

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

DISSERTATION

Nicht-invasive Untersuchung der neurovaskulären Kopplung am Modell der Habituation des Visuell Evozierten Potentials (VEP) und der Oxygenierungsantwort

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Heike Israel
aus Leipzig

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Obrig
2. Prof. Dr. rer. nat. M. Kohl-Bareis
3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. M. Schroeter

Datum der Promotion: 28. 01. 2008

MEINEN ELTERN

DANKSAGUNG

Ich möchte mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. Arno Villringer herzlichst bedanken, der es mir ermöglichte, in der Arbeitsgruppe „Optische Bildgebung“ des Berlin NeuroImaging Centers mitzuarbeiten.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Hellmuth Obrig für die intensive, konstruktive und freundschaftliche Betreuung dieser Arbeit, an deren Gelingen er einen höchst bedeutsamen Anteil hat.

Weiterhin möchte ich mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der NIRS-Arbeitsgruppe insbesondere Herrn Dr. rer. nat. Jens Steinbrink, Frau Dr. rer. medic. Isabell Wartenburger, Herrn Prof. Dr. rer. nat. Matthias Kohl-Bareis und Herrn Dr. rer. medic. Kamil Uludag sowie Frau cand. med. Cathleen Buckow bedanken, die mich von Anbeginn meiner Arbeit begleitet, geduldig in die Methodik und Datenauswertung eingearbeitet, hilfreich beraten und zu dem besonders angenehmen und freundschaftlichen Klima in der Arbeitsgruppe beigetragen haben.

Herzlichst danken möchte ich auch der Kopfschmerz-Arbeitsgruppe der Charité, insbesondere Herrn PD Dr. med. Guy Arnold, Frau Dr. med. Sigrid Schuh-Hofer und Herrn PD Dr. med. Uwe Reuter für die Unterstützung in der Initiierung dieser Studie und die ausgezeichnete klinische Kooperation bei der Anwendung des Messansatzes bei Patienten mit primären Kopfschmerzerkrankungen.

Nicht zuletzt geht mein Dank an Bianca Müller, die durch ihre professionelle Hilfe vielfach zum Gelingen der Messungen beigetragen hat.

Herzlichst bedanken möchte ich mich auch bei Frau Sonja Krausche und Frau Julia Schlüter, die mir bei allen organisatorischen Fragen exzellent behilflich waren.

Besonders möchte ich außerdem meiner Familie danken, die mich in der Vollendung dieser Arbeit unterstützt und stets motiviert hat, sowie allen Freunden, die sich die Zeit genommen haben, die Entwürfe zu dieser Arbeit zu lesen und zu diskutieren.

Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt und ich möchte mich dafür ganz besonders beim Graduiertenkolleg “Klinische und Kognitive Neurowissenschaft” der Deutschen Forschungsgemeinschaft bedanken.

Schließlich sei herzlichst allen Probanden gedankt, die sich geduldig bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

PUBLIKATIONSLISTE

Im Rahmen meiner Tätigkeit als Doktorandin in der Arbeitsgruppe von Herrn PD. Dr. med. H. Obrig sowie meiner klinischen Tätigkeit an der Neurologischen Klinik der Charité sind folgende Publikationen unter meiner Mitwirkung entstanden:

Originalarbeiten:

- Obrig, H., Israel, H., Kohl-Bareis, M., Uludag, K., Wenzel, R., Müller, B., Arnold, G. und Villringer, A. (2002): Habituation of the Visual Evoked Potential and Its Vascular Response: Implications for Neurovascular Coupling in the Healthy Adult, Neuroimage. (Band 17), Seite 1-18
- Israel, H., Ostendorf, F., Stiepani, H. und Ploner, C. (2005): Adrenomyeloneuropathy presenting with spastic paraparesis, autonomic and peripheral neuropathy, Archives of Neurology. (Band 62), Seite 1157
- Schuh-Hofer, S., Richter, M., Israel, H., Geworski, L., Villringer, A., Munz, D.L. und Arnold, G. (2006): The use of radiolabelled human serum albumin and SPECT/MRI co-registration to study inflammation in the cavernous sinus of cluster headache patients. Cephalalgia. (Band 26), Nr. 9, Seite 1115-22
- Israel, H. und Reuter, U. (2006): Migräne – eine multifaktorielle Erkrankung. Neuro-Psychiatrische Zeitung. (Band 9), Seite 9.
- Schuh-Hofer, S., Richter, M., Geworski, L., Villringer, A., Israel, H., Wenzel, R., Munz, L.D. und Arnold, G. (2007): Increased Serotonin Transporter Availability in the Brainstem of Migraineurs Journal of Neurology. (Band 254), Nr. 6, Seite 789-96.
- Schuh-Hofer, S., Israel, H., Neeb, L., Reuter, U. und Arnold, G. (2007): The use of gabapentin in chronic cluster headache patients refractory to first-line therapy European Journal of Neurology. (Band 14), Nr. 6, Seite 694-6.
- Schuh-Hofer, S., Flach, U., Meisel, A., Israel, H., Reuter, U. und Arnold, G. (2007): Efficacy of lisinopril in migraine prophylaxis--an open label study. European Journal of Neurology. (Band 14), Nr. 6, Seite 701-3.

Publizierte Kongressbeiträge (Abstracts):

- Israel, H., Obrig, H., Kohl, M., Uludag, K., Müller, B., Wenzel, R., Buckow, C., Arnold, G. und Villringer, A. (2001): Is neurovascular coupling altered in migraineurs? A combined EEG and NIRS approach. Neuroimage. (Band 13), Nr. 6, Seite 800
- Buckow, C., Kohl, M., Zank, H., Obrig, H., Uludag, K., Steinbrink, J., Israel, H. und Villringer, A. (2001): Assessment of cortical activation by multi channel topography. Neuroimage. (Band 13), Nr. 6, Seite 5
- Israel, H., Obrig, H., Kohl, M., Uludag, K., Müller, B., Schuh-Hofer, S., Villringer, A. und Arnold, G. (2001): Is deficient interictal VEP habituation accompanied by an altered vascular response in migraine patients? Cephalalgia. (Band 21), Nr. 4, Seite 388
- Israel, H., Obrig, H., Kohl, M., Uludag, K., Müller, B., Arnold, G. und Villringer, A. (2001): Gleichzeitige Messung von VEP-Habituation und vaskulärer Antwort bei Migränepatienten im schmerzfreien Intervall. Klinische Neurophysiologie. (Band 32), Seite 182
- Israel, H., Obrig, H., Villringer, A. und Arnold, G. (2003): Habituation of the VEP and its Vascular Response Implications for Neurovascular Coupling in the Healthy and the Interictal Migraine Brain. Cephalalgia. (Band 23), Nr. 7, Seite 658-659
- Israel, H., Richter, M., Geworski, L., Villringer, A., Munz, D.L., Arnold, G. und Schuh-Hofer, S. (2005): Inflammation in the cavernous sinus of cluster headache patients studied by radiolabelled Human Serum Albumin and Single Photon Emission Computer Tomography. Cephalalgia. (Band 25), Nr. 10

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	STAND DER FORSCHUNG	2
2.1	Zum Begriff der neurovaskulären Kopplung	2
2.1.1	Einfluss der Stimulationsdauer auf die neurovaskuläre Kopplung.....	3
2.1.2	Elektrophysiologische Prädiktoren der vaskulären Antwort.....	6
2.1.3	Kolokalisierung hämodynamischer Antwort und neuronaler Aktivität.....	7
2.2	Fragestellungen der Arbeit	9
2.2.1	Allgemeine Herangehensweise	9
2.2.2	Spezifische Fragestellung	9
3	METHODIK	11
3.1	Allgemeine Methodik	11
3.1.1	Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)	11
3.1.1.1	Grundlagen der NIRS.....	11
3.1.1.1.1	Modifikation des Lambert-Beerschen Gesetzes	12
3.1.1.1.2	Bestimmung des DPF	15
3.1.1.2	Messparameter der Nahinfrarot-Spektroskopie und spektroskopische Differenzierung oxygenierungsabhängiger Chromophore.....	15
3.1.1.2.1	Extrazelluläre Chromophore.....	15
3.1.1.2.2	Intrazelluläre Chromophore: Cytochrom-c-Oxidase.....	17
3.1.1.3	Weitere Messtechniken	18
3.1.1.3.1	Zeitaufgelöste Messungen	18
3.1.1.3.2	Intensitätsmodulierte Messtechnik	19
3.1.1.4	Messvolumen bzw. Prinzipien der Messanordnung.....	21
3.1.1.5	Oxy- und Deoxy-Hämoglobin in funktionell aktivierten Hirnarealen.....	22
3.1.2	Visuell Evozierte Potentiale (VEP).....	23
3.1.2.1	Akquisition	24
3.2	Die Sehbahn und der visuelle Kortex des Menschen	25
3.3	Spezielle Methodik	28
3.3.1	Versuchsbeschreibung.....	28
3.3.1.1	Stimuli	28
3.3.1.2	Stimulationsprotokoll	28
3.3.1.3	EEG-Messung	30
3.3.1.4	NIRS-Messung	30
3.3.1.5	Probanden	31

3.3.2	Datenanalyse	31
3.3.2.1	EEG-Daten	31
3.3.2.1.1	Filter.....	31
3.3.2.1.2	Average	31
3.3.2.1.3	VEP-Komponenten.....	32
3.3.2.1.3.1	Bestimmung der VEP-Amplitude.....	32
3.3.2.2	Vaskuläre Daten	33
3.3.2.2.1	Habituation über alle Stimulationsblöcke	34
3.3.2.2.2	Habituation innerhalb des Stimulationsblockes.....	34
3.3.2.3	Kopplungsanalyse	34
3.3.3	Statistik.....	36
3.3.3.1	Über alle Individuen.....	36
3.3.3.2	Innerhalb eines Individuums.....	36
4	ERGEBNISSE	37
4.1	Habituation über alle Blöcke	39
4.2	Habituation innerhalb des Stimulationsblockes	40
5	DISKUSSION	51
5.1	Lokalisation der elektrophysiologischen und hämodynamischen Antwort	52
5.2	Habituation der VEP-Komponenten	55
5.2.1	Abhängigkeit der Habituation von Stimulusparametern.....	56
5.3	Habituation der vaskulären Antwort	56
5.3.1	Analyse des Zeitverlaufes der vaskulären Antwort.....	57
5.3.2	Antwort bei gradueller Stimulation	59
5.3.3	Korrelation elektrophysiologischer und vaskulärer Parameter	60
6	ZUSAMMENFASSUNG	62
	LITERATURVERZEICHNIS	63
	VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	70
	VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	71
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	72
	CURRICULUM VITAE	73

1 Einleitung

Moderne nicht-invasiv bildgebende Verfahren ermöglichen neben der strukturellen Darstellung auch die funktionelle Untersuchung des Gehirns und erlauben eine neuroanatomisch-funktionelle Korrelation sowohl unter physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen.

Diese Verfahren basieren auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung, dem Phänomen, dass aktivierte Hirnareale aufgrund eines erhöhten Energieverbrauches stärker durchblutet werden. Die neurovaskuläre Kopplung gewährt somit über die Messung des zerebralen Blutflusses, des zerebralen Metabolismus und der Oxygenierungsparameter, die als vaskuläre Antwort zusammengefasst werden, indirekte Rückschlüsse auf die zugrunde liegende Aktivität kortikaler Neurone. Neben den bekannteren Verfahren der fluss-sensitiven Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) gehört zu diesen Verfahren auch die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), die in dieser Arbeit genutzt wurde.

Wie die Übersetzung neuronaler Aktivität in die resultierende vaskuläre Antwort erfolgt, ist bislang nur unvollständig verstanden. Postuliert wird zum einen ein proportionales Verhältnis und somit ein linearer Zusammenhang von neuronaler Aktivität und vaskulärer Antwort. Bekannt sind jedoch auch nicht-lineare Aspekte der neurovaskulären Kopplung, insbesondere unter kurzer oder langer Stimulationsdauer.

Für kurze Stimulationen zeigen sich überproportional hohe Amplituden der vaskulären Antwort. Unter lang anhaltender Stimulation, die Inhalt dieser Studie ist, wurde eine Amplitudenreduktion der vaskulären Antwort beschrieben. Dies führte zu der Annahme, dass eine transiente „Entkopplung“ zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärem Signal auftritt, die aufgrund unterschiedlicher metabolischer Prozesse zu Beginn und im Verlauf unter lang anhaltender Stimulation erklärt wurden. Bisher ist jedoch ungeklärt, inwieweit dies allein auf metabolischen Umstellungen oder neuronalen und vaskulären Gewöhnungseffekten an den wiederkehrenden Reiz, im Sinne einer Habituation, beruht.

In der vorliegenden Studie werden neuronale und vaskuläre Habituation unter visueller Stimulation simultan mittels Elektroenzephalographie (EEG) und NIRS untersucht. Das Verhältnis beider Antwortmodalitäten erlaubt Rückschlüsse auf die neurovaskuläre Kopplung unter prolongierter Stimulation. Weiterhin wurde der differentielle Einfluss der Stimulationsdauer auf die neurovaskuläre Kopplung eruiert und elektrophysiologische (neuronale) Prädiktoren der vaskulären Antwort ermittelt. Anhand der Ergebnisse wurde exemplarisch ein Kopplungsindex erstellt und dieser im Kontext der Literatur diskutiert.

2 Stand der Forschung

2.1 Zum Begriff der neurovaskulären Kopplung

Die neurovaskuläre Kopplung bildet die physiologische Grundlage moderner nicht-invasiver zerebraler Bildgebungsmethoden. Das Modell der neurovaskulären Kopplung basiert auf der Überlegung, dass eine Zunahme neuronaler Aktivität zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch der Neurone aufgrund gesteigerter Stoffwechselprozesse führt (Yarowsky et al., 83; Afra et al., 98; Villringer und Dirnagl, 95). Folge dieser gesteigerten neuronalen Aktivität sind lokale Konzentrationsänderungen von oxygeniertem [oxy-Hb, sauerstoffreich] und deoxygeniertem [deoxy-Hb, sauerstoffarm] Hämoglobin in den versorgenden Gefäßen. Durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch ist eine Abnahme von oxygeniertem Hämoglobin und eine Zunahme von deoxygeniertem Hämoglobin zu erwarten. Die gesteigerte neuronale Aktivität triggert jedoch, mit einer Latenz von einigen Sekunden, ebenfalls eine Zunahme des lokalen zerebralen Blutflusses, rCBF (rCBF= regional cerebral blood flow). Die Blutflussantwort verhält sich dabei nahezu proportional zu den metabolischen Prozessen, zerebral hauptsächlich dem Glukosemetabolismus, und übersteigt den Sauerstoffbedarf. Fox und Raichle konnten mittels PET zeigen, dass die Stimulation im visuellen und somatosensorischen System zu einem enormen Anstieg (~50%) des lokalen Blutflusses und des Glukoseverbrauches führte, der Sauerstoffverbrauch jedoch nur um ca. 5% anstieg (Fox und Raichle, 86; Fox et al., 88).

Es kommt somit zu einer lokalen Hyperoxygenierung, d.h. zu einem Anstieg der lokalen oxy-Hb-Konzentration und zu einer lokalen Abnahme der deoxy-Hb-Konzentration aufgrund eines vermehrten Auswaschens des deoxy-Hämoglobins.

Diese lokale Hyperoxygenierung ist durch Bestimmung der Konzentrationsänderung der Oxygenierungsparameter [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] mittels NIRS sowie über die Messung des „Blood-Oxygen-Level-Dependent“ (BOLD)¹-Kontrastes der fMRT messbar (Kuwabara et al., 92; Seitz und Roland, 92; Kim und Ugurbil, 97; Davis et al., 98; Fujita et al., 99; Chen, 01).

Der überproportionale Anstieg des Blutflusses und des Glukoseverbrauches bei geringerem Anstieg des Sauerstoffverbrauches führte zu der Frage, ob der erhöhte Energiebedarf bei

¹ Aufgrund der paramagnetischen Eigenschaften des deoxygenierten Hämoglobins kommt es zu einer Signalverstärkung des fMRT-Signals bei lokalem Abfall der deoxy-Konzentration. Zur Methodik der fMRT und Grundlagen des BOLD-Signals möchte ich auf folgende Literatur verweisen (Ogawa et al., 90; Belliveau et al., 91; Villringer und Dirnagl, 95; Cohen und Bookheimer, 94; Dirnagl, 97; Villringer, 97; Raichle, 98; Logothetis et al., 01).

gesteigerter neuronaler Aktivität potentiell durch die nicht-oxidative, anaerobe Glykolyse² gedeckt wird. Dies würde die dem Glucoseverbrauch proportionale Zunahme des regionalen Blutflusses bei nicht-proportionalem Zusammenhang zwischen regionalem Blutfluss und Sauerstoffverbrauch erklären (Fox und Raichle, 86; Fox et al., 88). Diese Theorie postuliert also eine fokale „Entkopplung“ von Blutflussantwort und Sauerstoffverbrauch. Weitere Studien mittels Magnet-Resonanz-Spektroskopie³ (MRS) unterstützten diese These, da sie eine korrespondierende Erhöhung des Laktatspiegels, dem Endprodukt der anaeroben Glykolyse (Sapppy-Marinier et al., 92) zeigten.

Hinsichtlich der zugrunde liegenden neuronalen Aktivität ist in mehreren Studien nachgewiesen worden, dass die vaskuläre Antwort am ehesten Korrelat einer erhöhten synaptischen Aktivität glutaminerger Neurone und nicht einer höheren neuronalen Entladungsrate ist (Logothetis et al., 01; Logothetis und Wandell, 04). Wie bereits erläutert wurde, steigt der regionale Blutfluss proportional zum Glukoseverbrauch an. Der Glukosestoffwechsel ist eng mit synaptischer Aktivität verbunden (Magistretti und Pellerin, 99; Sibson et al., 98; Kruger et al., 99), dabei wird der Energieverbrauch von glutaminergen Neuronen, dem wichtigsten zerebralen exzitatorischen Transmittersystems, mit 80-90% des gesamten kortikalen Glukoseverbrauches sowohl bei Ratten (Sibson et al., 98) als auch beim Menschen (Pan et al., 00) angegeben.

Zusammenfassend zeigten tierexperimentelle und humane Studien, dass lokale neuronale Aktivität zu einer lokalen Hyperoxygenierung führt. Dies gründet darauf, dass die Blutflussantwort dem Glukoseverbrauch proportional, dem Sauerstoffverbrauch jedoch überproportional ist. Als mögliche Ursache für diese fokale Entkopplung von Blutfluss und Sauerstoffverbrauch wird die anaerobe Glykolyse postuliert. Die Blutflussantwort spiegelt darüber hinaus am ehesten synaptische Aktivität glutaminerger Neurone, dem wichtigsten exzitatorischen Transmittersystem, wider.

2.1.1 Einfluss der Stimulationsdauer auf die neurovaskuläre Kopplung

Für die Übersetzung anhaltender neuronaler Aktivität in die resultierende vaskuläre Antwort wird ein linearer Zusammenhang angenommen (Boynton et al., 96; Wobst et al., 01). Wobst und

² Die anaerobe Glykolyse ist der Stoffwechselprozess, bei welchem unter Sauerstoffausschluss Energie gewonnen wird.

³ Die Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) ist ein weiteres auf der Kernspinresonanz basierendes Verfahren, mit dem in begrenztem Maße biochemische Beobachtungen in einem Volumenelement durchgeführt werden können. Dabei können unterschiedliche Metaboliten aufgrund ihrer chemischen Verschiebung (Chemical-Shift-Effekt) identifiziert und quantifiziert werden.

Mitarbeiter konnten zeigen, dass für visuelle Stimulationen zwischen 6 s und 24 s Dauer, die resultierenden vaskulären Antworten, in dieser Studie die deoxy-Hb-Konzentrationsänderungen, gut durch ein lineares Modell prädizierbar waren.

Es sind jedoch auch nicht-lineare Aspekte der neurovaskulären Kopplung bekannt (Miller et al., 01; Friston et al., 98; Vazquez und Noll, 98; Birn et al., 01). Ein nicht-lineares Verhältnis wurde in den humanen Studien insbesondere für sehr kurze Stimuli, kürzer als 2-4 s, beobachtet. Hier zeigte sich eine überproportional große hämodynamische Antwort für sehr kurze Stimuli. (Vazquez und Noll, 98; Soltysik et al., 04; Pfeuffer et al., 03). Tierexperimentelle Studien des somatosensorischen Kortex zeigten kontrovers eine lineare Kopplung für kurze Stimuli und ein nicht-lineares Verhältnis für Stimulationen über 4-8s (Martindale et al., 05; Ances et al., 00).

Untersuchungen des BOLD-Kontrastes und der fluss-sensitiven PET unter *prolongierter* Stimulation zeigen ebenfalls kontroverse Ergebnisse.

Hathout und Mitarbeiter fanden einen Abfall des BOLD-Kontrastes im visuellen Kortex von initial erhöhten Werten auf Baseline-Werte nach 15 Minuten kontinuierlicher visueller Stimulation (Hathout et al., 94). Frahm und Mitarbeiter bestätigten diese Abnahme des BOLD-Kontrastes bereits nach zwei Minuten visueller Stimulation. Im Gegensatz zum BOLD-Kontrast, der maßgeblich von der lokalen Konzentration des deoxy-Hbs abhängt, blieb der zerebrale Blutfluss jedoch während der gesamten Stimulation erhöht. Dies bedeutet, dass der Blutfluss initial nicht linear sondern überproportional zum Sauerstoffverbrauch ansteigt. MR-spektroskopisch zeigte sich ein korrespondierender Laktatanstieg, so dass eine initiale, transiente Entkopplung von Blutflussantwort und Sauerstoffmetabolismus in Anlehnung an die Daten von Fox und Raichle (siehe Kapitel 2.1) postuliert wurde. Anhand der Dynamik nehmen die Autoren an, dass einem initialen nicht-oxidativen Stoffwechsel eine Re-Kopplung mit Wechsel zur aeroben Glykolyse mit einem proportionalen bzw. linearen Verhältnis zwischen Blutflussantwort und oxidativem Stoffwechsel folgt (Frahm et al., 96; Frahm et al., 97).

Im Gegensatz dazu konnten andere Arbeitsgruppen diese metabolische Dynamik unter prolongierter Stimulation nicht bestätigen (Howseman et al., 98; Kollias et al., 00; Bandettini et al., 97). In diesen Studien zeigte sich ein anhaltend erhöhter lokaler Blutfluss und BOLD-Kontrast unter visueller Stimulation. Bandettini und Mitarbeiter beschreiben jedoch in ihrer Arbeit, in der ebenfalls der Einfluss verschiedener Stimuli (visuell, motorisch und vibrotaktile) sowie die Verläufe in unterschiedlichen kortikalen Arealen untersucht wurden, einen langsamen Abfall des BOLD-Kontrastes und korrespondierend der Blutflussantwort. Dieser Abfall war vom Stimulus (Schachbrettmuster vs. Leuchtdioden) und der Stimulationsfrequenz (10 Hz vs. 8 Hz)

abhängig, dabei zeigten die Messungen im primär somatosensorischen Kortex die höchste Amplitudenattenuierung, um 50% nach 20-minütiger vibrotaktile Stimulation und 75% nach 50-minütiger vibrotaktile Stimulation. Dieses Phänomen führte die Arbeitsgruppe auf die neuronale Habituation unter Dauerstimulation zurück. Im Kontrast zu Frahm und Mitarbeiter konnte eine transiente Entkopplung zwischen Blutflussantwort und Oxygenierung unter der Annahme einer konstanten neuronalen Entladungsrate nicht repliziert werden. Zusammengefasst zeigten die dynamischen Blutflussänderungen eine deutliche Abhängigkeit sowohl von den Stimulusmodalitäten als auch vom aktivierten Kortexareal und ließen sich dabei durch das Phänomen der neuronalen Habituation hinreichend erklären.

Eine Amplitudenattenuierung des BOLD-Kontrastes unter visueller Stimulation konnten auch Fransson und Mitarbeiter bei komplexeren Stimuli zeigen. Krüger und Mitarbeiter bestätigten die Stimulusabhängigkeit der BOLD-Abschwächung, in ihrer Studie war die Amplitudenattenuierung des BOLD-Signals bei einem Schachbrett-Reizparadigma geringer ausgeprägt als für eine repetitive Dauerreizung bzw. kontinuierliche Reizung mit diffusem Licht (Fransson et al., 97; Kruger et al., 98).

Auch NIRS-Daten unserer eigenen Arbeitsgruppe belegen unterschiedliche Dynamiken der Oxygenierungsparameter unter prolongierter visueller Stimulation in Abhängigkeit vom Stimulus (Schachbrettkkehr versus farbiges Dodecahedron)(Heekeren et al., 97).

Ein großer Nachteil bisheriger Studien ist dabei, dass die neuronale Aktivität als konstant vorausgesetzt und daher nicht simultan erfasst wurde. Dies ist überraschend, da die Habituation Ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) seit der Erstbeschreibung der basalen Mechanismen durch Kandell und Mitarbeiter ein auch beim Menschen intensiv untersuchtes Phänomen darstellt (Pinsker et al., 70).

Darüber hinaus wurde die Frage aufgeworfen, ob die vaskuläre Antwort unter konstanter neuronaler Aktivität eine vom neuronalen Input unabhängige Habituation über die Zeit zeigt.

Tierexperimentelle Studien konnten neuronale Habituation für den auditorischen Kortex (Smith et al., 79) und den primär visuellen Kortex (Albrecht und Hamilton, 82; Maddess et al., 88; Bonds, 91; Ho und Berkley, 88) zeigen.

Aufbauend auf den humanen elektrophysiologischen Daten von Wastell und Kleinman (Wastell und Kleinman, 80), die im Zeitverlauf eine Reduktion der Amplituden Ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) zeigten, untersuchen neuere Studien die defizitären Habituationsphänomene unter pathologischen Konditionen, zum Beispiel bei Migräne (Schoenen, 96). Unter der

Annahme, dass Habituation einen physiologischen Prozess darstellt, der eine Hyperexzitation des Gehirns vermeiden soll, wurden darüber hinaus Hirnstrukturen bildgebend identifiziert, die mit der Prozessierung des Phänomens „Habituation“ in Zusammenhang stehen.

Dabei zeigten sich vom Stimulusmodus unabhängige Aktivierungen in der anterioren Inselregion, dem Hippocampus sowie den Amygdala (Poellinger et al., 01; Fischer et al., 00; Fischer et al., 03).

Zusammengefasst bleibt bei der bisherigen Datenlage offen, inwiefern sich eine postulierte neuronale Habituation in den vaskulären Daten widerspiegelt, bzw. die vaskuläre Antwort eine vom neuronalen Input unabhängige Habituation zeigt. Es scheint somit notwendig, beide Komponenten in einem simultanen, unabhängigen Messansatz unter prolongierter Stimulation zu erfassen.

2.1.2 Elektrophysiologische Prädiktoren der vaskulären Antwort

Unter der Annahme einer engen neurovaskulären Kopplung stellt sich die Frage, welcher elektrophysiologisch erfassbare, neuronale Parameter sich am besten in den vaskulären Daten widerspiegelt bzw. den höchsten prädiktiven Wert für die hämodynamische Antwort hat.

Zwei Studien haben in der Vergangenheit dazu humane fMRI-Daten mit Einzelzelleableitungen am Affen verglichen (Rees et al., 00; Heeger et al., 00). Rees und Mitarbeiter konnten unter einem visuellen Paradigma (Bewegungs-Kohärenz-Stimulus) eine lineare Abhängigkeit der vaskulären Antwort von der neuronalen Entladungsrate im bewegungssensitiven, extrastriären visuellen Areal, das homolog im Menschen (MT+ bzw. V5) und Affen (MT) vorliegt, nachweisen. Dabei zeigte sich ein BOLD-Kontrastanstieg in Höhe von 1 Prozent bei einer Erhöhung der Entladungsrate um 9 Spikes pro Sekunde pro Neuron. In der Studie von Heeger und Mitarbeiter wurden Entladungsraten des primär visuellen Kortex (V1) des Affen in Abhängigkeit vom Stimuluskontrast mit BOLD-Kontrast-Änderungen des humanen V1-Areals in Relation gesetzt. Es zeigte sich bei einer Spikerate von 0.4 Spikes pro Sekunde und Neuron eine Zunahme des BOLD-Kontrastes um 1 Prozent. Ein linearer Zusammenhang zwischen der Entladungsrate neuronaler Netzwerke und induzierten lokalen Blutfluss- bzw. Oxygenierungsänderungen konnte ebenfalls in einer Studie von Smith und Mitarbeiter reproduziert werden (Smith et al., 02).

