellen Kortex durch auditorische Stimulation und im auditorischen Kortex durch visuelle Stimulation (Zhang et al. 2005; Martuzzi et al. 2007). Da frühe visuelle Areale offensichtlich sowohl auf visuelle als auch auditorische Stimulation reagieren, könnte dies auch für die audio-visuelle Kombination der Fall sein. Multisensorische Integration scheint sich ebenfalls in sehr frühen Stadien auf Ebene der unisensorischen Kortizes zu manifestieren. Aktive frühvisuelle Areale durch audio-visuelle Stimulation decken sich mit Befunden von Naumer et al. (2002a; 2002b), die für die Einbeziehung des ventralen okzipito-temporalen Kortex bei audio-visueller Integration sprechen.

Gyrus cinguli

Der posteriore Gyrus cinguli scheint nach den Ergebnissen dieser und weiterer Studien bei audio-visueller Objektwahrnehmung eine Rolle zu spielen (Downar et al. 2000; Calvert et al. 2001b). Es wurde gezeigt, dass audio-visuelle Integration durch Präsentation familiärer Gesichter und Stimmen eine Beteiligung des posterioren Gyrus cinguli zur Folge hat (Shah et al. 2001). Möglicherweise führt der Bekanntheitsgrad oder das episodische Gedächtnis zu dieser Aktivierung. Yin et al. (2008) fanden in einer Studie mit ereigniskorrelierten Potentialen Aktivierungen im posterioren Gyrus cinguli bei Diskrepanz der audio-visuellen Stimulation. Ihrer Meinung nach könnte diese Aktivierung durch Modulation nach Verarbeitung von widersprüchlichen audio-visuellen Informationen zustande kommen. Diese inkongruente Stimulationskonstellation war bei der hier durchgeführten Studie nicht der Fall. Die Aktivierung im Gyrus cinguli ließe sich somit eher durch die Erkennung familiärer Objekte erklären.

Cuneus/Precuneus/Gyrus fusiformis

Ähnlich den vorliegenden Ergebnissen fanden auch DOWNAR et al. (2001) Aktivierungen im Bereich des Precuneus und des posterioren cingulären Kortex. In diesen beiden Regionen kam es bei allen grundsätzlichen Stimulusveränderungen unabhängig von möglichen Aufgaben zu erhöhter Aktivität. DOWNAR et al. (2001) schlagen zwei mögliche Ursachen vor: Diese Areale könnten entweder unabhängig vom Verhaltenskontext in die Aufdeckung von Veränderungen in der sensorischen Umwelt involviert sein oder sie sind möglicherweise Teil eines Prozesses beim Planen oder dem Treffen von Entscheidungen. Bei diesen Erklärungen könnte man jedoch erwarten, dass die Aktivierung nicht nur bei audio-visueller, sondern auch durch andere (bi-) sensorische Stimulation hervorgerufen wird.

Eine Studie von LAURIENTI et al. (2003) wies Aktivierung im Cuneus bei nicht übereinstimmender audio-visueller Stimulation nach. Gleiches gilt für den Gyrus fusiformis, der in der genannten Studie ebenfalls bei nicht passender audio-visueller Präsentation aktiviert wurde. Dies deckt sich nicht mit den Präsentationsbedingungen der hier durchgeführten Studie, so dass zumindest weitere audio-visuelle Eigenschaften zu Aktivierung in diesen Regionen führen als Inkongruenz.

Als Ursache für audio-visuelle Aktivierungen im Gyrus fusiformis wurden semantische Relevanz des Objekts oder aber das Abrufen des Wissens der Objektstruktur diskutiert. Der Gyrus fusiformis könnte auch eine Rolle spielen bei nonverbaler begrifflicher und struktureller audio-visueller Objektverarbeitung (Chao et al. 1999; Hocking & Price 2009).

Corpus geniculatum mediale

Die in dieser Studie gefundene Aktivität im Corpus geniculatum mediale wurde in keiner anderen Studie explizit erwähnt. Als Teil der auditorischen Hörbahn könnte sie aber die bereits auf früher Ebene mögliche multisensorische Informationsverarbeitung widerspiegeln.

6.2.2 Visuo-haptische Integration

Bei der Suche nach visuo-haptischer Integration zeigten sich in der vorliegenden Studie überlappende unisensorische Aktivierungen durch

unimodale visuelle und haptische Stimulation im Bereich des rechten lateralen okzipitalen Komplexes. Bereiche mit stärkerer Aktivierung durch bimodale im Vergleich zu unimodaler Stimulation und teils auch motorischer Kontrollbedingung fanden sich im parietalen Kortex links im prä- und postzentralen Gyrus, Lobulus parietalis superior und im anterioren intraparietalen Sulcus. Weiterhin wurde eine Aktivierung im rechten lateralen Zerebellum nachgewiesen.

Die gefundenen Ergebnisse stimmen dabei mit bisherigen Erkenntnissen aus der Forschung überein und sprechen somit für diese Areale im Gehirn als Konvergenzpunkte der visuo-haptischen Informationsverarbeitung bzw. Objekterkennung. Im Einzelnen sind dies:

Lateral-okzipitale taktil-visuelle Region (LOtv)

In dieser Studie fand sich Aktivierung im Bereich des Areals LOtv nur als Überlappung der unisensorischen Aktivierungen, nicht jedoch bei Anwendung des Max-Kriteriums. LOtv ist ein Areal im ventralen visuellen Pfad im lateralen okzipitalen Kortex und dient mit großer Wahrscheinlichkeit spezifisch der Informationsverarbeitung geometrischer Formen. Befunde von AMEDI et al. (2001) ergaben, dass es bei unilateraler Handstimulation zu bilateraler Aktivierung des LOtv kommt. Dies weist daraufhin, dass LOtv nicht Teil der frühen Informationsleitung, sondern ein Erkennungsareal höherer Ordnung ist. Ebenfalls wurde eine deutliche Präferenz für reale Objekte im Vergleich zu verschlüsselten Stimuli sowohl bei visuellen als auch haptischen Bedingungen gezeigt. Bei dem Versuch mögliche auditorische Aktivität in diesem Areal zu detektieren kam heraus, dass auditorische Stimulation keine Aktivität hervorrufen konnte (Amedi et al. 2002). Es ist auch bekannt, dass Gerüche nicht zu Aktivierung in diesem Bereich führen (Zatorre et al. 1992). Weil Sehvermögen und Tastsinn beide in der Objekterkennung akkurat geometrische Informationen in Bezug auf die Form eines Objekts gewinnen können, schlugen AMEDI et al. (2001) vor, dass LOtv spezifisch der Formerkennung von Objekten dienlich ist. Um dies genauer zu untersuchen, führten sie eine Studie mit blinden Probanden durch, die mittels einer Sensorische-Substitutions-Einheit (sensory substitution devices SSD) trainiert wurden. Bilder können hiermit in Geräuschkulissen transformiert werden, welche die Form betreffende

Informationen erhalten können. Tatsächlich war es so, dass LOtv durch diese „Soundscapes“ aktiviert werden konnte, wohingegen normale auditorische Stimuli zu keiner Aktivierung führten (Amedi et al. 2007). Dies bestätigt AMEDI et al.'s Hypothese für die spezielle Beteiligung von LOtv an der Formerkennung. REED et al. (2004) zeigten, dass es jedoch Unterschiede in der Verarbeitung der rechten und der linken Hemisphäre gibt. Es kommt zu Lateralisierungen, wobei der rechte LOtv vermehrt bei der Formerkennung von Objekten aktiviert wird, der linke LOtv durch Assoziation von haptischer Information in Bezug auf deren Vertrautheit und semantischen Gehalt.

In der vorliegenden Studie kam es nur indirekt über Schnittmengenbildung der unisensorischen visuellen und haptischen Aktivierungen zur Aktivität im rechten LOtv, nicht aber bei Anwendung des Max-Kriteriums. In den Studien von AMEDI et al. (2001; 2002; 2007) kamen die Aktivierungen jedoch auch nur infolge Überlappungen der Ergebnisse durch unimodale Stimulation zustande; es erfolgte keine bimodale Stimulation. Da offensichtlich sowohl visuelle als auch haptische Stimulation zu Aktivierung im Bereich des LOtv führt, könnte man erwarten, dass auch simultane bimodale Stimulation dieses Ergebnis zur Folge hätte. Warum war dies nicht der Fall? Es konnte keine Signalsteigerung bei bimodaler im Vergleich zu unimodaler Stimulation festgestellt werden. Möglicherweise führen beide Modalitäten zur Formerkennung eines Objektes in diesem Areal, eine bimodale Stimulation bringt aber keine weiteren Vorteile in der Integration der Informationen. Im Prinzip ist LOtv eine sehr praktikable Stelle für visuo-haptische Integration. Ein möglicher Pfad der haptischen Objekterkennung führt vom postzentralen Gyrus zum IPS; der visuelle Was-Pfad verläuft vom Okzipitallappen ventral zum Temporallappen. Möglicherweise dient LOtv diesen beiden Verarbeitungsströmen für Objekterkennung als Konvergenzzone, welche speziell die 3-D Informationen die geometrische Form betreffend der beiden Pfade verarbeitet (Amedi et al. 2002). Aufgrund der allgemeinen Dominanz der visuellen im Vergleich zu haptischen Informationen (an Schnelligkeit, Reichhaltigkeit) kommt es dann im ventralen visuellen Pfad zu dem Deckungspunkt und die parietale Region verbleibt der elementarerer haptischen Informationsverarbeitung.

IPS/Parietallappen

Weitere Aktivierungen bei visuo-haptischer Stimulation fanden sich in der vorliegenden Studie im Parietallappen. Besonders der IPS ist bereits als visuo-haptischer Integrationsort untersucht worden. Posteriore Anteile des IPS nahe des parieto-okzipitalen Sulcus wurden durch visuo-haptische Passungsaufgaben aktiviert und man glaubt, dass auch der posteriore IPS neben LOtv in die Formerkennung unterschiedlicher sensorischer Modalitäten involviert ist (Saito et al. 2003). Anteriore Anteile des IPS sind ebenfalls an dem crossmodalen Transfer von Objektinformationen beteiligt, die haptische Formerkennung betreffen. Jedoch ist dies möglicherweise mehr als Zeichen der Beteiligung des Kurzzeitgedächtnisses zu werten, das für den Erkennungsprozess der 3-D-Form vonnöten ist (Grefkes et al. 2002). Als weitere formselektive haptische (Peltier et al. 2007) und visuo-haptische (Stilla & Sathian 2008) Region wird auch der postzentrale Sulcus genannt und, übereinstimmend mit den Ergebnissen dieser Studie, der postzentrale Gyrus (Amedi et al. 2002). Ein möglicher Pfad vom postzentralen Gyrus zum IPS könnte eine Rolle in haptischer Objekterkennung darstellen entsprechend des visuellen ventralen Pfades. Bisher vermutete man, dass parietale Regionen eher grundlegende haptische Verarbeitung übernehmen (Amedi et al. 2002). Dass es hier auch durch visuo-haptische Stimulation zu Aktivierung kommt, könnte ein Zeichen für haptische Dominanz gegenüber dem visuellen Input sein, während im Allgemeinen die visuelle Modalität der haptischen als überlegen gilt.

VAN BOVEN et al. (2005) zeigten, dass unabhängig von der Seite der Handstimulation bei Bestimmung von Gitterausrichtungen eine deutliche Lateralisierung der Aktivierung zum linken IPS vorlag, während Lokalisierungsaufgaben deutlich im rechten temporo-parietalen Übergangsbereich zu Aktivierung führten. Dies spricht für hemisphärische Dominanz als organisierendes Prinzip kortikaler Informationsverarbeitung und weiterhin für die Rolle des IPS als höheres Integrationszentrum.

Zerebellum

Visuo-haptische Aktivierungen zeigten sich in der vorliegenden Studie weiterhin im rechten anterioren Zerebellum. Dies stimmt mit Ergebnissen von NAUMER et al. (2009) sowie STEVENSON et al. (2009) überein. Dabei konnten motorische

Prozesse als Ursache mittels einer rein motorischen Kontrollbedingung ausgeschlossen werden. Weiterhin sind die Aktivierungen spezifisch bei visuo-haptischer Integration und nicht bei audio-visueller oder audio-haptischer Informationsverarbeitung zu finden (Naumer et al. 2009a). Es scheint demnach, als wäre das Zerebellum nicht nur an der Ausführung motorischer Handlungen beteiligt, sondern ebenfalls an sensorischer Informationsverarbeitung. Vor allem die starken Verbindungen zum sensomotorischen und visuellen Kortex machen das Zerebellum zu einem geeigneten Konvergenzpunkt für visuo-haptische Integration.

