Zuerst ersch. in: Klinische Neuropsychologie / hrsg. von W.Hartje. Stuttgart: Thieme, 1997, S. 23-35

Bildgebende und elektrische bzw. magnetische Verfahren in der Neuropsychologie

C. Weiller und Th. Elbert

Vorbemerkungen

Die Weiterentwicklung bildgebender sowie elektrischer bzw. magnetischer Verfahren führte zu neuen Möglichkeiten, die Funktionen des menschlichen Gehirns direkt zu untersuchen. Positronen Emissions Tomographie (PET) und funktionelle Kernspintomographie (fMRI, functional magnetic resonance imaging; fMRS functional magnetic resonance spectroscopy) messen lokale, neuronal bedingte Änderungen in der Stoffwechselaktivität. Der Energiebedarf der Membranrepolarisation und die Synthese von Neurotransmittern führen zu einem Anstieg des lokalen Glukoseverbrauchs, der einen Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF), des Blutvolumens (rCBV) und der Oxygenierung und nur in geringem Maße des O_2- Verbrauchs ($rCMRO_2$) zur Folge hat. Allen metabolischen Verfahren ist eigen, daß sie an die „hämodynamische Antwort" gebunden sind, die nur indirekt mit der synaptischen Aktivität zusammenhängt, träge reagiert und langsam abfällt. Die Strahlenbelastung beim PET begrenzt die Wiederholbarkeit von Untersuchungen. Andererseits lassen sich viele Aufgaben nur im PET ausführen (kaum Einschränkung der Bewegungsfreiheit, keine Abhängigkeit von magnetischen Materialien). Vor allem aber hat das PET eine in vivo unübertroffene Sensitivität. Die Kernspintomographie ist dagegen beliebig wiederholbar, mit demselben Gerät können eine Vielzahl von weiteren Daten des gleichen Probanden gewonnen werden (anatomische Strukturen, Spektroskopie etc.). Die simultane Entladung von Neuronengruppen führt zu elektrischen und magnetischen Feldern, die mit moderner EEG-Technik oder der Magnetenzephalographie (MEG) mit hoher zeitlicher Auflösung anatomisch zuortbar sind. Vorteile der Messung biomagnetischer Felder des menschlichen Organismus sind das berührungslose Messen und damit die Vermeidung undefinierter Elektroden-Haut-Potentiale, die hohe zeitliche Auflösung und die „Nähe" zu den neuronalen Prozessen. Aufgrund der Nichtinvasivität des Meßverfahrens ist es für Wiederholungsmessungen und Longitudinalstudien prädestiniert. Leider sind alle genannten Techniken kostenaufwendig und auch der zeitliche Aufwand für die einzelnen Untersuchungen unterscheidet sich kaum.

Metabolische Verfahren

Positronen-Emission-Tomographie (PET)

Aktivierungsstudien mit PET benutzen instabile Radioisotope, die in einem Zyklotron vor Ort hergestellt werden. Die mit Isotopen markierten Liganden sind natürlich vorkommende Moleküle, die sich entsprechend bekannter Modelle

Konstanzer Online-Publikations-System (KOPS)
URL: http://www.ub.uni-konstanz.de/kops/volltexte/2009/6684/
URN: http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:352-opus-66845

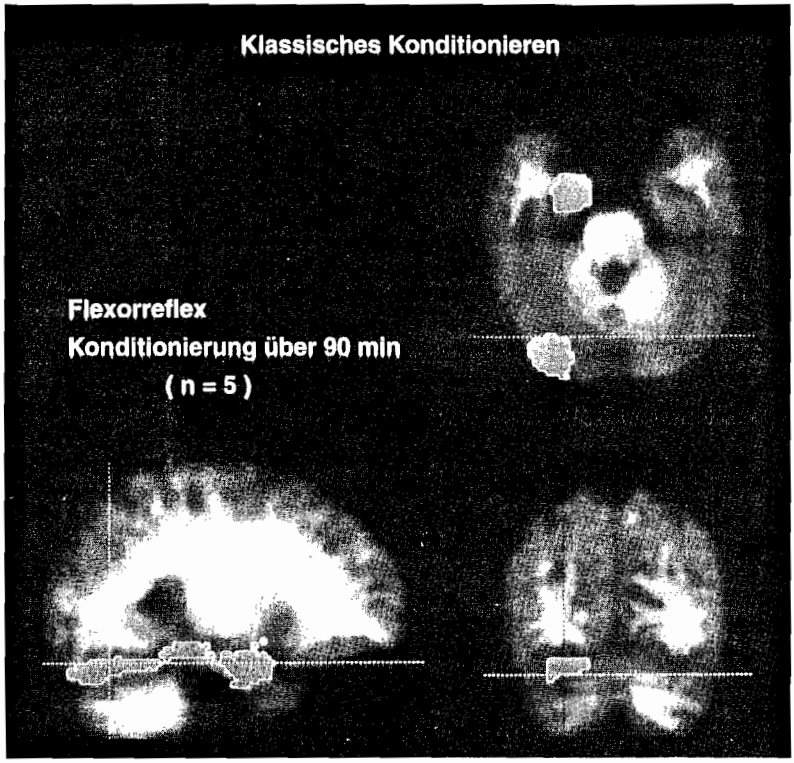

Abb. 1.9 Korrelationsanalyse eines PET-Experiments zum klassischen Konditionieren des Flexorreflexes beim Menschen. Der Flexorreflex (Fußsohlenfluchtreflex) wurde durch seltene Reize über einen Zeitraum von 90 Minuten konditioniert. Alle 15 Minuten erfolgten Messungen des rCBF über jeweils 60s. Eine Korrelationsanalyse mit dem Grad der Konditionierung als konfundierende Variable zeigt signifikante Änderungen des Blutflusses im Zerebellum und entlang des Hippocampus bis zur Corpora amygdala. (Mit freundlicher Genehmigung aus Timmann u. Mitarb. 1996.)

