

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Fokalität und Frequenzabhängigkeit der vaskulären Antwort bei visueller Stimulation mit der Nahinfrarotspektroskopie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae
(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Daniela Knauer
aus Magdeburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Villringer
 2. Prof. Dr. I. Wartenburger
 3. Prof. Dr. M. Kohl-Bareis

Datum der Promotion: 24.04.2009

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen und Methoden	5
2.1	Über den visuellen Kortex	5
2.2	Physikalische Grundlagen	8
2.2.1	Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie	8
2.2.2	Lambert-Beer-Gesetz	11
2.3	Experimentaufbau	12
2.3.1	Laser-Detektor-Modul	12
2.3.2	Messgeometrie	14
2.3.3	Ansteuerung und Dateneinzug	16
2.3.4	Messablauf	18
2.4	In vivo Studien	20
2.4.1	Untersuchung der Fokalität	20
2.4.2	Untersuchung der Frequenzabhängigkeit	21
2.5	Die Auswertung	22
2.5.1	Fouriertransformation	22
2.5.2	Allgemeines Lineares Modell	23
2.5.3	Boxplots	24
2.5.4	Analysemethoden	25

3 Ergebnisse	27
3.1 Datenverarbeitung	27
3.2 Untersuchung der Fokalität	31
3.3 Untersuchung der Frequenzabhängigkeit	40
3.3.1 Frequenzabhängigkeit bei Halbfeldstimulation	41
3.3.2 Statistische Auswertung für die Halbfeldstimulation	46
3.3.3 Frequenzabhängigkeit bei Ganzfeldstimulation	52
3.3.4 Statistische Auswertung für die Ganzfeldstimulation	56
4 Diskussion	59
4.1 Einordnung der Ergebnisse	59
4.2 Interpretation der Ergebnisse	65
4.3 Bewertung der Ergebnisse	68
5 Zusammenfassung	71
Literaturverzeichnis	73
Glossar	85

Abbildungsverzeichnis

1.1	Topografische Aufnahme des okzipitalen Kortex	2
2.1	Variabilität von V1 und V2	7
2.2	Extinktionskoeffizienten in Abhängigkeit von der Wellenlänge	9
2.3	Foto des Messaufbaus	12
2.4	Blockschaltbild für den NIRS-Imager	13
2.5	Reihenfolge der Laseranschaltung	17
2.6	Anbringung des Pads	19
2.7	Stimulationsparadigma Halbfeld	21
2.8	Stimulationsparadigma Ganzfeld	22
2.9	Boxplot	24
2.10	Statistische Testverfahren	25
3.1	Messpositionen	28
3.2	Designmatrix Fokalität	31
3.3	Modell der hämodynamischen Antwortfunktion	33
3.4	Topografische Darstellung bei visueller Halbfeldstimulation	34
3.5	Fokalität der vaskulären Antwort	37
3.6	Lage der z-Werte	38
3.7	Mittlerer Verlauf im Halbfeldexperiment, rechte Kortexhälfte	39
3.8	Mittlerer Verlauf im Halbfeldexperiment, linke Kortexhälfte	40
3.9	Designmatrix Halbfeldexperiment	41
3.10	Halbfeldexperiment deoxy-Hb kontralateral bei Stimulation rechts	44

3.11	Halbfeldexperiment oxy-Hb bei Stimulation rechts	45
3.12	Halbfeldexperiment bei Stimulation rechts, alle signifikanten Verläufe	46
3.13	Boxplot Halbfeldexperiment bei Stimulation rechts, kontralateral	47
3.14	Boxplot Halbfeldexperiment bei Stimulation rechts, ipsilateral	48
3.15	Boxplot Halbfeldexperiment bei Stimulation rechts, oxy-Hb	48
3.16	Designmatrix Ganzfeldexperiment	52
3.17	Verlauf Ganzfeld	55
3.18	Boxplot deoxy-Hb sowie oxy-Hb für Ganzfeld	56

Tabellenverzeichnis

2.1	Komponenten des NIRS-Imagers 1	14
2.2	Komponenten des NIRS-Imagers 2	16
3.1	Halbfeldexperiment z - und β -Werte (Fokalität)	36
3.2	Halbfeldexperiment normierte β -Werte, kontralateral	42
3.3	Halbfeldexperiment normierte β -Werte, ipsilateral	43
3.4	Friedmann-Test	49
3.5	Wilcoxon-Test Halbfeldexperiment	50
3.6	Ganzfeldexperiment normierte β -Werte, deoxy-Hb	53
3.7	Ganzfeldexperiment normierte β -Werte, oxy-Hb	54
3.8	Friedmann-Test	57
3.9	Wilcoxon-Test Ganzfeldexperiment, deoxy-Hb	57
3.10	Wilcoxon-Test Ganzfeldexperiment, oxy-Hb	57
4.1	Studien zur Frequenzabhängigkeit	61

1 Einleitung

Der Einsatz bildgebender Verfahren in der neurologischen Forschung und Diagnostik ist heute eine der wichtigsten Säulen zur Erkennung und Therapiekontrolle von Erkrankungen des Nervensystems. Auch der enorme Erkenntniszuwachs der letzten Jahre im Bereich der Neurowissenschaften wurde nicht zuletzt von den Möglichkeiten beflügelt, die Aktivierung des Gehirns nicht invasiv unter verschiedensten Bedingungen studieren zu können. Das etablierte methodische Spektrum umfasst derzeit die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), die Magnetresonanztomografie (MRT) sowie dopplersonografische Verfahren. Seit Mitte der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts gibt es außerdem sichtbare Fortschritte im Bestreben, dieses Arsenal um die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) zu erweitern. Die wesentlichen Gründe, die Entwicklung voranzutreiben, sind:

1. die Fähigkeit der NIRS, Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im cerebralen Gewebe mit hoher zeitlicher Auflösung zu messen sowie
2. die im Vergleich zu fMRT und PET geringeren technologischen Anforderungen, welche die Entwicklung portabler, direkt am Patientenbett einsetzbarer Geräte ermöglicht [94].

Der Arbeitsgruppe steht seit dem Jahr 2001 ein selbst entwickeltes NIRS-Imager-System zur Verfügung [44, 45, 100]. Es verbindet die zeitlich hochaufgelöste Messung mit der Möglichkeit einer topografischen Darstellung der Oxygenierungsänderungen im untersuchten Gewebe. Weil die Nahinfrarotspektroskopie auf der Detektion von geringsten Lichtmengen basiert, die das Gewebe an den Detektoroptoden verlassen, sind hochempfindliche Sensoren erforderlich. Die hohe Empfindlichkeit begünstigt Störeinflüsse (Rauschen), denen sowohl

durch die äußeren Versuchsbedingungen, als auch bei der Auswertung der Daten Rechnung getragen werden muss. Dabei müssen auch die anatomischen Unterschiede in Größe und Lage von Kortexarealen [1, 85] sowie puls- und blutdruckabhängige Veränderungen der Gewebeeigenschaften berücksichtigt werden [27, 58, 59]. Erst dann kann beispielsweise dasjenige Messvolumen identifiziert werden, in dem eine vaskuläre Antwort auf den visuellen Reiz erfolgt.

Die Abbildung 1.1 zeigt beispielhaft die topografische Darstellung des okzipitalen Kortex eines erwachsenen Probanden, die unter Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie entstanden ist. Hier zu sehen ist die Veränderung der Konzentration des desoxygenierten Hämoglobins bei visueller Halbfeldstimulation mit einem Schachbrett-Kontrastumkehr-Reiz. Blau gekennzeichnet sind diejenigen kortikalen Regionen, in denen ein Konzentrationsabfall gemessen wurde, während rot einen Anstieg der Konzentration markiert. Im Rahmen der klinischen Erprobung wurden solche Darstellungen erstmals in den Jahren 1998 und 1999 vorgestellt [11, 34, 95].

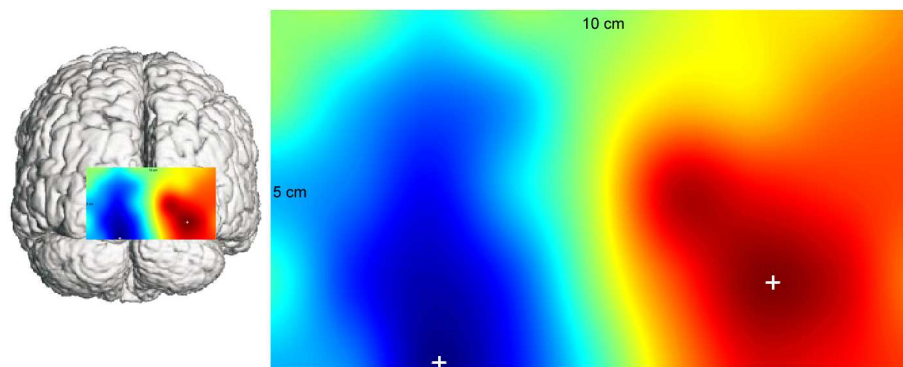


Abbildung 1.1: Anatomische Darstellung des Gehirns aus [1], modifiziert durch Überlagerung mit topografischer Aufnahme des okzipitalen Kortex bei visueller Stimulation durch den NIRS-Imager

Die neuartige Fähigkeit des NIRS-Imagers, die zeitlich hochaufgelöste Messung mit einer topografischen Darstellung zu verbinden, vereinfacht die Durchführung von Experimenten erheblich. Die orts aufgelöste Messung gestattet Toleranzen bei der Positionierung der Optoden, mit denen das nahinfrarote Licht in das Gewebe eingestrahlt bzw. beim Austritt aus dem Gewebe aufgefangen wird. Zwar gelang Colier, Quaresima und Wenzel bereits 1999

die gleichzeitige Beobachtung beider Hemisphären des visuellen Kortex mit einem zweikanaligen Versuchsaufbau [13], zuvor musste allerdings die Lage des Sulcus calcarinus für jeden Probanden mittels fMRT bestimmt werden. Dass dieser Schritt nun entfallen kann, stellt einen Meilenstein für die Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie dar.

Der Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind funktionelle nicht invasive Aktivierungsstudien des visuellen Kortex bei Erwachsenen. Die Untersuchung der Fokalität der vaskulären Antwort dient dem Nachweis des kortikalen Ursprungs des gemessenen Signals. Dies erlaubt eine Validierung des Messgeräts, da das zugrunde liegende Messprinzip keine exakte Definition des untersuchten Volumens erlaubt.

Am Beispiel der Frequenzabhängigkeit der vaskulären Antwort auf visuelle Halb- bzw. Ganzfeldstimulation soll gezeigt werden, dass die Nahinfrarotspektroskopie sensitiv gegenüber parametrischen Designs des Stimulus ist. Von besonderem Interesse ist die Bestimmung derjenigen Frequenz, bei der die vaskuläre Antwort ihr Maximum erreicht. Denn je stärker die vaskuläre Antwort ausfällt, desto günstiger ist der Signal-Rausch-Abstand. Mit dem Wert dieser Größe wächst in der Regel die Signifikanz der Ergebnisse. Bei der Planung von Studien, die visuelle Halb- oder Ganzfeldstimuli mit nur einer Frequenz verwenden, ist die optimale Auswahl der Frequenz von großer Wichtigkeit.

Der Nachweis und die Charakterisierung der Frequenzabhängigkeit, wie sie für PET- und fMRT-Untersuchungen bereits ermittelt wurden [23, 47, 102], dient jedoch nicht allein der Etablierung von NIRS. Die direkte Messung von Oxygenierungsänderungen im Gewebe, welche mit der Nahinfrarotspektroskopie mit hoher zeitlicher Auflösung möglich ist, bietet einen neuen Zugang zur Untersuchung und zum Verständnis der Mechanismen der neurovaskulären Kopplung [48, 55, 79, 91, 92]. Von größter Bedeutung ist beispielsweise die Frage, welcher Zusammenhang zwischen der frequenzabhängigen Aktivierung von Neuronenverbänden und der Sauerstoffversorgung des entsprechenden Areals besteht. Auch wenn sich diese Frage erst durch die simultane Messung beider Parameter abschließend beantworten lassen wird, erlauben die im Rahmen der vorliegenden Arbeit gewonnenen Ergebnisse zusammen mit den Resultaten vergleichbarer Studien eine Prognose.

Ein bedeutendes Phänomen der menschlichen Wahrnehmung ist die Habituation auf bekannte oder andauernde Stimuli. In vorangegangenen Studien konnten bereits bei Stimulation von nur sechzig Sekunden Dauer Hinweise auf die Habituation der neuronalen Aktivität sowie der korrespondierenden vaskulären Antwort gefunden werden [61]. Obwohl die Habituation nicht der Gegenstand der aktuellen Untersuchung ist, muss dieser Faktor in die Interpretation und Diskussion der Ergebnisse einbezogen werden.

Die Ziele der Arbeit lauten zusammengefasst:

1. Nachweis der Fokalität der vaskulären Antwort im visuellen Kortex bei Halbfeldstimulation sowie
2. Bestimmung von Frequenztuningkurven für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin bei visueller Halb- und Ganzfeldstimulation.

Um sie zu erreichen, sollte:

1. das Messsystem NIRS-Imager erstmals im Rahmen einer Studie eingesetzt und
2. eine Methodik für die Auswertung der vom NIRS-Imager-System gelieferten Rohdaten entwickelt werden.

2 Grundlagen und Methoden

Im Abschnitt 2.1 wird zunächst der visuelle Kortex des Menschen beschrieben. Am Beispiel des V1-Areals wird darauf eingegangen, wie ein visueller Reiz im okzipitalen Kortex repräsentiert wird. Im Abschnitt 2.2 werden die Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie dargestellt, mit deren Hilfe reizabhängige Oxygenierungsänderungen untersucht werden sollen. Die Abschnitte 2.3 und 2.4 beschreiben den Messaufbau sowie die Versuchsplanung. Im Abschnitt 2.5 werden Methoden zur Auswertung der Versuchsergebnisse vorgestellt.

2.1 Über den visuellen Kortex

Die Wahrnehmungsleistungen, zu denen ein Mensch fähig ist, sind nur durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Teile des Kortex möglich. Auf die Verarbeitung visueller Information sind dabei insbesondere die fünf Areale V1 bis V5 spezialisiert [90].

V1 liegt im Hinterhauptslappen (Lobus okzipitalis), ober- und unterhalb des Sulcus calcarinus, und reicht medial bis in die Fissura longitudinalis hinein. Entsprechend der ersten umfassenden Kartierung des menschlichen Kortex durch Brodmann wird es auch als Area 17 bezeichnet [8].

Es ist eine wesentliche Eigenschaft von V1, dass eine streng somatotopisch getrennte Punkt-zu-Punkt-Verbindung zu den Neuronen der Retina besteht. Die Verschaltung der Neuronen entlang der Sehbahn gewährleistet, dass die Gesichtsfelder beider Augen in V1 zu einer einzigen Topie des Gesichtsfeldes verschmolzen werden können. Objekte, die im rechten Gesichtsfeld erscheinen, projizieren auf den linken und jene, die im linken Gesichtsfeld erscheinen, projizieren auf den rechten okzipitalen Kortex. Der Bereich des schärfsten Sehens,

die Fovea, projiziert auf beide Hemisphären. Der überlappende Bereich der Gesichtsfelder beider Augen wird als binokulare Zone bezeichnet. Entsprechend existiert für jedes Auge auch eine monokulare Zone.

Die wichtigsten Schaltstellen bilden das Chiasma opticum und das linke sowie rechte Corpus geniculatum laterale. Im Chiasma opticum kreuzen die Nervenfasern aus dem nasalen Teil der Retina eines jeden Auges in die kontralaterale Hemisphäre. Eine kompakte Darstellung der Lage und des topisch nach Gesichtsfeldern geordneten Aufbaus des V1-Areals in Sagitalebene kann u.a. in [5] nachgeschlagen werden.

In V1 ordnen sich die Eingangsneurone in so genannten Hyperkolumnen mit einer Kortexoberfläche von etwa 1 mm^2 . Jede Hyperkolumne besteht dabei aus:

1. den okulären Dominanzkolumnen, deren Neuronen Afferenzen aus jeweils einem Auge erhalten,
2. den Orientierungskolumnen, die auf Reize gleicher Orientierung reagieren, und
3. den sogenannten Blobs, deren Neurone auf das Farbsehen spezialisiert sind.

Diese histologisch verschiedenen Strukturen konnten mittlerweile auch mit der funktionalen Kernspintomografie nicht invasiv nachgewiesen werden [12].

Obwohl die Fovea nur 0,1 Prozent der gesamten Netzhaut einnimmt, beansprucht sie acht Prozent der Neuronen innerhalb des V1-Areals [26]. Der Vergrößerungsfaktor resultiert aus der Tatsache, dass die fovealen Ganglienzellen mehr Signale an den Kortex weiterleiten, als die der peripheren Netzhaut.

Entsprechend der beschriebenen Struktur des V1-Areals lassen die beiden Stimulationsparadigmen Halbfeld- und Ganzfeldreiz völlig verschiedene Aktivierungsmuster in V1 erwarten. Die Stimulation mit einem Halbfeld-Schachbrett-Kontrastumkehr-Reiz projiziert auf die jeweils kontralaterale Hemisphäre des visuellen Kortex. Der Ganzfeld-Reiz aktiviert dagegen beide Hemisphären. Weil dabei auch die Fovea stimuliert wird, ist insgesamt eine wesentlich größere Neuronenpopulation in V1 aktiv.

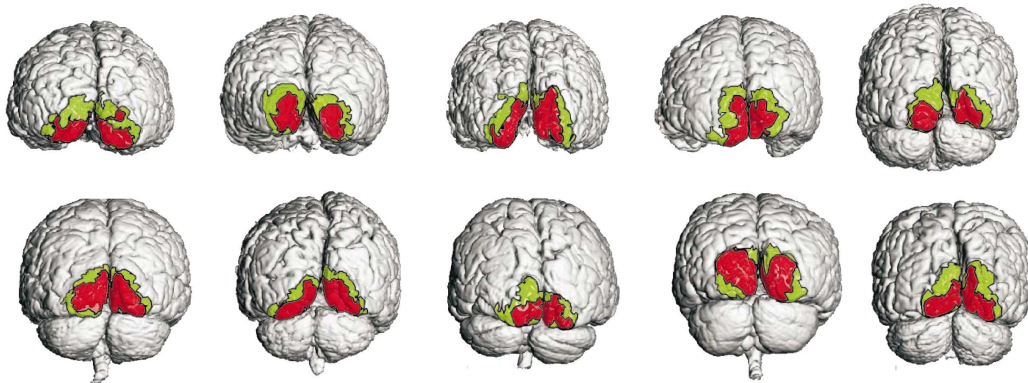


Abbildung 2.1: In vitro bestimmte Lokalisierung von Brodmanns Area 17 (V1, rot) und 18 (V2, grün) für 10 Personen aus [1].

Vergleicht man die Lage und die Ausdehnung von V1 bei verschiedenen Personen, so lassen sich zum Teil erhebliche Unterschiede feststellen [1, 17, 84]. In verschiedenen Studien wurden für eine einzelne Hemisphäre durchschnittliche Oberflächen zwischen 12 und 37 cm² beobachtet [17, 37, 85, 89]. Ebenfalls festgestellt wurde, dass V1 nicht bei jedem Probanden bis an den Polus occipitalis heranreicht. Abb. 2.1 zeigt beispielhaft die Variabilität in der Ausprägung von V1 und V2 an zehn in vitro untersuchten Gehirnen [1]. Für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten nicht invasiven Messungen mit dem NIRS-Imager-System ist dieser Aspekt besonders wichtig. Die Anbringung der Optoden anhand äußerer Merkmale des Schädels muss gewährleisten, dass der visuelle Kortex und insbesondere das V1-Areal tatsächlich erfasst werden.

Während in den Arealen V1 und V2 eine Vorverarbeitung der visuellen Reize erfolgt, konnte für V3, V4 und V5 eine große Selektivität in Bezug auf bestimmte Aspekte der visuellen Wahrnehmung festgestellt werden. Dabei sind V3 und V4 auf die Verarbeitung von Formen, V4 zusätzlich auf die Farbwahrnehmung und V5 auf Bewegungen spezialisiert. Im folgenden wird beschrieben, warum (Abschnitt 2.2) und in welcher Weise (Abschnitt 2.3) die NIRS zur Untersuchung der vaskulären Antwort im visuellen System eingesetzt werden kann.

2.2 Physikalische Grundlagen

2.2.1 Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Eine grobe Charakterisierung der optischen Eigenschaften eines Gewebes ist durch die Angabe von zwei Größen möglich. Dies sind:

1. der Absorptions- bzw. Extinktionskoeffizient $\mu_a(\lambda)$ sowie
2. der Streukoeffizient $\mu_s(\lambda)$.

Die Werte, die diese Parameter in Abhängigkeit von der Wellenlänge λ annehmen, schwanken in Abhängigkeit der Konzentrationen der vorhandenen Gewebestandteile (Chromophore). Die Abb. 2.2 zeigt die Absorptionsspektren derjenigen Chromophore, welche für die Gesamtabsorption im Kopfgewebe bestimmend sind [82]. Der Darstellung liegen der durchschnittliche Wasseranteil im Gehirn eines Erwachsenen von 80 % [98], eine angenommene Sauerstoffsättigung von 60 % und eine angenommene Hämoglobinkonzentration von $80 \mu\text{mol/l}$ [14, 75] zugrunde. Das gezeigte Absorptionsspektrum von Wasser basiert auf einer konkreten Messung an der PTB¹, während die Beiträge der anderen Gewebestandteile Mittelwerte verschiedener publizierter Spektren darstellen.

Verändert sich diese Zusammensetzung aufgrund physiologischer Prozesse, so führt die resultierende Veränderung der Gesamtabsorption zu einer messbaren Veränderung der Lichtabschwächung. Da der Zusammenhang zwischen visueller Stimulation und vaskulärer Antwort untersucht werden soll, steht in dieser Arbeit die Untersuchung der beiden Chromophore desoxygeniertes Hämoglobin [deoxy-Hb] und oxygeniertes Hämoglobin [oxy-Hb] im Mittelpunkt.

Da die Oxygenierungsänderungen im aktivierten Gewebe von den metabolischen Prozessen abhängen, sind die Mechanismen der neurovaskulären Kopplung von zentraler Bedeutung. Die Frage, wie ein bestimmtes Hirnareal bei Aktivierung seinen Metabolismus, aber auch den regionalen cerebralen Blutfluss ($rCBF$) ändert, ist deshalb Gegenstand verschiedener

¹Physikalisch Technische Bundesanstalt, Fachlaboratorium Biomedizinische Optik und NMR-Messtechnik

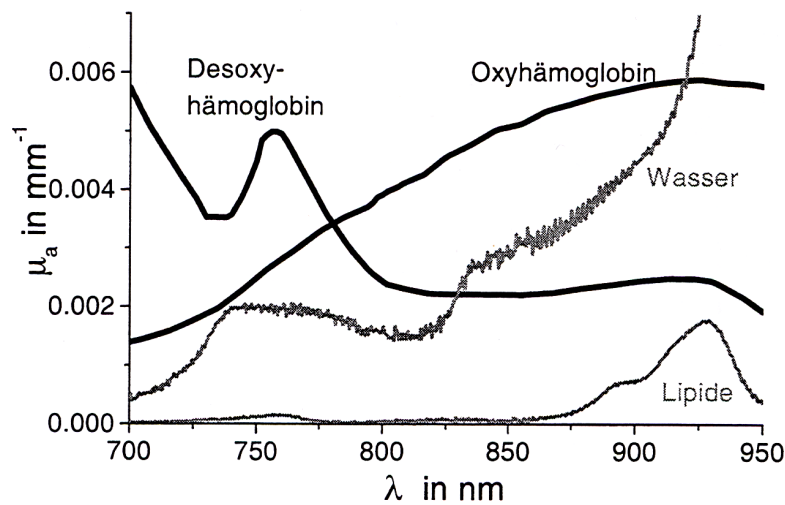


Abbildung 2.2: Extinktionskoeffizienten für Wasser sowie für die Messparameter der NIRS [deoxy-Hb] und [oxy-Hb] in Abhängigkeit von der Wellenlänge aus [82].

Studien [48, 79, 92]. In erster Näherung sei festgehalten, dass eine Aktivitätsänderung des neuronalen Gewebes zu einer Änderung der lokalen Oxygenierung führt [76].

So genannte fixe Absorber (vor allem Melanin) und die Streueigenschaften des Mediums stellen in diesem Kontext die optischen Hintergrundeigenschaften des Gewebes dar. Um den Einfluss dieser Größen auf das Messergebnis zu verringern, muss das spektrale Fenster für die Untersuchungen geeignet gewählt werden. Der Abb. 2.2 ist zu entnehmen, dass die Lichtabsorption im Gewebe für Wellenlängen zwischen 700 und 830 nm von den beiden interessierenden Chromophoren dominiert wird.

Technisch-physikalisch müssen für eine solche Gewebespektroskopie verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein. Den ersten Meilenstein in der Anwendung der Nahinfrarotspektroskopie stellt die 1977 publizierte Untersuchung von Jöbsis dar [38]. Im Tierversuch gelang ihm nicht invasiv die Messung der Konzentrationsänderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]. Die Voraussetzungen lauten zusammengefasst:

1. Der Absorptionskoeffizient des Gewebes darf nicht zu hoch sein, damit ausreichend Licht zum Detektor gelangen kann.
2. Die Absorptionskoeffizienten unterschiedlicher Chromophore müssen sich unterschei-

den, damit sie spektroskopisch differenziert werden können. [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] müssen also verschiedene Farben auch im genutzten Spektralbereich haben, um sie - wie aus dem sichtbaren Bereich für venöses und arterielles Blut bekannt - differenzieren zu können [14, 62, 63]. Das für die Untersuchungen eingesetzte Messgerät (vgl. Abschnitt 2.3) arbeitet mit den Wellenlängen 760 nm und 850 nm. Aus der Abbildung 2.2 ist ersichtlich, dass die Bedingung für diese beiden Wellenlängen erfüllt ist.

3. Weitere Gewebekomponenten sollten möglichst wenig Licht der untersuchten Wellenlängen absorbieren. Als wichtigster Zell- und Blutbestandteil ist hier Wasser zu nennen, der das biologische Fenster der NIRS nach dem langwelligeren Spektralbereich limitiert (>900 nm).

