

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

DISSERTATION

Untersuchungen des primären somatosensorischen Kortex des
Menschen mit der funktionellen Kernspintomographie:

- a) funktionelle Neuroanatomie in Abhängigkeit von der
Stimulationsfrequenz
- b) Somatotopie einzelner Finger- und Lippenrepräsentationen

Zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von
Jonas Repenthin
aus Södertälje / Schweden

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. A. Villringer
2. Prof. Dr. M. Hoehn
3. Prof. Dr. R. Seitz

Datum der Promotion: **16.10.2006**

für Charlotte und Hannah

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	6
2	<i>Grundlagen</i>	8
	2.1 Das somatosensorische System des Menschen	8
	2.1.1 Sensoren des Tastsinns	10
	2.1.2 Periphere Nerven und zentrale somatosensorische Bahnen	10
	2.1.3 Der somatosensorische Kortex	11
	2.2 Die funktionelle Kernspintomographie	16
	2.2.1 Die funktionelle Kernspintomographie: Neurovaskuläre Kopplung und der BOLD-Effekt	16
	2.2.2 Der Kernspintomograph	19
	2.2.3 Die Hochfrequenzspule	20
	2.2.4 Die Messsequenzen und der T2-Stern-Effekt	20
	2.3 Vergleich der fMRT mit anderen Methoden	22
	2.3.1 Die Elektroencephalographie	22
	2.3.2 Die Magnetencephalographie	23
	2.3.3 Die Positronenemissionstomographie	24
3	<i>Material und Methoden</i>	26
	3.1 Die somatosensorische Stimulation	26
	3.1.1 Studie 1: Einfluss der Stimulationsfrequenz auf die Repräsentation des Zeigefingers im primären somatosensorischen Kortex	26
	3.1.2 Studie 2: Somatotopie Darstellung der Finger 2 und 5 in der Area 3b	27
	3.1.3 Studie 3: Somatotopie der kortikalen Repräsentation von Daumen, Ober- und Unterlippe	28
	3.2 Messverfahren und Versuchsaufbau	29
	3.3 Datenverarbeitung	33
	3.3.1 Studie 1	35
	3.3.2 Studie 2 und 3	36
	3.4 Probanden	38

4	<i>Ergebnisse</i>	39
	4.1 Studie 1: Frequenzabhängigkeit	39
	4.1.1 Gruppe 1: Stimulationsfrequenzen: 1, 3, 7 und 10 Hz	39
	4.1.2 Gruppe 2: Stimulationsfrequenzen: 1, 2 und 3 Hz	44
	4.1.3 Gruppe 3: Stimulationsfrequenzen: 3, 5 und 7 Hz	46
	4.2 Studie 2: Somatotope Darstellung der Finger 2 und 5	48
	4.3 Studie 3: Somatotope Darstellung des Daumens, der Ober- und Unterlippe	54
5	<i>Diskussion</i>	59
	5.1 Änderung der Signalintensität und des aktivierten Volumens in SI in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz	59
	5.2 Somatotope Repräsentationen in SI	66
	5.3 Mehrfache Aktivierungen in SI: Unterschiedliche Areale?	69
	5.4 Überlappende Repräsentationen in SI	73
	5.5 Größenunterschiede der einzelnen Repräsentationen	77
	5.5.1 Ausdehnung des gesamten Repräsentationsareals in Studie 2 und 3	78
	5.6 Aktivierungen im ipsilateralen primären somatosensorischen und im parietalen Kortex	79
	5.7 Aussichten, weitere wissenschaftliche Ansätze und klinische Anwendung	80
6	<i>Zusammenfassung</i>	81
7	<i>Literatur</i>	84
8	<i>Glossar</i>	99
9	<i>Lebenslauf</i>	100
10	<i>Danksagung</i>	101
11	<i>Eidesstattliche Erklärung</i>	102

6 Zusammenfassung

Aus invasiven tierexperimentellen Arbeiten und Untersuchungen des humanen Kortex während epilepsiechirurgischer Eingriffe durch Penfield und Mitarbeiter ist seit den 1930ern bekannt, dass die Körperoberfläche somatotop im primären somatosensorischen Kortex (SI) repräsentiert wird (sog. Somatosensorischer Homunculus). Die vorliegende Arbeit sollte einen Beitrag dazu liefern, Befunde zur Somatotopie nicht-invasiv zu erhalten, um perspektivisch klinische Untersuchungen, z.B. zur zerebralen Plastizität zu ermöglichen. Es wurde die funktionelle Kernspintomographie (fMRT) eingesetzt, um den primären somatosensorischen Kortex (SI) beim Menschen nicht-invasiv zu untersuchen. Mittels elektrischer und nicht-schmerzhafter Stimulationen der Finger und Lippen wurden die Änderungen der lokalen Blutoxygenierung (BOLD-Effekt) im primären somatosensorischen Kortex als Folge der neuronalen Aktivität mit der fMRT gemessen und untersucht.