wie die physiologischen Substanzen im Körper verteilen und im untersuchten Organ unter Freisetzung eines Positrons zerfallen. Das Positron trifft schnell auf sein Antiteilchen, das Elektron und beide zerfallen unter Aussendung von 2 Photonen (Gammaquanten), die sich in einem Winkel von 180^0 voneinander mit Lichtgeschwindigkeit entfernen. In Koinzidenz geschaltete, ringförmig angeordnete Detektoren ermöglichen den Rückschluß auf den Ort des Zerfalls. Computertomographische Rekonstruktionsverfahren ermöglichen eine schichtweise bildliche Darstellung der Verteilungsmuster. Wird gleichzeitig die Radioaktivitätsmenge im arteriellen Blut bestimmt, kann über bekannte Modelle absolut

quantifiziert werden. Die Messung des Blutflusses (rCBF) erfolgt mit mit ^{15}O-markiertem H_2O, die des Blutvolumens mit ^{15}O-CO und die des O_2-Metabolismus mit ^{15}O-O_2. ^{15}O als Tracer mit einer kurzen Halbwertszeit von ca. 2 min erlaubt wiederholte Messungen des Blutflusses in einer Sitzung. Die Brain-Mapping-Techniken basieren meist auf der Subtraktionsmethode, die ursprünglich von Cornelius Donders eingeführt wurde. Hierbei wird aus dem Vergleich des regionalen Verteilungsmusters des Blutflusses während zwei verschiedener Bedingungen (typischerweise Aufgabe- minus Kontrollbedingung) auf die Hirnregionen, die bei der untersuchten Funktion aktiv sind, geschlossen (Abb. 1.**4**). Andere Ansätze, die möglicherweise der Physiologie näher stehen, benutzen einen korrelationsanalytischen Ansatz (Abb. 1.**9**).

Die System-dead-time und zufällige Koinzidenzen in der PET-Maschine bestimmen die technisch möglichen Obergrenzen, um das Signalrauschverhältnis durch die Applikation größerer Mengen des Radiopharmakons zu verbessern. Alternative ist die Dosisfraktionierung. Anstelle einer Studie mit einer großen Menge Radioaktivität durchzuführen, werden verschiedene Studien im gleichen physiologischen Zustand repliziert, wobei jeweils nur ein Teil der Gesamtradioaktivität injiziert wird. Die resultierenden Bilder werden dann gemittelt. Die Aufnahmezeit einer einzelnen Messung dauert zwischen 40 und 120 sec und begrenzt damit die zeitliche Auflösung der PET- Technik. Typischerweise werden 6 – 12, in Einzelfällen 18 repetitive Durchgänge während einer Sitzung durchgeführt. Zwischen den Durchgängen wird gewartet, bis das radioaktive Material zerfallen ist (normalerweise 10,5 min entsprechend 5 Halbwertszeiten), so daß eine Gesamtuntersuchungsdauer von etwa 2 Stunden resultiert.

Datenanalyse

Vieles des im Folgenden angeführten wird in nahezu gleicher Weise beim fMRI eingesetzt. Da diese Methoden aus der PET-Technik kommen, werden sie hier vorgebracht. Die Auswertung der Daten ist aufwendig. Eines der Hauptprobleme, das sich aus der hohen Sensitivität und Auflösung der modernen Verfahren ergibt, ist die artefizielle Bewegung, die zu einer unterschiedlichen Positionierung der verschiedenen Bilder eines Patienten oder Probanden im Raum führt. Diese Unschärfe entsteht einmal durch die physiologischen Bewegungen, das Gehirn bewegt sich innerhalb der Schädelkalotte mit jedem Herzschlag und bei jedem Atemzug um mehrere Millimeter, wobei die zentralen Strukturen im Hirnstamm und um die Ventrikel herum am meisten betroffen sind. Hier ist eine Abhilfe durch EKG-Triggerung der Aufnahmen sowie durch lineare Filtermethoden möglich, aber begrenzt. Bewegungen des Probanden innerhalb der Kamera sind unvermeidlich und ein großes Problem. Verschiedene Methoden zur Fixierung des Kopfes sind mehr oder weniger unzulänglich und führen zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Untersuchungsperson oder der Versuchsbedingungen. Bei kooperativen Individuen ist unter Umständen die Bitte, sich möglichst zu entspannen und nicht zu bewegen die wirkungsvollste Methode. Nach Akquisition der Daten wird versucht, durch eine Reihe von statistischen Verfahren das

Ausmaß der Bewegungen zwischen den einzelnen Durchgängen zu schätzen und zu korrigieren.