Allerdings waren bei beiden Studien eine Vielzahl von Annahmen nötig, um die mittlere neuronale Aktivität aus den elektrophysiologischen Daten zu errechnen. Hinzu kommt, dass Daten unterschiedlicher kortikaler Areale und Hirnaktivität unterschiedlicher Spezies unter der Annahme anatomischer Konkordanz verglichen wurden.

Als wegweisend ist die Arbeit von Logothetis und Mitarbeiter zu bewerten, die erstmals simultane Messungen vaskulärer Antworten mittels fMRT und neuronaler Aktivität mittels Mikroelektroden im visuellen Areal V1 des Makaken durchführte (Logothetis et al., 01).

Dabei zeigte sich, dass die lokalen Feldpotentiale (engl.: Local Field Potentials)⁴ ein besserer Prädiktor für die vaskuläre Antwort als die Einzelzell- oder Multizellaktivität (engl.: Multi Unit Activity)⁵ waren, durch die anhand eines linearen Algorithmus bis zu 90% der Varianz der vaskulären Antwort prädizierbar war. Diese Ergebnisse suggerieren darüber hinaus, dass der BOLD-Kontrast eher den Input und die intrakortikale Verarbeitung in einem bestimmten Areal als die Output-Funktion einer neuronalen Population (Entladungsrate) widerspiegelt (Logothetis und Wandell, 04). Diese Daten entsprechen den tierexperimentellen Ergebnissen im Kleinhirnmodell aus der Gruppe von Lauritzen (Lauritzen, 01).

2.1.3 Kolokalisierung hämodynamischer Antwort und neuronaler Aktivität

Voraussetzung für die Untersuchung kortikaler Aktivierung ist eine gute räumliche Konkordanz des lokalen Blutflussanstiegs bzw. des BOLD-Kontrastes und der zugrunde liegenden neuronalen Aktivität.

Einige Studien haben eine gute Konkordanz von fMRT-Daten und intraoperativen Einzelzelleitungen im somatosensorischen und motorischen System gezeigt (Puce et al., 95; Cannestra et al., 01; Ruge et al., 99). Wandell und Mitarbeiter konnten ebenfalls für den visuellen Kortex des Makaken ein genaues Übereinstimmen der visuell kortikalen Areale V1, V2, V4 und MT nachweisen (Wandell et al., 00). Weitere Studien am somatosensorischen Kortex der Ratte zeigten, dass die hämodynamische Antwort eine Faltung der zugrunde liegenden neuronalen Aktivität ist. Sie zeigten mittels optischer Bildgebung (engl: optical imaging) sowie Einzelzelleitungen und Feldpotentialmessungen, dass eine punktförmige hämodynamische Änderung Korrelat einer neuronalen Veränderung über eine größere räumliche Ausdehnung sein kann (Devor et al., 05; Sheth et al., 05). Weitere Studien haben so genannte kortikale Landkarten (engl: „cortical maps“), die auf vaskulären oder BOLD-Daten basierten, mit den elektrophysiologischen Karten, die aus Messungen von Mikroelektroden generiert wurden,

⁴ Die lokalen Feldpotentiale bezeichnen die niedrigfrequente Komponente elektrophysiologischer Daten. Sie sollen die Superposition der über ein grosses Gewebevolumen gemittelten, synchronisierten Aktivität darstellen (Mitzdorf 1987). Dabei scheint die Aktivität unmittelbar benachbarter Neurone, insbesondere bei geringem Abstand zwischen Mess- und Referenzelektrode, zu dominieren, die somit die Messung lokaler neuronaler Aktivität ermöglicht. (Eckhorn 1988, Roelfsema 1997, Bressler 1993). Die synaptische Aktivität ist dabei mit Ionenströmen über die Zellmembranen assoziiert, die Änderungen im Feldpotential produzieren. Die Änderung lokaler Feldpotentiale lässt somit Rückschlüsse über die synaptische Aktivität, d.h. der afferenten Input-Funktion, zu.

⁵ Die Multizellaktivität reflektiert die Summe der Entladungsraten von Neuronen in unmittelbarer Nähe zur Messelektrode (Legatt 1980).

verglichen. Es zeigte sich, dass sowohl Blutflussmessungen als auch Messungen des BOLD-Kontrastes eingesetzt werden können, um die topographische Organisation des Kortex zu bestimmen. (Narayan et al., 95; Akgoren et al., 96; Disbrow et al., 00; Harrison et al., 02).

Weitere humane und tierexperimentelle Studien bestätigten eine gute zeitliche und räumliche Übereinstimmung von BOLD-Kontrast-Amplituden und EEG-Signalen beim Menschen (Ogawa et al., 00; Krakow et al., 00; Menon et al., 97; Bonmassar et al., 99) und der anästhesierten Ratte (Brinker et al., 99).

Zusammenfassend gibt es eine Reihe von Untersuchungen im tierexperimentellen Ansatz aber auch beim Menschen, die eine enge Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärer Antwort zeigen. Fragen nach der genauen Übersetzung und Hinweise auf zum Teil nicht-lineare Aspekte der neurovaskulären Kopplung sind aber weiterhin von hohem wissenschaftlichen Interesse. Hier beschäftigen wir uns mit der Frage, inwieweit sich die bekannte neuronale Habituation bei langer Konstanz des Reizes auch in einer Abschwächung der vaskulären Antwort widerspiegelt.

Differentielle Aussagen über neuronale und vaskuläre Habituation mit einem kombinierten Messansatz aus EEG und NIRS sind aufgrund der in tierexperimentellen und humanen Studien nachgewiesenen guten zeitlichen und räumlichen Konkordanz elektrophysiologischer und vaskulärer Signale möglich.

2.2 Fragestellungen der Arbeit

Aus den zitierten Studien und Theorien geht hervor, dass zur Untersuchung der neurovaskulären Kopplung unter prolongierter Stimulation die neuronale und vaskuläre Habituation kritische Variablen darstellen. Nicht-lineare Aspekte sind in experimentellen Studien sowohl der Ent- als auch der Rekopplung der neuronalen und vaskulären Antwort durch Umstellung metabolischer Prozesse zugeschrieben worden. Bisher ist jedoch ungeklärt, inwiefern sich eine postulierte neuronale Habituation in den vaskulären Daten widerspiegelt. Alternativ könnte angenommen werden, dass sich für die vaskuläre Antwort eine vom neuronalen Input unabhängige Habituation zeigt.

2.2.1 Allgemeine Herangehensweise

Die Habituation stellt ein Modell zur Untersuchung neurovaskulärer Kopplung unter prolongierter Stimulation dar. In der vorliegenden Studie soll exemplarisch am visuellen Kortex des Menschen untersucht werden, in welchem Verhältnis visuell evozierte neuronale Aktivität (VEP) und vaskuläre Antwort (Oxygenierungsparameter) unter prolongierter Stimulation stehen. Die spezifischen Fragen der Studie können mittels Nahinfrarot-Spektroskopie und dem EEG zur Darstellung der VEPs bei Probanden untersucht werden. Mit diesen Methoden sind differentielle Aussagen über Stärke der Hirnaktivierung unter visueller Stimulation möglich und aufgrund guter zeitlicher und räumlicher Übereinstimmung neuronaler und vaskulärer Signale vergleichbar. Aufgrund der stark divergierenden Angaben früherer Studien zum zeitlichen Intervall des Habituationseffektes werden zum einen die Habituation über eine einminütige Stimulationsphase („Kurzzeithabituation“) sowie die Habituation über 13 sukzessive Stimulationsphasen (13 min) („Langzeithabituation“) untersucht.

2.2.2 Spezifische Fragestellung

1. Lässt sich eine neuronale Habituation, gemessen an einer Amplitudenreduktion des VEPs über dem visuellen Kortex unter repetitiver visueller Stimulation reproduzieren?

Untersucht werden hierbei die Habituation innerhalb einer einminütigen Stimulationsphase, sowie die Habituation über alle 13 Stimulationsblöcke, in denen einminütige Stimulationsphase und einminütige Pause alternieren.

2. Spiegelt sich die neuronale Habituation in einer ebenfalls abnehmenden vaskulären Antwort, in dieser Studie der Amplitude der Oxygenierungsparameter, wider?

Hierbei stellen sich folgende Fragen:

- a. In welchem Verhältnis stehen neuronale und vaskuläre Amplitudenattenuation?
- b. Welcher elektrophysiologische Parameter, genauer welche Komponente des VEPs, hat den höchsten prädiktiven Wert für die vaskuläre Antwort?
- c. Lässt sich, analog zu den Studien von Heeger, Rees und Logothetis, ein „Kopplungsindex“ definieren, der die Amplitude der VEPs in μV und die Amplitude der Konzentrationsänderungen der Oxygenierungsparameter in μM ins Verhältnis setzt?

3 Methodik

3.1 Allgemeine Methodik

In diesem Kapitel soll zunächst auf die biophysikalischen Grundlagen der Nahinfrarot-Spektroskopie, ihre Messparameter und Prinzipien der Messanordnung eingegangen werden. Im Anschluss daran wird die Entstehung Visuell Evozierter Potentiale kurz erläutert und ein Überblick über die anatomischen Strukturen des in der vorliegenden Studie untersuchten visuellen Kortex gegeben.

3.1.1 Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

3.1.1.1 Grundlagen der NIRS

Die Nahinfrarot-Spektroskopie stellt eine nicht-invasive Methode zur Darstellung zerebraler Aktivierung unter funktioneller Stimulation dar. Sie bildet Änderungen der lokalen Blutoxygenierung ab und basiert damit auch auf Veränderungen des Blutflusses (rCBF, engl.: regional cerebral blood flow) und des Metabolismus (rCMRO₂, engl.: regional cerebral metabolic ratio for oxygen), ähnlich der PET und der fMRT. Genauer werden Änderungen der Konzentration von oxygeniertem [oxy-Hb] und deoxygeniertem [deoxy-Hb] Hämoglobin, wie sie bei einer kortikalen Aktivierung oder Deaktivierung auftreten, gemessen.

Grundlage dafür sind folgende biophysikalische Phänomene:

1. Im Vergleich zu sichtbarem Licht (450 nm–700 nm) kann Licht im Nahinfrarot-Bereich des elektromagnetischen Spektrums (700 nm–1000 nm) biologisches Gewebe relativ gut durchdringen.
2. Oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin haben in diesem Spektralbereich charakteristische Absorptionsspektren, die eine spektroskopische Differenzierung erlauben.
3. Änderungen der regionalen Durchblutung führen nur zu geringen Änderungen der Streueigenschaften, aber zu großen Änderungen der spektral differentiellen Lichtabschwächung.

Die einzelnen Messparameter werden unter Kapitel 3.1.1.2 erläutert, zunächst soll im folgenden Abschnitt der physikalische Hintergrund der Gewebespektroskopie skizziert werden.

3.1.1.1.1 Modifikation des Lambert-Beerschen Gesetzes

Beim Durchtritt von Licht durch Gewebe kommt es zu einer Intensitätsabschwächung (A) des eingestrahnten Lichtes. Dabei sind zwei physikalische Phänomene zu unterscheiden: **Absorption** und **Streuung**. Die optischen Eigenschaften (bzw. optische Dichte OD) unterschiedlicher Zustände des Gewebes bilden die Grundlage der Gewebespektroskopie und lassen sich durch die Kenngrößen Absorptionskoeffizient (μ_a) und Streukoeffizient (μ_s) beschreiben.

Zunächst kann angenommen werden, dass keine Streuung stattfindet (μ_s ist also 0). Für eine solche unendlich verdünnte Lösung mit vernachlässigbar geringer Streuung beschreibt das Lambert-Beersche Gesetz das Verhältnis zwischen Lichtabschwächung und Konzentration einer lichtabsorbierenden Substanz.

$$A = \ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = \mu_a \cdot d$$

mit $\mu_a = c \cdot \varepsilon$

$$A = c \cdot \varepsilon \cdot d$$

Lambert-Beersches Gesetz

A Lichtabschwächung, **I₀** Intensität des eingestrahnten Lichtes; **I** Intensität des detektierten Lichtes; **μ_a** Absorptionskoeffizient; **d** Probendurchmesser; **c** Konzentration der lichtabsorbierenden Substanz; **ε** Extinktionskoeffizienten

Im Küvettenmodell kann somit unter der Annahme, dass keine Streuung auftritt, die Konzentration eines Stoffes mit Hilfe des Absorptionskoeffizienten bestimmt werden. In Abbildung 1 sind Absorption und Streuung im Küvettenmodell in Abhängigkeit von der optischen Dichte dargestellt.

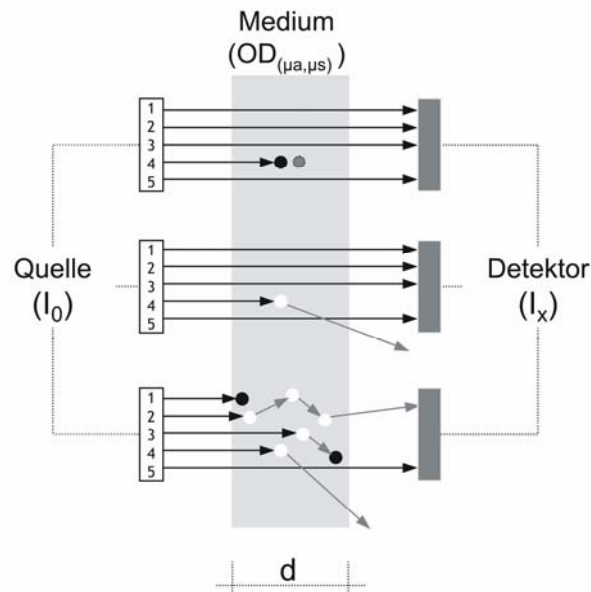


Abbildung 1: Absorption und Streuung in Abhängigkeit der optischen Eigenschaften

Gemessen wird die Attenuation des Lichtes zwischen Lichtquelle (I_0) und Lichtdetektor (I_x) beim Durchtritt durch ein Medium der Schichtdicke d . Es resultiert die optische Dichte (OD) des Mediums, das durch μ_a und μ_s charakterisiert ist.

Fall 1: $\mu_s=0$: Photonen, die den Detektor nicht erreichen, sind absorbiert worden. Mit zunehmender Konzentration des absorbierenden Stoffes, nimmt dabei die Zahl der detektierten Photonen ab bzw. die Lichtabschwächung zu.

Fall 2: $\mu_a=0$: Verluste sind allein auf die streuenden Eigenschaften des Mediums zurückzuführen.

Fall 3: Im Medium sind sowohl streuende als auch absorbierende Stoffe gelöst. Am Detektor kann nicht differenziert werden, ob ein Photon nicht detektiert wird, weil es absorbiert oder gestreut oder beides wurde. Weiterhin kann ohne zusätzliche Informationen nicht differenziert werden, ob das Photon einen direkten Weg zwischen Quelle und Detektor zurückgelegt hat (so genanntes ballistisches Photon) oder ob dessen Weg durch multiple Streuereignisse verlängert wurde. Fall 3 schematisiert das biologische Gewebe. Um dennoch Konzentrationsbestimmungen in einem solchen Medium vorzunehmen, sind Modifizierungen des Lambert-Beerschen Gesetzes nötig, die im Text hergeleitet werden (modifiziert Obrig, 02).

Im biologischen Gewebe ist die Annahme fehlender Streuung allerdings grob falsch. Die Lichtabschwächung (A) wird in diesem Fall sowohl durch Absorption als auch durch Streuung verursacht. Ohne weitere Annahmen lassen sich in einem solchen Medium allerdings Streuung und Absorption nicht trennen. Zusätzlich führen multiple Streuereignisse nicht nur zum Verlust von Photonen, sondern auch zu einer Verlängerung des zurückgelegten Weges zwischen Lichtquelle und Detektor, der dadurch größer als deren geometrischer Abstand d ist.

Um dennoch Aussagen über Konzentrationsänderungen von Chromophoren machen zu können, muss das Lambert-Beersche Gesetz für die Anwendung in stark streuenden Medien (z.B. in biologischem Gewebe) modifiziert werden. Die Streuung wird hierbei als relevanter, aber konstanter Beitrag zur Lichtabschwächung angenommen ($\mu_s \gg 0$, $\mu_s(t) = \text{konstant}$). Das Lambert-Beersche Gesetz wird um den Term DPF (engl.: differential pathlength factor) und den additiven Term G erweitert. Der DPF berücksichtigt, dass durch Streuung die Pfadlänge eines Photons zwischen Lichtquelle und Detektor durch Streuereignisse verlängert ist. G bezeichnet Streuverluste, die durch die endliche Größe des Detektors bedingt sind und hauptsächlich von

der Messgeometrie abhängen.

mit Annahme $\mu_s \gg 0$ aber konstant

$$A = \mu_a \cdot d \cdot DPF + G$$

Die Annahme der konstanten Streuung beruht auf der Tatsache, dass Änderungen des zerebralen Blutflusses die Streuung (dominiert durch die Zelldichte) nur gering, die Absorption (dominiert durch die Konzentrationen der Chromophore oxy-Hb und deoxy-Hb) stark beeinflussen.

Ohne Kenntnis der Größe G ist eine absolute Quantifizierung der Konzentration nicht möglich. Durch Differenzbildung über die Zeit entfällt der Term, so dass bei Kenntnis des DPF die Konzentrationsänderung quantifiziert werden kann.

$$\Delta A = \Delta \mu_a \cdot d \cdot DPF + \mu_a \cdot d \cdot \Delta DPF + \Delta G$$

bei Annahme von $\Delta G = 0$ und experimenteller Evidenz $\mu_a \cdot d \cdot \Delta DPF \ll \Delta \mu_a \cdot d \cdot DPF$

$$\Delta A = \Delta \mu_a \cdot d \cdot DPF$$

mit $\Delta \mu_a = \varepsilon \cdot \Delta c$

$$\Delta A = \varepsilon \cdot \Delta c \cdot d \cdot DPF$$

umgestellt nach Δc

$$\Delta c = \frac{\Delta A}{\varepsilon \cdot d \cdot DPF}$$

A Attenuation des Lichtes **DPF** differential pathlength factor; **d** Quelle-Detektor-Abstand bzw. Küvettendurchmesser; μ_a Absorptionskoeffizient; μ_s Streukoeffizient; **G** Verluste durch Streuung auf Grund endlicher Detektorbreite; ε [OD $\mu\text{M}^{-1} \text{mm}^{-1}$] Extinktionskoeffizient eines Chromophors

Die Herleitung ist hier exemplarisch für die Konzentrationsänderungen eines Chromophors dargestellt. Für mehrere Chromophore ergibt sich eine deren Anzahl entsprechend große Matrize

für $\Delta \mu_a$ mit $\Delta \mu_a = \ln(10) \cdot \sum_i \varepsilon_i \cdot \Delta c_i$ und $i =$ Anzahl der Chromophore.

3.1.1.1.2 Bestimmung des DPF

Mit zeitaufgelösten Messungen lässt sich die mittlere Laufzeit ($\langle t \rangle$) der Photonen durch das Gewebe bestimmen und unter Kenntnis der Lichtgeschwindigkeit im Gewebe (v_n) daraus der zurückgelegte mittlere Weg (L) errechnen.

$$L = \frac{v_n \cdot \langle t \rangle}{n} \qquad DPF = \frac{L}{d}$$

DPF differential pathlength factor; **L** mittlere Weglänge; **d** Quelle-Detektor-Abstand; **v_n** Lichtgeschwindigkeit im Gewebe; **⟨t⟩** mittlere Photonenlaufzeit; **n** Brechungsindex des Gewebes; **ε** spezifischer Extinktionskoeffizient

Es muss darauf hingewiesen werden, dass der differentielle Pfadlängenfaktor DPF abhängig von der Wellenlänge ist, da er von zwei ebenfalls Wellenlängen-abhängigen Größen bestimmt wird, μ_s und μ_a . Er ist proportional zur Veränderung der optischen Dichte (ΔOD) und dem Absorptionskoeffizienten $\Delta \mu_a$.

In Zusammenfassung des bisher Erläuterten lässt sich die Konzentrationsänderung eines Chromophoren unter Annahme einer konstanten Streuung in einem stark streuenden Medium nach dem modifizierten Lambert-Beerschen Gesetz bestimmen.

Im Folgenden soll auf die Wellenlängenabhängigkeit des Messparameters A als Grundlage der spektroskopischen Differenzierung unterschiedlicher Chromophore im biologischen Gewebe eingegangen werden.

3.1.1.2 Messparameter der Nahinfrarot-Spektroskopie und spektroskopische Differenzierung oxygenierungsabhängiger Chromophore

3.1.1.2.1 Extrazelluläre Chromophore

Arteriell und venöses Blut haben unterschiedliche Farben. Physikalisch beruht dies auf unterschiedlichen Absorptionsspektren von oxy-Hb und deoxy-Hb im sichtbaren Licht. Diese optische Unterscheidung setzt sich auch im nahinfraroten Wellenlängenbereich fort und erlaubt es, Hämoglobin in seinen Oxygenierungszuständen zu messen. In der Darstellung der Absorptionsspektren (Abbildung 2) für oxy-Hb und deoxy-Hb wird deutlich, warum das spektrale Fenster der Gewebespektroskopie im nahinfraroten Bereich liegt. Bei Wellenlängen unterhalb von 600 nm begrenzt die hohe Absorption der Hämoglobine und über 900 nm die hohe Absorption durch Wasser eine ausreichende Eindringtiefe des Lichtes. Hohe Absorptionsbanden von deoxy-Hb bei 760 nm und oxy-Hb bei 810 nm lassen die jeweiligen Absorptionsbeiträge gut differenzieren.

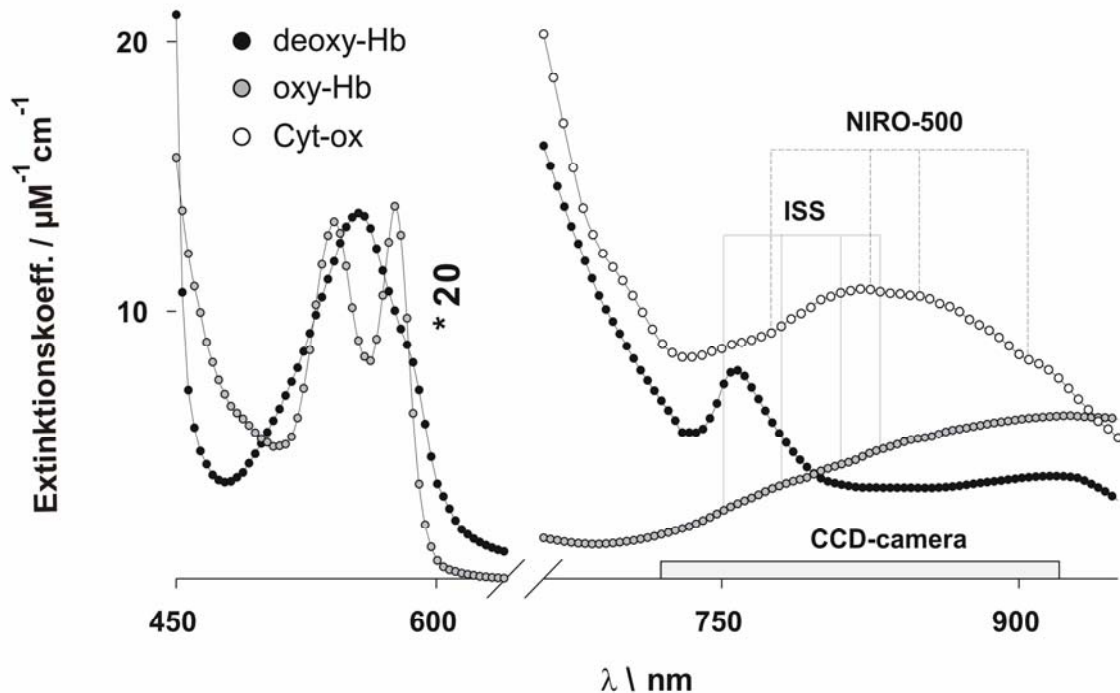


Abbildung 2: Absorptionsspektren von oxy-Hb, deoxy-Hb und Cytochrom-c-Oxidase

dargestellt als Wellenlängen-Abhängigkeit des spezifischen Extinktionskoeffizienten im sichtbaren und nahinfraroten Wellenlängenbereich. Im nahinfraroten Bereich ist das Spektrum mit Faktor 20 vergrößert (modifiziert Obrig, 02).

Verschiedene kommerzielle Monitore werden in der Nahinfrarot-Spektroskopie benutzt. Als Lichtquellen kommen Laserdioden, die Licht diskreter Wellenlängen (ISS-Oxymeter oder NIRO 500) emittieren und deren Messwellenlängen in Abbildung 2 dargestellt sind, zum Einsatz. Die Konzentrationsänderungen werden durch Lösung des resultierenden Gleichungssystems errechnet:

$$\Delta A(\lambda_1) = [\Delta c_1 * \varepsilon_1(\lambda_1) + \Delta c_2 * \varepsilon_2(\lambda_1) + \dots + \Delta c_i * \varepsilon_i(\lambda_1)] * d * DPF(\lambda_1)$$

$$\Delta A(\lambda_2) = [\Delta c_1 * \varepsilon_1(\lambda_2) + \Delta c_2 * \varepsilon_2(\lambda_2) + \dots + \Delta c_i * \varepsilon_i(\lambda_2)] * d * DPF(\lambda_2)$$

...

$$\Delta A(\lambda_j) = [\Delta c_1 * \varepsilon_1(\lambda_j) + \Delta c_2 * \varepsilon_2(\lambda_j) + \dots + \Delta c_i * \varepsilon_i(\lambda_j)] * d * DPF(\lambda_j)$$

Gleichungssystem zur Errechnung der Konzentrationsänderungen

Index 1 bis i für die unterschiedlichen Chromophorkonzentrationen c und deren jeweiligen spezifischen Extinktionskoeffizienten ε ; Index 1 bis j für die unterschiedlichen Wellenlängen λ

Um ein ausreichend bestimmtes Gleichungssystem zu erhalten, folgt, dass die maximale Zahl zu differenzierender Chromophore der Anzahl der diskreten Wellenlängen, bei denen gemessen wird, entspricht.

3.1.1.2.2 Intrazelluläre Chromophore: Cytochrom-c-Oxidase

Neben den Hämoglobinen kann prinzipiell auch der Redox-Zustand der Cytochrom-c-Oxidase, aufgrund ihrer oxidierungsabhängigen Lichtabsorption im nahinfraroten Wellenlängenbereich bestimmt werden. Als terminales Enzym der Atmungskette kommt der Cytochrom-c-Oxidase eine zentrale Rolle in der Energieversorgung (ATP-Produktion) der zellulären Stoffwechselprozesse zu und könnte so als Indikator des zellulären Energiemetabolismus dienen. Die differentielle Absorption der Cytochrom-c-Oxidase ist auf Änderungen des Redoxzustandes, den Übergang von oxidiert zu reduzierter Form unter Energiegewinnung an einem der vier Redox-Zentren (CuA-Komplex), zurückzuführen. Durch die Änderungen der Wertigkeit werden die Absorptionscharakteristika beeinflusst. Die oxidierte Form des CuA-Komplexes enthält dabei eine breite Absorptionsbande bei 830 nm, die bei der reduzierten Form nicht zu finden ist. Das Absorptionsspektrum ist in Abbildung 2 zu sehen. Hierbei handelt es sich um die Differenz zwischen Spektren der oxidierten und reduzierten Form des Enzyms, da im Messzeitraum, anders als bei den Hämoglobinen, von einer gleichbleibenden Gesamtkonzentration des Chromophors ausgegangen werden kann.

