

Aus dem Institut für Klinische Radiologie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser

**fMRT der P300: Modifikation der klassischen  
EEG-Untersuchung für die fMRT.**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Dominik Felix Bernhard Morhard  
aus Ludwigshafen am Rhein

2004

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der  
Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. N. Dieringer  
Prof. Dr. K. O. Schneider  
Prof. Dr. A. Danek

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Dr. L. Jäger

**Dekan:** Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter

**Tag der mündlichen Prüfung:** 22.01.2004

<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>2. GRUNDLAGEN .....</b>	<b>5</b>
2.1 Ereigniskorrelierte Potentiale.....	5
2.2 Die P300 im EEG .....	7
2.3 Klinische Bedeutung der P300.....	8
2.4 Klassische und moderne Untersuchungstechniken der P300.....	9
2.5 Der BOLD-Effekt.....	11
<b>3. MATERIAL UND METHODIK.....</b>	<b>13</b>
3.1 Probanden .....	13
3.2 Das P300-Paradigma .....	13
3.3 fMRT-Messung .....	14
3.4 Versuchsaufbau.....	16
3.5 Auswertung .....	17
3.6 Standardanalyse.....	20
3.7 Kortexbasierte Analyse .....	20
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>22</b>
4.1 Standardeinzelanalyse.....	22
4.2 Standardeinzelanalyse, seltene und häufige Ereignisse zusammengefaßt .....	24
4.3 Kortexbasierte Einzelanalyse, seltene vs. häufige Ereignisse.....	25
4.4 Standardgruppenanalyse, seltene vs. häufige Ereignisse .....	26
4.5 Kortexbasierte Gruppenanalyse.....	28
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>32</b>
5.1 Methodenkritische Diskussion.....	32
5.2 Vergleich des klassischen P300-Paradigmas gegenüber den fMRT-optimierten Paradigmen.....	34
5.3 Mögliche zukünftige Untersuchungsansätze .....	34
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>36</b>
<b>7. BILDERANHANG .....</b>	<b>38</b>
7.1 Standardeinzelanalyse, seltene und häufige Ergebnisse zusammengefaßt .....	38
7.2 Standardgruppenanalyse, seltene vs. häufige Ereignisse .....	45
7.3 Kortexbasierte Gruppenanalyse.....	57
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>65</b>
<b>9. GLOSSAR .....</b>	<b>67</b>
<b>10. DANKSAGUNG .....</b>	<b>69</b>
<b>11. LEBENS LAUF .....</b>	<b>70</b>

# 1. Einleitung

In den letzten hundert Jahren hat der Wissenszuwachs auf dem Gebiet der psychiatrischen Erkrankungen stark zugenommen. Dies gilt insbesondere für die zentralnervösen Pathomechanismen und deren hirnfunktioneller Korrelate. Allerdings konnte die Therapie nicht in gleichem Maße davon profitieren.

Dies liegt an der Komplexität des zentralen Nervensystems (ZNS). Selbst dem Einsatz moderner Bildgebungstechniken, wie zum Beispiel der Magnetresonanztomographie (MRT), die aufgrund ihres überragenden Weichteilkontrastes die räumlich strukturelle Auflösung des Gehirns deutlich verbesserte, blieb der Einblick in die funktionellen Korrelate psychischer Störungen durch diese Methoden auch weiterhin weitgehend verwehrt. Durch den Einsatz moderner nuklearmedizinischer und radiologischer Verfahren, wie der „Single Photon Emission Computed Tomography“ (SPECT) [24], der Protonenemissionstomographie (PET), sowie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) können heute Informationen über funktionelle Aspekte wie der Glukoseutilisation, der Hirndurchblutung und der Sauerstoffsättigung im ZNS gewonnen werden. Dies erlaubt einen indirekten Rückschluß auf neuronale Aktivitäten, auch wenn die zeitliche Auflösung der fMRT sowie die räumliche und zeitliche Auflösung der nuklearmedizinischen Methoden - verglichen mit der klassischen Elektroenzephalographie (EEG) - gering ist.

Ziel der Arbeit ist, den Vorteil der EEG - nämlich der überragenden zeitlichen Auflösung - mit den Vorteilen der MRT, der guten zeitlichen Auflösung bei gleichzeitig einzigartiger Ortsauflösung, zu verknüpfen, um morphologisch-funktionelle Korrelate psychiatrischer Erkrankungen zu detektieren. Anhand des etablierten akustischen P300-Paradigmas soll untersucht werden, ob die Möglichkeit besteht, die fMRT an die Erfordernisse der EEG anzupassen, um deren morphologisch- funktionelle Korrelate darstellen zu können.

## **2. Grundlagen**

### **2.1 Ereigniskorrelierte Potentiale**

Ereigniskorrelierte Potentiale (EKP) spiegeln hirnelektrische Prozesse wieder, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit bestimmten Ereignissen stehen. Hierbei kann es sich um sensorische Ereignisse wie z.B. akustische Reize, oder um enterozeptive Ereignisse wie z.B. muskuläre Aktivität oder um mentale Prozesse handeln. Durch die EKP ist es möglich, zentralnervöse Prozesse darzustellen, die sich im Rahmen von Millisekunden abspielen - also einem Bereich, in dem auch Bewusstseinsvorgänge und kognitive Prozesse ablaufen. Vor allem visuell evozierte Potentiale (VEP), akustisch evozierte Potentiale (AEP) und somatosensibel evozierte Potentiale (SEP) sind heutzutage von klinischer Bedeutung.

EKP werden in Verbindung mit einer Vielzahl sensorischer Ereignisse, aber auch einer Reihe anderer Ereignisse beobachtet, wie z.B. motorischer Aktivität, mentaler Operationen, Fehlen eines sensorischen Stimulus in einer Stimulusreihe usw. Dabei können die EKP sowohl dem Reiz vorausgehen, als auch mit zeitlicher Latenz auf ihn folgen, wie z.B. Hirnstammpotentiale, die erst mit 10ms Latenz nach einem akustischen Reiz auftreten oder die P300, welche mit einer Latenz von ca. 300ms nach seltenen und aufgabenrelevanten Ereignissen auftritt. Das P300-Paradigma wurde erstmals 1965 von Sutton et al. [25] beschrieben.

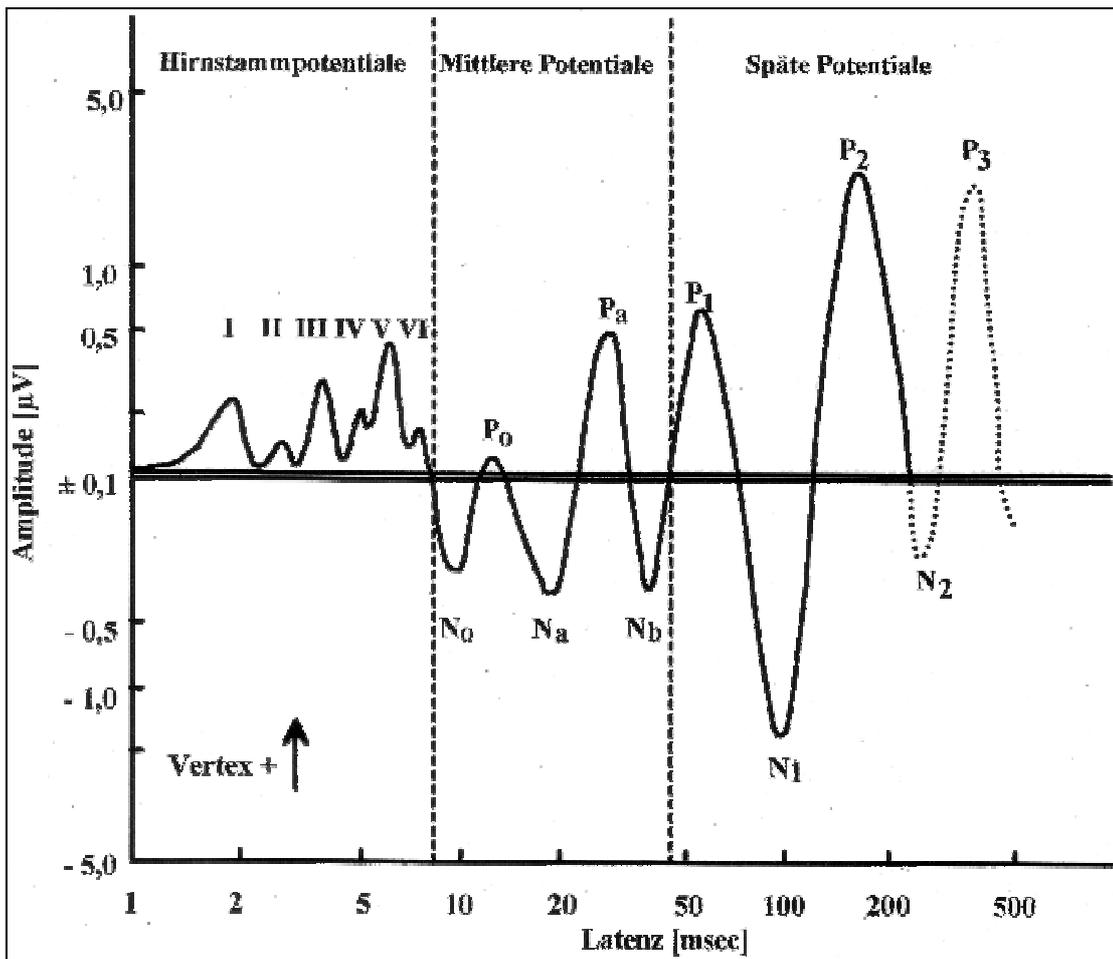


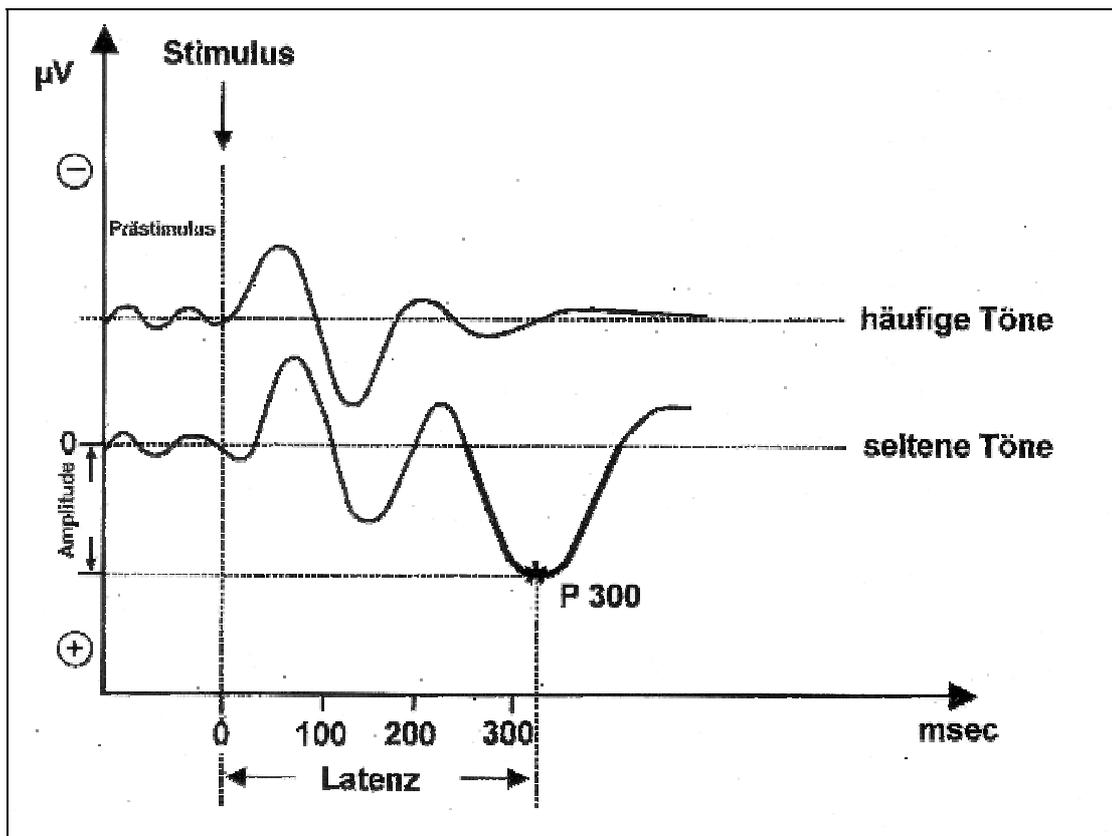
Abb. 2.1. Schematische Darstellung der AEP. Die P3-Komponente (P300) kommt nur unter besonderen Bedingungen, wie z.B. nach seltenen und aufgabenrelevanten Ereignissen, zur Darstellung. [11]

Es lassen sich frühe, bis 100 ms Latenz, und späte Potentiale unterscheiden (Abb. 2.1). Bei den frühen Potentialen sind die intraindividuellen Varianzen zu einem großen Teil durch physikalische Stimulus-Parameter wie Modalität, Intensität, Interstimulusintervall usw. zu erklären, wogegen bei den späten Potentialen die Varianz besser durch psychologische Konstrukte wie z.B. Aufmerksamkeit, Motivation, Wachheit, durch den Stimulus-Kontext sowie durch den Gesamtzustand und die Ausgangslage des Nervensystem erklärt wird. Die Trennlinien hierfür sind nicht immer scharf. Außerdem werden obligatorische Komponenten, welche

regelhaft nach jedem Stimulus zu finden sind, von den nicht-obligatorischen, wie z.B. die P300, die nur unter bestimmten Bedingungen auftritt, unterschieden.

## 2.2 Die P300 im EEG

Die P300 entspricht einem elektrophysiologischen EEG-Korrelat einer Erkennungsreaktion eines seltenen Reizes, akustisch oder visuell, in einer Umgebung von häufigen Reizen. Ein Versuchsaufbau mit Präsentation von seltenen Reizen in einer Umgebung von häufigen Reizen wird auch als „Oddball-Paradigma“ bezeichnet. Im Falle einer akustischen Stimulation werden über einen Kopfhörer in pseudo-randomisierter Folge binaural Töne in einer sehr gut wahrnehmbaren Lautstärke (meist 65dB SPL) angeboten. Hierbei gibt es häufige und seltene Töne (Verhältnis 4:1), die sich in ihrer Frequenz deutlich unterscheiden, z.B. 800 und 1600 Hertz. Das Interstimulusintervall beträgt 1 bis 2 Sekunden.



**Abb. 2.2.** Schematische Darstellung von Reizantworten nach häufigen (oben) und seltenen Tönen (unten). [11]

Der Proband wird angewiesen auf seltene Töne mit einer konkreten Aktion zu antworten, z.B. durch Mitzählen oder Betätigung eines Signalgebers. Hierbei wird die Mitarbeit des Patienten durch Kontrolle des korrekten Zählens oder der motorischen Antwort sichergestellt.

Im Rahmen von intracerebralen Ableitungen bei Epilepsie-Patienten wurde ersichtlich, daß an der Generierung der an der Kopfhaut ableitbaren P300 verschiedene kortiko-limbische Strukturen beteiligt sind. Hierzu zählen frontale und präfrontale Kortexareale, multimodale Assoziationskortex, limbische Strukturen im medialen - und bei akustischer Stimulation - auch im oberen Temporallappenbereich sowie im Hippokampus [10]. Auch wurden typische geschlechts- und altersabhängige Veränderungen der P300 an gesunden Probanden nachgewiesen. So zeigen die EEG weiblicher Probanden z.B. eine höhere Amplitude. Die Latenz der P300 nimmt mit zunehmenden Alter zu (0.92ms/Jahr) und die Amplitudenhöhe ab (0.14  $\mu$ V/Jahr) [13].

### **2.3 Klinische Bedeutung der P300**

Die Heterogenität der Krankheits- und Therapieverläufe schizophrener Erkrankungen, entsprechend der Heterogenität der ihnen zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse, erschwert die Therapieplanung und Aussagen zu ihren Prognosen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Suche nach Verlaufsprädiktoren. Die P300 ist das in Verbindung mit schizophrenen Störungen am intensivsten untersuchte EKP.

Bei schizophrenen Patienten ist die Amplitude der P300 niedriger als bei gesunden. Dies gilt für alle Patienten, unabhängig davon, ob sie sich in einer akuten Phase ihrer Erkrankung, oder in einer Remission befinden. Des weiteren tritt die Amplitudenreduktion bei medizierten und unmedizierten Erkrankten auf. Auch korreliert der Grad der P300-Reduktion mit dem Schweregrad der Erkrankung,

jedoch nicht mit den Symptomen bzw. dem momentanen psychischen Zustand [7], wohl aber mit dem Plasmaspiegel bestimmter Neuroleptika [15]. Auch zeigen Kinder schizophrener Eltern eine niedrigere P300-Amplitude [22].

Eine Amplitudenminderung der P300 ist weder ein hinreichendes noch ein notwendiges Merkmal einer schizophrenen Erkrankung. Niedrigere P300-Amplituden finden sich z.B. auch bei Demenzen, bei Alkoholabhängigkeit, und affektiven Störungen [1,4]. Darüber hinaus weisen nicht alle schizophrenen Patienten eine niedrigere P300 auf, sondern vermutlich nur eine Untergruppe [11-13,15]. Demnach ist die Amplitudenreduktion der P300 als schwacher Vulnerabilitätsmarker einzustufen.

## **2.4 Klassische und moderne Untersuchungstechniken der P300**

Klassischer Weise wird die P300 mit EEG und AEP untersucht. Das so generierte elektrophysiologische Potential in der EEG entsteht aus einer Summe von elektrischen Erregungen einzelner Zellen. Der entscheidende Vorteil der EEG-Untersuchung ist die exzellente zeitliche Auflösung. Jedoch ist die räumliche Auflösung der EEG limitiert und bewegt sich im Zentimeterbereich, wohingegen die fMRT eine räumliche Auflösung von etwa zwei bis drei Millimeter erreicht.

Die physiologische Grundlage der fMRT beruht auf der Tatsache, daß Nervenzellaktivität mit Veränderungen im lokalen Zellstoffwechsel, konkret mit dem Verbrauch von Sauerstoff und Glukose, einhergeht und als Reaktion darauf der cerebrale Blutfluß (CBF) zunimmt und dadurch auch die Sauerstoffsättigung des Blutes in dieser Region ansteigt.

Die Oxygenierung des Hämoglobins im Blut lässt sich mit Hilfe des „Blood Oxygenation Level-Dependent“-Kontrasts (BOLD) in der MRT, der sogenannten BOLD-fMRT bestimmen (Anmerkung: Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich fast ausschließlich mit der dem BOLD-Effekt zugrundeliegenden funktionellen MRT. Zur Vereinfachung wird zukünftig hierfür der allgemein gebräuchliche Begriff fMRT benutzt. Letztere Bezeichnung beinhaltet streng genommen jedoch wesentlich mehr

MR-Untersuchungstechniken, als nur die auf dem BOLD-Effekt basierenden Methoden, wie z.B. die MR-Spektroskopie, „Perfusion-Based Functional MRI“, oder „Flow-Based Functional MRI“).

Die fMRT weist zwar eine im Vergleich zur EEG überragende räumliche Auflösung auf, sie ist jedoch durch ihre, im Vergleich zur EEG, schlechte zeitliche Auflösung limitiert.

Neue Forschungsansätze versuchen nun die hervorragende zeitliche Auflösung der EEG mit der sehr guten räumlichen Auflösung der BOLD-fMRT zu kombinieren, jedoch ergeben sich hieraus folgende bisher ungelöste Probleme:

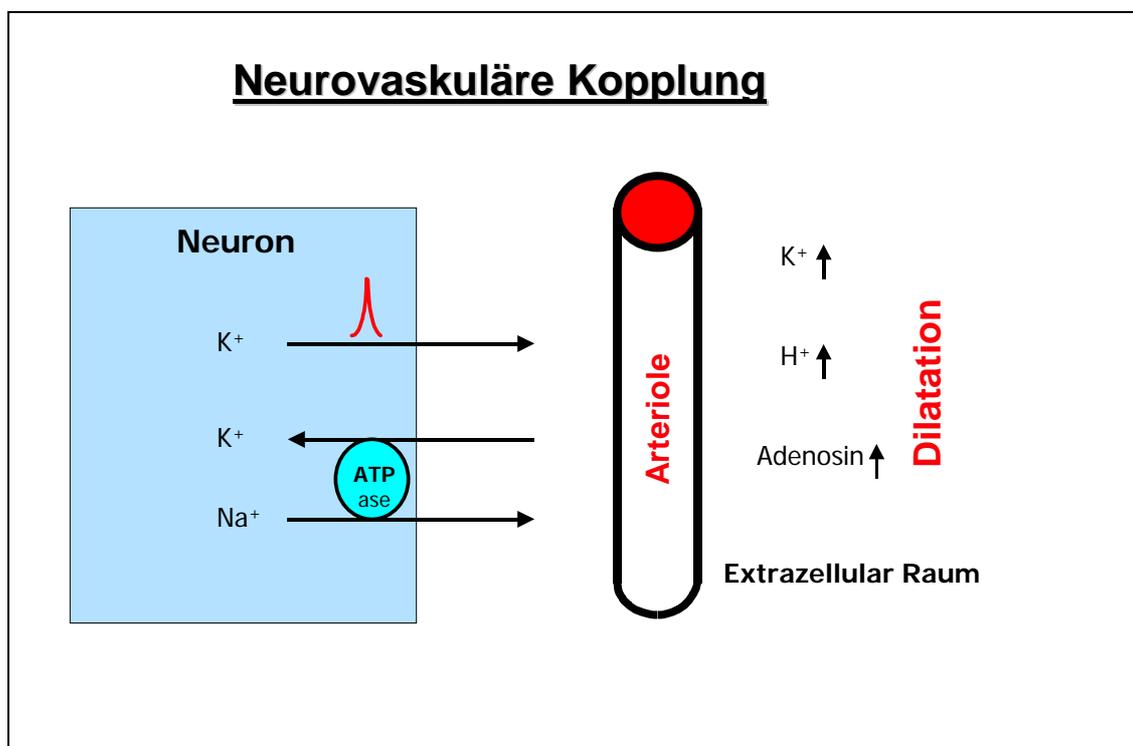
- a. Mit der fMRT ist es nicht möglich, im Gegensatz zur EEG, kontinuierlich Daten über den Aktivierungsgrad des Gehirns zu akquirieren, sondern es können nur einzelne „Momentaufnahmen“ in sequenzieller Reihenfolge bestimmt werden. Die minimale Intervalldauer zweier aufeinanderfolgenden Messungen liegt zwischen einer und drei Sekunden.
- b. Die Darbietung akustischer Reize ist für die klassische, auf AEP basierende, Untersuchung der P300 elementar. Um ungewollte Störfaktoren auszuschließen, wird die EEG-P300-Untersuchung unter Ausschluß von anderen Geräuschquellen durchgeführt. Dies ist mit der fMRT nicht möglich, da selbst mit speziellen Kopfhörern die durch die MRT entstehenden Geräusche, die durch die ständige Veränderung der Gradienten verursacht werden, nicht vollständig unterdrückt werden können. Zusätzlich erfolgt bei hohen Lautstärken eine Tonübertragung über die Knochenleitung des Schädels.
- c. Eine fMRT-Untersuchung benötigt aufgrund des niedrigen „Signal-zu-Hintergrundrauschen-Verhältnisses“ eine starke Mittelung aus Einzelunterergebnissen. Hieraus resultieren wesentliche längere Untersuchungszeiten verglichen mit der EEG.
- d. Während der Durchführung einer EEG-P300-Untersuchung liegt der Proband in einem gewöhnlichen Raum auf einer Liege und ist im

wesentlichen nur durch die angebrachten EEG-Elektroden und eventuell einem Kopfhörer eingeschränkt. Im Gegensatz hierzu befindet sich der Proband bei der fMRT in einer langgezogenen, relativ schmalen Röhre.