6.2.3 Audio-haptische Integration

Die Areale in dieser Studie, die sich durch stärkere bisensorische als unisensorische audio-haptische Aktivität auszeichneten, fanden sich bilateral im inferioren Gyrus postcentralis im Parietallappen und auf der rechten Seite im Gyrus temporalis superior und auch in der Insula. Es war eine Lateralisierung in die linke Hemisphäre zu erkennen. Dies kann durch kontralaterale Stimulation an der rechten Hand erklärt werden.

Auditorischer Kortex

Die Befunde der audio-haptischen Aktivierungen im Bereich des Temporallappens im auditorischen Kortex stimmen mit anderen Studien überein. Sowohl beim Makaken als auch beim Menschen wurden Aktivierungen im auditorischen Kortex nachgewiesen, die vermutlich durch audio-haptische Integration verursacht wurden (Kayser et al. 2005; Schürmann et al. 2006). Es konnte gezeigt werden, dass bereits unimodale haptische Stimulation zu Aktivierung im auditorischen Kortex führt. BOLOGNINI et al. (2009) schlagen vor, dass Aktivierungen im superioren temporalen Gyrus durch haptische Stimulation möglicherweise Ausdruck einer übergeordneten Rolle des STG in der Verarbeitung von zeitlichen Faktoren wie Dauer sind. Beim Makaken führt haptische Stimulation zu Aktivierung in einer caudomedialen Region (CM) im posterioren auditorischen Assoziationskortex (Fu et al. 2003). CM liegt auf Höhe des zweiten Verarbeitungslevels in der kortikalen auditorischen Hierarchie, was für frühe multisensorische Konvergenz zwischen diesen Modalitäten spricht. Diese Aktivierungen könnten durch laterale oder Feedback-Projektionen von anderen kortikalen Arealen verursacht sein (multisensorische

Regionen wie STS/IPS) oder durch Feedforward-Verknüpfungen von nicht-spezifischen somatosensorischen Strukturen wie dem suprachiasmatischen Nucleus (Kaas & Hackett 2000). Dabei scheint mehr für die Feedforward-Projektionen zu sprechen. KAYSER et al. (2005) argumentieren, dass CM zum einen noch den low-level Arealen der Informationsverarbeitung zu zurechnen und somit relativ früh in der Hierarchie angesiedelt ist. Zum anderen führten sie ihre Studie an anästhesierten Affen durch, so dass Effekte durch Aufmerksamkeit und top-down Einflüsse von höheren Assoziationskortex minimiert waren. KRUBITZER et al. (1995) untersuchten Aktivierungen in SII von Makaken, die bis in das superiore temporale Planum hineinreichten. Konnektivität zwischen nahegelegenen Arealen schien stärker ausgeprägt zu sein als zwischen entfernteren (Beauchamp & Ro 2008a; Ro et al. 2009; Naumer & van den Bosch 2009b), so dass sich durch diese Faktoren (Feedforward-Projektionen, Konnektivität, räumliche Übereinstimmung) die Aktivierungen im auditorischen Kortex durch haptische Stimulation erklären lassen. Da sowohl auditorische als auch haptische Stimulation zu Aktivierungen im auditorischen Kortex führt, ist dies prinzipiell auch bei audio-haptischer Stimulation für möglich zu halten. SCHÜRMAN et al. (2006) fanden audio-haptische Interaktionen in der humanen posterioren auditorischen Gürtelregion. Sie postulierten, dass das posteriore Gürtelareal möglicherweise durch dynamischen Kontakt zwischen den Händen und der Umwelt aktiviert wird.

Sekundärer somatosensorischer Kortex (SII)

Aktivierungen im Bereich des sekundären somatosensorischen Kortex im Parietallappen fanden sich in der vorliegenden Studie trotz unilateraler rechter Handstimulation bilateral. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie von LÜTKENHÖNER et al. (2002). Sie fanden ein superadditives audio-haptisches Areal im sekundären somatosensorischen Kortex meist kontralateral, in einem Teil der Probanden jedoch auch ipsilateral und bemerkten eine ausgesprochene interindividuelle Variabilität die genaue Lokalisation betreffend. Sie postulierten, diese räumlichen Differenzen könnten ursächlich durch „unterschiedliche Wahrnehmung“ der simultan präsentierten Stimuli durch die einzelnen Probanden zustande kommen. Auch SCHÜRMAN et al. (2006) wiesen audio-haptische Interaktionen in SII im Menschen nach. In einer Studie von KAYSER et al. (2005) konnten Aktivierungen im sekundären somatosensorischen

Kortex von Makaken durch audio-haptische Stimulation nachgewiesen werden. Diese unterschieden sich jedoch nicht von den Aktivierungen in diesem Bereich durch alleinige haptische Stimulation und zeigten keinen superadditiven Charakter. BRETT-GREEN et al. (2003) zeigten audio-haptische Integration in SII bei Ratten und vermuteten, sekundäre Assoziationsareale würden spezifische Charakteristika, welche multisensorische Integration betreffen, parallel zu der unisensorischen Informationsverarbeitung in primären Kortexarealen verarbeiten.

Insula

Möglicherweise werden in der Insula vor allem Informationen verarbeitet, die die Identität eines Objekts betreffen und als Konvergenzpunkt des auditorischen und haptischen Was-Pfades anzusehen ist (Renier et al. 2009).

6.2.4 Zusammenfassung

Die audio-visuellen Ergebnisse der vorliegenden Studie decken sich zum größten Teil mit der Literatur zu diesem Thema und konnten bisherige Entdeckungen bestätigen. Es scheint, als würde vor allem temporal der posteriore Anteil von STS/STG/MTG eine große Rolle bei audio-visueller Integration spielen und mittels Feedback-Mechanismen mit unisensorischen Kortizes in Verbindung stehen. Weitere audio-visuelle Konvergenzpunkte, die in dieser Studie nachgewiesen werden konnten, sind frühe visuelle Kortexareale, der posteriore Gyrus cinguli, der Gyrus fusiformis und der Precuneus. Weiterhin scheinen nach vorangegangenen Studien auch Areale wie IPS, Claustrum, inferiorer frontaler Kortex und temporo-parietale Übergangsbereiche bei audio-visueller Informationsverarbeitung eine Rolle zu spielen.

Die visuo-haptischen Ergebnisse bestätigen weitgehend bisherige Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet. Aktivierungen in LOtv und IPS scheinen bevorzugt durch räumliche Formerkennung und –analyse zustande zu kommen. Visuo-haptische Konvergenz, die Form eines Objektes betreffend, findet demnach sowohl im ventralen (LOtv) als auch dorsalen (IPS) visuellen Pfad statt. Möglicherweise trägt die Dominanz der visuellen Informationen zu dieser Lage bei. Das Zerebellum ist ebenfalls Teil der menschlichen visuo-haptischen Informationsverarbeitung mittels kortiko-zerebellärer Verschaltungen. Darüber hinaus sind in der Literatur insuläre Aktivierungen beschrieben, die mehr der

Kommunikation und crossmodaler Informationsabgleichung der unimodalen Kortizes zuzuschreiben sind. Weitere Aktivierungen fanden sich im perirhinalen Kortex und dem Gyrus fusiformis.

Die vorgestellten audio-haptischen Ergebnisse deuten auf eine bilaterale Beteiligung des temporo-parietalen Kortex in objekt-bezogener audio-haptischer Integration hin. Es scheint so, als würden audio-haptische Reize im sekundären somatosensorischen Kortex integriert werden. Gleichzeitig kommt es vermutlich durch Feedforward-Mechanismen und verstärkte Konnektivität räumlich naher Bereiche wie SII und auditorischem Kortex zur Aktivierung auditorischer Areale im Bereich von STG. Speziell sekundäre Kortizes des Gehirns könnten an der Integration multisensorischer Informationen beteiligt sein (Brett-Green et al. 2003). Die Inselrinde scheint ebenfalls an der Verarbeitung von auditorischer und haptischer Objekterkennung teilzuhaben. Insgesamt scheint eine deutliche interindividuelle Variabilität der genauen Lokalisation der audio-haptischen Aktivierungen vorzuliegen.

6.3 Trisensorische Aktivierungsmuster

6.3.1 Trisensorische Integration

Bei der Suche nach trisensorischer Integration zeigten sich in Abhängigkeit von den angewandten Kriterien mehrere Areale. Aktivierungen, die durch Überlappung aller drei unimodalen Stimulationen zustande kamen ($A>0 \cap V>0 \cap H>0$), fanden sich zahlreich, unter anderem im rechten inferioren frontalen Kortex, pSTS und im ventralen lateralen Zerebellum. Eine deutliche Einschränkung dieser Befunde erfolgte durch Suche gemeinsam aktivierter Areale durch die bimodalen Bedingungen ($AV>0 \cap VH>0 \cap AH>0$). Hierunter fanden sich Aktivierungen beidseits temporo-parietal, links im Gyrus prä- und postcentralis, im Thalamus und im Bereich der Basalganglien (Ncl. caudatus, Putamen) sowie im rechten Zerebellum. Die Bestimmung von trisensorischen Regionen durch das Max-Kriterium $AVH>A \cap AVH>V \cap AVH>H \cap AVH>0$ führte zu einem Areal im linken somatosensorischen Kortex. Bei weniger strengen Kriterien kam es weiterhin zu Aktivierung im rechten Zerebellum. Bei Anwendung des strengst möglichen Kriteriums, nämlich dem Vergleich der Aktivierung durch trimodale und bimodale Stimulation ($AVH>AV \cap AVH>AH \cap AVH>VH$), konnte in der Gruppenanalyse kein Areal gefunden werden.

Temporo-parietal

Im temporo-parietalen Bereich fanden sich konstant aktive Areale mit Ausnahme der strengst möglichen Auswertung beim Vergleich zwischen tri- und bisensorischer Aktivität.

Verschiedene Faktoren deuten auf ein trisensorisches Areal in diesem Bereich hin. Zum einen sind dies die Aktivierungen durch jede der unimodalen Stimulationen. Die Neurone scheinen hier sowohl auf auditorische, visuelle und haptische Reize zu reagieren, was als Hinweis auf Multisensorik gedeutet werden kann. Zum anderen zeigte sich im Aktivationsprofil, dass das Max-Kriterium erfüllt ist. Die Antwort auf simultane trimodale Stimulation ist höher als durch alleinige unimodale Stimulation. Es kommt durch den zusätzlichen Input zu einer Verstärkung, wenn auch nicht in superadditivem Ausmaß. Es sind jedoch zwei der drei von CALVERT (2001a) vorgeschlagenen Kriterien bezüglich der multisensorischen Integration erfüllt, nämlich Ko-Responsivität und positive Interaktion mit Antwortverstärkung bei kongruenter Stimulusdarbietung. Auf negative Interaktion mittels Inkongruenz wurde nicht getestet. Diese Faktoren sprechen für multisensorische Integration.

Daneben gibt es einige Hinweise, die dieser Annahme widersprechen. So wurde das temporo-parietale Areal zwar durch jede der drei unimodalen Stimulationen aktiviert, aber die unisensorischen Aktivierungen waren nicht in jedem Fall größer als die motorische Kontrollbedingung. Dies wäre wünschenswert, um einen Signalanstieg eindeutig dem sensorischen Reiz zuordnen zu können.

Weiterhin lag eine Signalverstärkung bei trisensorischer Stimulation vor im Vergleich zu unimodaler Stimulation. In der vorliegenden Studie bestand die Möglichkeit trisensorische Aktivität nicht nur mit unisensorischer, sondern auch bisensorischen Signalantworten zu vergleichen. Ein zusätzlicher sensorischer Input brachte im Vergleich zu bimodaler Stimulation jedoch keinen weiteren Signalanstieg. Es fand sich kein Areal, das dieser Bedingung mit stärkster trisensorischer Aktivierung gegenüber allen Kontrollbedingungen entsprochen hätte. Beim Betrachten des Aktivationsprofils dieser Region zeigte sich das bisensorische audio-haptische Signal am stärksten. Die trisensorische Aktivierung fiel trotz zusätzlichen visuellen Inputs schwächer aus.

Betrachtet man kritisch alle Bedingungen im Balkendiagramm, wird deutlich, dass keine Bedingung mit visueller Komponente einen Signalzuwachs durch die visuelle Komponente erfährt. Die visuelle Aktivierung entspricht in etwa der motorischen Kontrollbedingung. Audio-visuelle Aktivierung ähnelt der auditorischen, visuo-haptische der haptischen. Die audio-visuo-haptische Antwort ist der audio-haptischen unterlegen (Abb.20).

Dies alles spricht gegen eine visuelle Verarbeitung im temporo-parietalen Bereich.

