

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

DISSERTATION

Simultaner Einsatz der Magnetenzephalographie und
Nahinfrarotspektroskopie zur nicht invasiven Analyse der
neurovaskulären Kopplung am Beispiel eines simplen und
komplexen Fingerbewegungsparadigmas bei jungen und alten
Menschen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederik Geisler

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B.-M. Mackert
 2. Prof. Dr. med. J. Dreier
 3. Prof. Dr. med. M. Holtkamp

Datum der Promotion: 01.02.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
2. Wissenschaftliche Grundlagen	9
2.1 Neurovaskuläre Kopplung.....	9
2.2 Magnetenzephalographie.....	11
2.3 Nahinfrarotspektroskopie	16
2.4 Zusammenführung der Methoden	21
3. Methoden.....	22
3.1 Einteilung in Gruppen.....	22
3.1.1 Probandengruppen	22
3.1.2 Probandendaten	22
3.2 Einschlusskriterien	22
3.3 Ausschlusskriterien	22
3.4 Versuchsaufbau und Versuchsvorbereitung.....	23
3.4.1 SIDAM.....	23
3.4.2 „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI)	23
3.4.3 Physiologische Parameter	24
3.4.4 Magnetenzephalographie (MEG)	25
3.4.5 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	25
3.4.6 Fingerbewegungsaufgaben	29
3.4.7 Versuchsvorbereitung und Position der Probanden in der Messkammer	29
3.5 Versuchsdurchführung	29
3.6 Datenanalyse	30
3.6.1 Statistische Analyse.....	32
4. Ergebnisse	34
4.1 Allgemeines.....	34
4.2 Neurovaskuläre und physiologische Parameter – Allgemeiner Kurvenverlauf	37
4.2.1 Magnetenzephalographie und Nahinfrarotspektroskopie – Einzelne Probanden	37
4.2.2 Physiologische Parameter – Einzelne Probanden	44
4.2.3 Darstellung der gemittelten Kurvenverläufe	52
4.3 Einfluss unterschiedlicher Variablen auf die neurovaskuläre Kopplung	54
4.4 Vergleich einzelner Parameter – Gruppe A und B.....	54
4.4.1 Allgemeines.....	54
4.4.2 Einfache und komplexe Fingerbewegungen	57
4.4.3 Vergleich zwischen neuronaler und vaskulärer Aktivierung	58
4.4.4 Qualität und Stabilität der Signale	60

4.4.5 Muskelaktivierung während der Fingerbewegungen	60
4.4.6 Neurovaskuläre Kopplung bei unterschiedlichen Altersgruppen	60
4.4.6.1 Gemittelte Daten.....	60
4.4.6.1.1 Neuronale Antwort.....	60
4.4.6.1.2 Vaskuläre Antwort	61
4.4.6.2 Daten der Einzelprobanden.....	61
4.4.6.2.1 Grafische Darstellung	61
4.4.6.2.2 Neuronale Antwort.....	63
4.4.6.2.3 Vaskuläre Antwort	63
4.5 Weitere statistische Auswertung	64
4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	68
5. Diskussion	70
5.1 Allgemeines.....	70
5.2 MEG-NIRS-Messtechnologie: eine reliable Messtechnologie?	70
5.3 Simultanerfassung neurophysiologischer Parameter	72
5.4 Allgemeiner Vergleich einfacher und komplexer Fingerbewegungen	72
5.4.1 Vergleich der Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort	72
5.4.2 Temporaler Vergleich	73
5.5 Vergleich der neuronalen und vaskulären Interaktion	74
5.5.1 Linearitäten und Nichtlinearitäten bei der Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort	74
5.5.2 Temporale Linearitäten und Nichtlinearitäten	75
5.6 Vergleich neurovaskulärer Interaktion im Hinblick auf das Alter	77
5.7 Bedeutung der Ergebnisse im Hinblick auf funktionell bildgebende Verfahren	79
5.8 Gemittelte Kurvenverläufe.....	81
5.9 Einfluss unterschiedlicher Variablen auf die neurovaskuläre Kopplung	83
5.10 Limitationen der Studie	83
6. Zusammenfassung	85
7. Literatur	87
8. Anhang	99
8.1 Abkürzungsverzeichnis	99
8.2 Abbildungsverzeichnis.....	101
8.3 Tabellenverzeichnis.....	102
8.4 Danksagung	103
8.5 Lebenslauf	104
8.6 Erklärung.....	105

1. Einleitung

In der Neurologie haben bildgebende Verfahren eine hohe Bedeutung bei der Erforschung von physiologischem menschlichen Verhalten, aber auch von krankheitsrelevanten Veränderungen. Da invasive Verfahren nur sehr eingeschränkt anwendbar sind (z. B. in der Läsionsforschung), ist die Weiterentwicklung und Nutzbarkeit nicht invasiver bildgebender Methoden von zentraler Bedeutung. Insbesondere die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) hat in den letzten beiden Jahrzehnten weltweit an Bedeutung gewonnen (Logothetis, 2008). Prinzipiell unterscheidet man bei nicht invasiven Verfahren zur Darstellung neuronaler Aktivität die Methoden der direkten Darstellung und der indirekten Darstellung.

Verfahren, die die neuronale Aktivität direkt darstellen, beruhen auf elektrophysiologischen Prinzipien. Zu ihnen gehören die Elektroenzephalographie (EEG) (Berger, 1929) und die Magnetenzephalographie (MEG) (Cohen, 1972). Diese ermöglichen, kortikale Signale direkt zu messen (Bandettini, 2009). Dabei wird die elektrische Aktivität apikaler Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen erfasst (Shibasaki, 2008).

Verfahren, die die neuronale Aktivität indirekt darstellen, basieren auf hämodynamischen oder metabolischen Grundlagen. Zu ihnen gehören die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Ter-Pogossian et al., 1975), die Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) (Kuhl und Edwards, 1963), die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) (Ogawa und Lee, 1990; Ogawa et al., 1990a) und die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) (Jöbsis, 1977). Nicht invasive Verfahren dieser Gruppe nutzen verschiedene Techniken der indirekten Darstellung, um neuronale Aktivität mit Hilfe hämodynamischer, metabolischer und vaskulärer Parameter zu visualisieren. Dabei basiert beispielhaft die fMRI auf den paramagnetischen Eigenschaften des Desoxyhämoglobins (Otte und Halsband, 2006). Das fMRI-Signal hängt vom zerebralen Blutfluss (CBF), dem zerebralen Blutvolumen (CBV) und der Oxygenierung des Blutes ab (Kennerley et al., 2005). Die Konzentration des Desoxyhämoglobins verändert das Protonensignal von Wassermolekülen; dies wird als „Blood-Oxygenation-Level Dependent“ (BOLD) Kontrast bezeichnet (Ogawa et al., 1990b). NIRS nutzt optische Eigenschaften des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins (Shibasaki, 2008).

Ein zunehmender regionaler zerebraler Blutfluss (rCBF) als Antwort auf einen Anstieg

der neuronalen Aktivität wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Attwell et al., 2010). Das Verständnis dieses Zusammenspiels ist bei der Auswertung hämodynamischer Signale (indirekter Messparameter zur Darstellung neuronaler Aktivität) von entscheidender Bedeutung (Logothetis und Pfeuffer, 2004; Logothetis und Wandell, 2004). Die Interpretation einer vaskulären Antwort wirft die Frage auf, ob dieses Signal eine valide und präzise Aussage über die zu Grunde liegende neuronale Aktivität erlaubt und inwieweit eine lineare Beziehung zwischen den beiden Variablen angenommen werden kann. Dies wird als hämodynamisch inverses Problem bezeichnet (Buckner, 2003).

So konnte beispielhaft bei der Untersuchung von Affen, die optischen Stimuli ausgesetzt waren, eine annähernd lineare Beziehung zwischen der neuronalen Antwort und dem korrespondierenden BOLD-fMRI-Signal gezeigt werden (Logothetis et al., 2001). In einer anderen tierexperimentellen Arbeit wurde unter bestimmten Bedingungen ein nicht linearer Zusammenhang zwischen synaptischer Aktivität und zerebralem Blutfluss im Kortex untersuchter Ratten beschrieben (Lauritzen und Gold, 2003). Am ehesten existiert innerhalb bestimmter Grenzen eine weitgehend lineare Beziehung zwischen der Nervenzellaktivität und der entsprechenden vaskulären Antwort mit nicht linearen Anteilen.

Dabei korreliert das BOLD-Signal überwiegend mit dem „local field potential“ (LFP) und weniger mit der „multi-unit activity“ (MUA) (Logothetis et al., 2001; Viswanathan und Freeman, 2007). Das LFP setzt sich aus synaptischen Potenzialen, Nachpotenzialen und Membranoszillationen zusammen und ist primär für neuronalen Input, intrakortikale Verarbeitungsvorgänge und die Aktivität exzitatorischer und inhibitorischer Interneurone verantwortlich; die MUA („spiking activity“) repräsentiert am wahrscheinlichsten die Summe von Aktionspotenzialen und damit eher neuronalen Output (Logothetis und Pfeuffer, 2004).

Es wird weiterhin diskutiert, dass der metabolische Bedarf bei inhibitorisch synaptischer Aktivität geringer ist als bei exzitatorischer. Dies könnte sich folglich auf die Höhe des BOLD-Signals auswirken. Da jedoch beide Arten synaptischer Aktivität Energie benötigen, weist die Abwesenheit eines BOLD-Signals vermutlich auf fehlende signifikante exzitatorische oder inhibitorische synaptische Aktivität hin (Lauritzen, 2001). Es konnte gezeigt werden, dass das fMRI-BOLD-Signal bei Beginn bzw. Beendigung der zu Grunde liegenden neuronalen Aktivität erst mit einer Verzögerung von einigen

Sekunden steigt bzw. fällt (Bandettini und Ungerleider, 2001). Dies erschwert insbesondere die Interpretation bei Messung sehr kurzer Stimuli.

Diese Beispiele illustrieren die Schwierigkeiten bei der Interpretation der Ergebnisse der vaskulär bildgebenden Verfahren, insbesondere beim Rückschluss auf die zu Grunde liegende neuronale Aktivität.

Zusammenfassend ist die Frage des hämodynamisch inversen Problems noch nicht beantwortet. Außerdem gibt es Unsicherheiten, inwieweit neuronale und vaskuläre Parameter linear verlaufen. Viele Studien hierzu wurden am Tiermodell oder gesunden jungen Probanden durchgeführt, ohne auf zerebrovaskuläre Erkrankungen oder höheres Alter zu fokussieren. Dabei ist es unklar, ob das Alter einer untersuchten Person einen Einfluss auf die neurovaskuläre Kopplung hat (D'Esposito et al., 2003). Möglicherweise spielen vaskuläre Veränderungen, wie sie insbesondere bei älteren Menschen gehäuft vorkommen, eine wichtige Rolle. Eine alterierte neurovaskuläre Kopplung ist beispielsweise bei zerebraler Mikroangiopathie zu beobachten (Schroeter et al., 2007).

In dieser Arbeit wurde mittels einer neuen kombinierten direkten und indirekten nicht invasiven Messtechnologie mit hoher zeitlicher Auflösung die neurovaskuläre Interaktion am Beispiel eines motorischen Paradigmas beim Menschen untersucht. Um potenzielle Nichtlinearitäten besser zu erkennen, wurde ein Fingerbewegungsparadigma mit zwei Komplexitätsgraden (simpel und komplex) eingeführt. Weiterhin wurden zwei Probandengruppen unterschiedlichen Alters gebildet, um zusätzlich den Einfluss des gesunden Alterns auf die neurovaskuläre Kopplung zu erfassen.

Fragestellung:

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden.

1. Ist die vorgestellte Messtechnologie in der Lage, neurovaskuläre Interaktion qualitativ und quantitativ reliabel darzustellen?
2. Verläuft neurovaskuläre Interaktion durchgehend linear oder gibt es Hinweise auf Nichtlinearitäten?
3. Ändert sich die neurovaskuläre Kopplung im Laufe des Lebens, insbesondere während des gesunden Alterns?

2. Wissenschaftliche Grundlagen

2.1 Neurovaskuläre Kopplung

Um den hohen Energieumsatz des Gehirns zu decken, werden ausreichende Mengen an Sauerstoff und Glukose benötigt. Die Menge dieser Stoffe, die dem Gehirn regional zur Verfügung stehen, kann über den regionalen zerebralen Blutfluss (rCBF) reguliert werden. Das Gehirn erhält etwas weniger als 15 % des Herzminutenvolumens in Ruhe, welches ca. 5 l beträgt und sich mittels Herzfrequenz und Schlagvolumen berechnen lässt. Bereits im Jahre 1890 wurde von Roy und Sherrington postuliert, dass der Durchmesser zerebraler Gefäße durch chemische Produkte modifiziert werden könne. Damit könne das regional verfügbare Blutvolumen an die lokale neuronale Aktivität angepasst werden (Roy und Sherrington, 1890). Dabei wird der regional begrenzte Anstieg der Durchblutung bei gesteigerter neuronaler Aktivität als „funktionelle Hyperämie“ bezeichnet. Die interzelluläre Kommunikation zwischen Neuronen, Astrozyten und Gefäßen, die zu einem schnellen Anstieg des rCBF führt, wird neurovaskuläre Kopplung genannt (Filosa und Blanco, 2007). Die „funktionelle Hyperämie“ ist für die Zufuhr von Substraten und den Abtransport von metabolischen Produkten mitverantwortlich. Um den rCBF an die lokalen Bedürfnisse des Gehirns anzupassen, ist ein komplexes Zusammenspiel von Neuronen und Gliazellen auf der einen Seite und glatten Muskelzellen, Endothelzellen und Perizyten auf der anderen Seite als „neurovaskuläre Einheit“ entscheidend (Girouard und Iadecola, 2006). Um das zerebrale Mikromilieu aufrechtzuerhalten, müssen Astrozyten, Neurone und vaskuläre Zellen als funktionelle Einheit zusammenwirken (Iadecola und Nedergaard, 2007).

Um eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen zu garantieren, ist aber nicht nur der erhöhte zerebrale Blutfluss (CBF) bei erhöhter neuronaler Aktivität entscheidend. Der CBF muss auch bei variierendem systemischem Blutdruck relativ konstant gehalten werden. Innerhalb bestimmter Blutdruckbereiche ist das der Fall. Dies wird als zerebrale Autoregulation bezeichnet (Van Lieshout et al., 2003).

Dabei wird der CBF vom zerebralen Perfusionsdruck (CPP) und dem zerebrovaskulären Gefäßwiderstand bestimmt. Der CPP ist die Differenz des mittleren arteriellen Drucks (MAP) im Circulus arteriosus cerebri und des intrakraniellen Drucks (ICP). Der ICP wiederum umfasst den zentralen Venendruck (CVP) und den Liquordruck (Van Lieshout et al., 2003).

Dabei unterscheidet sich die Innervation der Gefäße abhängig davon, ob sie extrazerebral oder intrazerebral liegen. Die extrazerebralen Gefäße werden von Nerven innerviert, die unterschiedliche vasoaktive Substanzen freisetzen (u. a. Noradrenalin, Neuropeptid Y, vasoaktives intestinales Peptid, Substanz P und Acetylcholin) und ihren Ursprung im Ganglion cervicale superius, Ganglion pterygopalatinum, Ganglion oticum und im Ganglion trigeminale haben (Hamel, 2006). Nach Eintritt der Gefäße in das Parenchym des Gehirns werden diese nicht länger von peripheren Nerven versorgt. Sobald der Virchow-Robin-Raum nicht mehr vorhanden ist, erhalten sie ihre Innervation von Neuronen, die im Gehirn selbst lokalisiert sind (Hamel, 2006).

Bei der Kontrolle des Blutflusses in Abhängigkeit von der neuronalen Aktivität müssen Stoffe vorhanden sein, die eine Modifizierung des Gefäßdurchmessers vermitteln. Hierbei sind unter anderem Dopamin und Stickstoffmonoxid von Bedeutung, die eine Vasokonstriktion und eine Vasodilatation vermitteln können und direkt durch Neurone freigesetzt werden (Filosa und Blanco, 2007). Dabei können elektrische von metabolischen bzw. biochemischen Signalen unterschieden werden. Bei den elektrischen Signalen spielen K^+ -Ionen, die schnelle Änderungen des Gefäßdurchmessers vermitteln, eine wichtige Rolle (Filosa et al., 2006); die biochemischen Signale hingegen werden größtenteils durch Metabolite der Arachidonsäure vermittelt und reagieren auf anhaltende neuronale Aktivität (Filosa und Blanco, 2007).

Abhängig von der $[Ca^{2+}]_i$ -Ionenkonzentration in Neuronen können Enzyme aktiviert werden, die ihrerseits zur Produktion von vasodilatatorisch aktiven Substanzen führen, die schließlich zu einem Anstieg des Blutflusses und damit auch zur Zunahme des BOLD-Signals führen (Lauritzen, 2005). Neben der direkten Interaktion zwischen Neuronen und Gefäßen spielen Astrozyten eine zentrale Rolle bei der Regulation des Gefäßtonus. Nach Beginn synaptischer Aktivität kommt es durch Glutamatfreisetzung aus Axonterminalen zu $[Ca^{2+}]_i$ -Oszillationen in Astrozyten, wobei nach einem $[Ca^{2+}]_i$ -Anstieg indirekt, durch vasoaktive Substanzen, eine Zunahme des Blutflusses induziert wird (Zonta et al., 2003). Daneben gibt es eine Reihe weiterer Stoffe und Stoffwechselwege, die in Abhängigkeit unterschiedlicher Variablen eine Vasokonstriktion oder Vasodilatation vermitteln (Attwell et al., 2010; Petzold und Murthy, 2011).

Zusammenfassend handelt es sich um ein sehr komplexes Zusammenspiel, das von vielen unterschiedlichen Variablen abhängt. Die Frage des hämodynamisch inversen Problems, also inwieweit die zu Grunde liegende neuronale Aktivität mit dem vaskulären

Signal korreliert und inwieweit Nichtlinearitäten der neurovaskulären Kopplung vorkommen, ist nicht abschließend beantwortet.

2.2 Magnetenzephalographie

Die Magnetenzephalographie (MEG) ist eine nicht invasive Methode, die sehr schwache Magnetfelder erfassen kann, die auch bei neuronaler Aktivität im Gehirn entstehen. Die Messung kann mit „superconducting quantum interference devices“ (SQUIDs) komplett nicht invasiv erfolgen (Babiloni et al., 2009). Im Jahre 1820 beschrieb der Physiker Hans Christian Ørstedt, dass elektrische Ströme ein Magnetfeld erzeugen können. Bei der Aktivität von Nervenzellen entsteht demnach neben elektrischer Aktivität auch ein Magnetfeld, das mittels MEG gemessen werden kann (Walter, 2005). Die MEG und EEG verfügen im Gegensatz zur fMRI über eine hervorragende zeitliche Auflösung im Bereich von Millisekunden. Die MEG verfügt über eine bessere räumliche Auflösung als die EEG, da bei der EEG die räumliche Verteilung der Ströme durch die unterschiedlichen Leitfähigkeiten des Kopfes abgeschwächt und undeutlich gemacht wird (Babiloni et al., 2009).

Am Massachusetts Institute of Technology (MIT) in Cambridge in Neuengland in der Nähe von Boston erfolgte die erste SQUID-Messung, bei der ein Magnetfeld erfasst wurde, das durch vom Gehirn erzeugte Nervenzellaktivität induziert wurde (Cohen, 1972).

Die folgende Abbildung illustriert beispielhaft die evozierte Antwort auf einen motorischen Stimulus. Mit der magnetischen Feldstärke in femtoTesla (fT) kann auf die Nervenzellaktivität rückgeschlossen werden.

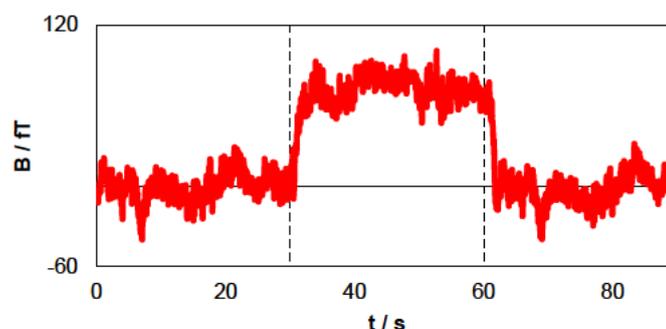


Abbildung 2.1: Fingerbewegungsmuster mit korrespondierender MEG-Antwort.

Auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden dargestellt, auf der y-Achse die Stärke des Magnetfeldes in femtoTesla (fT). Bei Sekunde 30 erfolgt ein Startkommando und bei Sekunde 60 ein Stoppkommando, woraufhin die Probandin ein motorisches Fingerbewegungsparadigma beginnt bzw. beendet.

Bei evozierten Antworten müssen sehr schwache neuromagnetische Signale in der Größenordnung von ca. 50-500 fT mit Sensoren detektiert werden, die sensitiv genug sind; dafür werden die SQUIDs benötigt (Hämäläinen et al., 1993).

Die low- T_c SQUIDs arbeiten bei 4,2 ° Kelvin; Helium liegt hier im flüssigen Aggregatzustand vor (Babiloni et al., 2009).

Das folgende Bild skizziert den Aufbau eines ac-SQUID mit Josephson-Kontakt (Josephson, 1962). Die dc-SQUIDs, bei denen der supraleitende Ring von zwei Josephson-Kontakten („Josephson junction“) unterbrochen wird, haben den Vorteil, dass das Signal-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu den ac-SQUIDs deutlich günstiger ist (Clarke et al., 1976; Hämäläinen et al., 1993).

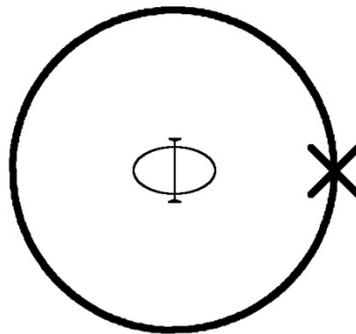


Abbildung 2.2: Aufbau eines ac-SQUID.

Dargestellt ist ein ac-SQUID mit einem Josephson-Kontakt, der durch das Kreuz markiert ist und den supraleitenden Ring unterbricht. Bei einem dc-SQUID unterbrechen zwei Kontakte den Ring; modifiziert nach Hämäläinen et al. (Hämäläinen et al., 1993).

Die Erfassung schwacher Magnetfelder ist eine notwendige, allerdings keinesfalls hinreichende Bedingung zur korrekten Analyse und Interpretation biomagnetischer Signale. Weitere Magnetfelder können die Messung stören und müssen bei Algorithmen zur Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Artefakte können außerhalb des Körpers durch Autos, Züge, das Erdmagnetfeld usw. entstehen. Aber auch innerhalb des Körpers können das Herz und die quergestreifte Muskulatur zu Artefakten führen.

Artefakte können willentlich durch den Probanden durch Verminderung der Aktivierung der quergestreiften Muskulatur minimiert werden. Weiterhin ist die Abschirmung gegenüber den unveränderlichen, insbesondere äußeren Magnetfeldern von essenzieller Bedeutung, um biomagnetische Signale mit den SQUIDs suffizient erfassen zu können.

Beim Aufbau der MEG-Geräte unterscheidet man verschiedene Nachweisspulen, die

ein Magnetfeld erfassen: Magnetometer und Gradiometer.

Ein Magnetometer misst ein absolutes Magnetfeld und ist aus einer Spule aufgebaut. Das axiale Gradiometer besteht aus zwei Spulen mit entgegengesetzter Windungsrichtung, wobei das Magnetfeld über diese Strecke erfasst wird. Weiter entfernte, sich langsam verändernde Quellen stören diese Anordnung nur gering (Walter, 2005). Das planare Gradiometer besteht aus einer verdrehten Spule in Form einer Acht. Dieses Gradiometer ist hochempfindlich für Quellen, die sich in direkter Nähe befinden (Walter, 2005).

Abbildung 2.3 illustriert beispielhaft den Aufbau eines Magnetometers und unterschiedlicher Gradiometer.

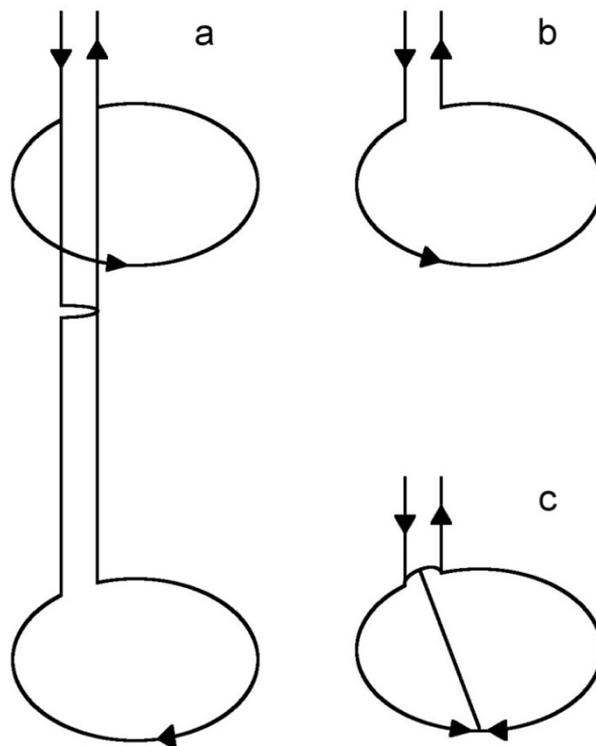


Abbildung 2.3: Aufbau unterschiedlicher Gradiometer und eines Magnetometers.

Dargestellt sind ein symmetrisch parallel axiales Gradiometer (a), ein Magnetometer (b) und ein parallel planares Gradiometer (c). Erläuterungen dazu finden sich im Text. Abbildung modifiziert nach Hämäläinen et al. (Hämäläinen et al., 1993).

Elektrische und magnetische Felder entstehen am Kortex bei der Ausführung einer motorischen Bewegung durch folgenden Mechanismus: Bei motorischer Stimulation werden lokal kortikale Neurone aktiviert. Durch Ionenbewegungen entlang chemischer Konzentrationsgradienten entsteht ein Primärstrom; in der Umgebung sind passive ohmsche Ströme erfassbar, die als Volumenstrom bezeichnet werden (Hämäläinen et

al., 1993). Dabei bildet sich ein Dipol mit magnetischen Feldlinien. Falls Primärstrom und umgebende Leitfähigkeitsverteilung bekannt sind, kann mit den Maxwell-Gleichungen das elektrische Potenzial und das magnetische Feld berechnet werden (Hämäläinen et al., 1993).

Die relative Ausrichtung eines Dipols zu den Messsensoren des MEG-Gerätes entscheidet darüber, ob das Signal erfasst wird oder nicht. Ein Dipol, der radial zur Kopfoberfläche ausgerichtet ist, erzeugt kein nach außen messbares magnetisches Feld, da sich die Felder im perfekt sphärischen Leiter gegenseitig aufheben, wogegen bei tangentialen Strömen diese Aufhebungen nicht vorliegen und damit ein MEG-Signal erfasst werden kann. Im Gegensatz dazu berücksichtigt die EEG hauptsächlich die radialen Ströme; schwächer werden auch tangentiale Ströme erfasst (Cohen und Halgren, 2009). Die elektrischen Ströme, die tangential ausgerichtet sind, entstehen in den Sulci, die radialen Ströme entstehen in den Gyri (Cohen und Halgren, 2009).

Die Abbildungen 2.4 und 2.5 skizzieren grundlegende physikalische Zusammenhänge. Abbildung 2.4 zeigt schematisch zwei humane Köpfe mit der entsprechenden Ausrichtung des elektrischen Potenzials und des magnetischen Feldes eines Stromdipols bei kortikal neuronaler Aktivierung. Abbildung 2.5 verdeutlicht die Zusammenhänge zwischen elektrischen und magnetischen Feldlinien.

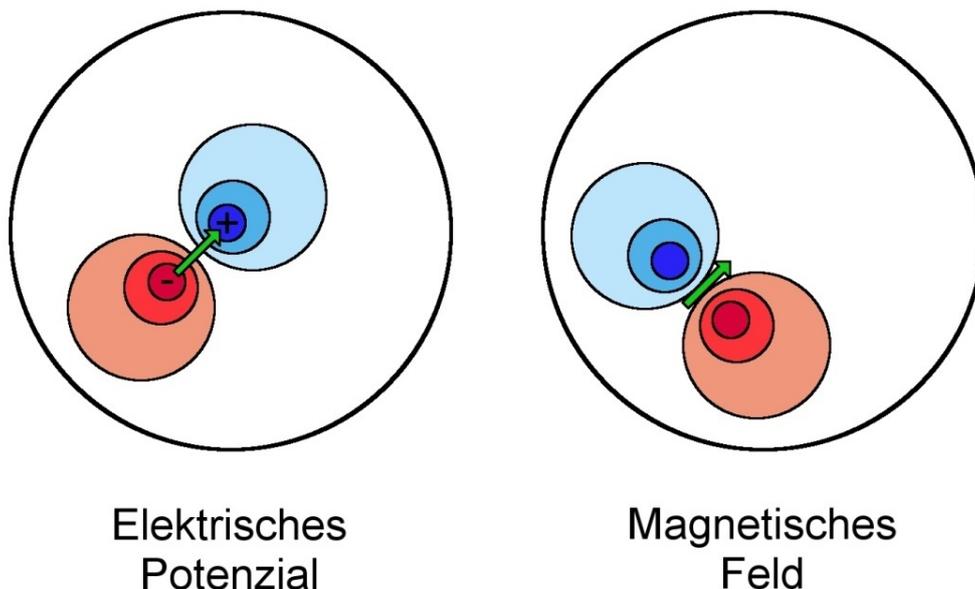


Abbildung 2.4: Elektrisches Potenzial und magnetisches Feld.

Abbildung modifiziert nach Hämäläinen et al. (Hämäläinen et al., 1993).

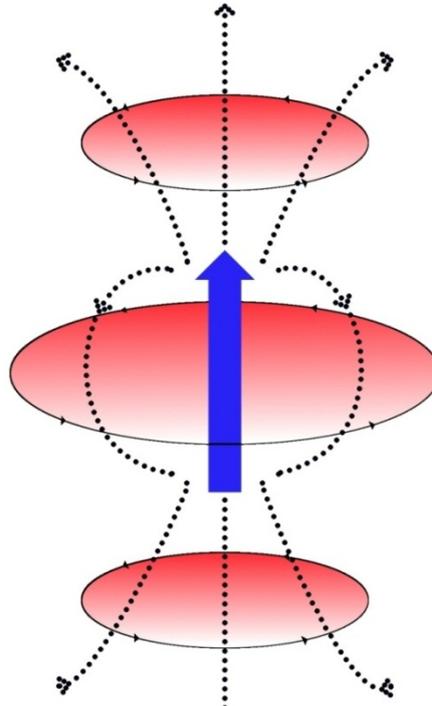


Abbildung 2.5: Elektrischer Dipol mit magnetischen Feldlinien.

Der blaue Pfeil skizziert einen Stromdipol. Die durchgezogenen Linien, deren Inhalt zur besseren Visualisierung rot gefärbt wurde, bilden die magnetischen Feldlinien ab; die gepunkteten Linien repräsentieren exemplarisch den Volumenstrom. Abbildung modifiziert nach Hämäläinen et al. (Hämäläinen et al., 1993).

Eine weitere Einschränkung ergibt sich bei der Datenauswertung durch das inverse Problem, welches ausdrückt, dass der Rückschluss von der Magnetfeldverteilung auf die zugrunde liegende Stromverteilung ohne weitere Annahmen nicht eindeutig möglich ist, wie dies bereits von von Helmholtz 1853 gezeigt wurde (Mathiak et al., 2010). Das Vorwärtsproblem hingegen, also die Berechnung der Magnetfeldverteilung bei Kenntnis der Verteilung der Stromdichte, ist eindeutig lösbar.

Abschließend soll noch erwähnt werden, dass mit der MEG spontane neuronale Aktivität und evozierte Aktivität erfasst werden können. Bei der spontanen Aktivität kann beispielhaft der α -Rhythmus gesunder Probanden untersucht werden. Bei evozierten Stimulus-induzierten Versuchen wird dem Probanden ein auditorischer oder optischer Stimulus wiederholt dargeboten oder repetitiv eine motorische Aufgabe ausgeführt. Anschließend erfolgt zur Verbesserung der Signalqualität eine Mittelung über diese Signale. Die neuromagnetischen Felder, die dadurch entstehen, können dann außerhalb des Kopfes nicht invasiv durch das MEG-Gerät erfasst werden (Hämäläinen, 1992). Diese Untersuchungen können beispielhaft auch bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt durchgeführt werden (Leistner et al., 2011).

2.3 Nahinfrarotspektroskopie

Zum Verständnis der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) sollen im Folgenden wichtige Eigenschaften des Lichts sowie einige Grundlagen der Spektroskopie beleuchtet werden.

Licht ist der für den Menschen sichtbare Bereich der elektromagnetischen Strahlung und umfasst in etwa den Wellenlängenbereich von 400 bis 800 nm.

Licht kann als Welle oder Teilchen betrachtet werden. Dies wird als sogenannter Welle-Teilchen-Dualismus bezeichnet. Einen wichtigen Durchbruch zum Verständnis des Lichts leistete Max Planck, dessen Erkenntnisse von Albert Einstein weiterentwickelt wurden und 1905 die Idee hervorbrachten, dass Licht quantisiert, also in Form diskreter Einheiten, die später Photonen genannt werden sollten, vorkommt (Perkowitz, 2002). Jedes Photon trägt dabei einen Energiebetrag entsprechend der Formel:

$$E = h * f \quad (1)$$

(E=Energie (J); h=plancksches Wirkungsquantum ($6,63 \cdot 10^{-34}$ Js); f=Frequenz (Hz)).

Wenn man nun die andere Seite des Welle-Korpuskel-Paradoxons betrachtet und sich auf die Welle fokussiert, gilt folgende Gleichung:

$$c = f * \lambda \quad (2)$$

(c=Lichtgeschwindigkeit ($\sim 3 \cdot 10^8 \frac{m}{s}$); f=Frequenz (Hz); λ =Wellenlänge (m)). Damit kann die Frequenz aus der Wellenlänge abgeleitet werden.