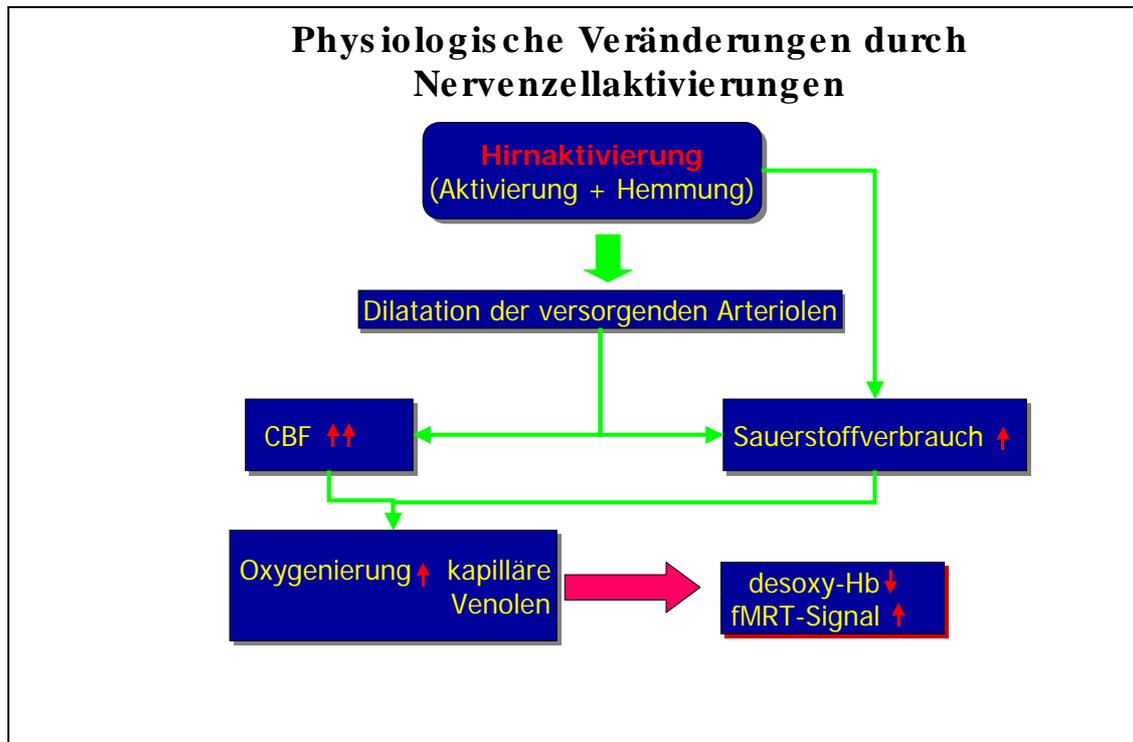
Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, das klassische EEG-P300-Paradigma für die fMRT zu modifizieren.

## 2.5 Der BOLD-Effekt

Wie schon in Kapitel 2.4 erwähnt, beruht die BOLD-fMRT („Blood Oxygenation Level-Dependent“ funktionelle Magnetresonanztomographie), wie auch andere funktionelle bildgebende Verfahren von Nervengewebe, z.B. die PET, auf den physiologischen Antworten nach Nervenzellaktivierungen. Die Verknüpfung zwischen Aktivierung von Nervenzellen und physiologischer Antwort ist zeitlich und räumlich eng korreliert (Abb. 2.3 a+b).



**Abb.2.3a.** Schematische Darstellung der Verknüpfung von Nervenzellaktivierung und daraus resultierender Dilatation der benachbarten Arteriole.



**Abb.2.3b.** Schematische Darstellung des Zusammenhangs von Nervenzellaktivierung und Durchblutung bzw. Sauerstoffversorgung.

Jedoch bewegt sich die Ansprechzeit dieser Reaktionen in einem Bereich von wenigen Sekunden, im Gegensatz zu denen der eigentlichen Nervenzellaktivität von einigen zehn bis zu wenigen 100 Millisekunden. Die BOLD-fMRT bedient sich zur Bildgebung des körpereigenen „Kontrastmittels“ Desoxyhämoglobin. Der eisenhaltige Häm-Ring des Desoxyhämoglobins ist paramagnetisch, jedoch diamagnetisch in Oxyhämoglobin. Werden Desoxyhämoglobin-beladene rote Blutkörperchen in ein Magnetfeld gebracht, resultiert eine Feldverschiebung relativ zur Umgebung, die durch die magnetische Subzeptilität hervorgerufen wird. Diese durch die Subzeptilität bedingte Feldverschiebung ist der Grundstein der BOLD-fMRT, da die durch funktionelle Erregung hervorgerufene Veränderung der Desoxyhämoglobinkonzentration mit Hilfe eines MRT-Signals aufgezeichnet werden kann [16], [18].

### **3. Material und Methodik**

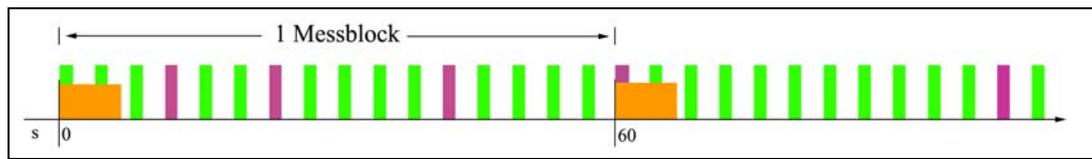
#### **3.1 Probanden**

Es wurden im Zeitraum von 2000 bis 2001 neun gesunde männliche Rechtshänder, mit einem Durchschnittsalter von  $30,3 \pm 3,7$  Jahren, in einer prospektiven Blindstudie untersucht, nachdem diese im Anschluß eines Aufklärungsgespräches in die Studie einwilligten. Die Studie wurde im Einklang mit dem Helsinki-II-Abkommen (World Medical Assembly, Helsinki, Finnland, 1964-1983) durchgeführt. Eine Hörstörung wurde durch einen Screeningtest ausgeschlossen. Die Probanden wiesen keinerlei neurologische, oder psychiatrische Erkrankungen in ihrer Vorgeschichte auf. Ein eventueller Drogenkonsum wurde ausgeschlossen.

#### **3.2 Das P300-Paradigma**

Das in dieser Studie verwendete Paradigma bestand aus zwei reinen Sinustönen (95dB SPL), welche in einer speziellen Anordnung zum Hervorrufen von EKP den Probanden präsentiert wurden. In dieser Anordnung wurden die zwei Töne in einer pseudo-randomisierten Reihenfolge mit einem Interstimulusinterval (ISI) von 4000 ms abgespielt, 80% davon waren „häufige“, nicht ereignisrelevante, Töne (stetiger Sinuston von 800 Hz, 50ms Dauer inklusive 10% Anstiegs- und Abfallzeit) und 20% „seltene“, ereignisrelevante, Töne (stetiger Sinuston von 1300 Hz, 50ms Dauer und 10% Anstiegs- und Abfallzeit).

Nach einem seltenen, ereignisrelevanten akustischen Reiz folgten mindestens zehn häufige, nicht ereignisrelevante Reize (Abb. 3.1). Zur spezifischen Signalgabe wurde ein modifizierter Standardcomputer (PC) mit einer speziellen Software zur akustischen Stimulierung [23] benutzt.



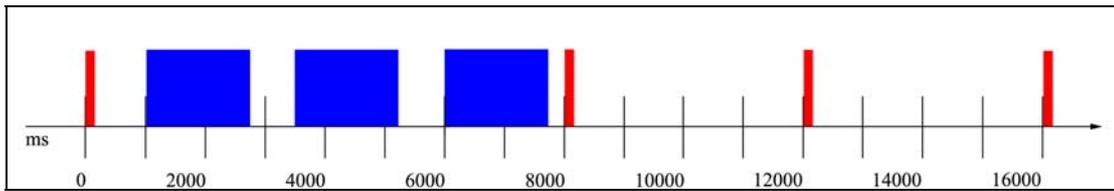
**Abb. 3.1.** Schematische Darstellung des Paradigmas. Grün: häufige Töne; Violett: seltene Töne; Orange: 1 Messeinheit (3 Einzelmessungen).

Dieses Paradigma wurde bei fünf der neun Probanden vor der fMRT-Untersuchung an einem 32-Kanal-Kopfhautelektroenzephalographen (EEG) mit der „SynAmps“-Software [20] getestet. Hierbei wurden die Elektroden nach dem internationalen 10-20-System positioniert. Die EEG-Daten wurden mit Hilfe von „Brain Vision Analyzer“ [3] ausgewertet. Da sich in dem Studien-Paradigma die typischen P300-Potentiale mit den P300a und P300b Anteilen nachweisen lassen konnten, wurde diese Methode als geeignet postuliert und für die fMRT-Untersuchung eingesetzt.

### 3.3 fMRT-Messung

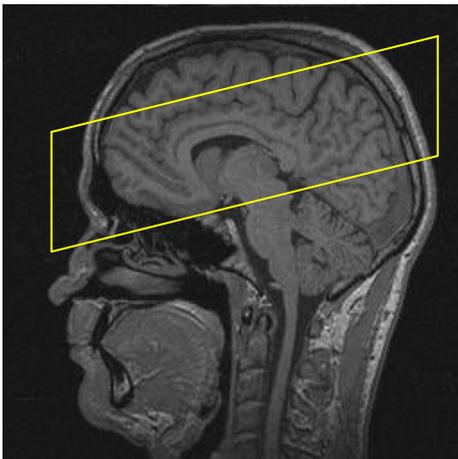
Die Studie wurde an einem 1,5 Tesla Ganzkörper-Magnetresonanztomographen („Vision“, Siemens Medical Systems, Erlangen) mit einer zirkulär polarisierten Kopfspule durchgeführt.

Das MRT-System war mit einem „Echo Planar Imaging (EPI) Booster“ mit einer Anstiegszeit von 300  $\mu$ s ausgestattet. Es wurde mit Hilfe einer sagittalen T1-gewichteten 3D-MPRAGE Gradientenechosequenz (TR 11,4ms, TE 4,4ms, FOV 270 x 270 mm, 256 x 256 Matrix, 1.05 mm Schichtdicke, 1.05 x 1.05 mm räumlicher Auflösung) ein hochauflösender anatomischer Referenzbilddatensatz aufgenommen und später mit den funktionellen Daten fusioniert. Insgesamt wurden für jeden Probanden 20 ereignisrelevante (seltene) und 20 nicht ereignisrelevante fMRT-Messblöcke, bestehend aus jeweils drei Messungen, aufgezeichnet (Abb. 3.2).



**Abb. 3.2.** Schematische Darstellung der fMRT-Messung. Die roten Rechtecke symbolisieren einen akustischen Stimulus, die blauen Rechtecke stehen für jeweils eine fMRT-Messeinheit (Datenakquisition und Archivierung).

Zur Messung des BOLD-Effektes wurde eine „Single Shot Echo-Planar Sequence“ (TR 2s, TE 64ms, 210x280 mm FOV, 128 x 64 Matrix, 7 mm Schichtdicke, 13 Schichten, 0 mm Schichtabstand, 2,19 x 3,28 mm räumliche Auflösung) in schräg-axialer Schichtführung, parallel zum Temporallappen, durchgeführt (Abb. 3.3). Somit wurden die Frontal- und Temporallappen, die Gyri supramarginalis und die parietotemporalen Übergänge in der EPI-Sequenz berücksichtigt.



**Abb. 3.3.** Schichtführung der EPI-Sequenz.

Der Startimpuls für die MRT-Messung wurde mittels eines TTL-Pulses durch ein spezialangefertigtes, batteriebetriebenes, optisches Signalübermittlungssystem von demselben Computer übertragen, der auch die akustischen Signale steuerte.

### 3.4 Versuchsaufbau

Alle neun Probanden durchliefen das komplette Studienprotokoll in gleicher Weise. Sie wurden standardisiert auf dem Rücken gelagert und der Kopf wurde nach Anlegen des MR-tauglichen Kopfhörers innerhalb der Standard-„Birdcage“-Kopfspule fixiert. Ein Bindfaden wurde mit einem Ende um den linken Zeigefinger des Probanden positioniert, das andere Ende wurde am Messplatz über ein Hypomochlion laufend frei endend mit einem Gewicht (ca. 200g) versehen. Danach wurden die Probanden mit dem Kopf voran in den MRT gebracht, so daß sich die Kopfspule im Isozentrum des Magnetfeldes befand. Nach der achtminütigen hochauflösenden anatomischen Messung (MPRAGE) wurde mit der Akquisition der funktionellen Daten begonnen. Die Probanden wurden hierbei dazu angehalten, während der gesamten Messzeit die Augen geschlossen zu halten.

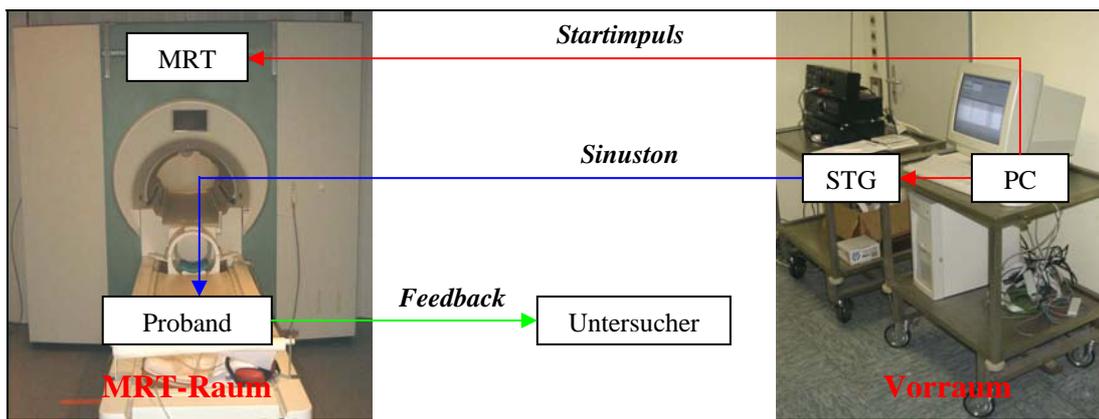
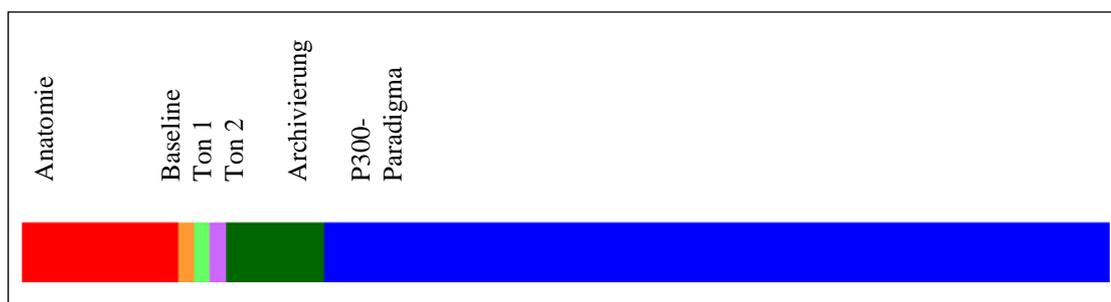


Abb. 3.4. Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus. STG = Sinus-Ton-Generator.

Zu Beginn der funktionellen Messungen wurden die drei Einzelzustände (kein Ton - Baseline), Ton 1 (800Hz) und Ton 2 (1300Hz)) unabhängig einer ereignisrelevanten Aufgabenstellung gemessen. Jeweils fünf Messeinheiten, bestehend aus drei Einzelmessungen, wurden hintereinander zu jedem der drei Einzelzustände durchgeführt (Dauer insgesamt: 120 Sekunden). Danach folgten 284 Sekunden zum Archivieren der Daten, in denen entsprechend dem Paradigma, pseudo-randomisiert die häufigen (Ton 1) und seltenen Töne (Ton 2) in einem Verhältnis 4:1 alle vier

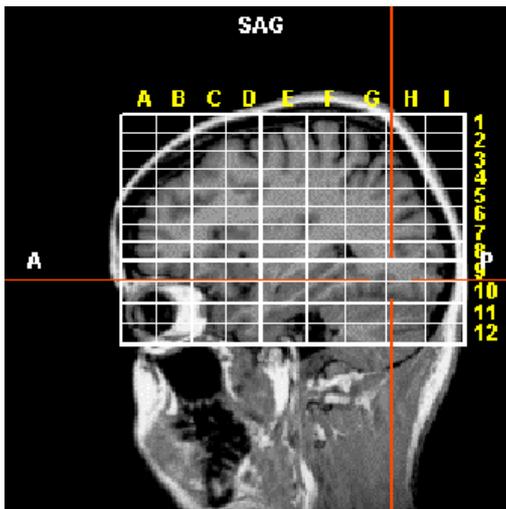
Sekunden dargeboten wurden. Das Erkennen des seltenen Tones sollte der Proband durch Ziehen an dem Bindfaden dokumentieren, welches durch den Beobachter anhand der daraus resultierenden Bewegung des frei endenden Gewichtes registriert werden sollte. Hiermit wurde der Proband an das Paradigma gewöhnt und es wurde sichergestellt, daß später nur Ton 2 als seltenes Ereignis empfunden wurde. Abschließend wurde das eigentliche P300-Paradigma durchgeführt. Innerhalb von 40 Minuten wurden pseudo-randomisiert jeweils 20 Messblöcke (Abb. 3.1) von häufigen und seltenen Ereignissen aufgenommen.



**Abb. 3.5.** Zeitlicher Ablauf der Untersuchung.

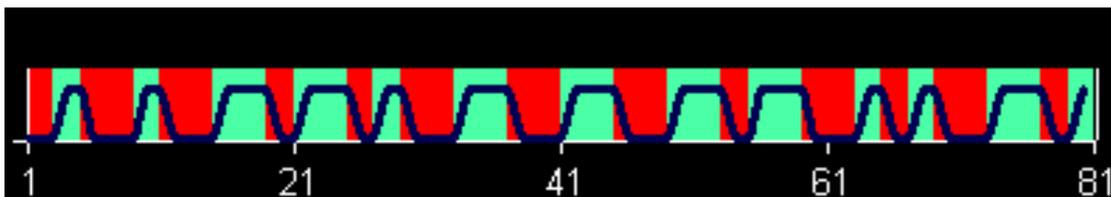
### 3.5 Auswertung

Die gesamte Datennachverarbeitung und Analyse der BOLD-fMRT-Daten wurde an einem Standard-PC mit einer speziellen fMRT-Nachverarbeitungssoftware „Brainvoyager“ [8] durchgeführt. Zuerst erfolgte die Bewegungskorrektur durch trilineare Interpolation mit einem auf 12,5% reduzierten Datensatz und eine anschließende visuelle Kontrolle durch den Untersucher. Als nächster Schritt wurden die Daten vollautomatisch von linearen Trends bereinigt. Danach wurden funktionelle Bilder der einzelnen Probanden mit den anatomischen Bildern manuell fusioniert, auf eine Auflösung von 1 mm interpoliert, und entlang der ACPC-Linie (Commissurae anterior et posterior) standardisiert räumlich ausgerichtet, und anschließend in das Talairach-Koordinatensystem [26] übertragen (Abb. 3.6).



**Abb. 3.6.** Beispiel für die Übertragung in das Talairach-Koordinatensystem.

Für die weitere statistische Auswertung wurde der vierdimensionale Datensatz (3 x Raumebenen, 1 x Zeit) erzeugt [6,9,17,27] und unter Anwendung des „General Linear Model“ (GLM) mittels mehrfachen Rekursionen analysiert. Hierzu wurde aus dem Studienparadigma ein Model des zu erwartenden Signalverhaltens für den Hämoglobinoxygenierungsgrad in Rechteckform („boxcar“) entwickelt und auf physiologischer Werte bzgl. der hämodynamischen Antwort modifiziert (Abb. 3.7).



**Abb. 3.7.** Model der zu erwartenden hämodynamischen Antwort für das verwendete Paradigma. Die roten und grünen Balken stellen die häufigen und seltenen akustischen Stimuli dar, die blaue Linie das daraus resultierende „boxcar“ nach Modifikation.

Bei den statistischen Auswertungen wurden folgende Kriterien variiert und einzeln untersucht:

GLM-Standardeinzelanalyse über den gesamten unmaskierten Datensatz:

- Ein- bzw. Ausschluß der drei Einzelmessungen einer Messeinheit, konkret: alle drei einzeln und Messung zwei und drei zusammen
- Seltene, bzw. häufige Ereignisse getrennt von einander gegen Hintergrundrauschen
- Seltene gegen häufige Ereignisse
- Seltene summiert mit häufigen Ereignissen gegen Hintergrundrauschen
- Seltene, bzw. häufige Ereignisse getrennt von einander gegen Baseline

GLM-Kortexbasierte Einzelanalyse nach digitaler Maskierung der Hirnrinde:

- Seltene gegen häufige Ereignisse
- Seltene summiert mit häufigen Ereignissen gegen Hintergrundrauschen

Gruppenanalyse aller neun Probanden, GLM-Standard- und GLM-Kortexanalyse

- Seltene gegen häufige Ereignisse

Bei diesen Untersuchungen kamen sowohl Analysen mit einem, als auch mit zwei Prädiktoren zum Einsatz. Bei der Ein-Prädiktor-Analyse werden die Aktivierungen betrachtet, die durch einen bestimmten Stimulus, z.B. nur seltene Töne, hervorgerufen werden. Nervenzellaktivitäten, die nicht mit der Stimulusgabe in Zusammenhang stehen, und somit im Sinne dieses Versuchsaufbaus als Hintergrundrauschen zu betrachten sind, werden durch mehrfache Mittelungen eliminiert. In der Zwei-Prädiktoren-Analyse werden zusätzlich die Aktivierung zweier unterschiedlicher Prädiktoren, z.B. häufige und seltene Töne, von einander subtrahiert. In dieser Arbeit wurde diese Analysenform benutzt, um Aktivierungen, die durch die Erkennungsreaktion auf einen seltenen Reiz entstehen, von den durch die Verarbeitung von Cochleareizen entstehenden Aktivierungen zu trennen.

Im Rahmen der ersten Analysen wurde untersucht, welches die optimale Konfiguration der drei Prädiktoren, häufige und seltene Ereignisse, sowie Baseline, für die Durchführung der statistischen Tests ist (siehe oben), und ob das verwendete Paradigma überhaupt in der Lage ist, ereignisrelevante Aktivierungen nachzuweisen. Dafür wurde auch überprüft, ob die drei Einzelzustände, kein Ton (Baseline), Ton 1 und Ton 2, außerhalb des Untersuchungsparadigmas messbare Hirnaktivierungen im Zeitraum von 1000 bis 7200 ms nach Stimulusgabe (außer bei Baseline) hervorrufen. Dies konnte ausgeschlossen werden.

### **3.6 Standardanalyse**

Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten statistischen Methoden des „general linear model“ (GLM) können als „Gold-Standard“ der fMRT-Statistik angesehen werden. Der Begriff Lineares-Modell bezieht sich hierbei nicht auf etwaige räumliche Strukturen, oder lineare Aspekte in den Signalfrequenzen, sondern vielmehr darauf, daß es sich bei fMRT-Datensätzen um vierdimensionale Datensätze handelt, nämlich einer räumlichen und zeitlichen Dimension, bei denen die Zeitdimension einer linearen Gleichung folgt. GLM-Analysen eignen sich vor allem für die Untersuchung von Paradigmen, bei denen es nur zwei unterschiedliche Zustände gibt, analog zu einem „Student´s two-sample t-test“ [2,5,18].

