

Aus dem
Charité Centrum für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Klinik für Neurologie mit Lehrstuhl für Experimentelle Neurologie
Direktor: Professor Dr. med. M. Endres

Habilitationsschrift

**Messung neuronaler und vaskulärer Signale
mittels DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie -
anwendungsorientierte Etablierung einer nichtinvasiven Messtechnik**

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Neurologie

vorgelegt vor dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin
von

Dr. med. Stefanie Leistner
geboren am 13. April 1972 in Rodewisch

Eingereicht: Dezember 2013

Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich, Berlin

1. Gutachter: Prof. Dr. Jens Haueisen, Ilmenau

2. Gutachter: Prof. Dr. Rudolf Graf, Köln

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
1.1.	<i>DC-Magnetenzephalographie</i>	4
1.1.1.	DC-Potentiale	4
1.1.2.	DC-Magnetenzephalographie	5
1.1.3.	Standardisiertes motorisches Aktivierungsparadigma	7
1.1.4.	Fragestellung	7
1.2.	<i>Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie</i>	8
1.2.1.	Neuro-vaskuläre Kopplung	8
1.2.2.	Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie	9
1.2.3.	Nahinfrarot-Spektroskopie	9
1.2.4.	Fragestellung	11
1.3.	<i>DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Hirninfarkt</i>	12
1.3.1.	Funktionelle Wiederherstellung nach ischämischem Hirninfarkt	12
1.3.2.	Pathologische DC-Aktivität bei ischämischem Hirninfarkt	13
1.3.3.	Fragestellung	13
1.4.	<i>Linearität und Nichtlinearität neuro-vaskulärer Kopplung bei gesunden jungen und alten Probanden</i>	15
1.4.1.	Linearität und Nichtlinearität neuro-vaskulärer Kopplung	15
1.4.2.	Fragestellung	16
2.	<i>Ergebnisse</i>	17
2.1.	<i>DC-Magnetenzephalographie</i>	17
2.1.1.	Leistner S, Wuebbeler G, Trahms L, Curio G, Mackert BM. Tonic neuronal activation during simple and complex finger movements analyzed by DC-magnetoencephalography. Neuroscience Letters, 2006, 394, 42-47.	17
2.1.2.	Leistner S, Sander T, Burghoff M, Curio G, Trahms L, Mackert BM. Combined MEG and EEG methodology for non-invasive recording of infraslow activity in the human cortex, Clinical Neurophysiology, 2007, 118, 2774-2780.	24
2.1.3.	Leistner S, Sander TH, Wuebbeler G, Link A, Elster C, Curio G, Trahms L, Mackert BM. Magnetoencephalography discriminates modality-specific infraslow signals less than 0.1 Hz. Neuroreport. 2010, 21, 196-200.	32

2.2.	<i>Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie</i>	38
2.2.1.	Mackert BM, Leistner S, Sander T, Liebert A, Wabnitz H, Burghoff M, Trahms L, Macdonald R, Curio G. Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy, <i>Neuroimage</i> , 2008, 39, 979-986.	38
2.3.	<i>DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Hirninfarkt</i>	47
2.3.1.	Leistner S, Sander T, Wachs M, Burghoff M, Curio G, Trahms L, Mackert BM. Differential Infralow (<0.1 Hz) Cortical Activations in the Affected and Unaffected Hemispheres From Patients With Subacute Stroke Demonstrated by Noninvasive DC-Magnetoencephalography, <i>Stroke</i> , 2009, 40, 1683-1686.	47
2.3.2.	Leistner S, Sander T, Wabnitz H, Moeller M, Burghoff M, Curio G, Mcdonald R, Trahms L and Mackert BM. Non-invasive simultaneous recording of neuronal and vascular signals in subacute ischemic stroke, <i>Biomedical Techniques</i> , 2011, 56, 85-90.	52
2.4.	<i>Linearität und Nichtlinearität neuro-vaskulärer Kopplung bei gesunden jungen und alten Probanden</i>	59
3.	Diskussion	61
3.1.	<i>DC-Magnetenzephalographie</i>	61
3.2.	<i>Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie</i>	63
3.3.	<i>DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Hirninfarkt</i>	64
3.4.	<i>Linearität und Nichtlinearität neuro-vaskulärer Kopplung bei gesunden jungen und alten Probanden</i>	66
4.	Zusammenfassung	68
5.	Abkürzungen	71
6.	Literaturverzeichnis	72
7.	Danksagung	82
8.	Eidesstattliche Erklärung	83

1. Einleitung

1.1. DC-Magnetenzephalographie

1.1.1. DC-Potentiale

Eine Reihe physiologischer und pathophysiologischer zerebraler Phänomene weist Zeitverläufe im Bereich von Sekunden bis Stunden auf mit einem Maximum zwischen 0 und 1 Hertz. Diese werden als „infraslow“ oder „DC“-Signale bezeichnet.

Unter *physiologischen Konditionen* werden DC-Potentiale aus neuronaler synaptischer Aktivität und Gliazellpotentialen generiert und reflektieren generelle Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit (Speckmann und Elger 2005, Caspers et al. 1984). Verschiedene Modalitäten von Stimuli (motorisch, akustisch, visuell) führen zu physiologischen Veränderungen des DC-Potentiales.

Pathologische DC-Potentiale treten beispielhaft an der Grenzzone kortikaler ischämischer Infarkte auf und werden als Hauptkomponenten einer sekundären klinischen Verschlechterung vermutet (Back et al. 1994, Somjen 2001). Diese pathologischen DC-Veränderungen werden als „periinfarct depolarizations“ und „cortical spreading depressions“ bezeichnet (Dreier 2011). Prinzipiell wäre die Detektion pathologischer DC-Phänomene von prognostisch-therapeutischer Bedeutung in der klinischen Neurologie, da drohende sekundäre Verschlechterungen nach großen kortikalen Infarkten, Subarachnoidalblutung oder Hirntraumata frühzeitiger erkannt und therapeutisch optioniert werden könnten (Dreier et al. 2006).

Die Detektierung von physiologischen oder pathologischen DC-Phänomenen ist in der klinischen Praxis jedoch nicht etabliert. Es gibt nur begrenzte Studien zu DC-Phänomenen

am Menschen mit Schädelhirn-Traumata oder malignen ischämischen Hirninfarkten, die ein am Läsionsort eingebrachtes invasives DC-EEG-Monitoring nutzen (Majewsky et al. 1996, Strong et al. 2002, Dreier et al. 2006). Die einzigen nichtinvasiven Messmethoden zur Darstellung von DC-Signalen sind die DC-Elektroenzephalographie und die DC-Magnetenzephalographie. Beide Verfahren waren in den vergangenen Jahren jedoch nur eingeschränkt nutzbar aufgrund starker Artefaktüberlagerungen, die um ein Vielfaches höher als die zu messenden Signale waren. Erst die technischen Entwicklungen im letzten Jahrzehnt erlaubten eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses im DC-Bereich. Seither zeigten mehrere elektroenzephalographische und magnetenzephalographische Studien, dass auch nicht-invasiv kortikale DC-Aktivierung mit hinreichender Signalqualität darstellbar ist (Cohen 1969, Mackert et al. 1999, Mackert et al. 2001, Leistner et al. 2009, Vanhatalo et al. 2005). Eine etablierte klinische Anwendung der nicht-invasiven Messmethoden existiert jedoch bisher nicht.

1.1.2. Magnetenzephalographie

In den vorliegenden Arbeiten wurde die Methode der DC-Magnetenzephalographie genutzt, um nicht-invasiv neuronale DC-Signale beim Menschen darzustellen. Die DC-Magnetenzephalographie erfasst zerebrale DC-Magnetfelder, die durch Ionenströme neuronaler Aktionspotentiale und postsynaptischer Potentiale generiert werden. Die funktionelle Änderung des zerebralen DC-Magnetfeldes liegt im Bereich von Femto-Tesla, also um mehrere Größenordnungen kleiner als das des Erdmagnetfeldes oder magnetischer Störquellen. Die DC-Magnetenzephalographie benötigt deshalb zum einen hochempfindliche Sensoren und zum anderen eine starke Abschirmung gegen die Außenwelt. Als hochempfindliche Sensoren werden sogenannte SQUIDs (superconducting quantum interference device) verwendet, zur Abschirmung der Außenwelt dienen magnetische Kammern, die innenseitig aus rein nichtmagnetischen Materialien bestehen. Innerhalb der abgeschirmten Kammern trägt ein sogenannter Dewar die SQUIDS, die durch ständige

Kühlung mit flüssigem Helium im funktionsfähigen (supraleitenden) Zustand gehalten werden.

Für den Großteil der Untersuchungen wurde eine *modulations-basierte DC-Messtechnik* der Messkammer der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin mit Standort Charité, Campus Benjamin Franklin, verwendet. Bei dieser Messtechnik wurde ein horizontal beweglicher Lagerungstisch mit hydraulischem Antrieb verwendet (erstbeschrieben durch Cohen; Cohen 1969). Vereinfachend transformierte die horizontale Modulation die DC-Felder des Kopfes von der DC-Frequenz zur Modulationsfrequenz von 0,4 Hz, wo das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich höher ist (Wuebbeler et al. 2000, 1998). Die Signalauswertung konnte angepasst schmalbandig erfolgen und damit das sogenannte „äußere Störrauschen“ reduzieren (im Detail: Wuebbeler et al. 2000, 1998). In einem anschließenden Analyseverfahren wurden mittels blinder Quellentrennung (“independent component analysis”) die DC-Feldkomponenten identifiziert und charakterisiert (im Detail: Wuebbeler et al. 2000, 1998). Die qualitative und quantitative Analyse der DC-Signale beschrieb Amplitudenstärke, räumliches Feldmuster und Zeitverlauf. Auf Grund der Modulationsfrequenz von 0,4 Hz betrug die maximale Zeitauflösung 2,5 Sekunden (für detailliertere Beschreibung: Wuebbeler et al. 1998, Wuebbeler et al. 2000, Sander et al. 2007a, 2007b).

Für einen Teil der Untersuchungen stand eine *unmodulierte DC-Messtechnik* der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin zur Verfügung. Der verwendete Magnetisch Schirmende Raum BMSR-2 der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt mit Standort Berlin Charlottenburg weist eine weltweit einzigartig hohe Schirmwirkung auf und bietet damit die Möglichkeit, ein unmoduliertes Breitband-MEG mit einer Frequenzbandbreite von 0 Hz bis 10 kHz aufzuzeichnen (Sander et al. 2010). Die Zeitauflösung liegt hierbei im Millisekundenbereich und erlaubt damit auch die Untersuchung schneller Aktivierungsdynamiken (Sander et al. 2010).

