

2 Grundlagen

2.1 Das somatosensorische System des Menschen

Alle sensorischen Qualitäten der einzelnen sensorischen Systeme (visuelles, akustisches, gustatorisches, vestibuläres und somatosensorisches System) gelangen von bestimmten Rezeptoren vermittelt über Nervenbahnen ins zentrale Nervensystem (ZNS).

Das somatosensorische System bildet einen komplexen Apparat, der peripher aus Rezeptoren besteht. Eine mechanische Aktivierung (z. B. Druck) wird im Mechanorezeptor in elektrische Information umgewandelt und in Nervenbahnen, über die Hinterwurzel in das ZNS geleitet. In den aufsteigenden Bahnen gelangen die Impulse über die Hinterstrangkernkerne (Nucleus cuneatus et gracilis) in den Thalamus. Von dort werden sie in den primären und sekundären somatosensorischen Kortex weitergeleitet (siehe Abbildung 1). In Assoziationszentren werden andere Sinnesinformationen miteinander integriert, so dass eine Repräsentation der Umwelt entsteht.

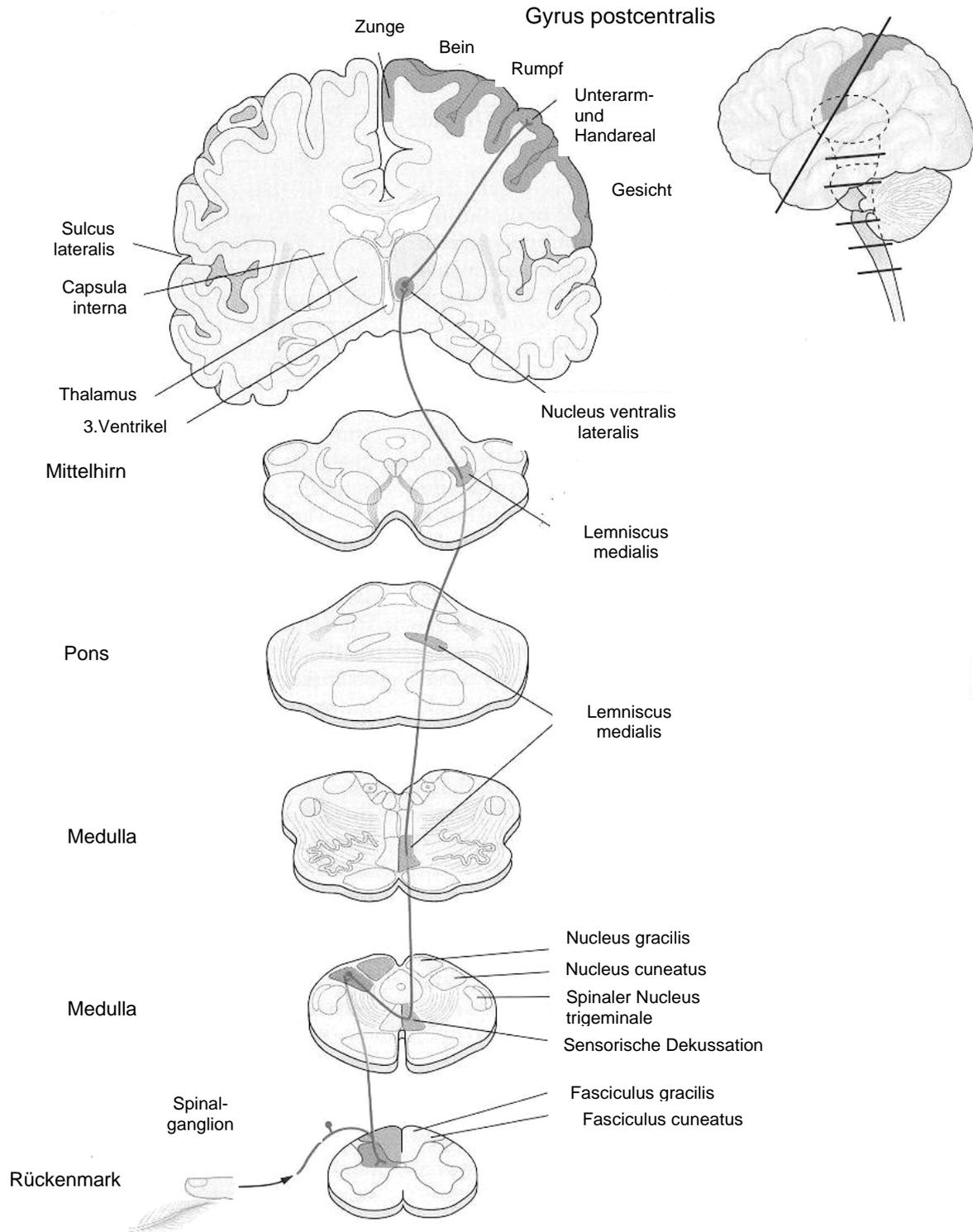


Abbildung 1: Anatomie der somatosensorischen Bahn (vom Rezeptor bis zum primären somatosensorischen Kortex [84]).

2.1.1 Sensoren des Tastsinns

Der Tastsinn wird erst durch die spezifisch kodierenden Rezeptoren in der Haut (bzw. Muskel, Gelenk, Organ) ermöglicht. Es werden vier Typen von Mechanosensoren unterschieden [147].

- RA-Sensoren ("rapidly adapting") sind schnell adaptierende Mechanosensoren, die bevorzugt auf bewegende Reize ansprechen. Das histologische Korrelat ist das Meissner-Körperchen.
- Vater-Pacini-Sensoren reagieren auf Geschwindigkeitsänderungen.
- SA I-Sensor ("slowly adapting") sprechen auf senkrechten Druck zur Hautoberfläche an und haben ihr morphologisches Korrelat in der Merkel-Scheibe.
- SA II-Sensoren reagieren auf Dehnung der Haut. Ihre histologische Struktur sind die Ruffini-Körperchen.