Um die Bilder verschiedener Probanden miteinander zu vergleichen, ist eine Transformation in einen standardisierten anatomischen Raum erforderlich. Der zur Zeit am meisten genutzte Referenzraum basiert auf dem stereotaktischen Atlas von Talairach und Tournoux, der die Interkommissurallinie als Referenzlinie nimmt. Hierfür gibt es eine Reihe von Algorithmen, die PET- oder funktionellen kernspintomographische Bilder und ein anatomisches Bild koregistrieren. Hieran schließen sich ein oder mehrere Filterverfahren an, wobei sowohl hochfrequentes Rauschen, hauptsächlich durch das Gerät bedingt, wie auch niederfrequentes Rauschen (Verquickung neuronaler Dynamik mit hämodynamisch verursachtem physiologischem Rauschen) gefiltert werden. Aufgabenspezifische Anstiege im Blutfluß können durch Änderung des globalen Blutflusses inter- oder intraindividuell konfundiert sein. Eine Möglichkeit, dieses Problem anzugehen, ist die Anwendung einer Kovarianzanalyse (Ancova), wobei der globale Blutfluß als die konfundierende Variable behandelt wird. Danach werden die Wahrscheinlichkeiten für das Nichtzutreffen der Nullhypothese, daß keine Aktivierung vorhanden ist, bestimmt. Dies wird Voxel für Voxel oder für Voxel-Cluster vorgenommen. Ein Bildpunkt ist nicht von dem benachbarten unabhängig, so daß eine Korrektur für multiple Vergleiche erforderlich ist (z.B. „random-gaussian-fields" Verteilung bei Annahme oder nach Transformation in eine Normalverteilung). Einige grundsätzliche Fragen bedürfen noch der weiteren Bearbeitung, wie z.B. die Beziehung von Stärke und räumlicher Ausdehnung der Aktivierung. Beim Subtraktionsverfahren wird vorausgesetzt, daß der Blutfluß während der Aktivierung ansteigt und in Ruhe „normal" ist. Diese Annahme wurde zwar durch eine Vielzahl von Befunden bestätigt, ist aber wahrscheinlich nicht in allen Fällen wahr. Weitere, nicht in allen Fällen gerechtfertigte Annahmen, wie z.B. die der Additivität und der Linearität (doppelter Anstieg des rCBF bei doppelter Stimulusintensität) sind sicher nur in engem Bereich gegeben. Auch sind die zu verschiedenen Zeiten erhobenen Daten nicht voneinander unabhängig, da die hämodynamische Antwort eine Art von Erinnerung für die Dauer von einigen Sekunden besitzt.

Magnetresonanztomographie (MRI)

Die Magnetresonanzbildgebung (MRI) unterscheidet sich von den anderen bildgebenden Verfahren in verschiedenerlei Hinsicht: Im Gegensatz zum CCT ist die MRI eine Emissions- und keine Transmissionstechnik. Das Signal kommt aus dem Gewebe selbst und ist, im Gegensatz zu anderen Emissionstechniken wie PET oder SPECT, eine intrinsische chemische und biochemische Eigenschaft des Gewebes selbst. Die prinzipielle Grenze für das räumliche Auflösungsvermögen der MRI liegt unterhalb eines Millimeters bei funktioneller Bildgebung.

Die Atomkerne in unserem Körper und insbesondere die Wasserstoffkerne (Protonen) stellen kleine Magnete dar, die zufällig verteilt sind, so daß netto kein magnetisches Feld entsteht. Um ein magnetisches Feld messen zu können, das

eine Aussage über den Zustand des jeweiligen Gewebes machen kann, wird folgende Technik angewandt: Der Körper oder das Körperteil wird in ein starkes Magnetfeld gebracht (z.B. 1,5 Tesla), wodurch sich die körpereigenen Magnete in eine stabile Richtung (B_0) ausrichten. Dann wird ein magnetischer Feldimpuls (B_1) (RF-Puls), der zur Exzitation der Protonen führt (RF= für Frequenz im Radiofrequenzband, die der Resonanzfrequenz entspricht, daher der Terminus Nuclear magnetic*resonance*), welcher im einem bestimmten Winkel zum ersten (B_0) steht, zugeschaltet, wodurch Moleküle in eine Richtung gekippt werden. Der Winkel zwischen der Richtung der beiden Magnetfelder wird als Flipwinkel bezeichnet, er beträgt bei einer typischen Spinechosequenz 90°und bei einer Gradientenechosequenz < 90°. Das starke Magnetfeld B_0 versucht nun, die Magnete zurückzukippen. Bei der Rückkehr in den Ausgangszustand verhält sich jedes Gewebe etwas anders, hierdurch entstehen zwei gewebeabhängige Zeiten, T1 und T2. T1 entspricht der longitudinalen Relaxation, dies ist die Zeit, die es nach dem RF-Puls dauert, bis die Magnetisierung in ihrer ursprünglichen Stärke ihre alte Größe erreicht hat. T2 ist die transversale Relaxationszeit, das ist die Zeit, die es dauert, bis die durch den RF-Puls erzielte Ausrichtung in eine transversale Ebene abgeklungen ist.

Um eine gute räumliche Auflösung zu erhalten, muß das schwache Signal über einen bestimmten Zeitraum integriert werden, wodurch relativ lange Akquisitionszeiten entstehen. Das MR-Signal ist vorübergehender Natur (wenige -zig Millisekunden bis zu 2–3 Sekunden bei Standard-T2-Spinechosequenz) und refraktär, d.h. es bedarf mehrerer Zehntelsekunden bis sich das Signal soweit erholt hat, daß eine erneute Aufnahme möglich wird. Kurze Aufnahmezeiten sind aber essentiell für funktionelle Untersuchungen, um Artefakte zu vermeiden und sich möglichst nah an die physiologischen Prozesse anzunähern. Zwei Techniken wurden hierfür entwickelt. Die „Gradienten-Echo" Methode (FLASH= Fast Low Angle SHot) verkürzt durch einen geringen Flipwinkel die Relaxationszeiten. Sie ist auf konventionellen Maschinen einsetzbar. „Echo planar imaging" (EPI) verkürzt die Zahl der Repetitionen von Exzitation und Datenaufnahme, indem mehr Datenpunkte pro Exzitation gesammelt werden. Beide Verfahren können miteinander kombiniert werden, welches zu einer Aufnahmedauer von unter optimalen Bedingungen 20 ms bei einer räumlichen Auflösung von unter 1 mm führen kann. EPI ist nur auf modernen Geräten möglich, aber sicher Voraussetzung, um fMRI, zumindest bei kognitiven Fragestellungen, betreiben zu können.