Sichtbares Licht (450 nm bis 700 nm) wird von Gewebe stärker absorbiert und gestreut als Licht im Nahinfrarotbereich. NIR-Licht ist daher wegen der größeren Eindringtiefe (ca. 2-3 cm) besser geeignet. Dieser Wert ist jedoch nur eine grobe Näherung. Die Genauigkeit existierender Abschätzungen leidet vor allem unter der Annahme eines homogenen semiinfiniten Mediums. Wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, sollte jedoch ein nicht planares und geschichtetes Modell des Kopfes verwendet werden [21, 82]. Obwohl Eindringtiefe und Messvolumen bisher nicht exakt bestimmt werden können, konnte in zahlreichen Studien anhand physiologischer Modelle nachgewiesen werden, dass bei geeignetem Probenabstand in der Tat Änderungen der kortikalen Oxygenierung erfasst werden. Als Probenabstand wird die Distanz zwischen Lichtquelle und Lichtdetektor bezeichnet. Details zur Messgeometrie werden im Abschnitt 2.3.2 vorgestellt.

2.2.2 Lambert-Beer-Gesetz

Das Lambert-Beer'sche-Gesetz stellt einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Lichtabschwächung A (Attenuation) und der Konzentration c einzelner Chromophore her. Jedes Chromophor besitzt dabei einen stoffspezifischen molaren Extinktionskoeffizienten ϵ . In seiner allgemeinen Form kann das Gesetz jedoch nicht angewendet werden, da es nur für idealisierte (unendlich verdünnte) Lösungen gilt, in denen die Streuung vernachlässigt werden kann. Da biologisches Gewebe ein stark streuendes Medium ist, lautet das modifizierte Lambert-Beer-Gesetz [15, 87]:

$$A(\lambda) = c \cdot \epsilon(\lambda) \cdot d \cdot DPF(\lambda) + G(\lambda). \quad (2.1)$$

Die Modifikation gegenüber dem Lambert-Beer-Gesetz besteht in der Addition eines linearen Terms G und der Einführung eines korrigierenden Pfadlängenfaktors DPF . Der Term G berücksichtigt, dass ein Teil der Photonen im Gewebe gestreut wird und nicht zum Detektor gelangen kann [2, 35]. Da die Größe von G in der Regel unbekannt ist und Schwankungen unterliegt, lassen sich nur die Änderungen der Attenuation ermitteln und daraus die Konzentrationsänderungen der Chromophore unter Annahme eines konstanten DPF ableiten [69]:

$$\Delta A(\lambda) = \Delta c \cdot \epsilon(\lambda) \cdot d \cdot DPF(\lambda). \quad (2.2)$$

Der Faktor d bezeichnet den Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Detektor. Der differentielle Pfadlängenfaktor DPF ist notwendig, um den durch die Streuung verlängerten Weg der Photonen im stark streuenden Medium zu berücksichtigen. Der Faktor ist wellenlängenabhängig [20]. Da Photonen unterschiedlicher Wellenlänge nicht exakt den gleichen Weg durch das Medium nehmen, müssen Durchschnittswerte verwendet werden. Auf diese Weise entsteht bei der Berechnung der Konzentrationsänderungen eine gewisse Ungenauigkeit. Zusätzlich ist der DPF individuell verschieden und hängt auch vom Messort ab [46]. Wären der DPF und der Streuverlust G exakt bestimmbar, könnte die absolute Konzentration der Chromophoren mittels Gl.(2.1) angegeben werden [2, 19].

2.3 Experimentaufbau

Für die nicht invasive Messung einer Durchblutungsänderung bei Hirnaktivität wird in der vorliegenden Arbeit ein Multikanal-Nahinfrarot-Messgerät eingesetzt, das nach dem continuous-wave-Prinzip arbeitet [44, 45]. Abb. 2.3 zeigt das NIRS-Imager-System. Ergänzend ist sein Aufbau in Abb. 2.4 auch als Blockschaltbild dargestellt. Das System besteht aus dem Laser-Detektor-Modul, einem Steuerungs-PC, dem Pad sowie einem zweiten PC, der den visuellen Stimulus erzeugt.

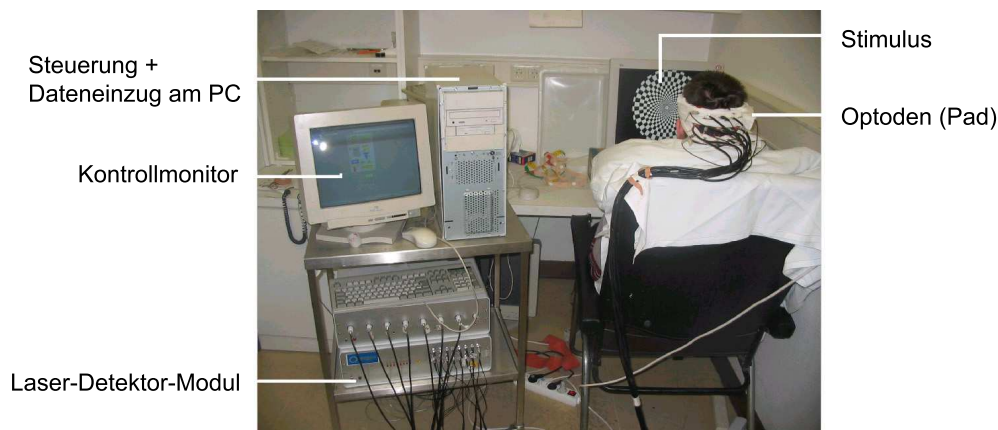


Abbildung 2.3: Stimulationsexperimente im Labor. Ein Proband im EEG-Stuhl sitzt vor dem Monitor mit dem Stimulationsmuster. Auf dem Transportwagen befinden sich die Laser-Detektor-Komponente sowie der PC für Steuerung und Dateneinzug.

2.3.1 Laser-Detektor-Modul

Von 16 Halbleiterlasern wird Licht der Wellenlängen 760 nm und 850 nm erzeugt. Da die Laserdioden kontinuierlich Licht emittieren, lässt sich die Laufzeit der Photonen nicht bestimmen. Mit dem Gerät lässt sich so nur die Änderung der Attenuation bestimmen. Für eine Bestimmung der mittleren Laufzeit der Photonen wäre ein intensitätsmodulierter Ansatz notwendig [100]. Zur Bestimmung weiterer Laufzeit-Parameter gibt es schließlich die zeitaufgelöste Einzelphotonen-Zählung, die allerdings bisher nicht in bildgebenden Ansätzen realisiert werden konnte.

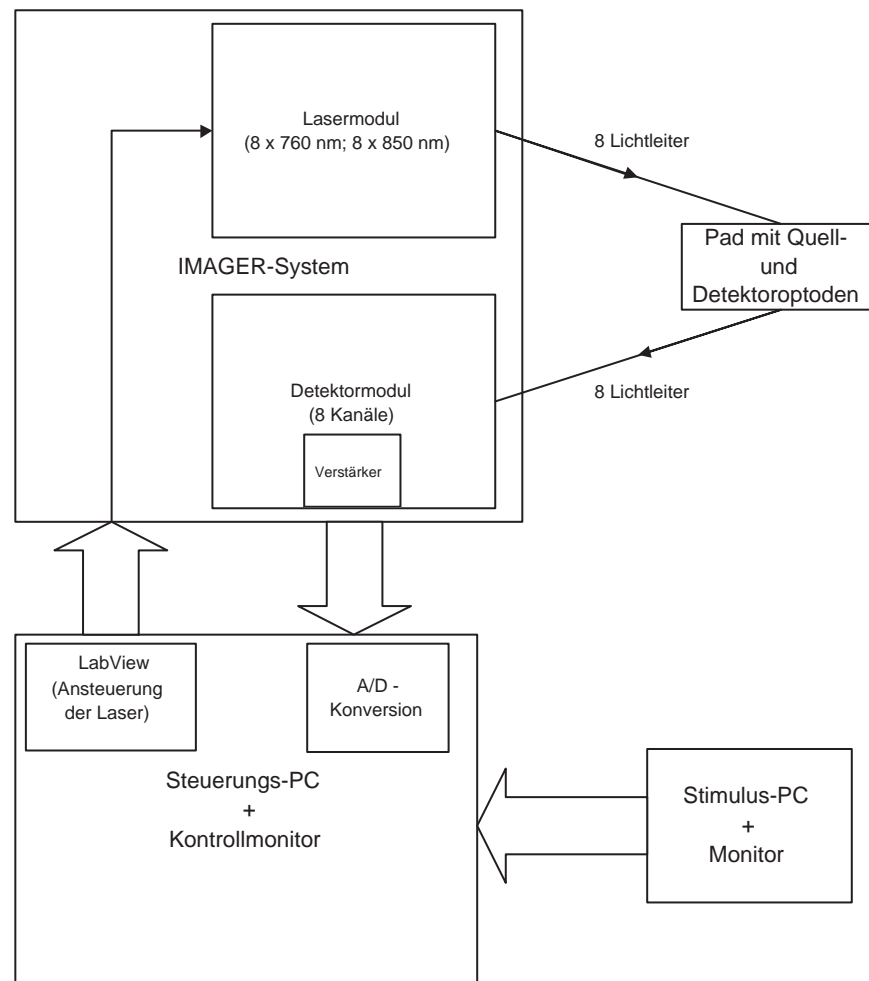


Abbildung 2.4: Blockschaltbild des NIRS-Imager-Systems. Das System besteht aus zwei PCs, dem Laser-Detektor-Modul sowie dem Pad mit Quell- und Detektoroptoden.

Je acht Laserdioden erzeugen Laserlicht mit den Wellenlängen 760 nm bzw. 850 nm, das durch 8 Lichtleiterkabel zu den Quelloptoden auf dem Pad gelangt. Entsprechend sind die Detektoroptoden auf dem Pad an je einen APD-Empfänger (Avalanche Photo Diode) angeschlossen. Die Ausgangsspannungen der APD-Detektoren werden gleichspannungsgekoppelt verstärkt. Tab. 2.1 enthält die Herstellerangaben der einzelnen Baugruppen.

Komponente	Hersteller
760 nm Halbleiterlaser	Mitsubishi ML 401 23 N2 mW
850 nm Halbleiterlaser	Roithner RLT 8055 MG2 mW
APD Detektoren	Hamamatsu Inc, Japan 5460-01

Tabelle 2.1: Komponenten des Laser-Detektor-Moduls

Zusätzlich zu den Eingängen für die Photodioden verfügt die Detektorbox über weitere Eingänge. Diese ermöglichen die synchrone Datenerfassung, zum Beispiel von systemischen hämodynamischen Parametern (Atmung, Puls, Blutdruck) oder zusätzlichen Messparametern der cerebralen Perfusion, etwa den Ausgängen eines Dopplersonografen.

2.3.2 Messgeometrie

Für die derzeit eingesetzten Laser- und Empfängerdioden ist wegen der hohen Absorption und Streuung die Wegstrecke durch den Kopf des Erwachsenen zu lang, als dass emittiertes Licht von der Laserdiode auf direktem Weg bis zum Detektor wandern könnte (Transmissionsmethode). Deshalb werden Sender- und Empfängeroptode im Abstand von etwa 2-3 cm nebeneinander auf dem Schädel angebracht (Reflektionsmethode). Auf dem 10x5 cm² großen Träger (Pad), der für das NIRS-Imager-System verwendet wird, sind acht Quellfasern und sieben Detektoren angeordnet. Der Träger besteht aus einem flexiblen gummiartigen Material und kann sich so dem Schädel der Probanden optimal anpassen. Durch mehrere Lichtleiterkabel wird das im Laser-Detektor-Modul erzeugte Laserlicht bis zu den Austrittspunkten auf dem Pad transportiert (Quellpositionen). Dabei werden jeweils zwei Laserquellen unterschiedlicher Wellenlänge in einen Lichtleiter eingekoppelt. Auf diese Weise können mehrere Laseroptoden auf engstem Raum um eine Detektoroptode angebracht werden. An jeder Position im Messareal ist somit eine Zwei-Wellenlängen-Spektroskopie möglich.

In verschiedenen Experimenten wurde der Einfluss des Quell-Detektor-Abstandes (Interoptodenabstand ρ) untersucht. Ein zu geringer Interoptodenabstand bewirkt, dass nur wenige Photonen in das interessierende Gewebe des Gehirns eindringen. Ein zu großer Abstand erhöht nach Modellierungsansätzen für ein Schichtmodell des Erwachsenen-Kopfes zwar nicht

deutlich die Eindringtiefe, jedoch die mittlere optische Pfadlänge. Dadurch verringert sich die Quantenausbeute. Okada et al. untersuchten diesen Sachverhalt im Zusammenhang mit der Dicke der Schädelkalotte und des Liquorspalt (CSF) [65, 66]. Sie fanden heraus, dass bei einer dickeren Schädelkalotte die Intensität mit zunehmendem Interoptodenabstand stärker abnimmt. Die Dicke des Liquorraumes, die mit der Dicke der Schädelkalotte individuell variiert, hat dagegen kaum einen Einfluss. Ein geringer Einfluss von ca. 10 bis 15 % wird in neueren Veröffentlichungen angegeben, da die CSF-Schicht inhomogen ist [22]. Als optimal wird ein Abstand zwischen 25 und 30 mm angegeben [18, 22, 69], da sich hier nur minimale Änderungen der Quantenausbeute zeigen, wenn die Schädelstärke variiert wird. Allerdings ändert sich die partielle optische Pfadlänge gravierend. In der Literatur wird diese Thematik derzeit kontrovers diskutiert. Der für das Imager-Pad gewählte Interoptodenabstand beträgt 26 mm.

Während das hier genutzte System eine grobe topografische Zuordnung der gemessenen Absorptionsänderungen erlaubt, ist eine Tiefenauflösung, wie in den tomografischen bildgebenden Verfahren (CT, MRT, PET), nicht möglich. Hierzu sind weitere technisch-methodologische Ansätze notwendig [25, 31]. Die mittlere Eindringtiefe der Photonen bestimmt das Messvolumen und damit die Interaktion mit verschiedenen Schichten des Kopfes. Wichtiger als die absoluten Werte der Absorptionsänderungen ist bei dynamischen Messungen, wie etwa bei funktionellen Aktivierungsstudien, die Frage, wieviel des detektierten Lichtes in ausreichende Tiefe vorgedrungen ist und damit wirklich die cerebrale Oxygenierung abbildet.

Wie in Abschnitt 2.2.1 bereits ausgeführt, hängen die Eindringtiefe und der Photonenpfad nicht allein von der Absorption, sondern auch vom Streuverhalten des biologischen Gewebes ab. Eine Änderung des Streuverhaltens variiert daher das Messvolumen. Damit ändert sich die Wahrscheinlichkeit, dass ausreichend viele Photonen die interessierende Schicht, also das kortikale Gewebe, erreicht haben und somit die Quantenausbeute an der Detektoroptode die Änderung der Absorption im cerebralen Gewebe abbildet.

Das Messvolumen besteht zu nicht geringen Anteilen aus Schädelknochen mit der zugehörigen Kopfschwarte, aus den inneren Schichten, dem Liquorraum und den pialen

Gefäßen. So lange die Absorptionseigenschaften des extracerebralen Gewebes konstant sind, führt eine geringe Eindringtiefe lediglich zu einer Verschlechterung des Signal-Rausch-Verhältnisses. Erreichen nicht ausreichend Photonen das cerebrale Gewebe, so kann eine Änderung des cerebralen Oxygenierungszustandes sich gegebenenfalls nicht vom Rauschen der Messung abheben. Kommt es jedoch zu Änderungen der Absorption in den extracerebralen Anteilen des Messvolumens, so wird eine Differenzierung schwierig. Solche Änderungen der Absorption sind vor allem durch Änderungen der systemischen hämodynamischen Parameter, also des Pulses, des systemischen Blutdrucks (aBP) sowie atmungskorreliert zu erwarten.

Der Einfluss der einzelnen Kompartimente auf die NIR-Messung kann mit zeitaufgelösten Systemen unter bestimmten Annahmen bestimmt werden. Bei dem hier verwendeten continuous-wave-Ansatz muss jedoch durch den experimentellen Aufbau und das Protokoll eine solche Trennung versucht werden. Die wichtigsten Argumente für einen relevanten cerebralen Beitrag zu den gemessenen Absorptionsänderungen sind eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Stimulus und die Fokalität der Änderung, die nicht einfach durch eine Änderung der Hautdurchblutung erklärt werden kann. Änderungen der Streueigenschaften im Gewebe sind im Messzeitraum von meist weniger als einer Stunde nicht zu erwarten oder so gering, dass sie keinen relevanten Einfluss auf die Messparameter haben [43, 83].

2.3.3 Ansteuerung und Dateneinzug

Über die in Tab. 2.2 aufgeführten Schnittstellen ist das Laser-Detektor-Modul mit dem Steuerungs-PC verbunden. Die Ansteuerung der Laser erfolgt durch ein in LabView erstelltes Programm.

Komponente	Hersteller
Laseransteuerung: DAQ-Karte (16 bit)	National Instruments PCI 6503
Datenerfassung: AI-Karte (16 bit)	National Instruments 6034E

Tabelle 2.2: Komponenten des Steuerungs-PCs

Da eine Quellenkodierung, etwa anhand einer Frequenzkodierung in lock-in-Technik [100], mit dem hier verwendeten System nicht möglich ist, dürfen immer nur räumlich getrennte Laseroptoden Licht emittieren, damit eine eindeutige Zuordnung erfolgen kann. Es werden je vier Zyklen geschaltet, in denen entweder zwei oder drei Laser gleichzeitig aktiv sind. Das gleichzeitige Anschalten zweier Quellen, die mindestens 52 mm voneinander entfernt sind, ergibt sich aus der sehr geringen Photonen-Ausbeute bei einem solchen Abstand. Daher ist die Kontamination des Detektors durch solche Quellen vernachlässigbar klein. In jedem Zyklus erfolgt zunächst die Ansteuerung der Laser mit der Wellenlänge 760 nm und anschließend derjenigen mit 850 nm. Die Reihenfolge der Durchschaltung von Quell- und Messpositionen ist in der Abbildung 2.5 dargestellt. Die räumliche Trennung der gleichzeitig angeschalteten Laser ist gut zu erkennen.

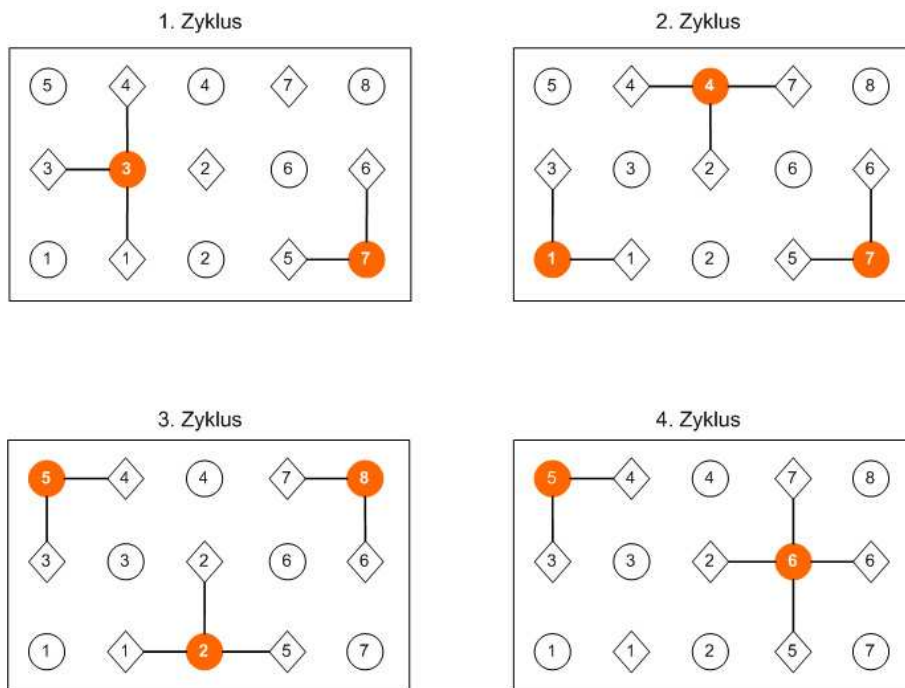


Abbildung 2.5: Reihenfolge der Aktivierung einzelner Laserdioden (Kreise). Um eine topografische Aufnahme des Messvolumens durchzuführen, werden vier Zyklen benötigt. Ein Abstand von mindestens 52 mm zwischen gleichzeitig aktivierten Lasern ist erforderlich, da cw-Laser eingesetzt werden.

Die für die Aufnahme eines einzigen Bildes benötigte Zeit, also 4 Zyklen pro Wellenlänge, beträgt etwa 300 ms. In dieser Zeitangabe sind An- und Abschaltzeiten der Laser

berücksichtigt. Die Anschaltzeit beträgt ca. 2 ms, während die Abschaltung eines Lasers etwa 10 ms benötigt.

Bei der digitalen Erfassung der Signale erfolgt unter Berücksichtigung des Shannon'schen Abtasttheorems eine Frequenzbandbegrenzung durch ein Tiefpassfilter. Das Abtasttheorem besagt, dass die im Signal höchste vorkommende Frequenz f_{max} kleiner sein muss als die halbe Abtastfrequenz (Nyquistfrequenz), damit sich der Verlauf des Signals aus den Abtastwerten rekonstruieren lässt. Falls das Signal höhere Frequenzen als die Nyquistfrequenz enthält, so kommt es im Spektrum zu Überlagerungseffekten. Es treten Aliasfrequenzen auf. Anders formuliert, falten sich Frequenzen oberhalb der Nyquist-Frequenz in die niedrigen Frequenzen des Spektrums. Durch die resultierende Überlagerung kann die Blutflussantwort nicht genau rekonstruiert werden [50, 68]. Anschließend wird jeder Detektor mit 2000 Hz abgetastet.

Der Dateneinzug am PC erfolgt über eine 16 bit AI-Karte. Das Signal wird mit Labview digital gefiltert. Bei dem digitalen Filter handelt es sich um ein Tiefpassfilter. In einem Pufferspeicher werden je 50 Messwerte gemittelt und ergeben einen neuen Messwert. Für die Studien mit dem NIRS-Imager-System kann als größte hämodynamisch relevante Frequenz die Pulsatile im Bereich von etwa 1 Hz-1,5 Hz angenommen werden. Die zusätzlich mit der Mittelung verbundene Datenreduktion ist daher zweckmäßig und ermöglicht die Abspeicherung der für alle Kanäle parallel anfallenden Datenströme.

2.3.4 Messablauf

Angebracht wird das Pad nach dem internationalen 10-20-System [84]. Der Mittelpunkt des Trägers wird bei 10 % des Abstandes Nasion - Inion oberhalb des Inion angebracht. Dabei dient der Abstand Tragus zu Tragus zur Orientierung, um die Mittellinie des Schädels zu finden. Trotz einer gewissen Varianz der Lage des Sulcus calcarinus in Relation zu den externen knöchernen Landmarken (Inion) ist bei dieser Anbringung zu erwarten, dass das 10x5 cm² große Pad den primären visuellen Kortex abdeckt. Um einen festen Sitz während der Messung zu gewährleisten, wird das Pad mit einer Mullbinde befestigt. Während der Messung sitzen die Probanden entspannt auf einem EEG-Stuhl in einem fensterlosen, abgedunkelten und

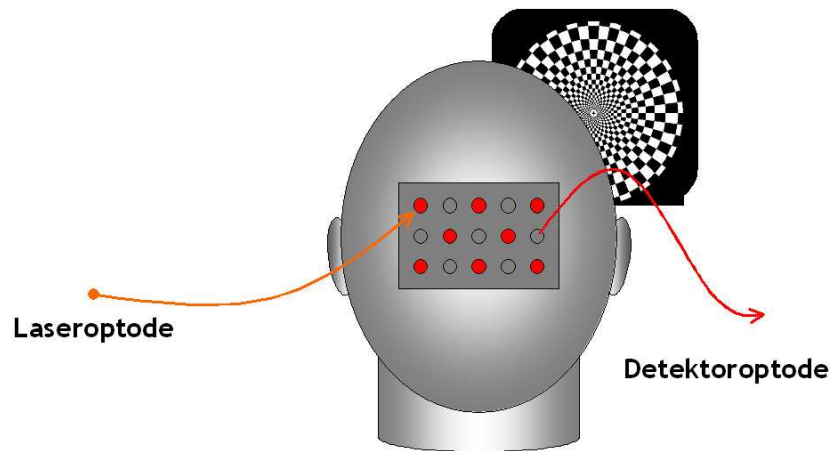


Abbildung 2.6: Padanbringung auf dem Hinterkopf der Probanden (mod. nach [61])

ruhigen Raum. Somit kann eine Beeinflussung durch Fremdlicht minimiert werden. Dies ist wichtig, um die Messungen nicht zu verfälschen, da der NIRS-Imager keine Quellenkodierung vornimmt und sowohl Tages- als auch Kunstlicht ebenfalls Strahlung im interessierenden Teil des Spektrums aufweisen. Der an den NIRS-Imager angeschlossene Kontrollmonitor als weitere Beleuchtungsquelle wird während der Messung abgeschaltet. Die Lumineszenz bleibt bei kontinuierlicher Stimulation abwechselnd des rechten und linken Gesichtsfeldes über den Messzeitraum gleich, so dass auch dieser Störfaktor ausgeschlossen werden kann. Weiterhin muss erwähnt werden, dass eine ungenügende Abdeckung der Optoden gegenüber dem Raumlicht zu einer hohen Fehldetektion von Photonen führen würde. Bei stimulationsassoziierten Änderungen der Oxygenierung wird ein Anstieg des Blutvolumens, eine konsekutive Attenuationszunahme und damit ein Abfall der am Detektor gemessenen Intensität erwartet. Eine Kontamination durch Raumlicht hingegen führt zu einer entgegengesetzten Änderung.

Die Probanden schauen in Augenhöhe im Abstand von 60 cm auf einen 17 Zoll Monitor. Der Stimulus besteht aus einem zirkulären schwarz-weißen Schachbrettmuster, das in verschiedenen Frequenzen invertiert wird. Während der Ruhephase ist der Bildschirm schwarz. Die Probanden werden angewiesen, ein weißes Kreuz in der Mitte des Bildschirms während des gesamten Experiments zu fixieren. Das Programm *Presentation* erzeugt das alternierende Schachbrettmuster mit den verschiedenen Umschaltfrequenzen. Das Ergebnis der Mes-

sung ist eine vom LabView-Programm erzeugte Datenmatrix. Die Auswertung der Daten erfolgt durch ein SPM basiertes Matlab-Programm. Die Visualisierung der Ergebnisse und die Signifikanztests werden mit den Programmen Excel, SPSS, GraphPad und Sigmaplot durchgeführt.

2.4 In vivo Studien

Um die Fokalität und Frequenzabhängigkeit zu untersuchen, wurden 32 Messungen an 22 Probanden (mittleres Alter 28, 12 weiblich, 10 männlich) durchgeführt. Alle Probanden verneinten die Frage nach dem Vorliegen einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung, insbesondere von Epilepsie. Alle Versuchspersonen haben einen normalen bzw. korrigierten Visus. Eine Aufwandsentschädigung wurde gezahlt.

