

**Trainingsinduzierte neuronale Plastizität:  
Eine voxelbasierte morphometrische Studie an  
professionellen Sängern**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinische Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

**Moll, Christina Valérie**

**2015**

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. N. Birbaumer

2. Berichterstatter:

Professor Dr. Dr. H.-O. Karnath

## **Widmung**

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Bildgebende Verfahren der Hirndiagnostik.....	11
1.2 Grundlagen Magnetresonanztomographie (MRT) .....	12
1.2.1 Physikalische Grundlagen.....	12
1.2.2 Aufbau des Magnetresonanztomographen .....	17
1.2.3 Bildkontrast, Gewichtung und Sequenzen.....	18
1.3 Grundlagen der Voxelbasierten Morphometrie.....	19
1.3.1 Vorteile und Nachteile der Voxelbasierten Morphometrie .....	21
1.3.2 Neuronale Plastizität .....	21
1.3.3 Anwendungsbeispiele der VBM .....	23
1.3.4 Erforschung der neuronalen Plastizität an Musikern .....	25
1.4 Die Stimme – ein besonderes Organ .....	26
1.4.1 Mechanismen der Stimmproduktion .....	27
1.4.2 Das periphere Nervensystem .....	30
1.4.3 Besonderheiten bei professionellen Sängern.....	32
1.4.4 Zentrale Steuerungssysteme der menschlichen Stimme .....	33
1.4.5 Der auditorische Cortex und seine Assoziationsgebiete .....	38
1.4.6 Das DIVA-Modell.....	39
1.5 Grundlage und Ziel der vorliegenden Studie .....	41
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>44</b>
2.1 Versuchspersonen .....	44
2.1.1 Allgemeine Ausschlusskriterien.....	45
2.1.2 Gruppe der professionellen Sänger .....	46
2.1.3 Kontrollgruppe .....	46
2.2 Magnetresonanztomographische Untersuchung.....	47
2.2.1 Ablauf der MRT-Untersuchung.....	47
2.2.2 MRT-Sequenz .....	48

---

2.3	Datenvorverarbeitung und statistische Analysen .....	50
2.3.1	Stereotaktische Normalisierung .....	51
2.3.2	Segmentierung .....	52
2.3.3	Statistische Glättung ( <i>Smoothing</i> ) .....	54
2.3.4	Statistische Analyse .....	56
2.3.5	Fehlerkorrektur .....	56
2.3.6	Statistik .....	57
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>59</b>
3.1	Wesentliche Effekte der Gesamthirnanalyse .....	59
3.2	Überprüfung der Hypothesen .....	60
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>63</b>
4.1.1	Sensomotorische Rinde .....	64
4.1.2	Auditorischer Cortex .....	67
4.1.3	Assoziationscortex .....	69
4.1.4	Basalganglien .....	71
4.2	Einordnen der Ergebnisse .....	72
4.3	Grenzen der VBM .....	73
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>75</b>
	<b>Anhang A: Fragen zu Erfahrungen mit dem Singen</b> .....	<b>78</b>
	<b>Anhang B: VBM Protokoll der Vorverarbeitung</b> .....	<b>79</b>
	<b>Anhang C: Statistik-Einstellungen</b> .....	<b>81</b>
	<b>Anhang D: Anatomy Toolbox</b> .....	<b>83</b>
	<b>Anhang E: Ergebnisse von Kleber und Kollegen (2010)</b> .....	<b>84</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>88</b>
	<b>Danksagung</b> .....	<b>96</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Chaotische Anordnung der Dipole unter natürlichen Bedingungen.....	13
Abbildung 1-2: Parallele und antiparallele Anordnung der Dipole in einem von außen wirkenden Magnetfeld $B_0$ , sowie der Hauptmagnetisierungsvektor M .....	13
Abbildung 1-3: Magnetisches Dipolmoment eines im Wasserstoffatoms Magnetfeld $B_0$ präzedierenden .....	14
Abbildung 1-4: Ein zusätzlich einwirkendes transversales Magnetfeld verändert die Richtung des Hauptmagnetisierungsvektors.....	15
Abbildung 1-5: Magnetfeldlinien eines Stabmagneten (Black, 1913) .....	16
Abbildung 1-6: Beispielbild einer T1 gewichteten Sequenz.....	18
Abbildung 1-7: Beispielbild einer T2-gewichteten Sequenz.....	19
Abbildung 1-8: Beispielbild einer PD-gewichteten Sequenz.....	19
Abbildung 1-9: Ablauf einer Schwingung an den Stimmlippen in Folge des in Pfeilrichtung aufsteigenden Luftstrom (Wagner, 2008) .....	28
Abbildung 1-10: Knorpelige Strukturen des Kehlkopfes (Trebsdorf, 2000).....	29
Abbildung 1-11 : Aktive Artikulatoren (Wagner, 2008).....	30
Abbildung 1-12: Verlauf der Abgänge des N. vagus zum Kehlkopf (Müller) .....	31
Abbildung 1-13: Der Gesangsformant (Sundberg, 1977) .....	33
Abbildung 1-14: Sensibler Homunculus (F. Schneider, 2007) .....	37
Abbildung 1-15: Somatosensible Cortexareale (F. Schneider, 2007).....	38
Abbildung 1-16: Neuronales DIVA-Sprachmodell nach Guenther (2006).....	41
Abbildung 2-1: Lagerung einer Versuchsperson im Scanner .....	48
Abbildung 2-2 : Auszug aus dem Rohdatensatz, T1-gewichtet, unbearbeitet ..	49
Abbildung 2-3 : Vorverarbeitung: Bild nach dem skull stripping.....	49
Abbildung 2-4 : Vorverarbeitung: Graue Substanz nach Normalisierung und Modulierung .....	54
Abbildung 2-5: Vorverarbeitung: Weiße Substanz nach Normalisierung und Modulierung .....	54
Abbildung 2-6 : Vorverarbeitung: Graue Substanz nach Normalisierung, Modulierung und Glättung.....	55
Abbildung 2-7 : Vorverarbeitung: Weiße Substanz nach Normalisierung, Modulierung und Glättung.....	55
Abbildung 3-1: Zunahme des Volumens grauer Substanz im primär-sensiblen Cortex. ....	61
Abbildung 3-2: Zunahme grauer Substanz in OP1 .....	62
Abbildung 3-3: Zunahme grauer Substanz im Gyrus temporalis superior .....	62

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gesamthirnanalyse VBM nach Zuordnung der anatomischen Areale .....	59
Tabelle 2: ROI-Analyse anatomischer Areale.....	60
Tabelle 3: Zytoarchitektonische Karten .....	83

## Abkürzungsverzeichnis

A1	Primärer auditorischer Cortex
BA	Brodmann Area
CSF	cerebro-spinal fluid = Liquor cerebrospinalis
DICOM	Digital Imaging and Communication in Medicine
FDR	false discovery rate
fMRI	functional magnetic resonance imaging
FWHM	full width at half maximum
FWR	family wise error
GM	grey matter = graue Hirnsubstanz
LMC	Larynx-Motor-Cortex
M1	Primärer motorischer Cortex
MNI	Montreal Neurological Institute
MRI	magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NIfTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
p	probability = Wahrscheinlichkeit
S1	Primärer somatosensibler Cortex
SPM	statistical parametric map
SVC	small volume correction
VBM	Voxel-based Morphometry, voxelbasierte Morphometrie
WM	white matter = weiße Hirnsubstanz

# 1 Einleitung

Unser Gehirn ist wandlungsfähig. Es kann lernen, sich anpassen, regenerieren und das über ein ganzes Menschenleben hinweg. Beweise für diese Fähigkeit wurden erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten aufgrund intensiver neurobiologischer, neuroanatomischer und neuropsychologischer Forschung (Buonomano & Merzenich, 1998) gefunden und unter dem Begriff der neuronalen Plastizität zusammengefasst. Der Begriff neuronale Plastizität beschreibt den Umbau neuronaler Strukturen in Abhängigkeit von ihrer Verwendung. Die neuronale Plastizität kann einzelne Nervenzellen oder ganze Hirnareale betreffen. Sie dient dazu, die Funktionen des Nervensystems zu erhalten, anzupassen und ggf. zu erweitern. Dabei wird das Lernen von der Reifung des Gehirns unterschieden, bei welcher genetische Wachstumsprogramme zu Veränderungen des Nervensystems führen (Birbaumer & Schmidt, 2005b).

Die Mechanismen der Neuroplastizität auf makroskopischer Ebene werden in der medizinischen und biopsychologischen Forschung meist anhand von Reorganisationsprozessen nach zentral- oder peripherenervösen Schädigungen (z.B. nach Schlaganfällen oder Amputationen von Gliedmaßen) untersucht. Ein weiterer Weg sich diesem Thema zu nähern besteht jedoch darin, Personen mit hervorragenden kognitiven oder motorischen Leistungen zu untersuchen. Aufgrund ihres außergewöhnlichen motorischen Könnens, dem frühen Lernbeginn und dem intensiven Training, eignen sich professionell geschulte Musiker für diesen Ansatz in besonderem Maße (Watson, 2006). Mit ihrer jahrelangen und hochspezifischen Ausbildung erfüllen sie dabei drei wesentliche Grundvoraussetzungen der Neuroplastizität: Die Spezifität und Intensität des motorischen Trainings, sowie ein hohes Maß an Repetition (Kleim & Jones, 2008).

Strukturelle cerebrale Veränderungen lassen sich heute mit Hilfe computergestützter Analysen kernspintomographischer Daten durchführen, wie

z.B. mit der Voxelbasierten Morphometrie. Bei Studien mit professionellen Musikern konnten dabei eine Reihe funktionell relevanter makroskopischer Auffälligkeiten in der Hirnstruktur im Vergleich zu Nichtmusikern nachgewiesen werden (Gaser & Schlaug, 2003).

Während diese Auffälligkeiten in der Regel positiv mit dem Grad der motorischen Leistungsfähigkeit korrelieren, zeigen sich jedoch auch Hinweise auf maladaptive Prozesse. So wird z.B. die Entstehung der fokalen Dystonie, eines unwillkürlich auftretenden Krampfes in der spieltechnisch relevanten Muskulatur bei Musikern, unter anderem durch die Missrepräsentation (Überschneidung) sensomotorischer Areale zurückgeführt (Altenmüller & Jabusch, 2010).

Neuroanatomische Studien tragen zu einem verbesserten Verständnis der neuronalen Plastizität bei und erweitern das Wissen über pathologische aber auch physiologische Prozesse. Dieses Wissen ist für die Erforschung therapeutischer Ansätze bei neurodegenerativen oder neuropsychiatrischen Erkrankungen, sowie zur Entwicklung neuer lernpsychologischer Ansätze von großer Bedeutung.

In der vorliegenden Arbeit haben wir uns mit der Neuroplastizität bei professionellen Sängern beschäftigt. Die Stimme ist ein Organsystem, das bereits zum Sprechen einer komplexen Feinabstimmung von Motorik und Sensibilität bedarf und dabei wesentlich durch ein Reflexsystem funktionell unterstützt wird. Beim Erwachsenen funktioniert dieses System beim Sprechen in der Regel automatisiert (Smith & Zelaznik, 2004). Gesang folgt jedoch einer strikten melodischen und rhythmischen Organisation, was ein höheres Maß an Kontrolle durch Training verlangt (Natke, Donath, & Kalveram, 2003; Zatorre & Baum, 2012). Dieser Unterschied erlaubt die Untersuchung erfahrungsbedingter Neuroplastizität in corticalen Arealen, die an der Kontrolle des Stimmapparates beteiligt sind.

Vor der Darstellung des experimentellen Ablaufs und der Ergebnisse der vorliegenden Studie beschreibe ich zunächst die Grundlagen der Magnetresonanztomographie und die Methodik der Voxelbasierten

Morphometrie, sowie eine Einführung in die Anatomie und Physiologie unserer Stimme und deren Steuerung durch das Gehirn.

## **1.1 Bildgebende Verfahren der Hirndiagnostik**

Die Möglichkeit der Forschung am Gehirn des Menschen ist aufgrund rapider Fortschritte in der Technologie moderner bildgebender Verfahren wesentlich vereinfacht worden. Wo es früher in der Forschung nur post-mortem-Untersuchungen oder das klassische Röntgenbild gab, sind heute computergestützte Verfahren im Einsatz, die eine hochauflösende Darstellung des menschlichen Gehirns ermöglichen.

Bahnbrechend war die Erfindung der Magnetresonanztomographie, mit welcher die Beurteilung aller Hirnstrukturen (Gewebe und Flüssigkeiten) in Form von Schnittbildern in einer Auflösung von unter einem Millimeter möglich ist. Sie kommt ohne ionisierende Strahlung aus und ist somit für den Probanden praktisch ungefährlich und nebenwirkungsarm. Sie hat daher heute eine überragende Bedeutung in der Neuroradiologie, wo sie bei nahezu allen diagnostischen Fragestellungen indiziert ist und die bildgebende Methode der Wahl darstellt für die moderne neuropsychologische und neurobiologische Forschung. Im Gegensatz zur Computertomographie (CT) ermöglicht sie eine höhere Bildauflösung und ist zur genauen Untersuchung des Gehirns bei Tumorverdacht, entzündlichen Veränderungen, chronischen cerebro-vaskulären Erkrankungen und akutem Schlaganfall in der klinischen Diagnostik dem CT deutlich überlegen. Durch fortlaufende Verbesserungen der zur Anwendung kommenden Mess-Sequenzen sowie durch Geräte mit höherer Feldstärke, ließen sich die Möglichkeiten der MRT in den letzten Jahren noch deutlich erweitern.

Eine Weiterentwicklung der Magnetresonanztomographie zur Darstellung von Hirnaktivität ist die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI). Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffarmen und sauerstoffreichen Blut erlauben hierbei indirekt Rückschlüsse auf die zugrunde liegende neuronale Aktivität. Entwickelt von Seiji Ogawa in den 1990er Jahren

(Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990) ist sie heute zur Lokalisationsbestimmung funktioneller Hirnaktivitäten in der Forschung die Methode der Wahl.

## 1.2 Grundlagen Magnetresonanztomographie (MRT)

Das Wort Tomographie leitet sich vom altgriechischen Wort *tome* „Schnitt“ und *graphein* „Schreiben“ ab. Synonym für Magnetresonanztomographie werden die Begriffe Kernspintomographie, abgekürzt Kernspin, oder das englische Wort *magnetic resonance imaging* (MRI) verwendet.

### 1.2.1 Physikalische Grundlagen

Die Magnetresonanztomographie macht sich eine besondere Eigenschaft des Wasserstoffatoms (= Proton;  $H^+$ ) und anderer Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl (Nukleonen = Anzahl Protonen + Anzahl Neutronen) zu nutze. Das positiv geladene Wasserstoffatom trägt nach außen nur ein negativ geladenes Elektron und besitzt einen Eigendrehimpuls, Kernspin genannt. Dieser Spin beschreibt eine Rotation um die Achse, die durch den Kern geht – wie bei einem sich drehenden Kreisel. Dieser Drehimpuls ist verbunden mit einem magnetischen Moment. Es besitzt also jedes Wasserstoffatom sein eigenes magnetisches Dipolmoment.

Der menschliche Körper besteht zu weiten Teilen aus Wasser und Fettgewebe. In ihm finden sich also viele Wasserstoffatome gebunden, welche für die Kernspinresonanz genutzt werden können. Üblicherweise heben sich die Magnetfelder der Wasserstoffatome aufgrund ihrer chaotischen Unordnung unter natürlichen Bedingungen nach außen hin auf (Abbildung 1-1), doch können ihre magnetischen Dipolmomente durch ein von außen einwirkendes Magnetfeld  $B_0$  parallel und antiparallel ausgerichtet werden (Abbildung 1-2).

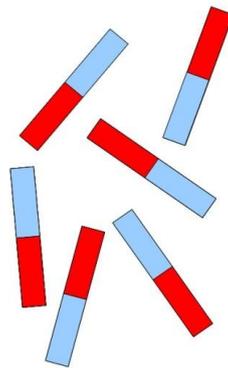


Abbildung 1-1: Chaotische Anordnung der Dipole unter natürlichen Bedingungen

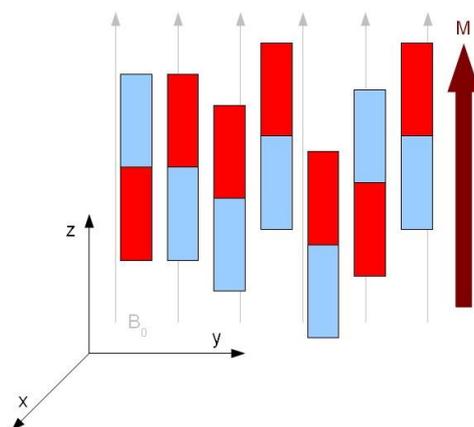


Abbildung 1-2: Parallele und antiparallele Anordnung der Dipole in einem von außen wirkenden Magnetfeld  $B_0$ , sowie der Hauptmagnetisierungsvektor  $M$

Energetisch günstiger ist für einen Dipol die parallele Ausrichtung zum Magnetfeld. So vereinigt sich die Summe aller magnetischen Momente und deren Richtungen zu einem Hauptmagnetisierungsvektor  $M$ , welcher bei Ausrichtung in z-Richtung Längsmagnetisierung  $M_z$  genannt wird. Durch ihre parallele Ausrichtung und den eigenen Spin präzedieren die Atome nun um die Feldlinien und erzeugen einen rotierenden Magnetisierungsvektor  $M_z$  (Abbildung 1-3: Magnetisches Dipolmoment).

Die Eigenfrequenz jedes Kernspins ist abhängig von der Stärke des von außen einwirkenden Magnetfelds  $B_0$  sowie von einer stoffspezifischen Konstante  $\gamma$ . Sie wird Lamorfrequenz  $\omega$  genannt.

$$\text{Lamorfrequenz } (\omega) = \gamma \times B_0$$

Die Magnetfeldstärke wird in Tesla (T) angegeben. Die Lamorfrequenz in der radiologischen Diagnostik entspricht derjenigen für Wasserstoffprotonen und liegt im Ultrakurzwellenbereich. Sie beträgt üblicherweise 42 MHz pro Tesla.

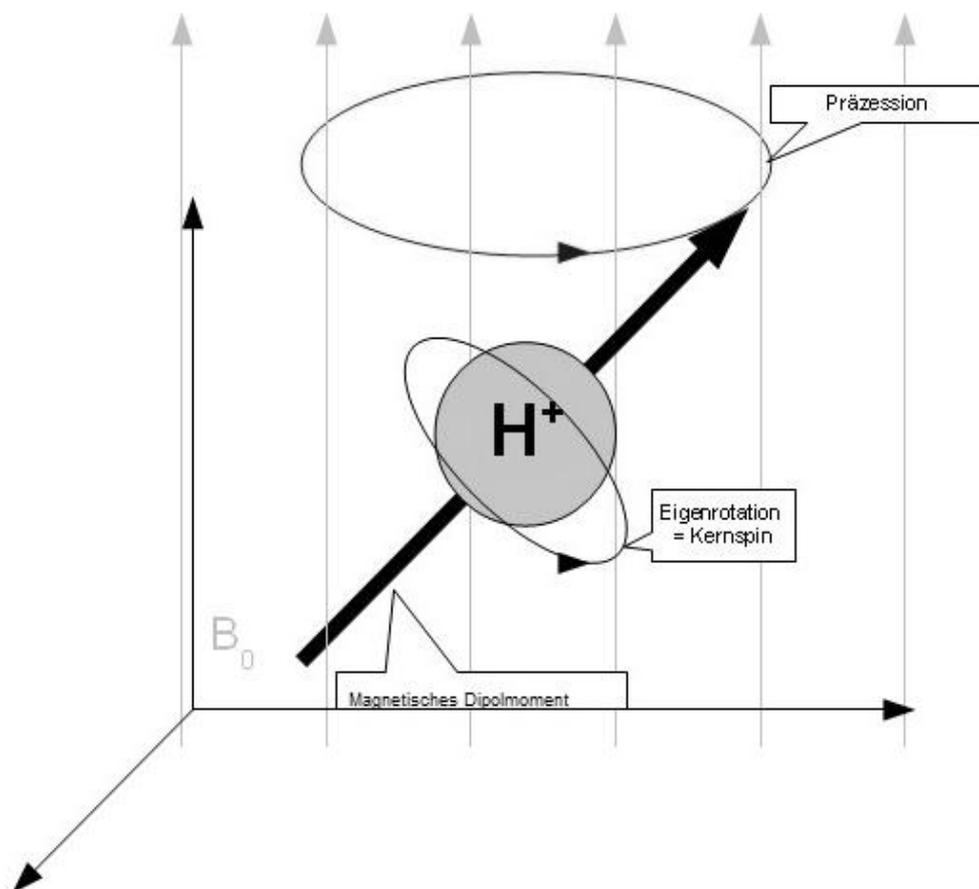


Abbildung 1-3: Magnetisches Dipolmoment eines im Wasserstoffatoms  
Magnetfeld  $B_0$  präzedierenden

Nun wird zusätzlich zum statischen Magnetfeld  $B_0$  ein senkrecht dazu stehendes elektromagnetisches (transversales) Wechselfeld  $B_T$  eingestrahlt. Durch das Dipolmoment der Kerne und ihrer Spins, beginnen sie nun sowohl um die Richtung des Feldes  $B_0$  als auch des Feldes  $B_T$  zu präzedieren. Dies führt zu einer Spiralbewegung der einzelnen magnetischen Momente. Also führt auch der Magnetisierungsvektor  $M$  eine Spiralbewegung durch; seine Richtung ändert sich, sein Betrag jedoch nicht (Abbildung 1-4: Ein zusätzlich einwirkendes transversales Magnetfeld).

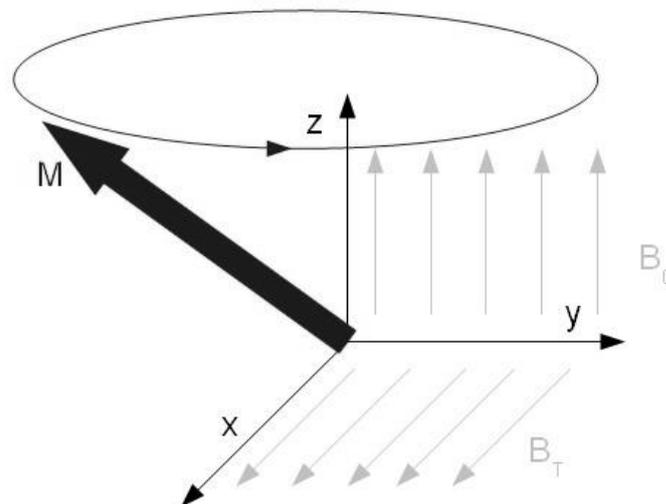


Abbildung 1-4: Ein zusätzlich einwirkendes transversales Magnetfeld verändert die Richtung des Hauptmagnetisierungsvektors

Die Drehung um die  $B_0$  Achse erfolgt wie oben erwähnt mit der Larmorfrequenz. Wie schnell sich der Magnetisierungsvektor  $M$  in die  $xy$ -Richtung bewegt, ist von der Stärke des Wechselfeldes  $B_T$  und von der Dauer des Pulses abhängig. Üblich sind Pulse, die den Vektor um  $90^\circ$  oder  $180^\circ$  von der  $B_0$ -Richtung auslenken. Es entsteht eine Quermagnetisierung  $M_{xy}$ , die Längsmagnetisierung  $M_z$  wird null. Durch den magnetischen transversalen Hochfrequenzimpuls mit der Larmorfrequenz, präzedieren genau die Atome in Resonanz, auf die die

Lamorfrequenz zutrifft. Durch Auswahl der Magnetfeldstärke  $B_0$  und die Wahl der Frequenz des Transversalfelds  $B_T$  kann also bestimmt werden, welche Kerne in Präzession geraten sollen, die dann alle die gleiche Geschwindigkeit und Phasenlage gewinnen.