Diffusions-gewichtete MR-Bildgebung. Diffusion ist ein Prozeß, der auf der Brownschen Molekularbewegung, also einer thermokinetischen, zufälligen Bewegung beruht. MR-Sequenzen werden sensitiv für die mikroskopische Bewegung von Wasser, indem man einer MR-Sequenz zusätzliche starke Gradientenpulse hinzufügt und die Sequenz somit für die Wasserdiffusion „sensitiviert". Durch diese starken Gradientenpulse werden ungerichtet diffundierende Wassermoleküle angeregt, erfahren jedoch aufgrund ihrer Mobilität einen Signalverlust. Hierdurch beeinflußt die Wasserdiffusion wesentlich die empfangene Signalintensität. Eine geringe Signalintensität zeigt eine relativ schnelle Diffu-

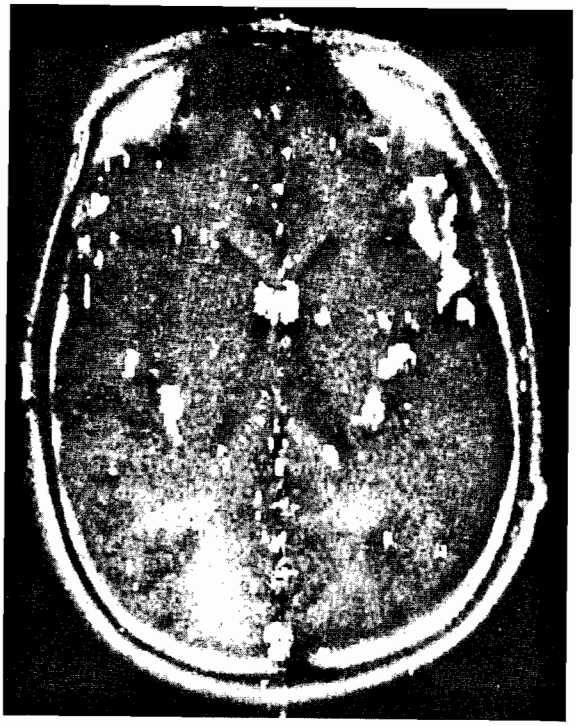

Abb. 1.10 fMRT-Untersuchung mit mobilisierten Gradienten-Echo-Sequenz (BOLD-Technik) mit einem älteren klinischen 1,5-T-Gerät in einer Schichtebene. Jeweils 10 Durchgänge in „Ruhe" oder während einer „Verb-Generierungs-Aufgabe" (verbal fluency task). Der Proband wurde aufgefordert, intern (d.h. ohne Artikulation) zu alle 6 s vorgegebenen Substantiven, passende Verben zu generieren. Es findet sich eine Aktivierung im linken präfrontalen Kortex. Zu beachten sind die Artefakte im Liquor und am Rand des Gehirns.

sion an, während eine hohe Signalintensität eine niedrige Diffusionsgeschwindigkeit kodiert. Die Diffusions-gewichtete MR-Bildgebung findet Einsatz in der fMRI, da der Einstrom extrazellulären Wassers in die Zellen einer der ersten Vorgänge bei der Exzitation der Zelle ist.

Dynamische MR Bildgebung. Diese ist die am besten untersuchte MR-Methode zur Perfusionsbestimmung und macht sich die Veränderung der lokalen Magnetfeldinhomogenität (magnetische Suszeptibilität) nach Injektion eines paramagnetischen Kontrastmittels zu Nutze. Bei der Passage des Kontrastmittels durch das Kapillarbett kommt es zu einer verstärkten Dephasierung der Protonenspins in und um die zerebralen Gefäße (Suszeptibilitätseffekt). Schnelle, se-

rielle Gradienten-Echo-Sequenzen mit hoher Sensitivität für die lokalen Magnetfeldänderungen werden benutzt, um diese Änderung während der Passage des Kontrastmittels darzustellen. Auch wenn es sich bei der dynamischen MR-Bildgebung um eine semiquantitative Methode handelt, hat die hohe räumliche Auflösung, die einfache Anwendung und die kurze Untersuchungszeit von 2–3 Minuten zu einer raschen Verbreitung geführt. Parameterbilder des zerebralen Blutvolumens nach photischer Stimulation zeigten den primär visuellen Kortex.

BOLD- (Blood Oxygenation-Level-dependent-) **Technik.** Beim Energieverbrauch der Zelle wird dem Hämoglobin im Blut O_2 entzogen, Oxyhämoglobin wird zu Deoxyhämoglobin reduziert. Während neuronaler Aktivität steigt der rCBF stärker an, als für den O_2-Bedarf des Gewebes erforderlich, d.h. das Gewebe wird mehr mit Blut durchströmt als O_2- verbraucht wird. In Hochflußgebieten, d.h. aktivem neuronalem Gewebe, ist daher, obwohl mehr O_2 verbraucht wird, der Gehalt an Oxyhämoglobin höher. Die sogenannte BOLD Technik mißt dieses Zuviel an Oxyhämoglobin als „endogenem Kontrast". Diese Technik hat sich inzwischen weltweit durchgesetzt und ist die Basis nahezu aller fMRI-Untersuchungen. Die fMRI in dieser Form ist wie PET abhängig vom rCBF und mißt nicht direkt die neuronale Aktivität. Da die hämodynamischen Veränderungen sehr viel langsamer schwanken als die neuronalen, mag die potentielle zeitliche Auflösung der MRI so nicht ausnutzbar sein. Mit der BOLD Technik gemessene Signaländerung sind klein (2–5% bei 1,5 T, bei Aufgaben, die zu 10–40% rCBF Änderung im PET führen), nehmen aber stark zu bei höheren Feldstärken (bis 15% bei 4T). Allerdings nehmen bei höheren Feldstärken auch die spontanen Signaländerungen zu und sind die Geräte mit höheren Feldstärken unproportional teurer.