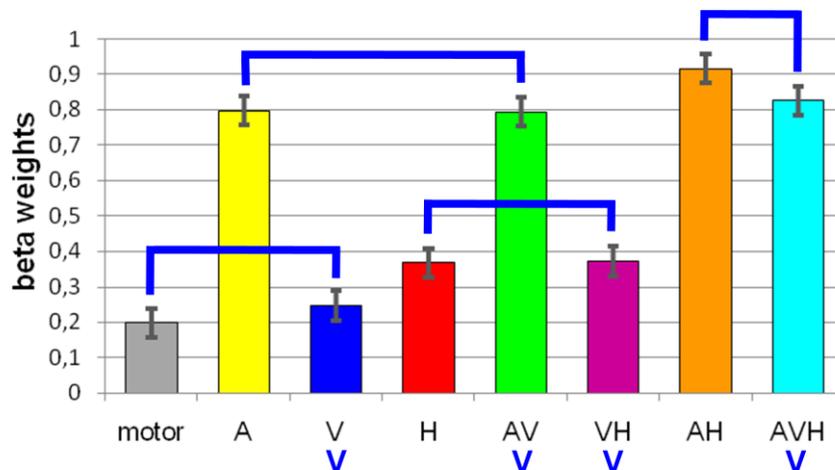


Abbildung 20: Vergleich der Aktivierungen der linken temporo-parietalen Region auf Bedingungen mit und ohne visuelle Komponente.

Der Vergleich der Lokalisationen von audio-visuellen und audio-haptischen Arealen in dieser Region könnte einen Hinweis auf ein trisensorisches Areal liefern. KAYSER et al. (2005; 2007) berichteten über Aktivierung im posterioren auditorischen Kortex von Makaken als Antwort auf haptische als auch visuelle Stimulation und verstärkte Aktivität während bimodaler audio-haptischer sowie audio-visueller Stimulation.

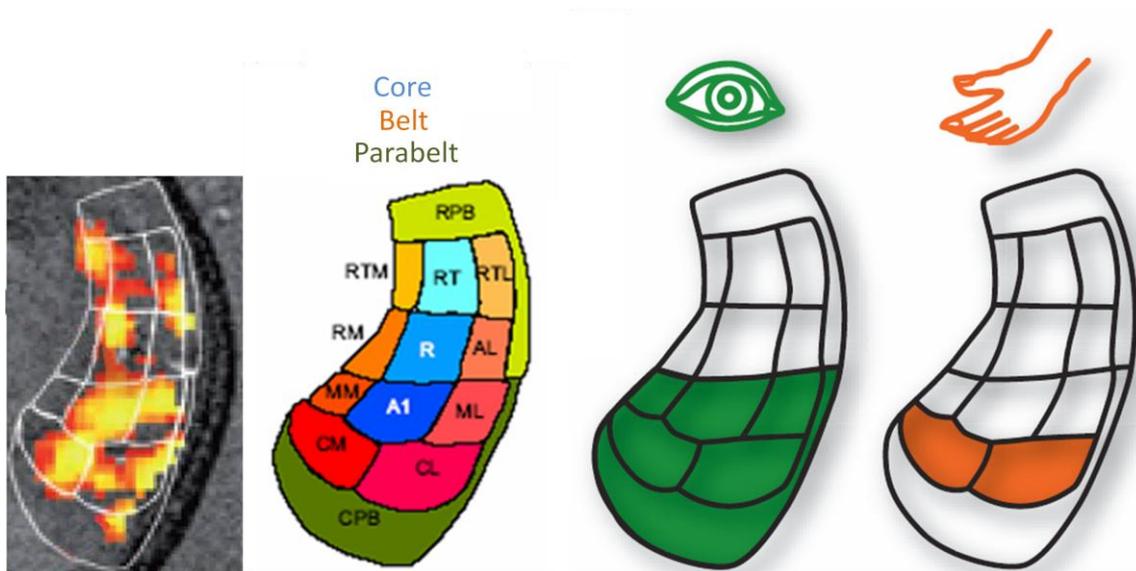


Abbildung 21: Darstellung des auditorischen Kortex im Makaken aus einer Studie von KAYSER et al. (2007) und aus einem Bericht über ihre Forschung (Reinberger 2007). Teile hiervon konnten durch visuelle (grün) und haptische (orange) Reize aktiviert werden und zeigten weiterhin verstärkte Aktivierung auf audio-visuelle und audio-haptische bimodale Stimuli. Das orangene Areal des auditorischen Kortex sprach somit auf auditorische, visuelle und haptische Stimulation an.

Dies wirft die Frage auf, ob audio-visuelle Integrationsareale im Menschen nicht mit den audio-haptischen Regionen überlappen und möglicherweise doch an audio-visuo-haptischer Integration beteiligt sind. Die hier gefundenen Ergebnisse der audio-haptischen Aktivierungen im auditorischen Kortex wurden mit bekannten audio-visuellen Aktivierungen im auditorischen Kortex aus einer Studie von HEIN et al. (2007) dargestellt.

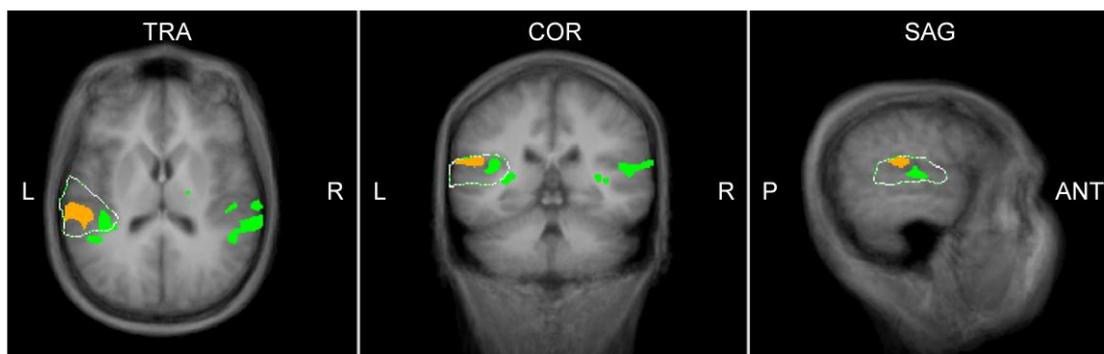


Abbildung 22: Darstellung des auditorischen Kortex als weiß umrandete Region. In Orange ist die audio-haptische Region im temporo-parietalen Kortex dargestellt. Die grünen Areale sind Aktivierungen durch audio-visuelle Stimulation aus einer Studie von HEIN et al. (2007), die audio-visuelle Integration im auditorischen Kortex zeigte. Es zeigten sich keine Überschneidungen der audio-visuellen/audio-haptischen Areale.

Es zeigten sich keine Überlappungen zwischen den bisensorischen Aktivierungen; die audio-haptische liegt weiter lateral superior anterior im Vergleich zur audio-visuellen (Abb.22). Stellt man die beiden Aktivationsprofile

einander gegenüber, zeigen sich auch unterschiedliche Signalverläufe, die jeweils spezifisch für audio-visuelle bzw. audio-haptische Integration sprechen.

Auf Gruppenebene konnte also in diesem Bereich anhand der Daten keine trisensorische Integration bestätigt werden.

Zerebellum

Weitere Aktivierungen durch den Vergleich trimodaler mit unimodaler Stimulation ($AVH>A \cap AVH>V \cap AVH>H \cap AVH>0$) fanden sich bei der Gruppenanalyse im Bereich des Zerebellums. Dieses Areal im rechten ventralen Zerebellum zeigte sich allerdings nur bei weniger strenger Auswertung mit einer statistischen Schwelle von einer False Discovery Rate (FDR) $q<0.05$.

Bei Vergleich des trisensorischen mit den bisensorischen Signalen konnte auf Gruppenebene keine Aktivierung mehr verzeichnet werden. Die Begutachtung des Aktivationsprofils ergab, dass die trisensorische Signalantwort zwar stärker als die unisensorischen ausfiel, aber schwächer im Vergleich zur visuo-haptischen war. In der visuo-haptischen Bedingung hatten sich bereits Hinweise auf visuo-haptische Integration in diesem Areal des ventralen Zerebellums gefunden. Im Vergleich hierzu fiel trotz zusätzlicher auditorischer Stimulation die Aktivität durch trimodale Stimulation schwächer aus. Dies spricht für die Spezifität dieses Areals in der Integration von visuo-haptischen Informationen.

In einer Studie von BINKOFSKI et al. (2004) wurde von einer Aktivierung im Zerebellum berichtet, die durch die Konjunktionsanalyse unimodaler auditorischer, visueller und haptischer Stimulation zustande kam. NAUMER et al. (2009a) beschrieben visuo-haptische Aktivierungen in den anterioren zerebellären Lobuli V und VI. Die Fragestellung, ob dem Zerebellum eine allgemeine Rolle in multisensorischer Integration zukommt, wurde mittels zusätzlicher audio-visueller und audio-haptischer Kontrolleexperimente verneint. In diesen zeigte sich keine zerebelläre Aktivität, so dass es nicht den Anschein hatte, als wäre das Zerebellum an weiteren, über visuo-haptische Integration hinausgehenden Operationen beteiligt.

Weitere Regionen

In dieser Studie kam es durch trimodale Stimulation nicht zu Aktivierung im Bereich des Gyrus fusiformis, obwohl die einzige bisher mit trimodaler Stimulation durchgeführte Studie von BINKOFSKI et al. (2004) hier ein integratives Areal nachwies. Ziel der Studie war es, supramodale neuronale Mechanismen zu identifizieren, die an modalitätsunabhängiger Objekterkennung beteiligt sind. Bilateral wurden der posteriore Gyrus fusiformis und fronto-operkulare Regionen durch unimodale auditorische, visuelle und haptische Stimulation aktiviert. Bei simultaner Stimulation in allen drei Modalitäten und gleichzeitiger pantomimischer Ausübung objektspezifischer Bewegungen, kam es zu den gleichen Aktivierungen und zusätzlich dazu im primären sensomotorischen Kortex, im Motorkortex und Zerebellum. Beim Vergleich trimodaler mit unimodaler Aktivität zeigte sich nur bilateral im ventralen prämotorischen Kortex ein höheres trisensorisches Signal, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf das Kodieren von objektbezogenen Handlungen zurückzuführen ist. BINKOFSKI et al. (2004) kamen zu dem Schluss, dass der posteriore fusiforme Gyrus Teil eines supramodalen Objekterkennungsareals ist, das unabhängig von der präsentierten sensorischen Modalität in die Objekterkennung eingebunden ist.

Wenn dies tatsächlich die Erklärung für die Aktivierung im fusiformen Gyrus sein sollte, ist nicht nachzuvollziehen, weshalb in der vorliegenden Studie die trimodale Stimulation nicht dazu geführt hat. Es handelte sich um vertraute Stimuli, die auch von den Probanden erkannt wurden. Weiterhin könnte man bei einem supramodalen Objekterkennungsareal ebenfalls Aktivierungen durch andere (bi-) sensorische Stimulation erwarten. Die Rolle des fusiformen Gyrus ist damit als Ort von Objekterkennung noch nicht genügend geklärt und so sollte in weiteren Studien besonders auf dieses Areal geachtet werden.

6.3.2 Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie in Bezug auf trisensorische Integration deuten auf mögliche Konvergenzpunkte in Arealen der temporo-parietalen Region und des Zerebellums hin. Nach eingehender Untersuchung der Regionen mithilfe motorischer und bimodaler Kontrollbedingungen machte es den Anschein, als würde in gewissem Maße trisensorische Integration

stattfinden. Die Effekte hielten einer Gruppenanalyse jedoch nicht stand. Womöglich ist der Vorgang trisensorischer Integration oder die Ausbildung trisensorischer Konvergenzpunkte in den einzelnen Probanden individuell sehr verschieden. LÜTKENHÖNER et al. (2002) beschrieben bei der Untersuchung von audio-haptischer Integration starke interindividuelle Schwankungen bezüglich der genauen Lokalisation und zogen unterschiedliche Wahrnehmung der simultan präsentierten Stimuli durch die einzelnen Probanden als Ursache in Betracht. Ob dies ebenfalls bei audio-visuo-haptischer Integration der Grund ist, dass keine eindeutigen trisensorischen Integrationsstellen gefunden werden konnten oder ob sich die Informationsverarbeitung im Gehirn doch eher bimodal abspielt (Gondan & Röder 2006), gilt es in weiteren Studien zu klären. GONDAN und RÖDER (2006) argumentieren, dass ein trimodaler Stimulus bereits durch bisensorische Integrationsmechanismen stark verstärkt wird im Vergleich zu den unisensorischen Reizantworten und kürzere Reaktionszeiten bei trimodaler Stimulation ausschließlich durch bisensorische Koaktivierung erklärt werden können. Sie postulieren, dass ein System, welches trimodale Ereignisse integriert, wenig Nutzen aufweist und das Gehirn sensorische Informationen eher in paarweiser Art verarbeitet. Vielleicht ist die Wahrnehmung von trimodaler Stimulation für die Probanden auch zu anspruchsvoll, da sie sich auf drei verschiedene Reize gleichzeitig konzentrieren müssen. Eine erschwerte Darbietung im Scanner mit kleinsten Unstimmigkeiten der Stimuluspräsentation entspricht möglicherweise doch nicht der typischen Wahrnehmungssituation in der Umwelt.