Da  $M$  ein eigenes magnetisches Feld um sich hat (wie ein Stabmagnet; siehe Abbildung 1-5), erzeugt die Präzession ein sich periodisch änderndes Magnetfeld in Richtung von  $M$ , also senkrecht zu  $B_0$ . Da ein sich zeitlich änderndes Magnetfeld von einem elektrischen Wirbelfeld umgeben ist, kann diese Änderung des Magnetfeldes in einer Spule eine elektrische Spannung induzieren, welche sich eben auch periodisch ändert, also eine Wechselspannung darstellt. Dies ist das Kernresonanzsignal zur Bildkonstruktion.

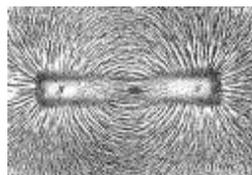


Abbildung 1-5: Magnetfeldlinien eines Stabmagneten (Black, 1913)

Nach Abschalten des Impulses kommt es zum freien Induktionsabfall (Abnahme des Kernresonanzsignals). Die Quermagnetisierung  $M_{xy}$  zerfällt, die Längsmagnetisierung  $M_z$  wird wieder aufgebaut. Dies nennt man *Längsrelaxation*. Bis sie wieder den energetisch günstigeren Grundzustand erreichen, wird die freiwerdende Energie der Atome an die Umgebung (das sogenannte *Gitter*) abgegeben. Die Zeitkonstante für die Längsrelaxation bis zum Erreichen der ursprünglichen Längsausrichtung der Spins entlang der  $B_0$ -Feldlinien heißt  $T_1$  oder *Spin-Gitter-Relaxationszeit*. Sie beträgt je nach Gewebsart zwischen 300 ms (Fett) und 2000 ms (Wasser).

Aber auch die Präzessionsbewegungen dephasieren und desynchronisieren aufgrund der gegenseitigen Wechselwirkung ihrer eigenen Magnetfelder. Dies ist die Querrelaxation ohne Energieabgabe an das Gitter. Die Zeitkonstante der Querrelaxation heißt *Spin-Spin-Relaxationszeit*, wird  $T_2$  genannt und beträgt

30-150 ms. Die Zeit hängt von der Art der chemischen Bindung des Wasserstoffatoms ab und ist für jede Gewebsart daher unterschiedlich. Die Relaxationszeiten spielen in der Tomographie eine wichtige Rolle, da sie für verschiedene Gewebearten unterschiedlich sind. Mit T2 gewichteten Bildern lassen sich insbesondere krankhafte Prozesse gut darstellen, da diese oft mit Wasseransammlungen im Gewebe verbunden sind, während in T1 gewichteten Bildern die Struktur des Gewebes besonders gut erkennbar wird.

Da der Impuls der Protonen sehr klein ist, wird mehrmals angeregt, gemessen und elektronisch gemittelt (Averaging mittels Fourieranalyse). Hierdurch wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis des Bildes verbessert. Die Folge mehrerer Hochfrequenzimpulse wird (Puls-) *Sequenz* genannt. Die Zeit zwischen zwei Anregungen heißt *Repetitionszeit (TR)*, die Zeit zwischen Anregung und Signalaufnahme heißt *Echozeit (TE)*.

### 1.2.2 Aufbau des Magnetresonanztomographen

Das Kernstück eines Magnetresonanztomographen besteht aus supraleitenden Magneten, die das homogene Magnetfeld  $B_0$  aufbauen. Da sich die Stärke des Magnetfelds unmittelbar auf die Signalqualität auswirkt, werden in der radiologischen Diagnostik überwiegend Magnetfeldstärken von 1-1,5 T verwendet. Diese Magnete müssen bis nahe zum Temperaturnullpunkt gekühlt werden, um ihren elektrischen Widerstand zu reduzieren, wodurch konstante Stromflüsse und Feldstärken erreicht werden können. Dies erfordert ein aufwändiges Kühlsystem, welches sich üblicherweise flüssigen Heliums bedient.

Zur Ortskodierung werden während der Messungen kurzzeitig Magnetfelder geringerer Feldstärken (1-15 mT) in den drei Raumebenen durch Gradientenspulen dem starken Magnetfeld überlagert. Ein magnetischer Hochfrequenzimpuls (Larmorfrequenz) führt somit nur bei den Protonen einer bestimmten Schicht zur Resonanz. Dies ermöglicht später die Signale den einzelnen Volumenelementen zuzuordnen zu können.

Zur Signalerzeugung und -empfang werden mobile Hochfrequenzspulensysteme möglichst dicht an die Körperoberfläche gebracht (z.B. die Kopfspule). Nach einem definierten Hochfrequenzimpuls in einem durch die Ortskodierung bestimmten Untersuchungsvolumen, wird das von den Protonen ausgesendete magnetische Signal in der Spule als Stromimpuls aufgenommen und in einem Rechnersystem zum Bild rekonstruiert. Die Signalstärke der einzelnen Ortspunkte wird in Graustufen dargestellt.

### 1.2.3 Bildkontrast, Gewichtung und Sequenzen

Der Bildkontrast unterschiedlicher Gewebe hängt von den Gewebeparametern (T1, T2, Protonendichte(PD) = Wassergehalt), den Sequenzparametern (TR, TE) und dem Sequenztyp ab.

Eine T1-gewichtete Sequenz hat eine kurze TR und TE. Gewebe mit einer kurzen T1 (Längsrelaxation = Spin-Gitter-Relaxationszeit) erscheinen weiß = hyperintens (weiße Hirnsubstanz, Fett), Gewebe mit einer langen T1 erscheinen dunkel = hypointens (graue Hirnsubstanz, Muskel) (Abbildung 1-6: Beispielbild einer T1 gewichteten Sequenz).



Abbildung 1-6: Beispielbild einer T1 gewichteten Sequenz

Eine T2-gewichtete Sequenz hat längere TR und TE. Gewebe mit einer langen T2 (Querrelaxation = Spin-Spin-Relaxationszeit) erscheinen hyperintens (Wasser hat die längste T2, Liquor, Ödeme), Gewebe mit einer kurzen T2 erscheinen hypointens (Muskulatur) (Abbildung 1-7: Beispielbild einer T2-gewichteten Sequenz).

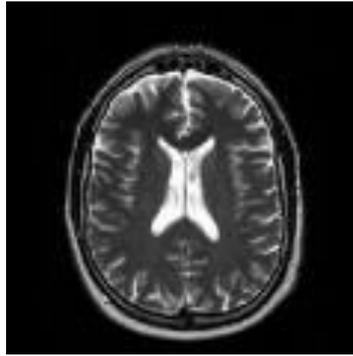


Abbildung 1-7: Beispielbild einer T2-gewichteten Sequenz

Eine *PD*-gewichtete Sequenz hat lange *TR* und kurze *TE*. Gewebe mit hoher *PD* (wie Wasser oder Bindegewebe) erscheinen hyperintens, Gewebe mit geringer *PD* dunkel (Knochen, Luft) (Abbildung 1-8: Beispielbild einer *PD*-gewichteten Sequenz).

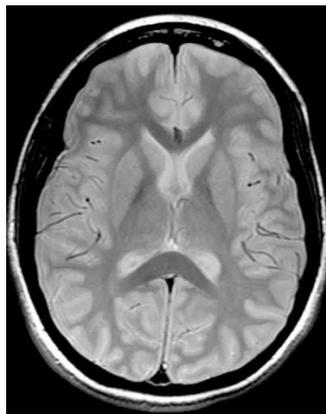


Abbildung 1-8: Beispielbild einer *PD*-gewichteten Sequenz

### 1.3 Grundlagen der Voxelbasierten Morphometrie

Die Voxelbasierte Morphometrie (VBM) ist eine moderne Methode zur quantitativen Beschreibung von anatomischen Hirnstrukturen mittels voxelweisen Vergleichs von T1-gewichteten strukturellen MRT-Bildern. Sie wurde erstmals von Wright und Kollegen beschrieben (1995) und von Ashburner und Friston (2000) als Methode entwickelt. Durch die VBM ist eine Analyse des gesamten Gehirns automatisiert möglich, was zu einer hohen Auswertungsobjektivität führt und die Analyse größerer Studiengruppen möglich macht.

Unter Morphometrie versteht man die Charakterisierung der Form von Objekten durch Maßzahlen, anhand derer statistische Analysen durchgeführt werden können. Unter dem Begriff Voxel versteht man einen dreidimensionalen Bildpunkt. Er setzt sich zusammen aus den englischen Wörtern *volumetric* und *pixel*.

Ziel der VBM ist das Identifizieren von Regionen, in denen sich die Konzentration oder das Volumen der grauen oder weißen Gehirnschicht im Gruppenvergleich signifikant unterscheiden, ohne dass hierbei die individuelle Varianz der Hirnanatomie ins Gewicht fällt.

Nach einer komplexen, mehrstufigen Aufbereitung und Standardisierung, der Vorverarbeitung („preprocessing“, siehe Methoden 2.3) wird eine statistische Analyse der Voxel-Daten durchgeführt, die von der Nullhypothese ausgeht, dass zwischen den Gruppen kein Unterschied besteht. Signifikante Unterschiede werden in Form von statistisch parametrischen Karten („statistical parametric maps“, SPM) der Hirnanatomie dargestellt. Zur besseren Lokalisation der Ergebnisse können strukturelle Atlanten verwendet werden, wie z.B. die ANATOMY-Toolbox ([http://www.fz-juelich.de/inm//spm\\_anatomy\\_toolbox](http://www.fz-juelich.de/inm//spm_anatomy_toolbox)), welche zytoarchitektonische Wahrscheinlichkeitskarten mit funktioneller Magnetresonanztomographie verbinden. Mithilfe der zytoarchitektonischen Wahrscheinlichkeitskarten (auch population maps) lassen sich Aussagen über die mikrostrukturelle Lokalisation von funktionellen Aktivierungen machen. Sie beruhen auf untersucherunabhängigen postmortem-Analysen einer Reihe von Gehirnen zur Grenzfindung der kortikalen Areale und geben im dreidimensionalen Raum Wahrscheinlichkeiten für jedes Voxel an, einem bestimmten zytoarchitektonisch definierten Areal anzugehören. Alle Regionen, die bereits in zytoarchitektonischen Karten registriert und zum Zeitpunkt unserer Analysen in der Anatomy Toolbox integriert waren, finden sich in Anhang D: Anatomy Toolbox.

### **1.3.1 Vorteile und Nachteile der Voxelbasierten Morphometrie**

Die Vorteile der VBM liegen vor allem darin, große Stichproben computerunterstützt zu untersuchen (Ashburner & Friston, 2001), was die statistische Aussagekraft erhöht. Durch die Automatisierung ist sie Untersucherunabhängig und insgesamt objektiver. Im Gegensatz zu herkömmlichen morphometrischen Verfahren kann mit VBM sowohl das gesamte Hirnvolumen als auch kleinere Regionen (Regions of Interest, ROI) analysiert werden. Für kleinere bzw. Einzeluntersuchungen ist sie jedoch nicht geeignet.

Grenzen der VBM liegen in einer geringen Gewebespezifität. Auch wenn häufig von Änderungen der Konzentration, Dichte oder Volumina gesprochen wird, so beschreiben Voxelintensitäten in VBM nicht die tatsächlichen Veränderungen auf neuronaler Ebene, wie z.B. die Zelldichte, Zellgröße, Grad der Myelinisierung oder Vaskularisation (Zatorre, Fields, & Johansen-Berg, 2012). Bei den Ergebnissen spielen vermutlich auch die Größe, die Konfiguration und die Anordnung der beteiligten Neuronennetze, die Anzahl der lokalen und überregionalen Synapsen, sowie die weiteren nicht-neuronalen Zellen eine Rolle.

### **1.3.2 Neuronale Plastizität**

Dank der Entwicklungen und Verfügbarkeit technischer Hilfsmittel zur Untersuchung des menschlichen Gehirns in vivo, ist die Anpassungsfähigkeit unseres Gehirns in den letzten 25 Jahren sehr in den Mittelpunkt der neurobiologischer sowie neuropsychologischen Forschung gerückt. Die Erkenntnis, dass nach Abschluss der Hirnentwicklung im Kindesalter das Gehirn nicht statisch und unveränderlich ist, sondern unser flexibelstes und integrativstes Organ über das gesamte Leben hinweg bleibt, gehört wohl zu den größten Entdeckungen der Neurowissenschaft.

Sämtliche Lernprozesse stellen eine Anpassung des Gehirns an die Umwelt dar und sind Ausdruck der Plastizität des Nervensystems. Beim Lernen kommt es auf Ebene der Neurone zur Ausbildung von spezifischen bzw. zum Abbau

ungenutzter, überflüssiger Verbindungen, sogenannter Synapsen. Dabei wird das Lernen von der Reifung des Gehirns unterschieden, bei welcher genetische Wachstumsprogramme zu Veränderungen des Nervensystems führen (Birbaumer & Schmidt, 2005b). Die mikroskopischen und makroskopischen neuronalen Prozesse, die dem Lernen zugrunde liegen, hat der kanadische Psychologe Donald Hebb in einem fundamentalen Prinzip zusammengefasst: „Wenn ein Axon des Neurons A nahe genug an einem Neuron B liegt, sodass Neuron B wiederholt oder anhaltend von Neuron A erregt wird, so wird die Effizienz von Neuron A für die Erregung von Neuron B durch einen Wachstumsprozess oder eine Stoffwechseländerung in beiden oder einem der beiden Neurone erhöht“ (Hebb, 1949).

Der Begriff neuronale Plastizität beschreibt den Umbau neuronaler Strukturen, die aus veränderten physiologischen Anforderungen entstehen oder als Folge einer Schädigung des Gehirns mit Einschränkung der Funktion auftreten. Die neuronale Plastizität kann einzelne Nervenzellen oder ganze Hirnareale betreffen. Je nach betrachtetem System, spricht man von synaptischer Plastizität oder kortikaler Plastizität. Die synaptische Plastizität beschreibt vor allem die physiologische Veränderung im Bereich der Aktivität einer Nervenzelle. Unter kortikaler Plastizität versteht man die Anpassung ganzer Neuronennetzwerke, wodurch eine Änderung der Größe, der Aktivierungen oder der Netzwerkverbindungen entsteht. Die kortikale Plastizität beschreibt heute jedoch nicht mehr nur die Veränderungen auf der Großhirnrinde (Cortex) sondern auch der subcorticalen Areale. Auf anatomischer Ebene können sich aktivitätsabhängige Änderungen sogar in der Ausbreitung und Neuformierung neuronaler Repräsentationen des Körpers auf dem Cortex zeigen. Bei der kortikalen Plastizität unterscheidet man die aktivitätsabhängige Änderung der Hirnaktivierungsmuster (funktionelle Plastizität) von der Größenänderung (strukturelle Plastizität). Die Anpassungen des Gehirns durch Training zum Erlangen oder zur Durchführung bestimmter Fertigkeiten, welche zu strukturellen Veränderungen führen, nennt man im englischen Sprachgebrauch *experience-dependent structural plasticity*. Dabei geht man davon aus, dass die strukturellen Veränderungen ein Hinweis auf die funktionellen Anpassungen

sind, die sich aus einer Optimierung der neurophysiologischen Aktivität und der Rekrutierung anderer Hirnstrukturen ergibt. Dennoch erlauben uns die bildgebenden Untersuchungen keine direkten Rückschlüsse über die durch eine bestimmte Funktion beeinflussten Abläufe auf zellulärer Ebene. Sicher ist, dass die sichtbaren Ergebnisse aus MRT-Studien durch verschiedenste physiologische Prozesse zu erklären sind. Hier spielen vermutlich die Größe, die Konfiguration und die Anordnung der beteiligten Neuronennetzwerke, die Anzahl der lokalen und überregionalen Synapsen, sowie die weiteren nicht-neuronalen Zellen eine Rolle (Zatorre, et al., 2012).

### **1.3.3 Anwendungsbeispiele der VBM**

Eine erste aufsehenerregende Studie unter Verwendung von VBM untersuchte die kortikale Plastizität bei Londoner Taxifahrern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Maguire et al., 2000). Ergebnisse dieser Untersuchung zeigten eine spezifische Zunahme des Volumens grauer Substanz im Hippocampus, welche mit der jeweiligen Erfahrung korrelierte: je länger die Taxifahrer ihre Lizenzen besaßen, desto größer waren die anatomischen Unterschiede. Die Ergebnisse wurden als Hinweis darauf erachtet, dass sich die Hirnstruktur auch beim Erwachsenen im Zusammenhang mit der Nutzung und Erfahrung (hier die räumliche Orientierung) veränderte und nicht angeboren war.

Um diesen kausalen Zusammenhang mit dem Erwerb von Fertigkeiten zu überprüfen, führten Draganski und Kollegen (2004) eine Längsschnittstudie mit einer homogenen Gruppe freiwilliger Studienteilnehmer durch. Diese wurden in zwei Gruppen randomisiert, von denen nur eine Gruppe das Jonglieren erlernte. Keiner der Teilnehmer besaß zuvor Erfahrung im Jonglieren. Strukturelle MRT-Aufnahmen wurden zu drei Zeitpunkten durchgeführt: vor Beginn der Lernphase, zum Zeitpunkt als sie in der Lage waren 60 s ohne Unterbrechung zu jonglieren und drei Monate nach der Lernphase, wobei sie das Jonglieren nicht mehr weiter übten. Vor Beginn der Lernphase konnten keine Unterschiede in der grauen Substanz zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden. Nach dem Erlernen des Jonglierens zeigten sich signifikante Unterschiede im Sinne einer Zunahme der grauen Substanz im bilateralen mittleren Temporallappen

sowie im linken hinteren Sulcus intraparietalis. Diese Veränderungen bildeten sich ohne weiteres Üben bis zum dritten Scan drei Monate später wieder zurück. Dies war für die Autoren der Beweis, dass motorisches Lernen beim Erwachsenen zu einer vorübergehenden strukturellen Veränderung im Cortex führen kann.

Ebenfalls longitudinal legten Draganski und Kollegen (2006) eine weitere Studie an, diesmal mit Medizinstudenten in der Examensvorbereitung. Sie führten Untersuchungen mit VBM wiederum zu drei Zeitpunkten während der Lernphase rund um die anspruchsvolle erste ärztliche Prüfung (Physikum) durch. Die erste MRT-Aufnahme erfolgte drei Monate vor dem Prüfungstermin, die zweite am ersten oder zweiten Tag nach der Prüfung, die dritte drei Monate nach der Prüfung. Es zeigte sich während der Lernperiode bis zur Prüfung eine signifikante Zunahme der grauen Substanz im hinteren und seitlichen Parietallappen beidseits, welche sich drei Monate nach der Prüfung nicht weiter veränderte. Des Weiteren fand sich eine vergrößerte graue Substanz im posterioren Hippocampus über alle Messzeitpunkte hinweg. Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass es auch durch das Erlernen hochspezifischer, abstrakter Informationen zu charakteristischen Veränderungen in der Struktur des Gehirns kommen kann.

Die VBM hat sich in den letzten Jahren auch als besonders geeignet für die Erforschung neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen erwiesen. So wurden Untersuchungen der Atrophie grauer Substanz in bestimmten Hirnarealen zur Charakterisierung und Differenzierung neurodegenerativer Erkrankungen wie die Alzheimererkrankung und der frontotemporalen Demenz durchgeführt (Whitwell & Jack, 2005). Ebenso konnten charakteristische Veränderungen der grauen Substanz bei Patienten mit Schizophrenie nachgewiesen (Kawasaki et al., 2007) und an Schizophrenie erkrankte Personen von gesunden Kontrollpersonen per VBM erfolgreich unterschieden werden. Des Weiteren gibt es verschiedene Studien zur Erforschung der Epilepsie (Keller & Roberts, 2008).

### **1.3.4 Erforschung der neuronalen Plastizität an Musikern**

Für die Forschung zur Trainingsinduzierten neuronalen Plastizität bei hirngesunden Menschen haben sich professionelle Musiker als besonders geeignete Versuchspersonen gezeigt, da sie bereits in jungen Jahren komplexe Bewegungsabläufe lernen und diese durch ein tägliches, intensives und hochspezifisches Training perfektionieren, welches sie über viele Jahre hinaus betreiben und ihr Leben lang fortsetzen. Der meist frühe Beginn professionellen Unterrichts im Kindesalter findet in einer Phase statt, in welcher die Ausreifung des Gehirns noch nicht abgeschlossen ist. Einige, später erfolgreiche Musiker begannen bereits im Alter von drei Jahren und steigern das Training bis ins Erwachsenenalter auf durchschnittliche sechs bis zehn Stunden am Tag. Sie lernen Notenschriften in komplexe Bewegungsabläufe umzusetzen, längere und komplizierte Passagen auswendig zu lernen und entwickeln ein Gehör zur perfekten Feintonabstimmung ihres Instruments. Im Gegensatz zu klassischen motorischen Handlungen stellt die Musik dabei einen ausgesprochen komplexen Reiz für das Gehirn dar: motorische Abläufe, somatosensibles Feedback, Töne, Klänge, Rhythmus, aber auch Emotionen und Text.

Dieses komplexe Zusammenspiel und die Genauigkeit der räumlichen und zeitlichen Auflösung sind das, was das Instrumentalspiel von anderen motorischen Handlungen unterscheidet. Man kann daher davon ausgehen, dass dieses frühe und intensive Training zu besonderen physiologischen und anatomischen Anpassungsprozessen im Gehirn führt.

Erste morphometrische Studien zwischen Musikern und Nicht-Musikern waren Querschnittsstudien und wurden von Schlaug und Kollegen durchgeführt (1995). Sie nutzten T1-gewichtete MRT-Bilder und beurteilten die Größe des Corpus callosums von professionellen Musikern. Sie entdeckten dabei, dass sich das anteriore Corpus callosum bei professionellen Musikern mit Trainingsbeginn im frühen Kindesalter vergrößert darstellte und interpretierten dies als Beweis für eine stärkere Verknüpfung zwischen beiden frontalen Hemisphären.