1.1.3. Standardisiertes motorisches Aktivierungsparadigma

Alle DC-Messungen erfolgten über dem primär motorischen Kortex. Als motorisches Standard-Aktivierungsparadigma für alle Untersuchungen wurden einfache Fingerbewegungen (Flexions-Extensions-Bewegungen) verwendet. Fingerbewegungen sind auch in der funktionellen Bildgebungsliteratur ein Standard-Paradigma. Aus hämodynamisch basierten Studien ist bekannt, daß verschiedene Modalitäten von Fingerbewegungen, wie Komplexität und Frequenz, einen Einfluss auf die Stärke der Aktivierung des motorischen Kortex haben (Catalan et al. 1998, Jancke et al. 1998, Kutz-Buschbeck et al. 2003).

1.1.4. Fragestellung

Im ersten Teil der Arbeiten ging es um die prinzipielle Erfassbarkeit und Validierung nicht-invasiv gemessener, motorisch-induzierter DC-Signale über dem primär motorischen Kortex mittels DC-Magnetenzephalographie. Auch nicht-neuronale DC-Signale, wie durch pH-Wert-Veränderungen oder Hyperventilation verursacht, können ähnliche Größenordnungen wie neuronal generierte DC-Signale erreichen und diese überlagern (Voipio et al. 2003). Zentrale Frage war deshalb, ob mittels der DC-Magnetenzephalographie modalitätsspezifische Charakteristika von Stimulationsparadigmen darstellbar sind, die bei unspezifischen DC-Signalen nicht zu erwarten wären. Deshalb wurden in den Arbeiten verschiedene Stimulationscharakteristika verwendet (einfache versus komplexe Fingerbewegungen, langsame versus sehr langsame Fingerbewegungen und motorische versus akustische Stimuli) und hinsichtlich der generierten und erfassten DC-Signale verglichen.

1.2. Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie

1.2.1. Neuro-vaskuläre Kopplung

Jede neuronale Aktivierung erfordert Energie in Form von Adenosintriphosphat. Dieses wird initial durch anaerobe Glykolyse synthetisiert und nachfolgend durch aeroben Glukosemetabolismus, welcher Sauerstoff benötigt. Die Bereitstellung von Glukose und Sauerstoff erfolgt durch den zerebralen Blutfluss (Pashley and Freemann 2008). Während die Anstiege von zerebralem Blutfluss und Glukoseverbrauch parallel verlaufen, steigt der Sauerstoffverbrauch weniger an als der zerebrale Blutfluss. Es kommt konsekutiv zu einem Anstieg von Sauerstoff in Blut und zerebralem Gewebe (lokaler Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin und Abfall von deoxygeniertem Hämoglobin) (Pashley and Freemann 2008).

In gesundem Gehirngewebe sind dabei Änderungen der neuronalen Aktivität eng an Änderungen des Blutflusses, Blutvolumens und der Blutoxygenierung gebunden (Iadecola 2004, Girouard et al. 2006, Roy and Sherrington 1890). Dieses Phänomen wird Neuro-vaskuläre Kopplung genannt. Neuro-vaskuläre Kopplung ist damit ein Schlüsselmechanismus der Funktionsfähigkeit des zerebralen Mechanismus. Dabei wird vereinfachend ein weitgehend lineares Kopplungsverhalten angenommen (Heeger and Ress 2002, Li and Freeman 2007, Logothetis et al. 2001, Rees et al. 2000). Mehrere Studien weisen jedoch auf Nicht-Linearitäten des neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens hin (Norup Nielsen and Lauritzen 2001, Devor et al. 2003, Sheth et al. 2004, Logothetis et al. 2001). Da es keine etablierten nicht-invasiven Methoden zur kombinierten Messung von sowohl neuronalem, als auch vaskulärem Signal gibt, sind neuro-vaskuläre Kopplungs-Mechanismen bisher nur unzureichend untersucht.

1.2.2. Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie

Zur Untersuchung neuro-vaskulärer Kopplungs-Charakteristika kombinierten wir die Messmethode der Magnetenzephalographie mit der hämodynamisch-basierten Messmethode der Nahinfrarot-Spektroskopie. Während das Nahinfrarot-Messgerät (Wabnitz et al. 2010) ausserhalb der magnetisch geschirmten MEG-Kammer stand, waren die a-magnetischen Sende- und Detektorfaserbündel mittels einer Spezialvorrichtung innerhalb der Kammer am Probanden positioniert. Die kombinierte Messtechnologie ermöglichte die simultane nicht-invasive Erfassung neuronal basierter und hämodynamisch-basierter Messsignale (Abbildung 1).



Abbildung 1a: Magnetisch Schirmender Raum (BMSR-2) der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, Standort Berlin Charlottenburg (siehe auch <http://www.ptb.de>).

1b: Probandenkopf unter dem MEG-Sensor auf einem Vakuumkissen stabilisiert, am Probandenkopf fixierte NIRS-Faserbündel, am Probandenkörper fixierte Sensoren zur Erfassung von Lidschlag, Herzschlag, Atmung und Muskelaktivität.

1.2.3. Nahinfrarot-Spektroskopie

Die *Nahinfrarot-Spektroskopie* nutzt vereinfacht Licht im nahinfraroten Bereich (650 - 950 nm), das die oberflächlichen Gewebeschichten des Kopfes durchdringen kann. Mittels a-

magnetischen Lichtleitfasern wurde das nahinfrarote Licht von den Lichtquellen zum Eintrittsort am Kopf gebracht und am drei Zentimeter entfernten Austrittsort von magnetischen Detektor-Faserbündeln wieder aufgefangen (im Detail: Wabnitz et al. 2010, Sander et al. 2010, 2007a, 2007b). Oxygeniertes und deoxygeniertes Hämoglobin weisen im nahinfraroten Spektralbereich charakteristische Absorptionsspektren auf, die spektroskopisch differenziert werden können (Obrig 2002). Durch Bestimmung der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin können Rückschlüsse auf das vaskuläre Signalverhalten gezogen werden (Obrig 2002, Jobsis 1977, Cope and Delpy 1988, Chance 1991).

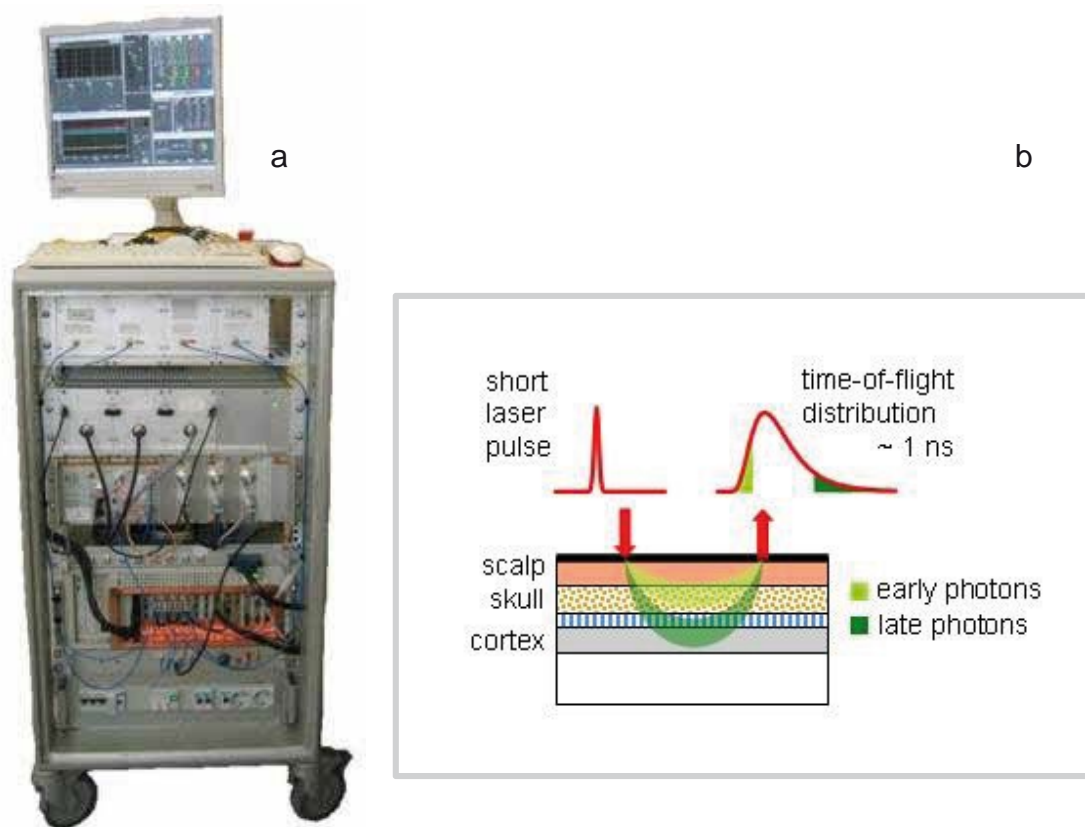


Abbildung 2a: NIRS-Messgerät der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt, 2b: Prinzip der Tiefenauflösung (siehe auch <http://www.ptb.de>).

Für einen Teil der Arbeiten wurde dabei die Methode der *zeitaufgelösten Nahinfrarot-Spektroskopie (time-resolved NIRS, tr-NIRS)* verwandt (Abbildung 2). Bei der zeitaufgelösten

Nahinfrarot-Spektroskopie werden kurze Laserimpulse über eine Lichtleitfaser zum Kopf gebracht. Die Photonen, die das Gewebe nach Streuung wieder verlassen, werden mit einem optischen Faserbündel gesammelt und einem Detektor zugeführt (Wabnitz und Macdonald, <http://www.ptb.de>, Wabnitz et al. 2010). Eine zeitkorrelierte Einzelphotonenzählung ermittelt die Laufzeit jedes Photons. Da die Laufzeitverteilung von den optischen Eigenschaften des durchlaufenen Gewebes abhängt, kann eine zeitaufgelöste Analyse erfolgen: Photonen mit kurzen Laufzeiten („early photons“) waren weniger tief im Gewebe als Photonen mit langen Laufzeiten („late photons“). So kann die Eindringtiefe variiert und eine Separation von oberflächlichen, systemisch bedingten Signaländerungen und zerebralen Signalen erreicht werden (Wabnitz und Macdonald, Wabnitz et al. 2010).