6.4 Methodische Diskussion

Ein wichtiger zu beachtender Aspekt bei der Auswertung von Studienergebnissen ist die Auswahl angemessener Kriterien. Diese sollten zu möglichst wenig falsch-positiven Aktivierungen führen (Fehler 1. Art) und andererseits nicht zu streng sein, so dass signifikante Ergebnisse entfallen (Fehler 2. Art).

Bis heute ist man sich über angemessene Kriterien zur Auswertung neuronaler Aktivität uneinig (Stevenson et al. 2007; Stein & Stanford 2008). Prinzipiell lässt sich multisensorische Integration über Tracing Studien, physiologische Einzel-Zell-Studien und nicht-invasiv über bildgebende Verfahren nachweisen. Das

Problem der Auswertung von fMRT-Messungen im Gegensatz zu Einzel-Zell-Studien (single-cell studies) ist, dass ein Voxel in der fMRT die Antwort einer großen Anzahl von Neuronen repräsentiert (Goebel & van Atteveldt 2009). Die Schwierigkeit besteht darin, bei verstärktem multisensorischen Signal auf multimodale Stimulation zwischen tatsächlicher Integration und räumlich nahe gelegenen unterschiedlichen unisensorischen Neuronen zu unterscheiden, deren Einzelantworten sich addieren. Subadditive Interaktion könnte lediglich die Summation der Antworten von zwei sensorisch-spezifischen Neuronen widerspiegeln im Sinne von räumlicher statt neuronaler Konvergenz. Bei Superadditivität ist die Verstärkung durch multisensorische Interaktion bewiesen. Einzel-Zell-Studien können weniger streng vorgehen, da hier einem individuellen Neuron die Verstärkung des Antwortsignals auch unterhalb der linearen Summe durch unimodale Stimulation selbst zugeschrieben werden kann (Calvert 2001a; Calvert et al. 2001b). In der fMRT wird nicht die neuronale Aktivität direkt, sondern deren Stoffwechsel beobachtet, also ein indirekter Faktor. Kriterien wie das Max- oder Mean-Kriterium, bei denen das Signal bei bimodaler Stimulation die Antworten durch unimodale Stimulation bzw. zumindest den Durchschnitt der unimodalen Antworten übertreffen soll, weisen somit nicht eindeutig multisensorische Integration nach und sind unter Umständen nicht ausreichend zu deren Nachweis geeignet.

Das Kriterium der Superadditivität erscheint dennoch als sehr streng, da sich multisensorische Integration öfters subadditiv als superadditiv äußert, wie in Einzel-Zell-Studien gezeigt wurde (Calvert et al. 2004; Driver & Noesselt 2008). Abgesehen davon ist es nicht unbegrenzt möglich, superadditive Effekte in der BOLD-Antwort zu erreichen, wenn unimodale Stimulation bereits maximale BOLD-Antworten aufweist. Grund ist ein potentieller vaskulärer Sättigungseffekt (potential vascular ceiling effect) (Calvert 2001a; Stevenson et al. 2007), dessen asymptomatisches Level des BOLD-Signals unter Umständen bereits unter der linearen Summe der beiden unimodalen Antworten liegt. Das BOLD-Signal zeigt nur die relative Änderung im Vergleich zur Kontrollbedingung im Ruhezustand und stellt keinen absoluten Wert dar (Stevenson et al. 2009).

Es gibt weitere Faktoren, die die Interpretation des BOLD-Signals problematisch machen. So könnte ein Stimulus eigentlich ein positives BOLD-Signal

produzieren, das jedoch durch Interaktion mit einem anderen sensorischen Stimulus unter Baseline gemindert wird, im Sinne einer negativen Interaktion z. B. bei Inkongruenz. Bei der Anwendung einer Konjunktionsanalyse von unisensorischen Aktivierungen liegt ebenfalls das Problem der Ungewissheit vor, ob tatsächlich multisensorische Integration vorliegt. Auch hier könnte eine signifikante Antwort auf zwei unterschiedliche unimodale Stimuli nur eine Koexistenz von zwei unterschiedlichen unisensorischen Neuronen in einem Voxel darstellen. Gleichzeitig könnte ein Kriterium, das die Aktivierung multisensorischer Neurone durch nur unimodale Stimulation fordert, zu streng sein, so dass tatsächliche Integration nicht erkannt wird, wie bereits im superioren Colliculus gezeigt wurde (Stein & Meredith 1993). Beim Detektieren mehrerer aktiver, vermeintlich multisensorischer Areale ist es weiterhin schwierig einzuschätzen, ob eines dieser Areale nur nachgeschaltet durch Weiterleitung der multisensorischen Aktivierung des wahren Integrationsfeldes aktiviert wird. Hier ist eine genaue Überprüfung der zeitlichen Aktivierungsinformationen wichtig. Es ist außerdem bekannt, dass BOLD-Signale durch Faktoren wie Aufmerksamkeit beeinflusst werden können (Arthurs et al. 2004).

Kritisch betrachtet wurde der Fund multisensorischer Integration in Arealen an den Grenzen bzw. zwischen den unisensorischen Kortizes liegend. Das Problem räumlich nah liegender unterschiedlicher sensorischer Neurone in einem Voxel und nachfolgender Summation der Einzelantworten wurde zuvor beschrieben. In einem solchen Grenzbezirk ist der Mix zwischen unterschiedlichen sensorischen Neuronenverbänden besonders hoch und möglicherweise für subadditive Signalverstärkung verantwortlich (Laurienti et al. 2005). Inzwischen zeigten invasive Tierstudien multisensorische Neurone auch in ehemals vermeintlichen modalitätsspezifischen Arealen (Ghazanfar & Schroeder 2006) und gerade Areale zwischen unisensorischen Kortizes eignen sich von der Lokalisation prinzipiell gut für die Integration der entsprechenden Modalitäten. Dennoch ist die Vorsicht im Umgang mit diesen Ergebnissen verständlich.

Auch STANFORD und STEIN (2007) sehen Superadditivität nur als eine von mehreren Interaktionsmöglichkeiten durch multisensorische Integration an. Lineare Summenbildung und auch sublineare Ergebnisse konnten in Einzelzell-Studien als Folge multisensorischer Interaktionen nachgewiesen werden.

STANFORD und STEIN (2007) plädieren deshalb für mehr Einzel-Zell-Studien zur eindeutigeren Klärung von Modellen und Konzepten zur multisensorischen Integration.

STEVENSON et al. (2007) schlagen als Lösungsansatz der Auswertungsprobleme von BOLD-Signalen das Benutzen von schwelennahen Stimuli vor. Dafür müssten vor dem Scan individuelle psychophysikalische Wahrnehmungsschwellen jedes Probanden bestimmt werden, was den Nachweis von Superadditivität als Ausdruck multisensorischer Integration ermöglichen würde. Superadditivität ist mit Bestimmung der richtigen Grenzwertschwellen nicht als zu streng anzusehen. Ein weiterer Ansatz von STEVENSON et al. (2007) ist die Verwendung des „STERNBERG's additive-factors“-Designs, das möglicherweise unverfälschte Bewertung von multisensorischer Integration erlaubt (Sternberg 1969; Stevenson et al. 2009). Die Interaktionen zwischen zwei Modalitäten sollen dabei anhand einer wechselnden Variablen beurteilt werden. Ändert sich die Interaktion zwischen den Modalitäten durch Variation des zusätzlichen Faktors, ist das Verhältnis als abhängig zu bewerten (Verdacht auf Integration). Bleibt es hingegen gleich, ist die Interaktion unabhängig hiervon. Ein Beispiel hierfür wäre die bimodale Präsentation zweier sensorischer Stimuli, deren synchrone Darbietung um Millisekunden variiert wird. Bei synchroner Präsentation sollte die Wahrnehmung erleichtert, bei asynchroner Präsentation erschwert sein, so dass sich die zeitliche Differenz bei diesem abhängigen Verhältnis auf die Integration auswirkt. Vorteile bei diesem Ansatz sind der Wegfall des numerischen Werts der Baseline, größere Verlässlichkeit und bessere Unterscheidung zwischen räumlicher und neuronaler Konvergenz als durch Superadditivität oder dem Max/Mean-Kriterium. Nachteile sind ein längerer Scanvorgang durch die Variation des Zusatzfaktors und das Finden einer angemessenen Bandbreite für diesen. Statt auf der Suche nach der besten Auswertungsmethode zu verharren, sollten laut STEVENSON et al. (2007) besser die experimentellen Faktoren variiert werden und Aufschluss über semantische, zeitliche und räumliche Kongruenz, Distractionslärm oder weitere Variablen geben.

Prinzipiell sollten bisensorische Aktivierungen mit unisensorischen verglichen werden. Wie die vorliegende Studie gezeigt hat, sollten trisensorische weiterhin

nicht nur uni- sondern auch bisensorischen Signalen gegenüber gestellt werden. Es wurde verdeutlicht, dass trotz erfülltem Max-Kriterium ($AVH > A \cap AVH > V \cap AVH > H$) der Vergleich mit bisensorischen Aktivitäten ($AVH > AV \cap AVH > VH \cap AVH > AH$) gegen trisensorische Integration sprechen kann.

Weiterhin sollte eine Kontrollbedingung präsent sein, welche die Grundaktivität des Probanden bei der Messung widerspiegelt. Um nur die sensorische Aktivität in diesem Experiment darzustellen, wurde die motorische Handbewegung bei Stimulation als Kontrollbedingung bzw. Baseline-Aktivität aufgestellt. Es zeigte sich hierdurch, dass bereits durch die motorische Aktivität ein Anstieg im BOLD-Signal zu verzeichnen war und somit eine verschobene Baseline vorlag. Anhand dieser konnten die Verläufe der sensorischen Aktivierungen in ihrem Ausmaß im Vergleich zur motorischen Grundaktivität beurteilt und die sensorischen Signale besser gedeutet werden.

Die Verwendung von möglichst simplen sensorischen Stimuli könnte weitere Vorteile bringen. Durch komplexe Stimuli werden bei der Verarbeitung der Informationen ganze Netzwerke im Gehirn aktiviert (Ylipaavalniemi et al. 2009). Hierunter fallen möglicherweise auch auslösende Faktoren wie Aufmerksamkeit oder visuelle Vorstellungskraft, die dann schwierig von eigentlichen Integrationsmechanismen zu entkoppeln sind. Bei der Verwendung einfacherer Stimuli könnten solche uncharakteristischen Netzwerkaktivierungen entfallen und den Blick für die wesentlichen Integrationsareale freigeben. Es würde weniger Interpretation, sondern mehr „reine“ Wahrnehmung stattfinden. Hierbei wäre als zusätzlicher Vorteil auch eine niedrigere Reizschwelle (threshold) gegeben, welche superadditive Antworten bei multimodaler Stimulation ermöglicht.

6.6 Bedeutung für die Klinik

Forschung, welche grundlegende Mechanismen und Funktionsweisen in der Verarbeitung von sensorischen Eindrücken, aber auch allgemein das Zusammenspiel und die Rolle kortikaler und subkortikaler Areale ergründen soll, ist auch für das Verstehen und damit Behandeln klinischer Störungen und Krankheiten sehr wichtig (Foxe & Molholm 2009).

Vor allem Studien im psychiatrischen Bereich haben grundlegende sensorische Defizite bei verschiedenen Krankheiten feststellen können. In der Schizophrenie

scheint z. B. die crossmodale Integration gestört zu sein (Surguladze et al. 2001; Ross et al. 2007). Autismus unterliegt möglicherweise dem Unvermögen in der Kindheit multisensorische Integrationsprozesse zu etablieren (Bebko et al. 2006; Smith & Bennetto 2007).

Auch bei Dyslexien, Störungen, die bei normalem Seh- und Hörvermögen Probleme beim Lesen und Verstehen von Wörtern und Texten betreffen, sind womöglich sensorische Defizite ursächlich. Es wird vermutet, dass unter Umständen eine unzureichende synaptische Verschaltung der einzelnen Sprachzentren erfolgt. HAIRSTON et al. (2005) wiesen in einer Studie bei der Integration von audio-visuellen Informationen verlängerte zeitliche Intervalle nach, was auf verlangsamte Prägung (Binding) der audio-visuellen Stimuli zurückgeführt werden könnte. BLAU et al. (2009) zeigten bei erwachsenen Dyslexiepatienten eine verminderte Aktivität im linken superioren temporalen Kortex bei der Segmentierung von gesprochenen Worten und der Integration von geschriebenen Buchstaben auf. Dieses reduzierte Integrationsvermögen audio-visueller Stimuli führt zu fundamentalen Defiziten in der auditorischen Informationsverarbeitung von Sprache.