2.1.2 Periphere Nerven und zentrale somatosensorische Bahnen

Ein mechanischer Reiz wird über die Mechanosensoren in Aktionspotentiale umgewandelt. Diese werden über periphere Nerven zum Rückenmark geleitet. Dort treten sie über das Hinterhorn in das zentrale Nervensystem ein. Die zwei dominierenden Bahnen des somatosensorischen Systems sind die zum Hirnstamm aufsteigenden Hinterstrang- und Vorderseitenstrangbahnen (Fasciculus gracilis et cuneatus und Tractus spinothalamicus lateralis) [107]. Im Hinterstrang werden insbesondere die Afferenzen der cutanen Mechanorezeptoren sowie der Tiefensensibilität geleitet, im Vorderseitenstrang werden Temperatur- und Schmerzreize vermittelt.

Die Afferenzen werden in ihrem Verlauf zwischen Körperperipherie und Kortex über 3 Neurone geleitet. Das erste Neuron wird in den Hinterstrangkernen (Nuclei cuneatus et gracilis) im Bereich der Medulla oblongata auf das 2. Neuron umgeschaltet. Es verläuft dann als Tractus lemniscus medialis (Kreuzung zur Gegenseite) zum Ventrobasalkern des Thalamus. Im 3. Neuron gelangen die Afferenzen in die primären und sekundären Areale (SI und SII) des somatosensorischen Kortex [32].

2.1.3 Der somatosensorische Kortex

Der Ventrobasalkern des Thalamus leitet seine Informationen weiter in den primären somatosensorischen Kortex (SI), der sich im Gyrus postcentralis befindet. Der primäre somatosensorische Kortex wurde von Brodmann cytoarchitektonisch in die Area 3, 1 und 2 unterteilt [21]. Detailliertere Arbeiten sind in den Jahren 1919 von Vogt und Vogt, sowie 1925 von Economo und Koskinas erschienen [33, 169]. Vogt und Vogt haben die weitere Unterteilung der Area 3 in 3a und 3b vorgenommen.

Am Grund des Sulcus centralis ist die Area 3a, in der dorsalen Wand des Sulcus centralis die Area 3b, die Area 1 befindet sich in der Kuppe des Gyrus postcentralis. In der ventralen Wand des Sulcus postcentralis liegt die Area 2 (siehe Abbildung 3).

Die meisten thalamokortikalen Bahnen enden in den Zellen der Areale 3a und 3b. Diese wiederum projizieren in die Area 1 und 2. Ein geringerer Anteil der thalamischen Bahnen gelangt direkt in die Areale 1 und 2. Zusätzlich hat jedes Areal Verbindungen zu SII.

Wie in der Abbildung 4 zu sehen ist, gibt es für den primären somatosensorischen Kortex eine von Penfield und Kollegen aufgestellte Karte der Körperoberfläche [128]. Die Anordnung der einzelnen Körperteile wird als somatotop bezeichnet. Die im Verhältnis unterschiedlich groß dargestellten Repräsentationen entsprechen deren neurophysiologischen Bedeutung.

Die experimentelle vollständige Entfernung des primären somatosensorischen Kortex (Area 3b, 3a, 1 und 2) führte zu einer Aufhebung des Positionssinnes und des Tast- und Oberflächenempfindens [83]. Temperatur- und Schmerzempfinden waren beeinträchtigt, aber nicht völlig aufgehoben. Kleine experimentelle Läsionen in Area 3b der Hand machten das Erkennen von Oberfläche, Größe und Form von Objekten unmöglich. Läsionen in Area 1 führten zu einer Einschränkung in der Beurteilung von Oberflächen, Läsionen in Area 2 zeigten eine Einschränkung in der Differenzierung von Größe und Form. Die Entfernung von SII hat eine Beeinträchtigung in der Erfassung von Oberfläche und Form zur Folge. Affen können keine neuen Formen lernen. Kaas und Kollegen konnten im Affenkortex zeigen, dass es in jedem Areal eine eigene Somatotopie gibt (siehe Abbildung 5) [80, 118].

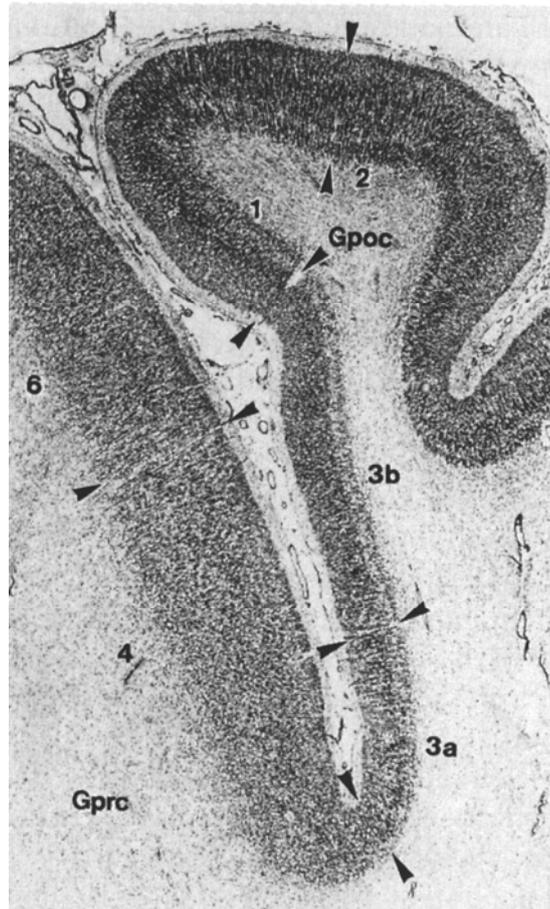


Abbildung 2: Histologischer Querschnitt durch den Gyrus postcentralis (Gpoc). Gprc = Gyrus präcentralis. Die einzelnen Areale sind durch Pfeile abgegrenzt [176].