1.2.4. Fragestellung

Es wurde in Kooperation mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt eine Messtechnologie verwendet, die in dieser Kombination innovativ und weltweit einzigartig ist. Prinzipiell untersuchten wir die Anwendbarkeit und Validität der nicht-invasiven kombinierten Messtechnologie am Beispiel der Aktivierung des motorischen Kortex durch Fingerbewegungen. Die kombinierte Messtechnologie wurde genutzt, um Basischarakteristika des neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens bei motorischer Aktivierung zu beschreiben.

1.3. DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Hirninfarkt

1.3.1. Funktionelle Wiederherstellung nach ischämischem Hirninfarkt

Der ischämische Hirninfarkt ist eine der Hauptursachen für bleibende körperliche Behinderung. Die funktionelle Wiederherstellung nach Hirninfarkt hängt von verschiedenen Faktoren ab wie Patientenalter, Größe der ischämischen Läsion und Lokalisation der Läsion. Dennoch gibt es eine intraindividuell sehr variable Restitution trotz initial gleicher klinischer Symptomatik oder gleichen Läsions-Charakteristika (Tecchio et al. 2007). Diese Variabilität der funktionellen Erholung ist abhängig von individuellen adaptiven und kompensatorischen Prozessen innerhalb des affizierten Netzwerkes. Es ist nicht möglich, die potentielle zerebrale Reorganisation und damit individuelle Erholung durch klinische Beobachtung allein vorherzusagen. So ist es im jeweiligen Einzelfall unklar, wie lange beispielhaft rehabilitative Maßnahmen angezeigt sind, da geeignete funktionelle Messparameter fehlen. So gibt es Beobachtungen, daß individuell rehabilitative Maßnahmen weit jenseits der üblichen Therapiedauer noch nach Jahren effektiv und funktionsverbessernd sein können (Cauraugh and Kim 2003).

Ein Schlüsselmechanismus der funktionellen Wiederherstellung könnte das Ausmaß der Schädigung der neuro-vaskulären Kopplung sein (Girouard and Iadecola 2006). Während im gesunden Hirngewebe neuronale Aktivität eng an Änderungen des Blutflusses gebunden ist (Iadecola et al. 2004, Girouard and Iadecola 2006), ist bei Hirninfarktpatienten nur wenig bekannt, ob und in welchem Ausmaß neuro-vaskuläres Kopplungsverhalten durch verschiedene Arten von Läsionen beeinträchtigt ist (Rossini et al. 2004).

1.3.2. Pathologische DC-Aktivität bei ischämischem Hirninfarkt

Aus invasiven Studien mittels EEG-Streifenelektroden am ischämischen Läsionsort konnte gezeigt werden, daß in der postakut-Phase auftretende pathologische DC-Aktivität (wie „perinfarct depolarisations“ und „spreading depressions“) negativ prognostische Marker der funktionellen Erholung sind (Mayevsky et al. 1996, Strong et al. 2002) und mit einer signifikanten Verschlechterung assoziiert sind (Dreier et al. 2006, Dohmen et al. 2008, Strong et al. 2007). Das gehäufte Auftreten pathologischer DC-Aktivität am ischämischen Läsionsort leitete jeweils eine Phase der verzögerten und fortschreitenden klinischen Verschlechterung ein (Dreier et al. 2006). Dabei war die pathologische DC-Aktivität durch Massendepolarisationen von Neuronen verursacht, die eine große DC-Potentialänderung verursachten, und damit gut charakterisierbar und detektierbar waren. Die frühe Detektion dieser pathologischen DC-Signale würde es erlauben, eine drohende klinische Verschlechterung vor Auftreten zu erkennen und therapeutisch oder sogar präventiv entgegenzusteuern (Dreier et al. 2006).

Bisher gibt es jedoch keine nicht-invasive DC-Monitoringmethode für Patienten mit Hirninfarkt, die keinen neurochirurgischen Eingriff (und damit invasiven Zugangsort einer intrakraniellen Detektionsmöglichkeit) haben. Der Goldstandard zur Erfassung von pathologischer Infarkt-assoziiertes DC-Aktivität ist die intrakortikale tierexperimentelle Ableitung mittels Mikroelektroden. Auch eine nicht-invasive kombinierte neuro-vaskuläre Messtechnologie ist bisher nicht etabliert.

1.3.3. Fragestellung

Unsere Voruntersuchungen an gesunden Probanden zeigten, dass die DC-Magnetoenzephalographie valide und reproduzierbar nicht-invasiv beim gesunden Probanden aktivierungs-gebundene physiologische DC-Signale messen kann. Patienten

nach Hirninfarkt sind jedoch weniger kooperationsfähig und damit erschwerter untersuchbar. Es wurde untersucht, ob die DC-Magnetenzephalographie auch bei Patienten mit Hirninfarkt prinzipiell anwendbar ist. Dabei wurde auch der Frage nachgegangen, ob langandauernde DC-Aktivierung valide messbar ist. Prognostisch könnte die DC-Magnetenzephalographie damit als nicht-invasives longitudinales Messinstrument funktioneller Erholung bzw. als postakutes Monitoringinstrument pathologischer DC-Phänomene eingesetzt werden.

Gleicherweise sollte die Validität der kombinierten Messmethodik von modulations-basierter DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten nach ischämischem Hirninfarkt geprüft werden. Diese nicht-invasive Messtechnik könnte postischämische Veränderungen neurovaskulärer Kopplung und deren Reorganisation in Bezug zum klinischen Verlauf charakterisieren.

1.4. Linearität und Nichtlinearität neuro-vaskulärer Kopplung bei gesunden jungen und alten Probanden

1.4.1. Linearität und Nicht-Linearität neuro-vaskulärer Kopplung

Funktionelle Kernspintomographie ist eine breit eingesetzte hämodynamisch-basierte Messmethode, um indirekt neuronale Aktivierung darzustellen (D'Esposito et al. 2003). Trotz der steigenden Nutzung sind ihre Wirkprinzipien noch nicht endgültig verstanden (Heeger and Ress 2002, Logothetis 2008). Die BOLD-basierte (blood-oxygen-level-dependent (BOLD) funktionelle Kernspintomographie basiert auf der neurovaskulären Kopplung (Attwell et al. 2010). Durch den während neuronaler Aktivierung angestoßenen überkompensatorischen Anstieg des zerebralen Blutflusses ist lokal deoxygeniertes Hämoglobin erniedrigt und oxygeniertes Hämoglobin erhöht. Damit wird das konventionelle MRT-BOLD-Signal positiv, welches das Verhältnis von nicht-paramagnetischem oxygeniertem Hämoglobin zu paramagnetisch deoxygeniertem Hämoglobin widerspiegelt (Ogawa and Lee 1990, 2000). Vereinfachend wird für die Auswertung der funktionellen Kernspintomographie ein weitgehend lineares neuro-vaskuläres Kopplungsverhalten mit einer Prädiktion der neuronalen Aktivität aus dem BOLD-Signal angenommen (Boynton et al. 1996, Heeger and Ress 2002). Obwohl diese Annahme sich als effizient erwiesen hat, ist ihre generelle Validität in Frage gestellt durch Studien, die Nicht-Linearitäten der neuro-vaskulären Interaktion beschrieben (Devor et al. 2003, Sheth et al. 2004).

Neben den physiologischen Nicht-Linearitäten des neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens werden auch Nicht-Linearitäten durch den Alterungsprozess oder durch zerebro-vaskuläre Erkrankungen vermutet (Girouard and Iadecola 2006). Zusammenfassend gibt es potentiell physiologische sowie einflussnehmende andere Faktoren, die Nicht-Linearitäten neuro-vaskulärer Kopplung induzieren. Diese hätte einen Einfluss auf die Validität funktioneller kernspintomographischer Untersuchungen.

1.4.2. Fragestellung

Für die Messungen wurde die nicht-modulierte DC-Messtechnik der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt genutzt. Diese ermöglichte auf Grund ihrer einzigartig hohen Schirmung eine Breitband-Magnetenzephalographie (DC bis 100 Hz) mit einer Zeitauflösung im Millisekundenbereich. Die nicht-modulierte DC-Magnetenzephalographie wurde mit einer zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie kombiniert, um motorisch-induzierte neuro-vaskuläre Kopplungsphänomene bei gesunden jungen und alten Probanden zu untersuchen. Das Hauptaugenmerk wurde dabei auf Linearitäten bzw. potentielle Nicht-Linearitäten des zeitlichen und amplitudinalen neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens gelegt.

2. Ergebnisse

2.1. DC-Magnetenzephalographie

2.1.1. *Tonic neuronal activation during simple and complex finger movements analyzed by DC-magnetoencephalography. Neuroscience Letters, 2006;394: 42-47.*

Leistner S, Wuebbeler G, Trahms L, Curio G, Mackert BM.

<http://dx.doi.org/10.1515/BMT.2011.002>

Fingerbewegungen sind das Standardparadigma hämodynamisch-basierter Messmethoden zur Untersuchung des motorischen Kortex. Dabei werden Bewegungscharakteristika wie Komplexität und Frequenz als Hauptdeterminanten der Aktivierung beschrieben (Catalan et al. 1998, Jancke et al. 1998). In der vorliegenden Arbeit wurden Charakteristika der kortikalen neuronalen Aktivierung während Fingerbewegungen verschiedener Komplexität mittels modulationsbasierter Magnetenzephalographie untersucht. Einfache Fingerbewegungen (Flexions-Extensions-Bewegung) und komplexe Fingerbewegungen (determinierte Bewegungssequenz) wurden über 60 Minuten Messdauer mittels modulationsbasierter Magnetenzephalographie aufgezeichnet. Ein zusätzliches sensorisches Stimulationsparadigma (elektrische Stimulation des Nervus medianus) diente der Untersuchung somatosensorischer Afferenzen. Im Ergebnis zeigten sich reproduzierbar erfassbar bewegungsbezogene DC-MEG-Amplituden sowohl während einfacher, als auch während komplexer Fingerbewegungen über dem primär motorischen Kortex. Diese zeigten einen signifikanten, aktivierungsbezogenen raschen Signalanstieg, stabile Amplitudenniveaus während der gesamten Aktivierungsdauer und einen über 5-10 Sekunden verzögerten Aktivierungsabfall nach Beendigung der Fingerbewegung. Bei allen Probanden war die neuronale DC-Aktivierungsstärke während komplexer Fingerbewegungen stärker als während einfacher Fingerbewegungen. Auch die räumlichen DC-Feldquellen waren differenzierbar zwischen einfachen und komplexen Fingerbewegungen sowie abgrenzbar zum sensorisch-induzierten DC-Feld während der N. medianus Stimulation.

2.1.2. Combined MEG and EEG methodology for non-invasive recording of infraslow activity in the human cortex. *Clinical Neurophysiology*, 2007;118: 2774-2780.