In dieser Arbeit wurden sowohl Standardanalysen einzelner Probanden-Datensätze, als auch Analysen von Gruppendatensätzen durchgeführt. Für die Standardgruppenanalyse wurden die neun einzelnen Datensätze zu einem Gruppendatensatz zusammengefügt. Entsprechend den Erfahrungen aus den Einzelanalysen (siehe Kapitel 4.1 - 4.3) wurden bei der Gruppenanalyse die Einzelmessungen zwei und drei zusammen unter dem Aspekt häufige gegen seltene Ereignisse untersucht.

### **3.7 Kortexbasierte Analyse**

Die kortexbasierte Analyse unterscheidet sich von der Standardanalyse darin, dass nicht alle akquirierten Voxel, also die Gesamtheit aus grauer und weißer

Hirnsubstanz, sowie auch für die fMRT funktionslosen Bereichen, wie Liquorsystem, Knochen, Haut und Umgebungsluft, untersucht werden, sondern nur die graue Hirnsubstanz. Hierfür bietet die Brainvoyager-Software einen vollautomatischen Algorithmus, der zuerst die beiden Großhirnhemisphären einzeln identifiziert, aus dem Gesamtdatensatz herausrechnet und anschließend die noch enthaltene weiße Substanz subtrahiert [27].

In dieser Arbeit wurde die auszuwertende graue Hirnsubstanz mit einer Dicke von 3mm von der Kortexoberfläche vorgegeben. Für jeden einzelnen Probandendatensatz wurde eine Kortexmaske erstellt. Die durchschnittliche Voxelanzahl der Masken betrug  $26488 \pm 2018$ . Somit konnte die Anzahl der Voxel, die in der statistischen Untersuchung berücksichtigt wurden, verglichen mit 106720 Voxeln ohne Maskierung (full-Talairach-space) um durchschnittlich 75,2% reduziert werden.

Abschließend werden die berechneten p-Werte nach dem Bonferroni-Korrekturverfahren für Mehrfach-Vergleiche bei kortexbasierten Analysen korrigiert ( $p(\text{cor.})$ ) und ausgegeben.

Für die kortexbasierte Gruppenanalyse wurden analog zur Standardgruppenanalyse die neun einzelnen Datensätze zu einem Gruppendatensatz zusammengefügt. Hierfür wurde eine spezielle Maske zur Selektion der grauen Substanz im Kollektiv generiert. Insgesamt 46412 Voxel wurden maskiert und der Analyse zugeführt. Wieder wurden die Einzelmessungen zwei und drei zusammen unter dem Aspekt häufige gegen seltene Ereignisse untersucht.

## 4. Ergebnisse

Die in dieser Arbeit aufgeführten Ergebnisse der statistischen Analysen erreichen unterschiedliche Signifikanzniveaus, oder es werden verschiedene Ergebnisse in ihrem Verlauf bei Veränderung der Signifikanzschwelle betrachtet. Das Signifikanzniveau wird mit dem in der allgemeinen Statistik gebräuchlichen „einfachen“ nicht korrigierten „p-Wert“ angegeben. Zusätzlich hat sich für die Durchführung von mehrdimensionalen Analysen, wie in der fMRT gebräuchlich, die Berechnung eines für multiples Testen korrigierten p-Wertes etabliert. Diese beiden Werte werden mit „p“ und „p(cor.)“ angegeben.

### 4.1 Standardeinzelanalyse

In der EEG ist der zeitliche Zusammenhang zwischen ereignisrelevantem Reiz und ableitbarer spezifischer Antwort des Gehirns - von minimalen Variationen abgesehen - konstant bei etwa 300 ms, daher auch der Name „P300“. Jedoch war zu Versuchsbeginn unbekannt, wie groß die Latenz bis zum Eintreten eines messbaren BOLD-Effektes im Rahmen unseres P300-Paradigmas sein würde. Auch war nicht bekannt, wann der BOLD-Effekt sein Maximum erreichen würde und wie lange dieser nachweisbar wäre.

Deshalb wurden zuerst alle drei Einzelmessungen (Abb. 3.2. ) getrennt von einander analysiert. Dabei ergab sich, daß die erste Einzelmessung, die den Zustand der reaktiven Hyperämie in dem Zeitraum von 1000 bis 2000 ms widerspiegelt, keinerlei verwertbare Aktivierung zeigte. Bei den zweiten und dritten Einzelmessungen ließen sich jeweils schwache, nicht signifikante ( $p > 0,05$ ,  $p(\text{cor.}) > 1$ ) Aktivierungen beidseits, vor allem im Gyrus supramarginalis, im Praecuneus und im Bereich der Radiatio acustica, bzw. Gyrus frontalis superior und der Insel, nachweisen. Die zweiten Einzelmessungen decken den Zeitraum von 3500 bis 4700 ms und die dritten den von 6000 bis 7200 ms ab.

Die nächste Analysenreihe erfolgte unter Einbeziehung der zweiten und dritten Einzelmessung und zeigte die zu erwartende Verbesserung hinsichtlich eines Nachweises von Hirnaktivitätssteigerungen. Deshalb wurden für alle weiteren Analysen immer nur die zweite und dritte Einzelmessung eines Messblocks zusammen herangezogen.

Daraufhin wurden die ereignisrelevanten Messungen aus dem P300-Paradigma untereinander kombiniert und es wurde getestet welche dieser Kombinationen verwertbare Resultate liefert:

- a) Seltene Ereignisse vs. Hintergrundrauschen: Dies entspricht einer Ein-Prädiktor-Analyse. Das Hintergrundrauschen wird eliminiert und nur die durch die Stimulierung durch seltene Ereignisse hervorgerufenen Aktivierungen werden berücksichtigt. Es konnten sehr schwache, diffuse, nicht signifikante Aktivierungen nachgewiesen werden.
- b) Häufige Ereignisse vs. Hintergrundrauschen: Analyse analog zu a) jedoch mit häufigen Stimuli. Auch hier wurden sehr schwache, diffuse, nicht signifikante Aktivierungen nachgewiesen.
- c) Seltene vs. häufige Ereignisse: Dies ist die klassische Zwei-Prädiktoren-Analyse. Neben der Elimination des Hintergrundrauschens durch mehrfache Mittelungen werden von den durch seltene Stimuli induzierten Aktivitäten die von häufigen Stimuli abgezogen. Es konnten Aktivierungsmuster in den oben beschriebenen Arealen, jedoch unterhalb der Signifikanzschwelle, nachgewiesen werden.
- d) Seltene und häufigen Ereignisse zusammengefasst gegen Hintergrundrauschen: Es wurden seltene und häufige Stimuli zu einem Prädiktor summiert, dabei zeigten sich signifikante Aktivierungen im Gyrus

praecentralis rechts, im Gyrus supramarginalis rechts und teilweise signifikante beidseits im Gyrus cinguli.

- e) Seltene Ereignisse vs. Baseline: Zwei-Prädiktoren-Analyse mit Baseline (Messung ohne Stimulus) als zweitem Prädiktor. Nachweis von sehr schwachen, diffusen, nicht signifikanten Aktivierungen.
- f) Häufige Ereignisse vs. Baseline: Zu f) analoge Analyse mit häufigen anstelle seltenen Stimuli als Prädiktor. Nachweis von sehr schwachen, diffusen, nicht signifikanten Aktivierungen.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde beschlossen, die weiteren Analysen mit den Kombinationen c) und d) fortzuführen. Des weiteren ließen diese Ergebnisse den Schluss zu, dass das verwendete P300-Paradigma für die Untersuchung von ereignisrelevanten Reaktionen des Gehirns potentiell geeignet ist (siehe hierzu bitte auch Auswertung und Diskussion). Jedoch erreichen die Ergebnisse der Einzelanalysen unter der klassischen Prädiktorkombination c) die Signifikanzschwelle nicht.

## **4.2 Standardeinzelanalyse, seltene und häufige Ereignisse zusammengefaßt**

Der Hintergrund für diese, auf den ersten Blick vielleicht wenig plausibel anmutende Prädiktorenkombination ist relativ einfach: Es soll überprüft werden, ob die Nebengeräusche, die durch das selten eintretende Ereignis des Scanvorganges verursacht werden, selbst eine Nervenzellaktivierung im Sinne einer P300 auslösen. Neben der zu erwartenden Aktivierung im motorischen Kortex, die durch ein „Fingertapping“ ausgelöst wird, zeigen sich auch signifikante Aktivierungen im Gyrus supramarginalis und dem Gyrus cinguli. Das Ergebnis ist eindeutig: Der

Scanvorgang an sich löst bei den Probanden bereits eine ereigniskorrelierte Reaktion aus.

Ab einem Signifikanzniveau von  $p(\text{cor.}) < 0.009$  - dem für multiples Testen korrigierten p-Wert - und einem entsprechenden unkorrigierten p-Wert von  $p < 0,000001$  zeigten sich Nervenzellaktivierungen im Gyrus praecentralis (Area 4) rechts und im Gyrus supramarginalis rechts (Area 40). Die entsprechenden Abbildungen 7.1 und 7.2 befinden sich im Bildanhang (Kapitel 7).

Bei einem Signifikanzniveau höher -  $p(\text{cor.}) < 0.06$  und  $p < 0,000006$  - zeigten sich Nervenzellaktivierungen im Gyrus praecentralis (Area 4) rechts und im Gyrus supramarginalis rechts (Area 40): Abbildung 7.3 bis 7.6.

### **4.3 Kortexbasierte Einzelanalyse, seltene vs. häufige Ereignisse**

In Kapitel 4.2 wurden die Scannergeräusch-induzierten Nervenzellaktivitäten untersucht. Im folgenden Abschnitt werden die auf das klassische Oddball-Paradigma zurück zu führenden Erregungen untersucht, die durch die Präsentation von seltenen Tönen erzeugt werden. Dies wird durch die Subtraktion der seltenen von den häufigen Ereignissen erreicht. Da der größte Teil der gemessenen Daten durch die Scannergeräusch-induzierten Nervenzellaktivitäten überlagert ist, muß damit gerechnet werden, daß die Signifikanz der verbleibenden Daten wesentlich geringer ist, als die in Kapitel 4.2 untersuchten. Um die Chancen für einen Nachweis „reiner“ Oddball-Aktivierung zu erhöhen, wurde das moderne Verfahren der kortexbasierten Analyse herangezogen.

Doch konnte auch mit dieser neuen Methode in der Einzelanalyse unter der klassischen Prädiktorenkombination - selten vs. häufig - kein wesentlicher Signifikanzzuwachs erreicht werden, sodass sie nach wie vor nicht signifikant waren. Außerdem blieben die nachgewiesenen Hirnaktivierungen der neun Probanden alle weit außerhalb des Signifikanzbereiches.

#### 4.4 Standardgruppenanalyse, seltene vs. häufige Ereignisse

Erstmalig konnten signifikante Aktivierungen für den nicht-korrigierten p-Wert unter der Prädiktorenkombination seltene gegen häufige Ereignisse nachgewiesen werden. Aktivierungen konnten bei  $p < 0,00034$  und  $p(\text{cor.}) < 1.0$  an insgesamt neun Stellen im Gehirn beobachtet werden. Diese verteilten sich auf fünf Regionen: Gyrus supramarginalis (Area 40), Insel, Gyrus cinguli anterior (Area 24), Gyrus cinguli posterior (Area 24) und Gyrus praecentralis (Area 4):

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
51	-22	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	648	Abb. 7.7
36	-31	38	Gyrus praecentralis (Area 4)	361	Abb. 7.8
30	-28	43	Gyrus praecentralis (Area 4)	6	
32	1	4	Insel	71	Abb. 7.9
37	-1	18	Insel	32	
38	0	5	Insel	19	
45	7	10	Insel	16	
2	-7	42	Gyrus cinguli anterior (Area 24)	45	Abb. 7.10
6	-24	38	Gyrus cinguli posterior (Area 24)	11	

**Tab. 4.1.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ).

Eine Signifikanzstufe niedriger - bei  $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ) - breiteten sich erwartungsgemäß die schon bekannten Aktivierungsareale aus und verschmolzen teilweise zu insgesamt sechs verschiedenen:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
51	-21	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	1454	Abb. 7.11
35	-31	38	Gyrus praecentralis (Area 4)	650	Abb. 7.12
35	0	8	Insel	674	Abb. 7.13
45	7	10	Insel	114	
2	-7	42	Gyrus cinguli anterior (Area 24)	199	Abb. 7.14
6	-24	39	Gyrus cinguli posterior (Area 24)	122	

**Tab. 4.2.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ).

Eine weitere Stufe niedriger bei  $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ) breiteten sich die bekannten Areale weiter aus und verschmolzen zu nur noch insgesamt vier:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
51	-21	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	2536	Abb. 7.15
35	-31	38	Gyrus praecentralis (Area 4)	1009	Abb. 7.16
36	0	8	Insel	2220	Abb. 7.17
4	-16	40	Gyrus cinguli (Area 24)	1047	Abb. 7.18

**Tab. 4.3.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ).

## 4.5 Kortexbasierte Gruppenanalyse

Für die kortexbasierte Gruppenanalyse wurden analog zur Standardgruppenanalyse die neun einzelnen Datensätze zu einem Gruppendatensatz zusammengefügt. Hierfür wurde eine spezielle Maske zur Selektion der grauen Substanz im Kollektiv generiert. Insgesamt 46412 Voxel wurden maskiert und der Analyse zugeführt. Wieder wurden die Einzelmessungen zwei und drei zusammen unter dem Aspekt häufige gegen seltene Ereignisse untersucht.

Durch dieses spezielle statistische Verfahren konnten die schon in der Standardgruppenanalyse aufgezeigten Hirnaktivierungen erneut mit vergleichbarer Stärke bei entsprechenden unkorrigierten p-Werten nachgewiesen werden.

Zusätzlich konnte die Aktivierung im Gyrus praecentralis auch bei signifikanten korrigierten p-Werten ( $p(\text{cor.}) < 0,041$ ,  $p < 0,0000002$ ) nachgewiesen werden. Die Aktivierungen im Gyrus supramarginalis wurden schon bei  $p < 0,00007$  ( $p(\text{cor.}) < 1,0$ ) erstmals nachweisbar, bei der Standardgruppenanalyse war dies erst ab  $p < 0,00034$  möglich.

Die erste Aktivierung konnte bei  $p < 0,0000002$  ( $p(\text{cor.}) < 0,041$ ) im Gyrus praecentralis nachgewiesen werden:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
42	-26	37	Gyrus praecentralis (Area 4)	13	Abb. 7.19

**Tab. 4.4.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,0000002$  ( $p(\text{cor.}) < 0,041$ ).

Für  $p < 0,0000012$  ( $p(\text{cor.}) < 0,262$ ), also eine Signifikanzstufe darunter, zeigten sich zwei unmittelbar benachbarte Aktivierungen im Gyrus praecentralis rechts:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
41	-26	37	Gyrus praecentralis (Area 4)	33	
35	-31	40	Gyrus praecentralis (Area 4)	29	Abb. 7.20

**Tab. 4.5.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,000012$  ( $p(\text{cor.}) < 0,262$ ).

Eine p-Wert-Stufe weiter,  $p < 0,00007$  ( $p(\text{cor.}) < 1,0$ ), wurden auch wieder Aktivierungen im Gyrus supramarginalis nachweisbar:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
41	-26	36	Gyrus praecentralis (Area 4)	77	
35	-32	40	Gyrus praecentralis (Area 4)	67	
27	-40	41	Gyrus praecentralis (Area 4)	18	Abb. 7.21
49	-24	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	92	
57	-15	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	199	Abb. 7.22

**Tab. 4.6.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,00007$  ( $p(\text{cor.}) < 1,0$ ).

Für  $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ) konnten an insgesamt acht Stellen im Gehirn Aktivierungen beobachtet werden. Diese entsprechen weitgehend denen der Standardgruppenanalyse bei entsprechendem p-Wert:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel	Abbildung
X	Y	Z			
51	-22	18	Gyrus supramarginalis (Area40)	648	Abb. 7.23
37	-30	38	Gyrus praecentralis (Area 4)	340	Abb. 7.24
32	0	4	Insel	70	Abb. 7.25
37	-1	18	Insel	32	
38	0	5	Insel	19	
45	7	10	Insel	16	
2	-7	42	Gyrus cinguli anterior (Area 24)	45	Abb. 7.26
6	-24	38	Gyrus cinguli posterior (Area 24)	11	

**Tab. 5.4.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ).

Auch für  $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ) zeigen sich dieselben Aktivierungen, die weitgehend mit denen aus der Standardanalyse identisch sind. Daher wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel
X	Y	Z		
51	-21	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	1454
35	-31	38	Gyrus praecentralis (Area 4)	649
37	0	10	Insel	563
45	7	10	Insel	114
2	-7	42	Gyrus cinguli anterior (Area 24)	173
6	-24	39	Gyrus cinguli posterior (Area 24)	123

**Tab. 4.8.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ).

Abschließend die Aktivierungen bei  $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ), dem niedrigsten hier aufgelisteten Signifikanzniveau:

Talairach-Koordinaten			anatomische Region	Anzahl Voxel
X	Y	Z		
51	-21	18	Gyrus supramarginalis (Area 40)	2536
35	-31	38	Gyrus praecentralis (Area 4)	1009
39	1	9	Insel	2220
4	-17	40	Gyrus cinguli (Area 24)	1016

**Tab. 4.9.** Aktivierungsübersicht für  $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ).

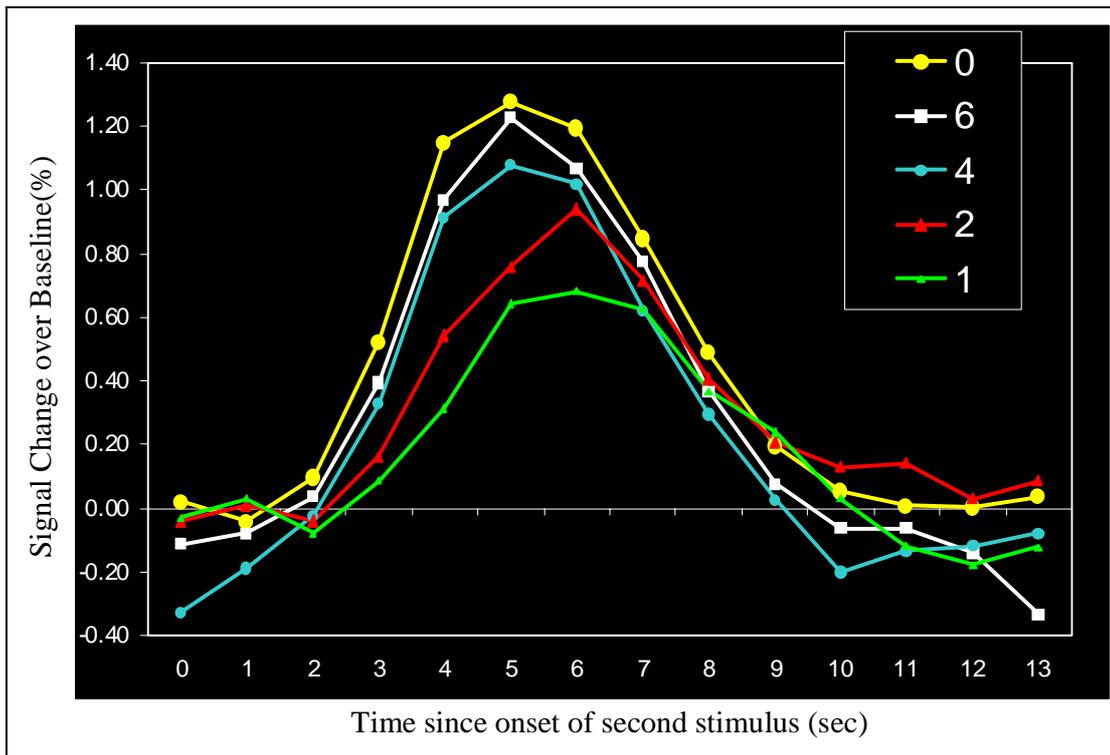
## 5. Diskussion

### 5.1 Methodenkritische Diskussion

Die Daten der vorliegenden Arbeit belegen, daß das angestrebte Ziel der Arbeit erreicht wurde: Die Modifikation der klassischen P300-EEG-Untersuchung zu einer fMRT-tauglichen Methode ist mit geringen Einschränkungen gelungen.

Zwar ist ein Großteil der analysierten Daten durch - im eigentlichen Versuchsaufbau ungewollte - Untersuchungsgeräusch-induzierte Nervenzellaktivierungen überlagert, dennoch - oder gerade deshalb - konnte eine erfolgreiche Darstellung der an der P300-Generierung beteiligten Hirnregionen erreicht werden. Die in Abschnitt 4.2 behandelten Daten weisen mit klarer Signifikanz,  $p(\text{cor.}) < 0,009$ , Aktivierungen in Hirnregionen nach, die aus elektrophysiologischen Versuchen bekannt sind, auch wenn diese nicht durch ein einwandfreies klassisches Oddball-Paradigma entstanden sind. Voraussetzung für ein klassisches Oddball-Paradigma ist die Darbietung von (nur) zwei unterschiedlichen reinen Sinustönen - einem häufigen und einem seltenen. Da jedoch der, für den Probanden unerwartet beginnende, geräuschvolle Messvorgang genau in dem zeitlichen Abstand (2500 bis ca. 6800 ms, bei ausschließlicher Betrachtung der zweiten und dritten Einzelmessung), indem der BOLD-Effekt sein Maximum (bei ca. 4000 bis 6500 ms) erreicht, stattfindet und P300-typische Erregungen initiiert, kann er im Sinne eines seltenen Reizes, der zu einem ereigniskorrelierten Potential führt, gesehen werden. Des weiteren können - wenn auch auf geringerem Signifikanzniveau - durch das Herausfiltern der Scanner-induzierten Potentiale, Aktivierungen in denselben Hirnregionen nachgewiesen werden. Diese sind dann ausschließlich auf Stimuli des klassischen Oddball-Paradigmas zurückzuführen.

Die in Kapitel 3.2 beschriebenen Analysen der Einzelmessungen und die daraus abgeleitete Erkenntnis, daß der BOLD-Effekt sein Maximum erst im Bereich der zweiten und dritten Einzelmessung erreicht, also in einem Zeitraum von 3500 bis 7200 ms stehen im Einklang mit denen von Huettel und McCarthy veröffentlichten Ergebnissen, welche ein Paradigma mit VEP verwendeten (Abb. 5.1).



**Abb. 5.1.** „Refractory Effects in the fMRT Hemodynamic Response“ [14]. Veranschaulichung des zeitlichen Ablaufs des BOLD-Effektes über die Zeit. Mehrere Verlaufskurven aus unterschiedlichen Paradigmen zeigen den sehr engen Zusammenhang des Zeitverlaufs der Signalintensität.

Die Tatsache, daß fast ausschließlich nur regionale Nervenzellaktivierungen auf der rechten Hirnhälfte nachgewiesen wurden, ist sehr überraschend. Jedoch werden in zwischenzeitlich veröffentlichten Studien mit vergleichbarem Versuchsaufbau größere Aktivierungen im rechtsseitigen Gyrus supramarginalis bzw. in den Gyri temporales transversi verglichen zu den linksseitigen (Verhältnis ungefähr 2,15:1) beschrieben [21]. Die Überlagerung des MRT-Geräusches und die insgesamt sehr geringe Mittelungszahl, verglichen zu anderen Studien, könnten die rechtsseitige Dominanz mit der fast vollständigen Abwesenheit von linksseitigen Aktivierungen in der vorliegenden Studie erklären.