Anhand des modernen Verfahrens der VBM konnten Gaser und Schlaug (2003) mithilfe von anatomischen MRT- Bildern weitere Unterschiede über das gesamte Gehirnvolumen nachweisen. Die VBM-Analyse der T1-Bilder von Klavierspielern im Vergleich zu Nichtmusikern zeigte Unterschiede im Volumen der grauen Substanz in Arealen, die der motorischen, auditorischen und räumlichen-visuellen Verarbeitung zugrunde liegen. Hierbei konnte auch eine starke Assoziation mit der Übungsintensität/-dauer gezeigt werden. Diese Studie schließt zwar eine angeborene Prädisposition nicht aus, die Autoren führen die nachgewiesenen Unterschiede dennoch auf strukturelle Adaptationen als Reaktion auf einen langfristigen Trainingseffekt durch häufiges Üben zurück.

Lediglich eine longitudinale Studie beschäftigte sich bislang dem Thema der Plastizität bei Musikern. Nach nur 15 Monaten Instrumentalunterricht zeigten sich Unterschiede in den sensomotorischen Hirnarealen von Kleinkindern, die mit musisch relevanten motorischen und auditorischen Fähigkeiten korrelierte (Hyde et al., 2009). Die Studie erhärtet den Verdacht, dass strukturelle Unterschiede ein Resultat trainingsinduzierter Plastizität ist.

#### **1.4 Die Stimme – ein besonderes Organ**

Die Stimmproduktion beim Menschen ist ein höchst komplexer Vorgang, der eine zeitlich präzise Koordination von drei verschiedenen muskulären Systemen erfordert; der Lunge, des Larynx und der Artikulatoren (Zenner, 2005). Dabei sind die motorischen Abläufe für die Sprache (Alltag) und dem Gesang (Musik) hinsichtlich ihrer motorischen Komplexität weitgehend identisch sind (Sundberg, 1977). Die Lunge erzeugt mithilfe der Atemmuskulatur (Zwerchfell und Hilfsmuskulatur) einen Luftstrom, welcher auf dem Weg nach außen die Stimmlippen im Kehlkopf passiert. Durch die Interaktion zwischen Stimmlippenspannung und Luftdruck entsteht Schall (Phonation), welcher auf seinem weiteren Weg durch die Resonanzen des Mund- und Rachenraums gefiltert wird. Luftdruck und Stimmlippenspannung bestimmen dabei im Wesentlichen Tonhöhe und Lautstärke, während durch die Bewegung der

Artikulatoren der Resonanzraum verändert und somit das Klangspektrum beeinflusst wird. Beim Sprechen ist dies unter anderem relevant für die Prosodie und Sprachverständlichkeit. Interessant ist darüber hinaus, dass die am Stimmgebungsprozess beteiligten Komponenten nicht nur primär zur Produktion der Sprache angelegt wurden, sondern in der Evolution auch eine wesentliche Rolle zur Erfüllung basaler Funktionen, wie der Atmung und der Nahrungsaufnahme spielen (Zenner, 2005). Beim Singen sind dieselben Prozesse jedoch einer höheren Kontrollfähigkeit unterworfen, um der Genauigkeit von Tonhöhe und Rhythmus sowie der Tragfähigkeit der Stimme im musikalischen Kontext gerecht zu werden. Hierfür ist ein jahrelanges Training notwendig.

#### **1.4.1 Mechanismen der Stimmproduktion**

Der Kehlkopf (*Larynx*) ist das zentrale Organ zur Schallerzeugung, der Phonation. In ihm sitzt die Glottis, die funktionell aus den Stimmlippen (*Syn.*: Ligamentum vocale; im Volksmund auch Stimmbänder) besteht, welche durch ihre Bewegung die Lautbildung ermöglichen.

Die Stimmlippen bestehen aus zwei Muskelfalten, die von ihrem gemeinsamen Ursprung am Schildknorpel beidseits nach hinten ziehen. Nähern sich die Stimmlippen, werden sie durch den passierenden Luftstrom in Vibration versetzt. Ein Schall entsteht durch die oszillierende Bewegung der Stimmlippen im Luftstrom, welche sich mehrere hundert Zyklen pro Sekunde öffnen und wieder schließen. In einem komplexen Bewegungsablauf öffnet sich durch die von unten drückende Atemluft die Glottis; zuerst die unteren, dann die oberen Ränder.

Beim Durchströmen der Atemluft entsteht nach dem Bernoulli Effekt eine Sogwirkung, welche die Stimmlippen von unten her wieder verschließt und somit eine wesentliche Rolle bei der Phonation einnimmt. Der Grundton einer Stimme ergibt sich aus der Vibrationsgeschwindigkeit (Frequenz), die wiederum von der Spannung der Stimmlippen abhängig ist; je höher die Frequenz, desto höher wird der Grundton. Wie bei den meisten klangerzeugenden Systemen (z.B. Gitarrensaiten) schwingt auch in der menschlichen Stimme ein komplexes

harmonisches Obertonspektrum mit. Eine Zunahme der Lautstärke wird durch einen verstärkten subglottischen Druck vor Öffnung der Stimmlippen ermöglicht (Zenner, 2005). Dabei spielt die Elastizität der Stimmlippen sowie der passive Mitbewegung der Schleimhaut über dem M. vocalis und den Stimmbändern eine wichtige Rolle. Die Abbildung 1-9 zeigt schematisch in einzelnen Bildern eine Bewegung der Stimmlippen im Luftstrom.

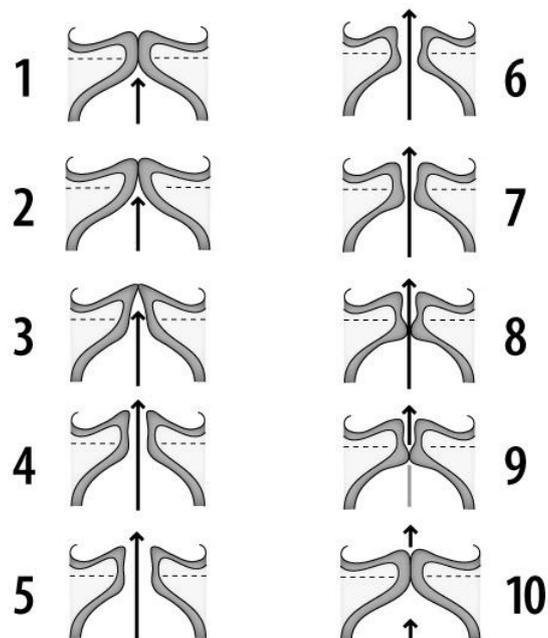


Abbildung 1-9: Ablauf einer Schwingung an den Stimmlippen in Folge des in Pfeilrichtung aufsteigenden Luftstrom (Wagner, 2008)

Durch die Kehlkopf- und inneren Stimmlippenmuskeln werden Stellung und Spannung der Stimmlippen beeinflusst. Für die Spannung der Stimmlippen sind im Wesentlichen der M. vocalis der Stimmlippen (Übergang in M. thyroarythenoideus) und der M. cricothyroideus verantwortlich. Der M. vocalis ist der Muskel, der vor allem durch die Feineinstellung der Stimmritze für die zur jeweiligen Tonerzeugung erforderliche Spannung sorgt (Leonhardt, 2003).

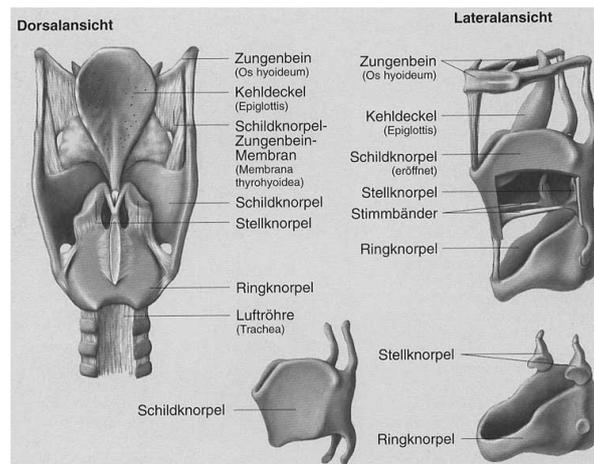


Abbildung 1-10: Knorpelige Strukturen des Kehlkopfes (Trebsdorf, 2000)

Des Weiteren ermöglichen die äußeren Kehlkopfmuskeln durch Anheben und Senken des Schildknorpels die Länge des Vokaltrakts von den Stimmlippen durch den Mundraum zu den Lippen zu verändern, während die inneren Kehlkopfmuskeln die Teile des Kehlkopfgerüsts gegeneinander bewegen. Die gesamte Muskulatur wird der quergestreiften, und somit der dem Willen unterworfenen Muskulatur zugeordnet.

Für die Formung des Schalls zu Konsonanten und Vokalen (die Artikulation) ist der Vokaltrakt verantwortlich, welcher gemessen von Kehlkopf bis zu den Lippen den Mund-Rachenraum beschreibt. Der von den vibrierenden Stimmlippen produzierte Schall bewegt sich vom Luftstrom getragen nach oben, wo er mit den Resonanzräumen des Vokaltrakts interagiert. Der unterschiedliche Klang von Vokalen sowie das Timbre und Tragfähigkeit der Stimmen kommen durch den Obertonaufbau zustande, welcher durch die individuelle Einstellung der Artikulationsorgane (z.B. Eng- und Weitstellen des Vokaltrakts) bestimmte Frequenzen verstärkt (Formanten) und andere Frequenzen dämpft.

Man unterscheidet anatomisch die unbeweglichen Teile des Vokaltrakts (passive Artikulatoren) von den willentlich gesteuerten, beweglichen (aktiven) Artikulatoren. Zu den passiven zählen die Oberlippe, Oberzähne, Zahndamm, harter Gaumen weicher Gaumen, Stimmlippen (Glottis), Pharynx, Uvula (Zäpfchen) und Kehlkopf.

Zu den aktiven Artikulatoren zählen Unterlippe, Zungenspitze, Zungenblatt, vorderer Zungenrücken, Stimmlippen (Glottis), Zungenwurzel (Radix) und hinterer Zungenrücken (Wagner, 2008).

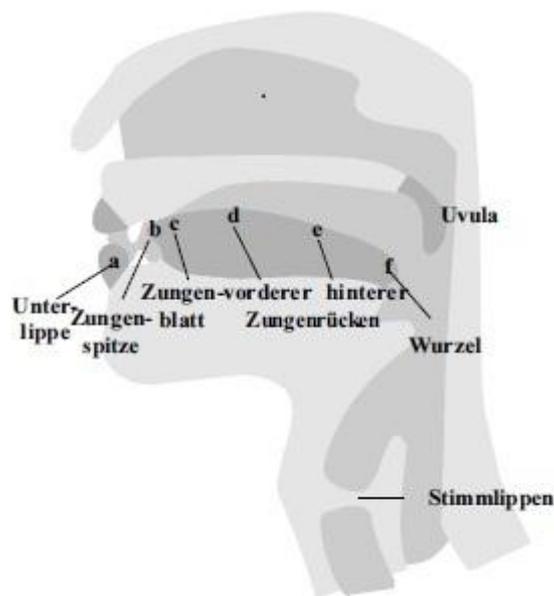
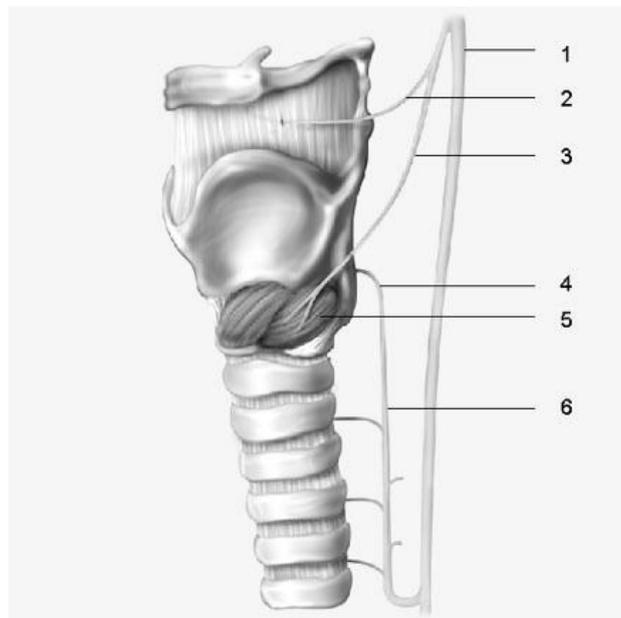


Abbildung 1-11 : Aktive Artikulatoren (Wagner, 2008)

#### 1.4.2 Das periphere Nervensystem

Alle Muskeln des Kehlkopfs erhalten motorische Efferenzen über den 10. Hirnnerven, dem Nervus vagus und seinen Abgänge. Die Motoneurone der intrinsischen und extrinsischen Kehlkopfmuskulatur liegen in Kernen im Bereich des Hirnstamms. Es erfolgt eine bilaterale Innervierung, welches eine Kontrolle der Kehlkopfmuskulatur von beiden Hirnhemisphären ermöglicht. Die motorischen und sensorischen Kerne der Atemhilfsmuskulatur und der Artikulatoren liegen im Bereich des Pons, des Hirnstamms und im Vorderhorn des Rückenmarks.



1. N. vagus
2. Ramus internus N. laryngeus superior
3. Ramus externus N. laryngeus superior
4. N. laryngeus inferior (Endast des N. recurrens)
5. M. cricothyroideus
6. N. (laryngeus) recurrens mit Ästen zur Trachea und zum Ösophagus

Abbildung 1-12: Verlauf der Abgänge des N. vagus zum Kehlkopf (Müller)

Der N. vagus ist jedoch auch Träger der sekretorischen Efferenzen sowie der sensiblen Afferenzen aus der Kehlkopfschleimhaut unterhalb der Stimmritze (Leonhardt, 2003). Über die sensiblen Fasern werden Informationen aus Rezeptoren im Bereich der Schleimhaut zur Verarbeitung in die zentralen Steuerungselemente auf Höhe des Rückenmarks, des Hirnstamms und des Cortex geleitet. Diese vibrations- und druckempfindlichen Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle bei der reflektorisch-motorischen Kontrolle der intrinsischen Muskulatur beim Sprechen und Singen (Wyke, 1974a, 1974b).

Mechanorezeptoren im Bereich der fibrösen Kapseln in den Zwischenknorpelgelenken des Kehlkopfs und Muskelspindeln in der intrinsischen Kehlkopfmuskulatur sind wesentlich für die myotaktischen Kontrolle der Stimmlippenspannung (Abo-el-Enein, 1966). Die Muskelspindeln dienen als Sensoren für die Länge und die Längenänderung der Muskeln und sind an Reflexbögen über das zentrale Nervensystem beteiligt. Sanders und Mu (Sanders, Wu, Mu, Li, & Biller, 1993) machten die Beobachtung, dass die

höchste Dichte an sensorischen Rezeptoren im menschlichen Körper im Bereich der Kehlkopfschleimhaut liegt. Zudem entdeckten sie, dass im Bereich des M. vocalis eine besonders hohe Dichte von Muskelspindeln sitzt (Sanders, Rai, Han, & Biller, 1998). Über einen komplex ausgebildeter Nervenplexus im M. vocalis, werden hierbei die Vibrationen in den Stimmfalten beeinflusst (Sanders, et al., 1993).

Obwohl die Stimmproduktion eigentlich ein willentlicher Prozess ist, passieren doch die meisten Abläufe unbewusst. Grob orientierend wird differenziert zwischen der Willkürmotorik und der unbewussten motorischen Aktivität, welche überwiegend über Muskelreflexe gesteuert wird. Diese Reflexe sind wesentlich an der primäre Funktion des Kehlkopfes beteiligt, nämlich dem Schutz der Atemwege vor einer Aspiration bei der Atmung und der Nahrungsaufnahme (Vaupel, 2005). Diese Reflexe sind jedoch auch Voraussetzung für die willkürliche Kontrolle der Stimmproduktion (Ludlow, 2004).

### **1.4.3 Besonderheiten bei professionellen Sängern**

Klassische Sänger, wie etwa Opernsänger, eignen sich Stimmtechniken an, die eine hohe Tragfähigkeit des Stimmklangs favorisieren. Gleichzeitig ist die Stimmlippenbewegung effektiver, in dem sie mit weniger subglottischem Luftdruck auskommt und geringere Muskelarbeit benötigt (Koufman, Radomski, Joharji, Russell, & Pillsbury, 1996).

Ein Orchester ist beispielsweise am lautesten in einem Frequenzbereich von etwa 450 Hz, welches aus dem Frequenzbereich entspricht, in dem die menschliche Stimme am lautesten ist (Wendler & Seidner, 2005). Bei trainierten, klassischen Sängern findet man jedoch Schallenergie im höheren Frequenzbereich bei ca. 3 kHz im Obertonspektrum, in dem das Orchester eher schwach ist und somit der Singstimme erlaub den Orchesterklang zu durchdringen (Sundberg, 1977). Dieses Resonanzphänomen wird vor allem durch die spezielle Einstellung der Artikulatoren erreicht, welche ihrerseits die Schallproduktion des Kehlkopfes reziprok beeinflusst (Titze, 2008). Dieses optimierte Resonanzphänomen hat seine Vorteile in der verbesserten Stimmqualität und in der Verständlichkeit der Gesangsstimme.

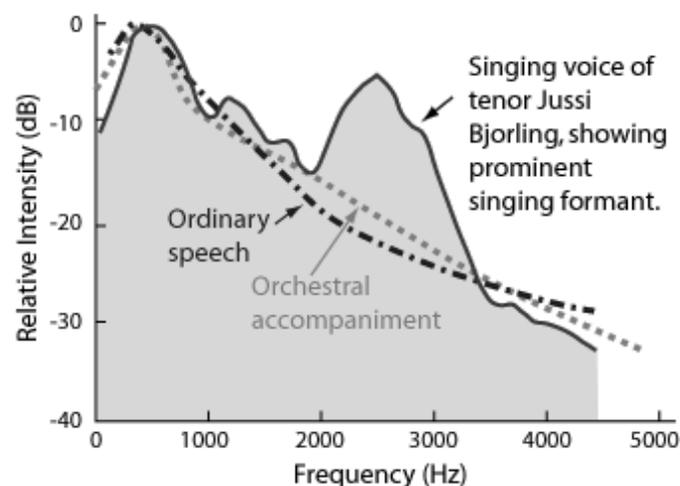


Abbildung 1-13: Der Gesangsformant (Sundberg, 1977)

#### 1.4.4 Zentrale Steuerungssysteme der menschlichen Stimme

Das zentrale Nervensystem ist der zentrale Ort zur Steuerung und Kontrolle der menschlichen Stimme. Für das perfekte Funktionieren, so weiß man heute, sind komplexe motorische und sensorische Systeme von Neuronennetzwerken verantwortlich. Die meisten Kenntnisse darüber welche zentralen Hirnstrukturen für die Stimmproduktion relevant sind, ergaben sich aus sogenannten Läsionsstudien an Patienten mit Sprachstörungen. Anhand ihrer Defizite in Sprache, Motorik oder sonstige höhere Fähigkeiten durch Schädigungen in bestimmten Arealen, wurde auf deren Funktion zurückgeschlossen. Hierbei wurden zum Beispiel den beiden kortikalen Sprachzentren nach Broca (motorische) und Wernicke (sensorische) eine besondere Bedeutung zugesprochen.

Anhand inzwischen verfügbarer funktioneller Daten wurden die Lokalisationen einzelner Neuronennetzwerke, welche an Produktion von Sprache und Gesang beteiligt sind, genauer untersucht (Ozdemir, Norton, & Schlaug, 2006). Für die akkurate Stimmproduktion sind jedoch nicht die kortikalen Neuronennetzwerke alleine verantwortlich; sie wird erst durch ein komplexes Funktionssystem ermöglicht, das bis heute nicht vollständig verstanden ist. In der Theorie (Simonyan & Horwitz, 2011) werden im Wesentlichen zwei hierarchisch aufgebaute Funktionssysteme unterschieden: der limbischen Teil, welcher

verantwortlich ist für die angeborenen, non-verbale und emotionalen Laute, sowie das kortikale System, welches die Feinmotorik zur Kontrolle des Stimmapparats und die Willkürlichkeit ermöglicht. Beim limbischen Teil ist als Beispiel der erste Schrei eines Neugeborenen zu nennen. Diese basale Lautproduktion wird über die basalen sensorischen und motorischen Nervenkerne des unteren Hirnstamms sowie des Rückenmarks gesteuert (Subsystem I) und ist angeboren.

Über Informationen aus höheren Hirnregionen, können die basalen Funktionen beeinflusst werden, um zum Beispiel die angeborenen Laute wie Schreien und Lachen willentlich zu initiieren und ihrer Ausprägung zu kontrollieren. Hier sind die Substantia grisea centralis und das anteriore Cingulum zu nennen (Subsystem II). Bei Störungen im Bereich der Substantia grisea centralis kommt es zum Mutismus. Bei Störungen im Bereich des anterioren Cingulum verliert der Mensch die Möglichkeit willentlich die Intonation und Emotionalität seiner Stimme zu beeinflussen. Dem höchsten Level im System der Stimmkontrolle entsprechen die Repräsentationen des Kehlkopfs und den daran angegliederten Strukturen (Subsystem III) auf dem Cortex. Der Mensch ist in der Lage durch die feinmotorischen Kontrollmechanismen des Cortex eine unglaubliche Anzahl verschiedener Laute zu produzieren, welche die Sprache als Kommunikationsmittel und Gesang erst ermöglichen.

#### 1.4.4.1 Corticale Steuerungseinheiten: Motorcortex und supplementär-motorische Areale

Der primäre Motorcortex ist der zentrale Ort für die willentliche motorische Steuerung der menschlichen Stimme und liegt im inferioren Bereich des Gyrus praecentralis. Die Axone der hier liegenden Neurone senden Informationen durch die Capsula interna und die Pyramiden über schnellleitende motorische Bahnen zu den Motoneuronen im Rückenmark und den Kerngebieten im Hirnstamm, welche eine schnelle und direkte Impulsweitergabe zur Koordination der komplexen Bewegungsabläufe zur Stimmproduktion erlaubt.

Das für die Stimmorgane verantwortliche Areal liegt im Frontallappen genau vor dem Sulcus centralis. Wenn es beim Menschen zu Verletzungen im Bereich

dieser Areale kommt, kommt es zur Aphasie (Jurgens, 2002). Gerade diese kortikalen Areale sind für die Tonhöhenmodulation, die Intensität der Stimme und die Klangproduktion wichtig. Durch gezielte elektrische Stimulation der motorischen Hirnrinde (Motorcortex) lässt sich beim Menschen ein Vokal-ähnlicher Laut (Phonation) und manchmal auch Lippen- und Gesichtsbewegungen (Artikulation) auslösen (Ghazanfar & Rendall, 2008).