Durch die hohe räumliche Auflösung der MRT sind die Aufnahmen noch wesentlich mehr als die PET Technik empfindlich für Bewegungen des Kopfes während der Aufnahme. Diese führen nicht nur zu einer Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses, sondern kreieren selbst falsche „Aktivierungen", besonders am Rand des Gehirns oder in tiefen Fissuren, die leider vielen frühen Untersuchungen bei Geräten ohne EPI-Technik zugrunde liegen. Neben guter Fixation im Gerät werden hier die verschiedenen Methoden der Post-hoc-Koregistrierung wie beim PET eingesetzt. Die weitere statistische Analyse der Daten ist ähnlich wie bei PET-Aktivierungsstudien und mit den gleichen Problemen behaftet. Neben den bekannten visuellen und motorischen Aufgaben wird die fMRT inzwischen in rasch steigender Häufigkeit auch bei neuropsychologischen Fragestellungen eingesetzt. Die meisten Arbeiten bestätigten bisher im wesentlichen die PET-Befunde, ohne die intrinsischen Vorteile der Technik umzusetzen.

Funktionelle Kernspinspektroskopie (fMRS)

Die funktionelle Kernspinspektroskopie mißt den Wassergehalt in einem vorgegebenen Volumenelement (voxel of interest) mit einer typischen Größe von 1 x 1 x 1 mm. Haupteffekt der fMRS ist wie bei der fMRI der Blutfluß. Ihre Vorteile sind ein optimiertes Signal-Rausch-Verhältnis, eine extreme Stabilität von besser als 0,1% und eine exzellente zeitliche Auflösung von 25 msec, wenn man sich

auf den initialen Effekt, der wahrscheinlich auf dem Anschwellen der Zellen durch den Wassereinstrom beruht, beschränkt. Der Hauptnachteil liegt darin, daß die Voxel, in denen man messen möchte, vordefiniert werden müssen. Außerdem war es bis vor kurzem nur möglich, einen voxel gleichzeitig zu messen. Ein potentieller Ausweg kann es sein, diese Technik mit dem PET zu kombinieren. Zunächst werden im PET die Gebiete bestimmt, die während einer bestimmten Aufgabe einen Anstieg des rCBF aufweisen. Hiermit lassen sich dann für die fMRS die Voxel individuell optimal plazieren und kann so vorgegeben die hohe zeitliche Auflösung genutzt werden. Ein Beispiel für ein derartiges Vorgehen findet sich in Abb. 1.**11**.

Brain Mapping mit der Magnetenzephalographie (MEG)

Die gleichzeitige Entladung von Neuronen resultiert in Stromflüssen, die auch an der Körperoberfläche meßbare Potentialschwankungen, das EEG, und ein begleitendes Magnetfeld hervorrufen (Abb. 1.**12**).

Während das MEG das magnetische Feld an einem gegebenen Ort referenzunabhängig mißt, werden im EEG Spannungsdifferenzen zwischen zwei Orten im oder auf dem Körper erfaßt. Die Messung der extrem schwachen biomagnetischen Felder erfolgt nichtinvasiv und berührungsfrei und unabhängig vom Widerstand von Knochen, Haut und Elektroden. Die Meßtechnik erfordert jedoch

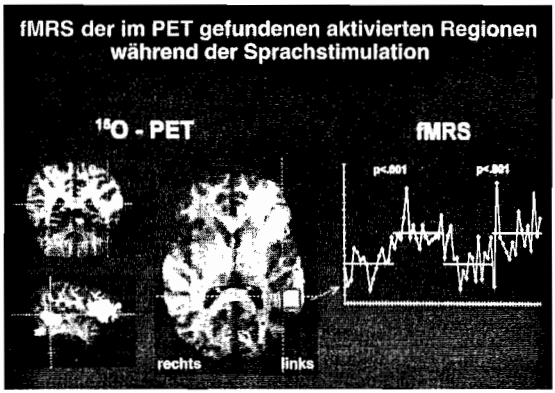

Abb. 1.**11** Integration von PET und fMRS. Gleiche Aufgabe wie in Abb. 1.**10** Links ist das Ergebnis der PET-Untersuchung bei einem Probanden dargestellt (Einzelfallanalyse, je 6 Messungen des rCBF in „Ruhe" und während „Verb-Generierung"; statistisch signifikante Bildpunkte sind auf das anatomische MR-Bild projiziert). Die im PET gefundenen aktivierten Regionen wurde als Vorgabe für die Auswahl der Voxel benutzt, in denen die Protonenmenge mit der fMRS gemessen wurde. Zwischen Ruhe und „Aktivierung" zeigt sich ein deutlicher Anstieg der Wasserprotonen. (Mit freundlicher Genehmigung von J. Hennig, Freiburg, und M. Herrmann, Magdeburg.)