## **5.2 Vergleich des klassischen P300-Paradigmas gegenüber den fMRT-optimierten Paradigmen**

Die vorliegende Arbeit hat aufgezeigt, daß die fMRT in der Lage ist Nervenzellverbände, die an der Entstehung von ereigniskorrelierten Potentialen (EKP) beteiligt sind, morphologisch zu lokalisieren. Dies geschieht mit Hilfe von speziell angepassten Paradigmen. Bei der Adaption des klassischen P300-Paradigmas an die fMRT wurden die wesentlichen Kriterien, und zwar Verhältnis der seltenen zu den häufigen Ereignissen sowie zeitlicher Abstand, Dauer und Art der einzelnen Stimuli zu Gunsten der Vergleichbarkeit übernommen. Hieraus resultierte jedoch die für etablierte fMRT-Paradigmen geringe Mittelungszahl und das damit verbundene geringe „Signal-zu-Hintergrundrauschen-Verhältnis“.

## **5.3 Mögliche zukünftige Untersuchungsansätze**

Die Erkenntnisse der vorliegenden Analysen haben Optimierungsansätze im Versuchsaufbau für zukünftige P300-fMRT-Untersuchungen erarbeitet:

Neben effektiverer akustischer Abschirmung des Probanden gegen Scannergeräusche könnte der Versuchsaufbau modifiziert werden, um Überlagerungen durch Nebengeräusch-induzierte Potentiale zu reduzieren. Zwei vielversprechende Entwürfe hierfür wären:

### Entwurf 1: Datenakquirierung in Intervallform

Die fMRT-Messungen finden nicht mehr in Blöcken á drei Einzelmessungen statt, sondern beschränken sich auf eine Messung, die genau den zu erwartenden BOLD-Effekt an seinem Maximum messen, also ca. 4000 bis 6500 Millisekunden nach Stimulusgabe. Berücksichtigt man danach ein messfreies Intervall von mindestens acht Sekunden, kann eine Datenüberlagerung durch Nebengeräusch-induzierte Aktivierungen ausgeschlossen werden.

## Entwurf 2: Datenakquirierung én block

Der Proband könnte durch ständig anhaltende Scannergeräusche im Hintergrund an diese gewöhnt werden. Somit würden diese Geräusche keine, mit einem seltenen Stimulus verbundene, Nervenzellaktivierung mehr hervorrufen. Auch würde eine kontinuierliche Messung zu einer wesentlich verbesserten Bildsättigung der fMRT-Bilder führen. Folglich würden Inflow-Phänomene und die daraus resultierenden Signalintensitätsschwankungen der fMRT-Bilder minimiert. Dies würde dann zu einer höheren Sensitivität und Spezifität der P300-fMRT-Korrelation führen. Insgesamt würden diese Veränderungen somit zu einer wesentlich verbesserten ereigniskorrelierten Analyse führen.

Zukünftig sollten Untersuchungen analog zu Entwurf 2 einfacheren Versuchsaufbauten vorgezogen werden um ein optimales „Signal-zu-Hintergrundrauschen-Verhältnis“ sowie hohe Mittelungszahlen zu erreichen, obwohl auch mit anderen „einfacheren“ Versuchsaufbauten Aktivierungen in Hirnregionen nachgewiesen werden konnten, wie sie auch von anderen Forschungsgruppen beschrieben wurden. Tatsächlich werden derzeit in einer Folgestudie zu dieser Arbeit innerhalb des Instituts, die auf den Erkenntnissen dieser Arbeit aufbaut, und der Ablauf im Wesentlichen dem Entwurf 2 entspricht, sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt [19].

## 6. Zusammenfassung

Die Psychiatrie und speziell die Neurophysiologie haben in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte in der Erforschung von Entstehungsmechanismen psychiatrischer Erkrankungen gemacht. Mit neurophysiologischen Untersuchungsmethoden wie der EEG konnten zeitliche und räumliche Zusammenhänge von neuronalen Aktivierungen aufgedeckt werden.

Jedoch stoßen die klassischen neurophysiologischen Untersuchungsmethoden bei der Identifizierung von morphologischen Strukturen sehr schnell an die Grenzen ihres Auflösungsvermögens von wenigen Zentimetern.

Es liegt nahe, moderne hochauflösende Untersuchungsverfahren wie die MRT einzusetzen, um weitere morphologische Informationen bei der Entstehung von komplexen Nervenzellaktivitäten zu gewinnen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, eine klassische neurophysiologische Untersuchung auf dem Gebiet der Schizophreniediagnostik, nämlich die unter standardisierten Bedingungen im EEG abgeleiteten Ereignis-evozierten Potentiale der P300, mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) zu untersuchen.

Es wurde ein spezielles für die fMRT geeignetes Paradigma, welches sich an dem klassischen EEG-Paradigma orientierte, entwickelt, und an neun gesunden Probanden getestet.

Mit Hilfe von intensiven Analysen verschiedener Versuchsaufbauten durch modernste statistische Verfahren konnte schließlich ein Studienmodell entwickelt werden, das in der Lage war, signifikante Nervenzellaktivierungen in Regionen, die bereits aus der klassischen EEG bekannt sind, hochauflösend darzustellen. Es handelt sich um Aktivierungen im Gyrus supramarginalis, dem Gyrus cinguli und der Insel. Weiterhin wurden Aktivierungen im motorischen Handareal nachgewiesen, die durch

gezielte Fingerbewegungen des Probanden im Rahmen des Versuchsparadigma entstanden sind.

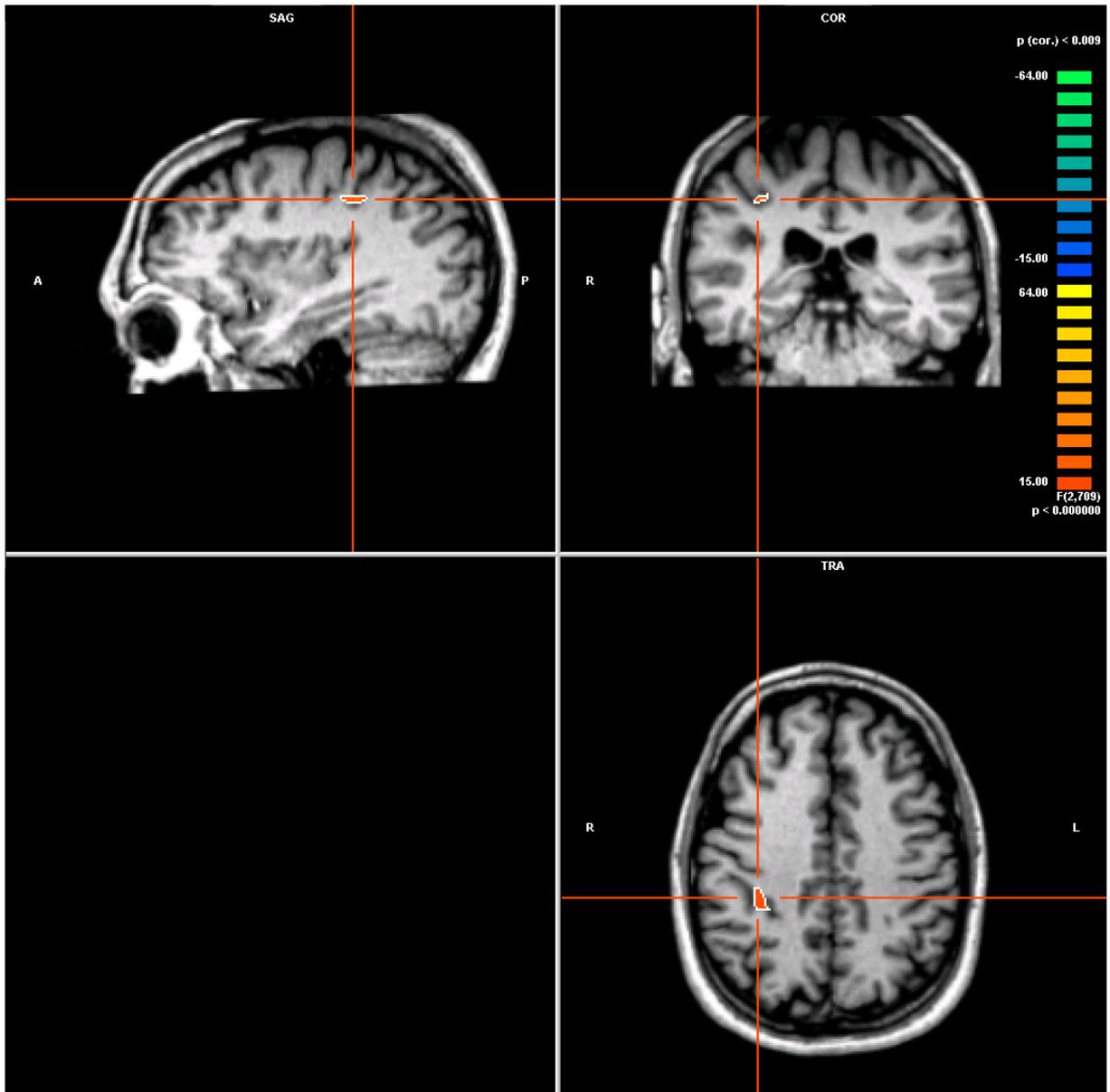
Die Ergebnisse dieser Arbeit stehen weitgehend im Einklang mit anderen zwischenzeitlich veröffentlichten Studien zu dieser Thematik.

Mit Hilfe der Erkenntnisse dieser Arbeit konnten Entwürfe für zukünftige fMRT-Untersuchungsansätze entwickelt werden, welche teilweise bereits erfolgreich in anderen Studien innerhalb des Instituts untersucht werden.

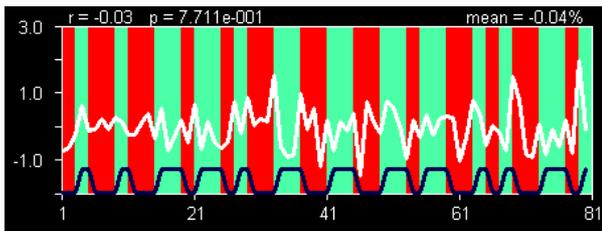
## 7. Bilderanhang

### 7.1 Standardeinzelanalyse, seltene und häufige Ergebnisse zusammengefaßt

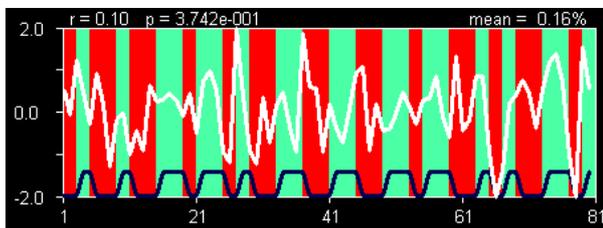
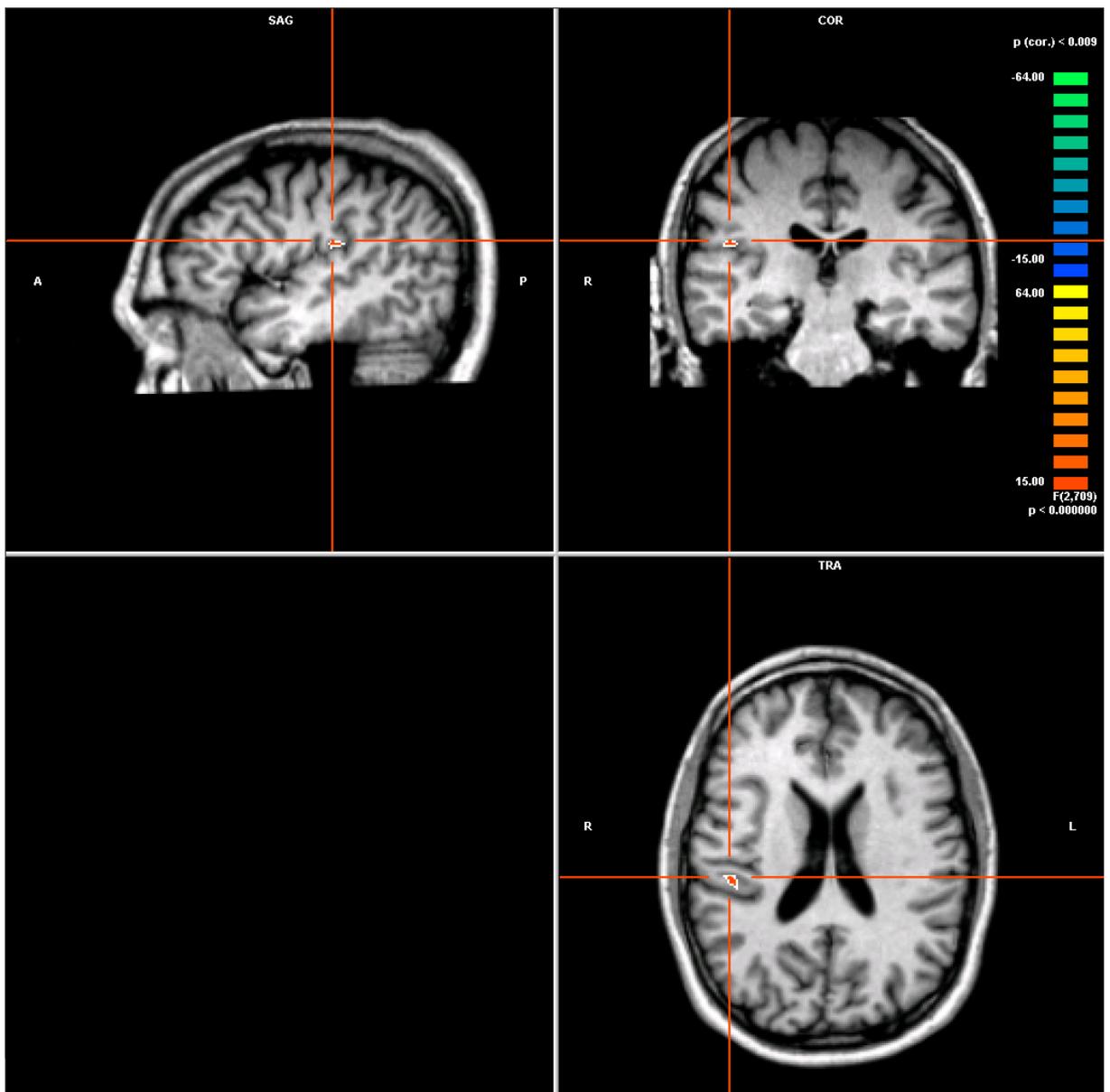
7.1.1  $p(\text{cor}) < 0.009$  ( $p < 0,000001$ )



**Abb. 7.1a.** Aktivierung im Gyrus praecentralis. Gelb-orange positive Korrelation, blauen negative. Zur besseren Abgrenzbarkeit wurden die Aktivierungen mit einem weißen Rand markiert. ( $p(\text{cor}) < 0.009$  ( $p < 0,000001$ ))

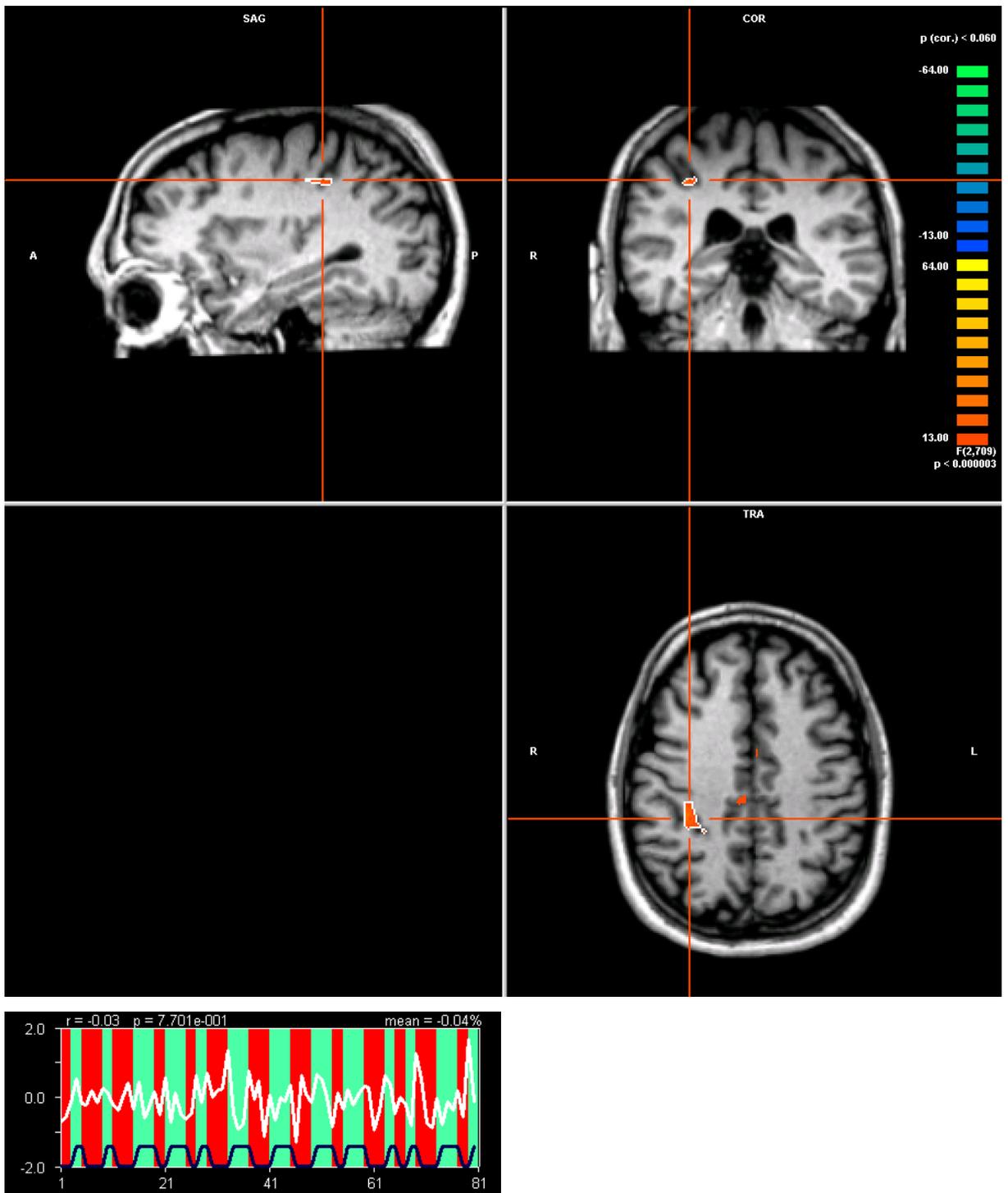


**Abb. 7.1b:** Signalbetrachtung der markierten ROI (region of interest). Die weiße Linie zeigt den Signalverlauf des BOLD-Effektes.

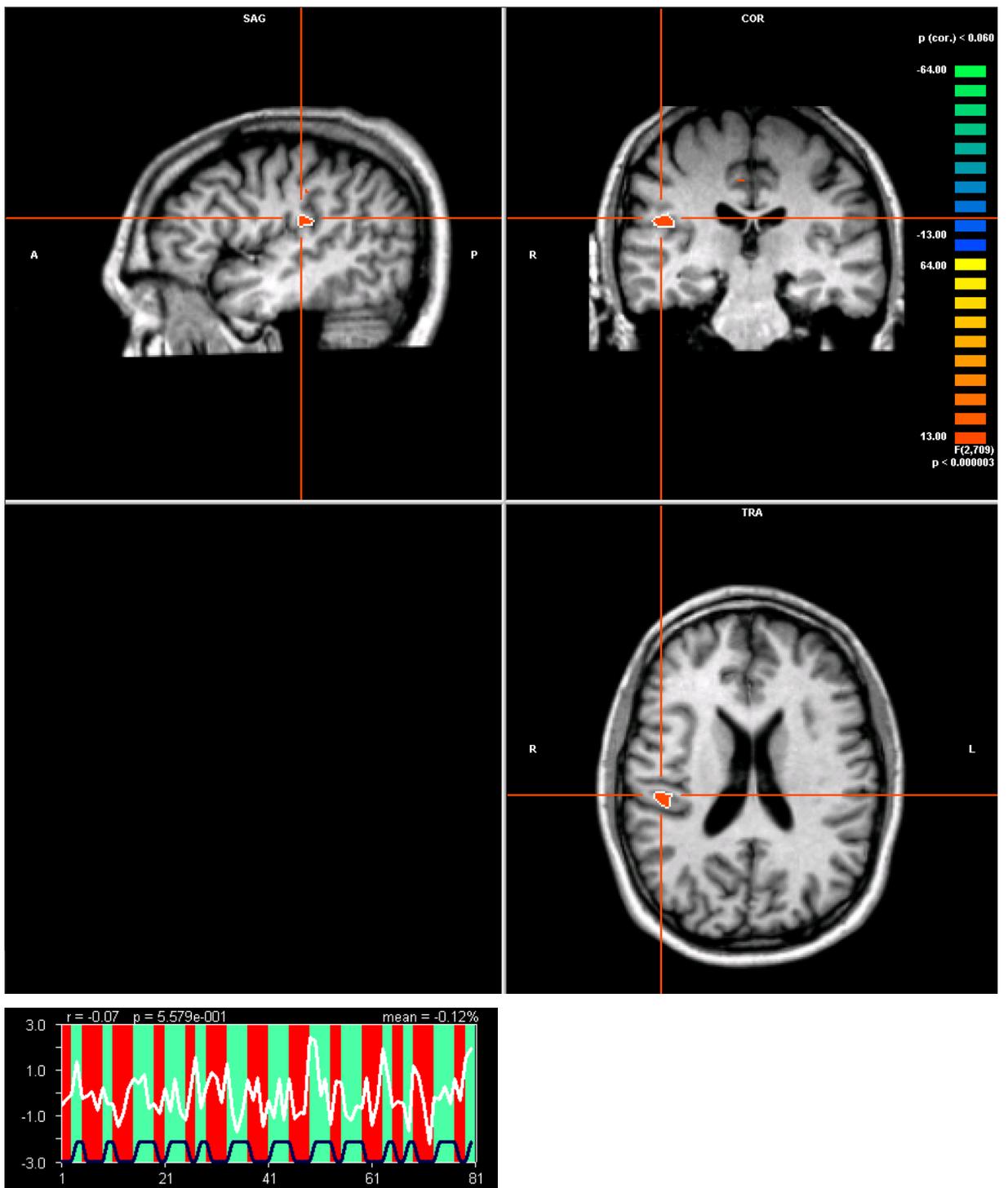


**Abb. 7.2.** Aktivierung im Gyrus supramarginalis und Signalbetrachtung der markierten ROI. ( $p(\text{cor}) < 0.009$  ( $p < 0,000001$ ))