Bei der Interaktion von Licht mit Materie kommt es zur Absorption und Streuung. Bei der Absorption wird Licht in andere Energieformen umgewandelt; bei der Lichtstreuung wird es umgeleitet. Der Eindruck unterschiedlicher Farben, die ein Mensch wahrnimmt, entsteht dadurch, dass Licht einer bestimmten Wellenlänge stärker oder schwächer absorbiert oder gestreut wird als Licht anderer Wellenlänge (Bohren, 1988).

Das Absorptionsspektrum stellt dabei die Effektivität eines Chromophors (der Teil eines Stoffs, der die Farbigkeit vermittelt) dar, Strahlung unterschiedlicher Wellenlänge zu absorbieren (Diffey, 2002).

Eine wesentliche Grundlage der Spektroskopie bildet das Lambert-Beer'sche Gesetz (LBG). Es beschreibt die Abschwächung emittierten Lichts, das von einer Quelle ausgesandt wird, bei Transmission durch eine Lösung eines Farbstoffs mittels

Absorption durch ein Chromophor (Perrey, 2008).

Die Beziehung zwischen Absorption und Konzentration des Farbstoffs wird durch das LBG folgendermaßen beschrieben:

$$A = \lg\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon * c * d \quad (3)$$

(A=Absorption; I_0 =Intensität des einfallendes Lichts; I=Intensität des austretendes Lichts; ε = Extinktionskoeffizient, der die Absorption bei gegebener Wellenlänge λ beschreibt ($\frac{cm^2}{mol}$); c=Konzentration des Chromophors ($\frac{mol}{cm^3}$); d=Dicke (cm)).

Bei der Interaktion von Licht mit biologischem Gewebe kommt es hauptsächlich zur Absorption und Streuung. Dies führt zur Lichtabschwächung A, die durch den Absorptionskoeffizienten μ_a und den Streukoeffizienten μ_s charakterisiert werden kann (Obrig, 2002).

Die folgende Abbildung visualisiert wichtige Zusammenhänge, die bei der Absorption von Licht durch einen Farbstoff von Bedeutung sind.

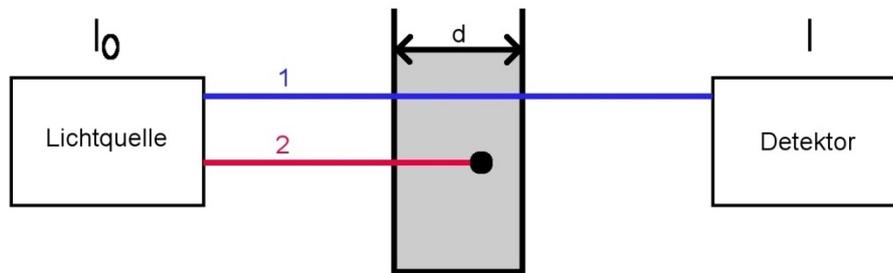


Abbildung 2.6: Absorption von Licht bei Transmission durch eine Farbstofflösung.

Dargestellt wird die Absorption von Licht bei Transmission durch eine Farbstofflösung. Es wird Licht zweier diskreter Wellenlängen (rot und blau) von der Lichtquelle I_0 ausgesandt und durchquert eine Probe mit einer Konzentration einer Farbstofflösung; die Probe besitzt die Dicke d . Das nicht absorbierte Licht wird vom Detektor I erfasst. Für die Abbildung gilt: $\mu_s=0$. Damit findet keine Streuung statt. Ein Photon mit der Wellenlänge 1 (blau) erreicht den Detektor. Ein Photon mit der Wellenlänge 2 (rot) wird absorbiert und erreicht den Detektor nicht. Damit wird ein Teil der Photonen absorbiert. Bei einer Konzentrationserhöhung der Farbstofflösung steigt die Wahrscheinlichkeit, dass statistisch gesehen mehr Photonen absorbiert werden. Text modifiziert nach Obrig (Obrig, 2002).

Die Nahinfrarotspektroskopie ist eine Methode, die optische Eigenschaften von Stoffen darstellen kann (Obrig und Villringer, 2003). Sie nutzt kurzwellige Infrarotstrahlung im Bereich zwischen 700 nm und 1100 nm (Ward et al., 2006). Die Strahlung dieses Wellenlängenbereichs eignet sich zur Untersuchung neuronaler Aktivität im Gehirn besonders gut, da in diesem Wellenlängenbereich die optischen Eigenschaften des Kopfes, der Haare usw. ein Eindringen bis in tiefer gelegene Strukturen zulassen. Bereits im Jahre 1949 konnte gezeigt werden, dass die Aktivität von Neuronen die optischen Eigenschaften biologischen Gewebes verändert (Hill und Keynes, 1949),

wobei diese optischen Eigenschaften nicht mit denen zu verwechseln sind, die in vivo durch die Konzentrationsänderungen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins hervorgerufen werden. Im Jahre 1977 demonstrierte Jöbsis erstmalig, dass kortikale Vorgänge in vivo nicht invasiv mittels NIRS untersuchbar sind (Jöbsis, 1977).

Folgt man der Annahme, dass bei Änderungen des zerebralen Blutflusses die Änderung der Streuung durch die Änderung der Zelldichte in den Gefäßen sehr gering ist, kann näherungsweise eine konstante Streuung angenommen werden (Cope und Delpy, 1988). Die Absorption ist dagegen durch die Konzentration von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin stark veränderbar (Obrig, 2002). Folgende Abbildung veranschaulicht diese Sachverhalte.

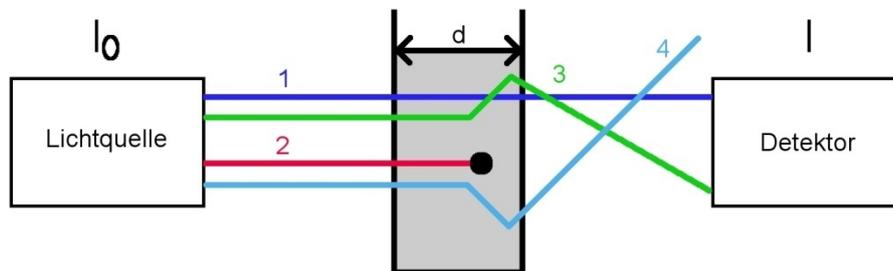


Abbildung 2.7: Streuung von Licht bei Transmission durch eine Farbstofflösung.

Dargestellt ist die Absorption und Streuung bei Transmission von Licht durch eine Farbstofflösung. Es ist die gleiche Anordnung wie in Abbildung 2.6 dargestellt, erweitert um eine Illustration der Lichtstreuung. Photonen mit der Nr. 3 (grün) erreichen den Detektor durch Streuung erst auf verlängertem Weg, während Photonen mit der Nr. 4 (hellblau) den Detektor auf Grund von Streuung gar nicht erreichen. Für die Photonen 1, 3 und 4 findet keine Absorption statt. Eine Lichtabschwächung kann in dem Fall folglich auf die Streuung zurückgeführt werden. Beim Durchtritt von Licht durch biologisches Gewebe müssen jedoch alle Photonen (Nr. 1-4) berücksichtigt werden; der Detektor kann nicht bestimmen, ob ein Photon ihn nicht erreicht, weil es absorbiert, einfach oder mehrfach gestreut wurde. Außerdem kann nicht unterschieden werden, ob das Photon auf direktem Weg, als „ballistisches Photon“, den Detektor erreicht oder durch Streuung auf verlängertem Weg. Für diesen Fall ermöglicht erst das modifizierte LBG eine Konzentrationsbestimmung. Text modifiziert nach Obrig (Obrig, 2002).

Unter der Annahme konstanter Streuung wird der Korrekturfaktor G eingeführt, der Photonen berücksichtigt, die das Messvolumen durch Streuung verlassen (Photon 4 in Abbildung 2.7).

Durch Streuung wird die Weglänge von der Quelle zum Detektor im Mittel um den differentiellen Pfadlängenfaktor (DPF) vergrößert (Photon 3 in Abb. 2.7; die mittlere Pfadlänge vergrößert sich entsprechend). Der DPF berücksichtigt folglich die Flugzeit der Photonen („time of flight“, TOF).

Das modifizierte LBG lautet:

$$A = \lg\left(\frac{I_0}{I}\right) = \varepsilon * c * d * DPF + G \quad (4)$$

und:

$$DPF = \frac{DP}{d} \quad (5)$$

mit:

$$DP = \frac{c * \langle t \rangle}{n} \quad (6)$$

(DP=Weglänge (m); c =Lichtgeschwindigkeit ($\sim 3 \times 10^8 \frac{m}{s}$); $\langle t \rangle$ =mittlere Laufzeit der Photonen (s); n =Brechungsindex des Gewebes, üblicherweise wird hier 1,4 angenommen). Bei bekanntem DPF kann eine Konzentrationsänderung quantifiziert werden (Duncan et al., 1995).

Der Abstand zwischen der Lichtquelle und dem Detektor ist nicht nur für die Konzentrationsbestimmung von Bedeutung. Je größer dieser ist, desto größer ist auch die Eindringtiefe (Obrig, 2002).

In Abbildung 2.8 ist der Zusammenhang zwischen Interoptodenabstand und Eindringtiefe bei der NIRS dargestellt.

Die bananenförmigen Bereiche kennzeichnen das Gebiet, in dem die Messung gegenüber einer Absorptionsänderung empfindlich ist. Bei einem Interoptodenabstand von 3 cm (blau markiert) ergibt sich eine hohe Eindringtiefe bis in die graue Substanz. Bei einem Abstand von 1 cm (rot) ergibt sich eine deutlich geringere Eindringtiefe. Bei Messungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin im Bereich zerebraler Strukturen kann eine homogene Strukturierung des Gewebes nicht angenommen werden. Daher wird vereinfachend ein 4-Schichten-Modell mit unterschiedlichem Absorptionsverhalten und Streuverhalten vorgeschlagen, bestehend aus Haut und Knochen, Liquor cerebrospinalis, grauer und weißer Substanz. Die folgenden Grafiken (Abbildung 2.8 und Abbildung 2.9) orientieren sich inhaltlich an den Grafiken von Obrig (Obrig, 2002).

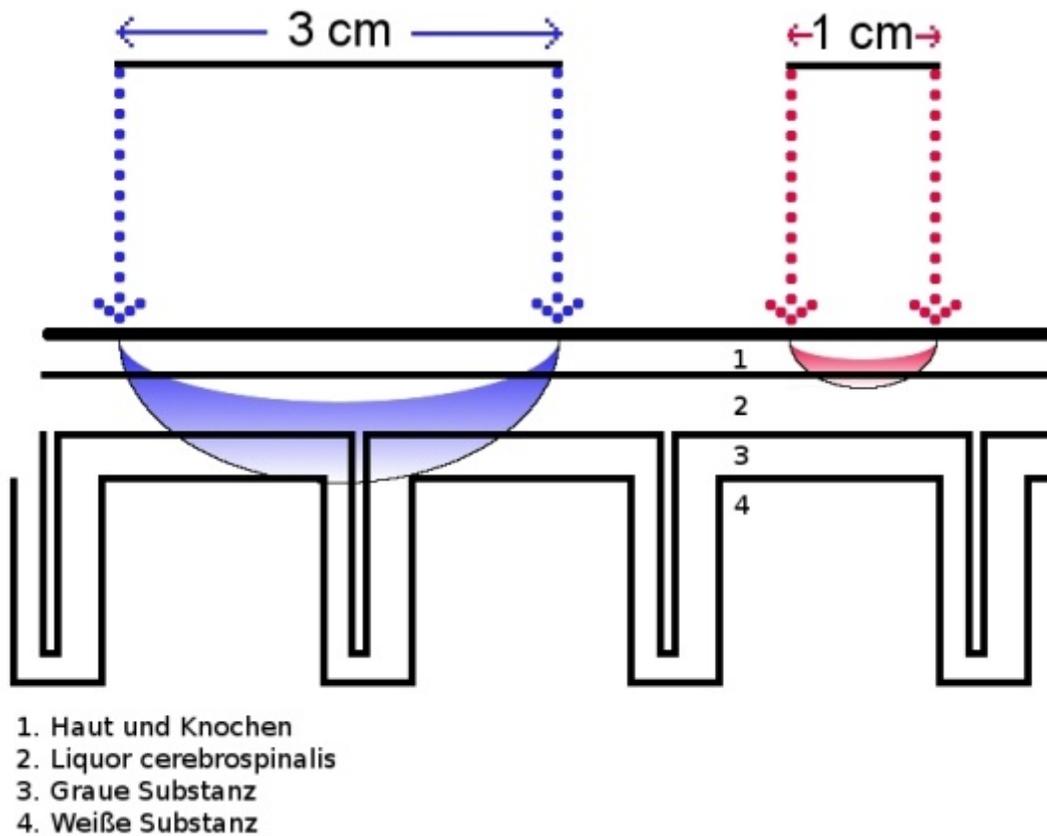


Abbildung 2.8: Zusammenhang zwischen Interopodenabstand und Eindringtiefe.

Die folgende Abbildung illustriert das bananenförmige Modell.

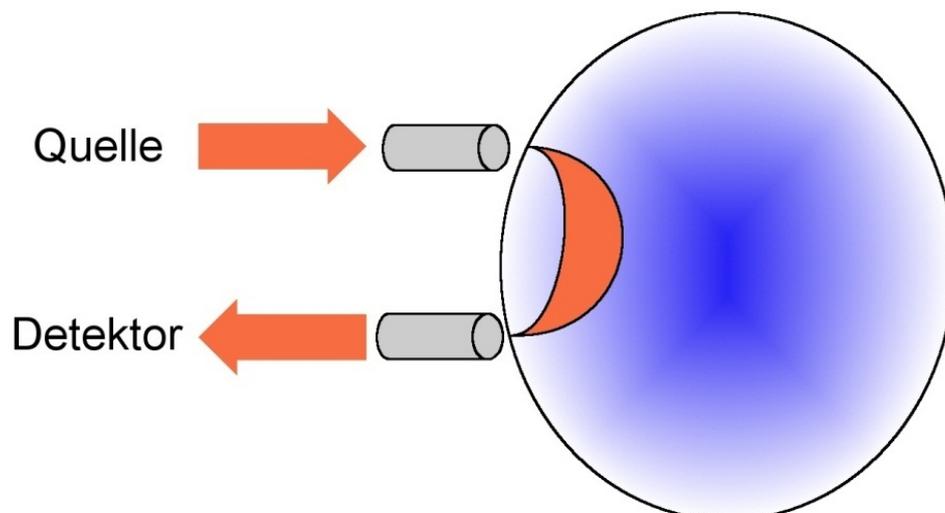


Abbildung 2.9: „Banana-shaped Modell“ bei einer NIRS-Messung.

Dargestellt ist ein humaner Kopf. Ein NIRS-Set sendet per Quelle ein Infrarotsignal aus, das mit dem Detektor erfasst wird. Das erfasste Volumen wird auf Grund der Form als „banana-shaped“ bezeichnet.

Es gibt bei der NIRS prinzipiell zwei Methoden, mit denen Strahlung bereitgestellt und detektiert werden kann: Zum einen kontinuierlich, dies bezeichnet man als „continuous-wave-NIRS“ (cwNIRS), zum anderen zeitaufgelöst, dies wird als „time-resolved-NIRS“ (trNIRS) oder „time-domain-NIRS“ bezeichnet. „Time-domain-NIRS“ sendet Lichtimpulse mit einer Dauer im Pikosekunden-Bereich aus. Damit wird die TOF bestimmbar, und ein individueller DPF kann berechnet werden.

Zusätzlich gibt es die „frequency-domain-NIRS“. Die „frequency-domain-NIRS“ verwendet eine sinusoidale Modulation emittierten Lichts. Der Detektor zeigt bei der gleichen Modulationsfrequenz eine verringerte und phasenverschobene Modulation.

2.4 Zusammenführung der Methoden

Um neurovaskuläre Kopplung untersuchen zu können, benötigt man zwei Verfahren: eines, das neuronale Aktivierung direkt darstellen kann, und eines zur Darstellung vaskulärer Aktivierung. Dabei sind nicht nur die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden wichtig, sondern insbesondere auch deren Zusammenspiel.

Bei lang anhaltender motorisch induzierter kortikaler Aktivierung im Bereich mehrerer Sekunden, wie sie in dieser Studie untersucht wurden, hat die „direct-current magnetoencephalography“ (DC-MEG) gegenüber der „direct-current electroencephalography“ (DC-EEG) Vorteile. Die DC-EEG ist sehr empfindlich gegenüber Artefakten an der Haut-Elektroden-grenze und erfordert zum Teil invasive Maßnahmen, wie z. B. das Einbringen der EEG-Elektroden in die Hautoberfläche (Leistner et al., 2007). Voruntersuchungen mit der Magnetenzephalographie mit Aktivierungsparadigmen im 30-Sekunden-Bereich haben stabile Langzeit-DC-Messungen erbracht (Mackert et al., 1999; Mackert et al., 2001; Leistner et al., 2010). In der vorliegenden Arbeit wurde die Breitband-MEG zur Darstellung neuronaler Aktivität verwendet. Zur Untersuchung der metabolischen Veränderungen wurde die NIRS ausgewählt, da sich diese Methode in Voruntersuchungen als gut kompatibel und verlässlich in der Kombination mit der MEG erwiesen hat (Mackert et al., 2004; Mackert et al., 2008). Die NIRS verursacht keine maßgeblichen magnetischen Störungen, die die MEG-Messung beeinflussen würden.

Beide Methoden (MEG und NIRS) wurden auch in der vorliegenden Arbeit zusammengeführt, um nicht invasiv sowohl neuronale als auch vaskuläre Signale zu messen.

3. Methoden

3.1 Einteilung in Gruppen

3.1.1 Probandengruppen

Es wurden zwei Gruppen („junge Probandengruppe“ und „alte Probandengruppe“) mit jeweils elf Probanden gebildet. In Gruppe A wurden elf Probanden (vier männlich, sieben weiblich) zwischen 20 und 26 Jahren aufgenommen; in Gruppe B wurden elf Probanden (sechs männlich, fünf weiblich) zwischen 63 und 72 Jahren eingeschlossen.

3.1.2 Probandendaten

Es wurden folgende Daten der Probanden erfasst: Geschlecht, Alter, Haarfarbe, Haardicke, Haarlänge, Händigkeit, das Spielen eines Musikinstrumentes, Ausüben handwerklicher und sportlicher Tätigkeiten sowie Zahnfüllungen der Probanden.

3.2 Einschlusskriterien

Gruppe A und B:

Rechtshändigkeit und mindestens 6 von 10 Punkten (oder maximal zwei Tätigkeiten, die ausschließlich mit der linken Hand ausgeführt werden) im „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI) (Oldfield, 1971)

Gruppe A: Alter: 20-30 Jahre

Gruppe B: Alter: ≥ 60 Jahre

3.3 Ausschlusskriterien

Es wurden anhand der Grafiken 4.1, 4.2 und 4.3 folgende Ausschlusskriterien aufgestellt:

1. Nach Beginn der motorischen Aktivierung (nach Sekunde 30) ist kein relevanter magnetenzephalographischer oder nahinfrarotspektroskopischer Anstieg beobachtbar.
2. Während der Ausführung des motorischen Paradigmas (Sekunde 30-60) ist bei der Höhe der neuronalen und vaskulären Aktivierung kein deutlicher Unterschied zu den Ruhephasen (Sekunde 0-30 und Sekunde 60-90) erkennbar, es liegt hauptsächlich ein Signalrauschen vor.

3. Vor Beginn des motorischen Paradigmas (vor Sekunde 30) ist ausgeprägte neuronale oder vaskuläre Aktivierung beobachtbar.

Diese Bedingungen lassen sich sehr schwer mathematisch exakt formulieren, sie unterliegen einer subjektiven Beurteilung. Da jedoch keine präzisen und klar definierten Regeln existieren, die eindeutig den Ein- oder Ausschluss bestimmter Messwerte determinieren würden, ist eine notwendige, wenn auch keinesfalls hinreichende Bedingung dafür, eine möglichst exakte und zutreffende Interpretation und Bewertung der Ergebnisse durchführen zu können, der Ausschluss von Daten anhand oben dargestellter Kriterien.

Weiterhin galten folgende Ausschlusskriterien:

- Schlaganfälle in der Vorgeschichte
- Metall im Körper (außer Zahnfüllungen)
- mittlere oder schwere kognitive Defizite
- chronisch neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Linkshändigkeit oder wechseln der Händigkeit im Laufe des Lebens

3.4 Versuchsaufbau und Versuchsvorbereitung

3.4.1 SIDAM

Mit der Frage nach kognitiven Beeinträchtigungen führten wir das „Structured Interview for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer type, Multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-IV“ (SIDAM) durch. Dieses Instrument besteht aus einer kurzen, strukturierten Befragung, einer Reihe kognitiver Tests und einer klinischen Bewertung des Probanden. Dabei erlaubt das SIDAM eine reliable Quantifizierung und Erfassung kognitiver Einschränkungen und Demenzen (Zaudig et al., 1991). Bei wiederholter Durchführung dieses Tests innerhalb mehrerer Jahre ist auch eine Abschätzung kognitiver Einschränkungen über diesen Zeitraum möglich (Hensel et al., 2007).

3.4.2 „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI)

Um die Händigkeit der Probanden zu untersuchen, führten wir den EHI durch. Es wurde gefragt, mit welcher Hand die Probanden insgesamt zehn alltägliche Tätigkeiten ausführen würden und ob dabei jemals die andere Hand eingesetzt werde. Diese Tätigkeiten finden sich im Anhang II der Arbeit von Oldfield (Oldfield, 1971).

3.4.3 Physiologische Parameter

Neben der Erfassung neuronaler und vaskulärer Parameter mittels Magnetenzephalographie (MEG) und Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) wurde eine Reihe weiterer physiologischer Größen aufgezeichnet. Augenbewegungen wurden mit Hilfe eines Elektroofokulogramms festgehalten. Ein Elektromyogramm (EMG) erfasste die Flexionsbewegungen der Finger der rechten Hand. Ein piezoelektrischer Sensor unter einem Atemgurt am linken Unterbauch und eine Elektrokardiogrammelektrode am linken Rippenbogen zeichneten die Atem- und die Herzfrequenz auf. Mit Hilfe topographischer Landmarken anhand des internationalen 10-20-EEG-Systems wurde der linke primär motorische Kortex über C3 markiert, der als „optische Landmarke“ zur Befestigung des NIRS-Pads (siehe Abb. 3.3) verwendet wurde (Klem et al., 1999).

Über dem Retinaculum flexorum der rechten Hand wurde der N. medianus aufgesucht. Zur elektrischen Stimulation wurde das Equipment verwendet, das ebenfalls zur neurophysiologischen Routine-Diagnostik eingesetzt wird. Mit elektrischer Stimulation des N. medianus wurde der primär somatosensible Kortex für jeden Probanden individuell mit Hilfe der Magnetfeldkomponente N20m lokalisiert, wobei N20m von Nervenzellen des Areals 3b generiert wird (Allison et al., 1991; Hashimoto et al., 2000).



Abbildung 3.1: Proband in der Messkammer.

Ein Proband liegt auf einem Vakuumkissen in der Messkammer. Über dem Kopf ist der Helium-Dewar des MEG-Gerätes über dem linken primär motorischen Kortex ausgerichtet; ebenfalls über dem linken primär motorischen Kortex ist das NIRS-Pad mit den vier Detektoroptoden und den nicht magnetischen Kabeln mit Bändern befestigt. Weiterhin sind Teile des Equipments für das Elektroofokulogramm zu sehen.

3.4.4 Magnetenzephalographie (MEG)

Die Messungen fanden im „Berlin Magnetically Shielded Room 2“ (BMSR-2) an der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt (PTB) in Berlin-Charlottenburg statt. Dieser „magnetisch ruhigste Raum der Welt“ befindet sich in einem eigenen Gebäude. Die Kammer, in der die Messung stattfand, ist aus mehreren Schichten Mu-Metall, unterbrochen von einer Aluminiumschicht, aufgebaut (Bork et al., 2001).

In der Kammer erfasst ein 304-SQUID Multikanal-Vektormagnetometer mit einer hohen zeitlichen Auflösung DC-Feldänderungen der Probanden (Thiel et al., 2007). Bei dem hier vorgestellten MEG-Gerät erfolgt die Anordnung der 16 low- T_c SQUIDs in 19 identischen Einheiten in der Form, dass die Erfassung des magnetischen Feldes in allen drei Dimensionen möglich ist (Schnabel et al., 2004).

Zur Differenzierung unterschiedlicher biomagnetisch aktiver Quellen kann der Winkel zwischen den Vektoren dieser verschiedenen Quellen verwendet werden, wobei damit beispielhaft die Diskriminierung zwischen der spontanen Aktivität des α -Rhythmus und des Herzschlags möglich wird (Burghoff et al., 2004b).

Diese stationäre, unmodulierte DC-MEG-Technik kann mit einer Abtastrate von 500 Hz arbeiten (Sander et al., 2010). Durch den hervorragend magnetisch abgeschirmten Raum können Frequenzen von 0 Hz bis zu sehr hohen Frequenzen erfasst werden, die nur durch physiologische Gegebenheiten oder durch das verwendete Equipment begrenzt werden (Sander et al., 2007a). Im Gegensatz dazu untersuchen die konventionelle Magnetenzephalographie, aber auch die Elektroenzephalographie Phänomene in einem Frequenzbereich über 0,3 Hz, so dass die Erfassung von Signalen, die mehrere Sekunden umfassen, auf Grund niederfrequenten Signalrauschens sehr schwierig ist (Burghoff et al., 2004a).

Der Helium-Dewar wurde so nah wie möglich über dem Kopf des Probanden über dem linken primär motorischen Kortex über C3 platziert, ohne das NIRS-Pad zu berühren.

3.4.5 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Zur Erfassung der optischen Parameter wurde ein Multikanal-trNIRS-Gerät mit fünf Optoden (eine Quelle und vier Detektoren) verwendet (Wabnitz et al., 2005). Das NIRS-Pad wurde direkt unter dem MEG-Sensor über dem linken primär motorischen Kortex über C3 befestigt. Außerhalb der magnetisch abgeschirmten Kammer befanden sich die elektronischen Komponenten des NIRS-Systems.

Für die simultane Messung waren einige Modifikationen im Aufbau erforderlich (Sander

et al., 2007b).

Die nicht magnetischen Optoden (Infrarotquelle und Infrarotdetektion) wurden mit einem Prismen-Optodenpad und mehreren elastischen Klebebändern befestigt (siehe Abbildung 3.1 und Abbildung 3.3).

Die diffus reflektierten Photonen wurden von den vier kreuzförmig angeordneten Detektoroptoden (Quelle-Detektor-Abstand: 3 cm) parallel registriert. 4,5 m lange Glasfaserkabel leiteten die erfasste Infrarotstrahlung an die Detektoren außerhalb der Kammer weiter. Die verwendeten Pikosekunden-Diodenlaser arbeiten bei den drei Wellenlängen 687 nm, 803 nm und 826 nm (Mackert et al., 2008).

Das modifizierte Lambert-Beer'sche Gesetz (LBG) ermöglicht die Berechnung der Absorptionsänderungen auf Basis der mittleren „time of flight“ (TOF) und Abschwächungsänderungen (Delpy et al., 1988).

Der zeitaufgelöste Ansatz (trNIRS) erlaubt, im Gegensatz zur cwNIRS und der Analyse auf Basis eines homogenen Mediums, eine relativ selektive Erfassung von Absorptionsänderungen und damit tiefer gelegener aktiver Schichten. Der zeitaufgelöste Ansatz erlaubt eine Tiefenlokalisierung der Absorptionsänderungen anhand der gemessenen Verteilung der Flugzeit, also der „time of flight“ (TOF) diffus reflektierter Photonen (Steinbrink et al., 2001; Liebert et al., 2005). Dabei werden insbesondere drei Kenngrößen dieser Verteilung genutzt: das Integral, die mittlere TOF und die Varianz, wobei die Varianz der empfindlichste Parameter für tiefere und damit eher kortikal gelegene Schichten ist (Liebert et al., 2005).

In der vorliegenden Arbeit wurde aus den Daten für das Integral $\left(\frac{N}{N_0}\right)$ mit statistischen Methoden eine gemeinsame Kurve für Konzentrationsänderungen des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins berechnet, die die kortikale vaskuläre Aktivierung repräsentiert. Als Parameter wurde die Änderung der Lichtabschwächung ΔA bei jeder Wellenlänge, ausgedrückt als Logarithmus der relativen Zählrate, verwendet (Sander et al., 2007a; Sander et al., 2010). Der Kurvenverlauf in den Abbildungen 4.2 und 4.3 stellt folglich ein Kombinationssignal dar.

In der folgenden Abbildung ist das Gebäude zu sehen, in dem die magnetisch abgeschirmte Kammer steht. Die Abbildung 3.3 skizziert den Aufbau des NIRS-Pads mit einer Quell- und den vier Detektoroptoden. Abbildung 3.4 erlaubt einen Blick in die Messkammer. Die Abbildung 3.5 zeigt den Kontrollraum innerhalb des Gebäudes, in dem die Aufzeichnung aller Daten erfolgt.



Abbildung 3.2: Das Gebäude mit dem BMSR-2.

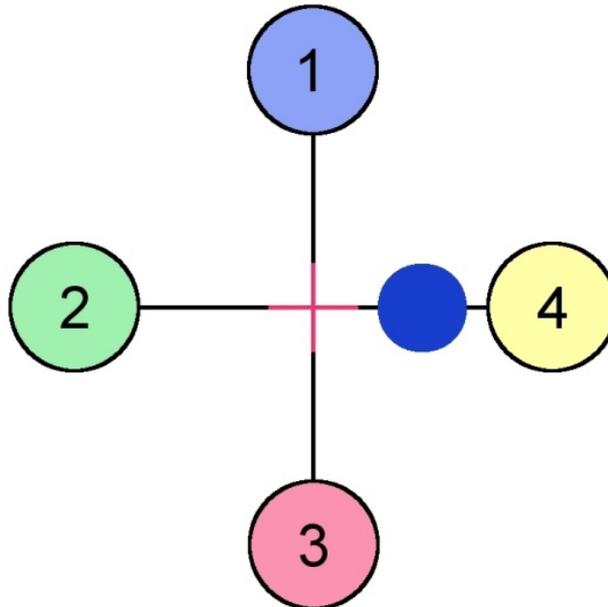


Abbildung 3.3: Aufbau des NIRS-Pads.

Die Detektoroptoden 1-4 erfassen die diffus reflektierten Photonen. Der blaue Kreis repräsentiert die Lage des primär motorischen Kortex (unter C3). Das rote Kreuz in der Mitte zeigt die Position der Sendeoptode an.



Abbildung 3.4: Blick in die magnetisch abgeschirmte Messkammer.



Abbildung 3.5: Aufzeichnungsequipment.

Hier laufen die Informationen zusammen, die von den Probanden mittels MEG, NIRS, EMG, Elektrookulogramm, Atemsensor und Elektrokardiogramm erfasst werden. Über das im Bild rechts unten sichtbare Mikrofon ist eine Kommunikation mit dem Probanden in der Messkammer möglich.

3.4.6 Fingerbewegungsaufgaben

Von den Probanden wurden zwei Fingerbewegungsaufgaben verschiedener Komplexität ausgeführt. Bei den einfachen Fingerbewegungen erfolgte eine jeweils zweimalige Flexion des Zeigefingers. Die komplexen Fingerbewegungen beinhalteten eine Abfolge von jeweils zweimaliger Flexion des Daumens, des Ringfingers, des Zeigefingers, des kleinen Fingers und abschließend des Mittelfingers. Der Arm wurde so gelagert, dass er im Ellenbogen leicht gebeugt und entspannt auf einem Kissen lag. Der distale Teil des Unterarms und die komplette Hand hingen frei in der Luft und hatten somit keinen Kontakt zu dem Kissen, um sensiblen Input zu vermeiden. Es wurde auf eine entspannte, bewegungsarme Lagerung der Probanden geachtet und versucht, Zusatzbewegungen (wie z. B. Spiegelbewegungen) zu minimieren. Damit wurden Bewegungsartefakte minimiert. Die Fingerbewegungen wurden ausschließlich mit der rechten Hand ausgeführt.

3.4.7 Versuchsvorbereitung und Position der Probanden in der Messkammer

Die Probanden lagen während der Messung auf dem Rücken. Der Kopf lag, leicht nach rechts gedreht, entspannt auf einem Vakuumkissen. Diese Position ermöglichte eine optimale Ausrichtung unter dem MEG-Dewar. Das MEG-Gerät wurde über dem präzentralen Handkortex der linken Hemisphäre ausgerichtet. Die Probanden wurden gebeten, eine für sie möglichst bequeme Position einzunehmen, um Bewegungen des Körpers auf Grund von Unannehmlichkeiten für die Dauer der Messung zu verhindern. Um Artefakte durch Augenbewegungen zu vermeiden, wurden die Probanden gebeten, einen frei gewählten Punkt an der Wand zu fixieren, der während der Messung anstrengungsfrei betrachtet werden konnte. Dieser wurde markiert. Während der Messung wurde die Lichtintensität in der Kammer herabgesetzt.

3.5 Versuchsdurchführung

Die lokale Ethikkommission erhob keine Bedenken gegen die Untersuchung mit Magnetenzephalographie und Nahinfrarotspektroskopie in dieser Studie.

Den Probanden wurde der Ablauf der Messung detailliert erläutert. Sie wurden anschließend gebeten, magnetische Gegenstände, die am Körper getragen wurden, abzulegen. Die Probanden erhielten nicht magnetische Hosen und Oberteile. Die Ergebnisse des SIDAM, des „Edinburgh Handedness Inventory“ (EHI) und des

allgemeinen Erfassungsbogens wurden dokumentiert. Die Untersuchung begann erst, nachdem die Probanden keine Einwände gegen die Untersuchung hatten und ihnen der Ablauf erläutert wurde. Als „funktionale individuelle Markierung“ wurde die phasische somatosensibel evozierte magnetische Antwort N20m durch elektrische Stimulation des rechten N. medianus hervorgerufen (Leistner et al., 2006). Nach einer motorischen Antwort des Daumens oder einer sensiblen Empfindung des Probanden, falls keine motorische Stimulation toleriert wurde, wurde der Sensor mit einem Band befestigt. Nach dieser 60 Sekunden dauernden AC-MEG Messung begann der erste DC-MEG- und trNIRS-Messblock mit den komplexen Fingerbewegungen.