Der Nachweis dieser Änderungen des Cytochrom-c-Oxidase Redoxzustandes ist bis heute jedoch umstritten. Dafür liegen eine Reihe von Gründen vor:

- 1) Es können nur Redoxänderungen an einem der beiden Kupferzentren nachgewiesen werden. Änderungen an den 3 weiteren Redox-Zentren (CuB h_{em}^a und h_{em}^{a3}) werden nicht erfasst.
- 2) Das Differenzspektrum des Enzyms im nahinfraroten Bereich ist in vivo am blutfreien Tier bestimmt worden. Trotz einer Ähnlichkeit der Spektren in verschiedenen Spezies ist die Übertragung auf den Menschen zunächst hypothetisch.
- 3) Die Konzentration des Enzyms im Gehirn ist um den Faktor 10 geringer als die Konzentration der Hämoglobine.
- 4) Aufgrund der oben bereits erläuterten Wellenlängenabhängigkeit des DPFs kommt es zu spektroskopischen Verzerrungen, die eine Fehlbestimmung insbesondere der niedrig konzentrierten Chromophore verursachen kann (sogenanntes „crosstalk“-Phänomen) (Uludag et al., 02; Uludag et al., 04)

Diese Schwierigkeiten der sicheren Bestimmung haben die Validität der „Cyt-Signale“ in Frage gestellt und sind Gegenstand momentaner Studien. In dieser Arbeit wird daher nicht weiter auf Redoxänderungen der Cytochrom-c-Oxidase eingegangen und dieser Parameter nicht in die Auswertung integriert, sondern nur der Vollständigkeit halber hier aufgeführt.

Im Gegensatz zu den Chromophoren, deren Absorptionsverhalten sich abhängig vom Oxygenierungs- bzw. Redox- Zustand ändert, existieren auch andere endogene Chromophore, die Licht im nahinfraroten Bereich absorbieren (sogenannte „fixe Absorber“). Zu diesen gehören unter anderem Bilirubin, Lipide, Melanin, Knochen und Wasser. Ihre Konzentration bleibt im Verlauf einer Messung aber im wesentlichen konstant, sie haben daher keinen Einfluss auf die Änderungen der Lichtabschwächung (ΔA).

3.1.1.3 Weitere Messtechniken

Bisher wurde als Messparameter die Lichtabschwächung (A) betrachtet. Diese lässt sich bestimmen, wenn Licht einer bestimmten Wellenlänge oder eines Spektrums kontinuierlich mit konstanter Intensität eingestrahlt und das reflektierte Licht gemessen wird. Verfahren, die allein diesen optischen Parameter bestimmen, werden als „continuous-wave“ Techniken bezeichnet. Neben der Abschwächung (A), die Licht im Gewebe erfährt, kann aber auch die Verweildauer der Photonen im Gewebe mit sogenannten zeitaufgelösten Messtechniken ermittelt werden, worauf schon im Zusammenhang mit der Berechnung des DPF hingewiesen wurde. Im folgenden Abschnitt werden die Prinzipien zeitaufgelöster Spektroskopie kurz erläutert.

3.1.1.3.1 Zeitaufgelöste Messungen

Licht breitet sich mit konstanter Geschwindigkeit, die stoffspezifisch und als Quotient aus Lichtgeschwindigkeit im Vakuum c und Brechungsindex des Stoffes n definiert ist, im Medium aus.

$$v_n = \frac{c}{n}$$

v_n stoffspezifische Lichtgeschwindigkeit; c Lichtgeschwindigkeit im Vakuum; n Brechungsindex

Wird nun ein Lichtimpuls von wenigen Picosekunden Länge ins Gewebe eingestrahlt, die zeitliche Verteilung der reflektierten Photonen gemessen und ist die stoffspezifische Lichtgeschwindigkeit bekannt, lässt sich über die mittlere Laufzeit der Photonen ($\langle t \rangle$) die mittlere Wegstrecke bestimmen. Da die Wegstrecke abhängig vom Streukoeffizienten (μ_s) des Gewebes ist, ist über die mittlere Laufzeit ($\langle t \rangle$) eine Aussage über die optischen Eigenschaften des Gewebes im Sinne eines Schichtmodells und somit eine Tiefenauflösung möglich. Photonen mit einer kurzen Laufzeit und kurzem Weg können nur bis zu einer bestimmten Gewebetiefe eingedrungen sein. Umgekehrt haben „späte“ Photonen mit einer

höheren Wahrscheinlichkeit tiefe Gewebsschichten erreicht und spiegeln so eher intrazerebrale Prozesse wider. Dieser Sachverhalt ist in Abbildung 4 noch einmal verdeutlicht.

3.1.1.3.2 Intensitätsmodulierte Messtechnik

Ein zweites Verfahren zur Bestimmung der mittleren Laufzeit ($\langle t \rangle$) ist der intensitätsmodulierte Ansatz. Die theoretischen Grundlagen sind in Abbildung 3 dargestellt. Hierbei wird das eingesetzte Licht mit einer konstanten Frequenz in seiner Intensitätsamplitude sinusförmig moduliert (das in dieser Studie genutzte Messgerät der Firma ISS nutzt eine Modulationsfrequenz von 110 MHz). Beim Durchtritt von Licht durch Gewebe kommt es neben einer Phasenverschiebung ($\Delta\Phi$) der Modulationswelle auch zu einer Veränderung der Modulationstiefe (ΔAC) und Änderung der Gesamtintensität (ΔDC). Die mittlere Laufzeit ($\langle t \rangle$) ist der Phasenverschiebung proportional und lässt sich über sie bestimmen. Der Parameter Δ (ln DC) entspricht der Attenuation (A).

$$\Phi = 2\pi \cdot \nu_n \cdot \langle t \rangle$$

umgestellt nach $\langle t \rangle$

$$\langle t \rangle = \frac{\Phi}{2\pi \cdot \nu_n}$$

Bestimmung der mittleren Laufzeit $\langle t \rangle$ über Phasenverschiebung $\Delta\Phi$

ν_n stoffspezifische Lichtgeschwindigkeit

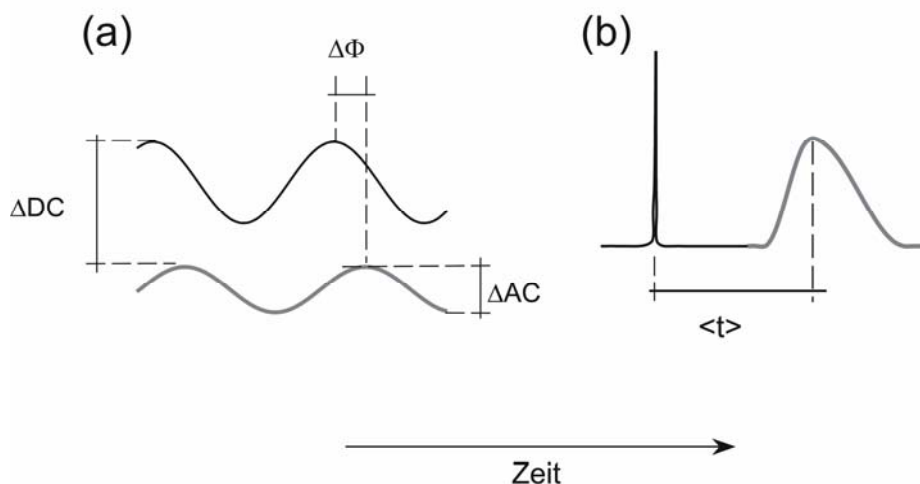


Abbildung 3: Intensitätsmodulierter (a) und zeitaufgelöster (b) Ansatz zur Bestimmung der Verweildauer der Photonen im Gewebe

- (a) Für die Bestimmung der Phasenverschiebung ($\Delta\Phi$), wird das eingestrahlte Licht mit einer bestimmten Frequenz intensitätsmoduliert. Das detektierte Licht zeigt dieselbe Modulation allerdings mit einer Phasenverschiebung ($\Delta\Phi$), die der mittleren Laufzeit ($\langle t \rangle$) proportional ist. Weitere erhaltene Meßparameter sind die Abflachung der Modulationswelle (ΔAC) und die Abschwächung der Gesamtintensität (ΔDC).
- (b) Beim zeitaufgelösten TCSPC (engl: Time Correlated Single Photon Counting) wird ein ultrakurzer Lichtimpuls (wenige ps) ins Gewebe eingestrahlt, die gemessene Verteilung der Laufzeit lässt die mittlere Laufzeit, aber auch eine genauere Differenzierung späterer und früherer Photonen zu (schwarz=eingestrahktes, grau=detektiertes Licht) (modifiziert Obrig, 02).

Der Parameter der Modulationstiefe (ΔAC) beschreibt die Abflachung der Modulationswelle infolge von Wechselwirkungen mit dem Gewebe. Dieser Parameter wird in dieser Arbeit nicht zur weiteren Analyse genutzt.

Analog zu der unter 3.1.1.3.2 gezeigten Analyse der Attenuationsdaten kann für Änderungen in der Laufzeit der Photonen $\Delta\langle t \rangle$ eine ähnliche Analyse zur Berechnung von Konzentrationsänderungen für kleine Absorptionsänderungen im homogenen Medium entwickelt werden:

$$\Delta\langle t \rangle(\lambda) = \Delta\mu_a(\lambda) \cdot (\langle t \rangle^2(\lambda) - \langle t^2 \rangle(\lambda)) \cdot v_n.$$

mit $\Delta\mu_a(\lambda) = \varepsilon \cdot \Delta c$

$$\Delta\langle t \rangle(\lambda) = \varepsilon \cdot \Delta c \cdot MTSF(\lambda)$$

umgestellt nach Δc

$$\Delta c = \frac{\Delta\langle t \rangle(\lambda)}{\varepsilon \cdot MTSF(\lambda)}$$

Konzentrationsänderungen aus Laufzeitänderungen

$\langle t \rangle$ Laufzeit der Photonen; μ_a Absorptionskoeffizient; λ Wellenlänge; v_n Lichtgeschwindigkeit im Medium; $(\langle t \rangle^2(\lambda) - \langle t^2 \rangle(\lambda)) \cdot v_n$ Modifizierung des **MTSF** (engl.: Mean Time Sensitivity Factor) für homogene Medien; ε spezifischer Extinktionskoeffizient eines Chromophors

Die Herleitung ist hier wiederum exemplarisch für die Konzentrationsänderungen eines Chromophors dargestellt. Für mehrere Chromophore ergibt sich:

$$\Delta\mu_a = \ln(10) \cdot \sum_i \varepsilon_i \cdot \Delta c_i \text{ mit } i = \text{Anzahl der Chromophore.}$$

Bei dem in der vorliegenden Arbeit genutzten System (ISS-Monitor Imagent, Champaign Illinois, USA) handelt es sich um ein Frequenzdomänen-Spektrometer. Daher ließen sich die Änderungen der Hämoglobinkonzentrationen sowohl aufgrund der Änderung der Lichtabschwächung (ΔA oder ΔDC), als auch aufgrund der Änderung der mittleren Laufzeit ($\Delta \langle t \rangle$ oder $\Delta \Phi$) bestimmen. Ergebnisse beider Berechnungen werden im Ergebnisteil dargestellt. Grundsätzlich lassen diese beiden Parameter eine grobe Tiefenauflösung zu. Da es in der vorliegenden Arbeit aber in erster Linie um die Korrelation zwischen elektrophysiologischen und vaskulären Antwortmodalitäten geht, wird auf eine genauere Herleitung der Tiefenauflösung verzichtet und an dieser Stelle auf entsprechend methodische Arbeiten verwiesen (Steinbrink et al., 01; Liebert et al., 04; Kohl-Bareis et al., 02).

3.1.1.4 Messvolumen bzw. Prinzipien der Messanordnung

Prinzipiell werden zwei Messanordnungen, Transilluminations- und Reflexionsmethode, unterschieden.

Bei der Transilluminationsmethode sind die lichtleitenden Glasfaserbündel an gegenüberliegenden Seiten des Schädels angebracht, das Messvolumen entspricht dem gesamten Durchmesser des Kopfes. Diese Methode ist auf die Anwendung an Neugeborenen und Säuglingen limitiert, da der große Kopfdurchmesser und die Stärke der Schädelkalotte beim Erwachsenen die Lichtdurchlässigkeit stark reduziert und dadurch die Detektion ausreichend großer Lichtintensität nicht möglich ist.

Die Reflexionsmethode bezieht die gemessenen Änderungen der optischen Parameter auf ein sichelförmiges Messvolumen, das die beiden optischen Proben verbindet. Quell- und Detektor-Optoden werden mit definiertem Abstand (Interoptodenabstand) nebeneinander platziert, der maximale Signalbeitrag wird auf dem Mittelpunkt zwischen den beiden Proben angenommen.

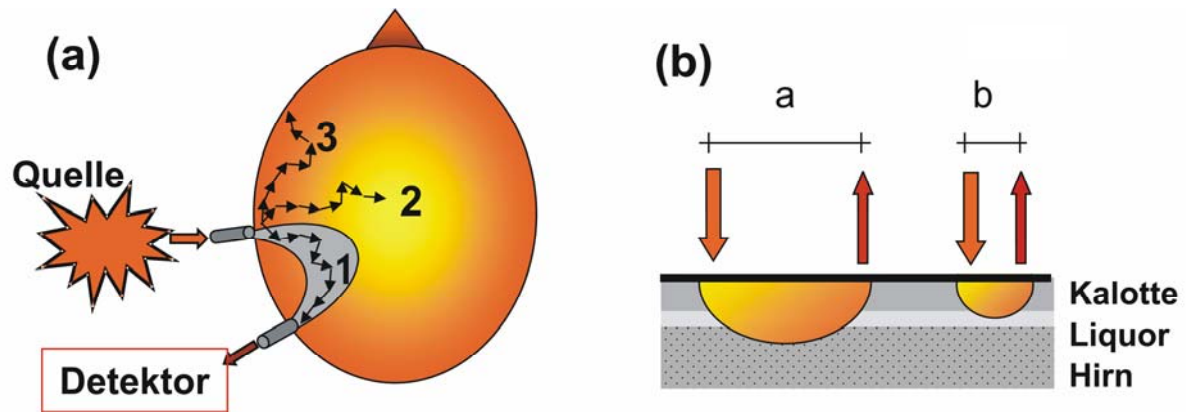


Abbildung 4: Darstellung der Messanordnung im Reflektionsmodus am Kopf.

- Das idealisierte Messvolumen ist grau ‚bananenförmig‘ dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein detektiertes Photon (Photon 1) diesen Pfad zurückgelegt hat, ist größer als für andere Photonenpfade (Photon 2 und 3).
- Grobe Tiefenauflösung durch Variation des Interoptodenabstandes (Multidistanzansatz). Die Abbildung skizziert, dass aufgrund unterschiedlicher Abstände zwischen Quelle und Detektor, eine grobe Zuordnung zu verschiedenen Messvolumina möglich ist. Bei einem kleinen Abstand (0,5 cm) dominieren die Veränderungen der oberflächlichen Schichten die gemessenen Änderungen der optischen Dichte, während bei einem größeren Abstand (≥ 3 cm) auch die tieferen Schichten zu den gemessenen Änderungen beitragen (modifiziert Obrig, 02).

3.1.1.5 Oxy- und Deoxy-Hämoglobin in funktionell aktivierten Hirnarealen

Verschiedene Studien haben anhand einfacher Stimulationsparadigmen (motorisch und visuell) das charakteristische Antwortverhalten über einem aktivierten Hirnareal untersucht. Über einem aktivierten Hirnareal kommt es zu einem Anstieg der oxy-Hb-Konzentration ($[\text{oxy-Hb}]$) bei Abfall der deoxy-Hb-Konzentration ($[\text{deoxy-Hb}]$). Dies scheint zunächst überraschend, da die funktionelle Aktivierung zu einem erhöhten Energiebedarf führt. Allerdings stellten bereits 1986 Fox und Raichle in einer grundlegenden Studie mit der Positronen-Emissions-Tomographie dar, dass der regionale Sauerstoffverbrauch ($r\text{CMRO}_2$) bei Stimulation um nur ca. 5% ansteigt, während der lokale Blutfluss ($r\text{CBF}$) um ca. 30% ansteigt. Die physiologische Begründung dieser Dissoziation zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffmetabolismus ist weiterhin kontrovers (Buxton et al., 98; Lauritzen, 01), die Tatsache ist jedoch in vielen Studien belegt und ist im Einklang mit dem in der Nahinfrarot-Spektroskopie gefundenen typischen Antwortverhalten. Der Abfall der $[\text{deoxy-Hb}]$ erklärt sich also durch den disproportional großen Abtransport bei nur geringer lokaler Entstehung von $[\text{deoxy-Hb}]$. Dieser lokale $[\text{deoxy-Hb}]$ -Abfall stellt auch die Grundlage der BOLD-Kontrast-MRT dar, bei der das paramagnetische deoxy-Hb als endogenes Kontrastmittel verstanden werden kann.

Der $[\text{oxy-Hb}]$ -Anstieg ist in Relation zum $[\text{deoxy-Hb}]$ -Abfall ungefähr dreimal größer, so dass ein Anstieg des Gesamt-Hb als Maß des korpuskulären Blutvolumens gemessen wird. Eine Zunahme des zerebralen Blutvolumens im aktivierten Hirnareal ist ebenfalls in zahlreichen funktionellen Studien mit verschiedenen Techniken belegt (Mandeville et al., 01).

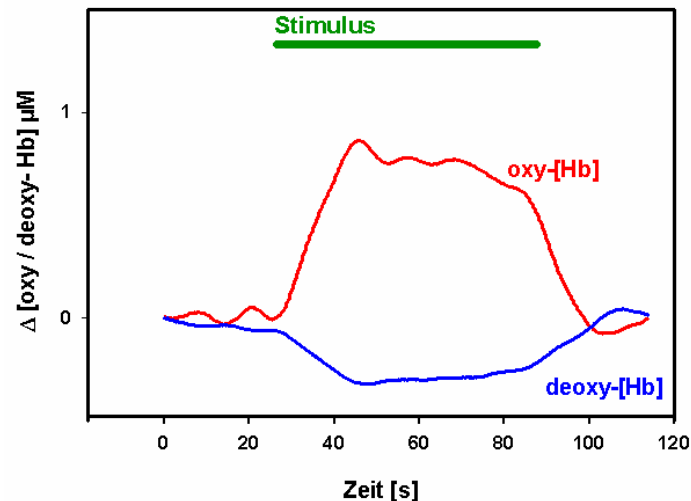


Abbildung 5: NIRS-Antwort bei visueller Stimulation

Mit einer Latenz von 5-7s nach Stimulationsbeginn kommt es zu einem relativen, lokalen Anstieg der [oxy-Hb] und spiegelbildlichen Abfall der [deoxy-Hb] geringerer Dimension.

3.1.2 Visuell Evozierte Potentiale (VEP)

Die externe Stimulation des visuellen Systems durch adäquate Reizung der Netzhautrezeptoren führt zu einer neuronalen Antwort, die bei entsprechender Mittelungstechnik an der Schädeloberfläche mit Amplitudenmaximum über den okzipitalen Regionen abgeleitet werden kann. Dieses Summenpotential, dessen einzelne Komponenten durch bestimmte Latenz, Amplitude, Polarität und Topographie charakterisiert sind, zeigt eine Abhängigkeit von speziellen Reizparametern und Ableitpositionen.

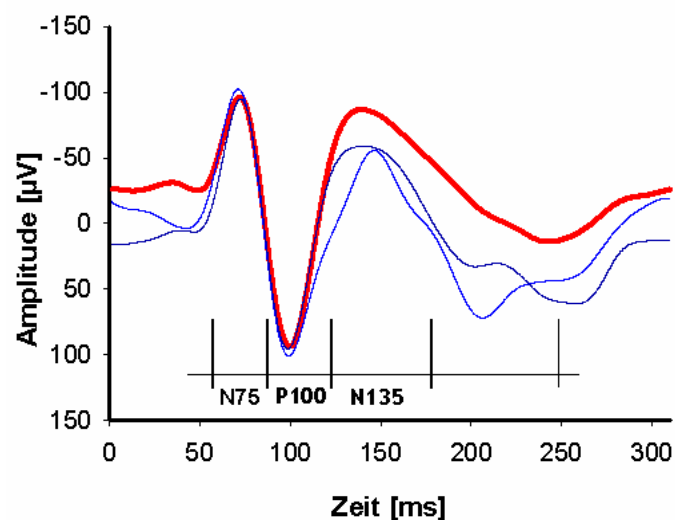


Abbildung 6: VEP

Die Abbildung stellt Visuell Evozierte Potentiale mit den charakteristischen Komponenten N75, P100 und N135 dar.

Zur Entstehung des Oberflächen-VEPs tragen in erster Linie die im Rahmen der zentralen Informationsverarbeitung aktivierten postretinalen neuronalen Vorgänge bei. Die abgeleiteten Potentialänderungen stellen dabei eine komplexe Überlagerung exzitatorischer und inhibitorischer postsynaptischer Potentiale dar (IPSPs und EPSPs). Weiterhin tragen in geringerem Maße auch Aktionspotentiale und präsynaptische Ionen-Ströme zum gemessenen Summenpotential bei (Mitzdorf, 85). Die synchrone Aktivität neuronaler Populationen ist im Verlauf der anatomischen Bahn des visuellen System in Ausmaß und Stärke sehr verschieden. Es entstehen kleine „Ballungszentren“ synchroner elektrophysiologischer Aktivität, die als subkortikale und kortikale Generatoren bezeichnet werden (Pratt et al., 95)

Kommt es aufgrund anatomischer und prozessualer Gegebenheiten zu einer Ausrichtung eines solchen Generators Spannungsfeldes entstehen Dipole. Der VEP-Dipol der P100-Komponente ist ein nach okzipital positiv gerichteter, tangentialer Vektor, der die Summe aller in der Schrinde entstehenden Einzelvektoren darstellt. Es existieren unterschiedlich lokalisierte kortikale und subkortikale Generatoren des VEPs als Summenzentren der evozierten Aktivität, die in Kortexnähe als gerichtete Dipole in Erscheinung treten. Eine sichere Definition der anatomischen Quellposition ist bisher nicht bekannt.

3.1.2.1 Akquisition

Die adäquate Reizung des visuellen Systems erfolgt durch Änderung der Helligkeit (temporärer Kontrastwechsel) oder des Kontrastes (spatialer Kontrastwechsel).

Die unterschiedliche Funktion von Fovea und Peripherie der Retina in der Erfassung optischer Eindrücke bedingt verschiedene morphologische Strukturen mit entsprechend zentraler neuronaler Verarbeitung. Dabei sind zwei Zellsysteme, das parvozelluläre X-System (Rezeptoren: Zapfen) und das magnozellanuläre Y-System (Rezeptoren: Stäbchen), der Retina zu unterscheiden. Foveal befindet sich die höchste Zapfendichte mit höchstem Auflösungs- und Farberkennungsvermögen d.h. höchster Kontrastempfindlichkeit. Bei Kontraständerung kommt es zur Erregung der „On/Off“-Zentrum-Neuronensysteme, die foveal besonders dicht liegen und 1:1 (Rezeptor : Ganglienzelle) verschaltet sind. Peripher nimmt die Kontursensibilität mit der Anzahl der nachgeschalteten Ganglienzellen deutlich ab, die Bewegungsempfindlichkeit hingegen zu. Das VEP wird daher foveal vorwiegend durch örtlichen Kontrastwechsel über kleine Muster ausgelöst, während parazentral die amplitudeneffektivste Mustergröße mit der Exzentrizität zunimmt. Peripher werden vorwiegend helligkeitsinduzierte VEPs ausgelöst.

In der Klinik hat sich der durch Halliday 1983 eingeführte Schachbrett-Musterumkehrreiz

etabliert (Halliday, 83). Diese kontrastgebenden Reize werden in Abhängigkeit der Mustergröße hauptsächlich durch das parvozelluläre X-Zellsystem der Retina (Rezeptoren: Zapfen) zur Abbildung im visuellen Kortex gebracht (Lowitzsch, 91).

In unserer Studie benutzen wir ein radiäres Schachbrettmuster, das dem Auflösungsvermögen von Fovea und Peripherie der Retina angepasst war. Die Mustergröße erhöht sich hierbei graduell von zentral nach peripher und ermöglicht eine maximale Reizung von Stäbchen und Zapfen (Serenio et al., 95). Der visuelle Reiz entspricht dabei dem Wechsel zwischen den beiden reversen Schachbrettmustern, wobei, im Gegensatz zum Blitzlicht-VEP, die Gesamtlumineszenz konstant bleibt.

3.2 Die Sehbahn und der visuelle Kortex des Menschen

Grundlegende Untersuchungen zur neurovaskulären Kopplung und Studien zur Evaluierung neuer bildgebender Verfahren wurden am visuellen Kortex des Menschen durchgeführt. Auch diese Arbeit befasst sich mit Messungen des visuellen Kortex. Es soll daher an dieser Stelle ein kurzer Abriss der Neuroanatomie der Sehbahn und des visuellen Kortex folgen.

Die Hyperpolarisation der retinalen Photorezeptoren durch Beleuchtung wird durch synaptische Überträgerstoffe auf Folgeneurone weitergegeben. In der Retina werden dabei drei Ganglienzellsysteme unterschieden, die α -Zellen (10%) mit großen Zellkörpern und Dendritenfeldern, bilden das bereits erwähnte magnozellanuläre System (Y-System); dem gegenüber bilden die β -Zellen mit kleinen Zellkörpern und kleinen Dendritenfeldern (80%) das parvozelluläre System (X-System). Das dritte, kleinzellige W-Zellsystem besteht aus γ -Zellen, einer heterogenen Gruppe retinaler Zellen mit kleinen Somata, aber großen, spärlich verzweigten Dendritenfeldern, die ausnahmslos in das Mittelhirn projizieren.

Aufgrund der unterschiedlichen Größe der rezeptiven Felder dient das parvozelluläre System mit hoher räumlicher Auflösung der Musteranalyse und dem Farbsehen, das magnozellanuläre System dient aufgrund geringerer räumlicher Auflösung und phasischem Antwortverhalten auf Leuchtdichteänderungen dem Bewegungssehen. In den zentralen Projektionen über das Corpus geniculatum laterale zum primären visuellen Kortex wird diese funktionell-anatomische Unterteilung als anatomisches Korrelat einer Parallelverarbeitung unterschiedlicher visueller Stimuli beibehalten. Für das gesamte visuelle System, striär und extrastriär, gilt darüber hinaus das Prinzip der Retinotopie, also die kortikale Repräsentation anhand der räumlichen Beziehung der

retinalen Photorezeptoren, das erstmals in Zusammenhang mit Läsionsstudien an Patienten entdeckt und später auch tierexperimentell und im Rahmen funktioneller Studien (siehe Abbildung 7) (Tootell et al., 98) bestätigt werden konnte. Allein im Okzipitallappen existieren sechs dieser retinotopen Karten. Die systematische Einteilung der visuellen Hirnrindenareale in Area 17 (primäre Sehrinde) und Area 18-21 (höhere Assoziationsgebiete) folgt der älteren, zytotektonischen Nomenklatur von Brodmann. Die hierarchische Benennung der primären Sehrinde als V1 mit nachfolgenden Assoziationskortex mit V2-V5 basiert auf funktionellen Gesichtspunkten. V1 und V2 scheinen dabei bei der Verarbeitung aller retinalen Afferenzen beteiligt zu sein. V3 und V4 als Projektionsgebiet des parvozellulären Systems in der Area 18 und 19 nach Brodmann lokalisiert, sind spezifisch für die Wahrnehmung von Mustern und Farben. V5 (auch MT genannt) im Temporallappen lokalisiert, spricht über zentrale Projektion des magnozellulareren Systems auf visuelle Bewegungen und Tiefeninformationen an.

Zur räumlichen Korrelation mit anatomischen Strukturen ist bekannt, dass sich das Areal V1 in der Innenkante und Tiefe der Fissura calcarina erstreckt. Die folgenden visuellen Areale V2-V4 lagern sich posterior-inferior und posterior-superior an. Bezüglich der Größenausbreitung der einzelnen Areale besteht jedoch eine große interindividuelle und interhemisphärielle Variabilität. Ähnliches gilt für die Ausweitung der Fissura calcarina. Beim Primaten kommt dem Areal V1 eine Schlüsselrolle in der visuellen Informationsverarbeitung zu, da alle visuellen Impulse, die den visuellen Kortex erreichen, zunächst dieses Areal passieren (Felleman und Van Essen, 91). Dieser „Routing“-Funktion ist wahrscheinlich auch der komplexe, striäre (lat.: striata, dt: gestreift) Aufbau des primären visuellen Kortex (Synonym: V1) zuzuschreiben. Verschiedene aufsteigende und absteigende Inputs und Outputs sind dabei anatomisch in unterschiedlichen Schichten lokalisiert. Tatsächlich sind bisher 11 Schichten des striären Kortex (1, 2, 3, 4A, 4B, 4Ca, 4Cb, 5A, 5B, 6A und 6B), im Gegensatz zum sechsschichtigen Aufbau in den meisten neokortikalen Arealen, bekannt.