Die somatotopische Anordnung der gesamten primär motorischen Areale auf dem Gyrus präcentralis wurde 1950 nach Experimenten durch Penfield beschrieben (Penfield & Rasmussen, 1950). Mittels neuroanatomischer Studien, wie z.B. durch Brown und Kollegen (2008) konnte durch verschiedene stimmliche Aufgaben dasjenige Cortexareal auf dem primären Motorcortex gefunden werden, welchem die Funktion der Stimmproduktion zugeordnet wird, genannt Larynx-Motor-Cortex (LMC). Hier sind jedoch nicht nur die Kehlkopfmuskeln repräsentiert, sondern auch die Atemhilfsmuskulatur, die Artikulatoren, die Lippen und Zungenbewegungen. Auf der zytoarchitektonischen Karte nach Brodman (Brodman, 1909) liegt das Areal in den meisten Studien überwiegend im Bereich 4p (Simonyan & Horwitz, 2011).

Die erste funktionelle Studie, welche Hirnaktivierungen während des Singens ohne Beteiligung der Sprache (ohne Worte) untersuchte, wurde von Perry et al. (1999) durchgeführt. Mittels PET wurde der cerebro-vaskuläre Blutfluss (CBF) bei 13 Probanden während des Singens dargestellt. Es wurden auch hier beidseits auf den Motorcortices im Bereich der Gesichtsareale Aktivierungen gefunden.

Als wichtiges Netzwerk findet im Bereich des inferioren Gyrus frontalis die Planung der motorischen Programme zur Stimmproduktion statt; dieser ist stark mit dem LMC verbunden. Vor allem bei der Vorbereitung einer Abfolge von Silben oder ganzen Wörtern in Sprache und Gesang ist er sehr aktiv (Ozdemir, et al., 2006).

Die Verbindungen des Motorcortex mit den supplementärmotorischen Arealen sind notwendig zur Vorbereitung der Ausführung motorischer Befehle. Interessanterweise sind in den supplementärmotorischen Arealen Aktivierungen

sogar noch vor dem Motorcortex nachweisbar, was die Bedeutung in der Vorbereitungsphase verdeutlicht (Galgano & K., 2008).

Für komplexere Bewegungen aus mehreren Muskelaktivierungen liegen steuernde Neurone direkt vor dem primär-motorischen Areal, im sogenannten prämotorischen Areal. Vermutlich spielt er zudem eine besondere Rolle bei der Planung von Sprache, bei semantischen Prozessen und Kategorisierungsaufgaben. Paulesu et al (1993) wiesen mit funktionellen Untersuchungen eine Beteiligung der supplementär-motorischen Areale bei der motorischen Planung und Artikulation nach.

#### 1.4.4.2 Das corticale somatosensibles System

Das somatosensible System setzt sich zusammen aus dem primären und sekundären sensorischen Cortex sowie dem sensorischen Assoziationscortex. Das somatosensible System ist verantwortlich für die primäre Wahrnehmung sensorischer Qualitäten wie Berührung, Druck, Temperatur und Schmerz. Es verarbeitet Informationen von Rezeptoren aus der Haut, den Muskeln oder den Gelenken. Des Weiteren werden auch Bewegungsinformation (Kinästhesie) und die Lagewahrnehmung der Extremitäten im Raum (Propriozeption) verarbeitet. Für die Stimmproduktion erfolgt hier die Integration der propriozeptiven Informationen und des sensorischen Feedback aus den Mund-Rachen-Raum, den Atemwegen und des Larynx. Die meisten neuroanatomischen Studien zur Stimmproduktion haben immer Aktivierungen im Bereich des primären sensomotorischen Cortex beschrieben, so z.B. (Riecker, Ackermann, Wildgruber, Dogil, & Grodd, 2000). Anatomisch gesehen liegen die primären somatosensiblen Rindenfelder (SI) direkt hinter dem Sulcus centralis der Gyrus postcentralis im vorderen Parietallappen (APL). Nach Brodmann entsprechen sie den Area 1, 2, 3a und 3b. Das Brodmann Area 3b entspricht dem somatosensiblen Primärareal wo Berührungsempfindungen in somatotopischer Gliederung verarbeitet werden.

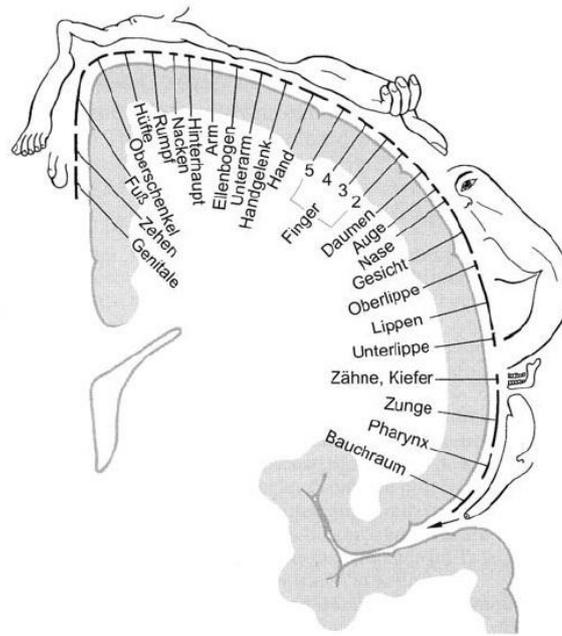


Abbildung 1-14: Sensibler Homunculus (F. Schneider, 2007)

Die besondere Bedeutung des kortikalen somatosensiblen Systems für die Stimmproduktion wird erst deutlich, wenn ein Teil davon ausfällt. Man kann davon ausgehen, dass die ventralen Anteile des sensomotorischen Areale nicht nur die notwendigen Steuerungseinheiten für die Kontrolle der Stimme dient, sondern auch eine höhergeordnete Einheit zur Koordination der Artikulatoren und des Luftstroms, welcher die Stimmlippen in Vibration versetzt, darstellt.

Der sekundär-somatosensible Cortex (SII) liegt im parietalen Operculum oberhalb der Fissura lateralis Sylvii. Er ist direkt mit dem primären sensorischen Cortex über Axone verbunden. Aufgrund seiner Größe besteht er wahrscheinlich aus mehreren Arealen (nach Eickhoff OP1-OP4) und übernimmt zahlreiche komplexe Aufgaben, die noch nicht ausreichend erforscht wurden. Aufgrund der Forschung an Makake und Mensch gibt es Hinweise für Aufgaben in der Oberflächenanalyse, der Längendiskriminierung, der Schmerzwahrnehmung, viszerale Information, taktile Aufmerksamkeit, taktiles Lernen, taktiles Kurzzeitgedächtnis, Koordination der Handbewegungen. Ähnlich wie bei SI wurde für SII ebenfalls eine Somatotopie nachgewiesen. Es ließen sich unterschiedliche Repräsentationsareale für Fuß, Hand und Gesicht unterscheiden (Eickhoff, Grefkes, Zilles, & Fink, 2007). Weitere

supplementärmotorische Areale sind auf den posterioren-parietalen Rindenfeldern gelegen (PPC), dem Lobulus parietalis superior (SPL) und dem Lobulus parietalis inferior (IPL).

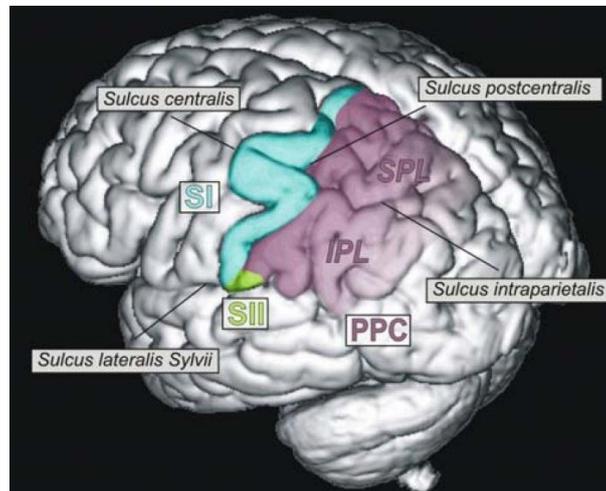


Abbildung 1-15: Somatosensible Cortexareale (F. Schneider, 2007)

#### 1.4.5 Der auditorische Cortex und seine Assoziationsgebiete

Der primäre auditorische Cortex liegt auf dem Temporallappen im Bereich der Heschlschen Gyri. Dort werden akustische Reize verarbeitet und Töne z.B. in ihrer Höhe und Tiefe oder Lautstärke unterschieden.

Die primären auditorischen Cortices der beiden Hemisphären sind jeweils über tieferliegende Kerngebiete unter anderem auch mit der anderen Seite verbunden. Zu den primären auditorischen Arealen liegen die sekundären im Gyrus temporalis superior benachbart. Diese Areale verarbeiten zusammen mit höheren Assoziationsgebieten komplexere Eigenschaften von akustischen Signalen.

##### 1.4.5.1 Subcortikale Sprachregionen

Für das Verstehen von Sprache und zur Sprachproduktion sind zahlreiche subcortikale Funktionen nötig, die häufig zwar nicht spezifisch aber dennoch

notwendig für die Sprache sind. Hier werden Gedächtnisfunktionen, bewusste und unbewusste Wahrnehmung und sowie Filteraufgaben verarbeitet. Hier sind vor allem die Basalganglien und der Thalamus zu erwähnen.

Der Thalamus liegt im Diencephalon und ist mit allen corticalen Hirnregionen in afferenter und efferenter Weise verbunden. Er arbeitet als Filterstation für eingehende Informationen und gibt diese weiter oder auch nicht. So leitet er im Wachzustand Informationen weiter, die er im Schlaf blockiert.

Ebenso sind die Basalganglien und das Kleinhirn für die Sprache wichtige Areale, denn sie sind an der Planung und Kontrolle willkürlicher motorischer Bewegungen beteiligt. Nach erfolgten Bewegungen, wird die Kontrolle im Kleinhirn durchgeführt durch Integration der zurückkommenden sensorischen Impulse aus der Haut und den Muskeln. Beim Sprechen sind die Phasen der Planung, die Ausführung und Überprüfung ebenso wichtig wie bei anderen Bewegungen.

#### **1.4.6 Das DIVA-Modell**

Dr. Frank Guenther aus Boston hat ein computergestütztes Modell des Spracherwerbs entwickelt, welches die Interaktionen zwischen den motorischen, sensorischen und auditorischen Cortexarealen in der Stimmproduktion beschreibt. Diese Komponenten des DIVA Modells (Directions into Velocities of Articulators) wurden anhand verschiedener funktioneller MRT Daten (Guenther, 2006).

Ausgangspunkt der Stimmproduktion ist der prämotorische Cortex im linken frontalen Operculum (im Modell „Speech Sound Map“) aus welchen Projektionen zum Motor Cortex gelangen und von dort wiederum die motorischen Befehle an die Artikulatoren generiert werden. Es bestehen zwei Systeme, welche die Grundlage des Modells darstellen: das Feedforward-System, welches sensorische Konsequenzen motorischer Befehle vorhersagt und das Feedback-System, welches für Training, Kontrolle und Kalibrierung des motorischen Systems notwendig ist. Das Feedback-System wird in ein auditorisches und ein somatosensibles Feedback unterteilt.

Beim Weg des auditorischen Feedbacks werden Informationen in den auditorischen Zielregionen vorab gespeichert. Beim Eintreffen des tatsächlichen Feedbacks aus dem Gehör werden die Informationen mit dem erwarteten Feedback verglichen. Bei Abweichungen werden entsprechende Fehlermeldezellen aktiviert, welche die motorischen Befehle im Motor Cortex beeinflussen. Ebenso läuft auch das somatosensible Feedbacksystem: die erwarteten und tatsächlich eintreffenden somatosensiblen Informationen aus den Artikulatoren werden zur Korrektur der motorischen Befehle herangezogen. Durch die Korrektur über das Feedbacksystem wird das Feedforwardsystem im Lauf der Zeit verbessert und perfektioniert, bis kaum mehr Aktionen der Fehlermeldezellen notwendig werden.

Viele Studien haben die besondere Bedeutung der auditiven Rückkopplung über das Gehör bei der Sprachproduktion erforscht. In den letzten Jahren wird jedoch immer stärker die Rolle der Somatosensorik untersucht und erkannt. Insbesondere wurden im Labor von Dr. David Ostry Untersuchungen durchgeführt, in welchen es gelang die somatosensible Informationen zu verändern ohne dabei direkt das auditorische System zu beeinflussen. Diese Untersuchungen mit Cochleaimplant-Patienten zeigen, dass die somatosensiblen Informationen alleine für die präzise Kontrolle des Stimmapparats ausreichend sind, wenn das Implantat ausgeschaltet und keine auditorische Kontrolle möglich ist (Nasir & Ostry, 2006, 2008).

.

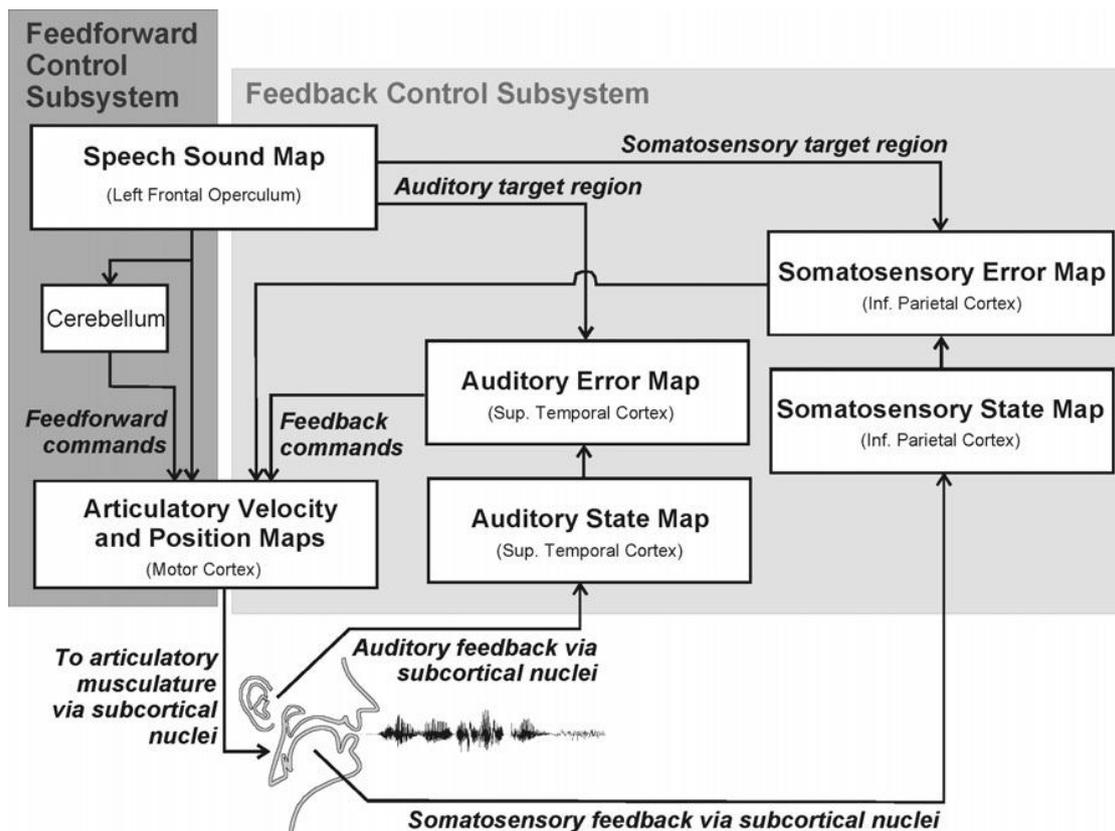


Abbildung 1-16: Neuronales DIVA-Sprachmodell nach Guenther (2006)

## 1.5 Grundlage und Ziel der vorliegenden Studie

Obwohl sich Musiker besonders für die Untersuchung neuroplastischer Veränderungen durch motorisches Lernen eignen, hat sich bislang keine morphometrische Studie mit den anatomischen Besonderheiten bei professionellen Sängern beschäftigt. Die Stimme ist ein System, das bereits zum Sprechen einer komplexen Feinabstimmung von Motorik und Sensibilität bedarf und im Gegensatz zum Schlucken nicht angeboren ist, sondern erlernt werden muss. So zeigen die Ergebnisse von Smith, dass der Mensch erst ab einem Alter von etwa 14. Jahren in der Lage ist motorisch konsistente Bewegungen bei der Sprachproduktion zu produzieren (2006). Mit Erfahrung und langer Übung funktioniert das Sprechen im Erwachsenenalter dann automatisiert (Smith & Zelaznik, 2004).

Auch beim Instrumentalisten werden durch intensives, repetitives Training außergewöhnliche motorische Fertigkeiten der Finger oder Extremitäten erreicht. Im Gegensatz zur Sprache überschreiten diese jedoch in ihrer Komplexität und Genauigkeit den Gebrauch im Alltag deutlich. So gesehen ist das motorische System, das ein Sänger verwendet, bereits besser ausgebildet als die Finger eines Instrumentalisten. Beim Singen unterscheiden sich die motorischen Abläufe in ihrer Komplexität unwesentlich von der gesprochenen Sprache, jedoch sind im Kontext der Musik die Anforderungen an Genauigkeit von Tonhöhen oder Rhythmus deutlich höher, was eine größere Präzision der komplexen Funktionen des Vokaltrakts verlangt (Ozdemir, et al., 2006; Wendler & Seidner, 2005). Aufgrund dieser erhöhten Anforderungen ist auch für den Gesang ein intensives und langdauerndes Training erforderlich (Natke, et al., 2003; Zatorre & Baum, 2012). Insbesondere der Somatosensorik scheint dabei eine besondere Bedeutung bei geübten Sängern zuzukommen (Kleber et al., 2010). Dies lässt sich einerseits auf die oben erwähnten reflexbasierten Kontrollmechanismen der Stimmlippenschwingung zurückführen und andererseits auf die Ausbildung präziser somatosensibler Empfindungen für die Korrekte Einstellung von Luftdruck, Stimmlippenspannung und Artikulation vor der Klangproduktion und die effizientere Feedback-Verarbeitung. Die mit diesen Lernvorgängen assoziierten neuroplastischen Prozesse sind dagegen bislang jedoch noch unklar, was den trainierten Sänger als Modell zur Erforschung von Lernprozessen der Somatosensorik besonders interessant macht.

Wir möchten analog zu früheren Studien mit Instrumentalisten makroskopische Unterschiede in den Gehirnen von professionellen Sängern untersuchen. Wir gehen dabei der Frage nach, ob in Folge des präziseren Gebrauchs der Stimme durch hochspezifisches und intensives Gesangstraining strukturelle Anpassungen auch im Erwachsenenalter noch zu erwarten sind. Die Ergebnisse werden im Lichte funktioneller fMRI Studien an professionellen Sängern diskutiert und im Besonderen mit den Ergebnissen der Studie von Kleber und Kollegen (2010) verglichen, welche sich im Anhang E befinden. Wir erwarten, dass sich bei hoch trainierten Sängern vor allem strukturelle Veränderungen in auditiven und ventralen somatosensiblen

Kontrollbereichen der rechten Hemisphäre, welche beim Singen stärker involviert ist als bei der Sprache(Ozdemir, et al., 2006) .

Die Voxelbasierte Morphometrie ist unsere Methode der Wahl, da sie mit den technischen Mitteln des MRT einfach durchführbar und automatisiert auswertbar ist.

## 2 Material und Methoden

Diese MRT-basierte morphometrische Studie wurde am Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensneurobiologie des Klinikums der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen durchgeführt.

### 2.1 Versuchspersonen

Insgesamt nahmen an dieser Studie 55 freiwillige Männer und Frauen teil. Die Auswahl erfolgte zur Einteilung in eine Gruppe professioneller Sänger und einer Vergleichsgruppe von Nichtsängern. Die Studie erfolgte nach den Konventionen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Tübingen genehmigt (Votum der Ethikkommission 331/2004V vom 14.10.2004). Jede Versuchsperson wurde vor Beginn über den Ablauf der magnetresonanztomographischen Untersuchung und über das Ziel des Experiments informiert, sowie über die Risiken des Magnetresonanztomographen aufgeklärt. Wir erhielten eine schriftliche Einverständniserklärung von jedem Probanden zur Bestätigung der Aufklärung und Information. Die Teilnahme am Versuch wurde mit 8 – 40 € entschädigt.

Für die Studie wurden ausschließlich Rechtshänder ausgewählt, was mithilfe eines standardisierten Fragebogens (Oldfield, 1971) überprüft wurde. Alle Versuchspersonen waren gesund. In der Anamnese fanden sich keine relevanten Vorerkrankungen, insbesondere keine traumatischen Verletzungen bzw. Operationen des Schädels und Gehirns. Hinweise auf bekannte neurologisch-psychiatrische Erkrankungen gab es nicht.

Die Versuchspersonen wurden mittels eines schriftlichen Fragebogens gebeten Angaben zur persönlichen Gesangs- und Instrumentalerfahrung zu machen. Hier wurde nach professionellem Unterricht und nach der Dauer des Gesangs / Instrumentalspiels pro Woche sowie in Jahren gefragt (siehe Anhang A: Fragen zu Erfahrungen mit dem Singen).

Alle Studienteilnehmer hatten als höchsten Schulabschluss mindestens die Hochschulzugangsberechtigung.

### 2.1.1 Allgemeine Ausschlusskriterien

Die generellen Ausschlusskriterien für beide Gruppen definierten sich anhand üblicher MRT- Sicherheitsbestimmungen sowie der methodischen Standards der Voxelbasierten Morphometrie. So wird nach den Ergebnissen von (Good et al., 2001) empfohlen in Studien ausschließlich mit Rechtshändern zu arbeiten und Patienten mit psychiatrischen, neurologischen oder sonstigen Stoffwechsel-Erkrankungen, sowie mit Vorerkrankungen, Unfällen und Tumoren im Kopfbereich aus strukturellen morphometrischen MRT-Analysen auszuschließen.

