

Jürgen Baudewig

**Kombination der neurofunktionellen
Magnetresonanz-Tomografie mit
neurophysiologischen Methoden
(EEG, TMS und tDCS)**



Cuvillier Verlag Göttingen

**Kombination der neurofunktionellen
Magnetresonanz-Tomografie mit
neurophysiologischen Methoden
(EEG, TMS und tDCS)**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt von
Jürgen Baudewig
aus Nordstrand

Göttingen 2001

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Baudewig, Jürgen:

Kombination der neurofunktionellen Magnetresonanz-Tomografie mit
Neurophysiologischen Methoden (EEG, TMS und tDCS) /

vorgelegt von Jürgen Baudewig. -

1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2001

Zugl.: Göttingen, Univ., Diss., 2001

ISBN 3-89873-366-1

D 7

Referent: Prof. Dr. N. Elsner

Korreferent: Prof. Dr. F. W. Schürmann

Tag der mündlichen Prüfung: 01.11.2001

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2002

Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen

Telefon: 0551-54724-0

Telefax: 0551-54724-21

www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung
des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile
daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie)
zu vervielfältigen.

1. Auflage, 2001

Gedruckt auf säurefreiem Papier

ISBN 3-89873-366-1

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Jens Frahm, dem Leiter der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH, der wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Bei Prof. Dr. Norbert Elsner möchte ich mich für die Betreuung der Arbeit seitens der biologischen Fakultät an der Georg-August-Universität Göttingen herzlich bedanken.

Den Mitarbeitern der Abt. Klin. Neurophysiologie am Universitätsklinikum in Göttingen danke ich für die lange Zusammenarbeit, während der ich neurophysiologische Untersuchungsmethoden kennenlernte. Dabei seien Dr. Hans-Joachim Bittermann (EEG), Dr. Frithjof Tergau (TMS) und Dr. Michael Nitsche (tDCS) noch einmal besonders genannt. Auch Prof. Dr. Walter Paulus danke ich noch einmal ausdrücklich dafür, daß er mir den Einstieg in die neurofunktionelle Bildgebung ermöglicht hat.

Allen Mitarbeitern der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH gebührt eine besondere Erwähnung. Zum einen wegen der ausgezeichneten fachlichen Arbeitsatmosphäre mit Möglichkeiten zur interdisziplinären Diskussion und Erarbeitung wissenschaftlicher Ergebnisse. Aber zum anderen aber auch für das persönliche Umfeld, daß für mich dazu geführt hat in allen Kollegen weit mehr als nur Arbeitskollegen zu sehen. Besonders seien hier noch einmal mein Zimmerkollege Dr. Peter Dechent und auch Dr. Klaus-Dietmar Merboldt herausgehoben. Aber auch mit allen anderen wünsche ich mir noch viele packende Begegnungen an der Briefwaage oder am „Kicker“.

Mein Dank gilt vor allem auch meiner Frau Dr. Gisela Nissen-Baudewig, der nicht nur eine besondere Rolle in meinem Leben sondern insbesondere auch bei der Entstehung dieser Arbeit zukommt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Problemstellung	1
2	Grundlagen	3
2.1	Magnetresonanz-Tomografie	3
2.1.1	Grundlagen der Magnetischen Resonanz (MR).....	3
2.1.2	Bilderzeugung in der MRT	11
2.2	Neurofunktionelle MRT	21
2.2.1	Signalphysiologische Grundlagen	22
2.2.2	Meßtechniken der neurofunktionellen MRT	25
2.2.3	Paradigmen in der neurofunktionellen MRT	26
2.2.4	Auswertung neurofunktioneller MRT-Aufnahmen	30
2.3	Elektroenzephalogramm (EEG)	40
2.3.1	Physiologische Grundlagen	40
2.3.2	Aufzeichnung des EEG.....	41
2.3.3	Bedeutung des EEG in der Epilepsiediagnostik	43
2.4	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	44
2.4.1	Technische Grundlagen	44
2.4.2	Kombination der TMS mit neurofunktioneller Bildgebung	47
2.5	Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)	50
3	EEG und neurofunktionelle MRT	53
3.1	Störungen der MR-Tomografie durch das EEG.....	53
3.2	Veränderungen des EEG durch die MR-Tomografie.....	58
3.3	Fallstudie Epilepsie: Simultanes EEG und MR-Tomografie	61
3.4	Perspektiven der Kombination von EEG und MR-Tomografie.....	67

4	TMS und neurofunktionelle MR-Tomografie	69
4.1	Störungen der MR-Tomografie durch die TMS	69
4.1.1	Störungen durch die Spule	69
4.1.2	Störungen durch die Pulse	73
4.1.3	Störungen durch den Stimulator	75
4.2	Auswirkungen des statischen Magnetfeldes auf die TMS	76
4.3	Synchronisation der TMS mit der neurofunktionellen MR-Tomografie	76
4.4	Anwendung der neurofunktionellen MR-Tomografie während repetitiver TMS	77
4.4.1	Repetitive TMS im Block-Design	77
4.4.2	Ereigniskorrelierte repetitive TMS	82
4.4.3	Diskussion der Ergebnisse	89
4.5	Perspektiven der Kombination von TMS und neurofunktioneller MR-Tomografie...	91
5	tDCS und neurofunktionelle MR-Tomografie	93
5.1	Anwendung der tDCS im MR-System	93
5.2	Modulation der Ergebnisse neurofunktioneller MR-Tomografie durch tDCS	95
5.3	Perspektiven der Kombination von tDCS und neurofunktioneller MR-Tomografie	101
6	Zusammenfassung und Ausblick	103
	Literaturverzeichnis	105
	Verzeichnis eigener Publikationen	116
	Lebenslauf	117

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kernspin.....	4
Abbildung 2:	Präzession.....	5
Abbildung 3:	Longitudinalmagnetisierung	6
Abbildung 4:	Transversalmagnetisierung	7
Abbildung 5:	Longitudinalrelaxation.....	8
Abbildung 6:	Zeitverlauf der Longitudinalrelaxation	9
Abbildung 7:	Transversalrelaxation.....	9
Abbildung 8:	Zeitverlauf der Transversalrelaxation	10
Abbildung 9:	FID.....	11
Abbildung 10:	Abhängigkeit der Resonanzfrequenz von der lokalen Feldstärke	12
Abbildung 11:	Schematische Darstellung des Prinzips zur schichtselektiven Anregung.....	13
Abbildung 12:	Frequenzkodierung	14
Abbildung 13:	Phasenkodierung.....	15
Abbildung 14:	Spin-Echo	16
Abbildung 15:	Gradienten-Echo	17
Abbildung 16:	Gradientenschema der FLASH-Sequenz	19
Abbildung 17:	Schematische Darstellung der EPI-Gradientenechotechnik.....	20
Abbildung 18:	Schematischer Ablauf einer neurofunktionellen Untersuchung	23
Abbildung 19:	Vergleich unterschiedlicher Kontraste in der MRT.	25
Abbildung 20:	Traditionelles Block-Design einer neurofunktionellen Untersuchung	27
Abbildung 21:	Projektionssystem.....	28
Abbildung 22:	Ereigniskorreliertes Versuchsdesign einer neurofunktionellen Untersuchung.....	29
Abbildung 23:	Differenzmethode	31
Abbildung 24:	Zeitverlauf der Signalintensität in einem aktivierten Bildelement.	33
Abbildung 25:	Schematische Darstellung von Ablauf und Auswertung eines Experimentes	34
Abbildung 26:	Histogramm der Verteilung aller Korrelationskoeffizienten.....	38
Abbildung 27:	Ausschnittsvergrößerung aus dem Bereich der positiven Korrelationen.....	39
Abbildung 28:	Phosphene durch Magnetfelder.....	44
Abbildung 29:	Beispiele für die in der TMS oft eingesetzten Schmetterlingsspulen.....	46
Abbildung 30:	Abhängigkeit der Nacheffekte anodaler tDCS von der Stimulationsdauer.	51
Abbildung 31:	Vorverstärker für die EEG Ableitung	54
Abbildung 32:	Suszeptibilitätsartefakte durch EEG-Elektroden und Elektrodenpaste am Phantom	56
Abbildung 33:	Suszeptibilitätsartefakte durch EEG-Elektroden am Menschen.....	57
Abbildung 34:	EEG außerhalb des MR-Tomografen	61
Abbildung 35:	Lokalisation der funktionell untersuchten Schichten	62
Abbildung 36:	EEG-Abschnitte, die im MR-Tomografen aufgenommen wurden.	63
Abbildung 37:	Zeitverlauf der Signalintensität in einem 6-minütigen Experiment.....	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 38:	Korrigierter Zeitverlauf.....	65
Abbildung 39:	BOLD-Aktivierungskarten des Patienten.....	66
Abbildung 40:	Zeitverlauf der Signalintensität in den aktivierten Bildelementen	66
Abbildung 41:	(nächste Seite) Suszeptibilitätsartefakte am Phantom durch eine TMS-Spule.....	70
Abbildung 42:	(vorherige Seite) Suszeptibilitätsartefakte am Menschen durch eine TMS-Spule	73
Abbildung 43:	Auswirkungen eines TMS-Pulses während der EPI-Aufnahme	74
Abbildung 44:	Schema des Block-Design bei kombinierter rTMS und MRT	79
Abbildung 45:	TMS-Pulse während der EPI Akquisition.....	80
Abbildung 46:	Aktivierungskarten nach TMS im Block-Design	81
Abbildung 47:	Hämodynamische Verzögerung bei ereigniskorreliertem Design	83
Abbildung 48:	Schema des ereigniskorrelierten Designs bei kombinierter rTMS und MRT	84
Abbildung 49:	Aktivierungskarte nach kurzen Fingerbewegungen	87
Abbildung 50:	Aktivierungskarte nach SFO, M1 110%, M1 90% und LPC 110%.....	88
Abbildung 51:	BOLD-Signalverlauf in M1 nach rTMS	89
Abbildung 52:	Suszeptibilitätsartefakte durch tDCS-Elektroden.....	94
Abbildung 53:	Aktivierungskarten für Fingerbewegungen vor und nach kathodaler tDCS.....	98
Abbildung 54:	Aktivierungskarten für Fingerbewegungen vor und nach anodaler tDCS	99

Abkürzungsverzeichnis

γ	gyromagnetisches Verhältnis
ω_0	Präzessionsfrequenz, Resonanzfrequenz
Δr	Schichtdicke
α	Anregungswinkel, Kippwinkel
Ag-AgCl	Silber-Silberchlorid
AUD	auditorische Kortex
B_0	statisches Magnetfeld
B_1	elektromagnetisches Wechselfeld
BOLD	Blood Oxygene Level Dependent
cc	Korrelationskoeffizient (correlation coefficient)
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EPI	Echo Planar Imaging
FID	freier Induktionsabfall (Free Induction Decay)
FLASH	Fast Low Angle Shot
fMRT	(neuro-)funktionelle Magnet Resonanz Tomografie
G	Magnetfeldgradient
G_s	Schichtselektionsgradient
HF	Hochfrequenz
ISI	Inter-Stimulus-Intervall
KST	Kernspin-Tomografie
LPC	laterale prämotorische Kortex
LTD	long-term depression
LTP	long-term potentiation
M_0	Gleichgewichtsmagnetisierung
M1	primärer motorischer Kortex
MEP	motor evoked potential (MSAP)
MHz	Megahertz
MR	Magnetische Resonanz
MRI	Magnetic Resonance Imaging

Abkürzungsverzeichnis

MRT	Magnet Resonanz Tomografie
MSAP	Muskelsummenaktionspotential
MT	motorische Schwelle (englisch: motor threshold)
$M_{x,y}$	Quermagnetisierung
M_z	Longitudinalmagnetisierung
NMRT	nukleare Magnet Resonanz Tomografie
N_p	Anzahl der Phasenkodierschritte
PET	Positronen Emissions Tomografie
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluß
ROI	region of interest
rTMS	rhythmische TMS (repetitive TMS)
SMA	supplementär-motorisches Areal
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (englisch: signal noise ratio)
SPECT	single photon emission tomography
T	Tesla
T_1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
T_2	Spin-Spin-Relaxationszeit
T_2^*	effektive Spin-Spin-Relaxationszeit
T_2'	tatsächliche Spin-Spin-Relaxationszeit
tDCS	transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom (englisch: transcranial direct current stimulation)
TE	Echozeit
TES	transkranielle elektrische Stimulation
TMS	transkranielle magnetische Stimulation
TR	Repetitionszeit
TTL	Transistor Transistor Logic

1 Einleitung und Problemstellung

Seit etwa 10 Jahren steht mit der neurofunktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) ein Verfahren zur Verfügung, mit dem nicht-invasiv und ohne ionisierende Strahlung neuronale Aktivität im menschlichen Hirn dargestellt werden kann. Während methodische Entwicklungen kontinuierlich fortschreiten, hat die fMRT bereits eine Vielzahl von Anwendungen in den systemischen Neurowissenschaften gefunden. Sie reichen von der Darstellung kortikaler Repräsentationen einfacher sensorischer Reizverarbeitungen bis hin zu Untersuchungen komplexer kognitiver Vorgänge.

Da bei der fMRT die enge Kopplung zwischen neuronaler Tätigkeit und Blutversorgung der aktiven Neuronenpopulationen zum Nachweis der mit der jeweiligen Aufgabenstellung befaßten Hirnareale genutzt wird, ist die zeitliche Auflösung des Verfahrens durch die hämodynamisch vermittelte Antwort auf den Bereich von Sekunden beschränkt. Dagegen gestatten neurophysiologische Methoden wie das Elektroenzephalogramm (EEG) die Beobachtung neuronaler Ereignisse mit einer Genauigkeit im Bereich von Millisekunden. Da die elektrophysiologischen Methoden im Vergleich zur fMRT jedoch nur eine grobe räumliche Zuordnung der Signalquellen erlauben, ist es wünschenswert, beide Ansätze miteinander zu verbinden.

Ein Ziel dieser Arbeit ist es daher, die neurofunktionelle Magnetresonanztomografie mit einer zeitgleichen Aufzeichnung des EEG zu kombinieren und auf diese Weise eine Verbesserung der raumzeitlichen Auflösung bei der Analyse vor allem kurzer kortikaler Ereignisse zu erreichen. Darüber hinaus sollen mit der fMRT die kortikalen Wirkungen derjenigen Methoden genauer untersucht werden, die heute in der Neurophysiologie zur nicht-invasiven elektromagnetischen Stimulation des menschlichen Gehirns Anwendung finden. Beiträge zum Verständnis des Mechanismus werden insbesondere für die transkranielle Magnetstimulation (TMS) und die Stimulation mit schwachem Gleichstrom (tDCS) erwartet.

fMRT und EEG

Die Kombination von EEG und fMRT verspricht bei der Diagnose und Behandlung der Epilepsie eine Möglichkeit zur Lokalisation derjenigen Kortexareale, die mit der Erkrankung in einem ursächlichen Zusammenhang stehen. Da epileptoforme elektrische Entladungen nur wenige Millisekunden dauern, konnten sie bisher mit keinem bildgebenden Verfahren erfaßt werden. Durch eine simultane Aufzeichnung von EEG und fMRT ergibt sich nun die Möglichkeit, die hämodynamische Reaktion als Folge der epileptoformen Entladung mit Hilfe der EEG-Abnormalitäten aufzuspüren und räumlich aufgelöst darzustellen. In dieser Dissertation sollen die technischen Schwierigkeiten der EEG-Ableitung im Magnetfeld bzw. während der fMRT-Messung analysiert und Lösungsmöglichkeiten gesucht werden. Weiterhin soll der klinische Nutzen einer kombinierten EEG-fMRT-Untersuchung exemplarisch am Beispiel der Epilepsie geprüft werden.

fMRT und TMS

Bei der transkraniellen Magnetstimulation induziert ein starker magnetischer Puls an der Kopfoberfläche einen kurzen Stromfluß in darunterliegenden Hirnarealen. Dieses vor 25 Jahren entwickelte Verfahren findet zur Zeit neben der Bestimmung zentral-motorischer Nervenleitungszeiten bei Schädigungen des peripheren Nervensystems erste Anwendungen in der Behandlung von Depressionen. Die Kombination mit der fMRT bietet sich an, da der genaue Wirkungsort und Mechanismus der TMS nicht geklärt ist. Im Rahmen dieser Dissertation sollen die technischen Voraussetzungen für die TMS im Magnetfeld bzw. während der Bildgebung definiert sowie erste Anwendungen simultaner TMS und fMRT-Messungen an Versuchspersonen durchgeführt werden.

fMRT und tDCS

Die transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom ist eine Methode, mit der die Erregbarkeit stimulierter Kortexareale beeinflußt werden kann. Im Gegensatz zur TMS ist dieses neurophysiologische Verfahren relativ einfach im Magnetfeld durchzuführen. Allerdings gilt dies aus Sicherheitsgründen zur Zeit noch nicht für die Dauer der eigentlichen Bildgebung. Da auch für die tDCS der Wirkungsmechanismus weitgehend ungeklärt ist, soll in dieser Arbeit mit Hilfe der fMRT untersucht werden, wie sich die modulatorischen Effekte der tDCS auf die kortikalen Repräsentationen von sensomotorischen Aktivitäten auswirken.

2 Grundlagen

2.1 Magnetresonanz-Tomografie

Vereinfacht kann man eine magnetresonanz-tomografische Untersuchung durch folgende 4 Schritte charakterisieren:

1. Eine Probe (z.B. eine Person) wird in ein starkes Magnetfeld gebracht.
2. Eine Radiowelle wird eingestrahlt.
3. Diese Radiowelle wird teilweise wieder abgestrahlt.
4. Das Signal wird gemessen und zur Bild-Rekonstruktion genutzt.

Anhand dieser Schritte sollen in diesem Abschnitt die Grundprinzipien einer magnetresonanz-tomografischen Untersuchung erläutert werden. Für eine entsprechende Untersuchung haben sich einige unterschiedliche Bezeichnungen etabliert. Während sich im englischsprachigen Raum nahezu durchgängig „Magnetic Resonance Imaging“ bzw. das Kürzel MRI durchgesetzt hat, gibt es in der deutschen Sprache mehrere gebräuchliche Bezeichnungen für dieses Verfahren. Neben der Bezeichnung Kernspin-Tomografie (KST) findet sich vor allen der Begriff Magnetresonanz-Tomografie bzw. MR-Tomografie (MRT), der hier benutzt werden soll.

2.1.1 Grundlagen der Magnetischen Resonanz (MR)

Die Grundlage für die MRT ist die magnetische Eigenschaft der Wasserstoffkerne. Es gibt zwar auch andere Elemente, die man für die Bildgebung nutzen kann, aber in dieser Arbeit werden ausschließlich Messungen mit Protonen dargestellt. Deshalb soll auch das Prinzip der magnetischen Resonanz nur anhand von Protonen erläutert werden. Weitergehende und allgemeinere Betrachtungen findet man z.B. in Stark 1999, Elster 1994.

2.1.1.1 Kernspin

Protonen, die Kerne des Elementes Wasserstoff, kann man als kleine Teilchen mit einer positiven Ladung ansehen. Diese Kerne drehen sich ständig um ihre eigene Achse – man bezeichnet dies als Spin – daher erklärt sich der Begriff „Kernspin“-Tomografie.

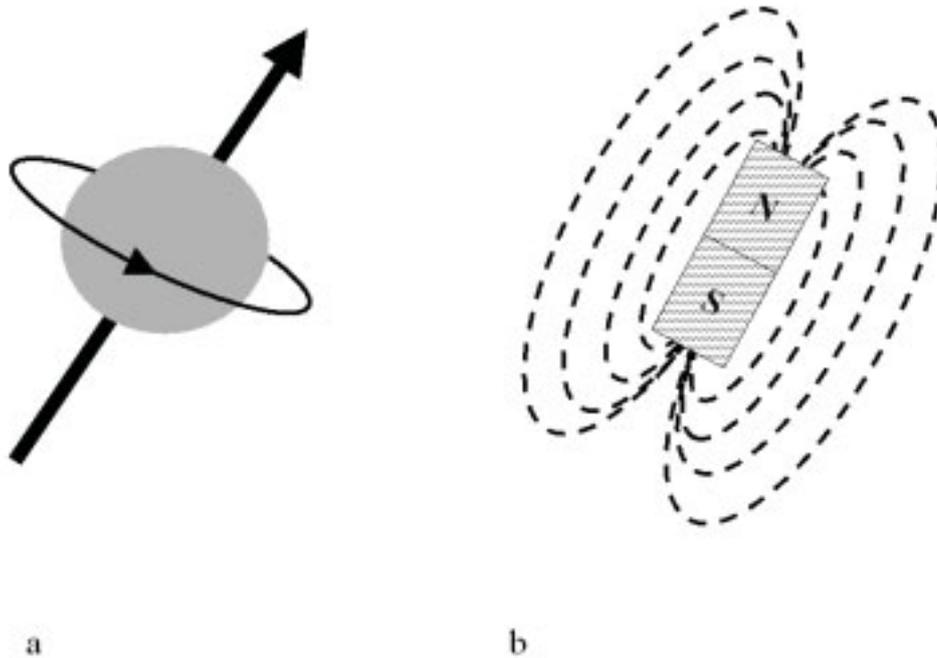


Abbildung 1: Kernspin

(a) Protonen drehen sich um ihre eigene Achse. Die damit verbundene Bewegung der positiven Ladung des Protons erzeugt ein Magnetfeld. Deshalb kann man jedes Proton auch als kleinen Stabmagneten ansehen (b).

Durch die Bewegung der positiven Ladung hat jeder Wasserstoffkern ein magnetisches Dipolelement. Somit kann man jedes Proton als kleinen Stabmagneten ansehen. Da die Verteilung und insbesondere die Ausrichtung der magnetischen Dipolmomente in einer makroskopischen Probe aber willkürlich ist, heben sich die auftretenden Kräfte gegenseitig auf, so daß keine makroskopische Magnetisierung meßbar ist. Werden die Protonen in ein starkes Magnetfeld gebracht, ändert sich dieses Verhalten. Die Dipolelemente richten sich dann anhand des externen Magnetfeldes aus. Anders als eine Kompaßnadel, die sich immer zu einem Pol ausrichtet, gibt es für die Protonen oder genauer gesagt für deren Drehimpulsvektor zwei mögliche Ausrichtungen: parallel zum externen Magnetfeld oder genau entgegengesetzt – also anti-parallel. Diese beiden Ausrichtungen entsprechen unterschiedlichen Energieniveaus, die auch als Kern-Zeeman-Niveaus bezeichnet werden. Da die parallele Ausrichtung energetisch günstiger ist als die anti-parallele, sind mehr Protonen parallel ausgerichtet.

2.1.1.2 Präzession und Larmorfrequenz

Ersetzt man die quantenmechanische Betrachtungsweise durch ein klassisches Bild, dann führen die Protonen eine Präzessionsbewegung um die Feldlinien des externen Magnetfeld herum aus. Diese Bewegung kann man sich wie das „Torkeln“ eines Kreisels vorstellen:

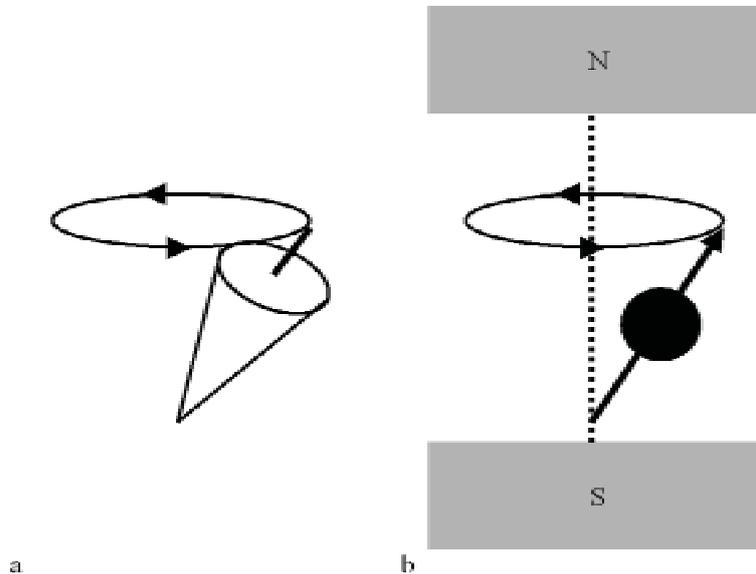


Abbildung 2: Präzession

(a) Das „Torkeln“ des Spins wird Präzessionsbewegung bezeichnet. (b) Die Frequenz dieser Bewegung wird durch die Stärke des externen Magnetfeldes bestimmt, das die Spins gewissermaßen einspannt.

Die Frequenz ω_0 dieser Präzessionsbewegung ist linear abhängig von der Stärke des externen Magnetfeldes. Diese Beziehung wird in der Larmorgleichung dargestellt:

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

ω_0 = Präzessionsfrequenz in Megahertz (MHz)

γ = gyromagnetisches Verhältnis

B_0 = Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla (T)

Bildlich kann man sich diese Beziehung wie folgt vorstellen: Das Proton wird zwischen den Polen des externen Magnetfeldes eingespannt. Je stärker diese einspannende Kraft ist, desto höher ist die Frequenz, mit der es präzessiert – vergleichbar mit der Frequenz einer Gitarrensaite. Das gyromagnetische Verhältnis ist eine Konstante der unterschiedlichen chemischen Elemente und beträgt für Protonen ca. 42,5 MHz/T. Da alle hier vorgestellten MRT-Untersuchungen bei 2 Tesla durchgeführt wurden, beträgt die Präzessionsfrequenz in den Untersuchungen 85 MHz.

2.1.1.3 Longitudinalmagnetisierung

Mit Hilfe der nachfolgenden Abbildung soll erläutert werden, wie eine nicht-magnetische Probe, die in ein starkes Magnetfeld eingebracht wird, selbst magnetisch wird.

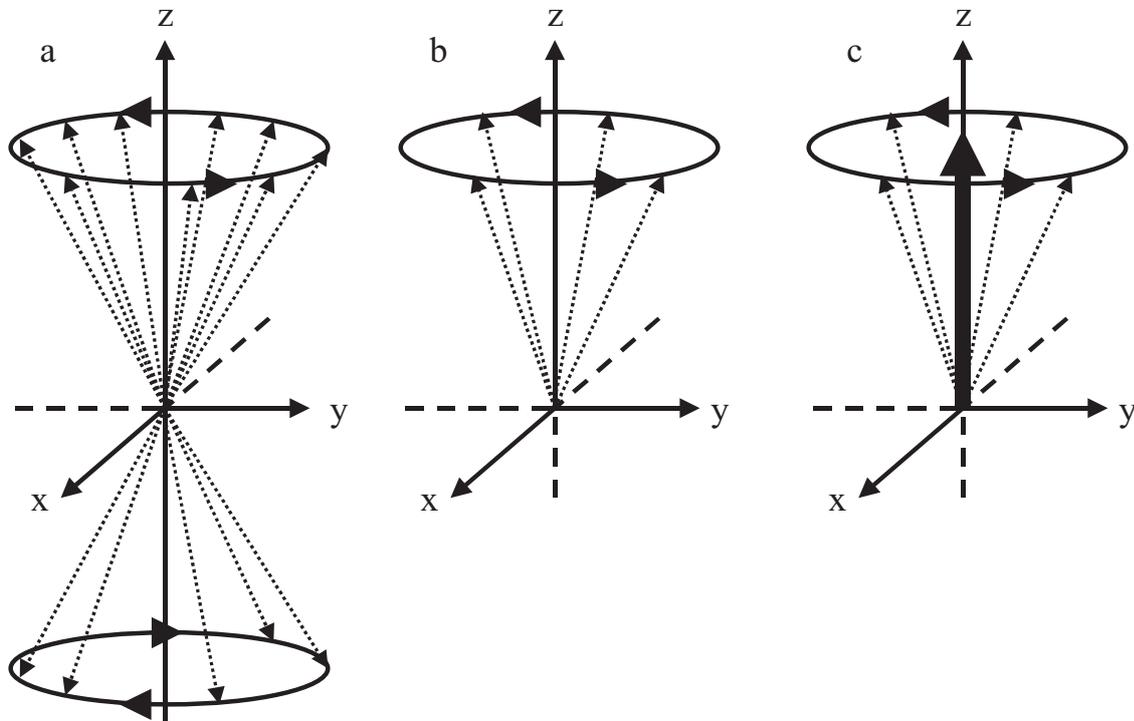


Abbildung 3: Longitudinalmagnetisierung

Im ersten Teil der Abbildung werden präzessierende Wasserstoffkerne in einem starken externen Magnetfeld der Richtung z dargestellt. In dieser Abbildung wird auch angedeutet, daß die Anzahl der Protonen, die sich anti-parallel ausgerichtet haben, ein wenig kleiner ist als diejenigen, die sich parallel ausgerichtet haben. Andererseits kann man sich leicht vorstellen, daß für jedes anti-parallel ausgerichtete Proton genau ein parallel ausgerichtetes Proton existiert, das zu jedem Zeitpunkt genau in die entgegengesetzte Richtung zeigt. Für jedes solches Paar gilt aber, daß sich die magnetischen Kräfte gegenseitig aufheben. Da mehr Protonen parallel als anti-parallel ausgerichtet werden, verbleiben einige parallel ausgerichtete Protonen, deren Kräfte nicht aufgehoben werden (Teil b der Abbildung 3). Die verbliebenen Protonen haben auch magnetische Kräfte in den Richtungen x und y . Da alle Protonen mit unterschiedlicher Phase präzessieren, heben sich diese Anteile der Kräfte jedoch auf und es verbleibt nur eine Komponente, die exakt mit dem externen Magnetfeld ausgerichtet ist (fetter

Pfeil in Teil c der Abbildung 3). Diese Magnetisierung wird Longitudinalmagnetisierung genannt und wird zur Erzeugung eines MR-Signals genutzt.

2.1.1.4 Transversalmagnetisierung durch HF-Pulse

Weiter oben wurde bereits erwähnt, daß die parallele Ausrichtung der Protonen zum externen Magnetfeld energetisch günstiger ist als die anti-parallele Ausrichtung. Überträgt man nun zusätzliche Energie auf die Protonen, so verändert sich die Besetzungsdifferenz der beiden Energiezustände. Oder bildlich gesprochen: nach einer Energieübertragung sind mehr Protonen anti-parallel ausgerichtet als vorher. Die Energieübertragung findet durch die Anwendung eines Hochfrequenzimpulses (oder kurz: HF-Pulses) statt. Den HF-Puls kann man auch als Anlegen eines magnetischen Wechselfeldes B_1 ansehen und somit formal mit

$$B_{HF} = 2B_1 \cos(\omega t)$$

B_1 = Amplitude des Wechselfeldes

t = Zeit

beschreiben. Ein solches Feld kann in zwei entgegengesetzt rotierende Felder mit den Frequenzen ω und $-\omega$ zerlegt werden. Schwingt dieses Feld gerade mit der Larmorfrequenz, also der Präzessionsgeschwindigkeit der Protonen, so absorbieren die Protonen Energie. Diese Energieaufnahme des Spinsystems äußert sich darin, daß einige der Protonen von der parallelen in die anti-parallele Ausrichtung überführt werden.

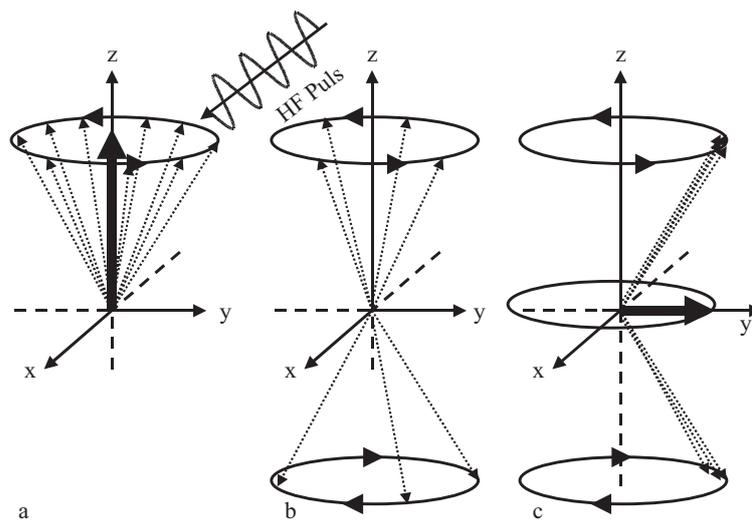


Abbildung 4: Transversalmagnetisierung

Eine Auswirkung eines HF-Pulses ist also die Abnahme der Longitudinalmagnetisierung. Ein weiterer Effekt des HF-Pulses bzw. des Anlegen des Wechselfeldes ist die Ausrichtung der Phasenlage der präzessierenden Kernmomente an die Phasenlage des HF-Pulses oder anders gesagt, die Synchronisation der präzessierenden Kernmomente. Dadurch entsteht eine makroskopische Magnetisierung in der xy -Ebene, die sich mit den präzessierenden Protonen bewegt. Die so entstandene Transversalmagnetisierung B_{xy} kann mit einer Antenne als Spannungsimpuls gemessen werden, der das eigentliche MR-Signal darstellt.

2.1.1.5 Relaxation

Die oben beschriebene Situation, bei der die longitudinale Magnetisierung mittels eines HF-Pulses in eine meßbare transversale Magnetisierung umgewandelt wird, kann man als Störung des Gleichgewichtszustandes durch den HF-Puls ansehen. Nach dem Abschalten des HF-Pulses wird das beobachtete System wieder in den alten Gleichgewichtszustand zurückkehren. Dabei kann man zwei getrennt voneinander ablaufende Prozesse beobachten: zum einen die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung und zum Anderen den Verlust der transversalen Magnetisierung. Zwar setzen beide Prozesse zeitgleich nach Abschalten des HF-Pulses ein, sie haben aber verschiedene physikalische Ursachen und daher unterschiedliche Zeitkonstanten.

2.1.1.5.1 Longitudinalrelaxation

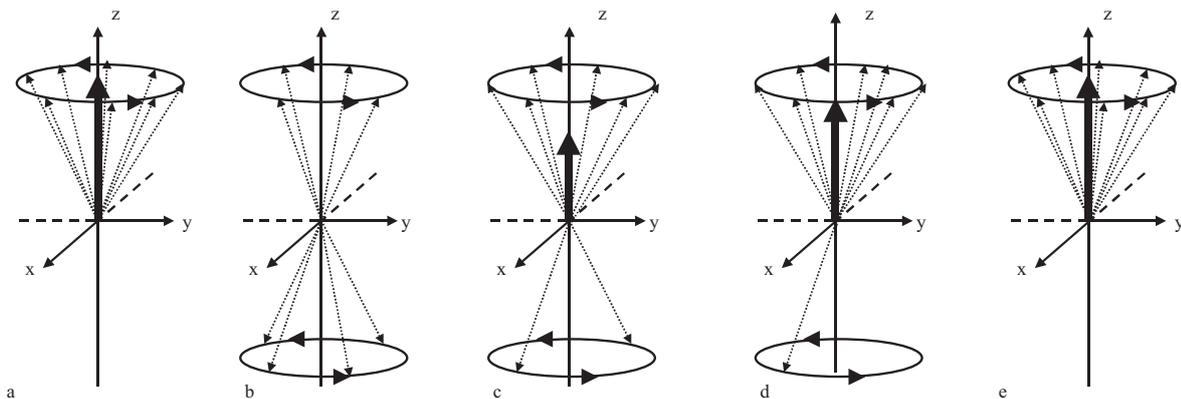


Abbildung 5 Longitudinalrelaxation

Die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung hat ihre Ursache im Energieaustausch der Protonen mit ihrer Umgebung. Die Longitudinalmagnetisierung war durch die Einstrahlung eines HF-Pulses und damit mit der Übertragung von Energie entstanden. Die

Geschwindigkeit, mit der das Spinsystem die Energie wieder abgibt und damit die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 wieder hergestellt wird, bezeichnet man als Spin-Gitter-Relaxation, da die Energie der präzessierenden Protonen (der Spins) an das Gittersystem der umgebenden Moleküle abgegeben wird.

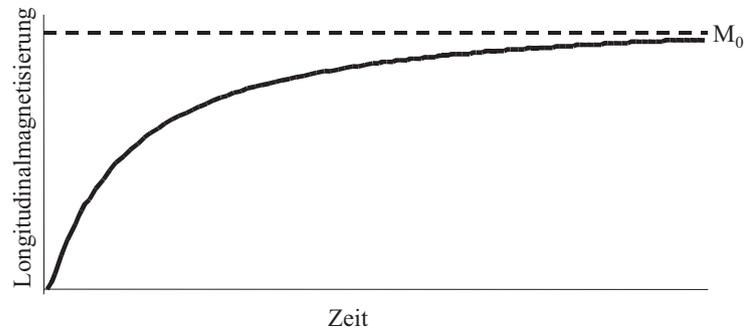


Abbildung 6: Zeitverlauf der Longitudinalrelaxation

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 ist definiert durch:

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)$$

und ist somit eine Zeitkonstante, die die Rückkehr zur Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 beschreibt.

2.1.1.5.2 Transversalrelaxation

Der Zeitverlauf der Abnahme der transversalen Magnetisierung M_{xy} wird durch die Zeitkonstante T_2 beschrieben. Der zugehörige Prozeß der transversalen Relaxation wird auch als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet.

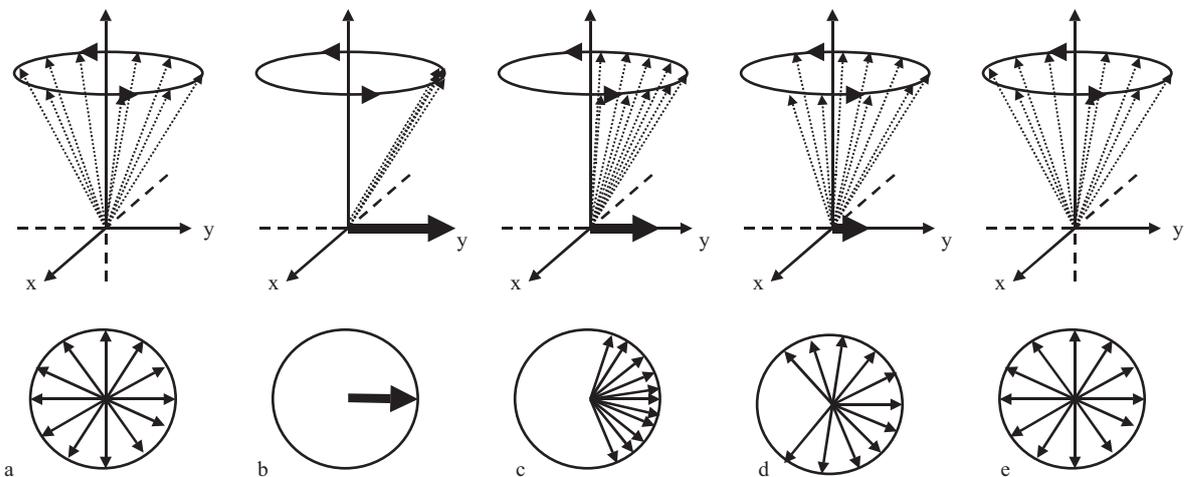


Abbildung 7: Transversalrelaxation

Die transversale Magnetisierung entsteht durch die Phasenkohärenz der Spins nach einem HF-Puls. Diese Phasenkohärenz geht mit der Relaxationszeit T_2 wieder verloren und damit verringert sich auch die Transversalmagnetisierung. Deshalb wird T_2 auch als Phasengedächtniszeit bezeichnet.

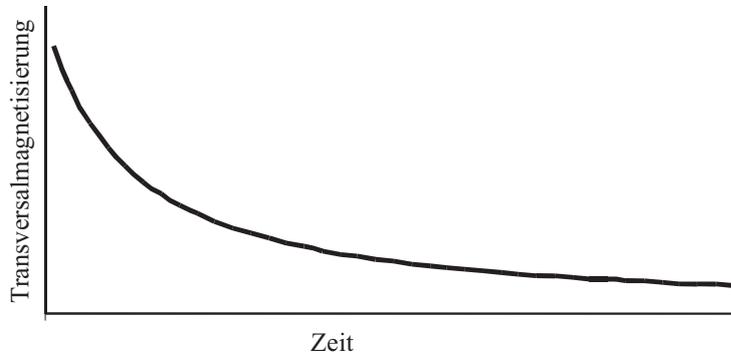


Abbildung 8: Zeitverlauf der Transversalrelaxation

Definiert wird T_2 durch

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right)$$

und ist also die Zeitkonstante, die den Verlust der Quermagnetisierung M_{xy} beschreibt.

Die klassische Interpretation erklärt den Verlust der Phasenkohärenz durch Energieübertragungen von einem Kern auf einen anderen. Die Energie des System bleibt dabei konstant, die Phasenbeziehung der Kernspins geht jedoch verloren.

Durch die Umklappprozesse in der T_1 -Relaxation wird ebenfalls die Phasenkohärenz zerstört, wodurch sich die tatsächliche Spin-Spin-Relaxationszeit T_2^{\parallel} ergibt:

$$\frac{1}{T_2^{\parallel}} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{2T_1}$$

Zusätzlich zur T_2 -Relaxation wird eine Abnahme der transversalen Magnetisierung durch die Feldinhomogenität des statischen Magnetfeldes (B_0) bewirkt. In einem nicht vollkommen homogenen Feld ändert sich die Resonanz bei einem Ortswechsel aufgrund von Molekularbewegungen geringfügig. Dadurch verändert sich auch die Phasenlage des magnetischen Momentes. Diese Einflüsse führen zu einer zusätzlichen Signalverminderung, die zur effektiven Spin-Spin-Relaxationszeit T_2^* führen:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{2T_1} + \gamma\Delta B_0 + K$$

2.1.1.6 FID

Im vorangegangenen Abschnitt wurde erläutert, wie mit Hilfe eines HF-Pulses eine Transversalmagnetisierung erreicht werden kann (siehe Abbildung 4). Diesen in der xy -Ebene rotierenden Summenvektor kann man natürlich auch als schnell fluktuierendes Magnetfeld bzw. als HF-Signal ansehen. Ein HF-Signal kann man mit einer Antenne empfangen und aufzeichnen. Das Signal besitzt eine konstante Frequenz, da der Summenvektor mit der Präzessionsfrequenz rotiert. Das Signal wird aber schnell schwächer, da die Transversalmagnetisierung mit der oben eingeführten Zeitkonstante T_2^* abnimmt.

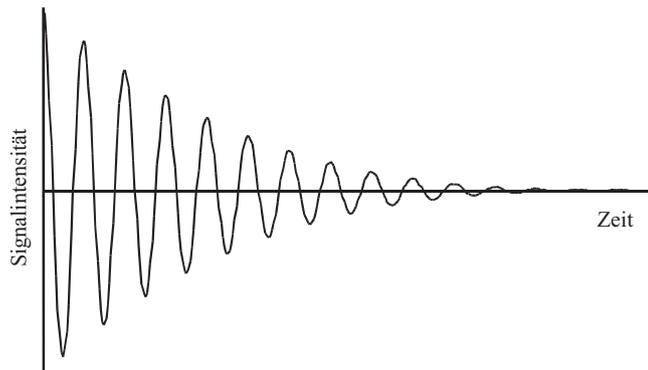


Abbildung 9: FID

Dieses HF-Signal wird als FID-Signal (Free Induction Decay) bezeichnet und ist die Grundlage für die Magnetresonanz-Tomografie.

2.1.2 Bilderzeugung in der MR-Tomografie

Im folgenden Abschnitt soll erläutert werden, wie das bisher beschriebene Signal in einer Probe lokalisiert und somit zur Bilderzeugung genutzt werden kann. Dabei wird hier ausschließlich die sogenannte Fourierbildgebung beschrieben. Für dieses Verfahren ist es notwendig, daß das statische homogene Magnetfeld schnell und präzise in allen drei Raumrichtungen moduliert werden kann. Diese Veränderung des statischen Magnetfeldes erfolgt durch Gradientenspulen, die die Modulation des Feldes durch Überlagerung zusätzlicher Felder erlauben. Die in dieser Arbeit gezeigten MR-Bilder wurden mit einem Gradientensystem erzeugt, das bis zu 25 mT/m mit Schaltzeiten von 625 μ s erreichen kann. Kommerziell erhältlich sind schon Gradientensysteme, die bis zu 40 mT/m in 200 μ s realisieren können.

2.1.2.1 Schichtselektive Anregung

In den vorangegangenen Abschnitten wurde erläutert, daß die notwendige Energieübertragung von einem HF-Puls auf die Protonen nur dann möglich ist, wenn die Frequenz des HF-Pulses mit der Präzessionsfrequenz der Wasserstoffkerne übereinstimmt. Wegen der linearen Abhängigkeit dieser Larmorfrequenz von der Stärke des Magnetfeldes kann man durch die Modulation der Magnetfeldstärke beeinflussen, welche Teile der Probe den HF-Puls absorbieren. Bildlich gesprochen kann man dieses Prinzip wie folgt erläutern: durch die Modulation des Magnetfeldes kann man erreichen, daß die Füße einer Versuchsperson in einem 1,999 T starken Magnetfeld liegen während der Kopf der Person 2,001 T ausgesetzt ist. Damit beträgt dann die Larmorfrequenz an den Füßen 84,9 MHz ($2,01 \text{ T} \times 42,5 \text{ MHz/T}$), am Kopf 85,1 MHz und in der Körpermitte 85 MHz. Strahlt man jetzt einen HF-Puls mit 85 MHz ein, so wird nur in der Körpermitte eine Transversalmagnetisierung erreicht und somit auch nur dort ein meßbares Signal induziert.