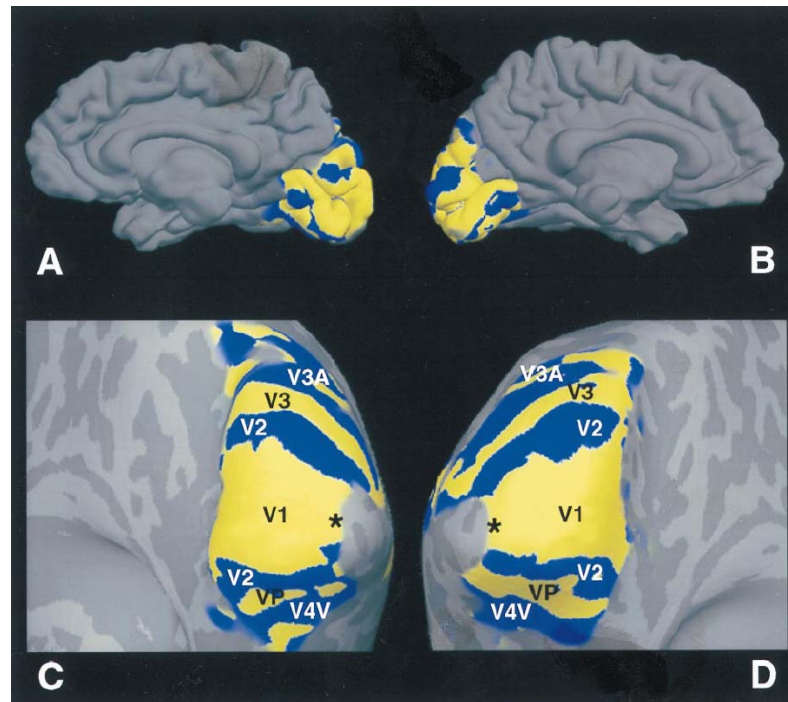


Abbildung 7: Retinotopie Karten des humanen primären visuellen Kortex.

A und B zeigen die mediale Ansicht beider Hemisphären entsprechend eines Sagittalschnitts auf Höhe des Interhemisphärenspalts. C und D zeigen eine höhere Auflösung der einzelnen Areale am entfalteten Gehirn. Es zeigt sich eine bilaterale Präsentation aller primär visuellen Areale. Die Markierung * kennzeichnet die foveale Repräsentation (Abb. entnommen und adaptiert aus Tootell et al., 98).

3.3 Spezielle Methodik

3.3.1 Versuchsbeschreibung

Alle Experimente wurden in einem lärmabgeschirmten, abgedunkelten Raum durchgeführt, in dem die Probanden in einer Entfernung von einem Meter zum Bildschirm in einem bequemen Sessel saßen.

3.3.1.1 Stimuli

Stimuli entsprachen einem radiär angeordneten Kontrastumkehr-Schachbrettmuster weißer und schwarzer Felder, deren Größen dem retinalen Auflösungsvermögen angepasst waren und das mit einer Frequenz von 3,1 Hz wechselte.

Das Schachbrettmuster wurde von einem 17-Zoll-Monitor generiert und entsprach einer Stimulation des gesamten Gesichtsfeldes (Ganzfeldstimulation). Bildwechsel wurden von einem externen Impuls-Generator (Function Generator, Voltcraft®, UNIVERSAL-SYSTEM, MS-9140) getriggert, dessen Impulse in separaten Kanälen der EEG- und NIRS-Aufzeichnung koregistriert wurden. Die Triggerfrequenz differierte leicht interindividuell (3,1 Hz +/- 0,5 Hz), war jedoch für jeden Probanden konstant.

3.3.1.2 Stimulationsprotokoll

Die Ruhekondition entsprach einem zentralen, weißen Kreuz auf schwarzem Untergrund. Die Stimulationsphase und Ruhekondition wechselten alle 60 s. Das Experiment war nach 15 Durchläufen beendet. Dies entspricht einer Gesamtzeit des Experiments von 30 min.

Die Untersuchten wurden aufgefordert, über die gesamte Stimulationsphase ein zentrales Kreuz zu fixieren. Während der Ruhephase sollte analog ein weißes Kreuz auf schwarzem Untergrund fixiert werden. Alle Untersuchten durchliefen 13 bis 15 Blöcke, so dass nur die ersten 13 Blöcke in die Auswertung einbezogen wurden. Das Stimulationsprotokoll wird in Abbildung 8 verdeutlicht.

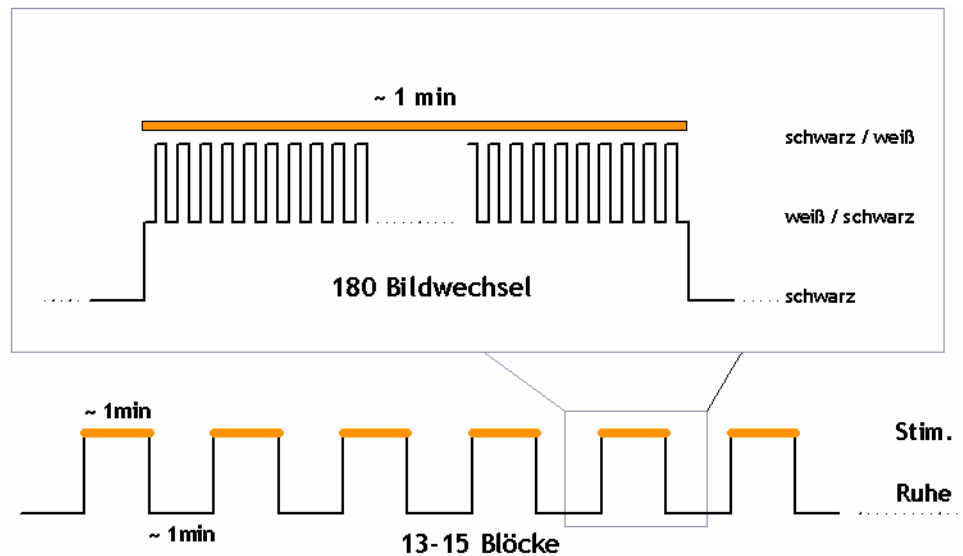


Abbildung 8: Stimulationsprotokoll des Experiments

Das Experiment umfasste 15 Stimulationsblöcke von jeweils 60 s Dauer. Zwischen diesen Blöcken sollte ebenfalls für die Dauer von 60 s ein weißes Kreuz auf schwarzem Untergrund fixiert werden (Ruhekondition). Bei einer Musterumkehr-Frequenz von 3 Hz ergaben sich 180 VEP-Antworten pro Stimulationsblock. Alle Untersuchten durchliefen 13 bis 15 Blöcke. Die Gesamtzeit des Experiments betrug somit zwischen 26 min und 30 min. (modifiziert Obrig, 02)

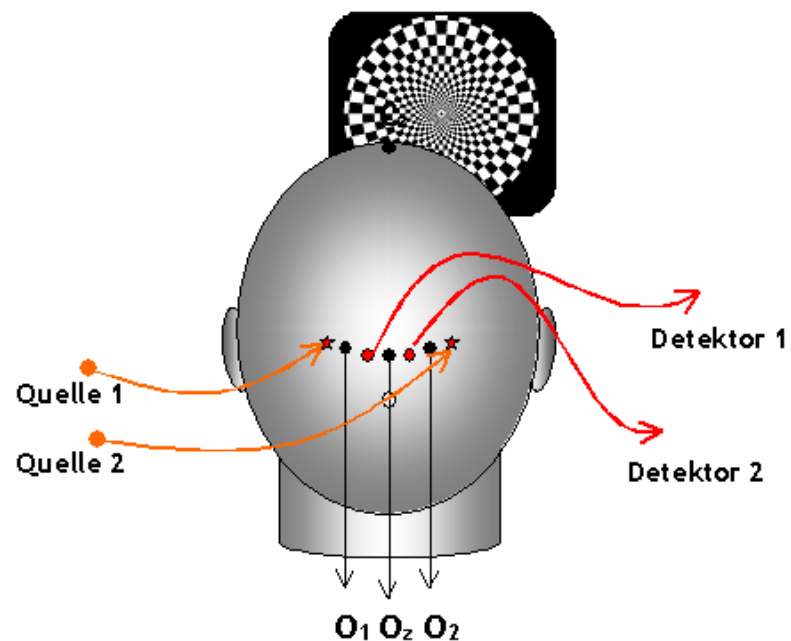


Abbildung 9: Darstellung der Elektroden- und Optodenpositionen über dem okzipitalen Kortex.

Positionen O₁, O₂ und O₂ entsprechen dem internationalen 10-20-System. Quell- und Detektoroptode sind auf horizontaler Linie medial und lateral der O₁- und O₂-Elektroden angebracht (modifiziert Obrig, 02).

3.3.1.3 EEG-Messung

EEG-Messungen wurden mit einem 32 Kanal-EEG der Firma Schwarzer (München) durchgeführt. Für die Ableitung wurden Ag/AgCl-Sinterelektroden der Firma Schwarzer (München) mit einem Durchmesser von 6 mm verwendet.

Elektroden wurden nach gründlicher Entfettung und Entfernung der obersten Epithelschicht der Kopfhaut auf O_z , O_1 und O_2 entsprechend der Internationalen 10-20-Klassifikation positioniert und gegen eine Referenz auf F_z gemessen (siehe Abbildung 9). Simultan wurde ein Elektrokulogramm (EOG) koregistriert. Zum verbesserten Haut-Elektroden-Kontakt wurde eine Elektrodenpaste eingesetzt. Übergangswiderstände wurden vor Beginn der Messung überprüft und gegebenenfalls auf Werte unter 5 k Ω korrigiert. Die Erdungselektrode war an der Stirn angebracht.

Die Grundabtastrfrequenz betrug 1000 Hz, untere und obere Frequenzfilter waren auf 0,3 Hz und 70 Hz eingestellt. Zusätzlich wurde ein 50 Hz-Filter aktiviert. Die Empfindlichkeit, bzw. Verstärkung der EEG-Daten, wurde auf den Faktor 100 eingestellt.

3.3.1.4 NIRS-Messung

Optische Signale wurden bei vier Wellenlängen mit einem kommerziell erhältlichen Frequenzdomänen-Spektrometer (Imagent ISS Inc. Champaign, Illinois, USA), das sowohl Intensitätsänderungen als auch Phasenverschiebungen zwischen appliziertem und detektiertem Licht an zwei voneinander unabhängigen Lokalisationen erfasst, gemessen.

In der genutzten Spezifikation benutzt das ISS-Gerät vier gepulste Laserdioden, um monochromatisches Licht der Wellenlängen 750 nm, 780 nm, 810 nm und 830 nm zu erzeugen. Die Frequenzmodulation zur Ermittlung der mittleren Laufzeit ($\langle t \rangle$) durch Messung der Phasenverschiebung ($\Delta\Phi$) der Modulationswelle beträgt 110 MHz.

Über Glasfaserbündel wird das Licht zum Messort geleitet, wo es auf die Kopfhaut auftrifft. Die Empfängeroptode nimmt das aus der Kopfhaut austretende Licht auf und leitet es über ein Glasfaserbündel zum Messgerät.

Die Lichtleiter waren auf einer horizontalen Linie durch O_z lokalisiert, wobei die Quelloptode jeweils 1,5 cm und die Detektoroptode 4,5 cm von der Mittellinie entfernt und somit um die lateralen Elektroden (O_1 , O_2) zentriert waren (siehe Abbildung 9). Der Interoptodenabstand betrug 3 cm. Vor Beginn der Messung wurde versucht, eine möglichst gute optische Kopplung zu erreichen, um die detektierten Lichtintensitäten zu maximieren. Die Fixierung und das Scheiteln der stark absorbierenden Haare erlauben es, einen guten und stabilen Hautkontakt zu erreichen. Daten wurden mit einer Frequenz von 5 Hz aufgenommen.

3.3.1.5 Probanden

Innerhalb der Studie wurden 15 Probanden (acht weiblich, sieben männlich) untersucht. Es wurden nur Probanden eingeschlossen, die anamnestisch unauffällig in Bezug auf neurologische und insbesondere Kopfschmerzerkrankungen waren. Das Durchschnittsalter der Probanden lag bei 26 Jahren (Standardabweichung 2,1 Jahre).

Alle Probanden hatten einen normalen Visus oder normalen Visus cum correctione. Die Studie wurde mit Zustimmung der Ethikkommission der Charité durchgeführt. Die Probanden erhielten eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

3.3.2 Datenanalyse

3.3.2.1 EEG-Daten

3.3.2.1.1 Filter

Filter dienen dazu, selektiv Anteile von Rohsignalen der Analyse zugänglich zu machen, insbesondere das Signal-Rausch-Verhältnis durch Elimination physiologischen und gerätebedingten Rauschens zu verbessern.

Nachdem bereits in der Aufzeichnung ein Frequenzband zwischen 0,3 Hz und 70 Hz, die als untere und obere Grenzfrequenz definiert waren, selektiv verstärkt wurde, wurden die EEG-Daten offline erneut mit einem low-pass Butterworth Filter von 30 Hz gefiltert, der Signale mit einer Frequenz ≥ 30 Hz abschwächt. Die Filter Power, als Maß dieser Abschwächung, betrug 4.

3.3.2.1.2 Average

Die Messgröße dieses Experiments war der Amplitudenverlauf der VEP-Komponenten sowohl innerhalb der Stimulationsphase als auch über alle Stimulationsphasen. Dazu wurden die Daten in sukzessiven Blöcken von jeweils 15 oder 180 Antworten gemittelt (VEP15 und VEP180). Bei einer Stimulationsfrequenz von 3 Hz ergaben sich somit 12 VEP-Abschnitte à 15 gemittelten Antworten, die den Verlauf eines Stimulationsblockes darstellen. Ein VEP-Block à 180 gemittelten Antworten stellt verglichen mit den folgenden VEP180 der Stimulationsphasen, den Verlauf über alle 15 Durchgänge (bzw. Stimulationsphasen) dar. Analog wurden die Ruhephasen analysiert, die als Baseline für die VEP-Mittelwerte dienten.

3.3.2.1.3 *VEP-Komponenten*

Da nur Probanden mit normalen P100-Latenzen eingeschlossen wurden und Latenz keine untersuchte Messgröße dieser Studie war, wurde die P100-Amplitude auf 100 ms normiert. Die Latenzen der anderen VEP-Komponenten lagen ebenfalls im normalen Referenzbereich :

N75: 70,3 ms \pm 3,6; **N135:** 139,2 ms \pm 6,2; (Mittelwert \pm Standardabweichung).

Zur Quantifizierung der Amplituden der einzelnen VEP-Komponenten und deren Änderung über die Zeit wurden die folgenden Parameter bei allen Probanden und allen Blöcken ermittelt:

N75P100: Differenz zwischen dem Maximum bei 80-120 ms und dem Minimum bei 60-90 ms

P100N135: Differenz zwischen dem Maximum bei 80-120 ms und dem Minimum bei 110-190ms

Diese Zeitfenster wurden aus einer verwandten Studie von Afra und Mitarbeitern übernommen (Afra et al., 98). Eine geringe Verkleinerung der Zeitfenster, wie sie in anderen Studien genutzt wurde, führte zu keiner qualitativen Änderung der Ergebnisse.

3.3.2.1.3.1 *Bestimmung der VEP-Amplitude*

Die Amplitudenwerte wurden pro Proband nicht nur als absolute Werte (Differenz aus Maximum und Minimum), sondern auch als prozentualer Anteil der mittleren Amplitude über alle Durchgänge berechnet. Dazu wurde zunächst das Mittel aller Amplituden (VEPall) an jede Einzelantwort, entsprechend VEP15 und VEP180, in folgenden Zeitfenstern angepasst:

von 60-120 ms korrespondierend mit N75P100

von 80-190 ms korrespondierend mit P100N135 und

von 40-210 ms korrespondierend mit allen drei VEP-Komponenten.

Dieser Algorithmus wird in der weiteren Darlegung der Auswertestrategien als Fit-Algorithmus bezeichnet.

Diese Analyseschritte sind noch einmal in Abbildung 10 verdeutlicht.

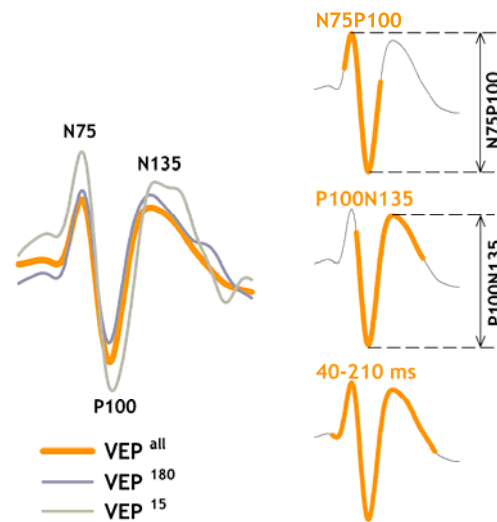


Abbildung 10: Auswertung der VEP-Komponenten

Im linken Teil der obigen Abbildung sind drei VEPs aus unterschiedlichen Mittelungen dargestellt; orange: Mittel über alle Antworten und über alle Stimulationsphasen ($n_{\max}=2700$); dunkelgrau: Mittel über 180 Antworten innerhalb eines Stimulationsblockes; hellgrau: Mittel über 15 Antworten, das entspricht 1/12 der Antworten einer Stimulationsphase. Im rechten Teil der Abbildung sind die verschiedenen Zeitintervalle dargestellt, die für den Fit-Algorithmus ausgewählt wurden und bestimmte Komponenten des VEPs einschließen (modifiziert Obrig et al., 02).

Zusammenfassend wurden die Daten bezüglich der zu untersuchenden Habituationseffekte auf zwei Zeitskalen analysiert:

- Habituation innerhalb des Stimulationsblockes (VEP15)
- Habituation über alle sukzessiven Blöcke (VEP180)

3.3.2.2 Vaskuläre Daten

Dieser Abschnitt erläutert die verschiedenen Schritte der Zeitverlauf- und Amplitudenauswertung der Oxygenierungsparameter $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ und $\Delta[\text{deoxy-Hb}]$.

Die gemessenen Phasen- und Intensitätsänderungen wurden entsprechend des in Kapitel 3.1.1.2 beschriebenen Algorithmus in Konzentrationsänderungen von oxy-Hb und deoxy-Hb konvertiert. Zur besseren Vergleichbarkeit mit den VEP-Daten wurden die vaskulären Daten, die mit einer Frequenz von 5 Hz aufgenommen wurden, auf eine Stimulusfrequenz von 3 Hz digital „gesampelt“. Um Artefakte durch langsame hämodynamische Oszillationen, die in keinem Zusammenhang zum Stimulus stehen, zu minimieren, wurden die Daten mit einem Hochpassfilter $>0,1$ Hz gefiltert. Analog zu dem VEP^{all} wurde bei den vaskulären Daten das individuelle Mittel über alle Stimulationsblöcke gebildet.

3.3.2.2.1 *Habituation über alle Stimulationsblöcke*

Um eine potentielle Abschwächung der vaskulären Antwort-Amplituden über alle Stimulationsblöcke zu ermitteln, wurde das Mittel über alle Blöcke in die Einzelantworten pro Stimulationsblock gefittet und die Einzelantworten entsprechend als prozentualer Wert vom Mittel angegeben. Dies ist auf einer anderen Zeitskala vergleichbar mit der unter 3.3.2.1 ausgeführten Analyse der EEG-Daten. In Abbildung 11 soll dies noch einmal verdeutlicht werden.

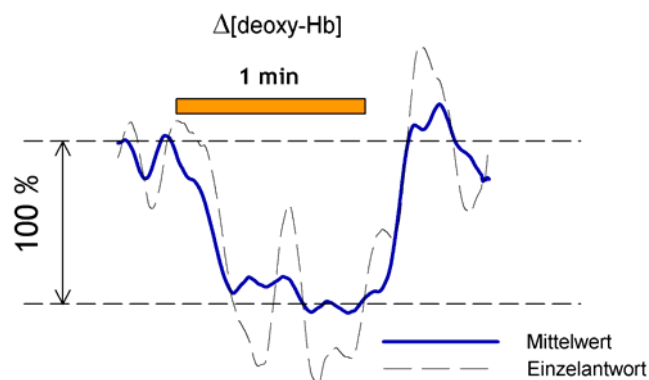


Abbildung 11: Auswertung der vaskulären Antwort ($\Delta[\text{deoxy-Hb}]$)

In der Abbildung sind $[\text{deoxy-Hb}]$ -Verläufe am okzipitalen Kortex innerhalb einer einminütigen visuellen Stimulationsphase mit typischem Abfall durch Steigerung des regionalen Blutflusses dargestellt. Schwarz: Einzelantwort innerhalb einer Stimulationsphase von 60 s; blau: Mittel über alle $[\text{deoxy-Hb}]$ -Verläufe während der Stimulation eines Experiments. In dem Fit-Algorithmus werden beide Kurven einander angepasst und die Abweichung der Einzelantwort vom Mittel als prozentualer Wert angegeben (modifiziert Obrig et al., 02).

3.3.2.2.2 *Habituation innerhalb des Stimulationsblockes*

Um die Habituation innerhalb des Stimulationsblocks zu beurteilen, wurden die Daten erneut in Abschnitte zu je 15 Stimuli unterteilt (ca. 4,8 s). Dies erlaubt einen Vergleich mit den VEP15-Daten.

(Die Nomenklatur dieser Arbeit: Ein Zyklus besteht aus Stimulations- und Ruhephase von je einer Minute Dauer. Beide können in jeweils 12 Abschnitte zu je 15 Stimuli unterteilt werden.)

3.3.2.3 *Kopplungsanalyse*

Diese Studie untersucht Habituationseffekte bei repetitiver Schachbrettstimulation auf zwei verschiedenen Zeitskalen. Zum einen innerhalb des Stimulationsblockes, zum anderen über alle Stimulationsblöcke.

Da elektrophysiologische und vaskuläre Antworten simultan gemessen wurden, ergibt sich die Möglichkeit, deren Beziehung, also die neurovaskuläre Kopplung, zu untersuchen.

Der hier eingeführte **Kopplungsindex CI** (engl: Coupling Index) ist durch folgende Ratio definiert:

$$CI \left[\frac{\mu M}{\mu V} \right] = \frac{\Delta(\text{vaskuläre Parameter})}{\Delta(\text{Amplitude der VEP – Komponente})}$$

Da die Einheit der vaskulären Daten μM entspricht und die VEPs in μV gemessen werden, erhält der CI die Einheit $\mu M/\mu V$.

Diese Ratio nimmt ein lineares Verhältnis zwischen der vaskulären Antwort und den elektrophysiologischen Parametern an. Diese Hypothese kann jedoch nicht definitiv mit dem vorgestellten Experiment bestätigt werden. Der Habituationseffekt, der sowohl in den elektrophysiologischen als auch den vaskulären Parametern gefunden wurde, ermöglicht jedoch eine grobe Einschätzung dieser Annahme.

Die Kopplungsanalyse enthält drei Schritte, die im Folgenden dargelegt werden:

- 1) Die mittleren Amplituden der vaskulären Parameter und der VEP-Komponenten N75P100 bzw. P100N135 werden ermittelt und auf Habituationseffekte innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes untersucht.
- 2) Alle Antworten werden zum jeweiligen Mittel in Relation gesetzt. Dazu werden alle Mittel als 100% (Mittel der vaskulären Amplituden und VEPall) angenommen und die Habituation in Prozent vom Mittel angegeben.
- 3) Um eine generelle Aussage bezüglich der Korrelation machen zu können, wurden in diesen normalisierten Daten Korrelationskoeffizienten zwischen den verschiedenen Parametern pro Individuum gebildet. Dabei wurden die ersten 13 Zyklen, bestehend aus Stimulations- und Ruhephase, berücksichtigt. Dies ergibt insgesamt 312 Abschnitte à 15 Stimuli, was einer Zeit von 4,8 s pro Abschnitt entspricht.

Diese Koeffizienten beweisen allerdings nicht das lineare Verhältnis zwischen den Parametern. Die ermittelten Koeffizienten müssten durch eine Studie, die verschiedene Stimuli verwendet, die sich zum Beispiel durch ihre Präsentationsfrequenz unterscheiden, bestätigt werden. Sie geben eher Auskunft über die Qualität der Daten und welcher Vergleich am ehesten zur Bestimmung des Kopplungs-Index herangezogen werden kann.

3.3.3 Statistik

3.3.3.1 Über alle Individuen

Um statistisch signifikante Unterschiede innerhalb und über alle Stimulationsblöcke zu detektieren, wurde eine ANOVA (engl.: analysis of variance) für wiederholte Messungen, die einfache Unterschiede zwischen dem ersten Wert (für die vaskulären Antworten dem zweiten Wert) und allen folgenden untersucht, angewendet. Da dies keinen statistisch signifikanten Unterschied über alle Blöcke aufzeigte, wurden ebenfalls multiple t-Tests, die den ersten Block mit allen anderen verglichen, angewendet. Dies verletzt zwar die Regel, den t-Test als Post-Hoc-Test nur anzuwenden, wenn die ANOVA ein Signifikanzniveau unter 0,05 erreicht; es sollte aber auch nach Habituationseffekten dicht an der statistischen Signifikanzgrenze gesucht werden ($p < 0,05$; 11 Freiheitsgrade). Abschließend wurde die Differenz zwischen dem ersten (für die vaskulären Daten dem dritten) und dem letzten Abschnitt innerhalb des Stimulationsblockes mittels t-Test untersucht (erstes vs. letztes VEP15; dritter vs. letzter Abschnitt der vaskulären Antwort).

3.3.3.2 Innerhalb eines Individuums

Um statistisch signifikante Unterschiede zwischen dem ersten VEP-Abschnitt (erstes VEP15) und dem letzten VEP-Abschnitt (letztes VEP15) zu ermitteln, wurden gepaarte t-Tests über die sukzessiven 13 Stimulationsblöcke angewandt. Die Habituation der vaskulären Daten wurde analog auf Signifikanz untersucht. In Anbetracht der vaskulären Latenz wurde dazu allerdings der dritte anstatt des ersten Abschnitts während Stimulation gegen den letzten getestet. Zur Berechnung wurde die Software Matlab[®] 5.3 (The Math Work Inc.) mit zum Teil vorhandenen Auswerteprogrammen benutzt. Die ANOVA-Analyse wurde mittels SPSS[®] 7.5 (SPSS Inc.) durchgeführt.

4 Ergebnisse

Das Mittel der vaskulären und elektrophysiologischen Daten über alle 12 Probanden ist in Abbildung 12 dargestellt.

Drei Probanden wurden von der Analyse ausgeschlossen, da entweder NIRS- oder EEG-Messungen stark mit Artefakten überlagert waren, ein ausgeprägter Baseline-Shift oder P100-Varianten auftraten (physiologische W-Form).

Die Ergebnisse der Oxygenierungsmessungen, in den oberen beiden Graphen dargestellt, zeigen einen Abfall in [deoxy-Hb] und einen spiegelbildlichen Anstieg von [oxy-Hb], dessen Amplitude ungefähr um den Faktor drei größer ist. Diese Ergebnisse entsprechen den in bisherigen Aktivierungsstudien beschriebenen Oxygenierungsänderungen über funktionell aktivierten Kortexarealen (Obrig und Villringer, 97; Heekeren et al., 97).

Die Oxygenierungsänderungen, die aus der Phasenverschiebung berechnet wurden (siehe 3.1.1.3.1, graue Symbole) zeigen im Gegensatz zu den aus Intensitätsänderungen errechneten Werten (farbige Symbole) eine größere Amplitude; das Rauschen ist jedoch insbesondere für den Parameter [deoxy-Hb] im Vergleich größer.

Im unteren Graphen sind die beiden VEP-Komponenten N75P100 und P100N135 als Mittel von jeweils 15 Stimuli dargestellt. Bereits in dieser Darstellung bildet sich der unterschiedliche Verlauf beider Komponenten ab.

Während sich zu Beginn eines jeden Stimulationsblockes ein Maximum für die P100N135 ergibt, fällt die Amplitude innerhalb des Stimulationsblockes deutlich ab. Für die N75P100-Amplitude zeigt sich nach Stimulationsbeginn ein langsamer Anstieg bzw. ein Plateau über den Stimulationsblock. Die Baseline-Werte um 5-6 μV resultieren aus der Analysestrategie (Amplitudenmaximum minus Amplitudenminimum) und entsprechen der Größenordnung des physiologischen Rauschens gefilterter Daten.