Leistner S, Sander T, Burghoff M, Curio G, Trahms L, Mackert BM.

<http://dx.doi.org/10.1016/7j.clinph.2007.08.015>

In dieser Studie wurde untersucht, ob DC-Magnetenzephalographie die Differenzierung verschiedener Frequenzen von Fingerbewegungen erlaubt. Eine kombinierte Messtechnik von modulationsbasiertem DC-MEG und DC-EEG wurde benutzt, um langsame (1.5-2.0 Hz) und sehr langsame (0.5-0.7 Hz) Fingerbewegungen zu untersuchen. DC-MEG und DC-EEG sind dabei sensitiv zu verschiedenen ausgerichteten Orientierungen von Quellen: das DC-MEG ist insensitiv für radial und sensitiv für tangential zur Schädeloberfläche ausgerichtete Dipole, umgekehrt ist das EEG sensitiv für radiale, nicht aber tangential orientierte Dipolquellen. Im Ergebnis der Arbeit riefen sowohl langsame, als auch sehr langsame Fingerbewegungen stabile, bewegungsassoziierte magnetische Feld- bzw. elektrische Potential-Veränderungen hervor. Beide liefen weitgehend parallel und korrelierten signifikant, was auf eine synchrone Aktivierung tangential ausgerichteter Quellen (Brodmann Areal 4) und radial ausgerichteter Quellen (Brodmann Areal 6) hinwies. Die Stärke der Feld- und Potential-Amplituden war signifikant stärker während langsamer verglichen mit sehr langsamen Fingerbewegungen. Die Studie bestätigte zum einen die technische Möglichkeit der kombinierten nichtinvasiven Messung magnetischer Felder und elektrischer Potentiale im DC-Bereich. Zum anderen bestätigten beide Messmethoden Ergebnisse hämodynamisch-basierter Studien einer stärkeren neuronalen Aktivierung durch schnelle im Vergleich zu langsamen Fingerbewegungen (Jancke et al. 1998). Dies wird durch eine Rekrutierung von mehr motorischen Einheiten, aber auch eine stärkere neuronale Anstrengung zur Koordinierung der individuellen Komponenten der schnelleren Bewegung vermutet (Jancke et al. 1998, Toma et al. 2002). Zusätzlich konnten in der Studie reproduzierbar nicht-neuronale Hyperkapnie-induzierte Feldveränderungen mit charakteristischem Feldmuster von den motorisch-evozierten Feldveränderungen abgegrenzt werden, was die neuronale Basis der mittels DC-MEG gemessenen Signalveränderungen unterstreicht.

2.1.3. Magnetoencephalography discriminates modality-specific infraslow signals less than 0.1 Hz. *Neuroreport*. 2010; 21:196-200.

Leistner S, Sander TH, Wuebbeler G, Link A, Elster C, Curio G, Trahms L, Mackert BM.

<http://dx.doi.org/10.1097/WNR.Ob013e328335b38b>

Verschiedene physiologische und pathophysiologische zerebrale Phänomene weisen Zeitverläufe im Sekunden bis Stundenbereich mit Maxima im 0 bis 1 Herz-Bereich (DC-Bereich) auf. Unter physiologischen Konditionen entspringen sie aus neuronaler synaptischer Aktivität und Gliazellpotentialen und reflektieren generelle Veränderungen der kortikalen Erregbarkeit. Die Studie zielte darauf ab, die neuronale Basis der mittels DC-MEG gemessenen Potentiale zu validieren und fragte, ob die DC-Magnetenzecephalographie verschiedene, quasi simultane modalitätsspezifische neuronale Aktivierungen, die in verschiedenen neuronalen Arealen generiert werden, unterschiedlich charakterisieren kann. Es wurde ein Stimulationsparadigma verwendet, bei dem ein motorisches Aktivierungsparadigma (Fingerbewegungen) und ein auditorisches Stimulationsparadigma (Hören von Klaviermusik) ineinander verschachtelt wurden. Es gelang beide Signalcharakteristika reproduzierbar zu trennen, darzustellen und zu analysieren. Beide Modalitäten zeigten ähnliche Aktivierungscharakteristika mit stabilen aktivierungsbezogenen Potentialveränderungen. Im Vergleich erbrachte die motorische Aktivierung eine amplitudenstärkere Aktivierung als die auditorische Aktivierung sowie ein differentes räumliches Feldmuster, das sich jeweils auf den primär motorischen Kortex bzw. auf den primär auditorischen Kortex reproduzieren ließ. Die amplitudinalen Differenzen wurden durch anatomische Unterschiede, aber auch unterschiedliche Abstände zum MEG-Sensor erklärt, da der mehr temporal und tiefer liegende auditorische Kortex einen größeren Sensorabstand aufwies. Die Ergebnisse zeigten, dass verschieden generierte kortikale DC-Signale mittels DC-Magnetenzecephalographie diskriminiert werden konnten und unterstreichen den neuronalen Ursprung der mittels DC-MEG gemessenen Signale.

2.2. Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie

2.2.1. Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy. Neuroimage, 2008; 39:979-986.

Mackert BM, Leistner S, Sander T, Liebert A, Wabnitz H, Burghoff M, Trahms L, Macdonald R, Curio G.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.09.037>

Es wurde die technische Machbarkeit der kombinierten nichtinvasiven Messtechnik von modulationsbasiertem DC-MEG und zeitaufgelöster (tr) NIRS untersucht. Ziel der Studie war weiterhin, das physiologische Zusammenspiel von neuronaler und vaskulärer Signalantwort mit einer Zeitauflösung im Sekundenbereich zu messen. Als motorisches Aktivierungsparadigma diente ein einfaches Finger-Flexions-Paradigma. DC-MEG und tr-NIRS wurden über dem motorischen Kortex gemessen. Im Ergebnis wurden mittels beider Methoden simultan stabile aktivierungsbezogene Signale über dem motorischen Kortex aufgezeichnet. Die DC-Felder folgten eng den motorischen Aktivierungsperioden mit raschem Signalanstieg, stabilen Aktivierungsamplituden während der Bewegung und leicht verzögerten Signalabfall nach Aktivierungsende. Die simultan aufgezeichneten NIRS-Signale zeigten ähnliche Signaländerungen (signifikanter Abfall von [deoxy-Hb] und Anstieg von [oxy-Hb]), waren in Hinblick auf die Konzentrationsnormalisierungen nach Bewegungsende jedoch deutlich verlangsamt – in einem Bereich von mehreren Sekunden. Diese Verzögerung der vaskulären Antwort im Vergleich zur neuronalen Antwort fand sich in Einklang mit den Ergebnissen invasiver Studien (Logothetis et al. 2001, Sheth et al. 2004) und ist möglicherweise durch lokale Vasodilatation bedingt (Takano et al. 2006). Zusammenfassend erlaubten das Signal-Rausch-Verhältnis und die Stabilität der aufgezeichneten Signale die Dynamik und Interaktion neuronaler und vaskulärer Signale reproduzierbar aufzuzeichnen. Dabei konnte das neuro-vaskuläre Signalverhalten nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ erfasst werden.

2.3. DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Hirninfarkt

2.3.1. Differential Infraslow (<0.1 Hz) Cortical Activations in the Affected and Unaffected Hemispheres From Patients With Subacute Stroke Demonstrated by Noninvasive DC-Magnetoencephalography. Stroke, 2009;40:1683-1686.

Leistner S, Sander T, Wachs M, Burghoff M, Curio G, Trahms L, Mackert BM.

<http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.536110>

Die Untersuchung von Patienten nach Hirninfarkt ist differenzierter als von gesunden Probanden, insbesondere ungewollte Kopf- und Augenbewegungen können die MEG-Aufzeichnung stören. Frage der vorliegenden Studie war die prinzipielle Untersuchbarkeit von Patienten mit Hirninfarkt durch DC-Magnetenzephalographie. Es wurden 6 Patienten mit subakutem ischämischen Hirninfarkt und konsekutiver Parese des Armes mittels modulations-basierter DC-MEG über dem betroffenen und nicht-betroffenem primär motorischen Kortex untersucht. Als motorisches Aktivierungsparadigma dienten einfache Flexionsbewegungen der Hand. Bei allen untersuchten Patienten konnten signifikante bewegungsassoziierte DC-Feldveränderungen aufgezeichnet werden. Darüber hinaus fanden sich signifikant amplitudengeminderte DC-Signale über den jeweils betroffenen Hemisphären - unabhängig von dem jeweiligen mittels Elektromyographie ermittelten Kraftgrad der Hand. Die Amplitudenminderung war bei kortikalen Infarkten stärker ausgeprägt als bei subkortikalen Infarkten, vermutlich durch das größere affizierte kortikale Netzwerk und seine Projektionen. Die räumlichen bewegungsassoziierten Muster der nichtbetroffenen Hemisphären zeigten dipolare Strukturen, während sich über den betroffenen Hemisphären ein deformiertes Muster zeigte. Die Studie zeigte die prinzipielle Untersuchbarkeit von Patienten mit Hirninfarkt durch DC-Magnetenzephalographie. Damit steht ein potentielles Messinstrument auch zur Untersuchung von pathologischen DC-Phänomenen (zum Beispiel cortical spreading depolarizations in der Akutphase), aber auch zum longitudinalen Monitoring der funktionellen neuronalen Erholung (in der Rehabilitationsphase) zur Verfügung.

2.3.2. Non-invasive simultaneous recording of neuronal and vascular signals in subacute ischemic stroke. *Biomed Tech (Berl)*. 2011 Apr;56(2):85-90.

Leistner S, Sander-Thoemmes T, Wabnitz H, Moeller M, Wachs M, Curio G, Macdonald R, Trahms L, Mackert BM.