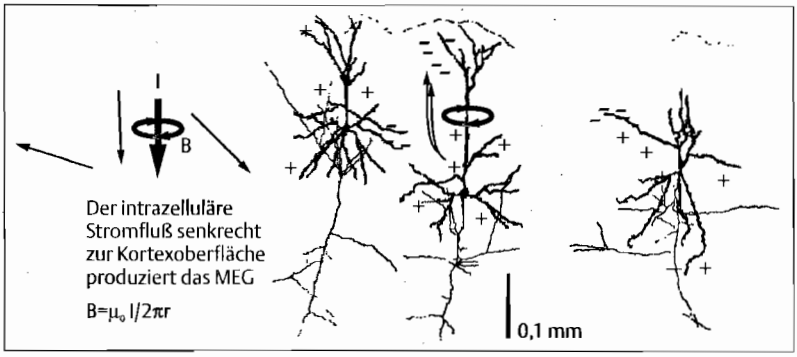

Abb. 1.12 Quellen von EEG und MEG entstehen durch Depolarisation der Dendritenbäume von Pyramidenzellen. In dieser Aufnahme erscheinen die Dendriten aufgrund ihrer dichten Spine-Besetzung dicker als die nach unten weglaufenden Axone. Ein Neuron generiert ein magnetisches Feld von etwa 0,002fT. Entsprechend müssen 20–50.000 Neurone synchron depolarisiert werden, um eine typische sensorische Komponente zu evozieren.

derzeit noch beachtlichen apparativen Aufwand. Der entscheidende Vorteil ist, daß das biomagnetische Feld im wesentlichen nur von den intrazellulären Strömen hervorgerufen wird, während die elektrische Potentialverteilung auf der Körperoberfläche von den Volumenströmen hervorgerufen wird und auch noch weit entfernt von der Quelle meßbar ist. Dies bedeutet, daß die magnetische Feldverteilung, die aus einer bestimmten Quelle resultiert, in deren Nähe wesentlich weniger von Beiträgen entfernter liegender Quellen überlagert wird, als dies bei der Verteilung des elektrischen Potentials geschieht. Biomagnetische Messungen erlauben unter bestimmten Voraussetzungen den Ursprung der zugrundeliegenden biologischen Aktivität mit einer besseren räumlichen Auflösung (bis zu wenigen mm) zu bestimmen, als dies mit Messungen elektrischer Potentiale möglich ist. Von der Lokalisationsgenauigkeit unterschieden werden muß die Trennbarkeit verschiedener Quellen, die gleichzeitig aktiv sind. Eindeutigkeit magnetischer Quellenlokalisation setzt simple (am besten zu einer Zeit fokale) Quellen voraus. Stromdipole, die senkrecht zur Körperoberfläche ausgerichtet sind, erzeugen zwar eine meßbare elektrische Potentialverteilung auf der Körperoberfläche, rufen jedoch ein nur relativ geringes magnetisches Feld hervor. Magnetische Felder und elektrische Potentiale enthalten somit komplementäre Informationen über ihre Quelle(n). Daher werden beide Phänomene am besten simultan erfaßt, um möglichst umfassende Informationen über die neuronalen Quellen zu erhalten. Etwa 2/3 des Kortex und insbesondere die meisten kortikalen Repräsentationsareale liegen in Sulci und generieren somit tangential zur Schädeloberfläche gerichtete Stromdipole. Somit tritt die in diesen Regionen evozierte Aktivität sowohl in MEG als auch EEG deutlich zutage. Das „biologische Rauschen" ist jedoch überwiegend in Form von radialen Dipolen beschreibbar.

Da diese im MEG stark unterdrückt werden, weist das MEG ein erheblich günstigeres Signal/Rausch-Verhältnis auf.

Die biomagnetischen Felder sind sehr schwach. Sie liegen zwischen einigen zehn Pikotesla (1 pT = 10^{-12} T) und einigen wenigen Femtotesla (1 fT = 10^{-15} T). Dagegen liegen die Größenordnungen der Störfelder, z.B. Streufelder von stromdurchflossenen Kabeln, vibrierenden Installationsrohren oder von in der Nachbarschaft des Labors gelegenen Elektromotoren zwischen 10^{-7} und 10^{-8} Tesla. Deshalb ist es zum einen notwendig, diesen „Störpegel" so weit zu reduzieren, daß die biomagnetischen Nutzsignale ausreichend über dem Störpegel liegen (Großraumabschirmungen, Gradiometer). Zum anderen ist der Nachweis der extrem schwachen neuromagnetischen Felder mit herkömmlichen Magnetfeldmeßverfahren nicht möglich. Die derzeit einzige Nachweismöglichkeit besteht in dem Einsatz supraleitender Quanteninterferometer (SQUIDs).

Im einfachsten Fall besteht das sogenannte SQUID (Superconducting QUantum Interference Device), aus einem supraleitenden Ring und einer schwach supraleitenden Verbindung (Josephson- Kontakt). Für die Störfeldunterdrückung werden magnetische Großraumabschirmungen, die aus mehreren Schichten Mu-Metall (hochpermeables Material) sowie aus Kupfer oder Aluminium bestehen, eingesetzt. Eine andere Möglichkeit zur Reduzierung des Störpegels sind geeignete Antennensysteme, sogenannte Gradiometer. Das Gradiometerprinzip besteht darin, daß zwei gegensinnig gewickelte Spulen so zu bemessen sind, daß der resultierende Induktionsstrom eines homogenen Feldes im Gesamtkreis Null wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, daß die Quellen der Störfelder relativ weit von den Gradiometern entfernt sind und somit ein quasi homogenes Störfeld am Meßort liefern. Die dipolartigen, biomagnetischen Quellen dagegen werden so nah wie möglich an die Antennenspule gebracht; ihre Felder sind stark inhomogen. Solche Felder durchdringen nur die Antennenspule und rufen im Gradiometer einen Abschirmstrom hervor, der über die Einkoppelspule vom SQUID nachgewiesen werden kann. Die Funktion der supraleitenden Quanteninterferometer (SQUIDs) und der damit verbundenen Gradiometer bzw. Magnetometer basieren auf Effekten der Supraleitung, d.h. diese Komponenten müssen bei Temperaturen unterhalb der kritischen Temperatur betrieben werden (typischwerise bei 4,2 $_0$K = -269,0 °C mit flüssigem Helium als Kühlmittel). Die Meßsysteme befinden sich deshalb in speziellen, nichtmagnetischen superisolierten Kunststoffkryostaten (Dewars), die mit flüssigem Helium gefüllt sind.