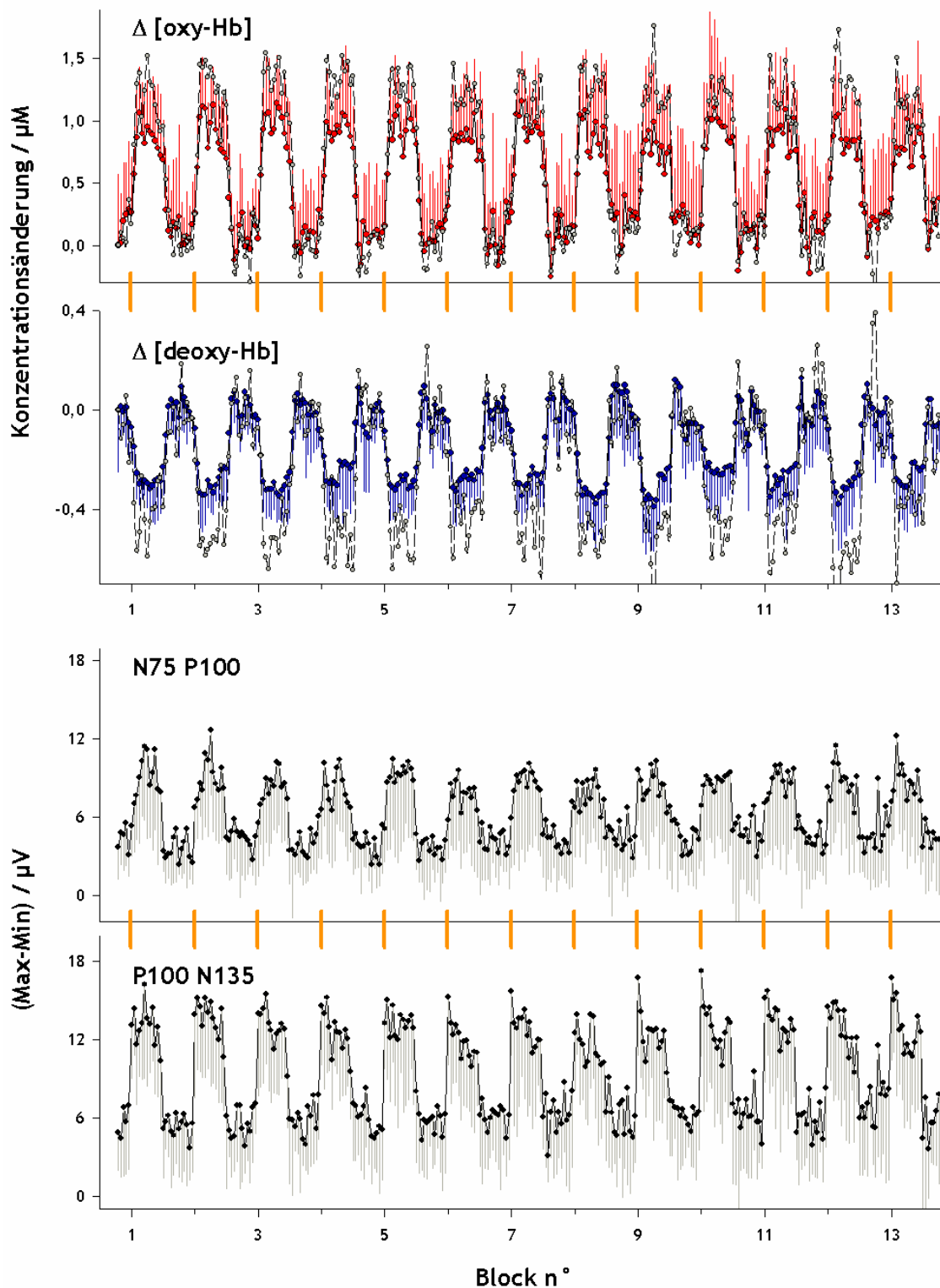


Abbildung 12: Mittel über 12 Probanden

Der obere Graph zeigt die vaskuläre Antwort bzw. den Anstieg von [oxy-Hb] und den Abfall von [deoxy-Hb] unter visueller Stimulation. Farbige Punkte kennzeichnen die Werte, die aus Intensitätsänderungen, graue Punkte die Werte, die aus Phasenverschiebung errechnet wurden. Die orangen Markierungen signalisieren den Beginn einer einminütigen Stimulationsphase. Die beiden unteren Graphen zeigen den Verlauf der VEP15-Amplituden, bestimmt anhand der Differenz zwischen Maximum und Minimum im entsprechenden Zeitfenster (siehe .Abbildung 10). In den Ruhephasen bildet sich Baselineaktivität ab, so dass in der Differenz keine Nullwerte erreicht werden (modifiziert Obrig et al., 02).

4.1 Habituation über alle Blöcke

In der Abbildung 13 sind die Amplitudenverläufe über alle Blöcke (je 180 Stimuli, ca. 58 s) mit Standardabweichungen dargestellt. Die Werte sind als Prozentsatz des Mittelwertes, nach dem in Kapitel 3.3.2.1.3.1 beschriebenen Fit-Algorithmus, errechnet und angegeben. Zur besseren Verlaufsbeurteilung wurde der Wert des ersten Stimulationsblockes 100% gleichgesetzt.

Während die relativen Amplituden beider VEP-Komponenten über die ersten sechs Blöcke abnehmen, lässt sich bei den vaskulären Parametern dieser Verlauf nicht zeigen und auch kein Trend erkennen. In der ANOVA-Analyse ergab sich weder für die VEPs noch für die vaskulären Parameter eine statistische Signifikanz.

Der Amplitudenverlauf der elektrophysiologischen Parameter ergibt jedoch einen Trend zum Amplitudenabfall und somit Habituation über die Gesamtzahl aller Stimulationsblöcke.

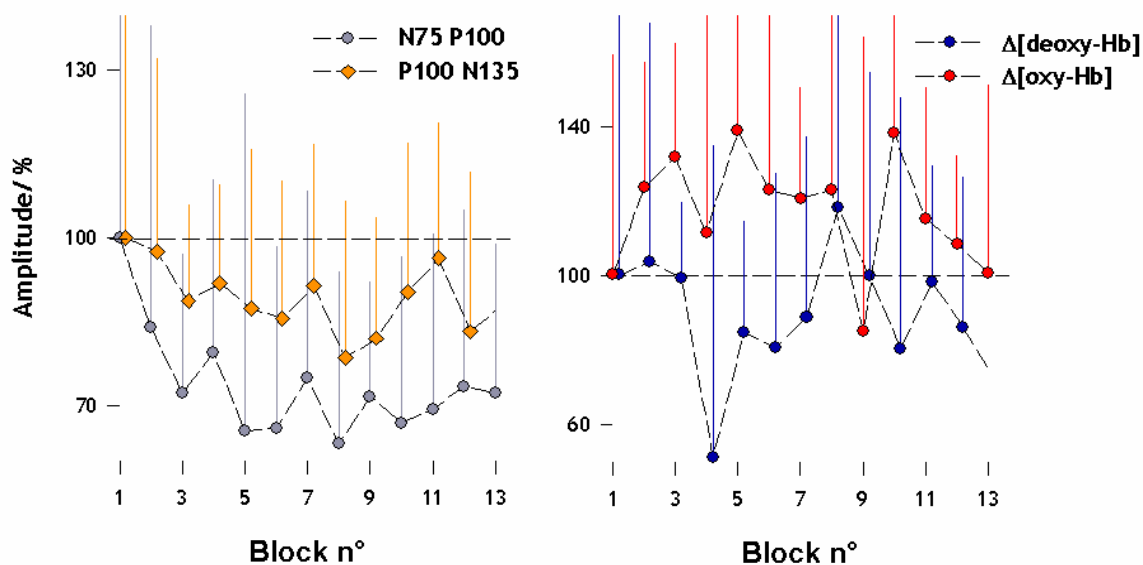


Abbildung 13: Amplitudenverlauf der VEP 180 relativ zum ersten Stimulationsblock (links) und Amplitudenverlauf der Oxygenierungsparameter über alle Stimulationsblöcke (rechts)

Für die elektrophysiologischen Parameter zeigt sich ein Trend hinsichtlich eines Amplitudenabfalls, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht. (p-Werte >0.05 entsprechend der ANOVA-Analyse) (modifiziert Obrigt et al., 02).

4.2 Habituation innerhalb des Stimulationsblockes

Die Oxygenierungsänderungen innerhalb des Stimulationsblockes sind in Abbildung 14 dargestellt. Es handelt sich dabei um das typische Muster der [oxy-Hb] und [deoxy-Hb]-Änderungen, wie sie aus anderen funktionellen Aktivierungsstudien der NIRS bekannt sind. [oxy-Hb] und [deoxy-Hb] erreichen ihr jeweiliges Maximum bzw. Minimum dabei entsprechend der Latenz der vaskulären Antwort 5-8 s nach Stimulationsbeginn, wobei [oxy-Hb] einen gering steileren Anstieg zeigt. Beide Parameter zeigen eine Abschwächung ihrer Antwortamplitude während des Stimulationsblockes. Ein initiales „Overshoot“-Phänomen mit anschließendem Plateau ergibt sich nur für den [oxy-Hb]-Verlauf, im [deoxy-Hb]-Verlauf zeigt sich ein initiales Minimum, das von einem kontinuierlichen Anstieg gefolgt wird.

Nach Beendigung der Stimulation zeigt sich eine kurzzeitige Gegenregulation mit „Undershoot“-Phänomen im [oxy-Hb] und „Overshoot“-Phänomen im [deoxy-Hb], welches in den [deoxy-Hb]-Verläufen prominenter ist. Neben den systematischen Unterschieden bezüglich der Amplitudengröße lassen sich diese Verläufe sowohl in den Daten, die aus Intensitätsänderungen, als auch in den Daten, die durch Phasenverschiebung errechnet wurden, erkennen.

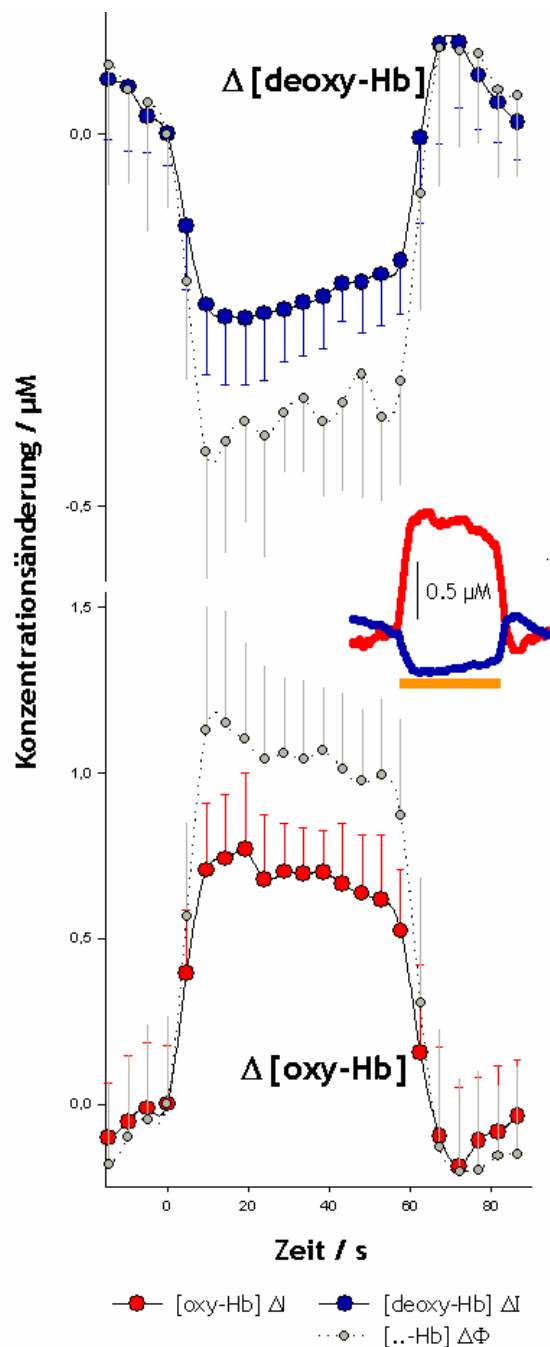


Abbildung 14: Mittel der Oxygenierungsparameter über alle Probanden und alle Blöcke.

Es zeigt sich ein Anstieg von $[\text{oxy-Hb}]$ und ein Abfall von $[\text{deoxy-Hb}]$ unter Stimulation. Die grauen Symbole kennzeichnen die Werte, die aus Phasenverschiebungsdaten errechnet wurden (modifiziert aus Obrig et al., 02)

Analog zeigt Abbildung 15 die Verläufe der elektrophysiologischen Daten innerhalb eines Stimulationsblockes. In der oberen Reihe sind die relativen Amplitudenverläufe für die N75P100- und P100N135-Amplituden sowohl als relative Werte der Amplitudendifferenz (Max-Min) entsprechend des Zeitfensters als auch als Ergebnisse des Fit-Algorithmus innerhalb des 40-120 ms Zeitfensters nach Stimulusbeginn dargestellt.

Die beiden unteren Graphen verdeutlichen die generelle Datenübereinstimmung der Amplitudenverläufe bei Berechnung über den Fit-Algorithmus (Kästchen) zum einen und der

Differenz aus Maximum und Minimum der Komponenten zum anderen (Kreise). Der Habituationseffekt ist dabei in den Daten, die per Fit-Algorithmus ausgewertet wurden, geringfügig prominenter.

Die deutliche Habituation der P100N135-Amplitude bestätigt Ergebnisse anderer Publikationen (Afra et al., 98), für die N75P100-Amplitude fanden wir jedoch einen abweichenden Verlauf, der einen initialen Amplitudenanstieg über ca. 10 s und nur über die letzten 10 s des Stimulationsblockes eine Habituation zeigte. Die Daten, die alle drei Komponenten beinhalten (40-210 ms nach Schachbrettkkehr), zeigen den gleichen Verlauf wie die P100N135-Amplitude. Dieser „globale Fit“ wurde eingeführt, um beste Vergleichbarkeit zwischen den elektrophysiologischen und vaskulären Daten, die zeitlich nicht entsprechend den VEP-Komponenten aufgelöst werden können, zu ermöglichen.

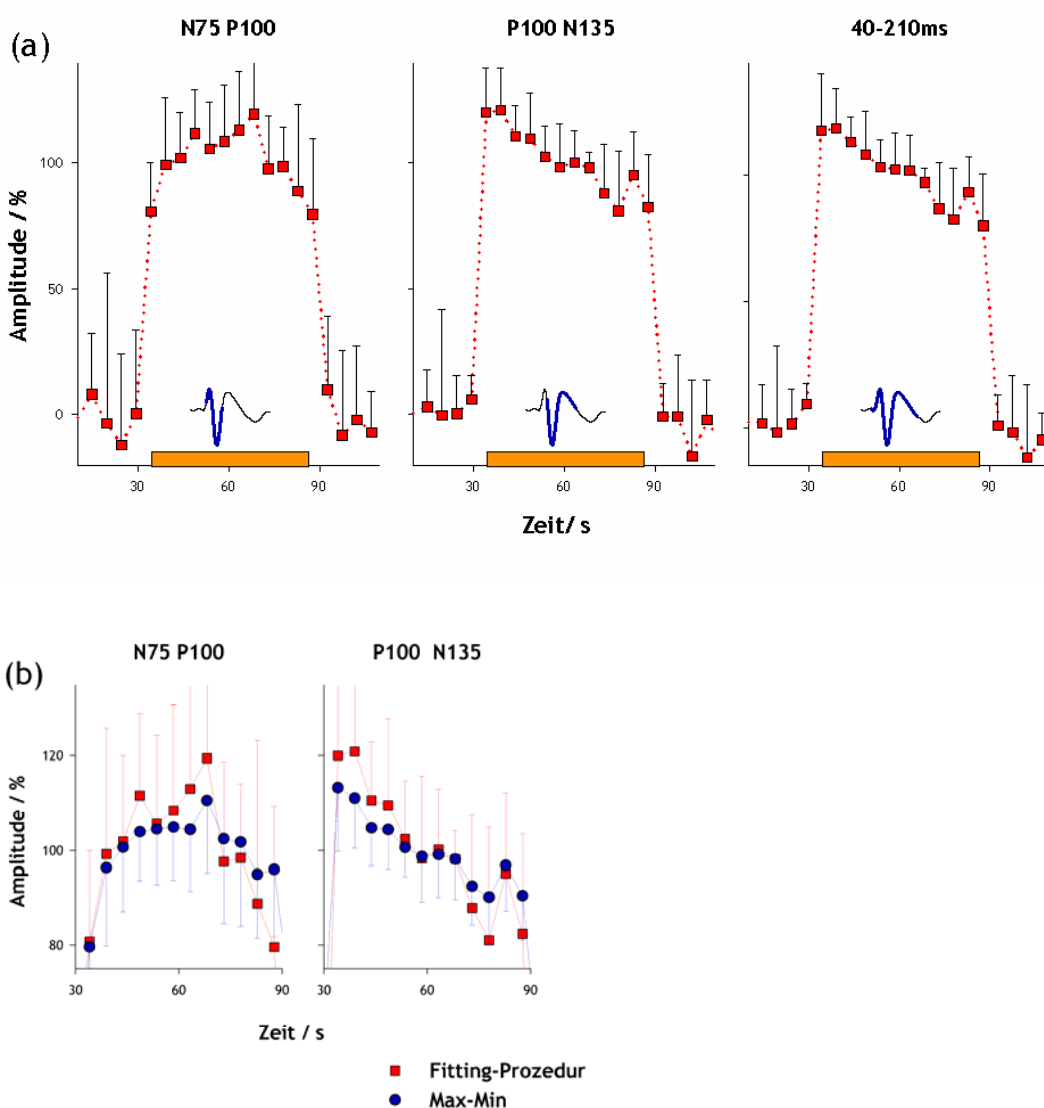


Abbildung 15: Habituation der VEP-Komponenten innerhalb des Stimulationsblockes.

Mittel über alle Probanden und Stimulationsblöcke, angegeben als prozentuale Abweichung vom Mittel (VEPall)
 (a) Berechnung über den Fit-Algorithmus; (b) Auswertung über Amplitudendifferenz Maximum und Minimum (Obrig et al., 02).

Die statistische Auswertung unterstützt diese Ergebnisse.

Für die absoluten Antwortgrößen wurden für [oxy-Hb] bei allen und für [deoxy-Hb] bei 11 Probanden eine Abschwächung innerhalb des Stimulationsblockes gefunden (siehe Tabelle 1). Die mittleren Abschwächungen der Konzentrationsänderungen, die aus Intensitäten ΔI berechnet wurden, betragen $-0,23\mu\text{M} \pm 0,18$ für [oxy-Hb] und $+0,07\mu\text{M} \pm 0,07$ für [deoxy-Hb], die Abschwächungen der Konzentrationsänderungen, die aus Phasenänderungen berechnet wurden, betragen für [oxy-Hb] $-0,34\mu\text{M} \pm 0,27$ und $+0,13\mu\text{M} \pm 0,10$ für [deoxy-Hb]. Über alle Probanden waren diese Änderungen statistisch signifikant ($p < 0,01$), während es innerhalb der Individuen nur bei 7 Probanden signifikante Unterschiede in einem oder zwei Parametern gab.

Proband	Intensität $\Delta[\dots]/\mu\text{M}$				Phasen $\Delta[\dots]/\mu\text{M}$				Maximum-Minimum / μV			
	oxy	δ	deoxy	δ	oxy	δ	deoxy	δ	N75P100	δ	P100N135	δ
as_74	0,62	-0,14	-0,21	0,05	1,30	-0,49	-0,45	0,17	5,7	-1,7	11,4	-3,3 **
cb_77	0,70	-0,07	-0,19	-0,01	1,11	-0,22 *	-0,35	0,07	17,2	3,8	16,9	-1,2
dl_73	0,84	-0,02	-0,19	0,06 \$	1,30	-0,11	-0,33	0,19	6,5	-0,7	11,9	-4,8 **
dp_75	1,06	-0,09	-0,45	0,05 \$	1,40	-0,24 \$	-0,63	-0,01	7,9	0,1	8,3	-2,9 \$
ik_78	0,71	-0,12 *	-0,18	0,04 **	1,28	-0,18	-0,44	0,07	12,0	1,8	16,1	-4,5 **
is_73	1,05	-0,36 *	-0,49	0,27 **	1,39	-0,40 **	-0,62	0,20 *	8,7	1,2	15,9	-4,9 *
iw_74	0,87	-0,46 **	-0,27	0,04	1,32	-0,74 **	-0,46	0,30 \$	5,4	0,5	8,4	-0,2
kn_76	0,16	-0,07	-0,09	0,12 *	0,13	-0,05	-0,07	0,07	6,6	1,9	13,1	-2,0 **
ob_74	0,59	-0,63 *	-0,37	0,05	1,36	-0,93 **	-0,66	0,29 \$	5,8	3,8	12,4	-3,1 **
ss_76	0,38	-0,29 \$	-0,15	0,08 \$	0,35	-0,20	-0,12	0,09	6,9	1,1	9,7	-0,4
su_76	0,88	-0,19	-0,46	0,03	1,18	-0,10	-0,59	-0,01	8,3	-0,2	12,4	-4,0 **
wc_73	1,01	-0,27 \$	-0,30	0,11 **	1,47	-0,41 *	-0,52	0,11 \$	12,8	0,4	19,5	-5,7 *
Mittel	0,74	-0,23 **	-0,28	0,07 **	1,13	-0,34 **	-0,44	0,13 **	8,7	1,0	13,0	-3,1 **
SA	0,27	0,18	0,13	0,07	0,43	0,27	0,19	0,10	3,6	1,7	3,5	1,8

Tabelle 1: Absolute Amplituden-Änderungen der Oxygenierungsparameter in μM ($\Delta\Phi$ -basierter und ΔI -basierter Messwerte) und der VEP-Komponenten in μV .

Die Änderung innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes ist für jeden Parameter in der Spalte δ angegeben. Zur statistischen Prüfung wurde ein t-Test über alle 13 Blöcke für jeden individuellen Probanden durchgeführt (gepaarter t-Test, 12 Freiheitsgrade). Die letzte Zeile gibt den Mittelwert über alle Probanden an. Die Sterne markieren die Ergebnisse des t-Tests über 12 Probanden (11 Freiheitsgrade). \$ $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; n.s. $p > 0,1$ (Obrig et al., 02).

Proband	Intensität [I]				Phasenverschiebung [Φ]				Fit												
	Δ[oxy-Hb] /%		Δ[deoxy-Hb] /%		Δ[oxy-Hb] /%		Δ[deoxy-Hb] /%		N75P100 /%		P100N135 /%		40-210ms /%								
as_74	-48	0,13	-16	0,34	-32	0,12	-48	0,16	-60	0,16	-70	*	0,03	-70	*	0,03					
cb_77	-10	0,23	3	0,60	-20	*	0,02	-19	0,10	29	1,00	1	0,53	7	0,76						
dl_73	-2	0,45	-32	\$ 0,08	-8	0,37	-59	0,22	-19	0,24	-30	*	0,02	-38	**	0,01					
dp_75	-9	0,24	-10	\$ 0,07	-17	\$ 0,07	1	0,53	-13	0,29	-58	**	0,00	-35	\$	0,09					
ik_78	-41	*	0,03	-26	**	0,00	-13	0,18	-12	0,37	-6	0,19	-32	**	0,00	-30	**	0,00			
is_73	-35	*	0,02	-56	**	0,00	-29	**	0,01	-32	*	0,03	-11	0,37	-62	**	0,01	-64	*	0,01	
iw_74	-53	**	0,01	-15	0,19	-56	**	0,01	-66	\$ 0,06	-69	0,21	-22	0,34	-14	0,40					
kn_76	-8	0,46	-123	**	0,01	-55	0,24	-96	0,20	13	0,84	-19	**	0,01	-27	**	0,00				
ob_74	-108	*	0,04	-12	0,18	-68	**	0,00	-45	\$ 0,06	23	0,89	-42	**	0,00	-52	**	0,00			
ss_76	-53	\$ 0,09	-51	\$ 0,07	-25	0,34	-90	0,16	29	0,72	-13	0,41	-11	0,41							
su_76	-22	0,14	-7	0,28	-8	0,34	2	0,54	-6	0,38	-42	*	0,03	-50	**	0,01					
wc_73	-26	\$ 0,06	-36	**	0,01	-28	*	0,03	-22	\$ 0,07	-32	\$ 0,05	-51	**	0,00	-48	**	0,00			
Mittel	-35	**	0,00	-32	**	0,01	-30	**	0,00	-40	**	0,01	-10	<i>n.s.</i>	0,29	-37	**	0,00	-36	**	0,00
SA	29			34			20			33			32			21			23		

Tabelle 2: Relative Änderungen der Oxygenierungsparameter und der VEP-Komponenten innerhalb des Stimulationsblockes in Prozent von der mittleren Antwort, entsprechend des Fit-Algorithmus.

Symbole und statistische Testung sind mit den Angaben unter Tabelle 1 identisch.

Bezüglich der VEP-Daten zeigte die N75P100-Amplitude in der individuellen Einzelanalyse nur bei einem Probanden einen signifikanten Amplitudenanstieg innerhalb des Stimulationsblockes (cb_77). Die Amplitude der P100N135-Amplitude und der Fit, der alle Komponenten einschließt (40-120 ms), fallen bei 11 Probanden konsistent ab. Dieser Amplitudenabfall erwies sich bei neun Probanden als statistisch signifikant. Die Analyse über alle Individuen zeigte eine ähnliche Differenz zwischen den Komponenten. Ein hoch signifikanter Abfall von $3,1\mu\text{V} \pm 1,8$ wurde für die P100N135-Amplitude gefunden. Die Änderungen der N75P100-Amplitude erwiesen sich als nicht statistisch signifikant.

Die Auswertung der normalisierten Änderungen der Oxygenierungsparameter (siehe Tabelle 2) und der Amplitudenänderung der VEP-Komponenten nach dem Fit-Algorithmus ergab vergleichbare Ergebnisse mit einem Amplitudenabfall von 30-40% der Oxygenierungsparameter und einem Amplitudenabfall von jeweils 36% und 37% für die P100N135-Amplitude und den

40-120 ms Fit. Der Amplitudenverlauf der N75P100-Amplitude zeigte nach dem Fit-Algorithmus keine signifikanten Änderungen.

Die Ergebnisse der Gruppenanalyse zum Parameterverlauf innerhalb des Stimulationsblockes anhand der ANOVA-Analyse für wiederholte Messungen sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Die Vergleichsanalyse zeigt eine signifikante Amplitudenabnahme (im Vergleich zum initialen Wert) der N75P100-Amplitude in der zweiten Hälfte des Stimulationsblockes. Interessanterweise ist der initiale Anstieg der N75P100-Amplitude im Vergleich zum ersten Abschnitt ebenfalls signifikant.

Für die vaskulären Parameter wurde, unter Berücksichtigung der vaskulären Latenz, der zweite Abschnitt als Referenz für die 10 folgenden Abschnitte gewählt. Die Amplitudenminderung in [oxy-Hb] und die Amplitudenzunahme in [deoxy-Hb] erreichte nur zum Ende der Stimulation statistische Signifikanz.

		ALM wiederholte Messungen	Vergleichsanalyse vs. 1. Block (bzw. 2. Block für die vaskulären Parameter)										
Block n°			2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
elektrophysiologische Parameter	Fit												
	40-210 ms	< 0,000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	*	**	**	**
	N75P100	0,001	*	*	**	*	**	**	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	P100N135	< 0,000	n.s.	n.s.	n.s.	*	*	*	**	**	**	**	**
	Max-Min												
	N75P100	0,001	**	**	**	**	**	**	**	*	*	n.s.	*
P100N135	< 0,000	n.s.	n.s.	n.s.	*	*	*	*	**	**	**	**	
vaskuläre Parameter	Intensität												
	Δ [oxy-Hb]	< 0,000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*
	Δ [deoxy-Hb]	< 0,000		\$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	\$	*
	Phase												
	Δ [oxy-Hb]	0,006	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	\$	n.s.	*
Δ [deoxy-Hb]	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	

Tabelle 3: Ergebnisse der ANOVA-Analyse für wiederholte Messungen.