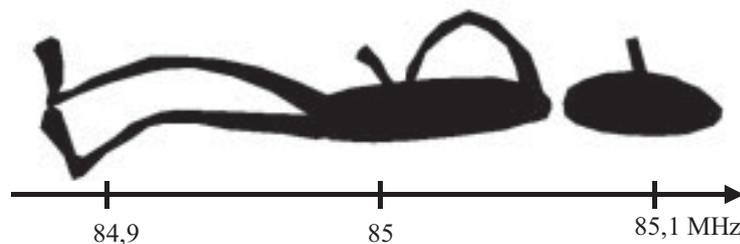


Abbildung 10: Abhängigkeit der Resonanzfrequenz von der lokalen Feldstärke

Ein HF-Puls besteht allerdings in der Regel nicht nur aus einer Frequenz sondern aus einem Spektrum mehrerer Frequenzen. Je breiter dieser Frequenzbereich ist – man spricht auch von der Bandbreite des HF-Pulses – desto dicker ist die Schicht, in der Protonen angeregt werden. In dem ersten Teil der folgenden Abbildung wird angedeutet, wie eine Veränderung der Bandbreite zur Veränderung der Schichtdicke Δr führt.

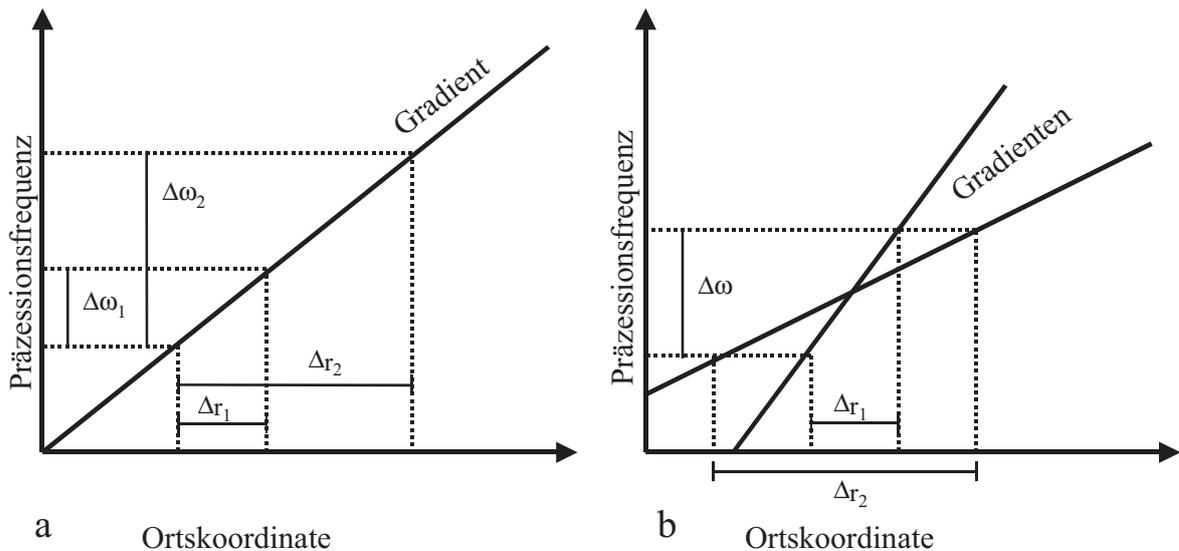


Abbildung 11: Schematische Darstellung des Prinzips zur schichtselektiven Anregung

- (a) Durch unterschiedliche Bandbreiten können unterschiedliche Schichtdicken erreicht werden.
 (b) Unterschiedlich starke Gradienten bei gleicher Bandbreite der Frequenz verändern ebenfalls die Schichtdicke Δr

In dem zweiten Teil der Abbildung wird noch eine weitere Möglichkeit zur Veränderung der Schichtdicke angedeutet. Wird nämlich die Bandbreite $\Delta\omega$ des HF-Pulses nicht verändert, statt dessen aber die Stärke des Schichtselektionsgradienten (also die Steilheit des angelegten Gradienten) verändert, so wird ebenfalls die Dicke der angeregten Schicht verändert. Somit kann man also die Schichtdicke Δr durch

$$\Delta r = \Delta\omega / \gamma G_s$$

beschreiben. Durch das Schalten eines Schichtselektionsgradienten und das Festlegen der Bandbreite des HF-Pulses kann also sowohl die Lage als auch die Dicke der untersuchten Schicht festgelegt werden. Dabei wird der Schichtselektionsgradient nur während der Einstrahlung des HF-Pulses geschaltet.

2.1.2.2 Frequenzkodierung

Wird während der Aufnahme des MR-Signals nach einer schichtselektiven Anregung ein anderer Gradient in einer senkrechten Richtung geschaltet, so kann die Frequenz des gemessenen Signals zur weiteren Lokalisation innerhalb der Schicht genutzt werden. Direkt nach dem HF-Puls präzessieren alle Protonen in der angeregten Schicht mit der gleichen Frequenz. Schaltet man nun aber einen zusätzlichen Gradienten, z.B. von links nach rechts, so verändert man die Frequenz des gemessenen Signals in Abhängigkeit von der Lage der Kerne: von der linken Seite erhält man ein Signal mit einer niedrigeren Frequenz als von der rechten

Seite. Mit Hilfe der Fourieranalyse kann dann das gemessene Signal in unterschiedliche Frequenzen zerlegt werden und somit in einer weiteren Richtung – der Frequenzkodierrichtung – lokalisiert werden.

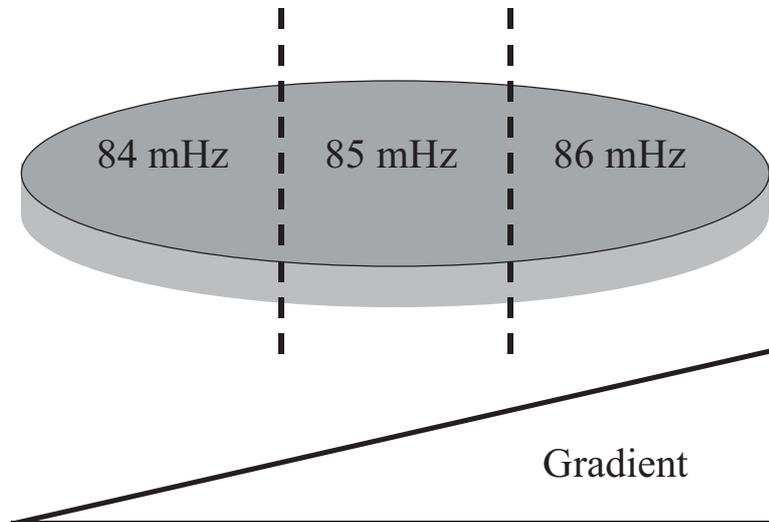


Abbildung 12: Frequenzkodierung

2.1.2.3 Phasenkodierung

Für eine eindeutige Lokalisierung des Signals im Raum fehlt noch die dritte Raumrichtung. Der Schichtselektionsgradient wird nur während der HF-Anregung, also vor der Datenaufnahme, geschaltet. Der Frequenzkodiergradient wirkt nur während der Datenaufnahme. Wird nun zwischen der Anregung und der Aufnahme noch ein weiterer Gradient geschaltet, dessen Richtung senkrecht zu den beiden anderen Gradienten ist, so wird die Phase des Signals aus den in der Abbildung 12 angedeuteten Spalten moduliert. Nach Abschalten dieses Phasenkodiergradienten präzessieren alle Kernmomente mit der gleichen Frequenz. Durch die unterschiedlichen Geschwindigkeiten während der Gradientenschaltung sind diese jedoch außer Phase. Somit kann anhand der Phasenlage des induzierten Signals die Zuordnung in der dritten Raumrichtung vorgenommen werden. Anhand der schematischen Darstellung in der Abbildung 13 soll noch einmal verdeutlicht werden, wie die Phasenverschiebung erreicht wird. In der linken Spalte werden Signale angedeutet, die direkt nach dem HF-Anregung noch in Phase liegen. Der kurzzeitig geschaltete Phasenkodiergradient bewirkt eine Veränderung der Frequenz des Signals, also der Rotationsgeschwindigkeit des eingezeichneten Pfeils. Dadurch ist nach Abschalten des Gradienten der Zeiger rechts oben im Bild schon weiter gedreht als rechts unten. Das heißt

aber gerade, daß die Phasenlage der Signale unterschiedlich ist und somit zur Ortskodierung benutzt werden kann.

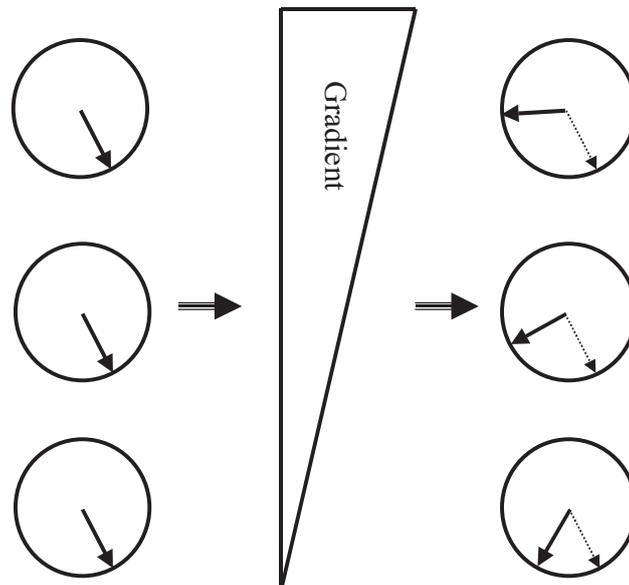


Abbildung 13: Phasenkodierung

2.1.2.4 Spin-Echo

In den vorangegangenen drei Abschnitten wurde dargestellt, wie ein MR-Signal mit Hilfe von Gradientenschaltungen räumlich lokalisiert werden kann. Für die Bilderzeugung wird allerdings oftmals nicht das oben beschriebene FID-Signal, sondern ein Echo dieses Signals genutzt. In diesem Abschnitt soll eine Methode vorgestellt werden, mit deren Hilfe ein Echo erzeugt werden kann. Im Abschnitt 2.1.1.4 wurde erläutert, wie mit Hilfe eines HF-Pulses die Longitudinalmagnetisierung in eine präzessierende Transversalmagnetisierung verwandelt werden kann. Da der transversale Vektor senkrecht zum ursprünglichen longitudinalen Vektor steht, wird ein solcher HF-Puls auch als 90° -Puls bezeichnet. Eine andere Form des HF-Pulses ist ein sogenannter 180° -Puls. Bei dieser Pulsform wird noch mehr Energie als beim 90° -Puls übertragen. Dadurch werden noch mehr Kernmomente von der parallelen in die anti-parallele Ausrichtung überführt. Die bisher vorhandene longitudinale Magnetisierung wird invertiert oder bildlich gesprochen: die nach oben zeigende Longitudinalmagnetisierung wird entgegengesetzt ausgerichtet. Weiterhin ändert sich die Richtung der Präzession, d.h. die vor dem Puls eine linksdrehende Transversalmagnetisierung ist nach dem 180° -Puls rechtsdrehend.

Durch die Kombination eines 90° -Pulses mit einem 180° -Puls kann ein Echosignal erzeugt werden. Der zuerst eingestrahlte 90° -HF-Puls erzeugt eine Quermagnetisierung, die als FID-Signal meßbar ist. Der schnelle Zerfall des Signals mit der Zeitkonstante T_2^* wurde oben als Spin-Spin-Relaxation erläutert. Als Ursache für die Abnahme des Signals wurde der Verlust der Phasenkohärenz ausgemacht, der unter anderem auf die leicht unterschiedlichen Präzessionsgeschwindigkeiten der Protonenkerne aufgrund lokaler Variationen der effektiven Feldstärke zurückzuführen ist. Wird nun nach kurzer Zeit ein 180° -Grad Puls eingestrahlt, so ändert sich die Präzessionsrichtung der Protonen. Durch die Richtungsänderung werden die Protonen, die wegen der geringeren Präzessionsgeschwindigkeit gewissermaßen “hinter“ den schneller präzessierenden Protonen lagen, nach einer gewissen Zeit wieder eingeholt. Wenn der 180° -Puls nach der Zeit $TE/2$ eingestrahlt wurde, dann sind nach TE alle langsam präzessierenden Protonen wieder von den schnelleren eingeholt worden. Somit ist die Phasenkohärenz wieder hergestellt und eine meßbare Transversalmagnetisierung ist als Echo des ursprünglichen Signals entstanden. Die Zeit TE ist also die Zeit, die vom Einstrahlen des ersten HF-Pulses bis zum Echo vergeht (Echo Zeit oder Time to Echo = TE).

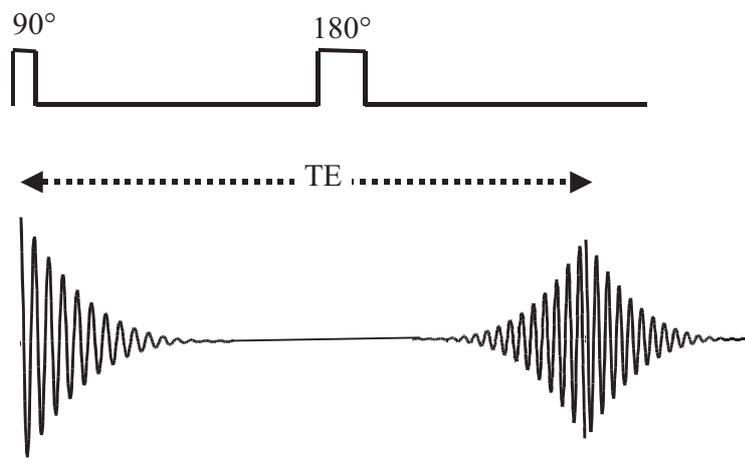


Abbildung 14: Spin-Echo

Schematische Darstellung eines Spin-Echos, erzeugt mit einem 90° - und einem 180° -HF-Puls.

2.1.2.5 Gradienten Echo

Während das oben beschriebene Spin-Echo bei den meisten Techniken benutzt wird, die in der medizinischen Bildgebung zum Einsatz kommen, wird in der neurofunktionellen Bildgebung überwiegend das Gradienten-Echo (GE) genutzt. Ähnlich wie bei der Entstehung des Spin-Echos wird auch beim Gradienten-Echo die Rephasierung der dephasierten Spins zur Erzeugung des Echos genutzt. Im Abschnitt 2.1.2.2 wurde beschrieben, wie mit Hilfe des

Frequenzkodiergradienten unterschiedliche Präzessionsfrequenzen zur Ortskodierung genutzt werden. Die unterschiedlichen Frequenzen bewirken allerdings auch eine Dephasierung der Spins und führen somit zu einem unerwünschten Signalverlust. Den Betrag der Phasenverschiebung ist in Abhängigkeit der Ortskoordinate der Spins und dem Integral des effektiven Gradienten über die Zeit zu bestimmen. Schaltet man vor dem Frequenzkodiergradienten ein Gradientenfeld gleicher Richtung mit entgegengesetzter Polarität, so wird schon vor Anwendung des Frequenzkodiergradienten eine Dephasierung bewirkt. Allerdings bewirkt diese Vordephasierung eine Phasendrehung in entgegengesetzter Richtung als der spätere Frequenzkodiergradient. Dadurch kommt es bei Anwendung des Frequenzkodiergradienten zu einer Reduktion der Phasenunterschiede und schließlich zur Rephasierung des Signals.

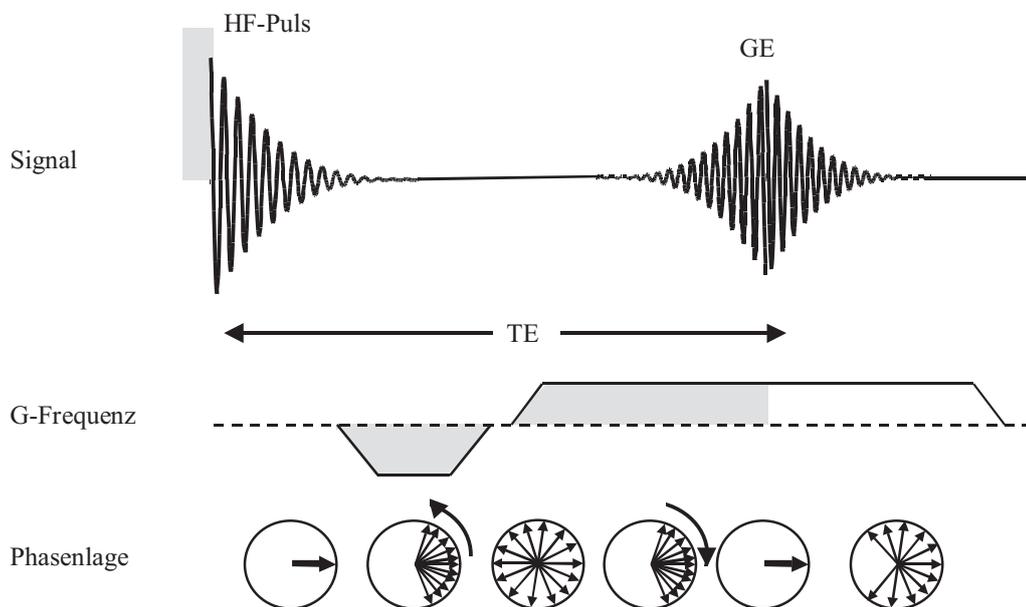


Abbildung 15: Gradienten-Echo

Schematische Darstellung von Gradientenschaltung, Phasen- und Signalentwicklung beim Gradienten-Echo.

2.1.2.6 FLASH: Schnelle Gradienten-Echo-Tomografie

In den vorangegangenen Abschnitten wurden alle für die Bildgebung notwendigen Aspekte vorgestellt. Die Kombination von HF-Pulsen und Gradientenschaltungen ist charakteristisch für das jeweilige Bildgebungsverfahren und wird häufig als Pulssequenz bezeichnet. In der neurofunktionellen Magnetresonanz-Tomografie werden überwiegend Gradienten-Echo-Verfahren eingesetzt. Unter den Gradienten-Echo-Verfahren nehmen zwei Verfahren, FLASH

und EPI, eine herausragende Rolle ein. Deshalb soll auf diese beiden Verfahren hier noch einmal näher eingegangen werden.

Das Akronym FLASH steht für **F**ast **L**ow **A**ngle **S**hot und beschreibt ein wesentliches Merkmal dieser Methode, nämlich die Tatsache, daß durch den niedrigen Kippwinkel der Longitudinalmagnetisierung bei der HF-Anregung eine schnelle Aufnahme ermöglicht wird. In Abschnitt 2.1.1.4 wurde die HF-Anregung als 90°-Puls eingeführt. Später (in 2.1.2.4) wurde erläutert, daß auch andere Kippwinkel in der HF-Anregung durch die geeignete Wahl der zu übertragenden Energie erreicht werden können. Der durch die HF-Anregung realisierte Kippwinkel wird in der Regel durch den Winkel α angegeben. Wird nun kein 90°-HF-Puls sondern ein Puls mit einem wesentlich kleineren Kippwinkel α appliziert, so hat dies wichtige Konsequenzen für die Bildgebung. Einerseits wird durch einen reduzierten Kippwinkel α nicht die maximal mögliche Transversalmagnetisierung erreicht. Da andererseits mit einer HF-Anregung nicht die gesamte Longitudinalmagnetisierung in Transversalmagnetisierung überführt wird, kann unmittelbar nach einer HF-Anregung mit einem weiteren HF-Puls wieder Quermagnetisierung erzeugt und für die Bildgebung genutzt werden. Die Zeit, die zwischen zwei HF-Anregung vergeht, ist aber ein limitierender Faktor für die zeitliche Auflösung der MRT. Diese Zeit wird als Repetitionszeit (Time to Repetition = TR) bezeichnet und hat einen unmittelbaren Einfluß auf die Zeit, die zur Aufnahme eines MR-Bildes benötigt wird. Da nach einer HF-Anregung in der Regel nur eine Zeile des Bildes¹ aufgenommen wird, ist die Auflösung des gewünschten Bildes direkt abhängig von der Zeit TR. Sollen z.B. 128 Bildlinien aufgenommen werden, so sind auch 128 Wiederholungen des HF-Pulses notwendig. Bei einem in der neurofunktionellen MRT realistischem TR von 62,5 ms und 96 akquirierten Bildlinien ergibt sich somit eine Gesamtzeit von sechs Sekunden für die Aufnahme eines MR-Bildes.

¹ Tatsächlich werden eigentlich nicht Zeilen des Bildes sondern im K-Raum aufgenommen. Eine ausführliche Erläuterung des Konzeptes des K-Raumes findet man z.B. in Stark/Bradley 1999.

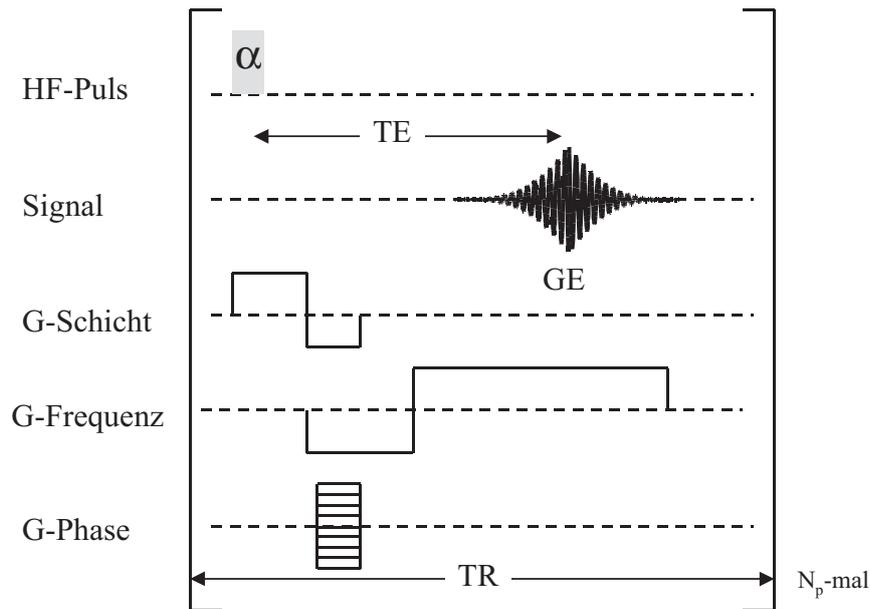


Abbildung 16: Gradientenschema der FLASH-Sequenz
zur Erzeugung eines MR-Bildes mit der Gradienten-Echo Technik
(TE = Echozeit, TR = Repetitionszeit, α = Kippwinkel, N_p = Phasenkodierschritte)

Das in der Abbildung 16 dargestellte Schema zeigt noch einmal die zeitliche Abfolge von HF-Pulsen und Gradientenschaltungen in der FLASH-Sequenz. Während der Applikation des HF-Pulses mit niedrigem Kippwinkel α wird ein Schichtselektionsgradient (G-Schicht) geschaltet. Da auch dieser Gradient schon eine Dephasierung des Spins verursacht (vgl. 2.1.2.5) wird ein invertierter Gradient zur sogenannten Schichtrefokussierung nachgeschaltet. Das Gradienten-Echo wird mit Hilfe des Frequenzkodiergradienten (G-Frequenz) bzw. des vorgeschalteten invertierten Gradienten erzeugt. Für die Erstellung eines kompletten Bildes muß dieser Ablauf für jede der N_p Bildlinien wiederholt werden, wobei die Repetitionszeit, also die Zeit, die von einer Anregung bis zur nächsten vergeht, TR beträgt. Bei jeder der N_p Wiederholungen wird der Phasenkodiergradient (G-Phase) um einen konstanten Betrag variiert.

2.1.2.7 EPI: Echo-Planar-Tomografie

Ein anderer Ansatz, der sich für die schnelle neurofunktionelle Bildgebung eignet, wurde schon 1977 von Mansfield vorgestellt. Bei der sogenannten Echo-Planar-Tomografie (englisch: echo-planar imaging, EPI) wird die komplette räumliche Kodierung nach einer einzigen Schichtanregung vorgenommen. Mit Hilfe eines oszillierenden Lesegradienten wird eine Folge von Gradientenechos erzeugt, die durch kurze Gradientenpulse („blips“) phasenkodiert werden. Statt lediglich eine Linie wird durch die unterschiedlich

phasenkodierten Echos nach einem HF-Puls die gesamte Datenmatrix gemessen. Bei dieser Technik müssen sehr schnelle und hohe Gradientenschaltungen vorgenommen werden. Erst technische Weiterwicklungen in den späten 80er Jahren ermöglichten die Umsetzung der Ideen von Mansfield. Wie bereits weiter oben angedeutet wurde, gibt es bereits kommerzielle Gradientensysteme, mit denen bis zu 40 mT/m in 200 μ s erreicht werden. Damit kann heute mit jedem modernen MRT-System die EPI-Technik angewendet werden.

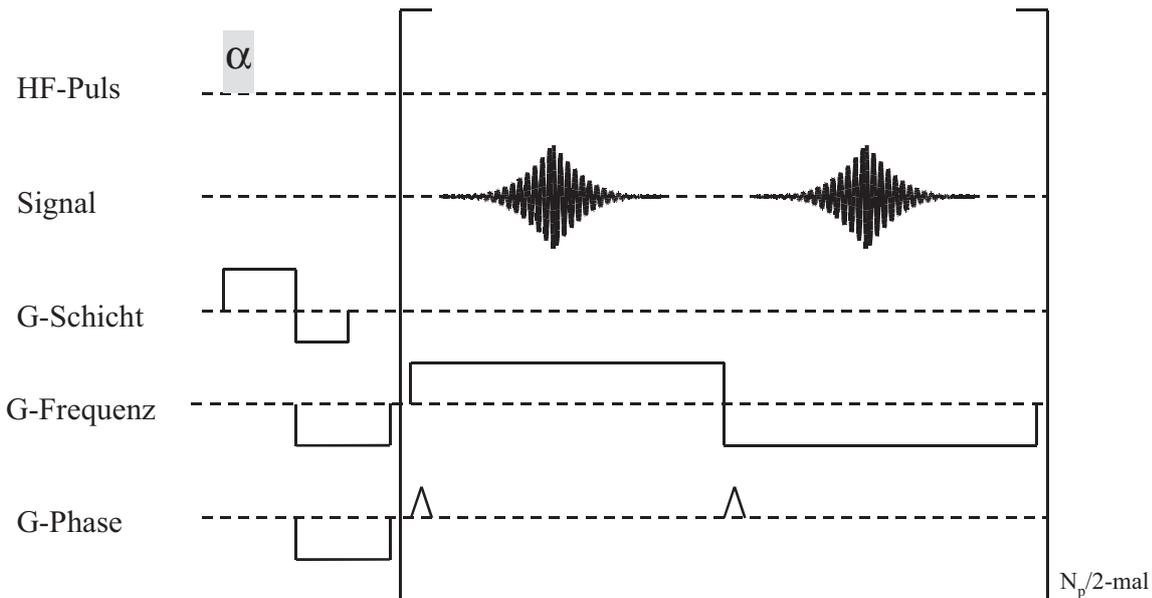


Abbildung 17: Schematische Darstellung der EPI-Gradientenechotechnik
Ausführlichere Erläuterungen im Text

In der Abbildung 17 wird die Abfolge von HF-Puls und Gradientenschaltungen in der Echo-Planar-Technik dargestellt. Anders als in Abbildung 16 wird hier nur der Block mit der Datenaufnahme $N_p/2$ -mal wiederholt. Der dargestellte HF-Puls wurde wieder mit dem tatsächlich effektiven Kippwinkel α bezeichnet, obwohl bei dieser Technik häufig ein 90° -Puls verwendet wird. Grundsätzlich kann EPI aber auch mit niedrigeren Kippwinkeln durchgeführt werden. Die Repetitionszeit TR ist auch hier die Zeit, die vergeht bevor ein weiterer HF-Puls zur Anregung der gleichen Schicht eingestrahlt wird. Da bei Einzelbildaufnahmen kein weiterer HF-Puls benötigt wird, wird häufig auch von unendlicher Repetitionszeit ($TR = \infty$) gesprochen. In der neurofunktionellen MRT werden jedoch Bildserien aufgenommen, so daß die Repetitionszeit durch das Zeitintervall definiert wird, das der „Bildwiederholrate“ in Sinne von aufgenommen Bildern entspricht.

Die Echozeit TE, die für den Bildkontrast eine bedeutende Rolle spielt, muß ebenfalls anders als in den FLASH-Experimenten definiert werden, da nicht nur ein Gradienten-Echo sondern eine ganze Serie von N_p Echos aufgenommen wird. Sinnvollerweise wird deshalb die mittlere Echozeit angegeben, die gleichzeitig der Zeit entspricht, zu der die zentrale Bildlinie aufgenommen wird.

Der Vorteil der EPI Technik gegenüber FLASH in der neurofunktionellen MRT liegt in der zeitlichen Auflösung. Während typische Akquisitionszeiten für ein T_2^* -gewichtetes Bild mit FLASH bei mehreren Sekunden liegen, kann man mit EPI schon in weniger als 100 ms ein Bild aufnehmen. Die Verkürzung der Messungen erlauben einerseits eine höhere zeitliche Auflösung. Andererseits kann man die gewonnene Zeit nutzen, um mehrere Schichten aufzunehmen. Das heißt, es wird nicht nur eine Schicht des menschlichen Gehirns mit der neurofunktionellen Bildgebung untersucht, sondern statt dessen ein größeres Volumen, wenn möglich der gesamte Kortex. Allerdings sind EPI-Aufnahmen nicht mit der gleichen hohen räumlichen Auflösung wie FLASH-Bilder möglich. Die in dieser Arbeit gezeigten EPI-Bilder wurden in der Regel mit einer räumlichen Auflösung von $2 \times 2 \text{ mm}^2$ in der Schichtebene sowie einer Schichtdicke von 4 mm aufgenommen. Eine deutlich verbesserte räumliche Auflösung kann mit der FLASH-Technik erreicht werden. Kantenlängen im Bereich von 1 mm und weniger (Dechent 2000) können mit diesem Verfahren realisiert werden.

2.2 Neurofunktionelle MR-Tomografie

Seit der Einführung der neurofunktionellen Bildgebung in 1992 hat diese Methode eine weite Verbreitung als nicht-invasives Verfahren zur Erforschung menschlicher Hirnfunktionen gefunden. Die Methode basiert auf MR-tomografisch meßbaren Signaländerungen, die durch hämodynamische und metabolische Reaktionen an dem Ort neuronaler Aktivierungen ausgelöst werden. In diesem Kapitel sollen die physiologischen Grundlagen dieser Signalveränderung erläutert werden. Weiterhin sollen MR-Aufnahmetechniken, die besonders sensitiv für diese Signale sind, vorgestellt und prinzipielle Methoden für die Entwicklung von Paradigmen in der neurofunktionellen MRT beschrieben werden. Abschließend werden Strategien zur Auswertung vorgestellt.

2.2.1 Signalphysiologische Grundlagen

Schon seit mehr als einhundert Jahren ist die funktionelle Kopplung zerebraler Aktivität mit dem lokalen Blutfluß bekannt (Mosso 1881, Sherrington 1890, James 1890). Obwohl der Mechanismus, der diese hämodynamisch wirksamen Zusammenhänge steuert, noch nicht komplett verstanden ist, können die beobachteten Effekte hinsichtlich des zerebralen Metabolismus und Perfusion (Blutfluß, Blutvolumen und Oxygenierung) für den indirekten Nachweis neuronaler Aktivität genutzt werden (Ingvar 1977, Phelps 1981, Fox 1984, Prichard 1991). In ersten neurofunktionellen MRT-Untersuchungen (Rosen 1989, Belliveau 1990) wurden Veränderungen des zerebralen Blutvolumen nachgewiesen. Diese Veränderungen wurden mit Hilfe eines intravaskulären MR-Kontrastmittels (Gadolinium), das intravenös appliziert wurde, gezeigt. Der Wirkungsmechanismus des paramagnetischen Gadolinium beruht auf einer starken Dephasierung des MR-Signals. Mit Hilfe kinetischer Modelle läßt sich aus den gemessenen MR-Signalen das relative regionale zerebrale Blutvolumen bestimmen und so parametrische Karten bzw. Bilder erstellen, die das Blutvolumen darstellen. In einer weiteren Arbeit wurde dann gezeigt, daß mit Hilfe dieser Methode nach visueller Stimulation ein regionaler Anstieg des zerebralen Blutvolumen im Okzipitalkortex nachgewiesen werden kann (Belliveau 1991). Obwohl mit Hilfe dieser Technik ein hohes Signal-Rausch-Verhältnis (englisch: signal noise ratio, SNR) erreicht werden kann (bis zu 60:1 im visuellen Kortex, vgl. Cohen 1996), wird diese Methode heute kaum noch genutzt. Das liegt zum einen daran, daß die Kontrastmittelgabe, die zwar allgemein als sicher betrachtet wird, einen invasiven Eingriff darstellt. Zum anderen kann man bei Versuchen mit Kontrastmittelgabe immer nur eine sehr beschränkte Anzahl von Versuchen bzw. Versuchswiederholungen durchführen, da nur eine limitierte Dosis an Gadolinium verabreicht werden kann und der Effekt zudem eine gewisse Zeit anhält bzw. nachfolgende Experimente im Kontrastverhalten beeinflusst.

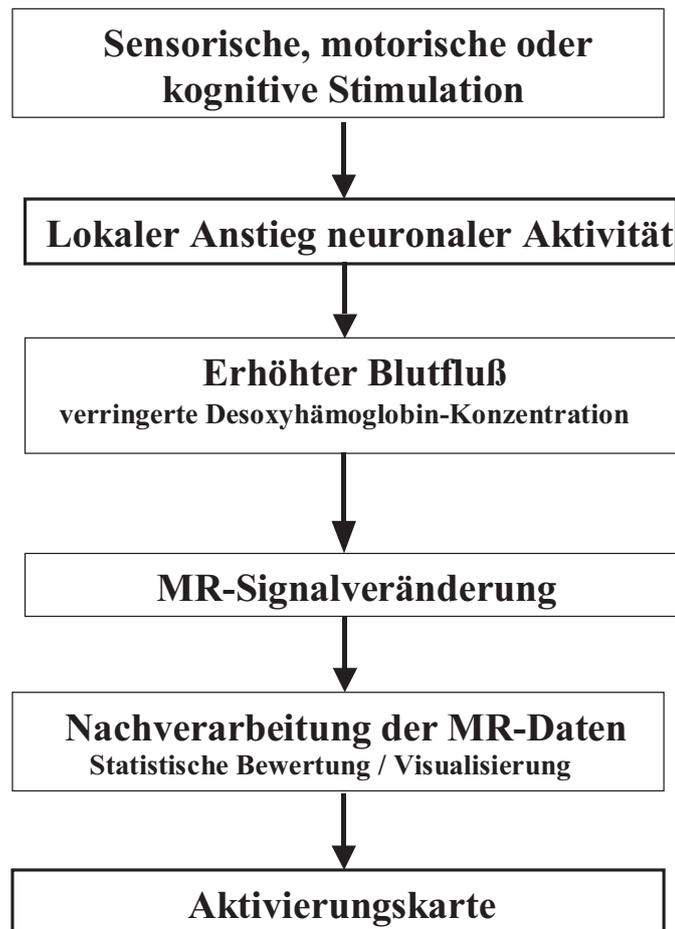


Abbildung 18: Schematischer Ablauf einer neurofunktionellen Untersuchung

mit der MRT. Durch eine geeignete Stimulation wird eine lokale Änderung neuronaler Tätigkeit induziert. Sekundär kommt es zu Veränderungen in der zerebralen Perfusion bzw. im Stoffwechsel, die einen Signalanstieg in den MR-Aufnahmen bewirken. Eine geeignete Nachverarbeitung der Bilder macht die Effekte sichtbar und setzt sie nach einer statistischen Bewertung in eine Aktivierungskarte um.

Schon lange vor Einführung der Magnetresonanztomografie war bekannt, daß Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin sich bezüglich ihrer magnetischen Eigenschaften unterscheiden (Pauling 1936). Oxyhämoglobin ist diamagnetisch und hat deshalb kaum eine Wirkung auf das Magnetfeld. Desoxyhämoglobin dagegen ist paramagnetisch und das Vorhandensein dieses Stoffes bewirkt in biologischem Gewebe unterschiedliche magnetische Eigenschaften in seiner unmittelbaren Umgebung. Diese sogenannte Suszeptibilität oder genauer die hohe Suszeptibilität von Gewebe, in dem Desoxyhämoglobin vorkommt, führt zu einem schnelleren Verlust der Phasenkohärenz nach einem HF-Puls und somit zu einem reduzierten MR-Signal. 1990 zeigte Ogawa, daß kortikale Gefäße sich deutlicher abbilden, wenn man den im Blut befindlichen Sauerstoff reduziert. Dieser Effekt, also die Kontrastabhängigkeit des MR-Signals von den Oxygenierungsverhältnissen im Blut wird

heute als BOLD-Kontrast (Blood Oxygen Level Dependent) bezeichnet und ist das grundlegende Element in der neurofunktionellen MRT. Da die BOLD-basierte neurofunktionelle MRT lediglich Eigenschaften des natürlich vorhandenen Hämoglobins ausnutzt und somit ein endogenes Kontrastmittel verwendet, handelt es sich bei diesem Ansatz um ein vollkommen nicht-invasives Verfahren, mit dem ohne Bedenken ein Vielzahl von Meßwiederholungen durchgeführt werden kann. Andererseits muß bedacht werden, daß die beobachtete BOLD-Antwort nur eine indirekte Darstellung der neuronalen Tätigkeit ist und damit die nicht vollständig verstandenen Mechanismen der Kopplung von neuronalen Tätigkeit und der vaskulären Antwort ggf. die Interpretation der Ergebnisse erschweren können.

Ein weitgehender Konsens besteht mittlerweile über den zeitlichen Zusammenhang der neuronalen Aktivität und der meßbaren BOLD-Antwort. Nach Beginn der neuronalen Aktivität ist erst mit einer Latenz von zwei Sekunden ein Anstieg des Blutflusses zu beobachten. Mit dem erhöhten Blutfluß wird mehr Sauerstoff in die Region der aktiven Neurone befördert als die Nervenzellen verbrauchen (Grubb 1974). Durch diese „Überversorgung“ kommt es zur Auswaschung des desoxygenierten Hämoglobin im Kapillarbett und venösen System. Diese Reduktion des paramagnetischen Desoxyhämoglobin bewirkt eine Verringerung der Suszeptibilität in den betroffenen Bereichen und somit einen MRT-Signalanstieg in aktiven Hirnarealen. Diese BOLD-Antwort erreicht dann in Abhängigkeit von der Stimuluslänge nach sechs bis zwölf Sekunden ihr Maximum. Dauert die Stimulation weiter an, so stabilisiert sich das Signal auf dem erhöhten Niveau. Endet die Stimulation, so wird ebenfalls mit einer gewissen Verzögerung eine Verringerung des Blutflusses beobachtet. Die Sauerstoffverhältnisse nähern sich wieder dem Zustand an, der auch vor der erhöhten neuronalen Aktivität herrschte. Allerdings sinkt das gemessene MR-Signal so weit ab, daß Werte erreicht werden, die unter denen liegen, die vor der Aktivierung gemessen wurden. Die Rückkehr des Signals auf das Ausgangsniveau kann bis zu 60 Sekunden in Anspruch nehmen. Zur Erklärung der Details im Signalverlauf wurde eine kurzzeitige Entkopplung von Perfusion und Stoffwechsel (Frahm 1994) sowie eine gegenüber Änderungen des Blutflusses verzögerte Änderung des Blutvolumens (Windkesselmodell oder „ballon-model“, Buxton 1997) vorgeschlagen.

Der markanteste Teil der BOLD-Antwort ist der Signalanstieg im Bereich aktiver Nervenzellen und dieser wird deshalb in der Mehrzahl der publizierten Studien zur

Lokalisierung der aktivierten Areale genutzt. Auch in dieser Arbeit wird im wesentlichen nur die Erhöhung während der Stimulation zur Kartierung von Gehirnfunktionsänderungen eingesetzt.

2.2.2 Meßtechniken der neurofunktionellen MR-Tomografie

In der MRT kann der Bildkontrast in den erzeugten Bildern durch die Wahl der Meßtechnik sowie einer Vielzahl von Parametern in der jeweils gewählten Meßtechnik wesentlich beeinflußt werden. Wird z.B. das Gradienten-Echo zur Bildgebung benutzt, so sind in der Regel die Repetitionszeit TR, die Echozeit TE sowie der Kippwinkel α für den Kontrast verantwortlich. Wird z.B. eine kurze Repetitionszeit (TR = 20 bis 80 ms) mit einem hohen Kippwinkel kombiniert, so sind Aspekte der Erholung der longitudinalen Magnetisierung für den erreichten Bildkontrast bestimmend (vgl. Abbildung 19A). Der Bildkontrast wird deshalb als T_1 -Kontrast bezeichnet, obwohl auch andere Komponenten Einfluß auf das Signal haben. Deshalb ist es üblich von T_1 -gewichteten Bildern zu sprechen, um anzudeuten, daß T_1 -Relaxationszeiten einen großen Einfluß auf den erzielten Bildkontrast haben.

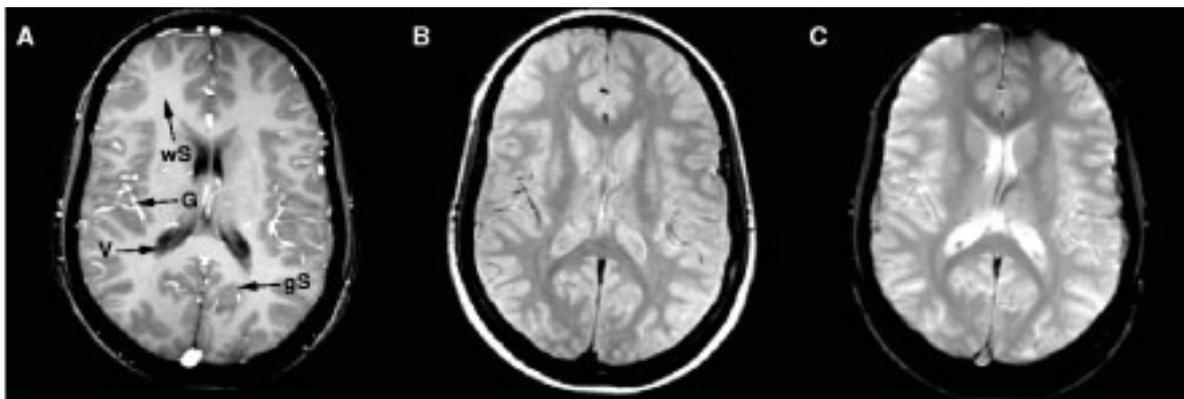


Abbildung 19: Vergleich unterschiedlicher Kontraste in der MRT.

Gezeigt ist eine transversale Schichtführung durch das Hirn einer Versuchsperson mit T_1 -, Protonendichte und T_2^* -Wichtung. **A:** Im T_1 -gewichteten Gradienten-Echo-Bild zeichnet sich die graue Hirnsubstanz (gS) durch niedrige Grauwerte aus. Weiße Hirnsubstanz (wS) dagegen wird mit hohen Grauwerten dargestellt. Flüssigkeiten sind nahezu schwarz (V = Ventrikel) und Blutgefäße (G) dagegen sehr hell. **B:** Mit der Protonendichte-Wichtung invertieren sich die Verhältnisse bei der grauen und weißen Hirnsubstanz und den Gefäßen. Flüssigkeiten dagegen werden hier mit einer mittleren Intensität abgebildet. **C:** Mit einer starken T_2^* -Wichtung, wie sie in der neurofunktionellen MRT verwendet wird, bilden sich Flüssigkeiten (V) besonders signalintensiv ab.

Verlängert man die Repetitionszeit (TR=100 bis 400 ms) und/oder reduziert man den Kippwinkel des HF-Pulses, so verringern sich Bildkontraste, die aufgrund der unterschiedlichen T_1 -Relaxationszeiten bzw. effektiven longitudinalen Magnetisierung

entstehen. Die zusätzliche Verwendung einer kurzen Echozeit ($TE=2$ bis 10 ms) minimiert den Einfluß von T_2 bzw. T_2^* . Der resultierende Kontrast wird durch die Anzahl der Protonen pro Bildelement dominiert und deshalb auch als Protonendichte-Wichtung bezeichnet (vgl. Abbildung 19B).