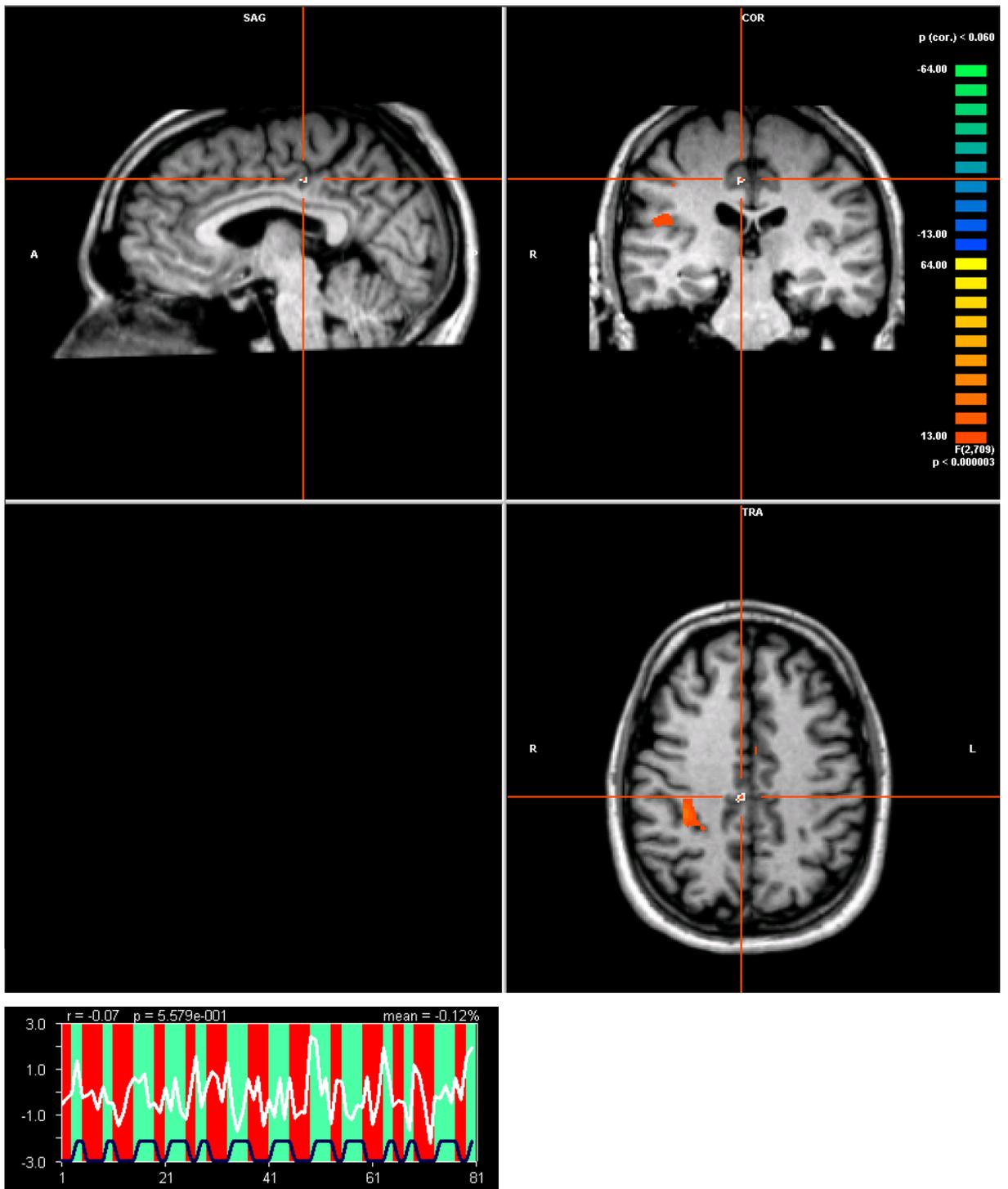
7.1.2  $p(\text{cor}) < 0.06$  ( $p < 0,000006$ )



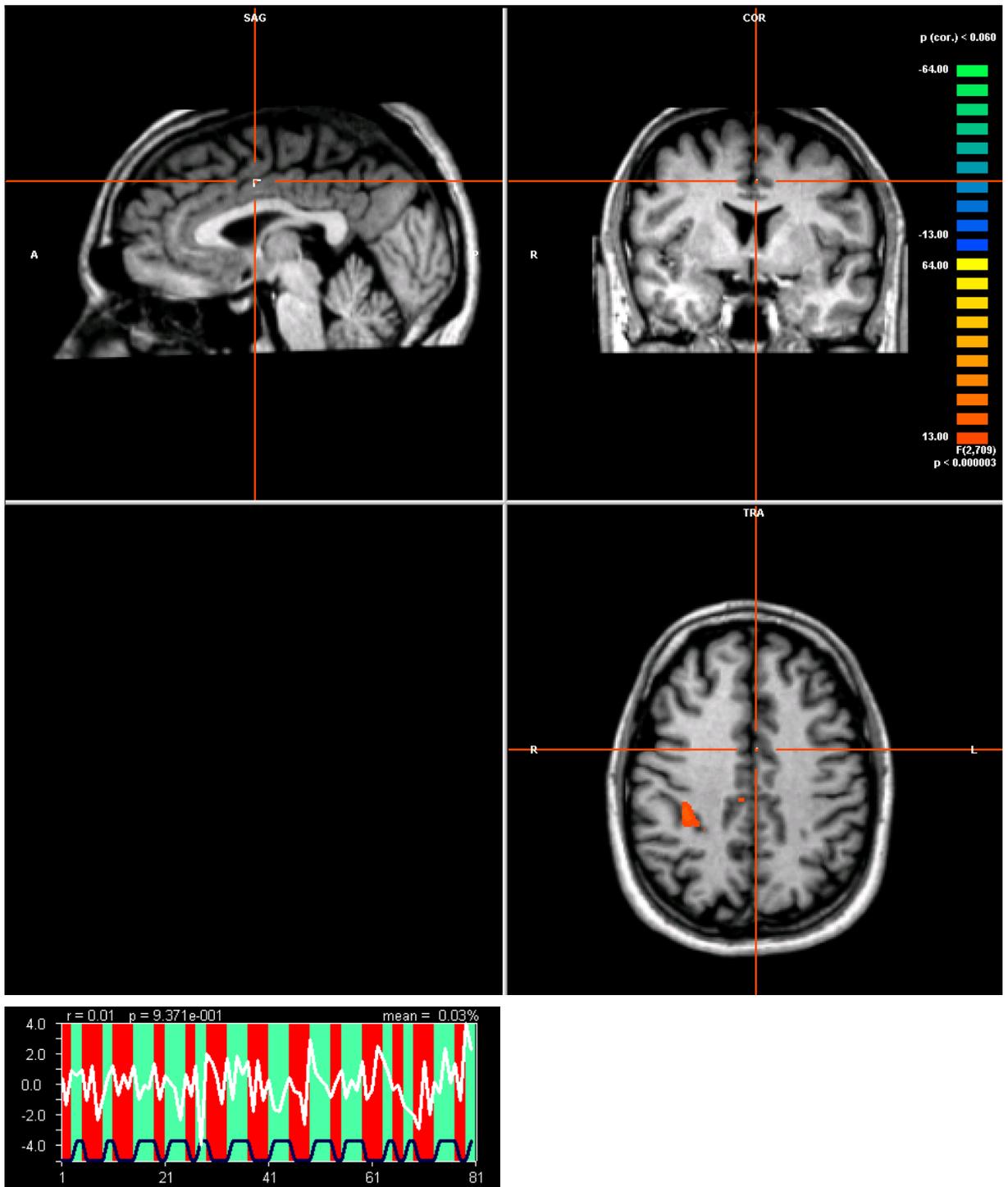
**Abb. 7.3.** Aktivierung im Gyrus praecentralis. und Signalbetrachtung der markierten ROI.  
 $(p(\text{cor}) < 0.06$  ( $p < 0,000006$ ))



**Abb. 7.4.** Aktivierung im Gyrus supramarginalis und Signalbetrachtung der markierten ROI. ( $p(\text{cor}) < 0.06$  ( $p < 0,000006$ ))



**Abb. 7.5.** Aktivierung im Gyrus cinguli rechts und Signalbetrachtung der markierten ROI. ( $p(\text{cor}) < 0.06$  ( $p < 0,000006$ ))



**Abb. 7.6.** Aktivierung im Gyrus cinguli anterior links und Signalbetrachtung der markierten ROI. ( $p(\text{cor}) < 0.06$  ( $p < 0,000006$ ))

## 7.2 Standardgruppenanalyse, seltene vs. häufige Ereignisse

7.2.1  $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor}) < 1.0$ )

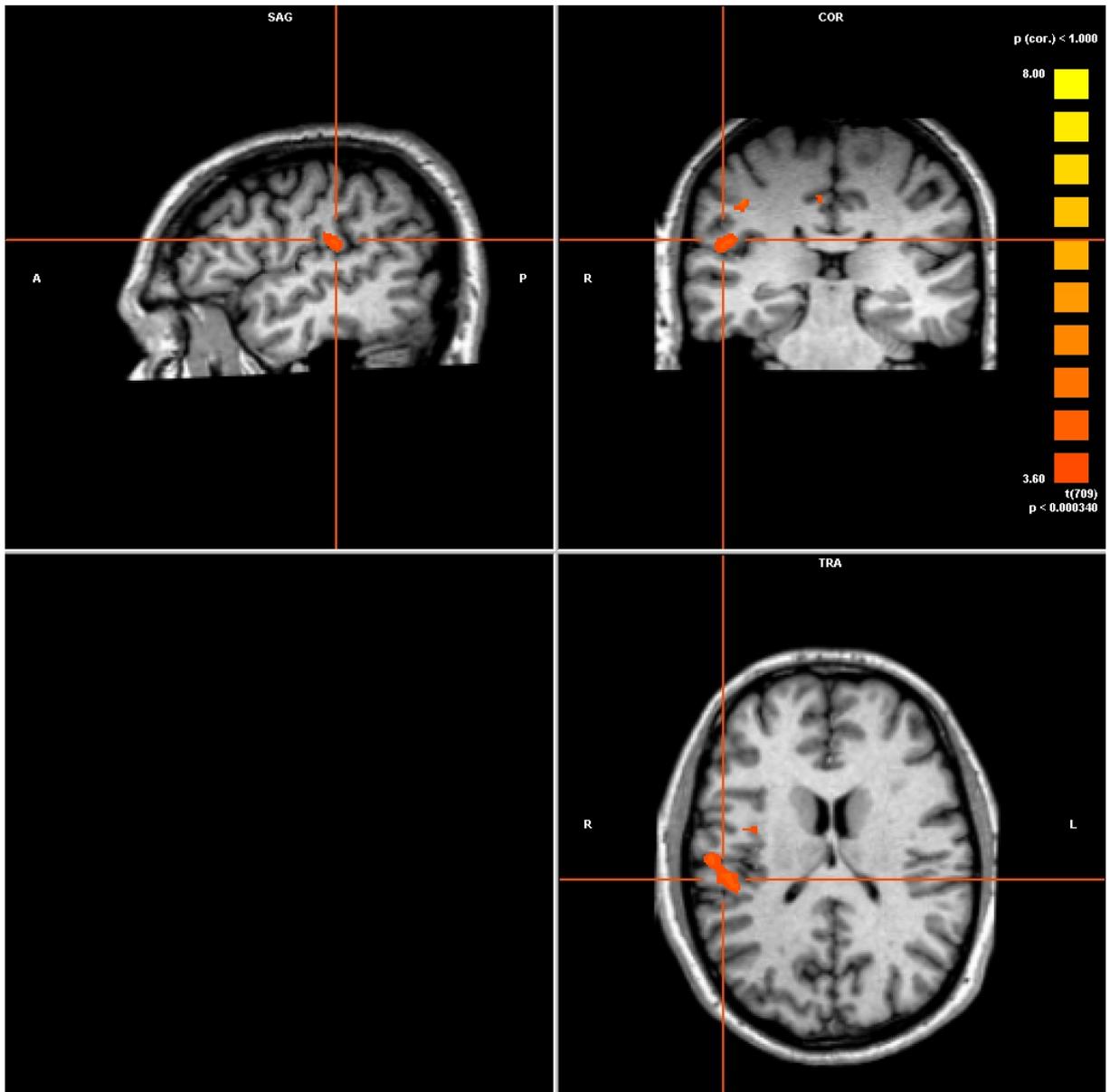
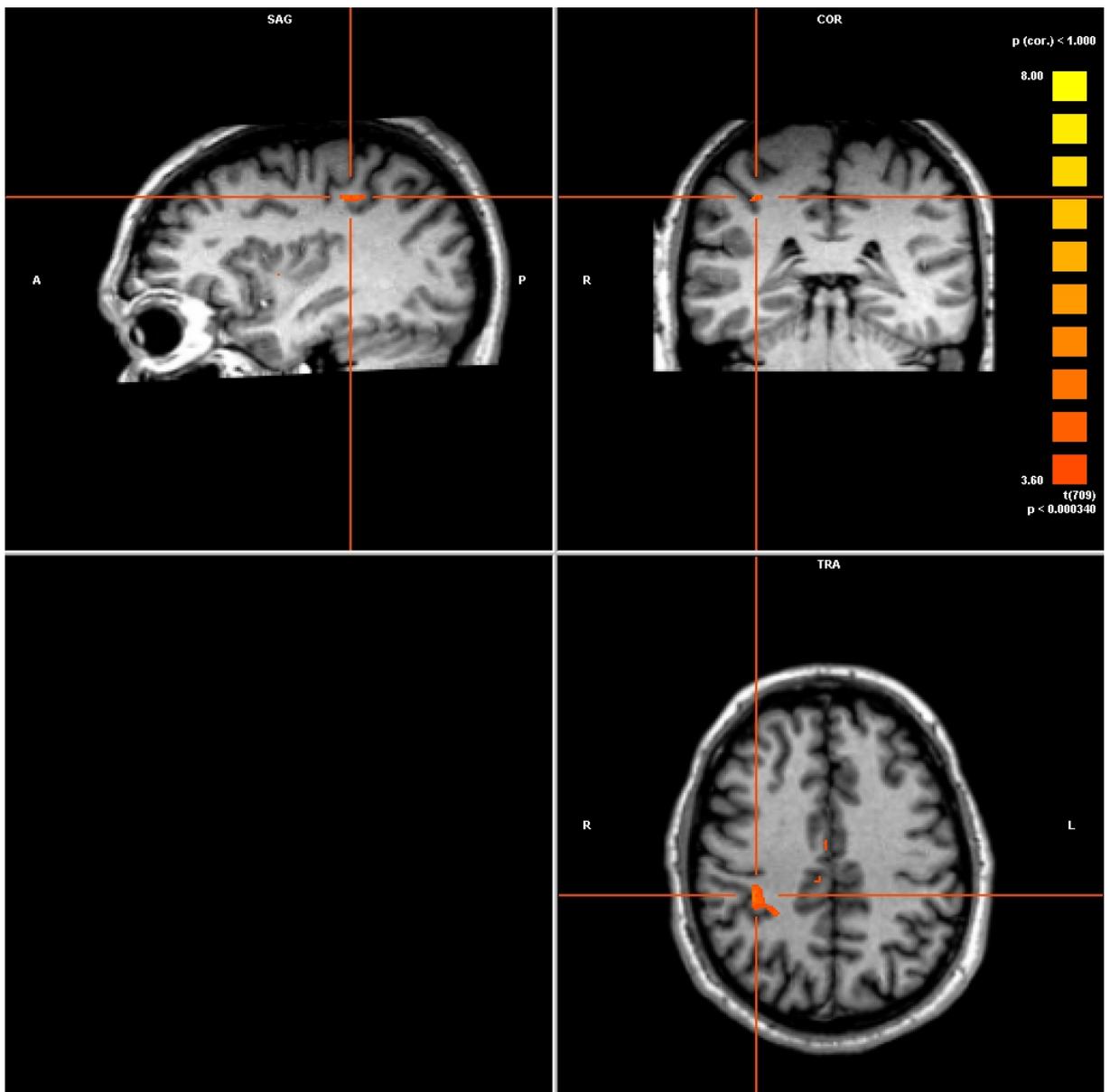
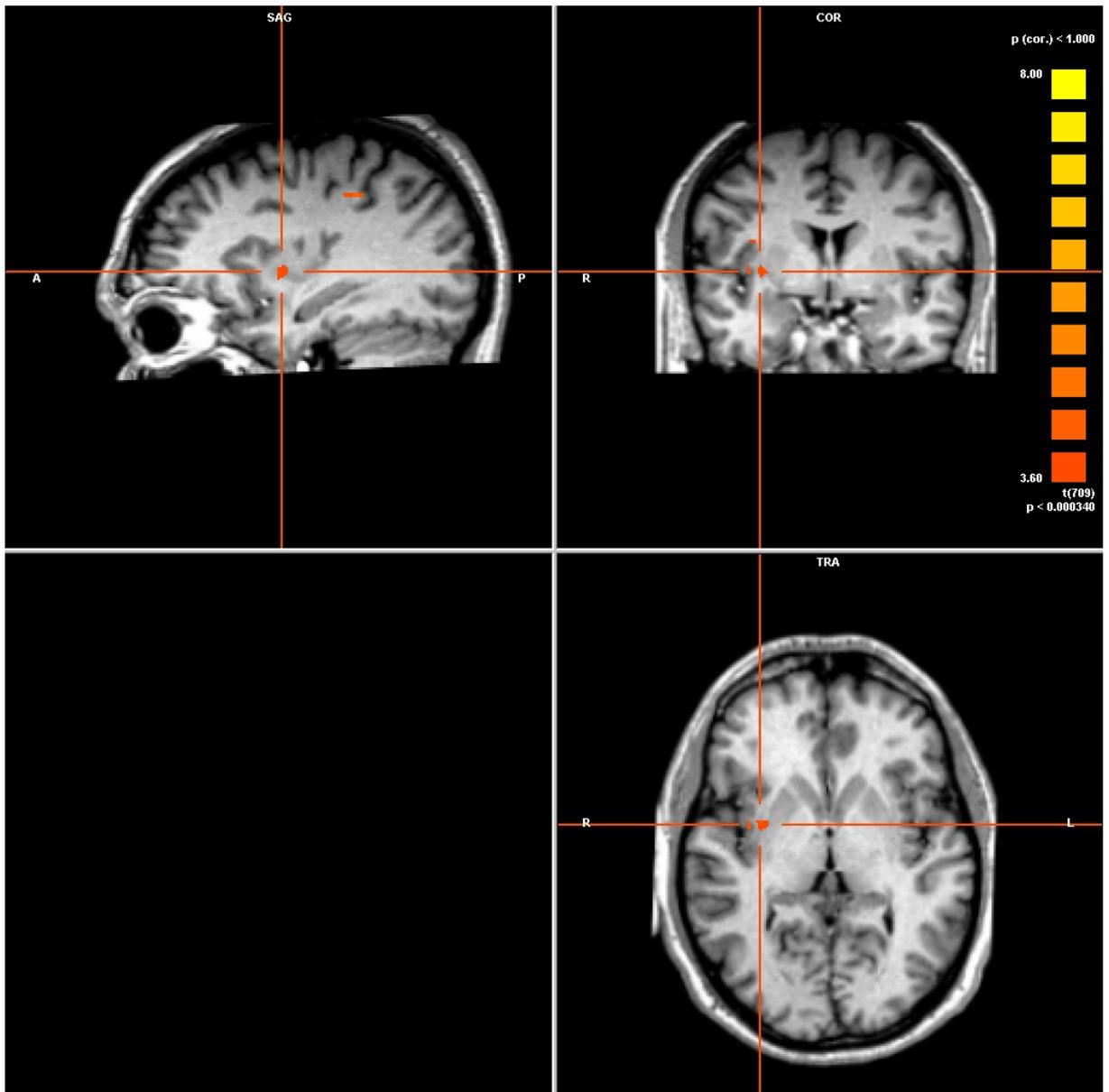


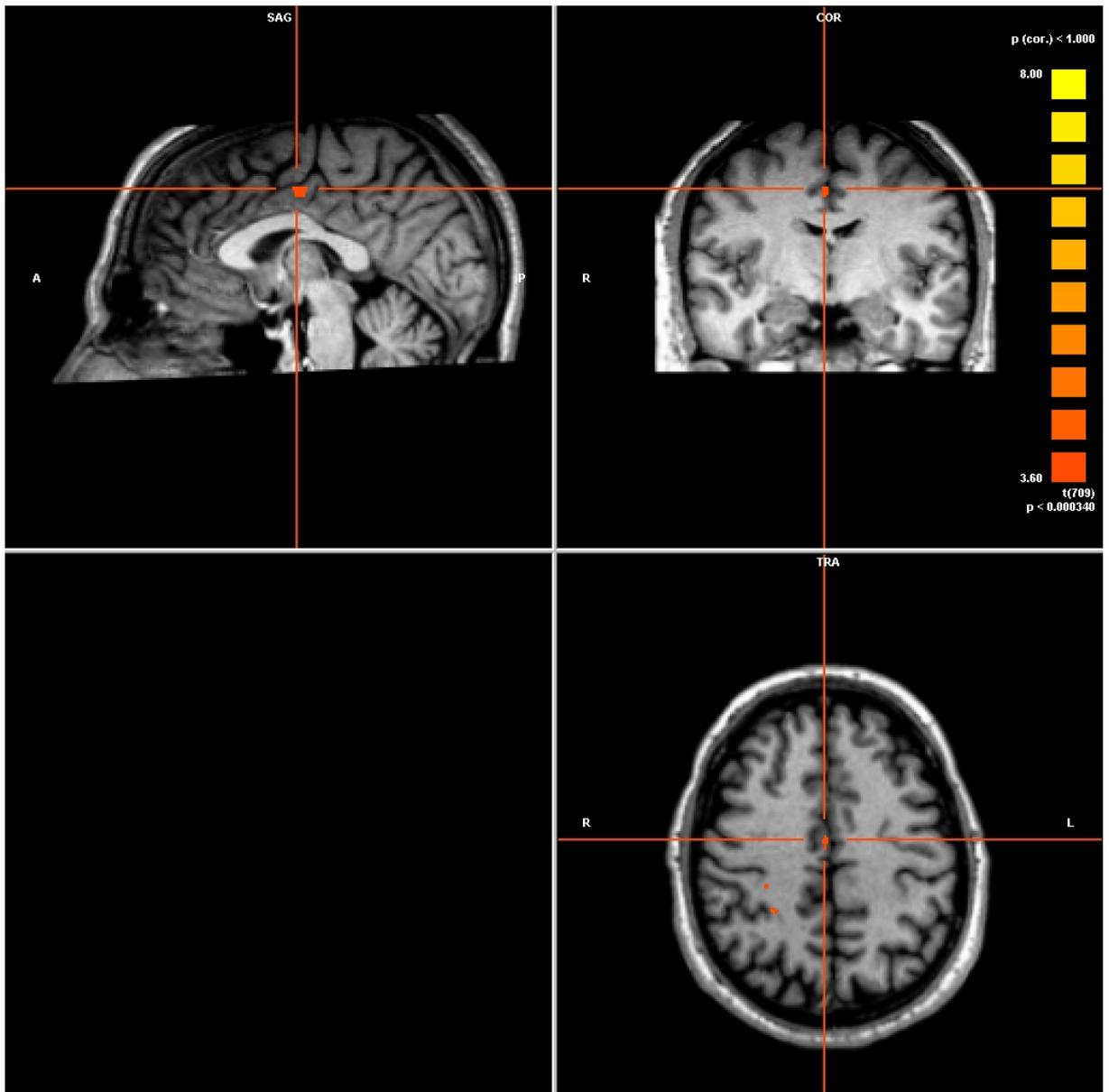
Abb. 7.7. Aktivierungen im Gyrus supramarginalis. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.8.** Aktivierung im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor}) < 1.0$ ))