<http://dx.doi.org/10.1515/BMT.2011.002>

Nach einem Hirninfarkt ist die klinische individuelle Erholung sehr variabel und oft unabhängig von initialem klinischen oder bildmorphologischen Befund. Sekundäre Verschlechterungen sind ein bekanntes klinisches Phänomen. Als ein wichtiger pathologischer Schlüsselmechanismus wird eine gestörte neuro-vaskuläre Kopplung vermutet, da nur in gesundem Gewebe Änderungen der neuronale Aktivität an adäquate Änderungen von Blutfluss, Blutvolumen und Blutoxygenierung gebunden sind (Pashley and Freemann 2008, Girouard et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob neuronale und vaskuläre Aktivierung simultan mittels kombinierter modulations-basierter DC-MEG und mehrkanaliger NIRS bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt und konsekutiver Armparese untersuchbar sind. Als Aktivierungsparadigma dienten selbstgetriggerte einfache Flexionsbewegungen der Hand. Im Ergebnis konnten sowohl signifikante aktivierungsbezogene neuronale, als auch vaskuläre Signalveränderungen gemessen werden. Beide Signale zeigten ein relativ rasches bewegungsbezogenes Anstiegsverhalten, stabile Amplituden während der motorischen Aktivierungsdauer und einen im Vergleich zum Anstieg leicht verzögert verlaufenden Signalabfall. Im Vergleich beider Signalspuren fand sich eine schnellere Dynamik der neuronalen Antwort: das 50% Level der maximalen Amplitude wurde um mehrere Sekunden früher als das der vaskulären Antwort erreicht. Die neuronalen Signale zeigten über der vom Hirninfarkt betroffenen Hemisphäre im Vergleich mit der nicht-betroffenen Hemisphäre eine signifikante Amplitudenminderung. Eine signifikante Amplitudenminderung des vaskulären Signales fand sich nicht. Zusammenfassend erlaubte die nichtinvasive kombinierte Messtechnik prinzipiell das simultane nichtinvasive Monitoring von neuronalem und vaskulärem Signal, darüber hinaus fanden sich Nichtlinearitäten des neuro-vaskulären Verlaufes.

2.4. Linearität und Nicht-Linearität neuro-vaskulärer Kopplung bei gesunden jungen und alten Probanden

Funktionelle Bildgebungsmethoden, wie das funktionelle MRT, stellen neuronale Aktivierung indirekt über hämodynamische Veränderungen dar. Vereinfachend wird dabei von einem weitgehend linearen neuro-vaskulären Kopplungsverhältnis ausgegangen. Verschiedene Studien weisen jedoch auf Nicht-Linearitäten hin (Devor et al. 2003, Sheth et al. 2004). In dieser Arbeit wurde die nicht-modulierte Breitband-DC-Magnetenzephalographie (BMR2) mit der zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie kombiniert. Untersucht wurden junge und alte Probanden, die ein motorisches Fingerbewegungsparadigma mit zwei Komplexitätsgraden (einfach und komplex) ausführten (Geisler 2013). Im Ergebnis konnten erstmals nichtinvasiv neuronale und vaskuläre Signale mit einer hohen Zeitauflösung (20 Millisekunden) dargestellt werden (Abbildung 3).

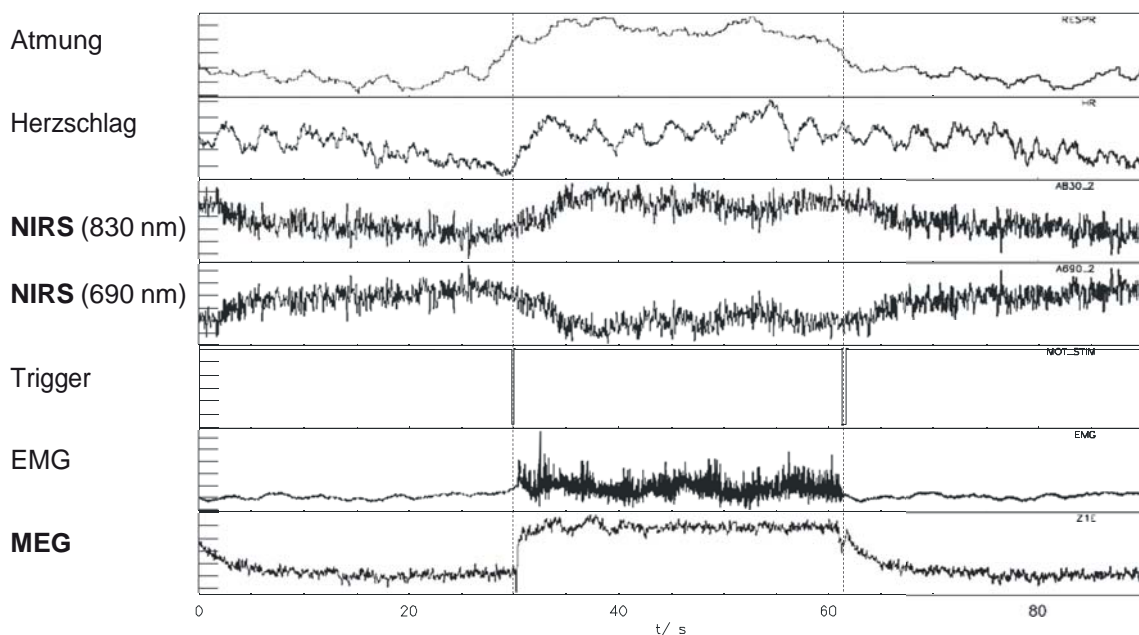


Abbildung 3: kombinierte Messtechnologie mit hoher Zeitauflösung

Die vertikalen Linien markieren den 30-sekündigen Aktivierungszeitraum. Die Elektromyographie (EMG) zeigt den tatsächlichen Start und das Ende der Fingerbewegungen. Die hohe Zeitauflösung zeigt eindrucksvoll den raschen Signalanstieg des MEG-Signales und die langsamere Änderung der NIRS-Signale zu Beginn der Aktivierungsperiode. Auch nach Beendigung der Aktivierung ist die Änderung des NIRS-Signales langsamer als beim MEG-Signal.

Die neuronalen und vaskulären Aktivierungsanstiege folgten stabil den motorischen Aktivierungsperioden und verliefen weitgehend parallel. Während einfacher Fingerbewegungen waren die neuronale und vaskuläre Aktivierungsstärke bei jungen und alten Probanden annähernd gleich stark ausgeprägt, es fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Während komplexer Fingerbewegungen stiegen bei jungen Probanden die neuronalen und vaskulären Amplituden signifikant an verglichen mit einfachen Fingerbewegungen. Bei älteren Probanden führten die komplexen Fingerbewegungen nicht zu einer signifikanten neuronalen Amplitudenzunahme, aber zu einer signifikanten vaskulären Amplitudenzunahme (Abbildung 4). Die Ergebnisse zeigten, dass unter bestimmten Konditionen das neuronale und vaskuläre Amplitudenverhalten nicht-linear verlaufen kann und dass die Interpretation funktioneller Bildgebungsbefunde bei älteren Menschen mit Sorgfalt erfolgen muss.

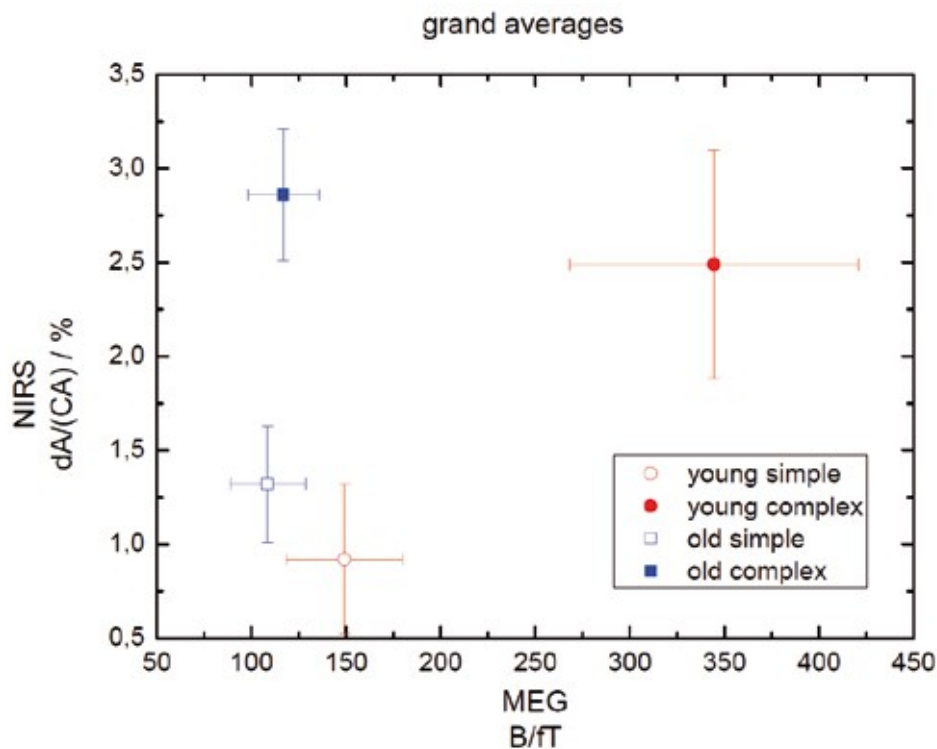


Abbildung 4: „Grand averages“ der NIRS und MEG-Signalamplituden für die Gruppen junger Probanden und älterer Probanden während einfacher versus komplexer Fingerbewegungen.

3. Diskussion

3. 1. DC-Magnetenzephalographie

Es wurde geprüft, ob prinzipiell mittels nicht-invasiver DC-Magnetenzephalographie motorisch-induzierte DC-Signale über dem primär motorischen Kortex reproduzierbar messbar sind. Zusätzlich wurde untersucht, ob Stimulations-spezifische Charakteristika der gemessenen DC-Signale darstellbar sind. Als Stimulations-Paradigmen des primär motorischen Kortex wurden komplexe Fingerbewegungen mit einfachen Fingerbewegungen, langsame Fingerbewegungen mit sehr langsamen Fingerbewegungen und einfache Fingerbewegungen mit einem akustischen Paradigma verglichen.

Die Arbeiten zeigten übereinstimmend, dass mittels nicht-invasiver modulationsbasierter DC-Magnetenzephalographie langanhaltende DC-Aktivierungsverläufe über 30 bis 60 Minuten stabil und reproduzierbar aufzeichnenbar sind. Dies war früher auf Grund starker Artefaktüberlagerungen nur im Sekundenbereich möglich (Picton 1972, Tallgren 2005, Voipio 2003). Die Kombination von hochempfindlichen Sensoren (SQUIDS), einer modulationsbasierten Messtechnik und der Verwendung eines statistischen Verfahrens der blinden Quellentrennung (independent component analysis) erlaubte über die Langzeitstabilität hinaus die Analyse der gemessenen DC-Signale im „single trial“-Verfahren, das heißt ohne eine notwendige Mittelung der Reizantworten (Mackert 2000, Wubbeler et al. 2000, 1998).