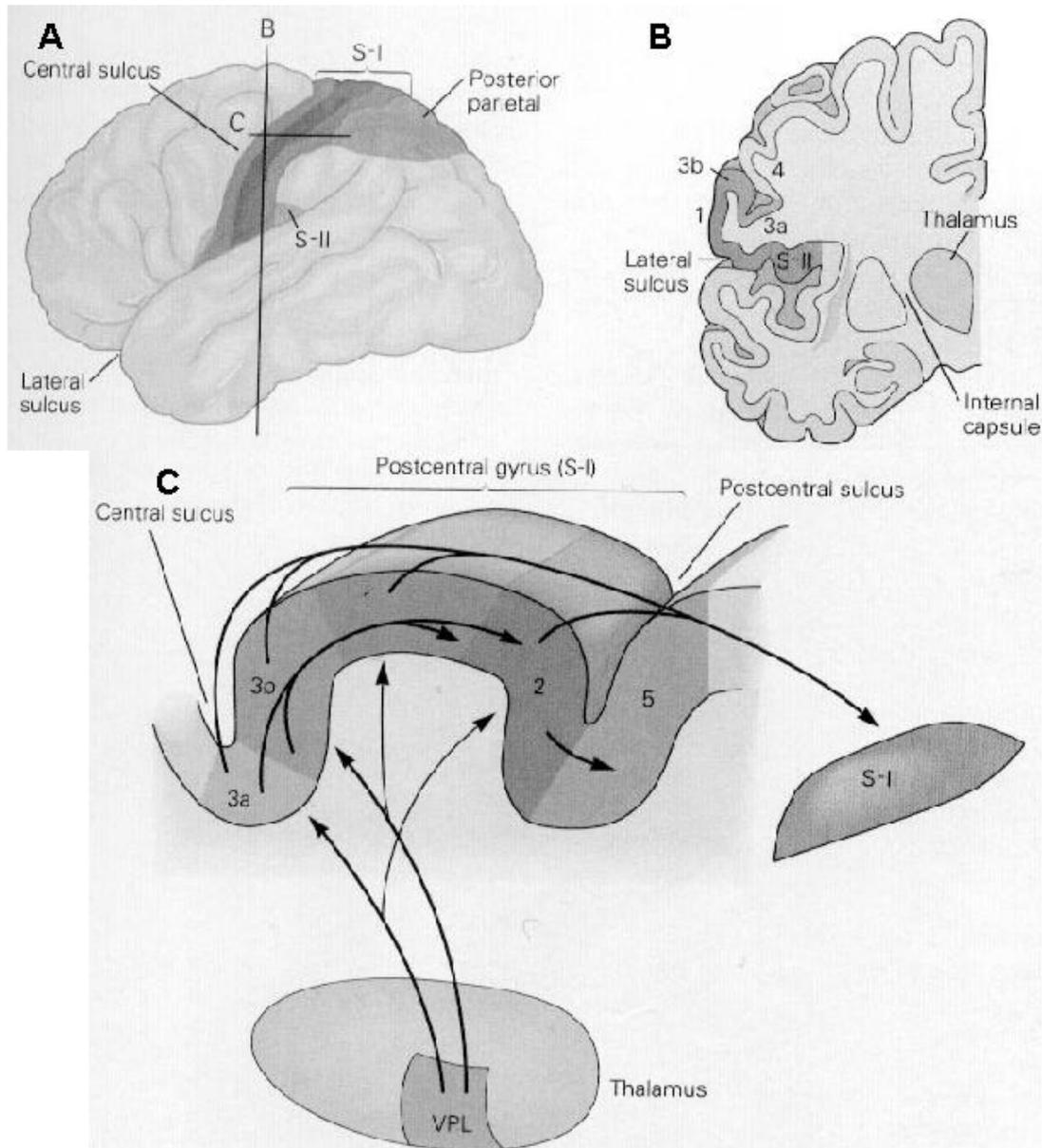


Abbildung 3: **A)** Der Somatosensorische Kortex mit seinen drei Hauptanteilen: Der primäre somatosensorische Kortex (SI), der sekundäre somatosensorische Kortex (SII) und der posterior-parietale Kortex (Areale 5 und 7). **B)** Hier werden die anatomischen Verhältnisse auf eine koronare Schicht projiziert. **C)** In dieser Abbildung sind die vier cytoarchitektonischen Areale in SI und deren Verknüpfungen zu den anderen Arealen dargestellt (aus [82, 83, 84]).

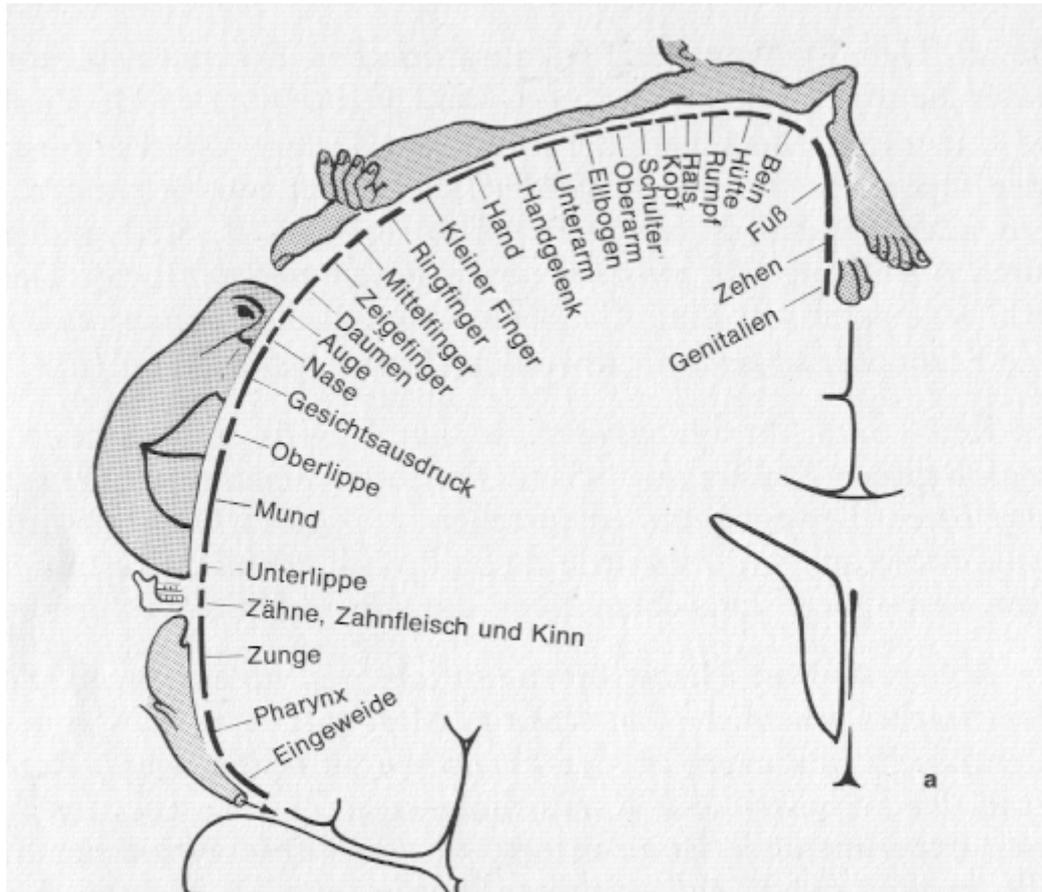


Abbildung 4: Somatosensorischer Homunkulus nach Penfield [128].