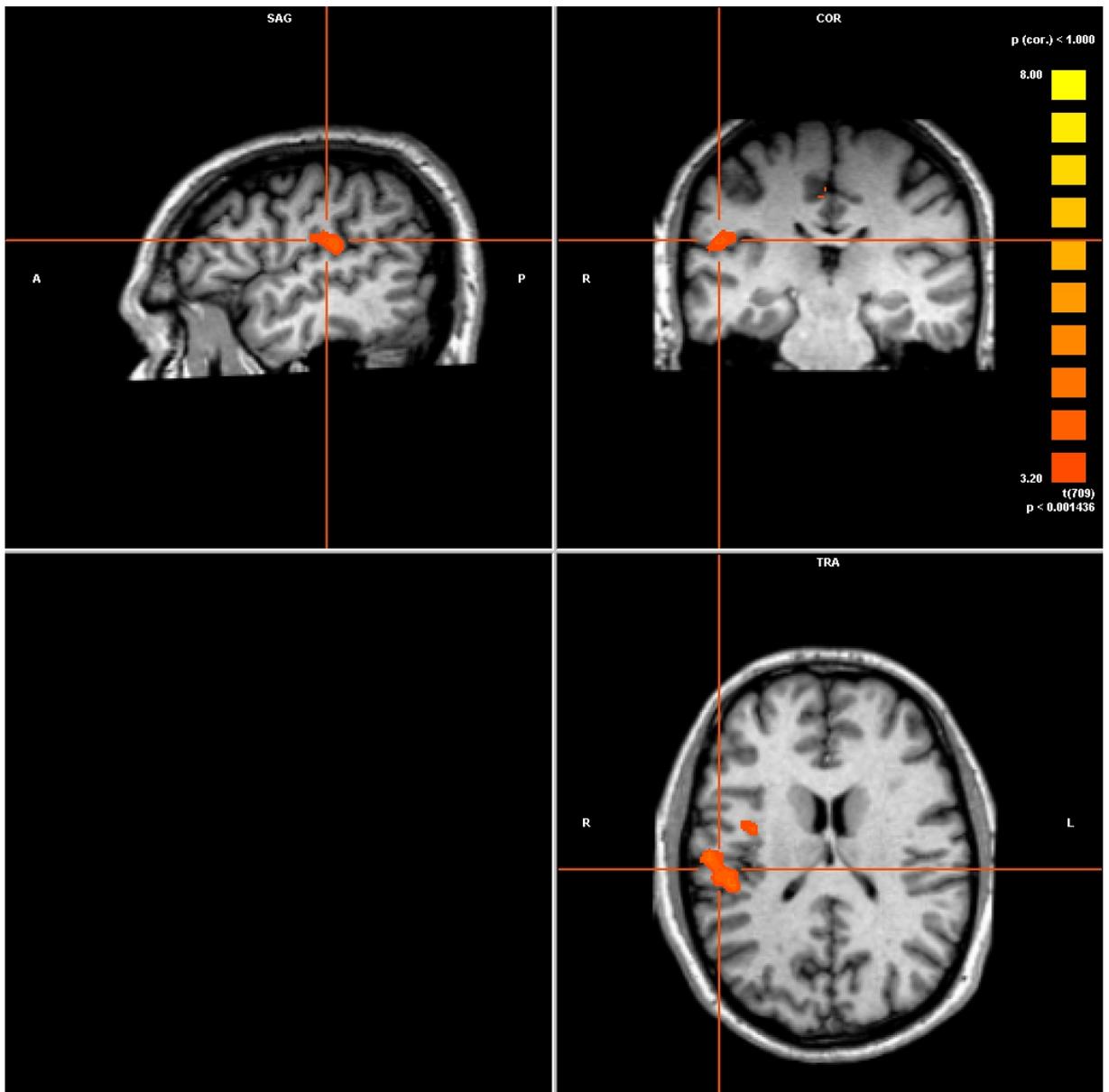


**Abb. 7.9.** Aktivierung in der Insel. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor}) < 1.0$ ))

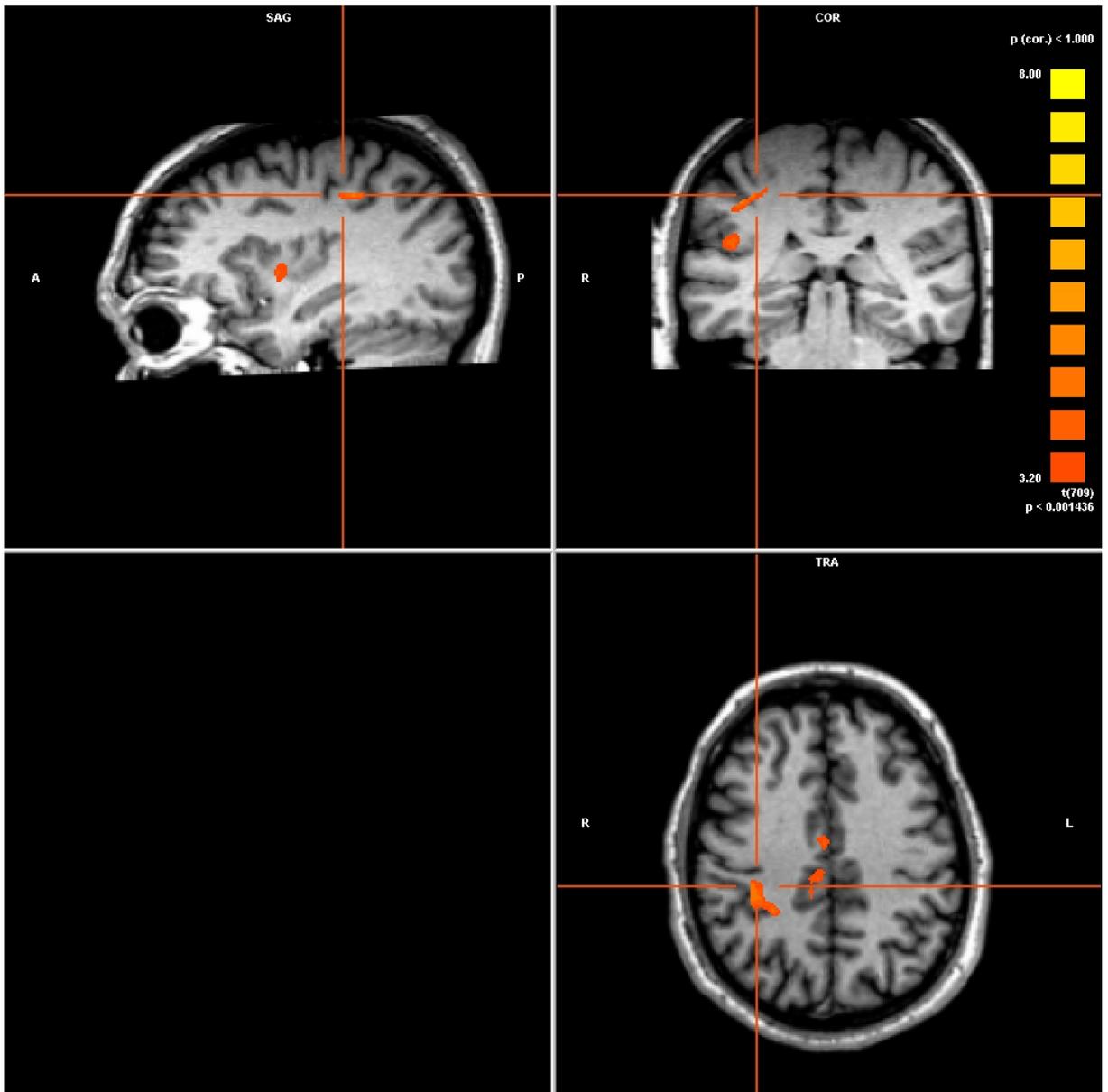


**Abb. 7.10.** Aktivierung im Gyrus cinguli anterior. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor}) < 1.0$ ))

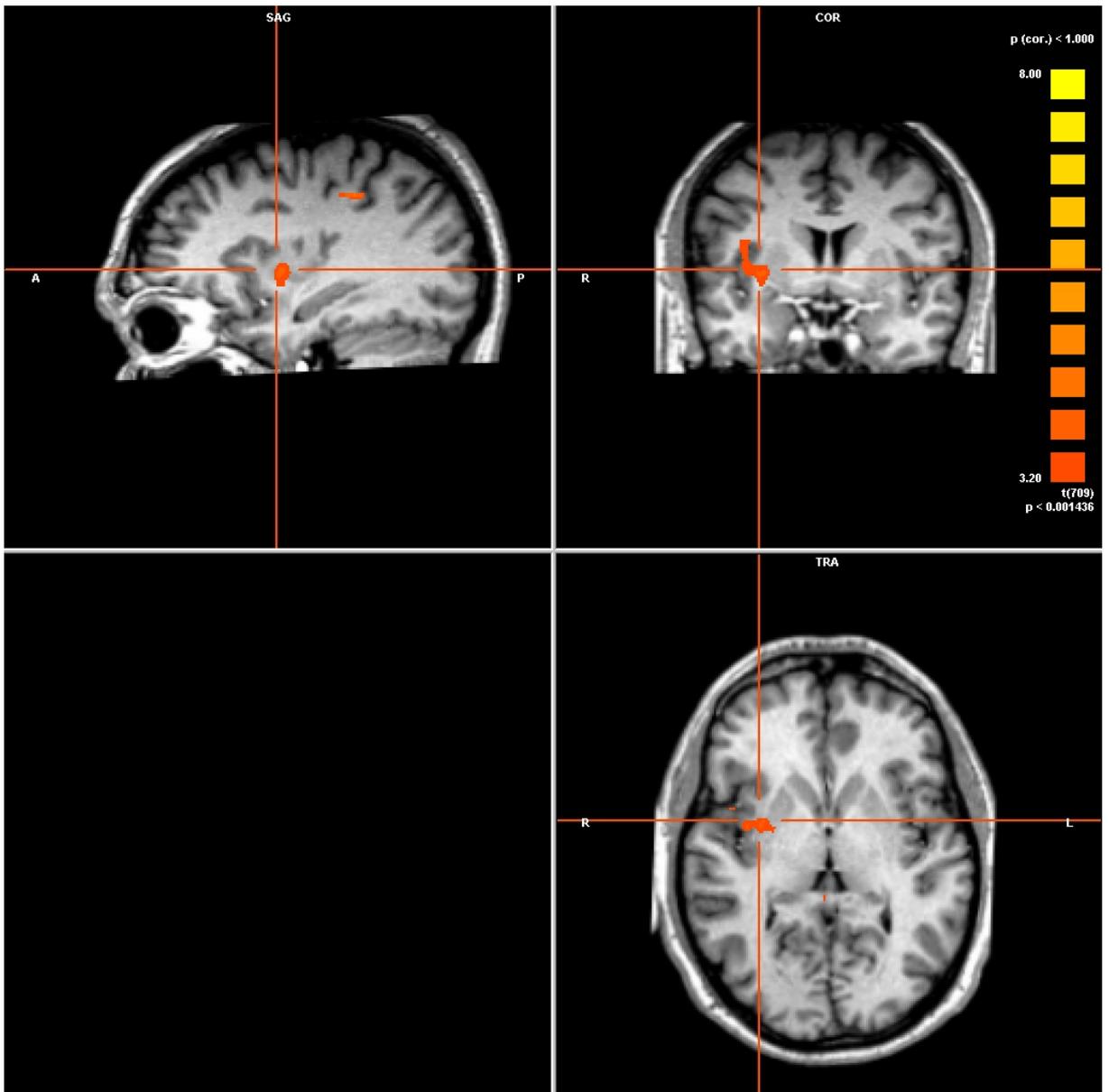
7.2.2  $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ )



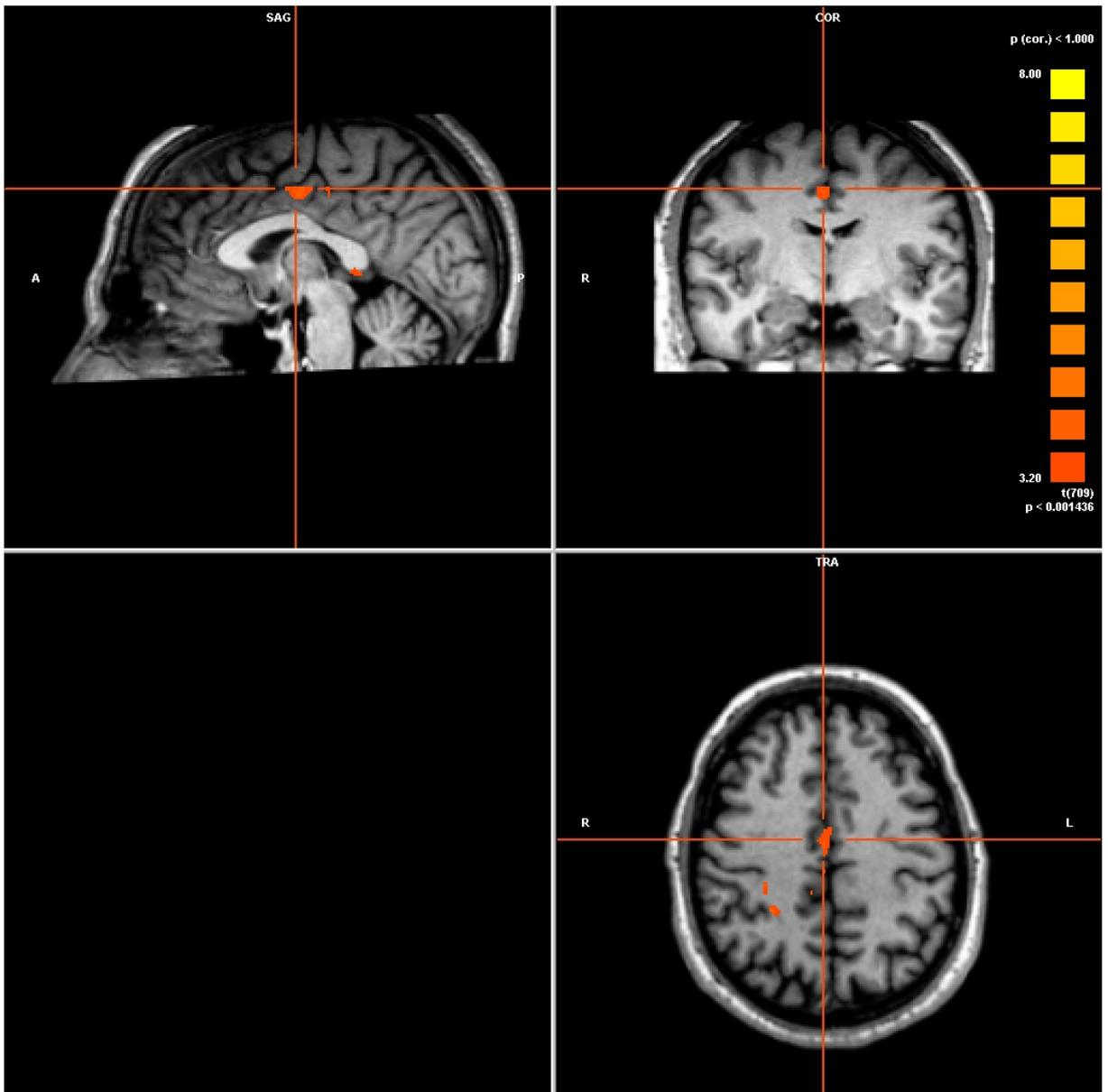
**Abb. 7.11.** Aktivierung im Gyrus supramarginalis. ( $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.12.** Aktivierung im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.13.** Aktivierung in der Insel. ( $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.14.** Aktivierung im Gyrus cinguli. ( $p < 0,00144$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))

7.2.3  $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ )

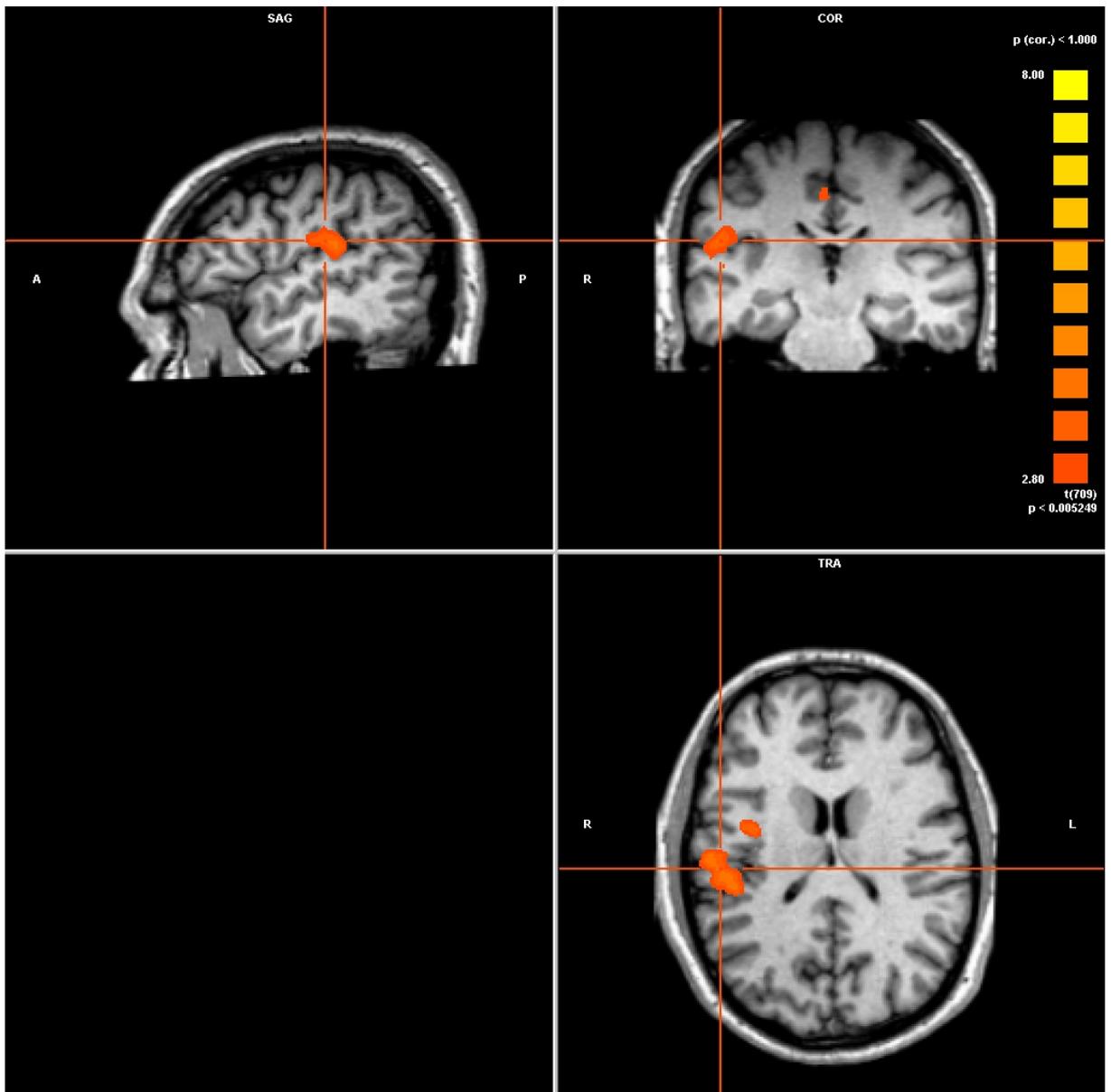
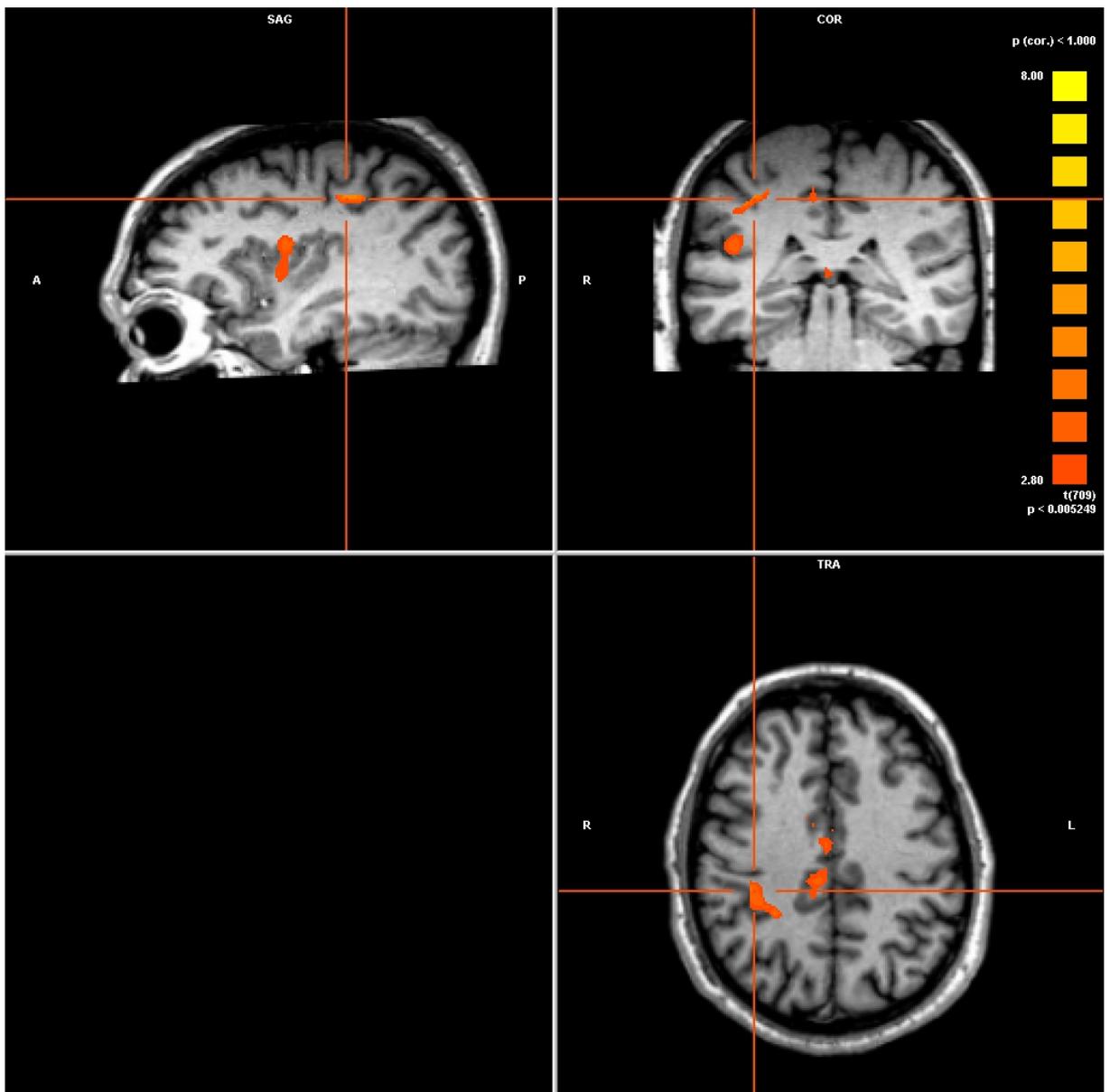
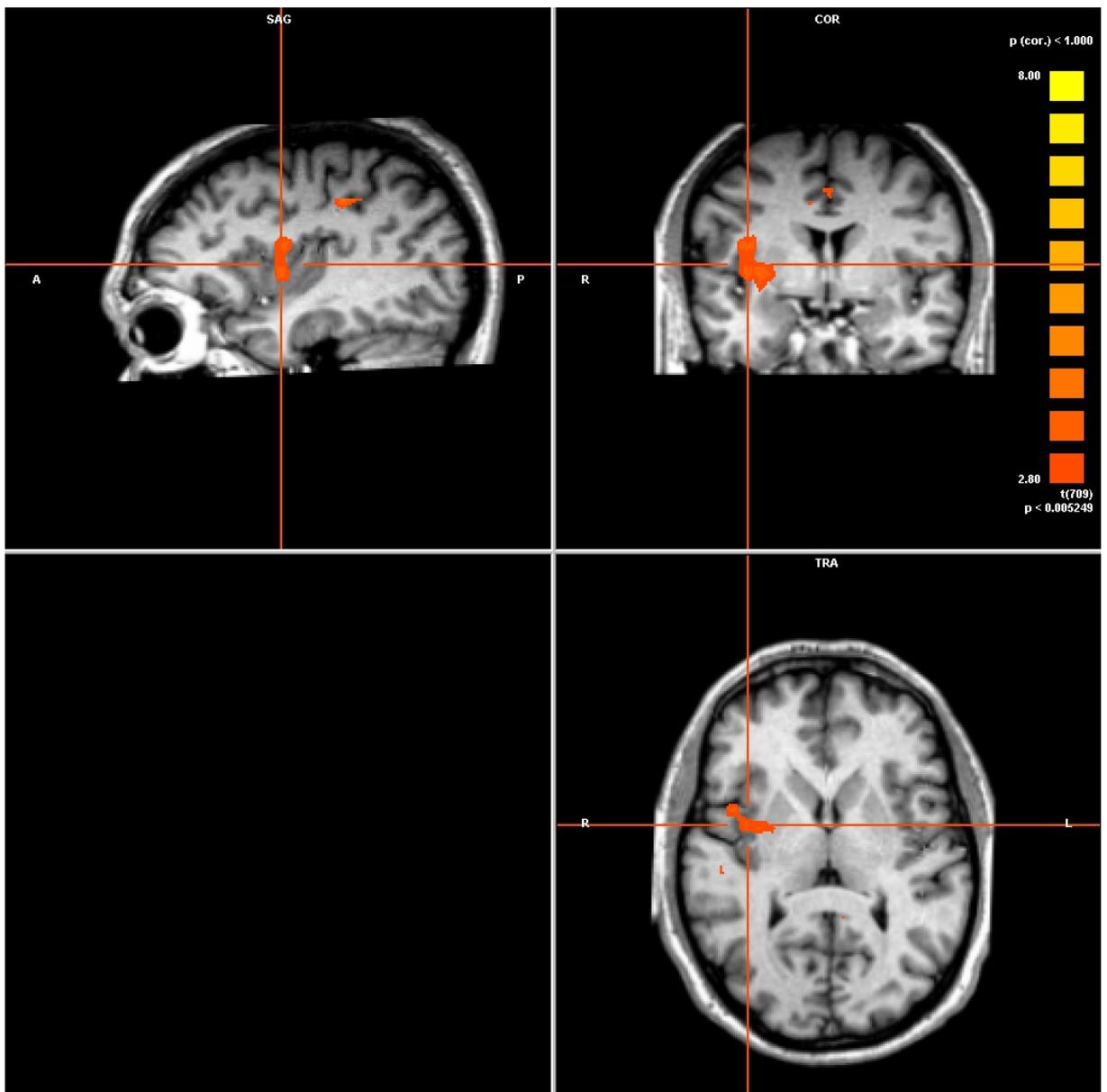