Signalanalyse

Biomagnetische Feldquellen lassen sich physikalisch im einfachsten Fall durch ein Stromdipolmodell beschreiben. Die Summe der intrazellulären Ströme wird dann von einem Dipol repräsentiert, der die Primärquelle darstellt, weil er die aktive Quelle des biomagnetischen Feldes widerspiegelt. Die extrazellulären Ströme werden als Volumenströme bezeichnet und hängen von der Leitfähigkeit und der Form des die biomagnetische Quelle umgebenden Volumenleiters ab. Nach dem Biot-Savartschen Gesetz läßt sich die von einem Stromdipol erzeugte

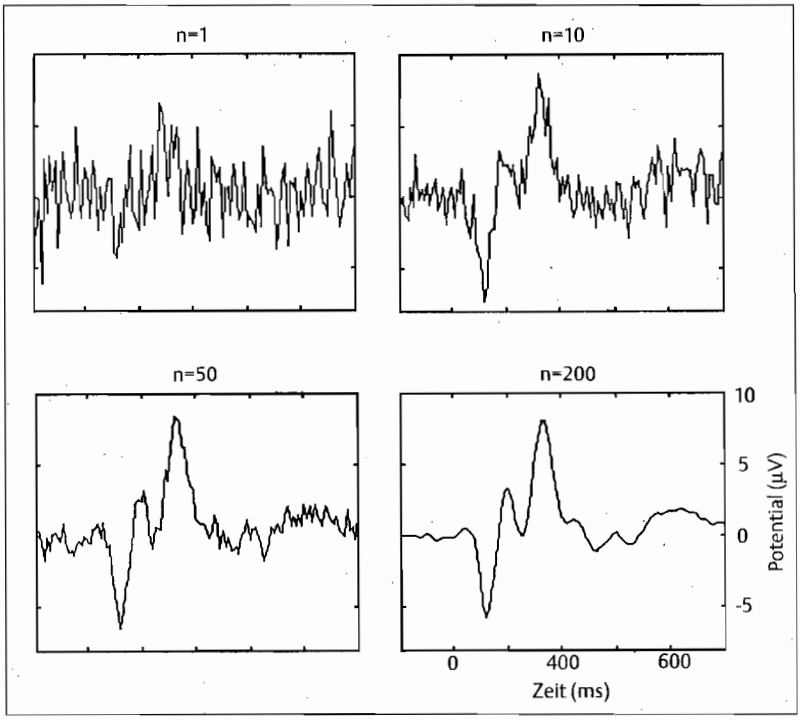

Abb. 1.**13** Extraktion ereigniskorrlierter Potentiale (EKP) aus dem „Roh-" EEG über Mittelung. Die Ableitung erfolgte auf Signalreize in einem auditorischen Oddball-Paradigma von der Elektrodenposition F3 bezogen auf eine mittlere Referenz. Dargestellt ist der Potentialverlauf ohne sowie nach 10, 50 und 200 Mittelungen.

räumliche Verteilung des Magnetfeldes, bestehend aus Primärquelle und Sekundärquelle (Volumenleiteranteil), berechnen. Für die Quellenlokalisation wird aus der gemessenen Magnetfeldverteilung $B_z(x,y,z)$ durch eine Rückrechnung die Magnetfeldquelle bestimmt; diese Lösung ist nicht eindeutig (inverses Problem). Bei unbekannten Quellverteilungen müssen Randbedingungen aus anatomischen und physiologischen Kenntnissen heraus eingeführt werden. Solche Einschränkungen betreffen etwa das Wissen, daß die weiße Hirnsubstanz keine wesentlichen Quellen elektrischer und magnetischer Aktivität außerhalb des Schädels hervorrufen kann, und daß in der grauen Substanz Strompfade senkrecht zu deren Oberfläche ausgerichtet sein müssen, um sich zu in EEG und MEG sichtbarer Aktivität aufzusummieren. Wird die Information bezüglich der räumlichen Struktur der Hirnrinde aus Magnetresonanztomogrammen entnommen, so erhält man annähernd zu jedem Zeitpunkt eine eindeutige Information über

Ausdehnung, Lage und Stärke kortikaler Quellen. Aus der bekannten Quellenstruktur und den Startwerten der Parameter läßt sich eindeutig das zugehörige Feld in bestimmten Raumpunkten berechnen (Vorwärtslösung). Das berechnete und gemessene Feld wird verglichen. Bei Nichtübereinstimmung werden die Quellenparameter über eine Rückrechnung iterativ korrigiert. Stimmen das gemessene und das berechnete Magnetfeld überein, ist die Magnetfeldquelle lokalisiert. Entscheidend für diese Quellenlokalisation sind die Auswertealgorithmen; d.h. welche Quellenmodelle (Dipol, Multidipol, Stromdichteverteilung) und welche Volumenleiter (Halbraum, Kugel, Ellipsoid, realistischer Volumenleiter) für die Signalanalyse verwendet werden.