In der neurofunktionellen MRT werden Meßtechniken verwandt, die sensitiv für die durch den BOLD-Effekt bedingten Suszeptibilitätseffekte sind. Zusätzlich soll der Einfluß von Flußeffecten minimiert werden (Frahm 1994), damit tatsächlich aktivierte Hirnareale und nicht ggf. Flußänderungen in den Blutgefäßen dargestellt werden. Deshalb wird in der Regel mit langen Echozeiten ($TE = 40$ bis 60 ms / T_2^* Kontrast) in Kombination mit niedrigen Anregungswinkeln und relativ langen Repetitionszeiten gearbeitet (vgl. Abbildung 19C). Da Gradienten-Echo-Verfahren grundsätzlich empfindlich für lokale Variationen des Magnetfeldes sind, eignen sich diese Verfahren besonders für die neurofunktionelle Bildgebung. Neben der Empfindlichkeit für T_2^* müssen die benutzten MR-Sequenzen hinreichend schnell sein, um mit rasch wiederholten Messungen den oben beschriebenen hämodynamischen Prozeß nachweisen zu können. Die schnelle Aufnahme reduziert zusätzlich die benötigte Meßzeit und minimiert die Wahrscheinlichkeit, daß Bewegungen des Probanden während der Messung die Bilder für die Auswertung unbrauchbar macht. Die oben beschriebene FLASH-Sequenz ist eine der Methoden, die sich wegen der hervorragenden räumlichen Auflösung, der außerordentlichen Empfindlichkeit bei geeigneter Parameterwahl sowie der moderaten zeitlichen Auflösung in neurofunktionellen Studien benutzt wird (z.B. Krüger 1996). Die enormen Vorteile der EPI-Technik bezüglich der Geschwindigkeit, mit der MR-Bilder aufgenommen werden können, hat aber dazu geführt, daß heute die Mehrzahl der Studien mit EPI durchgeführt werden. Neben diesen beiden Methoden gibt es eine Vielzahl weiterer Verfahren, die entweder eine Mischform von FLASH und EPI darstellen oder andere Strategien zur Abdeckung des Bildraumes nutzen (vgl. z.B. Noll 1995, Glover 1999).

2.2.3 Paradigmen in der neurofunktionellen MR-Tomografie

2.2.3.1 Block-Design

Das Block-Design ist das am häufigsten eingesetzte Paradigma in der neurofunktionellen MRT. Diese Art des Versuchsaufbaus wurde von Studien mit der Positronen Emissions Tomografie (PET) übernommen. Bei diesen Studien wurden, bedingt durch die langsame Bildaufnahme, längere Stimulationsphasen und Kontrollphasen verwendet. Ein Vergleich der

Bilder unter Stimulation mit den Kontrollbildern sollte dann nur an den Stellen Änderungen zeigen, an denen die neuronale Aktivität mittelbar zu einer Veränderung der Signalstärke geführt hat. Dieser Ansatz kann ohne Modifikationen auch in der neurofunktionellen MRT benutzt werden. In typischen Studien wechseln sich Blöcke, in denen die Versuchspersonen eine Aufgabe durchführen, mit Kontrollphasen ab. Dabei wird in der Regel eine feste Blocklänge von 10 bis 60 Sekunden eingehalten. Üblicherweise wird dieses Schema mehrfach durchlaufen, so daß sowohl Kontrollphasen als auch Stimulationblöcke vier- bis sechsfach vorkommen.

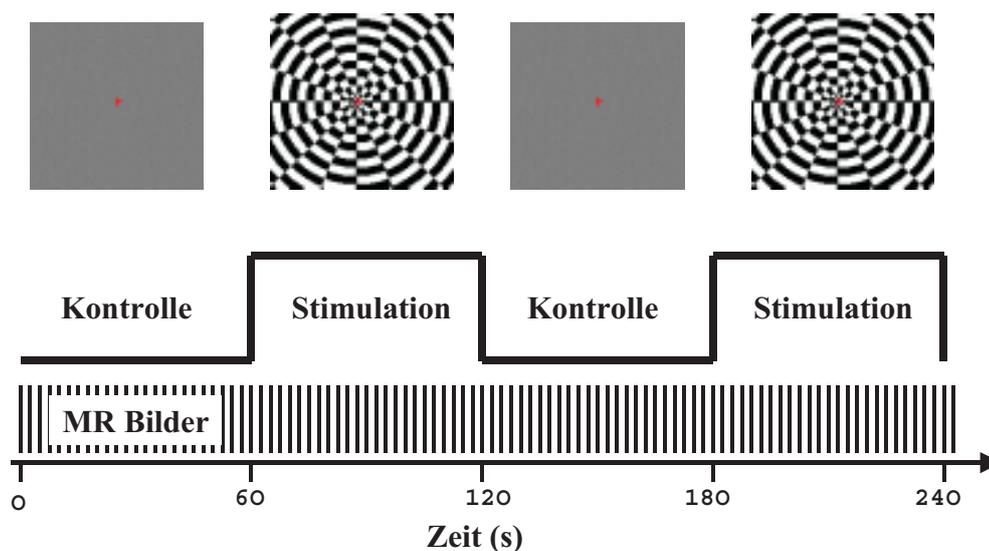


Abbildung 20: Traditionelles Block-Design in einer neurofunktionellen Untersuchung

Abbildung 20 zeigt ein typisches Beispiel zur Stimulation des visuellen Kortex im Block-Design. Als Stimulus dient ein radiales Schachbrettmuster, das für 60 Sekunden gezeigt wird. Kontrollzustand für diese Stimulation ist in diesem Beispiel die Präsentation eines grauen, konturlosen Bildes, das für die gleiche Zeit gezeigt wird. Um Einflüsse durch Augenbewegungen der Versuchsperson zu verhindern, wird sowohl im Schachbrettmuster als auch im Graubild ein rotes Fixationskreuz gezeigt. Die Versuchspersonen werden aufgefordert, während des gesamten Versuches dieses Kreuz zu fixieren. Kontrolle und Stimulation werden jeweils zweimal durchlaufen, so daß der Versuch 240 Sekunden dauert. Während der gesamten Zeit werden T_2^* -gewichtete MR-Bilder einer Schicht, die den visuellen Kortex enthält (vgl. auch Abbildung 25), aufgenommen.

Zur Projektion der Bilder wird ein LCD-Projektor genutzt, der außerhalb des Untersuchungsraums steht (siehe Abbildung 21). Die Projektion erfolgt durch eine Röhre in

der Wand zum Untersuchungsraum auf eine Projektionsfläche, die an der MR-Kopfspule angebracht wird. Die Versuchspersonen können diese Projektionsfläche mit Hilfe einer Spiegeloptik betrachten.

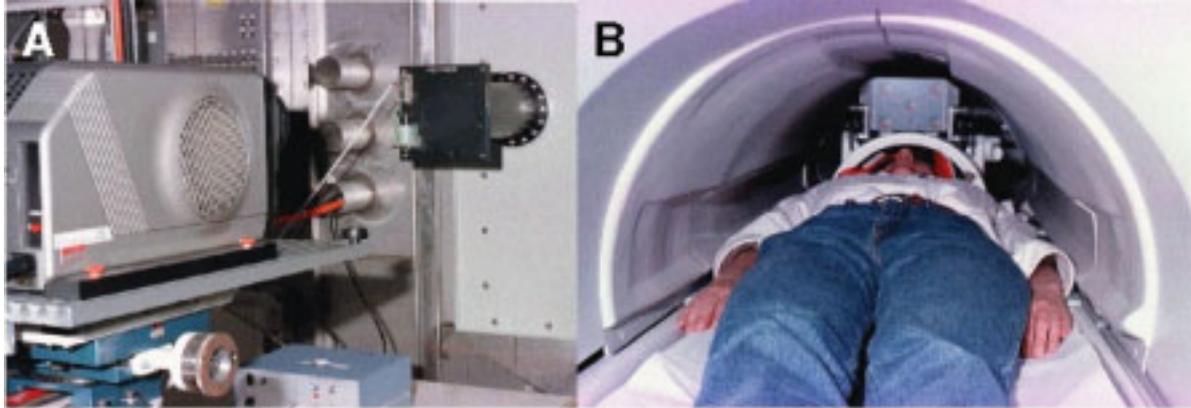


Abbildung 21: Projektionssystem

Teil A der Abbildung zeigt den Projektor vor dem Untersuchungsraum, der durch eine Röhre in der Wand zum Magnerraum auf die Spiegeloptik im Untersuchungsraum projiziert. In Teil B der Abbildung ist eine Versuchsperson in der Magnetbohrung zu sehen. Auf der Kopfspule ist die Projektionsfläche der Spiegeloptik zu erkennen.

Mit Hilfe der neurofunktionellen MRT können prinzipiell nur Änderungen von Zuständen nachgewiesen werden. Daher ist das Block-Design ein naheliegendes Paradigma, mit dem genau zwei Zustände verglichen werden können. Neben der leichten Realisierbarkeit und der Einfachheit dieses Studiendesigns spricht vor allem das gute SNR für lange Blöcke von Stimulation und Kontrolle, die die hämodynamischen Zeitkonstanten ausreichend berücksichtigen. Außerdem bietet das Block-Design auch eine beträchtliche Flexibilität für die eigentliche Fragestellung. So können z.B. die Zeiten für Stimulation und Kontrolle variiert werden und für spezielle Bedingungen angepaßt werden, z.B. die Kontrollphasen länger als die Stimulationblöcke andauern, um damit die langsame Rückkehr des BOLD-Signal zur Basislinie zu berücksichtigen. Auch eine Erweiterung des einfachen Block-Designs zum parametrischen Design, bei dem idealerweise die Stimulusintensität während der unterschiedlichen Blöcke variiert wird, ist möglich. Auch multifaktorielle Block-Designs, also Stimulationsblöcke, bei den mehr als nur eine Variable während der Stimulation verändert wird, sind denkbar.

2.2.3.2 Ereigniskorrelierte Paradigmen

Sehr kurze Perioden neuronaler Aktivität lösen ebenfalls eine nachweisbare BOLD-Antwort aus. So wurde schon 1992 von Blamire nachgewiesen, daß visuelle Stimuli, die nur für zwei

Sekunden präsentiert wurden, einen transienten BOLD-Signalanstieg im visuellen Kortex auslösen. Später wurde dann gezeigt, daß schon Stimulation für Bruchteile von Sekunden ebenfalls typische BOLD-Antworten verursachen können (Savoy 1995, Fransson 1999). Allerdings ist der beobachtete Signalanstieg nach kurzen Stimuli deutlich geringer als nach langen Stimulationsblöcken.

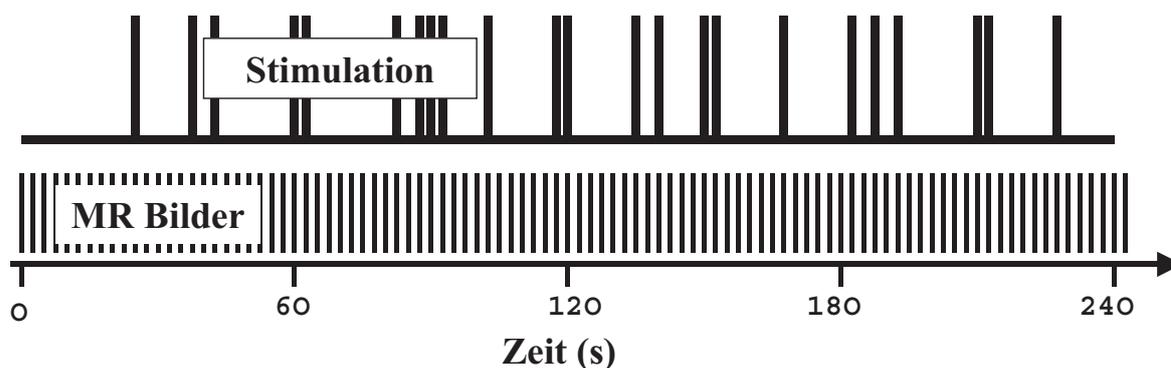


Abbildung 22: Ereigniskorreliertes Versuchsdesign einer neurofunktionellen Untersuchung.

In unregelmäßigen Abständen werden kurze Stimuli präsentiert und während der gesamten Zeit (240 Sekunden) werden MR-Bilder aufgenommen.

Alle frühen neurofunktionellen Untersuchungen mit kurzer Stimulation haben zwischen einzelnen Stimuli eine lange Zeit vergehen lassen, um die hämodynamische Antwort nach einem Ereignis vor Auftreten des nächsten Ereignisses abklingen zu lassen. Es konnte aber auch gezeigt werden, daß eine Reduktion der Inter-Stimulus-Intervalle (ISI) bis auf zwei bis drei Sekunden möglich ist. Da die Versuchsperson bei festen ISI schon nach kurzer Zeit das erneute Auftreten des nächsten Stimulus antizipieren können und dies aus neuropsychologischer Sicht eher ungeeignet für den Nachweis normaler kognitiver Prozesse ist, wurden ebenfalls Versuche mit variabler ISI durchgeführt.

Ein Vielzahl der aktuell veröffentlichten neurofunktionellen MRT-Studien werden als ereigniskorreliert bezeichnet. Dabei hat sich keine einheitliche Definition für diesen Begriff durchsetzen können. Gemeinsam ist allen ereigniskorrelierten Studien lediglich die Tatsache, daß die Stimulation jeweils nur für „kurze“ Zeit, dafür aber relativ häufig durchgeführt wird. Was unter „kurz“ verstanden wird, variiert von 10 Sekunden bis zu wenigen Millisekunden. In dieser Arbeit wird vom ereigniskorrelierten Design einer neurofunktionellen MRT-Untersuchung nur dann gesprochen, wenn die Stimulation nicht länger als eine Sekunde anhält und die Zeiten zwischen den Ereignissen variabel gehalten werden.

Ein wesentlicher Vorteil des ereigniskorrelierten Designs von neurofunktionellen MRT-Studien liegt in der Möglichkeit, einzelne Stimuli sehr viel schneller als im Block-Design präsentieren zu können. Damit kann unter Umständen die Zeit, die zur Durchführung eines kompletten Experimentes benötigt wird, im Vergleich zum Block-Design deutlich reduziert werden. Ein anderer Punkt, der für ereigniskorrelierte Studien spricht, ist die Tatsache, daß das plötzliche und unvorhersehbare Auftreten von Ereignissen sehr viel eher den normalen Aufgaben entspricht, die wir mit Hilfe unserer kognitiven Fähigkeiten zu bewältigen haben. Effekte, wie z.B. die Gewöhnung an einen Stimulus, werden in einem ereigniskorrelierten Studiendesign vermieden und somit realitätsnahe Situationen besser abgebildet. Ein weiterer Vorteil der ereigniskorrelierten Studien ist es, daß mit Hilfe dieser Methoden eine detailliertere Auskunft über Form und Beginn der BOLD-Antwort gegeben werden kann. Der einzige Nachteil der ereigniskorrelierten Studien ist in dem reduzierten SNR zu sehen. Da das SNR aber in vielen neurofunktionellen MRT-Studien eine kritische Größe darstellt, gibt es eine Vielzahl aktueller Studien, die im robusten Block-Design durchgeführt werden.

2.2.4 Auswertung neurofunktioneller MRT-Aufnahmen

2.2.4.1 Subtraktion, t-Test und Korrelationsanalyse

In der traditionellen statistischen Auswertung von PET-Aktivierungsstudien werden die Bilder der gesamten untersuchten Gruppe gemittelt und in einem einheitlichen Koordinatensystem dargestellt (Fox 1988). Dies ist notwendig, um eine Verbesserung des SNR zu erreichen (unter Signal wird hier ebenfalls die hämodynamisch vermittelte Antwort, also der durch die Aktivierung hervorgerufenen Signalanstieg verstanden). Ein wesentlicher Vorteil der neurofunktionellen MRT gegenüber PET ist die verbesserte räumliche Auflösung sowie das gesteigerte SNR, so daß individuelle Aktivierungskarten für jede Versuchsperson berechnet werden können. Die ersten neurofunktionellen MR-Aktivierungsstudien (Bandettini 1992, Blamire 1992, Frahm 1992, Kwong 1992, Ogawa 1992) wurden alle mit der Subtraktionsmethode ausgewertet. Bei der Subtraktionsmethode werden alle Bilder, die während der Kontrollphasen sowie alle Bilder, die während der Stimulationsphasen aufgenommen wurden, separat gemittelt. Das gemittelte Kontrollbild wird dann vom gemittelten Stimulationsbild subtrahiert. Alle Bildbereiche, in denen keine systematischen Veränderungen aufgetreten sind, sollten in beiden gemittelten Bildern die gleiche

Signalintensität vorweisen. Das Ergebnis der Subtraktion zeigt somit nur an den Orten positive Werte, an denen unter Stimulation ein erhöhtes MR-Signal gemessen wurde.

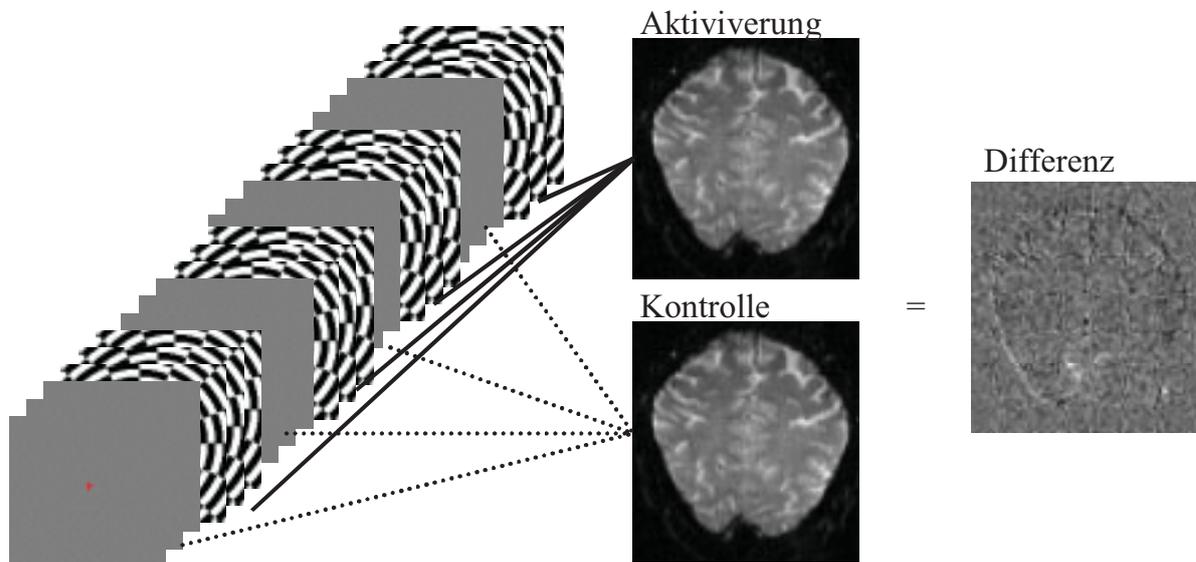


Abbildung 23: Differenzmethode

Separate Mittelung aller Kontroll- sowie Aktivitätsbilder und anschließende Differenzbildung

Der nächste Schritt zur Erzeugung einer Aktivierungskarte besteht aus der Entscheidung, ab welchem Wert des Signalanstiegs die betroffenen Bildelemente als aktiviert angesehen werden sollen. Nach Definition dieses Schwellenwertes werden nur noch diejenigen Bildelemente, die den Schwellenwert erreichen oder überschreiten, farbkodiert und entweder auf ein gemittelttes Bild aus der Serie oder auf ein zusätzlich aufgenommenes MR-Bild der gleichen Schicht übertragen. Der aus allen akzeptierten Bildelementen berechnete, relative Signalanstieg ist die BOLD-Amplitude und kann zur Quantifizierung der hämodynamischen Antwort herangezogen werden. Das hier beschriebene Prinzip, also die Detektion von Bildelementen mit einem Signalanstieg nach Stimulation und die Bewertung des Signalanstieg als ausreichend für die Entscheidung, diese Bildelement als aktiviert anzusehen, ist Grundlage der überwiegenden Zahl der heute eingesetzten Verfahren zur Auswertung neurofunktioneller MR-Studien. So wird bei der Erweiterung der oben beschriebenen Subtraktionsmethode zur Methode der Z-Werte ebenfalls die Differenz der bestimmten Mittelwerte herangezogen. Der Unterschied besteht lediglich darin, daß die beobachtete Streuung zur Skalierung der Differenzen herangezogen wird und somit in Bildregionen mit einem hohen Rauschen weniger falsch positiven Entscheidungen getroffen werden.

Eine Objektivierung bei der Definition des Schwellenwertes, ab dem von Aktivierungen gesprochen wird, ergibt sich durch die Einführung des t-Tests (Constable 1993) in die Auswertung neurofunktioneller Studien:

$$t_0 = \sqrt{\frac{n_1 n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}} \frac{\mu_1 - \mu_2}{\sqrt{(n_1 - 1) s_1^2 + (n_2 - 1) s_2^2}}$$

n_1, n_2 = Anzahl der Meßwerte unter Kontrolle (1) bzw. Stimulation (2)

μ_1, μ_2 = Mittelwerte unter Kontrolle (1) bzw. Stimulation (2)

s_1, s_2 = Standardabweichungen der entsprechenden Meßwerte

Bei dem t-Test handelt es sich um ein statistisches Testverfahren, mit dem überprüft wird, ob die beobachteten Mittelwertdifferenzen signifikant sind, d.h. ob die beobachteten Differenzen mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig bedingt sind, sondern eine systematische Ursache haben. Da die Annahme der Normalverteilung für die Meßwerte in der neurofunktionellen Bildgebung nicht unbedingt richtig sein muß, wurden auch sogenannte nicht-parametrische Tests zur Auswertung vorgeschlagen (Baker 1994, Wu 1994). Diese Verfahren nutzen in der Regel Rangzahlen anstatt der gemessenen Signalintensitäten und richten damit die Entscheidung für oder gegen statistisch signifikante Aktivierung an dem Median anstatt am Mittelwert aus.

Eine weite Verbreitung hat die von Bandettini vorgeschlagene Korrelationsanalyse (Bandettini 1993) gefunden. Die grundlegende Idee dieser Methode ist es zu prüfen, inwieweit der gemessene Signalverlauf mit einem Referenzverlauf übereinstimmt. Dazu wird der Korrelationskoeffizient cc berechnet:

$$cc = \frac{\sum_{i=1}^N (f_i - \mu_f)(r_i - \mu_r)}{\left[\sum_{i=1}^N (f_i - \mu_f)^2 \right]^{\frac{1}{2}} \left[\sum_{i=1}^N (r_i - \mu_r)^2 \right]^{\frac{1}{2}}}$$

f_i = gemessene Signalintensitäten an den Zeitpunkten i

r_i = Wert der Referenzfunktion zum Zeitpunkt i

μ_f, μ_r = Mittelwert der Signalintensitäten (f) bzw. Referenzfunktion (r)

N = Anzahl der Messpunkte

Dieser Korrelationskoeffizient kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Die übliche Interpretation für diese Zahlen ist, daß $cc = 1$ eine perfekte Übereinstimmung der Referenzfunktion mit dem gemessenen Kurvenverlauf anzeigt, $cc = -1$ einer Invertierung der Kurven entspricht und $cc = 0$ bedeutet, daß keine Korrelation zwischen beiden Kurven vorliegt.

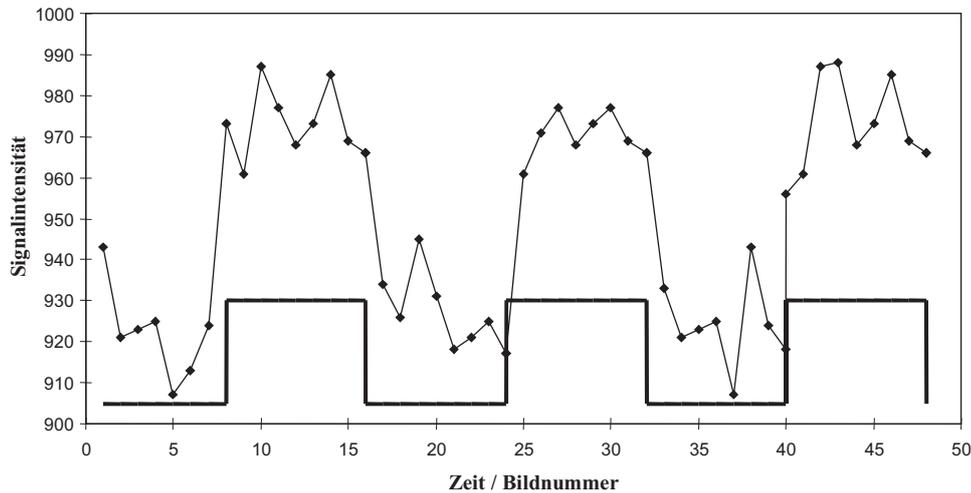


Abbildung 24: Zeitverlauf der Signalintensität in einem aktivierten Bildelement.

Bei der Korrelationsmethode wird der Korrelationskoeffizient zwischen der Referenzfunktion (fette Linie) und der gemessenen Signalintensität zur Bestimmung aktivierter Bildelement genutzt.

Sehr häufig wird, wie in Abbildung 24 dargestellt, eine einfache Rechteckfunktion, die das Stimulationsprotokoll stilisiert, als Referenzfunktion gewählt. In diesem Spezialfall nimmt die Referenzfunktion nur zwei Werte an (z.B. 0 für Kontrolle, 1 für Aktivierung) und die o.g. Formel für den Korrelationskoeffizienten vereinfacht sich zu:

$$cc = \frac{\bar{f}_1 - \bar{f}_0}{s_f} \sqrt{\frac{n_0 n_1}{(n_0 + n_1)^2}}$$

In diesem Fall läßt sich der Korrelationskoeffizient direkt in einen t-Wert umrechnen:

$$t = \frac{cc\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-cc^2}}$$

Für die gezeigte Rechteck-Referenz-Funktion sind beide Verfahren mathematisch identisch und stellen nur unterschiedliche Formulierungen desselben Verfahrens dar. In der Korrelationsanalyse können aber auch andere Referenzfunktionen genutzt werden. So kann zum Beispiel die hämodynamische Antwortfunktion durch eine mehrstufige Treppenfunktion

moduliert werden. In diesem Fall enthält der Vektor, mit dem die Referenzfunktion dargestellt wird, mehrere Werte. Die entsprechende Erweiterung des t-Tests ist in diesem Fall der Übergang zur ANOVA (Analysis of Varianz), einem Verfahren zur statistischen Überprüfung einer Stichprobe mit mehr als zwei Gruppen.

Neben den bisher vorgestellten Verfahren, die die Kenntnis des Stimulationsprotokolls sowie ein bekanntes Signalverhalten voraussetzen, gibt es andere Methoden, die dieses Vorwissen nicht benötigen. Da diese Methoden wie z.B. die PCA (Principal Component Analysis), ICA (Independent Component Analysis) oder Fuzzy Clustering sehr rechenaufwendig sind und bisher keine weitergehenden Vorteile gegenüber den klassischen Verfahren nachweisen konnten, ist ihre Anwendung bisher nicht weit verbreitet. Aus den gleichen Gründen wird auf die Anwendung dieser Methoden in dieser Arbeit verzichtet

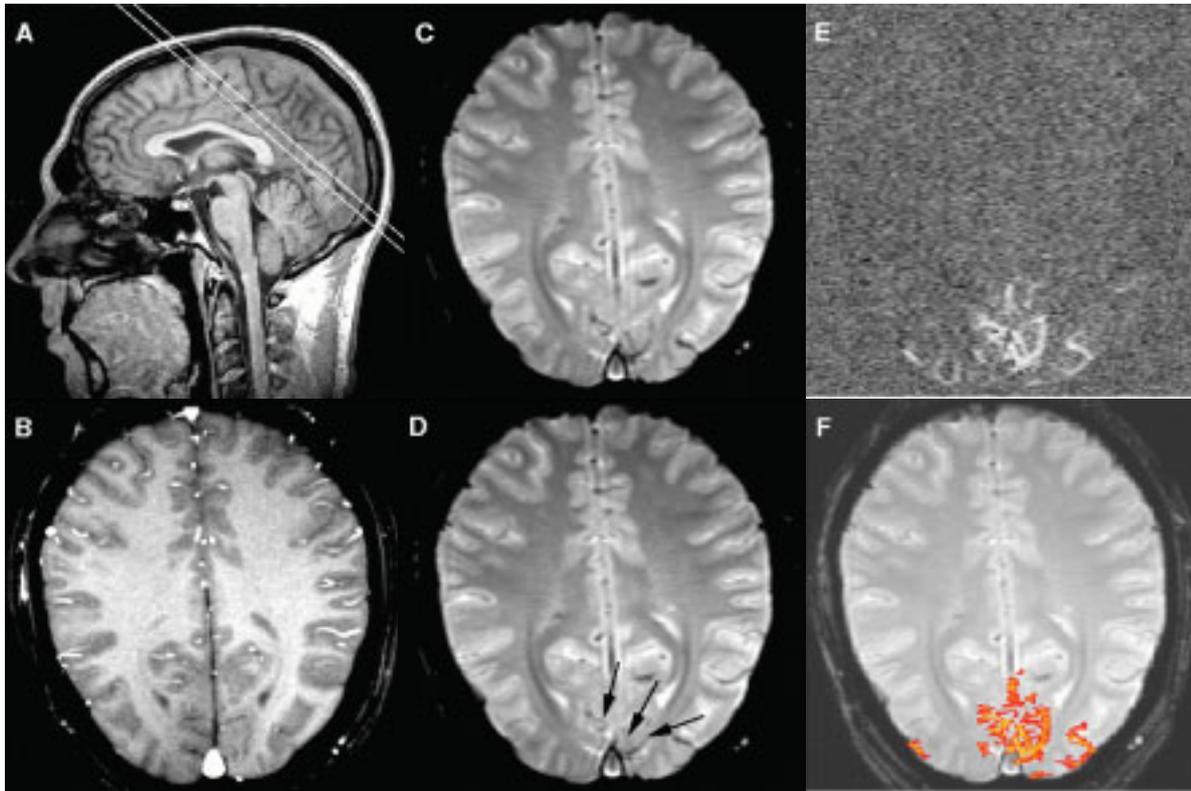


Abbildung 25: Schematische Darstellung von Ablauf und Auswertung eines Experimentes

A: Anhand anatomischer Aufnahmen wird eine geeignete Schichtführung und Position (weiß) für die funktionelle Messung gewählt. B: in dieser Orientierung wird ein flußgewichtetes Bild zur Identifizierung makroskopischer Gefäße aufgenommen. Der dynamische Bilddatensatz enthält Schichtaufnahmen, die während der Kontrollbedingung (C) oder während (visueller) Stimulation (D) aufgenommen wurden. Die im Vergleich dieser Bilder schwachen Unterschiede in der Signalintensität im okzipitalen Kortex (Pfeile) werden in einem Korrelationsbild (E) deutlich sichtbar. Nach einer statistischen Bewertung werden die aktivierten Areale farblich kodiert und auf eine anatomische Karte (F) übertragen.

2.2.4.2 Die Referenzfunktion

Alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden mit der Korrelationsmethode ausgewertet. Da die Referenzfunktion, die für die Berechnung der Korrelationskoeffizienten benutzt wird, von grundlegender Bedeutung ist, soll hier noch einmal kurz der Zusammenhang zwischen der hämodynamischen Antwortfunktion und der Referenzfunktion dargestellt werden. Während die neuronale Aktivität mit elektro-physiologischen Verfahren unmittelbar oder wenige Millisekunden nach Beginn der Stimulation gemessen werden kann, ist die BOLD-Antwort erst mit einer gewissen Verzögerung nachweisbar. Auch wenn die Details der hämodynamischen Antwort noch immer Gegenstand einer zum Teil kontroversen, wissenschaftlichen Diskussion sind (Hoge 1999, Buxton 1997, Hyder 1998), gibt es einen weitreichenden Konsens über die grundlegende Form. In den ersten zwei Sekunden nach der Stimulation ist keine Veränderung im MR-Signal meßbar. Wie lange der dann einsetzende Anstieg andauert, hängt offensichtlich von der Dauer der Stimulation ab. Wurde eine sehr kurze Stimulation (eine Sekunde oder kürzer) gewählt, so erreicht das BOLD-Signal nach ca. vier weiteren Sekunden sein Maximum, um dann in den nächsten vier Sekunden, d.h. zehn Sekunden nach Beginn und ca. neun Sekunden nach Einsetzen der eigentlichen neuronalen Aktivität, wieder zur Basislinie zurückzukehren. Ist die Stimulationphase deutlich länger, wie im klassischen Block-Design üblich, so erreicht das BOLD-Signal nach einem etwas längerem Anstieg (sechs bis zehn Sekunden) ein Plateau. Dieses hohe Signalniveau wird so lange gehalten, wie die Stimulation andauert. Nach Ende der Stimulation, wieder mit einer wenige Sekunden dauernden Verzögerung, nimmt das Signal wieder ab und unterschreitet das Niveau, das vor Beginn der Stimulation gemessen wurde. Die einfachste Funktion, mit der man die stärkste Komponente der BOLD-Antwort (den Stimulus-korrelierten Signalanstieg) skizzieren kann, ist eine einfach Rechteckfunktion. Diese Referenz-funktion, wie z.B. in Abbildung 24 dargestellt, sollte nicht exakt den zeitlichen Ablauf der Stimulation widerspiegeln, sondern den um wenige Sekunden verzögerten Signalanstieg und Signalabfall berücksichtigen. Da diese Art der Referenzfunktion für jeden Zeitpunkt der Bildaufnahme einer dichotomen Entscheidung für 0 oder 1 entspricht, kann die o.g. Verzögerung mit einem ganzzahligen Vielfachen der Zeiten modelliert werden, die zwischen den dynamischen Aufnahmen der Bilder vergeht. Ein übliche Darstellung für die Referenzfunktion ist ein Vektor, deren Einträge aus den Ziffern 0 und 1 gebildet werden. Trägt man nun für jeden Zeitpunkt, zu dem ein Bild während der

Kontrollbedingung aufgenommen wurde eine 0 und entsprechend eine 1 während Stimulation ein, so zeigt dieser Vektor das genutzte Versuchsprotokoll. Verschiebt man die Einträge in diesem Vektor nach rechts, so modelliert man die hämodynamische Verzögerung und zwar für jeden Schritt nach rechts um die einem Bild entsprechende Zeit. Deshalb wird oft von einer Verschiebung der Referenzfunktion um eine gewisse Anzahl von Bildern gesprochen.

Die oben vorgestellte Referenzfunktion hat sich in einer Vielzahl von Studien für die Detektion aktivierter Areale bei Studien im Block-Design sehr bewährt und wurde deshalb auch für die Auswertung aller neurofunktionellen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit benutzt.

2.2.4.3 Statistische Definition aktivierter Regionen

Bei den oben erwähnten Methoden zur Auswertung neurofunktioneller MR-Aufnahmen muß ein Schwellenwert definiert werden, ab dem die betroffenen Bildelemente als aktiviert bezeichnet werden. Insbesondere wenn die Anzahl der aktivierten Bildelemente als Maß für die Aktivierung genutzt werden soll, ist es wichtig, daß diese Entscheidung objektiv und reproduzierbar getroffen wird. Bei der zuerst vorgestellten Subtraktionsmethode existiert kein naheliegendes Kriterium für diese Entscheidung. Ein Argument für die Einführung statistischer Testverfahren (z.B. der t-Test oder nicht-parametrische Tests) ist gerade das Vorhandensein validierter Theorien, mit denen das Signifikanzniveau für diese Entscheidung festgelegt werden kann. Das Festlegen eines Signifikanzniveaus entspricht der Entscheidung für einen Schwellenwert. Allerdings zeigt sich, daß sich die üblichen Kriterien (z.B. $\alpha = 5\%$ oder $\alpha = 1\%$) für die funktionelle Bildgebung nicht eignen. So werden bei der Anwendung des Signifikanzniveaus von 5% in den erzeugten Aktivierungskarten häufig viele falsch positive Bildelemente identifiziert. Eine Erklärung für dieses Phänomen ist die große Anzahl der Bildelemente, für die dieses Testverfahren durchgeführt wird sowie die Existenz systematischer Fehlerquellen (Gefäße, Bewegung,...). Mit hochauflösenden FLASH-Aufnahmen (Matrixgröße 256x256) werden bis zu 65.536 Bildelemente aufgenommen. Bei der Annahme, daß alle Voraussetzungen für die Anwendung des Tests erfüllt sind und bei Anwendung eines Signifikanzniveaus von 5% wird im Mittel schon bei 3.277 Bildelemente rein zufällig eine Entscheidung für den Zustand „aktiv“ getroffen. Eine Verbesserung dieser Situation wurde durch die Einführung der Bonferroni-Korrektur erwartet (Bortz 1990). Hintergrund für dieses Vorgehen ist die Überlegung, daß durch multiplen Vergleiche das

Signifikanzniveau nicht eingehalten wird. Allerdings wird bei einer konsequenten Anwendung der Bonferroni-Korrektur eine deutliche Verringerung der Sensitivität des angewandten Tests in Kauf genommen. Folglich erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, daß aktivierte Regionen nicht entdeckt werden (Rothman 1990, Perneger 1998). Eine Alternative zur Bonferroni-Korrektur stellt die Gaußsche Feldtheorie dar, die in dem Programmpaket „SPM“ genutzt wird. Bei dieser Methode wird neben der Anzahl der Bildelemente auch noch die „Glattheit“ des Datensatzes berücksichtigt, so daß die Abhängigkeiten benachbarter Bildelemente in die Entscheidung eingehen (Friston 1994).

Bei dem Ansatz, der für alle Auswertungen der hier vorgestellten Studien gewählt wurde, wird die individuelle Verteilung der Korrelationskoeffizienten genutzt, um das erhaltene Rauschen der aktuell betrachteten Messung zu berücksichtigen (Kleinschmidt 1995). Betrachtet man die Verteilung der Korrelationskoeffizienten aus Kontrollexperimenten ohne Stimulation, so findet man eine symmetrische Verteilung um Null, die sich sehr gut durch eine Gaußsche Glockenkurve approximieren läßt. Diese Beobachtung paßt gut zu der theoretischen Überlegung, nach der die Verteilung dieser Werte einer t-Verteilung entspricht (Kreyszik 1965). Die tatsächlich beobachtete Verteilung enthält aber zusätzlich zu dem theoretisch bestimmten Hintergrundrauschen auch noch Rauschanteile, die für diese Messung spezifisch sind. Mögliche Quellen für spezifisches Rauschen sind z.B. die Eigenschaften des MR-Tomografen, die eingesetzte Meßtechnik (FLASH, EPI ...), die zeitliche und räumliche Auflösung, individuelle Unterschiede in der Vaskularisierung der Versuchsperson etc. Da diese Parameter ggf. schon von Experiment zu Experiment bei derselben Versuchsperson zu einer Variation des Rauschens führen können, wird die Rausch-Verteilung direkt aus dem neurofunktionellen Datensatz geschätzt (siehe Abbildung 26). Betrachtet man die tatsächliche Verteilung der Korrelationskoeffizienten aus einer funktionellen Untersuchung, so findet man typische Abweichungen von der Gaußschen Glockenkurve. Hauptmerkmal einer Verteilungskurve aus einem neurofunktionellen Experiment mit einer starken BOLD-Antwort ist das vermehrte Auftreten von hohen Korrelationskoeffizienten (Pfeil in Abbildung 26). Allerdings ist zu erwarten, daß auch bei ausgeprägter Aktivierung noch eine Vielzahl von Bildelementen aufgenommen wird, deren Korrelationskoeffizient nicht durch die BOLD-Antwort, sondern lediglich durch das individuelle Rauschen in diesem Experiment bestimmt wird. Die Mehrzahl dieser Bildelemente bzw. der zugehörigen Korrelationskoeffizienten wird in dem Histogramm im zentralen Bereich, also um Null herum zu finden sein. Diese Tatsache

wird genutzt, um die individuelle Rauschverteilung des Experiments zu schätzen. Dazu wird eine Gauß-Funktion an den zentralen Teil der tatsächlich beobachteten Kurve angepaßt.

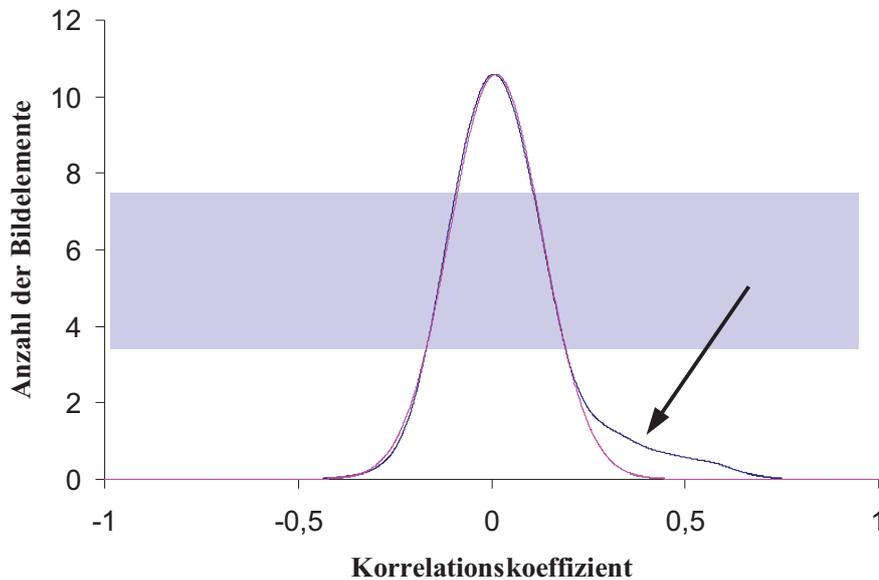


Abbildung 26: Histogramm der Verteilung aller Korrelationskoeffizienten

(blau) mit angepaßter Gaußfunktion (rot). Der zur Anpassung der Funktion benutzte Bereich ist grau unterlegt. Die Kurven sind überwiegend deckungsgleich. Abweichungen ergeben sich hauptsächlich im Bereich hoher positiver Korrelationskoeffizienten (Pfeil), die aus den aktivierten Bildelementen stammen.

Die so geschätzte Verteilung der Korrelationskoeffizienten wird dann zur Definition der Perzentile genutzt. Das 99,99-%-Perzentil ist in diesem Fall der Wert für Korrelationskoeffizienten, der bei diesem zugrundeliegenden Rauschen nur in 0,01 % aller Fälle erreicht bzw. überschritten wird. Alle Bildelemente, die den so berechneten Grenzwert tatsächlich erreichen oder überschreiten, werden als aktiviert angesehen. Im einem zweiten Schritt werden dann die Bildelemente untersucht, die direkte Nachbarn der schon als aktiviert akzeptierten Bereiche sind. Überschreiten die Korrelationskoeffizienten dieser Bildelemente das ebenfalls aus der oben bestimmten theoretischen Verteilung bestimmte 95-%-Perzentil, so werden sie ebenfalls als aktiviert angesehen. Dieser Prozeß, also die Untersuchung der direkten Nachbarn von aktivierten Bildbereichen, wird iterativ solange fortgesetzt, bis keine neuen aktivierten Bildelemente mehr akzeptiert werden.

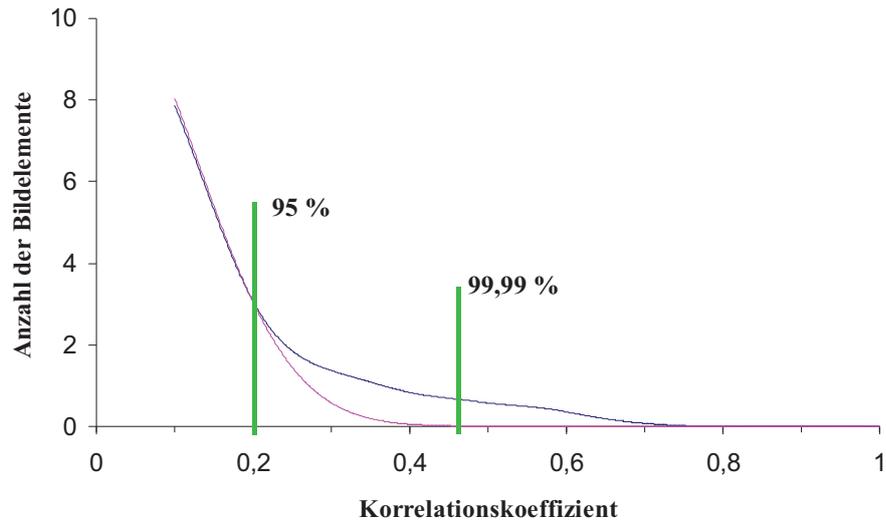


Abbildung 27: Ausschnittsvergrößerung aus dem Bereich der positiven Korrelationen

aus Abbildung 26. In grün sind die aus der statistischen Bewertung resultierenden Schwellenwerte für identifizierte Aktivierungszentren (99,99 %) und deren räumliche Ausdehnung (95 %) angezeigt.

Das hier beschriebene Verfahren, also die Ableitung individueller Schwellenwerte für Korrelationskoeffizienten aus den zugrundeliegenden Meßwerten hat sich in einer Vielzahl von Studien als robuste Methode zur Identifikation aktivierter Areale gezeigt. Die erhaltenen Aktivierungskarten sind einerseits durch die benutzte obere Schwelle (das 99,99%-Perzentil) spezifisch für echte Aktivierungen. Andererseits wird durch die Einführung des unteren Schwellenwertes (95%-Perzentil) auch eine hohe Sensitivität erreicht, so daß zusammenhängende aktivierte Bereiche zuverlässig detektiert werden. Alle im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen wurden daher nach diesen Prinzipien ausgewertet.