In der ersten Studie wurde die Frage untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen der elektrischen Stimulationsfrequenz am Finger und dem fMRT-Signal in SI gibt. Es konnten Änderungen der Signalantwort kontralateral im Gyrus postcentralis in Abhängigkeit von der elektrischen Stimulationsfrequenz (1, 3, 7 und 10 Hz) am rechten Zeigefinger gesehen werden. Die Steigerung der Stimulationsfrequenz von 1 Hz auf 3 Hz und 7 Hz führte zu einer Zunahme des aktivierten Volumens und der Signalintensität. Wurde jedoch mit 10 Hz stimuliert, so kam es zu keiner weiteren signifikanten Zu- oder Abnahme der gemessenen Parameter im Vergleich zu 7 Hz. Diese Ergebnisse stimmten mit den Beobachtungen anderer Arbeitsgruppen überein, die weitere Methoden (SEP, PET, NIRS) angewandt und teilweise andere Spezies untersucht haben. Es lässt sich aus diesen übereinstimmenden Befunden folgern, dass es ab einer Stimulationsfrequenz von 7 Hz entweder zu keiner weiteren Zunahme der integrierten neuronalen Aktivität oder zu einem *Sättigungseffekt* des BOLD-Signals in SI kommt.

Aus diesen Ergebnissen folgt hinsichtlich der Methodik weiterer fMRT-Studien, die den primären somatosensorischen Kortex untersuchen, dass eine Stimulationsfrequenz von 7 Hz am effektivsten erscheint, da es zur größten Signalzunahme in SI kommt.

Im 2. und 3. Teil der Arbeit wurde die Frage untersucht, ob die elektrisch stimulierten Finger 2 und 5 sowie Daumen, Unter- und Oberlippe umschriebenen kortikalen Repräsentationsarealen in SI zugeordnet werden können und wie diese zueinander angeordnet sind.

Es konnte tatsächlich mit der fMRT eine somatotope Anordnung der Repräsentationsareale der Finger 2 und 5 sowie von Daumen, Unter- und Oberlippe kontralateral in SI gezeigt werden. Die Repräsentation des zweiten Fingers war laterokaudal von der des fünften Fingers angeordnet. Die Repräsentationsareale von Daumen, Ober- und Unterlippe konnten ebenfalls in einer somatotopen Abfolge von mediokranial nach laterokaudal entlang des Sulcus centralis dargestellt werden. In beiden Studien gab es jedoch bemerkenswerterweise jeweils einen Probanden mit einer umgekehrten somatotopen Abfolge der Repräsentationsareale, die als Normvariante interpretiert wurde.

Die angrenzenden Repräsentationsareale waren teilweise nicht getrennt voneinander darstellbar sondern überlappten in vielen Fällen. Diese überlappende Darstellung der Repräsentationsareale in SI könnte zum einen durch die Methode bedingt sein, so wäre es denkbar, dass die vaskuläre Reaktion auf neuronale Aktivität eine eingeschränkte räumliche Auflösung hat, somit die Überlappungen keine echten „neuronalen“ Phänomene widerspiegeln. Ein anderer Grund könnte darin liegen, dass in der (in der fMRT gemessenen) vaskulären Antwort auch unterschwellige neuronale Aktivität sich widerspiegelt, welche bei vielen der invasiven neurophysiologischen Untersuchungen nicht gemessen wurde. Schließlich ist aus tierexperimentellen, elektrophysiologischen Untersuchungen bekannt, dass sich insbesondere in den Areae 1 und 2 die rezeptiven Felder von benachbarten Fingern auch hinsichtlich überschwelliger neuronaler Aktivität überschneiden können.

Ein weiterer Befunde, der sich in der Arbeit zeigte, war der Nachweis von mehreren voneinander differenzierbaren Aktivierungen im kontralateralen primären somatosensorischen Kortex. Diese ließen sich entweder der dorsalen Wand des Sulcus centralis oder der Kuppe des Gyrus postcentralis zuordnen. Diese multiplen Aktivierungen entsprechen deswegen vermutlich den cytoarchitektonisch definierten Arealen 3b und 1/2. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist jeweils eine eigene somatotope Repräsentation der Körperoberfläche in den Arealen 3b und 1, zum Teil auch aus Area 2 und 3a bekannt.

Schließlich konnten in der Arbeit neben Aktivierungen im kontralateralen Gyrus postcentralis auch ipsilaterale Signalveränderungen nachgewiesen werden, ein Befund, der ebenfalls mit anderen bildgebenden Untersuchungen am Menschen, wie auch mit tierexperimentellen Befunden übereinstimmt.