Im Intervall von 30 Sekunden wurden alternierend die aufgezeichneten Kommandos zum Start und zum Stopp der Fingerbewegungen durch eine akustische Anlage für den Probanden in der Kammer hörbar automatisch abgespielt. Die individuelle Kommunikation zwischen dem Probanden in der Kammer und dem Arbeitsplatz außerhalb der Kammer wurde durch ein wechselseitiges Mikrofon und eine Audioanlage sichergestellt.

Die Probanden begannen auf ein Kommando hin 30 Sekunden die Finger zu bewegen und beendeten diese Bewegung auf ein anderes Kommando hin für 30 Sekunden.

Anschließend folgte eine kurze Pause von 2-3 Minuten.

Danach wurde erneut eine Stimulation des N. medianus durchgeführt. Anschließend begann der zweite Messblock mit den einfachen Fingerbewegungen (30 min.).

3.6 Datenanalyse

Ein MEG-System misst ein Signal, das sich aus mehreren Quellen zusammensetzt. Jeder Sensor des Systems erfasst die einzelnen Quellen unterschiedlich gewichtet, da je nach Quellort andere Sensoren mehr oder weniger im Feld der Quelle liegen.

Durch ein statistisches Verfahren, das zur Datenanalyse der magnetenzephalographischen und spektroskopischen Daten verwendet wurde, kann eine Trennung der einzelnen Quellen erfolgen; dies wird als Komponentenerlegung oder „independent component analysis“ (ICA) bezeichnet (Wübbeler et al., 2000).

Bei der Datenanalyse wurden Verfahren der deskriptiven und induktiven Statistik angewendet.

Während des ersten Messblocks (komplexes Paradigma; Dauer insgesamt 30 min.) und des zweiten Messblocks (einfaches Paradigma; Dauer insgesamt 30 min.) wurden

fortlaufend Daten der folgenden Messgrößen gesammelt:

- magnetenzephalographisch (kortikale DC-Felder in fT)
- nahinfrarotspektroskopisch (Abschwächung optischer Parameter, ausgedrückt als $dA(ICA)/\%$)
- elektrophysiologisch (Muskelaktivität in mV)
- Herzfrequenz in der Minute
- Atemfrequenz in der Minute

Die MEG-Daten sind mit 500 Hz/2 ms und die NIRS-Daten mit 50 Hz/20 ms aufgezeichnet. Die endgültige Bandbreite wird durch Tiefpassfilterung mit 8 Hz Grenzfrequenz erreicht. Letztlich liegt für jede der fünf Messgrößen dann alle 20 ms ein Datenpunkt vor. Die Ergebnisse der elektrookulographischen Messung mussten auf Grund schlechter Signalqualität verworfen werden.

Durch den Ablauf (30 Sekunden Fingerbewegungen und 30 Sekunden Pause) ergaben sich 30 Stimmulationssequenzen à 1 Minute für das einfache und komplexe Paradigma. Für jeden Probanden lagen schließlich zwei Datensätze (komplex und einfach) von 30 Minuten Dauer mit fünf parallel gemessenen Größen vor. Diese Daten wurden grafisch aufbereitet und sind in den Abbildungen 4.1-4.5 wiedergegeben, wobei die Fingerbewegungsphase dem Zeitraum Sekunde 30-60 entspricht und die Abschnitte Sekunde 0-30 und Sekunde 60-90 die Pausephase darstellen. Die Daten sind aus einer Mittelung über die Stimmulationssequenzen hervorgegangen.

Zur Veranschaulichung der durchschnittlichen Höhe der MEG-, NIRS- und EMG-Werte während der Fingerbewegungen wurde für jeden Probanden das arithmetische Mittel für den Zeitabschnitt des motorischen Paradigmas gebildet (Sekunde 35-55). Die ersten und letzten fünf Sekunden zu Beginn und am Ende der Fingerbewegungen wurden nicht berücksichtigt, weil dort auf Grund von Antizipation, Störungen durch das akustische Start- und Stoppsignal sowie das Bereitschaftspotenzial und andere Parameter, die mit der eigentlichen Messung nicht im Zusammenhang stehen, Artefaktquellen nicht ausgeschlossen werden können.

Weiterhin wurde ermittelt, wann die Hälfte dieses Plateau-Werts erstmalig erreicht wurde. Diese Werte werden im Verlauf als $MEG_{t50\%}$, $NIRS_{t50\%}$ und $EMG_{t50\%}$ bezeichnet. Analog dazu wurde zusätzlich berechnet, wann der durchschnittliche Ruhewert wieder erreicht wurde. Daher wurde der Mittelwert im Intervall der Sekunde 70-90 berechnet und nach dem Ende der Fingerbewegungen (Sekunde 60) ermittelt,

wann 50 % dieses Wertes erstmalig unterschritten wurden; entsprechend werden diese Werte im Folgenden mit $MEG_{t50\%(\text{offset})}$, $NIRS_{t50\%(\text{offset})}$ und $EMG_{t50\%(\text{offset})}$ bezeichnet.

Um sicherzustellen, dass die gemessene kortikale Aktivierung auf Muskelaktivität zurückzuführen ist, wurde zusätzlich zu den bisher beschriebenen Methoden ein weiterer Ansatz gewählt. Mit Hilfe der elektrophysiologischen Kontrolle konnte mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung überprüft werden, ob die Probanden nach dem Startsignal tatsächlich mit den Fingerbewegungen begannen und ob eine Verzögerung vorlag (siehe Abbildung 4.4).

Die entsprechenden $MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Werte wurden mit den elektrophysiologischen Daten zusammengeführt, so dass von der neuronalen und vaskulären Aktivierungszeit ($MEG_{t50\%}$ und $NIRS_{t50\%}$) die Muskelaktivierungszeit ($EMG_{t50\%}$) abgezogen wurde.

Unter der Annahme, dass die Fingerbewegungen erst mit einer Verzögerung begonnen wurden, kann somit eine potenzielle Quelle für Fehlinterpretationen ausgeschlossen werden. Wenn zukünftig Bezug auf diese Werte genommen wird, werden diese als $MEG_{t50\%(EMG\text{-korrigiert})}$ und $NIRS_{t50\%(EMG\text{-korrigiert})}$ bezeichnet.

In den Tabellen 4.3 und 4.4 sind die entsprechenden Gruppenmittelwerte für die magnetenzephalographischen, nahinfrarotspektroskopischen und elektrophysiologischen Daten wiedergegeben. Für die Einzelprobanden sind diese Daten in den Tabellen 4.7, 4.8, 4.9 und 4.10 zu finden.

3.6.1 Statistische Analyse

Zur Beantwortung der Frage, ob die neurovaskuläre Kopplung im Alter verändert ist, wurde die Korrelation zwischen neuronaler und vaskulärer Aktivierung anhand der Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten von Spearman vorgenommen. Es wurde der Rangkorrelationskoeffizient gewählt, da dieser Parameter eine Aussage darüber ermöglicht, ob zwischen dem MEG- und dem NIRS-Signal irgendein monotoner (nicht notwendig linearer) Zusammenhang besteht und ein Maß für die Stärke dieses Zusammenhanges liefert. Ein statistisches Verfahren zur Untersuchung von Veränderungen in der Stärke der Korrelation zwischen zwei Zeitreihen innerhalb einer vorgegebenen Zeitspanne ist der „moving correlation coefficient“. Um die Veränderung der Stärke der Korrelation zwischen dem MEG-Signal und dem NIRS-Signal in den beiden Gruppen der jungen und der alten Probanden zu untersuchen, wurde daher diese Methode angewendet.

Für die Interpretation der als Grafiken präsentierten Ergebnisse ist zu beachten, dass ein Wert von + 1 einem perfekten monotonen Zusammenhang zwischen zwei Variablen entspricht. Damit erfolgen Veränderungen in den Werten der beiden Variablen stets gleichgerichtet. Ein Wert von - 1 bedeutet, dass eine streng monotone fallende Funktion existiert, die diesen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen beschreibt. Veränderungen in den Werten der beiden Variablen erfolgen stets entgegengerichtet. Ein Wert von 0 bedeutet, dass kein monotoner Zusammenhang zwischen den beiden Variablen besteht, Veränderungen in den Werten der Variablen erfolgen vollständig zufällig gleich- oder gegenläufig gerichtet.

Vergleiche der Verteilung der eingeführten Parameter (MEG, NIRS) zwischen den Gruppen der jungen und der alten Probanden wurden mittels Mann-Whitney-Test (exact test; zweiseitig; Signifikanzniveau $\alpha=0,05$) vorgenommen.

Schließlich wurde der „Grand Average“ für jedes Paradigma gebildet. Dabei handelt es sich für jeden Datenpunkt um den Mittelwert für alle eingeschlossenen Probanden. Das Ergebnis ist grafisch in den Abbildungen 4.6 und 4.7 dargestellt.

Die gesamte Analyse in dieser Arbeit ist rein explorativ. Wegen der vielen betrachteten Parameter wurden auch viele Tests durchgeführt. Alle berichteten p-Werte sind nicht korrigiert für multiples Testen. Nicht kontrolliert wird daher die „Familywise Error Rate“ (FWER: die Wahrscheinlichkeit, mindestens eine der wahren Nullhypothesen fälschlich abzulehnen). Auch sehr gering sein dürfte die „Global Power“, das ist die Wahrscheinlichkeit, alle falschen Nullhypothesen auch abzulehnen. P-Werte $< 0,05$ können also lediglich ein Hinweis darauf sein, dass möglicherweise tatsächlich ein Unterschied zwischen jungen und alten Probanden bezüglich des betreffenden Parameters besteht. Statistisch abgesichert werden kann solch ein Befund nur mittels einer speziell angelegten größeren Studie inklusive Fallzahlberechnung. Bezüglich der Power ist auch zu beachten, dass in der Gruppe der jungen Probanden die effektiven Gruppengrößen für einen Vergleich der Verteilungen der betrachteten Parameter mit denen in der alten Gruppe je nach Bewegungsmuster und Messmethode 3, 5 und 7 sind. Entsprechend sind die effektiven Gruppengrößen in der Gruppe der alten Probanden 5, 7 und 10. Damit sind entsprechende Tests der jeweiligen Nullhypothese gleicher Verteilungen in der jungen und der alten Probandenpopulation statistisch stark „underpowered“. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass sowohl Fehler erster Art als auch Fehler zweiter Art nicht im Sinne einer konfirmatorischen Studie kontrolliert werden.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeines

Das SIDAM zeigte bei 21 von 22 Probanden keine kognitiven Defizite. Bei Probandin A-07 war ein leichtes kognitives Defizit nachweisbar, das bei 49 Punkten im „SIDAM-Score“ (SISCO) und 28 Punkten im Mini-Mental-Test (Folstein et al., 1975) als sehr gering eingestuft wurde, so dass die Probandin in die weitere Auswertung aufgenommen wurde.

Die Probanden A-01, A-09, A-10, A-11 und B-06 wurden auf Grund technischer Schwierigkeiten oder Artefakten während der Messung von der Datenauswertung ausgeschlossen. Damit wurden in Gruppe A vier Probanden (einer männlich, drei weiblich) und in Gruppe B ein Proband (männlich) von der weiteren Auswertung ausgeschlossen und folglich in Gruppe A sieben Personen (drei männlich, vier weiblich; Durchschnittsalter $22,9 \pm 2,0$ Jahre) und in Gruppe B zehn Personen (fünf männlich, fünf weiblich; Durchschnittsalter $66,4 \pm 3,3$ Jahre) in die Auswertung aufgenommen.

Bei diesen 17 Probanden wurden einzelne Messblöcke (MEG einfach und komplex; NIRS einfach und komplex) auf Grund der weiter oben definierten Ausschlusskriterien nicht in die weitere Auswertung der Daten eingebunden (siehe 3.3 Ausschlusskriterien).

Diese Kriterien wurden separat für die vier Messergebnisse eines Probanden ermittelt (MEG einfach und MEG komplex, NIRS einfach und NIRS komplex). In der folgenden Tabelle sind in der ersten Spalte alle Probanden aus Gruppe A und B fortlaufend nummeriert (Probandennummer mit Gruppenzugehörigkeit); in der zweiten und dritten Spalte sind das Alter und das Geschlecht dargestellt. In den folgenden vier Spalten ist angegeben, ob die einzelnen Datenpakete in die Auswertung eingegangen sind oder auf Grund oben ausgeführter Ausschlusskriterien nicht berücksichtigt wurden. Ein Kreis markiert aufgenommene Daten, ein rotes Kreuz, das blau unterlegt ist, ausgeschlossene Daten. Rot sind die Probanden hinterlegt, die auf Grund technischer Schwierigkeiten nicht in die Auswertung aufgenommen wurden.

Proband	Alter	Geschlecht	MEG einfach	MEG komplex	NIRS einfach	NIRS komplex
A-01	22	m	-	-	-	-
A-02	25	m	O	O	X	X
A-03	20	m	O	O	O	O
A-04	21	w	O	O	X	O
A-05	24	w	X	O	O	O
A-06	26	m	O	O	X	O
A-07	22	w	O	O	X	X
A-08	22	w	X	O	O	O
A-09	23	w	-	-	-	-
A-10	25	w	-	-	-	-
A-11	23	w	-	-	-	-
B-01	67	m	O	O	X	X
B-02	70	w	O	O	X	X
B-03	64	m	O	O	X	X
B-04	71	w	O	O	O	O
B-05	72	m	O	O	O	O
B-06	68	m	-	-	-	-
B-07	64	w	O	O	O	O
B-08	64	m	X	O	O	O
B-09	66	w	O	O	O	O
B-10	63	w	X	O	X	X
B-11	63	m	X	O	X	X

Tabelle 4.1: Probandeneinschluss und Probandenausschluss.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die allgemeinen Probandendaten. Die Haarfarbe, Haardicke und Haarlänge sind potenzielle Artefaktquellen für die NIRS-Ergebnisse; Zahnfüllungen sind ein mögliches Störsignal für die MEG-Daten. Um die Auswirkung einer motorischen Tätigkeit oder eines Sports auf die neurovaskuläre Kopplung zu erfassen, sind die entsprechenden Daten erfasst worden. Die SIDAM-Testpunkte sind wie folgt zu interpretieren: die Zahl in der Tabelle zeigt den letzten Abschnitt des Tests an, der erfolgreich abgeschlossen wurde (1.1 entspricht dabei dem Kriterium G1.1). Bei einem Ergebnis von 1.1 oder 1.2 ist eine Demenz oder kognitive Einschränkung mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen. Bei Vorliegen eines anderen Ergebnisses geben die beiden Zahlen in Klammern den Wert des Mini-Mental-Tests und des SISCO wieder. Bei einem Mini-Mental-Test von < 24 ist eine Demenz anzunehmen; bei einem SISCO von 34-51 Punkten ist eine leichte kognitive Einschränkung anzunehmen. Die Punkte im EHI geben die Anzahl der Tätigkeiten an, die mit der rechten Hand ausgeübt werden; die erste Ziffer in der Klammer gibt die Tätigkeit an, die mit beiden Händen ausgeführt wird, und die zweite Ziffer die Tätigkeit, die mit der linken Hand ausgeübt wird.

Proband	Haarfarbe	Haardicke und Haarlänge	Musikinstrument, Handwerk und Sport	Zahnfüllung	SIDAM	EHI- Punkte
A-02	blond	mittel / kurz	-	Keramik	1.2	10
A-03	dunkelbraun	dick / mittel	-	-	1.2	7(1/2)
A-04	dunkelbraun	dick / mittel- lang	Gitarre seit Jahren	Material unbekannt	1.1	10
A-05	hellbraun	mittel / mittel	Geige seit Jahren	Kunststoff	1.1	4(6/0)
A-06	dunkelblond	mittel / mittel	-	-	1.2	9(1/0)
A-07	hellblond	mittel / lang	Klavier und Akkordeon seit Jahren	Kunststoff	3(28/49)	10
A-08	hellblond	mittel / mittel- lang	Gitarre, Flöte, Geige seit Jahren	Kunststoff	1.1	7(1/2)
B-01	weiß	dünn / kurz	Akkordeon seit Jahren; heimwerken	Edelmetall	1.2	10
B-02	grau-braun- rot	dünn / mittel	Geige seit Jahren; Gartenarbeit, malen	Gold	1.1	10
B-03	weiß	dünn / kurz	-	Material unbekannt	1.2	10
B-04	weiß	dünn / mittel	seit der Kindheit stricken und töpfern	Kunststoff, Porzellan	1.2	10
B-05	weiß	dünn / mittel	Gartenarbeit	Gold, Kunststoff, Metall	1.2	10
B-07	blond	mittel / mittel	seit Jahren Tennis	Metall	1.2	10
B-08	weiß	dünn / kurz	-	Material unbekannt	1.2	10
B-09	weiß	mittel / mittel	Klavier seit Jahren	Gold	1.2	10
B-10	blond	mittel / mittel	Klavier seit Jahren	Material unbekannt	1.1	9(1/0)
B-11	weiß	dünn / kurz	-	Gold	1.1	10

Tabelle 4.2: Probandendaten.

Die Probanden sind analog Tabelle 4.1 nummeriert, die fünf ausgeschlossenen Probanden sind nicht dargestellt.

4.2 Neurovaskuläre und physiologische Parameter – Allgemeiner Kurvenverlauf

4.2.1 Magnetenzephalographie und Nahinfrarotspektroskopie – Einzelne Probanden

Die Ergebnisse sollen zur Veranschaulichung durch Diagramme dargestellt werden. Die folgenden drei Abbildungen stellen die Ergebnisse der magnetenzephalographischen (rot) und nahinfrarotspektroskopischen (blau) Messungen für jeden Probanden dar. Die neuronalen und vaskulären Antworten der 17 Probanden sind in den Abbildungen 4.1, 4.2 und 4.3 wiedergegeben.

Dabei repräsentieren die Kurven die Mittelwerte der Stimulationssequenzen à 1 Minute eines Messblocks für jeden Probanden. Bei Sekunde 30 wurde das Start- und bei Sekunde 60 das Stoppkommando automatisch abgespielt. Nach dem entsprechenden Kommando begannen bzw. beendeten die Probanden die Fingerbewegungen. Der Beginn und das Ende des motorischen Paradigmas werden durch die vertikal gestrichelten Hilfslinien bei Sekunde 30 und Sekunde 60 optisch hervorgehoben. Auf der x-Achse ist in den folgenden drei Abbildungen die Zeit in Sekunden abgebildet. Die y-Achse zeigt in Abbildung 4.1 die magnetische Feldstärke in femtoTesla (fT) und in Abbildung 4.2 die vaskuläre Antwort, dargestellt als Änderung der Lichtabschwächung ΔA . In Abbildung 4.3 illustriert die linke y-Achse die magnetische Feldstärke in fT und die rechte y-Achse die Lichtabschwächung ΔA . Über den Diagrammen ist die Probandennummer wiedergegeben.

Die Verteilung der DC-Felder war teilweise dipolar, und es ist dabei von Strömen auszugehen, die sich im Bereich des kontralateralen motorischen Handkortex befinden (Leistner et al., 2006). Es kamen zum Teil auch nicht dipolare Verteilungen vor.

In dieser Studie war während der Pausephasen (Sekunde 0-30 und Sekunde 60-90) bei der Mehrzahl der Probanden keine maßgebliche neuronale oder vaskuläre Aktivierung beobachtbar; entsprechend verlaufen die Kurven in etwa um die Nulllinie. Die scheinbare neuronale und metabolische Aktivierung während der ersten Sekunden in den Diagrammen in Abb. 4.1-4.3 liegt im Aufbau der Grafiken begründet. Um die Abfolge Fingerbewegung – Pausephase nach Mittelung über die Stimulationssequenzen sinnvoll grafisch illustrieren zu können, wurde in dieser Arbeit die grafische Darstellung von Pause – Fingerbewegung – Pause gewählt, um den Anstieg und den Abfall bei Beginn und Beenden des motorischen Paradigmas optimal darstellen zu können. Dies führt dazu, dass bei Sekunde 0 Datenpunkte vorliegen, die direkt dem Ende der motorischen Aufgabe folgen, während bei Sekunde 90

Datenpunkte vorliegen, die kurz vor dem Beginn der Fingerbewegungsepisode abgebildet sind. Damit ist die Aktivierung in den ersten ca. 5 Sekunden bei mehreren Probanden Ausdruck des Abfalls nach Beendigung der Fingerbewegungen, entstanden durch die Mittelung der Daten und durch die Wahl der grafischen Darstellung.

Nach Beginn der einfachen und komplexen Fingerbewegungen ist bei den meisten Personen in beiden Gruppen ein Anstieg beobachtbar. Nach Beendigung des motorischen Paradigmas erfolgt die Rückkehr zum neuronalen und vaskulären Ausgangswert. Die maximalen bzw. minimalen Mittelwerte für die Aktivierungsphase liegen in Gruppe A bei 1011 fT und 77 fT und in Gruppe B bei 450 fT und 19 fT.

Die Rückkehr zum Ausgangswert in Ruhe, ausgedrückt als $MEG_{t50\%(\text{offset})}$ - und $NIRS_{t50\%(\text{offset})}$ -Wert, erfolgt (in beiden Gruppen, bei beiden Paradigmen) langsamer als der Anstieg, ausgedrückt als $MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Wert (siehe Tabelle 4.3 und 4.4).

Bei den Diagrammen der neuronalen Antwort können zwei Anstiegsmuster unterschieden werden. Diese können differenziert werden anhand der Kurvenform sowie der Zeit, die benötigt wird, um die maximale magnetische Feldstärke zu erreichen.

Beim ersten Muster erfolgt zu Beginn des motorischen Paradigmas ein schneller Anstieg, und das Maximum der magnetischen Feldstärke wird innerhalb weniger Sekunden erreicht. Danach bildet sich ein Plateau, das nach Beendigung des Fingerbewegungsmusters langsamer zum Ausgangswert zurückkehrt. Die Form wurde bereits beschrieben (Mackert et al., 2008).

Beim zweiten Muster nimmt die magnetische Feldstärke zu Beginn der Fingerbewegungen initial schnell zu, um danach langsam weiter anzusteigen, ihr Maximum erst kurz vor Beendigung des Paradigmas zu erreichen und anschließend langsam wieder zum Ruhewert zurückzukehren. Diese Form wurde bei einer Versuchsanordnung mit der Magnetenzephalographie und zeitaufgelöster Nahinfrarotspektroskopie bei einem motorischen Paradigma bisher nicht beschrieben. Ein Beispiel für das erste Muster stellen die Diagramme der Probandin A-04 (einfach und komplex), ein Beispiel für das zweite Muster die Diagramme der Probandin B-04 (einfach und komplex) dar.

Bei Mittelung über alle Probanden einer Gruppe und Darstellung des „Grand Average“ in einem Diagramm (Abbildung 4.6) wird deutlich, dass das zweite und bisher nicht beschriebene Muster überwiegt.

Die folgenden Abbildungen illustrieren die beschriebenen Sachverhalte.

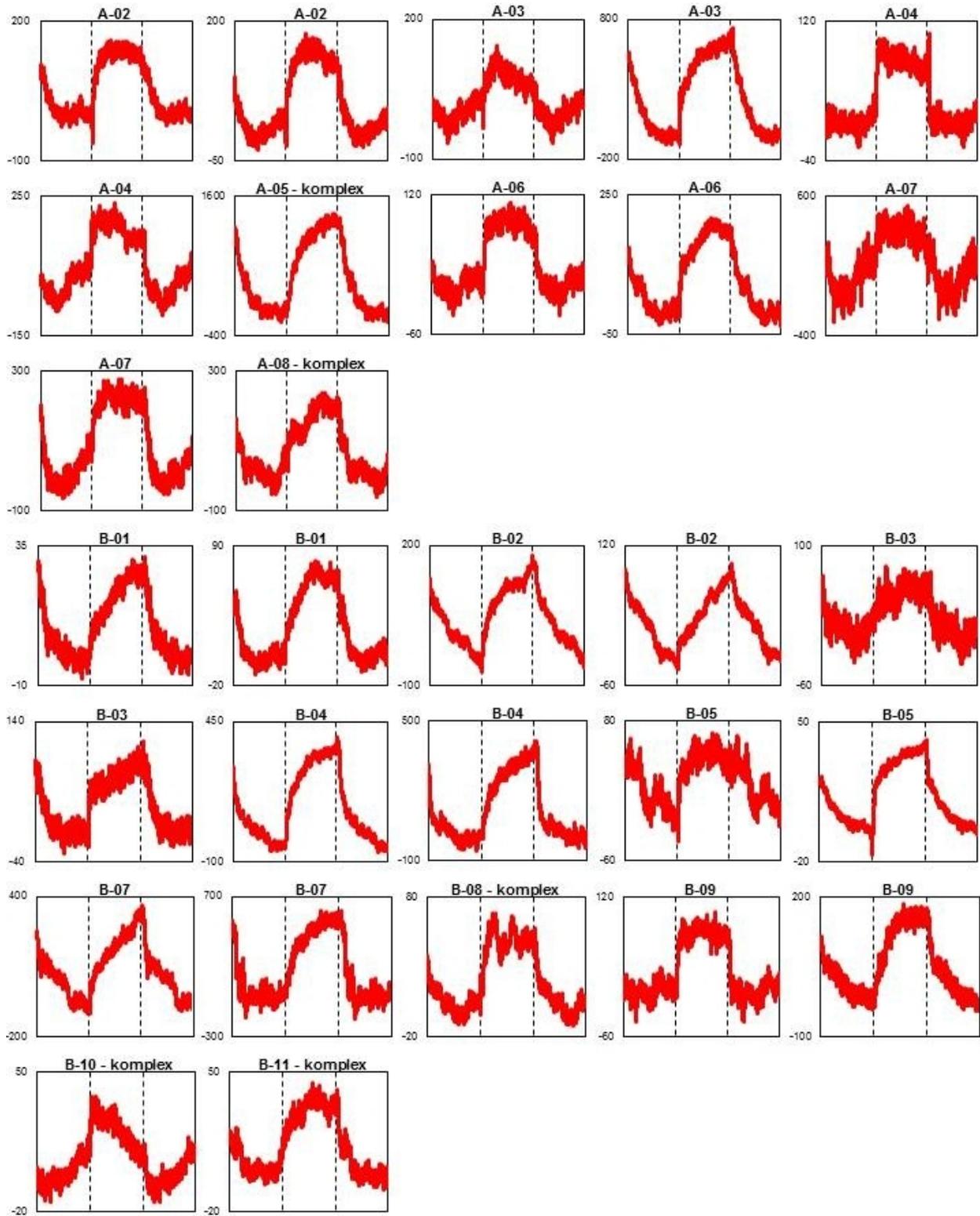


Abbildung 4.1: Magnetenzephalographie – Diagramme der Probanden.

Für die jeweiligen Probanden sind jeweils erst die einfachen, danach die komplexen Fingerbewegungen dargestellt (A-02 bis B-11). Datenpakete, die nicht in die Datenauswertung eingebunden wurden, sind nicht dargestellt. Sollten nur die einfachen oder komplexen Fingerbewegungen eines Probanden dargestellt sein, so steht über der Grafik der Zusatz einfach oder komplex.

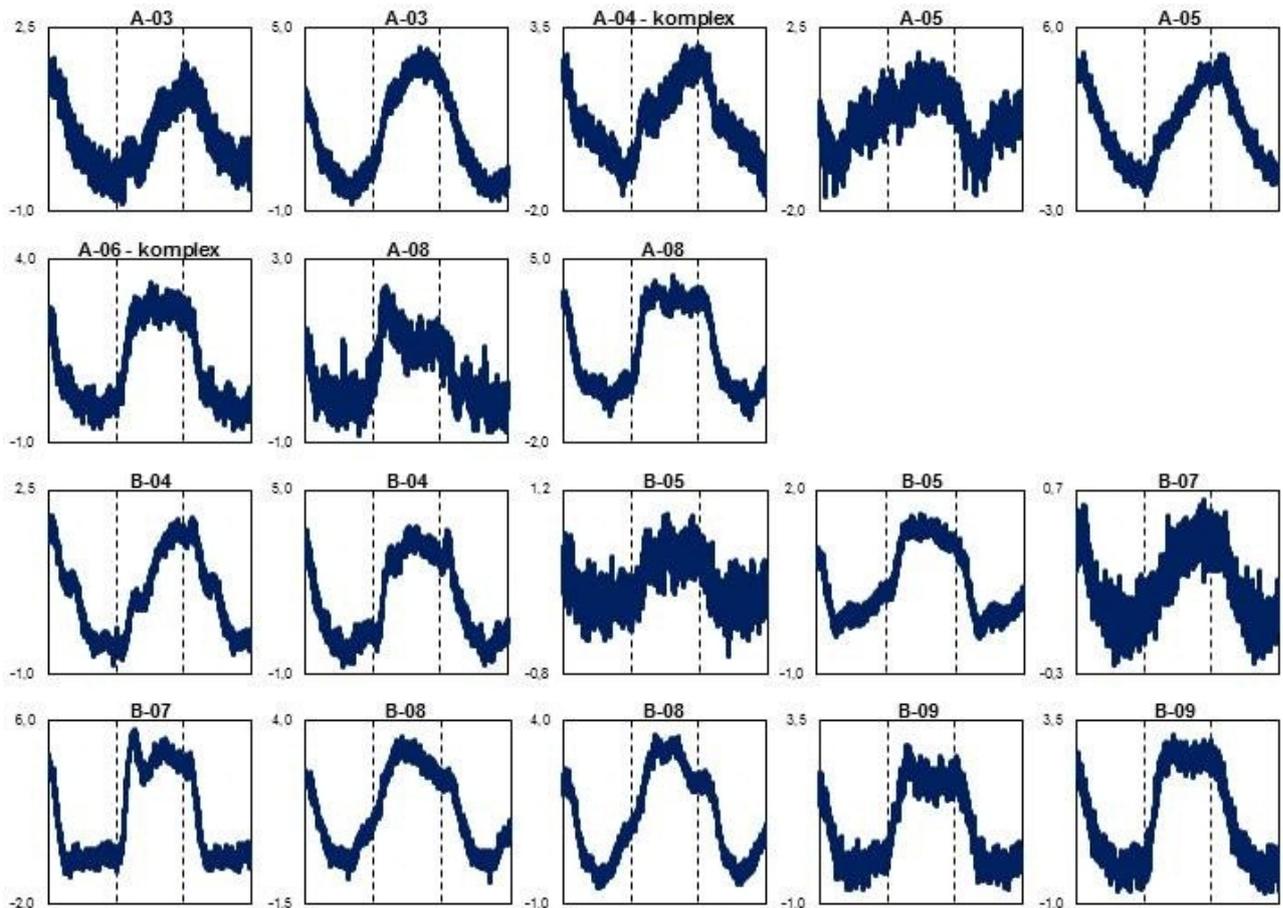


Abbildung 4.2: Nahinfrarotspektroskopie – Diagramme der Probanden.

Jeweils sind zuerst die einfachen, danach die komplexen Fingerbewegungen dargestellt.

In der folgenden Abbildung sind die magnetenzephalographischen und nahinfrarotspektroskopischen Diagramme aus den Abbildungen 4.1 und 4.2 überlagert dargestellt. Dadurch kann ein direkter Vergleich des Kurvenverhaltens erfolgen. In der linken Spalte sind die simplen Fingerbewegungen und in der rechten Spalte die komplexen Fingerbewegungen dargestellt. Auch hier wird nochmals die Aktivierung innerhalb der ersten 5 Sekunden deutlich, die, wie weiter oben bereits beschrieben wurde, methodisch begründet ist und der neuronalen und vaskulären Aktivierung nach Beenden der motorischen Aufgabe entspricht.

Es sind zusätzlich zu den vorherigen Abbildungen auch die Diagramme der nicht eingeschlossenen Datenpakete dargestellt.

Zur besseren Veranschaulichung wurde bei den magnetenzephalographischen und spektroskopischen Daten nur jeder zehnte Datenpunkt dargestellt.

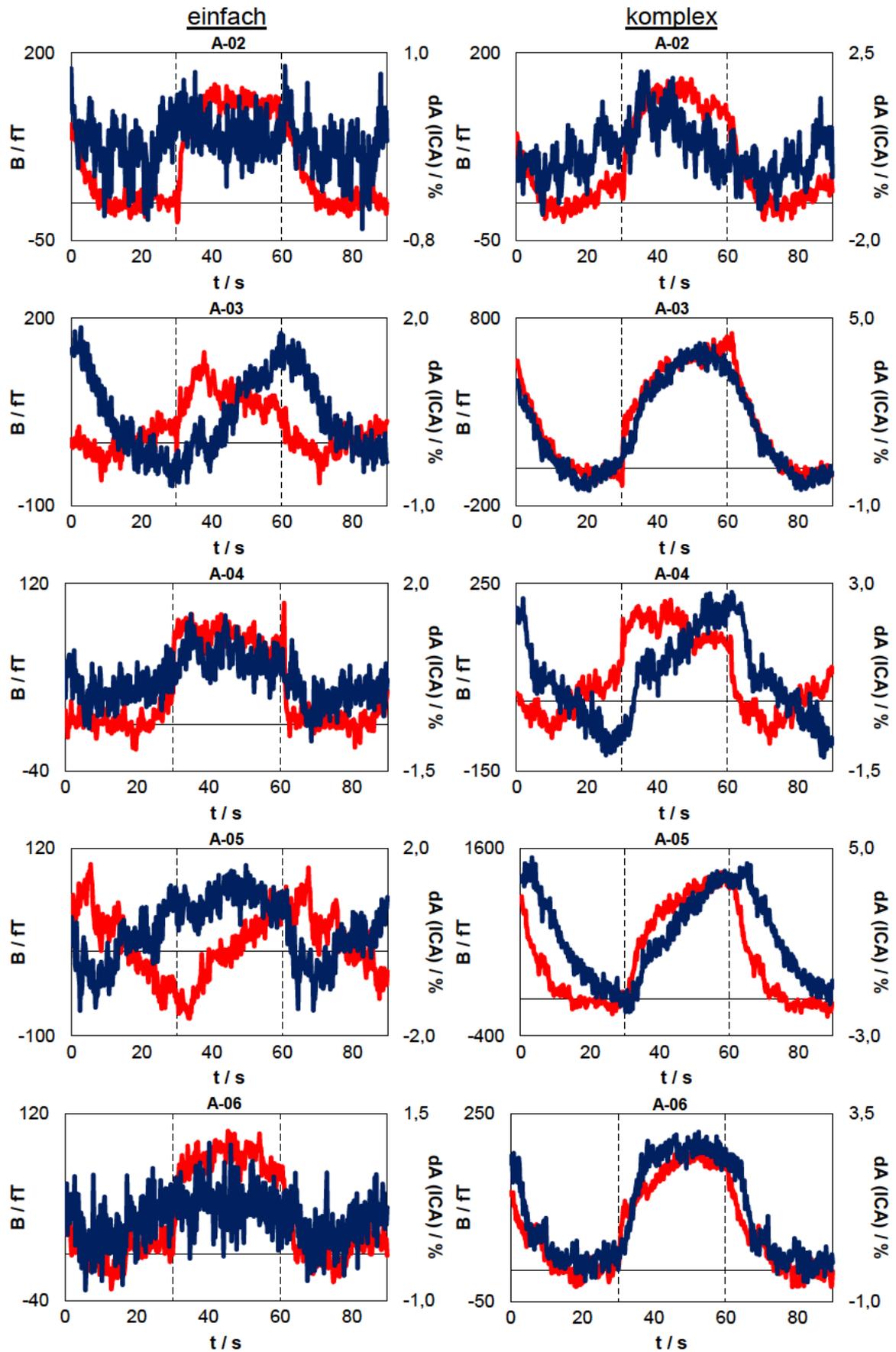


Abbildung 4.3: MEG und NIRS – Kombinierte Diagramme der Probanden. Teil 1.