2.3 Elektroenzephalogramm (EEG)

2.3.1 Physiologische Grundlagen

Bei kortikalen Nervenzellen kann ein Ruhepotential von ca. -70 mV gemessen werden, das durch unterschiedliche Konzentration von Natrium- bzw. Kaliumionen im Intra- und Extrazellulärraum bedingt ist. Ein Aktionspotential an einer Nervenzelle wird ausgelöst, wenn dieses Membranpotential auf einen Wert von über -50 mV ansteigt. Das Aktionspotential zeichnet sich durch eine schnelle Depolarisation zu positiven Werten und einer relativ langsamen Rückkehr zum Ruhepotential aus (Dudel 1997). Die Weiterleitung der Reize zum nächsten Neuron erfolgt mit Hilfe von Neurotransmittern, die durch die Depolarisation am Ende der Nervenzelle ausgeschüttet werden und durch den synaptischen Spalt zwischen zwei Zellen diffundieren. An der postsynaptischen Zelle wird durch diese Art der Erregungsweiterleitung das Membranpotential moduliert und ggf. wieder ein Aktionspotential ausgelöst. Man unterscheidet hierbei zwischen erregenden und hemmenden postsynaptischen Potentialen, die durch entsprechende Nervenfasern vermittelt werden. Liegen erregende und hemmende Potentiale gleichzeitig an, so ergibt sich eine Reduktion des depolarisierenden Potentials, so daß die Erregung der postsynaptischen Zelle verringert oder verhindert wird.

Im menschlichen Gehirn gibt es 10^9 bis 10^{10} Neurone, die sich in Pyramidenzellen (erregend) und Sternzellen (hemmend) unterteilen lassen und ein Ruhepotential von -50 bis -80 mV besitzen (Birbaumer 1997). Bei Erregung steigt dieses Potential in $0,5$ bis 2 ms auf 60 bis 100 mV an. Diese Depolarisierung kann mit einer Frequenz von bis zu 100 Hz wiederholt werden. Die postsynaptischen Potentiale halten deutlich länger an, wobei die erregenden Potentiale eine Anstiegszeit von 10 bis 30 ms aufweisen und hemmende postsynaptische Potentiale 70 bis 150 ms dauern. Liegen diese Potentiale synchron an vielen apikalen Dendriten an, so kann das resultierende Summensignal als Gleichspannungssignal an der Kopfoberfläche gemessen werden. Dabei sind die gemessenen Spannungsdifferenzen durch die relativ große Entfernung der Potentialquellen von der Kopfhaut und die isolierende Wirkung des Schädelknochens um den Faktor 100 bis 1000 kleiner als die an der Zelle selbst auftretenden Potentiale. Deshalb kann nur dann ein genügend großes Signal aufgezeichnet werden, wenn eine große Anzahl von Neuronen synchron aktiviert wird.

2.3.2 Aufzeichnung des EEG

Im Jahre 1875 gelang es Caton in London erstmals, von Säugetieren Hirnstromwellen abzuleiten. In den folgenden Jahren konnte dieser Befund von mehreren Autoren an verschiedenen Säugetierarten reproduziert werden. Allerdings wurden die Ableitungen nicht mit der heute üblichen Verstärkertechnik, sondern mit einfachen Galvanometern durchgeführt, so daß die registrierten Hirnstromwellen nur sehr klein und nicht konstant waren. Erst 50 Jahre später gelang es Berger zum ersten Mal, auch beim Menschen mit Hilfe eines Seitengalvanometers Hirnströme zu registrieren. Berger nannte seine Messungen „Elektrenkephalogramm“ und führte für diese Technik auch schon die Abkürzung EEG ein (Berger 1929). Mit dem EEG wird die elektrische Hirnaktivität von der Schädeloberfläche abgeleitet. Ursache der gemessenen elektrischen Aktivität sind Potentialveränderungen an den Neuronen, wie sie im vorherigen Abschnitt erläutert wurde. Treten diese Potentialschwankungen bei vielen Nervenzellen gleichzeitig auf, so werden die resultierenden Summenpotentiale groß genug, um mit dem EEG gemessen werden zu können

Erst nachdem die Befunde Bergers 1934 bestätigt wurden (Adrian 1934), zeigte sich ein weltweites Echo, das zur weiteren intensiven Erforschung des EEGs führte. Die Entwicklung eines Tintenschreibergerätes von Tönnies zur Direktaufzeichnung von EEG-Kurven in den Jahren 1932 bis 1935 machte die Einführung des EEGs in die klinische Routinediagnostik möglich.

Weitere grundlegende Erkenntnisse über das EEG verdanken wir u. a. Kornmüller, der 1932 die Unterschiede in der Hirnstromwellenbildung über den verschiedenen Hirnarealen beschrieb und als erster die Bedeutung der „Krampfstromentladungen“ für die Diagnose der Epilepsie erkannte (Jung 1938). Gibbs, Davis und Lennox konnten dann 1935 den verschiedenen Epilepsieanfallsarten unterschiedliche EEG-Muster zuordnen. Zur gleichen Zeit wurde der Delta-Focus als Herdsymptom im EEG bei Hirntumoren entdeckt. Heute ist das EEG die am weitesten verbreitete Untersuchungsmethode in der Neurophysiologie, dessen grundlegende Bedeutung u.a. daran zu erkennen ist, daß die heutige „Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie“ bis vor einigen Jahren den Namen „Deutsche EEG-Gesellschaft“ trug.

Die durch neuronale Aktivität erzeugten elektrischen Felder können mit Elektroden an der Kopfhaut registriert werden. Grundsätzlich können zwei Ableitungsarten gewählt werden: Die unipolare sowie die bipolare Ableitung. Bei den unipolaren Ableitungen werden

Spannungsdifferenzen zwischen den Ableitpunkten am Schädel und einer gemeinsamen Referenzelektrode abgegriffen. Dabei gibt es allerdings keine ideale indifferente Bezugselektrode. Am meisten haben sich die am Ohr läppchen befestigten Elektroden bewährt. Der Vorteil der unipolaren Ableitung liegt darin, daß sie in etwa Größe, Form und Polungsrichtung der Potentialschwankungen richtig wiedergibt. Unzuverlässiger ist sie dagegen in der Aussage über die Lokalisation einer fokalen Veränderung. Bei den bipolaren Ableitungen werden Potentialdifferenzen zwischen benachbarten Elektroden über dem Schädel abgegriffen. Auf diese Weise werden Potentiale, die sich in der unmittelbaren Nachbarschaft einer Elektrode befinden, auch durch zwei benachbarte Verstärkerkanäle wiedergegeben, wobei durch die Umpolung eine Phasenumkehr entsteht. Dadurch kann eine genauere Lokalisation erfolgen, was besonders in der Hirntumordiagnostik von großer Bedeutung ist. Von Nachteil ist, daß die Amplituden kleiner sind als bei der unipolaren Ableitung. Da beide Ableitverfahren Vor- und Nachteile besitzen, hat es sich in Deutschland durchgesetzt, beide Verfahren in Kombination miteinander zu verwenden.

Die Schaltprogramme richten sich nach der Anzahl der Elektroden sowie der zur Verfügung stehenden Verstärkerkanäle. Für die Routinediagnostik genügen acht Kanäle, wohingegen zu Forschungszwecken Systeme mit 32, 64 oder sogar 128 Kanälen benutzt werden. Für die Positionierung der Elektroden gibt es international festgelegte Ableitungspunkte, die als 10-20-System bezeichnet werden. Mit dem EEG kann man Spannungen in der Größenordnung von 100 μV registrieren, die sich über ein klinisch relevantes Frequenzband von 0,5 bis ca. 40 Hz erstrecken. Die verschiedenen Frequenzanteile werden traditionsgemäß Alpha (8 bis 13 Hz), Beta (14 bis 30 Hz), Theta (4 bis 8 Hz) und Delta (1 bis 4 Hz) genannt. Beim wachen Gesunden herrscht Alpha- und Beta-Aktivität vor, im entspannten Zustand mit geschlossenen Augen Alpha-Aktivität und im Schlaf verlangsamt sich die Aktivität bis auf Theta- und Delta-Wellen.

Wenn man bedenkt, daß es sich bei dem EEG-Signal um Potentialschwankungen von ca. 10-100 μV handelt, die erst durch empfindliche Verstärker registrierbar sind, so ist klar, daß EEG-Ableitungen sehr störanfällig sind. Es gibt eine Reihe von möglichen Artefaktquellen, von denen hier nur die wichtigsten kurz erläutert werden sollen. Elektrodenartefakte werden durch schlecht sitzende oder defekte Elektroden verursacht. Bewegungsartefakte können durch Bewegungen des Kopfes, des Rumpfes oder der Extremitäten verursacht werden und führen meist zu Störungen mehrerer oder sogar aller Elektroden. Bei biologischen Artefakten

handelt es um Potentiale, die nicht vom Gehirn sondern von anderen Körperteilen ausgehen. Hierzu gehören Artefakte, die von Augen- und Lidbewegungen herrühren, sowie EKG-Einstreuungen (Elektrokardiogramm) und Pulsartefakte, wenn Elektroden über einem Gefäß platziert sind. Besonders bei verspannten Patienten finden sich häufig Muskelartefakte. 50-Hz-Wechselströme des Stromnetzes können den Kurvenverlauf überlagern und sich bei schlechter Erdung des Patienten oder des Gerätes entwickeln. Elektrostatische Artefakte entstehen durch statische Ladungen, z.B. an Krepp- oder Gummisohlen, die am Patienten vorbeibewegt werden.

2.3.3 Bedeutung des EEG in der Epilepsiediagnostik

Das EEG ist bei der Klärung epileptischer Anfälle ein wichtiges Hilfsmittel. Bei insgesamt ca. 75% der Epileptiker lassen sich pathologische EEG-Veränderungen nachweisen. Es handelt sich dabei meist um Veränderungen, die abrupt aus dem Grundrhythmus herausbrechen, hohe Amplituden aufweisen, einen steilen Anstieg zeigen, rhythmisch sind und eine abnorme Synchronisation aufweisen. Gibbs, Gibbs und Lennox haben dafür den Ausdruck „seizure patterns“ geprägt, im deutschen Sprachraum hat sich die Bezeichnung „Krampfpotentiale“ verbreitet. Als spezifisch epileptische Veränderungen gelten z.B. „spikes“ (Spitzen): Potentiale mit hoher Amplitude und einer Dauer unter 80 ms. Sie können fokal oder generalisiert, einzeln, gruppiert oder auch kontinuierlich in Erscheinung treten. „Sharp waves“ (steile Wellen) ähneln den „spikes“, haben aber eine längere Dauer (ca. 80 bis 200 ms). Spike-Wave-Komplexe sind Wellenkomplexe, die aus einer Kombination von „spikes“ mit einer langsamen hohen Welle bestehen. Im klassischen Fall haben sie eine Frequenz von 3 Hz und sind das typische Muster der Absencen. Von den epilepsiespezifischen Wellenmustern sind Wellenformationen abzugrenzen, die diesen Entladungen zwar gleichen, aber nicht mit einer erhöhten zerebralen Krampfbereitschaft korrelieren. Meist treten sie im Schlaf auf und haben eine bestimmte Lokalisation. Die Amplitude übersteigt selten 50 μ V und die Wellen sind der Grundaktivität aufgesetzt.

Die während eines Anfalls (iktal) und im Anfallsintervall (interiktal) auftretenden spezifischen und unspezifischen Veränderungen des EEGs wurden nun auch zur Grundlage für die Klassifikationsschemata der Internationalen Liga gegen Epilepsie gemacht. Das Klassifikationsschema der epileptischen Anfälle, das die Anfälle als klinisches Phänomen beschreibt, unterscheidet grundsätzlich zwischen den generalisierten Anfällen mit

generalisierten, über beiden Hemisphären ablaufenden epilepsiespezifischen Entladungen und den partiellen (fokalen) Anfällen mit Beginn der Krampfaktivität von einer umschriebenen Stelle des Gehirns. Die partiellen Anfälle werden in die Gruppen der einfach-partiellen und der komplex-partiellen Anfälle unterteilt, wobei die Bewußtseinslage das entscheidende Unterscheidungsmerkmal darstellt. Bei den einfach-partiellen Anfällen ist das Bewußtsein erhalten, bei den komplex-partiellen Anfällen ist es gestört.

In dieser Arbeit wird die hervorragende zeitliche Auflösung des EEG mit dem Potential der neurofunktionellen MRT zur Lokalisierung kortikaler Aktivität verbunden. Dazu werden die Möglichkeiten simultaner EEG-Ableitungen und MRT-Untersuchungen evaluiert und an einem Epilepsiepatienten demonstriert.

2.4 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

2.4.1 Technische Grundlagen

Die Anfänge der Hirnstimulation mit magnetischen Feldern lassen sich bis ins frühe 20. Jahrhundert zurückverfolgen (siehe Abbildung 28). Allerdings waren diese frühen Experimente zunächst durch technische Gegebenheiten in ihren Möglichkeiten eingeschränkt.

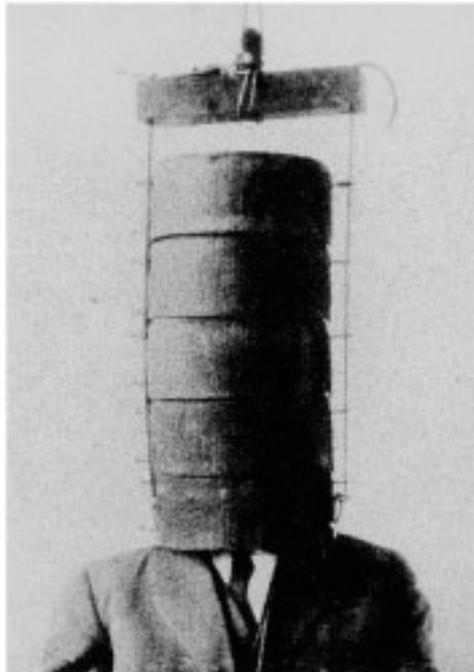


Abbildung 28: Phosphene durch Magnetfelder

Historische Aufnahme von 1914, in der dargestellt wird, wie mit einem Magneten Phosphene ausgelöst werden konnten.

Seit der Arbeit von Penfield ist bekannt, daß mit direkter elektrischer Stimulation bei geöffneter Schädeldecke sensorische, motorische und andere komplexere psychologische Phänomene hervorgerufen werden können (Penfield 1954). Daß man den motorischen Kortex auch durch die intakte Schädeldecke elektrisch stimulieren kann, wurde erst vor zwei Dekaden gezeigt (Merton 1980). Dazu wird ein kurzer elektrischer Impuls mit sehr hoher Spannung über dem motorischen Kortex appliziert. Dieser produziert eine Muskelantwort, die als Muskelsummenaktionspotential (MSAP, englisch: motor evoked potential, MEP) an dem Zielmuskel mittels der Oberflächenelektromyographie (EMG) gemessen werden kann. Da diese Methode der transkraniellen elektrischen Stimulation (TES) allerdings recht schmerzhaft ist (die Schmerzrezeptoren in der Kopfhaut registrieren den Stromschlag), ist die Verbreitung trotz der vielfältigen potentiellen Nutzungsmöglichkeiten recht gering. Schon fünf Jahre später wurde gezeigt, daß magnetische Pulse periphere Nerven oder den Kortex nahezu schmerzfrei stimulieren (Barker 1985). Grundmechanismus der magnetischen Stimulation ist die elektromagnetische Induktion. Befindet sich in einem zeitlich variierenden Magnetfeld elektrisch leitfähiges Material, so wird in diesem Material ein Strom induziert. Da Magnetfelder biologisches Gewebe wie Haut und Knochen nahezu verlustfrei durchdringen, kann man mit einem extremen magnetischen Impuls also auch im Nervengewebe einen Strom induzieren. Für die magnetische Stimulation wird ein hochkapazitiver (bis zu 4 kV) Kondensator über eine isolierte flache Kupferdrahtspule entladen. Die Entladung in sehr kurzer Zeit (ca. 100 bis 300 μ s) induziert einen Strom von bis zu 5000 A in der Spule und erzeugt somit indirekt für die gleiche Zeit ein Magnetfeld von bis zu zwei Tesla. Hält man diese Spule während der Entladung über einen peripheren Nerv, z.B. am Unterarm über den Nervus Medianus, so wird durch den induzierten Strom in dem Nerv ein Aktionspotential ausgelöst, das sich dann bis zur Muskelendplatte fortpflanzt und dort eine Bewegung auslöst. Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) plaziert man die Spule über der Kopfoberfläche einer Versuchsperson. Das Magnetfeld durchdringt den Schädelknochen (transkraniell) und induziert in dem darunter liegenden Kortex einen Stromfluß. Wählt man als Stimulationsort den motorischen Kortex bzw. das Handareal im motorischen Kortex, so werden Aktionspotentiale in den Motoneuronen ausgelöst, die wiederum zu einer Bewegung der kontralateralen Hand führen.

Da die Stärke des induzierten Magnetfeldes exponentiell mit der Entfernung der Spule abnimmt, ist es mit der TMS nur möglich, oberflächennahe kortikale Strukturen zu

stimulieren. Die Eindringtiefe und die Fokalität der TMS hängen eng mit der Spulenform zusammen. So wird von Ringspulen das stärkste Magnetfeld induziert. Aufgrund der Geometrie der Spule ist das induzierte Feld aber über ein großes Gewebavolumen verteilt. Mit der Schmetterlingsspule (auch Doppelspule oder achtförmige Spule) kann sehr viel fokaler stimuliert werden, da die Windungen der beiden Teilspulen in der Spulenmitte parallel verlaufen und sich somit die induzierten Magnetfelder hier überlagern. Sogar die Topographie von Muskelrepräsentationen im motorischen System kann mit der fokalen TMS nachgewiesen werden (Wassermann 1992).

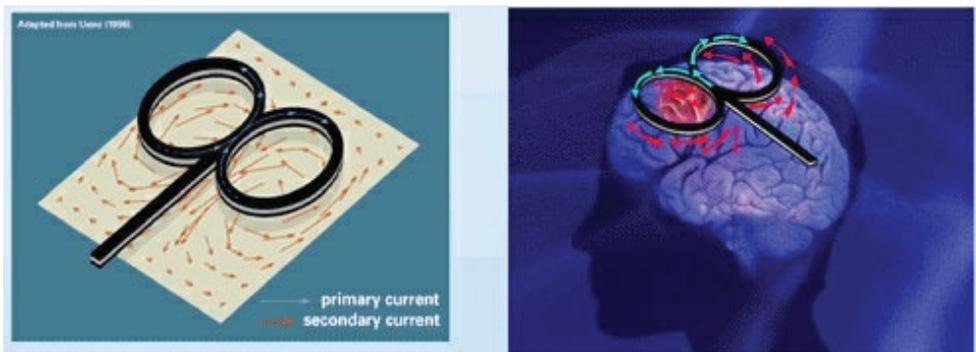


Abbildung 29: Beispiele für die in der TMS oft eingesetzte Schmetterlingsspule

Als klinische Anwendung der TMS in der neurophysiologischen Routinediagnostik hat sich die Untersuchung der zentralen motorischen Leitungsbahnen (Mills 1987) etabliert. Die mit Hilfe der TMS meßbaren Veränderungen bei den Latenzen der MEPs weisen im allgemeinen auf eine demyelinisierende Nervenschädigung hin, während eine Reduktion der Potentialamplituden als Ausdruck einer axonalen Schädigung gewertet wird.

TMS über dem motorischen Kortex induziert einfache Bewegungen. Appliziert man die TMS-Pulse über den primären visuellen Kortex, so kann man den Eindruck eines Lichtblitzes oder sogenannter Phospene hervorrufen (Amassian 1989). Dieses sind bisher die einzigen „positiven“ Effekte, die mit der TMS ausgelöst wurden. Es lassen sich mit der TMS aber auch „Negativphänomene“ wie die Störung kognitiver, perzeptueller oder auch motorischer Funktionen induzieren (Walsh 1999). Um solche Interferenzen mit normaler kortikaler Informationsverarbeitung zu erreichen, werden die TMS-Pulse in der Regel schnell und repetitiv verabreicht. Wiederholte (mehr als drei Stimuli) und rhythmische TMS wird als repetitive TMS (rTMS) bezeichnet und willkürlich in schnelle rTMS (> 1 Hz) und langsame rTMS (≤ 1 Hz) unterschieden. Da bekannt ist, daß mit der rTMS im Gehirn Veränderungen

erzeugt werden, die die Reizserie selbst überdauern, eröffnet sich mit dieser Methode eine Möglichkeit, im Gehirn plastische Veränderungen zu erreichen. Die anhaltende Beeinflussung kortikaler Erregbarkeit nach rTMS hat zu Therapieversuchen bei Depressionen (Übersicht z.B. in George 1999), Epilepsie (Tergau 1999) oder Störungen der motorischen Funktionen (Siebner 1999) geführt. Gerade die experimentelle Therapie von Depressionen mit zum Teil widersprüchlichen Resultaten verdeutlicht aber, daß der Wirkungsmechanismus der TMS bisher noch nicht vollständig verstanden ist.

2.4.2 Kombination der TMS mit neurofunktioneller Bildgebung

Bei der Kombination mit der TMS kann die neurofunktionellen Bildgebung je nach Fragestellung vor, während oder nach der TMS durchgeführt werden (Paus 1999). Neurofunktionelle Bildgebung vor der TMS kann dabei helfen, die korrekte Position für die Stimulation eines bestimmten Kortexareals zu ermitteln. Die Kontrolle der Positionierung der TMS-Spule ist ohne weitere Hilfsmittel nur über dem motorischen Kortex möglich, da hier die motorische Antwort im peripheren Muskel als Rückmeldung dient. Die TMS wird in den letzten Jahren vermehrt auch zur Erforschung von Augenmotorik, Sprachproduktion, visueller Wahrnehmung sowie Lern- und Gedächtnisleistungen eingesetzt (Walsh 1999). Dabei wird häufig eine „virtuelle Läsion“ erzeugt, d.h. mit den TMS-Pulsen wird die Funktion eines umschriebenen Kortexareal für eine kurze Zeit gestört. Zur korrekten Positionierung der Spule wird bisher der Stimulationsort meist relativ zum motorischen Kortex festgelegt. Statt dessen können die individuellen MR-Bilder, insbesondere in Kombination mit zusätzlich an der Kopfhaut angebrachten Marker, zur Auffindung der Zielregion genutzt werden. Zusätzlich zur gyralen Anatomie kann man ggf. nach neurofunktioneller MRT individuelle, aufgabenbezogene Aktivierungsmuster zur zielgenauen Positionierung der Stimulationspule nutzen.

Neurofunktionelle MRT nach der TMS kann dazu herangezogen werden, überdauernde hämodynamische Effekte der TMS zu untersuchen. Neurophysiologische Untersuchungen des kortikospinalen Systems belegen, daß rTMS über dem primär-motorischen Kortex eine Modulation der kortikalen Erregbarkeit über die Stimulationsphase hinaus bewirkt (George 1999, Wassermann 1998). Langsame rTMS (1 Hz) führt zu einer anhaltenden Reduktion der Erregbarkeit, während schnelle rTMS (>5 Hz) eine Zunahme der Erregbarkeit bewirkt. Die neurophysiologischen Mechanismen, die diese Modulation bewirken, sind derzeit ebenso

wenig geklärt wie die Frage, wie lang diese neuromodulatorischen Effekte anhalten. Die Möglichkeit häufig wiederholter Messungen mit der neurofunktionellen MRT kann hier dazu genutzt werden, Aktivierungsmuster und Aktivierungsausmaß vor und nach TMS zu bestimmen und durch wiederholte Kontrollmessungen die Dauer der Veränderung zu verfolgen.

Die technisch aufwendigste Kombination von TMS und MRT ist die Variante, bei der während der neurofunktionellen Bildgebung TMS-Pulse appliziert werden. Erste Untersuchungen mit transkranieller Dopplersonographie und SPECT zeigten, daß durch die TMS eine regionale Zunahme des zerebralen Blutflusses verursacht wird (Dressler 1990, Sander 1995). EEG-Ableitungen während der TMS des primär-motorischen Handareals konnten genutzt werden, um die kortikale Ausbreitung der Erregung nach der TMS zu zeigen (Ilmoiemä 1997). Der Vorteil kombinierter TMS-EEG-Studien liegt in der hohen zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich, wodurch sich die kortikokortikale Erregungsausbreitung untersuchen läßt. Die Nachteile dieser Kombination bestehen wiederum in der schlechten räumlichen Auflösung des EEGs (s.o.) und darin, daß das EEG keine Informationen über TMS-assoziierte Aktivitäten in tieferen Hirnstrukturen liefern kann.

Deshalb wurde in den letzten Jahren mehrfach versucht, die TMS während einer funktionellen Bildgebung durchzuführen. Insbesondere die Positronen Emissions Tomographie (PET) während der TMS konnte schon von einigen Gruppen realisiert werden. So zeigten Paus et al. 1997, daß eine störungsfreie PET-Messung während der rTMS möglich ist. Dazu wurde eine zylindrische MU-Metallabschirmung in den PET-Scanner eingebracht, die eine Störung der PET-Detektoren durch die TMS verhinderte. Bei dieser ersten kombinierten TMS und PET-Studie wurde ein parametrisches Studiendesign verwendet, indem die Anzahl der TMS systematisch variiert wurde. In dieser Studie wurde gezeigt, daß mit steigender Anzahl an TMS-Pulsen im stimulierten frontalen Augenfeld eine Zunahme des regionalen Blutflusses (rCBF) verbunden war. Weiterhin konnte auch in entfernten Hirnregionen, die mit den stimulierten Areal funktionell verbunden waren, eine Zunahme des rCBF nachgewiesen werden. Diese Zunahme in Kortexarealen, die mit dem stimulierten Bereich funktionell verbunden sind, wurde auch bei fokaler TMS der motorischen Handareals gefunden (Fox 1997). In einer weiteren Studie (Paus 1998) wurde eine TMS-frequenzabhängige Reduktion des rCBF im Handareal gefunden. Im Widerspruch zu dieser Arbeit wurde auch von einer positiven Korrelation der TMS-Frequenz mit rCBF berichtet (Siebner 2000).

Im Gegensatz zur H_2^{15}O -PET (Wasser-PET), bei dem ^{15}O -markiertes Wasser (H_2^{15}O) als Kontrastmittel dient und aktivitätsbezogene Veränderungen im rCBF gemessen werden, kann unter Verwendung von ^{18}F -markierter Fluro-Deoxyglukose (^{18}FDG) die regionale Glukoseaufnahme abgebildet werden (FDG-PET). Da beim FDG-PET aufgrund der langen Halbwertszeit von ^{18}F bei Studien zur Untersuchung von TMS-Effekten die TMS außerhalb des PET-Scanners vorgenommen werden kann, ist diese Kombination technisch sehr viel einfacher zu realisieren. Eine Studie mit überschwelliger Stimulation des linken primär-motorischen Handareals zeigte eine Erhöhung des Glukoseverbrauchs im stimulierten Handareal sowie im supplementär-motorischen Areal (SMA) (Siebner 1998).

Bohning et al. realisierten 1997 erstmals die technischen Voraussetzungen für die TMS im MRT und zeigten, daß nach überschwelliger TMS des Handareals eine BOLD-Antwort im stimulierten Areal nachgewiesen werden konnte (Bohning 1997). Trotz des enormen Interesses an der Kombination dieser Methoden blieb diese Gruppe zunächst die einzige, die auch in weiteren Studien kombinierte TMS und neurofunktionellen MRT-Untersuchungen präsentierte (Bohning 1998, Bohning 2000a, Bohning 2000b). Lediglich Untersuchungen zur Gefährdung der Versuchsteilnehmer durch die mechanische Belastung der TMS-Spule im statischen Magnetfeld (Chen 1999) oder Probleme mit Suszeptibilitätsartefakten in den MR-Bildern durch die TMS-Spule (Josephs 1999) wurden von anderen Gruppen berichtet.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Möglichkeiten zur simultanen TMS während neurofunktioneller MRT weiterentwickelt. Insbesondere sollte gezeigt werden, daß bei einem geeigneten Versuchsaufbau auch schnelle rTMS während MRT möglich ist. Mit Hilfe der entwickelten Methode konnten dann Versuche durchgeführt werden, mit denen geprüft wurde, ob die rTMS eine BOLD-Antwort im stimulierten Areal auslöst. Da mit der TMS an den Axonen der stimulierten Nervenzellen Aktionspotentiale ausgelöst werden, ohne daß diese Reaktion auf natürlichem Weg, nämlich Integration der eingehenden neuronalen Informationen, begründet sind, können Schlüsse über den Mechanismus der hämodynamischen Kopplung gezogen werden.

2.5 Transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS)

Unter transkranieller Gleichstromstimulation (englisch: transcranial direct current Stimulation, tDCS) versteht man die nicht-invasive transkranielle Applikation schwachen Gleichstroms beim Menschen. Erste tierexperimentelle Arbeiten zur Wirkung schwachen Gleichstroms auf kortikale Neurone wurden bereits vor einigen Jahrzehnten veröffentlicht (Terzuolo 1956, Creutzfeld 1962, Bindman 1964, Purpura 1965, Gartside 1968b). Untersuchungen am Tier mit epiduralen oder intrazellulären Elektroden zeigten, daß es bei einer Reizung mit schwachem Gleichstrom zur Verschiebung des Ruhepotentials der neuronalen Zellmembranen kommt. Eine Folge dieser Potentialverschiebungen ist die Depolarisation bzw. Hyperpolarisation an den Zellkörpern der kortikalen Neurone und somit die Erregbarkeitssteigerung bei anodaler bzw. Erregbarkeitsverminderung bei kathodaler Stimulation. Wird ausreichend lange, d.h. länger als fünf Minuten stimuliert, so sind Effekte bis zu fünf Stunden nach Ende der Stimulation nachweisbar (Bindman 1964, Gartside 1968a). Nach kurzer Stimulation (< 5 min) dagegen werden keine anhaltenden Effekte gefunden. Tierexperimentell finden sich deutliche Hinweise, daß die langfristigen Erregbarkeitsmodifikationen nach anodaler Stimulation Ausdruck von „long-term potentiation“ (LTP) sind (Gartside 1968b, Hattori 1990, Moriwaki 1991, Islam 1995). Die den Langzeiteffekten kathodaler Stimulation zugrunde liegenden Mechanismen wurden bisher nicht systematisch untersucht, ihr Zeitverlauf ähnelt jedoch dem der „long-term depression“ (LTD). Tierexperimentell gesicherte funktionelle Auswirkungen zerebraler Polarisierung bestehen in der Verbesserung motorischer Lernleistungen bei anodaler Stimulation bzw. einer Verschlechterung bei kathodaler Stimulation (Albert 1966, Rosen 1972). Durch wiederholte Gleichstromstimulation läßt sich bei Ratten, die zuvor einem Kindling unterzogen wurden, die Auslösbarkeit epileptischer Anfälle über Monate unterdrücken (Weiss 1998). Weiter scheint eine verbesserte Regeneration nach experimentellen Läsionen nachweisbar zu sein (Fehlings 1992, Pomeranz 1993).

Alle oben genannten Studien wurden mit intrakranieller Stimulation an Tieren durchgeführt. Für die Anwendung der Gleichstromstimulation am Menschen ist aber unverzichtbar, daß diese Stimulation nicht-invasiv durch den Schädelknochen gelingt. Daß es möglich ist, mit Hilfe von Oberflächenelektroden auch innerhalb des Schädelknochens ausreichende Stromstärken zu erreichen, wurde zuerst am Kopfmodell und am Affen (Rush 1968) und

später auch am Menschen (Dymond 1975) gezeigt. Zur Anwendung kamen Stromstärken bis zu 1 mA. Die verwendeten Reizdauern lagen zwischen einer Sekunde und mehreren Stunden (Redfarm 1964, Lolos 1977, Elbert 1981, Jaeger 1987, Bogdanov 1994, Priori 1998, Shelyakin 1998). Bei diesen Arbeiten konnten die Auswirkungen der transkraniellen Gleichstromstimulation nur phänomenologisch gezeigt werden, da objektive Quantifizierungsmöglichkeiten fehlten. So wurden nach tDCS z.B. beschleunigte Reaktionszeiten (Elbert 1981, Jaeger 1987), Stimmungsaufhellung oder Lethargie (Lippold 1964, Redfarm 1964) und klinische Verbesserungen nach infantiler Zerebralparese (Shelyakin 1998) berichtet.

Mit der im vorherigen Abschnitt beschriebenen TMS hatte man erstmals eine Methode zur Verfügung, mit der kortikale Erregbarkeit objektiv quantifiziert werden kann. In einer ersten Studie, bei der TMS zum Nachweis der Effekte von tDCS genutzt wurde (Priori 1998) konnten allerdings keine überzeugenden Resultate erzielt werden. Erst mit systematischen Untersuchungen (Nitsche 2000) konnte gezeigt werden, daß die mit TMS meßbaren Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit nach tDCS wesentlich von der Position der Elektroden, der Dauer der Stimulation und der angewendeten Stromstärke abhängen.

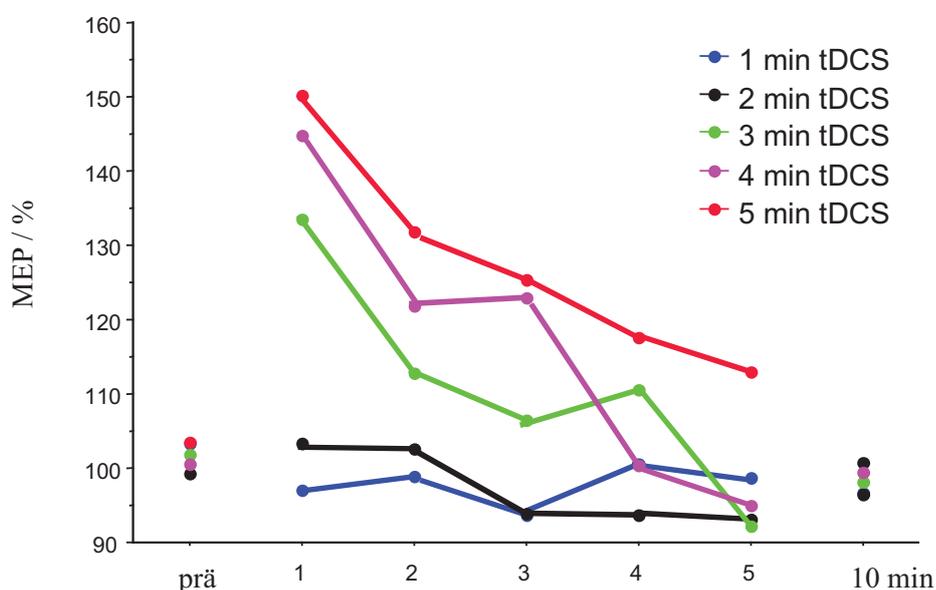


Abbildung 30: Abhängigkeit der Nacheffekte anodaler tDCS von der Stimulationsdauer

Dargestellt ist die relative Amplitude des evozierten Potentials an der Muskulatur (MEP) der rechten Hand, die durch TMS-Testpulse über dem zugehörigen motorischen Kortex ausgelöst werden. Während nur kurz anhaltende tDCS (1 bzw. 2 min) keine nachhaltige Veränderung zeigt, ist bei genügend langer Stimulation eine transiente Erhöhung der MEPs zu beobachten, die sich nach weiteren 5 min wieder zurückbildet (nach Nitsche 2000).

Als Maß für die kortikale Erregbarkeit wurden die MEPs nach einem TMS-Testpuls über dem linken motorischen Kortex quantifiziert. Vor der tDCS wurde die TMS-Intensität so adjustiert, daß TMS-Pulse ein MEP von ca. 2 mV auslösten. Nach der tDCS wurden die gleichen TMS-Pulse appliziert und die relative Veränderung der gemessenen MEPs als Veränderung der Erregbarkeit des motorischen Kortex interpretiert. Es konnte gezeigt werden, daß anhaltende Wirkungen der tDCS nur bei korrekter Konfiguration der Elektrodenpositionen (eine Elektrode über dem Motorkortex und die zweite Elektrode kontralateral über der Orbita) ausgelöst werden. Weiterhin waren diese Effekte nur bei genügend großen Stromstärken nachweisbar (>0.5 mA). Und eine dritte Bedingung, die die tDCS erfüllen mußte, war die ausreichende Dauer der Stromstimulation (siehe Abbildung 30). Um anhaltende Nacheffekte mit der tDCS zu erreichen, mußte diese Stimulation mit schwachem Gleichstrom für mindestens drei Minuten kontinuierlich durchgeführt werden. Sind diese Bedingungen erfüllt, so lassen sich in Abhängigkeit der Polarität der Stimulationselektroden gegensätzliche Effekte nachweisen. Bei der anodalen Stimulation (d.h. die Anode wird über dem Motorkortex plaziert) kommt es danach zu einer Erhöhung der Erregbarkeit, die bis zu mehreren Minuten nach Stimulationsende anhält. Dreht man dagegen die Richtung des Stromflusses um, so kann eine Reduzierung der Erregbarkeit beobachtet werden.

In dieser Arbeit wird mit der neurofunktionellen MRT neben der TMS eine zweite, unabhängige Methode benutzt, um die Effekte der tDCS nachzuweisen. Dabei stellt sich insbesondere die Frage, ob Veränderungen in der kortikalen Erregbarkeit auch in einer Modulation der BOLD-Antwort resultieren. Mit der TMS kann die veränderte Erregbarkeit nur im motorischen Kortex nachgewiesen werden. Mit Hilfe der neurofunktionellen MRT kann darüber hinaus geklärt werden, ob die tDCS auch in kortikalen Systemen, die mit dem Motorkortex funktionell verbunden sind, Modulationen der neuronalen Tätigkeit bewirkt. Deshalb sollte untersucht werden, ob die räumliche Verteilung der Aktivierungen durch die tDCS beeinflußt werden kann.

3 EEG und neurofunktionelle MR-Tomografie

3.1 Störungen der MR-Tomografie durch das EEG

Eine wichtige Grundvoraussetzung für die Kombination neurophysiologischer Methoden mit der MRT immer, daß das MRT-Signal nicht durch die zusätzlich benötigten Geräte gestört wird. Schon geringe Verschlechterungen des Signal-Rausch-Verhältnisses in BOLD-sensitiven MR-Aufnahmen können dazu führen, daß die hämodynamische Antwort nicht mehr mit der notwendigen Sensitivität detektiert werden kann. Insbesondere, wenn nur sehr kurze neuronale Aktivitätsphasen mit der neurofunktionellen MRT aufgespürt werden sollen, sind die zu erwartenden Signaländerungen sehr gering. Um solch geringe Variationen zuverlässig nachzuweisen, ist es notwendig, das MR-Signal ohne Störung durch die EEG-Ableitung aufzuzeichnen. So müssen die im MR-Tomografen eingesetzten Geräte absolut frei von ferromagnetischen Materialien sein. Die durch die Anziehung ferromagnetischer Materialien entstehende mechanische Gefahr wird immer wieder unterschätzt, da die auftretenden Kräfte rasch mit der Entfernung vom Magneten abnehmen. Dies führt häufig dazu, daß diese Kräfte nicht als Gefahr wahrgenommen werden. Neben dieser Grundvoraussetzung müssen die zum Einsatz im Tomografen vorgesehenen Geräte noch eine Reihe weiterer Voraussetzungen erfüllen. So muß sichergestellt sein, daß die Geräte in einem starken Magnetfeld funktionieren. Das ist z.B. bei elektronischen Bauteilen nicht immer gewährleistet. Ein weiterer Punkt ist die Anforderung, daß die Geräte selbst keine störenden HF-Signale erzeugen dürfen. Da in der MRT HF-Signale im Bereich von 42 bis 128 MHz zur Bilderzeugung genutzt werden, muß sichergestellt werden, daß in diesem Frequenzbereich keine Störsignale auftreten. Um das System gegen Störsignale wie z.B. einen konventionellen Rundfunksender abzusichern, sind MR-Tomografen üblicherweise in speziell abgeschirmten, HF-dichten Räumen installiert. Elektrische Signale müssen über Filtersysteme in den Raum hinein- bzw. herausgeführt werden, damit auch diese Kabel keine Störsignale übertragen können.

Aus den genannten Gründen kann kein konventionelles EEG-Gerät in MR-Tomografen eingesetzt werden. Wegen des großen Potentials kombinierter EEG- und MR-Messungen wurden aber schon erste kommerziell verfügbare EEG-Systeme entwickelt, die für den

Einsatz im MR-Tomografen geeignet sind. Ein solches System ist das “EMR digital” (Schwarzer GmbH, München, Deutschland), das bei den Arbeiten im Rahmen dieser Arbeit eingesetzt wurde.



Abbildung 31: Vorverstärker für die EEG Ableitung
mit zwei Ag-AgCl-Elektroden und speziellen MR-tauglichen Batterien.

Die Hauptkomponente dieses Systems ist der batteriebetriebene Vorverstärker, der für den Einsatz im statischen Magnetfeld entwickelt wurde. Für die Ableitung des EEG werden Ag-AgCl-Elektroden mit speziell geschirmten Anschlußkabeln benutzt. Das Signal wird in dem Vorverstärker in ein Lichtsignal umgewandelt, das dann mit Hilfe eines Lichtleiters ohne elektromagnetische Störungen zu einem konventionellen digitalen EEG System außerhalb der HF-dichten Untersuchungskabine weitergeleitet werden kann.

Vor ersten Ableitungen von EEG-Signalen wurde untersucht, inwieweit die Gegenwart des Vorverstärkers sowie der EEG-Elektroden im MR-Tomografen die Bildqualität beeinflussen. Elektromagnetische Störungen durch das Gerät konnten durch einfache Messungen des SNR in Phantomstudien ausgeschlossen werden. Solche Störungen waren aufgrund der speziellen Entwicklung dieses Gerätes für den Einsatz im MR-Tomografen allerdings auch nicht zu erwarten. Diese Ergebnisse werden durch aktuelle unterstützte Veröffentlichungen (Lazeyras 2001, Bonmassar 2001). Im Rahmen dieser Arbeit werden aber ausführlichere Untersuchungen durchgeführt, um die Suszeptibilitäts-Artefakte, die durch die Elektroden und die Elektrodenpaste verursacht werden können, beurteilen und die Konsequenzen für die neurofunktionelle MRT abschätzen zu können.

In einem ersten Schritt wurde bei diesen Untersuchungen getestet, inwieweit Störungen in Phantomstudien sichtbar werden, wenn Elektroden oder auch die Elektrodenpaste, die zur Fixierung der Elektroden am Kopf der untersuchten Person sowie zur Verringerung der Übergangswiderstände zwischen Elektrode und Kopfhaut benutzt wird, an dem Phantom

angebracht werden. Als Phantom diente eine wassergefüllte, kugelförmige Glasflasche mit einem Durchmesser von 160 mm. Um Effekte von Elektroden und Paste getrennt zu untersuchen, wurden in einem Versuch die Elektroden mit einem Klebeband an der Flasche fixiert. In einem zweiten Versuch wurden Portionen der Elektrodenpaste auf die Flasche aufgebracht, wobei die Menge derjenigen entsprach, die üblicherweise zur Fixierung der Elektroden am Patienten benutzt wird. Als Referenz wurden mit einer dreidimensionalen Variante der FLASH-Technik ($TR = 15$ ms, $TE = 4$ ms, $\alpha = 20^\circ$) ein Volumendatensatz mit guter räumlicher Auflösung (1 mm^3 isotrop) von diesem Phantom und dem darauf platzierten EEG-Zubehör aufgenommen. Diese Sequenz zeichnet sich aufgrund der kurzen Echozeit durch eine hinreichende Robustheit gegenüber Suszeptibilitätsartefakten aus. Weiterhin wurden dann MR-Aufnahmen mit einer EPI-Sequenz durchgeführt, wie sie in der neurofunktionellen Bildgebung üblicherweise genutzt wird. Durch die lange Echozeit ($TE = 53$ ms) ist diese Sequenz besonders empfindlich für den BOLD-Kontrast. Allerdings ergibt sich dadurch auch eine besondere Anfälligkeit für Suszeptibilitäts-Artefakte (Merboldt 2001), so daß Auswirkungen durch die Elektroden bzw. die leitfähige Elektrodenpaste nicht auszuschließen sind. Die Parameter für die EPI-Sequenz wurden exakt so gewählt, wie sie auch für neurofunktionelle Experimente benutzt werden (blipped EPI, $TR = 2000$ ms, $TE = 53$ ms, $\alpha = 70^\circ$, $2 \times 2 \text{ mm}^2$ Auflösung in der Bildebene, 4 mm Schichtdicke). Zur Beurteilung und Darstellung der Verzerrungen und Auslöschungen wurden neben der Analyse der Schichtbilder auch drei-dimensionale Oberflächenrekonstruktionen mit Hilfe von CURRY (NeuroScan, Herndon, VA, USA) erzeugt.

Die Effekte der Elektroden selbst sowie der Paste sind getrennt in der Abbildung 32 gezeigt. In der ersten Zeile (Abbildung 32 A und B) ist die Oberflächenrekonstruktion des Phantoms inklusive der Paste zu sehen. Die Stellen, an denen die Paste angebracht wurde, sind leicht zu identifizieren, da sie sich in den T_1 -gewichteten Bildern positiv abbilden. In den T_2^* -gewichteten EPI-Bildern ist der umgekehrte Effekt sichtbar. In den Oberflächenrekonstruktionen aus diesen Bildern kann man Eindellungen aufgrund der Auslöschungen, die die Paste in den Originalbildern verursacht hat, erkennen (Abbildung 32 C).