Zur Methodik lässt sich sagen, dass das Paradigma der elektrischen Fingerstimulation sich als zuverlässiges und reproduzierbares Modell zur Evaluierung funktioneller Aktivierung im humanen somatosensorischen Kortex mittels fMRT erwiesen hat. Perspektivisch ist der klinische Einsatz der fMRT in der präoperativen Diagnostik eloquenter Hirnareale (z.B. vor neurochirurgischen Eingriffen) zu sehen, aber auch in der Steuerung von Rehabilitationsmaßnahmen nach zerebralen Läsionen. Zu beiden Anwendungen gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Pilotstudien, allerdings sind solche Messungen derzeit noch größeren Forschungszentren vorbehalten. In der immer weiteren Verbreitung von hochleistungsfähigen Tomographen wird in Zukunft der weitere Einsatz außerhalb von spezialisierten Zentren möglich werden.

8 Glossar

BOLD	Blood oxygenated level dependent
bzw.	beziehungsweise
CBF	cerebraler Blutfluß
CBV	cerebrales Blutvolumen
d. h.	das heißt
[deoxy-Hb]	Konzentration deoxygeniertes Hämoglobin
ECoG	Elektro-Cortikographie
EEG	Elektroencephalographie
EPI	Echo planar imaging (fMRT-Sequenz)
FID	Free induction decay
FLASH	Fast low angle shot (fMRT-Sequenz)
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie
FOV	Field of View
Hb	Hämoglobin
Hz	Hertz
Konzentrische Elektrode	ein Elektrodenkern (Anode) wird von einem Elektrodenring (Kathode) umgeben
LFP	Lokales Feldpotential
mA	Milliampère
MEG	Magnetencephalographie
mm	Millimeter
[oxy-Hb]	Konzentration oxygeniertes Hämoglobin
PET	Positronen Emissions Tomographie
RF	Rezeptives Feld
ROI	Region of Interest
s. d.	Standardabweichung (standard deviation)
SEP	Somatosensibel Evozierte Potentiale
SI	Primärer somatosensorischer Kortex
SII	Sekundärer somatosensorischer Kortex
T	Einheit Tesla für die Feldstärke eines MRT (z.B. 1,5 T oder 4 T)
TE	Time to Echo
TR	Time to Repeat

9 Lebenslauf

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

10 Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Arno Villringer für seine geduldige Betreuung der Arbeit. Seiner freundschaftlichen und konstruktiven Kritik ist es vor allem zu verdanken, dass die Arbeit in der vorliegenden Form entstehen konnte.

Mein Dank gilt auch der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), die mich in dieser Arbeit durch ein Promotionsstipendium im Rahmen des Graduiertenkollegs „Schadensmechanismen im Nervensystem - Einsatz bildgebender Verfahren“ gefördert hat.

Herrn Dr. med. Ralf Kurth und Frau Dr. med. Kersten Villringer danke ich für ihre Hilfe und Unterstützung bei Planung, Durchführung und Diskussion der Experimente. Ihre Erfahrung und Anregungen hatten einen bedeutsamen Anteil am Gelingen des Projektes. Bei ihnen sowie bei Frau Assistenzärztin Jessica Schwiemann, Herrn Dr. rer. nat. Christian Kerskens, Frau Dr. med. Petra Ritter, Herrn Dr. med. Tobias Donner und Herrn Dr. med. Jan Ruben möchte ich mich außerdem für die produktive Zusammenarbeit und für das außergewöhnlich herzliche, freundschaftliche Klima in der Arbeitsgruppe bedanken.

Mein besonderer Dank geht darüber hinaus an Herrn Prof. Dr. med. Arno Villringer und Herrn Dr. med. Thomas Krause, die sich die Zeit genommen haben, die Entwürfe dieser Promotionsschrift zu lesen und kritisch mit mir zu diskutieren.

Frau Krausche und Frau Felske möchte ich für ihre unverzichtbare Hilfe bei allen organisatorischen Aufgaben und Problemen danken.

Allen Probanden danke ich für die Bereitschaft, sich für die Versuche zur Verfügung zu stellen.

Sie alle haben dazu beigetragen, dass mir die Zeit meiner Promotion in Berlin immer in guter Erinnerung bleiben wird.

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Jonas Repenthin, an Eides Statt, dass die hier vorliegende Dissertation zum Thema

"Untersuchungen des primären somatosensorischen Kortex des Menschen mit der funktionellen Kernspintomographie:

- a) funktionelle Neuroanatomie in Abhängigkeit von der Stimulationsfrequenz
- b) Somatotopie einzelner Finger- und Lippenrepräsentationen"

von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde. Die Dissertation stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Alle benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur sind vollständig angegeben. Die Dissertation wird erstmalig und nur an der Humboldt-Universität zu Berlin eingereicht.

Jonas Repenthin

Norderstedt, den 30.09.2005