Die Arbeiten zeigten darüber hinaus, dass mittels der DC-Magnetenzephalographie Stimulations-spezifische Charakteristika der DC-Signale darstellbar waren. (1) Zum Einen fanden sich differente Amplitudenstärken: Komplexe Fingerbewegungen (verglichen mit einfachen) und langsame Fingerbewegungen (verglichen mit sehr langsamen) waren von stärkeren Amplitudenanstiegen gefolgt. Diese Ergebnisse sind in Einklang mit funktionell bildgebenden Studien, die ebenfalls eine Verstärkung der vaskulären Signalantwort während dieser Fingerbewegungs-Paradigmen zeigten (Catalan et al. 1998, Rao et al. 1993). Beide

Paradigmen erfordern ein komplexeres Zusammenspiel von Bewegungssequenzen, die einer größeren neuronalen Leistung unterliegen und sowohl einer abgestimmteren Feinkoordination als auch einer Hinzuziehung weiterer neuronaler Areale bedürfen (Jancke et al. 1998, Toma et al. 2002).

(2) Zum anderen zeigten sich differente räumliche Feldmuster der stimulations-spezifischen DC-Felder. Vor den eigentlichen motorischen bzw. akustischen DC-Messungen wurden mittels konventioneller AC-Magnetenzephalographie die „N20“ bzw. „N100“ gemessen und dienten als „individuelle anatomische Landmarken“. Die motorisch-bezogenen räumlich rekonstruierten DC-Felder zeigten ein dipolares Muster mit Extrema etwas frontal der N20 gelegen. Die von parietal nach frontal gerichteten Polaritäten sprachen für intrazelluläre Stromflüsse entlang apikaler Dendriten der sulcalen Pyramidenzellen (Lang et al. 1988, Mackert et al. 2001). Da die Oberfläche des primär motorischen Kortex (Area 4) in die Vorderwand des Sulcus centralis gebettet ist, korrespondierten die intrazellulären Flüsse gut zu extrazellulären DC-Negativierungen über dem motorischen Kortex (Mackert et al. 2001). Dabei zeigten die DC-Felder während komplexer Fingerbewegungen Extrema mehr posterior und lateral lokalisiert im Vergleich zu einfachen Fingerbewegungen (Leistner et al. 2006) und während akustischer Stimulation Extrema mehr temporal und inferior lokalisiert im Vergleich zur motorischen Stimulation (Leistner et al. 2010).

(3) Der zeitliche Verlauf der DC-Signale zeigte bei allen Stimulationsaufgaben einen weitgehend redundanten dynamischen Stimulus-bezogenen Verlauf mit einem raschen Anstieg der Signalstärke bei Aktivierungsbeginn, einem weitgehend stabilen Amplitudenniveau während der mehrsekündigen Aktivierungsphase und einem verzögerten Signalabfall nach Ende der Aktivierung. Die langsameren Aktivierungsabfälle sind in Einklang mit Zeitverläufen intrakortikal elektrisch gemessener DC-Potentiale (Urbanics et al. 1978). Möglicherweise reflektiert der verzögerte Abfall regenerative Vorgänge von Neuronen, Astrozyten und des Extrazellulär-Raumes sowie inhibitorische neuronale Aktivität, um den Aktivierungsprozess zu beenden.

Zusammenfassend zeigten die vorgestellten Arbeiten reproduzierbare DC-Signaländerungen, die stimulationsbezogene Charakteristika aufwiesen. Dies stärkt den neuronalen Ursprung der gemessenen DC-Signale, da stimulationsspezifische Amplitudenstärken und Feldmuster bei einer unspezifischen nicht-neuronalen DC-Aktivierung nicht zu erwarten sind. Theoretisch können dennoch nicht-neuronale DC-Signalanteile eingelagert sein. In Vorarbeiten der Arbeitsgruppe konnte jedoch eine Abgrenzung von unspezifischen Hyperventilations-bedingten Feldmustern zu somatosensorisch evozierten DC-Feldmuster gezeigt werden (Carbon et al. 2000). Bestätigend zeigte auch eine tierexperimentelle Arbeit am Rattenmodell während einer Ischämie-Induktion durch Okklusion der Arteria cerebri media ein kongruentes Signalverhalten von simultan erfasstem invasivem elektrischem neuronalem DC-Signal und nicht-invasivem magnetenzephalographischen DC-Signal (Chen et al. 1992).

3.2. Kombinierte DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie

In dieser Arbeit wurde die Anwendbarkeit und Validität einer kombinierten Messtechnologie von modulationsbasierter DC-Magnetenzephalographie und zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie am gesunden Probanden untersucht. Im Ergebnis konnten sowohl das neuronale Signalverhalten mittels DC-Magnetenzephalographie, als auch das vaskuläre Signalverhalten mittels Nahinfrarot-Spektroskopie über 30 Minuten stabil und reproduzierbar aufgezeichnet werden.

Darüber hinaus erlaubten das günstige Signal-Rausch-Verhältnis und die hohe Stabilität der Signalspuren die Interaktion und Dynamik des neuro-vaskulären Signalverhaltens quantitativ und qualitativ zu analysieren (Mackert et al. 2008): (1) Der amplitudinale motorisch-bezogene Signalverlauf von neuronaler und vaskulärer Antwort verlief im Wesentlichen parallel mit einem jeweiligen raschen Signalanstieg zu Beginn der motorischen Aktivierung,

stabilen Amplitudenniveaus während der Aktivierungsdauer und einem gegenüber dem Anstieg leicht verzögerten Amplitudenabfall nach Ende der motorischen Aktivierung.

(2) Bei Vergleich des dynamischen Verhaltens zeigten sich Nicht-Linearitäten des neurovaskulären Signalverhaltens. Sowohl das 50% Level des Aktivierungsmaximums als auch der Aktivierungsabfall wurden bei der neuronalen Aktivierung um mehrere Sekunden früher erreicht als bei der vaskulären Aktivierungsantwort. Diese Nicht-Linearitäten wurden auch in anderen Studien gefunden (Norup Nielsen and Lauritzen 2001, Devor et al. 2003, Sheth et al. 2004) und wurden in einer Folgestudie erneut untersucht (siehe 3.4.).

3.3. DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie bei Patienten mit Hirninfarkt

In diesen Arbeiten wurde die Anwendbarkeit der modulations-basierten DC-Magnetenzephalographie alleinig und kombiniert mit Nahinfrarot-Spektroskopie an Patienten mit subakutem Hirninfarkt erstmals untersucht. Da Patienten eingeschränkter kooperationsfähig sind und eine größere Bewegungsunruhe aufweisen, stand die Auswertbarkeit und die Langzeit-Stabilität der gemessenen DC-Signale im Vordergrund.

Die Arbeiten zeigten im Vergleich zur Untersuchung gesunder Probanden ein deutlich niedrigeres Signal-Rausch-Verhältnis. Dieses war hauptsächlich durch vermehrte ungewollte Bewegungsartefakte sowie einen größeren Kopf-Sensor-Abstand bedingt, da die Patienten eingeschränkter unter dem MEG-Sensor zu positionieren waren. Im Ergebnis konnten bei etwa 60 Prozent der untersuchten Patienten über eine Messdauer von 2 mal 15 Minuten stabile und quantifizierbare neuronale bzw. kombinierte neuronale und vaskuläre Signale aufgezeichnet werden. Die Signalqualität über den betroffenen Hemisphären war dabei vergleichbar mit der über den nicht-betroffenen Hemisphären. Dies validierte die DC-Magnetenzephalographie auch als ein potentiell Mess-Instrument für eine nicht-invasive frühe Detektion pathologischer DC-Phänomene bei Patienten mit Hirninfarkt. Diese

pathologischen negativ prognostischen Marker wären auf Grund ihrer Größenordnung prinzipiell gut detektierbar und würden eine frühe Erkennung einer drohenden klinischen Verschlechterung ermöglichen (Mayevsky et al. 1996, Strong et al. 2002, Dreier et al. 2006).

Die Signalanalyse bei den Patienten ermöglichte auch einen Vergleich der betroffenen mit den nicht-betroffenen Hemisphären: (1) Die motorisch-bezogene neuronale Signalstärke war über den betroffenen Hemisphären deutlich niedriger als über den nicht-betroffenen Hemisphären. Der größte Amplitudenverlust lag bei kortikalen Läsionen im Vergleich zu rein subkortikalen Läsionen vor. Da kortikale Läsionen das größere zerebrale Netzwerk affizieren, war eine stärkere Reduktion der aktivierungs-gebundenen Amplitude erwartungsgemäß. Aber auch rein subkortikale ischämische Läsionen führten zum neuronalen Amplitudenverlust. Übereinstimmend zeigten nicht-invasive funktionelle MRT-Arbeiten eine reduzierte Magnitude der BOLD-Antwort über dem von Ischämie betroffenen Kortex, auch wenn die ischämische Läsion den Kortex nicht einbezog (Pineiro et al. 2002). Ursächlich wird eine Alteration der kortiko-subkortikalen Bahnen vermutet.

(2) Die räumlichen Feldmuster zeigten über den betroffenen Hemisphären ein deformiertes Feldmuster, das durch das affizierte motorische Netzwerk erklärbar ist.

Zusammenfassend erlaubte aus messtechnischer und Patienten-bezogener Evaluierung die kombinierte Messtechnik das neuro-vaskuläre Signalverhalten nicht-invasiv zu charakterisieren. Sowohl das Detektieren pathologischer DC-Phänomene in der Akutphase als auch das Darstellen der funktionellen zerebralen Erholung als prognostischer Marker einer klinischen Erholung im Langzeitverlauf wären mit dieser Messtechnik potentiell denkbar.

3.4. Linearität und Nichtlinearität neuro-vaskulärer Kopplung bei gesunden jungen und alten Probanden

Für diese Arbeit wurde die kombinierte Messtechnik von un-modulierter Breitband-Magnetenzephalographie (0,01-8 Hz, im Magnetisch Schirmenden Raum BMSR-2 der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt) und zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie verwendet. Um nicht nur absolute Amplitudenveränderungen untersuchen zu können, sondern auch ein dynamisch-reaktives Signalverhalten zu provozieren, wurden zwei motorische Stimulations-Modalitäten (einfache und komplexe Fingerbewegungen) bei jungen und älteren Probanden untersucht.

Im Ergebnis konnten auf Grund der hohen Schirmleistung der Magnetkammer und dem hohen Signal-Rausch-Verhältnis sowohl die neuronalen, als auch die vaskulären Signale mit einer einzigartig hohen Zeitauflösung von 20 Millisekunden simultan und nicht-invasiv über 30 Minuten aufgezeichnet und analysiert werden. Das generelle stimulationsbezogene Amplitudenverhalten von neuronaler und vaskulärer Antwort verlief weitgehend parallel mit raschen Signalanstiegen zu Beginn der motorischen Aktivierung, stabilen Amplitudenniveaus während der Aktivierungsdauer und einem leicht verzögerten Amplitudenabfällen nach Ende der Aktivierung.