Für uns ergaben sich daher folgende Ausschlusskriterien, welche in den Fragebögen (siehe Anhang) und im Aufklärungsgespräch erfragt wurden:

- Linkshänder
- Chronische Erkrankungen: Psychische, neurologische (z.B. Krampfleiden) und Stoffwechsel-Erkrankungen
- Vorerkrankungen, Unfälle, Tumoren, die den Kopf betrafen
- Schwangerschaft
- Klaustrophobie
- Sowie besondere MRT-Kontraindikationen:
  - Metalle im Körper
  - Voroperationen mit Metallimplantierung: Frakturen, Herzschrittmacher, Cochleaimplantate mit dem Risiko zurückgebliebener Teile
  - Metallsplitter, Unfälle, Granatensplitter
  - Zahnspangen, Brücken, Kronen
  - Piercing
  - Tätowierungen mit unbekanntem oder metallenthaltenden Farben
  - Intrauterinpessar zur Kontrazeption
  - Ohrgeräusche, Tinnitus

- Lidschatten, Makeup

### **2.1.2 Gruppe der professionellen Sänger**

Die Gruppe der professionellen Sänger setzte sich zusammen aus drei ausgebildeten Sängern der Staatsoper Stuttgart (mit abgeschlossenem Hochschulstudium), sowie aus 24 Studenten des Studienfachs Gesang der Staatlichen Hochschule für Musik und Darstellende Kunst in Stuttgart. Um Alterseffekte bei der statistischen Voxelanalyse zu verringern, wurden nur Sänger ausgewählt, die zum Zeitpunkt der Studie das 35. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten. Die Gruppe der Sänger bestand aus 19 Frauen und acht Männern. Das Durchschnittsalter betrug 26,6 Jahre (Altersspektrum 20 – 34 Jahre).

Nach eigenen Angaben hatten die professionellen Sänger ihre erste Gesangsstunde im Alter von 15,7 Jahren (Frauen 16,4, Männer 14,1; Altersspektrum 10 – 25 Jahre) erhalten. Dies ergibt zum Zeitpunkt der Studie eine durchschnittliche Gesangserfahrung von 10,4 Jahren (Frauen 9,7 Jahre, Männer 12,0 Jahre; Altersspektrum 3 – 23 Jahre).

Zum Zeitpunkt des Eintritts in die Musikhochschule waren die Probanden der Sängergruppe im Durchschnitt 20,6 Jahre alt (Frauen 20,4, Männer 21,1; Altersspektrum 18 – 25 Jahre). Zum Zeitpunkt der Studie verbrachten die Probanden durchschnittliche 17,1 Stunden pro Woche mit Übungen und Proben des Gesangs (Frauen 16,9, Männer 17,6). Hierbei fiel auf, dass die drei Sänger der Staatsoper Stuttgart signifikant mehr Zeit pro Woche mit Singen verbringen. Der Durchschnitt bei ihnen betrug 24,3 Stunden (20 – 28 h pro Woche).

### **2.1.3 Kontrollgruppe**

Die Kontrollgruppe wurde an der Universität Tübingen rekrutiert und bestand zum überwiegenden Teil aus Studenten der Fächer Psychologie und Humanmedizin der Universität Tübingen.

Es wurde gezielt nach Versuchspersonen gesucht, die wenig bis keine Gesangserfahrung hatten. Die Versuchspersonen der Kontrollgruppe wurden zur Teilnahme ausgewählt, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

Einschlusskriterien: nie professionellen Gesangsunterricht erhalten.

Ausschlusskriterien: mehr als fünf Stunden Singen pro Woche, Gesangs- oder Instrumentalunterricht während der Studienzeit, professioneller Gesangsunterricht in der Vergangenheit.

Es wurden nur Personen zugelassen, die nicht mehr als fünf Stunden pro Woche mit Singen verbrachten, wie etwa im Auto, unter der Dusche oder im Kirchenchor. Keiner hatte je professionellen Gesangsunterricht erhalten. Drei der Teilnehmer sangen in der Kindheit und zwei sangen zum Zeitpunkt der Studie noch gelegentlich in einem Laienchor.

Im Bereich des Instrumentalspiels wiesen elf Personen in der Vergleichsgruppe Erfahrungen im Klavier- oder Flötenspiel auf (insgesamt max. acht Jahre Unterricht). Keiner hatte zum Zeitpunkt der Studie regelmäßigen Unterricht. Da das Klavierspiel für Studierende des Gesangs verpflichtend ist, ließen wir diese Art der musikalischen Erfahrung bis zu einer maximalen Übungszeit von acht Stunden pro Woche auch in der Vergleichsgruppe zu.

Unter den Freiwilligen für die Vergleichsgruppe wurden 28 als für die Studie ausgewählt, darunter 21 Frauen und sieben Männer. Das Durchschnittsalter betrug 24,9 Jahre (Altersspektrum von 21 – 31 Jahre).

## **2.2 Magnetresonanztomographische Untersuchung**

### **2.2.1 Ablauf der MRT-Untersuchung**

Die strukturellen MRT-Bilder wurden an einem 1.5 Tesla Ganzkörper-Scanner (*MR SonataVision* mit der Software *Syngo MR A30 4VA30A*; *Siemens Medical Systems, Erlangen*) unter Verwendung einer Standard 8-Kanal-Kopfspule am Universitätsklinikum Tübingen erstellt (Abteilung für Neuroradiologie,

Universitätsklinikum Tübingen, Sektion Experimentelle Kernspinresonanz des ZNS).

Um Bewegungsartefakte zu reduzieren, wurde der Kopf der Probanden mithilfe von Schaumstoffpolstern in der Kopfspule fixiert. Alle Teilnehmenden wurden gebeten, während der Untersuchung völlig bewegungslos zu liegen, die Arme und Beine nicht zu kreuzen, die Augen zu schließen und ruhig zu atmen.



Abbildung 2-1: Lagerung einer Versuchsperson im Scanner

### 2.2.2 MRT-Sequenz

Für die anatomischen Aufnahmen des gesamten Gehirns wurde eine hochauflösende 3D- *Gradientenechosequenz* verwendet (MP-RAGE (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo))

Repetitionszeit (TR): 13 ms, Echozeit (TE): 3,19 ms, Kippwinkel (flip angle) 15°, Matrixgröße (FoV) 256mm x256mm.

Dabei wurden insgesamt 176 Schichten mit 1 mm Schichtdicke gemessen (1x1x1 mm<sup>3</sup> Voxelgröße).

Die entstandenen Aufnahmen wurden einzeln auf Pathologien durchsucht, wonach Studienteilnehmer mit ausschließenden Kriterien wie Raumforderungen und traumatisch bedingte Asymmetrien hätten ausgeschlossen werden können.

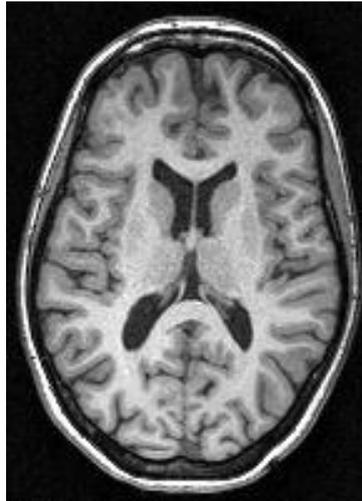


Abbildung 2-2 : Auszug aus dem Rohdatensatz, T1-gewichtet, unbearbeitet

Alle Datensätze wurden unmittelbar im *DICOM*-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*; Standard-Datenformat für MRT-Bilder) gesichert. Für die statistische Weiterverarbeitung in SPM (*Statistical Parametrical Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London*) wurden alle Datensätze vom *DICOM*-Format in Standard SPM (*NifTI*-) Format konvertiert.

Vor Beginn der Vorverarbeitung wurde bei allen verwendeten Bildern manuell der Ursprung (Nullpunkt) auf die anteriore Kommissur gesetzt. Um die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Areale zu reduzieren, wurden vor der Normalisierung und Segmentierung mittels BET (brain extraction tool; *FMRIB, Oxford, UK.*) knöcherne Strukturen entfernt (skull stripping).



Abbildung 2-3 : Vorverarbeitung: Bild nach dem skull stripping

## 2.3 Datenvorverarbeitung und statistische Analysen

Datenanalysen erfolgten mit der VBM5.1 toolbox unter SPM5 (*Wellcome Trust Centre for Neuroimaging* in London, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) auf Basis von MATLAB 7.5 (*The MathWorks Inc.* Natick, Ma, USA).

Die VBM5.1 Toolbox ist eine Erweiterung der Segmentierungsalgorithmen von SPM5 und wurde von Christian Gaser entwickelt (Psychiatrische Abteilung der Universitätsklinik Jena, <http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>). Sie stellt eine optimierte Methode der automatisierten voxelbasierten Morphometrie auf Grundlage struktureller MRT-Bilder dar.

Um die Hirnmorphologie vergleichend beschreiben zu können, müssen die Aufnahmen intra- oder interindividuell vergleichbar sein. Hierfür sind verschiedene Bearbeitungsschritte zur Vorverarbeitung (*preprocessing*) der Bilddatensätze notwendig:

1. Schritt: Einpassung der individuellen anatomischen MRT-Aufnahmen in einen stereotaktischen Standardraum: *Normalisierung*
2. Schritt: *Segmentierung* der normalisierten Bilder in graue und weiße Substanz sowie Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit.
3. Schritt: Glättung („smoothing“) mithilfe eines Gauß Filters.
4. Schritt: Durchführung *statistischer Analysen* zur Identifizierung signifikanter Unterschiede in den Voxeln zwischen zwei oder mehr Gruppen.

Das Ergebnis der Bildbearbeitung ist eine statistische parametrische Karte des Gehirns. Diese Karte stellt diejenigen Regionen farblich dar, in welchen sich die graue oder weiße Substanz signifikant zwischen den Gruppen unterscheidet.

Die Vorverarbeitungsschritte der vorliegenden Studie orientierten sich an den Empfehlungen von Christian Gaser (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>). Das detaillierte Protokoll der VBM5.1-Toolbox-Einstellungen ist im Anhang zu finden (siehe Anhang B: VBM Protokoll der Vorverarbeitung).

### 2.3.1 Stereotaktische Normalisierung

Ziel der räumlichen Normalisierung ist die Transformation der gesamten Probandendaten in den gleichen stereotaktischen Raum, um die Bilder zwischen Gruppen vergleichbar zu machen.

Zuerst wird jedes individuelle anatomische MRT-Bild an ein Referenzkoordinatensystem eines Referenzgehirns (*template*) angepasst. SPM5 verwendet das *template* des Montreal Neurological Institute (MNI, Quebec, Kanada), welches aus einem Durchschnittsbild von 152 T1-gewichteten MRT-Bildern besteht (ICBM 152), die alle zum gleichen stereotaktischen Raum registriert wurden.

SPM führt die Normalisierung in zwei Schritten durch:

1. Registrierung zum *MNI template*. Zunächst erfolgt eine lineare (affine) Transformation. Unter Verwendung von 12 Parametern wird eine lineare Korrektur globaler anatomischer Unterschiede (wie Bildgröße und Position) durch Rotation, Translation, Scherung und Streckung der Bilder erreicht.
2. Zur Korrektur nicht-linearer Formunterschiede folgt das *warping*. Die Koeffizienten der Basisfunktion werden so geschätzt, dass die quadrierten Residuen der Differenz zwischen individuellem Gehirn und Template minimal werden. Hierdurch wird eine genauere Anpassung an das Referenzhirn erreicht (Ashburner & Friston, 1999)

Die räumliche *Normalisierung* sorgt nicht dafür, dass die corticalen Strukturen anschließend identisch sind, sie korrigiert ausschließlich für die globalen Unterschiede in der Gehirnanatomie. VBM soll in der späteren Analyse Unterschiede in der lokalen Konzentration der grauen und weißen Substanz aufdecken und nicht interindividuelle Formunterschiede. Durch diese Methode wird also erreicht, dass funktionelle Areale der verschiedenen Probanden an der gleichen Position im Koordinatensystem stehen.

### 2.3.2 Segmentierung

Die Segmentierung (*Segmentation*) dient der Zerlegung des Datensatzes in drei Gewebeklassen: Graue Hirnsubstanz (*engl.*: Grey Matter = *GM*), weiße Hirnsubstanz (*engl.*: white Matter = *WM*) und Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (*engl.*: Cerebro-spinal fluid = *CSF*). Erreicht wird dies durch Bestimmung der Wahrscheinlichkeit für das Vorfinden von GM, WM und CSF in jedem einzelnen Bildpunkt. Zur Berechnung der Wahrscheinlichkeiten wird eine Kombination von a priori existierenden Wahrscheinlichkeitskarten (*Bayesian theorem*) für die verschiedenen Gewebstypen sowie den Intensitätsunterschieden aus den Messungen herangezogen.

Im ersten Schritt vergleicht SPM/VBM jedes Bild mit diesen a priori Wahrscheinlichkeitskarten (*tissue priors*). Danach wird die Wahrscheinlichkeit bestimmt mit der jedes Voxel zur grauen oder weißen Substanz bzw. zum Liquorraum gehört. Dies verringert mögliche Falschzuordnungen von Gewebstypen auf der Grundlage von Voxelintensitäten.

Im zweiten Schritt werden nun die Helligkeitsinformation im Bild (die Intensität jedes Voxels; *image intensity nonuniformity*) herangezogen um die Zugehörigkeit zu einer der drei Gewebeklassen zu bestimmen.

Eine Zusatzoption zur Reduzierung des Rauschens ist die Anwendung des *Hidden Markov Random Field Models* (HMRF). Hierbei werden räumliche Restriktionen auf Grundlage benachbarter Voxel eines 3x3x3 Voxel-Würfels eingeführt. Diese a priori Wahrscheinlichkeit und die Wahrscheinlichkeit durch die Beobachtung werden kombiniert zur Schätzung des Maximum a posteriori (MAP). Ziel ist es einzelne isolierte Voxel zu entfernen, deren Zugehörigkeit zur entsprechenden Gewebeklasse unwahrscheinlich ist. Dabei werden auch Löcher in Voxelverbänden einer Gewebeklasse geschlossen.

Da die Segmentierung anfällig gegenüber Helligkeitsschwankungen ist, müssen Bildinhomogenitäten, die bei der Messung in der Aufnahmespule entstehen können, weitestgehend verhindert werden. Die Segmentierung in SPM5 beinhaltet eine Korrigierung der Bildintensitätsunterschiede (*intensity non-uniformity= bias correction*).

SPM5 nennt dieses Verfahren unified Segmentation. Dabei wird der Vergleich der individuellen Verteilung der Bildintensitäten (Kontrast im MRT) mit GM, WM und CSF Durchschnittsverteilungen aus 452 gemittelten Datensätzen durchgeführt. Man geht davon aus, dass aufgrund der vorhergehenden räumlichen Anpassungsverfahren ein bestimmtes Voxel in jedem Gehirn derselben anatomischen Struktur angehört.

Durch die räumliche Normalisierung werden einige Gehirnregionen vergrößert oder gestaucht. Der Schritt der Modulierung korrigiert Veränderungen der Volumina, welche während der Normalisierung entstehen können.

Voxelintensitäten werden multipliziert mit dem lokalen Wert des Deformationsfeldes (Jacobian) der Normalisierung, so dass die relativen Volumenverhältnisse der gesamten GM/WM gleich bleiben. Die Intensität zeigt dann das relative Volumen an diesem Punkt an.

Der Schritt der Modulierung ist optional. Er erlaubt Aussagen aus den Ergebnissen über das Volumen anstatt über die Konzentration zu machen.

Unmodulierte Daten vergleichen das Verhältnis von GM oder WM zu allen anderen Gewebstypen innerhalb einer Region. Hierdurch ergibt sich ein Hinweis auf die relative regionale Konzentration (concentration) oder Dichte (density) der grauen Substanz. Dies ist schwerer zu interpretieren und nicht sinnvoll zur Beurteilung z.B. von degenerativen Erkrankungen. Unmodulierte Daten können eventuell sinnvoll sein zur Darstellung von schlecht registrierten Daten. Perfekt registrierte unmodulierte Daten, sollten keinen Unterschied zwischen Gruppen zeigen.

Wir entschieden uns für eine Segmentierung in graue und weiße Substanz unter Verwendung von Wahrscheinlichkeitskarten für Gewebetypen (tissue priors) und iterativer hidden Markov Random Field Gewichtung (HMRF).



Abbildung 2-4 : Vorverarbeitung: Graue Substanz  
nach Normalisierung und Modulierung

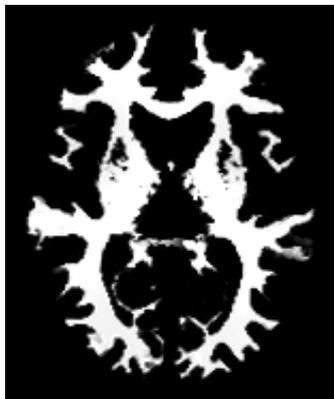


Abbildung 2-5: Vorverarbeitung: Weiße Substanz  
nach Normalisierung und Modulierung

### 2.3.3 Statistische Glättung (*Smoothing*)

Die segmentierten Bilder werden im letzten Schritt der Vorverarbeitung anhand eines isotropischen Gauß Filters geglättet. Der gewählte Filter sollte etwa die gleiche Größe haben, wie die Region mit dem erwarteten Unterschied. Die meisten Studien wählen einen FWHM (field width of half maximum) Filter von 8 - 14 mm.

Es gibt drei Gründe, welche die Glättung sinnvoll machen:

1. Jedes Voxel im Bild erhält bei der Glättung den durchschnittlichen Gehalt grauer oder weißer Substanz wie die Voxel die es umgeben

2. Die Daten werden insgesamt besser normalverteilt nach dem zentralen Grenzwertsatz (*Gaußsche Glockenkurve*), wodurch sich die Validität der parametrischen statistischen Tests erhöht.

3. Die Glättung kompensiert die Ungenauigkeiten der räumlichen Normalisierung, wobei eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses gelingt. Insgesamt sie der Minimierung von lokalen individuellen Unterschieden. Der Nachteil liegt in der dadurch resultierenden reduzierten räumlichen Auflösung.

Bei der Glättung entschieden wir uns für einen Filter von 8mm Full Width at Half Maximum (FWHM Smoothing), da die erwartete Effektgröße nicht sehr groß war.



Abbildung 2-6 : Vorverarbeitung: Graue Substanz nach Normalisierung, Modulierung und Glättung

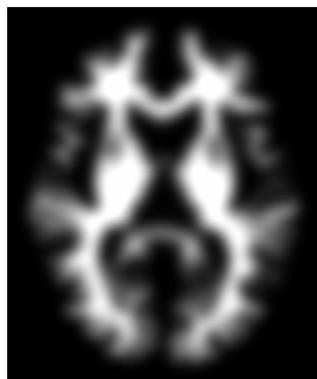


Abbildung 2-7 : Vorverarbeitung: Weiße Substanz nach Normalisierung, Modulierung und Glättung

### 2.3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse folgt dem Allgemeinen Linearen Modell (general linear model, GLM). Die standardisierten parametrischen Verfahren zur Testung von volumetrischen Unterschieden zwischen Gruppen oder Bedingungen sind *t-test* und *F-test*.

Zur Analyse werden die geglätteten und normalisierten Bilder der grauen Substanz verwendet, moduliert für nicht lineare Komponenten. Diese Bilder enthalten die Voxelintensitäten, welche als Volumen oder als Wahrscheinlichkeit einer bestimmten Gewebeklasse zuzugehören, interpretiert werden können. Die Analyse vergleicht die Hirnvolumina zwischen den ausgewählten Gruppen, wobei der Gruppenvergleich der Hirnstruktur zunächst Voxel-für-Voxel (also Voxelbasiert) erfolgt. Es können Unterschiede auf das gesamte Hirnvolumen bezogen (whole brain) oder auch nur Teile davon (z.B. Region-of-Interest, ROI) betrachtet werden. Dabei ist es auch möglich statistisch zu untersuchen, ob Unterschiede in Hirnvolumen mit Verhaltensvariablen korrelieren, wie z. B. des über die Lebenszeit akkumulierten Gesangstrainings.

### 2.3.5 Fehlerkorrektur

Zur Kontrolle von Fehlern des *Typ 1* (falsch positiv) und *Typ 2* (falsch negativ) werden zwei Verfahren angeboten. Die Korrektur nach FWE (family wise error) ermöglicht die konservative Korrektur zum Ausschluss falsch-positiver Voxel (*Typ 1 Fehler*). Hierdurch wird eine Bonferroni-ähnliche Korrektur erreicht, die multiple unabhängige Tests ermöglicht. Sie birgt aber die Gefahr der Entfernung zu vieler richtig-positiver Voxel (*Typ 2 Fehler*). Die zweite Methode unter SPM5 ist die sogenannte FDR (False Discovery Rate). FDR ist ein statistisches Verfahren zur Korrektur der erwarteten Menge falsch-positiver Fehler. Es wird heute jedoch zur Kontrolle zwischen übergrenzwertigen Voxeln nicht mehr angewandt, da es zu viele falsch-positive zulässt.

In vielen VBM-Studien erfolgt die Auswahl der ROI hypothesengeleitet, z.B. Areale die Teil des aufgabenspezifischen sensomotorischen Netzwerks sind. Durch die Small Volume Correction (SVC) über die ausgewählten ROIs erreicht man eine Verringerung von Typ 1 Fehlern bei einer Signifikanzschwelle von  $p=0.001$  unkorrigiert.

### 2.3.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte ebenfalls mit VBM 5.1. Um Gruppenunterschiede zwischen Sängern und Nicht-Sängern zu untersuchen, wurde ein T-Test für unabhängige Stichproben verwendet.

Da Alter und Geschlecht als intervenierende Variablen die Messergebnisse beeinflussen können, wurden diese als Kovariaten in die Designmatrix integriert.

Des Weiteren wurde das gesamte intracraniale Hirnvolumen als Kovariate verwendet, da wir ausschließlich nicht-lineare, modulierte Bilder verwendeten.

Von der statistische Analyse ausgeschlossen wurden alle Voxel deren Intensitäten für graue oder weiße Substanz unter 20 % der mittleren Intensitäten lagen. Um Randeffekte (partial volume Effekte) zwischen grauer und weißer Substanz zu vermeiden wurde eine Maske generiert, die nur die graue Substanz beinhaltet. Die Maske wurde aus einem Durchschnittsbild aller nicht-geglätteten Datensätze erstellt. Des Weiteren generierten wir, ebenfalls mit der Anatomy Toolbox, Masken zur Eingrenzung der Analyse auf ROI. Durch die Eingrenzung der statistischen Berechnungen auf spezifische Areale ließ sich der Typ 1-Fehler mittels *Small volume Correction* reduzieren. Die Auswahl der Masken orientierte sich an den zuvor erwähnten Hypothesen: primär somatosensibler Cortex, primär-motorischer Cortex, sekundär-somatosensibler Cortex, primär auditorischer Cortex, jeweils auf beiden Großhirnhemisphären.

Als statistische Signifikanz nahmen wir p-Werte kleiner als 0,001 (unkorrigiert), da wir aufgrund der funktionellen Daten mit Sängern und bisherigen VBM-Daten mit Instrumentalisten a priori einen hypothesenbasierten ROI-Ansatz verfolgten.

Es erfolgte der Gruppenvergleich Sänger gegen Nichtsänger.

In Tabelle werden jeweils die Koordinaten nach MNI der Voxel angegeben, die dem lokalen Maximum entsprechen sowie deren entsprechenden T-Werte.

Die genauen Einstellungen der Toolbox VBM5.1 für die Statistische Analyse sind im Anhang aufgelistet (siehe Anhang C: Statistik-Einstellungen ).