Weiterhin geben Untersuchungen an Blinden und Erkenntnisse in der Forschung an cochlea-implantierten Patienten Aufschluss über die Eigenschaften des Kortex, vor allem im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen.

Es gibt viele weitere Beispiele in der Medizin für Krankheiten, denen sensorische Defizite zugrunde liegen wie etwa Lese-Rechtschreibstörungen oder Schwerhörigkeit als Risikofaktor für Wahnstörungen (Fischer 2007; Müller-Vahl 2009) Erst infolge dieser Grundlagenforschung und den Erkenntnissen von zugrundeliegenden Pathomechanismen von Krankheiten können in Zukunft Therapieansätze gesucht und möglich gemacht werden.

Anhand eines Beispiels wie Schizophrenie kann der Nutzen um das Wissen pathophysiologisch zugrundeliegender Ursachen verdeutlicht werden. Hier können multisensorische Untersuchungen hilfreich sein zur Diagnosestellung in sog. Prodromalstadien von neurologisch geprägten Störungen. In der Schizophrenie sind erste Anzeichen der Krankheit oft schon bei Kindern nachzuweisen, deren erste psychotische Episoden erst Jahre später zur

formalen Diagnose führen (Foxe & Molholm 2009). So könnte bei frühzeitiger Diagnose und Behandlung möglicherweise ein Ausbruch der Krankheit verhindert werden.

6.7 Ausblick und Schlussfolgerung

Die multisensorische Integration betreffend sind noch viele Fragen offen. Vor allem die trisensorische Integration ist bislang unzureichend erforscht worden und bedarf noch weiterer Klärung.

Neben der Suche nach kortikalen Konvergenzpunkten multisensorischer Integration sollte auch Augenmerk auf subkortikale Strukturen gelegt werden. Thalamus, Amygdala, Zerebellum und weitere Areale sind höchstwahrscheinlich ebenfalls bei der Verarbeitung und Integration sensorischer Informationen beteiligt, deren Rolle es zu klären gilt.

Prinzipiell sollten bei Studien zur multisensorischen Integration angemessene, einheitliche Kriterien verwendet werden, um diese untereinander besser vergleichbar zu machen. Die Befunde sind sehr stark von den jeweils zugrunde gelegten Kriterien und der Art der Auswertung abhängig. Doch bis heute ist man sich über adäquate Kriterien nicht einig.

Im Hinblick auf die vorliegenden Studienergebnisse ist die Verwendung von geeigneten Kontrollbedingungen absolut zentral. Unisensorische Aktivierungen sollten mit einer Baseline-Bedingung verglichen werden, z. B. einer motorischen Kontrollbedingung bei haptischer Stimulation. Bei Beurteilung trisensorischer Aktivität sollten neben unisensorischen auch bisensorische Vergleichsbedingungen herangezogen werden.

Weiterhin sollte auf eine Verwendung simpler Stimuli geachtet werden, um die Detektion trisensorischer Integrationsareale durch die Verwendung degradierter Reize zu erleichtern. Geringere Reizschwellen durch die Stimuli würden höhere Interaktionsantworten erlauben, deren Bedeutung dann leichter zu interpretieren wäre (Stevenson et al. 2007).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz bei fMRT-Studien ist die fMRT-Adaptation. Hier kommt es durch repetitive Stimulusdarbietung zu verminderten BOLD-Signalantworten (Sapountzis et al. 2009; Tal & Amedi 2009). Hierdurch

kann das Aktivationsprofil einer Region besser beurteilt werden und Aufklärung auf Subvoxel-Ebene ermöglichen (Weigelt et al. 2008). Die Verwendung des fMRT-Adaptions – Paradigmas könnte so zur weiteren Aufklärung der neuronalen Grundlagen trisensorischer Integration beitragen.

7 Zusammenfassung

Die Wahrnehmung unserer Umwelt erfolgt über verschiedene Sinnesmodalitäten, deren Informationen bevorzugt in bestimmten Hirnarealen verarbeitet werden und sich schließlich zu einem kohärenten Bild ergänzen. Wie diese Prozesse ablaufen und durch welche Vorgänge die Wahrnehmungen einen einheitlichen Sinneseindruck formen, sind fundamentale Fragen der kognitiven Neurowissenschaft.

Ziel der vorliegenden Studie war es, diese sensorischen Verarbeitungsprozesse genauer zu untersuchen und bisherige Ergebnisse zu bestätigen sowie neue Erkenntnisse bezüglich audio-haptischer und audio-visuo-haptischer Integration zu gewinnen. Weiterhin sollten angemessene Kriterien für die Auswertung der Daten untersucht werden mit dem Schwerpunkt sinnvoller Kontrollbedingungen.

Sechzehn Probanden wurden hierzu mittels fMRT während uni-, bi- und trimodaler Stimulation untersucht. Die Stimulation bestand aus der Darbietung von schwarz-weißen Tierbildern, Tierstimmen und Tierfiguren, die einzeln oder in unterschiedlichen Kombinationen präsentiert wurden. Weiterhin gab es eine motorische Kontrollbedingung ohne sensorische Stimulation.

Die unisensorischen Ergebnisse fanden sich in den modalitätsspezifischen Kortexarealen und bestätigten zum großen Teil bisherige Erkenntnisse und die Existenz der Was- und Wo-Pfade.

Bimodale audio-visuelle Stimulation führte zu Aktivierungen im Temporallappen um den STS/STG, welcher bei audio-visueller Integration von großer Bedeutung ist. Aktivierungen im Gyrus cinguli, Gyrus fusiformis und Precuneus spielen anscheinend eine Rolle bei der Präsentation von familiären Stimuli und kongruenten Darbietungskombinationen. Auf Ebene früher visueller und auditorischer Leitungsbahnen zeigte sich ebenfalls audio-visuelle Interaktion.

Visuo-haptische Integration scheint sich nach den vorliegenden Daten im LOtv, IPS und ventralen Zerebellum abzuspielen. LOtv und IPS sind vermutlich insbesondere für die Verarbeitung von geometrischen Formen von Bedeutung. Im ventralen Zerebellum kommt es durch kortiko-zerebelläre Verschaltungen zur Beteiligung bei visuo-haptischer Informationsverarbeitung.

Die Aktivationsmuster bei audio-haptischer Stimulation deuteten auf Verarbeitung bilateral im temporo-parietalen Bereich hin in Temporallappen, Parietallappen und der Insula. Die Aktivierungen kommen vermutlich durch Feedforward-Projektionen und Konnektivität zwischen auditorischem und somatosensorischem Kortex zustande, in der Insula durch Konvergenz der auditorischen und somatosensorischen Was-Informationen.

Trimodale Stimulation zeigte bei Anwendung des Max-Kriteriums, bei welchem die audio-visuo-haptische Aktivität stärker als die einzelnen unisensorischen Signalantworten ausfallen sollte, ein Areal im linken temporo-parietalen Bereich. Bei weniger strenger Auswertung wurde eine weitere Region im rechten Zerebellum nachgewiesen. Beide konnten der Erweiterung des Max-Kriteriums zum Vergleich zwischen tri- und bisensorischer Aktivität nicht standhalten. Beim Affen existiert eine superior temporale polysensorische Region, welche auf visuelle, auditorische und haptische Reize reagiert. Ob ein integratives trisensorisches Areal beim Menschen existiert, sollte in weiteren Studien untersucht werden. Vielleicht liegt eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität der Lokalisation des Konvergenzpunktes vor. Eine andere Möglichkeit ist, dass die Verarbeitung im Gehirn vermehrt bisensorisch gegliedert verläuft.

Um dies in zukünftigen Studien besser zu untersuchen, könnte es von Vorteil sein simple sensorische Stimuli zu verwenden. Eine Reizdegradierung hätte verminderte Signalamplituden zur Folge, was multisensorische Interaktionen mit nachfolgendem Signalanstieg besser beurteilen ließe. Darüber hinaus könnte in den Studien fMRT-Adaptation angewendet werden. Über die repetitive Stimulusdarbietung kommt es ebenfalls zu verminderter BOLD-Signalantwort.

Die vorliegende Studie hat weiterhin die Notwendigkeit der Einführung von Kontrollbedingungen demonstriert. Neben unisensorischen sollten bisensorische Kontrollbedingungen zur Beurteilung trisensorischer Aktivität herangezogen werden. Eine Kontrollbedingung zur Beurteilung des Ruhezustandes ohne sensorischen Reiz sollte ebenfalls vorhanden sein. Prinzipiell scheint das Max-Kriterium zur Detektion multisensorischer Integration angemessen zu sein.

8 Summary

The perception of our environment relies on information from the different sensory modalities which are processed in specialized brain regions and then integrated to form a coherent percept. How these processes take place and which operations lead to a coherent object perception are fundamental questions in the cognitive neurosciences.

The aim of this study was to investigate the neural correlates of multisensory integration. We expected to confirm previous findings as well as to gain new insights into audio-haptic and audio-visuo-haptic integration. Furthermore it examined appropriate criteria for the evaluation of multisensory effects and focused on the role of an appropriate control condition.

Sixteen subjects were scanned with fMRI during uni-, bi- and trimodal stimulation. The stimulation consisted of the presentation of black-and-white images of animals, animal voices and animal figures either in isolation or in different bi- or trimodal combinations. Furthermore there was a motor control condition without sensory input.

The unisensory activations were located in the modality-specific cortices and mostly confirmed previous findings as well as the existence of the 'what' and 'where' pathways.

Bimodal audio-visual stimulation elicited activations in the temporal lobe around the area of STS/STG which is highly relevant to the integration of audio-visual information. Activations in cingulate gyrus, fusiform gyrus and precuneus seem to occur when presenting familiar stimuli and congruent combinations. There were also audio-visual interactions in early visual and auditory conduction pathways.

Visuo-haptic integration seems to take place in LOtv, IPS and the ventral cerebellum according to the present data. LOtv and IPS are probably involved in processing geometrical forms. The ventral cerebellum is activated through cortico-cerebellar circuits during visuo-haptic information processing.

Audio-haptic stimulation revealed a bilateral temporo-parietal region located in-between the respective secondary and somatosensory cortices as well as the

insula. Activations are probably attributable to feedforward projections and connectivity between auditory and somatosensory cortex. Auditory and somatosensory object information probably converges in the insula.

Trimodal stimulation revealed activation in the left temporo-parietal region when applying the max-criterion which reveals areas responding more strongly to audio-visuo-haptic activation compared to each of the unisensory signals. Another area was identified in the right cerebellum when applying more liberal criteria. Both regions did not fulfill the extension of the max criterion to a comparison of the trisensory versus bisensory activations. Further studies are required to test whether a trisensory integration region, which has been found in simians, also exists in humans. Maybe there is a distinct interindividual variability in the localization of such a convergence site. Another possibility might be that cortical processing is based mainly on bisensory integration.

To explore this in future studies it might be helpful to use more low-level stimulus material. A reduction of sensory input could lead to smaller signal amplitudes which would facilitate the interpretation of multisensory interactions. In addition the application of fMRI adaptation could be useful. Repeated stimulus presentation results in reductions of BOLD signals as well.

The present study has demonstrated the need for appropriate control conditions. Trisensory activity should be compared to unisensory as well as bisensory control tasks to assess the result pattern. Stimulation conditions should be contrasted with control conditions without sensory input. It seems as if the max-criterion is suitable to investigate multisensory integration.