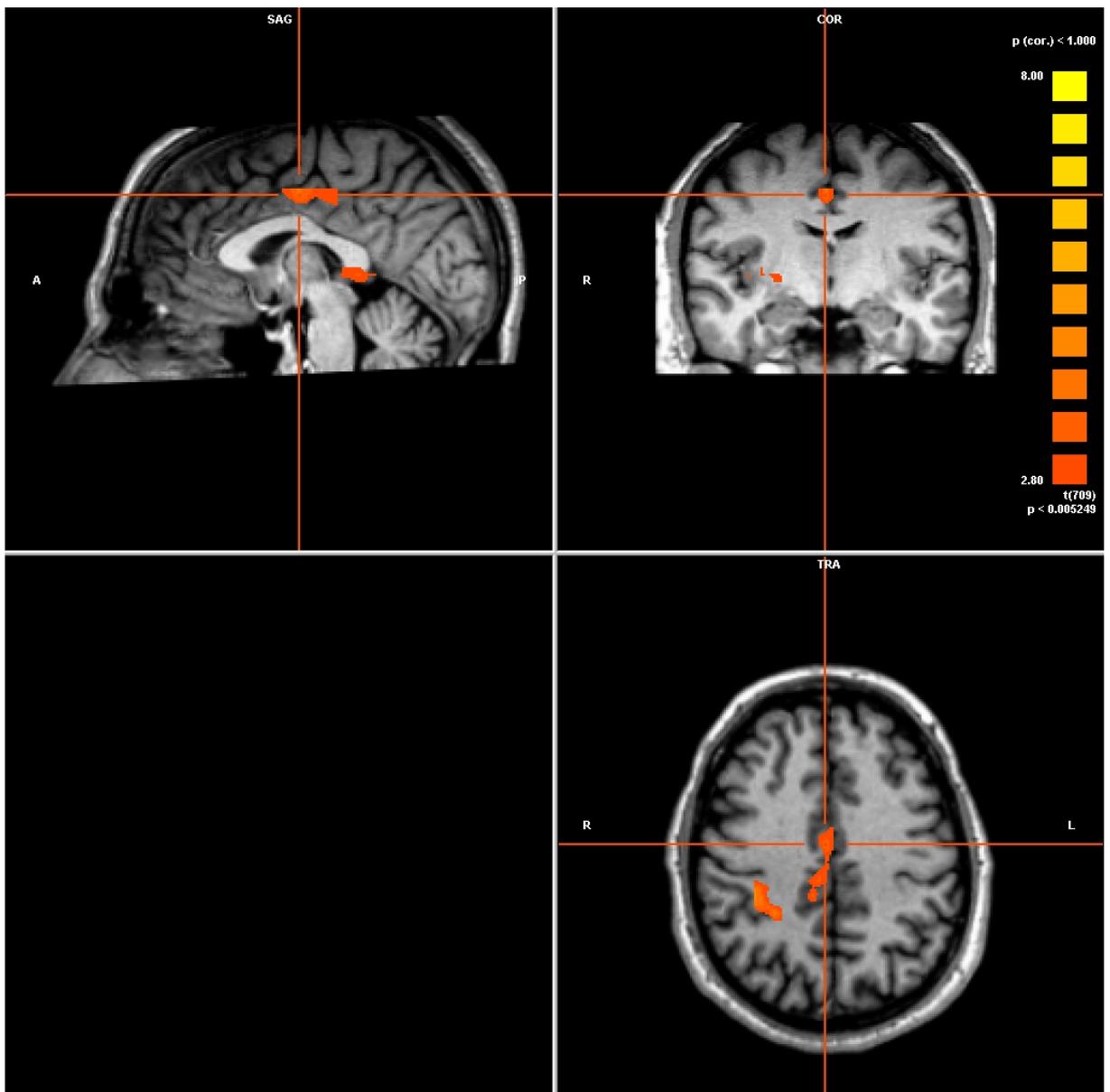
Abb. 7.15. Aktivierung im Gyrus supramarginalis. ( $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.16.** Aktivierung im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.17.** Aktivierung in der Insel. ( $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))



**Abb. 7.18.** Aktivierung im Gyrus cinguli. ( $p < 0,0525$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))

## 7.3 Kortextbasierte Gruppenanalyse

7.3.1  $p < 0,0000002$  ( $p(\text{cor.}) < 0,041$ )

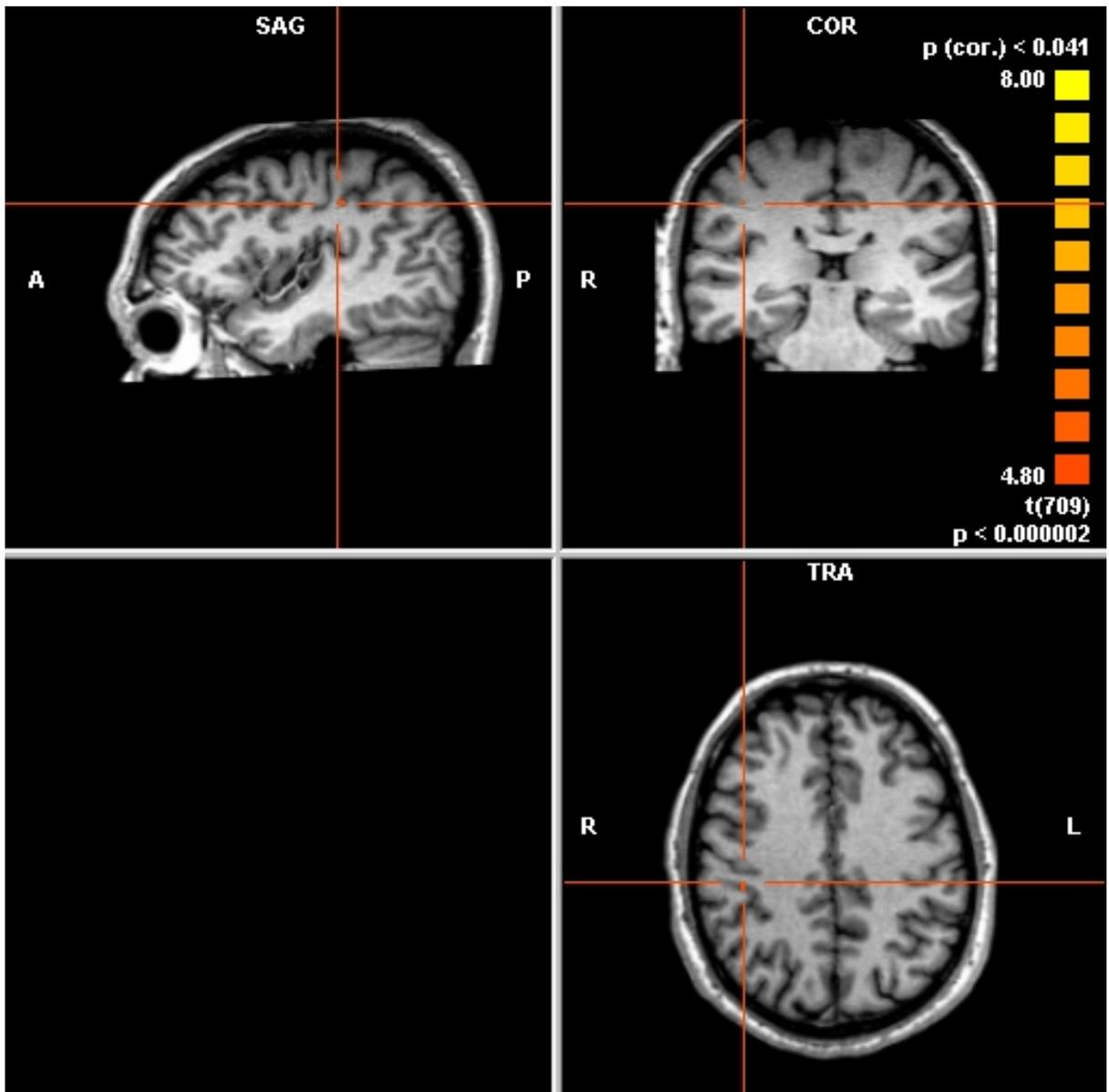
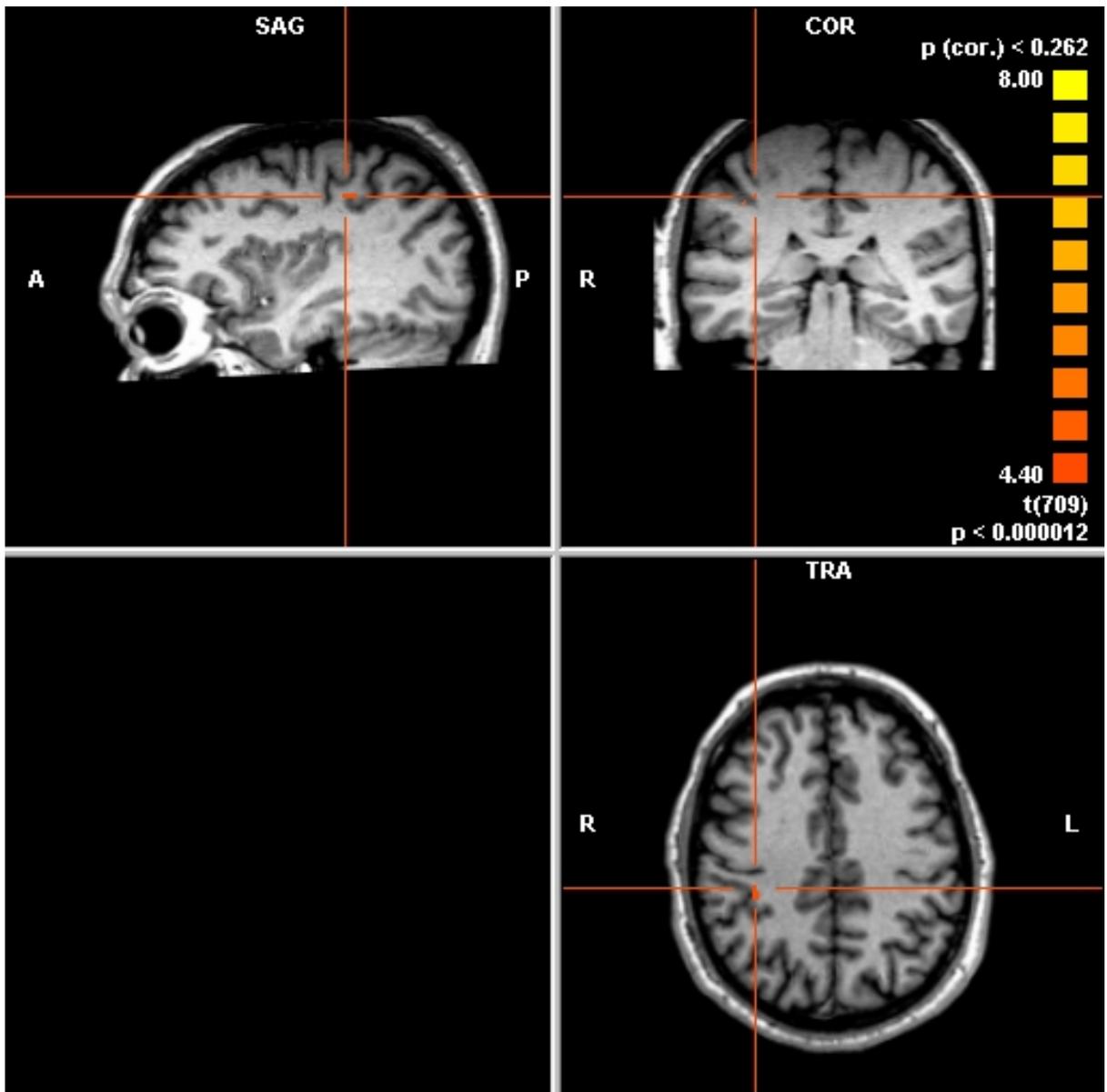


Abb. 7.19. Aktivierung im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,0000002$  ( $p(\text{cor.}) < 0,041$ ))

7.3.2  $p < 0,0000012$  ( $p(\text{cor.}) < 0,262$ )



**Abb. 7.20.** Aktivierung im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,0000012$  ( $p(\text{cor.}) < 0,262$ ))

7.3.3  $p < 0,00007$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ )

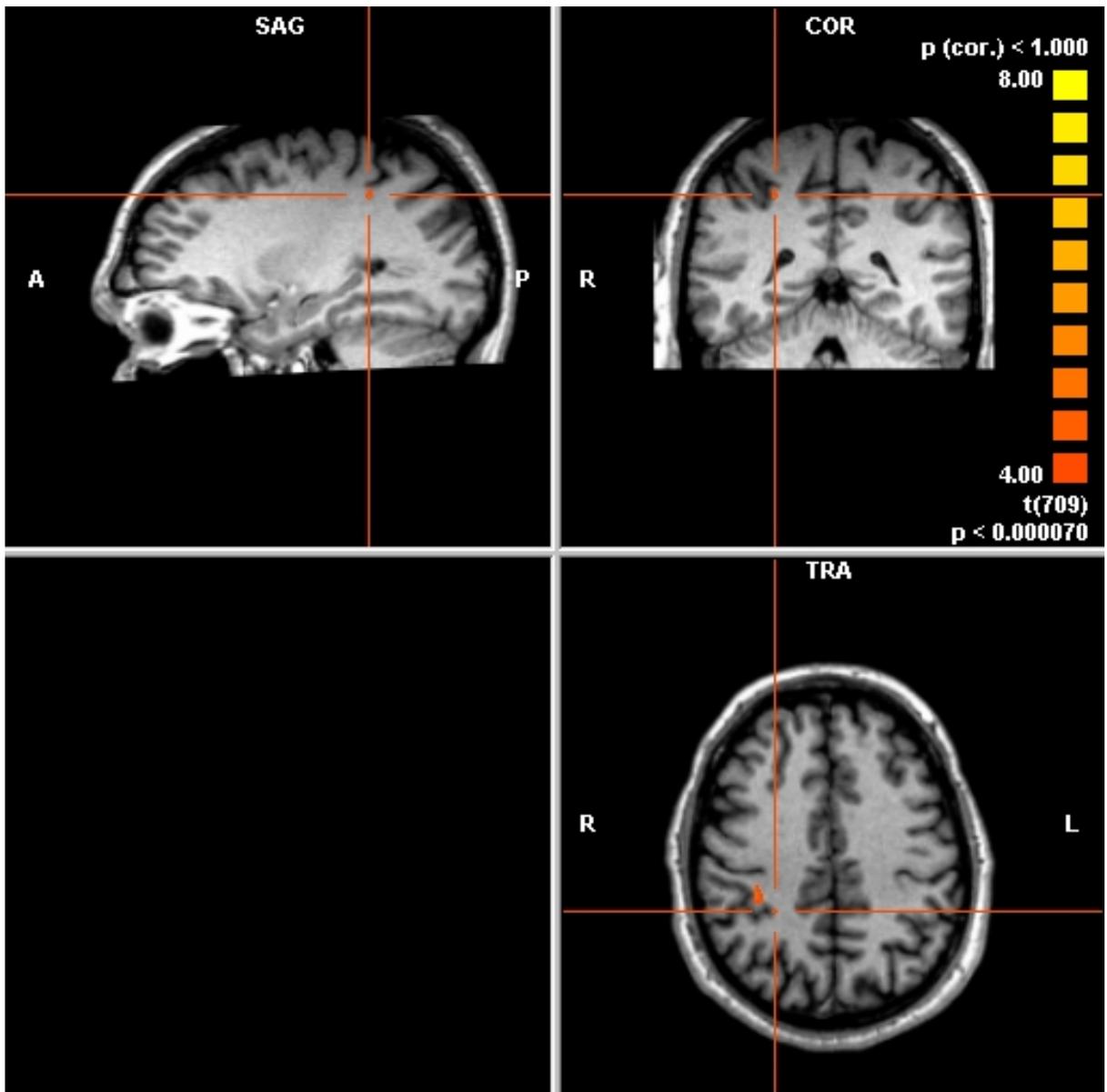


Abb. 7.21. Aktivierungen im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,00007$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))

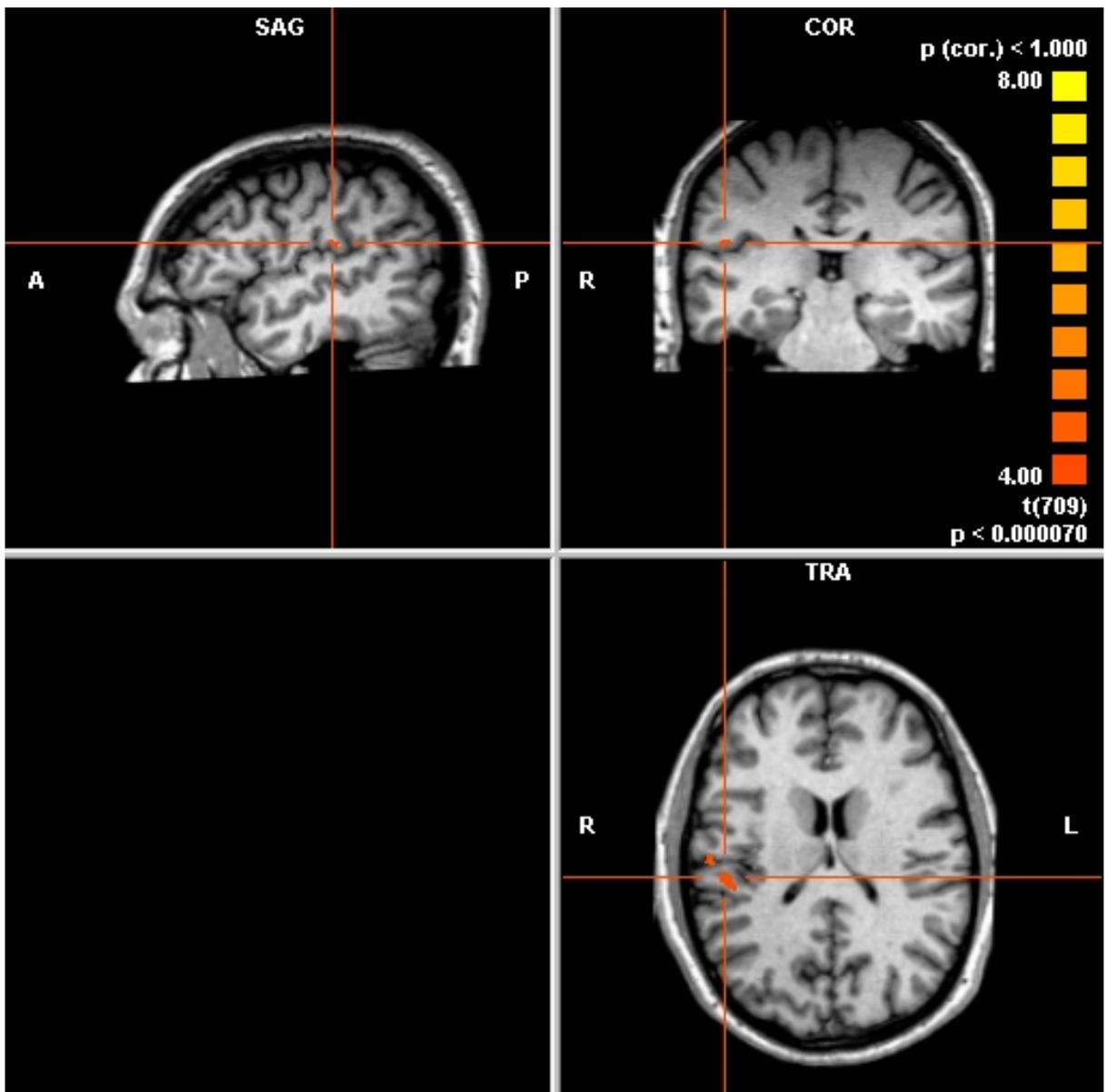
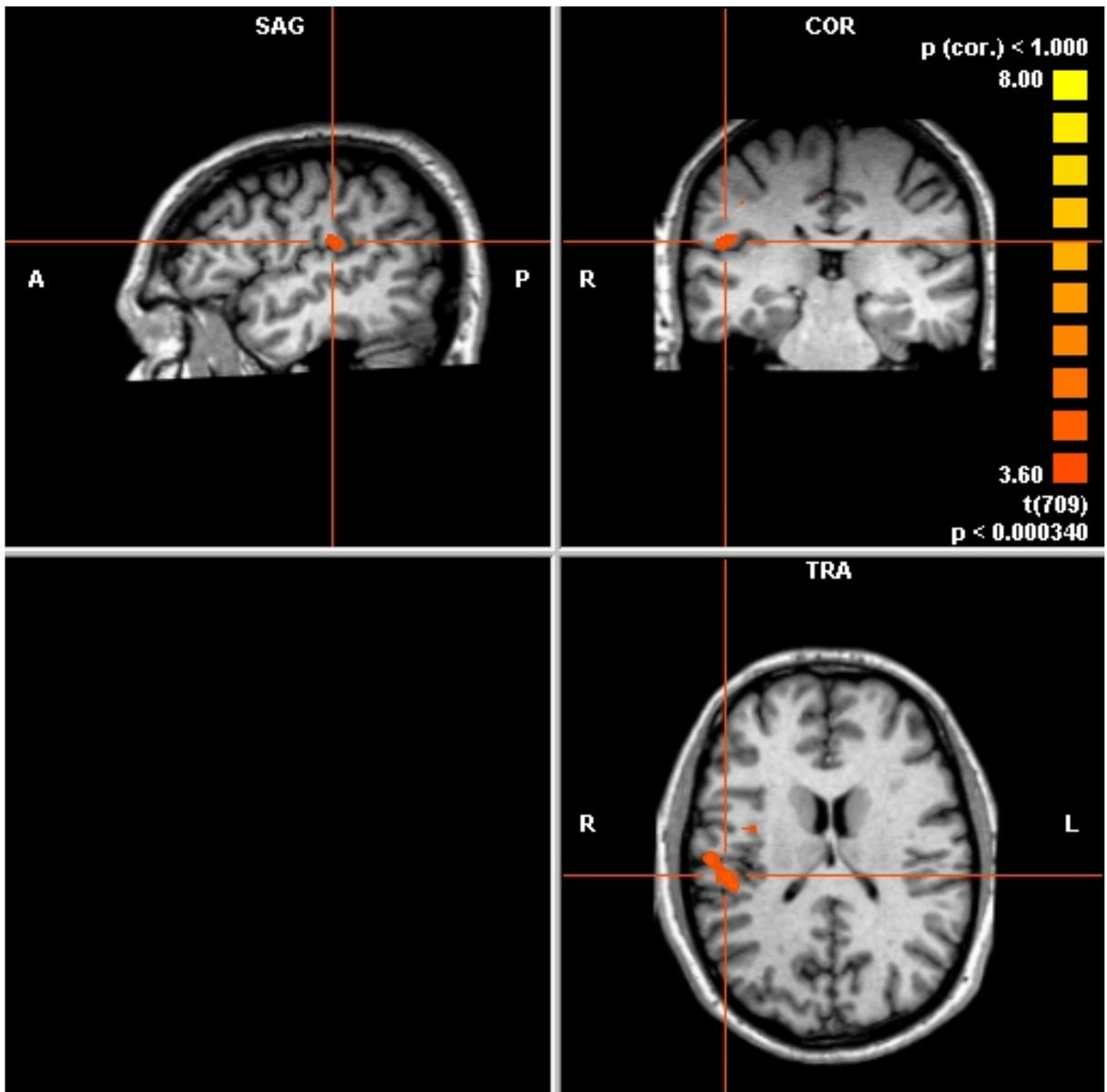