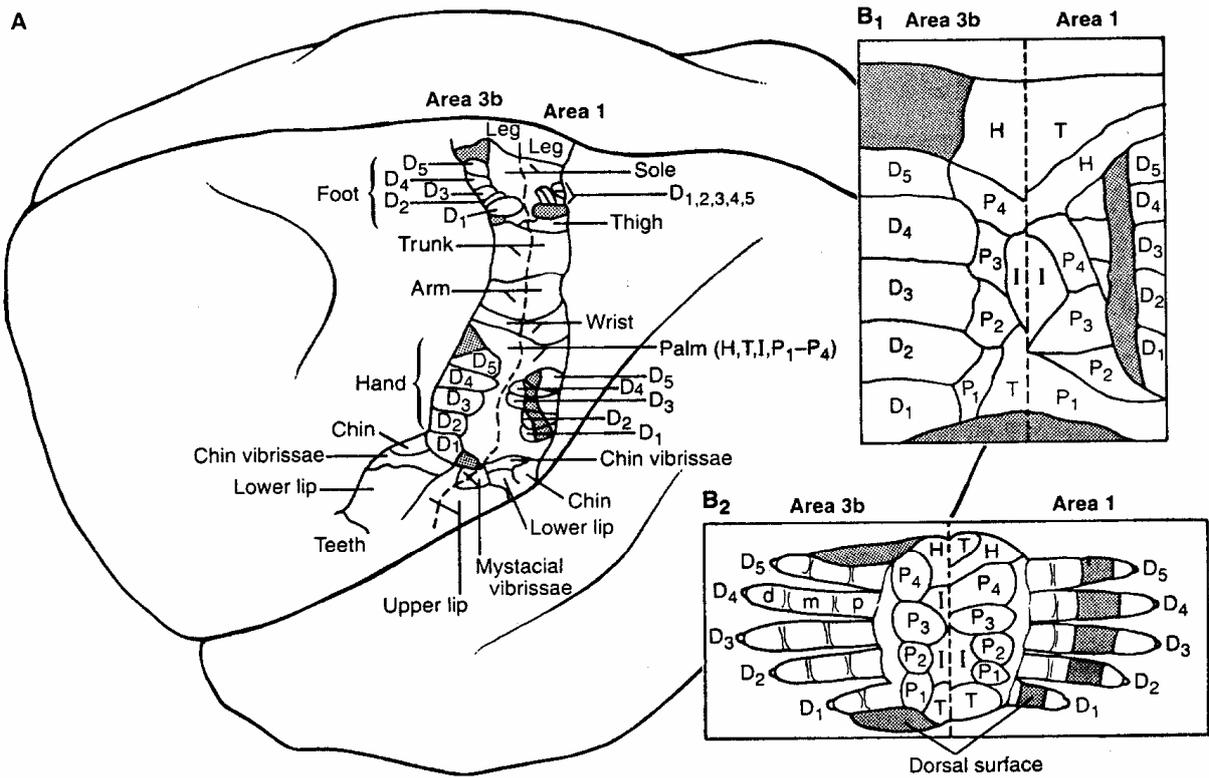


Abbildung 5: Komplette topographische Repräsentation des Körpers exemplarisch in den Arealen 3b und 1 [79, 80, 118]. **A**) Auf dieser Abbildung sind die Körperrepräsentationen von Hand und Fuß in den Area 3b und 1 beim Affen dargestellt. Die Repräsentationen sind an der Grenze zwischen Area 3b und 1 spiegelbildlich angeordnet (Finger und Zehen sind von D1 bis D5 durchnummeriert). **B₁** zeigt die Vergrößerung des Handareals. **B₂** zeigt die idealisierte Affenhand mit den einzelnen Stimulationsorten.

2.2 Die funktionelle Kernspintomographie

Wie oben schon erwähnt, ist die fMRT eine nicht-invasive Methode, die Hirnfunktionen über die damit gekoppelte vaskuläre Antwort mit hoher räumlicher Auflösung abbildet.

Die konventionelle Kernspintomographie bildet das Gehirn mit einem hohen Weichteilkontrast ab. Mit bestimmten technischen Voraussetzungen ist es möglich, geringe Änderungen des Magnetfeldes im Gehirn zu registrieren, die indirekt durch eine Änderung der neuronalen Aktivität hervorgerufen werden. Um dieses Signal zu erhalten ist es nicht nötig, exogen zugeführtes Kontrastmittel zu verwenden.

Im Folgenden werden die biophysikalischen Grundlagen vorgestellt, die für das Signal in der fMRT verantwortlich sind.

2.2.1 Die funktionelle Kernspintomographie: Neurovaskuläre Kopplung und der BOLD-Effekt

Wie wird neuronale Aktivität im Gehirn mit der fMRT gemessen bzw. wie kommt das Signal in der fMRT zustande?

Grundlage für das fMRT-Signal sind die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem (oxy-Hb) und deoxygeniertem Hämoglobin (deoxy-Hb). 1936 wurden erstmals die paramagnetischen Eigenschaften von deoxy-Hb im Gegensatz zu oxy-Hb beschrieben [127]. Im deoxy-Hb befindet sich das Hämeisen in einem "high-spin ferrous (Fe^{2+})"-Zustand, der dadurch charakterisiert ist, dass vier der sechs äußeren Elektronen ungepaart vorliegen. Diese ungepaarten Elektronen führen zu einem großen magnetischen Moment, der dem von paramagnetischen Kontrastmitteln (Gadolinium) ähnelt. Oxy-Hb teilt sich ein Elektronenpaar mit dem Sauerstoffmolekül, so dass das Hämeisen in einen "low-spin" Zustand wechselt. Dieser hat keine paramagnetische Eigenschaft und somit kein magnetisches Moment [29, 138].