Bei Analyse des dynamisch-reaktiven Signalverhaltens (des Amplitudenanstieges von einfachen zu komplexen Fingerbewegungen) fanden sich Hinweise für Nicht-Linearitäten des neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens: Die Anstiege der neuronalen und vaskulären Antwort verliefen nicht immer parallel. So waren während komplexer Fingerbewegungen bei jungen Probanden die neuronalen und vaskulären Amplituden signifikant höher als während einfacher Fingerbewegungen, bei älteren Probanden jedoch führten die komplexen Fingerbewegungen zwar zu einer signifikanten vaskulären, nicht aber neuronalen Amplitudenzunahme. Zusätzlich fanden sich intraindividuelle Nicht-Linearitäten des neuro-vaskulären Verlaufes wie überschießende Signalanstiege zu Beginn oder am Ende der

Aktivierungsperiode. Auch bei der Analyse des zeitlichen Verlaufes fanden sich wie in Voruntersuchungen Nicht-Linearitäten: Der vaskuläre Signalverlauf war um 1-5 Sekunden verzögert gegenüber dem neuronalen Signalverlauf. Diese verzögerte vaskuläre Antwort ist nicht einfach als eine langsamere Reaktion glatter Muskelzellen der Gefäßwand zu verstehen, sondern als ein komplexes Zusammenspiel von langsamer Diffusion, Wiederaufnahme von Neurotransmittern und auch von Refraktärprozessen (Ogawa et al. 2000).

Andere Studien verschiedener Methoden zeigen weitgehende Linearitäten des neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens (Heeger and Ress 2002, Li and Freeman 2007, Logothetis et al. 2001, Rees et al. 2000). Die Annahme eines linearen Kopplungsverhaltens hat sich als bisher effektiv erwiesen und simplifiziert zum Beispiel die Auswertung funktioneller Bildgebungsstudien, die aus dem hämodynamisch basierendem BOLD-Signal auf die zu Grunde liegende neuronale Aktivierung rückschließen. Invasive Tierstudien zeigten jedoch ebenfalls Nicht-Linearitäten: so führte eine neuronale Aktivierung unterhalb einer bestimmten Stimulationsstärke nicht zwangsläufig zu einer vaskulären Blutflussantwort (Norup Nielsen and Lauritzen 2001) und neuronale Antworten saturierten unter bestimmten Konditionen, während die vaskulären Amplituden kontinuierlich weiter stiegen (Devor et al. 2003; Sheth et al. 2004). Weitere Studien zur Linearitätsfrage der neuro-vaskulären Kopplung sind notwendig, da die Interpretation funktioneller Bildgebungsdaten erst dann validiert ist, wenn die zu Grunde liegende Neurophysiologie bekannt ist (Buxton et al. 2004).

Zusammenfassend zeigt die zeitlich hochauflösende kombinierte Messtechnik weitgehende Parallelitäten des neuro-vaskulären Verhaltens, aber auch Hinweise dafür, dass das neuronale und vaskuläre Amplitudenverhalten nicht-linear verlaufen kann und dass die Interpretation funktioneller Bildgebungsbefunde bei älteren Menschen Fehler-behaftet sein kann. Hinweise für eine Beeinträchtigung des neuro-vaskulären Kopplungsverhaltens durch den Alterungsprozess zeigen auch andere Studien, vermuteten dies aber eher durch

vaskuläre Prozesse verursacht (Buckner et al. 2000, D'Esposito et al. 2003, D'Esposito et al. 1999, Hesselmann et al. 2001, Huettel et al. 2001).

4. Zusammenfassung

Die Möglichkeit einer nicht-invasiven Erfassung von DC-Signalen ist in der klinischen Neurologie von großem Interesse. Neben der physiologischen Charakterisierung von funktions-gebundener DC-Aktivität und von funktionellen kortikalen Netzwerken ist auch die Erfassung pathologischer DC-Aktivität bedeutsam. Bisher sind nicht-invasive Verfahren zum Erfassen und Monitoren von DC-Signalen klinisch nicht etabliert.

In Kooperation mit der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt wurde eine innovative, weltweit einzigartige Messtechnologie verwendet. Ziel der Arbeit war es, die Signalqualität der nicht-invasiven DC-Magnetenzephalographie über dem primär motorischen Kortex während motorischer Stimulation bei gesunden Probanden und nachfolgend bei Patienten mit Hirninfarkt zu validieren. Darauf aufbauend wurde die erweiterte kombinierte Messtechnologie mit zusätzlicher zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie verwendet, um das neuro-vaskuläre Antwortverhalten nicht-invasiv zu untersuchen.

Im Ergebnis konnten mittels DC-Magnetenzephalographie stabile und reproduzierbare DC-Signale sowohl quantitativ als auch qualitativ nicht-invasiv erfasst und hinsichtlich Amplitudenstärke, Dynamik und räumlichem Feldmuster charakterisiert werden. Die DC-Signale konnten über Zeiträume von 30 bzw. 60 Minuten direkt und ohne Mittelung von Reiz- oder Aktivierungsantworten aufgezeichnet werden. Bei Verwendung differenter Stimulusmodalitäten konnten die analysierten DC-Signale mit Stimulus-bezogenen Signalcharakteristika dargestellt werden und damit die neuronale Genese der gemessenen Signale unterstreichen.

Die kombinierte nicht-invasive Messtechnologie von DC-Magnetenzephalographie und zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie erlaubte ebenfalls eine reproduzierbare quantitative und qualitative Analyse stimulus-bezogener neuronaler und vaskulärer Signale von 30 Minuten Aufzeichnungsdauer. Der Einsatz der zeitlich hochaufgelösten Breitband-Magnetenzephalographie mit zeitaufgelöster Nahinfrarot-Spektroskopie zeigte darüber hinaus weitgehende Linearitäten des neuro-vaskulären Signalverhaltens sowie Hinweise für Nicht-Linearitäten. So führten beispielhaft komplexe Fingerbewegungen im Vergleich zu einfachen Fingerbewegungen bei älteren Probanden nur zu einer signifikanten vaskulären Amplitudenzunahme, nicht aber zu einer neuronalen Amplitudenzunahme. In allen kombinierten MEG-NIRS-Arbeiten zeigte sich eine im Sekundenbereich verzögerte vaskuläre Signalantwort im Vergleich zur neuronalen Signalantwort. Dieses war besonders ausgeprägt am Ende einer motorischen Stimulationsperiode. Der Aktivierungsanstieg verlief weitgehend parallel zwischen neuronaler und vaskulärer Antwort.

In den anwendungsorientierten Untersuchungen der Messtechnik am Patienten mit subakutem Hirninfarkt zeigte sich, dass auch klinisch schwer betroffene und eingeschränkt lagerungsfähige Patienten mit hinreichender Signalqualität über mindestens 15 Minuten untersuchbar waren. Das Signal-Rausch-Verhalten erlaubte bei etwa 60 Prozent der Patienten eine quantitative und qualitative Signalauswertung ohne Notwendigkeit einer Mittelung. Dabei zeigte sich ein Amplitudenverlust des neuronalen DC-Signales über den betroffenen Hemisphären sowohl bei kortikalen Infarkten, aber auch -schwächer ausgeprägt- bei rein subkortikalen Läsionen als Zeichen des betroffenen Funktionssystems einschließlich seiner kortiko-subkortikalen Bahnen.

Zusammenfassend konnte die Methode der DC-Magnetenzephalographie, aber auch der kombinierten DC-Magnetenzephalographie und Nahinfrarot-Spektroskopie als zuverlässig für die Erfassung von neuronalen Signalen bzw. vaskulären Signalen gezeigt werden. Im Ausblick soll die etablierte Messtechnologie beim gesunden Probanden zur weiteren

Charakterisierung linearer bzw. nicht-linearer Komponenten der neuro-vaskulären Kopplung verwendet werden, was insbesondere für die valide Auswertung funktioneller Bildgebungsstudien bedeutsam ist. Potentiell ist die Messtechnologie auch am Patienten einsetzbar, um akute pathologische DC-Aktivität nach Hirninfarkt zu erfassen oder um funktionelle zerebrale Erholung besser zu charakterisieren.

5. Abkürzungen

DC	Direct Current
Deoxy-Hb	Deoxy-Hämoglobin
EEG	Elektroenzephalographie
ICA	Independent Component Analysis
MEG	Magnetenzephalographie
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	Nahinfrarot-Spektroskopie
Oxy-Hb	Oxy-Hämoglobin
SQUID	Superconducting Quantum Interference Device
Tr	zeitgelöst (time-resolved)

6. Literaturverzeichnis

Attwell D, Buchan AM, Chrapak S, Lauritzen M, Macvicar BA and Newman EA. Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature* 2010, 468:232-243.

Back T, Kohno K, Hossmann KA. Cortical negative DC deflections following middle cerebral artery occlusion and KCl-induced spreading depression: effect on blood flow, tissue oxygenation, and electroencephalogram. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994, 14:12–19.

Boynton GM, Engel SA, Glover GH and Heeger DJ. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1996, 16:4207-4221.

Buckner RL, Snyder AZ, Sanders AL, Raichle ME and Morris JC. Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *Journal of cognitive neuroscience* 2000, 12 Suppl 2:24-34.

Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ and Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage* 2004, 23 Suppl 1:S220-233.

Carbon M, Wubbeler G, Trahms L and Curio G. Hyperventilation-induced human cerebral magnetic fields non-invasively monitored by multichannel 'direct current' magnetoencephalography. *Neuroscience Letters* 2000, 287:227–230.

Caspers H, Speckmann E-J, Lehmenkuhler A. Electrogenesis of slow potentials of brain. In: Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N, Lutzenberger W, editors. *Self-regulation of the brain and behavior*. Berlin: Springer 1984, pp. 27–41.

Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, Cohen LG and Mhallett M. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study. *Brain* 1998, 121:253–264.

Cauraugh JH, Kim SB. Chronic stroke motor recovery: duration of active neuromuscular stimulation. *J Neurol Sci.* 2003, 215:13-19.

Chance B. Optical method. *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* 1991, 20:1-28.

Chen Q, Chopp M, Chen H, Tepley N. Magnetoencephalography of focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1992, 23:1299–1303.

Cohen D. Detection and analysis of magnetic fields produced by bioelectric currents in humans. *J Appl Physics* 1969, 40:1046–1048.

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

D'Esposito M, Deouell LY and Gazzaley A. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nature reviews. Neuroscience* 2003, 4:863-872.

D'Esposito M, Zarahn E, Aguirre GK and Rypma B. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *NeuroImage* 1999, 10:6-14.