Zur Lokalisation der Ergebnisse verwendeten wir die ANATOMY-Toolbox ([http://www.fz-juelich.de/inm//spm\\_anatomy\\_toolbox](http://www.fz-juelich.de/inm//spm_anatomy_toolbox)).

Alle Areale wurden zudem mithilfe von AAL (anatomical automatic labelling; Tzourio-Mazoyer et al 2002) bezeichnet. Die Koordinaten sind entsprechend dem Standardtemplate des MNI angegeben.

Die Aktivierungskarten wurden zur verbesserten Ansicht mit MRICron (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron>) dargestellt und Verwendung der ch2better Vorlage. Diese entspricht am besten dem MNI Raum.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Wesentliche Effekte der Gesamthirnanalyse

Für die voxelweise Gesamthirnanalyse ergaben sich folgende Ergebnisse, welche mit der Anatomy-Toolbox den entsprechenden Hirnarealen zugeordnet wurden. Die Angabe aller Voxelkoordinaten erfolgt im MNI-Standardraum. Die p-Werte sind  $p < 0.001$  unkorrigiert. Es werden nur Areale angegeben, die mindestens eine Clustergröße von fünf Voxeln haben. Die T-Werte beziehen sich auf voxel – level und sind absteigend sortiert.

Tabelle 1: Gesamthirnanalyse VBM nach Zuordnung der anatomischen Areale

Areal	Zugeordnet zu	Wahrscheinlichkeit	Cluster P-Wert	T-Wert	MNI Brain-Koordinaten		
					x	y	z
Rechter Gyrus postcentralis	Area 2	50%	0,05	5,40	55	-25	44
Rechter Gyrus temporalis superior	OP 1	80%	0,04	3,93	46	-26	16
Rechter medialer Gyrus orbitalis			0,06	3,87	9	42	-12
Rechter Gyrus occipitalis medialis			n.s.	3,57	29	-76	33
Linker Gyrus fusiformis	Hipp (EC)	50%	n.s.	3,53	-24	-2	-45
Linker Gyrus frontalis superior			n.s.	3,51	-29	65	7
Linker Nucleus caudatus			n.s.	3,48	-18	21	9
Rechter Gyrus occipitalis superior	SPL (7P)	20%	n.s.	3,47	28	-71	42
Linker Gyrus angularis	IPC (PGa)	40%	n.s.	3,32	-43	-67	36
Rechter Gyrus angularis	IPC (PGa)	30%	n.s.	3,29	48	-57	24

### 3.2 Überprüfung der Hypothesen

Die Überprüfung der ad-hoc Hypothesen ergab einen signifikanten Unterschied zwischen Sängern und Nicht-sängern im primären somatosensiblen Cortex, im primär-motorischen Cortex, im sekundär-somatosensiblen Cortex, primär auditorischen Cortex, jeweils auf der rechten Hemisphäre. Der Vergleich Nicht-sänger gegenüber Sängern zeigte hingegen keinerlei signifikante Unterschiede.

Tabelle 2: ROI-Analyse anatomischer Areale

SVC	Areal	Zugeordnet zu	Wahrscheinlichkeit	T-Wert	MNI Brain		
					x	y	Z
ROI_S1	Right Postcentral Gyrus	Area 2	50%	5,20	55	-24	43
ROI_S2	Right Superior Temporal Gyrus	OP 1	80%	3,93	46	-26	16
	Right Rolandic Operculum	OP 2	70%	3,77	41	-21	18
ROI_A1	Right Superior Temporal Gyrus	TE 1.1	40%	3,31	46	-27	13

Legende:

S1 = Primär somatosensibler Cortex, S2 = Sekundär-somatosensibler Cortex, A1 = primär-auditorischer Cortex

Area 2 (Grefkes, Geyer, Schormann, Roland, & Zilles, 2001)

OP1, OP2 (Eickhoff, Amunts, Mohlberg, & Zilles, 2006), (Eickhoff, Schleicher, Zilles, & Amunts, 2006)

TE1.1 (Morosan et al., 2001)

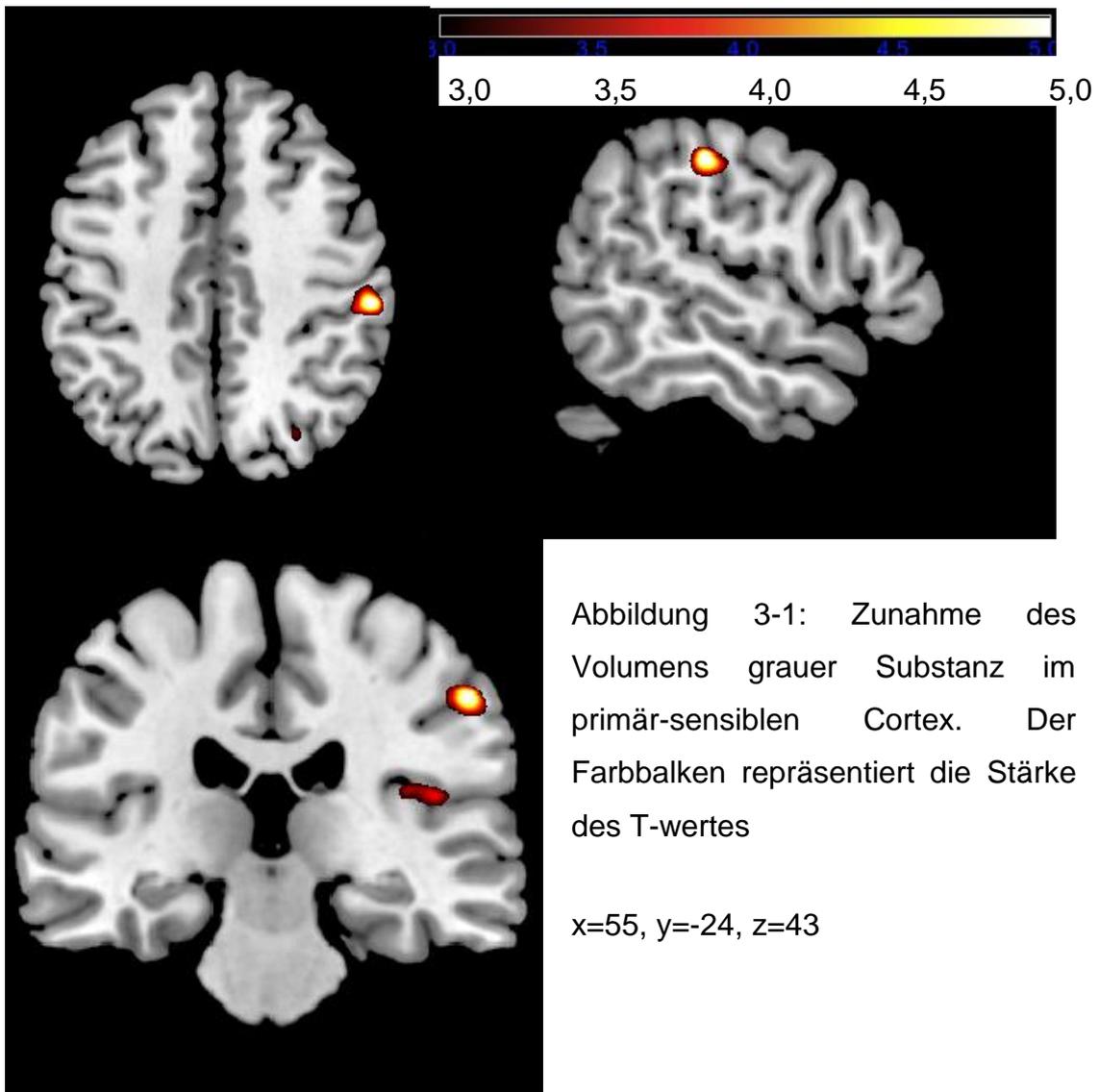


Abbildung 3-1: Zunahme des Volumens grauer Substanz im primär-sensiblen Cortex. Der Farbbalken repräsentiert die Stärke des T-wertes

x=55, y=-24, z=43

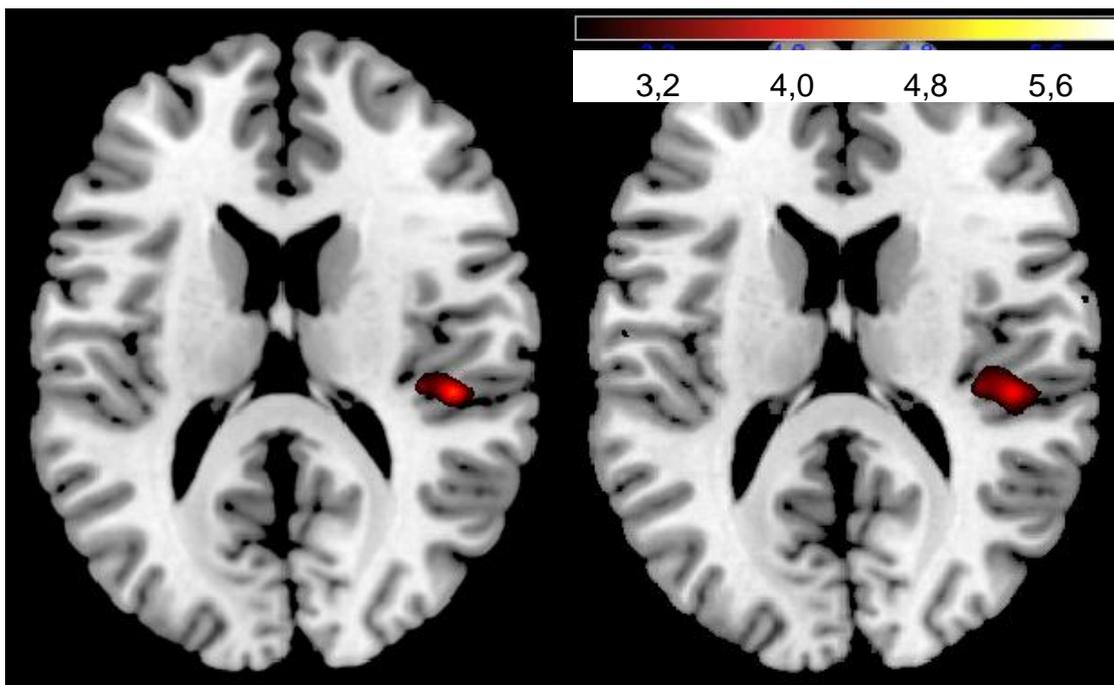


Abbildung 3-3: Zunahme grauer  
Substanz in OP1 (axiale Ansicht)

$x=46, y=-26, z=16$

Abbildung 3-2: Zunahme grauer  
Substanz im Gyrus temporalis  
superior (axiale Ansicht)

$x=46, y=-27, z=13$

## 4 Diskussion

Ziel dieser Studie war, anhand der Methode der Voxelbasierten Morphometrie Hinweise auf erfahrungsabhängige strukturelle Veränderungen im Gehirn professioneller Sänger zu untersuchen. Basierend auf vorausgehenden funktionellen MRT-Studien an professionellen Sängern von Kleber und Kollegen (2010), erwarteten wir als Folge des jahrelangen spezifischen Vokaltrainings insbesondere in somatosensiblen Repräsentationsgebieten des Stimmapparates eine Zunahme des Volumens grauer Substanz sowie im auditorischen Cortex (Zarate & Zatorre, 2008).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl in der Gesamthirnanalyse als auch in der hypothesengeleiteten ROI-Analyse Sänger im Vergleich zu Nichtsängern ein signifikant erhöhtes Volumen an grauer Substanz im rechten primären („Larynx Repräsentation“) und sekundären somatosensiblen Cortex aufweisen sowie in geringerem Ausmaß auch im rechten auditorischen Cortex. Diese strukturellen Unterschiede bestätigten daher die Annahmen der vorausgegangenen funktionalen Studie und weisen darauf hin, dass das somatosensible System mit Gesangserfahrung eine zunehmend größere Rolle bei der Kontrolle der Stimmotorik spielt.

Studien von Gaser und Schlaug (2003), Draganski und Kollegen (2004) sowie Maguire und Kollegen (2000) haben eindrücklich gezeigt, dass strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz in direktem Zusammenhang mit der Aneignung spezifischer Fertigkeiten in Verbindung stehen. Ilg und Kollegen (2008) wiesen in einer kombinierten funktionellen und strukturellen Studie nach, dass die mit dem Erlernen und Üben von Spiegelschriftlesen auftretenden strukturellen Veränderungen in genau jenen Arealen auftreten, in welchen auch die stärksten aufgabenrelevanten funktionellen Aktivierungen zu finden waren (rechte dorsolateraler Okzipitalcortex). Unsere Ergebnisse mit Sängern zeigen Veränderungen im Bereich des neuronalen Netzwerkes der Stimmkontrolle (Kleber, et al., 2010; Ozdemir, et al., 2006; Zarate & Zatorre, 2008). In

vorausgegangenen funktionellen Untersuchungen mit professionellen Opernsängern konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Menge an akkumuliertem Gesangstraining und der Zunahme metabolischer Aktivität im ventralen primären somatosensiblen Cortex gefunden werden (Kleber, et al., 2010). Weiterhin spiegelt die Zunahme an grauer Substanz im rechten auditorischen Cortex möglicherweise die funktionelle Relevanz dieses Areals im Zusammenhang mit der audio-motorischen Kontrolle von Melodie und Timbre wider, die vor allem bei der Vokalproduktion im Kontext von Musik eine bedeutendere Rolle spielen als bei der Sprache (Zatorre & Baum, 2012). Obwohl es sich hierbei um eine Querschnittstudie handelt, stützen die Ergebnisse die Annahme, dass es sich bei den vorliegenden strukturellen Veränderungen um eine erfahrungsbedingte Zunahme an grauer Substanz handelt, die mit der Aneignung gesangstechnischer Fertigkeiten und höherer Kontrolle vokalmotorischer Aktivität in Zusammenhang steht. Im Folgenden möchte ich auf die Ergebnisse im Einzelnen eingehen.

#### **4.1.1 Sensomotorische Rinde**

Der größte Unterschied zwischen Sängern und Nichtsängern zeigte sich in der vorliegenden Studie im ventralen primären somatosensiblen Cortex rechts, im Bereich der somatosensiblen Repräsentation des Larynx (Grabski et al., 2012). In einer Reihe behavioraler und neurofunktioneller Studien konnte bislang gezeigt werden, dass somatosensibles Feedback aus dem Vokaltrakt in Abhängigkeit von Erfahrung eine zunehmend größere Rolle bei der feinmotorischen Kontrolle des Stimmapparates spielt (Jones & Keough, 2008; Kleber, et al., 2010; Murbe, Pabst, Hofmann, & Sundberg, 2004). Während die Mehrzahl der Studien zur vokalmotorischen Kontrolle sich vorrangig mit dem auditorischen Feedback als einer wesentlichen Kontrollfunktion der Stimmotorik beschäftigt haben (z.B. Burnett, Freedland, Larson, & Hain, 1998; Hain et al., 2000; Zarate & Zatorre, 2008), bestätigen unsere Ergebnisse, dass das somatosensible System stärker an der feinmotorischen Kontrolle beteiligt ist als allgemein angenommen wurde (Kleber, et al., 2010; Kleber, Zeitouni,

Friberg, & Zatorre, 2013; Lametti, Nasir, & Ostry, 2012; Murbe, et al., 2004; Nasir & Ostry, 2006; Tremblay, Shiller, & Ostry, 2003).

Neuroanatomische und funktionelle Untersuchungen mit professionellen Instrumentalisten zeigten vor allem Veränderungen durch den Erwerb manueller feinmotorischer Fertigkeiten, wie zum Beispiel bei Pianisten und Geigern. Tätigkeitsspezifische strukturelle Veränderungen zeigten sich dabei in den für die Ausführung relevanten motorischen Arealen als Zunahme grauer Substanz im primärmotorischen Cortex und den prämotorischen Arealen beider Hemisphären (Gaser & Schlaug, 2003). VBM-Untersuchungen an professionellen Sängern wurden dagegen bislang noch nicht durchgeführt.

Karni und Kollegen fanden in einer funktionellen MRT Studie (1995), dass es nach dem Training von Fingerübungen bei Nicht-Musikern innerhalb weniger Wochen zu einer Vergrößerung der aktivierten primärmotorischen Cortexareale kommt. Bei professionellen Musikern mit frühem Trainingsbeginn (< 7 Jahren) fanden sich trainingsinduzierte funktionelle Veränderungen in sensomotorischen Hirnarealen, die mit einer höheren Effizienz neuronaler Verarbeitung assoziiert sind. Professionelle Geiger im Vergleich zu Amateuren und Nicht-Musikern zeigten beispielsweise eine höhere MEG-Aktivität in der primär-somatosensiblen Rindenregion und eine stärkere fokale BOLD Antwort in primär-motorischen Arealen kontralateral zur Spielhand (MEG: Elbert, Pantev, Wienbruch, Rockstroh, & Taub, 1995; fMRT: Lotze, Scheler, Tan, Braun, & Birbaumer, 2003).

Im Gegensatz zu Instrumentalisten wird die Stimme durch autonome Organsysteme gesteuert (Zarate & Zatorre, 2008). Diese werden sowohl beim Erlernen von Sprache als auch durch lebenswichtige Funktionen wie Atmung und Nahrungsaufnahme durch jahrelangen Gebrauch trainiert (Smith, 2006). Gerade der Spracherwerb bedarf einer hochkomplexen Kontrolle des Zusammenspiels von Artikulatoren, Larynx und Lunge, welche erst ab einem Alter von etwa 14 Jahren eine hohe Konsistenz in den motorischen Abläufen aufweist (Smith & Zelaznik, 2004). Bei der Kontrolle des Vokalapparates steht zunächst das akustische System im Vordergrund, da es sowohl das akustische

Ziel definiert als auch dessen Erreichung überprüfbar macht. Mit zunehmender Häufung korrekter motorischer Reproduktionen entwickeln sich jedoch auch somatosensible Repräsentationen der mit dem Klang assoziierten Empfindungen. Diese sind nach langem Training derart präzise, dass sie vokalmotorische Abläufe selbst bei vorübergehender Abwesenheit auditorischen Feedbacks steuern können (Nasir & Ostry, 2006).

In Verhaltensstudien konnte ferner gezeigt werden, dass beim Erwerb von Gesangsfertigkeiten mit zunehmender Erfahrung die Tiefensensibilität für die feinmotorische Kontrolle der Stimmotorik im Verlauf der Ausbildung zum klassischen Sänger an Bedeutung gewinnt (Murbe, Pabst, Hofmann, & Sundberg, 2002; Murbe, et al., 2004). Die besondere Rolle der Somatosensibilität für die Vokalkontrolle leitet sich wie eingangs beschrieben auch aus der Physiologie der Lautproduktion ab, für welche die muskulären Bestandteile der Stimmbänder genauestens mit dem Luftdruck aus der Lunge und der Einstellung der Artikulatoren abgestimmt sein muss. Um die Spannung der Stimmlippen bei Vibrationen bis 1000 Hz (z.B. hoher Sopran) effizient kontrollieren zu können, ist daher ein schnelles reflexogenes Kontrollsystem erforderlich. Neben den afferenten Feedbackmechanismen über das Gehör erfolgt die Feinabstimmung dieser Systeme daher auch durch die propriozeptiv-kinästhetische Rückkopplung über Mechanorezeptoren der inneren Larynxmuskulatur, der Mucosa und der Gelenkrezeptoren (Murbe, et al., 2002; Wyke, 1974a). Klassische Sänger lernen zudem den Resonanzraum ihres Vokaltraktes derartig zu formen, dass ihre Stimme auch durch ein lautstarkes Orchester hörbar bleibt (Sundberg, 1977).

Die Zunahme an grauer Substanz im ventralen primären somatosensiblen Kortex entspricht daher Veränderungen in gesangsrelevanten sensomotorischen Arealen. Der Locus im Gyrus postcentralis deckt sich mit Koordinaten, die Brown und Kollegen (2008) als Larynxareal im primärmotorischen Cortex sowie Grabski und Kollegen (2012) im primären somatosensiblen Cortex beschrieben haben. Zudem liegen diese Veränderungen mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% im Bereich des Brodmann Areals 2, welches bevorzugt Afferenzen aus den Arealen 3b und 1

erhält (Integration von Informationen aus kutanen Rezeptoren wie dem Larynxepithel) sowie über den Thalamus aus den Gelenkrezeptoren (Bodegard, Geyer, Grefkes, Zilles, & Roland, 2001). Die Faserbahnen der Area 2 projizieren in den posterioren parietalen Cortex, welcher unter anderem an der Integration sensorischer Informationen zur motorischen Kontrolle beteiligt ist. Zudem fanden wir eine Zunahme an grauer Substanz im rechten parietalen Operculum (OP1 und OP2), welches der sekundären sensiblen Rinde entspricht und für die sensiblen Assoziationen verantwortlich ist (Eickhoff, Amunts, et al., 2006). Eickhoff und Kollegen (2007) konnten durch sensible Stimulation des Gesichts Aktivierungen im Bereich des OP1 auslösen. Somit könnten auch die Veränderungen im parietalen Operculum an der Expertise des professionellen Gesangs beteiligt sein.

Im primärmotorischen Cortex wurden jedoch keine Veränderungen in der grauen Substanz zwischen professionellen Sängern und Nichtsängern gefunden; weder in der Gesamthirn- noch in der ROI-Analyse.

Wir interpretieren diese Ergebnisse als ein Zeichen dafür, dass die für das Singen relevanten Muskeln bereits durch den Gebrauch der Sprache in hohem Maße trainiert sind und entsprechend strukturell repräsentiert sind, so dass sich keine Trainingseffekte mehr in Form einer Veränderung grauer Substanz in M1 nachweisen lassen. Möglicherweise wird der hochkomplexe feinmotorische Ablauf der Vokalproduktion durch die verstärkte Nutzung somatosensibler Informationen beim Gesang optimiert, um so die erhöhten Anforderungen an die Produktionsgenauigkeit zu realisieren. Dieses Prinzip ist vermutlich auch bei der Sprachkontrolle beteiligt. Die typischen sprachmotorischen Untersuchungen an untrainierten Teilnehmern lassen jedoch keine erfahrungsabhängigen Analysen zu, wodurch die Bedeutung der Somatosensibilität möglicherweise kaschiert wird.