Das paramagnetische deoxy-Hb führt in einer lokalen Verschiebung des Magnetfeldes – durch die inhomogene Verteilung von deoxy-Hb (nur im Gefäß) – zu einer Zunahme der lokalen Magnetfeldinhomogenität. Daraus resultiert eine Abnahme des MRT-Signals [22]. Die magnetische Suszeptibilität ist bei voll deoxygeniertem Hämoglobin ca. 0,2 ppm größer als bei voll oxygeniertem Hämoglobin [171]. Durch das angelegte äußere Magnetfeld richten sich die paramagnetischen Ionen mit ihrer charakteristischen Suszeptibilität in dem Feld aus und bilden

lokal ein relativ starkes Feld aus. Das deoxy-Hb im Erythrozyten bewirkt mit seiner unterschiedlichen Suszeptibilität im Verhältnis zu dem umliegenden Gewebe bzw. Plasma ein inhomogenes magnetisches Feld. Die Abnahme der Gewebe-Blut-Suszeptibilität durch eine Minderung der Konzentration von deoxy-Hb (wie sie durch neuronale Aktivität verursacht wird) führt zu einer geringeren Dephasierung innerhalb eines Voxels, dies führt wiederum zu einer Verstärkung des Signals in T2*- oder T2-gewichteten Sequenzen. Es handelt sich dabei um sehr geringe Signaländerungen, die abhängig von der Magnetfeldstärke sind [97, 98, 122, 123, 161, 165].

Die Abhängigkeit des MR-Signals von der deoxy-Hb-Konzentration macht es möglich, die Änderung der Oxygenierung mit der fMRT zu erfassen. Dies wurde zum ersten Mal 1990 von Ogawa und Kollegen am Nagetier gezeigt und als "Blood Oxygenation Level Dependent" Kontrast (BOLD-Kontrast) bezeichnet [98, 121, 123, 124]. 1992 wurden vier Arbeiten veröffentlicht, die eine geringe Änderung der Signalintensität in T2- bzw. T2*-gewichteten Sequenzen nach motorischer und visueller Stimulation am Menschen zeigen konnten [6, 11, 44, 93, 125].

Welche Mechanismen sind für eine Konzentrationsänderung von oxy-Hb und deoxy-Hb im Gehirn verantwortlich?

Neuronen benötigen ein kontinuierliches Angebot von Sauerstoff und Glukose aus dem Blut. Während neuronaler Aktivierung kommt es zu einer Steigerung des lokalen cerebralen Blutflusses (rCBF) [39], des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV) [10, 11, 40, 140, 141] und der Blutoxygenierung [40, 41, 50]. Dies wird über die sogenannte neurovaskuläre Kopplung vermittelt (Abbildung 6). Bemerkenswerterweise kommt es während neuronaler Aktivität zu einem Überangebot der Sauerstoffzufuhr im Vergleich zur geringeren Zunahme des Sauerstoffverbrauchs ("Luxusperfusion"). Es kommt in dem umschriebenen aktivierten Gehirnareal zu einer Zunahme der oxy-Hb-Konzentration und einer Abnahme der deoxy-Hb-Konzentration. Dies führt wie oben beschrieben zu einer Zunahme der Signalintensität in der fMRT [11, 45, 93, 164, 165].

In NIRS-Arbeiten konnten die einzelnen Konzentrationsänderungen von oxy-Hb und deoxy-Hb semiquantitativ gezeigt werden [69, 85].

Dem BOLD-Signal zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen, treten nicht nur in den feinen dem aktivierten Hirnareal anliegenden Kapillaren auf, sondern auch in größeren drainierenden Venen [94]. Diese können etwas abseits vom aktivierten Areal liegen. Dieses Problem ist auch unter der "Brain or Vein"-Debatte bekannt [46]. Es wurden Untersuchungen durchgeführt, um den Beitrag großer Venen am BOLD-Signal zu reduzieren und den Anteil der kleinen Kapillaren zu erhöhen. Dort zeigte sich, dass T2-gewichtete Sequenzen eher für kleinere Kapillaren und T2*-Sequenzen eher für größere Venen sensitiv zu sein scheinen [170].

Die technischen Voraussetzungen und physiologischen Grenzen der fMRT erlauben eine zeitliche Auflösung von bis zu 100 ms [111]. fMRT-Daten zeigen einen Signalanstieg 4-10 Sekunden nach Stimulusbeginn. Auch nach Stimulusende tritt dieser als „hämodynamischer Delay“ bezeichnete Vorgang auf: Nach 4-10 Sekunden hat das Signal wieder annähernd den Ausgangswert erreicht [5, 11, 14, 18, 93]. Die Trennung von verschiedenen Ereignissen gelingt schon in zeitlichen Dimensionen von einigen 100 Millisekunden.

Die Signalzunahme spiegelt das vorübergehende Überangebot von Oxyhämoglobin wider. Um den nur gering ansteigenden Sauerstoffbedarf des Gewebes zu decken, kommt es zu einer überproportionalen Blutflusssteigerung, dem so genannten „Mismatch“. Wie Untersuchungen mit ¹⁵O-gekennzeichnetem Carboxyhemoglobin gezeigt haben, entspricht der „hämodynamische Delay“ der cerebrovaskulären Transitzeit [11, 58, 93]. Die zeitliche Auflösung ist somit bedingt durch die Latenz der neurovaskulären Kopplung geringer, als von Verfahren, die direkt neuronale Aktivität messen (EEG, MEG). Der Vorteil der fMRT liegt nicht in der zeitlichen, sondern in der sehr viel besseren räumlichen Auflösung, als es bei den elektrophysiologischen Verfahren möglich ist sowie in der guten Möglichkeit, die fMRT-Signale den anatomischen Strukturen zuzuordnen.

Wie in vielen Studien gezeigt wurde, ist die Methode der fMRT geeignet, die Zunahme des CBV, CBF und die Änderung der lokalen cerebralen Oxygenierung zu erfassen [44, 90, 92, 168]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Konzentrationsänderungen der Blutoxygenierung mit einer Änderung der Signalintensität einhergeht und diese im Zusammenhang mit neuronaler Aktivität steht.