Die wesentlichen Schritte der Datenauswertung sind

- Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Mittelung und Filtern (Abb. 1.**13**),
- weitere Reduktion der Information durch Berechnung der Stromquellen und Komponentenbildung.

Die räumliche Auflösung ist im wesentlichen durch die Anzahl der Meßpunkte, also der Kanäle in MEG und/oder EEG bestimmt. Dabei erweist sich die gegenseitige Ergänzung von EEG und MEG als vorteilhaft: Selbst bei Einschränkung der Quellen auf den Kortex liefert das EEG keine eindeutige Lösungen, da ca. 2/3 des Kortex in Sulci liegen und allein über das EEG nicht ermittelt werden kann, ob sich Information aus tangential oder radial zur Oberfläche ausgerichteten Stromdipolen abbildet. Das MEG liefert jedoch genau die notwendige Information, welcher Beitrag durch tangentiale Stromdipole generiert wird. Im einfachsten Fall ist zu einer Zeit nur eine fokale Region von weniger als 1/2 cm Durchmesser aktiv und läßt sich somit anhand eines einzelnen äquivalenten Stromdipol beschreiben. Ein Stromdipol wird durch sechs Parameter beschrieben, drei Ortskoordinaten und drei Intensitätskoordinaten (zwei bei magnetischer Modellierung in einer Kugel). Ein auf diesen Koordinaten variierender Dipol ist in den meisten der bisherigen Veröffentlichungen verwendet worden und hat sich als nützlich für die Modellierung früher sensorisch evozierter Potentiale erwiesen (Abb. 1.**14**).

Ausblick

Methodische Themen der näheren Zukunft werden die bessere Ausnutzung der zeitlichen Auflösung des MEG betreffen. Zur Zeit beschränken sich die meisten Arbeiten noch darauf, Stromdichtekurven oder Dipole dem anatomischen Bild zuzuordnen („magnetic source imaging"), während das Potential des MEG in der Zuordnung der zeitlichen Abfolge der Exzitation der verschiedenen aktiven Hirnregionen liegt. Die Integration der verschiedenen Verfahren sollte es erlauben, die im PET oder fMRI gefundenen Koordinaten aktivierter Gebiete als Randbedingung (constraint) zu benutzen, in dessen Vorgaben die Dipolanalyse des MEG gezwungen wird. Ob es gelingen wird, mit diesen Techniken das hehre Ziel

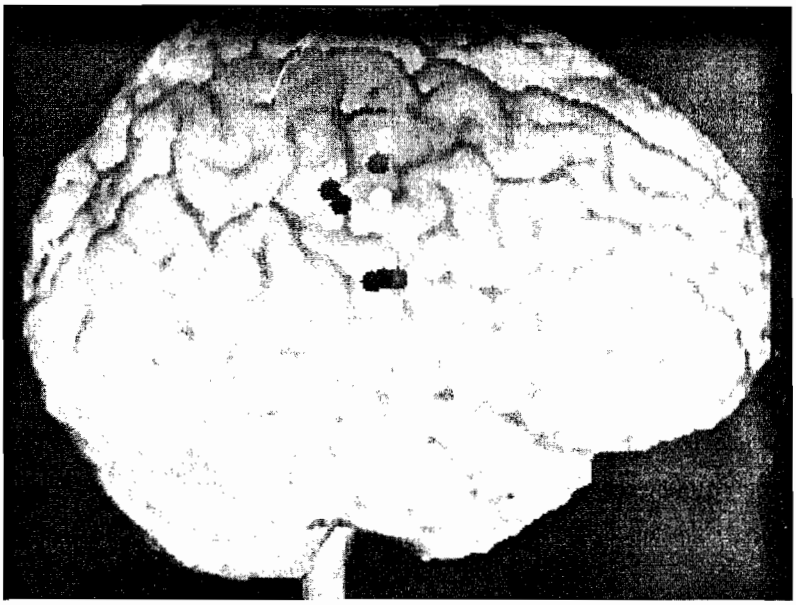

Abb. 1.14 Nach somatosensibler Reizung werden die Orte des nach 25 (D1) bzw. 27 ms (D5) nach Reizbeginn evozierten Äquivalentdipols bestimmt und dem individuellen MRT überlagert. Die medial gelegene Punktwolke entspricht der Aktivierung nach Reizung des linken kleinen Fingers (D5); die lateral gelegene entspricht der Reizung des Daumens (D1). Die verschiedenen weißen Punkte resultieren aus verschiedenen Messungen an auf über Wochen verteilte Sitzungen. Die schwarzen Punkte ergeben sich nach extremer Fingerstimulation durch Lesen der Blindenschrift. Somit zeigt sich einerseits eine gute Reliabilität der Messungen und gleichzeitig eine gebrauchsabhängige Plastizität in der kortikalen Repräsentation der Finger in den somatosensorischen Projektionsarealen. Im Falle von 2 oder mehreren gleichzeitig aktiven Quellen nimmt die räumliche Auflösung deutlich ab. Eine zuverlässige Trennung der Quellen wird mit abnehmender Distanz zwischen den Quellen schwieriger, so daß für Distanzen unterhalb einer bestimmten Grenze, dem kritischen Interquellenabstand, die Quellen nicht von einer einzelnen äquivalenten Quelle unterschieden werden können.

einer Synthese lokalisationistischer und holistisch-netzwerkanalytischer Ansätze zu erreichen, sei dahingestellt. Für die nähere Zukunft scheint nicht so sehr ein Bedarf an der Schaffung immer teuerer und komplizierterer Maschinerie zu bestehen, als vielmehr an der Entwicklung intelligenter Studien, um sinnvolle Fragestellungen zu beantworten.