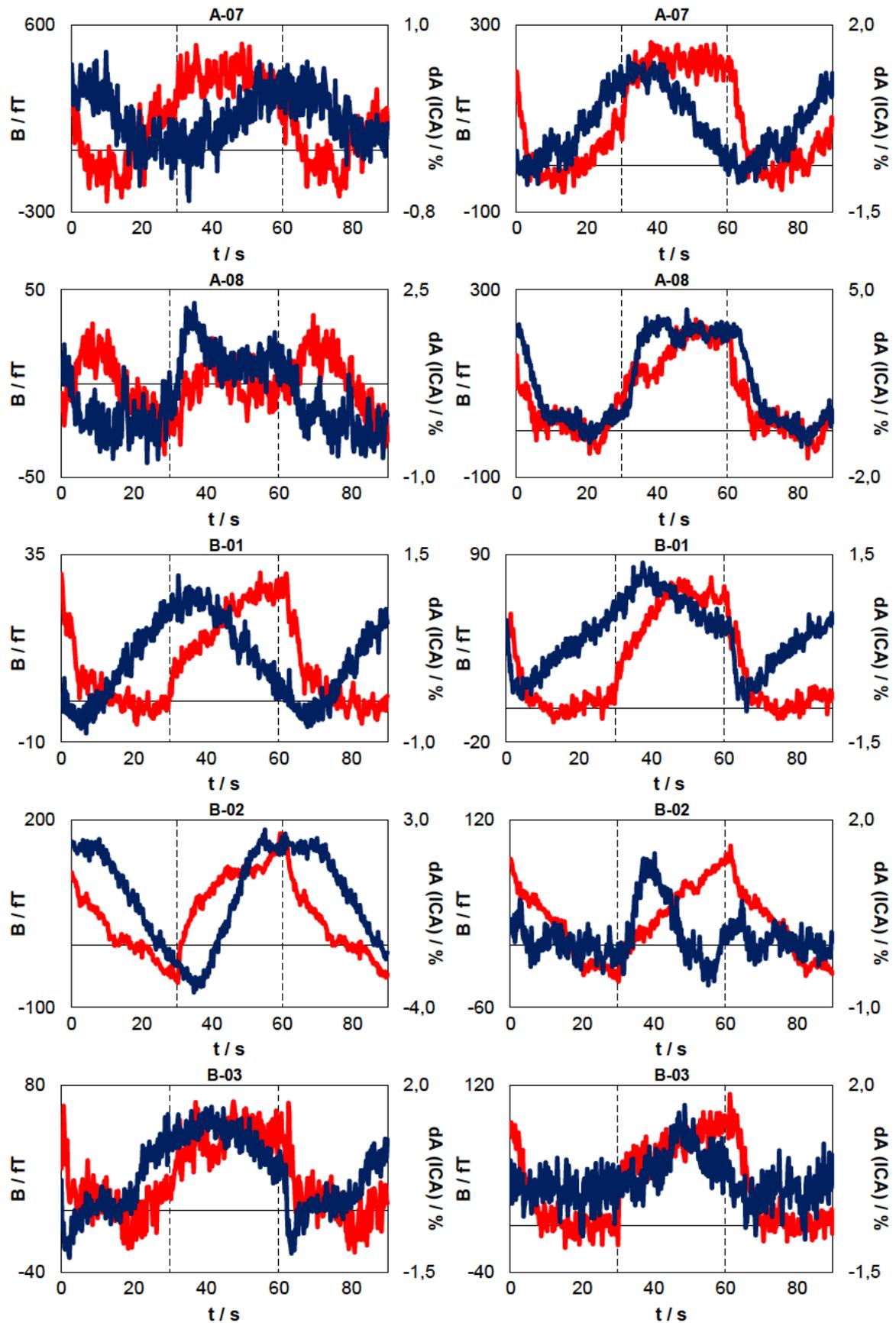


Abbildung 4.3: MEG und NIRS – Kombinierte Diagramme der Probanden. Teil 2.

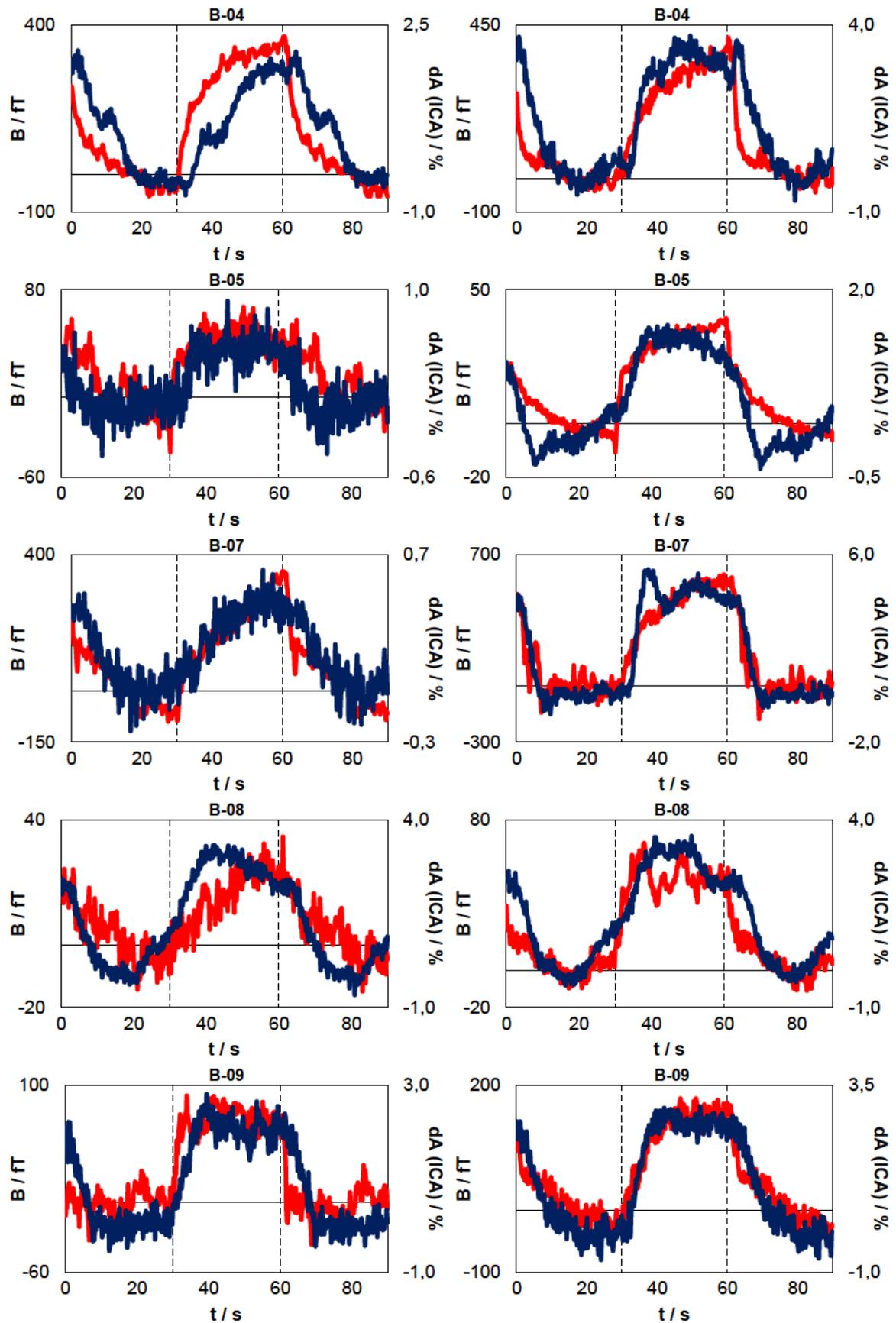


Abbildung 4.3: MEG und NIRS – Kombinierte Diagramme der Probanden. Teil 3.

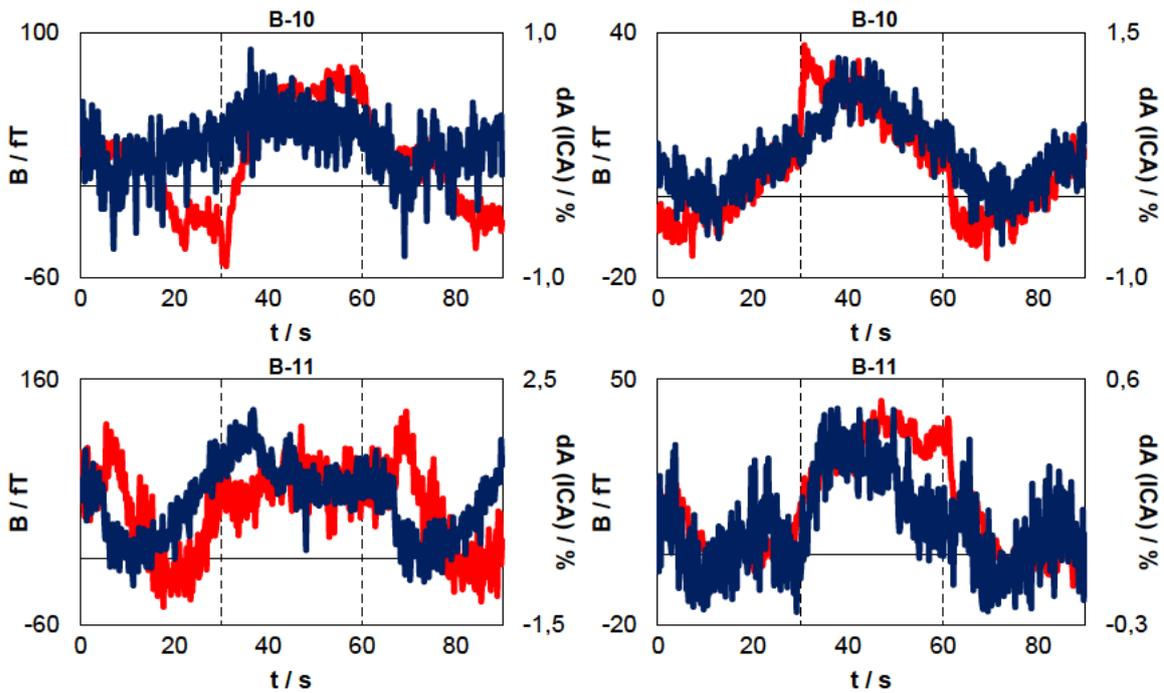


Abbildung 4.3: MEG und NIRS – Kombinierte Diagramme der Probanden. Teil 4.

4.2.2 Physiologische Parameter – Einzelne Probanden

Die Abbildungen 4.4 und 4.5 zeigen die elektromyographischen Parameter sowie die Atem- und Herzfrequenz. Es sind die gemittelten Daten über die Stimulationssequenzen à 1 Minute für die einfachen und komplexen Fingerbewegungen dargestellt. Auf der x-Achse ist die Zeit in Sekunden abgebildet. In Abbildung 4.4 ist auf der y-Achse die Spannung in mV (blau) wiedergegeben. In Abbildung 4.5 ist auf der linken y-Achse die Herzfrequenz in der Minute (rot) und auf der rechten y-Achse die Atemfrequenz in der Minute (grün) dargestellt.

Die Atemfrequenz steigt leicht bei der Mehrzahl der Probanden bei Beginn der motorischen Aktivierung und bleibt auf einem Plateau, um nach Beendigung der Aktivität wieder abzufallen. Die Herzfrequenz verhält sich im Gegensatz dazu relativ unabhängig und korrespondiert wenig mit der motorischen Aktivierung.

Bis auf eine Ausnahme (B-07 einfaches Paradigma) führten alle Probanden eine suffiziente motorische Bewegung nach dem Startkommando aus und beendeten diese rechtzeitig wieder. Einige Probanden (A-05 komplex, A-06 einfach, B-02 komplex und B-07 komplex) zeigten auch in Ruhe eine in der Elektromyographie deutlich darstellbare Aktivierung. Die Differenzierung zwischen Pause und Muskelaktivierung ist hier schwieriger, aber weiterhin möglich. Die Muskelaktivierung ist bei den komplexen Bewegungen größer als bei den einfachen und in Gruppe B größer als in Gruppe A.

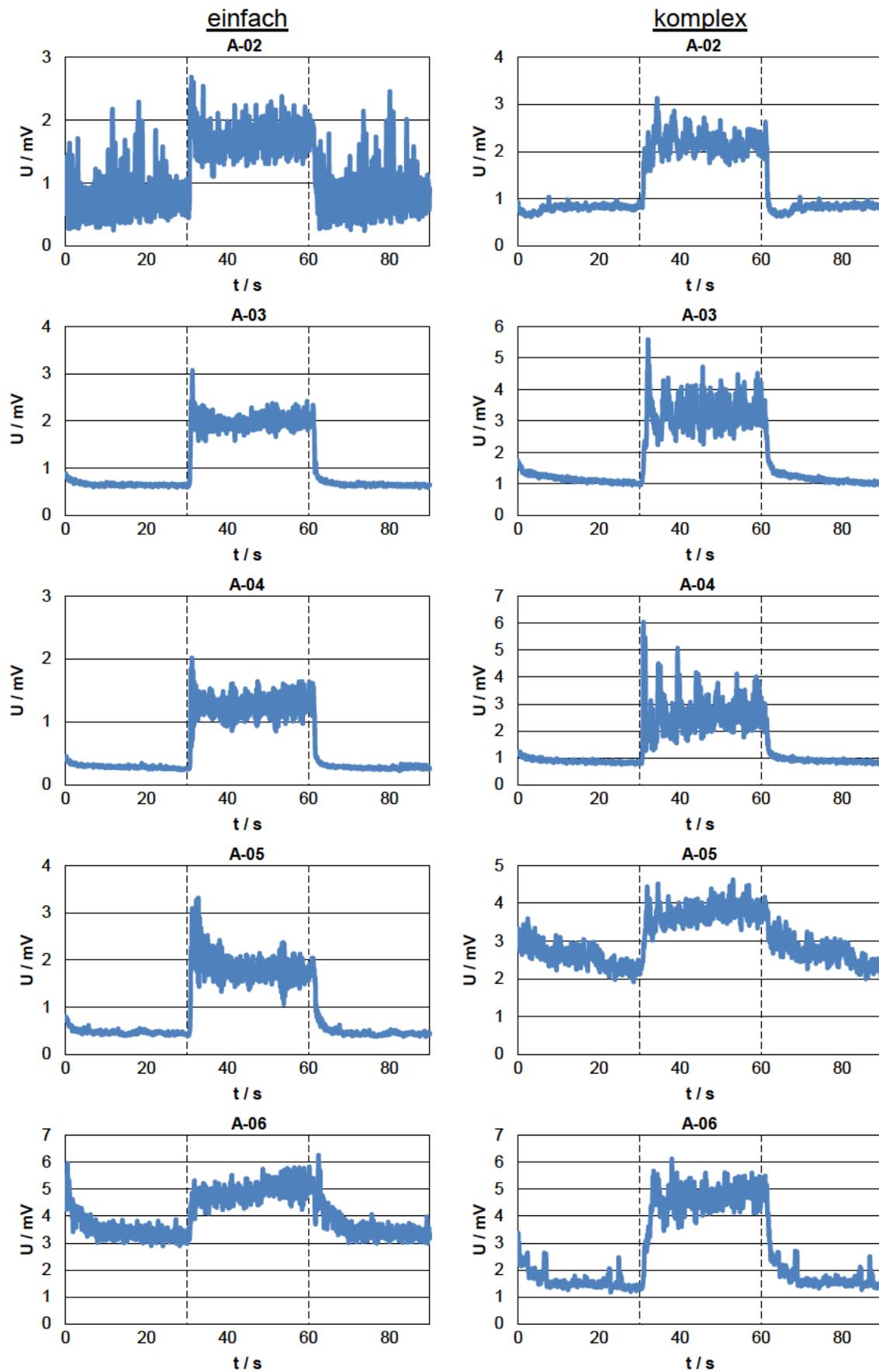


Abbildung 4.4: Physiologische Parameter – Elektromyographie. Teil 1.

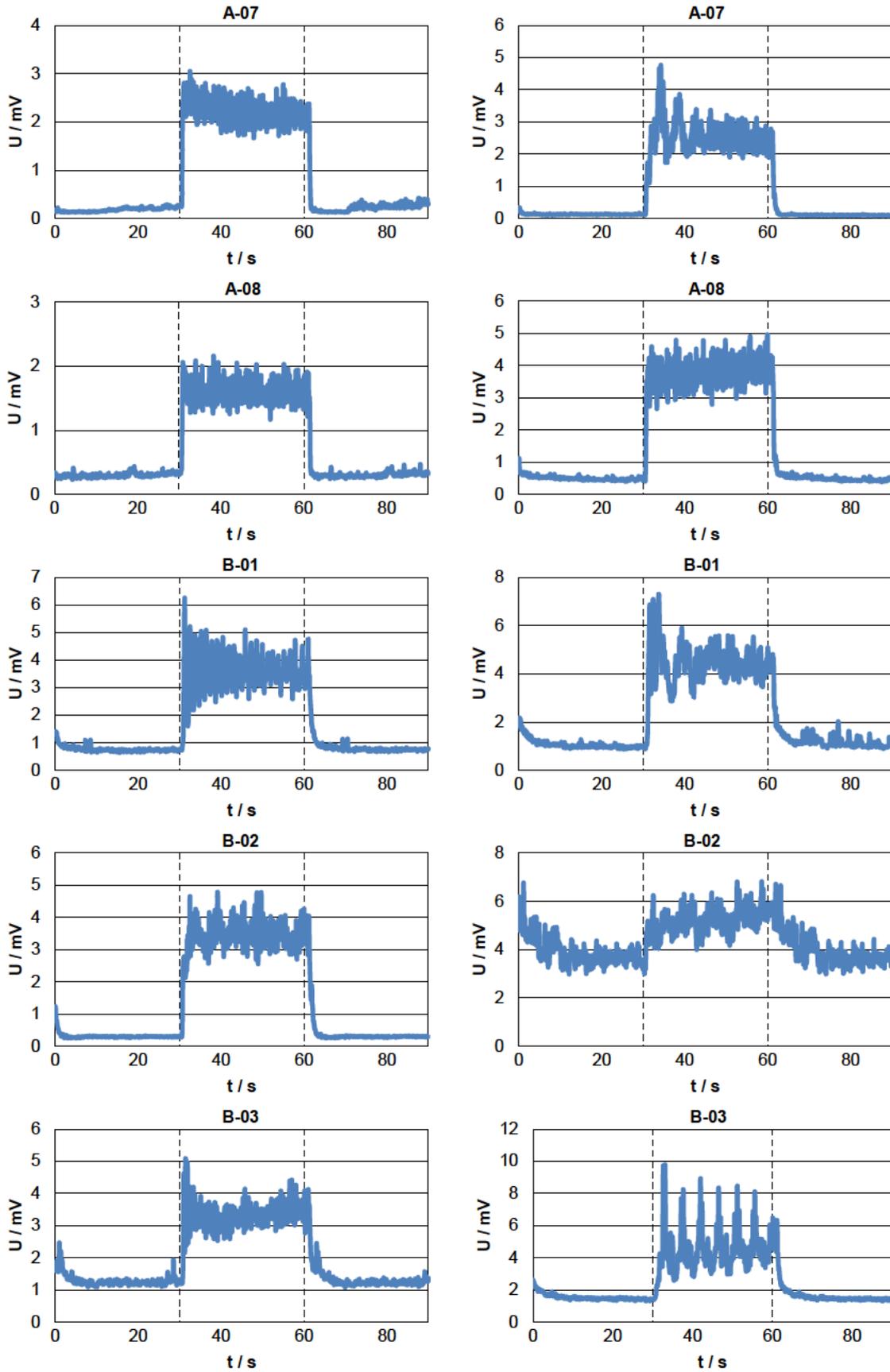


Abbildung 4.4: Physiologische Parameter – Elektromyographie. Teil 2.

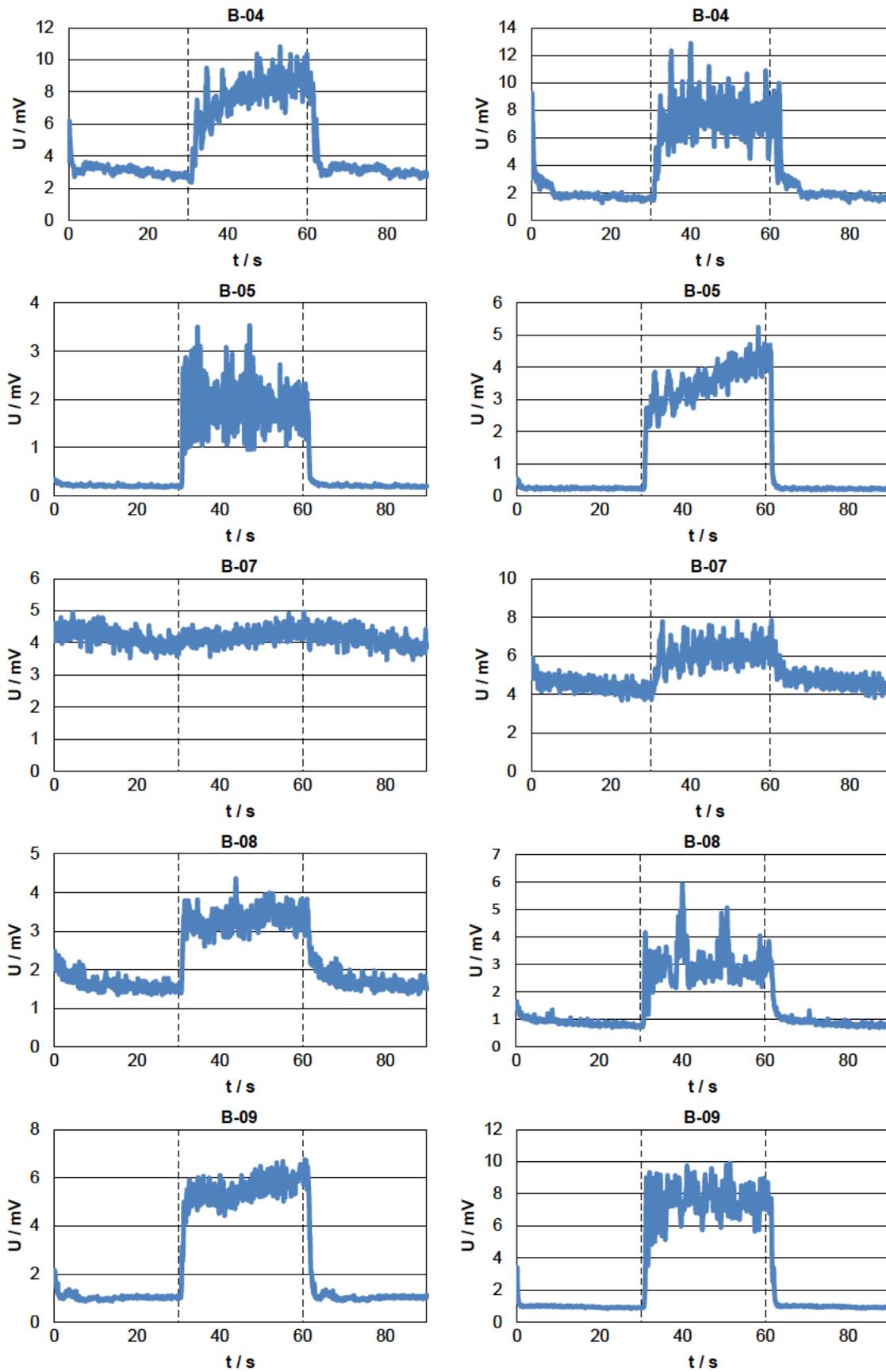


Abbildung 4.4: Physiologische Parameter – Elektromyographie. Teil 3.

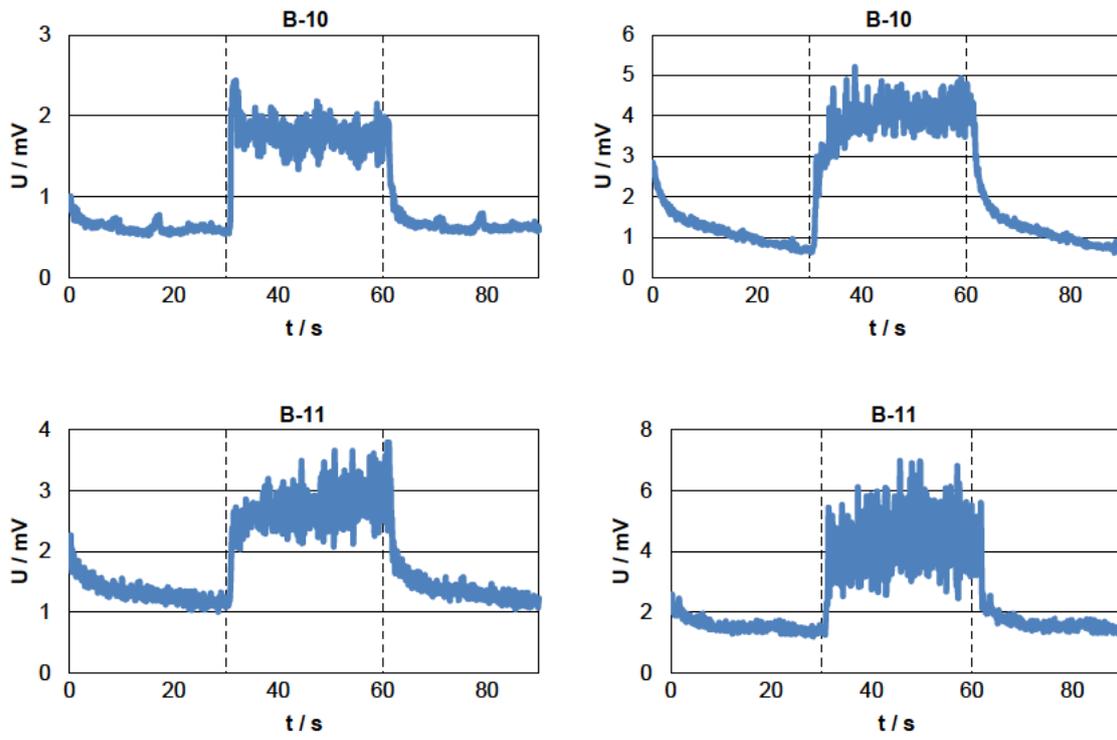


Abbildung 4.4: Physiologische Parameter – Elektromyographie. Teil 4.

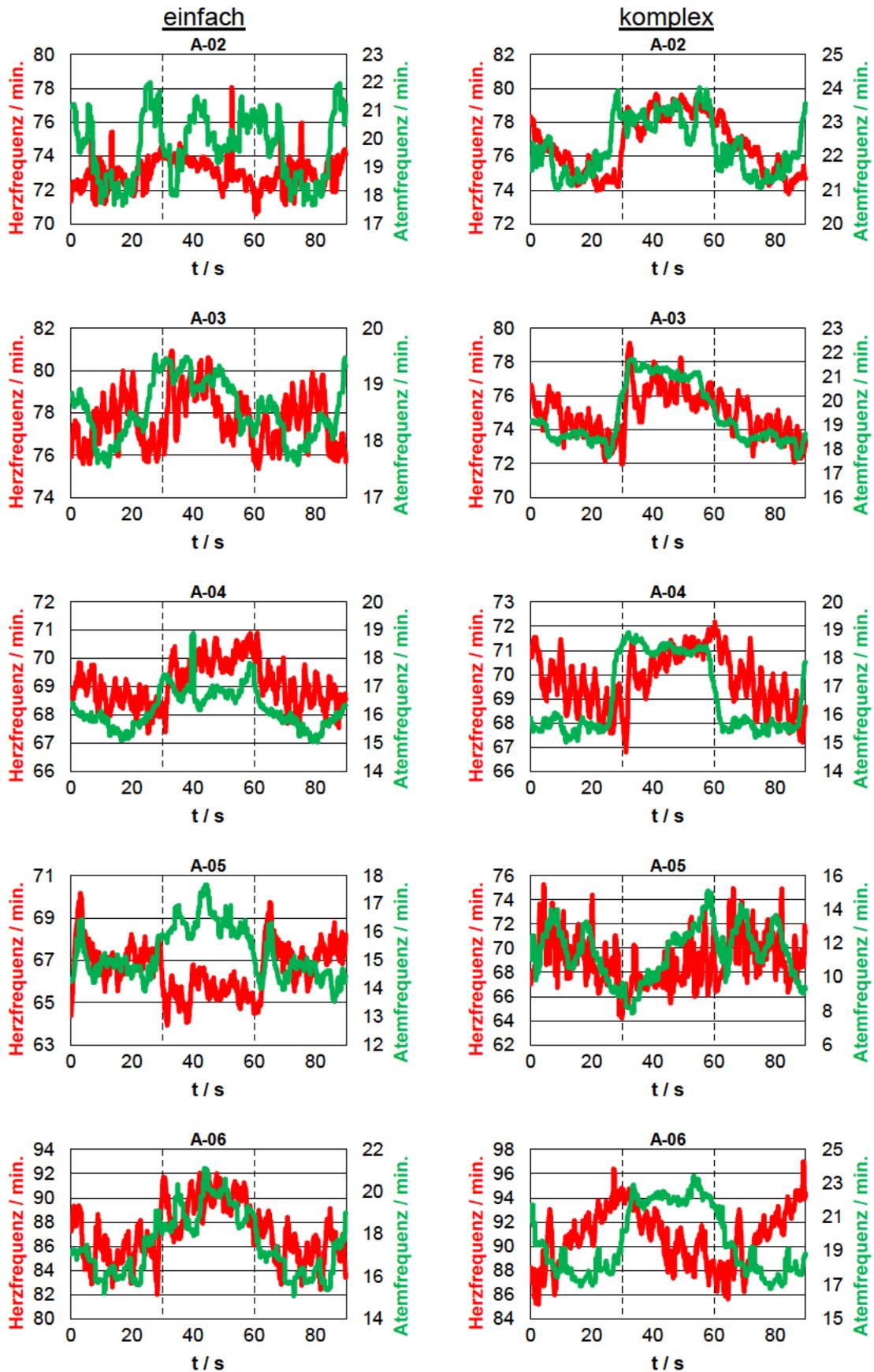


Abbildung 4.5: Physiologische Parameter – Herz- und Atemfrequenz. Teil 1.

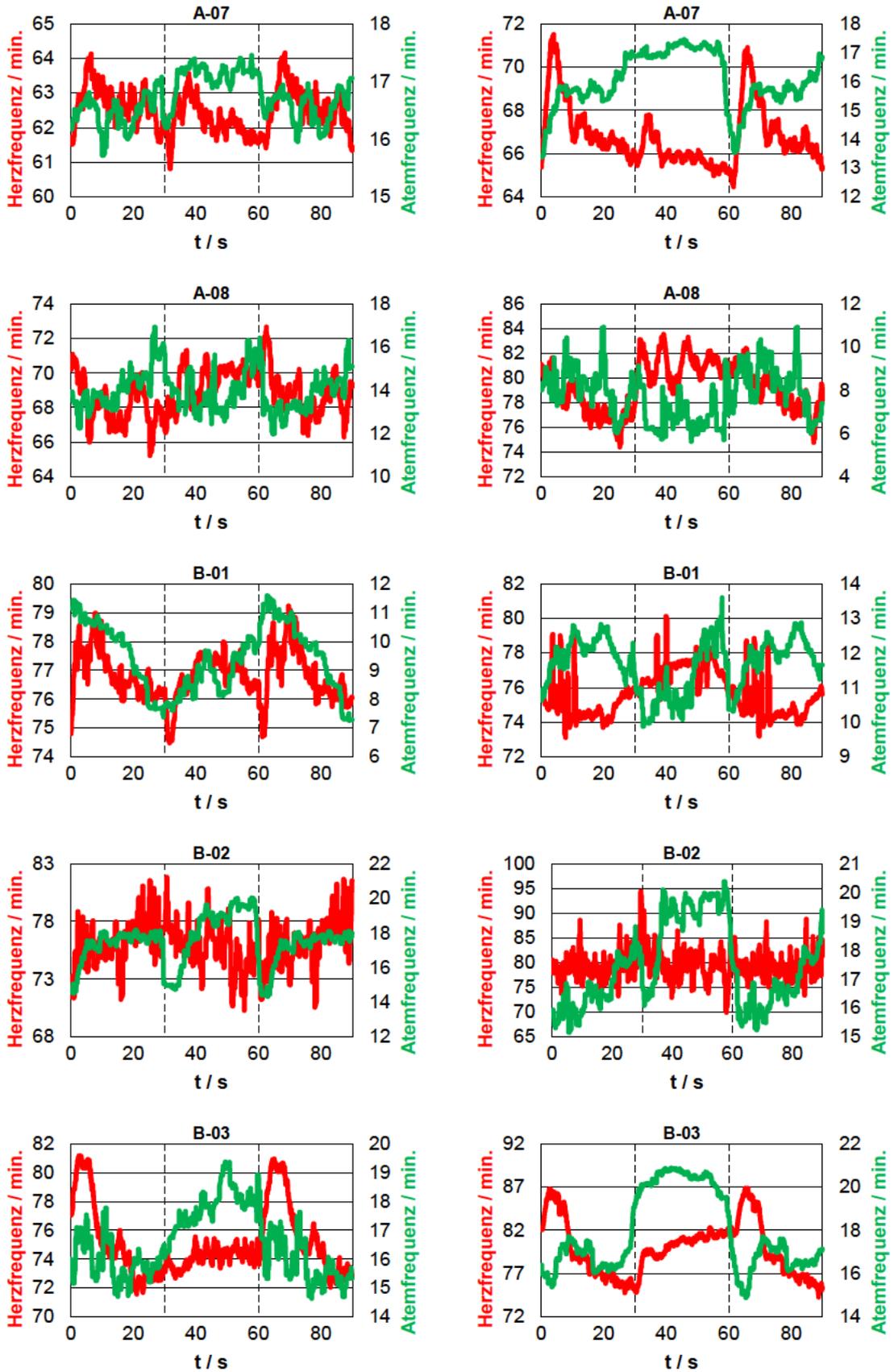


Abbildung 4.5: Physiologische Parameter – Herz- und Atemfrequenz. Teil 2.