Die erste Spalte zeigt die ermittelten p-Werte. Die Sterne und die Farbmarkierung in Spalte 2-12 kennzeichnen das Niveau der statistischen Signifikanz bei Post-Hoc-Testung (einfacher Vergleich mit dem ersten VEP15 (1. Abschnitt) für die elektrophysiologischen Parameter. Für die vaskulären Parameter ergab der Vergleich mit dem 1. Abschnitt (ca. 4.8 s nach Stimulusbeginn), für alle folgenden Abschnitte statistisch signifikante Post-Hoc-Ergebnisse. Ein Vergleich mit dem 3. Abschnitt (ausgehend von der Annahme einer größeren vaskulären Latenz) zeigte das gleiche Ergebnis. n.s. $p > 0,1$; \$ $p < 0,1$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ (modifiziert Obrig, 02)

Zusammenfassend zeigen sowohl elektrophysiologische als auch vaskuläre Parameter dynamische Veränderungen innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes, die einer Habituation der Antwortamplitude bei kontinuierlicher Stimulation entsprechen.

Der Verlauf über alle sukzessiven Blöcke ergibt nur einen schwachen Trend hinsichtlich neuronaler Habituation, eine Habituation der vaskulären Antwort über die Blöcke ließ sich nicht zeigen.

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Kopplungsanalyse, die allein auf den dargelegten dynamischen Oxygenierungs- und VEP-Amplitudenänderungen innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes beruhen, dargelegt.

Die Korrelation der normierten vaskulären Parameter mit den normierten elektrophysiologischen Parametern ermöglicht eine Aussage zur neurovaskulären Kopplung.

In der folgenden Tabelle 4 sind die Koeffizienten für alle Korrelationen aufgeführt.

Probanden	Intensität [I]						Phasenverschiebung [Φ]						Mittel
	Δ [oxy-Hb]			Δ [deoxy-Hb]			Δ [oxy-Hb]			Δ [deoxy-Hb]			
	N75	P100	40-210	N75	P100	40-210	N75	P100	40-210	N75	P100	40-210	
	P100	N135	ms	P100	N135	ms	P100	N135	ms	P100	N135	ms	
as_74	0,27	0,33	0,32	0,28	0,41	0,42	0,36	0,47	0,47	0,28	0,38	0,38	0,36
cb_77	0,72	0,74	0,75	0,70	0,69	0,71	0,74	0,77	0,78	0,62	0,65	0,66	0,71
dl_73	0,44	0,49	0,49	0,43	0,47	0,47	0,36	0,45	0,46	0,12	0,16	0,17	0,38
dp_75	0,57	0,50	0,63	0,60	0,57	0,68	0,57	0,54	0,62	0,49	0,49	0,54	0,57
ik_78	0,60	0,60	0,61	0,76	0,79	0,79	0,66	0,69	0,69	0,31	0,34	0,33	0,60
is_73	0,39	0,46	0,46	0,44	0,51	0,51	0,48	0,58	0,57	0,43	0,53	0,53	0,49
iw_74	0,13	0,25	0,26	0,16	0,31	0,31	0,19	0,30	0,30	0,14	0,20	0,20	0,23
kn_76	0,19	0,20	0,20	0,35	0,32	0,31	0,12	0,18	0,19	0,09	0,16	0,17	0,21
ob_74	0,35	0,37	0,37	0,55	0,62	0,62	0,55	0,64	0,64	0,43	0,51	0,50	0,51
ss_76	0,17	0,27	0,29	0,21	0,25	0,28	0,08	0,16	0,17	-0,02	0,06	0,07	0,17
su_76	0,61	0,50	0,56	0,61	0,49	0,55	0,55	0,48	0,52	0,48	0,44	0,47	0,52
wc_73	0,55	0,62	0,62	0,60	0,67	0,67	0,61	0,68	0,68	0,59	0,67	0,67	0,64
Mittel	0,42	0,44	0,46	0,47	0,51	0,53	0,44	0,50	0,51	0,33	0,38	0,39	

Tabelle 4: Korrelationskoeffizienten für die möglichen Kombinationen von elektrophysiologischen Parametern und vaskulären Parametern, basierend auf allen Abschnitten in den individuellen Einzelanalysen.

Die Messung spiegelt nicht die wahre Korrelation zwischen den Parametern wider, dient aber als Indikator für das Signal-Rausch-Verhältnis des jeweiligen Vergleiches bzw. des Probanden (Obrig et al., 02).

Wie aufgrund der bisherigen Ergebnisse erwartet, war die Korrelation zwischen der N75P100-Amplitude und den unterschiedlichen vaskulären Parametern generell geringer als die Korrelation der anderen beiden elektrophysiologischen Parameter mit den vaskulären Daten. Interessanterweise stellte sich darüber hinaus eine höhere Korrelation zwischen [oxy-Hb]-Änderungen, die aus Phasenverschiebungen berechnet wurden und elektrophysiologischen Amplituden als zwischen den Änderungen, die aus Intensitätswerten errechnet wurden, dar. Für die [deoxy-Hb]-Änderungen traf der entgegengesetzte Fall zu.

Die Korrelationskoeffizienten waren insgesamt im Vergleich zwischen den Probanden sehr variabel (siehe Tabelle 4 und Abbildung 16). Es muss daher nochmals darauf hingewiesen werden, dass die Koeffizienten ebenfalls vom relativen Ausmaß technischen Rauschens sowohl der elektrophysiologischen als auch der vaskulären Parameter im jeweiligen Vergleich abhängig sind. Ist zum Beispiel das technische Rauschen in individuellen elektrophysiologischen Daten hoch, hat dies einen geringeren Koeffizienten zur Folge, der nur bedingt die physiologische Korrelation zwischen den beiden Parametern widerspiegelt. Dieser Effekt wird verstärkt, wenn beide Parameter stark von technischem Rauschen (in der Regel unkorreliert) überlagert sind.

Der Korrelationskoeffizient entspricht somit auch einem Qualitätsmaß der ermittelten Daten innerhalb jedes Individuums und ermöglicht eine grobe Einschätzung der 12 möglichen Vergleiche. Die folgende Abbildung 16 zeigt zwei Probanden mit unterschiedlichen Korrelationskoeffizienten. Die Korrelationsanalyse ermöglicht somit auch eine Aussage zum Signal-Rausch-Verhältnis bzw. der Güte der Messdaten.

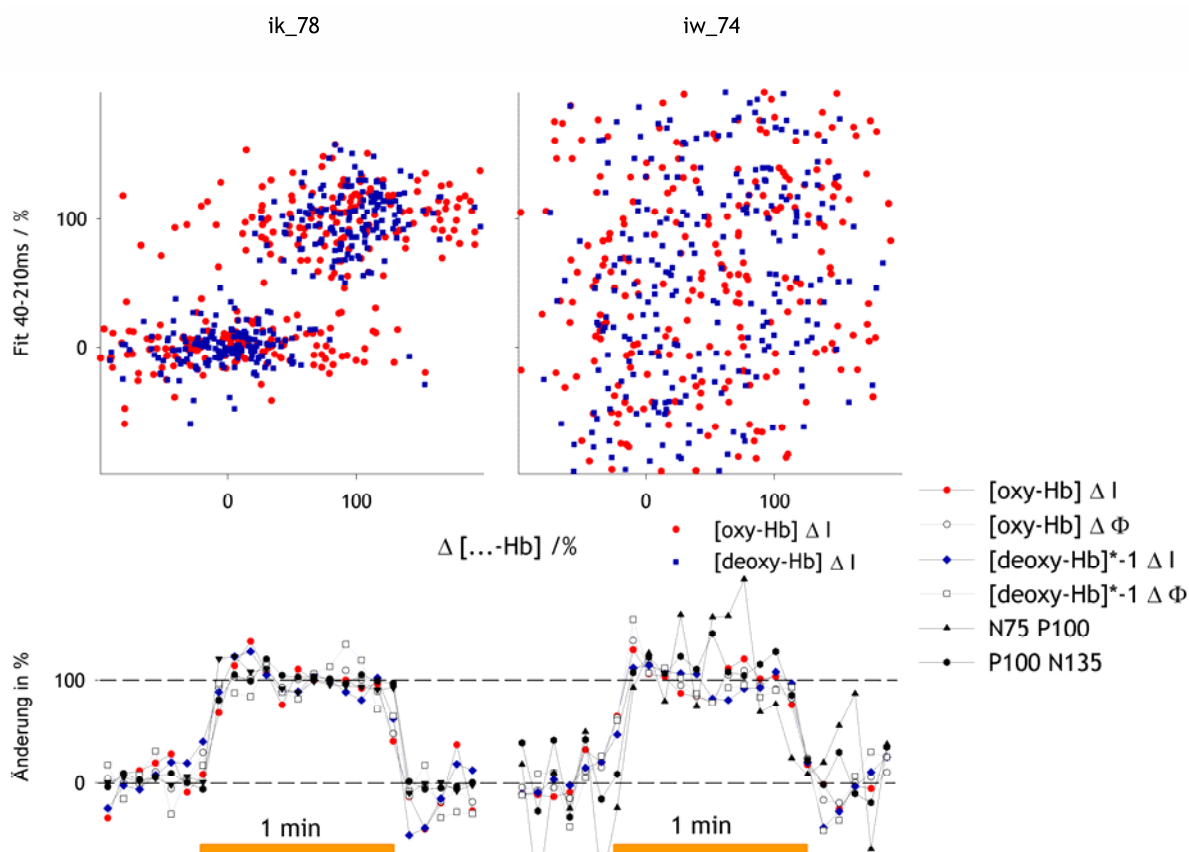


Abbildung 16: Exemplarische Darstellung der Korrelationsanalyse für zwei Individuen.

mit hoher oder geringer Korrelation zwischen elektrophysiologischen Daten (Fit 40-210 ms) und vaskulären Daten innerhalb des Stimulationsblockes (modifiziert Obrig, 02)

Aufgrund unterschiedlicher Signal-Rausch-Verhältnisse müssen die hier gezeigten Werte der Kopplungsanalyse als erste Annäherung an einen Kopplungsindex bewertet werden.

Da die Korrelation zwischen der P100N135-Amplitude und den vaskulären Parametern die höchsten Koeffizienten in der Korrelationsanalyse zeigten, sind im folgenden die Ergebnisse für diesen Vergleich aufgeführt.

$$CI_{\frac{deoxy[I]}{P100N135}} = \frac{\Delta[deoxy - Hb]}{\Delta P100N135} = -0.02 \mu M * \mu V^{-1}$$

$$CI_{\frac{oxy[I]}{P100N135}} = \frac{\Delta[oxy - Hb]}{\Delta P100N135} = 0.06 \mu M * \mu V^{-1}$$

$$CI_{\frac{deoxy[\Phi]}{P100N135}} = \frac{\Delta[deoxy - Hb]}{\Delta P100N135} = -0.03 \mu M * \mu V^{-1}$$

$$CI_{\frac{oxy[\Phi]}{P100N135}} = \frac{\Delta[oxy - Hb]}{\Delta P100N135} = 0.09 \mu M * \mu V^{-1}$$

Für die vaskulären Daten, die aus Phasenverschiebungen errechnet wurden, ergab sich für [deoxy-Hb] ein Wert von $-0,03 \mu M * \mu V^{-1}$ und für [oxy-Hb] ein Wert von $0,09 \mu M * \mu V^{-1}$. Für die vaskulären Daten, die aus Intensitätsänderungen errechnet wurden, ergab sich für [deoxy-Hb] ein Wert von $-0,02 \mu M * \mu V^{-1}$ und für [oxy-Hb] ein Wert von $0,06 \mu M * \mu V^{-1}$. Wird der Index nur für die Probanden mit einem mittleren Korrelationsquotienten $> 0,5$ errechnet, ändern sich die Ergebnisse nur minimal (siehe letzte Spalte Tabelle 4).

Zur weiteren Linearitätsprüfung sind in Abbildung 17 die Mittelwerte der VEP-Amplituden (VEP15) und die vaskulären Parameter (Abschnitt 1 wird wegen der verzögerten vaskulären Latenz nicht berücksichtigt) innerhalb des Stimulationsblockes gegeneinander aufgetragen.

Die Regressionsgeraden erster Ordnung bilden dabei das Verhältnis zwischen der Habituation der P100N135-Amplitude und der Habituation der vaskulären Parameter ab. Der Anstieg der Regressionsgeraden stimmt dabei gut mit dem Kopplungsindex, der zwischen Stimulationsphase und Ruhecondition bestimmt wurde, überein.

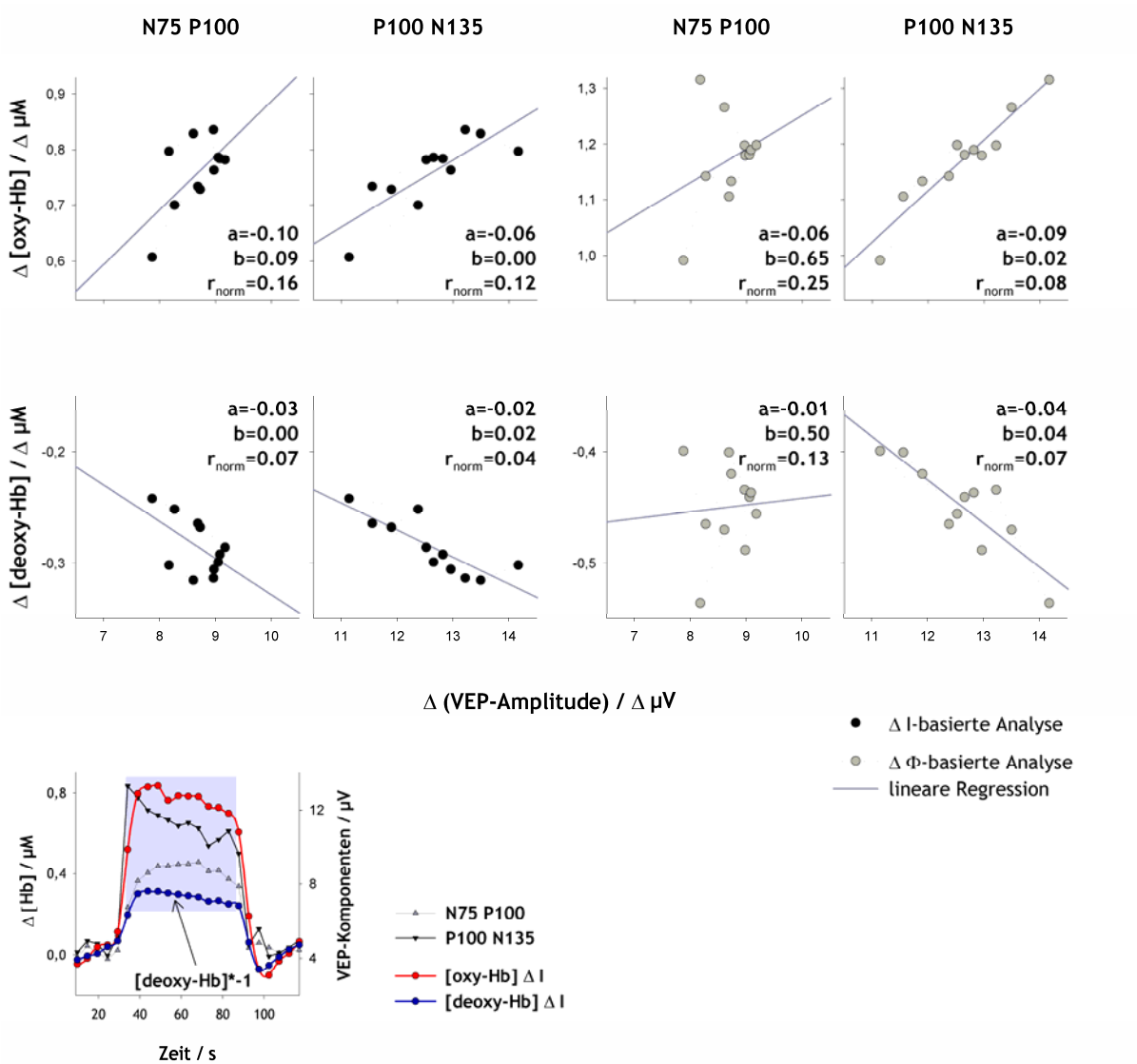


Abbildung 17: Regressionsanalyse

Die Abbildung 17 verdeutlicht, dass für die P100N135-Amplitude einschließlich des Habituationseffekts eine enge Kopplung (nahezu linear) zu den vaskulären Parametern postuliert werden kann. Eine solche direkte Kopplung ließ sich zwischen der N75P100-Amplitude und der vaskulären Antwort nicht nachweisen.

5 Diskussion

In dieser Studie wurde der Einfluss neuronaler und vaskulärer Habituation auf die neurovaskuläre Kopplung unter visueller Stimulation untersucht. In Abhängigkeit von der Stimulationsdauer wurden dabei Kurzzeit- und Langzeithabituationsphänomene betrachtet.

Es ergaben sich folgende Hauptergebnisse:

1. Die Ergebnisse zeigen einen deutlichen Habituationseffekt für die ***P100N135-Amplitude*** des VEPs und für die Oxygenierungsparameter ***[oxy-Hb]*** und ***[deoxy-Hb]***. Anhand dieser Daten kann ein ***Kopplungsindex*** aufgestellt werden, der einen Anstieg von $0,06\mu\text{M}$ in [oxy-Hb]-Amplitude und einen Abfall von $0,02\mu\text{M}$ in [deoxy-Hb]-Amplitude pro μV Anstieg der P100N135-Amplitude zeigte.
2. Es zeigt sich ***kein Einfluss der Stimulationsdauer*** auf den Kopplungsindex innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes. Der Verlauf über alle sukzessiven Blöcke im Sinne einer ***Langzeithabituation*** ergibt nur einen schwachen Trend hinsichtlich neuronaler Habituation ohne statistische Signifikanz; eine Habituation der vaskulären Antwort über alle Blöcke ließ sich ***nicht*** zeigen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammengefasst und im Kontext der Literatur diskutiert bzw. in bestehende Modelle zur neurovaskulären Kopplung integriert:

1. Zunächst sollen Fragen zur Lokalisation sowohl des VEPs als auch der vaskulären Antwort diskutiert werden.
2. Im Anschluss werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund der VEP-Habituation und
3. der Dynamik des vaskulären Verlaufes besprochen.

5.1 Lokalisation der elektrophysiologischen und hämodynamischen Antwort

Die Lokalisationsanalyse des VEPs und der vaskulären Antwort ist notwendig, da Habituationphänomene beider Antworten nur vergleichbar sind, wenn eine gewisse räumliche Korrespondenz zwischen den neuronalen Strukturen, die das VEP generieren, und dem Messvolumen der NIRS-Messung besteht.

Visuell Evozierten Potentiale (VEP) werden in klinischer Diagnostik und Forschung verbreitet eingesetzt, trotzdem sind die Generatoren der individuellen VEP-Komponenten noch nicht eindeutig identifiziert. Der Goldstandard zur Lokalisation von Generatoren, die Einzelzelleitungen, ist beim Menschen nicht durchführbar. Für die Katze konnte gezeigt werden, dass nur 60% der Zellen in Area 17 nach Brodmann, der primären Sehrinde, durch Gittermusterstimuli aktiviert werden (Spileers et al., 94). Darüber hinaus fiel eine große Varianz der neuronalen Antworten durch Aktivierung unterschiedlicher Zellpopulationen bei Kontrastvariation des Stimulus auf. Kraut und Mitarbeiter haben, basierend auf den Ergebnissen aus intrakortikalen Einzelzelleitungen und Feldpotentialableitungen beim Affen, die N75-Komponente einer initialen Aktivierung in Schicht IV des striären Kortex zugeschrieben (Kraut et al., 85). Nach seiner Hypothese reflektiert die P100-Komponente die Inhibition thalamokortikaler Afferenzen, während die N135-Komponente den Input von Sternzellen, hauptsächlich Neuroglia und Interneuronen, an Pyramidenzellen abbildet (Kraut et al., 90). Diese Ergebnisse, die einen hauptsächlich striären Ursprung der drei Komponenten postulieren, werden durch Studien, die mit subduralen Elektrodenableitungen beim Affen (Dagnelie et al., 89) und beim Menschen (Arroyo et al., 97) durchgeführt wurden, unterstützt. Beim Menschen konnte darüber hinaus durch intraoperative Zelleitungen ein kortikaler Ursprung aller drei Komponenten bestätigt werden (Ducati et al., 88). Ferner konnten sowohl der magno- und parvozelluläre Anteil der Sehbahn, als auch die retinotop Repräsentation mittels Kopfhautableitungen differenziert werden (Klistorner et al., 97; Slotnick et al., 99). Diese Studien analysieren zeitliche Charakteristika und nutzen die Dipol-Lokalisations-Analyse zur Isolierung unterschiedlicher Inputs und Generatoren in den über der Kopfhaut abgeleiteten Potentialen.

Aufgrund des inversen Problems⁶ müssen jedoch Annahmen gemacht werden, um Näherungswerte zur Lokalisation der Quellen, die mit den neuronalen Generatoren der oberflächlich abgeleiteten Potentiale korrespondieren, zu erhalten.

In dieser Studie wird ein primär kortikaler Ursprung der N75-, P100- und N135-Komponente angenommen. Da die relativen VEP-Amplituden über O_z (entsprechend dem Internationalen 10-20-System) abgeleitet wurden, werden subkortikale und extrastriäre Einflüsse als gering angenommen.

Bezüglich der NIRS-Messungen wird die Frage des Messvolumens von den Fragen nach Tiefenpenetration der Lichtstrahlen und extrakortikalen Einflüssen dominiert. Eine Vielzahl an Publikationen widmete sich der Frage, inwieweit Veränderungen der Oxygenierung tatsächlich kortikalen Ursprungs sind und mit hämodynamischen Antworten, die die Grundlage neuerer bildgebender Verfahren z.B. der funktionellen Kernspintomographie darstellen, korrespondieren (Obrig et al., 00b, Kleinschmidt et al., 96).

Qualitativ sind die Ergebnisse in Übereinstimmung mit bekannten hämodynamischen Verläufen unter visueller Stimulation (Heekeren et al., 99; Wenzel et al., 96).

Wie im Methodenteil bereits dargestellt, waren die Optoden stets mit den Elektroden kollokalisiert. Da das Messvolumen zwischen Sender- und Empfängeroptode bei einem Interoptodenabstand von 3 cm eher groß ist, dürfte es Hirnareale, die über den primär visuellen Kortex hinausgehen (V2-V4), mit einschließen. Die potentielle Aktivierung dieser Strukturen wird ebenfalls das VEP und seine Komponenten beeinflussen.

Weiterhin muss betrachtet werden, dass die unterschiedlichen Messmodalitäten ebenfalls das Messvolumen beeinflussen. Da die Messungen mit dem Verfahren der Frequenzdomänen-Spektroskopie durchgeführt wurden, können Konzentrationsänderungen sowohl aus der Phasenverschiebung ($\Delta\Phi$) als auch aus Intensitätsabschwächung (ΔI) berechnet werden. Die Ergebnisse sind qualitativ gleich mit einer im allgemeinen größeren Amplitude für die $\Delta\Phi$ -Werte. ($\Delta[\dots\text{Hb}]_{\Delta\Phi} = 1,5 * \Delta[\dots\text{Hb}]_{\Delta I}$). Diese Tatsache kann durch eine höhere Tiefensensibilität der Phasenverschiebungswerte, wodurch der Partial-Volume-Effect⁷ reduziert ist, erklärt werden

⁶ Um ein inverses Problem handelt es sich hierbei, weil von der Wirkung (elektrische Potentiale an der Kopfoberfläche) auf die Ursache (Quelle oder Quellen elektrischer Aktivität im Gehirn) geschlossen werden soll. Beim Verfahren der Dipolquellenanalyse geht die gesamte Information einer EEG-Vielkanalmessung, d.h. sowohl der zeitliche Potentialverlauf als auch die räumliche Potentialverteilung, in die Lösung des so genannten inversen Problems ein. Die Methode der Dipolquellenlokalisierung erfordert die Modellbildung der Quelle und die Modellbildung des Kopfes als Volumenleiter sowie den Entwurf geeigneter Lösungsstrategien des inversen Problems.

⁷ Aufgrund des Mismatches zwischen Messvolumen und der räumlichen Ausdehnung fokaler Hirnaktivierung werden Hämoglobin-Konzentrationen in der NIRS eher unterschätzt. Dieser Effekt wird als Partial-Volume-Effect bezeichnet und ermöglicht unter Anwendung von Korrekturfaktoren nur eine eingeschränkte Quantifizierung der Hämoglobin-Konzentration.

(Hemelt et al., 99; Kohl-Bareis et al., 02). Interessanterweise korrelieren die [oxy-Hb]-Änderungen, die aus Phasenwerten errechnet wurden, besser mit den elektrophysiologischen Daten als die Änderungen, die aus Intensitätswerten errechnet wurden. Für die [deoxy-Hb]-Änderungen traf jedoch genau das Gegenteil zu. Diese Befunde müssen durch die unterschiedlichen Einflüsse physiologischer als auch technischer Störfaktoren auf die Messparameter beurteilt werden. Dabei erklärt ein technisch geringeres Signal-Rausch-Verhältnis der Phasendaten die Ergebnisse für [deoxy-Hb]-Änderungen, wohingegen das physiologische Rauschen (Herzschlag, Respiration und Vasomotorik) sich verstärkt in den [oxy-Hb]-Änderungen abbildet (Nolte et al., 98). Durch Reduktion des Partial-Volume-Effects in den aus Phasenwerten errechneten [oxy-Hb]-Änderungen, wird der aufgrund technischer Gegebenheiten verursachte Signalverlust vermindert und gewährt eine bessere Korrelation zwischen vaskulären und elektrophysiologischen Daten. Die Beobachtung, dass [oxy-Hb]-Änderungen anfälliger für physiologisches Rauschen sind (Herzschlag und spontane Oszillationen), wurde bereits von Obrig und Mitarbeitern beschrieben (Obrig et al., 00a). Auch die Inspektion der individuellen Rohdaten unserer Studie unterstützt diese Beschreibung. Es finden sich weniger unkorrelierte [oxy-Hb]-Änderungen in den Daten, die aus Phasenverschiebungswerten errechnet wurden.

Zusammenfassend können weder die elektrophysiologischen noch die hämodynamischen Messungen aufgrund der jeweiligen methodischen Einschränkungen präzise lokalisiert werden. In einer Näherung lässt sich jedoch sagen, dass die VEP-Amplituden des EEGs und die Oxygenierungsparameter der NIRS einen Netzwerkeffekt der jeweiligen neuronalen und vaskulären Ereignisse widerspiegeln.

Ähnliche Antwortverhalten für die P100N135-Amplitude und den [deoxy-Hb]-Verlauf geben darüber hinaus Hinweise auf einen linearen Aspekt der neurovaskulären Kopplung im visuellen Kortex, wobei dies für den primären oder sekundären visuellen Kortex im Rahmen dieser Studie nicht differenziert werden kann. Weitere Studien könnten diese simplifizierte Aussage mit einem multifokalen EEG zur Dipollokalisations-Analyse und einem multifokalen NIRS-Imager untersuchen.

5.2 Habituation der VEP-Komponenten

Die Habituation ereigniskorrelierter Potentiale (EKP) wurde bereits für das auditive (Wang und Schoenen, 98), als auch für das visuelle System (Wastell und Kleinman, 80) und für kognitive Funktionen (Wintink et al., 01; Kropp und Gerber, 98; Kropp et al., 00) gezeigt. Bezüglich der VEP-Habituation beschäftigen sich einige Studien mit dem Habituationsdefizit im schmerzfreien Intervall bei Migränepatienten. Auch diese Studien konnten die Habituationseffekte bei gesunden Kontrollgruppen reproduzieren (Schoenen, 98; Afra et al., 98).

In unserer Studie fanden wir ebenfalls eine Amplitudenreduktion der P100N135-Amplitude innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes von 37%, die 10% Amplitudenabnahme der N75P100-Amplitude erwies sich jedoch nicht als statistisch signifikant.