Welches neuronale Signal für das BOLD-Signal wie verantwortlich ist, wird in mehreren Arbeiten diskutiert [96, 101]. Zwei Arbeitsgruppen konnten im Jahr 2000 zeigen, dass es im visuellen Affen- und Menschenkortex zu einer proportionalen Zunahme zwischen der

neuronalen Spike-Rate und der BOLD-Signalintensitätsänderung gekommen ist [49, 66, 135, 136]. Dagegen konnten Lauritzen und Mitarbeiter 2001 die zum Teil vollständige Dissoziation zwischen Spike-Rate und zerebraler Blutflussantwort darstellen [95]. Logothetis und Kollegen zeigten mittels simultaner Messungen von elektrophysiologischen Signalen und fMRT, dass lokale Feldpotentiale (LFP) die höchste Korrelation mit dem fMRT-Signal aufwiesen. Die LFP entsprechen am ehesten synchronisierten somato-dendritischen Komponenten des kortikalen Eingangssignals [101]. In einer Übersichtsarbeit von Lauritzen und Gold wird das BOLD-Signal auf die Summe der prä- und postsynaptischen Prozesse der afferenten Inputverarbeitung und weniger auf efferenten Spiking-Output einer Hirnregion zurückgeführt [96].

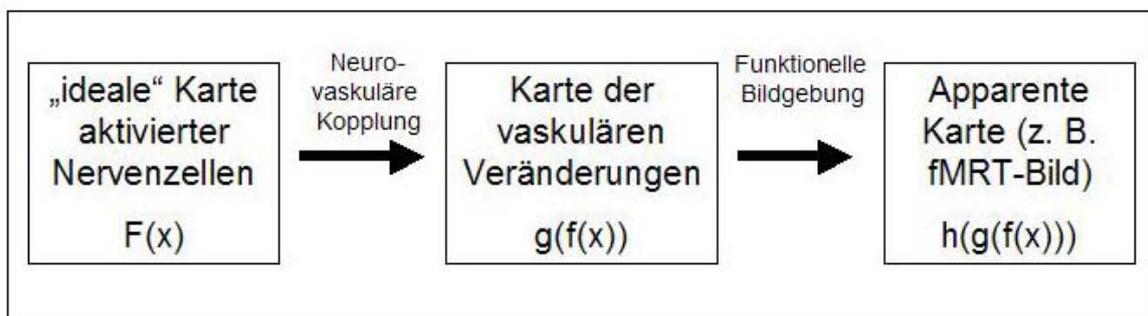


Abbildung 6: Beziehung zwischen der neuronalen Aktivierung und dem funktionellen Bild (aus [167]).

2.2.2 Der Kernspintomograph

Der in dieser Arbeit verwendete Kernspintomograph Typ Vision® der Firma Siemens hat eine Feldstärke von 1,5 Tesla und wird im klinischen Alltag wie auch zu Forschungszwecken eingesetzt.

Der Kernspintomograph besteht aus einem supraleitenden Magneten, der ein permanentes homogenes Magnetfeld (etwa 30.000 mal so stark wie das Erdmagnetfeld) ausbildet. Der Kopf des Probanden ist in einer Hochfrequenzspule gelagert. In dem Magnetfeld werden Protonenspins parallel und antiparallel ausgerichtet. Während einer Messung werden bestimmte Hochfrequenzpulse und geringe wechselnde Magnetfelder (Gradienten) in einem vorgeschriebenen Ablauf (Sequenz) ausgesandt, um die Spins der Wasserstoffprotonen definiert auszulenken. Während die Spins wieder ihren Ausgangszustand erreichen, geben sie

elektromagnetische Energie ab, die von der Hochfrequenzspule empfangen und in einem Rechner zur Bildinformation verarbeitet werden.

2.2.3 Die Hochfrequenzspule

Die Hochfrequenzspule ist als Sende- und Empfangsantenne neben dem supraleitenden Magneten grundlegender Bestandteil eines Kernspintomographen. Sie dient der Anregung der Spins in ein höheres Energieniveau und dem Empfang der resultierenden Signale bei Rückkehr des Systems in den Ursprungszustand. In der Kernspintomographie werden Volumenspulen und Oberflächenspulen eingesetzt, die zur Anregung wie auch zum Empfang des Resonanzsignals dienen [153].

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Standard-Kopfspule, d. h. eine zirkulär depolarisierende Volumenspule, eingesetzt. Unter Volumenspulen versteht man alle Spulen, bei denen der zu untersuchende Körper in das sensitive Spulenvolumen eingebracht werden kann. Die Volumenspulen bieten den Vorteil nahezu homogener Feldverteilungen, so dass der Signalempfang mit einem guten Signal-zu-Rausch-Verhältnis erfasst wird.

2.2.4 Die Messsequenzen und der T2-Stern-Effekt

Während einer kernspintomographischen Messung laufen bestimmte Messsequenzen ab. Als Sequenz wird eine Abfolge von Hochfrequenzpulsen und/oder Gradienten bezeichnet, die für eine bestimmte Anregung der Protonenspins sorgt und gleichzeitig die entsprechenden elektromagnetischen Wellen ausliest, um diese in ein entsprechendes Schichtbild zu verrechnen. Die Anforderung an die Sequenzen in der funktionellen Bildgebung ist eine hohe Sensitivität für Änderungen der T2*-Zeit (entspricht der T2*-Gewichtung). Die in der Magnetresonanztomographie wichtigen Zeitkonstanten (Relaxationszeiten) T1, T2 und T2* sollen im Folgenden kurz erläutert werden. Für eine ausführlichere Beschreibung wird auf die Standardlehrbücher verwiesen (z. B. Orrison et al. 1995; Moonen und Badettini 1998).

Die T1-Zeit ist die longitudinale Spin-Gitter-Relaxationszeit. Als T2-Zeit wird die transversale Spin-Spin-Relaxation bezeichnet, während T2* die Relaxation aus der Quermagnetisierung beschreibt, die kürzer als T2 ist und deutlich von lokalen Magnetfeldinhomogenitäten (Suszeptibilitätseffekte) abhängt, wie sie z.B. durch deoxy-Hb hervorgerufen werden.