Devor A, Dunn AK, Andermann ML, Ulbert I, Boas DA and Dale AM. Coupling of total hemoglobin concentration, oxygenation, and neural activity in rat somatosensory cortex. *Neuron* 2003, 39:353-359.

Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011, 17:439-447.

Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain* 2006, 129:3224–3237.

Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI, Brinker G, Dreier JP, Woitzik J, Strong AJ, Graf R; Co-Operative Study of Brain Injury Depolarisations (COSBID). Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence *Ann Neurol*. 2008 , 63:720-728.

Geisler F. 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. Dissertationsschrift 2013, http://www.diss.fu-berlin.de/diss/receive/FUDISS_thesis_000000040178.

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

Heeger DJ and Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nature reviews. Neuroscience* 2002, 3:142-151.

Hesselmann V, Zaro Weber O, Wedekind C, Krings T, Schulte O, Kugel H, Krug B, Klug N and Lackner KJ. Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neuroscience Letters* 2001, 308:141-144.

Huettel SA, Singerman JD and McCarthy G. The effects of aging upon the hemodynamic response measured by functional MRI. *NeuroImage* 2001, 13:161-175.

Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004, 5: 347–360.

Jancke L, Specht K, Mirzazade S, Loose R, Himmelbach M, Lutz K and Shah NJ. A parametric analysis of the 'rate effect' in the sensorimotor cortex: a functional magnetic resonance imaging analysis in human subjects. *Neurosci Lett* 1998, 252:37–40.

Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977, 198:1264-1267.

Kuhtz-Buschbeck JP, Mahnkopf C, Holzknecht C, Siebner H, Ulmer S, Jansen O. Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study, *Eur. J. Neurosci.* 2003, 18:3375–3387.

Lang W, Lang M, Uhl F, Koska C, Kornhuber A, Deecke L. Negative cortical DC shifts preceding and accompanying simultaneous and sequential finger movements, *Exp. Brain Res.* 1988, 71:579– 587.

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

Leistner S, Sander TH, Wuebbeler G, Link A, Elster C, Curio G, Trahms L, Mackert BM. Magnetoencephalography discriminates modality-specific infraslow signals less than 0.1 Hz. Neuroreport 2010, 21:196-200.

Leistner S, Wuebbeler G, Trahms L, Curio G, Mackert BM. Tonic neuronal activation during simple and complex finger movements analyzed by DC-magnetoencephalography. Neuroscience Letters 2006, 394:42-47.

Li B and Freeman RD. High-resolution neurometabolic coupling in the lateral geniculate nucleus. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience 2007, 27:10223-10229.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T and Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. Nature 2001, 412:150-157.

Logothetis NK. What we can do and what we cannot do with fMRI. Nature 2008, 453: 869-878.

Mackert BM. Habilitationsschrift: „Neuromagnetographie - Entwicklung von Messtechniken für die klinische Diagnostik“. Habilitationsschrift 2000.

Mackert BM, Leistner S, Sander T, Liebert A, Wabnitz H, Burghoff M, Trahms L, Macdonald R, Curio G. Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy. Neuroimage 2008, 39:979-986.

Mackert BM, Wubbeler G, Burghoff M, Marx P, Trahms L, Curio G. Non-invasive long-term recordings of cortical direct current (DC) activity in humans using magnetoencephalography. *Neurosci Lett* 1999; 8: 159–162.

Mackert BM, Wubbeler G, Leistner S, Trahms L, Curio G. Non-invasive single-trial monitoring of human movement-related brain activation based on DC-magnetoencephalography. *Neuroreport* 2001, 13:1689–1692.

Mayevsky A, Doron A, Manor T, Meilin S, Zarchin N, Ouaknine GE. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res* 1996, 740:268–274.

Norup Nielsen A, and Lauritzen M. Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex. *The Journal of physiology* 2001, 533:773-785.

Obrig H. Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns. 2002. <http://edoc.hu-berlin.de/habilitationen/obrig-hellmuth-2002-12-03/PDF/Obrig.pdf>

Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990, 87:9868-9872.

Ogawa S, Lee TM, Steposki R, Chen W, Zhu XH and Ugurbil K. An approach to probe some neural systems interaction by functional MRI at neural time scale down to milliseconds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2000, 97:11026-11031.

Pasley BN and Freeman RD. Scholarpedia. 2008, 3(3):5340.
<http://neurovision.berkeley.edu/pdf/NeurovascularCoupling.pdf>

Picton TW, Hillyard SA. Cephalic skin potentials in electroencephalography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1972, 33: 419-424.

Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. Altered hemodynamic responses in patients after subcortical stroke measured by functional MRI. *Stroke* 2002, 33:103-109.

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Lisk LM, Morris GL, Mueller WM and Estkowski LD. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements, *Neurology* 1993, 43:2311–2318.

Rees G, Friston K and Koch C. A direct quantitative relationship between the functional properties of human and macaque V5. *Nature Neuroscience* 2000, 3:716-723.

Rossini PM, Altamura C, Ferretti A, et al. Does cerebrovascular disease affect the coupling between neuronal activity and local haemodynamics? *Brain* 2004, 127: 99–110.

Roy CS and Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of physiology* 1890, 11:85-158.

Sander TH, Leistner S, Wabnitz H, Mackert BM, Macdonald R, Trahms L. Cross-correlation of motor activity signals from dc-magnetoencephalography, near-infrared spectroscopy, and electromyography. *Comput Intell Neurosci*. 2010:785279.

Sander TH, Liebert A, Burghoff M, Wabnitz H, Macdonald R, Trahms L. Cross-correlation analysis of the correspondence between magnetoencephalographic and near-infrared cortical signals. *Methods Inf Med*. 2007a, 46:164-168.

Sander TH, Liebert A, Mackert BM, Wabnitz H, Leistner S, Curio G, Burghoff M, Macdonald R, Trahms L. DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy combined to study neuronal and vascular brain responses. *Physiol Meas*. 2007b, 28:651-664.

Sheth SA, Nemoto M, Guiou M, Walker M, Pouratian N and Toga AW. Linear and nonlinear relationships between neuronal activity, oxygen metabolism, and hemodynamic responses. *Neuron* 2004, 42:347-355.

Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001, 81:1065–1096.

Speckmann EJ, Elger EE. Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, editors. *Electroencephalography. Basic principles, clinical applications and related fields*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp. 1199–1232.

Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, Hibbins SJ, Hopwood SE, Jones R, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke* 2002, 33:2738–2743.

Strong AJ, Hartings JA, Dreier JP. Cortical spreading depression: an adverse but treatable factor in intensive care? *Curr Opin Crit Care*. 2007, 13:126 –133.

Tallgren P. DC-stable electrode-skin interface for human EEG recordings. Helsinki University of Technology, Applied Electronics Laboratory, Series E: Electronic Publications 2005, E5: 3-12.

Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X and Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat. Neurosci.* 2006, 9:260–267.

Tecchio F, Pasqualetti P, Zappasodi F, Tombini M, Lupoi D, Vernieri F and Rossini PM. Outcome prediction in monohemispheric stroke via magnetoencephalography. *J Neurol* 2007, 254: 296–305.

Toma K, Mima T, Matsuoka T, Gerloff C, Ohnishi T, Koshy B, et al. Movement rate on activation and functional coupling of motor areas. *J Neurophysiol* 2002, 88:3377–3385.

Urbanics R, Leniger-Follert E, and Lubbers DW. Time course of changes of extracellular H⁺ and K⁺ activities during and after direct electrical stimulation of the brain cortex. *Pflugers Arch.* 1978, 378:47–53.

Vanhatalo S, Voipio J, Kaila K. Full-band EEG (fbEEG): a new standard for clinical electroencephalography. *Clin EEG Neurosci* 2005, 36:311–317.

Voipio J, Tallgren P, Heinonen E, Vanhatalo S, Kaila K. Millivolt-Millscale DC shifts in the human scalp EEG: evidence for a nonneuronal generator. *J Neurophysiol* 2003, 89:2208–2214.

Wabnitz H und Macdonald R. Zeitaufgelöste Nahinfrarot-Spektroskopie und Bildgebung am Kopf des Erwachsenen. <http://www.ptb.de/cms/index.php?id=kopf>

Wabnitz H, Moeller M, Liebert A, Obrig H, Steinbrink J, Macdonald R. Time-resolved near-infrared spectroscopy and imaging of the adult human brain. *Adv Exp Med Biol.* 2010, 662:143-148.

Wubbeler G, Mackert BM, Armbrust F, Burghoff M, Marx P, Curio G, Trahms L. Measuring para-DC biomagnetic fields of the head using a horizontal modulated patient cot, *Biomed. Tech. (Berl.)* 1998, 43:232–233.

Wubbeler G, Ziehe A, Mackert BM, Muller KR, Trahms L, Curio G. Independent component analysis of noninvasively recorded cortical magnetic DC-fields in humans, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2000, 47:594–599.

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Bruno-Marcel Mackert für seine langjährige, freundschaftliche Förderung meines wissenschaftlichen Werdegangs danken, welche die Entstehung der vorliegenden Arbeit erst ermöglichte. Herrn Prof. Dr. Gabriel Curio verdanke ich mein Interesse für Neurophysiologie und zahlreiche konstruktive Diskussionen.

Herrn Dr. Tilmann Sander, Frau Dr. Heidrun Wabnitz, Herrn Prof. Dr. Lutz Trahms und Prof. Dr. Rainer Macdonald von der Physikalisch-Technischen Bundesanstalt Berlin danke ich für die langjährige gewissenhafte und zuverlässige Zusammenarbeit und freundschaftliche wissenschaftliche Kooperation während aller in dieser Arbeit vorgestellten Messungen, Auswertungen und Veröffentlichungen.

Herrn Prof. Dr. Karl Max Einhüpl danke ich, dass er meine Liebe zur Neurologie geweckt hat.

Herrn Prof. Dr. Heinrich Audebert und Prof. Dr. Matthias Endres danke ich für das unkomplizierte und herzliche Arbeitsklima in unserer Klinik und für Ihre interessierte und motivierende Art.

Ganz persönlicher Dank geht an Prof. Dr. Jens Dreier, der mich immer motivierend und unterstützend begleitet hat.

Frederik Geisler, Olliver Steinkellner, Karin Haus, Michaela Wachs, Ullrich Walther, Alexander Jelzow, Michael Moeller und Uwe Mahl Zahn danke ich für eine konstruktive und sorgfältige wissenschaftliche Zusammenarbeit.

Mein größter Dank geht an meine Eltern für ihre liebevolle Unterstützung.

8. Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 13.12.2013

Dr. Stefanie Leistner