#### **4.1.2 Auditorischer Cortex**

Es fand sich in den hypothesengeleiteten ROI-Analysen in unserer Studie eine signifikante Zunahme grauer Substanz im rechten primären auditorischen Cortex bei Sängern im Vergleich zu den Nichtmusikern. Diese strukturellen

Unterschiede decken sich mit den früheren Beobachtungen an Musikern von Gaser und Schlaug (2003), sowie Schneider und Kollegen (2002), welche einen positiven Zusammenhang zwischen dem Ausmaß musikalischer Erfahrungen (Professionell, Amateure oder Nichtmusiker) und dem Volumen an grauer Substanz im Bereich der Heschl-Gyri fanden (Munte, Altenmüller, & Jancke, 2002). Das Gehör von Musikern ist in besonderem Maße spezialisiert um z.B. Tonhöhen und Timbre unterscheiden zu können. Dies zeigt sich in der neuronalen Reaktion im auditorischen Cortex, welche bei Musikern im Vergleich zu Nichtmusikern um 25 % erhöht ist, wenn sie Töne ihres Instruments vorgespielt bekommen, nicht jedoch bei reinen Sinustönen (Pantev et al., 1998). Dies spricht für eine erfahrungsabhängige Reorganisation auch im auditorischen Cortex, welche mit der jeweiligen spezifischen Fähigkeit assoziiert ist.

Die Zunahme grauer Substanz im Bereich des auditorischen Cortex ließ sich in unserer Studie nur in der rechten Hemisphäre nachweisen. Während bei Rechtshändern zu über 90% die linke Hemisphäre auch die sprachdominante Seite ist (Branch, Milner, & Rasmussen, 1964), gibt es ebenso Hinweise auf einen relativen Unterschied in der Verarbeitung akustischer Informationen zwischen dem rechten und linken auditorischen Cortex. Zatorre und Kollegen (1988) konnten nachweisen, dass bei Patienten mit rechter Temporallappenexzision die Fähigkeit der Tonhöhendiskriminierung stärker reduziert war, als wenn die linke Seite entfernt wurde. Der rechte auditorische Cortex scheint insbesondere Vorteile in der Melodie- und Tonhöhenverarbeitung zu besitzen (Overy et al., 2004; Zatorre & Belin, 2001), wohingegen dem linken auditorischen Cortex eher ein Vorteil bei der Verarbeitung schnell variierender rhythmischer Komponenten zugesprochen wird (Boemio, Fromm, Braun, & Poeppel, 2005; Zatorre & Belin, 2001). Die Dichotomie in der akustischen Verarbeitung ist daher weniger an die Funktion von Sprache und Musik gekoppelt, sondern vielmehr scheinen akustische Eigenschaften (spektral vs. temporal) an die Spezialisierung der auditorischen Cortices eine Rolle zu spielen (Hyde, Peretz, & Zatorre, 2008; Zatorre & Belin, 2001; Zatorre & Gandour, 2008). In diesem Sinne ist auch eine relative

Spezialisierung des rechten auditorischen Cortex bei der Verarbeitung von Musik zu verstehen, in welcher Tonhöhenunterschiede von Melodien spezifischen Frequenzverhältnissen unterworfen sind (Zatorre & Baum, 2012). Passend hierzu können Sänger Tonhöhen mit einer höheren Genauigkeit singen als Nichtsänger (Hutchins & Peretz, 2011). Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass das Summen von Melodien im Vergleich zum passiven Hören von Tönen ebenfalls zu einer stärkeren Aktivierung im rechten auditorischen Cortex führt (Perry, et al., 1999). Auch der Kontrast zwischen Gesang- und Sprachproduktion zeigte eine verstärkte funktionelle Beteiligung rechtshemisphärischer Areale beim Singen (Riecker, et al., 2000), welche mit der Lateralisation auditorischer Funktionen in Verbindung stehen könnte. Aufgrund dieser Studien gehen wir davon aus, dass die Zunahme grauer Substanz im auditorischen Cortex sowohl mit dem jahrelangen Gesangstraining ausgebildeter Sänger als auch der besonderen Rolle rechtshemisphärischer Areale bei der Verarbeitung von Melodie und Timbre in der Vokalmusik in Zusammenhang steht.

#### **4.1.3 Assoziationscortex**

Wir fanden eine statistisch signifikante Zunahme der Grauen Substanz auch im inferioren Parietallappen im Bereich des Gyrus angularis auf beiden Hemisphären. Die Funktionen der inferioren parietalen Rinde liegen in der Integration von sensiblen und motorischen Signalen für die Steuerung von Bewegungen (Jancke, Kleinschmidt, Mirzazade, Shah, & Freund, 2001).

Der Gyrus angularis ist in der linken Hemisphäre mit der Verarbeitung von semantischen Informationen z.B. von Gesichtern, Objekten oder Sprache (Price, 2000) assoziiert, während in der rechten Hemisphäre nach Farrer und Kollegen die bewusste Wahrnehmung von Bewegungen verarbeitet wird (2008).

In Guenthers (2006) neuronalem Modell der Sprachproduktion (siehe Seite 41 in der Einleitung) übernimmt der inferiore parietale Cortex somatosensible Kontrollaufgaben. Hier laufen die Informationen aus dem somatosensiblen Feedback zusammen und werden mit den zu erwartenden Signalen der Propriozeption verglichen. Liegt das Feedback außerhalb der Erwartung

können im IPC liegende Fehlermeldezellen Artikulationsbefehle des primären Motorcortex mit diesen Informationen modifizieren. Eine verstärkte Aktivität in diesem Bereich konnten auch Kleber und Kollegen (2010) in der fMRT bei professionellen Sängern nachweisen. Sie interpretierten dieses Ergebnis als eine Anpassung des Gehirns von Sängern zur schnelleren Korrektur bei Bewegungsabläufen der Vokalmotorik, wenn zwischen dem erwarteten, geplanten und dem tatsächlich produzierten Ton ein Unterschied bestand. Wir folgern daher, dass die signifikant erhöhten Volumina an grauer Substanz im Bereich des Gyrus angularis auf beiden Hemisphären bei professionellen Sängern auch hier eine Folge des vermehrten Gebrauchs ist. Zur Erlangung höchster Perfektion im Singen agiert der inferiore Parietalcortex vermutlich als Kontrollorgan zwischen Intention, Aktion und sensorischer Konsequenz von Bewegungen zur schnelleren Feinabstimmung der Sprachorgane.

Die Ergebnisse im Bereich des Gyrus frontalis superior interpretieren wir in Anlehnung an die funktionellen Ergebnisse im dorsolateralen präfrontalen Cortex von Kleber und Kollegen (2010) im Zusammenhang mit seinen Aufgaben beim Arbeitsgedächtnis (Baddeley, 1992) und der Selbstkontrolle. Auch nach den Läsionsstudien von du Boisgueheneuc und Kollegen (2006) sind gerade die linkseitigen Anteile des Gyrus frontalis superior an höheren Funktionen des Arbeitsgedächtnis für die Ausführung von Bewegungsabläufen und an Prozessen der räumlichen Wahrnehmung beteiligt. Er scheint unter anderem bei der Selbstkontrolle des eigenen Verhaltens und der Vorbereitung von Handlungsplänen eine wichtige Rolle zu spielen (Pochon et al., 2001). Die fMRT-Ergebnisse von Goldberg und Kollegen (2006) lassen ebenfalls auf eine Beteiligung des Gyrus frontalis superior bei der Selbstwahrnehmung v.a. im Zusammenspiel mit dem somatosensiblen System schließen.

Der frontale Cortex, v.a. der dorsolaterale Teil erhält viele Afferenzen vom parietalen und temporalen Cortex sowie vom medialen Thalamus und motorischen und sensorischen Regionen. Im dorsolateralen Frontalcortex kommt es zu einer multisensiblen Konvergenz. Alle Verbindungen sind hierbei reziprok und das System daher äußerst komplex (Birbaumer & Schmidt, 2005a).

Wir vermuten, dass die strukturellen Veränderungen in diesem Bereich die Notwendigkeit zur erhöhten vokalen Selbstkontrolle und sensomotorischen Integration des professionellen Sängers darstellen. Gerade bei Opernsängern wird eine hohe stimmliche Qualität trotz hoher körperlicher Anforderungen im Rahmen der Regie gefordert. Die Fähigkeit in ungewöhnlichen Körperhaltungen stimmliche Höchstleistungen zu erbringen erfordert eine besondere Selbstkontrolle der Stimmproduktion.

Im Gegensatz zu Gaser und Schlaug (2003) fanden wir keine Auffälligkeiten im Bereich des superior parietalen und inferior temporalen Gyri, welche sie jedoch unter anderem auf die visuelle Kontrolle der Finger beim Klavierspielen zurückführten. Visuelles Feedback der Stimme ist ohne Hilfsmittel jedoch nicht möglich.

#### **4.1.4 Basalganglien**

In der Gesamthirnanalyse fanden wir eine Zunahme des Volumens an grauer Substanz im Bereich der Basalganglien bei professionellen Sängern. Frühere funktionelle Studien fanden bei professionellen Sängern gegenüber der Kontrollgruppe eine verstärkte Aktivität in Pallidum, Putamen und Nucleus Caudatus sowie im Thalamus (Kleber, et al., 2010).

Funktionell ist der Nucleus caudatus zusammen mit dem Putamen Bestandteil des dorsalen Striatums und stellt eine Art Eingangstor für Informationen zu den Basalganglien dar. Er erhält Erregungsafferenzen aus dem Cortex und dem Thalamus. Hier beginnen die direkten und indirekten Vernetzungen innerhalb der Basalganglien zur Kontrolle und Feinabstimmung von Bewegungen in Form eines motorischen Schaltkreises (Alexander & Crutcher, 1990). Neuronale Plastizität im Bereich der Basalganglien ist assoziiert mit Veränderungen des Informationstransfers und ist somit wesentlich für die Bedarfsanpassung der Bewegungskontrolle und Ort des Gedächtnis für Bewegungsabläufe (Kreitzer & Malenka, 2008). Strukturelle Veränderungen in den Basalganglien bei professionellen Sängern könnten daher eine Anpassung des Gehirns an die effektivere Informationsverarbeitung bei der Durchführung und Kontrolle von Bewegungsabläufen darstellen. Weiterhin fanden wir in der Gesamthirnanalyse

der VBM eine signifikante Zunahme des Volumens an grauer Substanz im rechten mittleren und superioren Okzipitalgyrus. Über die genaue Ursache für diesen Befund können wir nur spekulieren.

Eine verstärkte Aktivierung im Bereich des Okzipitallappens war bereits bei den funktionellen Untersuchungen von Gesang bei Kleber und Kollegen (2007). Perry und Kollegen (1999) argumentierten, dass diese Aktivierungen mit einer visuellen Vorstellung der über das Gehör aufgenommenen auditorischen Informationen zusammenhängen. Für Opernsänger sind häufig visuelle Hinweise von Musikern oder Dirigenten für den genauen Einsatz relevant und könnten daher im Sinne Hebb'scher Lernmechanismen zu Veränderungen im visuellen Cortex beitragen.

## **4.2 Einordnen der Ergebnisse**

Mit dem Vergleich von professionellen Sängern und Nichtsängern konnten wir strukturell auffällige Veränderungen insbesondere im primären somatosensiblen (Larynx-) Cortex nachweisen. Obwohl wir in dieser Querschnittstudie keine kausalen Zuschreibungen machen können, werden unsere strukturellen Ergebnisse durch vorhergegangene funktionelle Studien gedeckt, in welchen eine stärkere Beteiligung des ventralen somatosensiblen Cortex mit akkumulierter Gesangserfahrung in Beziehung gebracht wurde. Der Zusammenhang zwischen funktioneller Aktivierung und struktureller Veränderungen in Arealen des Gesangsnetzwerkes spricht dafür, dass es sich bei unseren Ergebnissen um erfahrungsabhängige Anpassungen des Gehirns handelt, welche die Bedeutung vor allem der somatosensiblen Stimmkontrolle in den Vordergrund stellt. Eine größere Rolle der Somatosensibilität für die Vokalmotorik wurde inzwischen auch in Folgestudien nachgewiesen (Kleber, et al., 2013).

### 4.3 Grenzen der VBM

Was diese strukturellen Auffälligkeiten genau repräsentieren, darüber wird im Moment weiterhin noch spekuliert (May & Gaser, 2006): ob nun Veränderungen der Zellgröße oder Neogenese von Neuronen oder Gliazellen oder auch Veränderungen der axonalen Verbindungen die in VBM gezeigten Vergrößerungen der grauen Substanz verursachen ist noch offen. Vor allem die synaptische Plastizität scheint relevant und wird z.B. für die morphologischen Veränderungen des Langzeitgedächtnisses verantwortlich gemacht (Bailey, Kandel, & Si, 2004). Aus funktioneller Sicht könnte die Zunahme der grauen Substanz tatsächlich Folge der verstärkten Aktivierung und daraus folgenden intracorticalen axonalen Neuverknüpfungen sein (Ilg et al., 2008). Auch die Tatsache, dass es durch rTMS bereits innerhalb weniger Tage zu nachweisbaren strukturellen Veränderungen der VBM kommen kann, spricht eher für schnelladaptierende neuronale Netzwerke, als für die Neubildung von Nervenzellgewebe (May et al., 2007). Die Auffälligkeiten in der grauen Substanz bei unseren Sängern sind daher vermutlich ebenfalls eine direkte Folge der regelmäßigen neuronalen Aktivität in den für das Singen relevanten Hirnarealen.

Dass physiologische Faktoren Einfluss auf die Morphologie des Gehirns haben können, wurde in einer Reihe von MRT-Studien gezeigt. Perfusionsänderungen, Schwankungen im Fett- und Wassergehalt des Hirngewebes ausgelöst durch Medikamente, Ernährungsweisen oder Hormone scheinen die Hirnstruktur strukturell zu beeinflussen. Hierbei spielen zum Beispiel endokrine Veränderungen im Zusammenhang mit Fehlernährung (Kato, Shioiri, Murashita, & Inubushi, 1997) oder hormonelle Schwankungen im Menstruationszyklus eine Rolle (Grant et al., 1988). Vor allem die Hydratationsstatus der Versuchsperson könnte die Parameter beeinflussen. Im Prä-/Postdialyse-Vergleich wurde eine Zunahme des Gesamten Hirnvolumens um 3 % nachgewiesen (Walters, Fox, Crum, Taube, & Thomas, 2001). Durch Anheben des Glucosespiegel im Blut konnte eine nachweisbare Größenzunahme der Seitenventrikel provoziert werden (Puri, Lewis, Saeed, & Davey, 1999).

Auch durch Medikamente fanden sich Veränderungen der Hirnvolumina. So führten Kortikosteroide (Gordon, 1980) und Wachstumshormone (Denton et al., 2000) zu einer nachweisbaren Reduktion des Hirnvolumens. Bei den Kortikosteroiden konnte sogar gezeigt werden, dass nach Absetzen der Medikation das Hirnvolumen sich wieder normalisierte. Auch diese Einflüsse sind vermutlich auf den Hydratationszustand des Hirngewebes zurückzuführen. Häufig wurde der Einfluss von Antipsychotika diskutiert. Überraschenderweise konnte in einzelnen Studien auch der Nachweis gebracht werden, dass Neuroleptika sogar in umschriebenen Arealen zu Volumenzunahme führte. Bei typischen Neuroleptika war dies der Nucleus caudatus (Chakos et al., 1994) der Fall, was ein Hinweis auf die neuroplastischen Eigenschaften von Neuroleptika im dopaminergen System sein könnte.

Um in unserer Studie den eventuellen Einfluss der genannten Faktoren möglichst gering zu halten, befragten wir unsere Versuchspersonen nach Psychopharmaka und andere medikamentöse Therapie. In wie weit jedoch andere physiologische Faktoren insgesamt die Ergebnisse der VBM-Studien beeinflussen bzw. wie man diese möglichst gering halten kann, ist noch nicht hinreichend untersucht. In der Zukunft könnte durch VBM-Studien das Verständnis über den Verlauf neurologischer Erkrankungen verbessert werden. Durch entsprechende Anwendung könnte es zur Diagnostik genutzt werden. Eventuell eignet es sich auch zur Anwendung im Rahmen von Therapiekontrollstudien.

Die Forschung im longitudinalen Design wird jedoch essentiell sein für das weitere Verständnis von Neuroplastizität. Diese sind jedoch aufwendiger.

## 5 Zusammenfassung

Unsere Studie basierte auf der Hypothese, dass als Folge von Gebrauch und Training in Abhängigkeit der Funktion morphologische Veränderungen im Gehirn erwachsener Menschen auftreten können.

Nach Anfertigung von Magnetresonanztomographischen Bildern des Gehirns von 27 professionellen Sänger/-innen sowie einer Vergleichsgruppe ohne signifikante musikalische Erfahrung, erfolgte mit Hilfe der automatisierten Methode der Voxelbasierten Morphometrie eine voxelgenaue in vivo Untersuchung der Gehirnsubstanz zur Feststellung von makroskopisch auffälligen Arealen vergrößerter grauer Substanz.

Die gefundenen Lokalisationen unserer Ergebnisse deckten sich mit derer früherer Studien, in welchen mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie Auffälligkeiten bei professionellen Sängern im Vergleich zu nicht Musikern gefunden wurden. Als Besonderheit der Forschung an Sängern zeigten sich die Auffälligkeiten nicht wie in anderen Musikerstudien mit Instrumentalisten in Arealen der Motorik, sondern in Gebieten, welchen Funktionen der Propriozeption, Somatosensorik und des Arbeitsgedächtnisses zugeschrieben werden. Wir gehen davon aus, dass die von uns gezeigten strukturellen Veränderungen eine Anpassung des Gehirns an die gesteigerte funktionell Aktivität der beteiligten Hirnareale darstellen als Folge des hochspezialisierten Trainings und des regelmäßigen Gebrauchs. Des Weiteren konnten wir ebenfalls zeigen, dass die durch VBM nachgewiesenen strukturellen Veränderungen der grauen Substanz nicht wie in der Vergangenheit angenommen nur während einer sensiblen Phase der Gehirnentwicklung sondern auch im Erwachsenenalter noch auftreten können. Unsere Sänger begannen ihr professionelles Training nicht im Kindesalter sondern deutlich später als z.B. die von Gaser untersuchten Klavierspieler.

Leider ist das physiologische Korrelat dieser Veränderung noch nicht hinreichend erklärt. Ob dies nun eine Folge von Neurogenese oder der Bildung

neuer Synapsen ist, bleibt bislang noch offen. Sicher scheint jedoch, dass die neuronale Plastizität unseres Gehirns auch nach dem Erreichen des Erwachsenenalters noch möglich ist.

Nun ist zu hoffen, dass mithilfe einer automatisierten und so nebenwirkungsarmen Methode wie der Voxelbasierten Morphometrie zur Auswertung magnetresonanztomographischer Bilder die Forschung der Neuropsychologie und –physiologie vereinfacht und vorangetrieben werden kann. Ziele wären zum Beispiel neue Erkenntnisse zum Verständnis und zur Objektivierung der Folgen bestimmter Lernvorgänge oder in der Therapie und Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen.



## Anhang A: Fragen zu Erfahrungen mit dem Singen

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

### 1. Händigkeit (bitte ein x in das zutreffende Feld)

	schreiben	essen (Löffel)	Besen führen	malen
Rechte Hand				
Linke Hand				
Beide Hände werden gleich gebraucht				

### 2. Grundsätzliche Ausbildung und Beruf

Höchster Schulabschluss: \_\_\_\_\_

Ausbildung/Beruf: \_\_\_\_\_

### 3. Musikalische Tätigkeiten

#### A: Gesang

Singen Sie, allein oder in einem Chor? \_\_\_\_\_

Seit wie vielen Jahren singen Sie bereits? \_\_\_\_\_

Wie viele Stunden (h) singen Sie pro Woche? \_\_\_\_\_

Hatten Sie schon einmal Gesangsunterricht? Wenn ja, wie lange? \_\_\_\_\_

#### B. Instrument

Spielen Sie ein Instrument? \_\_\_\_\_

Welche Instrumente spielen Sie? \_\_\_\_\_

In welchem Alter haben Sie begonnen, ein Instrument zu erlernen? \_\_\_\_\_

Von wann bis wann haben Sie Instrumentalunterricht erhalten? \_\_\_\_\_

Haben Sie danach regelmäßig Ihr Instrument gespielt? \_\_\_\_\_

Wie viele Stunden (h) spielen Sie pro Woche Ihr Instrument? \_\_\_\_\_

## Anhang B: VBM Protokoll der Vorverarbeitung

### VBM5.1: Estimate and write – manuelle Einstellungen

- Data: data: *Anatomische Originalbilder, skullstripped*

- Estimation options:

Tissue probability maps → specify files: grey – white – csf

Gaussian per class → 2 2 2 4

Affine Regularisation → averaged sized template

Warping regularisation → 1

Warp frequency cutoff → 25

Bias regularisation → very light (.0001)

Bias FWHM → 70mm cutoff

Sampling distance → 3

Masking image → none

Set origin → use origin from header

- Writing option:

Grey matter

native space → no

unmodulated normalized → yes

modulated normalized → non-linear only

White matter

native space → no

unmodulated normalized → yes

modulated normalized → non-linear only

## Cerebro-spinal Fluid (CBF)

native space → no  
unmodulated normalized → no  
modulated normalized → none

- bias corrected

native space → no  
normalized space → yes  
additional scalp editing → no

- Extended options

Use tissue priors (experimental) → use priors (old SPM approach)  
HMRF weighting → iterative HMRF weighting  
Clean up any partitions → thorough clean  
Voxel size for normalization → 1 1 1  
Bouding box → -78 -112 -70  
78 76 85  
Write affine only → use warps & affine for writing data  
Display and print results → yes

- Smoothing:

Images to smooth *data: skullstripped, modulated, segmented with priors*  
FWHM → 8 8 8



- Global calculation → Omit
- Global normalisation
  - overall grand mean scaling → no
  - Normalisation → no
- Directory

**Estimation:** classical

**Contrastmanager:** 1 -1

- mask with other contrast → no
- title for comparison „Sänger gegen Nichtsänger“
- p value adjustment to control → none
- threshold T or p value → 0.001
- extend threshold voxels → 5
- correct for non-isotropic → yes

## Anhang D: Anatomy Toolbox

Tabelle 3: Zytoarchitektonische Karten

Somatosensibler Cortex	BA 3a, BA 3b, BA 1, BA 2
Motorischer Cortex	BA 4a, BA 4p, BA6
Paritales Operculum /Sekundär-Sensorischer Cortex	OP 1, OP 2, OP 3, OP 4
Broca-Areal	BA 44, BA45
Auditorischer Cortex	TE 1.0, TE 1.1, TE 1.2
Amygdala / Hippocampus	CM, LB, SF, FD, CA, SUB, EC, HATA
Visueller Cortex	BA 17, BA18, hOC5
Inferiorer Parietallappen	Pga, PFt
Superiorer Parietallappen	5CL, 5L, 5M, 7A, 7P, 7PC
Anteriorer intraparietaler Sulcus	hIP1, hIP2

## Anhang E: Ergebnisse von Kleber und Kollegen (2010)

aus „The brain of opera singers: experience-dependent changes in functional activation“

**Table 1: Vocal students compared to laymen**

Vocal Students vs. Laymen						
Region		x	y	z	t	Assigned to
<i>Sensorimotor</i>						
S1*	L	-63	-15	36	5.66	Area 1 (50%)
	R	60	-12	39	4.12	Area 1 (90%)
SMA*	L	-6	-15	57	3.60	Area 6 (80%)
<i>Parietal</i>						
IPC*	L	-48	-57	33	4.85	PGa
	R	45	-63	36	3.79	PGp
<i>Frontal</i>						
DLPFC	R	21	27	54	3.64	BA8
	L	-27	21	39	3.49	BA9
<i>Temporal</i>						
Temporal Pole	L	-48	6	-24	3.95	
<i>Subcortical</i>						
Globus Pallidus	R	24	-3	3	3.82	
<i>Cerebellum</i>						
Lobule VI	R	24	-66	-27	3.58	

Note: MNI coordinates and peak *t*-score values for region-of-interest (ROI) tests based on the post-hoc contrast (Student's *t*-test) vocal students versus laymen ( $P < 0.001$  uncorrected). For anatomic labeling we used AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Areas already cytoarchitectonically mapped (\*) were assigned using the Anatomy Toolbox (Eickhoff et al., 2005) - probabilities are given in

brackets. Abbreviations: S1, primary somatosensory cortex; SMA, supplementary motor area; IPC, inferior parietal cortex; PGa, DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; BA = Brodmann's area; L = left; R = right. PGa and PGp correspond to rostral and caudal divisions of the angular gyrus respectively.