2.4.1 Untersuchung der Fokalität

Ziel der Studie ist es, eine eindeutige Lokalisierung der Kortexaktivierung bei visueller Halbfeldstimulation nachzuweisen. Die Vorbereitungen und das Experiment dauern 60 Minuten. Da die Probanden einen Abstand $d=60$ cm zum Bildschirm haben, beträgt der Sehwinkel ca. acht Grad, was nötig ist, um vorrangig die nicht fovealen Zonen des Gesichtsfelds zu stimulieren.

Die schwarzen und weißen Felder des Musters werden 60s lang mit einer vorgegebenen festen Frequenz invertiert. In den ersten 30 Sekunden erfolgt die Stimulation des linken Gesichtsfeldes und in den verbleibenden 30 Sekunden die des rechten Gesichtsfeldes. Die Abbildung 2.7 zeigt das verwendete Stimulationsmuster. Insgesamt besteht das Experiment aus 18 Stimulationsblöcken, die in pseudorandomisierter Reihenfolge von drei verschiedenen Frequenzen (3, 5, 8 Hz) nacheinander ohne Pause angeordnet sind. Jede Frequenz wird insgesamt sechsmal gezeigt. Zu Beginn und am Ende enthält das Experiment jeweils eine Ruhephase von 60s Dauer.

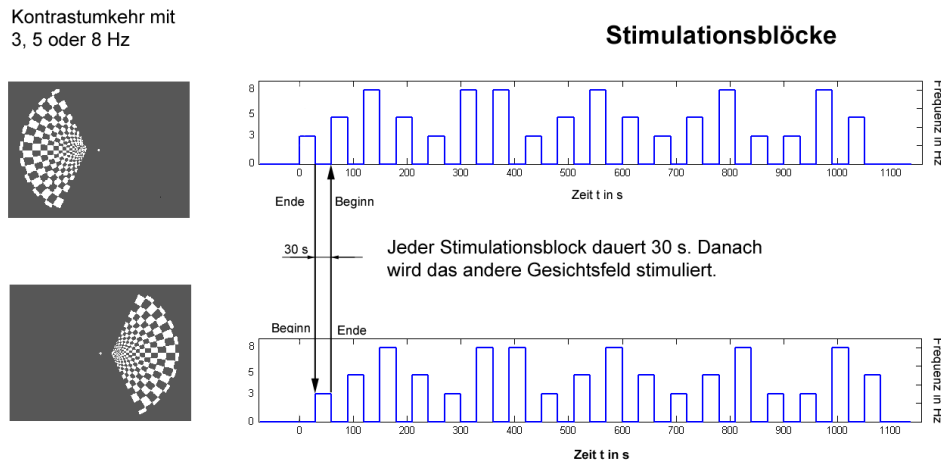


Abbildung 2.7: Kontrastumkehr eines zirkulären Schachbrettmusters bei der Halbfeldstimulation. Alle 30 s wechselt der Stimulus auf die jeweils andere Gesichtsfeldhälfte. Alle 60 s wechselt pseudorandomisiert die Frequenz, mit der die Kontrastumkehr erfolgt (3, 5 oder 8 Hz). Vor und nach dem Experiment wird für jeweils eine Minute kein Muster gezeigt.

2.4.2 Untersuchung der Frequenzabhängigkeit

In einem ersten Schritt wird die Frequenzabhängigkeit der vaskulären Antwort mit den für den Nachweis der Fokalität erhobenen Daten untersucht. Durch eine Untersuchung und den Vergleich der sechs Blöcke für jede Frequenz soll die Stärke der vaskulären Antwort in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz ermittelt werden. Zusätzlich wird eine weitere Studie durchgeführt. Dabei werden neben den Frequenzen 3, 5 und 8 Hz auch die Frequenzen 1 und 10 Hz untersucht. Ein weiterer Unterschied besteht darin, dass nun das gesamte Gesichtsfeld stimuliert wird. Nach jeweils drei bzw. zwei Stimulationsblöcken folgen in diesem Experiment 20 Sekunden Pause. Jeder Stimulationsblock dauert nur 20 Sekunden. Nach jedem Stimulationsblock ändert sich die Frequenz. Mit der Verkürzung wird erreicht, dass wie im Halbfeldexperiment sechs Stimulationsblöcke pro Frequenz gezeigt werden können, ohne die Dauer des Versuchs zu verlängern. Die Abbildung 2.8 veranschaulicht den Ablauf des Experiments. Der Abstand der Probanden zum Monitor wird auf 40 cm verringert, um das Gesichtsfeldes möglichst vollständig mit dem Stimulationsmuster auszufüllen.

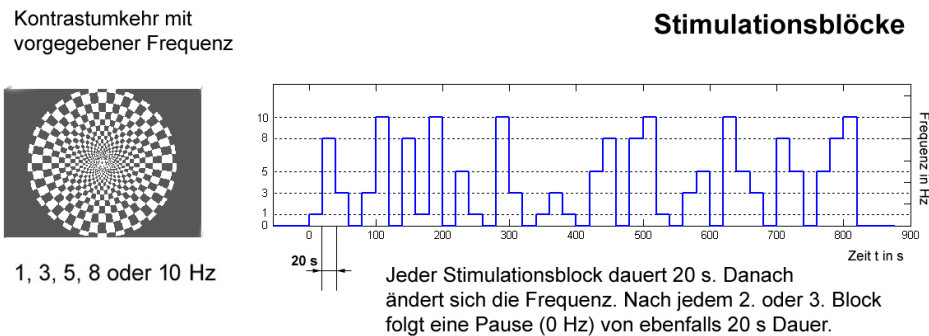


Abbildung 2.8: Kontrastumkehr eines zirkulären Schachbrettmusters bei der Ganzfeldstimulation. Alle 20 s wechselt pseudorandomisiert die Frequenz, mit der die Kontrastumkehr erfolgt (1, 3, 5, 8 oder 10 Hz). Vor und nach dem Experiment wird für jeweils eine Minute kein Muster gezeigt. Nach 60 s (3 verschiedene Frequenzen) bzw. 40 s (2 verschiedene Frequenzen) der visuellen Stimulation erfolgt ein Pause von jeweils 20 s.

2.5 Die Auswertung

Die Untersuchungen von Fokalität und Frequenzabhängigkeit erfordern den Einsatz statistischer Verfahren sowie eine geeignete Darstellung der Ergebnisse. In diesem Abschnitt werden die zur Auswertung eingesetzten Methoden vorgestellt.

2.5.1 Fouriertransformation

Die Fouriertransformation ist ein Standardverfahren für die Untersuchung des Signals im Frequenzbereich. Mit ihr kann analysiert werden, welche Kombination aus harmonischen Funktionen unterschiedlicher Frequenzen das gemessene Signal beschreibt. Im Rahmen dieser Arbeit wird sie eingesetzt, um im Frequenzbereich Signalanteile zu identifizieren, die durch Filterung unterdrückt werden sollen.

Die diskrete Fouriertransformation wird durch die quadratische Matrix F mit N Zeilen/-Spalten beschrieben. Das Matrixelement mit dem Zeilenindex k und dem Spaltenindex n wird wie folgt berechnet:

$$F_{k,n} = e^{-j2\pi \frac{kn}{N}}. \quad (2.3)$$

Durch Multiplikation der Transformationsmatrix mit dem abgetasteten Biosignal oder

einem Ausschnitt des Signals der Länge N erhält man N komplexwertige Spektralkoeffizienten. Dieser Schritt wird auch als Fourieranalyse bezeichnet. Die Eigenschaften der Fouriertransformation können in [9, 68, 86] nachgeschlagen werden. Wichtige Parameter für die Interpretation der Ergebnisse sind die Frequenz, mit der das Signal abgetastet wurde und die zeitliche Länge des transformierten Signals, da sie die Auflösung im Frequenzbereich bestimmen [67, 81].

2.5.2 Allgemeines Lineares Modell

Mit dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) wird ein Analysewerkzeug beschrieben, das geeignet ist, den Verlauf der stark verrauschten Signale durch die additive Überlagerung verschiedener Einflüsse zu beschreiben [24, 73, 78]. Dazu zählen insbesondere modellhafte Beschreibungen der erwarteten stimulationsabhängigen Veränderungen der [oxy-Hb]- und [deoxy-Hb]-Konzentrationen. Dem allgemeinen linearen Modell liegt die Korrelations- und Regressionsrechnung zu Grunde. Es erklärt die Veränderungen einer Zufallsvariablen Y durch die Linearkombination von L Modellvariablen X_i und einem zusätzlichen Fehlerterm ϵ . Wenn der Fehler ϵ eine normalverteilte Zufallsgröße mit dem Mittelwert Null ist, dann wird von einem allgemeinen linearen Modell gesprochen. Weist der Fehler eine andere Verteilung auf, so handelt es sich um ein verallgemeinertes lineares Modell:

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jL}\beta_L + \epsilon \quad (2.4)$$

Die Variable $j = 1, \dots, J$ ist dabei der Index der Beobachtung. Die Variablen β_i sind die zu den Modellvariablen gehörigen (unbekannten) Parameter. Nun wird versucht, mit den β -Werten die Modellkurve an den Messvektor anzupassen. Dieser Prozess der Anpassung wird als Regressionsanalyse bezeichnet. Ziel ist es, β -Werte so zu erzeugen, dass der verbleibende Fehler minimal ist. Dazu wird die Methode der kleinsten Fehlerquadrate, die nach dem Gauß-Markov-Theorem eine beste Linearkombination liefert, verwendet. Diese Methode besitzt einen Fehler mit geringster Varianz.

2.5.3 Boxplots

Es handelt sich um einen Diagrammtyp zur Darstellung von Häufigkeitsverteilungen, aus dem eine Reihe von empirischen Kenngrößen ablesbar ist:

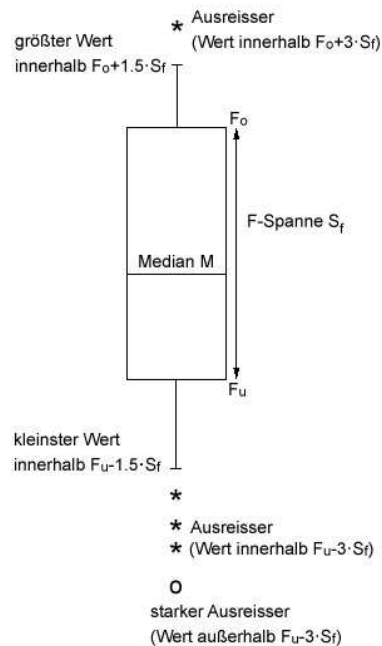


Abbildung 2.9: Darstellung einer Verteilung und verschiedener Kennwerte im Boxplot

Eine normalverteilte Zufallsgröße ist durch den Mittelwert und ihre Standardabweichung vollständig beschrieben. Liegt jedoch keine Normalverteilung vor, so ist die Aussagekraft der beiden Größen beschränkt. Auch dann, wenn der Stichprobenumfang sehr klein ist (selbst im Fall einer Normalverteilung), sind beide Kennwerte oft mit einem großen Fehler belastet, da sie empfindlich gegenüber Ausreißern sind [57, 101]. Unempfindlich dagegen ist die F-Spanne S_f , mit $FS = F_o - F_u$, die eine mittlere Spannweite der Daten angibt. Innerhalb der F-Spanne liegen 50% aller Messwerte. Kleiner als F_u sind genau 25% und kleiner als F_o 75% der Werte. Auf dieser Grundlage stellte Tukey 1970 eine Regel auf, mit der Extremwerte erkannt werden können. Als Ausreißer wird ein Wert definiert, der außerhalb von F_u abwärts oder F_o aufwärts liegt. Eine Möglichkeit zur grafischen Darstellung von Verteilungen und der Hervorhebung von evtl. vorkommenden Ausreißern sind nun die Boxplots, die ebenfalls von

Tukey vorgeschlagen wurden. Abb. 2.9 zeigt einen Boxplot und illustriert die unmittelbar ablesbaren Kenngrößen der Verteilung.

2.5.4 Analysemethoden

Für jeden Probanden werden drei bzw. fünf frequenzabhängige β -Werte bestimmt. Die Frage, ob sich die Stichproben signifikant unterscheiden, kann durch verschiedene Analysemethoden beantwortet werden. Abb. 2.10 veranschaulicht die Auswahl des passenden Verfahrens.

Wenn, wie in dieser Arbeit, eine vergleichsweise kleine Stichprobe verwendet wird (Fallzahl max. 18), ist die Annahme der Normalverteilung immer problematisch, auch wenn eine signifikante Abweichung von der Normalverteilung relativ selten ist.

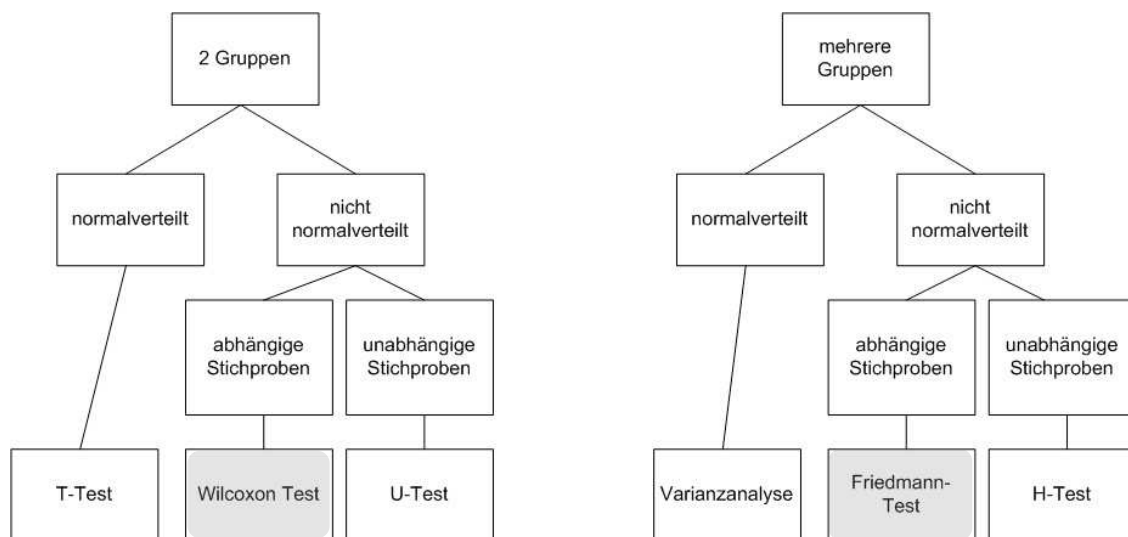


Abbildung 2.10: Auswahl von statistischen Verfahren unter den Gesichtspunkten der untersuchten Gruppenzahl, von (Un)abhängigkeit und Normalverteilung der Variablen.

Der Friedman-Test erstellt Rangreihen für die entsprechende Wertegruppe, wobei der kleinste Wert den Rangplatz 1 erhält. Übertragen auf die Untersuchung der Frequenzabhängigkeit bedeutet dies die Sortierung nach der Stärke der vaskulären Antwort. Bei gleichen Werten werden gemittelte Rangreihen vergeben. Der Wert k ist die Anzahl der untersuchten Frequenzen, also $k = 3$ im Halbfeld- und $k = 5$ im Ganzfeldexperiment. Im Anschluss wird die Rangsumme der einzelnen k Stichproben berechnet, die hier mit R bezeichnet wird. Der Wert n ist der Stichprobenumfang, d.h. die Zahl der Probanden. Von

Friedmann wurde die folgende Prüfgröße angegeben:

$$\chi^2 = \frac{12}{n \cdot k \cdot (k + 1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 - 3n \cdot (k + 1). \quad (2.5)$$

Diese Größe ist χ^2 -verteilt mit $df = k - 1$ Freiheitsgraden. Im Anschluss wird bei gegebener Signifikanz ein paarweiser Vergleich der Stichproben durchgeführt, um die für die Signifikanz verantwortlichen Gruppen zu finden. Dazu eignet sich der Wilcoxon-Test. Er dient zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben bezüglich ihrer zentralen Tendenzen (Mediane). Es wird dazu die Rangfolge der Beträge der Differenzen zweier zusammengehörender Werte bestimmt. Die Prüfgröße T ist das Minimum der für die positiven und die negativen Differenzen getrennt berechneten Rangsummen R_1 und R_2 und kann in der T-Tabelle nachgeschlagen werden. Für große Fallzahlen nähert sich die Verteilung von T einer Normalverteilung an. Daher kann in einem solchen Fall aus dem T-Wert ein z-Wert berechnet werden:

$$z = \frac{\frac{n \cdot (n+1)}{4} - T}{\sqrt{\frac{n \cdot (n+1)(2n+1)}{24}}}. \quad (2.6)$$

Wird der Wilcoxon-Test bei normalverteilten Differenzen eingesetzt, so besitzt er eine Effizienz von 95 % des T-Tests [101].

3 Ergebnisse

Nachdem das vorangegangene Kapitel den Untersuchungsgegenstand sowie die verwendete Methodik beschreibt, widmet sich dieses Kapitel der Auswertung der experimentell erhobenen Daten. Der erste Abschnitt beschreibt die für die Durchführung der statistischen Untersuchungen nötigen Vorverarbeitungsschritte. Anschließend werden die Analyse der Fokalität und die Analyse der Frequenzabhängigkeit in je einem Abschnitt dargestellt.

3.1 Datenverarbeitung

Für die Auswertung der nach einer Messung vorliegenden Rohdaten wurden verschiedene Matlab-Programme entwickelt. Dieser Abschnitt beschreibt die wesentlichen Verarbeitungsschritte von der Definition der Messpositionen, über die Unterdrückung störender Signalanteile bis zur Anwendung des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes.

Definition der Messpositionen

Die mit sieben Detektoren innerhalb von vier Zyklen gemessenen Intensitäten werden zunächst den einzelnen Messvolumina zugeordnet. Bis zu vier dieser Messvolumina sind um jede Laser- und Detektoroptode angeordnet. Die genaue Zuordnung ist in Abb. 3.1 dargestellt. Die insgesamt $9 \cdot 5 = 45$ Messpositionen entstehen durch lineare Interpolation, so dass für jeden Schnittpunkt der eingezeichneten Hilfslinien Messwerte zur Verfügung stehen.

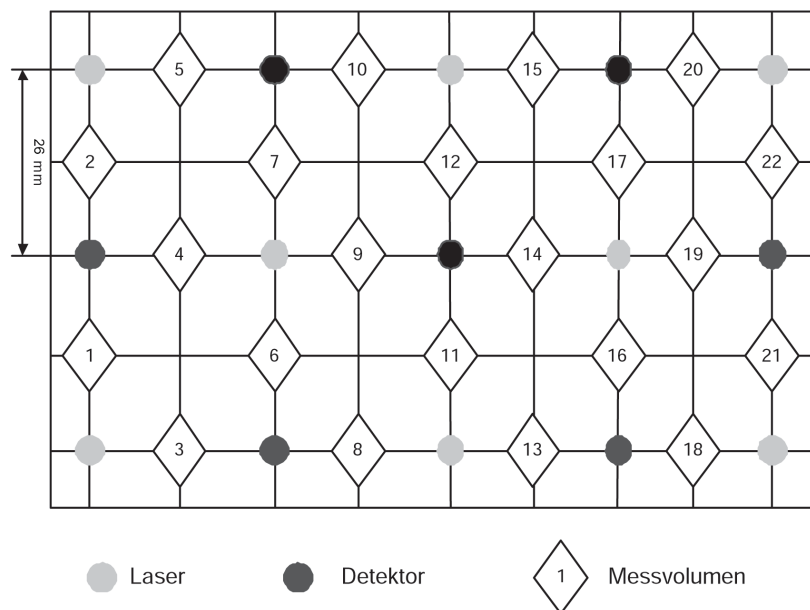


Abbildung 3.1: Zuordnung von Lasern und Detektoren zu einzelnen Messvolumina.

Unterdrückung von puls- und atmungskorrelierten Einflüssen

Bereits in Ruhe fluktuiert der Oxygenierungszustand im Messvolumen. Der Pulsschlag induziert pulssynchrone Volumenänderungen und, da sich das Verhältnis arteriellen zu venösem Blut ändert, auch differentielle Oxygenierungsverschiebungen im Frequenzbereich um 1 Hz. Die Atmung (um 0.2 bis 0.3 Hz) induziert Änderungen des venösen Rückstroms und damit sowohl Oxygenierungs- wie auch Volumeneffekte im Messvolumen.

Zur Bestimmung dieses Hintergrundanteils im Signal werden zunächst die Messwerte eines Zeitraums untersucht, in dem keine visuelle Stimulation erfolgt. Dazu dient eine auf das eigentliche Experiment folgende Ruhephase. Aus den während dieser Phase zusätzlich gemessenen Werten wird der Gleichanteil¹ geschätzt. Zur Korrektur wird dieser an jeder Padposition zu bestimmende Wert vom Signal subtrahiert. Allerdings handelt es sich nur um eine grobe Näherung, da sie langsame Änderungen der Oxygenierung während der 18-minütigen Messung nicht berücksichtigt.

Es wird dann eine Fouriertransformation des gesamten Signals durchgeführt, um das Signal

¹Arithmetischer Mittelwert des Signals während der Ruhephase als Annäherung an die Baseline-Bedingung

im Frequenzbereich zu untersuchen. Im Leistungsdichtespektrum wird ein lokales Maximum im Bereich um 0.3 Hz gesucht, wobei die Lage dieses Maximums individuell verschieden ist. Zur Unterdrückung dieses Signalanteils kommt eine Bandsperre zum Einsatz.

Im letzten Schritt der Vorverarbeitung werden die Signale tiefpassgefiltert. Bei dem verwendeten Filter handelt es sich um ein Butterworth-Filter 10. Ordnung [68]. Es reduziert den Einfluss schneller Oszillationen wie des Herzschlags, da bezüglich der Fragestellung langsamere Veränderungen des Oxygenierungsniveaus als Folge der visuellen Stimulation interessant sind. Die Wahl der Filtereigenschaften basiert auf Untersuchungen, die in [58] beschrieben wurden.

Synchronisation von Stimulus und Messung

Der Beginn jedes Stimulationsblockes wird bestimmt, wobei sowohl Veränderungen der Frequenz als auch des stimulierten Halbfelds berücksichtigt werden. Die Länge eines Blocks beträgt im Mittel 90 Abtastwerte. Entsprechend erfolgt in einem 180 Abtastwerte umfassenden Zeitraum die Stimulation mit genau einer Frequenz, zuerst links und dann rechts.

Anwendung des modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes

Gemäß dem modifizierten Lambert-Beer-Gesetz erfolgt dann die Berechnung der Konzentrationsänderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]. Die dafür notwendigen und wellenlängenabhängigen Parameter Extinktionskoeffizient sowie DPF wurden von Wray et al. [99] sowie von Duncan et al. [18, 19] experimentell bestimmt. Die zwei Elemente des Vektors DPF sind die beiden durchschnittlichen Pfadlängen für die Wellenlängen 760 nm und 850 nm:

$$\epsilon = \frac{1}{10} \cdot \begin{pmatrix} 1.675 & 0.6095 \\ 0.7861 & 1.1596 \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

$$DPF = \begin{pmatrix} 0.94 \\ 0.9 \end{pmatrix} \cdot 6.5 \quad (3.2)$$

Die Transformation aller gemessenen Werte für beide Wellenlängen läßt sich in Matrixschreibweise darstellen. Der in den Experimenten verwendete Interoptodenabstand ρ wird berücksichtigt:

$$E = \begin{pmatrix} \epsilon_{1,1} \cdot DPF_{1,1} & \epsilon_{1,2} \cdot DPF_{1,1} \\ \epsilon_{2,1} \cdot DPF_{2,1} & \epsilon_{2,2} \cdot DPF_{2,1} \end{pmatrix} \cdot \rho \quad (3.3)$$

$$\rho = 26mm \quad (3.4)$$

$$C = E^{-1} \cdot A \quad (3.5)$$

Die mit der Inversen von E multiplizierte Matrix A wird aus den an einer Padposition gemessenen Intensitätswerten berechnet. Jedes Element von A ist der Quotient der zum Zeitpunkt t_i ($1 \leq i \leq n$) gemessenen Intensität und dem Mittelwert der ersten sechs Messwerte (Normierung). Die erste Zeile enthält alle Messwerte für die Wellenlänge 760 nm und die zweite alle Messwerte für die Wellenlänge 850 nm. Die Matrix hat n Spalten, wobei n die Gesamtzahl der Messwerte an dieser Padposition ist:

$$A = \begin{pmatrix} A_{760,1} & \dots & A_{760,n} \\ A_{850,1} & \dots & A_{850,n} \end{pmatrix} \quad (3.6)$$

$$A_{760,i} = \frac{I_{760,i}}{\frac{1}{6} \sum_{j=1}^6 I_{760,j}} \quad (3.7)$$

$$A_{850,i} = \frac{I_{850,i}}{\frac{1}{6} \sum_{j=1}^6 I_{850,j}} \quad (3.8)$$

Die auf diese Weise für jede Padposition ermittelten Konzentrationsänderungen sowie Informationen über die Zeitpunkte der einzelnen Stimuli bilden die Eingabe für alle nachfolgenden Verarbeitungsschritte. Zur Reproduzierbarkeit der Ergebnisse werden alle interaktiv bestimmten Parameter durch das Matlab-Programm gespeichert.

3.2 Untersuchung der Fokalität

Die visuelle Stimulation einer Gesichtsfeldhälfte führt zur kortikalen Aktivierung des kontralateralen visuellen Kortex. Die erste Studie hat deshalb zum Ziel, eine solche Lokalisierung der Hirnaktivität mittels Nahinfrarotspektroskopie nachzuweisen.

Grundlage der Analyse bildet das Allgemeine Lineare Modell. Vor der Berechnung der Parameter des Modells wird zunächst die Designmatrix D erstellt. Das verwendete Modell berücksichtigt alle Stimulationsblöcke und kodiert diese in der ersten Spalte der Designmatrix. Die zweite Spalte modelliert den Gleichanteil des Signals. Die verbleibenden fünfzehn Spalten bilden hochfrequente Oszillationen ab, die durch Kosinusfunktionen mit unterschiedlichen Frequenzen geformt werden. Die Anzahl der Zeilen der Designmatrix entspricht der Anzahl der Abtastwerte pro Padposition. Abb. 3.2 zeigt die Designmatrix. Der Wertebereich liegt im Intervall $[-1, 1]$. Die Werte sind in der Abbildung farbig kodiert, wobei blau dem Wert -1 und rot dem Wert 1 entspricht.