Betrachtet man die Kontrollgruppe gesunder Probanden aus der Studie von Afra und Mitarbeitern, zeigte sich eine signifikante Reduktion der N75P100-Amplitude von 8,98% für den vierten Block von jeweils 100 gemittelten VEP-Antworten. Bei einer Stimulationsfrequenz von 3,1 Hz entsprach dies einer Stimulationsdauer von 129 s. Im Vergleich dazu war die P100N135-Amplitudenreduktion von 11% bereits im zweiten Block, nach nur 64 s Stimulation, signifikant. Insgesamt zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Verläufen der N75P100- und P100N135- Amplitude (siehe Tab.2 in (Afra et al., 98).

Die zuletzt erschienene Studie dieser belgischen Gruppe untersuchte das Habitationsverhalten im schmerzfreien Intervall in zeitlicher Abhängigkeit zum Beginn der nächsten Migräneattacke und zeigte eine normalisierte VEP-Habituation der Patienten kurz vor Beginn der Migräneattacke (Judit et al., 00). Hier wird eine Abnahme der N75P100-Amplitude von 13,6% beschrieben, im Gegensatz zu einer Abnahme von 6,8% in der Kontrollgruppe gesunder Probanden. Auffallend ist eine hohe Standardabweichung (20,5%) in der Patientengruppe, die auf eine große interindividuelle Varianz der VEPs zurückgeführt wird. Über den Verlauf der P100N135-Amplitude wurde nicht berichtet. Weiterhin zeigte die belgische Arbeitsgruppe, dass die Habituation in der Kontrollgruppe gesunder Probanden durch vorherige Applikation von niedrigfrequenter (1 Hz) transkranieller Magnetstimulation über dem visuellen Kortex blockiert werden konnte. Dies konnte für beide Amplituden, sowohl die N75P100- als auch die P100N135-Amplitude, reproduziert werden, obwohl der Habituationseffekt für die N75P100-Amplitude ausgeprägter, bei einschränkend allgemein hoher Standardabweichung, war (Bohotin et al., 02). Diese Dishabituation war in einer Folgestudie nach repetitiver transkranieller Magnetstimulation über fünf Tage konstant reproduzierbar (Fumal et al., 06).

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Studie ein Habituationseffekt der VEP-Amplitude bestätigt werden. Im Vergleich zu den Vorarbeiten von Afra und Mitarbeitern zeigt sich eine signifikante Amplitudenreduktion nur für die P100N135-Amplitude und nicht für die N75P100-Amplitude. Da in den Vorarbeiten kontinuierlich nur der Verlauf der N75P100-Amplitude untersucht wurde, ist fraglich, inwiefern die Habituation der P100N135-Amplitude in der vorliegenden Studie mit den beschriebenen Effekten der Vorarbeiten übereinstimmt.

Um die Unterschiede zwischen den verschiedenen Studien zu erklären, ist es ebenfalls notwendig, die Abhängigkeit der Habituation von den *Stimulusparametern* zu betrachten.

5.2.1 Abhängigkeit der Habituation von Stimulusparametern

Die Kästchengröße des Schachbrettmusters ist dabei einer der Hauptdeterminanten zur Aktivierung des parvo- oder magnozellulären Systems der Sehbahn, deren Input sich in den jeweiligen VEP-Komponenten widerspiegelt (Kubova et al., 95). Die Studie von Oelkers und Mitarbeitern zeigte, dass nur Paradigmen mit einer kleinen Kästchengröße, die durch das magnozelluläre System prozessiert wird, einen Habituationseffekt zeigten, der sich in der N135-Komponente widerspiegelte (Oelkers et al., 99). Für eine große Kästchengröße, die hauptsächlich das parvozelluläre System aktiviert und sich in der P100-Komponente widerspiegelt, konnte dieser Verlauf nicht gezeigt werden.

Der Stimulus in der vorliegenden Studie besteht aus einem radiär angeordneten Schachbrett mit nach peripher zunehmender Kästchengröße, das die unterschiedlichen retino-kortikalen Vergrößerungsfaktoren berücksichtigt. Bisher wurde der Input in die beiden visuellen Aktivierungswege bei einem Stimulus mit variierender Kästchengröße nicht untersucht. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie, die einen unterschiedlichen Verlauf der einzelnen Amplituden zeigen, teilweise durch die Modifikation des Stimulus bedingt sind.

5.3 Habituation der vaskulären Antwort

Die Frage nach einer potentiellen Veränderung der neurovaskulären Kopplung unter prolongierter Stimulation lässt sich durch die Datenlage der vorliegenden Studie nicht bestätigen. Im Gegenteil zeigt sich, dass die Attenuation der vaskulären Antwort über einen Stimulationsblock sehr genau die Habituation der neuronalen Antwort, gemessen als Amplitude des VEPs, widerspiegelt. Dieses Ergebnis bestätigt also zunächst eine gute Translation zwischen

neuronaler und vaskulärer Antwort. Das Ergebnis ist allerdings im Zusammenhang mit weiteren Aspekten der Kopplung zu sehen. Hier werden Studien zusammengefasst, die sowohl lineare als auch nicht lineare Aspekte der Kopplung beschrieben haben.

5.3.1 Analyse des Zeitverlaufes der vaskulären Antwort

Neuronale Aktivierung induziert eine fokale Zunahme des Blutflusses in Abhängigkeit vom fokalen Sauerstoffbedarf, die zu einer fokalen Hyperoxygenierung führt. Ein Laktatanstieg innerhalb des aktivierten Areals bei prolongierter Stimulation (Sapppy-Marinier et al., 92) galt als Hinweis, dass diese fokale Entkopplung (Fox und Raichle, 86) auf einen Wechsel zum nicht-oxidativen Metabolismus zurückzuführen ist (Magistretti und Pellerin, 99; Magistretti, 00). Da einige Autoren von einer Abnahme des BOLD-Kontrastes bei prolongierter Stimulation (Hathout et al., 94) mit einem parallelen Zeitverlauf des Laktats berichteten, unterstützen diese Ergebnisse die These, dass es während prolongierter Stimulation zunächst zu einer fokalen Entkopplung mit Umstellung des Metabolismus kommt, die innerhalb von 3-4 min in eine fokale Re-Kopplung übergeht (Frahm et al., 96; Kruger et al., 96). In einer früheren NIRS-Studie unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass sich der [deoxy-Hb]-Abfall, der in inversem Verhältnis zum BOLD-Kontrast der funktionellen Magnetresonanztomographie steht, bei prolongierter Stimulation teilweise wieder auf den Ausgangswert normalisierte (Heekeren et al., 97). Diese Überlegungen suggerieren eine eigenständige vaskuläre Habituation unabhängig vom neuronalen Input. Die Theorie muss jedoch in Anbetracht der gegenwärtigen Literatur modifiziert werden.

Zwei weitere Arbeitsgruppen berichteten von einem unter prolongierter visueller Stimulation konstanten BOLD-Kontrast-Signal (Bandettini et al., 97; Howseman et al., 98). Darüber hinaus rechtfertigt der Laktattransport zwischen Astrozyten und Neuronen, untersucht in gegenwärtigen Studien, nicht den Rückschluss, dass die physiologische Aktivierung des zerebralen Kortex grundsätzlich einen nicht-oxidativen Metabolismus induziert (Magistretti und Pellerin, 00). Krüger und Mitarbeiter zeigten, dass BOLD-Kontrast-Verläufe und Perfusions-gewichtetes MRT nahezu gleiche Charakteristika bezüglich der Zeitverläufe unter Stimulation zeigten (Kruger et al., 99). In einer jüngeren Studie mit simultaner Messung von BOLD-Kontrast und CBF wurde nicht das Modell der linearen Kopplung zwischen neuronaler Aktivität und CBF, sondern eine nicht-lineare Umrechnung des CBF in das BOLD-Kontrast-Signal postuliert (Miller et al., 01).

Weiterhin wurden in dieser Studie Unterschiede der neurovaskulären Kopplung zwischen einzelnen Kortexarealen, motorischem und visuellem Kortex, beschrieben. Auch das zerebelläre neurovaskuläre Kopplungs-Modell der Ratte von Mathiesen und Mitarbeitern betont die

Wichtigkeit, nur identische Kortizes und Stimulusmodalitäten zu vergleichen, da zum Beispiel unterschiedliche Stimulusfrequenzen zu verschiedenen Ergebnissen bezüglich der neurovaskulären Kopplung führen (Mathiesen et al., 00).

Daraus folgt, dass ein Modell der BOLD-Kontrast-Änderungen unter funktioneller Aktivierung neben dem neuronalen Input, der Transformation dieses Inputs in eine vaskuläre Antwort, auch die Veränderungen der Parameter Blutflussgeschwindigkeit, Blutflussvolumen und fokale [deoxy-Hb]-Änderungen berücksichtigen muss. Solch ein Modell, das die linearen und nicht-linearen Aspekte einschließt und sich nicht hauptsächlich auf die Annahme der Änderung zugrunde liegender metabolischer Abläufe stützt, wurde bereits eingeführt. Durch dieses Balloon- oder Windkesselmodell (Buxton et al., 98; Mandeville et al., 99) sind die Veränderungen des BOLD-Kontrastes bei funktioneller Stimulation hinlänglich erklärbar und durch Modifikationen und Verallgemeinerung des Modells können sowohl lineare als auch nicht-lineare Aspekte der BOLD-Antwort für nahezu jedes Stimulationsparadigma erklärt werden (Steinbrink et al., 06; Friston et al., 00). Die meisten Untersuchungen zum Verhältnis der neuronalen und vaskulären Antwort beinhalten jedoch die Unsicherheit durch die Annahme einer stabilen neuronalen Antwort.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit betonen einen anderen wichtigen Aspekt. Sie unterstützen die These, dass eine Abnahme des BOLD-Kontrastes (korrespondierend zum Anstieg des [deoxy-Hb]) neuronale Habituation widerspiegelt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Amplitudenabnahme der vaskulären Antwort unabhängig von einer begleitenden neuronalen Habituation. Im Gegenteil, die Abnahme der P100N135-Amplitude und [deoxy-Hb]-Amplitude innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes erwiesen sich als statistisch signifikant.

Einerseits ist unser Ergebnis nicht in voller Übereinstimmung mit den fMRI-Studien, die eine stabile Antwort bei prolongierter Stimulation fanden (Bandettini et al., 97; Howseman et al., 98), andererseits zeigten sich auch keine Hinweise auf die von Frahm und Krüger beschriebene vaskuläre Habituation, die unabhängig von einer neuronalen Habituation postuliert wurde (Frahm et al., 96; Kruger et al., 96). Neben Aspekten der unterschiedlichen Messparameter müssen auch Unterschiede im Stimulationsprotokoll berücksichtigt werden. Es kann diesbezüglich argumentiert werden, dass eine einminütige Stimulationsphase zu kurz ist, um Habituationsphänomene hinreichend zu untersuchen, und dass der frühzeitige partielle Habituationseffekt, der hier dokumentiert ist, unter längeren Stimulationsperioden nicht mehr nachweisbar wäre.

Es wurde bereits nachgewiesen, dass sich die neuronale Habituation über einen weitaus längeren Zeitraum erstreckt. Die Kontrollgruppe in der bereits erwähnten Studie von Afra und Mitarbeitern zeigte eine Habituation von 20% für beide Komponenten mit einem Maximum am Ende einer 15-minütigen Stimulationsphase. Wenn es dabei zu einem gleichsinnigen Verlauf der vaskulären Antwort kommen sollte, ist ein Abfall des BOLD-Kontrastes und des perfusionsgestützten MRTs zu postulieren. Dies unterstreicht, dass unsere Studie den Hinweis nur für einen Aspekt des linearen Verhältnisses, nämlich zwischen Amplituden der VEP-Komponenten und Oxygenierungsparametern der Nahinfrarot-Spektroskopie, erbringen kann. Die Frage, in welchem Verhältnis die verschiedenen vaskulären Parameter stehen, ist nicht Inhalt dieser Studie.

Eine Studie von Janz und Mitarbeitern beschäftigte sich mit einem weiteren Aspekt nicht-linearer Verhältnisse zwischen neuronaler Antwort und BOLD-Kontrast. Sie zeigten, dass die Superposition einzelner Einzelstimulus-Antworten hinlänglich gut die Antwort bei längeren Stimulationsperioden erklärt; die Faltung der Stimulus-Input-Funktion und die Verzögerungsfunktion des VEPs, die vor dem fMRI-Experiment bestimmt wurde, überschätzen dabei nur die transienten Veränderungen zu Beginn und Ende der Stimulationsperiode. Die Analyse der Verlaufskurve der vaskulären Antwort wird dabei durch „over- und undershoot“-Phänomene zu Beginn und Ende der Stimulation, die wahrscheinlich auf verschiedene Latenzen der Blutvolumen- und Blutflussänderung zurückzuführen ist, erschwert (Mandeville et al., 99). Die Frage nach der Linearität der neurovaskulären Kopplung ist zunehmend auch Inhalt gegenwärtiger Studien, die durch frequenzgraduelle Stimuli, deren neuronales Antwortverhalten bekannt ist, eine korrespondierend graduelle vaskuläre Antwort provozieren.

5.3.2 Antwort bei gradueller Stimulation

Durch graduelle visuelle Stimulation und bei ausgeglichenen Blutflussgeschwindigkeiten lassen sich CBF-Anstiege induzieren. Hoge und Mitarbeiter konnten in diesem Experiment weiterhin zeigen, dass die O_2 -Metabolisierungsrate ($CMRO_2$) kein Plateau erreicht, sondern einen kontinuierlichen Anstieg parallel zur Stimulusintensität zeigt (Hoge et al., 99).

Einige Studien stellen die Amplituden ereigniskorrelierter Potentiale zur vaskulären Antwort ins Verhältnis. Ein lineares Verhältnis zwischen der N20P22-Amplitude Somatosensibel Evozierter Potentiale (SEP) und des BOLD-Kontrastes unter graduell zunehmender Stimulationsintensität wurde in einer Studie von Arthurs und Mitarbeitern gezeigt (Arthurs et al., 00). Im Tierexperiment der Ratte fanden Ngai und Mitarbeiter eine lineare Kopplung zwischen SEP-

Amplituden und vaskulärer Antwort bei verschiedenen Stimulationsfrequenzen (Ngai et al., 99). In der Auswertung dieser Daten fiel auf, dass ein lineares Verhältnis nachweisbar war, wenn das Integral statt dem Mittelwert über alle SEPs mit der vaskulären Antwort korreliert wurde. Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass die vaskuläre Antwort die Summe der elektrophysiologischen Aktivität widerspiegelt (Logothetis et al., 01).

Korrespondierend konnte in der vorliegenden Studie eine hohe Korrelation zwischen dem Fit über alle VEP-Komponenten und den Oxygenierungsparametern gezeigt werden, wohingegen die N75P100-Amplitude allein mit der vaskulären Antwort während der Stimulationsperiode nicht korrelierte.

5.3.3 Korrelation elektrophysiologischer und vaskulärer Parameter

Neben den verschiedenen Aspekten zur Linearität unter Berücksichtigung des Zeitverlaufes und gradueller Stimulationsintensität stellt sich die essentielle Frage, welcher elektrophysiologische Parameter am besten als Prädiktor der vaskulären Antwort fungiert.

Vergleicht man die Kohärenz eines bewegten Stimulus anhand der Entladungsraten im bewegungssensitiven visuellen Areal in V5 mittels Einzelzellableitungen im Makaken und BOLD-Kontrast-Änderungen beim Menschen, zeigten Rees und Mitarbeiter, dass eine einfache mathematische Funktion Veränderungen der Stimuluskohärenz, Entladungsraten und Modulation der BOLD-Antwort beschreibt (Rees et al., 00). In der ermittelten Ratio entspricht ein Anstieg der Entladungsrate um 9 Spikes/s einem BOLD-Kontrast-Anstieg um 1%. Diese Ergebnisse ermutigten Heeger und Mitarbeiter, einen Spezies-übergreifenden Vergleich (Makake, Mensch) auf ihre Daten zum primär visuellen Kortex anzuwenden (Heeger et al., 00). In ihrer Analyse fanden sie einen Anstieg von 0,4 spikes/s per Neuron pro Anstieg des BOLD-Kontrastes um 1%. Der absolute Unterschied zwischen den Ergebnissen von Heeger und Rees bleibt ungeklärt. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die aktuelle Sicht nicht allein den Output aus einem neuronalen Ensemble als Prädiktor der vaskulären Antwort ansieht (Logothetis und Wandell, 04).

Synaptische Aktivität - und zwar sowohl für exzitatorisch als auch inhibitorische kortikale Prozesse - zeigt einen metabolischen Bedarf (Jueptner und Weiller, 95). Für das Modell aufsteigender exzitatorischer Fasern im Cerebellum der Ratte korreliert der Blutfluss mit den evozierten Feldpotentialen, welche wahrscheinlich die neuronale Aktivität besser repräsentieren (Mathiesen et al., 98; Mathiesen et al., 00).

Logothetis und Mitarbeiter fanden in ihren Simultanmessungen elektrophysiologischer Aktivität und des BOLD-Kontrastes am Affen ebenfalls eine bessere Korrelation zwischen der BOLD-Antwort und den lokalen Feldpotentialen, im Gegensatz zu den Einzelzelleitungen (Logothetis et al., 01). Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass von der Kopfhaut abgeleitete Potentiale, wie sie in der vorliegenden Studie erhoben wurden, eine gerechtfertigte Näherung neuronaler Aktivität darstellen. Der Nachweis einer guten Korrelation zwischen [deoxy-Hb]-Antwort und VEP-Komponenten bestätigt diese These.

Eine Studie von Guy und Mitarbeiter zeigte darüber hinaus eine gute Übereinstimmung zwischen BOLD-Kontrast und VEPEG, einem Messverfahren, mit dem VEP-Amplitudenänderungen ähnlich der in der vorliegenden Studie angegebenen Änderungen in dem 40-120 ms Fit-Algorithmus untersucht werden (Guy et al., 99).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen die Annahme, dass die Übersetzung der neuronalen Antwort in die vaskuläre Antwort einem linearen Verhältnis folgt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass durch das unterschiedliche Auflösungsvermögen der kombinierten Messverfahren es nicht möglich ist, sicherzustellen, dass das Messvolumen der elektrophysiologischen Antwort des EEGs vollständig mit dem Messvolumen der Oxygenierungsantworten der NIRS übereinstimmt.

In Zusammenschau der diskutierten Literatur ist es dennoch gerechtfertigt, in der vorliegenden Studie eine Ratio zwischen simultan gemessenen Änderungen der VEP-Amplituden und der Oxygenierungsparameter zu kalkulieren. Es konnte gezeigt werden, dass das Verhältnis zwischen den Oxygenierungsparametern und der VEP-Antwort im Mittel innerhalb des Stimulationsblockes sowie zu Beginn und Ende der Stimulationsphase (und damit der Habituationseffekt) gleich ist. Auch die Korrelation zwischen der P100N135-Amplitude und den Oxygenierungsparametern kann nahezu vollständig durch eine lineare Gleichung beschrieben werden. Diese Ergebnisse unterstreichen den Nutzen des hier vorgestellten Versuchsaufbaus, um neurovaskuläre Kopplung nicht-invasiv am Menschen zu untersuchen.

6 Zusammenfassung

Moderne bildgebende Verfahren ermöglichen neben der anatomisch-morphologischen Darstellung des Gehirns auch die funktionelle Kartierung verschiedener Hirnareale. Diese Verfahren basieren auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung, dem Phänomen, dass eine neuronale Aktivitätszunahme in einem Hirnareal eine umschriebene Blutflusszunahme bewirkt. Die basalen Mechanismen der Übersetzung neuronaler Aktivität in die resultierende vaskuläre Antwort sind jedoch bisher nur unvollständig verstanden. Auswertestrategien stützen sich auf einen linearen Algorithmus, bekannt sind jedoch auch nicht-lineare Aspekte der neurovaskulären Kopplung, insbesondere unter kurzer oder langer Stimulationsdauer. Kontrovers wird dabei der Einfluss von Habituationsphänomenen auf die Kinetik vaskulärer Signale diskutiert.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, wie sich neuronale und vaskuläre Habituation unter prolongierter visueller Stimulation in der vaskulären Antwort abbilden. Dafür wurde ein Messansatz gewählt, der die simultane Erfassung evozierter lokaler Feldpotentiale bzw. ihres nicht invasiven Korrelats, des VEPs, als Substrat neuronaler Aktivität mittels EEG und der fokalen Oxygenierungsantwort als Substrat der fokalen hämodynamischen Antwort mittels Nahinfrarot-Spektroskopie ermöglicht. Aufgrund des differentiellen Einflusses der Stimulationsdauer wurde die Signalkinetik sowohl innerhalb des einminütigen visuellen Stimulationsblockes im Sinne einer Kurzzeithabituation als auch analog über 13 konsekutive Stimulationsphasen auf Langzeithabituationsphänomene untersucht.

Zusammenfassend zeigen sowohl elektrophysiologische als auch vaskuläre Parameter dynamische Veränderungen innerhalb des einminütigen Stimulationsblockes, die einer Habituation der Antwortamplitude bei kontinuierlicher Stimulation entsprechen. Der Verlauf über alle sukzessiven Blöcke ergibt nur einen schwachen Trend hinsichtlich neuronaler Habituation, eine Langzeithabituation der vaskulären Antwort ließ sich nicht zeigen. In Anlehnung an Vorarbeiten, die elektrophysiologische Daten vom Makaken und vaskuläre Daten des Menschen unter konstanter Stimulation korrelierten, wurde anhand der Kurzzeitdaten ein Kopplungsindex erstellt, der innerhalb der einminütigen Stimulationsphase eine gute Korrelation der P100N135-Amplitude des VEPs und der [deoxy-Hb]-Amplitude des Nahinfrarotsignals mit linearer Signalkinetik zeigte.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Habituationsphänomene in elektrophysiologischen und vaskulären Daten unter visueller Stimulation abgebildet werden und in der Dateninterpretation funktionell bildgebender Verfahren, die auf dem Prinzip der neurovaskulären Kopplung basieren, berücksichtigt werden müssen.

7 Literaturverzeichnis

- Afra, J.; Cecchini, A. P.; De, Pasqua, V.; Albert, A. und Schoenen, J. (1998): Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine, *Brain* (Band 121 (Pt 2)), Seite 233-241.
- Akgoren, N.; Dalgaard, P. und Lauritzen, M. (1996): Cerebral blood flow increases evoked by electrical stimulation of rat cerebellar cortex: relation to excitatory synaptic activity and nitric oxide synthesis, *Brain Res.* (Band 710), Nr. 1-2, Seite 204-214.
- Albrecht, D. G. und Hamilton, D. B. (1982): Striate cortex of monkey and cat: contrast response function, *J.Neurophysiol.* (Band 48), Nr. 1, Seite 217-237.
- Ances, B. M.; Greenberg, J. H. und Detre, J. A. (2000): Effects of variations in interstimulus interval on activation-flow coupling response and somatosensory evoked potentials with forepaw stimulation in the rat, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 20), Nr. 2, Seite 290-297.
- Arroyo, S.; Lesser, R. P.; Poon, W. T.; Webber, W. R. und Gordon, B. (1997): Neuronal generators of visual evoked potentials in humans: visual processing in the human cortex, *Epilepsia* (Band 38), Nr. 5, Seite 600-610.
- Arthurs, O. J.; Williams, E. J.; Carpenter, T. A.; Pickard, J. D. und Boniface, S. J. (2000): Linear coupling between functional magnetic resonance imaging and evoked potential amplitude in human somatosensory cortex, *Neuroscience* (Band 101), Nr. 4, Seite 803-806.
- Bandettini, P. A.; Kwong, K. K.; Davis, T. L.; Tootell, R. B. H.; Wong, E. C.; Fox, P. T.; Belliveau, J. W.; Weisskoff, R. M. und Rosen, B. R. (1997): Characterization of cerebral blood oxygenation and flow changes during prolonged brain activation, *Human Brain Mapping* (Band 5), Nr. 2, Seite 93-109.
- Belliveau, J. W.; Cohen, M. S.; Weisskoff, R. M.; Buchbinder, B. R. und Rosen, B. R. (1991): Functional studies of the human brain using high-speed magnetic resonance imaging, *J.Neuroimaging* (Band 1), Nr. 1, Seite 36-41.
- Birn, R. M.; Saad, Z. S. und Bandettini, P. A. (2001): Spatial heterogeneity of the nonlinear dynamics in the fMRI BOLD response, *Neuroimage* (Band 14), Nr. 4, Seite 817-826.
- Bohotin, V.; Fumal, A.; Vandenneede, M.; Gerard, P.; Bohotin, C.; Maertens, de Noordhout und Schoenen, J. (2002): Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine, *Brain* (Band 125), Nr. Pt 4, Seite 912-922.
- Bonds, A. B. (1991): Temporal dynamics of contrast gain in single cells of the cat striate cortex, *Vis.Neurosci.* (Band 6), Nr. 3, Seite 239-255.
- Bonmassar, G.; Anami, K.; Ives, J. und Belliveau, J. W. (1999): Visual evoked potential (VEP) measured by simultaneous 64-channel EEG and 3T fMRI, *Neuroreport* (Band 10), Nr. 9, Seite 1893-1897.
- Boynton, G. M.; Engel, S. A.; Glover, G. H. und Heeger, D. J. (1996): Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1, *J.Neurosci.* (Band 16), Nr. 13, Seite 4207-4221.
- Brinker, G.; Bock, C.; Busch, E.; Krep, H.; Hossmann, K. A. und Hoehn-Berlage, M. (1999): Simultaneous recording of evoked potentials and T2*-weighted MR images during somatosensory stimulation of rat, *Magn Reson.Med.* (Band 41), Nr. 3, Seite 469-473.
- Buxton, R. B.; Wong, E. C. und Frank, L. R. (1998): Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model, *Magn Reson.Med.* (Band 39), Nr. 6, Seite 855-864.
- Cannestra, A. F.; Pouratian, N.; Bookheimer, S. Y.; Martin, N. A.; Beckerand, D. P. und Toga, A. W. (2001): Temporal spatial differences observed by functional MRI and human intraoperative optical imaging, *Cereb.Cortex* (Band 11), Nr. 8, Seite 773-782.
- Chen, A. C. (2001): New perspectives in EEG/MEG brain mapping and PET/fMRI neuroimaging of human pain, *Int.J.Psychophysiol.* (Band 42), Nr. 2, Seite 147-159.