Abb. 7.22. Aktivierungen im Gyrus supramarginalis. ( $p < 0,00007$  ( $p \text{ (cor.)} < 1,0$ ))

7.3.4  $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ )



**Abb. 7.23.** Aktivierungen im Gyrus supramarginalis. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))

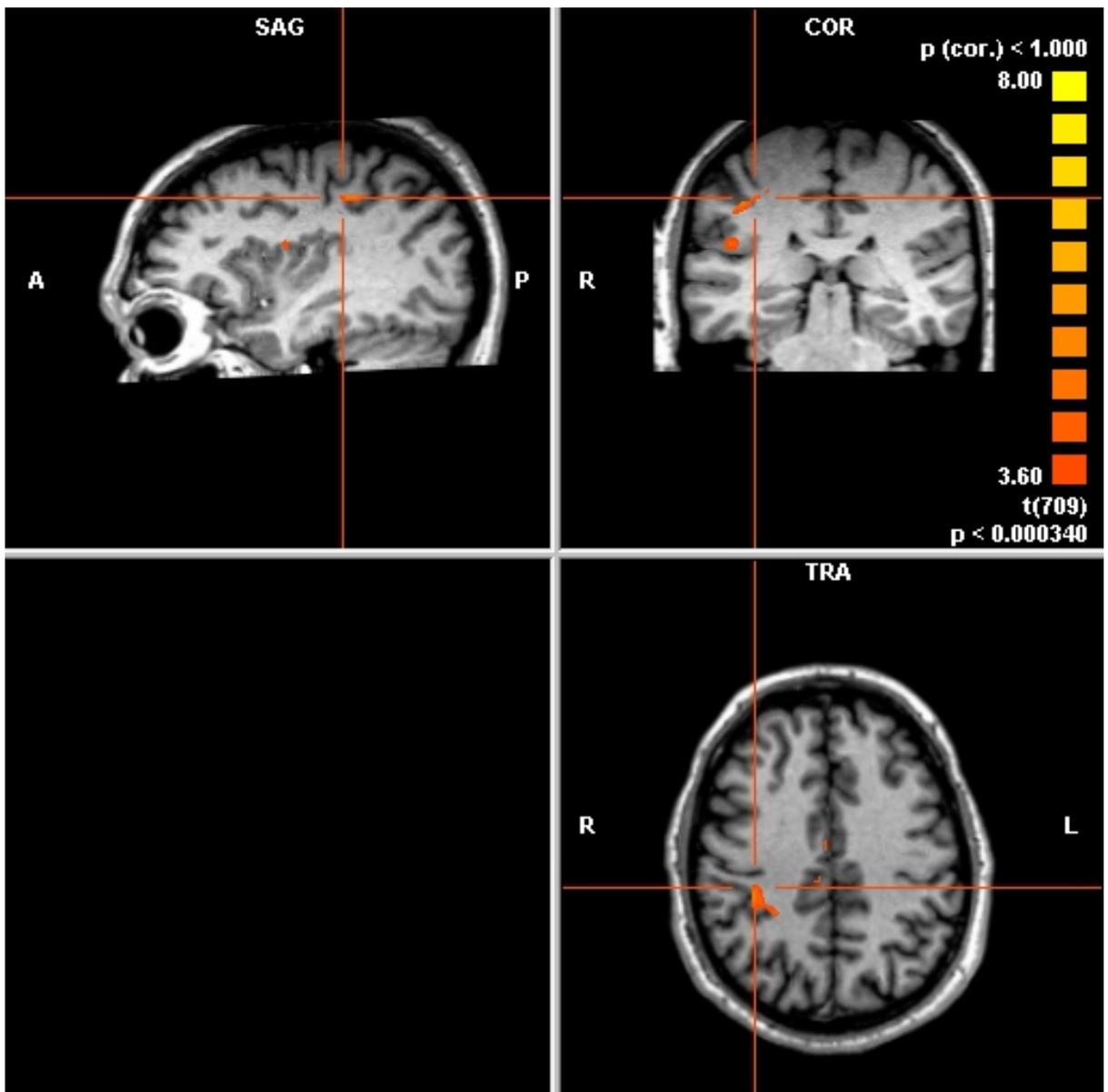


Abb. 7.24. Aktivierung im Gyrus praecentralis. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1,0$ ))

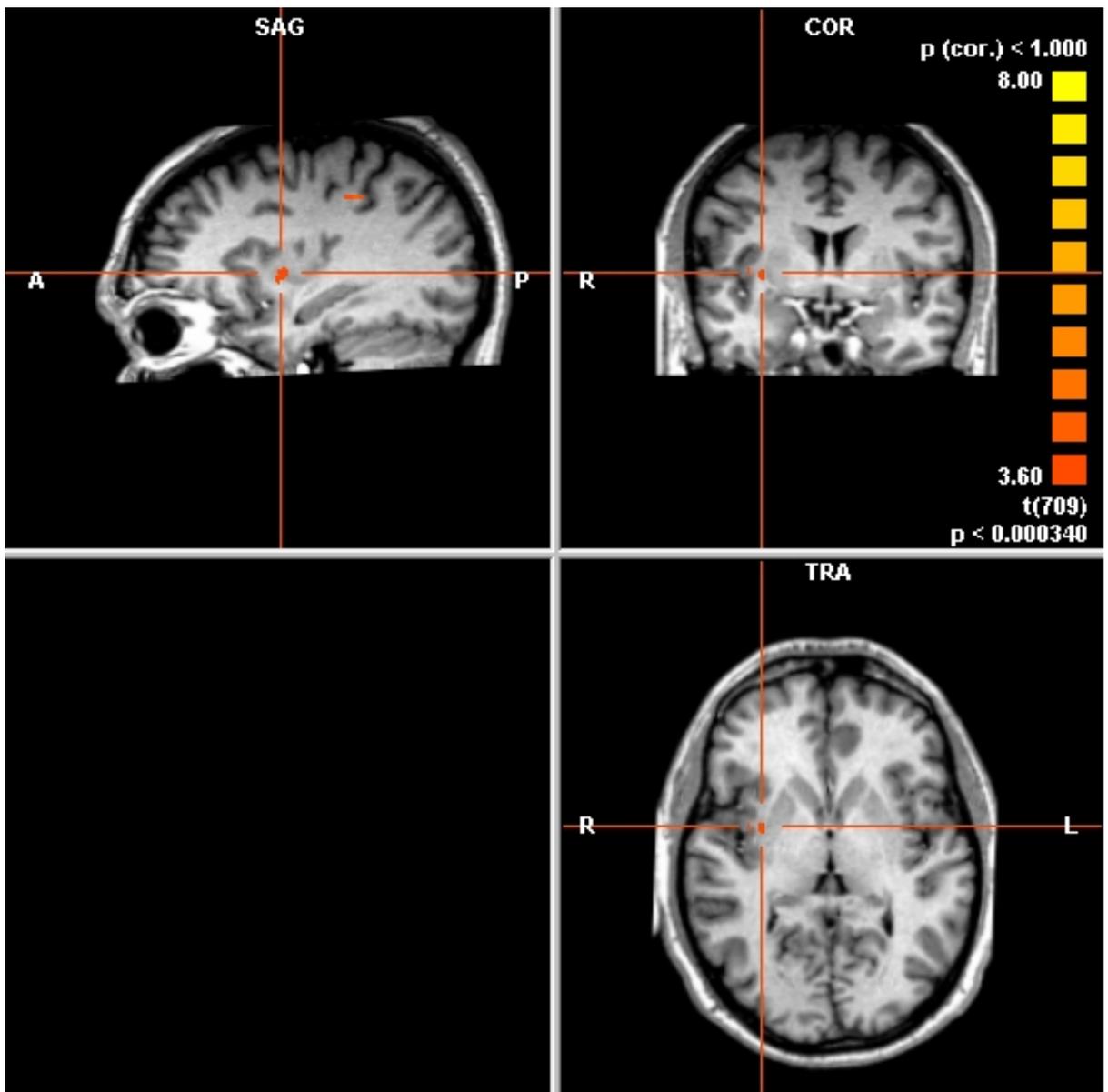


Abb. 7.25. Aktivierungen in der Insel. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1.0$ ))

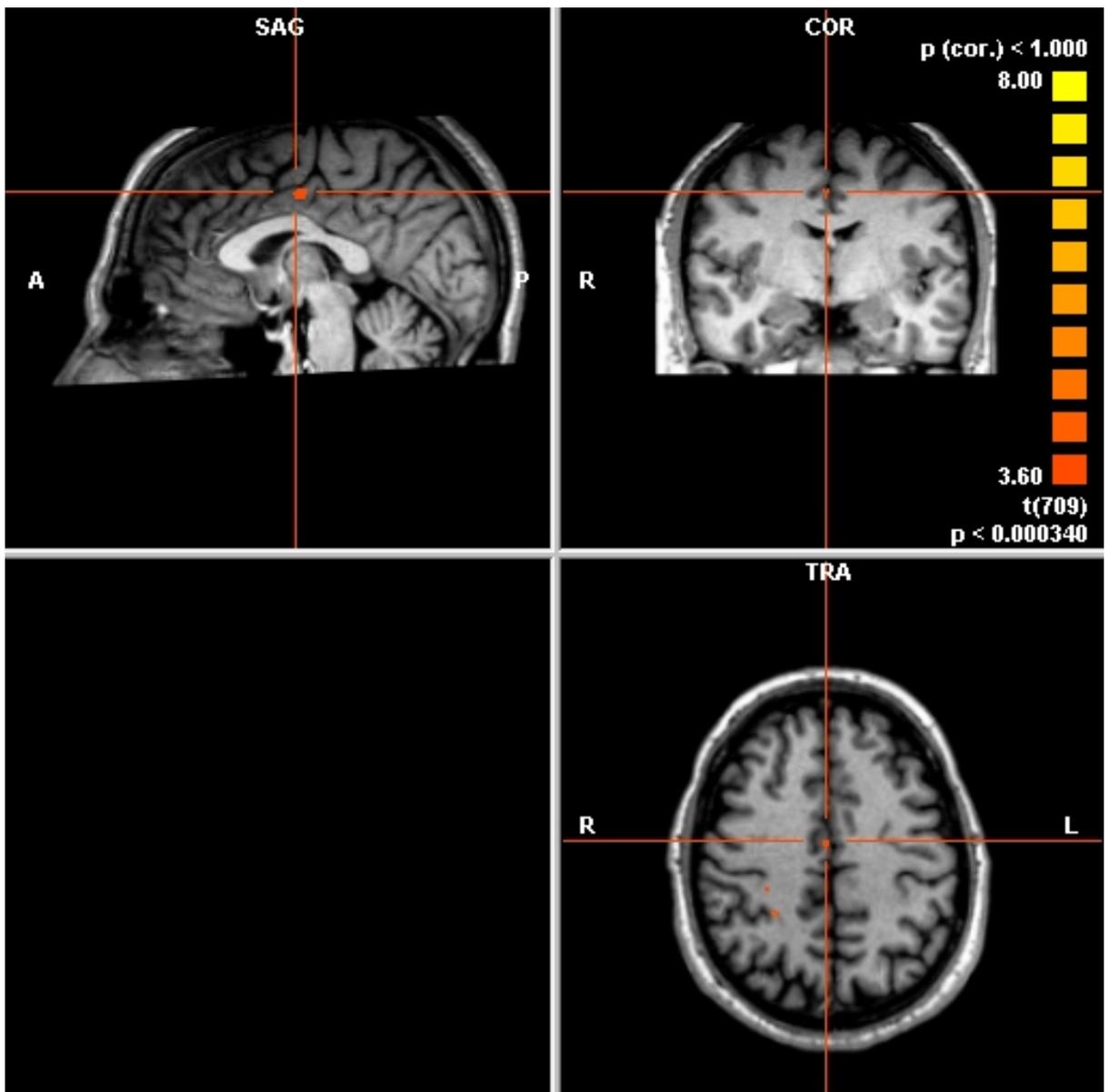


Abb. 7.26. Aktivierung im Gyrus cinguli anterior. ( $p < 0,00034$  ( $p(\text{cor.}) < 1,0$ ))

## 8. Literaturverzeichnis

- [1] D.H. Blackwood, D.M. St Clair, I.M. Blackburn, G.M. Tyrer, Cognitive brain potentials and psychological deficits in Alzheimer's dementia and Korsakoff's amnesic syndrome, *Psychol Med* 17 (1987) 349-358.
- [2] G.M. Boynton, S.A. Engel, G.H. Glover, D.J. Heeger, Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1, *J Neurosci* 16 (1996) 4207-4221.
- [3] Brain-Products, Brain Vision Analyzer, in: (Brain Products, München, 1999).
- [4] H.L. Cohen, W. Wang, B. Porjesz, H. Begleiter, Auditory P300 in young alcoholics: regional response characteristics, *Alcohol Clin Exp Res* 19 (1995) 469-475.
- [5] M.S. Cohen, Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods, *Neuroimage* 6 (1997) 93-103.
- [6] T. Dierks, D.E. Linden, M. Jandl, E. Formisano, R. Goebel, H. Lanfermann, W. Singer, Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations, *Neuron* 22 (1999) 615-621.
- [7] J.M. Ford, D.H. Mathalon, L. Marsh, W.O. Faustman, D. Harris, A.L. Hoff, M. Beal, A. Pfefferbaum, P300 amplitude is related to clinical state in severely and moderately ill patients with schizophrenia, *Biol Psychiatry* 46 (1999) 94-101.
- [8] Goebel, *Brainvoyager 2000*, in: (Brain Innovation; Max Planck Society Germany, Maastricht, Niederlande, 2001).
- [9] R. Goebel, Linden, D.E.J., Lanfermann, H., Zanella, F.E., and Singer, W., Functional imaging of mirror and inverse reading reveals separate coactivated networks for oculomotion and spatial transformations., *Neuroreport* 9 (1998) 713-719.
- [10] E. Halgren, P. Baudena, J.M. Clarke, G. Heit, K. Marinkovic, B. Devaux, J.P. Vignal, A. Biraben, Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 94 (1995) 229-250.
- [11] U. Hegerl, *Neurophysiologische Untersuchungen in der Psychiatrie: EEG, EKP, Schlafpolygraphie, Motorik, autonome Funktionen* (Ulrich Hegerl (Hrsg.); Springer Verlag, Wien; New York, 1998).
- [12] U. Hegerl, G. Juckel, H.J. Moller, [Event related brain potentials as indicators of neurochemical dysfunctions in psychiatric patients], *Nervenarzt* 67 (1996) 360-368.
- [13] U. Hegerl, S. Klotz, G. Ulrich, [Late acoustically evoked potentials--effect of age, sex and different study conditions], *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 16 (1985) 171-178.
- [14] S.A. Huettel, G. McCarthy, Evidence for a refractory period in the hemodynamic response to visual stimuli as measured by MRI, *Neuroimage* 11 (2000) 547-553.

- [15] G. Juckel, A. Muller-Schubert, W. Gaebel, U. Hegerl, Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients, *Psychiatry Res* 65 (1996) 23-32.
- [16] S.G. Kim, E. Rostrup, H.B. Larsson, S. Ogawa, O.B. Paulson, Determination of relative CMRO<sub>2</sub> from CBF and BOLD changes: significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation, *Magn Reson Med* 41 (1999) 1152-1161.
- [17] N. Kriegeskorte, R. Goebel, An efficient algorithm for topologically correct segmentation of the cortical sheet in anatomical mr volumes, *Neuroimage* 14 (2001) 329-346.
- [18] C.T.W. Moonen, Bandettini, P.A., *Functional MRI* (Springer Verlag, Heidelberg, 2000).
- [19] C. Mulert, L. Jager, O. Pogarell, P. Bussfeld, R. Schmitt, G. Juckel, U. Hegerl, Simultaneous ERP and event-related fMRI: focus on the time course of brain activity in target detection, *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 24 Suppl D (2002) 17-20.
- [20] Neuroscan, SynAmps, in: (Neuroscan, El Paso, USA, 1999).
- [21] B. Opitz, A. Mecklinger, D.Y. Von Cramon, F. Kruggel, Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball, *Psychophysiology* 36 (1999) 142-147.
- [22] H. Schreiber, G. Stolz-Born, H.H. Kornhuber, J. Born, [Electrophysiologic correlates of selective attention in children and adolescents at increased risk of schizophrenia], *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 24 (1996) 282-292.
- [23] Schwarzer, *Brain Stim*, in: (Schwarzer, München, 1999).
- [24] P.M. Shajahan, M.F. Glabus, D.H. Blackwood, K.P. Ebmeier, Brain activation during an auditory 'oddball task' in schizophrenia measured by single photon emission tomography, *Psychol Med* 27 (1997) 587-594.
- [25] S. Sutton, M. Braren, J. Zubin, E.R. John, Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty, *Science* 150 (1965) 1187-1188.
- [26] T.P. Talairach J., *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.*, (1988).
- [27] L. Trojano, Grossi, D., Linden, D.E.J., Formisano, E., Hacker, H., Zanella, F.E., Goebel, R., and Di Salle, F., Matching two imagined clocks: the functional anatomy of spatial analysis in the absence of visual stimulation., *Cereb Cortex* 10 (2000) 473-481.

## 9. Glossar

A:	anterior
Abb:	Abbildung
ACPC:	Commissurae anterior et posterior
AEP:	akustisch evoziertes Potential
ATP:	Adenosintriphosphat
BOLD:	Blood Oxygen Level-Dependent
CBF:	cerebraler Blutfluß
cor:	corrected
COR:	coronar
CT:	Computertomographie
dB:	dezi-Bel
EEG:	Elektroenzephalographie
EKP:	ereigniskorrelierte Potentiale
FDG:	Fluoro-desoxy-Glukose
fMRT:	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV:	Field of View
g:	Gramm
GLM:	General Linear Model
H <sup>+</sup> :	Wasserstoffion, Proton
Hz:	Hertz
ISI:	Interstimulusinterval
K <sup>+</sup> :	Kalium-Ion
L:	links
MEG:	Magnetencephalographie
MPRAGE:	Multi Planar Rapid Acquisition Gradient Echo
ms, msec:	milli-Sekunde

MRT:	Magnetresonanztomographie
$\mu$ V:	micro-Volt
Na+:	Natrium-Ion
P:	posterior
PC:	Personal Computer (engl.)
PET:	Positronenemissionstomographie
R:	rechts
ROI:	Region of Interest
s:	Sekunde
SAG:	sagittal
SEP:	somatosensibel evoziertes Potential
SPECT:	Single-Photon-Emission-Computed-Tomography
SPL:	Sound Pressure Level
STG:	Sinus-Ton-Generator
TE:	Echozeit
TR:	Relaxationszeit
TRA:	transversal
VEP:	visuell evoziertes Potential
Voxel:	kleinste dreidimensionale Einheit in digitalen Datensätzen analog zum zweidimensionalen Pixel.
vs:	versus
ZNS:	Zentrales Nervensystem

## 10. Danksagung

Mein spezieller Dank gilt Herrn Dr. med. Lorenz Jäger, der maßgeblich zu einem erfolgreichen Gelingen dieser Arbeit beitrug. Herr Dr. Jäger stand mir jederzeit mit seinem hohen Engagement, seiner persönlichen Erfahrung und seinem fachlichen Wissen bei. Seine Förderung hat mir ermöglicht, erste wissenschaftliche Kenntnisse für meine weitere Berufslaufbahn zu sammeln und erweiterte mein Interesse an der Forschung und der Radiologie.

Insbesondere möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser danken, der mir es erst ermöglichte, meine Forschungstätigkeiten am Institut für klinische Radiologie am Klinikum der LMU durchzuführen.

Prof. Dr. med. Ulrich Hegerl und seinen Mitarbeitern Dr. med. Georg Juckel und Dr. med. Christoph Mulert aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU danke ich ganz herzlich für die Kooperation und Unterstützung auf dem Gebiet der neurophysiologischen Untersuchungsmethoden.

Mein persönlicher Dank geht auch an Herrn Prof. Dr. med. Hartmut Brückmann für die großzügige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Für die redaktionelle Unterstützung danke ich Frau Laura Eichler sowie Herrn Christian la Fougère.

Zuletzt gilt noch mein ausdrücklicher Dank meinen Eltern Irmgard und Karl Morhard, die mich stets in jeglicher Hinsicht förderten und die für meinen persönlichen Werdegang, den erfolgreichen Abschluss meines Medizinstudiums sowie dieser Arbeit entscheidend waren.

## 11. Lebenslauf

### Angaben zur Person:

Name: **Dominik Felix Bernhard Morhard**

Geburtstag und -ort: 01.03.1974 in Ludwigshafen am Rhein

Nationalität: Deutsch

### Schulbildung:

1980 - 1984 Grundschule, Ludwigshafen und Limburgerhof

1984 - 1993 Geschwister-Scholl-Gymnasium, Ludwigshafen

### Zivildienst:

01.09.1993 - 31.12.1994 Rettungssanitäter beim DRK Ludwigshafen

### Berufsausbildung:

#### *Universitäre Ausbildung:*

05.04.1995 - 24.04.2002 **Ludwigs-Maximilians-Universität, München**

Studium der Medizin

11.09.1997 Ärztliche Vorprüfung

23.03.1999 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

28.03.2001 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

24.04.2002 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit 01.06.2003 AiP in der Abteilung für Neuroradiologie am Institut für klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Standort Großhadern.

*Außeruniversitäre Ausbildung:*

01.05.1998 - 30.11.1998

Experimentelle Forschung auf dem Gebiet der zellulären Mechanismen der Arteriosklerose am **Deutschen Herzzentrum der TU-München** unter der Leitung von Prof. F. Neumann.

05.07.1999 bis heute

Durchführung der Dissertationsarbeit am Institut für klinische Radiologie des **Universitätsklinikums Großhadern**.

**Publikationen:**

Jäger L, Morhard D, Juckel G, Mulert C, Baumann U, Reiser M, Response to Rare Acoustic Targets using Event-Related fMRI: Comparison of Cortex-based Analysis versus Standard Analysis, AJNR (eingereicht).