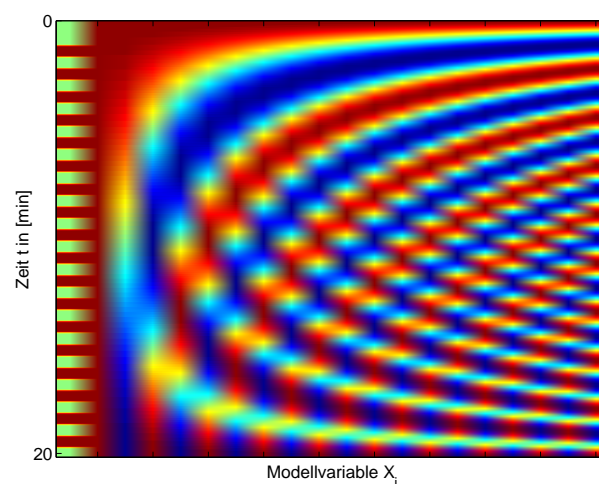


Abbildung 3.2: Designmatrix für die Untersuchung der Fokalität.

Spalte 1: Idealisierte vaskuläre Antwortfunktion ohne Unterscheidung der Stimulationsfrequenzen
Spalte 2: konstante Funktion modelliert den Gleichanteil des Signals,
Weitere Spalten: Kosinusfunktionen mit ansteigender Frequenz zur Tiefpassfilterung des Signals.

Der Wechsel zwischen Stimulus und Ruhephase für eine Gesichtsfeldhälfte wird modellhaft durch eine Folge von Rechteckblöcken beschrieben. Dieses Rechtecksignal wird mit einer modifizierten Gammafunktion gefaltet. Dieses Vorgehen wurde erstmals von Boynton et al. vorgeschlagen [6, 10]. Im Ergebnis erhält man eine Näherung für die hämodynamische Antwortfunktion (HRF). Gegenüber dem Rechtecksignal zeichnet sie sich durch einen weniger steilen Anstieg aus, der die gegenüber der neuronalen Aktivität verzögerten Konzentrationsänderungen von [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] berücksichtigt. Dies entspricht der relativen Trägheit der vaskulären Antwort (4-5 s) im Vergleich zur elektrophysiologischen (ms). Wie bei motorischen Experimenten gezeigt wurde, wird erwartet, dass eine Plateauphase während der restlichen Stimuluslänge vorherrscht [60]. Die Form der Rechteckfunktion berücksichtigt diese Tatsache. Mit der folgenden Formel wird zunächst die modifizierte Gammafunktion b als Funktion der Zeit t berechnet:

$$b(t, i) = \left(\frac{t}{\tau}\right) \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \cdot \frac{1}{\tau \cdot (i-1)!} \quad (3.9)$$

$$\tau = i = 1 \quad (3.10)$$

$$b(t) = t \cdot e^{-t}. \quad (3.11)$$

In Abb. 3.3 sind die modifizierte Gammafunktion, welche die HRF nachbildet, und die mit ihr gefaltete Rechteckfunktion gegenübergestellt. Die Anwendung dieses Verfahrens für die Auswertung von NIRS-Daten wird in [97] beschrieben.

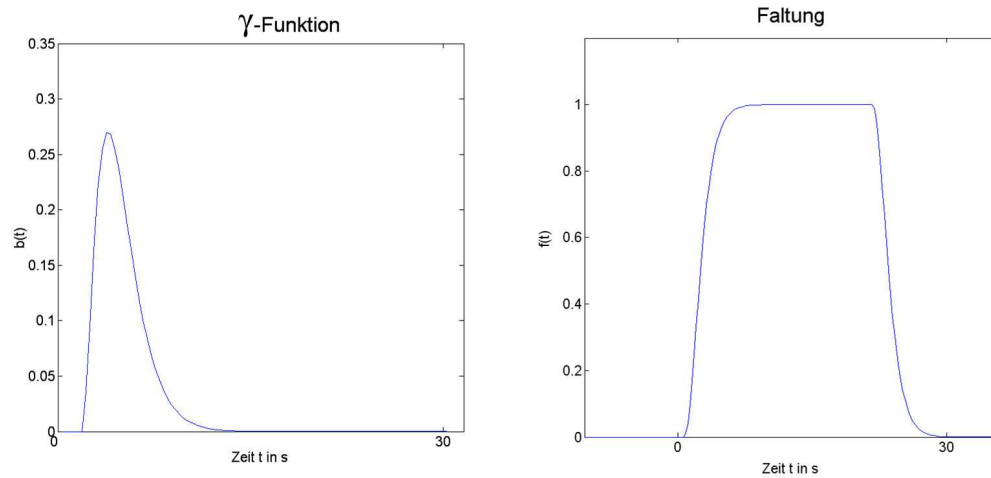


Abbildung 3.3: Annäherung der hämodynamischen Antwort durch Faltung von Impulsantwort mit Rechteckfunktion.

Es werden der Reihe nach die Messreihen aller Padpositionen durch das Modell angenähert. Um die Güte der Messung gegenüber dem prädiktierten Verlauf zu beurteilen, wird für jede Padposition ein β -Wert bestimmt. Um Werte aus verschiedenen normalverteilten Stichproben bzw. verschieden skalierte Zufallsgrößen miteinander vergleichen zu können, wird außerdem eine z-Transformation durchgeführt [101]. Der z-Wert wird nach Gl.(3.12) berechnet:

$$z = \frac{\beta}{s_m}. \quad (3.12)$$

Die Größe s_m ist der Standardfehler, wobei n die Anzahl der Stimulationsblöcke und R der Differenzenvektor zwischen Modell- und Messwertkurve an einer einzelnen Padposition ist:

$$s_m = \frac{\sigma(R)}{\sqrt{n}}. \quad (3.13)$$

Die an den Verlauf der Messwertkurve C (vgl. Gl.(3.5)) angepaßte Modellkurve wird durch Multiplikation der Designmatrix D mit dem Vektor der β -Werte berechnet:

$$R = C - D \cdot \beta. \quad (3.14)$$

Die Größe des z-Wertes ist ein Maß dafür, wie gut das Modell den tatsächlichen Verlauf der Messreihe annähern kann. Ein hoher positiver z-Wert entspricht einer hohen Übereinstimmung mit der Modellkurve, ein hoher negativer z-Wert einer hohen Übereinstimmung mit der inversen Modellkurve.

Dieser Schritt der Analyse bildet die Grundlage für die Auswahl der am besten für den Nachweis der Fokalität geeigneten Padpositionen auf der linken bzw. rechten visuellen Hemisphäre. Individuell werden für jeden Probanden die zwei Padpositionen selektiert, an denen der größte negative z-Wert bzw. der größte positive z-Wert ermittelt wird. Für den beispielhaft ausgewählten Probanden Nr.5 werden auf diese Weise die beiden in der Abbildung 3.4 hervorgehobenen Padpositionen ausgewählt.

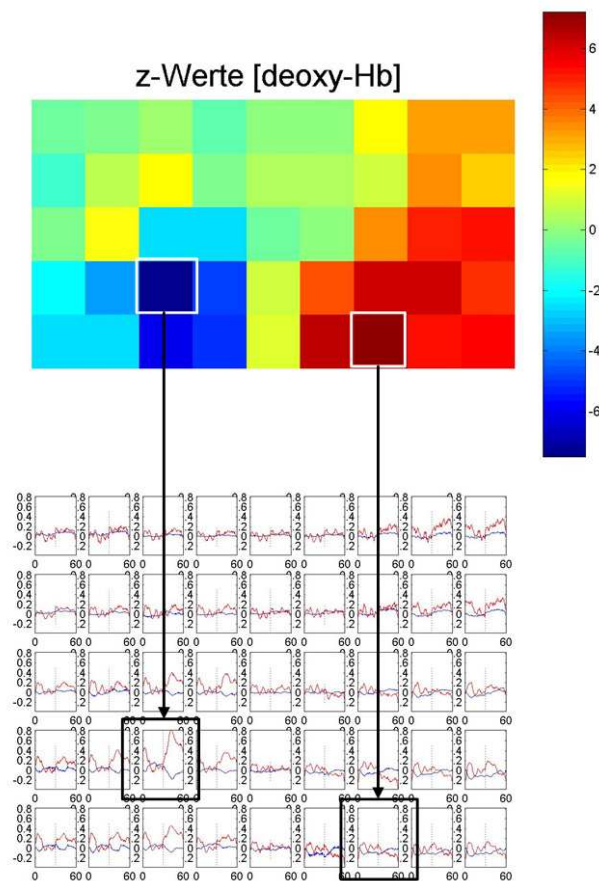


Abbildung 3.4: Darstellung der über alle Blöcke, in denen das rechte Gesichtsfeld stimuliert wurde, gemittelten topografischen Darstellung des visuellen Kortex eines Probanden.

Zur Illustration sind in derselben Abbildung auch die über alle Stimulusblöcke gemittelten Verläufe von [deoxy-Hb] (blaue Kurven) und [oxy-Hb] (rote Kurven) angegeben. Die Korrespondenz zwischen einem starken Abfall von [deoxy-Hb] und einem hohen negativen z-Wert bzw. einem starken Anstieg und einem hohen positiven z-Wert sind gut zu erkennen. Dies entspricht der erwarteten hämodynamischen Antwort in der NIRS [62].

In der Tab. 3.1 sind die Ergebnisse der Auswertung für die Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte dargestellt. Auf die Betrachtung der linken Halbfeldstimulation wird im weiteren Verlauf verzichtet, da die Ergebnisse vergleichbar sind. In die Darstellung der mittleren Reizantworten aller Probanden werden sie jedoch einbezogen. Im Folgenden wird deshalb nur noch von kontralateraler und ipsilateraler Kortexhälfte gesprochen, unabhängig davon, welche Gesichtsfeldhälfte tatsächlich stimuliert wird. Die Unterscheidung in ipsi- und kontralateral entspricht somit der Lage der ausgewählten Padposition. Der z-Wert ist auf zwei Dezimalstellen nach dem Komma gerundet. Die β -Werte sind einheitlich mit dem Faktor 1000 multipliziert. Da die β -Werte den Konzentrationsänderungen unter der Annahme eines konstanten DPF entsprechen, sind die Konzentrationsänderungen in μMol angegeben. Sie sind auf drei Dezimalstellen nach dem Komma gerundet.

Da die Konzentration von [oxy-Hb] stärkeren Schwankungen als die von [deoxy-Hb] unterliegt und außerdem räumlich schlechter lokalisiert ist [58], wird als Gütekriterium nur der z-Wert für [deoxy-Hb] verwendet. Auch wurde gezeigt, dass die [deoxy-Hb] Änderungen mit dem in der fMRT gemessenen BOLD-Kontrast invers korrelieren [42]. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% liegt die Signifikanzschwelle bei 1,96. Hellgrau markiert sind Probanden, deren z-Werte bei [deoxy-Hb] unterhalb der Signifikanzgrenze liegen. Die Versuchsperson Nr. 20 wird von der weiteren Auswertung ausgeschlossen, da sowohl kontralateral als auch ipsilateral keine Signifikanz vorlag. Zusätzlich sind der Median und die F-Spanne (Interquartilabstand) sowohl für die gesamte Stichprobe (hellgrau) als auch nur für die signifikanten Hemisphären (schwarz) angegeben.

Rechte Halbfeldstimulation								
Proband	$\Delta[\text{deoxy-Hb}]$				$\Delta[\text{oxy-Hb}]$			
	kontralateral		ipsilateral		kontralateral		ipsilateral	
	z	β	z	β	z	β	z	β
1	-3,69	-0,058	5,17	0,155	2,46	0,154	-3,36	-0,300
2	-3,84	-0,131	3,78	0,110	1,75	0,176	-2,42	-0,247
3	-2,81	-0,097	7,08	0,132	-2,04	-0,174	-2,71	-0,171
4	-5,51	-0,110	2,47	0,084	4,65	0,275	-1,70	-0,145
5	-7,71	-0,231	7,30	0,138	7,08	0,526	-2,51	-0,183
6	-2,39	-0,044	2,20	0,056	-0,43	-0,049	-1,62	-0,227
7	-6,37	-0,155	5,37	0,100	2,92	0,427	-0,99	-0,200
8	-2,29	-0,070	8,09	0,151	2,28	0,185	-4,66	-0,331
9	-3,56	-0,077	7,39	0,183	2,32	0,276	-2,68	-0,306
10	-3,37	-0,124	2,67	0,106	3,05	0,319	-2,15	-0,201
11	-3,15	-0,043	5,02	0,055	1,54	0,105	-2,25	-0,144
12	-2,15	-0,039	2,37	0,030	-0,36	-0,037	1,73	0,119
13	-0,86	-0,027	2,82	0,090	-0,19	-0,020	-2,99	-0,301
14	-1,72	-0,030	2,75	0,047	-0,55	-0,054	-1,25	-0,115
15	-0,54	-0,009	2,24	0,087	0,56	0,032	-2,06	-0,181
16	-0,97	-0,012	4,20	0,087	0,51	0,060	-1,01	-0,162
17	-0,19	-0,006	2,88	0,051	-0,22	-0,028	-1,41	-0,120
18	-1,13	-0,017	6,80	0,213	0,37	0,033	-2,90	-0,428
19	-3,51	-0,170	1,38	0,102	2,30	0,382	-1,38	-0,258
20	-1,84	-0,060	1,19	0,029	0,50	0,056	-0,98	-0,087
Median	-3,51	-0,970	3,99	0,095	2,30	0,185	-2,20	-0,19
F-Spanne	2,07	0,09	4,25	0,09	2,40	0,32	1,39	0,16
Median	-2,6	-0,059	3,33	0,095	1,05	0,083	-2,11	-0,19
F-Spanne	2,38	0,09	4,05	0,08	2,64	0,30	1,42	0,15

Tabelle 3.1: z- und β -Werte bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte unter Berücksichtigung aller Stimulusblöcke. Signifikante Ergebnisse sind in schwarz hervorgehoben.

Bei zwölf Probanden ist die Übereinstimmung mit den Modellannahmen sowohl für die linke als auch die rechte Hemisphäre des visuellen Kortex signifikant. Bei weiteren sieben Versuchspersonen ist die vaskuläre Antwort nur für eine Kortexhälfte signifikant. Davon sechsmal auf der ipsilateralen und einmal auf der kontralateralen Hemisphäre. Der Vergleich der Mediane zeigt eine signifikante Differenz zwischen linkem und rechtem Kortexareal.

Die Abbildung 3.5 zeigt die über 19 Probanden gemittelten normierten z-Werte für [deoxy-Hb] und [oxy-Hb] an allen Padpositionen. Die Ausprägung der positiven (Konzentrationsanstieg, rot) und negativen Maxima (Konzentrationsabfall, blau) ist deutlich zu erkennen.

Bei der Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte sind kontralateral ein Abfall von [deoxy-Hb] und ein Anstieg von [oxy-Hb] nachweisbar. Das umgekehrt ipsilateral ein Anstieg von [deoxy-Hb] und ein Abfall von [oxy-Hb] gemessen wird, liegt im Aufbau des Experiments begründet, da zuvor die linke Gesichtsfeldhälfte stimuliert wurde und sich nun eine Ruhephase anschließt.

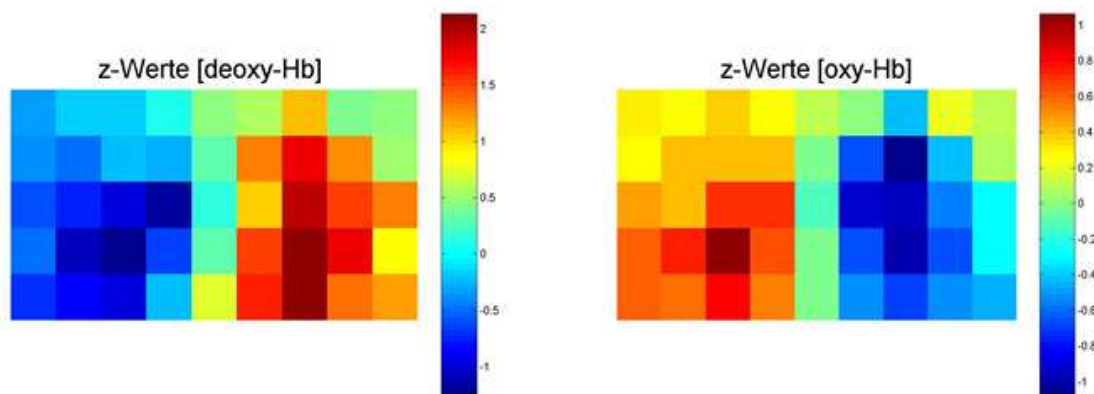


Abbildung 3.5: Darstellung der mittleren z-Werte für 19 Probanden

Die Lage der für jeden Probanden selektierten z-Werte ist in der folgenden Abbildung 3.6 dargestellt. Der Radius der Kreise visualisiert den Betrag des z-Wertes, während die Farbe das Vorzeichen angibt. Die positiven z-Werte sind rot und die negativen blau dargestellt. Der Radius des größten positiven sowie des größten negativen z-Wertes werden unabhängig voneinander normiert. Ein Vergleich der kontra- und ipsilateral berechneten z-Werte ist deshalb nur anhand der zusätzlich angegebenen Zahlenwerte und nicht der Kreisradien möglich.

Die Lage und die Ausprägung der Maxima unterscheiden sich deutlich zwischen den einzelnen Probanden. Bereits anhand des Vorzeichens der z-Werte lässt sich die Fokazität der vaskulären Antwort erkennen. Die Variabilität zwischen den einzelnen Versuchspersonen begründet auch die relativ niedrigen z-Werte in Abbildung 3.5.

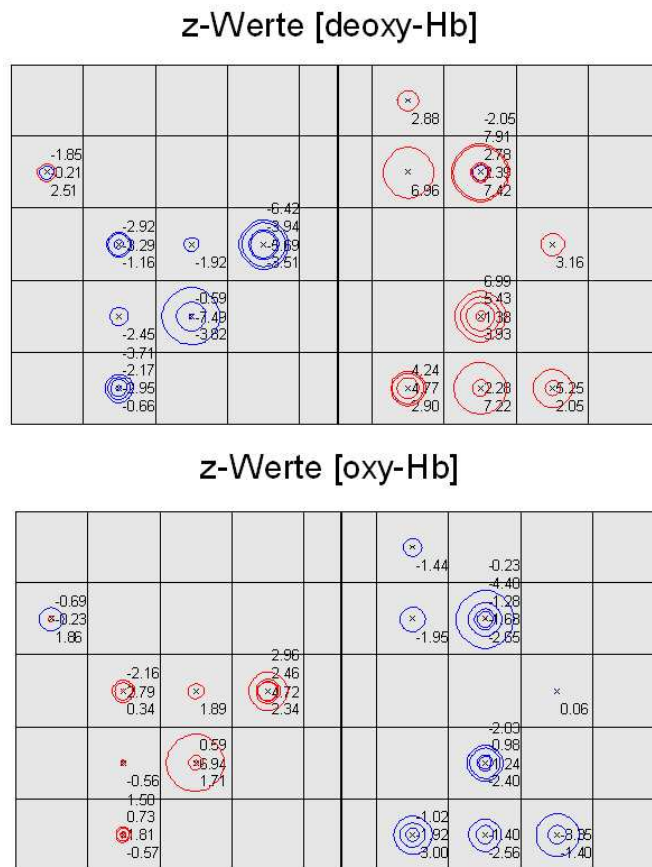


Abbildung 3.6: Automatisch bestimmte Lage der betragsmäßig größten positiven und negativen z-Werte auf dem Pad für alle Probanden.

Die Abb. 3.7 zeigt den Verlauf der Konzentrationsänderungen für einen Stimuluszyklus mit 60 s Dauer. Die Kurve ist über 19 Probanden an den ausgewählten Padpositionen gemittelt. Gewissermaßen verschmelzen die in der vorhergehenden Abbildung hervorgehobenen Positionen zu zwei neuen, von denen sich die eine über der linken und die andere über der rechten Hemisphäre des visuellen Kortex befindet. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Abstandes werden die Reizantworten aller Stimulationsblöcke gemittelt (Averaging). Somit wird erreicht, dass sich die Antworten auf den Reiz gut darstellen, während sich das physiologische Hintergrundrauschen durch Phasenverschiebung herausmittelt.

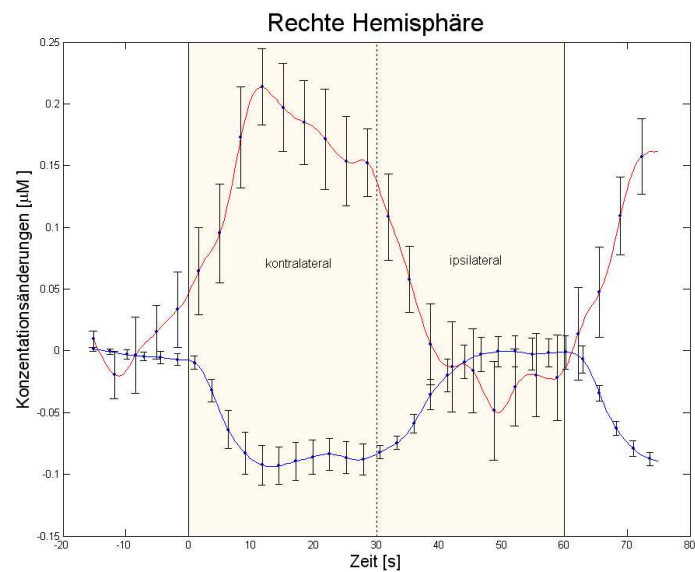


Abbildung 3.7: Gemittelter Verlauf der Messreihen von 19 Probanden vor, während (grau unterlegt) und nach einem kompletten Stimuluszyklus über der rechten Kortexhälfte für [oxy-Hb] (rot) und [deoxy-Hb] (blau).

Grau unterlegt ist in der Abb. 3.7 die Dauer der gesamten Stimulationsperiode. Die blaue Kurve spiegelt die Konzentration von [deoxy-Hb] wider, die rote Kurve ist [oxy-Hb] zuzuordnen. Die Standardabweichungen, für [deoxy-Hb] alle acht und für [oxy-Hb] alle fünfzehn Datenpunkte, sind eingezeichnet. Zum Zeitpunkt null beginnt die Stimulation des linken Gesichtsfeldes. Zwei bis drei Sekunden nach dem Beginn der Stimulation ist ein Abfall des [deoxy-Hb] und ein Anstieg des [oxy-Hb] nachweisbar. Mit dem Beginn der neuronalen Aktivität steigt die Konzentration des [oxy-Hb] im aktivierten kontralateralen Kortexareal an. Durch den Anstieg des cerebralen Blutflusses verringert sich die [deoxy-Hb] Konzentration in diesem Gebiet. Das Maximum bzw. Minimum wird ungefähr nach 10 Sekunden erreicht. Im weiteren Verlauf zeigen beide Parameter eine geringe Abschwächung ihrer Antwort. Wechselt der Stimulus nach 30 Sekunden auf das rechte Gesichtsfeld, kommt es auf der ipsilateralen Kortexseite zu einem raschen Anstieg bzw. Abfall der beiden Konzentrationen. Gefolgt wird der Anstieg bzw. Abfall von einem Überhang (*overshoot/ undershoot*), bevor dann beide Parameter ihr Ausgangsplateau wieder erreichen. Dabei fällt auf, dass der *undershoot* bei [oxy-Hb] etwas stärker ausgeprägt ist. Insgesamt ist die Amplitude der Reizantwort geringer als

in motorischen Stimulationsexperimenten [60] und auch die Reizantwort des Ganzfeldexperimentes ist um fünf Prozent höher. Außerdem bestehen große interindividuelle Unterschiede in Bezug auf die Amplitude der beiden Parameter. Die Kurven sind auf eine Konzentrationsänderung null zu Beginn des Stimulus normiert. Während der Stimulationsperiode rechts kommt es auf der ipsilateralen Kortexhälfte zu einem Anstieg von [oxy-Hb] und einem Abfall von [deoxy-Hb]. In der folgenden Abbildung 3.8 ist das ipsilaterale Kortexareal dargestellt. Die Stimulationskurve ist ebenfalls über 19 Probanden gemittelt.

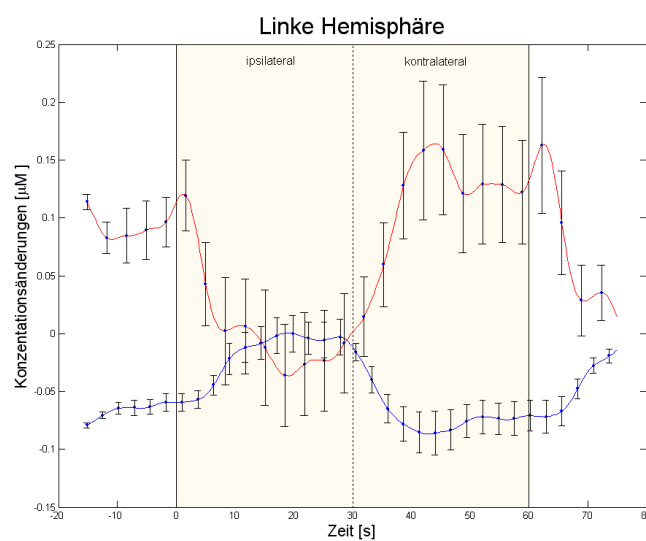


Abbildung 3.8: Gemittelter Verlauf der Messreihen von 19 Probanden vor, während und nach einem kompletten Stimuluszyklus über der linken Kortexhälfte.

Auch hier ist zu sehen, dass bei rechter Halbfeldstimulation eine Veränderung der vaskulären Parameter auf der kontralateralen Seite erfolgt, während sich auf der ipsilateralen Hemisphäre die Konzentrationen der angenommenen Basislinie nähert.

3.3 Untersuchung der Frequenzabhängigkeit

Für das zweite Ziel dieser Arbeit, die Frequenzabhängigkeit der vaskulären Antwort experimentell zu belegen, werden in die Auswertung sowohl die Ergebnisse aus dem Halbfeldexperiment, als auch die Ergebnisse der Ganzfeldstimulation mit fünf verschiedenen Frequenzen

einbezogen. Zuerst wird die Auswertung der Daten des Halbfeldexperiments erläutert. Anschließend wird die Untersuchung einer Frequenzabhängigkeit bei Stimulation des gesamten Gesichtsfelds beschrieben.

3.3.1 Frequenzabhängigkeit bei Halbfeldstimulation

Die Frequenzabhängigkeit im Halbfeldexperiment wird für dieselben Padpositionen untersucht, an denen bei der Untersuchung der Fokalität die beste Reizantwort festgestellt wurde. Die Auswertung erfolgt erneut auf der Grundlage des Allgemeinen Linearen Modells. Die den Frequenzen 3, 5 und 8 Hz entsprechenden Stimulusblöcke werden nun nicht in einer Spalte der Designmatrix zusammengefasst, sondern durch drei unabhängige Variablen modelliert. In Abb. 3.9 ist die neue Designmatrix dargestellt. Die erste Spalte entspricht einer idealisierten vaskulären Antwortfunktion während der Kontrastumkehr des Stimulationsmusters mit 3 Hz, die zweite bei 5 Hz Stimulation und die dritte 8 Hz Stimulation. In der nächsten Spalte befindet sich wieder der Gleichanteil. Danach folgen 15 Spalten mit Kosinusfunktionen.