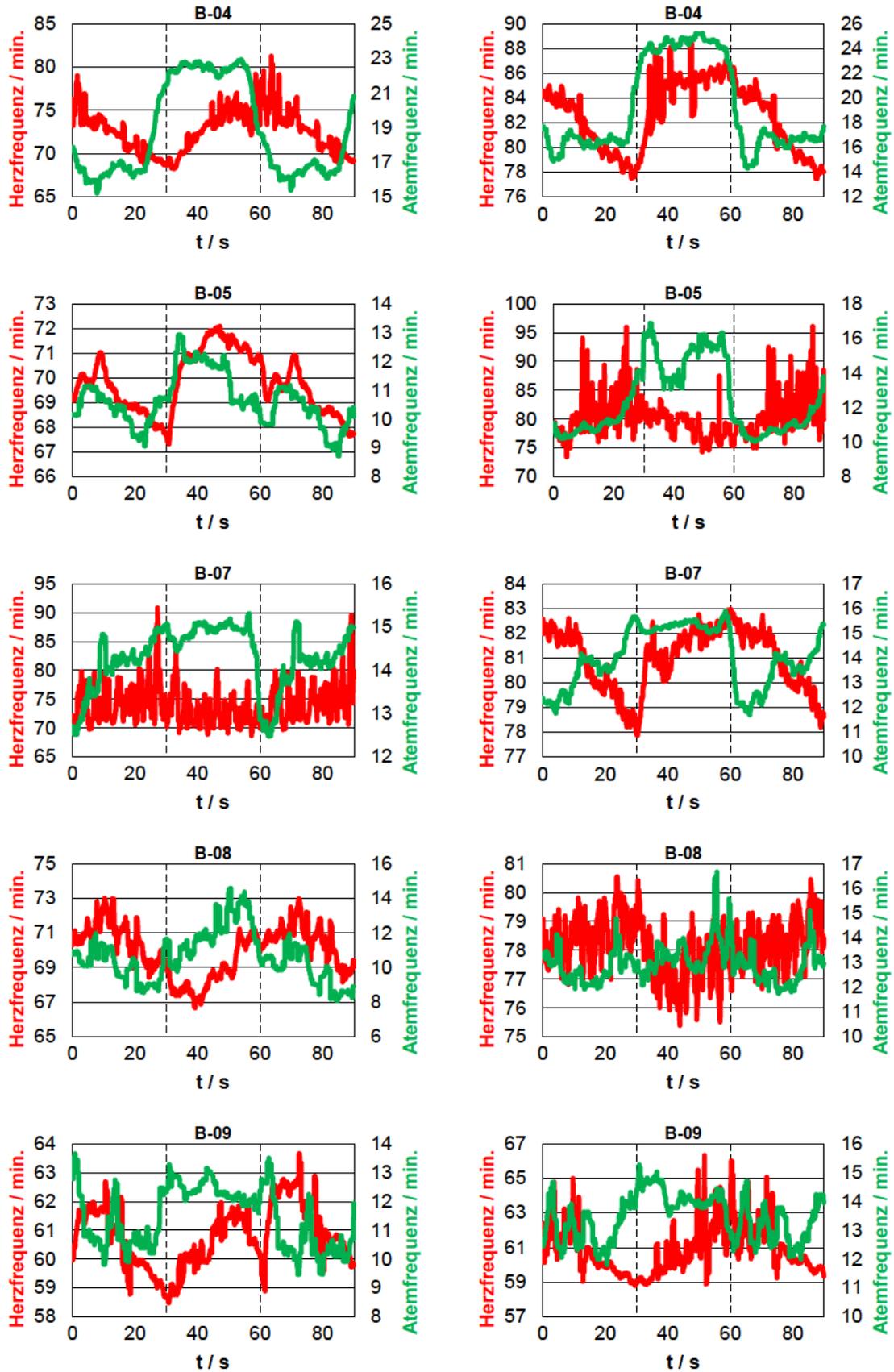


Abbildung 4.5: Physiologische Parameter – Herz- und Atemfrequenz. Teil 3.

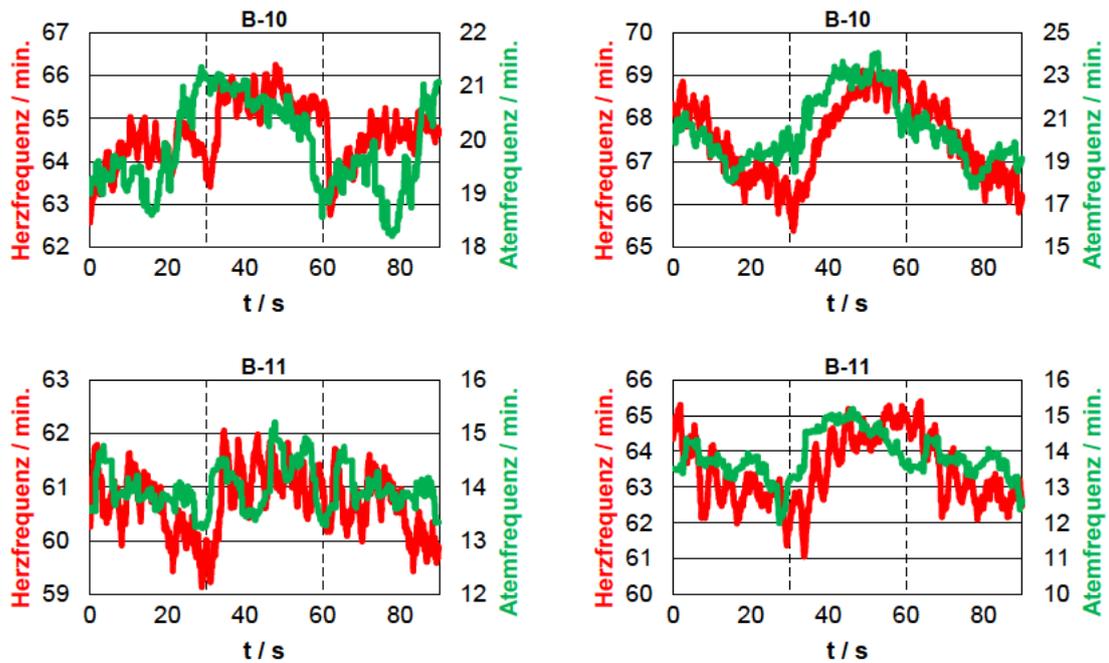


Abbildung 4.5: Physiologische Parameter – Herz- und Atemfrequenz. Teil 4.

4.2.3 Darstellung der gemittelten Kurvenverläufe

In den folgenden beiden Abbildungen sind alle eingeschlossenen Messblöcke der 17 Probanden für die entsprechende Gruppe gemittelt dargestellt. Dies wurde mit dem „Grand Average“ umgesetzt. Bei den magnetenzephalographischen Kurvenverläufen ist mit Ausnahme der einfachen Fingerbewegungen in Gruppe A ausschließlich das weiter oben beschriebene, bei Aktivierung kontinuierlich ansteigende Kurvenmuster darstellbar.

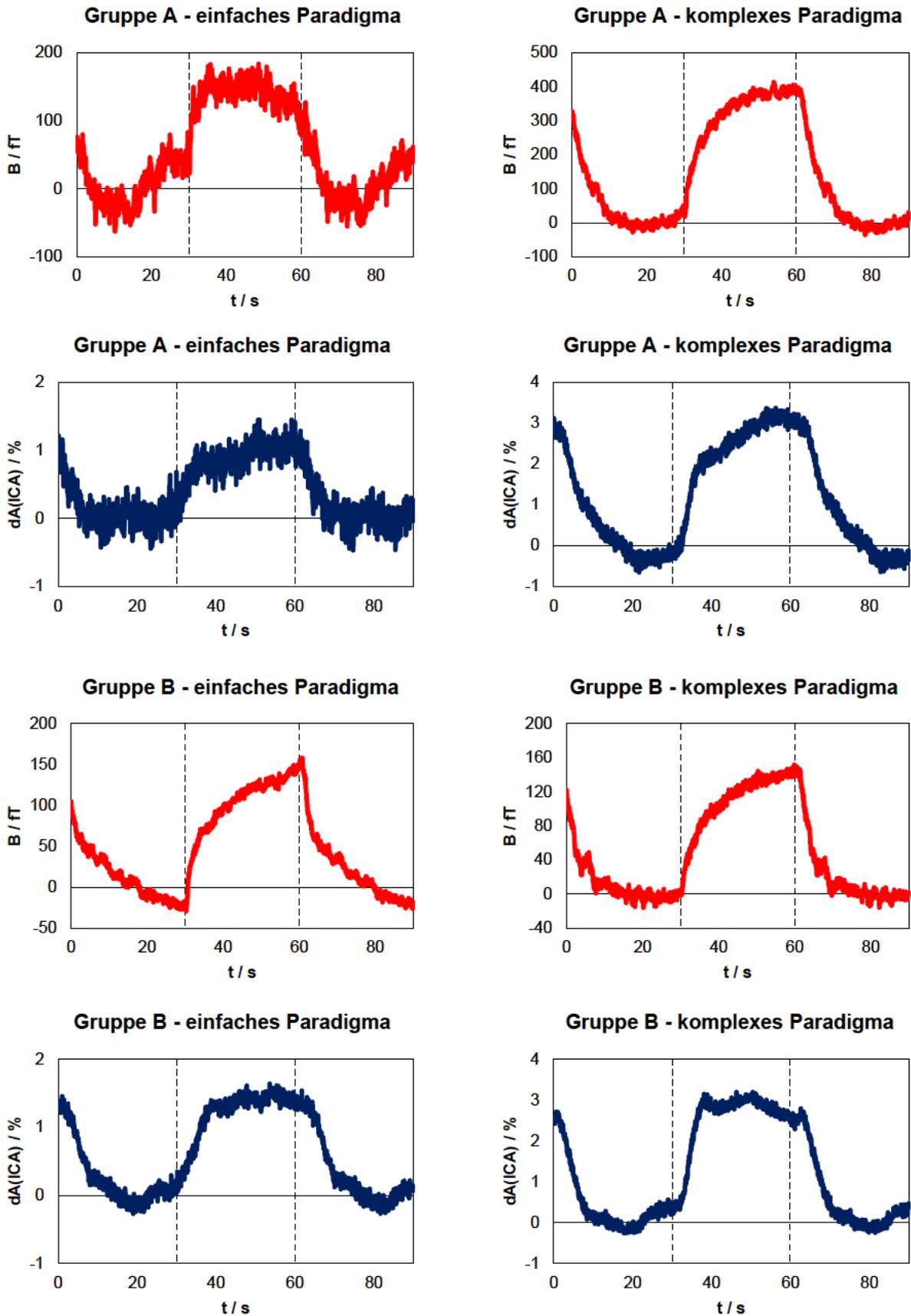


Abbildung 4.6: Gemittelte Kurvenverläufe aller Messparameter.

Mit dem „Grand Average“ sind die gemittelten MEG- und NIRS-Werte (MEG rot und NIRS blau) aller eingeschlossenen Probanden einer Gruppe dargestellt.

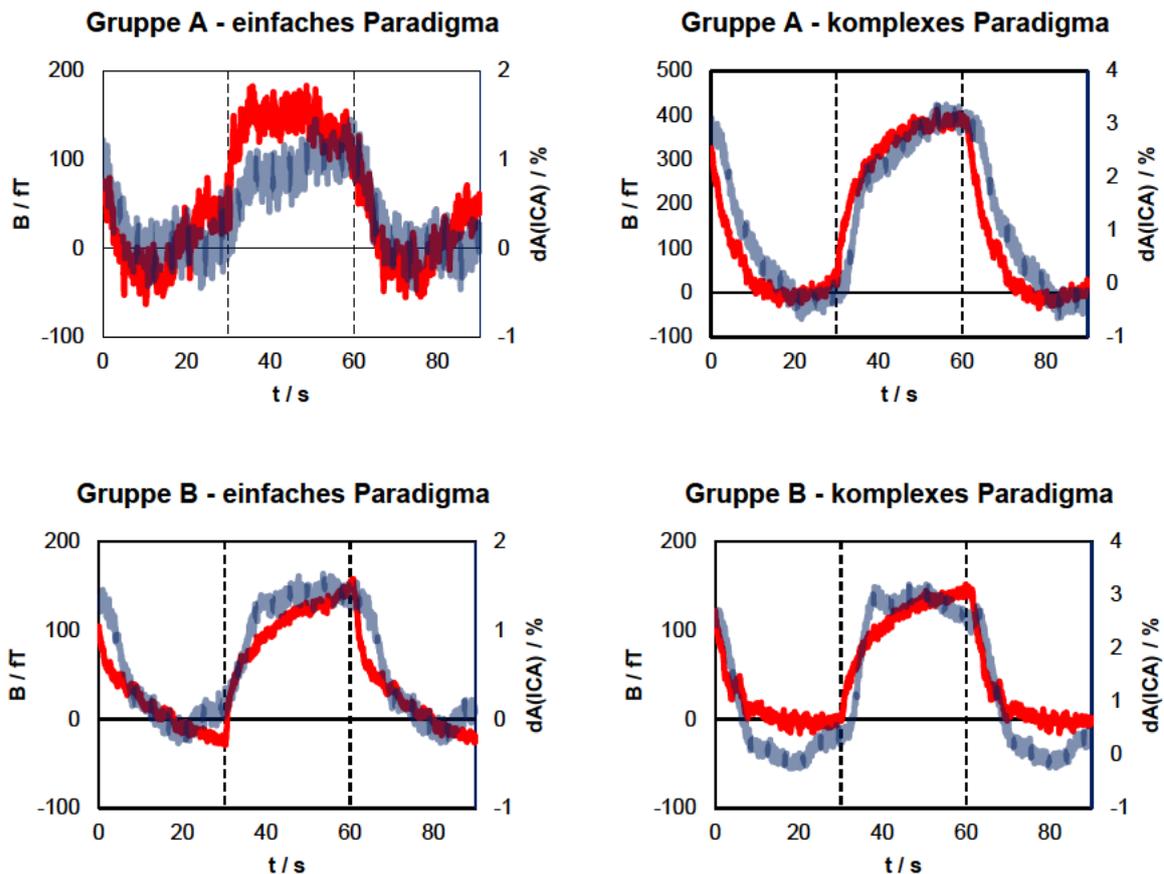


Abbildung 4.7: Gemittelte Kurvenverläufe – Kombinierte neurovaskuläre Diagramme.

Es gelten die Erläuterungen zu Abbildung 4.6. In dieser Abbildung wurden die Kurven jedoch überlagert dargestellt.

4.3 Einfluss unterschiedlicher Variablen auf die neurovaskuläre Kopplung

Um potenzielle Auswirkungen verschiedener weiterer Variablen, wie z. B. der Haarfarbe, das Ausüben eines Handwerks oder Sports, auf die neurovaskuläre Kopplung zu erfassen, sind diese in Tabelle 4.2 dargestellt.

4.4 Vergleich einzelner Parameter – Gruppe A und B

4.4.1 Allgemeines

Im Folgenden werden die bisher beschriebenen Ergebnisse detaillierter dargestellt. Die wichtigsten Ergebnisse werden in der Abbildung 4.8 und den Tabellen 4.3 und 4.4 grafisch und tabellarisch hervorgehoben.

Die Abbildung 4.8 verdeutlicht grafisch die Zusammenhänge zwischen neuronaler und

vaskulärer Antwort auf der einen Seite sowie einfachen und komplexen Fingerbewegungen auf der anderen Seite und ermöglicht es, mit Hilfe des Gruppenvergleichs Rückschlüsse auf die neurovaskuläre Kopplung im Alter zu ziehen. Diese Abbildung stützt sich primär auf zwei Variablen: zum einen auf die Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort, ausgedrückt als Mittelwert während kortikaler Aktivierung, und zum anderen auf die zeitliche Reagibilität in Abhängigkeit von der Komplexität des Paradigmas. Durch Auswertung der Unterschiede zwischen einfachen und komplexen Fingerbewegungen ist auch eine Aussage über die Variabilität der neuronalen und vaskulären Antwort möglich. Für die zweite Variable wurde ein bereits etabliertes Verfahren gewählt und die Zeit bestimmt, nach der erstmals 50 % des Mittelwertes während kortikaler Aktivierung erreicht wurde ($MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Wert) (Mackert et al., 2008).

Die Diagramme a und b zeigen für die magnetenzephalographischen und spektroskopischen Daten die Mittelwerte während der Fingerbewegungsepisoden aller eingeschlossenen Datenpakete der 17 Probanden einer Gruppe, wobei Gruppe A grün und Gruppe B hellblau hervorgehoben ist. Die folgenden vier Diagramme geben die $MEG_{t50\%}$ -, $NIRS_{t50\%}$ - und $EMG_{t50\%}$ -Werte wieder. Um auszuschließen, dass die Fingerbewegungen mit deutlicher Verzögerung nach Abspielen des Startkommandos begonnen wurden, wurden bei den Diagrammen e und f die $EMG_{t50\%}$ -Werte von den $MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Werten subtrahiert. Die magnetenzephalographischen Daten sind rot, die spektroskopischen blau und die elektrophysiologischen Daten grün hervorgehoben.

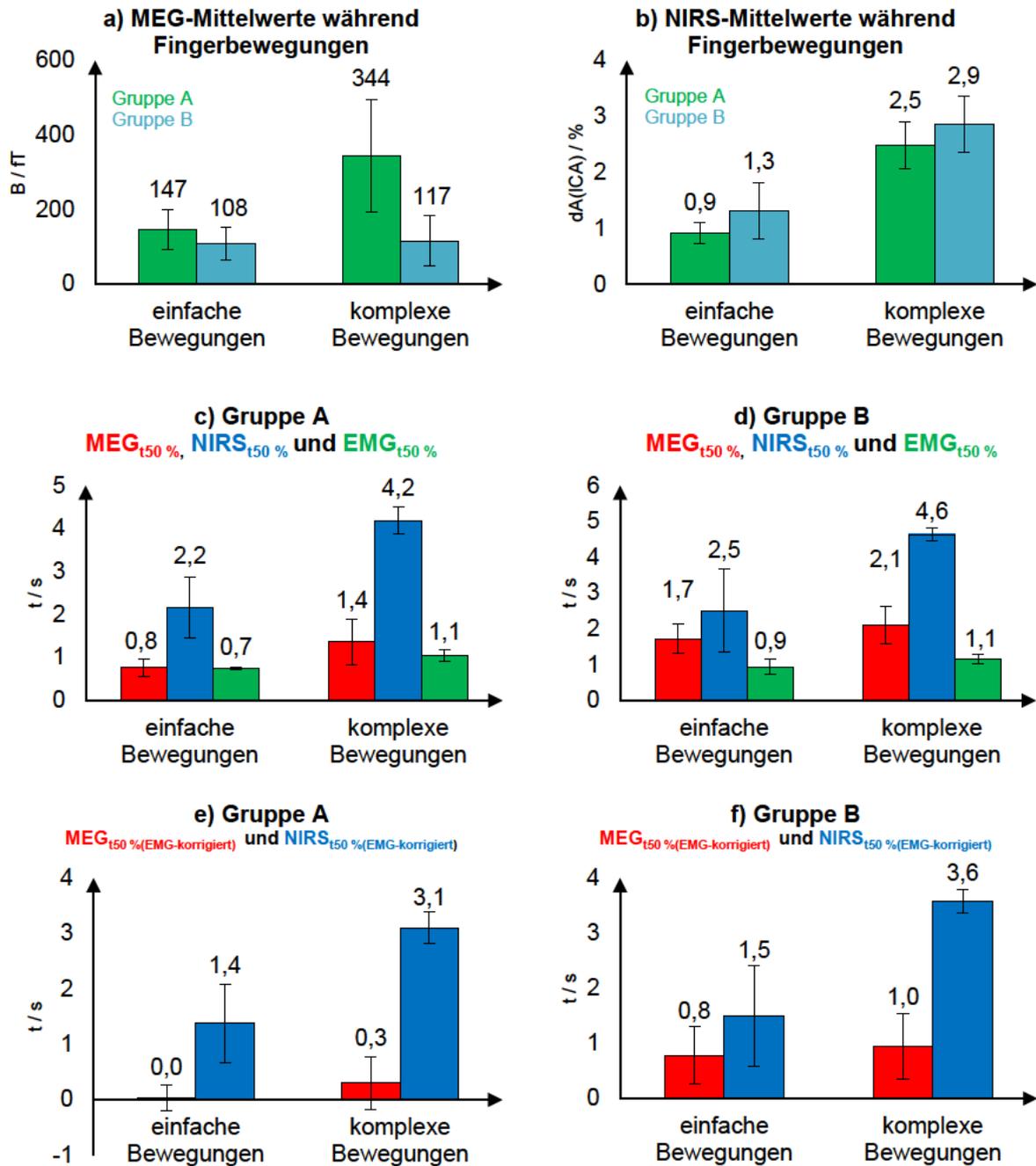


Abbildung 4.8: Höhe und zeitliche Reagibilität neuronaler und vaskulärer Parameter.

Die Mittelwerte der neuronalen und vaskulären Antwort während kortikaler motorischer Aktivierung sind in der oberen Reihe dargestellt. MEG_{t50%}-, NIRS_{t50%}- und EMG_{t50%}-Werte sind in der mittleren Reihe wiedergegeben. Die untere Reihe zeigt die EMG-korrigierten MEG_{t50%}- und NIRS_{t50%}-Werte. Zusätzlich ist jeweils die Standardabweichung als vertikale Linie dargestellt. In Abb. a und b sind die Probanden der Gruppe A grün und die Probanden der Gruppe B hellblau dargestellt. In den Abbildungen c-f ist die neuronale Antwort rot, die vaskuläre Antwort blau und die EMG-Antwort grün dargestellt. Die scheinbaren Abweichungen bei der ersten Stelle hinter dem Komma (zwischen Abb. c und e und Abb. d und f) ergeben sich dadurch, dass die Daten, die der Berechnung zu Grunde liegen, mehrere Stellen hinter dem Komma umfassen.

Ergänzend folgt die tabellarische Darstellung der Zusammenhänge.

	Mittelwert (35 s-55 s) [fT, dA(ICA) / %, mV]	MEG _{t50 %} -, NIRS _{t50 %} - und EMG _{t50 %} -Werte [s]	MEG _{t50 %(offset)-} , NIRS _{t50 %(offset)-} und EMG _{t50 %(offset)-} -Werte [s]
MEG – Gruppe A	147,3±106,6 (5)	0,8±0,4 (5)	2,0±1,5 (5)
NIRS – Gruppe A	0,9±0,4 (3)	2,2±1,4 (3)	2,5±3,1 (3)
EMG – Gruppe A	2,2±1,1 (7)	0,7±0,1 (7)	1,6±0,1 (7)
MEG – Gruppe B	108,4±87,3 (7)	1,7±0,8 (7)	2,7±1,4 (7)
NIRS – Gruppe B	1,3±1,0 (5)	2,5±2,3 (5)	5,9±2,7 (5)
EMG – Gruppe B	3,8±1,7 (10)	0,9±0,4 (10)	1,5±0,5 (10)

Tabelle 4.3: Einfache Fingerbewegungen – Mittelwerte der Gruppe A und B.

Die dargestellten magnetenzephalographischen, spektroskopischen und elektrophysiologischen Daten beziehen sich auf die simplen Fingerbewegungen. Die erste Spalte gibt die Gruppe mit dem dazugehörigen Messparameter wieder. Die zweite Spalte zeigt den Mittelwert (aller eingeschlossenen Datenpakete der 17 Probanden einer Gruppe) während der Fingerbewegungen (Sekunde 35-55, die ersten fünf und die letzten fünf Sekunden nach Beginn und vor Beendigung der Fingerbewegungen wurden nicht berücksichtigt). Die dritte und vierte Spalte geben die Mittelwerte einer Gruppe für die MEG_{t50 %}-, NIRS_{t50 %}- und EMG_{t50 %}-Werte sowie die MEG_{t50 %(offset)-}, NIRS_{t50 %(offset)-} und EMG_{t50 %(offset)-}-Werte wieder. Dabei ist der Mittelwert während Sekunde 35-55 ein Wert, der über die Stimulationssequenzen à 1 Minute und in dieser Tabelle über alle eingeschlossenen Probanden einer Gruppe gemittelt wurde. In Klammern stehen die berücksichtigten Datenpakete.

	Mittelwert (35 s-55 s) [fT, dA(ICA) / %, mV]	MEG _{t50 %} -, NIRS _{t50 %} - und EMG _{t50 %} -Werte [s]	MEG _{t50 %(offset)-} , NIRS _{t50 %(offset)-} und EMG _{t50 %(offset)-} -Werte [s]
MEG – Gruppe A	344,3±301,3 (7)	1,4±1,0 (7)	3,0±1,2 (7)
NIRS – Gruppe A	2,5±0,8 (5)	4,2±0,6 (5)	6,7±1,0 (5)
EMG – Gruppe A	3,2±0,8 (7)	1,1±0,3 (7)	1,6±0,2 (7)
MEG – Gruppe B	116,8±133,4 (10)	2,1±1,1 (10)	3,1±1,1 (10)
NIRS – Gruppe B	2,9±1,0 (5)	4,6±0,4 (5)	6,6±1,1 (5)
EMG – Gruppe B	5,1±1,6 (10)	1,1±0,3 (10)	1,6±0,8 (10)

Tabelle 4.4: Komplexe Fingerbewegungen – Mittelwerte der Gruppe A und B.

Dargestellt sind die Daten der komplexen Fingerbewegungen. Die Erläuterungen der Tabelle 4.3 gelten analog.

4.4.2 Einfache und komplexe Fingerbewegungen

Werden die neuronalen und vaskulären Mittelwerte des einfachen und komplexen Paradigmas während motorisch induzierter kortikaler Aktivierung verglichen, so steigen diese Mittelwerte mit zunehmender Komplexität und Muskelkraft an. Dabei ist der Vergleich zwischen den unterschiedlichen Komplexitätsgraden ein Maßstab für die Variabilität der neuronalen und vaskulären Antwort. Diese intraindividuellen Unterschiede der Mittelwerte sind in Gruppe A (344 fT und 147 fT) viel deutlicher ausgeprägt als in Gruppe B (117 fT und 108 fT). Bei der vaskulären Antwort sind diese Unterschiede beim Komplexitätsanstieg in beiden Gruppen etwa gleich stark

ausgeprägt. Es kommt in beiden Gruppen zu einem vergleichbar hohen Anstieg der vaskulären Gruppenmittelwerte bei Zunahme der Muskalkraft bzw. Steigerung der Komplexität der Fingerbewegungen. Bei beiden Gruppen sind die Reaktionszeiten bei der neuronalen und vaskulären Antwort beim komplexen Paradigma deutlich länger als beim einfachen Paradigma.

4.4.3 Vergleich zwischen neuronaler und vaskulärer Aktivierung

Bei der neuronalen Antwort, ausgedrückt durch den $MEG_{t50\%}$ - und $MEG_{t50\%(\text{offset})}$ -Wert, erfolgt (bei beiden Paradigmen in beiden Gruppen) der Anstieg und der Abfall nach Beginn und Ende des motorischen Paradigmas schneller als bei der vaskulären Antwort, ausgedrückt durch den $NIRS_{t50\%}$ -Wert und den $NIRS_{t50\%(\text{offset})}$ -Wert.

Zur Visualisierung des Zusammenhanges zwischen den einzelnen Parametern wurde in der folgenden Abbildung beispielhaft eine Probandin ausgewählt und der Fokus auf den Übergang von der Pause zu motorischer Aktivierung und den Übergang von motorischer Aktivierung zur Ruhephase gelegt.

Der Kurvenverlauf der neuronalen Antwort und der Muskelaktivität ist auch bei hoher zeitlicher Auflösung sehr ähnlich. Auch kleinere Zeitintervalle im Bereich von weniger als einer Sekunde zeigen ein sehr ähnliches Kurvenverhalten zwischen neuronaler und elektromyographischer Kurve. Die vaskuläre Antwort hingegen steigt bei Beginn der Fingerbewegungen kontinuierlich an und fällt bei Beenden der Fingerbewegungen langsam wieder ab.

Die physiologischen Parameter (Herzfrequenz und Atemfrequenz) sind ebenfalls dargestellt, wobei die Herzfrequenz ein von der neuronalen und vaskulären Antwort relativ unabhängiges Verhalten zeigt. Die Atemfrequenz beginnt bei Beginn der Bewegungen zu steigen und fällt nach Beendigung wieder ab.

Hier wird grafisch noch einmal erkennbar, dass die Hälfte des Mittelwertes während motorischer Aktivierung auf neuronaler Seite sehr viel schneller erreicht wird als auf vaskulärer Seite. Auch der Zeitpunkt, bis 50 % des Ausgangswertes vor Aktivierung erreicht sind ($MEG_{t50\%(\text{offset})}$ und $NIRS_{t50\%(\text{offset})}$), ist auf metabolischer Seite verzögert.

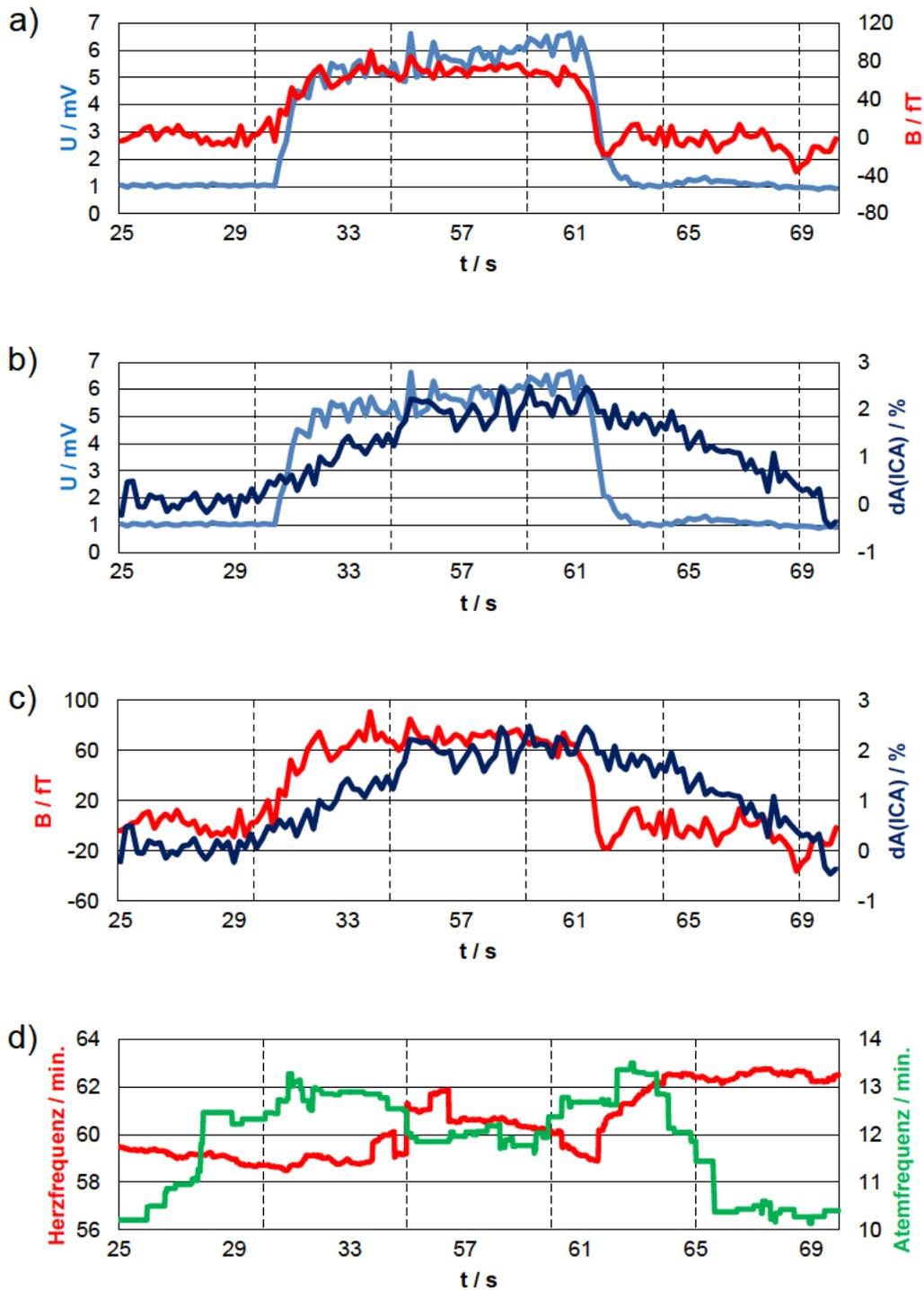


Abbildung 4.9: Vergleich neuronaler, vaskulärer und physiologischer Parameter.

Dargestellt ist Probandin B-09 (simples Paradigma). Grafik a zeigt den Beginn der Muskelaktivität (blau) und der korrespondierenden neuronalen Aktivierung (rot). Grafik b stellt die Muskelaktivität (blau) und korrespondierende vaskuläre Aktivierung (dunkelblau) dar. Grafik c zeigt die neuronale und vaskuläre Aktivierung. Grafik d visualisiert die Herz- und Atemfrequenz. Um den Übergang zwischen Fingerbewegung und Pause hervorzuheben, sind die ersten 25 Sekunden und die letzten 20 Sekunden sowie die Sekunden 35-55 nicht gezeigt. Zur besseren Veranschaulichung wurde bei den magnetenzephalographischen, spektroskopischen und elektromyographischen Daten nur jeder zehnte Datenpunkt dargestellt.