- Cohen, M. S. und Bookheimer, S. Y. (1994): Localization of brain function using magnetic resonance imaging, *Trends Neurosci.* (Band 17), Nr. 7, Seite 268-277.
- Dagnelie, G.; Spekreijse, H. und van Dijk, B. (1989): Topography and homogeneity of monkey V1 studied through subdurally recorded pattern-evoked potentials, *Vis.Neurosci.* (Band 3), Nr. 6, Seite 509-525.
- Davis, T. L.; Kwong, K. K.; Weisskoff, R. M. und Rosen, B. R. (1998): Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 95), Nr. 4, Seite 1834-1839.
- Devor, A.; Ulbert, I.; Dunn, A. K.; Narayanan, S. N.; Jones, S. R.; Andermann, M. L.; Boas, D. A. und Dale, A. M. (2005): Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* (Band 102), Nr. 10, Seite 3822-3827.
- Dirnagl, U. (1997): Metabolic aspects of neurovascular coupling, *Adv.Exp.Med.Biol.* (Band 413), Seite 155-159.
- Disbrow, E. A.; Slutsky, D. A.; Roberts, T. P. und Krubitzer, L. A. (2000): Functional MRI at 1.5 tesla: a comparison of the blood oxygenation level-dependent signal and electrophysiology, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 97), Nr. 17, Seite 9718-9723.
- Ducati, A.; Fava, E. und Motti, E. D. (1988): Neuronal generators of the visual evoked potentials: intracerebral recording in awake humans, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 71), Nr. 2, Seite 89-99.
- Felleman, D. J. und Van Essen, D. C. (1991): Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex, *Cereb.Cortex* (Band 1), Nr. 1, Seite 1-47.
- Fischer, H.; Furmark, T.; Wik, G. und Fredrikson, M. (2000): Brain representation of habituation to repeated complex visual stimulation studied with PET, *Neuroreport* (Band 11), Nr. 1, Seite 123-126.
- Fischer, H.; Wright, C. I.; Whalen, P. J.; McInerney, S. C.; Shin, L. M. und Rauch, S. L. (2003): Brain habituation during repeated exposure to fearful and neutral faces: a functional MRI study, *Brain Res.Bull.* (Band 59), Nr. 5, Seite 387-392.
- Fox, P. T. und Raichle, M. E. (1986): Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 83), Nr. 4, Seite 1140-1144.
- Fox, P. T.; Raichle, M. E.; Mintun, M. A. und Dence, C. (1988): Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity, *Science* (Band 241), Nr. 4864, Seite 462-464.
- Frahm, J.; Kruger, G.; Merboldt, K. D. und Kleinschmidt, A. (1996): Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man, *Magn Reson.Med.* (Band 35), Nr. 2, Seite 143-148.
- Frahm, J.; Krueger, G.; Merboldt, K. D. und Kleinschmidt, A. (1997): Dynamic NMR studies of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation, *Adv.Exp.Med.Biol.* (Band 413), Seite 195-203.
- Fransson, P.; Kruger, G.; Merboldt, K. D. und Frahm, J. (1997): A comparative FLASH and EPI study of repetitive and sustained visual activation, *Nmr in Biomedicine* (Band 10), Nr. 4-5, Seite 204-207.
- Friston, K. J.; Josephs, O.; Rees, G. und Turner, R. (1998): Nonlinear event-related responses in fMRI, *Magn Reson.Med.* (Band 39), Nr. 1, Seite 41-52.
- Friston, K. J.; Mechelli, A.; Turner, R. und Price, C. J. (2000): Nonlinear responses in fMRI: the Balloon model, Volterra kernels, and other hemodynamics, *Neuroimage.* (Band 12), Nr. 4, Seite 466-477.
- Fujita, H.; Kuwabara, H.; Reutens, D. C. und Gjedde, A. (1999): Oxygen consumption of cerebral cortex fails to increase during continued vibrotactile stimulation, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 19), Nr. 3, Seite 266-271.
- Fumal, A.; Coppola, G.; Bohotin, V.; Gerardy, P. Y.; Seidel, L.; Donneau, A. F.; Vandenheede, M.; Maertens, de Noordhout und Schoenen, J. (2006): Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine

- patients, *Cephalalgia* (Band 26), Nr. 2, Seite 143-149.
- Guy, C. N.; ffytche, D. H.; Brovelli, A. und Chumillas, J. (1999): fMRI and EEG responses to periodic visual stimulation, *Neuroimage* (Band 10), Nr. 2, Seite 125-148.
- Halliday, A. M. (1983): Visual evoked potentials, *Bull.Soc.Belge Ophtalmol.* (Band 208 Pt 1), Seite 323-331.
- Harrison, R. V.; Harel, N.; Panesar, J. und Mount, R. J. (2002): Blood capillary distribution correlates with hemodynamic-based functional imaging in cerebral cortex, *Cereb.Cortex* (Band 12), Nr. 3, Seite 225-233.
- Hathout, G. M.; Kirlew, K. A.; So, G. J.; Hamilton, D. R.; Zhang, J. X.; Sinha, U.; Sinha, S.; Sayre, J.; Gozal, D.; Harper, R. M. und . (1994): MR imaging signal response to sustained stimulation in human visual cortex, *J.Magn Reson.Imaging* (Band 4), Nr. 4, Seite 537-543.
- Heeger, D. J.; Huk, A. C.; Geisler, W. S. und Albrecht, D. G. (2000): Spikes versus BOLD: what does neuroimaging tell us about neuronal activity?, *Nat.Neurosci.* (Band 3), Nr. 7, Seite 631-633.
- Heekeren, H. R.; Obrig, H.; Wenzel, R.; Eberle, K.; Ruben, J.; Villringer, K.; Kurth, R. und Villringer, A. (1997): Cerebral haemoglobin oxygenation during sustained visual stimulation—a near-infrared spectroscopy study, *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* (Band 352), Nr. 1354, Seite 743-750.
- Heekeren, H. R.; Kohl, M.; Obrig, H.; Wenzel, R.; von Pannwitz, W.; Matcher, S. J.; Dirnagl, U.; Cooper, C. E. und Villringer, A. (1999): Noninvasive assessment of changes in cytochrome-c oxidase oxidation in human subjects during visual stimulation, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 19), Nr. 6, Seite 592-603.
- Hemelt, M. W.; Yang, B. und Kang, K. A. (1999): Heterogeneity depth localization using Near Infrared Time Resolved Spectroscopy (NIR-TRS), *Adv.Exp.Med.Biol.* (Band 471), Seite 671-679.
- Ho, W. A. und Berkley, M. A. (1988): Evoked potential estimates of the time course of adaptation and recovery to counterphase gratings, *Vision Res.* (Band 28), Nr. 12, Seite 1287-1296.
- Hoge, R. D.; Atkinson, J.; Gill, B.; Crelier, G. R.; Marrett, S. und Pike, G. B. (1999): Stimulus-dependent BOLD and perfusion dynamics in human V1, *Neuroimage* (Band 9), Nr. 6, Seite 573-585.
- Howseman, A. M.; Porter, D. A.; Hutton, C.; Josephs, O. und Turner, R. (1998): Blood oxygenation level dependent signal time courses during prolonged visual stimulation, *Magnetic Resonance Imaging* (Band 16), Nr. 1, Seite 1-11.
- Judit, A.; Sandor, P. S. und Schoenen, J. (2000): Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack, *Cephalalgia* (Band 20), Nr. 8, Seite 714-719.
- Jueptner, M. und Weiller, C. (1995): Review: does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI, *Neuroimage* (Band 2), Nr. 2, Seite 148-156.
- Kim, S. G. und Ugurbil, K. (1997): Comparison of blood oxygenation and cerebral blood flow effects in fMRI: estimation of relative oxygen consumption change, *Magn Reson.Med.* (Band 38), Nr. 1, Seite 59-65.
- Kleinschmidt, A.; Obrig, H.; Requardt, M.; Merboldt, K. D.; Dirnagl, U.; Villringer, A. und Frahm, J. (1996): Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 16), Nr. 5, Seite 817-826.
- Klistorner, A.; Crewther, D. P. und Crewther, S. G. (1997): Separate magnocellular and parvocellular contributions from temporal analysis of the multifocal VEP, *Vision Res.* (Band 37), Nr. 15, Seite 2161-2169.
- Kohl-Bareis, M.; Obrig, H.; Steinbrink, J.; Malak, J.; Uludag, K. und Villringer, A. (2002): Noninvasive monitoring of cerebral blood flow by a dye bolus method: separation of brain from skin and skull signals, *J.Biomed.Opt.* (Band 7), Nr. 3, Seite 464-470.
- Kollias, S. S.; Golay, X.; Boesiger, P. und Valavanis, A. (2000): Dynamic characteristics of oxygenation-sensitive MRI signal in different temporal protocols for imaging human brain activity, *Neuroradiology* (Band 42), Nr. 8, Seite 591-601.
- Krakow, K.; Allen, P. J.; Symms, M. R.; Lemieux, L.; Josephs, O. und Fish, D. R. (2000): EEG recording during

- fMRI experiments: image quality, *Hum.Brain Mapp.* (Band 10), Nr. 1, Seite 10-15.
- Kraut, M. A.; Arezzo, J. C. und Vaughan, H. G., Jr. (1985): Intracortical generators of the flash VEP in monkeys, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 62), Nr. 4, Seite 300-312.
- Kraut, M. A.; Arezzo, J. C. und Vaughan, H. G., Jr. (1990): Inhibitory processes in the flash evoked potential of the monkey, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 76), Nr. 5, Seite 440-452.
- Kropp, P. und Gerber, W. D. (1998): Prediction of migraine attacks using a slow cortical potential, the contingent negative variation, *Neurosci.Lett.* (Band 257), Nr. 2, Seite 73-76.
- Kropp, P.; Siniatchkin, M. und Gerber, W. D. (2000): Contingent negative variation as indicator of duration of migraine disease, *Funct.Neurol.* (Band 15 Suppl 3), Seite 78-81.
- Kruger, G.; Kleinschmidt, A. und Frahm, J. (1996): Dynamic MRI sensitized to cerebral blood oxygenation and flow during sustained activation of human visual cortex, *Magn Reson.Med.* (Band 35), Nr. 6, Seite 797-800.
- Kruger, G.; Kleinschmidt, A. und Frahm, J. (1998): Stimulus dependence of oxygenation-sensitive MRI responses to sustained visual activation, *Nmr in Biomedicine* (Band 11), Nr. 2, Seite 75-79.
- Kruger, G.; Kastrup, A.; Takahashi, A. und Glover, G. H. (1999): Simultaneous monitoring of dynamic changes in cerebral blood flow and oxygenation during sustained activation of the human visual cortex, *Neuroreport* (Band 10), Nr. 14, Seite 2939-2943.
- Kubova, Z.; Kuba, M.; Spekreijse, H. und Blakemore, C. (1995): Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials, *Vision Res.* (Band 35), Nr. 2, Seite 197-205.
- Kuwabara, H.; Ohta, S.; Brust, P.; Meyer, E. und Gjedde, A. (1992): Density of perfused capillaries in living human brain during functional activation, *Prog.Brain Res.* (Band 91), Seite 209-215.
- Lauritzen, M. (2001): Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Band 21), Nr. 12, Seite 1367-1383.
- Liebert, A.; Wabnitz, H.; Steinbrink, J.; Obrig, H.; Moller, M.; Macdonald, R.; Villringer, A. und Rinneberg, H. (2004): Time-resolved multidistance near-infrared spectroscopy of the adult head: intracerebral and extracerebral absorption changes from moments of distribution of times of flight of photons, *Appl.Opt.* (Band 43), Nr. 15, Seite 3037-3047.
- Logothetis, N. K.; Pauls, J.; Augath, M.; Trinath, T. und Oeltermann, A. (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal, *Nature* (Band 412), Nr. 6843, Seite 150-157.
- Logothetis, N. K. und Wandell, B. A. (2004): Interpreting the BOLD signal, *Annu.Rev.Physiol* (Band 66), Seite 735-769.
- Lowitzsch, K. (1991): [Visual evoked potentials and electroretinography in neurologic diagnosis], *EEG.EMG.Z.Elektroenzephalogr.Elektromyogr.Verwandte.Geb.* (Band 22), Nr. 4, Seite 193.
- Maddess, T.; McCourt, M. E.; Blakeslee, B. und Cunningham, R. B. (1988): Factors governing the adaptation of cells in area-17 of the cat visual cortex, *Biol.Cybern.* (Band 59), Nr. 4-5, Seite 229-236.
- Magistretti, P. J. und Pellerin, L. (1999): Cellular mechanisms of brain energy metabolism and their relevance to functional brain imaging, *Philos.Trans.R.Soc.Lond B Biol.Sci.* (Band 354), Nr. 1387, Seite 1155-1163.
- Magistretti, P. J. (2000): Cellular bases of functional brain imaging: insights from neuron-glia metabolic coupling, *Brain Res.* (Band 886), Nr. 1-2, Seite 108-112.
- Magistretti, P. J. und Pellerin, L. (2000): [Functional brain imaging: role metabolic coupling between astrocytes and neurons], *Rev.Med.Suisse Romande* (Band 120), Nr. 9, Seite 739-742.
- Mandeville, J. B.; Marota, J. J.; Ayata, C.; Zaharchuk, G.; Moskowitz, M. A.; Rosen, B. R. und Weisskoff, R. M. (1999): Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 19), Nr. 6, Seite 679-689.
- Mandeville, J. B.; Jenkins, B. G.; Kosofsky, B. E.; Moskowitz, M. A.; Rosen, B. R. und Marota, J. J. (2001): Regional sensitivity and coupling of BOLD and CBV changes during stimulation of rat brain, *Magn*

- Reson.Med. (Band 45), Nr. 3, Seite 443-447.
- Martindale, J.; Berwick, J.; Martin, C.; Kong, Y. Z.; Zheng, Y. und Mayhew, J. E. W. (2005): Long duration stimuli and nonlinearities in the neural-haemodynamic coupling, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* (Band 25), Nr. 5, Seite 651-661.
- Mathiesen, C.; Caesar, K.; Akgoren, N. und Lauritzen, M. (1998): Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex, *J.Physiol* (Band 512 (Pt 2)), Seite 555-566.
- Mathiesen, C.; Caesar, K. und Lauritzen, M. (2000): Temporal coupling between neuronal activity and blood flow in rat cerebellar cortex as indicated by field potential analysis, *J.Physiol* (Band 523 Pt 1), Seite 235-246.
- Menon, V.; Ford, J. M.; Lim, K. O.; Glover, G. H. und Pfefferbaum, A. (1997): Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection, *Neuroreport* (Band 8), Nr. 14, Seite 3029-3037.
- Miller, K. L.; Luh, W. M.; Liu, T. T.; Martinez, A.; Obata, T.; Wong, E. C.; Frank, L. R. und Buxton, R. B. (2001): Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response, *Hum.Brain Mapp.* (Band 13), Nr. 1, Seite 1-12.
- Mitzdorf, U. (1985): Current source-density method and application in cat cerebral cortex: investigation of evoked potentials and EEG phenomena, *Physiol Rev.* (Band 65), Nr. 1, Seite 37-100.
- Narayan, S. M.; Esfahani, P.; Blood, A. J.; Sikkens, L. und Toga, A. W. (1995): Functional increases in cerebral blood volume over somatosensory cortex, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 15), Nr. 5, Seite 754-765.
- Ngai, A. C.; Jolley, M. A.; D'Ambrosio, R.; Meno, J. R. und Winn, H. R. (1999): Frequency-dependent changes in cerebral blood flow and evoked potentials during somatosensory stimulation in the rat, *Brain Res.* (Band 837), Nr. 1-2, Seite 221-228.
- Nolte, C.; Kohl, M.; Scholz, U.; Weih, M. und Villringer, A. (1998): Characterization of the pulse signal over the human head by near infrared spectroscopy, *Adv.Exp.Med.Biol.* (Band 454), Seite 115-123.
- Obrig, H. und Villringer, A. (1997): Near-infrared spectroscopy in functional activation studies. Can NIRS demonstrate cortical activation?, *Adv.Exp.Med.Biol.* (Band 413), Seite 113-127.
- Obrig, H.; Neufang, M.; Wenzel, R.; Kohl, M.; Steinbrink, J.; Einhaupl, K. und Villringer, A. (2000a): Spontaneous low frequency oscillations of cerebral hemodynamics and metabolism in human adults, *Neuroimage.* (Band 12), Nr. 6, Seite 623-639.
- Obrig, H.; Wenzel, R.; Kohl, M.; Horst, S.; Wobst, P.; Steinbrink, J.; Thomas, F. und Villringer, A. (2000b): Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain?, *Int.J.Psychophysiol.* (Band 35), Nr. 2-3, Seite 125-142.
- Obrig, H.; Israel, H.; Kohl-Bareis, M.; Uludag, K.; Wenzel, R.; Muller, B.; Arnold, G. und Villringer, A. (2002): Habituation of the visually evoked potential and its vascular response: implications for neurovascular coupling in the healthy adult, *Neuroimage.* (Band 17), Nr. 1, Seite 1-18.
- Obrig, H. (2002) Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns, Habilitationsschrift, <http://edoc.hu-berlin.de; urn:nbn:de:kobv:11-10024160>
- Oelkers, R.; Grosser, K.; Lang, E.; Geisslinger, G.; Kobal, G.; Brune, K. und Lotsch, J. (1999): Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency, *Brain* (Band 122 (Pt 6)), Seite 1147-1155.
- Ogawa, S.; Lee, T. M.; Kay, A. R. und Tank, D. W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 87), Nr. 24, Seite 9868-9872.
- Ogawa, S.; Lee, T. M.; Stepnoski, R.; Chen, W.; Zhu, X. H. und Ugurbil, K. (2000): An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 97), Nr. 20, Seite 11026-11031.

- Pan, J. W.; Stein, D. T.; Telang, F.; Lee, J. H.; Shen, J.; Brown, P.; Cline, G.; Mason, G. F.; Shulman, G. I.; Rothman, D. L. und Hetherington, H. P. (2000): Spectroscopic imaging of glutamate C4 turnover in human brain, *Magn Reson.Med.* (Band 44), Nr. 5, Seite 673-679.
- Pfeuffer, J.; McCullough, J. C.; Van de Moortele, P. F.; Ugurbil, K. und Hu, X. (2003): Spatial dependence of the nonlinear BOLD response at short stimulus duration, *Neuroimage* (Band 18), Nr. 4, Seite 990-1000.
- Pinsker, H.; Kandel, E. R.; Castellucci, V. und Kupfermann, I. (1970): An analysis of habituation and dishabituation in *Aplysia*, *Adv.Biochem.Psychopharmacol.* (Band 2), Seite 351-373.
- Poellinger, A.; Thomas, R.; Lio, P.; Lee, A.; Makris, N.; Rosen, B. R. und Kwong, K. K. (2001): Activation and habituation in olfaction--an fMRI study, *Neuroimage.* (Band 13), Nr. 4, Seite 547-560.
- Pratt, H.; Bleich, N. und Martin, W. H. (1995): Short latency visual evoked potentials to flashes from light-emitting diodes, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 96), Nr. 6, Seite 502-508.
- Puce, A.; Constable, R. T.; Luby, M. L.; McCarthy, G.; Nobre, A. C.; Spencer, D. D.; Gore, J. C. und Allison, T. (1995): Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization, *J.Neurosurg.* (Band 83), Nr. 2, Seite 262-270.
- Raichle, M. E. (1998): Behind the scenes of functional brain imaging: a historical and physiological perspective, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 95), Nr. 3, Seite 765-772.
- Rees, G.; Friston, K. und Koch, C. (2000): A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5, *Nat.Neurosci.* (Band 3), Nr. 7, Seite 716-723.
- Ruge, M. I.; Victor, J.; Hosain, S.; Correa, D. D.; Relkin, N. R.; Tabar, V.; Brennan, C.; Gutin, P. H. und Hirsch, J. (1999): Concordance between functional magnetic resonance imaging and intraoperative language mapping, *Stereotact.Funct.Neurosurg.* (Band 72), Nr. 2-4, Seite 95-102.
- Sapppay-Mariniier, D.; Calabrese, G.; Fein, G.; Hugg, J. W.; Biggins, C. und Weiner, M. W. (1992): Effect of photic stimulation on human visual cortex lactate and phosphates using ¹H and ³¹P magnetic resonance spectroscopy, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 12), Nr. 4, Seite 584-592.
- Schoenen, J. (1996): Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation?, *Biomed.Pharmacother.* (Band 50), Nr. 2, Seite 71-78.
- Schoenen, J. (1998): Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications, *Clin.Neurosci.* (Band 5), Nr. 1, Seite 10-17.
- Seitz, R. J. und Roland, P. E. (1992): Vibratory stimulation increases and decreases the regional cerebral blood flow and oxidative metabolism: a positron emission tomography (PET) study, *Acta Neurol.Scand.* (Band 86), Nr. 1, Seite 60-67.
- Sereno, M. I.; Dale, A. M.; Reppas, J. B.; Kwong, K. K.; Belliveau, J. W.; Brady, T. J.; Rosen, B. R. und Tootell, R. B. (1995): Borders of multiple visual areas in humans revealed by functional magnetic resonance imaging, *Science* (Band 268), Nr. 5212, Seite 889-893.
- Sheth, S. A.; Nemoto, M.; Guioy, M. W.; Walker, M. A. und Toga, A. W. (2005): Spatiotemporal evolution of functional hemodynamic changes and their relationship to neuronal activity, *J.Cereb.Blood Flow Metab* (Band 25), Nr. 7, Seite 830-841.
- Sibson, N. R.; Dhankhar, A.; Mason, G. F.; Rothman, D. L.; Behar, K. L. und Shulman, R. G. (1998): Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 95), Nr. 1, Seite 316-321.
- Slotnick, S. D.; Klein, S. A.; Carney, T.; Sutter, E. und Dastmalchi, S. (1999): Using multi-stimulus VEP source localization to obtain a retinotopic map of human primary visual cortex, *Clin.Neurophysiol.* (Band 110), Nr. 10, Seite 1793-1800.
- Smith, A. J.; Blumenfeld, H.; Behar, K. L.; Rothman, D. L.; Shulman, R. G. und Hyder, F. (2002): Cerebral energetics and spiking frequency: The neurophysiological basis of fMRI, *Proceedings of the National*

- Academy of Sciences of the United States of America (Band 99), Nr. 16, Seite 10765-10770.
- Smith, D. B.; Gatchel, R. J.; Korman, M. und Saffer, S. (1979): EEG and autonomic responding to verbal, spatial and emotionally arousing tasks: differences among adults, adolescents and inhalant abusers, *Biol.Psychol.* (Band 9), Nr. 3, Seite 189-200.
- Soltysik, D. A.; Peck, K. K.; White, K. D.; Crosson, B. und Briggs, R. W. (2004): Comparison of hemodynamic response nonlinearity across primary cortical areas, *Neuroimage* (Band 22), Nr. 3, Seite 1117-1127.
- Spileers, W.; Maes, H.; Lagae, L. und Orban, G. A. (1994): Contrast modulated steady-state visual evoked potentials (CMSS VEPs): recording evoked potentials and related single cell responses in area 17 of the cat, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 92), Nr. 1, Seite 64-77.
- Steinbrink, J.; Wabnitz, H.; Obrig, H.; Villringer, A. und Rinneberg, H. (2001): Determining changes in NIR absorption using a layered model of the human head, *Phys.Med.Biol.* (Band 46), Nr. 3, Seite 879-896.
- Steinbrink, J.; Villringer, A.; Kempf, F.; Haux, D.; Boden, S. und Obrig, H. (2006): Illuminating the BOLD signal: combined fMRI-fNIRS studies, *Magn Reson.Imaging* (Band 24), Nr. 4, Seite 495-505.
- Tootell, R. B.; Hadjikhani, N. K.; Vanduffel, W.; Liu, A. K.; Mendola, J. D.; Sereno, M. I. und Dale, A. M. (1998): Functional analysis of primary visual cortex (V1) in humans, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 95), Nr. 3, Seite 811-817.
- Uludag, K.; Kohl, M.; Steinbrink, J.; Obrig, H. und Villringer, A. (2002): Cross talk in the Lambert-Beer calculation for near-infrared wavelengths estimated by Monte Carlo simulations, *J.Biomed.Opt.* (Band 7), Nr. 1, Seite 51-59.
- Uludag, K.; Steinbrink, J.; Villringer, A. und Obrig, H. (2004): Separability and cross talk: optimizing dual wavelength combinations for near-infrared spectroscopy of the adult head, *Neuroimage* (Band 22), Nr. 2, Seite 583-589.
- Vazquez, A. L. und Noll, D. C. (1998): Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI, *Neuroimage* (Band 7), Nr. 2, Seite 108-118.
- Villringer, A. und Dirnagl, U. (1995): Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging, *Cerebrovasc.Brain Metab Rev.* (Band 7), Nr. 3, Seite 240-276.
- Villringer, A. (1997): Understanding functional neuroimaging methods based on neurovascular coupling, *Adv.Exp.Med.Biol.* (Band 413), Seite 177-193.
- Wandell, B. A.; Chial, S. und Backus, B. T. (2000): Visualization and measurement of the cortical surface, *J.Cogn Neurosci.* (Band 12), Nr. 5, Seite 739-752.
- Wang, W. und Schoenen, J. (1998): Interictal potentiation of passive "oddball" auditory event-related potentials in migraine, *Cephalalgia* (Band 18), Nr. 5, Seite 261-265.
- Wastell, D. G. und Kleinman, D. (1980): Fast habituation of the late components of the visual evoked potential in man, *Physiol Behav.* (Band 25), Nr. 1, Seite 93-97.
- Wenzel, R.; Bartenstein, P.; Dieterich, M.; Danek, A.; Weindl, A.; Minoshima, S.; Ziegler, S.; Schwaiger, M. und Brandt, T. (1996): Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study, *Brain* (Band 119 (Pt 1)), Seite 101-110.
- Wintink, A. J.; Segalowitz, S. J. und Cudmore, L. J. (2001): Task complexity and habituation effects on frontal P300 topography, *Brain Cogn* (Band 46), Nr. 1-2, Seite 307-311.
- Wobst, P.; Wenzel, R.; Kohl, M.; Obrig, H. und Villringer, A. (2001): Linear aspects of changes in deoxygenated hemoglobin concentration and cytochrome oxidase oxidation during brain activation, *Neuroimage.* (Band 13), Nr. 3, Seite 520-530.
- Yarowsky, P.; Kadekaro, M. und Sokoloff, L. (1983): Frequency-dependent activation of glucose utilization in the superior cervical ganglion by electrical stimulation of cervical sympathetic trunk, *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* (Band 80), Nr. 13, Seite 4179-4183.

8 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ALM	Allgemeines Lineares Modell
ATP	Adenosintriphosphat
BOLD-Kontrast	Blood Oxygen Level Dependent-Kontrast
(r)CBF	Regional Cerebral Blood Flow, (regionaler) zerebraler Blutfluss
CI	Coupling Index, Kopplungsindex
(r)CMRO2	Regional Cerebral Metabolic Ratio for Oxygen, (regionaler) zerebraler Sauerstoffverbrauch
[deoxy-Hb]	Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins
DPF	Differential Pathlength Factor, differentieller Pfadlängenfaktor
EEG	Elektroenzephalographie
EKP	Ereigniskorrelierte Potentiale
EPSP	Exzitatorisches Postsynaptisches Potential
IPSP	Inhibitorisches Postsynaptisches Potential
LFP	Lokale Feldpotentiale
MEG	Magnetenzephalographie
MT / V5	Bewegungssensitives Visuelles Areal
MTSF	Mean Time Sensitivity Factor
MRS	Magnetresonanz-Spektroskopie
(f)MRT	(funktionelle) Magnetresonanztomographie
MUA	Multizellaktivität
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
[oxy-Hb]	Konzentration des oxygenierten Hämoglobins
OD	Optische Dichte
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SD / SA	Standard Deviation / Standardabweichung
SEP	Somatosensorisch Evoziertes Potential
V1	primär visuelles Areal
V2-V4	sekundäre und tertiäre visuelle Areale
VEP	Visuell Evoziertes Potential
VEPEG	Korrelat VEP und EEG unter visueller Stimulation

9 Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildung 1	Absorption und Streuung in Abhängigkeit der optischen Eigenschaften.....	13
Abbildung 2	Absorptionsspektren von oxy-Hb, deoxy-Hb und Cytochrom-c-Oxidase	16
Abbildung 3	Intensitätsmodulierter (a) und zeitaufgelöster (b) Ansatz zur Bestimmung der Verweildauer der Photonen im Gewebe	20
Abbildung 4	Darstellung der Messanordnung im Reflektionsmodus am Kopf.....	22
Abbildung 5	NIRS-Antwort bei visueller Stimulation	23
Abbildung 6	VEP	23
Abbildung 7	Retinotopie Karten des humanen primären visuellen Kortex.	27
Abbildung 8	Stimulationsprotokoll des Experiments.....	29
Abbildung 9	Darstellung der Elektroden- und Optodenpositionen über dem okzipitalen Kortex..	29
Abbildung 10	Auswertung der VEP-Komponenten	33
Abbildung 11	Auswertung der vaskulären Antwort ($\Delta[\text{deoxy-Hb}]$).....	34
Abbildung 12	Mittel über 12 Probanden.....	38
Abbildung 13	Amplitudenverlauf der VEP 180 relativ zum ersten Stimulationsblock und Amplitudenverlauf der Oxygenierungsparameter über alle Stimulationsblöcke	39
Abbildung 14	Mittel der Oxygenierungsparameter über alle Probanden und alle Blöcke.	41
Abbildung 15	Habituation der VEP-Komponenten innerhalb des Stimulationsblockes	42
Abbildung 16	Exemplarische Darstellung der Korrelationsanalyse für zwei Individuen	48
Abbildung 17	Regressionsanalyse.....	50
Tabelle 1	Absolute Amplituden-Änderungen der Oxygenierungsparameter in μM und der VEP-Komponenten in μV	43
Tabelle 2	Relative Änderungen der Oxygenierungsparameter und der VEP-Komponenten innerhalb des Stimulationsblockes.....	44
Tabelle 3	Ergebnisse der ANOVA-Analyse für wiederholte Messungen.....	45
Tabelle 4	Korrelationskoeffizienten.....	46

10 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Heike Israel, dass die hier vorliegende Dissertation zum Thema "Nicht-invasive Untersuchung der neurovaskulären Kopplung am Modell der Habituation des Visuell Evozierten Potentials (VEP) und der Oxygenierungsantwort" 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 Charité - Medizinischer Fakultät der Universitätsmedizin Berlin eingereicht.

Heike Israel

Berlin, 28.01.2008

CURRICULUM VITAE

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