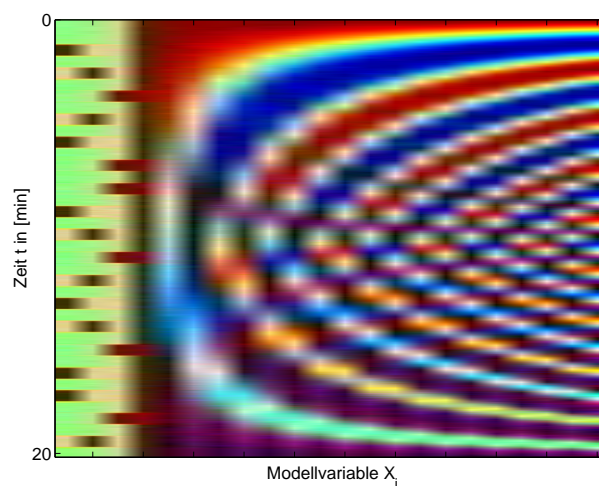


Abbildung 3.9: Designmatrix für die Untersuchung der Frequenzabhängigkeit

Spalte 1: Idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 3 Hz

Spalte 2: Idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 5 Hz

Spalte 3: Idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 8 Hz

Spalte 4: konstante Funktion modelliert den Gleichanteil des Signals

Weitere Spalten: Kosinusfunktionen für Tiefpassfilterung des Signals

Die Bestimmung der besten Annäherung der Messkurven an dieses Modell liefert daher

pro Padposition drei frequenzabhängige β -Werte, die in der statistischen Auswertung einer Einzel- sowie einer Gruppenanalyse unterzogen werden. Um die Werte der Probanden miteinander vergleichen zu können, wird eine Normierung der drei β -Werte vorgenommen. Dabei wird der für die einzelnen Frequenzen ermittelte β -Wert durch den β -Gesamtwert (siehe Tab. 3.1) des jeweiligen Probanden dividiert:

$$\hat{\beta}_{3Hz} = \frac{\beta_{3Hz}}{\beta}. \quad (3.15)$$

Die nächsten beiden Tabellen enthalten die normierten β -Werte². Dargestellt sind nur die signifikanten Probanden. Tab. 3.2 enthält die Werte der kontralateralen Kortextseite für die beiden Parameter [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]. Die Probanden Nr. 13 bis 18 werden für dieses Areal aufgrund mangelnder Signifikanz (vgl. Tab. 3.1) im weiteren Verlauf ausgeschlossen. Desweiteren sind Median und Interquartilabstand angegeben.

Rechte Halbfeldstimulation, normiert						
Proband	$\Delta[\text{deoxy-Hb}]$			$\Delta[\text{oxy-Hb}]$		
	β_{3Hz}	β_{5Hz}	β_{8Hz}	β_{3Hz}	β_{5Hz}	β_{8Hz}
1	1,00	1,40	0,60	1,14	1,20	0,66
2	0,49	1,73	0,92	1,74	0,02	1,03
3	0,93	0,89	1,19	0,76	0,51	1,74
4	1,01	0,71	1,29	1,15	0,80	1,05
5	1,13	0,99	0,87	1,17	0,77	1,01
6	0,11	1,82	1,07	1,14	-0,94	2,76
7	0,97	1,01	1,03	0,16	1,75	1,25
8	0,53	1,13	1,39	1,24	0,46	1,19
9	-0,22	1,53	1,78	0,61	1,17	1,24
10	0,06	2,12	1,05	1,20	1,08	0,73
11	1,14	0,56	1,28	-0,11	1,09	2,06
12	0,74	1,10	1,10	3,86	-2,65	1,68
19	0,02	1,24	1,76	0,75	1,03	1,22
Median	0,74	1,13	1,10	1,14	0,80	1,22
F-Spanne	0,92	0,69	0,36	0,54	0,89	0,68

Tabelle 3.2: β -Werte bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte, getrennt nach Stimulusfrequenz. Die maximale vaskuläre Antwort ist hervorgehoben.

²Im Folgenden werden nur normierte β -Werte angegeben und β stellvertretend für $\hat{\beta}$ verwendet.

Rechte Halbfeldstimulation, normiert						
Proband	$\Delta[\text{deoxy-Hb}]$			$\Delta[\text{oxy-Hb}]$		
	ipsilateral					
	$\beta_{3\text{ Hz}}$	$\beta_{5\text{ Hz}}$	$\beta_{8\text{ Hz}}$	$\beta_{3\text{ Hz}}$	$\beta_{5\text{ Hz}}$	$\beta_{8\text{ Hz}}$
1	0,69	1,00	1,31	0,57	0,98	1,45
2	1,27	0,61	1,05	1,27	0,51	1,12
3	1,11	0,62	1,27	1,15	0,95	0,89
4	0,94	1,71	0,37	0,60	1,46	0,95
5	0,88	1,14	1,01	0,61	1,14	1,28
6	1,07	0,11	1,82	0,74	0,15	2,09
7	0,63	1,17	1,24	4,10	-2,77	0,92
8	1,13	0,96	0,91	0,68	1,27	1,11
9	1,32	0,73	0,90	1,11	1,15	0,76
10	1,70	0,25	0,90	0,24	1,48	1,38
11	1,11	0,89	1,00	1,90	0,50	0,59
12	0,83	0,53	1,67	-0,07	1,61	1,48
13	-0,77	2,09	1,73	0,09	1,44	1,49
14	0,77	1,15	1,09	0,29	2,11	0,8
15	0,77	0,15	1,94	0,71	0,80	1,46
16	0,71	0,69	1,55	0,56	2,38	0,31
17	1,24	0,71	1,06	1,38	0,01	1,58
18	0,84	1,03	1,13	0,86	1,06	1,09
Median	0,91	0,81	1,11	0,70	1,10	1,11
F-Spanne	0,41	0,55	0,60	0,69	0,95	0,59

Tabelle 3.3: β -Werte bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte, getrennt nach Stimulusfrequenz ipsilateral.

Für die ipsilaterale Seite, die Tab. 3.3 zeigt, wird der nicht signifikante Proband 19 nicht mehr weiter aufgeführt.

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die für ausgewählte Probanden gemittelten Reizantworten; getrennt nach den drei Stimulusfrequenzen. Gemittelt wird über alle Stimulusblöcke der jeweiligen Frequenz. Im Anschluss werden nur die signifikanten Kortexareale zusammengefasst. Grau unterlegt ist in allen Abbildungen die Stimulusdauer. Die Normierung der drei Kurven auf den Wert null bei Stimulationsbeginn führt dazu, dass die aus der Darstellung ersichtliche Reihenfolge der Frequenzen von der Rangfolge der Medianwerte abweicht. Da die Kurven zudem durch Mittelung entstehen, haben Ausreißer einen stärkeren Einfluss. Zunächst wird der mittlere Verlauf für die gesamte Stichprobe von 19 Probanden gezeigt (Abb. 3.10).

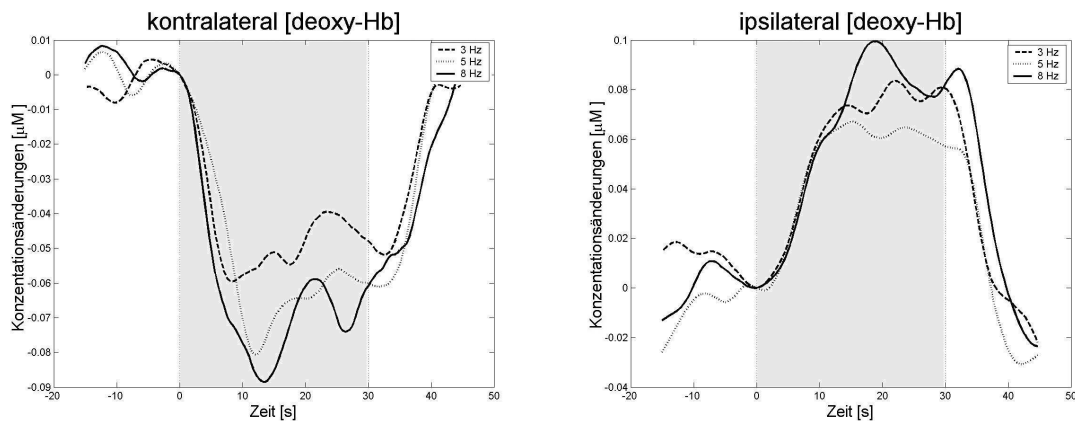


Abbildung 3.10: Für 20 Probanden gemittelter Verlauf von [deoxy-Hb] kontralateral bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte für die Stimulusfrequenzen 3, 5 und 8 Hz.

Aus Abb. 3.10 (links) lässt sich entnehmen, dass es einen frequenzabhängigen Unterschied im Konzentrationsabfall des vaskulären Parameters [deoxy-Hb] gibt. Nach Stimulationsbeginn erfolgt auf der kontralateralen Seite ein steiler Abfall. Der gegenüber 3 Hz stärkere Abfall bei den Stimulusfrequenzen 5 Hz und 8 Hz ist in der Abbildung ebenfalls zu sehen. Während kontralateral die Reizantwort als Konzentrationsabfall erkennbar ist, kann in den ipsilateralen Messvolumina unterdessen ein Erholungsanstieg nachgewiesen werden. Es wird von der Hypothese ausgegangen, dass ein größerer Abfall des [deoxy-Hb]-Parameters auch einen größeren Anstieg bei Stimulationswechsel auf die rechte Gesichtsfeldhälfte bewirkt. Die Rückbildung der [deoxy-Hb]-Antwort nach abgeschlossener Stimulation ist in Abb. 3.10 (rechts) deutlich erkennbar.

Es sind ebenfalls Unterschiede zwischen den drei Frequenzen erkennbar. Nach der Stimulation mit 8 Hz ist der größte Anstieg von [deoxy-Hb] sichtbar, gefolgt von 3 Hz mit einem mittleren und 5 Hz mit dem geringsten Anstieg. Abb. 3.11 zeigt den nach kontra- und ipsilateral getrennt dargestellten Verlauf von [oxy-Hb].

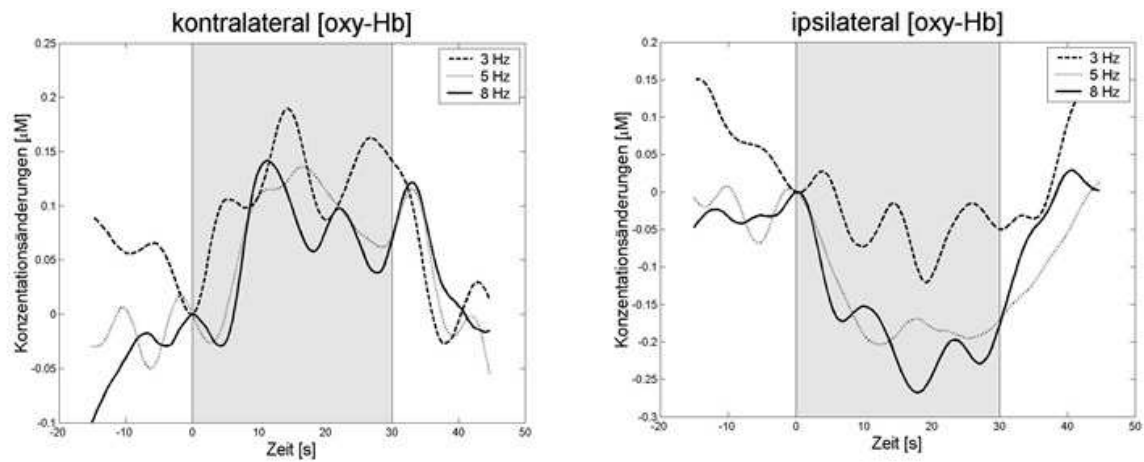


Abbildung 3.11: Für 20 Probanden gemittelter Verlauf von [oxy-Hb] kontralateral (links) und ipsilateral (rechts) bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte, unterschieden nach den Stimulusfrequenzen 3, 5 und 8 Hz.

Auffällig sind starke Oszillationen. Kontralateral gibt es scheinbar keine deutlichen Unterschiede, während ipsilateral der stärkere Abfall bei der Stimulation mit 5 und 8 Hz gegenüber 3 Hz auffällt. Die Kurvenverläufe für die bei der Untersuchung der Fokalität signifikanten Probanden lassen sich Abb. 3.12 entnehmen. Sie unterscheiden sich nur geringfügig von den über alle Probanden gemittelten Kurven. Insbesondere die ablesbare Rangfolge der Konzentrationsänderungen in Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz ist die gleiche.

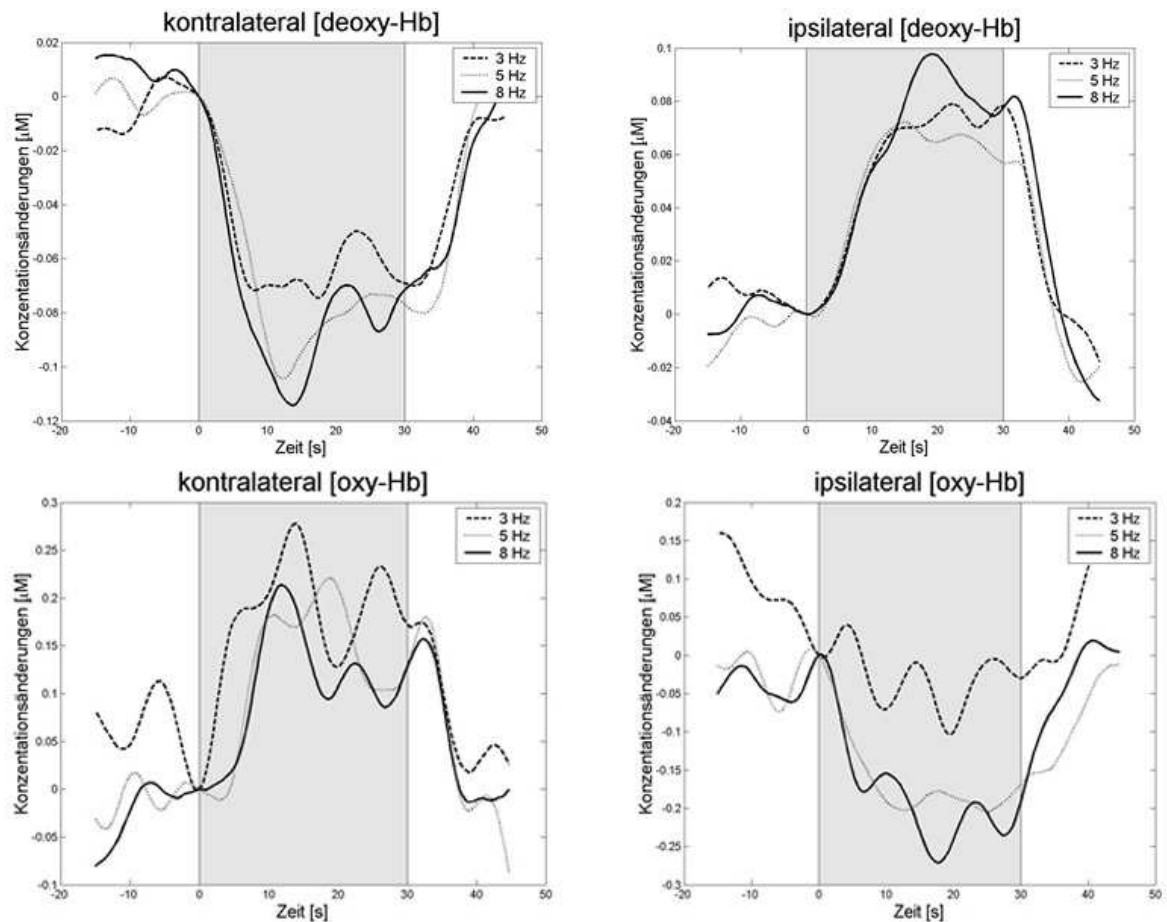


Abbildung 3.12: Verlauf von [oxy-Hb] sowie [deoxy-Hb] kontralateral (links) und ipsilateral (rechts) bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte für die statistisch signifikanten Fälle, unterschieden nach den Stimulusfrequenzen 3, 5 und 8 Hz.

3.3.2 Statistische Auswertung für die Halbfeldstimulation

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Daten werden mit SPSS auf einen signifikanten Unterschied untersucht. Zunächst wird die Verteilung der Messwerte für beide Hemisphären mit Hilfe von Boxplots dargestellt. Die Abbildung 3.13 zeigt das kontralaterale Kortexareal für [deoxy-Hb].

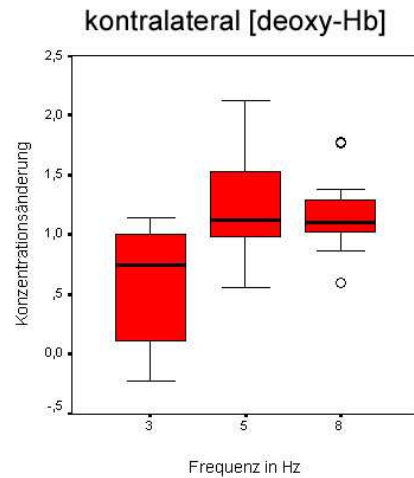


Abbildung 3.13: Verteilung der normierten β -Werte kontralateral lateral bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte für die Stimulusfrequenzen 3, 5 und 8 Hz.

Die drei Rechtecke markieren den Interquartilabstand der Stichproben für 3, 5 und 8 Hz. Außerhalb der Quartilgrenzen liegen zwei Werte, wobei beide in der vorliegenden Stichprobe bei 8 Hz auftreten. Die Medianwerte für 3 Hz und 5 Hz bzw. 3 Hz und 8 Hz heben sich deutlich voneinander ab, während sich der Median bei 5 Hz und 8 Hz nur geringfügig unterscheidet. Wenn die Fehlerbalken und die Größe der F-Spanne betrachtet werden, ist zu sehen, dass eine große Varianz innerhalb der ersten beiden Gruppen besteht. Lediglich bei 8 Hz ist die Varianz geringer. Die aus dem Boxplot ersichtliche Verteilung der Messwerte lässt erwarten, dass höchstens zwischen den Gruppen 3 Hz und 8 Hz bzw. 3 Hz und 5 Hz ein signifikanter Unterschied vorliegen kann. Der nachfolgende Boxplot in Abbildung 3.14, der die ipsilaterale Kortexhälfte darstellt, zeigt drei Ausreißer. Die Differenzen der Medianwerte sind im Vergleich zu [deoxy-Hb] geringer, dennoch hebt sich der Median von 8 Hz im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen ab. In der vorliegenden Stichprobe ist die Varianz bei 3 Hz am kleinsten. Wegen der großen Überlappung der beiden Gruppen wird beim statistischen Nachweis eines Unterschieds zwischen 3 Hz und 5 Hz kein positives Ergebnis erzielt werden können. Nur die Mediane von 5 Hz und 8 Hz unterscheiden sich möglicherweise signifikant.

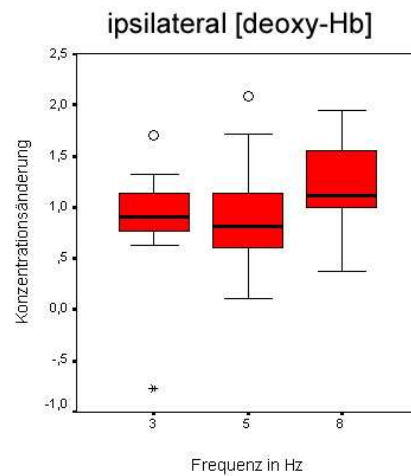


Abbildung 3.14: Verteilung der normierten β -Werte ipsilateral bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte für die Stimulusfrequenzen 3, 5 und 8 Hz.

Die nächsten zwei Boxplot stellen [oxy-Hb] dar (Abbildung 3.15). Es fällt auf, dass sich die Varianz in allen vorliegenden Stichproben ähnelt. Es treten einige Ausreißer auf und die Mediane der einzelnen Gruppen unterscheiden sich nur minimal. Aus diesen Gründen ist kein signifikantes Testergebnis zu erwarten.

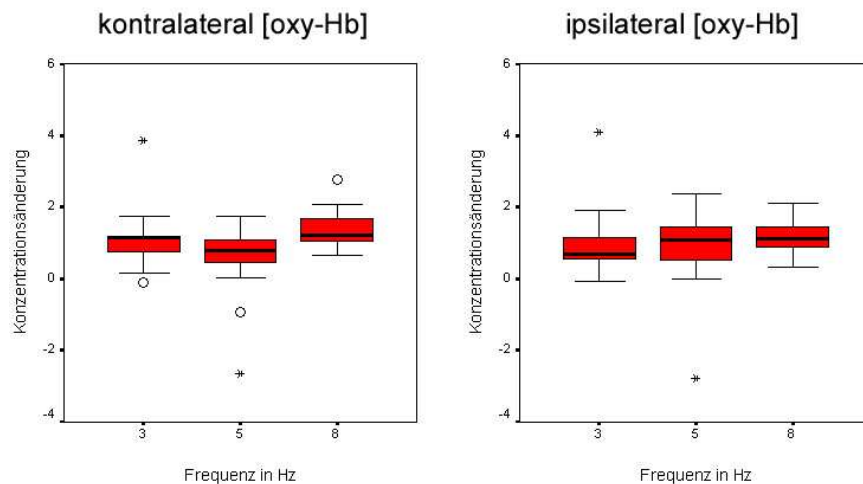


Abbildung 3.15: Verteilung der normierten β -Werte für [deoxy-Hb] kontralateral (links) sowie ipsilateral (rechts) bei Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte für die Stimulusfrequenzen 3, 5 und 8 Hz.

Wie im Abschnitt 2.5 beschrieben, ist es bei kleinen Fallzahlen problematisch, Tests an-

zuwenden, die eine Normalverteilung der untersuchten Größe voraussetzen. Deshalb sollten nichtparametrische Verfahren verwendet werden, die eine größere Robustheit gegenüber Ausreißern besitzen. Der Abbildung 2.10 war zu entnehmen, dass der Friedman-Test ein geeignetes nichtparametrisches Verfahren für verbundene Stichproben ist. Er untersucht, inwiefern die Nullhypothese *Die für die drei Frequenzen gemessenen Konzentrationsänderungen unterscheiden sich nicht und zeigen die gleiche zentrale Tendenz* beibehalten werden muss oder verworfen werden kann. Das Signifikanzniveau für den Test wird mit $p = 0,05$ festgelegt. Es werden Daten beider Kortexareale bei visueller Stimulation der rechten Gesichtsfeldhälfte getrennt untersucht. Da die kontralaterale Kortexhälfte 30 s lang nicht stimuliert wurde, ist hier eine größere Konzentrationsänderung zu erwarten. In den Boxplots der kontralateralen Seite deutet sich eine entsprechende Tendenz an. In der nachfolgenden Tabelle 3.4 sind die Ergebnisse des Tests zusammengefasst. Ein signifikanter Unterschied konnte nur auf der kontralateralen Hemisphäre für [deoxy-Hb] festgestellt werden. Das entsprechende Testergebnis ist in der Tabelle fett hervorgehoben. Hier kann die Nullhypothese mit der angegebenen Fehlerwahrscheinlichkeit verworfen werden. Die drei Gruppen (Frequenzen) unterscheiden sich in den gemessenen Konzentrationsänderungen und zeigen nicht die gleiche zentrale Tendenz. Für das ipsilaterale Kortexareal und die Konzentrationsänderungen von [oxy-Hb] kann die Nullhypothese nicht verworfen werden. Die Mediane zeigen hier die gleiche zentrale Tendenz. Dennoch fällt auf, dass zwischen einzelnen Gruppen, zum Beispiel zwischen 5 Hz und 8 Hz in der ipsilateralen Kortexhälfte bei [deoxy-Hb], tendenziell hohe Unterschiede in Bezug auf den mittleren Rang bestehen.

Ergebnisse des Friedman-Tests		
	Δ [deoxy-Hb]	
	kontralateral	ipsilateral
Fallzahl	13	18
Asymptotische Signifikanz	0,04	0,14
	Δ [oxy-Hb]	
	kontralateral	ipsilateral
Fallzahl	13	18
Asymptotische Signifikanz	0,23	0,21

Tabelle 3.4: Ergebnisse des Friedman-Tests

Im Anschluss wird der paarweise Vergleich aller Gruppen mit dem von Wilcoxon entwickelten Test durchgeführt, da von einer Signifikanz trotz negativem Friedmann-Test in einigen Gruppen ausgegangen werden kann. Die Ergebnisse fasst Tab. 3.5 zusammen. Alle signifikanten Unterschiede sind fett hervorgehoben.

Ergebnisse des paarweisen Wilcoxon-Tests						
	$\Delta[\text{deoxy-Hb}]$					
	kontralateral			ipsilateral		
	3 vs. 5	5 vs. 8	3 vs. 8	3 vs. 5	5 vs. 8	3 vs. 8
Fallzahl	13			18		
z	-2,06	-0,39	-2,41	-0,81	-2,12	-1,59
Asympt. Signifikanz	0,04	0,69	0,02	0,42	0,03	0,11
	$\Delta[\text{oxy-Hb}]$					
	kontralateral			ipsilateral		
	3 vs. 5	5 vs. 8	3 vs. 8	3 vs. 5	5 vs. 8	3 vs. 8
Fallzahl	13			18		
z	-1,01	-1,92	-0,52	-0,94	-0,54	-1,63
Asympt. Signifikanz	0,31	0,05	0,60	0,35	0,59	0,10

Tabelle 3.5: Ergebnisse des paarweisen Wilcoxon-Tests

Auf der kontralateralen Hemisphäre kann für [deoxy-Hb] eine frequenzabhängige Änderung der Konzentration mit der ansteigenden Reihenfolge

$$\beta_{3Hz} < \beta_{8Hz} < \beta_{5Hz}$$

nachgewiesen werden, d.h. innerhalb der untersuchten Stichprobe ist der mittlere Konzentrationsabfall bei einer Kontrastumkehr von 3 Hz minimal und bei 5 Hz maximal. Für das ipsilaterale Areal gelingt ein solcher Nachweis nicht. Die Unterschiede der Konzentrationsänderungen von [oxy-Hb] sind für beide Kortexareale nicht signifikant, wobei der Wilcoxon-Test für die Gruppen 5 Hz gegen 8 Hz auf dem kontralateralen Kortex nur knapp ein positives Ergebnis verfehlt. Die nach dem Medianwert aufsteigend geordnete Reihenfolge ist ipsilateral ebenfalls

$$\beta_{3Hz} < \beta_{8Hz} < \beta_{5Hz},$$

kontralateral jedoch

$$\beta_{5\text{ Hz}} < \beta_{3\text{ Hz}} < \beta_{8\text{ Hz}}.$$

Bei drei der vier untersuchten Kategorien ist die stärkste Konzentrationsänderung bei 8 Hz zu finden. Interessant ist, dass die Verlaufskurven bei beiden vaskulären Parametern ebenfalls bei 8 Hz das Amplitudenmaximum zeigen.