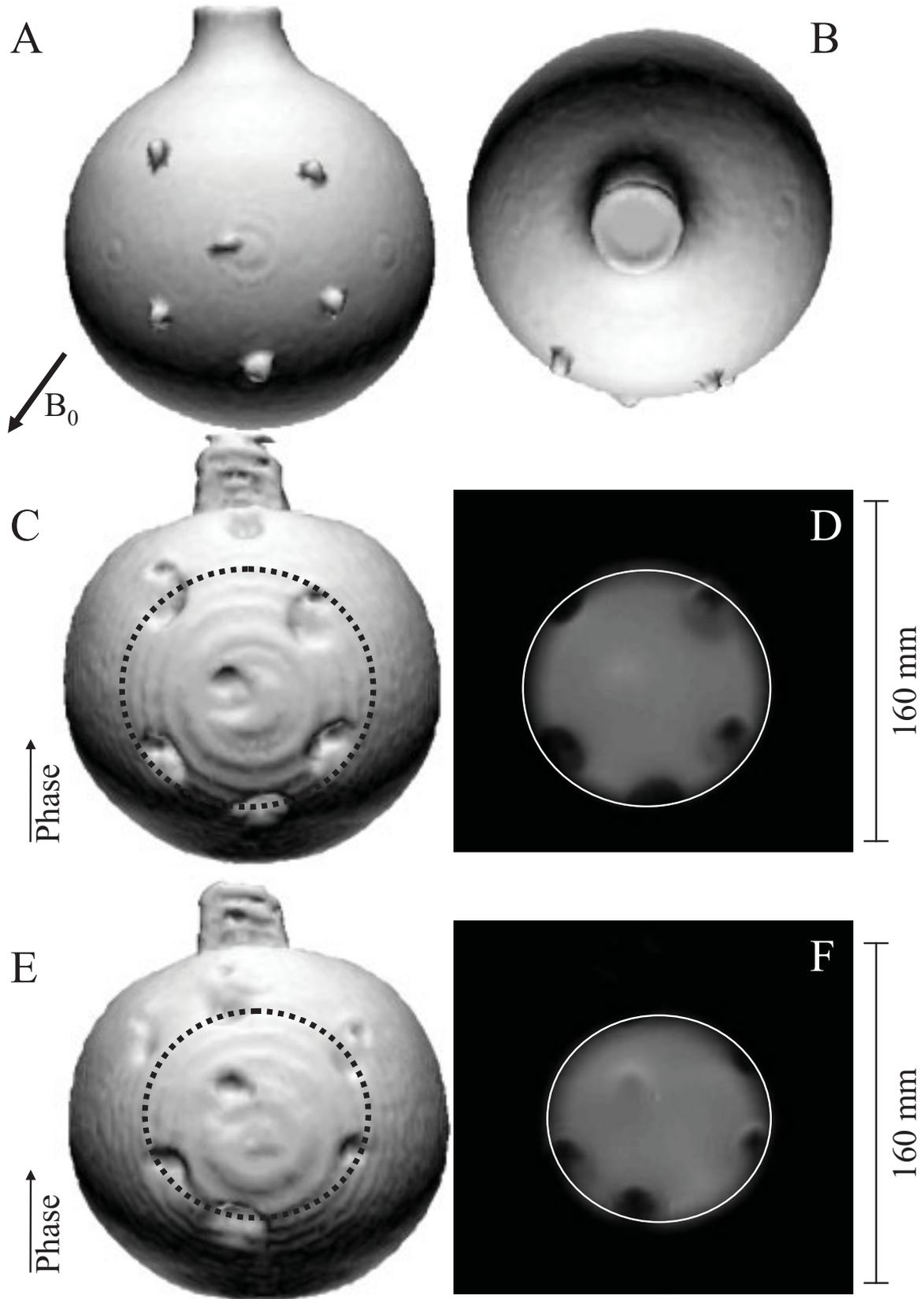


Abbildung 32: Suszeptibilitätsartefakte durch EEG-Elektroden und Elektrodenpaste am Phantom

Die ebenfalls sichtbare Verzerrung am Flaschenhals ist durch Suszeptibilitätsstörungen durch den Übergang von Wasser zu Luft zu erklären. Die Ringe in der Oberflächenrekonstruktion entstehen durch die im Verhältnis zum Volumendatensatz reduzierte räumliche Auflösung und zeigen somit die 4 mm dicken Einzelschichten an. In Teil D der Abbildung wird noch einmal eines dieser Originalbilder, das zur 3D-Rekonstruktion genutzt wurde, gezeigt, wobei die Position im Volumen durch den gestrichelten Kreis in Teil C der Abbildung angedeutet wird. Deutlich sind hier die Auslöschungen zu erkennen, die mit einer Ausdehnung von bis zu 25 mm die Größe des eigentlichen Pastenklecks überschreiten. Die EEG-Elektroden sind in den T_1 -gewichteten Aufnahmen nicht sichtbar, wenn sie wie hier mit Klebeband an dem Phantom befestigt wurden. In der unteren Reihe der Abbildung 32 ist aber zu erkennen, daß die Elektroden in den T_2^* -gewichteten Aufnahmen ebenfalls Signalauslöschungen verursachen. Das Ausmaß der Artefakte ist vergleichbar mit dem, das schon bei der Paste beobachtet wurde.

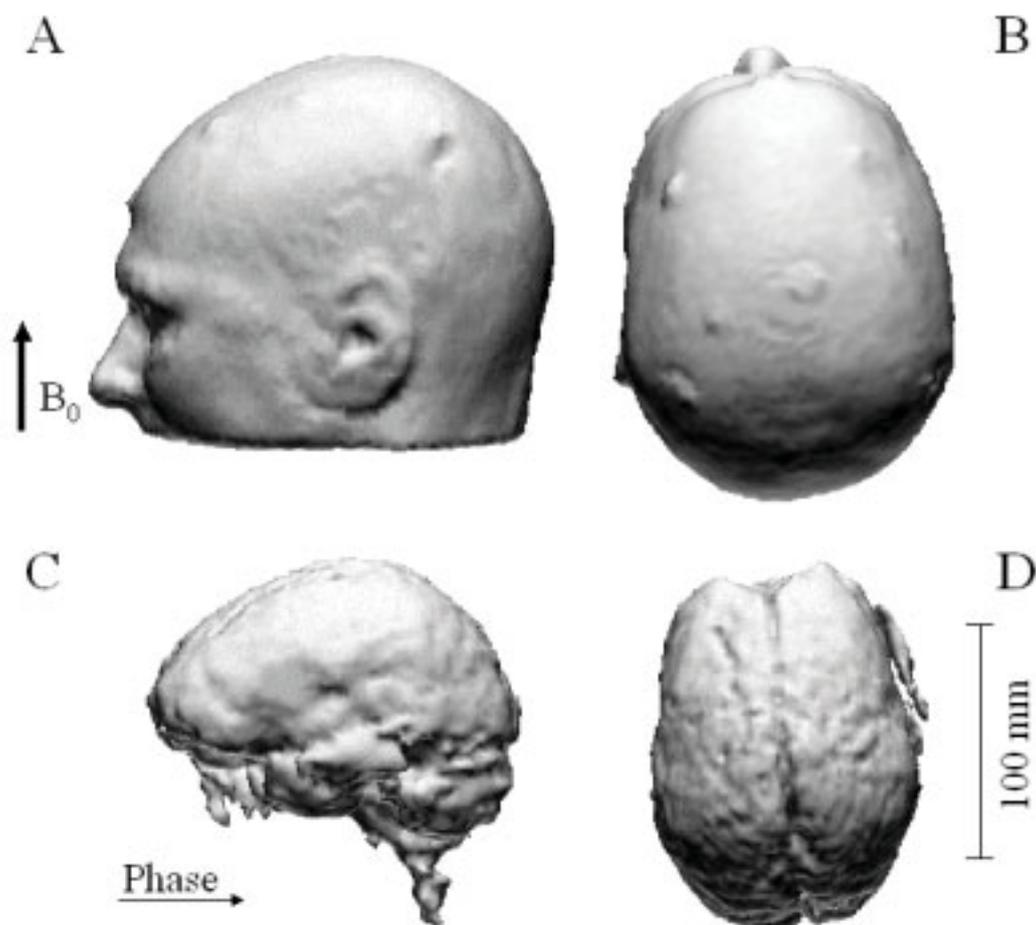


Abbildung 33: Suszeptibilitäts-Artefakte durch EEG-Elektroden am Menschen

In der Abbildung 33 werden die Ergebnisse einer Untersuchung am Menschen dargestellt, wobei hier die Elektroden mit der Paste an Standardpositionen aus dem 10-20-System angebracht wurden. In den T_1 -gewichteten Bildern kann man die Elektrodenpositionen anhand des positiven Signals der Paste identifizieren. Durch dieses positive Signal ergeben sich in der Oberflächenrekonstruktion der Kopfhaut des Probanden kleine Erhebungen, die deutlich die Elektrodenposition anzeigen. Die Signalauslöschungen in den T_2^* -gewichteten EPI-Bildern erreichen jedoch nicht den Kortex, so daß in der 3D-Rekonstruktion der Hirnoberfläche keine Veränderungen zu beobachten sind.

Zusammenfassend ist anzumerken, daß sowohl die EEG-Elektroden als auch die Elektrodenpaste die T_2^* -gewichtete MR-Aufnahmen beeinflussen. Dabei sind die beobachteten Auslöschungen wesentlich größer als die wahre Größe der Elektroden bzw. der Paste. Die Effekte sind am Phantom deutlicher als bei Untersuchungen am Menschen zu erkennen. Da die Hautoberfläche typischerweise 15-25 mm vom Kortex entfernt ist, erreichen die Bildartefakte üblicherweise nicht den Kortex. Somit ist aus den Ergebnissen dieser Untersuchung zu erwarten, daß die Qualität neurofunktioneller MRT nicht durch die gleichzeitige Ableitung eines EEG eingeschränkt wird.

3.2 Veränderungen des EEG durch die MR-Tomografie

Für Auswirkungen der MRT auf die EEG-Aufzeichnung stellt sich die Situation erheblich komplizierter dar. Wie schon weiter oben berichtet, können im starken Magnetfeld des MR-Tomografen keine gewöhnlichen EEG-Systeme eingesetzt werden, da diese ferromagnetische Materialien enthalten und ggf. störende HF-Signale abstrahlen. Das bedeutet indirekt, daß etablierte und technisch zuverlässige Systeme für die Ableitungen im Magneten noch nicht existieren und deshalb mit Neuentwicklungen gearbeitet werden muß, deren technische Qualitäten noch zu prüfen sind. Neben diesen grundsätzlichen Überlegungen sollen hier noch einige Punkte angesprochen werden, die sich als wichtig für die Aufzeichnung eines EEGs im MR herausgestellt haben. Dabei ist zuerst die Sicherheit des Patienten während der Aufnahme zu nennen. In den Kabeln, die zum Anschluß der EEG-Elektroden an den Vorverstärker benötigt werden, kann durch die MRT Strom erzeugt werden, der eine potentielle Gefahrenquelle für den untersuchten Patienten darstellt. Für die Induktion des Stroms können unterschiedliche Mechanismen ausgemacht werden. Zum einen wird durch Bewegungen des Kabels im statischen Magnetfeld in diesem Kabel ein Strom induziert. Eine zweite Quelle für

induzierte Ströme sind die Gradientenschaltungen. Durch die schnellen Veränderungen des lokalen Magnetfeldes bei der Bildgebung wird ebenfalls in den Kabeln ein Strom induziert. Die dritte potentielle Quelle ist durch die Antenneneigenschaft der Kabel bedingt. Hat das Kabel bzw. ein Abschnitt des Kabels gerade die Länge, die für den Empfang der Wellenlänge des HF-Pulses geeignet ist, kann sich die eingestrahelte Energie in elektrische Energie umwandeln. Während die induzierten Ströme bei den beiden ersten Mechanismen gering bleiben und daher nur als eine Artefaktquelle für das EEG beachtet werden müssen (s.u.), wird mit dem HF-Puls eine große Energiemenge übertragen. Da diese Gefährdung der Patienten während der MRT-Untersuchung prinzipiell auch bei allen anderen etablierten Methoden besteht, bei denen elektrische Leiter mit den Patienten in Kontakt gebracht werden, gibt es eine Reihe von Untersuchungen zur Sicherheit der zugehörigen Gerätschaften (Shellock 1996, Holshouser 1993, von Smekal 1995). Auch erste Untersuchungen zur Sicherheit von EEG-Aufzeichnungen während der MRT wurden bereits veröffentlicht (Lemieux 1997, Müri 1998). Bei dem hier verwendeten EEG-System wird der Stromfluß durch die hohe Impedanz des Vorverstärkers sowie durch zusätzliche Widerstände am Eingang jedes Kanals begrenzt (Hoffmann 2000). Bisher wurden weder in unserer Arbeitsgruppe noch aus anderen Gruppen, die mit dem gleichen System arbeiten, über Erwärmungen an den Elektroden oder auch nur geringe Stromschläge berichtet. Daher wird die EEG-Ableitung während der MRT als sicher angesehen.

Neben den o.g. Aspekten für die Patientensicherheit werden durch die induzierten Ströme auch MR-typische Artefakte in dem EEG registriert. Der deutlichste Artefakt ist durch die Gradientenschaltungen bedingt (s.o.) und entsteht durch Ströme, die durch die Veränderung des Magnetfeldes in den Elektrodenkabeln induziert werden. Im aufgezeichneten EEG kann dieser Artefakt leicht identifiziert werden, da der Artefakt deutlich höhere Amplituden als die normale EEG-Aktivität hat. Wenn die Gradienten-Artefakte nicht zu schnell aufeinander folgen, kann man in dem aufgezeichneten EEG deutliche die MR-Bildakquisition erkennen. Bisher ist keine zuverlässige Methode zur vollständigen Entfernung oder Vermeidung dieses Artefaktes bekannt. Erste Ansätze zur Reduktion des Artefakts durch Nachverarbeitung des Signals mit mathematischen Methoden wurden erst in jüngster Zeit vorgestellt und müssen noch validiert bzw. zur Anwendungsreife gebracht werden (Allen 2000, Goldmann 2000, Hoffmann 2000, Sijbersa 2000).

Einen weiteren Artefakt bei EEG-Ableitungen im MR-Tomografen, über den von vielen Gruppen berichtet haben, stellt der Puls-Artefakt dar (Hill 1995, Ives 1993, Huang-Hellinger 1995, Felbinger 1997). Dieser Name wurde gewählt, weil der Artefakt synchron mit der Pulsation des Blutes auftritt. Der Artefakt unterscheidet sich in zwei wesentlichen Punkten von dem vorher beschriebenen Gradienten-Artefakt. Zum einen liegt die Amplitude dieses Artefakts in der Größenordnung des gemessenen EEGs und hat ein komplexeres Erscheinungsbild, so daß die Gefahr der Verwechslung mit epilepsie-typischen Mustern besteht. Der andere wesentliche Unterschied ist, daß dieser Artefakt auch ohne MR-Aufnahme, also schon durch das statische Magnetfeld, auftritt. Eine Methode zur Reduktion bzw. Entfernung dieses Artefaktes aus dem EEG wurde schon 1998 von Allen et al. vorgeschlagen (Allen 1998). Bei dieser Methode wird zusätzlich zum EEG auch ein EKG aufgezeichnet. Anhand des deutlichen QRS-Komplexes im EKG-Signals (ein typisches Muster in der klinischen Anwendung zur Bestimmung des Herzschlags) wird eine Mittelung der EEG-Abschnitte vorgenommen. Ist hinreichend oft gemittelt worden, so enthält das erhaltene Signal nur noch den Puls-Artefakt. Wird dieses Signal vom Original-EEG subtrahiert, so verbleibt ein Signal ohne Puls-Artefakt. Interessanterweise wurde schon mehrfach berichtet, daß der Puls-Artefakt bei männlichen Patienten stärker ausgeprägt ist als bei Frauen (Krakow 2000), ohne daß eine Erklärung dafür vorgeschlagen wird.

Zusätzlich zu den beiden oben beschriebenen Artefakten kann bei EEG-Ableitungen im statischen Magnetfeld des MR-Tomografen eine deutliche Erhöhung der Sensitivität für Bewegungsartefakte festgestellt werden. Diese Artefakte entstehen durch die induzierten Ströme bei Bewegungen der Elektrodenkabel im Magnetfeld. Um diese Störungen so gering wie möglich zu halten, werden die Kabel während der Ableitung an einer festen Oberfläche fixiert. Eine weitere Reduktion der induzierten Ströme wird durch paarweises Verdrillen der Elektrodenkabel erreicht. Durch diese Maßnahme heben sich die induzierten Störungen zum Teil gegenseitig auf.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß die Ableitung eines qualitativ hochwertigen EEG-Signals im MR-Tomografen im Vergleich zum klinischen Umfeld deutlich erschwert ist. Bei sorgfältiger Vorbereitung und Durchführung (Fixation der Elektroden an der Kopfoberfläche, Anordnung der Elektrodenkabel usw.) ist es aber möglich, eine Qualität zu erzielen, die zur Identifikation der meisten EEG-Ereignisse ausreicht.

3.3 Fallstudie Epilepsie: Simultanes EEG und MR-Tomografie

Mit der im vorherigen Abschnitt vorgestellten Strategie wurde im Rahmen einer Pilotstudie bereits ein Patient untersucht. Der 30-jährige männliche Patient litt seit einer Kopfverletzung im sechsten Lebensjahr unter einer symptomatischen generalisierten Epilepsie mit atypischen Absencen und generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Zur Untersuchungszeit erlitt er bis zu zehn atypische Absencen und maximal einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall pro Tag. Die Entwicklung des Patienten in der Kindheit war durch eine allgemeine Verzögerung sowie eine verlangsamte Entwicklung der intellektuellen Fähigkeiten gekennzeichnet. Zahlreiche medikamentöse Therapieversuche mit etablierten Anti-Epileptika in Monotherapie oder auch Kombinationstherapien konnten keine Anfallsfreiheit des Patienten herbeiführen. In keiner der vorher durchgeführten MR-Untersuchungen des Schädel konnten anatomische oder strukturelle Veränderungen gefunden werden. Im interiktalen EEG zeigte sich eine mittelschwere Allgemeinveränderung (eine diffuse Verlangsamung der Hintergrundtätigkeit sowie bi-frontotemporal eine theta-delta-Verlangsamung) sowie intermittierend generalisierte Spike-Wave-Komplexe.

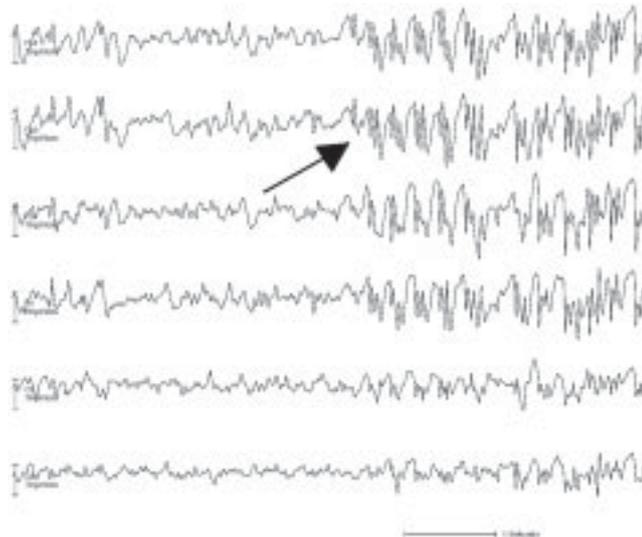


Abbildung 34: EEG außerhalb des MR-Tomografen

Dieses Beispiel zeigt deutlich die generalisierten Spike-Wave-Komplexe im EEG des Patienten. Das EEG wurde mit dem MR-tauglichen EEG-System aufgenommen, bevor der Patient in den MR-Tomografen geführt wurde. Der Pfeil in der Abbildung zeigt auf den Beginn der Spike-Wave-Komplexe.

Diese Spike-Wave-Komplexe traten bis zu 200-mal am Tag auf und waren leicht in konventionellen EEG-Ableitungen zu identifizieren. Wegen der Häufigkeit und der leichten

Identifizierbarkeit der epilepsietypischen Muster im EEG wurde dieser Patient für eine Fallstudie über die Anwendung simultaner EEG-Ableitungen während neurofunktioneller MRT ausgewählt. Mit dem MR-Tomografen wurden dynamische Bildserien mit einer T_2^* -sensitiven EPI-Sequenz aufgenommen. Die EPI-Sequenz wurde so verändert, daß die Aufnahme von vier parallelen Schichten in den ersten 500 ms eines TR-Intervalls von 2000 ms erfolgte. In den verbleibenden 1500 ms wurden weder HF-Pulse gesendet noch Gradientenschaltungen vorgenommen, so daß während dieser Zeit ein EEG ohne Störungen durch die MR-Aufnahme aufgezeichnet werden konnte. Mit dieser Methode wurden viermal für jeweils sechs Minuten dynamische Bildserien aufgenommen. Die Orientierung und Positionierung der Schichten wurde so gewählt, daß mit jeweils zwei Messungen ein Volumen von 32 mm abgedeckt wurde. In den ersten beiden Messungen wurden dabei die axialen Schichten so nach vorne gekippt, daß das Frontalhirn des Patienten im Meßfeld lag (siehe auch Abbildung 35). Bei den anderen beiden Messungen wurden die axialen Schichten nach hinten gekippt und weiter nach basal verschoben, um den Temporallappen sowie den Thalamus darstellen zu können.

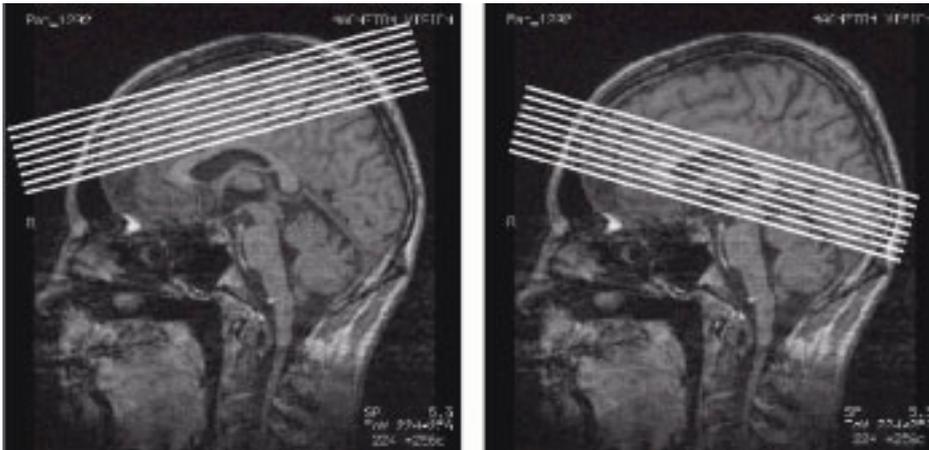


Abbildung 35: Lokalisation der funktionell untersuchten Schichten

Während der gesamten MRT-Untersuchung wurden mit dem weiter oben vorgestellten EEG-System abgeleitete Hirnströme aufgezeichnet. Zehn Elektroden wurden an Standardpositionen aus dem 10-20-System plaziert. Anhand der massiven Artefakte, die durch MR-Messungen im EEG entstehen, konnte retrospektiv die Zuordnung der EEG-Abschnitte zu den aufgenommenen Bildserien vorgenommen werden. Die Auswertung des EEG erfolgte durch einen erfahrenen Epileptologen, der auch während der gesamten Untersuchung anwesend war.

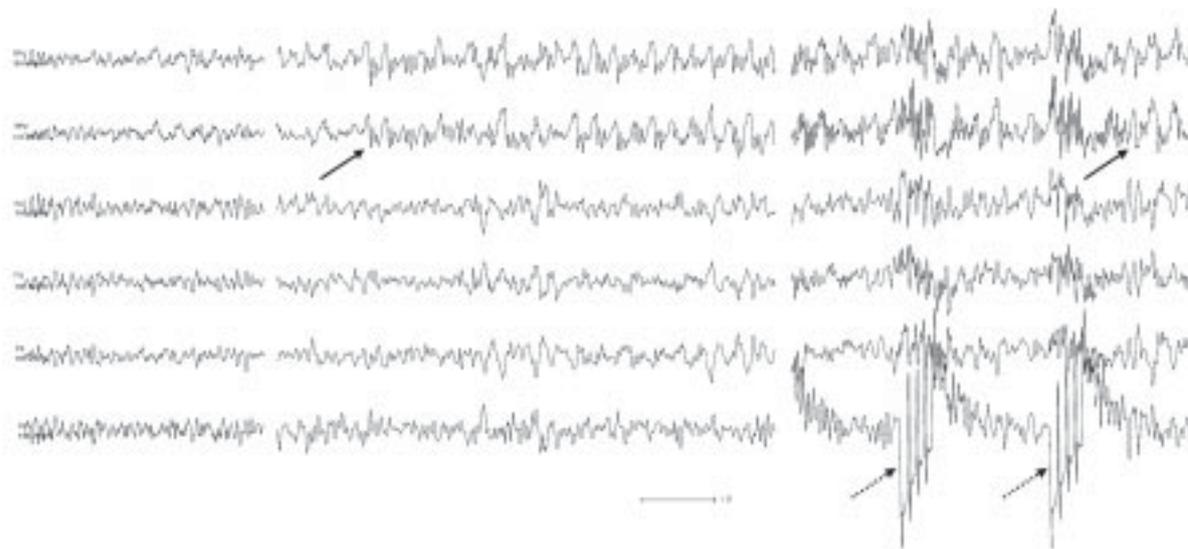


Abbildung 36: EEG-Abschnitte, die im MR-Tomografen aufgenommen wurden.

Im linken Teil der Abbildung ist ein normales EEG ohne epilepsietypische Muster dargestellt. Im mittleren Abschnitt kann man das Auftreten der Spike-Wave-Komplexe erkennen (Pfeil). Im rechten Abschnitt sind die durch die MR-Aufnahme verursachten Artefakte zu sehen (unterbrochene Pfeile). Die Wiederholung der Artefakte erfolgt alle zwei Sekunden ($TR = 2000$ ms) und erlaubt damit eine einfache Zuordnung jeder Phase des EEGs zu entsprechenden Bildnummern in der dynamischen MR-Bildserie. In den Abschnitten zwischen den MR-Artefakten sind die Spike-Wave-Komplexe weiterhin identifizierbar.

Die Auswertung bestand aus der Identifikation von EEG-Abschnitten, in denen Spike-Wave-Komplexe auftraten. Anhand der Gradienten-Artefakte konnte dann für jedes MR-Bild aus einer sechsminütigen dynamischen Aufnahme entschieden werden, ob dieses Bild während des Auftretens epilepsietypischer Muster im EEG oder während unauffälliger EEG-Episoden aufgezeichnet wurde. Eine Kodierung dieser Klassifikation (0 = normal, 1 = Spike-Wave-Komplexe) lieferte eine Referenzfunktion, wie sie zur Auswertung neurofunktioneller MR-Aufnahmen mit der Korrelationsmethode benötigt wird. Da nicht ausgeschlossen werden kann, daß die hämodynamische Kopplung bei diesen pathologischen Prozessen mit anderen zeitlichen Konstanten als bei normaler neuronaler Aktivität zu beobachten ist, wurde die Korrelationsberechnung sowohl mit der unveränderten als auch mit zeitlich verschobenen Referenzfunktionen durchgeführt (vgl. 2.2.4.2). Dadurch wurde getestet, welche zeitliche Verschiebung (0, 2, 4 oder 6 Sekunden) die hämodynamische Verzögerung in diesem Beispiel am besten moduliert. Auf die erhaltenen Korrelationsbilder wurde dann der oben beschriebene automatisierte Algorithmus zur Definition der Schwellenwerte (vgl. 2.2.4.3) angewendet.

Vor der Berechnung der Korrelationskarten wurde geprüft, ob in den Bildserien unerwünschte Kopfbewegungen des Patienten identifiziert werden konnten. Dazu wurden die Einzelbilder in

einer schnelle Folge dargestellt („cine display mode“), so daß Kopfbewegungen als Bewegung in diesem „Film“ entdeckt werden konnten. Eine zweite Methode, mit der Kopfbewegungen nachgewiesen werden, ist die Berechnung der durchschnittlichen Signalintensität aller Bildelemente, in denen das Gehirn des Patienten abgebildet wird. Trägt man diese Größe als Funktion der Zeit auf, so weisen Schwankungen darauf hin, daß der Patient sich bewegt hat.

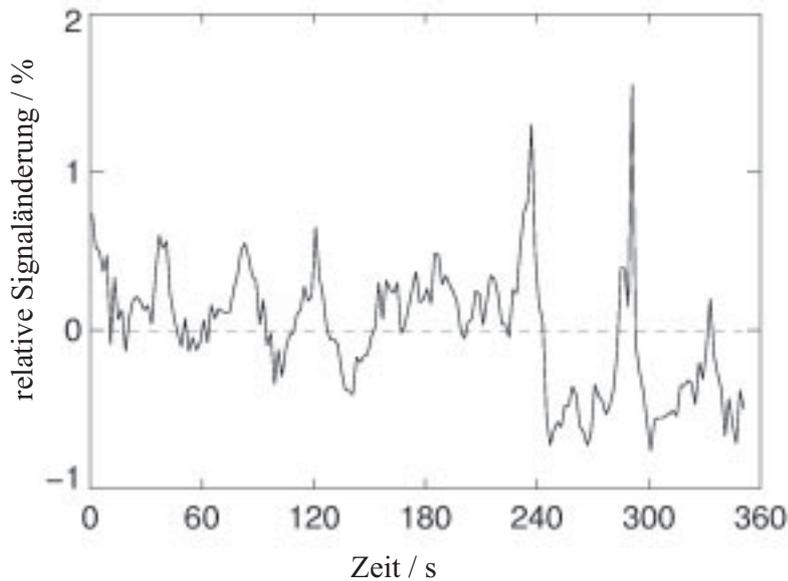


Abbildung 37: Zeitverlauf der Signalintensität in einem 6-minütigen Experiment

Dargestellt ist die relative Veränderung des Signals in allen Bildelementen, die das Parenchym des Patienten zeigen. Die deutlichen Spitzen bei 238 und 292 Sekunden mit Änderungen über 1% wurden durch Kopfbewegungen des Patienten verursacht. Dies wurde auch durch die visuelle Inspektion der Bildserien im schnellen Durchlauf (cine display mode) bestätigt.

Mit beiden Methoden konnten in allen aufgenommenen Serien einige wenige Bilder mit Bewegungsartefakten nachgewiesen werden. Diese Bilder wurden aus den Zeitserien entfernt und dadurch von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Nachdem so einige Bilder von der Analyse ausgeschlossen wurden, mußte auch die Referenzfunktion angepaßt werden, d.h. die entsprechenden Einträge in dem Referenzvektor wurden entfernt.

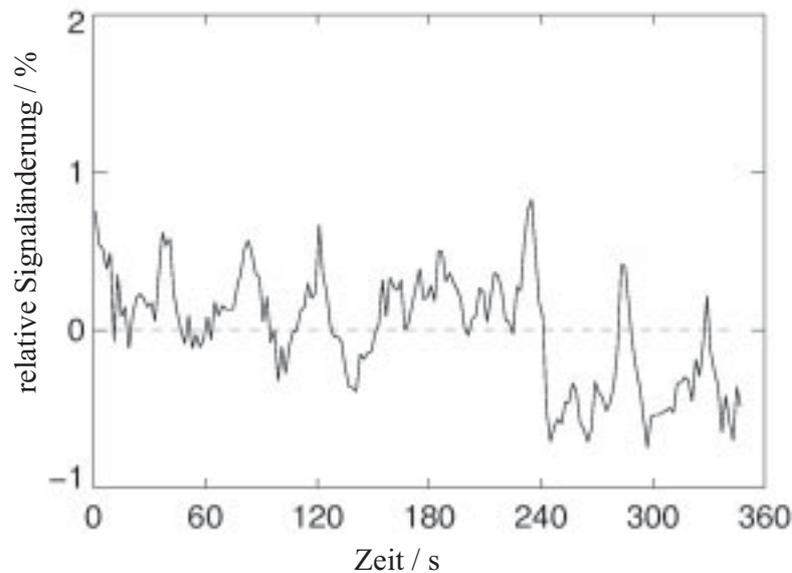


Abbildung 38: Korrigierter Zeitverlauf

Nach dem Entfernen der Bilder mit Bewegungsartefakten bleiben die beobachteten Intensitätsschwankungen unter 1%.

Die anschließend durchgeführte Korrelationsanalyse zeigte in Abhängigkeit von der eingestellten zeitlichen Verzögerung Unterschiede in den Aktivierungskarten. Wurde eine Referenzfunktion ohne zeitliche Verzögerung angenommen, so ergab sich eine ausgedehnte „Pseudo-Aktivierung“ entlang der Kontrastgrenze am linken frontalen Kortex (vgl. Abbildung 39 0s). Solche „Pseudo-Aktivierungen“ sind wahrscheinlich auf Bewegungen zurückzuführen, die synchron mit den epilepsietypischen Mustern auftraten, aber gering genug waren, um nicht in den vorangegangenen Tests aufzufallen. Die Aktivierungszentren, die mit den Referenzfunktionen mit hämodynamischer Verzögerung berechnet wurden, lagen im Bereich der rechtshemipärischen Inselregion. Dieser Bereich weist keine besonderen Kontrastgrenzen auf, so daß eine Pseudo-Aktivierung durch Bewegungsartefakte unwahrscheinlich ist. Durch die hämodynamische Verzögerung wird zudem eine zeitliche Entkopplung von Bewegungsartefakten, die nur zu Beginn der epileptoformen Aktivität auftreten, und der in der neurofunktionellen MRT gemessenen Antwort erreicht. Das beobachtete BOLD-Signal (vgl. Abbildung 40) hat in Relation zu den epilepsietypischen Zeichen im EEG eine hämodynamische Verzögerung und Anstiegszeit, wie sie in anderen Untersuchungen der BOLD-Charakteristik bei funktionellen Aufgabenstellungen beschrieben wurden.

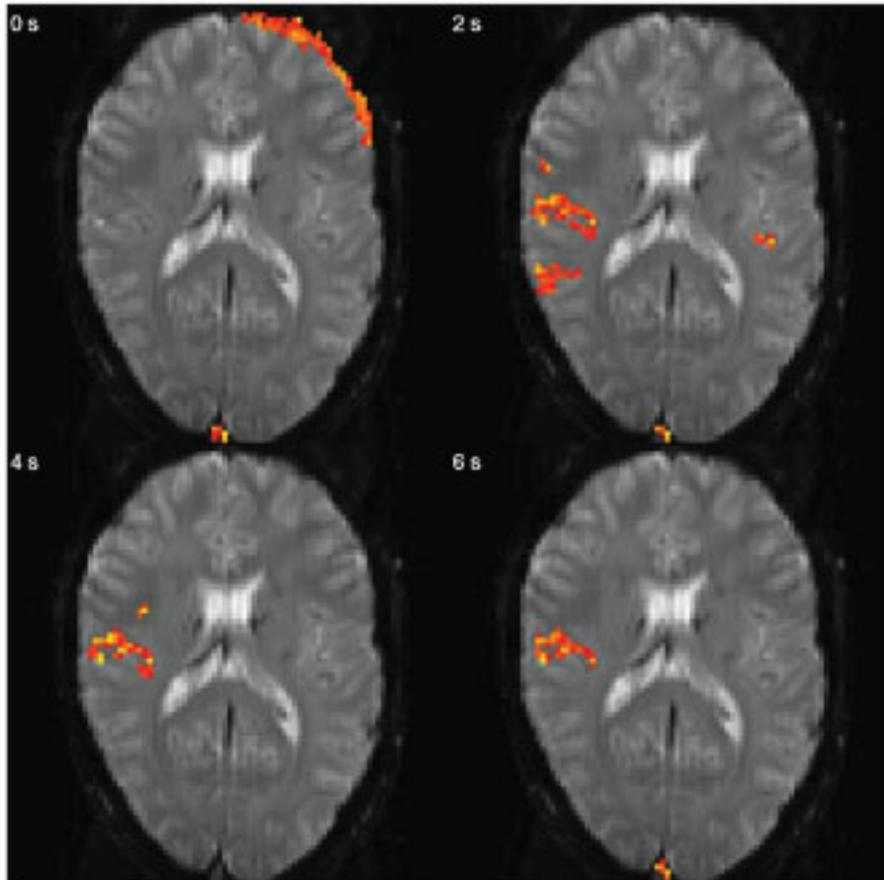


Abbildung 39: BOLD-Aktivierungskarten des Patienten

Die Karten zeigen fokale Bereiche mit hoher Korrelation der BOLD-Antwort und den interiktualen Spike-Wave-Komplexen im EEG. Die vier Aktivierungskarten zeigen jeweils Auswertungen der gleichen Aufnahme mit veränderter Referenzfunktion. Es ist zu erkennen, daß bei der Annahme einer hämodynamischen Verzögerung die Aktivierungen an der Kontrastgrenze verschwinden und die Aktivierung in der Inselregion erst beobachtbar wird.

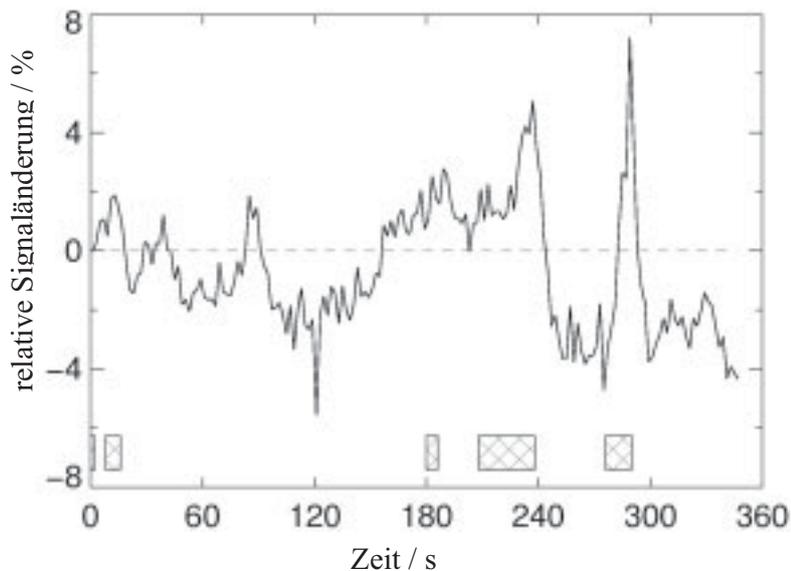


Abbildung 40: Zeitverlauf der Signalintensität in den aktivierten Bildelementen

bei der Annahme einer hämodynamischen Verzögerung von sechs Sekunden. Die schraffierten Boxen stellen die Abschnitte dar, die im EEG Spike-Wave-Komplexe zeigten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es bei diesem Patienten erstmalig gelungen ist, im EEG, das kontinuierlich während der fortlaufenden Aufnahme T_2^* -sensitiver MR-Bilder aufgezeichnet wurde, epilepsietypische Muster nachzuweisen. Dadurch war es möglich, den gesamten Verlauf des MR-Signals in Relation zu den EEG-Ereignissen darzustellen. Mit Hilfe der Korrelationsanalyse konnten dann umschriebene kortikale Areale detektiert werden, die einen Signalanstieg im Zusammenhang mit diesen EEG-Ereignissen aufwiesen. Das Signalverhalten dieser „Aktivierung“ entsprach dem typischen BOLD-Signal, wie es aus anderen neurofunktionellen MR-Untersuchungen bekannt ist. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses muß aber bedacht werden, daß diese Aktivierungen nicht unbedingt das kortikale Areal zeigen, das ursächlich für die epileptischen Anfälle ist. In der Epileptologie gibt es unterschiedliche Definitionen für Kortexareale, die mit der Epilepsie in Verbindung stehen. So wird Gebiet des Kortex, das die interiktale epilepsietypischen Muster im EEG generiert, als irritative Zone bezeichnet. Der Begriff epileptogene Zone ist im Zusammenhang mit der Epilepsiechirurgie von zentraler Bedeutung, da sie als das gesamte Areal definiert ist, welches hinreichend ist, um Anfälle zu generieren und dessen chirurgische Entfernung notwendige Voraussetzung für eine Reduktion der Anfallsfrequenz ist. Tatsächlich ist bekannt, daß die irritative und die epileptogene Zone nicht immer übereinstimmen. Zusätzliche Schwierigkeiten bei der Lokalisation der epileptogenen Zone entstehen aus der Tatsache, daß epileptogenen Entladungsmuster in einigen Fällen rasch propagieren. Damit kann nicht ausgeschlossen werden, daß die beobachteten BOLD-Antwort nicht die irritative Zone darstellt, sondern durch solche kortikalen Projektionen ausgelöst wurden. Wegen der zentralen Bedeutung der epileptogenen Zone für die chirurgische Behandlung der Epilepsie sind gerade diese Zusammenhänge Gegenstand weiterer Untersuchungen. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Pilotstudie wurden bereits in einer Originalarbeit veröffentlicht (Baudewig 2001b).

3.4 Perspektiven der Kombination von EEG und MR-Tomografie

Das größte Potential der Kombination von EEG und neurofunktioneller MRT liegt in der Epilepsieforschung. Noch immer müssen bei vielen Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie aufwendige und zum Teil invasive Techniken angewandt werden, um vor neurochirurgischen Eingriffen zu klären, wo die primäre epileptogene Zone liegt. Falls es mit

der Kombination dieser Techniken gelingt, die Generatoren der interiktalen epilepsietypischen Zeichen zuverlässig zu lokalisieren und den Zusammenhang mit der epileptogenen Zone aufzuklären, wird sich diese Methode zu einem bedeutenden Werkzeug in der EEG-Diagnostik entwickeln. Dazu muß allerdings eine deutliche Verbesserung der EEG-Qualität während der MR-Untersuchungen erreicht werden. Die Beseitigung der Puls-Artefakte schon während der Aufzeichnung ist unerlässlich, damit schon während der Untersuchung sichergestellt werden kann, daß ein EEG von ausreichender Qualität aufgezeichnet wird. Auch die Beseitigung der Artefakte, die durch die HF-Pulse und die Gradientenschaltungen entstehen, ist notwendig. In der hier vorgestellten Fallstudie konnten wegen dieser Artefakte nur vier Schichten aufgenommen werden. Damit bestand die Gefahr, daß die Zone, in der eine BOLD-Antwort zu beobachten war, nicht im untersuchten Messfeld lag. Um eine umfassende Untersuchung des gesamten Gehirns zu gewährleisten, müssen mehr Schichten untersucht werden. Dazu müssen dann aber permanent HF-Pulse appliziert und Gradientenschaltungen durchgeführt werden, so daß kein „stilles“ Zeitfenster für die ungestörte EEG-Aufzeichnung verbleibt. Folglich muß die EEG-Aufzeichnung auch während der Gradientenschaltungen ein elektrophysiologisches Signal liefern, das qualitativ ausreichend ist, um auch subtile Veränderungen aufzuspüren. Gelingt diese Kombination, so ergeben sich eine Reihe weiterer Anwendungen. So werden z.B. die Schlafstadien mit Hilfe typischer Muster im EEG klassifiziert. EEG-Ableitungen an schlafenden Versuchspersonen während neurofunktioneller MRT könnten sich als neue Methode in der Schlafforschung etablieren.

Durch die Kombination der BOLD-Methode mit der Aufzeichnung ereigniskorrelierter Potentiale, eine besondere Anwendung des EEGs, könnte für eine Vielzahl von Versuchen aus der Neuropsychologie die gute räumliche Auflösung der MRT mit der sehr guten zeitlichen Auflösung des EEG genutzt werden.