9 Literaturverzeichnis

- Aguirre, G. K., E. Zarahn, et al. (1998). "An area within human ventral cortex sensitive to "building" stimuli: evidence and implications." *Neuron* **21**(2): 373-83.
- Alain, C., S. R. Arnott, et al. (2001). ""What" and "where" in the human auditory system." *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(21): 12301-6.
- Altmann, C. F., C. Bledowski, et al. (2007a). "Processing of location and pattern changes of natural sounds in the human auditory cortex." *Neuroimage* **35**(3): 1192-200.
- Altmann, C. F., O. Döhrmann, et al. (2007b). "Selectivity for animal vocalizations in the human auditory cortex." *Cereb Cortex* **17**(11): 2601-8.
- Alvarado, J. C., B. A. Rowland, et al. (2008). "A neural network model of multisensory integration also accounts for unisensory integration in superior colliculus." *Brain Res* **1242**: 13-23.
- Amedi, A., G. Jacobson, et al. (2002). "Convergence of visual and tactile shape processing in the human lateral occipital complex." *Cereb Cortex* **12**(11): 1202-12.
- Amedi, A., R. Malach, et al. (2001). "Visuo-haptic object-related activation in the ventral visual pathway." *Nat Neurosci* **4**(3): 324-30.
- Amedi, A., W. M. Stern, et al. (2007). "Shape conveyed by visual-to-auditory sensory substitution activates the lateral occipital complex." *Nat Neurosci* **10**(6): 687-9.
- Amedi, A., K. von Kriegstein, et al. (2005). "Functional imaging of human crossmodal identification and object recognition." *Exp Brain Res* **166**(3-4): 559-71.
- Arnott, S. R., M. A. Binns, et al. (2004). "Assessing the auditory dual-pathway model in humans." *Neuroimage* **22**(1): 401-8.
- Arthurs, O. J., H. Johansen-Berg, et al. (2004). "Attention differentially modulates the coupling of fMRI BOLD and evoked potential signal amplitudes in the human somatosensory cortex." *Exp Brain Res* **157**(3): 269-74.
- Banati, R. B., G. W. Goerres, et al. (2000). "The functional anatomy of visual-tactile integration in man: a study using positron emission tomography." *Neuropsychologia* **38**(2): 115-24.
- Beauchamp, M. S. (2005). "Statistical criteria in FMRI studies of multisensory integration." *Neuroinformatics* **3**(2): 93-113.
- Beauchamp, M. S., B. D. Argall, et al. (2004a). "Unraveling multisensory integration: patchy organization within human STS multisensory cortex." *Nat Neurosci* **7**(11): 1190-2.
- Beauchamp, M. S., K. E. Lee, et al. (2004b). "Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus." *Neuron* **41**(5): 809-23.
- Beauchamp, M. S. & T. Ro (2008a). "Neural substrates of sound-touch synesthesia after a thalamic lesion." *J Neurosci* **28**(50): 13696-702.
- Beauchamp, M. S., N. E. Yasar, et al. (2008b). "Touch, sound and vision in human superior temporal sulcus." *Neuroimage* **41**(3): 1011-20.
- Bebko, J. M., J. A. Weiss, et al. (2006). "Discrimination of temporal synchrony in intermodal events by children with autism and children with

- developmental disabilities without autism." *J Child Psychol Psychiatry* **47**(1): 88-98.
- Belin, P. & R. J. Zatorre (2003). "Adaptation to speaker's voice in right anterior temporal lobe." *Neuroreport* **14**(16): 2105-9.
- Belin, P., R. J. Zatorre, et al. (2000). "Voice-selective areas in human auditory cortex." *Nature* **403**(6767): 309-12.
- Binkofski, F., G. Buccino, et al. (2004). "Supramodal representation of objects and actions in the human inferior temporal and ventral premotor cortex." *Cortex* **40**(1): 159-61.
- Blau, V., N. van Atteveldt, et al. (2009). "Reduced neural integration of letters and speech sounds links phonological and reading deficits in adult dyslexia." *Curr Biol* **19**(6): 503-8.
- Bohlhalter, S., C. Fretz, et al. (2002). "Hierarchical versus parallel processing in tactile object recognition: a behavioural-neuroanatomical study of aperceptive tactile agnosia." *Brain* **125**(Pt 11): 2537-48.
- Bolognini, N., C. Papagno, et al. (2009). "Tactile Temporal Processing in the Auditory Cortex." *J Cogn Neurosci*.
- Bremmer, F. (2005). "Navigation in space--the role of the macaque ventral intraparietal area." *J Physiol* **566**(Pt 1): 29-35.
- Bresciani, J. P. & M. O. Ernst (2007). "Signal reliability modulates auditory-tactile integration for event counting." *Neuroreport* **18**(11): 1157-61.
- Brett-Green, B., E. Fifkova, et al. (2003). "A multisensory zone in rat parietotemporal cortex: intra- and extracellular physiology and thalamocortical connections." *J Comp Neurol* **460**(2): 223-37.
- Bruce, C., R. Desimone, et al. (1981). "Visual properties of neurons in a polysensory area in superior temporal sulcus of the macaque." *J Neurophysiol* **46**(2): 369-84.
- Callan, D. E., J. A. Jones, et al. (2003). "Neural processes underlying perceptual enhancement by visual speech gestures." *Neuroreport* **14**(17): 2213-8.
- Calvert, G., C. Spence, et al. (2004). *The handbook of multisensory processes*. Cambridge, Mass., MIT Press.
- Calvert, G. A. (2001a). "Crossmodal processing in the human brain: insights from functional neuroimaging studies." *Cereb Cortex* **11**(12): 1110-23.
- Calvert, G. A., M. J. Brammer, et al. (1999). "Response amplification in sensory-specific cortices during crossmodal binding." *Neuroreport* **10**(12): 2619-23.
- Calvert, G. A., R. Campbell, et al. (2000). "Evidence from functional magnetic resonance imaging of crossmodal binding in the human heteromodal cortex." *Curr Biol* **10**(11): 649-57.
- Calvert, G. A., P. C. Hansen, et al. (2001b). "Detection of audio-visual integration sites in humans by application of electrophysiological criteria to the BOLD effect." *Neuroimage* **14**(2): 427-38.
- Chao, L. L., J. V. Haxby, et al. (1999). "Attribute-based neural substrates in temporal cortex for perceiving and knowing about objects." *Nat Neurosci* **2**(10): 913-9.
- Colonius, H. & A. Diederich (2004). "Why aren't all deep superior colliculus neurons multisensory? A Bayes' ratio analysis." *Cogn Affect Behav Neurosci* **4**(3): 344-53.
- Dahl, C. D., N. K. Logothetis, et al. (2009). "Spatial organization of multisensory responses in temporal association cortex." *J Neurosci* **29**(38): 11924-32.

- Dijkerman, H. C. & E. H. de Haan (2007). "Somatosensory processes subserving perception and action." *Behav Brain Sci* **30**(2): 189-201; discussion 201-39.
- Downar, J., A. P. Crawley, et al. (2000). "A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment." *Nat Neurosci* **3**(3): 277-83.
- Downar, J., A. P. Crawley, et al. (2001). "The effect of task relevance on the cortical response to changes in visual and auditory stimuli: an event-related fMRI study." *Neuroimage* **14**(6): 1256-67.
- Downing, P. E., Y. Jiang, et al. (2001). "A cortical area selective for visual processing of the human body." *Science* **293**(5539): 2470-3.
- Driver, J. & T. Noesselt (2008). "Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments." *Neuron* **57**(1): 11-23.
- Ernst, M. O. & H. H. Bühlhoff (2004). "Merging the senses into a robust percept." *Trends Cogn Sci* **8**(4): 162-9.
- Fischer, B. (2007). Hören - Sehen - Blicken - Zählen: Teilleistungen und ihre Störungen. Bern, Austria, Hans Huber Verlag.
- Forman, S. D., J. D. Cohen, et al. (1995). "Improved assessment of significant activation in functional magnetic resonance imaging (fMRI): use of a cluster-size threshold." *Magn Reson Med* **33**(5): 636-47.
- Foxe, J. J. & S. Molholm (2009). "Ten years at the Multisensory Forum: musings on the evolution of a field." *Brain Topogr* **21**(3-4): 149-54.
- Foxe, J. J. & C. E. Schroeder (2005). "The case for feedforward multisensory convergence during early cortical processing." *Neuroreport* **16**(5): 419-23.
- Foxe, J. J., G. R. Wylie, et al. (2002). "Auditory-somatosensory multisensory processing in auditory association cortex: an fMRI study." *J Neurophysiol* **88**(1): 540-3.
- Fu, K. M., T. A. Johnston, et al. (2003). "Auditory cortical neurons respond to somatosensory stimulation." *J Neurosci* **23**(20): 7510-5.
- Fullerton, B. C. & D. N. Pandya (2007). "Architectonic analysis of the auditory-related areas of the superior temporal region in human brain." *J Comp Neurol* **504**(5): 470-98.
- Genovese, C. R., N. A. Lazar, et al. (2002). "Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate." *Neuroimage* **15**(4): 870-8.
- Ghazanfar, A. A. & C. E. Schroeder (2006). "Is neocortex essentially multisensory?" *Trends Cogn Sci* **10**(6): 278-85.
- Goebel, R., F. Esposito, et al. (2006). "Analysis of functional image analysis contest (FIAC) data with brainvoyager QX: From single-subject to cortically aligned group general linear model analysis and self-organizing group independent component analysis." *Hum Brain Mapp* **27**(5): 392-401.
- Goebel, R. & N. Kriegeskorte (2005). Datenanalyse für funktionell bildgebende Verfahren. *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen*. H. Walter & M. Barth. Stuttgart, Schattauer.
- Goebel, R. & N. van Atteveldt (2009). "Multisensory functional magnetic resonance imaging: a future perspective." *Exp Brain Res* **198**(2-3): 153-64.

- Gondan, M. & B. Röder (2006). "A new method for detecting interactions between the senses in event-related potentials." *Brain Res* **1073-1074**: 389-97.
- Grefkes, C., P. H. Weiss, et al. (2002). "Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study implies equivalencies between humans and monkeys." *Neuron* **35**(1): 173-84.
- Grill-Spector, K. & R. Malach (2004). "The human visual cortex." *Annu Rev Neurosci* **27**: 649-77.
- Hairston, W. D., J. H. Burdette, et al. (2005). "Altered temporal profile of visual-auditory multisensory interactions in dyslexia." *Exp Brain Res* **166**(3-4): 474-80.
- Haxby, J. V., B. Horwitz, et al. (1994). "The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations." *J Neurosci* **14**(11 Pt 1): 6336-53.
- Hein, G., O. Döhrmann, et al. (2007). "Object familiarity and semantic congruency modulate responses in cortical audiovisual integration areas." *J Neurosci* **27**(30): 7881-7.
- Hocking, J. & C. J. Price (2009). "Dissociating verbal and nonverbal audiovisual object processing." *Brain Lang* **108**(2): 89-96.
- Holdstock, J. S., J. Hocking, et al. (2009). "Integrating visual and tactile information in the perirhinal cortex." *Cereb Cortex* **19**(12): 2993-3000.
- Holmes, N. P. & C. Spence (2005). "Multisensory integration: space, time and superadditivity." *Curr Biol* **15**(18): R762-4.
- <http://ftp.neurop.ruhr-uni-bochum.de>.
- <http://www.musik.uni-osnabrueck.de>.
- <http://www.optik-brandstaetter.at>.
- <http://www.saegewerk-braun.de>.
- <http://www.sanitaetshaus-soika.de>.
- <http://www.scheffel.og.bw.schule.de>.
- Huettel, S. A., A. W. Song, et al. (2004). Functional magnetic resonance imaging. Sunderland, Mass., Sinauer Associates.
- Jäncke, L. (2005). Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften. Stuttgart, Kohlhammer.
- Jäncke, L., T. Wüstenberg, et al. (2002). "Phonetic perception and the temporal cortex." *Neuroimage* **15**(4): 733-46.
- Kaas, J. H. & T. A. Hackett (1998). "Subdivisions of auditory cortex and levels of processing in primates." *Audiol Neurootol* **3**(2-3): 73-85.
- Kaas, J. H. & T. A. Hackett (1999). "'What' and 'where' processing in auditory cortex." *Nat Neurosci* **2**(12): 1045-7.
- Kaas, J. H. & T. A. Hackett (2000). "Subdivisions of auditory cortex and processing streams in primates." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(22): 11793-9.
- Kanwisher, N., J. McDermott, et al. (1997). "The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception." *J Neurosci* **17**(11): 4302-11.
- Kayser, C., C. I. Petkov, et al. (2005). "Integration of touch and sound in auditory cortex." *Neuron* **48**(2): 373-84.
- Kayser, C., C. I. Petkov, et al. (2007). "Functional imaging reveals visual modulation of specific fields in auditory cortex." *J Neurosci* **27**(8): 1824-35.