3.3.3 Frequenzabhängigkeit bei Ganzfeldstimulation

In einem weiteren Experiment wird die Frequenzabhängigkeit bei Ganzfeldstimulation untersucht. Die gleichmäßige Stimulation des gesamten Gesichtsfeldes soll interindividuelle Unterschiede, die beispielsweise aus der Anbringung des Pads resultieren, minimieren. Durch die Stimulation der fovealen Retina sind bei Ganzfeldstimulation zudem größere und damit besser nachweisbare Konzentrationsänderungen zu erwarten. Bei der Untersuchung der Frequenzabhängigkeit im Halbfeldexperiment konnte für [deoxy-Hb] kontralateral ein signifikanter Unterschied zwischen den Frequenzen 3 Hz und 5 Hz sowie zwischen 3 Hz und 8 Hz nachgewiesen werden. Der Unterschied in den Konzentrationsänderungen zwischen 5 Hz und 8 Hz ist jedoch nicht signifikant. Im Ganzfeldexperiment ist deshalb die Frage, bei welcher Stimulusfrequenz die maximale Konzentrationsänderung auftritt, von besonderem Interesse. Zur besseren Lokalisation des Maximums wird zusätzlich mit 1 Hz und mit 10 Hz stimuliert. Analog zur Auswertung der Halbfelduntersuchungen wird zunächst eine Designmatrix erstellt. Die Blöcke der fünf untersuchten Stimulusfrequenzen 1, 3, 5, 8 und 10 Hz werden in je einer Spalte der Matrix eingetragen. Die neu erstellte Designmatrix zeigt Abbildung 3.16.

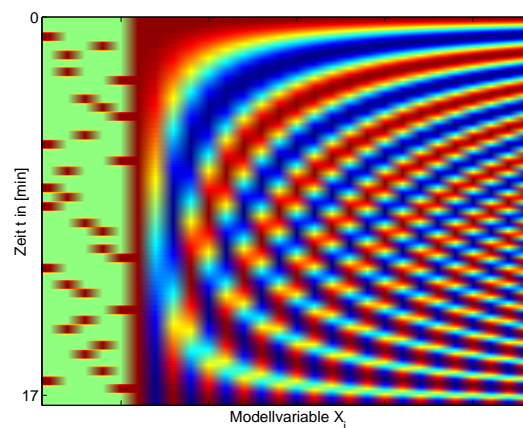


Abbildung 3.16: Designmatrix für das Ganzfeldexperiment

Spalte 1: idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 1 Hz

Spalte 2: idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 3 Hz

Spalte 3: idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 5 Hz

Spalte 4: idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 8 Hz

Spalte 5: idealisierte vaskuläre Antwortfunktion bei Kontrastumkehr mit 10 Hz

Spalte 6: konstante Funktion modelliert Gleichanteil des Signals

Weitere Spalten: Kosinusfunktionen für Tiefpassfilterung des Signals

Entsprechend liefert die Analyse pro Padposition fünf β -Werte, die im Anschluss normiert werden. In den Tabellen 3.6 und 3.7 sind die Ergebnisse für die zwölf an der Studie teilnehmenden Probanden gezeigt. Für die Berechnung der β -Werte wird jeweils diejenige Padposition automatisch ausgewählt, welche die beste Übereinstimmung mit dem Experimentdesign aufwies. Als Kriterium hierfür dient erneut der Betrag des z-Wertes. Dieser ist in den Tabellen ebenfalls für jeden Probanden angegeben. Fett markiert sind die vom Betrag her maximalen normierten β -Werte.

Ganzfeldstimulation						
Proband	z	$\Delta[\text{deoxy-Hb}]$				
		$\beta_{1\text{ Hz}}$	$\beta_{3\text{ Hz}}$	$\beta_{5\text{ Hz}}$	$\beta_{8\text{ Hz}}$	$\beta_{10\text{ Hz}}$
1	-17,93	0,84	0,91	1,11	0,99	0,90
2	-13,49	0,88	0,81	1,00	1,04	1,03
3	-10,64	0,68	0,55	1,20	1,02	1,35
4	-14,21	0,82	1,00	1,02	0,86	0,93
5	-8,65	0,77	0,86	0,58	1,52	0,95
6	-9,98	0,95	0,85	0,86	1,32	0,82
7	-7,83	0,68	0,87	0,89	1,25	1,16
8	-12,11	0,77	0,80	1,21	0,84	0,85
9	-9,67	0,96	1,03	1,18	0,92	0,81
10	-3,69	0,80	0,82	1,41	0,83	0,58
11	-16,32	0,71	0,86	1,08	1,04	1,04
12	-8,08	0,65	0,73	0,99	1,24	1,19
Median	-10,31	0,79	0,86	1,05	1,03	0,94
F-Spanne	5,81	0,18	0,98	0,28	0,37	0,30

Tabelle 3.6: β -Werte bei Ganzfeldstimulation, [deoxy-Hb]

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die z-Werte hoch signifikant sind. Die Mediane der einzelnen Gruppen steigen bis zur Stimulusfrequenz 5 Hz oder 8 Hz an, um danach wieder abzufallen. Beide Parameter zeigen ein ähnliches Verhalten. Im Gegensatz zu [deoxy-Hb] unterscheiden sich die F-Spannen (Interquartilabstände) bei [oxy-Hb] nicht sehr stark.

Ganzfeldstimulation						
Proband	$\Delta[\text{oxy-Hb}]$					
	z	$\beta_{1\text{ Hz}}$	$\beta_{3\text{ Hz}}$	$\beta_{5\text{ Hz}}$	$\beta_{8\text{ Hz}}$	$\beta_{10\text{ Hz}}$
1	17,14	0,86	0,87	1,02	1,05	1,04
2	4,87	0,72	0,91	1,16	1,08	0,87
3	5,49	0,36	0,41	1,54	1,26	1,04
4	4,87	0,57	1,06	1,09	0,86	0,93
5	6,07	0,95	0,72	0,95	1,40	0,75
6	7,22	0,67	0,69	1,04	1,27	0,93
7	2,83	1,66	0,93	1,51	0,41	0,44
8	8,65	0,86	1,31	0,57	1,02	1,07
9	5,00	0,97	1,30	1,18	0,81	0,57
10	3,48	0,70	0,91	1,44	0,70	0,54
11	10,48	0,67	0,95	1,12	0,98	0,97
12	3,34	-0,25	1,08	0,97	1,70	1,04
Median	5,25	0,71	0,92	1,11	1,03	0,93
F-Spanne	4,47	0,33	0,32	0,39	0,45	0,43

Tabelle 3.7: β -Werte bei Ganzfeldstimulation, [oxy-Hb]

Im Vergleich zum Halbfeldexperiment ist die Frequenzabhängigkeit der beiden untersuchten vaskulären Parameter als Tendenz bereits aus den Wertetabellen ablesbar. Sieht man von zwei Ausnahmen ab, lässt sich die Stichprobe in eine Untergruppe, die den maximalen Anstieg bzw. Abfall der Parameter bei der Frequenz 5 Hz zeigt und eine zweite Gruppe, die bei 8 Hz dieses Maximum erreicht, unterteilen. Der im Halbfeldexperiment als signifikant bestätigte Unterschied zwischen 3 Hz und den beiden anderen Frequenzen, 5 und 8 Hz, ist ebenfalls deutlich erkennbar. Insbesondere bei isolierter Betrachtung jedes einzelnen Probanden sind ähnliche Tendenzen in Bezug auf die Frequenzabhängigkeit sichtbar. Es gilt:

$$\beta_{1\text{ Hz}} < \beta_{3\text{ Hz}} < \beta_{5\text{ Hz}},$$

$$\beta_{8\text{ Hz}} > \beta_{10\text{ Hz}},$$

d.h. bei einer Stimulationsfrequenz von 8 Hz sind die Konzentrationsänderungen am stärksten ausgeprägt.

Die Abbildung 3.17 zeigt den mittleren, an der jeweils signifikantesten Padposition gemessenen Verlauf der Parameter [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] für alle Probanden. Alle Kurven

werden auf den Wert null zu Beginn der Stimulation normiert. Zuvor sind die Kurven jedes Probanden einzeln so skaliert worden, dass alle Werte im Intervall $[-1..1]$ liegen.

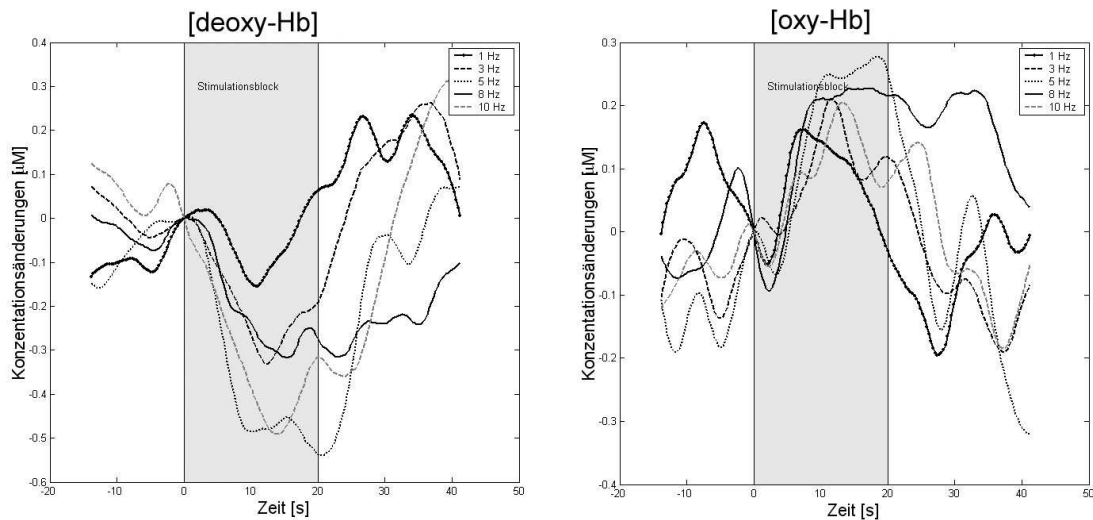


Abbildung 3.17: Mittlerer Verlauf von [deoxy-Hb] (links) und [oxy-Hb] (rechts) für die Stimulusfrequenzen 1, 3, 5, 8 und 10 Hz

Die Konzentration von [deoxy-Hb] fällt nach Beginn der Stimulation bei allen Frequenzen ab. Den geringsten Abfall gibt es bei 1 Hz. Die Konzentrationsänderungen bei den Frequenzen 3 Hz und 8 Hz liegen in dieser Darstellung auf einem ähnlichem Niveau. Ebenso zeigen die Kurven für 5 Hz und 10 Hz einen ähnlich starken Abfall. Diese Gruppen unterscheiden sich von den β -Werten insofern, als das dort die Unterschiede stärker ausgeprägt sind. Die Ursache liegt in der Normierung der Kurven. Ihr Verlauf hängt immer von den zuvor und im Anschluss stimulierten Frequenzen ab. Da diese sich jedoch aufgrund des Experimentdesigns für jeden Block unterscheiden, erfolgt der Abfall prinzipiell von unterschiedlichen Niveaus. Dies kann bei der Berechnung der β -Werte, nicht jedoch bei der Mittelung der Kurven berücksichtigt werden. Weniger stark ausgeprägt sind die Unterschiede zwischen den Amplituden der Kurven bei [oxy-Hb], wobei zusätzlich deutliche Oszillationen erkennbar sind.

3.3.4 Statistische Auswertung für die Ganzfeldstimulation

Die erhobenen Daten müssen nun auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen untersucht werden. Einen ersten Eindruck von der Verteilung der normierten β -Werte liefern die in Abbildung 3.18 dargestellten Boxplots. Sowohl für [deoxy-Hb] als auch für [oxy-Hb] hat der Median in der Gruppe 5 Hz den höchsten Wert.

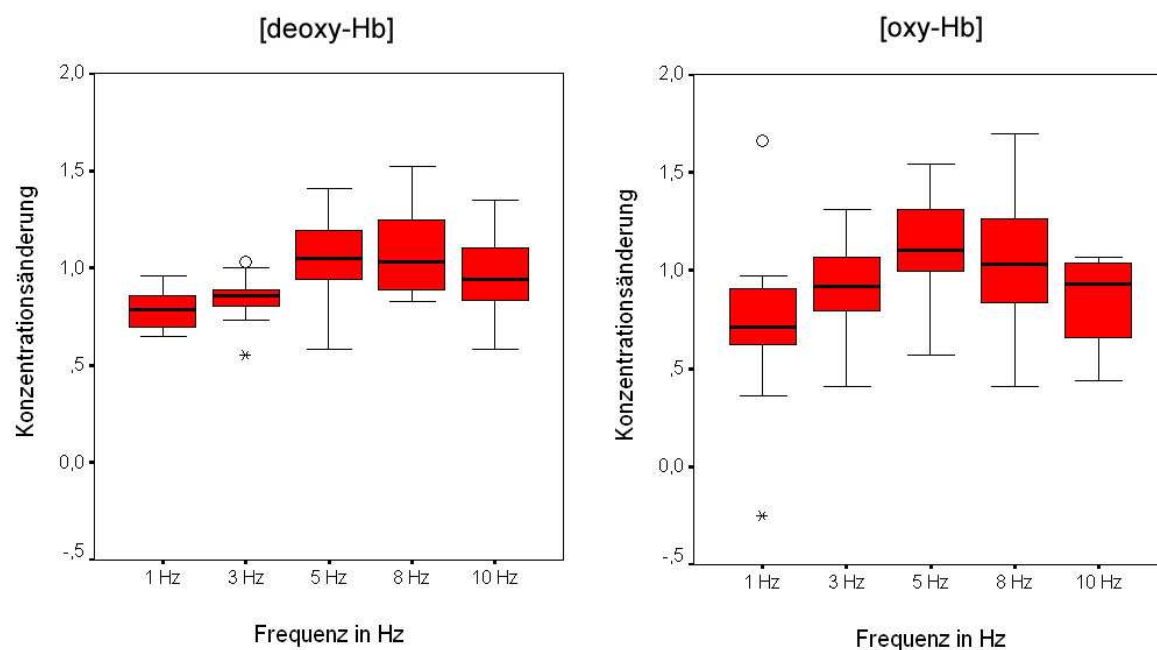


Abbildung 3.18: Verteilung der normierten β -Werte für die Stimulusfrequenzen 1, 3, 5, 8 und 10 Hz

Die deutlich sichtbaren Unterschiede werden nun mit den bereits vorgestellten statistischen Verfahren Friedman- und Wilcoxon-Test auf ihre Signifikanz untersucht. In den Tabellen 3.8, 3.9 und 3.10 sind die Ergebnisse zusammengefasst. Das Ergebnis des Friedman-Tests zeigt, dass die Nullhypothese *Alle fünf Frequenzen zeigen die gleiche zentrale Tendenz* für beide vaskulären Parameter mit geringer Irrtumswahrscheinlichkeit verworfen werden kann.

Friedmann-Test		
	Δ [deoxy-Hb]	Δ [oxy-Hb]
Fallzahl	12	12
Asympt. Signifikanz	0,002	0,02

Tabelle 3.8: Ergebnisse des Friedmann-Tests

Im Anschluss stellt sich wieder die Frage, welche Untergruppen für das positive Ergebnis verantwortlich sind. In der Tabelle 3.9 sind die Ergebnisse des Wilcoxon-Tests, der diese Frage beantworten kann, für [deoxy-Hb] dargestellt. Fett hervorgehoben sind die für diesen Parameter signifikanten Unterschiede zwischen verschiedenen Frequenzen des Stimulus.

Wilcoxon-Test					
	Δ [deoxy-Hb]				
	1 vs 3	1 vs 5	1 vs 8	1 vs 10	3 vs 5
z	-1,41	-2,75	-2,90	-1,69	-2,35
Asymptotische Signifikanz	0,16	0,006	0,004	0,09	0,02
	3 vs 8	3 vs 10	5 vs 8	5 vs 10	8 vs 10
z	-2,35	-1,22	-0,16	-0,67	-1,60
Asymptotische Signifikanz	0,02	0,22	0,88	0,51	0,11

Tabelle 3.9: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für [deoxy-Hb], Fallzahl 12

Wilcoxon-Test					
	Δ [oxy-Hb]				
	1 vs 3	1 vs 5	1 vs 8	1 vs 10	3 vs 5
z	-1,73	-2,49	-1,91	-1,02	-1,80
Asymptotische Signifikanz	0,08	0,01	0,06	0,31	0,07
	3 vs 8	3 vs 10	5 vs 8	5 vs 10	8 vs 10
z	-0,71	-0,90	-0,51	-2,19	-2,12
Asymptotische Signifikanz	0,48	0,37	0,61	0,03	0,03

Tabelle 3.10: Ergebnisse des Wilcoxon-Tests für [oxy-Hb], Fallzahl 12

Zwar liegen die beiden größten Medianwerte für die Gruppe 5 Hz vor, die Frage, bei welcher Frequenz die stärkste vaskuläre Antwort erfolgt, kann jedoch auch mit den Ergebnissen des Ganzfeldexperiments nicht eindeutig beantwortet werden. Ähnlich wie zuvor im Halbfeldexperiment zeigen die Gruppen 5 Hz und 8 Hz eine ähnliche zentrale Tendenz. Die Gruppen 1 Hz, 3 Hz und 10 Hz unterscheiden sich jedoch signifikant gegenüber beiden Gruppen. Im Unterschied zur Halbfeldstimulation kann insgesamt eine stärkere vaskuläre Antwort nachgewiesen werden.

4 Diskussion

4.1 Einordnung der Ergebnisse

Bei der Stimulation des Gesichtsfelds mit einem Schachbrettmuster zeigen die nicht invasiven Messungen mit dem NIRS-Imager-System ein typisches Antwortmuster über dem okzipitalen Kortex. Dieses Muster kann als Abfall des [deoxy-Hb] und Anstieg des [oxy-Hb] unmittelbar nach Beginn eines Stimulationszyklus beschrieben werden [32, 64, 96].

Eine Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz zeigt sich in der Stärke der Konzentrationsänderungen. Mit steigender Frequenz fällt die [deoxy-Hb]-Konzentration zunächst stärker ab. Bei 5 Hz oder 8 Hz erreicht der Abfall je nach Proband ein Maximum. Bei höheren Frequenzen fällt sie wieder weniger stark ab. Im Halbfeldexperiment wurde außerdem eine signifikante Fokazität der vaskulären Antwort in Übereinstimmung mit dem Stimulationsparadigma festgestellt.

Vergleichbare Experimente zur Untersuchung der Frequenzabhängigkeit wurden mit verschiedenen Stimulationsparadigmen und Messverfahren durchgeführt. In den zurückliegenden zwanzig Jahren entstand daher ein zunehmend feineres Bild sowohl der neuronalen als auch der vaskulären Antwort des visuellen Kortex auf einen Reiz.

Die Verbindung aus neuronaler Aktivität, dem Metabolismus und der hämodynamischen Antwort bildet die Grundlage der nicht invasiven bildgebenden Verfahren fMRT, PET und der NIRS. Jedes der Verfahren ist so in der Lage, die Reaktion des visuellen Kortex auf visuelle Reize darzustellen. Zuerst soll der Frage nachgegangen werden, welche Ergebnisse mit den unterschiedlichen Techniken bezüglich der Frequenzabhängigkeit erzielt wurden.

Eine der grundlegenden Arbeiten ist die von Fox und Raichle aus dem Jahr 1984 [23]. Sie konnten nachweisen, dass der mit PET gemessene regionale cerebrale Blutfluss ($rCBF$)

entscheidend von der Stimulusrate abhängt. Bis zu einer Frequenz von 7,8 Hz steigt der $rCBF$ in der Area striata linear an. Wird die Frequenz weiter erhöht, so sinkt er wieder.

Die Ergebnisse von Fox und Raichle sind in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, in denen visuell evozierte Potentiale abgeleitet wurden [4, 56]. Dass auch dabei ein Maximum zwischen 8 und 10 Hz gemessen wurde, kann als Indiz dafür dienen, dass ein enger und linearer Zusammenhang zwischen dem cerebralen Blutfluss und neuronaler Aktivität besteht.

Eine allgemein akzeptierte modellhafte Beschreibung der Abhängigkeiten zwischen der neuronalen Aktivität, der Blutflussantwort, den vaskulären Parametern Deoxyhämoglobin und Oxyhämoglobin und dem Metabolismus existiert nicht. In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen trat zutage, dass die vaskuläre Antwort auf einen Reiz linear von der Reizstärke (Dauer, Frequenz, Kontrast) abhängen [6, 97], die neurovaskuläre Kopplung an anderer Stelle aber auch ein deutlich nicht lineares Verhalten zeigen kann [49, 54]. Es ist daher zweckmäßig, eine Linearität der neurovaskulären Kopplung nicht von vornherein zu unterstellen [61].

Die Tabelle 4.1 gibt beginnend mit der Arbeit von Fox und Raichle [23] einen Überblick über Studien, die eine Frequenzabhängigkeit der vaskulären und neuronalen Parameter untersucht haben. Neben der entsprechenden Publikation werden das verwendete Messverfahren (Art), die Anzahl an den Studien beteiligten Versuchspersonen (VP), der verwendete Stimulus (Schachbrettmuster=CHK, aufblitzende Leuchtdioden=LED), die untersuchten Frequenzen und das Ergebnis der Studien aufgeführt. Es zeigt sich, dass die Ergebnisse zwar eine Tendenz zur maximalen Reizantwort bei der Stimulusfrequenz 8 Hz zeigen, jedoch kein einheitliches Bild zeichnen.

Publikation			Art	VP	Stimulus	Frequenzen	Maximum
1984	Fox	[23]	PET: <i>rCBF</i>	9	LED	1; 4; 7,8; 15,5; 33; 61	7,8 Hz
1992	Kwong	[47]	fMRT: BOLD	7	LED	0; 1; 4; 8; 16; 32	8 Hz
1997	Mentis	[52]	PET: <i>rCBF</i>	19	LED	0; 1; 4; 7; 14	7 Hz
1998	Zhu	[102]	fMRT: BOLD, <i>rCBF</i>	6	CHK	2; 4; 6; 8; 16-100	6-8 Hz
1998	Thomas	[88]	fMRT: BOLD	6	LED	0,5-31,5	8 Hz
1999	Vafae	[93]	PET: <i>rCBF</i> , <i>rCMRO₂</i>	12	CHK	0; 1; 4; 8; 16; 32; 50	4 Hz
2001	Herrmann	[33]	EEG	10	LED	0-100	10 Hz
2001	Kaufmann	[41]	fMRT: BOLD	26	CHK	0; 0,5; 1; 4; 8; 12; 16; 22	8 Hz
2001	Ozus	[70]	fMRT: BOLD	6	LED	1-6; 8; 10; 12; 14; 20	6 Hz
2002	Hagenbeek	[30]	fMRT: BOLD	10	LED	0,25; 0,5; 1; 2; 4- 26; 30	11-13 Hz
2003	Pastor	[72]	PET: <i>rCBF</i> , EEG	16/9	LED	5; 10; 12; 15; 17; 20; 22; 25; 27; 30; 35; 40; 47; 60	15 Hz; 5 Hz
2003	Singh	[80]	fMRT: BOLD, EEG	8	LED	2; 4; 6; 8; 10; 12	8 Hz
2004	Parkes	[71]	fMRT: BOLD	6	CHK	4; 6; 7,5; 10; 12; 15; 20	8 Hz; 10-15Hz

Tabelle 4.1: Charakterisierung und Ergebnisse ausgewählter Studien zur Frequenzabhängigkeit

Kwong et al. wiederholten 1992 mit 7 Probanden das Experiment von Fox und Raichle [47]. Sie zeigten, dass mit der damals neuartigen fMRT-Bildgebung gleichwertige Ergebnisse zur PET erzielt werden können. Die relativen Änderungen des Signals gegenüber der Baseline-Bedingung sind bei der PET jedoch deutlicher ausgeprägt (30% Schwankung bei PET gegenüber 2,5% bei fMRT).

Mentis et al. veröffentlichten 1997 eine PET-Studie [52], die mit 19 gesunden Probanden

fortgeschrittenen Alters (64 ± 11) durchgeführt wurde. Der Stimulus wurde als Blitzlicht über eine Brille mit roten Leuchtdioden gezeigt. Die Abhängigkeit des $rCBF$ in der Area striata von der Anzahl der Blitze pro Sekunde (Frequenz) stimmt mit den Ergebnissen der bereits aufgezählten Studien überein.

Untersucht wurden die Frequenzen 0, 1, 4, 7 und 14 Hz. Das Maximum des $rCBF$ wurde bei 7 Hz gemessen. Zusätzlich untersuchte Mentis aber auch die Frequenzabhängigkeit in extrastriären visuellen Arealen. Nur im vorderen linken Cingulum war eine ähnliche Frequenzabhängigkeit zu beobachten. Während verschiedene extrastriäre Areale einen monotonen Anstieg des $rCBF$ in Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz zeigten, wurde im vorderen rechten Cingulum ein monotoner Abfall des $rCBF$ festgestellt. Die in Bezug auf die Frequenzabhängigkeit hier erstmals dokumentierte simultane Untersuchung der verschiedenen an der visuellen Wahrnehmung beteiligten Kortexareale bietet den Zugang zu einem genaueren Verständnis der kognitiven Prozesse. Das auf die Wahrnehmung von Bewegung spezialisierte V5 Areal reagiert nach Untersuchungen von Tootell auf die Invertierung von Schachbrettmustern [90]. Außerdem führen die größeren rezeptiven Felder in V5 bei Halbfeldstimulation zu einer Aktivierung ipsilateral. Die Verarbeitung der visuellen Information auf höheren Ebenen kann durch Rückkopplung die neuronalen und vaskulären Prozesse in den früheren Stufen beeinflussen (top-down-Prinzip) [7, 16, 74]. Es wird vermutet, dass beispielsweise das Corpus Geniculatum Laterale in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle spielen könnte, da nur etwa 10-20% seiner synaptischen Eingänge von der Retina selbst stammen [40].