In dieser Arbeit wurden die „FLASH“- und „EPI“-Sequenz verwendet. Im folgenden sollen die beiden Methoden kurz skizziert werden:

FLASH steht für Fast Low-Angle SHot und ist eine Gradientenecho-Sequenz. Diese Sequenz wurde von Haase und Kollegen 1986 am Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie in Göttingen entwickelt [44, 60].

Prinzipiell handelt es sich bei der FLASH-Sequenz um eine schnelle Sequenz. Die Datenauslesung erfolgt zeilenweise. Um mit dieser Sequenz die besten T_2^* -Effekte zu erhalten, muss eine lange Echozeit eingestellt werden. Da die Signaländerungen nur wenige Prozent betragen und ein „Hintergrundrauschen“ permanent vorliegt, muss die Datenakquisition mehrfach wiederholt werden. Dadurch wird das Signal-zu-Rausch-Verhältnis angehoben (also verbessert). Dies führt allerdings zu einer Verlängerung der Akquisitionszeit auf ca. 15 Sekunden. Ein niedrig eingestellter Flipwinkel ($< 30^\circ$) führt zu einer Verbesserung der T_2^* -Sensitivität [131].

Die heute in der fMRT gängige Sequenz ist die Echo-Planar-Bildgebung (EPI) (engl. Echo-Planar-Imaging) [155, 165]. Diese schnelle Bildgebung ist schon vor über 20 Jahren von Mansfield vorgestellt worden [106]. Mit ihr können Bilder in nur 50 bis 100 ms gemessen werden. Bei der Echo-Planar-Bildgebung wird das entsprechende Volumen mit einem einzigen Puls (Single-Shot) angeregt und mit einem oszillierenden Auslesegradienten gemessen. Er erzeugt innerhalb des mit T_2^* abfallenden MR-Signals eine Serie von Gradientenechos mit ständig wechselnden Vorzeichen. Die Schnelligkeit der EPI-Technik hängt nur vom Auslesegradienten ab. EPI erfordert eine leistungsfähige Gradientenausrüstung. Daher sind schnell schaltende Auslesegradienten (Feldstärken von 25mT/m müssen im Millisekundenbereich in die Gegenrichtung geschaltet werden) mit hoher Amplitude nötig.

Wegen des T_2^* -Abfalls des MR-Signals (FID: engl. für Fast Induction Decay) bleiben zur Erzeugung der Echos nur etwa 100 ms. Daher wird das Auslesen auf 128 Echos pro Raumrichtung beschränkt. Die Gesamtmessdauer beträgt für die gleiche Messung gegenüber FLASH nur ca. 2 Sekunden .

Nachteile des Echo-Planar-Imaging sind Artefakte, die durch den oszillierenden Gradienten entstehen, da die Signale in den benachbarten Schichten sich gegenseitig beeinflussen. Dies kann mit dem Auslesen in abwechselnder Reihenfolge verhindert werden.

2.3 Vergleich der fMRT mit anderen Methoden

Im Folgenden sollen die einzelnen nicht-invasiven Methoden vorgestellt werden, die sich mit funktioneller Bildgebung bzw. mit funktioneller Neuroanatomie beschäftigen, um im weiteren die Ergebnisse aus den einzelnen wissenschaftlichen Arbeiten miteinander zu vergleichen.

Zuerst werden im Vergleich mit der fMRT die elektrophysiologischen Messmethoden, wie die Elektroencephalographie (EEG) und die Magnetencephalographie (MEG) vorgestellt.

2.3.1 Die Elektroencephalographie

Das EEG ist eine seit seiner Erstbeschreibung 1929 durch den Nervenarzt Hans Berger weit verbreitete Methode in der klinischen Diagnostik und Forschung (Historischer Überblick in Niedermeyer und Lopes da Silva, 1993). Mittels über den Schädel verteilter Elektroden (bis zu 128 Stück) können Summenpotentiale kortikaler elektrischer Aktivität abgeleitet werden. So können sogenannte Brain maps aufgestellt werden. Mit ereigniskorrelierten Hirnpotentialen, wie z. B. durch somatosensibel evozierte Potentiale (SEP), kann auf die zugrunde liegenden Generatoren der Hirnaktivität geschlossen werden. Die hierfür verwendete Volumenleitertheorie nach Lorente de No erlaubt es prinzipiell, mit den auf die Schädeloberfläche projizierten Potentialverteilungen die intracerebrale Quelle zu berechnen, vorausgesetzt, die Anzahl der intrazerebralen Dipole ist klein, da sonst die Anzahl der möglichen Lösungen zu groß würde [88]. Dieses seit Hermann Helmholtz bekannte "inverse Quellenproblem" wird durch ein kompliziertes mathematisches Näherungsverfahren zu lösen versucht. Die zusätzliche Hauptkomponentenanalyse ermöglicht die weitere Abschätzung der Quellenanzahl. Dieses Verfahren setzt voraus, dass der Volumenleiter homogen ist, was beim Cranium nicht vorliegt (Cerebrum, Blutgefäße, Bindegewebe, Knochen, Luft ...). Eine weitere Möglichkeit der neuronalen Zuordnung ist mit der zeitlichen Auflösung möglich. Die zeitliche Auflösung der elektrophysiologischen Verfahren liegt im Bereich von Millisekunden. SEPs des N. medianus, die intraoperativ auf der Cortexoberfläche abgeleitet wurden, konnten der Area 3b zugeordnet werden (P20, N30). Weitere frühe (P25, N35) und spätere Antworten (P50, N90, P190) korrespondieren zu der Area 1 [1, 2, 110]. In einer Studie von Grimm et. al. wurden die somatosensorische Lokalisation von N. medianus-SEPs im EEG und fMRT miteinander verglichen [56]. Bei einer geringen Fallzahl (zwei Probanden konnten miteinander verglichen

werden) konnte eine abweichende Lokalisation der EEG-Quelle vom fMRT-Signal im Mittel von 8,5 mm gezeigt werden [56]. In einer weiteren Arbeit von Thees et al. konnte in der simultan abgeleiteten Registrierung von SEP und BOLD-Signal eine mittlere Abweichung von 9,2 mm (\pm 6,8mm) bei 6 Probanden zeigen [160]. Auch mit anderen Modalitäten (visuelle und motorische Stimulationen [9, 150, 151, 156]) zeigten die beiden Methoden (EEG bzw. MEG und fMRT) unterschiedliche Lokalisationen.