- Kriegstein, K. V. & A. L. Giraud (2004). "Distinct functional substrates along the right superior temporal sulcus for the processing of voices." *Neuroimage* **22**(2): 948-55.
- Krubitzer, L., J. Clarey, et al. (1995). "A redefinition of somatosensory areas in the lateral sulcus of macaque monkeys." *J Neurosci* **15**(5 Pt 2): 3821-39.
- Lacey, S., N. Tal, et al. (2009). "A putative model of multisensory object representation." *Brain Topogr* **21**(3-4): 269-74.
- Lam, K., R. Kakigi, et al. (1999). "Effects of visual and auditory stimulation on somatosensory evoked magnetic fields." *Clin Neurophysiol* **110**(2): 295-304.
- Lam, K., R. Kakigi, et al. (2001). "Attention and visual interference stimulation affect somatosensory processing: a magnetoencephalographic study." *Neuroscience* **104**(3): 689-703.
- Laurienti, P. J., J. H. Burdette, et al. (2002). "Deactivation of sensory-specific cortex by cross-modal stimuli." *J Cogn Neurosci* **14**(3): 420-9.
- Laurienti, P. J., T. J. Perrault, et al. (2005). "On the use of superadditivity as a metric for characterizing multisensory integration in functional neuroimaging studies." *Exp Brain Res* **166**(3-4): 289-97.
- Laurienti, P. J., M. T. Wallace, et al. (2003). "Cross-modal sensory processing in the anterior cingulate and medial prefrontal cortices." *Hum Brain Mapp* **19**(4): 213-23.
- Leonhart, R. (2004). *Lehrbuch Statistik: Einstieg und Vertiefung*. Bern {[u.a.]}, Huber.
- Lewis, J. W., J. A. Brefczynski, et al. (2005). "Distinct cortical pathways for processing tool versus animal sounds." *J Neurosci* **25**(21): 5148-58.
- Lewis, J. W., F. L. Wightman, et al. (2004). "Human brain regions involved in recognizing environmental sounds." *Cereb Cortex* **14**(9): 1008-21.
- Lütkenhöner, B., C. Lammertmann, et al. (2002). "Magnetoencephalographic correlates of audiotactile interaction." *Neuroimage* **15**(3): 509-22.
- Macaluso, E. (2006). "Multisensory processing in sensory-specific cortical areas." *Neuroscientist* **12**(4): 327-38.
- Macaluso, E., N. George, et al. (2004). "Spatial and temporal factors during processing of audiovisual speech: a PET study." *Neuroimage* **21**(2): 725-32.
- Makin, T. R., N. P. Holmes, et al. (2008). "On the other hand: dummy hands and peripersonal space." *Behav Brain Res* **191**(1): 1-10.
- Malach, R., J. B. Reppas, et al. (1995). "Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex." *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**(18): 8135-9.
- Martuzzi, R., M. M. Murray, et al. (2007). "Multisensory interactions within human primary cortices revealed by BOLD dynamics." *Cereb Cortex* **17**(7): 1672-9.
- Massaro, D. W. (2003). Speech perception and recognition, theories and models of. *Encyclopedia of cognitive science*. L. Nadel. New York, Nature Publishing Group.
- Matsushashi, M., A. Ikeda, et al. (2004). "Multisensory convergence at human temporo-parietal junction - epicortical recording of evoked responses." *Clin Neurophysiol* **115**(5): 1145-60.
- McGurk, H. & J. MacDonald (1976). "Hearing lips and seeing voices." *Nature* **264**(5588): 746-8.

- Menzel, R. R. & D. S. Barth (2005). "Multisensory and secondary somatosensory cortex in the rat." *Cereb Cortex* **15**(11): 1690-6.
- Milner, M. & M. A. Goodale (1995). *The visual brain in action*. New York, Oxford University Press.
- Müller-Vahl, K. (2009). *Wahn bei sensorischer Beeinträchtigung Seltene Wahnstörungen: Psychopathologie - Diagnostik - Therapie*. P. Garlipp & H. Haltenhof, Steinkopff.
- Murray, M. M., C. M. Michel, et al. (2004). "Rapid discrimination of visual and multisensory memories revealed by electrical neuroimaging." *Neuroimage* **21**(1): 125-35.
- Naghavi, H. R., J. Eriksson, et al. (2007). "The claustrum/insula region integrates conceptually related sounds and pictures." *Neurosci Lett* **422**(1): 77-80.
- Nakamura, K., R. Kawashima, et al. (2000). "Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing. A PET study." *Brain* **123 (Pt 9)**: 1903-12.
- Naumer, M. J. (2006). *Object perception by ear and eye*. Maastricht.
- Naumer, M. J., V. Petkova, et al. (2004). *Paying attention to multisensory objects. 10th Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping*. Budapest, Hungary.
- Naumer, M. J., L. Ratz, et al. (2009a). *Visuo-haptic convergence in a cortico-cerebellar network. in Begutachtung*.
- Naumer, M. J., W. Singer, et al. (2002a). *Audio-visual perception of natural objects. 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain*. Sendai, Japan.
- Naumer, M. J., W. Singer, et al. (2002b). *FMRI-Studies of category-specific audio-visual processing - auditory cortex. 3rd Annual Meeting of the International Multisensory Research Forum*. Geneva, Switzerland.
- Naumer, M. J. & J. J. van den Bosch (2009b). "Touching sounds: thalamocortical plasticity and the neural basis of multisensory integration." *J Neurophysiol* **102**(1): 7-8.
- Newell, F. N. (2004). *Cross-modal object recognition. The handbook of multisensory processes*. G. Calvert, Spence, C., Stein, B. E. . Cambridge, Mass., MIT Press: 17.
- Olson, I. R., J. C. Gatenby, et al. (2002). "A comparison of bound and unbound audio-visual information processing in the human cerebral cortex." *Brain Res Cogn Brain Res* **14**(1): 129-38.
- Pascual-Leone, A. & R. Hamilton (2001). "The metamodal organization of the brain." *Prog Brain Res* **134**: 427-45.
- Pastor, M. A., E. Macaluso, et al. (2008). "Putaminal activity is related to perceptual certainty." *Neuroimage* **41**(1): 123-9.
- Peltier, S., R. Stilla, et al. (2007). "Activity and effective connectivity of parietal and occipital cortical regions during haptic shape perception." *Neuropsychologia* **45**(3): 476-83.
- Pourtois, G. & B. de Gelder (2002). "Semantic factors influence multisensory pairing: a transcranial magnetic stimulation study." *Neuroreport* **13**(12): 1567-73.
- Rauschecker, J. P. (1998). "Cortical processing of complex sounds." *Curr Opin Neurobiol* **8**(4): 516-21.

- Rauschecker, J. P. & B. Tian (2000). "Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(22): 11800-6.
- Rauschecker, J. P., B. Tian, et al. (1995). "Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex." *Science* **268**(5207): 111-4.
- Reed, C. L., R. L. Klatzky, et al. (2005). "What vs. where in touch: an fMRI study." *Neuroimage* **25**(3): 718-26.
- Reed, C. L., S. Shoham, et al. (2004). "Neural substrates of tactile object recognition: an fMRI study." *Hum Brain Mapp* **21**(4): 236-46.
- Reinberger, M.-S. (2007). "Auch die Augen hören mit." *Die Welt im Kopf* **1/2007**.
- Renier, L. A., I. Anurova, et al. (2009). "Multisensory integration of sounds and vibrotactile stimuli in processing streams for "what" and "where"." *J Neurosci* **29**(35): 10950-60.
- Riesenhuber, M. & T. Poggio (2000). "Models of object recognition." *Nat Neurosci* **3 Suppl**: 1199-204.
- Ro, T., J. Hsu, et al. (2009). "Sound enhances touch perception." *Exp Brain Res* **195**(1): 135-43.
- Rolls, E. T. & M. J. Tovee (1995). "Sparseness of the neuronal representation of stimuli in the primate temporal visual cortex." *J Neurophysiol* **73**(2): 713-26.
- Ross, L. A., D. Saint-Amour, et al. (2007). "Impaired multisensory processing in schizophrenia: deficits in the visual enhancement of speech comprehension under noisy environmental conditions." *Schizophr Res* **97**(1-3): 173-83.
- Saito, D. N., T. Okada, et al. (2003). "Tactile-visual cross-modal shape matching: a functional MRI study." *Brain Res Cogn Brain Res* **17**(1): 14-25.
- Sanabria, D., S. Soto-Faraco, et al. (2005). "Assessing the effect of visual and tactile distractors on the perception of auditory apparent motion." *Exp Brain Res* **166**(3-4): 548-58.
- Sapountzis, P., D. Schluppeck, et al. (2009). "A comparison of fMRI adaptation and multivariate pattern classification analysis in visual cortex." *Neuroimage*.
- Schlack, A., S. J. Sterbing-D'Angelo, et al. (2005). "Multisensory space representations in the macaque ventral intraparietal area." *J Neurosci* **25**(18): 4616-25.
- Schroeder, C. E., R. W. Lindsley, et al. (2001). "Somatosensory input to auditory association cortex in the macaque monkey." *J Neurophysiol* **85**(3): 1322-7.
- Schürmann, M., G. Caetano, et al. (2006). "Touch activates human auditory cortex." *Neuroimage* **30**(4): 1325-31.
- Schürmann, M., G. Caetano, et al. (2004). "Hands help hearing: facilitatory audiotactile interaction at low sound-intensity levels." *J Acoust Soc Am* **115**(2): 830-2.
- Sestieri, C., R. Di Matteo, et al. (2006). ""What" versus "where" in the audiovisual domain: an fMRI study." *Neuroimage* **33**(2): 672-80.
- Shah, N. J., J. C. Marshall, et al. (2001). "The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic resonance imaging study with clinical implications." *Brain* **124**(Pt 4): 804-15.

- Siemens AG, M. S. (2003). *Magnete, Spins und Resonanzen*. Erlangen, Siemens AG.
- Smith, E. G. & L. Bennetto (2007). "Audiovisual speech integration and lipreading in autism." *J Child Psychol Psychiatry* **48**(8): 813-21.
- Soto-Faraco, S. & G. Deco (2009). "Multisensory contributions to the perception of vibrotactile events." *Behav Brain Res* **196**(2): 145-54.
- Soto-Faraco, S., C. Spence, et al. (2004). "Congruency effects between auditory and tactile motion: extending the phenomenon of cross-modal dynamic capture." *Cogn Affect Behav Neurosci* **4**(2): 208-17.
- Stanford, T. R. & B. E. Stein (2007). "Superadditivity in multisensory integration: putting the computation in context." *Neuroreport* **18**(8): 787-92.
- Stein, B. E. & M. A. Meredith (1993). *The merging of the senses*. Cambridge, Mass., MIT Press.
- Stein, B. E. & T. R. Stanford (2008). "Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron." *Nat Rev Neurosci* **9**(4): 255-66.
- Sternberg, S. (1969). "Memory-scanning: mental processes revealed by reaction-time experiments." *Am Sci* **57**(4): 421-57.
- Stevenson, R. A., M. L. Geoghegan, et al. (2007). "Superadditive BOLD activation in superior temporal sulcus with threshold non-speech objects." *Exp Brain Res* **179**(1): 85-95.
- Stevenson, R. A., S. Kim, et al. (2009). "An additive-factors design to disambiguate neuronal and areal convergence: measuring multisensory interactions between audio, visual, and haptic sensory streams using fMRI." *Exp Brain Res* **198**(2-3): 183-94.
- Stilla, R. & K. Sathian (2008). "Selective visuo-haptic processing of shape and texture." *Hum Brain Mapp* **29**(10): 1123-38.
- Surguladze, S. A., G. A. Calvert, et al. (2001). "Audio-visual speech perception in schizophrenia: an fMRI study." *Psychiatry Res* **106**(1): 1-14.
- Tal, N. & A. Amedi (2009). "Multisensory visual-tactile object related network in humans: insights gained using a novel crossmodal adaptation approach." *Exp Brain Res* **198**(2-3): 165-82.
- Talairach, J. & P. Tournoux (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York, Thieme.
- Talavage, T. M., M. I. Sereno, et al. (2004). "Tonotopic organization in human auditory cortex revealed by progressions of frequency sensitivity." *J Neurophysiol* **91**(3): 1282-96.
- Thompson, R. F. (1994). *Das Gehirn : von der Nervenzelle zur Verhaltenssteuerung*. Heidelberg [u.a.], Spektrum Akad. Verl.
- Trepel, M. (2004). *Neuroanatomie : Struktur und Funktion*. München [u.a.], Urban und Fischer.
- Tyler, L. K., E. A. Stamatakis, et al. (2004). "Processing objects at different levels of specificity." *J Cogn Neurosci* **16**(3): 351-62.
- Ungerleider, L. G. & J. V. Haxby (1994). "'What' and 'where' in the human brain." *Curr Opin Neurobiol* **4**(2): 157-65.
- Ungerleider, L. G. & M. Mishkin (1982). *Two cortical visual systems. Analysis of visual behavior*. D. J. Ingle, M. A. Goodale & R. J. Mansfield. Cambridge, Mass., MIT Press.
- van Atteveldt, N., E. Formisano, et al. (2004). "Integration of letters and speech sounds in the human brain." *Neuron* **43**(2): 271-82.