4.4.4 Qualität und Stabilität der Signale

Beim Vergleich der Signalqualität zeigt sich, dass die komplexen Fingerbewegungen ein stabileres Signal als die simplen Bewegungen liefern. Die Aktivierungsphase ist dabei von der Ruhephase durch die Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort eindeutiger abgrenzbar, das Signal-zu-Rausch-Verhältnis ist höher. Dies wird exemplarisch bei Probandin A-08 deutlich, bei der die neuronale Aktivierungsphase (einfach) nur unsicher gegen die Pausephase abgegrenzt werden kann (Abbildung 4.3, Teil 2).

Beim Vergleich der magnetenzephalographischen mit den nahinfrarotspektroskopischen Diagrammen ist bei den NIRS-Werten insgesamt ein vermehrtes Rauschen zu verzeichnen. Bei den Probanden A-06 und B-10 ist bei den simplen spektroskopischen Kurven hauptsächlich ein Rauschen um die Grundlinie beobachtbar. Auch hier ist beim simplen Paradigma ein deutlich ungünstigeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis als beim komplexen Paradigma beobachtbar.

4.4.5 Muskelaktivierung während der Fingerbewegungen

Die mit der Elektromyographie gemessene Muskelaktivierung ist im Mittel bei den alten Probanden größer als bei den jungen Probanden (2,2 mV (Gruppe A) – 3,8 mV (Gruppe B) beim einfachen und 3,2 mV (Gruppe A) – 5,1 mV (Gruppe B) beim komplexen Paradigma). Die EMG-Mittelwerte des komplexen Paradigmas übersteigen die EMG-Mittelwerte des einfachen Paradigmas. 50 % des Mittelwertes wird bei den EMG-Mittelwerten bei beiden Paradigmen und in beiden Gruppen nach ca. 1 Sekunde erreicht; die Hälfte des Ruhewertes wird nach ca. 1,5 Sekunden erreicht.

4.4.6 Neurovaskuläre Kopplung bei unterschiedlichen Altersgruppen

4.4.6.1 Gemittelte Daten

4.4.6.1.1 Neuronale Antwort

Der Mittelwert der magnetischen Feldstärken während kortikaler Aktivierung unterscheidet sich zwischen den jungen und alten Probanden (Abb. 4.8, Diagramm a). Diese Differenz erhöht sich mit Steigerung der Komplexität des Paradigmas. Während beim einfachen Paradigma der Unterschied der Mittelwerte zwischen Gruppe A und Gruppe B relativ gering ist (147 fT – 108 fT; Verhältnis 1,4:1), ist dieser Unterschied bei den komplexen Fingerbewegungen deutlich größer (344 fT – 117 fT; Verhältnis 2,9:1). Mit Erhöhung der Komplexität des motorischen Paradigmas steigt in Gruppe A die

magnetische Feldstärke während kortikaler Aktivierung um mehr als 100 % an, während es in Gruppe B nur zu einem Anstieg von etwas weniger als 10 % kommt. Bei den simplen Fingerflexionen ist der Mittelwert von Gruppe A im Vergleich zur Gruppe B nur um etwas mehr als 30 % erhöht, während beim komplexen Paradigma der Mittelwert um deutlich mehr als 150 % erhöht ist, die Differenz ist also maßgeblich gestiegen. Damit liegt beim komplexen Paradigma eine sehr große Mittelwertsdifferenz vor. In der jungen Gruppe beginnen die neuronale und die Muskelaktivierung nahezu gleichzeitig. In der alten Gruppe liegt im Gegensatz dazu eine Latenz von ca. 1 Sekunde vor (siehe Abbildung 4.8, Diagramme e und f).

4.4.6.1.2 Vaskuläre Antwort

Im Gegensatz zu den mit der MEG gemessenen Mittelwerten steigen die mit der NIRS gemessenen Mittelwerte bei Steigerung der Komplexität des Paradigmas in beiden Gruppen um etwa dieselbe Größenordnung an. Beim Vergleich zwischen dem einfachen und komplexen Paradigma kommt es bei den MEG-Mittelwerten bei den jungen Probanden zu einem Anstieg um mehr als 100 % (147 fT – 344 fT) und bei den alten Probanden nur zu einem minimalen Anstieg (108 fT – 117 fT).

Bei den NIRS-Mittelwerten kommt es bei den jungen Probanden zu einem Anstieg um etwa 180 % (0,9 % – 2,5 %) und bei den alten Probanden zu einem Anstieg um etwa 120 % (1,3 % – 2,9 %); die Größenordnung unterscheidet sich nicht maßgeblich.

Die vaskulären Reaktionszeiten unterscheiden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (einfaches Paradigma: 2,2 s – 2,5 s; komplexes Paradigma: 4,2 s – 4,6 s).

Insbesondere bei Betrachtung der EMG-korrigierten Daten ($MEG_{t50\%(\text{EMG-korrigiert})}$ und $NIRS_{t50\%(\text{EMG-korrigiert})}$) zeigen sich sehr ähnliche vaskuläre Reaktionszeiten und deutliche Abweichungen bei den neuronalen Reaktionszeiten.

4.4.6.2 Daten der Einzelprobanden

4.4.6.2.1 Grafische Darstellung

Das folgende Diagramm für das stabilere komplexe Paradigma auf der Ebene des Mittelwertes während kortikaler Aktivierung und der Ebene der zeitlichen Reagibilität stellt die Daten der einzelnen Probanden grafisch aufbereitet dar. Dabei wurden die Probanden von links nach rechts der Reihe nach entsprechend der Höhe der Mittelwerte und der $MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Werte in ihrer Gruppe angeordnet, um die Probanden beider Gruppen direkt miteinander vergleichen zu können.

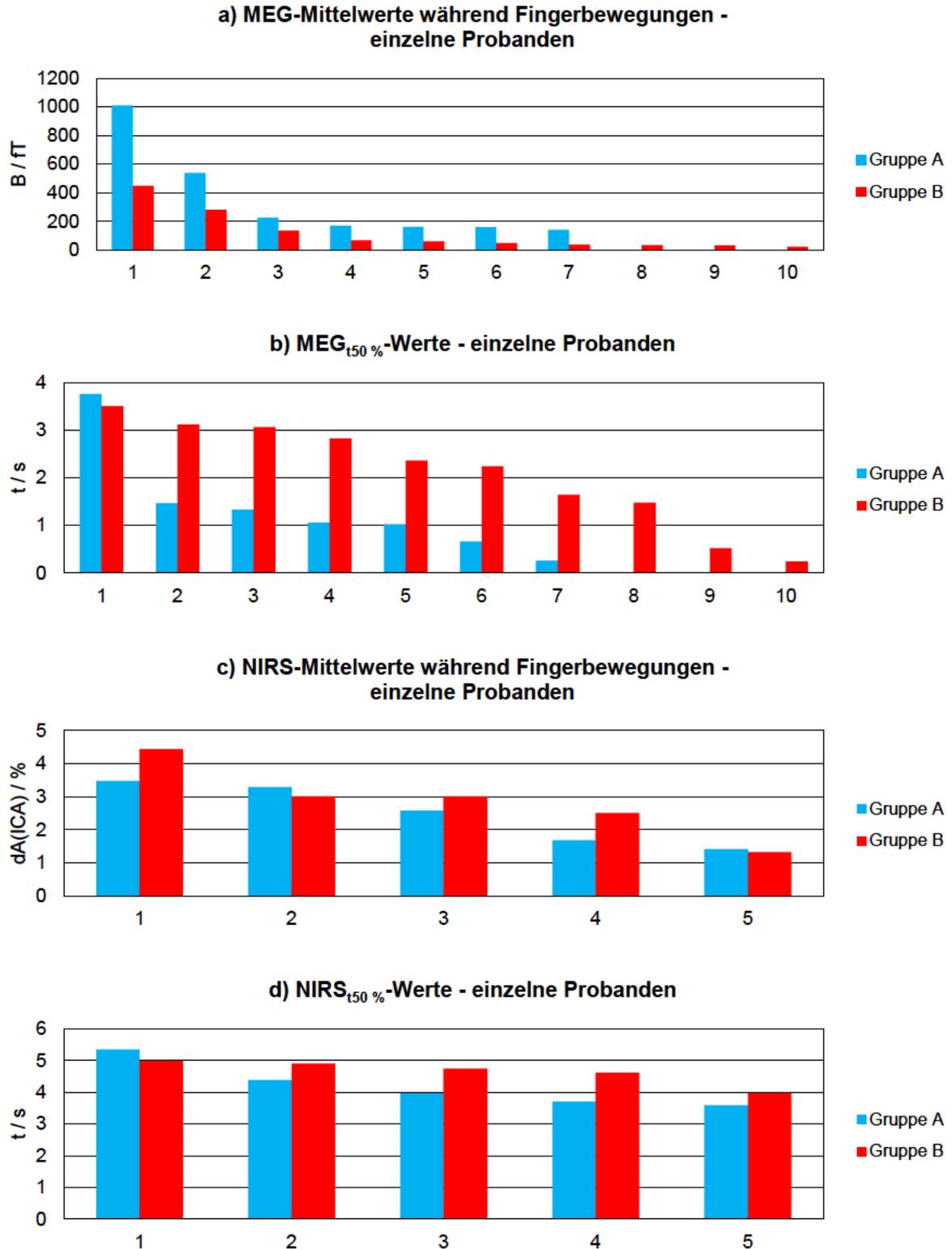


Abbildung 4.10: Neurovaskuläre Mittelwerte einzelner Probanden.

Es sind alle eingeschlossenen Datenpakete der 17 Probanden dargestellt. Es ist das komplexe Paradigma dargestellt. Die Diagramme a und b geben die magnetenzephalographischen Daten und die Diagramme c und d die nahinfrarotspektroskopischen Daten wieder. Es wurde der Proband aus Gruppe A mit dem höchsten Mittelwert seiner Gruppe dem Probanden aus Gruppe B mit dem höchsten Mittelwert seiner Gruppe gegenübergestellt, anschließend der Proband aus Gruppe A und B mit dem zweithöchsten Mittelwert usw.

4.4.6.2.2 Neuronale Antwort

Die höhere neuronale Antwort und das schnellere Erreichen des Mittelwertes der jüngeren Probanden im Vergleich zur älteren Gruppe bestätigen sich auch bei Betrachtung der Einzelprobanden. Der Höhe der neuronalen Antwort entsprechend übersteigt jeder Proband aus Gruppe A den nach der Höhe korrespondierenden Probanden in Gruppe B. Während ein Proband der Gruppe A einen Mittelwert < 150 fT zeigt, gibt es bei den Probanden der Gruppe B nur zwei, die Werte > 150 fT erreichen. Der Grund für die hohe Standardabweichung und damit die hohen interindividuellen Unterschiede ist ebenfalls dargestellt. In Gruppe A und in Gruppe B gibt es mit ca. 1000 fT und ca. 450 fT je einen Probanden mit einem überdurchschnittlich hohen Wert. Da in jeder Gruppe jeweils ein Ausreißer mit einem überdurchschnittlich hohen Wert vorhanden ist, beeinträchtigt dies die Gesamtaussage (Gruppe A erreicht höhere Werte als Gruppe B) allenfalls auf quantitativer, aber kaum auf qualitativer Ebene. Die großen interindividuellen Unterschiede sind in ähnlichen Studien ebenfalls darstellbar (Leistner et al., 2006; Mackert et al., 2008).

Die Probanden aus Gruppe B erreichen die $MEG_{t50\%}$ -Werte deutlich langsamer als die Probanden aus Gruppe A. Lediglich die beiden Probanden aus Gruppe A und B mit der langsamsten Reaktionszeit mit etwas über 3 Sekunden reagieren ähnlich langsam. Die Probanden aus Gruppe A reagieren damit, bis auf eine Ausnahme, mehr als doppelt so schnell wie die korrespondierenden Probanden aus Gruppe B.

4.4.6.2.3 Vaskuläre Antwort

Ein komplett anderes Bild stellt sich bei den spektroskopischen Daten dar. Hierbei liegen sowohl die Mittelwerte als auch die $NIRS_{t50\%}$ -Werte zwischen den einzelnen Probanden der beiden Gruppen nahezu gleichauf. Bei der Reaktionszeit reagieren die meisten Probanden der Gruppe A geringfügig schneller als die Probanden der Gruppe B. Beim Mittelwert hingegen ist kein klarer Trend darstellbar.

Da dies ein zentrales Ergebnis dieser Arbeit ist, soll zusammenfassend noch einmal unterstrichen werden, dass es auf neuronaler Seite zwischen beiden Gruppen zum Teil signifikante Unterschiede bei den Mittelwerten und der zeitlichen Reagibilität gibt, während auf vaskulärer Seite nur geringe Unterschiede zwischen jungen und alten Probanden nachweisbar sind.

4.5 Weitere statistische Auswertung

Die folgenden Abbildungen und Tabellen sollen weitere Details der bisher beschriebenen Ergebnisse grafisch und tabellarisch hervorheben.

Der über die jeweilige Gruppe gemittelte Spearman'sche Korrelationskoeffizient dient als Maß für einen Zusammenhang zwischen neuronaler und vaskulärer Antwort und wird in seinem zeitlichen Verlauf als „moving correlation coefficient“ für beide Gruppen einzeln dargestellt. Dabei werden bei der jungen Gruppe über dem gesamten Bereich zwischen Sekunde 30-60 kaum negative Werte erreicht, so dass der Zusammenhang zwischen neuronaler und vaskulärer Antwort eher gleichläufig ist, während in der alten Gruppe in bestimmten Zeitfenstern auch vermehrt negative Werte nachweisbar sind, also die neuronale und vaskuläre Antwort gegenläufig verlaufen.

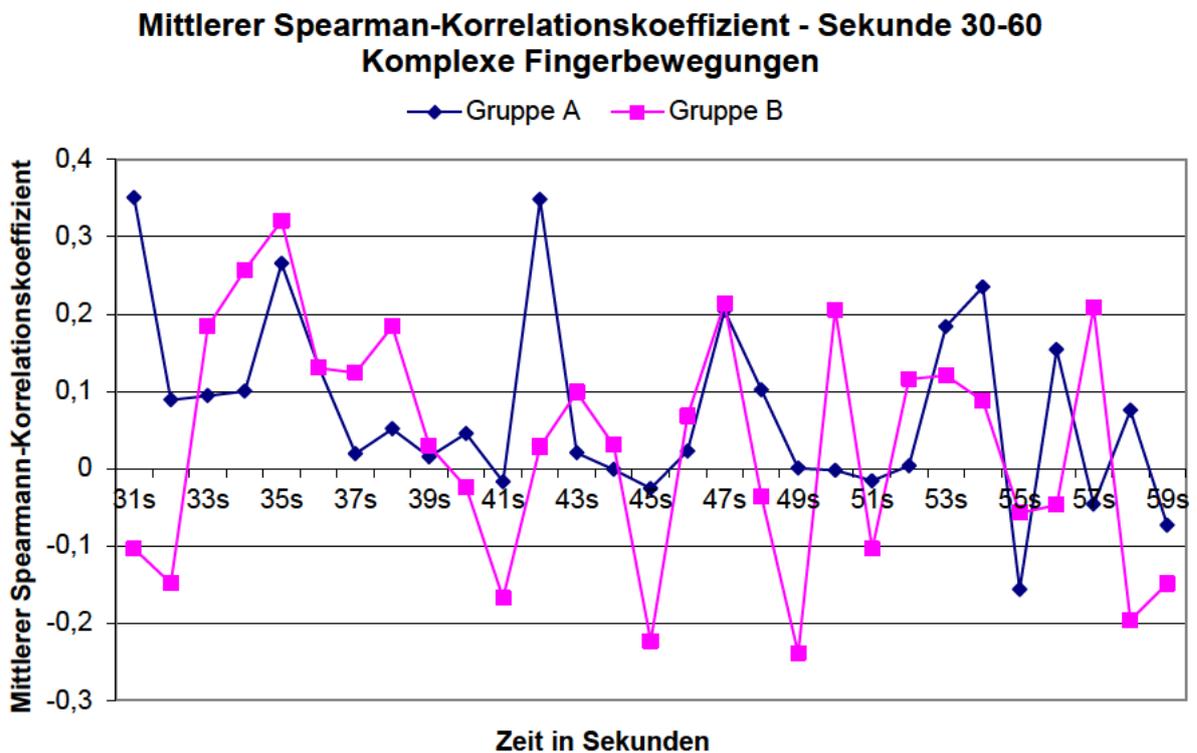


Abbildung 4.11: Mittlerer Spearman-Korrelationskoeffizient.

Dargestellt ist der gemittelte Spearman-Korrelationskoeffizient für die komplexen Fingerbewegungen; positive Werte bedeuten gleichläufige Variation, dabei ist + 1 der maximal mögliche Wert und entspricht einem deterministischem Zusammenhang, der durch eine monoton wachsende Funktion beschrieben werden kann. Negative Werte bedeuten eine gegenläufige Variation mit - 1 als maximal negativem Wert.

Die nächste Tabelle illustriert die Verhältnisse der $MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Werte und ermöglicht einen Überblick über die Reaktionszeiten beider Gruppen bei beiden Komplexitätsgraden von Fingerbewegungen.

	Einfache Fingerbewegungen	Komplexe Fingerbewegungen
	Verhältnis MEG - NIRS	Verhältnis MEG - NIRS
Gruppe A (junge Probanden)	0,8 s : 2,2 s [2,0 s : 2,5 s]	1,4 s : 4,2 s [3,0 s : 6,7 s]
Gruppe B (alte Probanden)	1,7 s : 2,5 s [2,7 s : 5,9 s]	2,1 s : 4,6 s [3,1 s : 6,6 s]

Tabelle 4.5: Zeitliche Reagibilität im Vergleich beider Gruppen.

Dargestellt sind die Mittelwerte für $MEG_{t50\%}$ und $NIRS_{t50\%}$ für beide Paradigmen und beide Gruppen. In der dritten Zeile sind die Werte für Gruppe A und in der vierten Zeile die Werte der Gruppe B gezeigt. Rot sind jeweils die Mittelwerte der magnetenzephalographischen Daten und blau jene der spektroskopischen Daten hervorgehoben. In den eckigen Klammern sind die Mittelwerte für $MEG_{t50\%(\text{offset})}$ und $NIRS_{t50\%(\text{offset})}$ dargestellt.

Im Folgenden soll untersucht werden, ob die jeweiligen Mittelwertsunterschiede zwischen den beiden Probandengruppen statistisch signifikant sind. Dazu wird ein Vergleich der Verteilungen mittels Mann-Whitney-Test vorgenommen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle wiedergegeben. Bei der Interpretation der p-Werte sind jedoch unbedingt die Ausführungen im Abschnitt 3.6.1 einzubeziehen; alle dargestellten Ergebnisse sind im Sinne der explorativen Statistik zu interpretieren (als Befunde zur Hypothesengenerierung). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied beim Vergleich der Mittelwerte zwischen Gruppe A und B für das komplexe Paradigma. Deskriptiv ganz deutlich erkennbar ist auch das schnellere Erreichen des neuronalen Mittelwertes in der Gruppe der jüngeren Probanden. Möglicherweise auch aufgrund der kleinen Studiengruppen und der damit verbundenen geringen Power des Mann-Whitney-Tests führt das jedoch nicht zu p-Werten $< 0,05$.

p-Wert	Parameter
0,01	MEG – Mittelwert – komplex
0,08	$MEG_{t50\%}$ -Wert – einfach
0,19	$MEG_{t50\%}$ -Wert – komplex
0,25	$NIRS_{t50\%}$ -Wert – komplex
0,34	MEG – Mittelwert – einfach
1,00	NIRS – Mittelwert – einfach
1,00	$NIRS_{t50\%}$ -Wert – einfach
1,00	NIRS – Mittelwert – komplex

Tabelle 4.6: Mann-Whitney-Test – Vergleich zwischen Gruppe A und B.

Die folgenden vier Tabellen geben ergänzend einen Überblick über die mit der MEG und NIRS gemessenen Mittelwerte für jeden Probanden während der Fingerbewegungen. Zusätzlich sind für jeden Probanden die $MEG_{t50\%}$ -Werte und die $NIRS_{t50\%}$ -Werte angegeben.

	MEG-Mittelwert (35 s-55 s) [fT]	MEG _{t50%} -Wert [s]	NIRS-Mittelwert (35 s-55 s) [%]	NIRS _{t50%} -Wert [s]
A-02	134,4	1,4	-	-
A-03	82,7	0,7	0,5	3,9
A-04	76,7	0,3	-	-
A-05	-	-	0,9	0,5
A-06	86,1	1,1	-	-
A-07	356,5	0,4	-	-
A-08	-	-	1,3	2,1
Mittelwert	147,3±106,6	0,8±0,4	0,9±0,4	2,2±1,4

Tabelle 4.7: Einfache Fingerbewegungen – Gruppe A.

In dieser Tabelle sind die Daten der Gruppe A für das einfache Fingerbewegungsparadigma für jeden Probanden individuell dargestellt. In der ersten Spalte ist die Probandennummer aufgeführt. In den Spalten 2 und 4 sind die Mittelwerte (arithmetisches Mittel) dargestellt, die während der Fingerbewegungen (Sekunde 35-55) erreicht wurden. In den Spalten 3 und 5 wird hervorgehoben, wann die Hälfte des Mittelwertes erstmalig erreicht wird, nachdem mit den Fingerbewegungen begonnen wurde; es werden also die $MEG_{t50\%}$ -Werte und $NIRS_{t50\%}$ -Werte abgebildet. In der Zeile Mittelwert ist das arithmetische Mittel mit Standardabweichung der entsprechenden Spalte aufgelistet. Rot sind die Probanden hervorgehoben, bei denen nicht alle Daten, d. h. MEG und NIRS für ein Bewegungsparadigma, in die Auswertung eingegangen sind. Die über alle eingeschlossenen Probandendaten gemittelten Daten einer Gruppe sind blau visualisiert. Die scheinbaren Abweichungen bei der ersten Stelle hinter dem Komma entstehen dadurch, dass bei den Rohdaten mit zwei, drei oder vier Nachkommastellen gerechnet wurde. Diese Erläuterungen gelten entsprechend auch für die Tabellen 4.8, 4.9 und 4.10.

	MEG-Mittelwert (35 s-55 s) [fT]	MEG _{t50%} -Wert [s]	NIRS-Mittelwert (35 s-55 s) [%]	NIRS _{t50%} -Wert [s]
B-01	19,4	1,4	-	-
B-02	103,1	2,5	-	-
B-03	48,4	1,0	-	-
B-04	284,1	2,5	0,8	6,3
B-05	46,3	0,7	0,5	0,2
B-07	184,6	2,9	0,3	0,0
B-08	-	-	2,9	3,6
B-09	73,3	1,0	2,1	2,4
B-10	-	-	-	-
B-11	-	-	-	-
Mittelwert	108,4±87,3	1,7±0,8	1,3±1,0	2,5±2,3

Tabelle 4.8: Einfache Fingerbewegungen – Gruppe B.

	MEG-Mittelwert (35 s-55 s) [fT]	MEG _{t50 %} -Wert [s]	NIRS-Mittelwert (35 s-55 s) [%]	NIRS _{t50 %} -Wert [s]
A-02	141,5	1,3	-	-
A-03	540,3	0,7	3,3	4,4
A-04	161,4	0,3	1,4	3,7
A-05	1010,6	3,8	1,7	5,3
A-06	159,8	1,5	2,6	4,0
A-07	226,9	1,0	-	-
A-08	169,4	1,1	3,5	3,6
Mittelwert	344,3±301,3	1,4±1,0	2,5±0,8	4,2±0,6

Tabelle 4.9: Komplexe Fingerbewegungen – Gruppe A.

	MEG-Mittelwert (35 s-55 s) [fT]	MEG _{t50 %} -Wert [s]	NIRS-Mittelwert (35 s-55 s) [%]	NIRS _{t50 %} -Wert [s]
B-01	60,5	2,4	-	-
B-02	36,7	2,8	-	-
B-03	67,3	0,5	-	-
B-04	280,5	3,5	3,0	4,7
B-05	31,2	1,5	1,3	4,6
B-07	449,9	3,1	4,4	4,0
B-08	50,0	1,6	3,0	4,9
B-09	136,1	3,1	2,5	5,0
B-10	21,9	0,2	-	-
B-11	33,5	2,2	-	-
Mittelwert	116,8±133,4	2,1±1,1	2,9±1,0	4,6±0,4

Tabelle 4.10: Komplexe Fingerbewegungen – Gruppe B.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

1. Hinsichtlich der *neuen kombinierten Messtechnik* von Breitband-MEG und trNIRS ist es möglich, qualitativ und quantitativ neuronale und vaskuläre Signale im Millisekundenbereich nicht invasiv zu messen.
2. Hinsichtlich des *verwendeten motorischen Paradigmas* zeigen sowohl neuronale als auch vaskuläre Signale einen klar motor-bezogenen, anhaltenden Aktivitätsanstieg während des motorischen Paradigmas. Nach Beginn bzw. Ende der Fingerbewegungen kommt es zu einem raschen Anstieg bzw. deutlich langsameren Abfall der neuronalen und vaskulären Aktivierung in beiden Gruppen.
3. Hinsichtlich der *Höhe neuronaler und vaskulärer Signale* ist während komplexer Fingerbewegungen ein größerer Mittelwert als während simpler Fingerbewegungen darstellbar. Die 50 % des Mittelwertes während kortikaler Aktivierung werden beim einfachen Paradigma bei beiden Gruppen und sowohl auf neuronaler als auch auf vaskulärer Ebene schneller erreicht als beim komplexen Paradigma.
4. Hinsichtlich des *temporalen neurovaskulären Vergleiches* steigt die neuronale Antwort bei beiden Altersgruppen und bei beiden motorischen Paradigmen deutlich schneller an als die vaskuläre Antwort. Die Rückkehr zum Ausgangswert erfolgt auf neuronaler Seite ebenfalls deutlich schneller als auf vaskulärer Seite.
5. Hinsichtlich der Frage *des hämodynamisch inversen Problems* ist bei der Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort hauptsächlich Linearität zu beobachten, allerdings mit nichtlinearen Anteilen. Bei den komplexitätsmodulierten Verhältnissen (Anstieg simpler zu komplexer motorischer Aufgabe) verlaufen neuronale Antwort und vaskuläre Antwort intraindividuell nicht durchgehend linear.
6. Hinsichtlich der *Frage der zeitlichen Reagibilität während des gesunden Alterns* wird in der Gruppe der älteren Probanden 50 % des neuronalen Mittelwerts ca. 1 Sekunde später erreicht als in der Gruppe der jüngeren Probanden. Die vaskulären Mittelwerte hingegen werden bei den jungen und alten Probanden bei beiden Paradigmen nahezu gleich schnell erreicht.
7. Hinsichtlich der *Höhe der neuronalen und vaskulären Mittelwerte während des gesunden Alterns* steigen bei der Zunahme der Komplexität des motorischen Paradigmas die vaskulären Mittelwerte während kortikaler Aktivierung in beiden Gruppen deutlich, während die neuronalen Mittelwerte ausschließlich in der

jüngeren Gruppe maßgeblich ansteigen. Beim komplexen Paradigma ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Höhe der neuronalen Antwort zwischen den Gruppen darstellbar.

8. Hinsichtlich *der weiteren statistischen Auswertung* geben die Ergebnisse des „moving correlation coefficient“ und die Ergebnisse der Gruppenvergleiche mittels Mann-Whitney-Test Hinweise auf eine veränderte neurovaskuläre Kopplung im Alter, wobei die Änderung der neuronalen und vaskulären Interaktionen fast ausschließlich in einer Alterierung des neuronalen Systems im Alter begründet liegt.
9. Hinsichtlich *der grafischen Darstellung der Kurvenmuster* können bei der neuronalen Antwort im Gegensatz zur vaskulären Antwort zwei Kurvenmuster unterschieden werden. Neben einem bekannten Muster mit einer Plateauphase kann ein Muster mit kontinuierlich steigender neuronaler Aktivierung mit Erreichen des Maximums kurz vor Beendigung der Fingerbewegungen differenziert werden.
10. Hinsichtlich *des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses* zeigen neuronale Antwort und die komplexen Fingerbewegungen ein günstigeres Verhältnis als die vaskuläre Antwort und die einfachen Fingerbewegungen.

5. Diskussion

5.1 Allgemeines

In dieser Arbeit wurden simultan neuronale und vaskuläre Veränderungen bei jungen und alten gesunden Probanden untersucht, die ein simples und komplexes Fingerbewegungsparadigma ausführten.

Die Paradigmen verschiedener Komplexitäten wurden verwendet, um das neuronale und vaskuläre Aktivierungsverhalten auf Linearitäten und Nichtlinearitäten beurteilen zu können.

5.2 MEG-NIRS-Messtechnologie: eine reliable Messtechnologie?

Es wurde eine nicht invasive Methode zur simultanen Erfassung neuronaler, vaskulärer und physiologischer Parameter mit hoher zeitlicher Auflösung eingeführt. Die Magnetenzephalographie, die die Aktivität apikaler Dendriten großer Pyramidenzellen erfasst, und die Nahinfrarotspektroskopie, die auf den optischen Eigenschaften des oxygenierten und desoxygenierten Hämoglobins beruht, wurden kombiniert (Shibasaki, 2008).

Die grundsätzliche Eignung der Magnetenzephalographie zur Untersuchung neuronaler Aktivität beim Menschen konnte in mehreren Voruntersuchungen gezeigt werden (Mackert et al., 1999; Mackert et al., 2001; Leistner et al., 2006).

Bei lang anhaltender motorischer Aktivierung eignen sich die modulierte DC-MEG und die NIRS sehr gut, um die Gesamtheit neurovaskulärer Phänomene zu erfassen (Mackert et al., 2004; Mackert et al., 2008).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen bei der Mehrzahl der Probanden stabile neuronale Signale während motorisch induzierter kortikaler Aktivierung. Bei den komplexen Fingerbewegungen konnte bei allen Probanden ein stabiles MEG-Signal abgeleitet werden. Insgesamt zeigen die NIRS-Daten ein schlechteres Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Dieses ist sicherlich der Methode selbst, aber auch der komplizierten Messanordnung und Optodenanordnung bei simultaner MEG-Messung geschuldet (Mackert et al., 2008).

Bei der Auswertung der Ergebnisse ist die Kenntnis der Technik und der physiologischen wie auch neuroanatomischen Grundlagen allerdings eine

unabdingbare Voraussetzung, um keine falschen Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen. So ist beispielsweise das Bereitschaftspotenzial, also die kortikale Aktivierung, die einer selbst initiierten Bewegung vorausgeht, mittels EEG deutlich früher messbar als mit der MEG, da die frühere bilaterale Aktivierung der lateralen prämotorischen Areale (Area 6) auf Grund der radialen Orientierung der Ströme nur von der EEG erfasst wird (Shibasaki und Hallett, 2006). Erst die spätere kontralaterale Aktivierung des primär motorischen Areals (Area 4) wird auf Grund der tangential orientierten Ströme auch von der MEG aufgezeichnet. Während also die EEG eine bilaterale Aktivierung wiedergibt, bildet das mittels planarem Gradiometer gemessene Signal nur eine lokal begrenzte kontralaterale Aktivierung ab (Shibasaki, 2008). Die Diskrepanz könnte bei der Interpretation der magnetenzephalographischen Ergebnisse folglich zu dem falschen Schluss führen, dass ausschließlich kontralaterale neuronale Aktivität vorliegt. Weiterhin ist zu konstatieren, dass ein minimales magnetenzephalographisches Signal mit großer Wahrscheinlichkeit erst die synchronisierte Aktivität von mindestens 10 000-50 000 einzelner Neurone misst (Murakami und Okada, 2006). Somit kann die Aktivität einer kleineren Population von Neuronen mit dieser Technik nicht detektiert werden.

Damit sind die Kenntnis der Stärken und Schwächen der eingesetzten Methoden sowie die Vor- und Nachteile bei bestimmten Anwendungsgebieten zur korrekten Interpretation der Ergebnisse unabdingbar (Shibasaki et al., 2007; Hari et al., 2010).

Somit müssen in dieser Arbeit die Grenzen der kombinierten Breitband-MEG- und trNIRS-Messtechnologie berücksichtigt werden, aber auch die Limitationen, die in den statistischen Methoden begründet liegen, müssen beachtet werden.

Die vorliegende Arbeit zeigt zusammenfassend, dass die vorgestellte Messtechnologie verlässlich in hoher Zeitauflösung misst. Damit steht der weiteren Anwendung für nicht invasive Untersuchungen neurovaskulärer Interaktionen der Weg offen, auch unter veränderten Bedingungen wie im Alter oder bei zerebrovaskulärer Erkrankung. Diese neue Technik könnte folglich Messergebnisse der invasiven Forschung komplettieren und das Verständnis neurovaskulärer Interaktionen verbessern.

Allerdings muss durch invasive und weitere bildgebende Verfahren elektrophysiologischer und metabolischer Technik sowie die Anwendung molekularbiologischer Methoden der Einblick in die komplexe neurovaskuläre Kopplung vervollständigt und ergänzt werden.

5.3 Simultanerfassung neurophysiologischer Parameter

Es gelang, sowohl die Atem- und Herzfrequenz als auch das elektromyographische Signal mit hoher zeitlicher Auflösung valide darzustellen.

Die elektromyographische Signalaufzeichnung hat sich als sehr zuverlässig und wichtig für den Beginn der tatsächlichen Fingerbewegung und damit für die exakte Ermittlung der temporalen Verhältnisse erwiesen, da die Reaktionszeiten (Verzögerung bis zum tatsächlichen Bewegen der Finger) abgezogen werden konnten. Die mit der Elektromyographie gemessenen Werte deuten darauf hin, dass die Probanden eine suffiziente motorische Bewegung ausführten, die rechtzeitig begann und ebenfalls rechtzeitig wieder beendet wurde. Erwähnenswert ist, dass die alten Probanden deutlich höhere Werte erreichten als die jungen, obwohl die MEG-Antwort bei ihnen geringer ausgefallen ist. Damit erscheint es sehr unwahrscheinlich, dass die älteren Probanden weniger Muskelkraft aufwendeten und das geringere MEG-Signal auf diesen Effekt zurückzuführen ist.