4 TMS und neurofunktionelle MR-Tomografie

4.1 Störungen der MR-Tomografie durch die TMS

4.1.1 Störungen durch die Spule

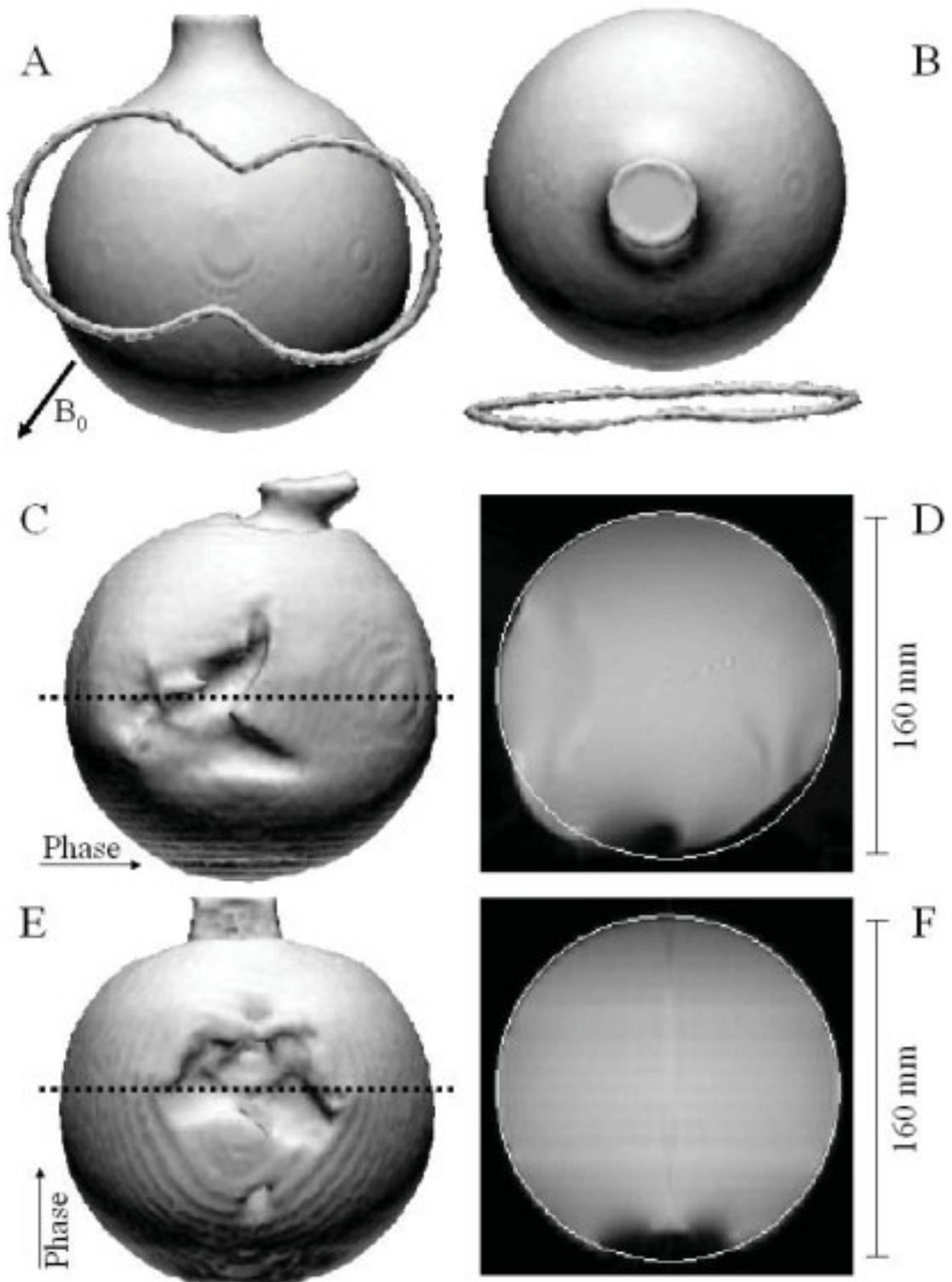
In Kapitel 3.1 wurde beschrieben, daß durch die EEG-Elektroden gerade in den T_2^* -gewichteten MR-Bildern, die für die neurofunktionelle MRT benötigt werden, Auslöschungen entstehen, die deutlich über die Größe der eigentlichen Elektrode hinausgehen. Diese durch Suszeptibilitätsunterschiede bedingten Bildartefakte nun gerade zu erwarten, wenn man anstatt der kleinen EEG-Elektroden die viel größere TMS-Spule an den Kopf des Probanden heran bringt. Daher mußte zur Vorbereitung der Studien untersucht werden, welches Ausmaß diese Artefakte bei der TMS annehmen. Geprüft wurden zwei unterschiedlich große Schmetterlingsspulen von zwei Herstellern, die diese Spulen speziell für den Einsatz im MR-Tomografen angefertigt hatten. Die kleinere der beiden Spulen hatte einen Durchmesser von 86 mm und eine lange Achse von 166 mm (Dantec, Medical A/S, Skovlunde, Dänemark). Bei der zweiten Spule (MagStim, Carmarthenshire, Wales, Großbritannien) betragen diese Maße 100 bzw. 190 mm. Für den Einsatz im MR-Tomografen sind beide Spulen mit einem ca. acht Meter langen Anschlußkabel ausgestattet, da das eigentliche Stimulationsgerät nicht in den MR-Untersuchungsraum eingebracht werden soll. In den Versuchen wurde getestet, inwieweit schon die Präsenz der TMS-Spule zu Störungen in den MR-Bildern führt, ohne daß der eigentliche TMS-Stimulator angeschlossen ist. Dazu wurden auch hier MR-Aufnahmen eines Phantoms (eine wassergefüllte Glasflasche) durchgeführt, wobei die TMS-Spule so nah wie möglich an dieses Objekt herangebracht wurde. Dies entspricht im wesentlichen der Situation, in der TMS am Menschen durchgeführt wird, nämlich das Aufsetzen der TMS-Spule auf den Schädel des Probanden. Da die TMS-Spule selbst nicht in den MR-Aufnahmen abgebildet wird, wurde die Spule mit einem wassergefüllten Schlauch umwickelt. Von diesen Objekten wurden dann T_1 -gewichtete 3D-FLASH-Aufnahmen als Referenzbilder ohne Artefakte bzw. T_2^* -gewichtete EPI-Bilder aufgenommen (vgl. Kapitel 3.1). Zur Visualisierung der Auslöschungen und Verzerrungen wurden ebenfalls Rekonstruktionen der dreidimensionalen Oberflächen mit Hilfe des Programms CURRY (NeuroScan, Herndon, VA, USA) erzeugt.

In der Abbildung 41 ist zu sehen, daß die T_1 -gewichteten FLASH-Aufnahmen mit kurzer Echozeit keine Verzerrungen durch die Anwesenheit der 166 mm langen TMS-Spule aufweisen. Die Position dieser TMS-Spule relativ zum Phantom wird durch die angedeutete 8-förmige Struktur dargestellt, die sich aus dem Signal des wassergefüllten Schlauchs ergibt. Im Gegensatz dazu können signifikante Artefakte in den T_2^* -gewichteten EPI-Bildern identifiziert werden. Für EPI-Aufnahmen, die senkrecht zur TMS-Spule orientiert sind, gibt es geometrische Verzerrungen nicht nur in direkter Nachbarschaft der TMS-Spule, sondern auch in weit entfernten Bereichen des Bildes. In Teil (D) der Abbildung 41 sind Abweichungen von der tatsächlichen kreisförmigen Struktur zu erkennen, die bis zu 140 mm vom Zentrum der TMS-Spule entfernt sind. Diese entfernten Artefakte sind deutlich reduziert, wenn die Schichtführung für die MR-Aufnahmen parallel zur TMS-Spule gewählt wird. Ergebnisse dieser Aufnahmen sind in den Teilen (E) und (F) der Abbildung dargestellt. Die Signalauslöschungen direkt unter der Spule sind zwar je nach Orientierung unterschiedlich konfiguriert, erreichen aber in beiden Fällen eine Tiefe von ca. 25 mm und seitliche Ausdehnungen von ca. 80 mm. In allen Fällen sind die Auslöschungen und Verzerrungen für die etwas größere Spule (190 mm) nur geringfügig ausgedehnter.

Eine mögliche Erklärung für die ausgeprägteren Artefakte bei einer senkrechten Orientierung der TMS-Spule relativ zur Schichtführung kann aus den zur MR-Bildgebung benötigten Gradientenschaltungen abgeleitet werden. Ist die aufgenommene Schicht parallel zur Spule orientiert, so ist nur der Schichtselektionsgradient von den Suszeptibilitätsstörungen durch die Spule direkt betroffen. Das Ergebnis ist eine unvollständige Refokussierung des MR-Signals und dadurch die beobachtete Auslöschung in der Nähe der Spule. Schneidet die Bildebene aber die TMS-Spule, so sind auch Phasen- und Frequenzkodiergradient durch die Inhomogenitäten nahe der Spule betroffen. Diese Effekte bei der Datenaufnahme können durch die Bildrekonstruktion (FT) weit entfernte Verzerrungen des aufgezeichneten Bild verursachen.

Abbildung 41: (nächste Seite) Suszeptibilitätsartefakte am Phantom durch eine TMS-Spule

Teil (A) und (B) der Abbildung zeigen Ansichten der Oberflächenrekonstruktion des Phantoms von vorne bzw. von oben, die aus der T_1 -gewichteten 3D-FLASH-Aufnahme erzeugt wurden. Die Position der TMS-Spule wird durch den wassergefüllten Schlauch dargestellt, der den Umriß der Schmetterlingsspule anzeigt. Teil (C) der Aufnahme wurde aus einer EPI-Aufnahme erzeugt, deren Schichtführung senkrecht zur Oberfläche der TMS-Spule gewählt wurde. Deutlich sind Verzerrungen und Auslöschungen zu erkennen. Teil (D) der Abbildung zeigt ein Schnittbild, dessen Lage in (C) mit der gestrichelten Linie angedeutet wird. Der Kreis zeigt die wirkliche Struktur des Objektes, wie sie mit der FLASH-Aufnahme aufgenommen wurde. In den Teilen (E) und (F) sind die gleichen Bilder wie in (C) und (D) dargestellt, allerdings waren die entsprechenden Original EPI-Aufnahmen parallel zur TMS-Spule orientiert.



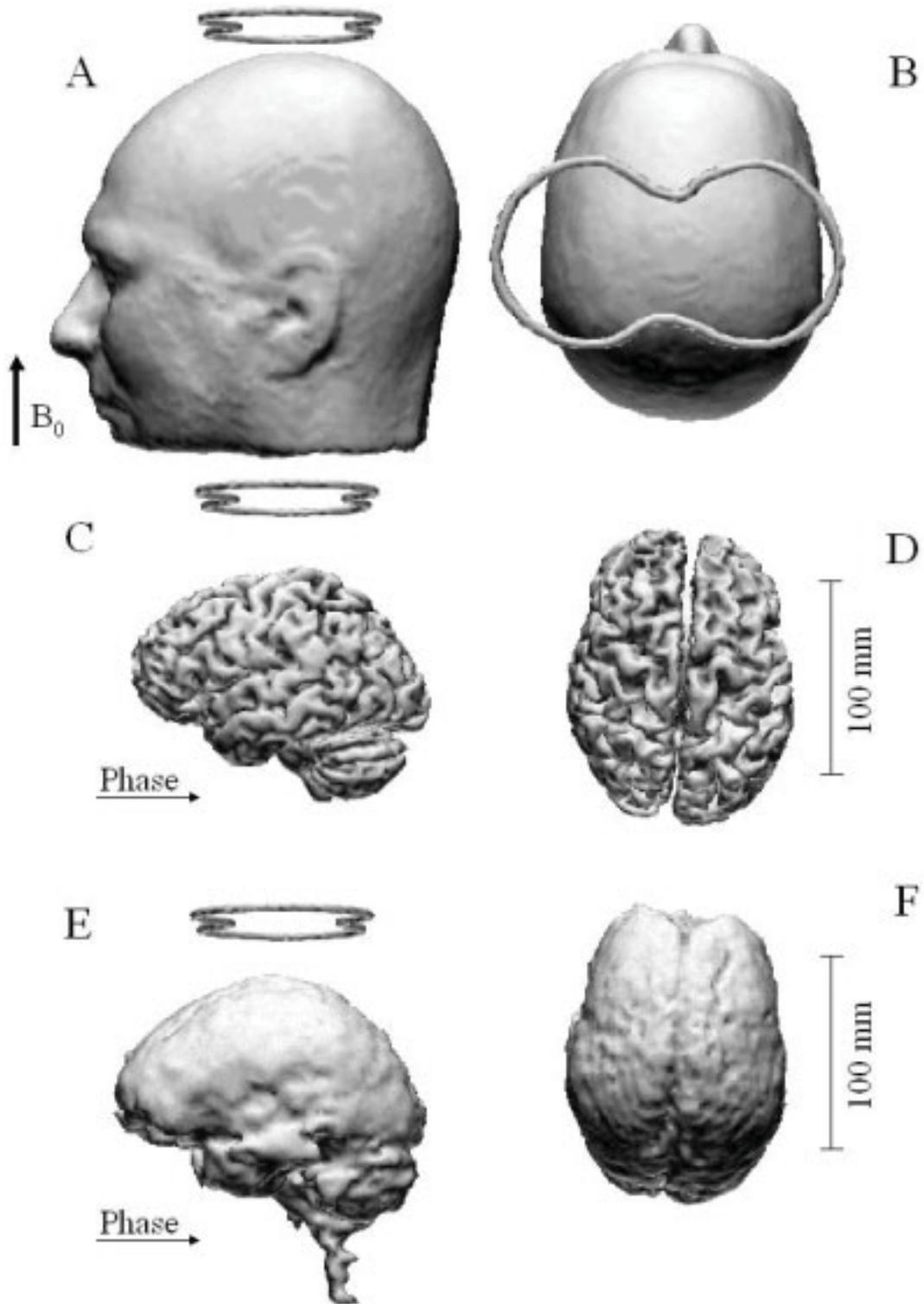


Abbildung 42: (vorherige Seite) Suszeptibilitäts-Artefakte am Menschen durch eine TMS-Spule

Ansichten der Oberflächenrekonstruktion aus MR-Aufnahmen eines Probanden, wobei die 166 mm lange TMS-Spule über dem Vertex platziert wurde. (A)-(D) wurden aus der 3D-FLASH-Aufnahme erzeugt und zeigen deshalb keine Artefakte, weder an der Kopfoberfläche (A, B) noch an der Kortexoberfläche (C, D). In (E) und (F) wurden die T_2^* -gewichteten EPI-Bilder zur Rekonstruktion genutzt, die aufgrund des Abstandes der Kortexoberfläche zur TMS-Spule ebenfalls keine Artefakte zeigen.

In der Abbildung 42 ist die Situation dargestellt, wie sie sich bei der Platzierung einer TMS-Spule über dem Kopf einer Versuchsperson ergibt. In den anatomischen Aufnahmen (dem T_1 -gewichteten Volumendatensatz) sind keine Auswirkungen der Spule sichtbar. Aufgrund der vorgestellten Ergebnisse der Phantomstudie wurden die EPI-Aufnahmen in axialer Orientierung, d.h. parallel zur TMS-Spule, durchgeführt. In den Teilen (E) und (F) der Abbildung ist zu sehen, daß keine offensichtlichen Artefakte durch die Spulen auftraten. Die dargestellte Oberfläche zeigt im wesentlichen den Liquor, der in den zugrundeliegenden EPI-Aufnahme besonders signalstark ist und den Kortex einhüllt. Die Tatsache, daß die Auslöschungen diesen Bereich nicht erreichen, erklärt sich damit, daß die Hautoberfläche mehr als 25 mm vom Kortex entfernt ist und somit die in der Phantomstudie gesehenen Artefakte nicht das eigentlich aufgenommene Objekt erreichen.

Insgesamt zeigen die hier vorgestellten Untersuchungen, daß zwar deutliche Artefakte in T_2^* -gewichteten EPI-Bildern durch die Anwesenheit einer TMS-Spule auftreten. Diese Artefakte sind allerdings nur in Phantomuntersuchungen klar darstellbar. Bei Untersuchungen am menschlichen Kopf ergeben sich durch den Abstand von Kopfoberfläche zum Kortex und die daraus resultierende Entfernung der TMS-Spule zum Kortex deutlich geringere Auswirkungen. Damit ist gezeigt, daß neurofunktionelle Untersuchungen z.B. des motorischen Systems auch dann durchführbar sind, wenn während der MRT eine TMS-Spule zur Stimulation des Handareals über dem motorische Kortex platziert wird.

Die Resultate dieser Untersuchungen wurden zusammen mit den entsprechenden Ergebnissen für Artefakte durch EEG-Elektroden und Elektrodenpaste aus dem vorangegangenen Kapitel bereits in einer Originalarbeit veröffentlicht (Baudewig 2000a).

4.1.2 Störungen durch die Pulse

Die oben beschriebenen Artefakte sind schon durch die reine Präsenz der TMS-Spule entstanden. Mit den in der MRT benutzten Gradientenspulen werden heute Feldstärken von bis zu 40 mT erreicht (vgl. 2.1.2). Die eigentliche TMS erzeugt dagegen für eine sehr kurze Zeit Magnetfelder bis zu einer Feldstärke von zwei Tesla. Die enorme Differenz in den

Größenordnungen der Magnetfelder macht deutlich, daß während der eigentlichen MRT keine TMS-Pulse ausgelöst werden sollten. Durch die notwendigen Relaxationszeiten in der MRT gibt es aber Zeitabschnitte, die aus Sicht der MRT lediglich Wartezeiten darstellen. Während dieser Wartezeiten sollte es möglich sein, TMS-Pulse zu applizieren. Dieses Prinzip soll an einem einfachen Beispiel noch einmal verdeutlicht werden. Dazu wird eine EPI-Sequenz, wie sie im Rahmen dieser Arbeit verwendet wurde, genauer betrachtet. Die üblichen Parameter, die die grundlegenden Phasen des zeitlichen Ablaufes dieser Sequenz beschreiben, sind die Echozeit TE und die Repetitionszeit TR. Bei den hier vorgestellten neurofunktionellen MR-Untersuchungen bei zwei Tesla wurde ein mittleres TE von 53 ms realisiert. Mit der Bezeichnung „mittlere Echozeit“ wird bei EPI-Aufnahmen schon angedeutet, daß die eigentliche Aufnahmezeit ein längeres Intervall hat. Inklusiv der Zeit, die für die Schichtselektion, Applikation des HF-Pulses und der eigentlichen Datenaufnahme benötigt wird, beträgt die Länge dieses Intervalls ca. 117 ms. Da die Repetitionszeit von 2000 ms aber zur Erholung der Longitudinalmagnetisierung eingehalten wird, ergibt sich so ein Intervall von mehr als 1800 ms, während dessen ein TMS-Puls keine direkten Auswirkungen auf die MRT hat. Wird der TMS-Puls dagegen während der eigentlichen MR-Akquisition appliziert, so muß das erhaltene Bild durch den TMS-Puls wesentlich beeinträchtigt sein.

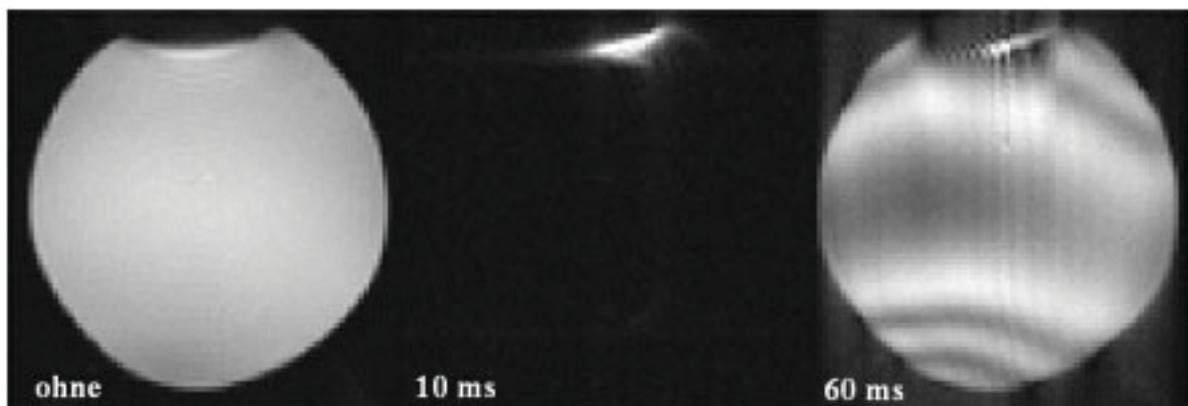


Abbildung 43: Auswirkungen eines TMS-Pulses während der EPI-Aufnahme

Dargestellt sind Schichtbilder eines Phantoms, die mit EPI erzeugt wurden. Das erste Bild wurde ohne Einwirkungen eines TMS-Pulses aufgenommen. Bei dem mittleren Bild wurde der TMS-Puls 10 ms nach Beginn der EPI-Sequenz appliziert, so daß nahezu kein Signal von dem Phantom zur Darstellung kommt. Auch bei Applikation des TMS-Pulses 60 ms nach Beginn der EPI-Sequenz sind noch deutliche Auswirkungen der TMS zu sehen.

In der Abbildung 43 wird exemplarisch dargestellt, wie TMS-Pulse während der EPI-Aufnahme das MR-Signal beeinträchtigen. TMS-Pulse vor Ablauf der ersten Hälfte der

notwendigen Akquisitionszeit zerstören das Signal nahezu vollständig. Aber auch TMS-Pulse, die erst nach längerer Zeit, z.B. 60 ms nach Beginn der MR-Akquisition, appliziert werden, haben noch deutliche Auswirkungen auf die erreichte Bildqualität. Um MR-Bilder ohne Störungen durch die TMS-Pulse zu erhalten, sollten diese TMS-Pulse also nicht während der EPI-Aufnahme appliziert werden. Es zeigte sich zudem, daß der TMS-Puls auch nicht unmittelbar vor der EPI-Aufnahme geschaltet werden sollte. Ist der Abstand vom TMS-Puls zur EPI-Aufnahme nicht groß genug, kommt es zu einer Verschlechterung des SNR in dem MR-Bild, das ausreicht, um die neurofunktionelle Bildgebung unmöglich zu machen (vgl. auch Shastri 1999).

4.1.3 Störungen durch den Stimulator

Während die TMS-Spule speziell für den Einsatz im MR-Tomografen konzipiert wurde, handelt es sich bei dem Stimulationsgerät um ein kommerzielles System, das nicht für die Anwendung im statischen Magnetfeld modifiziert wurde. Da dieses Gerät ferromagnetische Materialien enthält, darf es nicht in den MR-Untersuchungsraum gebracht werden. Um die TMS während der MRT zu ermöglichen, ist die TMS-Spule mit einem ca. acht Meter langen Anschlußkabel versehen. Dieses lange Anschlußkabel verursacht allerdings geringe Leistungsverluste, so daß die TMS nicht mit der gleichen Stärke durchgeführt werden kann, wie es im klinischen Umfeld möglich ist. Da diese maximale Intensität aber in der Regel nicht notwendig ist, um z.B. Fingerbewegungen auszulösen, war die Stimulation innerhalb der Sicherheitsrichtlinien (Wassermann 1998) bisher bei allen Probanden uneingeschränkt möglich.

Das Anschlußkabel der TMS-Spule wird während der MRT durch eine Öffnung in der Wand des Untersuchungsraums nahe des Kopfendes des Systems hinausgeführt. Bei dieser Öffnung handelt es sich um ein Metallrohr, das durch seine Länge als HF-dicht gilt. Dadurch ist sichergestellt, daß kein direkter Einfluß des TMS-Gerätes auf die MRT erfolgen kann.

4.2 Auswirkungen des statischen Magnetfeldes auf die TMS

Das Entladen der TMS kann als lautes „Klicken“ gehört werden. Dieses Geräusch entsteht durch mechanische Belastungen der TMS-Spule als direkte Folge der auftretenden magnetischen Kräfte. Bei Anwendung der TMS im Magneten wird das Geräusch deutlich lauter. Diese Zunahme der Lautstärke erklärt sich durch die zusätzlichen mechanischen Kräfte, die auftreten, wenn das durch die TMS-Spule erzeugte Magnetfeld mit dem statischen Magnetfeld des MR-Tomografen wechselwirkt. Diese Kräfte werden auch als eine potentielle Gefahrenquelle bei Anwendung der TMS im MR-Tomografen angesehen (Shastri 1999) und haben mindestens einmal eine Beschädigung der TMS-Spule verursacht (Chen 1999). Die in dieser Arbeit benutzten TMS-Spulen wurden vom Hersteller speziell für die Anwendung im MR-Tomografen angefertigt. Neben der Nichtverwendung ferromagnetischer Materialien gehört zu dieser Sonderentwicklung auch eine spezielle Verstärkung der TMS-Spule sowie die Benutzung eines flexiblen Kunststoffes zur Umhüllung des Spulenkerns. Um das Ausmaß der auftretenden Kräfte abschätzen zu können, wurden ohne Versuchspersonen Vorversuche mit Entladungen der TMS-Spule vor dem bzw. im Magneten durchgeführt. Die Intensität der TMS-Pulse wurde schrittweise von 10% bis auf die maximal mögliche Intensität erhöht. Damit verbunden war lediglich eine Zunahme des Entladungsgeräusches. Bewegungen oder gar Beschädigungen der Spule traten auch bei Serien hochfrequenter Entladungen der TMS mit maximaler Intensität nicht auf, so daß eine diesbezügliche Gefährdung der Versuchspersonen durch die TMS-Spule ausgeschlossen werden konnten. Andere Auswirkungen des statischen Magnetfeldes auf die TMS sind nicht bekannt.

4.3 Synchronisation der TMS mit der neurofunktionellen MR-Tomografie

Da die TMS-Pulse das MR-Signal bei ungeeigneter zeitlicher Abfolge stören können, sind spezielle Anforderungen an die Synchronisation der TMS mit der MRT zu stellen. Die Genauigkeit dieser Synchronisation muß im Bereich von Millisekunden liegen, damit gewährleistet ist, daß die TMS-Pulse nicht mit der MRT interferieren. Diese Genauigkeit kann mit den üblichen Computersystemen nicht gewährleistet werden. So wird z.B. in allen handelsüblichen PCs ein Baustein (IC 8454) verwendet, der die interne Uhr des

Computersystems mit einer Frequenz von 18,2 Hz aktualisiert. Das bedeutet aber, daß diese Uhr nur alle 55 ms aktualisiert wird und somit eine Auflösung im Bereich von Millisekunden nicht erreicht werden kann. Um die Synchronisation von TMS und MRT trotzdem mit einem handelsüblichen PC durchführen zu können, wurde in dieser Arbeit ein Programm entwickelt, das ohne Veränderungen an der Hardware die geforderte zeitliche Auflösung erreicht. Grundlage für dieses Programm waren frei erhältliche Routinen (www.geocities.com/hao510/pctimer), die den oben genannten programmierbaren elektronischen Baustein mit erheblich höheren Frequenzen betreiben. Mit diesen Routinen wurde ein C-Programm entwickelt, das in der Lage ist, über die Anschlüsse der Druckerschnittstelle Triggersignale einzulesen, diese mit einer zeitlichen Auflösung von ms zu verarbeiten (d.h. im wesentlichen zu zählen) und Triggersignale ebenfalls über die Druckerschnittstelle wieder auszugeben.

Für die zeitliche Synchronisation von TMS und MRT wurde dann ein TTL-Trigger-Signal (5 V Transistor Transistor Logic) genutzt, das von der verwendeten MR-Sequenz bei jeder HF-Anregung erzeugt wird. Dieses Signal wird über die Druckerschnittstelle des PCs registriert und dort gezählt. Zum gewünschten Zeitpunkt wird mit dem PC ein TTL-Signal generiert, das zum Triggern des TMS-Stimulators genutzt wird. Für dieses System waren keine Modifikationen des Stimulators selbst oder des MR-Systems notwendig.

4.4 Anwendung der neurofunktionellen MR-Tomografie während repetitiver TMS

4.4.1 Repetitive TMS im Block-Design

4.4.1.1 Allgemeines

Als erste Anwendung der kombinierten rTMS und neurofunktioneller MRT wurden sieben Probanden untersucht, wobei die Versuche im klassischen Block-Design durchgeführt wurden. In dieser Studie wurde rTMS in zwei unterschiedlichen Intensitäten getestet und zum Vergleich eine einfache Fingerbewegungsaufgabe durchgeführt. Als Stimulationsort für die rTMS wurde das motorische Handareal gewählt, da bei dieser Stimulation der Erfolg der TMS durch die Handbewegungen unmittelbar nachgewiesen werden kann und zusätzlich ein

Vergleich mit weit verbreiteten und anerkannten Aktivierungsstudien mit aktiven Fingerbewegungen möglich ist.

Vor Beginn der MRT wurde bei den Versuchspersonen der Stimulationsort für die TMS bestimmt. Dazu saß der Proband entspannt in einem Stuhl außerhalb des MR-Untersuchungsraumes. Einzelne TMS-Pulse mit relativ hoher Intensität (80% der maximalen Kapazität des Stimulator) wurden appliziert. Dabei wurde die Position und Orientierung der TMS-Spule über der linken Hemisphäre solange variiert, bis die Pulse eine deutliche Bewegung der Finger der rechten Hand auslösen. Diese Position der TMS-Spule wurde dann mit einem Filzstift auf der Kopfhaut des Probanden markiert. Im nächsten Schritt wurde die individuelle Motorschwelle (englisch: motor threshold, MT) des Probanden bestimmt. Dazu wurde die Intensität der TMS-Pulse solange schrittweise verringert, bis nur noch die Hälfte aller TMS-Pulse eine sichtbare Bewegung der Finger auslösten. Auf die Ableitung eines EMG wurde verzichtet, da dies innerhalb des MR-Systems nur unter großem technischen Aufwand möglich ist. Zudem ist bekannt, daß zwischen EMG und visuell bestimmter MT eine enge Übereinstimmung besteht (Pridmore 1998). Anschließend wurde der Proband in den Untersuchungsraum geführt und auf der Untersuchungsloge positioniert. Die TMS-Spule wurde dann innerhalb der MR-Kopf-Spule anhand der vorher angebrachten Markierungen wieder über dem kortikalen Handareal plziert. Anschließend wurde erneut die Positionierung der TMS-Spule überprüft, indem Pulse appliziert wurden, die eine Fingerbewegung auslösen sollten. Ggf. mußte der Proband durch leichte Veränderungen der Kopfposition wieder die bestmögliche Positionierung zur Auslösung von Fingerbewegungen mit der TMS einnehmen. Eine erneute Bestimmung der individuellen MT ergab in der Regel eine leichte Erhöhung der MT, die vermutlich dadurch erklärt werden kann, daß durch die Fixierung der TMS-Spule an der Kopfspule die optimale Position nicht exakt eingehalten werden kann. Unmittelbar vor dem kombinierten TMS-MRT Experiment, also schon innerhalb des Tomografen und nach ersten MR-Aufnahmen, wurde noch einmal die Position der TMS-Spule überprüft.

4.4.1.2 MR-Bildgebung

Die neurofunktionelle MRT wurde mit einer EPI-Sequenz ($TR = 2000$ ms, $TE = 53$ ms, $\alpha = 70^\circ$) durchgeführt. Mit dieser Sequenz wurden 16 parallele, axial orientierte Schichten mit einer Schichtdicke von 4 mm untersucht. Da alle 16 Schichten in zwei Sekunden aufgenommen wurden, kann für jeden Zeitpunkt in diesem Intervall bestimmt werden, welche

der 16 Schichten gerade aufgenommen wurde. Die TMS-Pulse wurden mit zwei Hz appliziert (s.u.) oder anders gesagt, alle 500 ms wurde ein TMS-Puls ausgelöst. Relativ zum Beginn des zweisekündigen TR-Intervalls wurden die TMS-Pulse also immer zu den Zeitpunkten 0, 500, 1000 und 1500 ms ausgelöst. Da die vier Schichten, die gerade zu diesen Zeitpunkten aufgenommen wurden, nicht auswertbar sind (vgl. Abbildung 43), verblieben also nur 12 Schichten für die neurofunktionelle MRT. Dabei wurden die unbrauchbaren Schichten so gelegt, daß sie sich am Rande des untersuchten Volumens befanden. Die axiale Ausdehnung des verbleibenden Volumens ist somit $12 \times 4 = 48$ mm, so daß vom motorischen System bis hinunter zum auditorischen Kortex alle betroffenen Kortexareale in den untersuchten Schichten enthalten sind. Mit dieser Sequenz wurden 128 dynamische Aufnahmen durchgeführt, so daß ein neurofunktionelles Teilexperiment in 256 Sekunden abgeschlossen werden konnte. Während dieser gut vier Minuten wurden acht Blöcke mit rTMS durchgeführt. Die Stimulation dauerte jeweils 12 Sekunden gefolgt von 18 Sekunden ohne Stimulation.

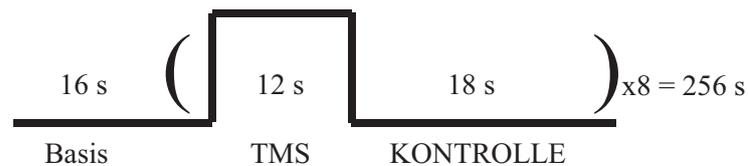


Abbildung 44: Schema des Block-Design bei kombinierter rTMS und MRT

4.4.1.3 rTMS und motorische Aufgabe

Das oben beschriebene neurofunktionelle Experiment konnte mit jedem Probanden dreimal durchgeführt werden, wobei die Stimulation jeweils verändert wurde. In einem Experiment wurden überschwellige TMS-Pulse (125% der MT) appliziert, d.h. Pulse, die eine deutliche Bewegung der Finger der betroffenen Hand auslösten. Die TMS-Pulse wurden 12 Sekunden lang mit zwei Hertz appliziert, so daß es sich per Definition um schnelle rTMS handelt. Im zweiten Experiment erfolgte eine unterschwellige TMS (80% der MT). Damit wurde das gleiche Areal wie in dem ersten Experiment stimuliert. Periphere Resultate der Stimulation traten allerdings nicht auf, da die Intensität des Pulses dafür zu niedrig war. Im dritten Experiment wurde keine TMS durchgeführt. Statt dessen wurde als Stimulation eine sequentielle Fingerbewegung (SFO) von allen Fingern zum Daumen der rechten Hand

durchgeführt (Kleinschmidt 1997). Die Phasen der Fingerbewegungen waren dabei ebenfalls 12 Sekunden lang.

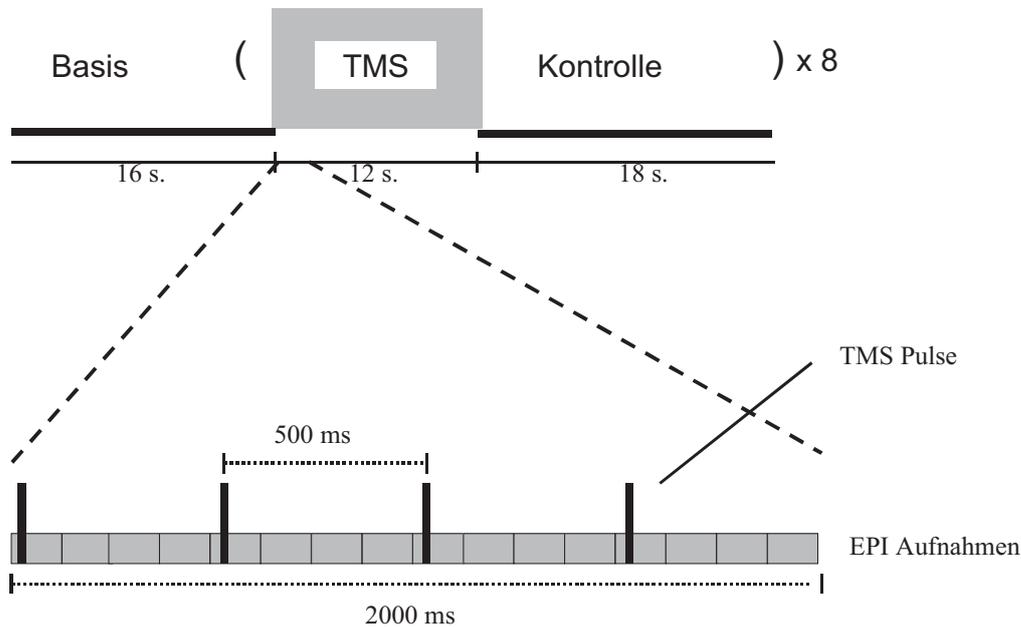


Abbildung 45: TMS-Pulse während der EPI Akquisition

4.4.1.4 Ergebnisse

Die Auswertung der dynamischen MR-Aufnahmen erfolgte mit Hilfe der Korrelationsmethode (vgl. 2.2.4). Als Referenzfunktion diente eine einfache Rechteckfunktion, die das Stimulationsprotokoll darstellt. Diese Rechteckfunktion ist um vier Sekunden verschoben, um die hämodynamischen Verzögerung zu berücksichtigen. Zur Bestimmung der Schwellenwerte wurde das automatisierte Verfahren eingesetzt, daß die individuelle Verteilung des Rauschens während der fMRT- Aufnahmen berücksichtigt (vgl. 2.2.4).

Die Auswertung der dynamischen Bildserien, die während der sensomotorischen Aufgabe (SFO) aufgenommen wurden, ergab die typische Verteilung der Aktivierungszentren nach motorischen Aufgaben. In der ersten Spalte der Abbildung 46 sind Aktivierungskarten in zwei unterschiedlichen Schichten nach SFO einer Versuchsperson dargestellt. Deutlich ist die ausgeprägte Aktivierung im primären motorischen System (M1) kontralateral zur bewegten Hand zu erkennen (Abbildung 46A). Diese Aktivierung in M1 war, ebenso wie die in diesem Beispiel sichtbare Aktivierungen im supplementär motorischen Areal (SMA), bei allen sieben Versuchspersonen nachweisbar. Auch die aus zahlreichen Veröffentlichungen bekannten

diskreteren Aktivierungen ipsilateral zur bewegten Hand konnten bei allen Versuchspersonen gefunden werden. Damit kann die These aus 4.1.1, daß fMRT auch bei Anwesenheit einer TMS-Spule in der MR-Kopfspule möglich ist, durch eine praktische Anwendung als verifiziert gelten.

Daß im Versuch mit der überschwelliger Stimulation (M1 125%) im motorischen Kortex des Probanden eine Wirkung erzielt wurde, konnte durch die ausgelösten Fingerbewegungen klar gezeigt werden. Bei fünf der sieben Versuchspersonen wurde auch eine entsprechende BOLD-Antwort in der M1 nachgewiesen; ein Beispiel wird in Abbildung 46B gezeigt. Dabei waren zwar weniger Bildelemente aktiviert, als in dem Versuch mit den willentlichen Fingerbewegungen beobachtet werden konnten. Es war aber deutlich zu erkennen, daß diese Bildelemente auch im eigentlichen Handareal des motorischen Kortex, das durch seine typische Form (Yousri 1997) leicht erkennbar ist, lagen.

In dem Versuch mit unterschwelliger TMS (M1 80%) wurden keine Fingerbewegungen ausgelöst. Auch konnten bei keinem der untersuchten Probanden aktivierte Bildelemente im motorischen Kortex gefunden werden, obwohl die Stimulation exakt an der gleichen Stelle wie bei der überschwelliger Stimulation erfolgte.

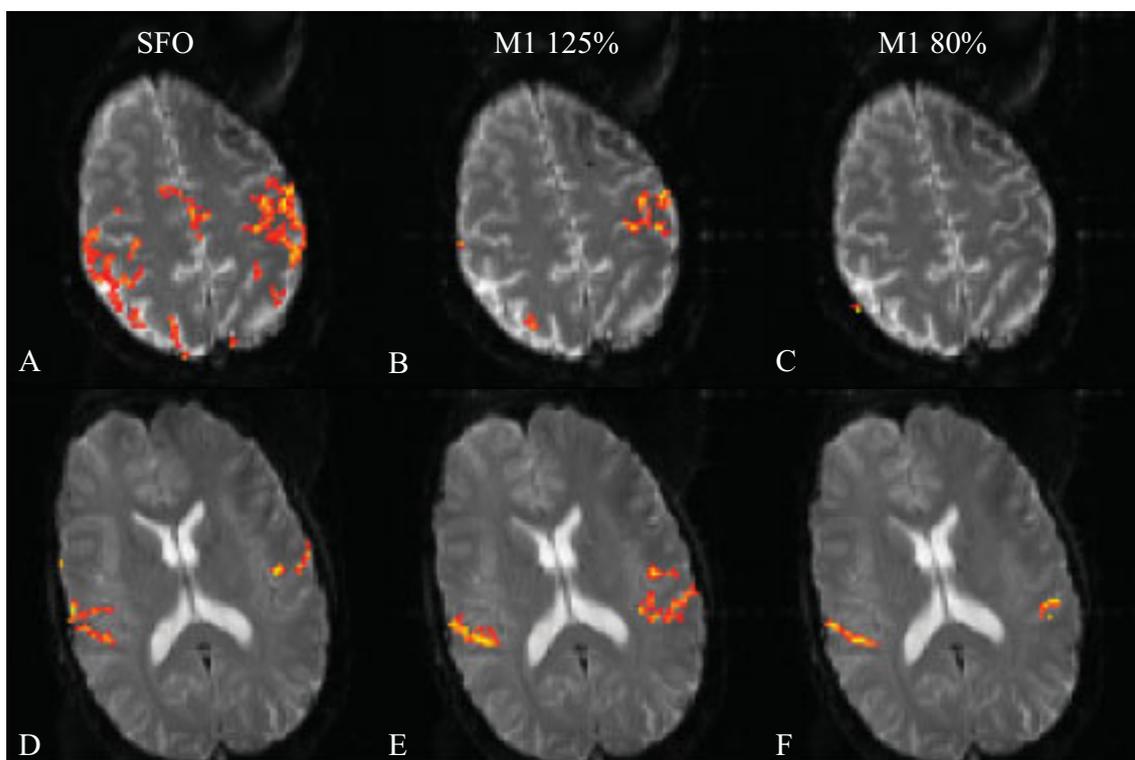


Abbildung 46: Aktivierungskarten nach TMS im Block-Design

Zusätzlich zur eigentlichen TMS gibt es bei der Anwendung im Tomografen eine akustische Stimulation durch das Entladungsgeräusch der Spule, das im Vergleich zur Anwendung der TMS ohne zusätzliches statisches Magnetfeld deutlich lauter ist (vgl. 4.2). Dieses Geräusch ist so laut, daß es auch während der ebenfalls lauten EPI-Aufnahmen von den Versuchspersonen deutlich wahrgenommen werden kann. Da auch die zeitliche Abfolge der akustischen Stimulation identisch zur Abfolge der TMS ist, kann mit der oben beschriebenen Referenzfunktion auch überprüft werden, ob eine Aktivierung des auditorischen Kortex der Versuchspersonen detektierbar ist. Es zeigte sich, daß bei allen untersuchten Personen BOLD-Antworten als Folge der akustischen Stimulation durch die Entladungsgeräusche der TMS-Spule nachgewiesen werden konnte. Diese Ergebnisse dienten als weitere interne Kontrolle, mit der nachgewiesen werden konnte, daß trotz der TMS-Spule und auch während der TMS erfolgreiche BOLD-Aktivierungsstudien durchgeführt werden können.

Da BOLD-Aktivierungen im auditorischen Kortex nachweisbar waren, ist sichergestellt, daß die Qualität der MR-Daten ausreicht, um vorhandene Signalanstiege nachzuweisen. Das Experiment mit überschwelliger TMS (MT 125%) zeigt, daß auch Aktivierungen direkt unter der TMS-Spule nachweisbar sind, selbst wenn die TMS mit hoher Intensität durchgeführt wurde. Für eine Interpretation des Ausbleibens einer BOLD-Antwort im motorischen Kortex bei unterschwelliger TMS sei hier auf den Abschnitt 4.5. verwiesen.

4.4.2 Ereigniskorrelierte repetitive TMS

4.4.2.1 Methoden

In diesem Abschnitt wird eine weitere Studie vorgestellt, bei der die rTMS während der fMRT durchgeführt wurde. Auch in dieser zweiten Studie wurde als Stimulationsort das motorische Handareal gewählt. Anders als in der oben vorgestellten Studie wurde hier aber nur in kurzen Phasen mit hochfrequenter TMS stimuliert. Bezeichnet man solch eine Serie von TMS-Pulsen als ein Ereignis, so handelt es sich um ein typisches ereigniskorreliertes Design, da zwischen den einzelnen Serien unterschiedliche lange Phasen ohne Stimulation liegen.

Ein Vorteil des ereigniskorrelierten Design ergibt sich durch die hämodynamische Latenz der BOLD-Antwort. Durch die um zwei Sekunden verzögerte Reaktion ergibt sich eine zeitliche Trennung der eigentlichen Stimulation und der Signaländerung in der MRT. Beendet man die Stimulation, bevor diese Signaländerung eintritt, so sind in den MR-Aufnahmen keine ungewünschten Nebeneffekte der Stimulation mehr enthalten. Dieses Prinzip wurde in dieser

Arbeit schon einmal in 3.3 beschrieben. Hier wurde durch die zeitliche Trennung der Bewegungsartefakte von der eigentlichen BOLD-Antwort eine Detektion von Aktivierungen im Zusammenhang mit epilepsietypischen Mustern aus dem EEG ermöglicht. Handelt es sich bei der Stimulation um eine hochfrequente Serie von rTMS-Pulsen, so sind die MR-Aufnahmen, die während dieser Serien aufgenommen wurde, stark von den TMS-Pulsen beeinträchtigt (vgl. Abbildung 43). Da die BOLD-Antwort aber erst mit einer hämodynamischen Verzögerung auftritt, kann die Antwort in den später aufgenommenen Bildern ohne Probleme detektiert werden.

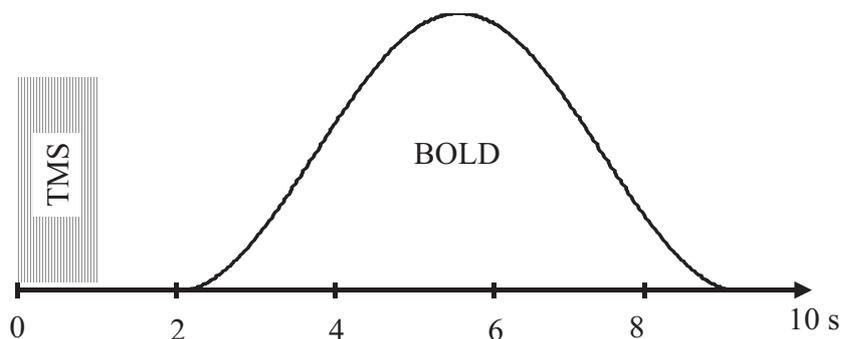


Abbildung 47: Häemodynamische Verzögerung bei ereigniskorreliertem Design

In der oben vorgestellten Studie im Block-Design mußte die rTMS mit dem zeitlichen Ablauf der MRT synchronisiert werden. Die TMS-Pulse, die während der MRT appliziert werden, reduzieren die Anzahl der Schichten, die für die neurofunktionelle MRT zur Verfügung stehen. Außerdem ist eine Begrenzung der rTMS-Frequenz gegeben, da schon bei 8 Hz rTMS keine auswertbaren MR-Schichten verbleiben. Bei dem ereigniskorrelierten Design wird die Wahl der Stimulationsfrequenz für die schnelle rTMS nicht durch die MRT eingeschränkt. Lediglich die technischen Grenzen des TMS-Stimulators bzw. die allgemeinen Sicherheitsrichtlinien zur Anwendung der rTMS (Wassermann 1998) beschränken die Frequenz.