**Table 2: Opera singers compared to laymen and to vocal students respectively**

Region	Opera Singers vs. Laymen						Opera Singers vs. Vocal Students					
	X	y	z	t	Assigned to		x	y	z	t	Assigned to	
<i>Sensorimotor</i>												
S1*	L	-60	-15	36	4.84	Area 1 (60%)						
	R	36	-18	39	3.93	Area 3a (60%)		33	-21	36	4.10	Area 3a (50%)
M1*	R	36	-18	39	3.93	Area 4p (70%)		36	-18	39	4.11	Area 4p (70%)
SII*	L	-66	-12	24	3.34	OP 4 (30%)						
<i>Parietal</i>												
IPC*	R	42	-33	18	3.59	PFcm (40%)						
SPL*								-12	-54	75	3.84	5M (10%)
<i>Temporal</i>												
Temporal Pole	L	-48	6	-24	3.35							
<i>Subcortical</i>												
Putamen	R	21	6	-6	3.86			18	6	-6	3.71	
Globus Pallidus	R	24	0	3	3.72							
Caudate	R	12	9	-9	3.42							
Thalamus	L	-21	-21	6	3.84							
<i>Cerebellum</i>												
Crus 1	L	-18	-72	-30	4.72			-18	-72	-30	4.22	
Crus 1	R	42	-69	-30	3.70							
Crus 2	L	-21	-84	-33	4.14			-18	-84	-33	4.03	
Lobule VI	R	21	-66	-24	4.62			33	-57	-27	3.60	
Lobule VI	R	27	-63	-30	4.49			27	-63	-30	3.54	
Lobule VI	L	-21	-63	-27	3.93							
Lobule IV-V								-30	-42	-24	3.36	

Note: MNI coordinates and peak *t*-score values for region-of-interest (ROI) tests based on the post-hoc contrasts (Student's *t*-test) opera singers versus laymen and opera singers versus vocal students ( $P < 0.001$  uncorrected). For anatomic labeling we used AAL (Tzourio-Mazoyer, et al., 2002). Areas already

cytoarchitecturally mapped (\*) were assigned using the Anatomy Toolbox (Eickhoff, et al., 2005)- probabilities are given in brackets. Abbreviations: S1, primary somatosensory cortex; SII, secondary somatosensory cortex; SMA, supplementary motor area; IPC, inferior parietal cortex; SPL, superior parietal lobe; DLPFC, dorsolateral prefrontal cortex; L = left; R = right. PFcm corresponds to the inferior part of the supramarginal gyrus.

## Literaturverzeichnis

- Abo-el-Enein, M. A. (1966). Laryngeal myotatic reflexes. *Nature*, 209(5024), 682-686.
- Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13(7), 266-271.
- Altenmüller, E., & Jabusch, H. C. (2010). Focal dystonia in musicians: phenomenology, pathophysiology, triggering factors, and treatment. *Med Probl Perform Art*, 25(1), 3-9.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (1999). Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp*, 7, 254-266.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11(6 Pt 1), 805-821.
- Ashburner, J., & Friston, K. J. (2001). Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*, 14(6), 1238-1243.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559.
- Bailey, C. H., Kandel, E. R., & Si, K. (2004). The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron*, 44(1), 49-57.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2005a). Kognitive Funktionen und Denken. In R. F. Schmidt, F. Lang & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen* (29 ed., pp. 261-270). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Birbaumer, N., & Schmidt, R. F. (2005b). Lernen und Gedächtnis. In R. F. Schmidt, F. Lang & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen* (29 ed., pp. 224-239). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Black, N. H. (1913). *Practical Physics*.
- Bodegard, A., Geyer, S., Grefkes, C., Zilles, K., & Roland, P. E. (2001). Hierarchical processing of tactile shape in the human brain. *Neuron*, 31(2), 317-328.
- Boemio, A., Fromm, S., Braun, A., & Poeppel, D. (2005). Hierarchical and asymmetric temporal sensitivity in human auditory cortices. *Nat Neurosci*, 8(3), 389-395.
- Branch, C., Milner, B., & Rasmussen, T. (1964). Intracarotid Sodium Amytal for the Lateralization of Cerebral Speech Dominance; Observations in 123 Patients. *J Neurosurg*, 21, 399-405.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde : in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag.

- Brown, S., Ngan, E., & Liotti, M. (2008). A larynx area in the human motor cortex. *Cereb Cortex*, *18*(4), 837-845.
- Buonomano, D. V., & Merzenich, M. M. (1998). Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*, *21*, 149-186.
- Burnett, T. A., Freedland, M. B., Larson, C. R., & Hain, T. C. (1998). Voice F0 responses to manipulations in pitch feedback. *J Acoust Soc Am*, *103*(6), 3153-3161.
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., et al. (1994). Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry*, *151*(10), 1430-1436.
- Denton, E. R., Holden, M., Christ, E., Jarosz, J. M., Russell-Jones, D., Goodey, J., et al. (2000). The identification of cerebral volume changes in treated growth hormone-deficient adults using serial 3D MR image processing. *J Comput Assist Tomogr*, *24*(1), 139-145.
- Draganski, B., Gaser, C., Busch, V., Schuierer, G., Bogdahn, U., & May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature*, *427*(6972), 311-312.
- Draganski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, H. G., Winkler, J., Buchel, C., et al. (2006). Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci*, *26*(23), 6314-6317.
- du Boisgueheneuc, F., Levy, R., Volle, E., Seassau, M., Duffau, H., Kinkingnehun, S., et al. (2006). Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain*, *129*(Pt 12), 3315-3328.
- Eickhoff, S. B., Amunts, K., Mohlberg, H., & Zilles, K. (2006). The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex*, *16*(2), 268-279.
- Eickhoff, S. B., Grefkes, C., Zilles, K., & Fink, G. R. (2007). The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb Cortex*, *17*(8), 1800-1811.
- Eickhoff, S. B., Schleicher, A., Zilles, K., & Amunts, K. (2006). The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex*, *16*(2), 254-267.
- Eickhoff, S. B., Stephan, K. E., Mohlberg, H., Grefkes, C., Fink, G. R., Amunts, K., et al. (2005). A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*, *25*(4), 1325-1335.
- Elbert, T., Pantev, C., Wienbruch, C., Rockstroh, B., & Taub, E. (1995). Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science*, *270*(5234), 305-307.
- Farrer, C., Frey, S. H., Van Horn, J. D., Tunik, E., Turk, D., Inati, S., et al. (2008). The angular gyrus computes action awareness representations. *Cereb Cortex*, *18*(2), 254-261.

- Galgano, J., & K., F. (2008). Evidence of the voice-related cortical potential: an electroencephalographic study. *Neuroimage*, *41*, 1313-1323.
- Gaser, C., & Schlaug, G. (2003). Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci*, *23*(27), 9240-9245.
- Ghazanfar, A. A., & Rendall, D. (2008). Evolution of human vocal production. *Curr Biol*, *18*(11), R457-460.
- Goldberg, I. I., Harel, M., & Malach, R. (2006). When the Brain Loses Its Self: Prefrontal Inactivation during Sensorimotor Processing. *Neuron*, *50*(2), 329-339.
- Good, C. D., Johnsrude, I., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J., & Frackowiak, R. S. (2001). Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, *14*(3), 685-700.
- Gordon, N. (1980). Apparent cerebral atrophy in patients on treatment with steroids. *Dev Med Child Neurol*, *22*(4), 502-506.
- Grabski, K., Lamalle, L., Vilain, C., Schwartz, J. L., Vallee, N., Tropres, I., et al. (2012). Functional MRI assessment of orofacial articulators: neural correlates of lip, jaw, larynx, and tongue movements. *Hum Brain Mapp*, *33*(10), 2306-2321.
- Grant, R., Condon, B., Lawrence, A., Hadley, D. M., Patterson, J., Bone, I., et al. (1988). Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study. *J Comput Assist Tomogr*, *12*(1), 36-39.
- Grefkes, C., Geyer, S., Schormann, T., Roland, P., & Zilles, K. (2001). Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *Neuroimage*, *14*(3), 617-631.
- Guenther, F. H. (2006). Cortical interactions underlying the production of speech sounds. *J Commun Disord*, *39*(5), 350-365.
- Hain, T. C., Burnett, T. A., Kiran, S., Larson, C. R., Singh, S., & Kenney, M. K. (2000). Instructing subjects to make a voluntary response reveals the presence of two components to the audio-vocal reflex. *Exp Brain Res*, *130*(2), 133-141.
- Hebb, D. (1949). *The organization of behaviour. A neuropsychological theory*. New York.
- Hutchins, S., & Peretz, I. (2011). Perception and action in singing. *Prog Brain Res*, *191*, 103-118.
- Hyde, K. L., Lerch, J., Norton, A., Forgeard, M., Winner, E., Evans, A. C., et al. (2009). Musical training shapes structural brain development. *J Neurosci*, *29*(10), 3019-3025.
- Hyde, K. L., Peretz, I., & Zatorre, R. J. (2008). Evidence for the role of the right auditory cortex in fine pitch resolution. *Neuropsychologia*, *46*(2), 632-639.

- Ilg, R., Wohlschläger, A. M., Gaser, C., Liebau, Y., Dauner, R., Woller, A., et al. (2008). Gray matter increase induced by practice correlates with task-specific activation: a combined functional and morphometric magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, *28*(16), 4210-4215.
- Jancke, L., Kleinschmidt, A., Mirzazade, S., Shah, N. J., & Freund, H. J. (2001). The role of the inferior parietal cortex in linking the tactile perception and manual construction of object shapes. *Cereb Cortex*, *11*(2), 114-121.
- Jones, J. A., & Keough, D. (2008). Auditory-motor mapping for pitch control in singers and nonsingers. *Exp Brain Res*, *190*(3), 279-287.
- Jurgens, U. (2002). Neural pathway underlying vocal control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *26*, 235-258.
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, *377*(6545), 155-158.
- Kato, T., Shioiri, T., Murashita, J., & Inubushi, T. (1997). Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopic observations in 4 cases with anorexia nervosa. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *21*(4), 719-724.
- Kawasaki, Y., Suzuki, M., Kherif, F., Takahashi, T., Zhou, S. Y., Nakamura, K., et al. (2007). Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage*, *34*(1), 235-242.
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: an introduction and review of the literature. *Epilepsia*, *49*(5), 741-757.
- Kleber, B., Birbaumer, N., Veit, R., Trevorrow, T., & Lotze, M. (2007). Overt and imagined singing of an Italian aria. *Neuroimage*, *36*(3), 889-900.
- Kleber, B., Veit, R., Birbaumer, N., Gruzelier, J., & Lotze, M. (2010). The brain of opera singers: experience-dependent changes in functional activation. *Cereb Cortex*, *20*(5), 1144-1152.
- Kleber, B., Zeitouni, A. G., Friberg, A., & Zatorre, R. J. (2013). Experience-dependent modulation of feedback integration during singing: role of the right anterior insula. *J Neurosci*, *33*(14), 6070-6080.
- Kleim, J. A., & Jones, T. A. (2008). Principles of experience-dependent neural plasticity: implications for rehabilitation after brain damage. *Journal of speech, language, and hearing research*, *51*(1), S225-239.
- Koufman, J. A., Radomski, T. A., Joharji, G. M., Russell, G. B., & Pillsbury, D. C. (1996). Laryngeal biomechanics of the singing voice. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *115*(6), 527-537.
- Kreitzer, A. C., & Malenka, R. C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron*, *60*(4), 543-554.

- Lametti, D. R., Nasir, S. M., & Ostry, D. J. (2012). Sensory preference in speech production revealed by simultaneous alteration of auditory and somatosensory feedback. *J Neurosci*, *32*(27), 9351-9358.
- Leonhardt, H. (2003). Taschenatlas der Anatomie in 3 Bänden. 2(8), 108-117.
- Lotze, M., Scheler, G., Tan, H. R., Braun, C., & Birbaumer, N. (2003). The musician's brain: functional imaging of amateurs and professionals during performance and imagery. *Neuroimage*, *20*(3), 1817-1829.
- Ludlow, C. L. (2004). Recent advances in laryngeal sensorimotor control for voice, speech and swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, *12*(3), 160-165.
- Maguire, E. A., Gadian, D. G., Johnsrude, I. S., Good, C. D., Ashburner, J., Frackowiak, R. S., et al. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *97*(8), 4398-4403.
- May, A., & Gaser, C. (2006). Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr Opin Neurol*, *19*(4), 407-411.
- May, A., Hajak, G., Ganssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T., et al. (2007). Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex*, *17*(1), 205-210.
- Morosan, P., Rademacher, J., Schleicher, A., Amunts, K., Schormann, T., & Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex: cytoarchitectonic subdivisions and mapping into a spatial reference system. *Neuroimage*, *13*(4), 684-701.
- Müller, J. M. Charité Chirurgie Manual.
- Munte, T. F., Altenmüller, E., & Jancke, L. (2002). The musician's brain as a model of neuroplasticity. *Nat Rev Neurosci*, *3*(6), 473-478.
- Murbe, D., Pabst, F., Hofmann, G., & Sundberg, J. (2002). Significance of auditory and kinesthetic feedback to singers' pitch control. *J Voice*, *16*(1), 44-51.
- Murbe, D., Pabst, F., Hofmann, G., & Sundberg, J. (2004). Effects of a professional solo singer education on auditory and kinesthetic feedback--a longitudinal study of singers' pitch control. *J Voice*, *18*(2), 236-241.
- Nasir, S. M., & Ostry, D. J. (2006). Somatosensory precision in speech production. *Curr Biol*, *16*(19), 1918-1923.
- Nasir, S. M., & Ostry, D. J. (2008). Speech motor learning in profoundly deaf adults. *Nat Neurosci*, *11*(10), 1217-1222.
- Natke, U., Donath, T. M., & Kalveram, K. T. (2003). Control of voice fundamental frequency in speaking versus singing. *J Acoust Soc Am*, *113*(3), 1587-1593.

- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *87*(24), 9868-9872.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Overy, K., Norton, A. C., Cronin, K. T., Gaab, N., Alsop, D. C., Winner, E., et al. (2004). Imaging melody and rhythm processing in young children. *Neuroreport*, *15*(11), 1723-1726.
- Ozdemir, E., Norton, A., & Schlaug, G. (2006). Shared and distinct neural correlates of singing and speaking. *Neuroimage*, *33*(2), 628-635.
- Pantev, C., Oostenveld, R., Engelien, A., Ross, B., Roberts, L. E., & Hoke, M. (1998). Increased auditory cortical representation in musicians. *Nature*, *392*(6678), 811-814.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). *The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function*. . New York.
- Perry, D. W., Zatorre, R. J., Petrides, M., Alivisatos, B., Meyer, E., & Evans, A. C. (1999). Localization of cerebral activity during simple singing. *Neuroreport*, *10*(18), 3979-3984.
- Pochon, J. B., Levy, R., Poline, J. B., Crozier, S., Lehericy, S., Pillon, B., et al. (2001). The role of dorsolateral prefrontal cortex in the preparation of forthcoming actions: an fMRI study. *Cerebral cortex*, *11*(3), 260-266.
- Price, C. J. (2000). The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*, *197 Pt 3*, 335-359.
- Puri, B. K., Lewis, H. J., Saeed, N., & Davey, N. J. (1999). Volumetric change of the lateral ventricles in the human brain following glucose loading. *Exp Physiol*, *84*(1), 223-226.
- Riecker, A., Ackermann, H., Wildgruber, D., Dogil, G., & Grodd, W. (2000). Opposite hemispheric lateralization effects during speaking and singing at motor cortex, insula and cerebellum. *Neuroreport*, *11*(9), 1997-2000.
- Sanders, I., Rai, S., Han, Y., & Biller, H. F. (1998). Human vocalis contains distinct superior and inferior subcompartments: possible candidates for the two masses of vocal fold vibration. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *107*(10 Pt 1), 826-833.
- Sanders, I., Wu, B. L., Mu, L., Li, Y., & Biller, H. F. (1993). The innervation of the human larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, *119*(9), 934-939.
- Schlaug, G., Jancke, L., Huang, Y., Staiger, J. F., & Steinmetz, H. (1995). Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia*, *33*(8), 1047-1055.
- Schneider, F. (2007). Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. In G. R. Fink (Eds.)

- Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H. G., Specht, H. J., Gutschalk, A., & Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat Neurosci*, 5(7), 688-694.
- Simonyan, K., & Horwitz, B. (2011). Laryngeal Motor Cortex and Control of Speech in Humans. *Neuroscientist*, 17(2), 197-208.
- Smith, A. (2006). Speech motor development: Integrating muscles, movements, and linguistic units. *J Commun Disord*, 39(5), 331-349.
- Smith, A., & Zelaznik, H. N. (2004). Development of functional synergies for speech motor coordination in childhood and adolescence. *Developmental psychobiology*, 45(1), 22-33.
- Sundberg, J. (1977). The acoustics of the singing voice. *Sci Am*, 236(3), 82-84, 86, 88-91.
- Titze, I. R. (2008). The human instrument. *Sci Am*, 298(1), 94-101.
- Trebsdorf, M. (2000). *Biologie, Anatomie, Physiologie*. Reinbeck: Lauverlag.
- Tremblay, S., Shiller, D. M., & Ostry, D. J. (2003). Somatosensory basis of speech production. *Nature*, 423(6942), 866-869.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., et al. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1), 273-289.
- Vaupel, P. (2005). Funktionen des Magen-Darm-Trakts. In F. Schmidt, G. Thews & F. Lang (Eds.), *Physiologie des Menschen* (Vol. 29, pp. 838-887). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Wagner, K. H. (2008). Phonetik und Phonologie. <http://www.fb10.uni-bremen.de/khwagner/phonetik/>.
- Walters, R. J., Fox, N. C., Crum, W. R., Taube, D., & Thomas, D. J. (2001). Haemodialysis and cerebral oedema. *Nephron*, 87(2), 143-147.
- Watson, A. H. (2006). What can studying musicians tell us about motor control of the hand? *Journal of anatomy*, 208(4), 527-542.
- Wendler, J., & Seidner, W. (2005). Sing- und Sprechstimme. In J. Wendler, W. Seidner & U. Eysholdt (Eds.), *Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie* (4 ed., pp. 97-104). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Whitwell, J. L., & Jack, C. R., Jr. (2005). Comparisons between Alzheimer disease, frontotemporal lobar degeneration, and normal aging with brain mapping. *Top Magn Reson Imaging*, 16(6), 409-425.
- Wright, I. C., McGuire, P. K., Poline, J. B., Traverso, J. M., Murray, R. M., Frith, C. D., et al. (1995). A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*, 2(4), 244-252.
- Wyke, B. D. (1974a). Laryngeal neuromuscular control systems in singing. A review of current concepts. *Folia Phoniatr (Basel)*, 26(4), 295-306.

- Wyke, B. D. (1974b). Proceedings: Laryngeal myotatic reflexes and phonation. *Folia Phoniatr (Basel)*, 26(4), 249-264.
- Zarate, J. M., & Zatorre, R. J. (2008). Experience-dependent neural substrates involved in vocal pitch regulation during singing. *NeuroImage*, 40(4), 1871-1887.
- Zatorre, R. J. (1988). Pitch perception of complex tones and human temporal-lobe function. *J Acoust Soc Am*, 84(2), 566-572.
- Zatorre, R. J., & Baum, S. R. (2012). Musical melody and speech intonation: singing a different tune. *PLoS Biol*, 10(7), e1001372.
- Zatorre, R. J., & Belin, P. (2001). Spectral and temporal processing in human auditory cortex. *Cereb Cortex*, 11(10), 946-953.
- Zatorre, R. J., Fields, R. D., & Johansen-Berg, H. (2012). Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning. *Nat Neurosci*, 15(4), 528-536.
- Zatorre, R. J., & Gandour, J. T. (2008). Neural specializations for speech and pitch: moving beyond the dichotomies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363(1493), 1087-1104.
- Zenner, H. P. (2005). Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen. In R. F. Schmidt, F. Lang & G. Thews (Eds.), *Physiologie des Menschen* (Vol. 29, pp. 335 - 356). Heidelberg: Spinger Medizin Verlag.

## Danksagung

Mein Dank gilt zu allererst Dr. rer. nat. Boris Kleber, der mein Interesse an Neuroscience and Music schon in frühen Studiensemestern geweckt hat. Er stand mir auf dem Weg der Dissertationsthemenfindung und der Durchführung der hier beschriebenen Studie von der Planung bis zur Auswertung und Ausformulierung stets auch über große Entfernungen hinweg unterstützend zur Seite.

Ebenso dankbar bin ich all denjenigen, die sich an der Durchführung der Studien beteiligt haben. Danke an die Sänger des Staatstheaters und der Musikhochschule, die sich für Studienzwecke zur Verfügung gestellt haben und an die vielen freiwilligen Studienkollegen und Freunde in der Kontrollgruppe. Danke an die Kollegen des medizinisch-psychologischen Instituts insbesondere an Ralf Veith für die Unterstützung in Softwarefragen. Besonderen Dank auch an Prof. Niels Birbaumer, der in seinem Institut für medizinische Psychologie einen Platz für die Musik fand.

Vielen Dank an meine Familie, der die Arbeit gewidmet ist. Für meine Mutter Catherine ist die Musik ein wichtiger Teil des Lebens und für meinen Vater Hans-Hermann lässt sich diese von der Medizin nicht trennen. Beides haben sie mir vorgelebt und in ihrer liebevollen Erziehung näher gebracht. Dass ich immer und überall auf die Unterstützung meiner Eltern, Großeltern und Geschwister zählen konnte und kann, ist für mich von unschätzbarem Wert.

Mein größter Dank gilt Dir Georg dafür, dass Du mich nun schon so viele Jahre so treu und liebevoll in allen Lebenslagen begleitest.