Weiterhin interessierte in dieser Arbeit, ob zwischen Ruhe- und Aktivierungsphasen deutliche Unterschiede in Atmung oder Herzschlag nachweisbar sind. Insgesamt stieg die Atemfrequenz direkt nach Beginn des motorischen Paradigmas leicht an und blieb für die 30-sekündige Aktivierungsdauer auf einem Plateau, während die Herzfrequenz ein eher unabhängiges Verhalten gegenüber dem MEG- und NIRS-Anstieg während der 30-sekündigen Aktivierungsperiode zeigte. Letztlich reicht die geringe Aktivierung der Muskulatur wahrscheinlich nicht aus, einen maßgeblichen Anstieg der Herzfrequenz zu induzieren. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch diese geringen systemischen Änderungen ist somit nicht wahrscheinlich.

5.4 Allgemeiner Vergleich einfacher und komplexer Fingerbewegungen

5.4.1 Vergleich der Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort

Der Mittelwert der MEG- und NIRS-Werte war sowohl bei den jungen als auch alten Probanden bei den komplexen Fingerbewegungen deutlich größer als bei den einfachen Bewegungen. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer früheren Studie demonstriert werden, bei der Probanden ebenfalls ein simples und komplexes Fingerbewegungsparadigma ausführten und die kortikalen DC-Felder magnetenzephalographisch erfasst wurden (Leistner et al., 2006).

Bei Menschen, die visuellen Stimuli ausgesetzt wurden, konnte eine starke und lineare Abhängigkeit zwischen dem gemessenen fMRI-BOLD-Signal bei diesen Probanden und der Stimulusintensität festgestellt werden. Es konnte eine simple Beziehung zwischen diesen Signalen und Einzelzelluntersuchungen bei Affen im kortikalen Areal V5 hergestellt werden, so dass auf quantitativer Ebene eine Abschätzung zwischen diesen beiden Signalen möglich war. Damit konnte eine direkt proportionale Beziehung zwischen dem BOLD-Kontrast und der neuronalen Entladungsfrequenz hergeleitet werden (Rees et al., 2000).

Auf der anderen Seite korrespondierten bei Ratten, bei denen eine Okklusion der A. cerebri media erfolgte, die elektrokortikographischen und magnetenzephalographischen Ergebnisse 1:1 (Chen et al., 1992).

Diese Studien verdeutlichen, dass die Höhe der mittels Nahinfrarotspektroskopie aufgezeichneten hämodynamischen Antwort in dieser Arbeit, innerhalb bestimmter Grenzen und unter Beachtung der hier dargestellten Nichtlinearitäten, gut mit der Nervenzellaktivität korreliert.

Damit konnte die bereits früher beschriebene zunehmende neuronale Aktivierung bei Steigerung eines Stimulus bzw. Komplexitätsanstieges für ein umschriebenes motorisches Paradigma elektrophysiologisch und hämodynamisch bei jungen und alten Probanden bestätigt werden (Colebatch et al., 1991; Rao et al., 1993; Sadato et al., 1996).

Allerdings ist in der vorliegenden Arbeit bei mittels unmodulierter Breitband-MEG-Technik gewonnener Daten noch nicht abschließend gesichert inwieweit bei der Analyse mittels ICA ausschließlich der primär motorische Kortex in die Messergebnisse eingeht oder ob andere kortikale Areale das Ergebnis maßgeblich beeinflussen.

5.4.2 Temporaler Vergleich

Die $MEG_{t50\%}$ - und $NIRS_{t50\%}$ -Werte werden bei den einfachen Fingerbewegungen schneller erreicht als bei den komplexen. Die zusätzliche Rekrutierung weiterer kortikaler Areale bei komplexen Fingerbewegungen, wie z. B. des kontralateralen supplementärmotorischen Kortex (SMC) und des prämotorischen Kortex (PMC) könnte eine Erklärung für dieses Verhalten sein (Rao et al., 1993). Im Gegensatz dazu ist bei den simplen Bewegungen überwiegend der primär motorische Kortex aktiv (Rao et al., 1993).

Der neuronale und vaskuläre zeitliche Anstieg der motor-bezogenen Aktivierung erfolgt

bei beiden motorischen Paradigmen schneller als die Rückkehr zum Ruhewert. Ein ähnliches Ergebnis konnte bei längerer akustischer Stimulation und Erfassung der Daten mittels Gradiometer im auditorischen Kortex von Probanden nachgewiesen werden, bei denen das gemessene Signal erst mit einer deutlichen Verzögerung zum Ruhewert zurückkehrte (Lammertmann und Lütkenhöner, 2001). Die Autoren schlugen als Erklärungsgrundlage für dieses Verhalten des persistierenden Signals zwei mögliche Faktoren vor. Einerseits könnten andere Generatoren nach Beendigung des Stimulus zur Signalentstehung beitragen, wobei die großen interindividuellen Unterschiede des Verzögerungssignals suggestiv für eine komplexere Natur der Entstehung sind. Andererseits könnte das persistierende Signal das Vorhandensein langanhaltend aktiver Zellen widerspiegeln, die nach längerem Input weiterhin aktiviert sind (Lammertmann und Lütkenhöner, 2001). Auch dieses Kurvenverhalten wurde in vorhergehenden Arbeiten, aber bei zeitlich limitierter Messtechnologie bereits vermutet (Mackert et al., 2004; Mackert et al., 2008). Es müssen also Prozesse existieren, die nach Beendigung motorischer Aktivität für eine persistierende neuronale und vaskuläre Aktivierung sorgen bzw. die Rückkehr zum Ausgangswert vor kortikaler Aktivierung verzögern. Vermutlich spielen H^+ -Ionen und K^+ -Ionen bei der Regulierung dieser Vorgänge eine wichtige Rolle (Urbanics et al., 1978). Die enge Kopplung zwischen elektrischen Zusammenhängen und den Vorgängen, die den Gefäßtonus modifizieren, also die „funktionelle Hyperämie“, lässt vermuten, dass die persistierende neuronale Aktivität nach Beendigung des motorischen Paradigmas einen erhöhten CBV und CBF aufrechterhält (Attwell et al., 2010).

5.5 Vergleich der neuronalen und vaskulären Interaktion

5.5.1 Linearitäten und Nichtlinearitäten bei der Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort

Der neuronale und vaskuläre Kurvenverlauf war interindividuell unterschiedlich (z. B. Plateauphase während der Fingerbewegungen, initialer Anstieg, kein signifikanter Anstieg zu Beginn des Paradigmas usw.). Durch Modifizierung der Komplexität des motorischen Paradigmas und damit der neurovaskulären Interaktion konnten Nichtlinearitäten dargestellt werden. Beim intraindividuellen Vergleich war der Anstieg der Mittelwerte im Wesentlichen linear, es konnten allerdings auch nichtlineare Anteile und Verhältnisse dargestellt werden. In der Literatur wird teilweise ein direkt

proportionaler Zusammenhang zwischen lokaler neuronaler Aktivität und korrespondierender fMRI-Antwort vorgeschlagen (Boynton et al., 1996). Allerdings gibt eine Reihe von Arbeiten Hinweise auf Nichtlinearitäten des BOLD-Signals mit der Intensität, Dauer oder Komplexität eines Stimulus oder der korrespondierenden neuronalen Aktivität, die zu Grunde liegt (Vazquez und Noll, 1998; Liu und Gao, 2000; Rees et al., 2000; Logothetis et al., 2001; Miller et al., 2001; Heeger und Ress, 2002; Gu et al., 2005; Li und Freeman, 2007; Yeşilyurt et al., 2008; Zhang et al., 2008; de Zwart et al., 2009; Liu et al., 2010).

Es gibt also zusammengefasst unterschiedlichste Bedingungen und Gegebenheiten, die die Beziehung zwischen der lokal neuronalen Aktivität und dem fMRI-Signal modifizieren können, so dass der exakte Mechanismus der Beziehung zwischen diesen beiden Variablen nicht abschließend geklärt ist und nicht lineare Verhältnisanteile der neurovaskulären Interaktion möglich sind (Heeger und Ress, 2002). Unter bestimmten Bedingungen kann beispielhaft neuronale Aktivität vorliegen, ohne dass es mit hämodynamischen Methoden zu einer erfassbaren Änderung des zerebralen Blutflusses kommt, so dass der fehlende Anstieg des CBF signifikante neuronale Aktivität nicht ausschließt (Norup Nielsen und Lauritzen, 2001). Die neuronale Antwort unterliegt unter bestimmten Bedingungen einer Sättigung, so dass das hämodynamische Signal weiter ansteigt, während die Nervenzellaktivität auf einem Plateau verbleibt (Devor et al., 2003; Sheth et al., 2004). Weitere Studien bezüglich dieser Frage sind notwendig, da ein entscheidender Faktor bei der Interpretation von fMRI-Daten die Verbindung zwischen neuronalen und vaskulären Parametern ist (Buxton et al., 2004).

Für die abschließende Klärung der Frage, welche Mechanismen den Nichtlinearitäten in Abhängigkeit bestimmter Variablen zu Grunde liegen, sind weitere Studien erforderlich, die die neurovaskuläre Kopplung unter verschiedensten Bedingungen untersuchen.

5.5.2 Temporale Linearitäten und Nichtlinearitäten

Hinsichtlich der Interpretation des neurovaskulären Kurvenverlaufs ist ein wichtiges Ergebnis darstellbar. Der neuronale Anstieg und Abfall nach Beginn und Ende der Fingerbewegungen ist bei beiden Paradigmen schneller als der vaskuläre. Dies wurde bereits in einer methodisch ähnlichen Studie ohne die hohe zeitliche Auflösung der vorliegenden Arbeit vermutet (Mackert et al., 2008).

Als Erklärungsgrundlage des rascheren neuronalen Anstiegs soll im Folgenden auf die

molekularen Mechanismen der neurovaskulären Kopplung eingegangen werden. Der neuronale Anstieg lässt sich durch die synchronisierte Nervenzellaktivität einiger Zehntausender Neurone des motorischen Kortex erklären, die zu einem schnellen Anstieg nach Beginn der motorischen Bewegung führen (Hari et al., 2010). Der Anstieg des vaskulären Signals erklärt sich durch eine Vasodilatation der Gefäße, die sich in der Umgebung der aktiven Nervenzellen befinden und zu einer konsekutiven Steigerung des zerebralen Blutflusses (sowie des Blutvolumens) und damit auch zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins führen (Filosa und Blanco, 2007). Die Freisetzung vasoaktiver Metabolite durch Diffusion kann dabei eine vaskuläre Reaktion hervorrufen (Iadecola, 2004). Dabei kann ein $[Ca^{2+}]_i$ -Anstieg in Astrozyten eine Vasodilatation hervorrufen, die allerdings erst mit einer Latenz von 1-2 Sekunden erfolgt (Takano et al., 2006). Ein wichtiger molekularer Faktor, um mit hämodynamisch bildgebenden Methoden wie der BOLD ein Signal messen zu können, ist die Glutamatfreisetzung in den synaptischen Spalt. Das freigesetzte Glutamat induziert über metabotrope Glutamat-Rezeptoren der Astrozyten und über N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDA-Rezeptoren) der Neurone in beiden Zelltypen einen $[Ca^{2+}]_i$ -Anstieg. Dieser Anstieg bewirkt wiederum, durch Metabolite der Arachidonsäure und Stickstoffmonoxid, über arteriolennahe glatte Muskelzellen eine Vasokonstriktion oder Vasodilatation der Arteriolen (Attwell et al., 2010). Das Ergebnis dieses komplizierten Zusammenhanges, also des zerebralen Blutvolumens, des zerebralen Blutflusses und der lokalen O_2 -Konzentration wird dann von der fMRI als BOLD-Signal dargestellt (Logothetis und Pfeuffer, 2004).

Letztlich benötigt die Gesamtheit der molekularen Phänomene auf vaskulärer Ebene mehr Zeit als die Initiierung einer synchronisierten elektrischen Aktivierung der Nervenzellen.

Simplifiziert ausgedrückt beschreibt das vaskuläre Signal die vaskuläre Aktivierung in Abhängigkeit einer Konzentrationserhöhung des lokal verfügbaren oxygenierten Hämoglobins. Im Vergleich zur neuronalen Reaktionszeit ist es langsamer auf Grund der verschiedenen metabolischen Pfade, die schließlich zur Vasodilatation und Erhöhung des CBV und CBF führen. Dieser Zusammenhang ist in der vorliegenden Studie unabhängig von der Komplexität des Paradigmas oder der aufgewendeten muskulären Kraft und zeigt sich auch bei den älteren Probanden.

5.6 Vergleich neurovaskulärer Interaktion im Hinblick auf das Alter

Die Frage nach gestörter neurovaskulärer Kopplung im Alter ist bisher offen und nicht abschließend beantwortet (D'Esposito et al., 2003). Die meisten Autoren bejahen die These einer gestörten neurovaskulären Kopplung im Alter bzw. gewisser Veränderungen neuronaler oder vaskulärer Parameter, zumindest innerhalb bestimmter Grenzen oder bei bestimmten Fragestellungen (Ross et al., 1997; Taoka et al., 1998; D'Esposito et al., 1999; Buckner et al., 2000; Hesselmann et al., 2001; Huettel et al., 2001; Mattay et al., 2002; Gazzaley et al., 2005; Samanez-Larkin und D'Esposito, 2008; Kannurpatti et al., 2010; Li und Freeman, 2010).

Ross et al. konnten beispielhaft bei älteren Probanden, die visuellen Stimuli ausgesetzt waren, eine signifikant reduzierte Aktivierungshöhe in der fMRI im Gegensatz zur jungen Kontrollgruppe nachweisen. Sie vermuteten, dass Aspekte der Oxygenierung des Blutes eine Rolle spielen würden, schlussfolgerten allerdings auch, dass keine sichere Zuordnung möglich sei, ob eine Änderung auf neuronaler oder vaskulärer Ebene vorliegt (Ross et al., 1997).

D'Esposito et al. untersuchten bei jungen und alten Probanden die zeitlichen und räumlichen Charakteristiken während einer Reaktionsaufgabe und fanden, dass bestimmte Aspekte zwischen neuronalem und BOLD-Signal vermutlich mit dem Alter beeinträchtigt sind und sich damit ein Vergleich zweier unterschiedlicher Altersgruppen mit Hilfe bildgebender Verfahren schwierig gestaltet (D'Esposito et al., 1999).

Buckner et al. fanden im visuellen Kortex junger Probanden ein höheres fMRI-Signal im Vergleich zur alten Kontrollgruppe, während im motorischen Kortex relativ ähnliche Antworten beobachtet wurden (Buckner et al., 2000).

Mattay et al. konnten zeigen, dass ältere Probanden bei einem mit der rechten Hand durchgeführten motorischen „Button-Press-Paradigma“ eine höhere Aktivierung im kontralateralen motorischen Kortex, lateralen PMC, SMC sowie in ipsilateralen kortikalen Arealen aufwiesen. Zusätzlich rekrutierten diese Probanden dabei weitere kortikale Areale, wie z. B. den ipsilateralen motorischen Kortex, aber auch das kontralaterale Zerebellum (Mattay et al., 2002).

In einer anderen Arbeit wurden Probanden unterschiedlichen Alters verglichen, die unter anderem eine motorische und kognitive Aufgabe ausführten. Dabei diskutierten die Autoren, dass Unterschiede in den Altersgruppen, wie z. B. reduzierte Aktivierungsvolumina in den fMRI-Daten, unter anderem durch einen signifikanten

Verlust grauer Substanz der älteren Probanden zu Stande kommen würden (Kannurpatti et al., 2010).

Auch bei Tieren wurde die neurovaskuläre Kopplung während des Alterns untersucht. So wurde im Nucleus geniculatus lateralis des Thalamus bei älteren im Vergleich zu jüngeren Katzen eine unterschiedliche neurovaskuläre Interaktion gefunden, die auf vaskuläre Veränderung zurückgeführt wurde (Li and Freeman, 2010).

Diese zahlreichen Beispiele illustrieren eingeschränkte neurovaskuläre Störungen während des Alterns. Wenn in der Literatur eine eingeschränkte neurovaskuläre Kopplung diskutiert wird, so wird als Grund meist eine gestörte Funktion des vaskulären Systems beim alten Menschen herangezogen (D'Esposito et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit konnte bei Steigerung der Komplexität des Paradigmas ein entsprechender Anstieg der vaskulären Aktivierung bei jungen und alten Probanden verzeichnet werden. Die dazu korrelierende neuronale Antwort stieg nur bei den jungen Probanden und nicht bei den älteren Probanden maßgeblich an. Weiterhin wird in der jungen Gruppe der 50 %-Wert des neuronalen Mittelwertes schneller als in der älteren Gruppe erreicht. Der vaskuläre Verlauf unterscheidet sich beim Gruppenvergleich nicht relevant bezüglich der beiden zentralen Variablen (zeitliche Reagibilität, ausgedrückt als $NIRS_{t50\%}$ -Wert; Höhe der neuronalen und vaskulären Antwort).

Diese Ergebnisse liefern also Hinweise, dass die neurovaskuläre Kopplung im Alter potenziell alteriert sein kann und dies möglicherweise auf Störungen der neuronalen Antwort zurückgeht.

Obwohl das Altern als ein Faktor für ein gestörtes vaskuläres System angenommen wird (Iadecola et al., 2009), konnte die hier präsentierte Methode kein verändertes zerebrales vaskuläres System bei motorischer Aktivierung bei den alten Probanden nachweisen. Die älteren Probanden zeigten im Mittel sogar höhere vaskuläre Werte während kortikaler Aktivierung als die jüngeren Probanden.

Die NIRS-Ergebnisse sollten aus mehreren Gründen (siehe Abschnitt 5.10: Limitationen der Studie) allerdings vorsichtig bewertet und interpretiert werden. Die Aussagekraft des NIRS-Signals ist nicht nur durch die geringe Fallzahl vermindert, sondern die Signalqualität war im Vergleich zur MEG schlechter. Auf Grund dieses verminderten Signal-zu-Rausch-Verhältnisses gestaltete es sich schwierig, nach desoxygeniertem, oxygeniertem und totalem Hämoglobin zu differenzieren, so dass nur ein gemischtes vaskuläres Signal vorlag. Denkbar wäre folglich, dass die hier vorgestellte Methode

nicht sensitiv genug ist, um diese vaskulären Veränderungen zu erfassen.

Sicherlich von Bedeutung war auch die Gesundheit der älteren Probandengruppe, die meisten waren sportlich aktiv und wiesen keine kognitive Einschränkung bei den durchgeführten Tests auf. Auch vaskuläre Risikofaktoren (Iadecola et al., 2009), waren nur vereinzelt zu verzeichnen.

Letztlich kann die Frage einer potenziell gestörten neuronalen Antwort während des gesunden Alterns mit dieser Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. Denkbar ist, dass ein unterschiedliches Aktivierungsverhalten in verschiedenen kortikalen Arealen, das von der Magnetenzephalographie erfasst wird, in die Auswertung eingeht und zu dem Ergebnis führt. Andererseits kann das Ergebnis auch durch Alterationen im primär motorischen Kortex isoliert begründet liegen. Auch hier kann nur über Gründe spekuliert werden, da in dieser Arbeit kein hochauflösendes bildgebendes Verfahren wie z. B. die fMRI zum Einsatz kam. Ein solches Verfahren könnte möglicherweise das Aktivierungsverhalten auch in anderen kortikalen Arealen sowie im primär motorischen Kortex - also dem in dieser Studie im Zentrum stehenden Bereich - quantifizieren und bildlich darstellen. Allerdings illustrieren die Ergebnisse die Schwierigkeiten beim Vergleich unterschiedlicher Gruppen mit bildgebenden Verfahren, insbesondere wenn sich die Gruppen in einer entscheidenden Variable, wie dem Alter, unterscheiden (Aizenstein et al., 2004; Samanez-Larkin und D'Esposito, 2008).

Zusammenfassend gibt es aus der vorliegenden Arbeit Hinweise auf eine altersbedingte Alteration der neurovaskulären Interaktion, die bei unveränderter vaskulärer Aktivierung auf eine Veränderung im neuronalen System (bei älteren Probanden mit geringen vaskulären Risikofaktoren) zurückzuführen ist. Nachfolgestudien mit dem Design einer Modulation von Komplexität oder auch Frequenz von motorischen Paradigmen mit differenzierter Altersstruktur sollten diese Vermutung erhärten.

5.7 Bedeutung der Ergebnisse im Hinblick auf funktionell bildgebende Verfahren

Die zunehmende Verwendung hämodynamisch funktionell bildgebender Verfahren in der klinischen Routine und der experimentellen Grundlagenforschung stützt sich auf ein indirektes Messverfahren, um mit unterschiedlichen Algorithmen Rückschlüsse auf die Nervenzellaktivität der untersuchten Personen zu ziehen. Der hier vorgestellte kombinierte Ansatz der simultanen Messung neuronaler und vaskulärer Parameter erlaubt mit hoher zeitlicher Auflösung eine Einordnung der Interaktionen zwischen

diesen beiden Parametern; dadurch wird die Interpretation hämodynamisch funktionell bildgebender Verfahren verbessert.

Dabei kann die Beziehung zwischen fMRI- und NIRS-Signal untersucht werden (Kleinschmidt et al., 1996), und es konnte gezeigt werden, dass bei jungen und alten Probanden, die eine motorische Aufgabe ausführten, eine hohe Korrelation zwischen fMRI-Signal und NIRS-Signal besteht (Mehagnoul-Schipper et al., 2002). In einer anderen Arbeit, in der Probanden ebenfalls eine motorische Aufgabe ausführten und auf die zeitliche Reagibilität fokussiert wurde, war der bessere Prädiktor für das BOLD-Signal das desoxygenierte Hämoglobin, während beim oxygenierten und totalen Hämoglobin eine geringere Korrelation vorlag (Huppert et al., 2006).

So kann postuliert werden, dass es innerhalb bestimmter Grenzen eine hohe Korrelation zwischen dem NIRS-Signal und dem fMRI-BOLD-Signal gibt.

Demnach würde das hämodynamische Signal in dieser Studie die zu Grunde liegende neuronale Aktivität in der alten Gruppe überschätzen, da beim Komplexitätsanstieg die NIRS-Mittelwerte deutlich zunehmen, während die MEG-Mittelwerte nur schwach ansteigen. Dies entspricht einer neurovaskulären Entkopplung während des gesunden Alterns.

Über die Linearitäten hinausgehend beschrieben sowohl Devor als auch Sheth im Kortex untersuchter Ratten Nichtlinearitäten der neurovaskulären Kopplung (Devor et al., 2003; Sheth et al., 2004). Devor zeigte beispielhaft, dass der „initial dip“ des BOLD-Signals nicht nur von einem Anstieg des desoxygenierten Hämoglobins, sondern ebenfalls von einem betragsmäßig gleichen Abfall des oxygenierten Hämoglobins begleitet wird, wobei das Blutvolumen unverändert blieb (Devor et al., 2003). Weiterhin wurde über eine weiter ansteigende hämodynamische Antwort bei neuronaler Sättigung berichtet (Devor et al., 2003; Sheth et al., 2004). Der Anstieg des hämodynamischen Signals wurde hierbei am ehesten mit neuronaler Aktivierung in benachbarten Arealen in Zusammenhang gebracht (Devor et al., 2005).

In der Arbeit von Sirotin und Das konnten mit Hilfe eines optisch bildgebenden Verfahrens, das mit zwei Wellenlängen unabhängig in der Lage ist, den CBV und die Oxygenierung zu messen, bei wachen und sich in ihrer Umwelt frei bewegenden Affen zwei etwa gleich starke Signale differenziert werden. Nur eines dieser Signale korrelierte gut mit der neuronalen Antwort im primär visuellen Kortex (V1) dieser Affen. Das andere Signal hingegen war unabhängig von visuellem Input und den Prädiktoren neuronaler Aktivität mit hämodynamischen Methoden nachweisbar (Sirotin und Das,

2009).

Zusammenfassend verdeutlichen diese Studien potenzielle Nichtlinearitäten, bei denen das hämodynamische Signal nicht exakt linear mit der Gesamtheit der elektrophysiologischen Phänomene korreliert. Es sind neue Ansätze - wie z. B. in dieser Studie gewählt – notwendig, um die Eigenschaften des fMRI-Signals oder anderer Ergebnisse hämodynamischer Methoden zu entschlüsseln.

Eine weitere Möglichkeit, den Ursprung des BOLD-Signals zu erforschen, soll im Folgenden kurz beschrieben werden. Lee et al. zeigten, dass die Stimulation lokaler exzitatorisch aktiver Nervenzellen mit einem positiven BOLD-fMRI-Signal korreliert (Lee et al., 2010). Dafür wurde ein optogenetisches Verfahren mit dem BOLD-Signal der funktionellen Magnetresonanztomographie (ofMRI) zusammengeführt. Praktisch wurde ein adeno-assoziiertes viraler Vektor in den motorischen Kortex (M1) untersuchter Ratten injiziert und damit die Expression eines Rhodopsins stimuliert (Lee et al., 2010).

Eine nichtlineare Kopplung hätte Implikationen für die Ergebnisauswertung funktionell bildgebender Verfahren. Allerdings sind die Limitationen der hier vorliegenden Studie zu beachten. In Folgestudien mit differenzierterer Altersstruktur und der Bildung mehrerer Altersgruppen sowie des zusätzlichen Einsatzes der fMRI, zusätzlich zur MEG und NIRS, und mit einer Erhöhung der Probandenzahl besteht die Möglichkeit einer Überprüfung der hier aufgestellten Hypothese.

5.8 Gemittelte Kurvenverläufe

Bei den MEG-Kurvenverläufen können zwei Kurvenmuster differenziert werden (siehe Abbildung 4.1). Bei Betrachtung der mit Hilfe des „Grand Average“ dargestellten gemittelten Kurvenverläufe kann ein bisher beschriebenes Kurvenmuster mit einer Plateauphase während motorisch induzierter kortikaler Aktivierung von einem bisher nicht beschriebenen, während motorisch kortikal induzierter Aktivierung bis zum Ende der Aktivierungsphase langsam ansteigenden Kurvenmuster unterschieden werden. Das bisher nicht beschriebene, während motorischer Aktivierung weiter ansteigende Kurvenmuster überwiegt (siehe Abbildung 4.6).

Da die korrespondierenden EMG-Kurven der Einzelprobanden dieses Muster nur zum Teil reflektieren, erscheint eine Zunahme der Muskelkraft zum Ende der 30-Sekunden-Episode als Erklärung für den MEG-Anstieg nicht der allgemeine Grund.

Devor et al. konnten Nichtlinearitäten zwischen neuronaler Aktivierung und korrespondierender vaskulärer Antwort im somatosensiblen Kortex untersuchter Ratten quantitativ charakterisieren. Sie stellten eine Sättigung der Nervenzellaktivität bei weiter zunehmender hämodynamischer Antwort mit steigender Intensität des Stimulus dar; diese Sättigung betraf sowohl die „multi-unit activity“ (MUA) als auch das „local field potential“ (LFP) isoliert und war gleichermaßen für schnelle und verzögerte Antwortkomponenten nachweisbar (Devor et al., 2003). Dabei wurde dieser hämodynamische und nicht sättigbare Anstieg mit neuronaler Aktivität in benachbarten oder weiter entfernten kortikalen Regionen in Zusammenhang gebracht (Devor et al., 2005). Das Modell der zunehmenden hämodynamischen Antwort und Sättigung der neuronalen Antwort bei kontinuierlich steigender kortikaler Aktivierung, ausgedrückt als sogenanntes „power law“, wurde von Sheth et al. beschrieben (Sheth et al., 2004).

Eine Aktivierung des SMC und des PMC konnte mittels Positronen-Emissions-Tomographie in einer Studie mit mehreren Probanden dargestellt werden, die Fingerbewegungsmuster unterschiedlicher Komplexitätsgrade ausführten (Catalan et al., 1998). Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass der PMC überwiegend beim Erlernen neuer motorischer Abläufe aktiviert wird, während der SMC hauptsächlich beim Abrufen dieser erlernten Abläufe aktiviert wird (Jenkins et al., 1994). Die Ergebnisse von Devor et al. und Sheth et al. würden eher eine während motorischer Aktivierung ansteigende hämodynamische Antwort bei konstanter neuronaler Antwort, erwarten lassen (Devor et al., 2003; Sheth et al., 2004).

Als mögliche Erklärung der in Abbildung 4.6 dargestellten und bisher nicht beschriebenen Kurvenmuster kann postuliert werden, dass mit der Dauer der anhaltenden motorisch induzierten kortikalen Aktivierung zum Ende der 30-sekündigen Episoden und insbesondere zum Ende des ersten und zweiten Messblocks weitere kortikale Areale wie z. B. der SMC und der PMC synchronisierte Nervenzellaktivität zeigen, die von der Magnetenzephalographie miterfasst wird und in den Kurvenverlauf eingeht. Damit könnte das Erlernen und Abrufen neuer motorischer Inhalte im PMC und SMC als Korrelat des Kurvenverhaltens gedeutet werden.

Das Ziel dieser Arbeit war jedoch, durch exakte Ausrichtung des Dewers über C3 möglichst selektiv synchronisierte Nervenzellaktivität im primär motorischen Kortex zu erfassen. Abschließend kann allerdings keine Aussage darüber gemacht werden, inwieweit dies erreicht wurde, da hierfür eine Kombination der beiden hier verwendeten Methoden mit einer weiteren räumlich hochauflösenden Messtechnologie wie z. B. der

fMRI notwendig gewesen wäre. Alternativ könnte diese offene Frage detailliert nur mit invasiven Verfahren gelöst werden.

Ebenfalls nicht abschließend beantwortet ist die Frage, warum zwei unterschiedliche Kurvenmuster darstellbar sind. Inwieweit beide Formen Ausdruck verschiedener physiologischer Gegebenheiten sind oder ob eine Erklärung in der Messanordnung begründet liegt, sollte in Folgestudien beantwortet werden.

5.9 Einfluss unterschiedlicher Variablen auf die neurovaskuläre Kopplung

Auf Grund der relativ kleinen Fallzahl in beiden Gruppen ist eine Subgruppenanalyse bezüglich des Einflusses unterschiedlicher Variablen auf die neurovaskuläre Kopplung schwierig. Inwieweit z. B. das Geschlecht, das Ausüben eines Handwerkes oder Sports usw. einen Einfluss auf die neurovaskuläre Kopplung haben, lässt sich mit dieser Arbeit nicht beantworten. Der Ausschluss mehrerer Probanden auf Grund technischer Gegebenheiten und der Ausschluss einzelner Messblöcke auf Grund schlechter Signalqualität der Daten reduziert die Aussagekraft, so dass auf eine Subgruppenanalyse verzichtet wurde. Es kann hingegen konstatiert werden, dass dunkleres Haar und die Zahnfüllungen in dieser Studie keinen maßgeblichen Einfluss auf die Qualität der Signale hatten. Allerdings soll auch hierbei darauf hingewiesen werden, dass es sich um die Auswertung der Daten von Einzelprobanden handelt, die keine Aussage oder Rückschluss über den Einfluss dieser potenziellen Störgrößen auf Ergebnisse von Studien mit größerer Studienpopulation erlaubt. Nur eine größer angelegte Studie mit einer größeren Probandenzahl und mit Fokussierung auf diese Fragestellung kann eine Aussage zur dieser Hypothese liefern.

5.10 Limitationen der Studie

Bei den Schlussfolgerungen, die aus den Ergebnissen dieser Studie gezogen werden, sind bestimmte Limitationen zu berücksichtigen. Es liegt in beiden Gruppen eine relativ kleine Fallzahl vor, die dem hohen Mess- und Auswertungsaufwand der beiden Verfahren geschuldet ist. Insbesondere bei den mit mehr Artefakten versehenen NIRS-Messungen wurden die Daten relativ weniger Probanden ausgewertet.

Bei der Untersuchung der neuronalen und vaskulären Änderung wurde der Fokus auf den motorischen Kortex gelegt. Diese Studie hat nicht den Anspruch, Verschaltungen

komplexer neuronaler Netzwerke zu beleuchten oder die Interaktion eines kortikalen Areals mit einem anderen in Abhängigkeit verschiedener Parameter zu bestimmen. Es wurde eine Summation von Veränderungen gemessen, die sich bei lang anhaltenden Fingerbewegungen bei gesunden Probanden auf neuronaler und vaskulärer Seite im Bereich des motorischen Kortex ergaben. Daraus wurden Rückschlüsse gezogen auf die neurophysiologischen Grundlagen der neurovaskulären Kopplung, insbesondere im Alter. Außerdem wurden mögliche Einflüsse der Ergebnisse auf elektrophysiologische und hämodynamische bildgebende Verfahren erläutert. Inwieweit auch andere kortikale Areale zu dem erfassten gemessenen Signal beitragen, kann mit diesem methodischen Ansatz nicht ermittelt werden.

Vor der Messung fanden neben einer allgemeinen Befragung der Probanden eine klinische Einschätzung und die Durchführung des kognitiven Testes SIDAM statt; auf die Durchführung einer Bildgebung mittels kranialer Magnetresonanztomographie und auf die Erhebung paraklinischer Parameter wurde dagegen verzichtet (laborchemische Parameter wie das LDL- und HDL-Cholesterin sowie die Triacylglycerine liegen bei makroangiopathischen Veränderungen der hirnersorgenden Gefäße zum Beispiel oftmals außerhalb der Normbereiche). Auch ein Gefäßstatus z. B. mit Hilfe der farbkodierten Duplexsonographie oder einer angiographischen Methode wurde nicht erhoben. Es ist anzunehmen, dass die klinische Einschätzung sowie die Befragung der Probanden ausreichen, um ausgeprägte kognitive Defizite und Erkrankungen zu erkennen, die ein Ausschlusskriterium für diese Studie darstellen würden. Allerdings sind beispielsweise nicht symptomatische Stenosen der hirnersorgenden Gefäße, mikroangiopathische Veränderungen oder stumme ischämische Hirninfarkte mit den hier verwendeten Methoden nicht erfassbar.

Bei den statistischen Verfahren in dieser Studie handelt es sich zumeist um deskriptive Statistik. Falls wie beim Mann-Whitney-Test induktive Statistik zur Anwendung kam, konnte nicht in allen Fällen, in denen dies durch Betrachten der grafischen Abbildungen suggestiv wäre, auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Dabei sollte gerade bei diesem Umstand nicht unerwähnt bleiben, dass die statistische Power auf Grund der kleinen Fallzahl relativ gering ist.