In der hier durchgeführten Studie wurde nach diesem Prinzip eine rTMS mit 10 Hz für jeweils eine Sekunde durchgeführt. In jedem Experiment wurden 23 rTMS-Serien appliziert. Die Zeit zwischen den Serien (Inter Stimulus Intervall = ISI) variierte zwischen 10 und 20 Sekunden (Mittelwert 15 Sekunden) wobei mit Hilfe einer Pseudo-Randomisierung verhindert wurde, daß die Versuchspersonen die Abfolge der TMS-Serien antizipieren konnten.

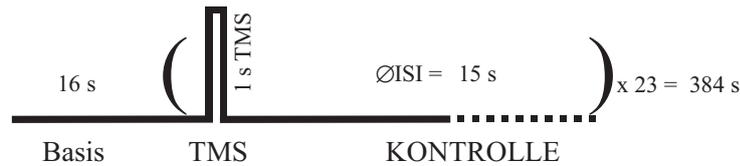


Abbildung 48: Schema des ereigniskorrelierten Design bei kombinierter rTMS und MRT

Die dynamischen MR-Aufnahmen wurden mit der im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen EPI-Sequenz akquiriert. Lediglich die Schichtdicke wurde von 4 auf 6 mm angehoben. Somit konnte bei der axialen Orientierung der 16 parallelen Schichten ein Volumen abgedeckt werden, das in der senkrechten Ausdehnung 96 mm beträgt und damit vom primären Motorkortex bis zum Cerebellum reicht. Für jede dieser 16 Schichten wurden in 384 Sekunden 192 MR-Aufnahmen durchgeführt. Die 23 MR-Bilder, die während der Applikation der TMS-Pulse aufgenommen wurden, mußten von der Auswertung ausgeschlossen werden, so daß noch 169 dynamische Aufnahmen pro Schicht zur Detektion einer BOLD-Antwort verblieben.

Mit dieser Technik wurden insgesamt sechs Versuchspersonen mit jeweils vier Teilexperimenten untersucht. Die Lokalisierung des primär-motorischen Kortex, die Bestimmung der motorischen Schwelle und die Positionierung von Proband und TMS-Spule im MR-System wurde genau wie in der vorher beschriebenen Studie im Block-Design durchgeführt. Die Teilexperimente unterschieden sich im wesentlichen in der Intensität, mit der die rTMS-Pulse appliziert wurden:

SFO 25% In diesem Teilexperiment wurden die rTMS-Serien über dem linken motorischen Kortex (Areal M1) mit geringer Intensität appliziert. Aufgabe für die Probanden war es, während der TMS jeden Finger der rechten Hand einmal zum Daumen zu führen (sequentielle Finger Opposition SFO). Die rTMS mit 25% der motorischen Schwelle hatte keine nachweisbaren Effekte, außer den deutlich vernehmbaren Entladungsgeräuschen der TMS-Spule („Klicks“), die als Signal für Fingerbewegungen der Probanden dienten.

M1 110% Überschwellige rTMS (110% MT für 1 s) des linken M1 mit deutlich sichtbaren Fingerbewegungen der rechten Hand, die lediglich durch die

kortikale Stimulation ausgelöst wurden. Zusätzlich waren bei diesen Bedingungen natürlich auch die „Klicks“ vernehmbar.

M1 90% Unterschwellige rTMS (90% MT für 1 s) der linken M1 ohne evozierte Fingerbewegungen aber akustischer Stimulation durch die „Klicks“.

LPC 110% Überschwellige rTMS (110% MT für 1 s) des linken lateralen prämotorischen Kortex (LPC) ohne evozierte Fingerbewegungen aber ebenfalls akustischer Stimulation durch die „Klicks“. Die Lokalisation des LPC wurde durch Veränderung der TMS-Spulenposition (ca. 20 mm weiter frontal als bei Stimulation von M1) definiert.

Für die Auswertung der dynamischen Bildserien wurden in einem ersten Schritt die Bilder aus der Serie entfernt, die während der Applikation der TMS-Pulse aufgenommen wurden. Die verbleibenden Bilder wurden mit der Korrelationsmethode ausgewertet. Als Referenzfunktion diente eine Funktion, bei der die BOLD-Antwort durch ein Rechteck moduliert wurde, das um zwei Sekunden versetzt wurde und jeweils sechs Sekunden anhält. Zur Bestimmung der Schwellenwerte wurde wieder das oben eingeführte automatisierte und standardisierte Verfahren benutzt.

4.4.2.2 Ergebnisse

Obwohl im motorischen Kontrollexperiment mit schwacher rTMS (SFO 25%) die Fingerbewegungen jeweils nur für eine Sekunde durchgeführt wurden, konnte bei allen sechs Versuchspersonen eine deutliche kortikale Antwort in kontralateralen (links) Areal M1 und in der SMA gezeigt werden. In der Abbildung 49 werden die Ergebnisse einer Versuchsperson dargestellt, bei der auch einige aktivierte Bildelemente im ipsilateralen (rechten) sensorischen Kortex und im Cerebellum zum typischen Aktivierungsmuster bei motorischen Aufgaben gehören. Zusätzlich hatten alle Probanden bilaterale Aktivierungen im Bereich des auditorischen Kortex als Folge der lauten „Klicks“ bei Entladung der TMS-Spule.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Anzahlen der aktivierten Bildelemente in ausgewählten Hirnarealen für alle vier Teilexperimente zusammengestellt. Angegeben sind die gemittelten Werte aller Versuchspersonen (\pm Standardabweichung) für den bilateralen auditorischen Kortex (AUD), das links-hemisphärische Handareal (M1), das supplementär-motorische Areal (SMA) und den linken lateralen prämotorischen Kortex (vgl. auch Abbildung 49).

Paradigma	SFO 25%	M1 110%	M1 90%	LPC 110%
Fingerbewegungen?	Ja	Ja	Nein	Nein
AUD	270±142	231±151	134±56	134±100
M1	179±79	78±68	0±0	5±8
SMA	126±37	49±78	0±0	14±21
LPC	3±4	3±6	0±0	0±0

Tabelle 1: Anzahl der aktivierten Bildelemente nach rTMS in verschiedenen ROIs

Es zeigt sich sowohl an den Werten in dieser Tabelle als auch an den individuellen Aktivierungskarten, daß die überschwellige Stimulation von M1 (M1 110%) zu einem Aktivierungsmuster führt, das große Ähnlichkeiten zu dem Muster aufweist, das durch die willkürlichen Fingerbewegungen erzeugt wird. Die Reduktion der Anzahl der aktivierten Bildelemente in M1 und SMA ist statistisch nicht signifikant, was durch die intraindividuelle Streuung der Daten erklärt werden kann. Die Aktivierungen im auditorischen Kortex sind nahezu identisch und lediglich einzelne Bildelemente im Bereich des LPC überschreiten die geforderten Schwellenwerte.

Diese Ergebnisse der vier Paradigmen werden in der Abbildung 50 anhand von drei Schichten noch einmal dargestellt. Im Gegensatz zu den beiden Experimenten mit freiwilligen bzw. durch rTMS evozierten Fingerbewegungen, zeigen die Versuche M1 90% und LPC 110% keine Aktivierungen in Kortexarealen, die mit Bewegungen assoziiert sind (weder M1, SMA noch Cerebellum). Bei der überschwelligen rTMS über dem LPC ist auch direkt unter der TMS-Spule, also im LPC, kein BOLD-Signal detektierbar. Eine klare Aktivierung des auditorischen Kortex durch die TMS-Klicks ist auch in diesen beiden Versuchen nachweisbar, was für die Qualität der Daten spricht.

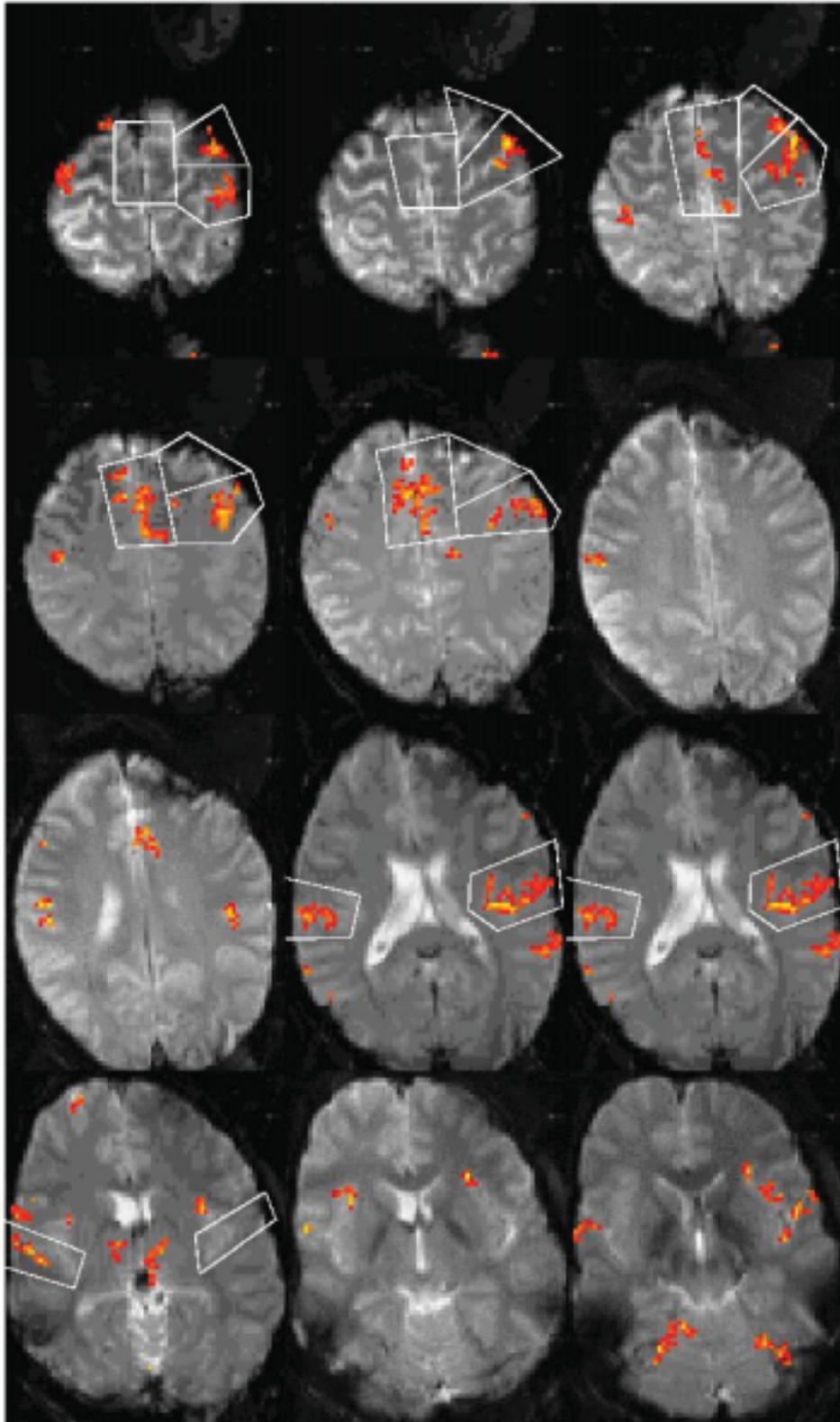


Abbildung 49: Aktivierungskarte nach kurzen Fingerbewegungen

Dargestellt sind 12 von 16 Schichten mit Aktivierungen durch freiwillige Fingerbewegungen, akustisch getriggert durch unterschwellige rTMS. Mit den weißen Linien wird angedeutet, wie die speziellen ROIs definiert wurden.

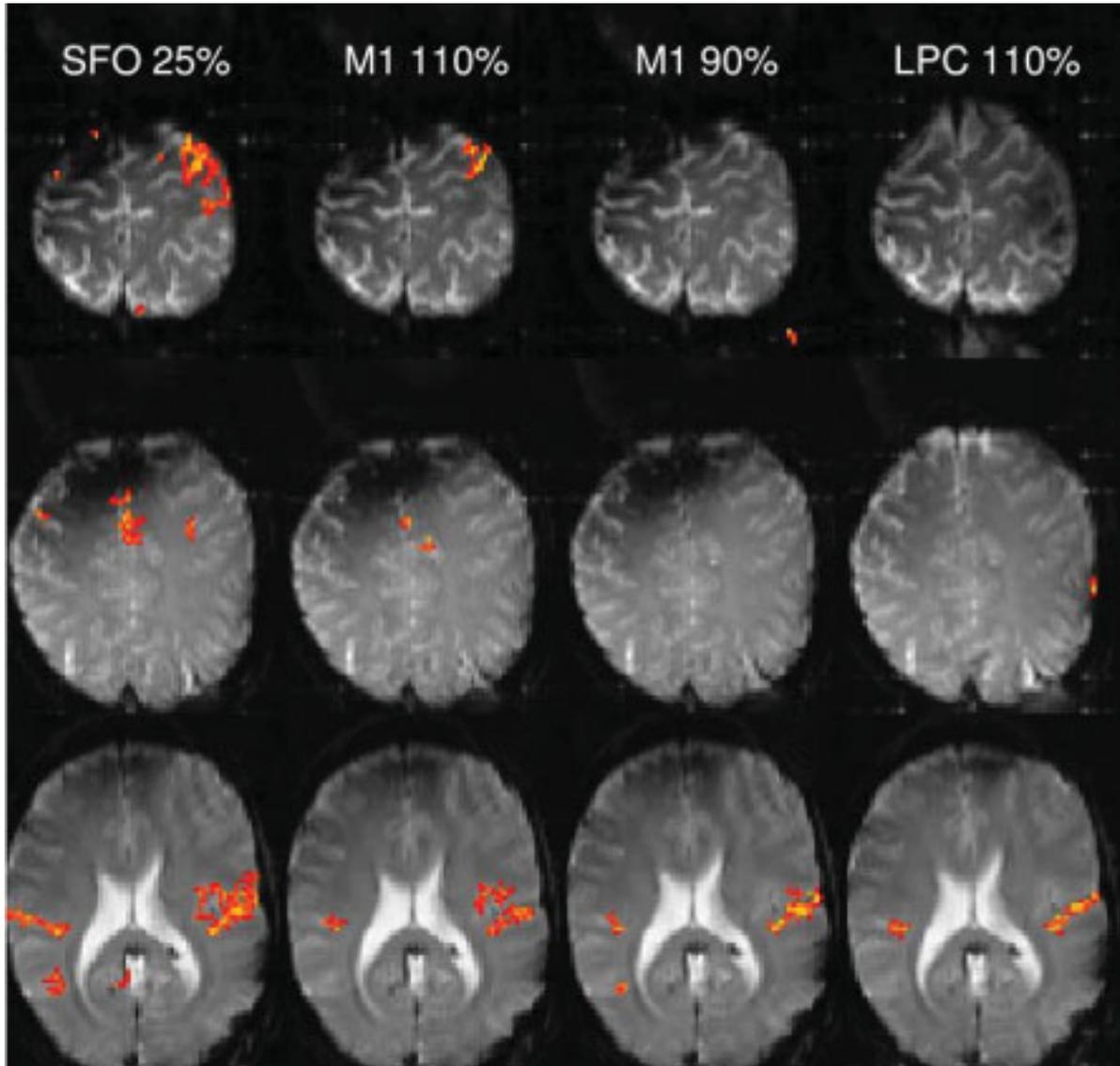


Abbildung 50: Aktivierungskarte nach SFO, M1 110%, M1 90% und LPC 110%

Dargestellt sind repräsentative Schichten, die M1 (obere Zeile), SMA (mittlere Zeile) bzw. den auditorischen Kortex (untere Zeile) zeigen. In der ersten Spalte sind die Ergebnisse nach freiwilligen Fingerbewegungen (SFO) dargestellt. In der zweiten Spalte kann man erkennen, daß auch nach überschwelliger Stimulation (M1 110%) aktivierte Bildelemente in M1 und SMA zu finden sind. Bei der unterschwelligen rTMS (MT 90%) und der Stimulation über LPC dagegen ist nur eine Aktivierung im auditorischen System sichtbar.

Das Fehlen einer BOLD-Antwort in M1 wurde auch durch eine detailliertere Analyse des Signalverlaufs in M1 noch einmal bestätigt. Dabei wurde der Signalverlauf für die Bildelemente untersucht, die im Kontrollexperiment (SFO) aktiviert waren. In der Abbildung 51 ist eine typische BOLD-Antwort von ca. 3% nach Fingerbewegungen zu erkennen. Bestimmt man den Kurvenverlauf in den gleichen Bildelementen nach der überschwelligen Stimulation, so findet man ebenfalls den typischen Kurvenverlauf für eine BOLD-Antwort, allerdings mit deutlich reduzierter Amplitude (ca. 1,5%). Bei den beiden anderen

Versuchsbedingungen war in diesen Bildelementen keine Signalveränderung als Folge der rTMS auszumachen.

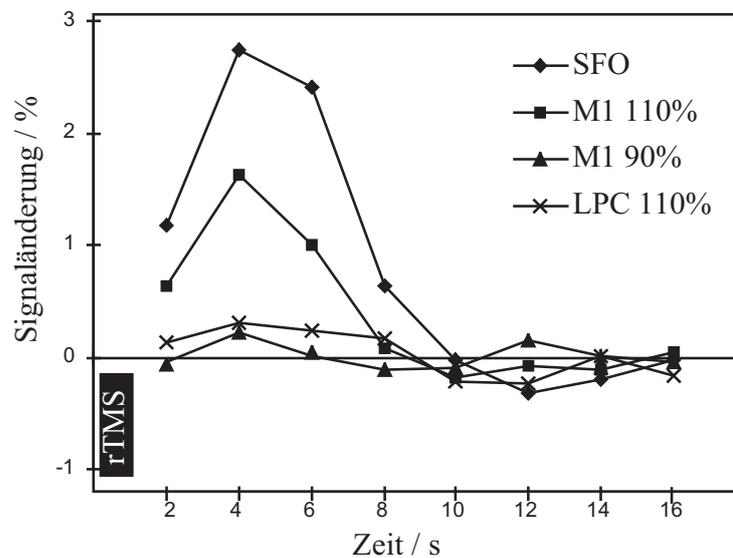


Abbildung 51: BOLD-Signalverlauf in M1 nach rTMS

4.4.3 Diskussion der Ergebnisse

Mit beiden vorgestellten Studien wurde gezeigt, daß die Kombination von rTMS und fMRT zur Untersuchung des menschlichen Gehirns ohne Gefahr für die Versuchspersonen durchgeführt werden kann. Die technischen Probleme - wie z.B. die Synchronisation der MRT mit den TMS-Pulsen, die Befestigung der TMS-Spule in der MR-Kopfspule, die Suszeptibilitäts-Artefakte in EPI-Bildern usw. - wurden soweit gelöst, daß erfolgreiche fMRT-Versuche durchgeführt werden konnten.

In beiden Untersuchungsreihen konnte gezeigt werden, daß die lauten Entladungsgeräusche der TMS-Spule zu einer robusten bilateralen Aktivierung des auditorischen Kortex führen. Diese Tatsache ist deshalb bemerkenswert, weil die Geräusentwicklung der MRT während der EPI-Aufnahmen so hoch ist, daß die Versuchspersonen Ohrstöpsel als Schutz vor der Lärmentwicklung tragen. Andererseits sind die Entladungsgeräusche der TMS-Spule für die Probanden noch deutlich wahrnehmbar, so daß offensichtlich eine neuronale Antwort auf diesen akustischen Stimulus ausgelöst wird. Die auditorische Stimulation während der TMS kann als intrinsisches Kontrollexperiment angesehen werden. Die gefundenen Aktivierungen demonstrieren eindrücklich, daß die technische Qualität der MR-Bilder ausreichend zum

Nachweis einer BOLD-Antwort ist. Auch der Ansatz zur Auswertung der dynamischen Bildserien wird durch die nachgewiesenen Aktivierungen als geeignet verifiziert.

Beide vorgestellten Studien zeigen auch, daß nach überschwelliger rTMS des motorischen Handareals BOLD-Aktivierungen im Areal M1 detektiert werden können. Ebenfalls in anderen Kortexarealen, die mit motorischen Aufgaben assoziiert sind, konnten nach der überschwelligen rTMS Aktivierungen nachgewiesen werden. Daß diese Aktivierungen direkt durch die TMS bedingt sind, kann ausgeschlossen werden, da die Stimulation mit der Schmetterlingsspule sehr fokal ist und direkte Effekte in den mehrere Zentimeter entfernten Hirnstrukturen nicht möglich sind. Diese indirekten Aktivierungen nach TMS werden üblicherweise als Nachweis intrakortikaler Verbindungen des stimulierten Areals mit den aktivierten System interpretiert (Bohning 2000).

Ein weiteres wichtiges Ergebnis beider Studien ist das Fehlen der BOLD-Antwort nach rTMS, wenn keine Fingerbewegungen evoziert werden. Bei unterschwelliger rTMS des motorischen Kortex ist aus neurophysiologischen Experimenten bekannt, daß auch diese Pulse die Erregbarkeit des stimulierten Areals verändern. Somit ist gesichert, daß auch unterschwellige TMS objektiv nachweisbare Effekte im stimulierten Kortex hat. Ein Anstieg des BOLD-sensitiven MR-Signals kann in beiden Studien allerdings nicht nachgewiesen werden. Eine naheliegende Erklärung wäre, daß die BOLD-Amplitude nach unterschwelliger Stimulation soweit reduziert ist, daß keine statistisch signifikante Erhöhung nachweisbar ist. Allerdings zeigte auch die detaillierte Analyse des Signalverlaufs im stimulierten Areal bei der ereigniskorrelierten Studie (vgl. Abbildung 51) keine Signaländerung nach der TMS. Da auch die überschwellige Stimulation des LPC, also eines Kortexareals, durch dessen Stimulation keine peripher sichtbaren Ereignisse ausgelöst werden, keine detektierbare BOLD-Antwort evoziert, wird hier eine andere Interpretation der Ergebnisse vorgeschlagen. Es sei angenommen, daß durch die TMS keine direkte Perfusionsänderung ausgelöst wird und damit auch keine BOLD-Antwort. Die Aktivierungen, die nach der überschwelligen Stimulation in beiden Studien gefunden wurden, könnten dann auch indirekt durch die evozierten Handbewegungen entstanden sein. Es ist bekannt, daß afferente Verbindungen von der peripheren Muskulatur zum sensomotorischen Kortex existieren. Aus fMRT-Studien mit peripherer elektrischer Stimulation des Nervus Medianus (Baudewig 1997a [Tagungsbeitrag], Spiegel 1999) ist bekannt, daß auch passive Fingerbewegungen zu einer BOLD-Antwort in M1 führen. Damit kann anhand der vorliegenden Daten nicht ausgeschlossen werden, daß die

BOLD-Aktivierungen nach überschwelliger TMS nur indirekt, nämlich durch die Fingerbewegungen, entstehen.

Diese Interpretation der Ergebnisse fügt sich sehr gut in ein aktuelles neurophysiologisches Modell zur Entstehung der BOLD-Antwort, das von Logothetis et al. vorgestellt wurde (Logothetis 2001). Mit Hilfe simultaner elektrophysiologischer Ableitungen und BOLD-MRT im Tiermodell zeigt die o.g. Gruppe, daß das BOLD-Signal eine hohe Korrelation zu den gemessenen Summenpotentialen (local field potentials) aufweist. Dieses Summenpotential wird der post-synaptischen Aktivität der Neurone zugeschrieben. Im Gegensatz dazu konnten die Entladung einzelner Neurone (=ausgelöste Aktionspotentiale), das sogenannte Spiking, nicht mit der gemessenen BOLD-Antwort in eine direkte Verbindung gebracht werden. Logothetis et al. schließen daraus, daß die hämodynamische BOLD-Antwort vor allem die Aufnahme eingehender Informationen und dessen neuronale Weiterverarbeitung widerspiegelt und weniger die Weitergabe neuronaler Informationen via ausgelöster Aktionspotentiale. In diesem Modell kann die neuronale Stimulation mit der TMS, also die Auslösung von Aktionspotentialen durch den induzierten Strom, allein keine BOLD-Antwort hervorrufen. Bei der unterschwelligen Stimulation werden zwar Aktionspotentiale in den stimulierten kortikalen Regionen ausgelöst, diese führen aber zu keiner nachfolgenden synchronisierten neuronalen Tätigkeit. Daher wird bei diesen Versuchen keine hämodynamische Reaktion und folglich auch kein BOLD-Signal erzeugt. Bei überschwelliger TMS ist die Anzahl der ausgelösten Aktionspotentiale und damit der Input für die Pyramidenbahnzellen, die direkt für die Innervation der Muskeln verantwortlich sind, groß genug um eine peripher sichtbare Reaktion zu erzeugen. Ob die BOLD-Antwort in diesem Fall durch die indirekte Stimulation der Pyramidenbahnzellen oder nur durch afferente Verbindungen des peripheren Systems zum Kortex entsteht, kann mit den vorliegenden Daten allein nicht geklärt werden. In diesem Modell ist aber klar, daß der eigentliche Wirkungsort der TMS mit Hilfe der evozierten BOLD-Antwort nicht gezeigt werden kann.

4.5 Perspektiven der Kombination von TMS und neurofunktioneller MR-Tomografie

Die oben angeführten Überlegungen zur Interpretation der Ergebnisse von kombinierter TMS und fMRT zeigen, daß diese Methoden nicht geeignet sind, um den primären Wirkungsort der TMS nachzuweisen. Auch wenn nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, daß auch

unterschwellige TMS oder TMS von Kortexarealen ohne peripher nachweisbare Zeichen zu einer hämodynamischen Reaktion im stimulierten Gebiet führen, konnte doch demonstriert werden, daß diese zu keiner ausgeprägten BOLD-Antwort führen. Dies gilt insbesondere im Vergleich zu den Aktivierungen durch konventionelle Stimulation, wie sie im auditorischen oder sensomotorischen System sowohl in Signalamplitude als auch im zeitlichen Verlauf gefunden werden. Die Tatsache, daß durch die TMS die neurovaskuläre Kopplung zur Erzeugung einer BOLD-Antwort nicht in gewohnter Weise anspricht, kann vielleicht zum Verständnis dieses Phänomens beitragen. Sicher kann mit der kombinierten Anwendung von TMS und fMRT aber die funktionelle Konnektivität im menschlichen Gehirn nicht-invasiv untersucht werden. So konnten z.B. nach überschwelliger TMS der M1 Aktivierungen funktionell verbundener Areale wie SMA und Cerebellum nachgewiesen werden. In einer aktuellen Veröffentlichung (Nahas 2001) wird berichtet, daß BOLD-Aktivierungen kontralateral zum Stimulationsort auch bei TMS des linken präfrontalen Kortex gefunden wurden.

Das Fehlen einer prominenten BOLD-Antwort in den von der TMS direkt beeinflussten Kortexarealen ermöglicht allerdings fMRT-Untersuchungen mit sogenannten „virtuellen Läsionen“. Unter virtuellen Läsionen versteht man in diesem Zusammenhang die vorübergehende Störung kortikaler Verarbeitung durch Anwendung einer kurzen Serie schneller rTMS über einem Kortexareal, dem bei einer spezifischen Aufgabe eine funktionelle Bedeutung zugeschrieben wird. So konnte z.B. gezeigt werden, daß die rTMS über der SMA bei Klavierspielern selektiv die Ausführung geplanter Bewegungen stört (Gerloff 1997). Wird die TMS über dem primären visuellen Kortex appliziert, so kann sogar in Abhängigkeit der Zeitspanne zwischen Reizpräsentation und TMS (40 bis 90 ms) selektiv die Farbwahrnehmung bzw. Helligkeitswahrnehmung beeinflusst werden (Paulus 1999). Durch das Setzen virtueller Läsionen während fMRT-Untersuchungen kann z.B. untersucht werden, ob die beobachteten Aktivierungszentren notwendig zur Ausführung der speziellen Aufgabe sind oder ob eine globale Veränderung des Aktivierungsmusters auf kortikale Prozesse zur Kompensation der ausgefallenen Funktion in der virtuellen Läsion hinweist.

5 tDCS und neurofunktionelle MR-Tomografie

5.1 Anwendung der tDCS im MR-System

Die Stimulation mit schwachem Gleichstrom im MR-Tomografen ist im Vergleich zu den vorangegangenen Methoden technisch recht einfach zu realisieren. Die Stimulation erfolgt mit einem speziell für die tDCS entwickelten, batteriebetriebenen Gerät. Dieses Gerät wird mit zwei großflächigen Gummielektroden mit der Kopfhaut des Probanden verbunden. Die Gummielektroden, die in der Physiotherapie zur elektrischen Muskelstimulation eingesetzt werden, haben eine Fläche von $50 \times 50 \text{ mm}^2$. Die große Kontaktfläche ist notwendig, um einen möglichst geringen Übergangswiderstand von Elektrode zu Kopfhaut zu erreichen, so daß keine Gefahr von lokalen Verbrennungen durch den konstanten Strom von 1 mA besteht. Um den Übergangswiderstand so gering wie möglich zu halten, werden die Elektroden mit konventioneller Elektrodenpaste an der Kopfhaut befestigt und zusätzlich mit flexiblen Bändern fixiert.

Das Stimulationsgerät wurde nicht für den Einsatz im MR-Tomografen konzipiert und enthält ferromagnetische Materialien. Daher kann es nicht im Untersuchungsraum selbst eingesetzt werden. Die Stimulation der Probanden im Magneten ist aber trotzdem ohne technische Probleme durchführbar, da bei der tDCS lange Anschlußkabel für die Stimulationselektroden verwendet werden können. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten Untersuchungen mit tDCS im MR-Tomografen wurden 10 m lange Anschlußkabel verwendet, so daß der Proband während der Stimulation im Tomografen verbleiben konnte, obwohl der Stimulator außerhalb des Untersuchungsraums stand. MRT und tDCS wurden nie gleichzeitig durchgeführt. Die tDCS wurde in einer Pause zwischen zwei MR-Aufnahmen durchgeführt. Während der MR-Aufnahmen wurden die Anschlußkabel von den Elektroden getrennt, so daß die Tür zum Untersuchungsraum geschlossen werden konnte und damit die HF-Abschirmung des Untersuchungsraumes während der MRT sichergestellt war. Die Trennung der langen Anschlußkabel von den Elektroden war auch deshalb notwendig, weil während der MRT die Kabel sowie die Elektroden natürlich die gleichen potentiellen Sicherheitsrisiken darstellen, wie sie im Abschnitt über EEG-Ableitungen im MR-System beschrieben wurden.

Insbesondere durch die ungewöhnliche Länge der Kabel ist die Gefahr einer Verbrennung aufgrund von Wirbelströmen oder stehenden Wellen nicht auszuschließen.

Die Gummielektroden, die zur Stimulation genutzt werden, sind wesentlich größer als die bei den EEG-Ableitungen eingesetzten Elektroden. Durch die größere Masse und die ebenfalls in größerer Menge benötigte Elektrodenpaste kam es bei einigen Probanden zu Bildartefakten, die deutlich über das Maß hinausgingen, das aus den Ergebnissen vorhergegangener Untersuchungen prognostiziert wurde.

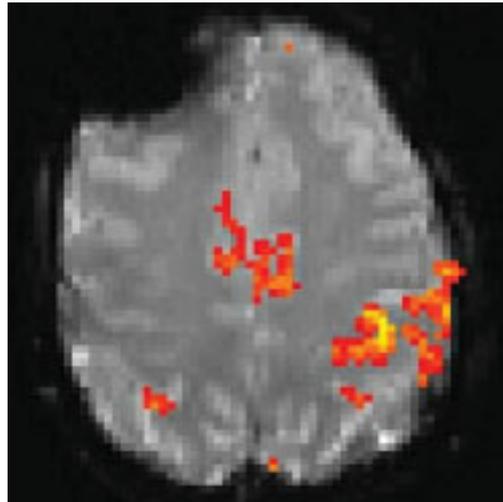


Abbildung 52: Suszeptibilitäts-Artefakte durch tDCS-Elektroden

Die Signalauslöschung im rechten Frontallappen entsteht durch Suszeptibilitäts-Artefakte in der Nähe der Gummielektrode und Elektrodenpaste, mit der diese Elektrode über der rechten Orbita befestigt wurde. Die Aktivierungen durch die motorische Aufgabe sind trotz der Auslöschungen deutlich zu erkennen.

Die Elektroden wurden auf der Kopfhaut über dem links-hemisphärischen Handareal und kontralateral über der Orbita angebracht. Wenn Auslöschungen durch die Elektroden auftraten, so waren diese durch die frontale Elektrode bedingt. Diese Auslöschungen erreichten bei einigen Probanden zwar den Kortex, jedoch nie Bereiche, in denen Aktivierungen durch motorische Aufgaben, wie sie in Versuchen für diese Arbeit durchgeführt wurden, zu erwarten sind.

5.2 Modulation der Ergebnisse neurofunktioneller MR-Tomografie durch tDCS

In dieser Studie wurde untersucht, inwieweit anhaltende neuronale Effekte der tDCS auch mit Hilfe der neurofunktionellen MRT nachgewiesen werden können. Grundidee für diese Arbeit war die Hypothese, daß anhaltende Veränderungen der Erregbarkeit des motorischen Handareals, wie sie mit der TMS nachgewiesen werden konnten (Nietsche 2000), bei willkürlichen Fingerbewegungen der entsprechenden Hand indirekt zu Veränderungen in der BOLD-Antwort führen.

Die neurofunktionelle MRT wurde mit der gleichen T_2^* -sensitiven EPI-Sequenz wie in den vorher beschriebenen Versuchen durchgeführt. Es wurden 10 axial orientierte 4 mm dicke Schichten aufgenommen, um mit diesem 4 cm starken Volumen das kortikale Handareal komplett abzudecken. Um eine BOLD-Antwort im primär motorischen Handareal der Probanden auszulösen, wurde ein einfaches motorisches Paradigma, die schon weiter oben beschriebene Fingerbewegungsaufgabe (SFO) im Block-Design gewählt. Die Fingerbewegungen waren jeweils für 12 Sekunden durchzuführen und wurden von 18 Sekunden ohne Bewegungen gefolgt. Diese Blöcke wurde 10 mal wiederholt, so daß sich eine Dauer von fünf Minuten für ein Telexperiment ergab.

Um die Frequenz der Fingerbewegungen in allen Teilversuchen konstant zu halten, wurde mit dem Projektionssystem ein blinkendes Kreuz projiziert, dessen Blinkfrequenz von 2 Hz als Takt für die Fingerbewegungen diene. Um dabei den visuellen Eindruck während der Stimulation und der Kontrollbedingung möglichst konstant zu halten, wurde auch hier ein mit 2 Hz blinkendes Kreuz gezeigt. Der einzige Unterschied bestand in der Ausrichtung des Kreuzes: während der Kontrollphasen war dieses Kreuz vertikal ausgerichtet. Das diagonale Kreuz diene den Probanden als Signal und Taktgeber für die geforderten Fingerbewegungen. Die Experimente zur Aktivierung des motorischen Kortex wurden dreimal durchgeführt. Das erste Experiment ohne vorherige tDCS diene als individuelles Kontrollexperiment. Nach diesem Experiment wurde für fünf Minuten eine tDCS mit einem konstanten Strom von 1 mA durchgeführt. Unmittelbar nach Ende der tDCS wurde das Experiment mit den Fingerbewegungen wiederholt. Da dieses Experiment insgesamt fünf Minuten dauerte, wurden im wesentlichen Effekte der tDCS erfaßt, die die Stimulation um einige Minuten überdauern. Nach weiteren zehn Minuten Pause wurde das Experiment ein drittes Mal

wiederholt, um zu prüfen, ob in dem Zeitintervall von 15 bis 20 Minuten nach tDCS noch immer andauernde Effekte gezeigt werden können.

Aus den mit der TMS durchgeführten Untersuchungen ist bekannt, daß das Invertieren der Flußrichtung des Stromes ebenfalls invertierte Effekte auf die Erregbarkeit des Kortex hat. Aus Sicherheitsgründen wurden jedoch bei keinem der Probanden an einem Tag beide Stromrichtungen getestet. Statt dessen wurde jeder Proband in zwei Sitzungen, die mindestens einen Tag auseinander lagen, untersucht. Um auch Trainingseffekte oder andere Effekte durch die Reihenfolge ausschließen zu können, wurde bei einer Hälfte der Probanden am ersten Tag die Anode über dem Motorkortex plaziert (anodale Stimulation) und bei der zweiten Sitzung entsprechend die Kathode (kathodale Stimulation). Bei der zweiten Hälfte der Versuchspersonen wurde diese Reihenfolge umgekehrt. Vor jeder Untersuchung im MR-Tomografen wurde mit Hilfe der TMS bestimmt, wo der motorische Kortex im Verhältnis zur Kopfoberfläche liegt. Dazu wurde die Position der TMS-Spule solange variiert, bis die maximale Amplitude eines MEP der rechten Handmuskulatur (Abduktor digiti minimi) erreicht wurde. An dieser Position, also über dem links-hemisphärischen Handareal, wurde eine Elektrode gesetzt während die zweite Elektrode über der linken Orbita plaziert wurde. Die Elektroden verblieben während der gesamten Untersuchung, also insbesondere während aller neurofunktionellen MR-Messungen, an diesen Positionen. Für die nur fünf Minuten dauernde tDCS wurden die Elektroden mit dem zehn Meter langen Anschlußkabel mit dem Stimulationsgerät verbunden. Die Stimulation mit dem konstanten Strom von 1 mA wurde von den Probanden als leichtes „Prickeln“ wahrgenommen. Die Richtung des Stromflusses konnte von den Probanden nicht unterschieden werden. Insgesamt wurden sechs Versuchspersonen untersucht. Die Auswertung der dynamischen MR-Bildserien erfolgte mit der weiter oben beschriebenen Korrelationsmethode und einer Rechteckfunktion, die um sechs Sekunden (drei Bilder) gegen das durchgeführte zeitliche Schema des Versuchsablaufs verschoben war. Die Anzahl der aktivierten Bildelemente, die sich bei dieser standardisierten Methode ergaben, wurde als Maß für die Aktivierung gewertet. Diese Zahl wurde sowohl als globales Maß (alle aktivierten Bildelemente in allen untersuchten Schichten) als auch für speziell definierte Regionen (ROIs) bestimmt. Als ROIs wurden das primär motorische Areal (M1) und das supplementär motorische Areal (SMA) gewählt, da für diese Regionen aus zahlreichen Studien bekannt ist, daß eine BOLD-Antwort bei der Ausführung von Fingerbewegungen erwartet werden kann. Alternativ wurde auch die Amplitude der BOLD-

Antwort (der funktionelle Kontrast) bestimmt. Da durch das Korrelationsverfahren und im Speziellen durch die Festlegung von Schwellenwerten aber eine enge Wechselwirkung zwischen Amplitude der Signalveränderung, dem damit berechneten Korrelationskoeffizienten und der Anzahl der als aktiviert angesehenen Bildelemente besteht, werden hier nur die Ergebnisse anhand der Anzahlen vorgestellt.

In der Abbildung 53 ist ein typisches Beispiel für die Ergebnisse unter Einfluß der kathodalen tDCS zu sehen. In der linken Spalte dieser Abbildung sind Aktivierungskarten eines Probanden dargestellt, wie sie vor der Anwendung der tDCS berechnet wurden. Die Aktivierungskarten stellen sich wie erwartet dar. Dazu gehören deutliche Aktivierungen im primär-motorischen Areal kontralateral zur bewegten Hand, ein weiteres Aktivierungszentrum in der SMA und einige wenige aktivierte Bildelemente in der ipsilateralen Hemisphäre. Die Aktivierungskarten, die direkt nach (0-5 min) der kathodalen tDCS mit dem gleichen Versuch erreicht wurden (mittlere Spalte), sehen auf den ersten Blick nahezu identisch aus.

Diese gute intraindividuelle Reproduzierbarkeit kann als Zeichen für die Reliabilität dieser Methode und die gute Qualität der Daten gewertet werden. Erst eine genauere Analyse der Bilder zeigt, daß die Aktivierungskarten nach tDCS fokussierter wirken, d.h. es sind weniger Bildelemente aktiviert und diese liegen nahezu ausschließlich in M1 und der SMA. Dieser Eindruck wird durch die Darstellung in der rechten Spalte noch verstärkt. In dieser Differenzkarte sind nur Bildelemente dargestellt, die in nur einem der beiden Versuche aktiviert waren. Dabei sind die Bildelemente, die nur vor der tDCS aktiviert waren in gelb, Bildelemente die nur nach der tDCS aktiviert sind in blau dargestellt. Das deutliche Überwiegen von gelb spricht dafür, daß vor der tDCS mehr Bildelemente durch die Fingerbewegungen aktiviert wurden als nach der tDCS.

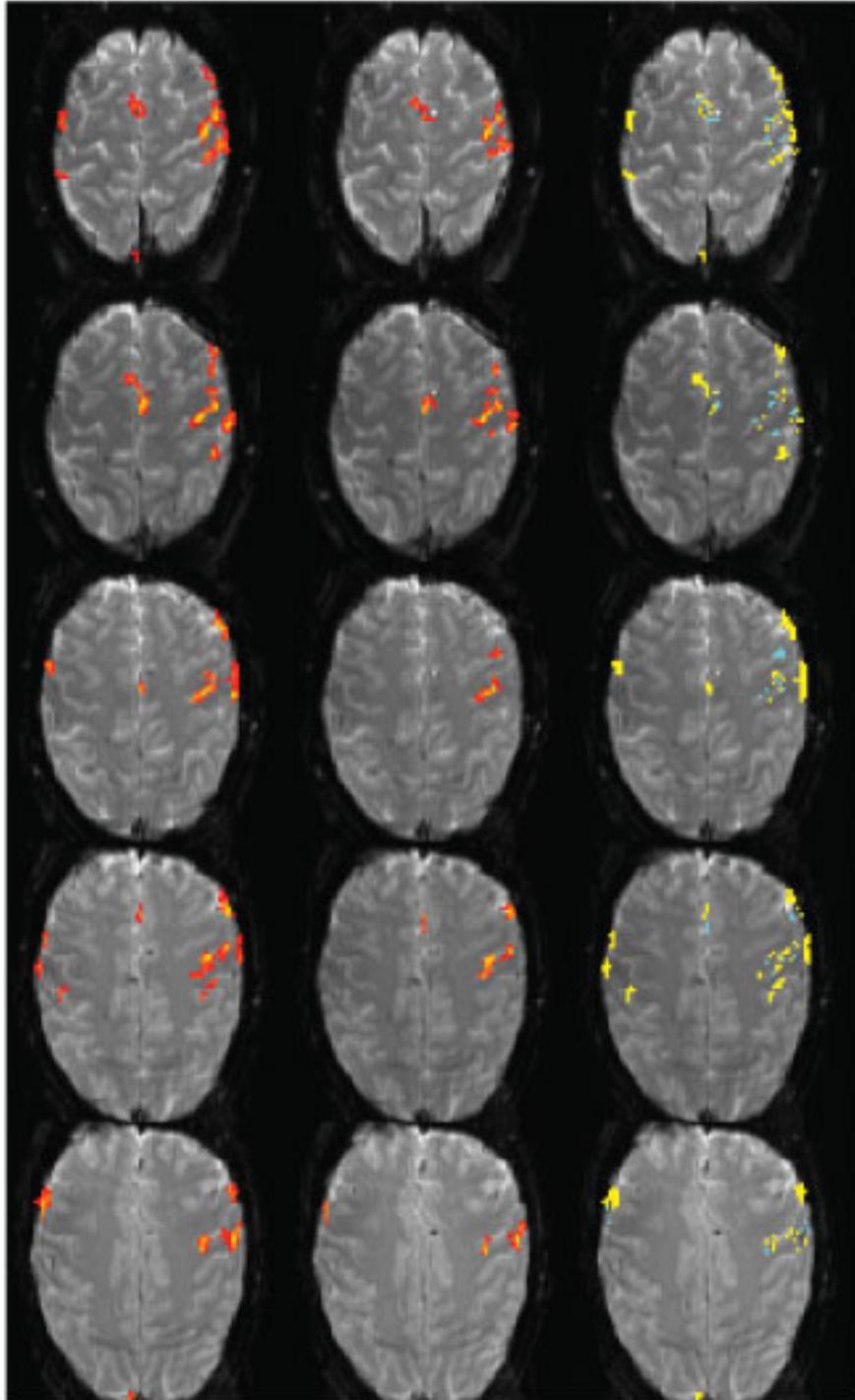


Abbildung 53: Aktivierungskarten für Fingerbewegungen vor und nach kathodaler tDCS

Dargestellt sind fünf zusammenhängende Schichten einer Versuchsperson, mit denen der motorische Kortex abgedeckt wird. In der linken Spalte werden die Aktivierungen gezeigt, die durch die Fingerbewegung vor der tDCS ausgelöst werden konnten. In der mittleren Spalte sind die entsprechenden Karten für den gleichen Versuch unmittelbar nach der kathodalen tDCS dargestellt. Um den Vergleich zu vereinfachen, sind in der rechten Spalte „binäre Differenzkarten“ dargestellt, d.h. es werden die Bildelemente dargestellt, die entweder nur vor (gelb) oder nur nach (blau) der tDCS aktiviert wurden. Die Vorherrschaft der gelben Bildelemente ist ein Hinweis darauf, daß die Anzahl der aktivierten Bildelemente nach kathodaler tDCS abnimmt.