In einer Reihe jüngerer Studien wird zunehmend die Frage nach dem Zusammenspiel von Blutfluss, Blutvolumen, neuronaler Aktivität und synaptischer Aktivität gestellt, da die Mechanismen der neurovaskulären Kopplung noch unbekannt sind. Durch die Kombination von verschiedenen Messverfahren hofft man, weitere Gesetzmäßigkeiten zu erkennen und durch geeignete Modelle erklären zu können.

Vafae et al. stellten Unterschiede im Frequenzverhalten zwischen $rCBF$ und $rCMRO_2$ fest [93]. Während der Blutfluss bei 8 Hz ein Maximum erreicht, steigt die Sauerstoffmetabolismusrate nur bis zu einer Stimulusfrequenz von 4 Hz an. Den Quotienten von $rCMRO_2$

und $rCBF$ interpretieren die Autoren als Index für den BOLD-Kontrast. Die unter Einsatz von PET erzielten Ergebnisse werden durch ein nicht lineares Modell für den Sauerstoffmetabolismus in Abhängigkeit vom Blutfluss erklärt.

Zhu et al. [102] untersuchten den Zusammenhang zwischen dem simultan gemessenen cerebralen Blutfluss und dem BOLD-Kontrast bei visueller Stimulation mit den Frequenzen 2, 4, 6 und 8 Hz. Als Stimulationsmuster diente ein aufblitzendes Schachbrett mit 36 je 1 cm^2 großen Feldern, das sich 15 cm vor den Augen der insgesamt 6 Probanden befand. Die beiden untersuchten Parameter wurden mit der fMRT gemessen. Neben einer maximalen Aktivierung bei 8 Hz wurde als neues Ergebnis eine hohe lineare Korrelation zwischen dem BOLD-Kontrast und dem cerebralen Blutfluss nachgewiesen. Für jeden einzelnen Probanden ist der Korrelationskoeffizient dabei höher als für die gesamte Gruppe. Außerdem stellte man fest, dass die Korrelation bei der Stimulation mit 2 Hz signifikant höher war als bei 8 Hz. Daraus leiten die Autoren die Hypothese ab, dass individuelle Unterschiede erst bei höherer Aktivierung stärker hervortreten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen dies. Die zunehmende Varianz der normierten β -Werte mit dem Ansteigen der Frequenz ist in den Boxplots der Abbildung 3.18 an der zunehmenden Spannweite zu erkennen. Der Unterschied zwischen den Ergebnissen der Stimulation mit 5 Hz und mit 8 Hz ist vor allem deshalb nicht statistisch signifikant, weil die 12 Probanden sich fast vollständig in zwei Gruppen einteilen lassen. Die erste Gruppe umfasst 6 Probanden, die bei einer Frequenz von 5 Hz den stärksten Abfall von [deoxy-Hb] aufweisen. Die zweite Gruppe besteht aus 5 Probanden, die den maximalen Abfall bei der Stimulusfrequenz 8 Hz zeigen. Proband 3 zeigt als einziger einen maximalen Abfall bei der Frequenz 10 Hz. Betrachtet man diese gravierenden Unterschiede bei den aufgezählten Frequenzen, so zeigen sich bei 1 Hz und 3 Hz wesentlich geringere Schwankungen (vgl. Tab. 3.6). Übereinstimmend haben Hagenbeek et al. [30] in einer fMRT-Studie festgestellt, dass das Maximum der Frequenz-tuningkurve individuell stark schwankt. Bei einer Wiederholung der Studie mit denselben Probanden stellte Hagenbeek außerdem fest, dass die Frequenz bei der ein Proband sein Maximum erreicht, gegenüber dem ersten Experiment im Mittel um 1,37 Hz abweicht. Eine mögliche Ursache für diese Schwankungen der Messungen beim selben Probanden liegen in der Modulation

des BOLD-Kontrastes durch ein unterschiedliches Aufmerksamkeitsniveau. Einige Studien lieferten Hinweise auf einen solchen Einfluss [7, 16, 74].

Eine kombinierte Untersuchung der Frequenzabhängigkeit von neuronaler und vaskulärer Antwort wurde von Singh mittels EEG und fMRT durchgeführt [80]. Als Ergebnis wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der neuronalen Aktivität und dem BOLD-Kontrast festgestellt. Pastor [72] untersuchte die Korrelation zwischen $rCBF$ (mit PET) und EEG-Messungen bei 9 Probanden. Die mit dem EEG erzielten Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen [33]. In beiden Studien erfolgten die EEG- und die fMRT- bzw. die PET-Messung nicht simultan. Die eingeschränkte Reproduzierbarkeit dieser Art von Untersuchungen, die sich in [30] bereits zeigte, favorisiert deshalb andere methodische Ansätze.

So wurden die NIRS bei simultaner Messung von visuell evozierten Potenzialen (VEP) von unserer Arbeitsgruppe bereits erfolgreich durchgeführt [61]. Als Stimulus diente ebenfalls ein kreisrundes Schachbrettmuster, das mit einer Frequenz von 3 Hz invertiert wurde. Als ein Ergebnis der Untersuchungen zeigte sich eine lineare Abhängigkeit der Parameter [oxy-Hb] sowie [deoxy-Hb] von der neuronalen Aktivität. Die lineare Abhängigkeit bezieht sich dabei allerdings auf die Korrelation der normierten vaskulären mit der normierten VEP-Amplitude innerhalb der Gruppenanalyse. Grund zur Spekulation bei dieser Art der kombinierten Messung bietet die Frage, ob die beiden unterschiedlichen Messsignale ihren Ursprung auch in denselben kortikalen Arealen haben. Zukünftig ist hier die Kombination des bildgebenden NIRS-Imager-Systems mit einem Elektrodenarray geplant. Die Möglichkeit einer topografischen Darstellung beider Messgrößen sollte prinzipiell eine zuverlässigere Zuordnung des Ursprungssignals ermöglichen.

In simultanen Untersuchungen mit Kernspintomografie und Nahinfrarotspektroskopie wurde die [deoxy-Hb]-Konzentration als wesentliche Grundlage des BOLD-Kontrasts nachgewiesen. Da mit der NIRS dieser Messparameter direkt bestimmbar ist, gelang so erstmals der Nachweis mit einer unabhängigen Methode [60].

Die Kombination der PET mit der NIRS wurde ebenfalls durchgeführt [60]. Die in diesen Untersuchungen festgestellten Relationen zwischen den Messparametern der beiden Verfahren könnten zukünftig dazu genutzt werden, den Verlauf einer Erkrankung/Behandlung

mit der NIRS zu begleiten, nachdem eingangs eine simultane Messung mit beiden Verfahren durchgeführt wurde. Insbesondere ergänzt die NIRS die PET-Untersuchung durch eine höhere zeitliche Auflösung. Vaskuläre Veränderungen können so auch im zeitlichen Verlauf und nicht nur als Veränderung gegenüber einer Kontrollaufnahme sichtbar gemacht werden.

Wie angesprochen, soll perspektivisch auch die Kombination von NIRS mit einer ortsauflösten mehrkanaligen EEG-Ableitung realisiert werden. Dieser Ansatz bietet die Chance, einen neuen Zugang zum Mechanismus der neurovaskulären Kopplung zu erhalten. Die methodische Herausforderung liegt dabei vor allem in der räumlichen Zuordnung der gemessenen neuronalen Aktivität zu den Veränderungen der vaskulären Parameter. Das NIRS-Imager-System wurde, wie im Abschnitt 2.3.1 dargestellt, für den simultanen Einzug verschiedener Messdaten konzipiert. Zum Durchführungszeitpunkt der in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen war diese Option jedoch noch nicht einsatzbereit.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Übereinstimmend hat sich gezeigt, dass die Blutflussantwort auf eine Veränderung der Stimulationsfrequenz stärker ausfällt, als die korrespondierende Veränderung des Sauerstoffmetabolismus. Die Überversorgung eines aktivierten kortikalen Areals mit [oxy-Hb] führt deshalb zu einer lokalen Hyperoxygenierung, die mit der NIRS messbar ist. Der mit der höheren Blutflussantwort einhergehende schnellere Abtransport von [deoxy-Hb] bei schwächer ansteigender Metabolismusrate führt zum typischen NIRS-Antwortmuster, das einem lokalen Abfall des [deoxy-Hb] entspricht. Zur Erklärung des stärkeren Anstiegs der Blutflussantwort können sowohl der gegenüber dem Sauerstoffmetabolismus ausgeprägtere Glukosebedarf als auch eine Veränderung der Aufnahmefähigkeit für Sauerstoff in den Kapillaren bei höherem Blutfluss herangezogen werden [39].

Es hat sich ebenfalls gezeigt, dass die Stärke einer Blutflussveränderung stärker von der Anzahl der aktivierten Neuronen abhängt, also der Art des visuellen Stimulus, als von der Frequenz mit der er den Probanden gezeigt wird.

Die Veränderungen der Stimulusfrequenz sind entsprechend den Untersuchungen von Singh in der Rate mit der die einzelnen Neuronen feuern, kodiert [80]. Die Stärke der einzelnen

Impulse hängt dabei von der Zeit ab, die für die Repolarisation des Neurons zur Verfügung steht. In Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen [3, 4, 56] der Erregungsleitung im visuellen System wird die maximale Reizantwort in den Untersuchungen von Singh bei einer Stimulusfrequenz von 8 Hz erreicht.

Der in den Halbfeldexperimenten beobachtete Verlauf von [deoxy-Hb] und [oxy-Hb] mit einem deutlichen Unterschied zwischen dem kontra- und dem ipsilateralen Messvolumen zeigt zunächst deutlich den kortikalen Ursprung des gemessenen Signals auf. Der in der Arbeit verwendete continuous-wave-Ansatz erfordert diese Plausibilisierung. Dass eine deutliche Frequenzabhängigkeit in den Halbfeldexperimenten nicht zutage trat, hat mehrere Ursachen. Erstens ist im Gegensatz zum Ganzfeldexperiment nur eine kleine Neuronenpopulation aktiv und zweitens existieren Hinweise auf eine inhibitorische Wirkung des auf Bewegung spezialisierten Areals V5 auf die Aktivität in V1 [7]. Als Hypothese läßt sich formulieren, dass eine Erhöhung der Stimulationsfrequenz zunächst zu einer höheren Aktivität in V1 und V5 führt. Die Aktivität in V5 würde jedoch gleichzeitig zu einer Hemmung von V1 führen und den Nachweis der Frequenzabhängigkeit erschweren.

In Übereinstimmung mit dieser Annahme berichtete ein Teil der Probanden nach der Durchführung der Stimulationsexperimente den Eindruck von Bewegung. Dies ist auch in den Untersuchungen von Kaufmann dokumentiert [41], der als Teil seiner Untersuchung ein Interview mit den Probanden geführt hat. Die Bewegungswahrnehmung hat ihre Ursache in der Aktivierung weiterer Bereiche des visuellen Systems. Das V5-Areal wurde u.a. von Tootell et al. [90] bezüglich der Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen visuellen Reizen untersucht. In der Kernspintomografie zeigte sich eine Aktivierung des V5-Areals bei Applikation des Schachbrettmusters. Dieses Areal spielt bei der Bewegungswahrnehmung eine große Rolle. Entsprechend bestätigen die Ergebnisse von Tootell die subjektive Wahrnehmung von Bewegung durch die Probanden.

Neben den Veränderungen, die ihren Ursprung in reizabhängigen kortikalen Prozessen haben, existieren weitere Einflussfaktoren. Das mit der NIRS messbare Signal weist beispielsweise pulssynchrone Schwankungen auf. Nolte stellte bei seinen Untersuchungen einen mittleren Anteil der Schwankungen von acht Prozent der Gesamtattenuation fest [58]. Grat-

ton und Corbalis ermittelten einen Anteil von sechs Prozent [27]. Die pulsabhängige Lichtabschwächung ist auf eine Zunahme des Hämoglobins zurückzuführen. Um den Einfluß des Pulsschlags im Signal zu verringern, schlägt Nolte zwei Verfahren vor. Erstens eine Filterung im Spektrum des Signals oder alternativ die simultane Aufzeichnung eines EKGs. Mit der Filterung im Spektralbereich erzielte er in seinen Studien eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durchschnittlich um den Faktor 2 für [oxy-Hb]. Dieses Verfahren wurde auch bei den vorliegenden Studien angewandt.

Bei visueller Stimulation sind für die vaskuläre Antwort Habituationseffekte nachweisbar [61]. Bei simultaner Ableitung von visuell evozierten Potentialen und der Schwankungen der vaskulären Parametern [deoxy-Hb] und [oxy-Hb] mittels NIRS konnte gezeigt werden, dass sich bereits innerhalb eines einminütigen Stimulationszyklus (Kontrastumkehr eines kreisförmigen Schachbrettmusters mit 3 Hz) ein habituationsähnliches Verhalten zeigte. Die Autoren diskutieren ausführlich lineare Aspekte der neurovaskulären Kopplung. Anhand der Ergebnisse wird ein Kopplungsindex zwischen den einzelnen VEP-Komponenten und den gemessenen Veränderungen der vaskulären Parameter vorgeschlagen. Für die in dieser Arbeit beschriebenen Studien stellen sich daher mehrere Fragen. Erstens, inwieweit treten bei kürzeren Stimulationszyklen ähnliche Effekte auf (30 s im Halbfeldexperiment) und zweitens, inwiefern zeigt die vaskuläre Antwort ein habituationsähnliches Verhalten, wenn die gesamte Dauer der Experimente betrachtet wird. Sollte sich die erste Frage positiv beantworten lassen, stellt sich die Frage nach einer möglichen Frequenzabhängigkeit des Habitationsverhaltens. Im Ganzfeldexperiment werden den Probanden jeweils zwei bzw. drei Stimulusblöcke unterschiedlicher Frequenz ohne Pause dargeboten. Es ergeben sich dadurch Blöcke mit 40 s bzw. 60 s Dauer. Der Wechsel der Stimulusfrequenz innerhalb eines Blocks weicht von der konstanten Frequenz in den Experimenten in [61] ab. Es ist daher von besonderem Interesse, wie sich diese Aperiodizitäten auswirken. Durch die Modifikation des Reizmusters ist das Habitationsverhalten möglicherweise weniger stark ausgeprägt oder gar nicht messbar. Eine Antwort auf diese Frage geben die Untersuchungen von Parkes [71]. Es konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung aperiodischer Stimuli eine Verschiebung der maximalen Reizantwort hin zu höheren Stimulusfrequenzen erfolgt. Der Habituation wurde durch die permanente

Variation des Zeitintervalls zwischen zwei Stimuli um einen festen Mittelwert vorgebeugt.

Umgekehrt haben aber nicht nur solche relativ langsamen Veränderungen einen Einfluss auf das Messsignal. Es gibt wichtige Hinweise darauf, dass sich auch die Veränderungen der neuronalen Aktivität mit der NIRS unmittelbar messen lassen [28, 29]. Die in der vorliegenden Arbeit zur besseren Darstellung der vaskulären Antwort unterdrückten schnellen Oszillationen innerhalb des Signals können teilweise als messbares Korrelat der neuronalen Aktivität interpretiert werden [83].

4.3 Bewertung der Ergebnisse

Bereits Fox und Raichle [23] schlossen 1984 aus ihren Ergebnissen, dass die Wahl der richtigen Stimulusfrequenz entscheidend für den Erfolg von Aktivierungsstudien sei und als Faktor in die Planung von Experimenten und in die Interpretation der Ergebnisse einbezogen werden müsse. Im Fall der NIRS konnten bisher aber nur die Ergebnisse, die für andere Verfahren vorlagen, berücksichtigt werden. Das [deoxy-Hb] und [oxy-Hb] in vergleichbarer Weise wie der $rCBF$ von der Stimulusfrequenz abhängen, war lediglich eine geeignete Arbeitshypothese. Für alle Untersuchungen mit der NIRS, die nur eine einzige Stimulusfrequenz verwenden, blieb daher die Frage bisher unbeantwortet, ob durch eine andere Wahl ein stärkerer Konzentrationsanstieg oder -abfall nachweisbar gewesen wäre.

Ein linearer Zusammenhang zwischen der Stimulusdauer und der [deoxy-Hb]-Konzentration wurde 2001 von Wobst nachgewiesen [97]. Im Zusammenhang mit der NIRS wurde erstmalig die Modifikation einer von Boynton bei der fMRT-Analyse angewandten Impulsantwortfunktion für die NIRS eingesetzt. Es konnte von Wobst gezeigt werden, dass das Ergebnis der Faltung dieser Impulsantwortfunktion mit rechteckförmigen Stimulusfunktionen unterschiedlicher Zeitdauer zur Vorhersage der Messergebnisse geeignet ist. Die [deoxy-Hb]-Konzentration im Blut ist eine wesentliche Quelle des mit der fMRT messbaren BOLD-Kontrasts. Dieser enge Zusammenhang konnte durch die Ergebnisse der genannten Studie untermauert werden. Gleichzeitig wurde auch die Eignung des Ansatzes von Boynton bestätigt. In der vorliegenden Arbeit wurde die hämodynamische Antwortfunktion in gleicher Weise modelliert. Es konnte gezeigt werden, dass sich dieses Verfahren nicht

nur auf unterschiedlich lange Stimuli, sondern auch auf Reize unterschiedlicher Intensität (Frequenz) anwenden läßt.

Für die Durchführung der hier beschriebenen Studien wurde erstmals das NIRS-Imager-System eingesetzt. Durch die zeitlich gut aufgelöste Messung mehrerer Messvolumina wird eine grobe topografische Darstellung des Kortex möglich. Allerdings werden die Messungen durch starkes Rauschen und durch Raumlicht beeinträchtigt. Die Ursachen liegen im continuous-wave-Messprinzip des Systems [100]. Die Detektoren können keine Zuordnung der gemessenen Intensitäten zur Strahlungsquelle vornehmen. Diese Eigenschaft begrenzt zusätzlich die zeitliche Auflösung des Systems, da benachbarte Laseroptoden nicht gleichzeitig aktiviert werden dürfen. Dies führte zu den im Abschnitt 2.3.3 beschriebenen Messzyklen. Durch die erforderliche Umschaltung der Quellen besitzt das System eine geringe Bandbreite (Grenzfrequenz $f_g = 3 \text{ Hz}$). Die verwendeten APD-Detektoren und Verstärker weisen in dem für die Messung zur Verfügung stehenden Frequenzband ein ungünstiges Signal-Rausch-Verhältnis auf. Der Grund ist vor allem in dem für aktive Halbleiter typischen $\frac{1}{f}$ -Rauschen zu suchen.

Bereits bei der Planung der Experimente wurde dies berücksichtigt. Um den Einfluss durch andere Strahlungsquellen als die Laserdioden zu minimieren, fanden die Untersuchungen in einem dunklen Raum statt. Die prinzipiellen Einschränkungen können durch andere Messverfahren überwunden werden. Von Zank wurde im Rahmen seiner Diplomarbeit [100] ein 2-Kanal-Messsystem aufgebaut, das mit lock-in-Technik arbeitet. Dadurch ist es in der Lage, eine Quellenkodierung des emittierten Laserlichts vorzunehmen. Mit dem Gerät ist die simultane Messung von mehreren Wellenlängen möglich. Damit wird die zeitliche Auflösung weiter erhöht. Er kommt zu dem Schluss, dass die lock-in-Technik sich auch als Basis für ein mehrkanaliges System eignet.

Neben der ständigen Weiterentwicklung der technischen und methodischen Voraussetzungen für die Nahinfrarotspektroskopie ist ihre Anwendung auf klinische Fragestellungen für den Durchbruch und die Akzeptanz des Verfahrens entscheidend. Mentis et al. untersuchten die Veränderung der Frequenzabhängigkeit des $rCBF$ bei Morbus Alzheimer [51]. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigte sich bei Patienten mit dieser Erkrankung ein signifikant

kleinerer Anstieg des $rCBF$ im Areal 17 bei den Frequenzen 7 Hz und 14 Hz. Die Ursache wird von den Autoren in einer krankheitsbedingten Störung der magnozellulären Bahn vermutet, welche die kürzesten Repolarisierungszeiten aufweist und deshalb für die Reizweiterleitung bei hohen temporalen Frequenzen verantwortlich gemacht wird [53, 77]. Das ähnliche Verhalten der frequenzabhängigen Veränderungen von $rCBF$ einerseits und der Konzentrationsänderungen von [deoxy-Hb] und [oxy-Hb] andererseits zeigt hier eine Perspektive für die NIRS als diagnostisches Verfahren auf [36].

5 Zusammenfassung

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist eine Methode, mit der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im cerebralen Gewebe gemessen werden können. Diese Eigenschaft hat zur Untersuchung und Entwicklung verschiedener Generationen von Messsystemen geführt. Es zeigte sich, dass die im Vergleich zu fMRT und PET geringeren technologischen Anforderungen, die Entwicklung portabler, direkt am Patientenbett einsetzbarer Geräte ermöglicht [94].

Den Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit stellt die Entwicklung eines NIRS-Imager-Systems an der Klinik für Neurologie der Charite dar. Die Ziele der Arbeit waren die Entwicklung einer Methodik zur Auswertung, der mit dem System messbaren Rohdaten sowie der erstmalige Einsatz des Systems für funktionale Aktivierungsstudien des visuellen Kortex.

Mit der visuellen Halbfeldstimulation wurde untersucht, ob sich die seit langem bekannte Fokalität der vaskulären Antwort auch mit dem neuen System nachweisen lässt. Auf diese Weise kann ein Nachweis des cerebralen Ursprungs des Messsignals erfolgen.

Zweitens wurde die Frequenz, mit der die Kontrastumkehr der Schachbrettmuster erfolgte, variiert. Zum einen sollte so die Sensitivität der Nahinfrarotspektroskopie gegenüber parametrischen Designs des Stimulus untersucht werden. Zum anderen zeichnen die für PET-, fMRT- und EEG-Experimente publizierten Frequenz-tuningkurven kein einheitliches Bild. Da die NIRS auf einem anderen physikalischen Prinzip beruht, sind Folgerungen für die Prinzipien der neurovaskulären Kopplung zu erwarten.

Drittens wurde die Frequenzabhängigkeit der vaskulären Antwort nicht nur bei Halb- sondern auch bei Ganzfeldstimulation untersucht. Die zu erwartende stärkere vaskuläre Antwort bei Aktivität einer größeren Neuronenpopulation im visuellen Kortex sollte die Signifikanz der Ergebnisse verbessern.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 22 Probanden durchgeführt. Die gemessenen Rohdaten wurden für die spätere Auswertung aufgezeichnet.

Auf der Basis von Vorarbeiten innerhalb der Arbeitsgruppe sowie der Literatur wurde mit Hilfe von Matlab ein Verfahren realisiert, um die Rohdaten aufzubereiten und auszuwerten. Es konnte u.a. gezeigt werden, dass mit dem Allgemeinen Linearen Modell eine Methode existiert, die sich auf die vorliegende Problemstellung erfolgreich anwenden läßt.

Die Fähigkeit des NIRS-Imager-Systems zur relativ großflächigen topografischen Darstellung des untersuchten Gewebes konnte ausgenutzt werden, um automatisch dasjenige Volumen zu ermitteln, in dem sich die beste Reizantwort darstellt. Individuelle Unterschiede in Lage und Größe des visuellen Kortex konnten auf diese Weise ausgeglichen werden.

Es gelang der statistisch signifikante Nachweis der Fokalität der vaskulären Antwort im visuellen Kortex bei Halbfeldstimulation. Außerdem wurden Frequenztuningkurven für oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin erstellt. Die maximalen vaskulären Antworten wurden in beiden Studien entweder bei der Frequenz 5 Hz oder 8 Hz festgestellt. In der Gruppenanalyse konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis bei Stimulation des gesamten Gesichtsfeldes sowohl für oxygeniertes als auch desoxygeniertes Hämoglobin erzielt werden.