- Van Boven, R. W., J. E. Ingeholm, et al. (2005). "Tactile form and location processing in the human brain." *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(35): 12601-5.
- Wallace, M. T., R. Ramachandran, et al. (2004). "A revised view of sensory cortical parcellation." *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(7): 2167-72.
- Wallace, M. T. & B. E. Stein (2001). "Sensory and multisensory responses in the newborn monkey superior colliculus." *J Neurosci* **21**(22): 8886-94.
- Weigelt, S., L. Muckli, et al. (2008). "Functional magnetic resonance adaptation in visual neuroscience." *Rev Neurosci* **19**(4-5): 363-80.
- Woods, D. L. & C. Alain (2009). "Functional imaging of human auditory cortex." *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* **17**(5): 407-11.
- Yin, Q., J. Qiu, et al. (2008). "Cognitive conflict in audiovisual integration: an event-related potential study." *Neuroreport* **19**(5): 575-8.
- Ylipaavalniemi, J., E. Savia, et al. (2009). "Dependencies between stimuli and spatially independent fMRI sources: towards brain correlates of natural stimuli." *Neuroimage* **48**(1): 176-85.
- Zatorre, R. J., M. Jones-Gotman, et al. (1992). "Functional localization and lateralization of human olfactory cortex." *Nature* **360**(6402): 339-40.
- Zhang, N., X. H. Zhu, et al. (2005). "Influence of gradient acoustic noise on fMRI response in the human visual cortex." *Magn Reson Med* **54**(2): 258-63.
- Zmigrod, S., M. Spape, et al. (2009). "Intermodal event files: integrating features across vision, audition, taction, and action." *Psychol Res* **73**(5): 674-84.

10 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---------------------------------------------------------|
| 3-D | dreidimensional |
| 3-D-MRI | three-dimensional-magnetic-resonance-imaging |
| A | auditorisch |
| AC-PC | anteriore-Kommissur-posteriore-Kommissur |
| AH | audio-haptisch |
| ANT | anterior |
| AV | audio-visuell |
| AVH | audio-visuo-haptisch |
| B_0 | Magnetfeld |
| B_T | Transversalfeld |
| BOLD | Blood Oxygenation Level Dependent |
| bzw. | beziehungsweise |
| ca. | circa |
| CM | caudomediales Areal im auditorischen Kortex des Makaken |
| COR | Koronalebene, Frontalebene |
| d. h. | das heißt |
| dHb | deoxygeniertes Hämoglobin |
| EPI | Echo-Planar-Imaging |
| FDR | false discovery rate |
| FLASH | Fast Low Angle Shot |
| fMRT/fMRI | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| GLM | General Linear Model |

| | |
|----------|--------------------------------------------------------|
| H | haptisch |
| Hb | oxygeniertes Hämoglobin |
| IPS | intraparietaler Sulcus |
| L | links |
| LH | linke Hemisphäre |
| LOC | lateraler okzipitaler Komplex |
| LOtv | taktil-visuelle Region innerhalb des LOC |
| M | motor |
| M_{xy} | Transversalmagnetisierung |
| M_z | Longitudinalmagnetisierung |
| mm | Millimeter |
| MP-RAGE | Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo |
| MR | Magnetresonanz |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| ms | Millisekunde |
| MTG | medialer temporaler Gyrus |
| n. | nervi |
| Ncl. | Nucleus |
| Ncll. | Nuclei |
| P | posterior |
| pSTS | posteriorer superiorer temporaler Sulcus |
| R | rechts |
| RH | rechte Hemisphäre |

| | |
|----------------|------------------------------------------------------|
| ROI | Region of Interest |
| SI | primärer somatosensorischer Kortex |
| SII | sekundärer somatosensorischer Kortex |
| SAG | Sagittalebene |
| sec | Sekunde |
| STG | superiorer temporaler Gyrus |
| STP | superior temporale polysensorische Region im Makaken |
| STS | superiorer temporaler Sulcus |
| T ₁ | Längsrelaxationszeit |
| T ₂ | Querrelaxationszeit |
| TPO | polysensorisches Areal im STS des Makaken |
| TRA | Transversalebene, Horizontalebene |
| V | visuell |
| V1 | primäre Sehrinde |
| VH | visuo-haptisch |
| z. B. | zum Beispiel |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

11 Anhang

11.1 Fragebogen

Klinikum der J.W. Goethe-Universität
Schleusenweg 2-16

Brain Imaging Center
60528 Frankfurt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
Liebe Probandin, lieber Proband,

wir wollen eine Untersuchung mit einem sehr starken Magnetfeld durchführen. Dazu ist es erforderlich, daß Sie uns noch einige Fragen beantworten.

Name _____ Geb.-Datum _____
Gewicht _____

1. Tragen Sie einen Herzschrittmacher?
(Wenn ja, kann die Untersuchung nicht durchgeführt werden!) Ja Nein
2. Haben Sie Fieber? Ja Nein
3. Sind Sie schon einmal operiert worden? Ja Nein
4. Sind in Ihrem Körper evtl. Metallteile?
(z.B. Splitter, Clips oder Klammern nach Operationen) Ja Nein
5. Hatten Sie schon einmal eine Metallsplittersverletzung (z.B. am Auge)? Ja Nein
6. Sind oder waren Sie in der metallverarbeitenden Branche tätig? Ja Nein
7. Tragen Sie einen Neurostimulator oder eine Medikamentenpumpe? Ja Nein
8. Tragen Sie ein Hörgerät?
(Dieses sollte zur Untersuchung herausgenommen werden) Ja Nein
9. Haben Sie Zahnersatz zum Herausnehmen?
(Er sollte herausgenommen werden) Ja Nein
10. Leiden Sie unter Platzangst (z.B. beim Aufzugfahren)? Ja Nein
11. Haben Sie ein Tattoo oder Piercing?
(Es könnte evtl. warm werden, bitte informieren Sie uns dann sofort!) Ja Nein
12. Sind Sie geschminkt?
(Make-Up könnte sich erhitzen, bitte schminken Sie sich ab!) Ja Nein
13. Tragen Sie einen Bügel-BH?
(Metallbügel können warm werden, bitte legen Sie ihn ab!) Ja Nein
14. Tragen Sie eine Spirale? Ja Nein
15. Besteht eine Schwangerschaft? Ja Nein

*bitte die Informationen auf der Rückseite lesen
und den Bogen unterschreiben!*

Bitte beachten Sie beim Betreten des Untersuchungsbereiches:

- Legen Sie alle Metallgegenstände ab, wie z.B. Taschenmesser, Feuerzeug, Kleingeld, Schlüssel, Haarnadeln usw. Diese könnten in den Magneten hineingezogen werden und zu Verletzungen führen oder die Bildqualität verschlechtern.
- Legen Sie Ihren Schmuck und Ihre Uhr ab. Uhren können im Magnetfeld stehen bleiben oder dauerhaft beschädigt werden.
- Nehmen Sie keine Scheckkarten oder Kreditkarten mit in den Untersuchungsraum. Die Magnetstreifen werden unwiederbringlich gelöscht. Dies gilt auch für Magnetbänder (z.B. von Diktiergeräten).
- Wenn Sie noch weitere Fragen haben, beantworten wir Ihnen diese selbstverständlich gerne.

Ich bestätige hiermit, dass ich die obigen Fragen gewissenhaft beantwortet und die allgemeinen Informationen zur Kenntnis genommen habe.

_____ Datum

_____ Unterschrift

12 Publikationen

Fachzeitschriftenartikel

- Naumer, M. J., Ratz, L., Yalachkov, Y., Polony, A., Doehrmann, O., Müller, N. G., Kaiser, J. & Hein, G. (in Begutachtung).
Visuo-haptic convergence in a cortico-cerebellar network.
- Naumer, M. J., Polony, A., Yalachkov, Y., Ratz, L., Hein, G., Doehrmann, O., Kaiser, J. & Vincent van de Ven (in Begutachtung).
Audio-visual and visuo-tactile integration in the human thalamus.

Buchkapitel

- Marcus J. Naumer, Jasper J. F. van den Bosch, Andrea Polony & Jochen Kaiser.
Multisensory functional magnetic resonance imaging.
in *Multisensory object perception in the primate brain* herausgegeben von Marcus J. Naumer & Jochen Kaiser (2010).

Vorträge

- Polony, A., Ratz, L., Doehrmann, O., Kaiser, J. & Naumer, M. J.
Audio-tactile integration of meaningful objects in the human brain.
8th Annual Meeting of the International Multisensory Research Forum vom 05. – 07.07.2007 in Sydney, Australien.

Posterpräsentationen

- Polony, A., Ratz, L., Doehrmann, O., Kaiser, J. & Naumer, M. J.
Audio-tactile integration of meaningful objects in the human brain.
33. Fachtagung "Psychologie und Gehirn" vom 07. – 09.06.2007 in Dortmund.

13 Danksagung

Ich möchte vielen Menschen danken, die einen wesentlichen Teil zu dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Ich bin sehr dankbar für ihre Hilfe und Unterstützung.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Dr. Marcus J. Naumer. Er hat mir jederzeit tatkräftig geholfen und meine zahlreichen Fragen immer wieder von Neuem beantwortet. Er verstand es, mir seine Freude und Faszination an dieser Arbeit zu vermitteln und seine Begeisterung für das Gebiet der Neurowissenschaft an mich weiterzugeben. Vielen Dank für die hervorragende und herzliche Betreuung!

Herzlich möchte ich Prof. Dr. Jochen Kaiser danken. Sein großes fachliches Wissen und seine konstruktive Kritik haben mir sehr geholfen. Es ist beeindruckend, was für eine gemeinschaftliche Atmosphäre bei hohem fachlichem Niveau im Institut für Medizinische Psychologie vorliegt und wie freundlich und kompetent die Doktoranden hier einbezogen und betreut werden.

Den Mitarbeitern und ehemaligen Mitarbeitern des Instituts möchte ich ebenfalls danken. Insbesondere Dr. Christoph Bledowski, Dr. Oliver Döhrmann, Dr. Christian Altmann und Benjamin Rahm haben durch Kritik, Diskussionen und Rat wertvolle Beiträge zu dieser Arbeit geleistet. Auch Monika Geis-Dogrueel und alle anderen Kollegen haben dazu beigesteuert, dass ich mich gerne an meine Doktorandenzeit zurückerinnern werde.

Weiterer Dank geht an Tim Wallenhorst für die Hilfe bei der Durchführung der Messungen und an Prof. Dr.-Ing. Wolfgang Popp für zahlreiche kritische Anregungen.

Meinen Eltern Peter und Alexandra Polony sowie meinem Bruder Christian möchte ich ganz besonders danken für ihre unermessliche und wertvolle Unterstützung und ihr Vertrauen in mich. Sie haben mir während des Studiums und der Promotion viel Rückhalt gegeben. Lars, ich danke Dir für sämtliche Hilfe und Motivation, Du hast einen wichtigen Bestandteil zu dieser Arbeit beigetragen.

14 Lebenslauf

Geburtsdatum: 17. Februar 1983
 Familienstand: ledig, keine Kinder
 Geburtsort: Frankfurt am Main
 Nationalität: deutsch
 Religion: römisch-katholisch

Schulbildung:

| | |
|-------------|------------------------------------------------------------------------|
| 1989 – 1993 | Geschwister-Scholl-Grundschule in Schwalbach |
| 1993 – 2002 | Albert-Einstein-Gymnasium in Schwalbach |
| 2002 | Abschluss mit allgemeiner Hochschulreife |
| 1999 – 2000 | Auslandsschuljahr an der Hazen High School in Renton, Washington State |

Studium:

| | |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 10/2002 – 06/2009 | Medizinstudium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main |
| 10/2004 | Erstes Staatsexamen |
| 06/2009 | Zweites Staatsexamen |
| 19.08.2009 | Approbation |

Famulaturen:

| | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Frühjahr 2005 | Asklepiosklinik in Langen: Innere Medizin |
| Sommer 2005 | Universidade Federal Do Ceara in Fortaleza, Brasilien: Pädiatrie |
| Frühjahr 2006 | Gemeinschaftspraxis Dr. Heck, Dr. Kempa, Dr. Luckau in Frankfurt: Allgemeinmedizin, Chirotherapie und Sportmedizin |
| Frühjahr 2007 | Clementine Kinderhospital in Frankfurt: Pädiatrie |

Praktisches Jahr (08/2007-07/2008):

| | |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1. Tertial | Universitätsklinikum Frankfurt am Main: Pädiatrie |
| 2. Tertial (erste Hälfte) | Universitätsklinikum Frankfurt am Main: Innere Medizin |
| 2. Tertial (zweite Hälfte) | Royal Prince Alfred Hospital in Sydney, Australien: Innere Medizin |
| 3. Tertial | Cairns Base Hospital in Cairns, Australien: Chirurgie |

Promotion:

Promotion an der Goethe-Universität Frankfurt am Main
 Institut für Medizinische Psychologie
 Direktor: Prof. Dr. Jochen Kaiser

Schwalbach, den 9. Mai 2010

15 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Multisensorische Integration natürlicher Objekte mit dem Schwerpunkt audio-haptischer und audio-visuo-haptischer Integration – eine fMRT-Studie

im Institut für Medizinische Psychologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main unter Leitung von Prof. Dr. Jochen Kaiser ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation eingereicht.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Schwalbach, den 9. Mai 2010

Andrea Polony