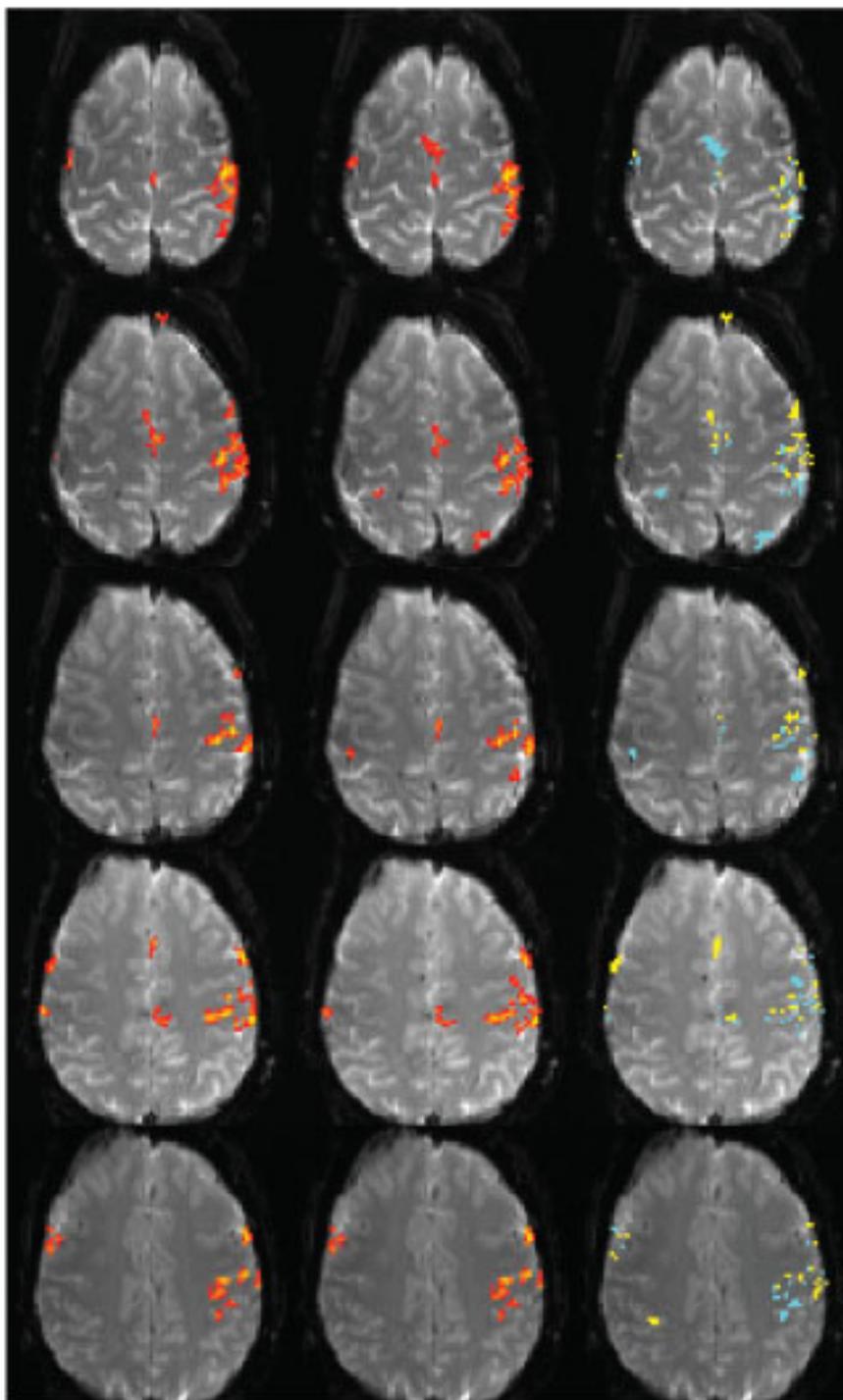


Abbildung 54: Aktivierungskarten für Fingerbewegungen vor und nach anodaler tDCS

der Versuchsperson wie in der Abbildung 53. In der linken Spalte werden die Aktivierungen vor der tDCS gezeigt. Die mittlere Spalte zeigt die Karten unmittelbar nach der anodalen tDCS. Die „binäre Differenzkarte“ in der rechten Spalte (vor tDCS = gelb, nur nach tDCS = blau) läßt keine eindeutige Tendenz erkennen.

In der Abbildung 54 sind dann die entsprechenden Aktivierungskarten der gleichen Versuchsperson bei den Versuchen mit anodaler Stimulation, die an einem anderen Tag durchgeführt wurden, dargestellt. Wieder sind in der linken Spalte Aktivierungskarten abgebildet, die aus einem Versuch unmittelbar vor der tDCS berechnet wurden. Die mittlere Spalte zeigt Aktivierungskarten aus dem Versuch, der unmittelbar nach Ende (0-5 min) der anodalen tDCS durchgeführt wurde. In den binären Differenzkarten (Farbkodierung wie oben, d.h. gelb: Aktivierung nur vor tDCS, blau nur nach der tDCS) ist kein eindeutiger Vorrang einer Farbe zu erkennen.

tDCS	ROI	vor tDCS	0-5 min nach tDCS	15-20 min nach tDCS
Kathodal	Global	1133 ± 425	701 ± 308**	818 ± 248*
	M1	77 ± 18	73 ± 9	78 ± 27
	SMA	87 ± 36	37 ± 29**	61 ± 29
Anodal	Global	788 ± 295	829 ± 547	895 ± 341
	M1	66 ± 32	73 ± 32	55 ± 39
	SMA	87 ± 61	83 ± 77	68 ± 67

Tabelle 2: Anzahl der aktivierten Bildelemente (Mittelwert ± Standardabweichung, n=6) für die Fingerbewegungsaufgabe vor und nach tDCS.

Die in der Tabelle angegebenen Werte sind gemittelte Anzahlen (\pm Standardabweichung), die durch die Fingerbewegungsaufgabe aktiviert wurden. Der Eindruck, der durch die oben gezeigten Aktivierungskarten einer Versuchsperson entstand, kann durch diese Gruppenergebnisse bestätigt werden. Für die kathodale tDCS ist die Anzahl der aktivierten Bildelemente unmittelbar nach (0-5 Minuten) der Stromstimulation im Vergleich zu dem Kontrollexperiment vor der tDCS statistisch signifikant (gepaarter t-Test) um 38% reduziert. Diese Reduktion scheint langsam wieder zurückzugehen, da in dem Versuch 15-20 Minuten nach der tDCS zwar immer noch eine signifikante Verminderung zu erkennen ist, diese jetzt aber nur noch 28% beträgt.

Die detailliertere ROI-Analyse zeigt bemerkenswerte regionale Unterschiede. Am wichtigsten erscheint dabei die Tatsache, daß die beschriebenen Unterschiede nicht in M1 gefunden werden konnten, obwohl mit der tDCS genau dieses Areal beeinflusst werden sollte. Im Gegensatz dazu konnten deutliche Unterschiede in der SMA beobachtet werden, die sich hoch

signifikant in einer Reduktion um 57% bei der Anzahl der aktivierten Bildelemente ausdrückte. Auch die Tendenz zur Erholung in dem späteren Experiment (15-20 Minuten) kann in der SMA ausgemacht werden, da die Reduktion dann nur noch 28% beträgt.

Im zweiten Teil der Tabelle werden dann die entsprechenden Zahlen für die anodale tDCS dargestellt. Keine signifikanten Tendenzen konnten durch die anodale tDCS aufgelöst werden. Lediglich eine geringfügige Tendenz zu mehr (5%) aktivierten Bildelementen nach der tDCS zeichnet sich ab, ohne daß diese sich regional zuordnen läßt.

Mit diesen Experimenten wurde erstmals gezeigt, daß neurofunktionelle MRT in der Lage ist, Modulationen der neuronalen Aktivität durch vorangegangene transkranielle Stimulation mit schwachem Gleichstrom nachzuweisen. Die Reduktion der BOLD-Antwort nach kathodaler tDCS ist in guter Übereinstimmung mit neurophysiologischen Daten zu beobachten, die von einer verminderten Erregbarkeit des motorischen Kortex berichten. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die Effekte nicht auf das stimulierte Areal begrenzt sind. Tatsächlich wurde die deutlichste Änderung nicht im stimulierten Areal (M1) gefunden, sondern in der SMA, also einem Areal, daß mit dem motorischen Kortex funktionell eng verbunden ist. Zusammen mit den Ergebnissen der TMS legt dieses Resultat folgende Interpretation nahe: Durch die tDCS wird die Schwelle, die zur Auslösung der Aktionspotentiale erreicht werden muß, verändert. Wie bei der TMS wird also ein Effekt erzielt, der die Weitergabe der neuronalen Informationen betrifft. In der SMA werden diese Effekte dann über die afferenten Verbindungen mit dem motorischen Kortex als eingehende Informationen wahrgenommen. Die beobachtete Modulation der BOLD-Antwort paßt also sehr gut zur schon weiter oben vorgestellten These (vgl. Abschnitt 4.4.3), daß die BOLD-Antwort vor allem eingehende neuronale Informationen widerspiegelt (Logothetis 2001). Damit wird aber indirekt auch gezeigt, daß mit der tDCS eine Modulation der axonalen Verbindungen bewirkt und somit zur Beeinflussung der neuronalen Plastizität benutzt werden kann.

Die Ergebnisse dieser Studie wurden bereits in einer Originalarbeit veröffentlicht (Baudewig 2001c).

5.3 Perspektiven der Kombination von tDCS und neurofunktioneller MR-Tomografie

Bei der tDCS handelt es sich um ein Verfahren, das erst seit wenigen Jahren zur nicht-invasiven Stimulation des menschlichen Kortex genutzt wird. Aufgrund der Effekte, die die

eigentliche Stimulation überdauern, wird diese Methode als vielversprechendes Instrument zur Untersuchung von Neuroplastizität am Menschen eingeschätzt (Nitsche 2000). Weitere Studien sind aber dringend erforderlich, da der Wirkungsmechanismus der tDCS noch weitgehend unbekannt ist. Für die kombinierte Anwendung der tDCS mit der neurofunktionellen MRT kann z.B. untersucht werden, inwieweit eine Verlängerung der tDCS ebenfalls eine Prolongierung der nachweisbaren BOLD-Effekte nach sich zieht. Ein weiterer wichtiger Schritt ist die simultane Anwendung der tDCS während der MRT. Aus Gründen der Sicherheit für die Versuchspersonen wurden bisher keine MR-Untersuchungen durchgeführt, wenn das tDCS-Gerät mit Hilfe langer Verbindungskabel mit den Stimulationselektroden verbunden war. Daher konnten keine unmittelbaren Effekte durch die tDCS aufgezeichnet werden. Da die tDCS während der Anwendung das Ruhemembranpotential der Neurone im stimulierten Kortexareal verändert und somit eine Veränderung der spontanen neuronalen Tätigkeit erwartet werden muß, ist vorstellbar, daß auch direkte Effekte der tDCS mit der BOLD-Methode gezeigt werden können. Dazu ist allerdings notwendig, die tDCS während der MRT durchzuführen.

Eine andere Perspektive für kombinierte Anwendungen von tDCS und fMRT ist die Untersuchung anderer Kortexareale. Da die Überprüfung der Erregbarkeit mit Hilfe der TMS nur im motorischen Areal möglich ist, benötigt man hier andere neurophysiologische oder neuropsychologische Methoden, um die Effekte der tDCS nachweisen zu können. Kombinierte Anwendungen der tDCS mit der fMRT können dann Informationen zur Lokalisation der beteiligten Hirnareale beitragen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Verfahren zur Anwendbarkeit neurophysiologischer Untersuchungsmethoden während der neurofunktionellen MRT entwickelt. Dazu wurden für die simultane EEG-Aufzeichnung sowie für die Kombination mit der TMS und tDCS jeweils angepasste Strategien erarbeitet, um technische Schwierigkeiten im starken Magnetfeld bzw. während der Bildgebung zu überwinden. In allen Fällen konnten Ansätze gefunden und erste Lösungen soweit realisiert werden, daß mit kombinierten Messungen am Menschen das Potential der multimodalen Untersuchungen für weitergehende neurowissenschaftliche Fragestellungen und klinische Anwendungen demonstriert werden konnte.

Um während der Bildgebung EEG-Signale in guter Qualität zu erhalten, wurden die MRT-Aufnahmen und EEG-Aufzeichnungen zeitlich verschachtelt. Für die Auswertung der dynamischen MRT-Serien wurde eine Referenzfunktion durch das Auftreten pathologischer Wellenformen im EEG definiert. Mit ihrer Hilfe konnten fokale Aktivitätsänderungen mit epileptogenen Entladungsmustern im EEG korreliert und räumlich zugeordnet werden. Die Kombination von EEG-Ableitungen und neurofunktioneller MRT birgt wegen der hohen Prävalenz der Epilepsie und der aufwendigen, prächirurgischen Diagnostik bei pharmakoresistenten Epilepsien ein erhebliches klinisches Potential. Eine weitere Anwendung der kombinierten EEG-fMRT ergibt sich beispielsweise für die Schlafforschung mit Hilfe geräuschreduzierter MRT-Verfahren. Ohne die Notwendigkeit peripherer Stimulation können schlaftypische EEG-Muster identifiziert und deren kortikale Generatoren lokalisiert werden.

In dieser Arbeit wurde erstmals gezeigt, daß hochfrequente TMS mit bis zu 10 Hz während der neurofunktionellen MRT durchführbar ist. Ein wesentliches Ergebnis dieser Untersuchungen ist das Ausbleiben einer hämodynamisch vermittelten Aktivierung nach unterschwelliger Stimulation. Bei überschwelliger TMS des motorischen Kortex, die zu Fingerbewegungen führt, ist dagegen eine klare Aktivierung des kortikalen sensomotorischen Systems zu erkennen. Aus diesen Resultaten wird geschlossen, daß die beobachteten Aktivierungen überwiegend die afferente Reizverarbeitung der induzierten Bewegungen widerspiegelt und weniger die durch die TMS ausgelösten Aktionspotentiale. Diese

Ergebnisse stehen im Einklang mit einem aktuellen Modell der Signalphysiologie in der fMRT, die die Relation zwischen neuronaler Tätigkeit und hämodynamischer Reaktion genauer beschreibt. Logothetis und Mitarbeiter konnten an Primaten mittels invasiver elektrophysiologischer Ableitungen und gleichzeitiger fMRT die beobachtbaren Aktivierungen den lokalen Feldpotentialen und damit der intrakortikalen Verarbeitung eingehender Reize zuordnen, nicht jedoch der Auslösung von Aktionspotentialen.

Bisher konnten Erregbarkeitsmodulationen nach tDCS nur mit der TMS nachgewiesen werden. In dieser Arbeit wurde erstmals mit einer unabhängigen Methode gezeigt, daß die tDCS kortikale Effekte verursacht, die mit fMRT-beobachtbaren Aktivierungen einhergehen. Darüber hinaus konnten wesentliche neue Informationen über die räumliche Verteilung der Effekte gewonnen werden. So ergab sich im primär-motorischen Kortex keine Veränderung der Aktivierung als Folge der tDCS. Dagegen wurden die fMRT-Aktivierungen im supplementär-motorischen Areal, das mit dem stimulierten Areal funktionell verbunden ist, durch die tDCS deutlich moduliert. Aus diesen Befunden kann gefolgert werden, daß die kortikale Verarbeitung eingehender Reize in primären Arealen weder von der TMS noch von der tDCS unterdrückt werden kann. In erster Linie scheinen transkranielle elektromagnetische Felder Ströme in axonalen Leitungsbahnen zu induzieren und damit für das veränderte Auftreten von Aktionspotentialen verantwortlich zu sein.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die vorliegende Arbeit neue Ansätze für die multimodale Erforschung des menschlichen Gehirns vorstellt. Durch die Verbindung von EEG und fMRT konnte eine Verbesserung der raumzeitlichen Auflösung für eine funktionelle Charakterisierung kortikaler Ereignisse erzielt werden. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise zum Wirkungsmechanismus der TMS sowie zur Modulation funktioneller Aktivitäten durch die tDCS. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern damit entscheidene Grundlagen, um sich sowohl weitergehenden neurowissenschaftlichen Fragen, beispielsweise zur neuronalen Plastizität, zu widmen als auch klinische Anwendungen insbesondere in der Epilepsiediagnostik voranzutreiben.

Literaturverzeichnis

- Adrian ED, Matthews BHC: **The Berger rhythm: potential changes from the occipital lobes in man.** Brain, 57: 355-384, 1934.
- Albert DJ: **The effects of polarizing currents on the consolidation of learning.** Neuropsychologia, 4: 65-77, 1966.
- Allen PJ, Josephs O, Turner R: **A method for removing imaging artifact from continuous EEG recorded during functional MRI.** Neuroimage, 12(2): 230-239, 2000.
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L: **Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 74(6): 458-462, 1989.
- Baker JR, Weiskoff RM, Stern CE, Kennedy DN, Jiang A, Kwong KK, Kolodny LB, Davis TL, Boxermann JL, Buchbinder BR, Wedeen VJ, Belliveau JW, Rosen BR: **Statistical assessment of functional MRI signal change.** Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition, 2, 626, 1994.
- Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS: **Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain.** Magn Reson Med, 30(2): 161-173, 1993.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: **Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.** Lancet, 1(8437): 1106-1107, 1985.
- Belliveau JW, Rosen BR, Kantor HL, Rzedzian RR, Kennedy DN, et al.: **Functional cerebral imaging by susceptibility-contrast NMR.** Magn Reson Med, 14(3): 538-546, 1990.
- Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR: **Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging.** Science, 254(5032): 716-719, 1991.
- Berger H.: **Über das Elektrenkephalogramm des Menschen.** Arch Psychiat, 99: 555-574, 1929.
- Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT: **The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects.** JPhysiol, 172: 369-382, 1964.
- Birbaumer N, Schmidt RF: **Allgemeine Physiologie der Großhirnrinde** in: Physiologie des Menschen, Berlin, 27. Auflage, 128-140, 1997.
- Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K, Rothman D, McCarthy G, Ellermann JM, Hyder F, Rattner Z, Shulman RG: **Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging.** Proc Natl Acad Sci U S A, 89(22): 11069-11073, 1992.

- Bogdanov OV, Pinchuk DYU, Pisarkova EV, Shelyakin AM, Sirbiladze KT: **The use of the method of transcranial micropolarization to decrease the severity hyperkineses in patients with infantile cerebral palsy.** Neurosci Behav Physiol, 24(5): 442-445, 1994.
- Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, Speer AM, Vincent DJ, Dannels W, George MS: **Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI.** Neuroreport, 8(11): 2535-253, 1997.
- Bohning DE, Shastri A, McGavin L, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, George MS: **Motor cortex brain activity induced by 1-Hz transcranial magnetic stimulation is similar in location and level to that for volitional movement.** Invest Radiol, 35(11): 676-683, 2000.
- Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, Lorberbaum JP, Andersen SW, Dannels WR, Haxthausen EU, Vincent DJ, George MS: **Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation.** Invest Radiol, 33(6): 336-340, 1998.
- Bohning DE, Shastri A, Wassermann EM, Ziemann U, Lorberbaum JP, Nahas Z, Lomarev MP, George MS: **BOLD-f MRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS).** J Magn Reson Imaging, 11(6): 569-574. 2000.
- Bonmassar G, Hadjikhani N, Ives JR, Hinton D, Belliveau JW: **Influence of EEG electrodes on the BOLD fMRI signal.** Hum Brain Mapping, 14(2): 108-115, 2001.
- Bonmassar G, Van De Moortele PF, Purdon P, Jaaskelainen I, Ives JR, Vaughan TJ, Ugurbil K, Belliveau JW: **7 Tesla Interleaved EEG and fMRI Recordings: BOLD measurements.** NeuroImage, 13 (6) Part 2: 1127, 2001.
- Bortz J, Lienert GA Boehnke K: **Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.** Springer, Berlin, 1990
- Buxton RB, Frank LR: **A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation.** J Cereb Blood Flow Metab, 17(1): 64-72, 1997.
- Caton R: **The Electric Currents of the Brain.** British Medical Journal, 2: 278, 1875.
- Chen Q, Keenan J, Ives J, Kauffman T, Edelman R, Schaug G, Pascual-Leone A: **Technical Problems and Safety of applying transcranial magnetic stimulation within the MRI environment.** NeuroImage, 9(6) Part 2: 224, 1999.
- Cohen MS: **Rapid MRI and Functional Applications.** In: Brain Mapping The Methods, San Diego, 223- 255, 1996.
- Creutzfeldt OD, Fromm GH, Kapp H: **Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity.** Experimental Neurology, 5: 436-452, 1962.

- Dechent P, Frahm J: **Direct mapping of ocular dominance columns in human primary visual cortex.** Neuroreport, 11(14): 3247-3249, 2000.
- Dressler D, Voth E, Feldmann M, Benecke R: **Safety aspects of transcranial brain stimulation in man tested by single photon emission-computed tomography.** Neurosci Lett, 119(2): 153-155, 1990.
- Dudel J: **Informationsvermittlung durch elektrische Erregung** in: Physiologie des Menschen, Berlin, 27. Auflage, 20-42, 1997.
- Dymond AM, Coger RW, Serafetinides EA: **Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy.** Biol Psychiatry, 10(1): 101-104, 1975.
- Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Birbaumer N: **The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans.** Int J Neurosci, 14(1-2): 101-114, 1981.
- Fehlings MG, Tator CH: **The effect of direct current field polarity on recovery after acute experimental spinal cord injury.** Brain Res, 579(1): 32-42, 1992.
- Felblinger J, Müri RM, Rösler KM, Jung B, Hess CW, Boesch C: **EEG and visually evoked potential recordings in a MR environment.** Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Fifth Scientific Meeting and Exhibition, 3: 1650, 1995.
- Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, Martin C, Jerabek P: **Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS.** Neuroreport, 8(12): 2787-2791, 1997.
- Fox PT and Raichle ME: **Stimulus rate dependence of regional cerebral blood flow in human striate cortex, demonstrated by positron emission tomography.** J. Neurophysiol, 51(5): 1109-1120, 1984.
- Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Kleinschmidt A, Böcker H: **Brain or Vein – Oxygenation or Flow? On Signal Physiology in Functional MRI of Human Brain Activation.** NMR Biomed, 7: 45-53, 1994.
- Fransson P, Kruger G, Merboldt KD, Frahm J: **Temporal and spatial MRI responses to subsecond visual activation.** Magn Reson Imaging, 17(1): 1-7, 1999.
- Friston KJ, Worsley KJ, Frackowiak RSJ, Mazziotta JC, Evans-AC: **Assessing the significance of focal activations using their spatial extent.** Hum Brain Mapp, 1, 210-220, 1994.
- Gartside IB: **Mechanisms of sustained increases of firing rate in the rat cerebral cortex after polarization: Reverberating circuits or modification of synaptic conductance?** Nature, 220: 382-383, 1968.
- Gartside IB: **Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: Role of protein synthesis.** Nature, 220: 383-384, 1968.

- George MS, Lisanby SH, Sackeim HA: **Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry.** Arch Gen Psychiatry, 56(4): 300-311, 1999.
- Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG: **Stimulation over the human supplementary motor area interferes with the organization of future elements in complex motor sequences.** Brain, 120 (9): 1587-1602, 1997.
- Glover GH: **Simple analytic spiral K-space algorithm.** Magn Reson Med, 42(2): 412-415, 1999.
- Goldman RI, Stern JM, Engel J Jr, Cohen MS: **Acquiring simultaneous EEG and functional MRI.** Clin Neurophysiol, 111(11): 1974-1980, 2000.
- Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO, Ter-Pogossian MM: **The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time.** Stroke, 5: 630-639, 1974.
- Hattori Y, Moriwaki A, Hori Y: **Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex.** Neurosci Lett, 116(3): 320-324, 1990.
- Hill RA, Chiappa KH, Huang-Hellinger F, Jenkins BG: **EEG during MR imaging: differentiation of movement artifact from paroxysmal cortical activity.** Neurology, 45(10): 1942-1943, 1995.
- Hoffmann A, Jager L, Werhahn KJ, Jaschke M, Noachtar S, Reiser M: **Electroencephalography during functional echo-planar imaging: detection of epileptic spikes using post-processing methods.** Magn Reson Med, 44(5): 791-798, 2000.
- Hoge RD, Atkinson J, Gill B, Crelier GR, Marrett S, Pike GB: **Investigation of BOLD signal dependence on cerebral blood flow and oxygen consumption: the deoxyhemoglobin dilution model.** Magn Reson Med, 42(5): 849-863, 1999.
- Holshouser BA, Hinshaw DB Jr, Shellock FG: **Sedation, anesthesia, and physiologic monitoring during MR imaging: evaluation of procedures equipment.** J Magn Reson Imaging, 3(3): 553-558, 1993.
- Hyder F, Shulman RG, Rothman DL.: **A model for the regulation of cerebral oxygen delivery.** J Appl Physiol, 85(2): 554-564, 1998.
- Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Ruohonen J, Karhu J, Aronen HJ, Naatanen R, Katila T: **Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity.** Neuroreport, 8(16): 3537-3540, 1997.
- Ingvar DH, Philipson L: **Distribution of cerebral blood flow in the dominant hemisphere during motor ideation and motor performance.** Ann Neurol, 2(2), 230-237, 1977.
- Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y: **Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain.** Brain Res, 684 (2) : 206-208, 1995.

- Ives JR, Warach S, Schmitt F, Edelman RR, Schomer DL: **Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI.** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 87(6): 417-420, 1993.
- Jaeger D, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumer N: **The effects of externally applied transephalic weak direct currents on lateralization in choice reaction tasks.** *J Psychophysiol*, 1: 127-133, 1987.
- James W. **Principles of Psychology.** Henry Holt, New York, 1890.
- Josephs O, Athwal BS, Mackinnon C, Rothwell J, Turner R: **Transcranial magnetic stimulation with simultaneous undistorted functional magnetic resonance imaging.** *Proc Intl Soc Magn Reson Med*, 7 1696, 1999.
- Jung R, Kornmueller AE: **Eine Methodik der Ableitung lokalisierter Potentialschwankungen aus subcorticalen Hirngebieten** *Arch für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 109: 1-30, 1938.
- Kleinschmidt A, Nitschke MF, Frahm J: **Somatotopy in the human motor cortex hand area. A high-resolution functional MRI study.** *Eur J Neurosci*, 9(10): 2178-2186, 1997.
- Kleinschmidt A, Requardt M, Merboldt KD, Frahm J. **On the use of temporal correlation coefficients for magnetic resonance imaging of functional brain activation. Individualized thresholds and spatial response delineation.** *J Imag Sys Technol*, 6: 238-244, 1995.
- Krakow K, Allen PJ, Lemieux L, Symms MR, Fish DR: **Methodology: EEG-correlated fMRI.** *Adv Neurol*, 83: 187-201, 2000.
- Kreyszik, E. **Statistische Methoden und ihre Anwendung.** Vandenhoeck&Ruprecht, Göttingen 1965.
- Krüger G, Kleinschmidt A, Frahm J: **Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex.** *Magn Reson Med*, 35(6): 797-800, 1996.
- Lauck G, von Smekal A, Wolke S, Seelos KC, Jung W, Manz M, Luderitz B: **Effects of nuclear magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers.** *Pacing Clin Electrophysiol*, 18(8): 1549-1555, 1995.
- Lazeyras F, Zimine I, Blanke O, Perrig SH, Seeck M: **Functional MRI with simultaneous EEG recording: feasibility and application to motor and visual activation.** *J Magn Reson Imaging*, 13(6): 943-948, 2001.
- Lemieux L, Allen PJ, Franconi F, Symms MR, Fish DR: **Recording of EEG during fMRI experiments: patient safety.** *Magn Reson Med*, 38(6): 943-952, 1997.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A: **Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal.** *Nature*, 412(6843): 150-157, 2001.

- Lolas F: **Brain polarization: behavioral and therapeutic effects.** Biol Psychiatry, 12(1): 37-47, 1977.
- Merboldt KD, Fransson P, Bruhn H, Frahm J: **Functional mri of the human amygdala?** Neuroimage, 14(2): 253-257, 2001.
- Merton PA, Morton HB: **Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject.** Nature, 285(5762): 227, 1980.
- Mills KR, Murray NM, Hess CW: **Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications.** Neurosurgery, 20(1): 164-168, 1987.
- Moriwaki A: **Polarizing currents increase noradrenaline-elicited accumulation of cyclic AMP in rat cerebral cortex.** Brain Res, 544(2): 248-252, 1991.
- Mosso A. **Ueber den Kreislauf des Blutes im Menschlichen Gehirn.** von Veit, Leipzig, 1881.
- Müri RM, Felblinger J, Rosler KM, Jung B, Hess CW, Boesch C: **Recording of electrical brain activity in a magnetic resonance environment: distorting effects of the static magnetic field.** Magn Reson Med, 39(1): 18-22, 1998.
- Nahas Z, Lomarev M, Roberts DR, Shastri A, Lorberbaum CT, McConnell K, Vincent DJ, Li X, George MS, Bohning DE: **Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent bilateral effects and measured by interleaved BOLD MRI.** Biol Psychiatry, im Druck.
- Nitsche MA, Paulus W: **Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation.** J Physiol, 527 (3): 633-639, 2000.
- Noll DC, Cohen JD, Meyer CH, Schneider W., **Spiral K-space MR imaging of cortical activation.** J Magn Reson Imaging, 5(1): 49-56, 1995.
- Ogawa S, Lee TM: **Magnetic resonance imaging of blood vessels at high magnetic fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation.** Magn Reson Med, 16 (1), 9-18, 1990.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M: **Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation.** Neurology, 44(5): 892-898, 1994.
- Pauling L, Coryell CD: **The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonooxyhemoglobin.** Proc Natl Acad Sci U S A, 22, 210-216, 1936.
- Paulus W, Korinth S, Wischer S, Tergau F: **Differential inhibition of chromatic and achromatic perception by transcranial magnetic stimulation of the human visual cortex.** Neuroreport, 10(6): 1245-1248, 1999.

- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC: **Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex.** J Neurophysiol, 79(2): 1102-1107, 1998.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC: **Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex.** J Neurosci, 17(9): 3178-3184, 1997.
- Paus T: **Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation.** Neuropsychologia, 37(2): 219-224, 1999.
- Penfield W, Jasper H: **Epilepsy and the Functional Anatomy of the Brain.** Brown & Co, Boston, 1954.
- Perneger TV: **What's wrong with Bonferroni adjustments.** BMJ, 316(7139): 1236-1238, 1998.
- Phelps ME, Kuhl DE, Maziotta JC: **Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans.** Science, 211: 1445-1448, 1981.
- Pomeranz B, Campbell JJ: **Weak electric current accelerates motoneuron regeneration in the sciatic nerve of ten-month-old rats.** Brain Res, 603(2): 271-278, 1993.
- Prichard J, Rothmann D, Novotny E, et al. : **Lactate rise detected by ¹H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation.** Proc Natl Acad Sci U S A, 88: 5829-5831, 1991.
- Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS: **Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method.** J ECT, 14(1): 25-27, 1998.
- Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M: **Polarization of the human motor cortex through the scalp.** Neuroreport, 9(10): 2257-2260, 1998.
- Purpura DP, McMurtry JG: **Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex.** J Neurophysiol, 28: 166-185, 1965.
- Redfearn JWT Lippold OCJ, Costain R: **A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders.** British Journal of Psychiatry, 110: 773-785, 1964.
- Rosen BR, Belleveau JW, Chien D: **Perfusion Imaging by nuclear magnetic resonance.** Magn Reson Q, 5(4): 263-281, 1989.
- Rosen SC, Stamm JS: **Transcortical polarization: facilitation of delayed response performance by monkeys.** Exp Neurol, 35(2): 282-289, 1972.
- Rothman KJ: **No adjustments are needed for multiple comparisons.** Epidemiology, 1(1): 43-46, 1990.

- Roy CS and Sherrington CS: **On the regulation of the blood-supply of the brain.** J. Physiol, 11: 85-108, 1890.
- Rush S, Driscoll DA: **Current distribution in the brain from surface electrodes.** Anesth Analg, 47(6): 717-723, 1968.
- Sander D, Meyer BU, Roricht S, Klingelhofer J: **Effect of hemisphere-selective repetitive magnetic brain stimulation on middle cerebral artery blood flow velocity.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 97(1): 43-48, 1995.
- Savoy RL, Badettini PA, O'Craven KM, Kwong KK, Davis TL, Baker JR, Weiskoff RM, Rosen BR: **Pushing the temporal resolution of fMRI: Studies of very brief visual stimuli, onset variability and asynchrony, and stimulus-correlated changes in noise.** Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition, 2: 450, 1995.
- Shastri A, George MS, Bohning DE: **Performance of a system for interleaving transcranial magnetic stimulation with steady-state magnetic resonance imaging.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl, 51: 55-64, 1999.
- Shellock FG, Kanal E: **Burns associated with the use of monitoring equipment during MR procedures.** J Magn Reson Imaging, 6(1): 271-272, 1996.
- Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Pissar'kova EV, Pakhomova ZM, Bogdanov OV: **Effects of transcranial micropolarization of the frontal cortex on the state of motor and cognitive functions in extrapyramidal pathology.** Neurosci Behav Physiol, 28(4): 468-471, 1998.
- Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B: **Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease.** Neuroreport, 10(3): 589-594, 1999.
- Siebner HR, Willoch F, Peller M, Auer C, Boecker H, Conrad B, Bartenstein P.: **Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation.** Neuroreport, 9(5): 943-948, 1998.
- Siebner HR, Takano B, Rossmeier C, Drzega A, Peinemann A, Conrad B, Schwaiger M: **Frequency-dependent increase in functional activation in the primary motor hand area during repetitive transcranial magnetic stimulation – aparametric PET study.** NeuroImage, 11: 779, 2000.
- Sijbersa J, Van Audekerke J, Verhoye M, Van der Linden A, Van Dyck D: **Reduction of ECG and gradient related artifacts in simultaneously recorded human EEG/MRI data.** Magn Reson Imaging, 18(7): 881-886, 2000.
- Stark DD, Bradley WG: **Magnetic Resonance Imaging Volume I** Mosby, St. Louis, dritte Auflage 1999.

- Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ: **Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy.** Lancet, 353(9171): 2209, 1999.
- Terzuolo CA and Bullock TH: **The measurement of imposed voltage gradient adequate to modulate neuronal firing.** Proc.Nat. Acad. Sci., 42: 687, 1956.
- Walsh V, Rushworth M: **A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology.** Neuropsychologia, 37(2): 125-35, 1999.
- Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG: **Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 85(1): 1-8, 1992.
- Wassermann EM: **Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 108(1): 1-16, 1998.
- Weiss SR, Eidsath A, Li XL, Heynen T, Post RM: **Quenching revisited: low level direct current inhibits amygdala-kindled seizures.** Exp Neurol, 154(1): 185-192, 1998.
- Wu D, Levin JS: **Evaluation of non- parametric statistical measures and data clustering for funtional MR data analysis.** Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Third Scientific Meeting and Exhibition, 2: 629, 1994
- Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P: **Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark.** Brain, 120 (1): 141-157, 1997.
- Zschocke S: **Klinische Elektroenzephalographie.** Springer, Berlin, 1995.

Eigene Publikationen

Artikel

- Baudewig J, Siebner RH, Bestmann S, Tergau F, Tings T, Paulus W, Frahm J: **Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS).** Neuroreport; 12(16) (in Druck), 2001a.
- Baudewig J, Bittermann HJ, Paulus W, Frahm J: **Simultaneous EEG and functional MRI of epileptic activity: A case report.** Clinical Neurophysiology, 112: 1196-1200, 2001b.
- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J: **Regional Modulation of BOLD MRI Responses to Human Sensorimotor Activation by Transcranial Direct Current Stimulation.** Magnetic Resonance in Medicine, 45: 196-201, 2001c.
- Baudewig J, Paulus W, Frahm J: **Artifacts Caused by Transcranial Magnetic Stimulation Coils and EEG Electrodes in T2*-Weighted Echo-Planar Imaging.** Magn Reson Imaging, 18(4): 479-84, 2000a.
- Herrerdorf G, Steinhoff BJ, Kollé R, Baudewig J, Bittermann HJ, Kurth C, Paulus W: **Dipol-Quellen-Analyse und 3-Dimensionale-MR-Tomographie bei Patienten mit fokalen Epilepsien.** Neurophysiol. Lab., 22(1): 14-22, 2000b.
- Herrerdorf G, Steinhoff BJ, Kollé R, Baudewig J, Waberski TD, Buchner H, Paulus W: **Dipole-source analysis in a realistic head model in patients with focal epilepsy.** Epilepsia, 41(1): 71-80, 2000c.
- Kunkel M, Freundenthaler N, Steinhoff BJ, Baudewig J, Paulus W: **Spatial-frequency-related efficacy of visual stabilisation of posture.** Exp Brain Res, 121(4): 471-477, 1998a.
- Haug BA, Baudewig J, Paulus W: **Selective activation of human cortical area V5A by a rotating visual stimulus in fMRI; implication of attentional mechanisms.** Neuroreport, 9 (4): 611-614, 1998b.
- Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W: **Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs.** Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 105(6): 430-437, 1997a.
- Rieckmann P, Altenhofen B, Riegel A, Baudewig J, Felgenhauer K: **Soluble adhesion molecules (sVCAM-1 and sICAM-1) in cerebrospinal fluid and serum correlate with MRI activity in multiple sclerosis.** Ann Neurol, 41(3): 326-333, 1997b.

Buchbeiträge

- Haug BA, Baudewig J, Xu X, Yazawa S, Nagamine T, Paulus W, Shibasaki H: **Functional MRI confirms MEG finding of an exclusive 2-dipole model representing bilateral human visual area V5A when using a velocity-modulated windmill stimulus.** in: Yoshimoto T, Kotani M, Kuriki S, Karibe H, Nakasato N (eds.): Recent Advances in Biomagnetism. Tohoku University Press, Sendai, 573-576, 1999.
- Paulus W, Kolle R, Baudewig J, Freudenthaler J, Finkenstaedt M, Rustenbeck HH: **Source Analysis of Color-Evoked Potentials in a Realistic Head Model Confirmed by Functional MRI:** in: Color Vision - Perspectives from Different Disciplines, Walter de Gruyter & Co. Berlin - New York, 1998.

Tagungsbeiträge

- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J: **Preceding Transcranial Direct Current Stimulation Modulates BOLD MRI Responses to Sensorimotor Activation in Humans.** NeuroImage, 13 (6) Part 2: 1127, 2001a.
- Baudewig J, Siebner HR, Bestmann S, Tergau F, Tings T, Paulus W, Frahm J: **Is BOLD MRI sensitive to cortical activation by transcranial magnetic stimulation?** NeuroImage, 13 (6) Part 2: 1126, 2001b.
- Baudewig J, Bittermann HJ, Paulus W, Frahm J: **Simultaneous EEG and functional MRI of epileptic activity: A case report.** Proc. Int. Soc. Magn. Med., Abstr.: 1309, 2001c.
- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J: **Transcranial Direct Current Stimulation Modulates BOLD MRI Responses in Humans.** Proc. Int. Soc. Magn. Med., Abstr.: 1275, 2001d.
- Baudewig J, Nitsche MA, Paulus W, Frahm J: **Regionale Modulation der BOLD-MRI-Antwort nach senso-motorischer Aktivierung durch transkranielle Gleichstrom-Stimulation.** Klinische Neurophysiologie, 31 (3): 156, 2000a.
- Baudewig J, Paulus W, Frahm J: **Artifacts Caused by Transcranial Magnetic Stimulation Coils and EEG Electrodes in T2*-Weighted Echo-Planar Imaging.** Proc. Int. Soc. Magn. Med., Abstr.: 1716, 2000b.
- Bittermann HJ, Baudewig J, Steinhoff BJ: **Clinical and subclinical focal activity in simple partial seizures demonstrated by fMRI.** EPILEPSIA 40 Suppl. 7: 179-180, 1999a.
- Heyden M, Lund M, Baudewig J, Seipelt M, Schmalz T, Geese R, Reimers CD: **Korrelation von Volumen und Kraft der Planarfexoren.** Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, Jahrgang 50 Sonderheft: 19, 1999b.
- Wenderhold JG, Rühl C, Herrerdorf G, Baudewig J, Steinhoff BJ, Reimers CD: **Sauerstoffsättigung des M.biceps brachii unter isometrischer Belastung bei trainierten und untrainierten Frauen und Männern.** Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, Jahrgang 50 Sonderheft: 18, 1999c.

- Paulus W, Baudewig J, Sommer M, Steinhoff B, Tergau F, Ziemann U: **Pharmacologica modulation of human motor cortex excitability assessed by transcranial magnetic stimulation.** Proceedings of the 26th Göttingen Neurobiology Conference, Volume I: 62; 1998a.
- Haug BA, Baudewig J, Shibasaki H: **Human visual motion area V5A studied by functional magnetic resonance imaging (fMRI) and 122 channel magnetoencephalography (MEG).** Europ J Physiol, Suppl. 435 (6): 166, 1998b.
- Baudewig J, Paulus W: **A note on fMRI analysis with correlation coefficients: Determination of significance levels and comparison to t-test.** NeuroImage, 7 (4) Part 2: 761, 1998c.
- Baudewig J, Boucsein K, Exner C, Höschel K, Irle E, Paulus W: **Functional magnetic resonance imaging of posterior hippocampus during visual associative learning.** NeuroImage, 7 (4) Part 2: 845, 1998d.
- Baudewig J, Haug BA, Paulus W: **Activation of Area V5A and the influence of attention: An fMRI Study.** Proc. Int. Soc. Magn. Med., Abstr., 1540, 1998e.
- Baudewig J, Kunkel M, Haug BA, Finkenstaedt M, Paulus W: **Localisation of the central sulcus by fMRI and median nerve stimulation.** Electroencephalogr clin Neurophysiol 1997; 103 (1): 83, 1997a
- Baudewig J, Kunkel M, Paulus W: **Distribution of cortical activity in motor and sensory tasks focusing on the median nerve: a fMRI Study.** Proc. Int. Soc. Magn. Med., Abstr.: 702, 1997b.
- Baudewig J, Eicke MB, Haug BA, Paulus W, Reimers CD, Steinhoff BJ, Ziemann U: **NEURONET: Computer-Based Documentation of Neurophysiological Data.** The Future of Health Information Management, MMV, München: 115, 1996.
- Kolle R, Paulus W, Bötzel K, Baudewig J: **Time course and topography of premovement potentials in man: Bereitschaftspotential and CNV.** Human Brain Mapping, Supplement 1: 305, 1995a.
- Baudewig J, Eicke MB, Haug BA, Paulus W, Reimers CD, Steinhoff BJ, Wenig P, Ziemann U: **Computer-based documentation of neurophysiological data.** Electroencephalogr clin Neurophysiol, 97 (4): 169, 1995b.

Lebenslauf

Ich wurde am 27. Februar 1961 als drittes Kind der Eheleute Traude Baudewig, geborene Christiansen, und Herbert Baudewig geboren. Von 1967 bis 1971 besuchte ich die Grundschule in Schobüll bei Husum und anschließend bis 1977 die Realschule in Husum. Nach dem Erwerb der mittleren Reife absolvierte ich dann den 2-jährigen Vorbereitungsdienst zum Finanzbeamten in der mittleren Laufbahn bei der Landesfinanzverwaltung Schleswig-Holstein. Von 1979-1980 war ich als Finanzbeamter in Flensburg tätig. In den Jahren 1980–1983 besuchte ich das Fachgymnasium –wirtschaftlicher Zweig- in Husum und erwarb dort das Abitur. Mein Studium der Mathematik begann ich 1984 in Göttingen und erreichte 1987 das Vordiplom. Nach Anfertigung meiner Diplomarbeit mit dem Thema „Vektorraumbündel und Homotopiegruppen von Sphären“ unter der Betreuung von Prof. L. Smith schloß ich das Studium 1991 ab. Anschließend war ich ein Jahr lang als wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Abt. Medizinische Statistik an der Universität Göttingen beschäftigt, wo ich schon während meines Mathematikstudium als wissenschaftliche Hilfskraft tätig war. Von 1993 bis 2001 war ich in unterschiedlichen Beschäftigungsverhältnissen in der Abteilung Klinische Neurophysiologie im Universitätsklinikum Göttingen, Leitung Prof. Dr. W. Paulus, angestellt. Von 1999 bis 2001 war ich in einer Kooperation der Abteilung Klinische Neurophysiologie mit der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie tätig. Seit dem Sommer 2001 bin ich ausschließlich bei der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH beschäftigt. Hier entstand auch unter Anleitung von Prof. Dr. J. Frahm, dem Geschäftsführer und wissenschaftlichen Leiter dieser Institution, die vorliegende Arbeit.