Literaturverzeichnis

- [1] AMUNTS, K. ; MALIKOVIC, A. ; MOHLBERG, H. ; SCHORMANN, T. ; ZILLES, K.: Brodmann's Areas 17 and 18 Brought into Stereotaxic Space - Where and How Variable? In: *NeuroImage* (2000), Nr. 11, S. 66–84
- [2] ARRIDGE, S. R. ; HIRAOKA, M. ; SCHWEIGER, M.: Statistical basis for the determination of optical pathlength in tissue. In: *Phys. Med. Biol.* (1995), Nr. 40, S. 1539–1558
- [3] BARTLEY, S. H.: Some observations on the organization of the retinal response. In: *American Journal of Physiology* 120 (1937), S. 184
- [4] BARTLEY, S. H.: *Temporal features of input as crucial factors in vision*. Academic Press, 1968, S. 81–124
- [5] BÄHR, M. ; FROTSCHER, M.: *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik*. 8. Auflage. Georg Thieme Verlag, 2003
- [6] BOYNTON, G.M. ; ENGEL, S.A. ; GLOVER, G.H. ; HEEGER, D.J.: Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. In: *Journal of Neuroscience* 16 (1996), S. 4207–4221
- [7] BRANDT, T. ; T., Stephan ; BENSE, S. ; YOUSRY, T. A. ; DIETERICH, M.: Hemifield visual motion stimulation: An example of interhemispheric crosstalk. In: *NeuroReport* 11 (2000), Nr. 12, S. 2803–2809
- [8] BRODMANN, K.: *Vergleichende Lokalisierungslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, Leipzig, 1909

-
- [9] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 6. Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2005
- [10] BURACAS, G. T. ; BOYNTON, G. M.: Efficient Design of Event-Related fMRI Experiments using M-Sequences. (2001)
- [11] CHEN, Y. ; ZHOU, S. ; NIOKA, S. ; B., Chance: A novel portable system for neonatal brain imaging. In: *Proceedings of SPIE* (1999), Nr. 3597, S. 262–269
- [12] CHENG, K. ; WAGGONER, R. A. ; TANAKA, K.: Human ocular dominance columns as revealed by high-field functional magnetic resonance imaging. In: *Neuron* 32 (2001), S. 359–374
- [13] COLIER, W.N.J.M. ; QUARESIMA, V. ; WENZEL, R. ; SLUIJS, M.C. van d. ; OESEBURG, B. ; FERRARI, M. ; VILLRINGER, A.: Simultaneous near-infrared spectroscopy monitoring of left and right occipital areas reveals contra-lateral hemodynamic changes upon hemi-field paradigm. In: *Vision Research* 2001 (2001), Nr. 41, S. 97–102
- [14] COPE, M.: *The development of a near infrared spectroscopy system and its application for non invasive monitoring of cerebral blood and tissue oxygenation in the newborn infant*, Dpt. of Med. Phys. and Bioeng., University College London, Dissertation, 1991
- [15] COPE, M. ; DELPY, D. T.: System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near-infrared transillumination. In: *Med. Biol. Eng. Comput.* 26 (1988), S. 289–294
- [16] DI RUSSO, F. ; MARTINEZ, A. ; HILLYARD, S. A.: Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. In: *Cereb Cortex* 13 (2003), S. 486–499
- [17] DOUGHERTY, R. F. ; KOCH, V. M. ; BREWER, A. A. ; FISCHER, B. ; MODERSITZKI, J. ; WANDELL, B. A.: Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. In: *Journal of Vision* 3 (2003), Nr. 10, S. 586–598

-
- [18] DUNCAN, A. ; MEEK, J. H. ; CLEMENCE, M. ; ELWELL, C. E. ; FALLON, P. ; TYSZCZUK, L. ; COPE, M. ; DELPY, D. T.: Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy. In: *Pediatr. Res.* 39 (1996), S. 889–894
- [19] DUNCAN, A. ; MEEK, J. .. ; CLEMENCE, M. ; ELWELL, C. E. ; TYSZCZUK, L. ; COPE, M. ; DELPY, D. T.: Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. In: *Phys. Med. Biol.* 40 (1995), S. 295–304
- [20] ESSENPREIS, M. ; COPE, M. ; ELWELL, C. E. ; ARRIDGE, S. R. ; VAN, D. Z. ; DELPY, D.T.: Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy. In: *Adv. Exp. Med. Biol.* 333 (1993), S. 9–20
- [21] FABBRI, F. ; SASSAROLI, A. ; HENRY, M. E. ; FANTINI, S.: Optical measurements of absorption changes in two-layered diffusive media. In: *Physics in Medicine and Biology* 49 (2004), S. 1183–1201
- [22] FIRBANK, M. ; OKADA, E. ; DELPY, D. T.: A Theoretical Study of the Signal Contribution of Regions of the Adult Head to Near-Infrared Spectroscopy Studies of Visual Evoked Responses. In: *NeuroImage* 8 (1998), S. 69–78
- [23] FOX, P. ; RAICHLE, M.: Stimulus Rate Dependency of Regional Cerebral Blood Flow in Human Striate Cortex, Demonstrated by Positron Emission Tomography. In: *Journal of Neurophysiology* 1 (1984), Nr. 4, S. 1109
- [24] FRISTON, K. J. ; HOLMES, A. P. ; WORSLEY, K. J. ; POLINE, J. P. ; FRITH, C. D. ; FRACKOWIAK, R. S. J.: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. In: *Human Brain Mapping* (1995), Nr. 2, S. 189–210
- [25] GAO, F. ; ZHAO, H. ; TANIKAWA, Y. ; YAMADA, Y.: Optical tomographic mapping of cerebral haemodynamics by means of time-domain detection: methodology and phantom validation. In: *Physics in Medicine and Biology* 49 (2004), S. 1055–1078

- [26] GOLDSTEIN, E. B.: *Wahrnehmungspsychologie*. 4. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, 1997
- [27] GRATTON, G. ; CORBALLIS, P.M.: Removing the heart from the brain: Compensation for the pulse artifact in the photon migration signal. In: *Psychophysiology* 32 (1995), S. 292–299
- [28] GRATTON, G. ; FABIANI, M.: The event-related optical signal: a new tool for studying brain function. In: *International Journal of Psychophysiology* 42 (2001), S. 109–121
- [29] GRATTON, G. ; FABIANI, M.: The event-related optical signal (EROS) in visual cortex: Replicability, consistency, localization, and resolution. In: *Psychophysiology* 40 (2003), S. 561–571
- [30] HAGENBEEK, R. E. ; ROMBOUTS, S. A. R. B. ; DIJK, B. W. ; BARKHOF, F.: Determination of Individual Stimulus-Response Curves in the Visual Cortex. In: *Human Brain Mapping* 17 (2002), S. 244–250
- [31] HEBDEN, J. ; GIBSON, A. ; AUSTIN, T. ; YUSOF, R. M. ; EVERDELL, N. ; DELPY, D. T. ; ARRIDGE, S. R. ; MEEK, J. H. ; WYATT, J. S.: Imaging changes in blood volume and oxygenation in the newborn infant brain using three-dimensional optical tomography. In: *Physics in Medicine and Biology* 49 (2004), S. 1117–1130
- [32] HEEKEREN, H. R. ; OBRIG, H. ; WENZEL, R. ; EBERLE, K. ; RUBEN, J. ; VILLRINGER, K. ; KURTH, R. ; VILLRINGER, A.: Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained visual stimulation – a near-infrared spectroscopy study. In: *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 352 (1997), S. 743–750
- [33] HERRMANN, C. S.: Human EEG responses to 1-100 Hz flicker: resonance phenomena in visual cortex and their potential correlation to cognitive phenomena. In: *Exp Brain Res* 137 (2001), S. 346–353
- [34] HINTZ, S.R. ; CHEONG, W.F. ; VANHOUTEN, J.P. ; STEVENSON, D.K. ; BENARON, D.A.: Bedside imaging of intracranial hemorrhage in the neonate using light: comparison

- with ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging. In: *Pediatric Research* (1999), Nr. 45, S. 54–59
- [35] HIRAOKA, M. ; FIRBANK, M. ; ESSENPREIS, M. ; COPE, M. ; ARRIDGE, S. R. ; VAN, D. Z. ; DELPY, D. T.: A Monte Carlo investigation of optical pathlength in inhomogeneous tissue and its application to near-infrared spectroscopy. In: *Phys. Med. Biol.* (1993), Nr. 38, S. 1859–1876
- [36] HOCK, C. ; VILLRINGER, K. ; MÜLLER-SPAHN, F. ; WENZEL, R. ; HEEKEREN, H ; HOFMAN, M. ; SCHUH-HOFER, S. ; MINOSHIMA, S. ; SCHWAIGER, M. ; DIRNAGL, U. ; VILLRINGER, A.: Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimers disease monitored by means of NIRS - correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. In: *Brain Res* (1997), Nr. 755, S. 293–303
- [37] HORTON, J. C. ; HOYT, W.F.: The representation of the visual Field in Human striate cortex. In: *Arch Ophthalmol* (1991), Nr. 109, S. 816–824
- [38] JÖBSIS, F. T.: Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. In: *Science* (1977), Nr. 198, S. 1264–1266
- [39] KASSISSIA, I. G. ; GORESKEY, C. A. ; ROSE, C. P. ; SCHWAB, A.J. ; SIMARD, A. ; HUET, P. M. ; BACH, G. G.: Tracer oxygen distribution is barrier-limited in the cerebral microcirculation. In: *Circ Res.* 77 (1995), Nr. 6, S. 1201–1211
- [40] KASTNER, S. ; O’CONNOR, D. H. ; FUKUI, M. M. ; FEHD, H. M. ; HERWIG, U. ; PINSK, M. A.: Functional Imaging of the Human Lateral Geniculate Nucleus and Pulvinar. In: *Journal of Neurophysiology* 91 (2004), S. 438–448
- [41] KAUFMANN, C. ; ELBEL, G.-K. ; GÖSSL, C. ; PÜTZ, B. ; AUER, D. P.: Frequency Dependency and Gender Effects in Visual Cortical Regions Involved in Temporal Frequency Dependent Pattern Processing. In: *Human Brain Mapping* 14 (2001), S. 28–38

- [42] KLEINSCHMIDT, A. ; OBRIG, H. ; REQUARDT, M. ; MERBOLDT, K. D. ; DIRNAGL, U. ; VILLRINGER, A. ; FRAHM, J.: Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. In: *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 16 (1996), S. 817–826
- [43] KOHL, M. ; LINDAUER, U. ; ROYL, G. ; KUHL, M. ; GOLD, L. ; VILLRINGER, A. ; DIRNAGL, U.: Physical model for the spectroscopic analysis of cortical intrinsic optical signals. In: *Phys. Med. Biol.* 45 (2000), S. 3749–3764
- [44] KOHL-BAREIS, M. ; BUCKOW, C. ; ZANK, H. ; OBRIG, H. ; VILLRINGER, A.: NIRS Topographic Imaging of Cortical Activation, Polish Academy of Sciences, 2003, S. 57–65
- [45] KOHL-BAREIS, M. ; BUCKOW, C. ; ZANK, H. ; OBRIG, H. ; VILLRINGER, A.: *Optical Imaging of Cortical Activation.* 2003, S. 44–50
- [46] KURTH, C. ; UHER, B.: Cerebral hemoglobin and optical pathlength influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. In: *Anesth. Analg.* 84 (1997), S. 1297–1305
- [47] KWONG, K.: Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation, National Academy of Sciences USA, Juni 1992, S. 5675–5679
- [48] MACKERT, B.-M. ; WÜBBELER, G. ; LEISTNER, S. ; ULUDAG, K. ; OBRIG, H. ; VILLRINGER, A. ; TRAHMS, L. ; CURIO, G.: Neurovascular coupling analyzed non-invasively in the human brain. In: *Neuroreport* 15 (2004), Nr. 1, S. 63–66
- [49] MECHELLI, A. ; PRICE, C. J. ; FRISTON, K. J.: Nonlinear Coupling between Evoked rCBF and BOLD Signals: A Simulation Study of Hemodynamic Responses. In: *Neuroimage* (2001), Nr. 14, S. 862–872
- [50] MEFFERT, B. ; HOCHMUTH, O. *Werkzeuge der Signalverarbeitung.* 2004

- [51] MENTIS, M. ; HORWITZ, B. ; STOLL, J. ; GRADY, C. ; PEITRINI, P.: Reduction in area 17 blood flow to high but not low frequency flashing lights in dementia of the Alzheimer type. In: *Abstr. Soc. Neurosci.* 20 (1994), Nr. 2, S. 1778
- [52] MENTIS, M. J. ; ALEXANDER, G.E. ; GRADY, C. L. ; HORWITZ, B. ; KRASUKI, J. ; PIETRINI, P. ; STRASSBURGER, T. ; HAMPEL, H. ; SCHAPIRO, M. B. ; RAPOPORT, S. I.: Frequency Variation of a Pattern-Flash Visual Stimulus during PET Differentially Activates Brain from Striate through Frontal Cortex. In: *Neuroimage* (1997), Nr. 5, S. 116–128
- [53] MERIGAN, W. H.: P and M pathway specialization in the macaque. In: VALBERG, A. (Hrsg.) ; LEE, B.B. (Hrsg.): *From Pigments to Perception*. Plenum, 1991, S. 117–125
- [54] MILLER, K. L. ; LUH, W. M. ; LIU, T. T. ; MARTINEZ, T. ; WONG, E. C. ; FRANK, L. R. ; BUXTON, R. B.: Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. In: *Human Brain Mapping* (2001), Nr. 13, S. 1–12
- [55] MOOSMANN, M. ; RITTER, P. ; KRASTEL, I. ; BRINK, A. ; THEES, S. ; BLANKENBURG, F. ; TASKIN, B. ; OBRIG, H. ; VILLRINGER, A.: Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. In: *NeuroImage* 20 (2003), S. 145–158
- [56] MOVSHON, J. A. ; THOMPSON, I. D. ; TOLHURST, D. J.: Spatial and temporal contrast sensitivity of neurons in areas 17 and 18 of the cat's visual cortex. In: *J. Physiol.* (1978), Nr. 283, S. 101–120
- [57] NAGEL, M. ; WERNECKE, K.-D. ; FLEISCHER, W.: *Computergestützte Datenanalyse*. Verlag Technik GmbH Berlin München, 1994
- [58] NOLTE, C.: *Untersuchungen zum Einfluss des Pulssignals auf Messergebnisse in der Nahinfrarotspektroskopie*, Klinik für Neurologie, Charité, Humboldt-Universität zu Berlin, Dissertation, Juli 2000

- [59] NOLTE, C. ; KOHL, M. ; SCHOLZ, U. ; WEIH, M. ; VILLRINGER, A.: Characterization of the Pulse Signal over the Human Head by Near Infrared Spectroscopy. In: *Oxygen Transport to Tissue* 20 (1998), S. 115–132
- [60] OBRIG, H.: *Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns*, Humboldt-Universität Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charite, Habilitation, Dezember 2002
- [61] OBRIG, H. ; ISRAEL, H. ; KOHL-BAREIS, M. ; ULUDAG, K. ; WENZEL, R. ; MÜLLER, B. ; ARNOLD, G. ; VILLRINGER, A.: Habituation of the Visually Evoked Potential and Its Vascular Response: Implications for Neurovascular Coupling in the Healthy Adult. In: *Neuroimage* (2002), Nr. 17, S. 1–18
- [62] OBRIG, H. ; STEINBRINK, J. ; VILLRINGER, A.: The Blushing Brain: Changes in Brain Colour Indicate the Functional State of the Cerebral Cortex. In: *Med. Laser Appl.* (2003), Nr. 18, S. 206–216
- [63] OBRIG, H. ; WENZEL, R. ; KOHL, M. ; HORST, S. ; WOBST, P. ; STEINBRINK, J. ; THOMAS, F. ; VILLRINGER, A.: Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? In: *International Journal of Psychophysiology* 35 (2000), S. 125–142
- [64] OBRIG, H. ; WOLF, T. ; DÖGE, W. ; HÜLSING, J. J. ; DIRNAGL, U. ; VILLRINGER, A.: Cerebral Oxygenation Changes During Motor and Somatosensory Stimulation in Humans, as Measured by Near-Infrared Spectroscopy. In: *Oxygen Transport to Tissue* 18 (1996), S. 219–223
- [65] OKADA, E. ; DELPY, D. T.: Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. In: *Applied Optics* 42 (2003), Nr. 16, S. 2906–2914
- [66] OKADA, E. ; DELPY, D. T.: Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. In: *Applied Optics* 42 (2003), Nr. 16, S. 2915–2922

- [67] OPPENHEIM, A. V. ; SCHAFER, R. W.: *Zeitdiskrete Signalverarbeitung*. 2.Auflage. Oldenbourg Verlag, 1995
- [68] ORGLMEISTER, R.: *Signalverarbeitung*. Skript zur Vorlesung. Technische Universität Berlin, 1996
- [69] OWEN-REECE, H. ; SMITH, M. ; ELWELL, C. E. ; GOLDSTONE, J. C.: Near infrared spectroscopy. In: *British Journal of Anaesthesia* 82 (1999), Nr. 3, S. 418–426
- [70] OZUS, B. ; LIU, H.-L. ; CHEN, L. ; IYER, M. B. ; FOX, P. T. ; GAO, J.-H.: Rate dependency of human visual cortical response due to brief stimulation: an event-related fMRI study. In: *Magnetic Resonance Imaging* 19 (2001), Nr. 1, S. 21–25
- [71] PARKES, L. M. ; FRIES, P. ; KERSKENS, C. M. ; NORRIS, D. G.: Reduced BOLD response to periodic visual stimulation. In: *NeuroImage* 21 (2004), Nr. 1, S. 236–243
- [72] PASTOR, M. ; ARTIEDA, J. ; ARBIZU, J. ; VALENCIA, M. ; MASDEU, J. C.: Human Cerebral Activation during Steady-State Visual-Evoked Responses. In: *The Journal of Neuroscience* 23 (2003), Nr. 37, S. 11621–11627
- [73] PRICE, C. J. ; ZEKI, S. ; ASHBURNER, J. T. ; PENNY, W. D. ; FRISTON, K. J. (Hrsg.) ; FRITH, D. (Hrsg.) ; DOLAN, R. J. (Hrsg.): *Human Brain Function*. 2. Auflage. Academic Press, 2003
- [74] RESS, D. ; BACKUS, B. T. ; HEEGER, D. J.: Activity in primary visual cortex predicts performance in a visual detection task. In: *Nat Neuroscience* 3 (2000), S. 940–945
- [75] ROGGAN, A. ; FRIEBEL, M. ; DÖRSCHER, K. ; HAHN, A. ; MÜLLER, G.: Optical Properties of circulating human Blood in the Wavelength range 400-2500 nm. In: *Journal of Biomedical Optics* 4 (1999), Nr. 1, S. 36–46
- [76] ROY, C. ; SHERRINGTON, C.: On the regulation of the blood supply of the brain. In: *J Physiol Lond* 11 (1890), S. 85–108

- [77] SCHILLER, P. H. ; LOGOTHESIS, N. K. ; CHARLES, E. R.: Functions of the colour-opponent and broad-band channels of the visual system. In: *Nature* (1990), Nr. 343, S. 68–70
- [78] SCHRÖTER, M. L. ; BÜCHELER, M. M. ; MÜLLER, K. ; ULUDAG, K. ; OBRIG, H. ; LOHMANN, G. ; TITTEMEYER, M. ; VILLRINGER, A. ; CRAMON, D. Y.: Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. In: *NeuroImage* 21 (2004), Nr. 1, S. 283–290
- [79] SEIYAMA, A. ; SEKI, J. ; TANABE, H. C. ; OOI, Y. ; FUJISAKI, H. ; YANAGIDA, T.: Regulation of oxygen transport during brain activation induced hemodynamic responses in human and animals. In: *DynMed* (2003)
- [80] SINGH, M. ; KIM, S. ; KIM, T.-S.: Correlation between BOLD-fMRI and EEG Signal Changes in Response to Visual Stimulus Frequency in Humans. In: *Magnetic Resonance in Medicine* (2003), Nr. 49, S. 108–114
- [81] STEARNS, S. D. ; HUSH, D. R.: *Digitale Verarbeitung analoger Signale*. 6. Auflage. Oldenbourg Verlag, 1994
- [82] STEINBRINK, J.: *Nahinfrarotspektroskopie am Kopf des Erwachsenen mit Pikosekunden-Zeitauflösung*, Fachbereich Physik, Freie Universität Berlin, Dissertation, Oktober 2000
- [83] STEINBRINK, J. ; KEMPF, F. C. D. ; VILLRINGER, A. ; OBRIG, H.: The fast optical signal - Robust or elusive when non-invasively measured in the human adult? In: *NeuroImage* 26 (2005), S. 996–1008
- [84] STEINMETZ, H. ; FURST, G. ; MEYER, B. U.: Craniocerebral topography within the international 10-20 system. In: *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1989), Nr. 72, S. 499–506
- [85] STENSAAS, S.S. ; EDDINGTON, D.K. ; DOBELLE, W.H.: The topography and variability of the primary visual cortex in man. In: *Journal Neurosurg* 40 (1974), S. 747–755

- [86] STOECKER, H. (Hrsg.): *Taschenbuch mathematischer Formeln und moderner Verfahren*. 4. Auflage. Verlag Harri Deutsch, 1999
- [87] SVAASAND, L. ; TROMBERG, B. ; HASKEL, R. ; TSONG-TSEH, T. ; BERNS, M.: Tissue characterization and imaging using photon density waves. In: *Optical Engineering* 32 (1993), S. 258–266
- [88] THOMAS, C. G. ; MENON, R. S.: Amplitude Response and Stimulus Presentation Frequency Response of Human Primary Visual Cortex Using BOLD EPI at 4 T. In: *MRM* 40 (1998), S. 203–209
- [89] THOMPSON, P. M. ; SCHWARTZ, C. ; LIN, R. T. ; KHAN, A. A. ; TOGA, A. W.: Three-Dimensional Statistical Analysis of Sulcal Variability in the Human Brain. In: *The Journal of Neuroscience* 16 (1996), Nr. 13, S. 4261–4274
- [90] TOOTELL, R.B.H. ; REPPAS, J.B. ; KWONG, K.K. ; MALACH, R. ; R.T., Born ; BRADY, T.J. ; ROSEN, B.R. ; BELLIVEAU, J.W.: Functional Analysis of Human MT and Related Visual Cortical Areas Using Magnetic Resonance Imaging. In: *The Journal of Neuroscience* 15 (1995), Nr. 4, S. 3215–3230
- [91] ULUDAG, K. ; DUBOWITZ, D. J. ; YODER, J. Y. ; RESTOM, K. ; LIU, T. T. ; BUXTON, R. B.: Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI. In: *NeuroImage* 23 (2004), S. 148–155
- [92] VAFAEE, M. S. ; GJEDDE, A.: Model of Blood-Brain Transfer of Oxygen Explains Nonlinear Flow-Metabolism Coupling During Stimulation of Visual Cortex. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 20 (2000), S. 747–754
- [93] VAFAEE, M. S. ; MEYER, E. ; MARRETT, J. ; PAUS, T. ; EVANS, A. C. ; GJEDDE, A.: Frequency-Dependent Changes in Cerebral Metabolic Rate of Oxygen During Activation of Human Visual Cortex. In: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 19 (1999), S. 272–277

- [94] VILLRINGER, A. ; STEINBRINK, J. ; OBRIG, H.: Cerebral Near-Infrared Spectroscopy: How Far Away From a Routine Diagnostic Tool? In: *Stroke* 35 (2004), Nr. 70
- [95] WATANABE, E. ; MAKI, A. ; KAWAGUCHI, F. ; TAKASHIRO, H. ; YAMASHITA, Y. ; KOIZUMI, H. ; MAYANAGI, Y.: Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. In: *Neuroscience Letters* (1998), Nr. 256, S. 49–52
- [96] WENZEL, R. ; OBRIG, H. ; RUBEN, J. ; VILLRINGER, K. ; THIEL, A. ; BERNARDING, J. ; DIRNAGL, U. ; VILLRINGER, A.: Cerebral Blood Oxygenation Changes Induced by Visual Stimulation in Humans. In: *Journal of Biomedical Optics* 1 (1996), Nr. 4, S. 399–404
- [97] WOBST, P. ; WENZEL, R. ; KOHL, M. ; OBRIG, H. ; VILLRINGER, A.: Linear Aspects of Changes in Deoxygenated Hemoglobin Concentration and Cytochrome Oxidase Oxidation during Brain Activation. In: *Neuroimage* 13 (2001), S. 520–530
- [98] WOODARD, H. Q. ; WHITE, D. R.: The composition of body tissue. In: *Br. J. Radiology* (1986), Nr. 59, S. 1209–1219
- [99] WRAY, S. ; COPE, M. ; DELPY, D. T. ; WYATT, J. S. ; REYNOLDS, E. O.: Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. In: *Biochim. Biophys. Acta* 933 (1988), S. 184–192
- [100] ZANK, H.: *Entwicklung und Aufbau eines Nahinfrarot-Spektroskopie-Mess-Systems mit Lock-In-Technik*, Technische Fachhochschule Berlin, Diplomarbeit, Juni 2003
- [101] ZÖFEL, P.: *Statistik verstehen*. Addison-Wesley Verlag, 2001
- [102] ZHU, X.-H. ; KIM, S.-G. ; ANDERSEN, P. ; OGAWA, S. ; UGURBIL, K. ; CHEN, W.: Simultaneous Oxygenation and Perfusion Imaging Study of Functional Activity in Primary Visual Cortex at Different Visual Stimulation Frequency: Quantitative Correlation Between BOLD and CBF Changes. In: *MRM* (1998), Nr. 40, S. 703–711

Glossar

ABKÜRZUNGEN UND BEGRIFFE

- aBP** systemischer Blutdruck.
- A/D** Analog/Digital.
- AI-Karte** analog interface (AD-Wandler).
- APD** Avalanche Photo Diode.
- BOLD** blood oxygen level dependent.
- CHK** checkerboard, hier: Stimulation mit Schachbrettreiz.
- CSF** Liquorspalt.
- CT** Computertomografie.
- DAQ-Karte** Digital-Analog-Umsetzer.
- deoxy-Hb** desoxygeniertes Hämoglobin.
- EEG** Elektroenzephalogramm.
- EKG** Elektrokardiogramm.
- Excel** Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft.
- fMRT** funktionale Magnetresonanztomografie.
- GLM** general linear model, Allgemeines Lineares Modell.

-
- Graphpad** Statistikprogramm.
- HRF** hemodynamic response function, hämodynamische Antwortfunktion.
- LED** Leuchtdioden, hier: Stimulation mit aufblitzenden Leuchtdioden.
- Matlab** Matrices Laboratory, Programmiersprache und Entwicklungsumgebung.
- NIRS** Nahinfrarotspektroskopie.
- oxy-Hb** oxygeniertes Hämoglobin.
- Pad** Träger für Laser- und Detektoroptoden.
- PET** Positronenemissionstomografie.
- Presentation** Programm zur Erzeugung visueller Stimuli.
- rCBF** Regionaler cerebraler Blutfluss.
- rCMRO₂** Sauerstoffmetabolismusrate.
- SigmaPlot** Statistikprogramm und Visualisierung.
- SPM** Statistical Parametric Mapping, Sammlung von Matlab-Funktionen für die Organisation und Interpretation von Messdaten.
- SPSS** Software Package for Statistics and Simulation, Statistiksoftwarepaket.
- V1-V5** Kortexareale, die an der Verarbeitung der visuellen Reize wesentlich beteiligt sind.
- VEP** visuell evozierte Potenziale.
- VP** Versuchspersonen.

SYMBOLE

A	Attenuation bzw. Lichtabschwächung.
β_i	Modellparameter im GLM.
$\hat{\beta}_i$	normierte Modellparameter.
c	Konzentration.
d	Abstand.
df	degree of freedom, Freiheitsgrade.
ΔA	Attenuationsänderung.
Δc	Konzentrationsänderung.
DPF	korrigierender bzw. differentieller Pfadlängenfaktor.
ϵ	molarer Extinktionskoeffizient.
f_{max}	maximale Frequenz.
G	linearer Korrekturterm zur Berücksichtigung der Streuung.
λ	Wellenlänge.
μ_a	Absorptionskoeffizient.
μ_s	Streukoeffizient.
p	Irrtumswahrscheinlichkeit.
ρ	Interoptodenabstand.
s_m	Standardfehler des Mittelwerts.
χ^2	statistische Prüfgröße.
z	statistische Prüfgröße.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Arno Villringer, danke ich für die motivierende Betreuung und seine wertvollen Hinweise.

Die Begleitung der Arbeit durch Herrn PD Dr. Hellmuth Obrig und Herrn Dr. Jens Steinbrink ermöglichte mir schnell einen guten Einstieg in die Thematik und Methodik der Nahinfrarotspektroskopie. Auch danke ich ihnen für die zahlreichen Diskussionen und Hilfestellungen, die entscheidend zur Konzeption der Arbeit beigetragen haben.

Den weiteren Mitarbeitern und Doktoranden der NIRS-Gruppe danke ich für Hilfe, Anregungen und konstruktive Kritik.

Ebenso möchte ich allen Probanden für ihre Bereitschaft danken, an den Studien teilzunehmen.

Der DFG danke ich für die Förderung im Rahmen des Graduiertenkollegs „Klinische und kognitive Neurowissenschaften“.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie für die vielfältige Unterstützung bedanken, die mein Studium und diese Arbeit möglich gemacht hat.

Erklärung

„Ich, Daniela Knauer, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Fokalität und Frequenzabhängigkeit der vaskulären Antwort bei visueller Stimulation mit der Nahinfrarotspektroskopie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe. Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch diese oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.“

Daniela Knauer

24. April 2009