Die Darstellung der Methode zeigt, dass es relativ aufwendig und schwierig ist, die Identifikation neuronaler Strukturen, die für die Potentialänderungen auf der Schädeloberfläche verantwortlich sind, vorzunehmen. Eine Idealisierung der neuronalen Strukturen und Quellen führt zu Ungenauigkeiten in der Berechnung der reellen Brain maps.

2.3.2 Die Magnetencephalographie

Eine weitere wichtige Methode ist die Magnetencephalographie (MEG). Sie misst die vom Gehirn erzeugten biomagnetischen Felder, die in einem Bereich von 10^{-13} Tesla liegen. Zum Vergleich: Die biomagnetischen Felder des Herzens liegen bei 10^{-10} Tesla und das Erdmagnetfeld bei 10^{-6} Tesla. Trotz dieser sehr geringen Felder ist es mit einem hohen technischen Aufwand möglich, die durch die geringen Feldschwankungen induzierten Magnetfelder zu messen. Die MEG-Messung muss deshalb in einem Raum stattfinden, der gegen andere störende Magnetfelder von außen abgeschirmt ist. Die Messspule der MEG muss für die schwächsten Feldschwankungen empfindlich sein. Dies wird durch SQUIDs (Superconducting Quantum Interference Device) ermöglicht, die durch Helium-Kühlung nahe dem absoluten Nullpunkt supraleitende Eigenschaften entwickeln, d. h. der elektrische Widerstand geht gegen Null. Somit können kleinste Magnetfelder von den SQUIDs erfasst werden. Magnetencephalographen, die mit über 100 SQUIDs ausgerüstet sind, ermöglichen somit eine Erfassung von oberflächlichen und tiefen verteilten Magnetfeldern des gesamten Gehirns. Mit Averaging-Techniken ist eine Errechnung der ereigniskorrelierten MEG-Potentiale möglich.

Das MEG ist mehr noch als das EEG geeignet, die Lage des Generators zu identifizieren, da es nicht auf eine Referenzelektrode angewiesen ist, die zu Störaktivität führt. Das EEG misst elektrische Dipole, die senkrecht zur Schädeloberfläche stehen, dagegen erfasst das MEG vorwiegend Magnetfelder, die senkrecht zu den elektrischen Feldern stehen, und somit parallel zur Schädeloberfläche verlaufen. Diese Dipole kommen vorwiegend aus der Tiefe der Sulci.

Wie auch schon beim EEG beschrieben, besteht bei der MEG das Problem der Lokalisation der Dipole. Die Zuordnung der ereigniskorrelierten Potentiale zu einem Generator ist schwierig, da nah und fern gelegene Generatoren zu Potentialänderungen am Detektor führen können. Ferner ist nicht bekannt, ob die entsprechenden Änderungen an der Schädeloberfläche überhaupt detektierbar sind, wenn z. B. der Dipol ungünstig orientiert ist, oder die Spannungsänderungen nur zu einem lokalen geschlossenen Stromkreis führten [137]. Nur wenn exakt *ein* Dipol die Aktivität auslöst, kann mit dem MEG die genaue Lokalisation des Generators bestimmt werden. Da aber parallele und/oder schnelle serielle Prozesse im Gehirn ablaufen, kommt es zu multiplen oder rasch wechselnden magnetischen Dipolen.

MEG und EEG sind sich gegenseitig ergänzende Methoden, da sie ihre Vorzugsorientierung der jeweiligen Stromfluss-Vektoren haben (siehe oben). Das MEG ist gut geeignet, um tangential orientierte Magnetfelder, also Area 3b, zu erfassen. Die radialen Dipole, Area 1 und 2, sind dagegen schlechter zu messen. Diese Areale sind eher vom EEG messbar, da es die nahe der Kortexoberfläche verlaufenden Ströme besser erfasst.

Das MEG hat eine bessere räumliche Auflösung als das EEG, da der Generator eines biomagnetischen Feldes nicht verzerrt und in einem kleineren Volumen registriert wird. Die zeitliche Auflösung ist von beiden Methoden gleich hoch und der fMRT überlegen. Der Nachteil gegenüber der fMRT ist die schlechte räumliche Auflösung und die ungenaue Zuordnung der aktivierten Hirnareale zu den generierenden Strukturen (siehe oben).

2.3.3 Die Positronenemissionstomographie

Eine weitere wichtige Methode, die schon seit ca. 20 Jahren bekannt ist, ist die Positronenemissionstomographie (PET). Die Methode kann ähnlich wie die fMRT, indirekt neuronale Aktivität messen [43, 78]. Am gleichen Probanden können durch Verwendung mehrere Tracer-Substanzen verschiedene regionale physiologische Größen gemessen werden, wie etwa

- *Durchblutung* (rCBF) mit ^{15}O -Wasser,
- *Sauerstoffverbrauch* (rCMRO₂) mit ^{15}O -Sauerstoff,
- *Blutvolumen* (rCBV) mit ^{15}O -Kohlenmonoxid, und
- *Glukoseumsatz* (rCMRGlu) mit ^{18}F -2-Fluoro-2-Deoxy-D-Glukose.

Die durchschnittliche räumliche Auflösung liegt bei den üblichen Detektorendurchmessern zwischen fünf und acht Millimetern. Die feststehenden Detektoren ermöglichen eine Akquisitionszeit von unter 3 Sekunden.

Die Grenzen der PET sind u.a. darin begründet, dass die benutzten Radionukleotide, wie ^{11}C , ^{18}F oder ^{15}O eine kurze Halbwertszeit (wenigen Minuten bis Stunden) haben und zudem nur unter hohem Energieaufwand und Kosten in einem Zyklotron hergestellt werden können. Die durch die Verwendung radioaktiver Tracer verursachte Strahlenexposition macht eine unbegrenzte Anwendung der Methode unmöglich, wogegen eine schädigende Langzeitwirkung magnetischer Felder bei der MRT bislang nicht gezeigt werden konnte. Ein weiterer Nachteil der PET, aber auch der fMRT, ist die Anfälligkeit für Bewegungsartefakte, der man mit verschiedenen Fixationsmethoden und einer post hoc verwendeten Software zur Entfernung der Bewegungsartefakte zu begegnen versucht.