Trotz dieser Limitationen kann diese Studie einen wertvollen Beitrag zum Verständnis der neurovaskulären Kopplung während des gesunden Alterns und sowohl für die molekularbiologische Grundlagenforschung als auch für die Interpretation bildgebender Verfahren leisten.

6. Zusammenfassung

Die modernen funktionell bildgebenden Verfahren sind ein wichtiger Bestandteil der Neurowissenschaften, um Einsichten in die komplexen neuronalen Vorgänge beim Menschen zu gewinnen. Dabei kann zwischen elektrophysiologischen Verfahren einerseits, die die neuronale Aktivierung im Gehirn direkt darstellen, und vaskulären, hämodynamischen und metabolischen Methoden auf der anderen Seite, die die neuronale Aktivierung nur indirekt darstellen, differenziert werden. Die weit verbreitete funktionelle Magnetresonanztomographie gehört zu den indirekten Methoden und ist hierbei von herausragender Bedeutung (Logothetis, 2008).

Um die Signale der funktionellen Magnetresonanztomographie möglichst exakt interpretieren zu können, ist ein detailliertes Verständnis der sich verändernden Eigenschaften des regional zerebralen Blutflusses, des zerebralen Blutvolumens und der Oxygenierung des Hämoglobins in den Gefäßen in Abhängigkeit der sich ändernden lokalen neuronalen Aktivität unabdingbar. Dieser Zusammenhang wird mit dem Begriff neurovaskuläre Kopplung bezeichnet (Attwell et al., 2010).

Es sind verschiedene Faktoren beschrieben, die auf die neuronale oder vaskuläre Ebene Einfluss nehmen und Parameter modifizieren, die schließlich in einer Alterierung der neurovaskulären Kopplung münden. Es seien hier beispielhaft die arterielle Hypertonie, das Alter (Iadecola et al., 2009) sowie ischämische Hirninfarkte genannt (Leistner et al., 2009).

In dieser Arbeit wurde neurovaskuläre Kopplung nicht invasiv bei zwei Gruppen gesunder Probanden unterschiedlichen Alters mit Breitband-Magnetenzephalographie und zeitaufgelöster Nahinfrarotspektroskopie untersucht. Es wurde ein simples und komplexes Fingerbewegungsmuster von den Probanden ausgeführt, um simultan neuronale und vaskuläre Veränderungen mit einer hohen zeitlichen Auflösung zu erfassen. Dabei wurde zum einen die zeitliche Reagibilität untersucht, also die Geschwindigkeit eines neuronalen und vaskulären Anstiegs und Abfalls nach Beginn und Ende der motorisch induzierten kortikalen Aktivierung, und zum anderen die absolute Höhe der neuronalen und vaskulären Aktivierung. Durch die zwei verschiedenen Komplexitätsgrade der Fingerbewegungen konnten zusätzlich die korrelierenden komplexitätsabhängigen neuronalen und vaskulären Veränderungen simultan erfasst und intra- und interindividuell verglichen werden.

Im Ergebnis konnte die neue kombinierte Messtechnik mit Breitband-Magnetenzephalographie und zeitaufgelöster Nahinfrarotspektroskopie das neuronale und vaskuläre Signal mit hoher zeitlicher Auflösung qualitativ und quantitativ reliabel darstellen. Bezüglich des neurovaskulären Signalverhaltens wurden im Wesentlichen Linearitäten, aber auch nichtlineare Verhältnisse beobachtet. So fanden sich allgemein zeitlich verzögerte vaskuläre Signale im Vergleich zu den neuronalen Signalen. Es zeigten sich Nichtlinearitäten des neuronalen und vaskulären Signalanstieges beim Vergleich zwischen den simplen und komplexen Fingerbewegungen.

Ein weiteres Resultat der vorliegenden Arbeit ist, dass im Vergleich der nach Alter differenzierten Probandengruppe bei den älteren Probanden eine verlangsamte und in der Höhe verminderte neuronale Reaktion auftrat, die bei der vaskulären Antwort kaum zu beobachten war.

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit mit einer neuen kombinierten neurovaskulären Messtechnik, nämlich nicht invasiv mit Breitband-Magnetenzephalographie und zeitaufgelöster Nahinfrarotspektroskopie, dass die neurovaskuläre Interaktion qualitativ und quantitativ reliabel und mit hoher zeitlicher Auflösung darstellbar ist.

Während motorischer Aktivierung wurde das neurovaskuläre Kopplungsverhalten als weitgehend linear, aber mit nichtlinearen Anteilen beschrieben. Dabei sind insbesondere beim Vergleich zwischen jungen und alten Probanden Nichtlinearitäten vorhanden, die auf Veränderungen im neuronalen System zurückzuführen sind. Dies kann Implikationen für die funktionell bildgebenden Verfahren haben.

7. Literatur

Aizenstein, H.J., Clark, K.A., Butters, M.A., Cochran, J., Stenger, V.A., Meltzer, C.C., Reynolds, C.F., and Carter, C.S. (2004). The BOLD hemodynamic response in healthy aging. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 786-793.

Allison, T., McCarthy, G., Wood, C.C., and Jones, S.J. (1991). Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain* 114, 2465-2503.

Attwell, D., Buchan, A.M., Charkpak, S., Lauritzen, M., Macvicar, B.A., and Newman, E.A. (2010). Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 468, 232-243.

Babiloni, C., Pizzella, V., Gratta, C.D., Ferretti, A., and Romani, G.L. (2009). Fundamentals of electroencefalography, magnetoencefalography, and functional magnetic resonance imaging. *Int. Rev. Neurobiol.* 86, 67-80.

Bandettini, P.A., and Ungerleider, L.G. (2001). From neuron to BOLD: new connections. *Nat. Neurosci.* 4, 864-866.

Bandettini, P.A. (2009). What's new in neuroimaging methods? *Ann. NY Acad. Sci.* 1156, 260-293.

Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 87, 527-570.

Bohren, C.F. (1988). Understanding colors in nature. *Pigment Cell Res.* 1, 214-222.

Bork, J., Hahlbohm, H.D., Klein, R., and Schnabel, A. (2001). The 8-layered magnetically shielded room of the PTB: Design and construction. In *Biomag2000, Proc. 12th Int. Conf. on Biomagnetism*, J. Nenonen, R. J. Ilmoniemi, and T. Katila, eds. (Espoo, Finland: Helsinki Univ. of Technology), pp. 970-973.

Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., and Heeger, D.J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J. Neurosci.* 16, 4207-4221.

Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Sanders, A.L., Raichle, M.E., and Morris, J.C. (2000). Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *J. Cogn.*

Neurosci. 12, 24-34.

Buckner, R.L. (2003). The hemodynamic inverse problem: making inferences about neural activity from measured MRI signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 2177-2179.

Burghoff, M., Sander, T.H., Schnabel, A., Drung, D., Trahms, L., Curio, G., and Mackert, B.M. (2004a). dc Magnetoencephalography: Direct measurement in a magnetically extremely-well shielded room. *Appl. Phys. Lett.* 85, 6278-6280.

Burghoff, M., Schnabel, A., Drung, D., Thiel, F., Knappe-Grüneberg, S., Hartwig, S., Kosch, O., Trahms, L., and Koch, H. (2004b). Discrimination of multiple sources using a SQUID vector magnetometer. *Neurol. Clin. Neurophysiol.* 67, 1-4.

Buxton, R.B., Uludağ, K., Dubowitz, D.J., and Liu, T.T. (2004). Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage* 23, 220-233.

Catalan, M.J., Honda, M., Weeks, R.A., Cohen, L.G., and Hallett, M. (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 121, 253-264.

Chen, Q., Chopp, M., Chen, H., and Tepley, N. (1992). Magnetoencephalography of focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 23, 1299-1303.

Clarke, J., Goubau, W.M., and Ketchen, M.B. (1976). Tunnel junction dc SQUID: Fabrication, operation, and performance. *J. Low Temp. Phys.* 25, 99-144.

Cohen, D. (1972). Magnetoencephalography: detection of the brain's electrical activity with a superconducting magnetometer. *Science* 175, 664-666.

Cohen, D., and Halgren, E. (2009). Magnetoencephalography. In *Encyclopedia of Neuroscience* (Oxford: Academic Press), pp. 615-622.

Colebatch, J.G., Deiber, M.P., Passingham, R.E., Friston, K.J., and Frackowiak, R.S. (1991). Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J. Neurophysiol.* 65, 1392-1401.

Cope, M., and Delpy, D.T. (1988). System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med. Biol. Eng. Comput.* 26, 289-294.

- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G.K., and Rypma, B. (1999). The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage* 10, 6-14.
- D'Esposito, M., Deouell, L.Y., and Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 4, 863-872.
- Delpy, D.T., Cope, M., van der Zee, P., Arridge, S., Wray, S., and Wyatt, J. (1988). Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys. Med. Biol.* 33, 1433-1442.
- Devor, A., Dunn, A.K., Andermann, M.L., Ulbert, I., Boas, D.A., and Dale, A.M. (2003). Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron* 39, 353-359.
- Devor, A., Ulbert, I., Dunn, A.K., Narayanan, S.N., Jones, S.R., Andermann, M.L., Boas, D.A., and Dale, A.M. (2005). Coupling of the cortical hemodynamic response to cortical and thalamic neuronal activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 3822-3827.
- Diffey, B.L. (2002). What is light? *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 18, 68-74.
- Duncan, A., Meek, J.H., Clemence, M., Elwell, C.E., Tyszczuk, L., Cope, M., and Delpy, D.T. (1995). Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy. *Phys. Med. Biol.* 40, 295-304.
- Filosa, J.A., Bonev, A.D., Straub, S.V., Meredith, A.L., Wilkerson, M.K., Aldrich, R.W., and Nelson, M.T. (2006). Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat. Neurosci.* 9, 1397-1403.
- Filosa, J.A., and Blanco, V.M. (2007). Neurovascular coupling in the mammalian brain. *Exp. Physiol.* 92, 641-646.
- Folstein, M.F., Folstein, S.E., and McHugh, P.R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 12, 189-198.
- Gazzaley, A., Cooney, J.W., Rissman, J., and D'Esposito, M. (2005). Top-down

suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nat. Neurosci.* 8, 1298-1300.

Girouard, H., and Iadecola, C. (2006). Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J. Appl. Physiol.* 100, 328-335.

Gu, H., Stein, E.A., and Yang, Y. (2005). Nonlinear responses of cerebral blood volume, blood flow and blood oxygenation signals during visual stimulation. *Magn. Reson. Imaging* 23, 921-928.

Hämäläinen, M.S. (1992). Magnetoencephalography: a tool for functional brain imaging. *Brain Topogr.* 5, 95-102.

Hämäläinen, M.S., Hari, R., Ilmoniemi, R.J., Knuutila, J., and Lounasmaa, O.V. (1993). Magnetoencephalography—theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Rev. Mod. Phys.* 65, 413-497.

Hamel, E. (2006). Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* 100, 1059-1064.

Hari, R., Parkkonen, L., and Nangini, C. (2010). The brain in time: insights from neuromagnetic recordings. *Ann. NY Acad. Sci.* 1191, 89-109.

Hashimoto, I., Kimura, T., Sakuma, K., Iguchi, Y., Saito, Y., Terasaki, O., and Fukushima, T. (2000). Dynamic mediolateral activation of the pyramidal cell population in human somatosensory 3b area can be visualized by magnetic recordings. *Neurosci. Lett.* 280, 25-28.

Heeger, D.J., and Ress, D. (2002). What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 142-151.

Hensel, A., Angermeyer, M.C., Zaudig, M., and Riedel-Heller, S.G. (2007). Measuring cognitive change in older adults: reliable change indices for the SIDAM. *J. Neurol.* 254, 91-98.

Hesselmann, V., Zaro Weber, O., Wedekind, C., Krings, T., Schulte, O., Kugel, H., Krug, B., Klug, N., and Lackner, K.J. (2001). Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neurosci. Lett.* 308, 141-144.

- Hill, D.K., and Keynes, R.D. (1949). Opacity changes in stimulated nerve. *J. Physiol.* *108*, 278-281.
- Huettel, S.A., Singerman, J.D., and McCarthy, G. (2001). The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *Neuroimage* *13*, 161-175.
- Huppert, T.J., Hoge, R.D., Diamond, S.G., Franceschini, M.A., and Boas, D.A. (2006). A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage* *29*, 368-382.
- Iadecola, C. (2004). Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Neurosci.* *5*, 347-360.
- Iadecola, C., and Nedergaard, M. (2007). Glial regulation of the cerebral microvasculature. *Nat. Neurosci.* *10*, 1369-1376.
- Iadecola, C., Park, L., and Capone, C. (2009). Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension. *Stroke* *40*, 40-44.
- Jenkins, I.H., Brooks, D.J., Nixon, P.D., Frackowiak, R.S., and Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* *14*, 3775-3790.
- Jöbsis, F.F. (1977). Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* *198*, 1264-1267.
- Josephson, B.D. (1962). Possible new effects in superconductive tunnelling. *Phys. Lett.* *1*, 251-253.
- Kannurpatti, S.S., Motes, M.A., Rypma, B., and Biswal, B.B. (2010). Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magn. Reson. Imaging* *28*, 466-476.
- Kennerley, A.J., Berwick, J., Martindale, J., Johnston, D., Papadakis, N., and Mayhew, J.E. (2005). Concurrent fMRI and optical measures for the investigation of the hemodynamic response function. *Magn. Reson. Med.* *54*, 354-365.
- Kleinschmidt, A., Obrig, H., Requardt, M., Merboldt, K.D., Dirnagl, U., Villringer, A., and 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. 16, 817-826.

Klem, G.H., Lüders, H.O., Jasper, H.H., and Elger, C. (1999). The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl. 52, 3-6.

Kuhl, D.E., and Edwards, R.Q. (1963). Image Separation Radioisotope Scanning. Radiology 80, 653-662.

Lammertmann, C., and Lütkenhöner, B. (2001). Near-DC magnetic fields following a periodic presentation of long-duration tonebursts. Clin. Neurophysiol. 112, 499-513.

Lauritzen, M. (2001). Relationship of spikes, synaptic activity, and local changes of cerebral blood flow. J. Cereb. Blood Flow Metab. 21, 1367-1383.

Lauritzen, M., and Gold, L. (2003). Brain function and neurophysiological correlates of signals used in functional neuroimaging. J. Neurosci. 23, 3972-3980.

Lauritzen, M. (2005). Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key? Nat. Rev. Neurosci. 6, 77-85.

Lee, J.H., Durand, R., Gradinaru, V., Zhang, F., Goshen, I., Kim, D.S., Fenno, L.E., Ramakrishnan, C., and Deisseroth, K. (2010). Global and local fMRI signals driven by neurons defined optogenetically by type and wiring. Nature 465, 788-792.

Leistner, S., Wuebbeler, G., Trahms, L., Curio, G., and Mackert, B.M. (2006). Tonic neuronal activation during simple and complex finger movements analyzed by DC-magnetoencephalography. Neurosci. Lett. 394, 42-47.

Leistner, S., Scheer, H.J., Sander, T., Burghoff, M., Trahms, L., Curio, G., and Mackert, B.M. (2007). Recording of focal direct current (DC) changes in the human cerebral cortex using refined non-invasive DC-EEG methodology. Biomed. Tech. 52, 102-105.

Leistner, S., Sander, T., Wachs, M., Burghoff, M., Curio, G., Trahms, L., and Mackert, B.M. (2009). Differential infraslow (<0.1 Hz) cortical activations in the affected and unaffected hemispheres from patients with subacute stroke demonstrated by noninvasive DC-magnetoencephalography. Stroke 40, 1683-1686.

Leistner, S., Sander, T.H., Wuebbeler, G., Link, A., Elster, C., Curio, G., Trahms, L., and Mackert, B.M. (2010). Magnetoencephalography discriminates modality-specific

infraslow signals less than 0.1 Hz. *Neuroreport* 21, 196-200.

Leistner, S., Sander-Thoemmes, T., Wabnitz, H., Moeller, M., Wachs, M., Curio, G., Macdonald, R., Trahms, L., and Mackert, B.M. (2011). Non-invasive simultaneous recording of neuronal and vascular signals in subacute ischemic stroke. *Biomed. Tech.* 56, 85-90.

Li, B., and Freeman, R.D. (2007). High-resolution neurometabolic coupling in the lateral geniculate nucleus. *J. Neurosci.* 27, 10223-10229.

Li, B., and Freeman, R.D. (2010). Neurometabolic coupling in the lateral geniculate nucleus changes with extended age. *J. Neurophysiol.* 104, 414-425.

Liebert, A., Wabnitz, H., Steinbrink, J., Möller, M., Macdonald, R., Rinneberg, H., Villringer, A., and Obrig, H. (2005). Bed-side assessment of cerebral perfusion in stroke patients based on optical monitoring of a dye bolus by time-resolved diffuse reflectance. *Neuroimage* 24, 426-435.

Liu, H., and Gao, J. (2000). An investigation of the impulse functions for the nonlinear BOLD response in functional MRI. *Magn. Reson. Imaging* 18, 931-938.

Liu, Z., Rios, C., Zhang, N., Yang, L., Chen, W., and He, B. (2010). Linear and nonlinear relationships between visual stimuli, EEG and BOLD fMRI signals. *Neuroimage* 50, 1054-1066.

Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., and Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412, 150-157.

Logothetis, N.K., and Pfeuffer, J. (2004). On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn. Reson. Imaging* 22, 1517-1531.

Logothetis, N.K., and Wandell, B.A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* 66, 735-769.

Logothetis, N.K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453, 869-878.

Mackert, B.M., Wübbeler, G., Burghoff, M., Marx, P., Trahms, L., and Curio, G. (1999). Non-invasive long-term recordings of cortical 'direct current' (DC-) activity in humans using magnetoencephalography. *Neurosci. Lett.* 273, 159-162.

- Mackert, B.M., Wübbeler, G., Leistner, S., Trahms, L., and Curio, G. (2001). Non-invasive single-trial monitoring of human movement-related brain activation based on DC-magnetoencephalography. *Neuroreport* 12, 1689-1692.
- Mackert, B.M., Wübbeler, G., Leistner, S., Uludag, K., Obrig, H., Villringer, A., Trahms, L., and Curio, G. (2004). Neurovascular coupling analyzed non-invasively in the human brain. *Neuroreport* 15, 63-66.
- Mackert, B.M., Leistner, S., Sander, T., Liebert, A., Wabnitz, H., Burghoff, M., Trahms, L., Macdonald, R., and Curio, G. (2008). Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 39, 979-986.
- Mathiak, K., Junghöfer, M., Pantev, C., and Rockstroh, B. (2010). Magnetoenzephalographie in der Psychiatrie. *Nervenarzt* 81, 7-15.
- Mattay, V.S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A.R., Das, S., Callicott, J.H., and Weinberger, D.R. (2002). Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology* 58, 630-635.
- Mehagnoul-Schipper, D.J., van der Kallen, B.F., Colier, W.N., van der Sluijs, M.C., van Erning, L.J., Thijssen, H.O., Oeseburg, B., Hoefnagels, W.H., and Jansen, R.W. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum. Brain Mapp.* 16, 14-23.
- Miller, K.L., Luh, W.M., Liu, T.T., Martinez, A., Obata, T., Wong, E.C., Frank, L.R., and Buxton, R.B. (2001). Nonlinear temporal dynamics of the cerebral blood flow response. *Hum. Brain Mapp.* 13, 1-12.
- Murakami, S., and Okada, Y. (2006). Contributions of principal neocortical neurons to magnetoencephalography and electroencephalography signals. *J. Physiol.* 575, 925-936.
- Norup Nielsen, A., and Lauritzen, M. (2001). Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex. *J. Physiol.* 533, 773-785.
- Obrig, H. (2002). Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns. Habilitationsschrift, Humboldt-

Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité.

Obrig, H., and Villringer, A. (2003). Beyond the visible--imaging the human brain with light. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 23, 1-18.

Ogawa, S., and Lee, T.M. (1990). Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 16, 9-18.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., and Tank, D.W. (1990a). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87, 9868-9872.

Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., and Glynn, P. (1990b). Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14, 68-78.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97-113.

Otte, A., and Halsband, U. (2006). Brain imaging tools in neurosciences. *J. Physiol. Paris* 99, 281-292.

Perkowitz, S. (2002). The physics of light and sunlight. *Neuro. Endocrinol. Lett.* 23 *Suppl. 2*, 14-16.

Perrey, S. (2008). Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods* 45, 289-299.

Petzold, G.C., and Murthy, V.N. (2011). Role of astrocytes in neurovascular coupling. *Neuron* 71, 782-797.

Rao, S.M., Binder, J.R., Bandettini, P.A., Hammeke, T.A., Yetkin, F.Z., Jesmanowicz, A., Lisk, L.M., Morris, G.L., Mueller, W.M., Estkowski, L.D., et al. (1993). Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 43, 2311-2318.

Rees, G., Friston, K., and Koch, C. (2000). A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nat. Neurosci.* 3, 716-723.

Ross, M.H., Yurgelun-Todd, D.A., Renshaw, P.F., Maas, L.C., Mendelson, J.H., Mello,

- N.K., Cohen, B.M., and Levin, J.M. (1997). Age-related reduction in functional MRI response to photic stimulation. *Neurology* *48*, 173-176.
- Roy, C.S., and Sherrington, C.S. (1890). On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J. Physiol.* *11*, 85-158.
- Sadato, N., Campbell, G., Ibáñez, V., Deiber, M., and Hallett, M. (1996). Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. *J. Neurosci.* *16*, 2691-2700.
- Samanez-Larkin, G.R., and D'Esposito, M. (2008). Group comparisons: imaging the aging brain. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* *3*, 290-297.
- Sander, T.H., Liebert, A., Burghoff, M., Wabnitz, H., Macdonald, R., and Trahms, L. (2007a). Cross-correlation analysis of the correspondence between magnetoencephalographic and near-infrared cortical signals. *Methods Inf. Med.* *46*, 164-168.
- Sander, T.H., Liebert, A., Mackert, B.M., Wabnitz, H., Leistner, S., Curio, G., Burghoff, M., Macdonald, R., and Trahms, L. (2007b). DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy combined to study neuronal and vascular brain responses. *Physiol. Meas.* *28*, 651-664.
- Sander, T.H., Leistner, S., Wabnitz, H., Mackert, B.M., Macdonald, R., and Trahms, L. (2010). Cross-correlation of motor activity signals from dc-magnetoencephalography, near-infrared spectroscopy, and electromyography. *Comput. Intell. Neurosci.*, Article ID 785279.
- Schnabel, A., Burghoff, M., Hartwig, S., Petsche, F., Steinhoff, U., Drung, D., and Koch, H. (2004). A sensor configuration for a 304 SQUID vector magnetometer. *Neurol. Clin. Neurophysiol.* *70*, 1-5.
- Schroeter, M.L., Cutini, S., Wahl, M.M., Scheid, R., and Yves von Cramon, D. (2007). Neurovascular coupling is impaired in cerebral microangiopathy--An event-related Stroop study. *Neuroimage* *34*, 26-34.
- Sheth, S.A., Nemoto, M., Guiou, M., Walker, M., Pouratian, N., and Toga, A.W. (2004). Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. *Neuron* *42*, 347-355.

- Shibasaki, H., and Hallett, M. (2006). What is the Bereitschaftspotential? *Clin. Neurophysiol.* 117, 2341-2356.
- Shibasaki, H., Ikeda, A., and Nagamine, T. (2007). Use of magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy patients. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1438-1448.
- Shibasaki, H. (2008). Human brain mapping: hemodynamic response and electrophysiology. *Clin. Neurophysiol.* 119, 731-743.
- Sirotnin, Y.B., and Das, A. (2009). Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature* 457, 475-479.
- Steinbrink, J., Wabnitz, H., Obrig, H., Villringer, A., and Rinneberg, H. (2001). Determining changes in NIR absorption using a layered model of the human head. *Phys. Med. Biol.* 46, 879-896.
- Takano, T., Tian, G.F., Peng, W., Lou, N., Libionka, W., Han, X., and Nedergaard, M. (2006). Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat. Neurosci.* 9, 260-267.
- Taoka, T., Iwasaki, S., Uchida, H., Fukusumi, A., Nakagawa, H., Kichikawa, K., Takayama, K., Yoshioka, T., Takewa, M., and Ohishi, H. (1998). Age correlation of the time lag in signal change on EPI-fMRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 22, 514-517.
- Ter-Pogossian, M.M., Phelps, M.E., Hoffman, E.J., and Mullani, N.A. (1975). A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology* 114, 89-98.
- Thiel, F., Schnabel, A., Knappe-Grüneberg, S., Stollfuss, D., and Burghoff, M. (2007). Demagnetization of magnetically shielded rooms. *Rev. Sci. Instrum.* 78, Article ID 035106.
- Urbanics, R., Leniger-Follert, E., and Lübbers, D.W. (1978). Time course of changes of extracellular H⁺ and K⁺ activities during and after direct electrical stimulation of the brain cortex. *Pflugers Arch.* 378, 47-53.
- Van Lieshout, J.J., Wieling, W., Karemaker, J.M., and Secher, N.H. (2003). Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J. Appl. Physiol.* 94, 833-848.
- Vazquez, A.L., and Noll, D.C. (1998). Nonlinear aspects of the BOLD response in functional MRI. *Neuroimage* 7, 108-118.

- Viswanathan, A., and Freeman, R.D. (2007). Neurometabolic coupling in cerebral cortex reflects synaptic more than spiking activity. *Nat. Neurosci.* 10, 1308-1312.
- Wabnitz, H., Moeller, M., Liebert, A., Walter, A., Macdonald, R., Obrig, H., Steinbrink, J., Erdmann, R., and Raitza, O. (2005). A Time-Domain NIR Brain Imager Applied in Functional Stimulation Experiments. In *Photon Migration and Diffuse-Light Imaging II*, Proc. SPIE 5859.
- Walter, H. (2005). *Funktionelle Bildgebung in Psychiatrie und Psychotherapie: Methodische Grundlagen und klinische Anwendungen* (Stuttgart: Schattauer).
- Ward, K.R., Ivatury, R.R., Barbee, R.W., Turner, J., Pittman, R., Filho, I.P., and Spiess, B. (2006). Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation* 68, 27-44.
- Wübbeler, G., Ziehe, A., Mackert, B.M., Müller, K.R., Trahms, L., and Curio, G. (2000). Independent component analysis of noninvasively recorded cortical magnetic DC-fields in humans. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 47, 594-599.
- Yeşilyurt, B., Uğurbil, K., and Uludağ, K. (2008). Dynamics and nonlinearities of the BOLD response at very short stimulus durations. *Magn. Reson. Imaging* 26, 853-862.
- Zaudig, M., Mittelhammer, J., Hiller, W., Pauls, A., Thora, C., Morinigo, A., and Mombour, W. (1991). SIDAM--A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol. Med.* 21, 225-236.
- Zhang, N., Zhu, X.H., and Chen, W. (2008). Investigating the source of BOLD nonlinearity in human visual cortex in response to paired visual stimuli. *Neuroimage* 43, 204-212.
- Zonta, M., Angulo, M.C., Gobbo, S., Rosengarten, B., Hossmann, K.A., Pozzan, T., and Carmignoto, G. (2003). Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat. Neurosci.* 6, 43-50.
- de Zwart, J.A., van Gelderen, P., Jansma, J.M., Fukunaga, M., Bianciardi, M., and Duyn, J.H. (2009). Hemodynamic nonlinearities affect BOLD fMRI response timing and amplitude. *Neuroimage* 47, 1649-1658.

8. Anhang

8.1 Abkürzungsverzeichnis

AC	„alternating current“ (Wechselstrom)
AC-MEG	„alternating current magnetoencephalography“
BMSR-2	„Berlin Magnetically Shielded Room 2“
BOLD	„Blood-Oxygenation-Level Dependent“
CBF	zerebraler Blutfluss
CBV	zerebrales Blutvolumen
CPP	„cerebral perfusion pressure“ (zerebraler Perfusionsdruck)
CVP	„central venous pressure“ (zentraler Venendruck)
cwNIRS	„continuous-wave near-infrared spectroscopy“
DC	„direct current“ (Gleichstrom)
DC-EEG	„direct current electroencephalography“
DC-MEG	„direct current magnetoencephalography“
DPF	„differential pathlength factor“ (differentieller Pfadlängenfaktor)
EEG	Elektroenzephalographie
EHI	„Edinburgh Handedness Inventory“
EMG	Elektromyographie
fMRI	„functional magnetic resonance imaging“ (funktionelle Magnetresonanztomographie)
FWER	„Familywise Error Rate“
fT	femtoTesla
ICA	„independent component analysis“
ICP	„intracranial pressure“ (intrakranieller Druck)
LBG	Lambert-Beer'sches Gesetz
LFP	„local field potential“
MAP	„mean arterial pressure“ (mittlerer arterieller Druck)
MEG	Magnetenzephalographie
MIT	Massachusetts Institute of Technology
MUA	„multi-unit activity“
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NMDA-Rezeptor	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PMC	prämotorischer Kortex
PTB	Physikalisch-Technische Bundesanstalt
rCBF	regionaler zerebraler Blutfluss
SIDAM	„Structured Interview for the diagnosis of Dementia of the Alzheimer type, Multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-IV”
SISCO	„SIDAM-Score”
SMC	supplementärmotorischer Kortex
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SQUID	„superconducting quantum interference device”
TOF	„time of flight“ (Flugzeit)
trNIRS	„time-resolved near-infrared spectroscopy”

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Fingerbewegungsmuster mit korrespondierender MEG-Antwort.	11
Abbildung 2.2: Aufbau eines ac-SQUID.....	12
Abbildung 2.3: Aufbau unterschiedlicher Gradiometer und eines Magnetometers.	13
Abbildung 2.4: Elektrisches Potenzial und magnetisches Feld.....	14
Abbildung 2.5: Elektrischer Dipol mit magnetischen Feldlinien.....	15
Abbildung 2.6: Absorption von Licht bei Transmission durch eine Farbstofflösung.	17
Abbildung 2.7: Streuung von Licht bei Transmission durch eine Farbstofflösung.....	18
Abbildung 2.8: Zusammenhang zwischen Interoptodenabstand und Eindringtiefe.....	20
Abbildung 2.9: „Banana-shaped Modell“ bei einer NIRS-Messung.....	20
Abbildung 3.1: Proband in der Messkammer.	24
Abbildung 3.2: Das Gebäude mit dem BMSR-2.	27
Abbildung 3.3: Aufbau des NIRS-Pads.....	27
Abbildung 3.4: Blick in die magnetisch abgeschirmte Messkammer.....	28
Abbildung 3.5: Aufzeichnungsequipment.....	28
Abbildung 4.1: Magnetenzephalographie – Diagramme der Probanden.	39
Abbildung 4.2: Nahinfrarotspektroskopie – Diagramme der Probanden.....	40
Abbildung 4.3: MEG und NIRS – Kombinierte Diagramme der Probanden.....	41-44
Abbildung 4.4: Physiologische Parameter – Elektromyographie.	45-48
Abbildung 4.5: Physiologische Parameter – Herz- und Atemfrequenz.	49-52
Abbildung 4.6: Gemittelte Kurvenverläufe aller Messparameter.	53
Abbildung 4.7: Gemittelte Kurvenverläufe – Kombinierte neurovaskuläre Diagramme..	54
Abbildung 4.8: Höhe und zeitliche Reagibilität neuronaler und vaskulärer Parameter...	56
Abbildung 4.9: Vergleich neuronaler, vaskulärer und physiologischer Parameter.....	59
Abbildung 4.10: Neurovaskuläre Mittelwerte einzelner Probanden.	62
Abbildung 4.11: Mittlerer Spearman-Korrelationskoeffizient.	64

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1: Probandeneinschluss und Probandenausschluss.....	35
Tabelle 4.2: Probandendaten.....	36
Tabelle 4.3: Einfache Fingerbewegungen – Mittelwerte der Gruppe A und B.	57
Tabelle 4.4: Komplexe Fingerbewegungen – Mittelwerte der Gruppe A und B.	57
Tabelle 4.5: Zeitliche Reagibilität im Vergleich beider Gruppen.....	65
Tabelle 4.6: Mann-Whitney-Test – Vergleich zwischen Gruppe A und B.....	65
Tabelle 4.7: Einfache Fingerbewegungen – Gruppe A.....	66
Tabelle 4.8: Einfache Fingerbewegungen – Gruppe B.	66
Tabelle 4.9: Komplexe Fingerbewegungen – Gruppe A.....	67
Tabelle 4.10: Komplexe Fingerbewegungen – Gruppe B.	67

8.4 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Bruno-Marcel Mackert für die Überlassung des Themas und die Durchsicht der Arbeit.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Frau Dr. med. Stefanie Leistner für die Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Messungen sowie für die Durchsicht der Arbeit bedanken. Auch für die berufliche Zusammenarbeit möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Tilmann Sander-Thömmes für die Unterstützung bei den Messungen und für die Erläuterungen bezüglich physikalischer und technischer Hintergründe. Auch für die Hilfestellung bei der Datenauswertung möchte ich mich bedanken.

Ich danke weiterhin Frau Dr. Heidrun Wabnitz für die Unterstützung bei den Messungen, für die Erläuterungen technischer Zusammenhänge und für die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Dr. Uwe Malzahn gilt mein besonderer Dank für die immer schnelle und kompetente Antwort auf meine zahlreichen Fragen zur statistischen Auswertung.

Herrn Oberstabsarzt Dr. med. Maximilian Schreiner danke ich ganz herzlich für die kritische Durchsicht der Arbeit.

Bei meinen Eltern möchte ich mich ganz herzlich für die Unterstützung während des Studiums bedanken. Ohne sie wäre diese Arbeit in der Form nicht entstanden.

Abschließend möchte ich mich bei allen Kollegen, Freunden und Personen bedanken, die direkt oder indirekt an dieser Arbeit mitgewirkt haben und die ich an dieser Stelle vergessen habe oder die aus Platzgründen keine Erwähnung finden!

8.5 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8.6 Erklärung

„Ich, Frederik Geisler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Simultaner Einsatz der Magnetenzephalographie und
Nahinfrarotspektroskopie zur nicht invasiven Analyse der
neurovaskulären Kopplung am Beispiel eines simplen und
komplexen Fingerbewegungsparadigmas bei jungen und alten
Menschen*

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift