

Aus der Klinik und Polyklinik für Neurologie  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Simultane Erfassung cerebraler Aktivität mittels  
Dipol-Quellenlokalisation und funktioneller MRT  
am Beispiel einer somatosensorischen  
Kategorisierungsaufgabe**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Sebastian Thees**

aus Darmstadt



# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>v</b>
1.1 Notwendigkeit der simultanen Erfassung von EEG und fMRT . . .	vi
1.2 Simultane EKPs/DQL und funktionelle MRT, gegenwärtiger Forschungsstand . . . . .	vi
1.3 Ziele und inhaltlicher Überblick . . . . .	vii
1.4 Strukturierung der Arbeit . . . . .	viii
<b>I Methodische Grundlagen</b>	<b>9</b>
<b>2 Magnetresonanztomographie</b>	<b>11</b>
2.1 Physikalische Grundlagen der Bilderzeugung . . . . .	11
2.2 Abbildungstechniken . . . . .	15
2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie . . . . .	17
2.3.1 BOLD-Kontrast, Grundlagen . . . . .	18
2.3.2 GE-Echo-Planar-Imaging, eine BOLD-sensitive Sequenz .	19
2.3.3 Datenanalyse in der fMRT . . . . .	20
<b>3 Dipol-Quellenlokalisierung</b>	<b>29</b>
3.1 Modellierung kortikaler Quellen . . . . .	29
3.1.1 Äquivalent-Dipol . . . . .	29
3.1.2 Das Kopf-Modell . . . . .	30
3.2 Mathematisches Konzept der Dipol - Quellenlokalisierung . . . . .	30
<b>II Experiment und Ergebnisse</b>	<b>35</b>
<b>4 Experimentelles Design</b>	<b>37</b>
4.1 Studienplan . . . . .	37
4.1.1 Auswahl des kortikalen Stimulationsmodus . . . . .	37
4.1.2 Das Stimulationsdesign . . . . .	39
4.2 Experimentelles Protokoll . . . . .	39
4.2.1 MRT . . . . .	39
4.2.2 EEG . . . . .	41
4.2.3 Stimulation . . . . .	43

4.3	Aufbau und Ablaufsteuerung . . . . .	44
4.3.1	Timerkarte . . . . .	45
<b>5</b>	<b>Auswertung</b>	<b>47</b>
5.1	EEG . . . . .	47
5.1.1	Ereigniskorrelierte Potentiale . . . . .	47
5.1.2	Quellenlokalisierung . . . . .	49
5.2	Auswertung der funktionellen MRT . . . . .	51
5.2.1	Kanonisierung der Daten . . . . .	51
5.2.2	Statistische Analyse . . . . .	52
5.3	Koregistrierung von Quellenlokalisierung und fMRT . . . . .	54
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>55</b>
6.1	EEG . . . . .	55
6.1.1	Ereigniskorrelierte Potentiale . . . . .	55
6.1.2	Quellenlokalisierung . . . . .	56
6.2	Funktionelle MRT . . . . .	57
6.2.1	Kontrast: Wahlreaktion versus Baseline . . . . .	57
6.2.2	Kontrast: Wahlreaktion versus Einfachreaktion . . . . .	57
6.3	Koregistrierung von DQL und fMRT . . . . .	57
<b>III</b>	<b>Diskussion</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>Methodik der simultanen Dipol-Quellenanalyse</b>	<b>67</b>
7.1	Baseline Artefakt . . . . .	68
7.2	Quellenlokalisierung . . . . .	69
7.2.1	Die fünf Dipole innerhalb des Gehirns . . . . .	69
7.2.2	Die zwei Dipole außerhalb des Gehirns . . . . .	70
7.2.3	Nicht lokalisierte Quellen . . . . .	71
7.3	Koregistrierung von Quellenlokalisierung und fMRT . . . . .	71
7.4	Ausblick . . . . .	72
<b>8</b>	<b>Kategorisierung einer somatosensorischen Stimulus-Qualität</b>	<b>73</b>
8.1	Wahl- und Einfachreaktion: Aktivierungsunterschiede . . . . .	74
8.1.1	Die Aktivierung im sekundären somatosensorischen Kortex	74
8.1.2	Die Aktivierung in der medialen Wand . . . . .	75
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>79</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>81</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>81</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>93</b>
	<b>Publikationsliste</b>	<b>95</b>

# Einleitung

Die verschiedenen Verfahren, die zur Erfassung kortikaler Aktivität beim Menschen zur Verfügung stehen, haben naturgemäß unterschiedliche Vor- und Nachteile. Die Positronenemissionstomographie (PET) verfügt beispielsweise über einen sehr gut evaluierten Zusammenhang zwischen Signal und neuronaler Aktivität, dafür jedoch nur über eine mäßige räumliche Auflösung. Zeitliche Information bezüglich des Aktivierungsablaufes sind mit PET nicht zu erhalten. Im Gegensatz dazu bieten elektrophysiologische Methoden wie die Elektroencephalographie (EEG), ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs) oder die Dipol-Quellenlokalisation (DQL) eine sehr gute zeitliche Auflösung. Die räumliche Auflösung ist jedoch auch hier nur mäßig. Für eine Dipol-Quellenlokalisation ist ferner, aufgrund der Vieldeutigkeit der Lösung, die Angabe eines Fehlerintervalls extrem schwierig. Eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist deshalb nur mit Einschränkungen gegeben. Bei der Magnetencephalographie (MEG) ist unter bestimmten Voraussetzungen die räumliche Auflösung einer Quellenlokalisation besser als die der elektrischen Felder, unterliegt jedoch den gleichen prinzipiellen Einschränkungen. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) hat, in Abhängigkeit des statischen  $B_0$ -Feldes, eine sehr gute räumliche Auflösung. Wiederum ist die zeitliche Auflösung (abhängig vom Experiment  $\sim 0,1 - 2s$ ) jedoch nur mäßig. Ferner ist der Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und gemessenem Signal für die fMRT und zur Zeit noch nicht vollständig geklärt. Da bei der fMRT primär die lokale Oxygenierung des Blutes gemessen wird, ist dieser Zusammenhang möglicherweise indirekter als bei der PET.

Eine Möglichkeit die Nachteile der verschiedenen Methoden zu kompensieren, besteht in der Kombination verschiedener Methoden (George et al., 1995; Heinze et al., 1994; Snyder et al., 1995). Als besonders vorteilhaft ist in der Vergangenheit von verschiedenen Autoren die Kombination von Elektroencephalographie und funktioneller MRT demonstriert worden (Ball et al., 1999; Menon et al., 1997; Opitz et al., 1999). Und zwar insbesondere deshalb, weil sich Vor- und Nachteile beider Methoden in geradezu komplementärer Weise ergänzen: So erlaubt das EEG im Rahmen von ereigniskorrelierten Potentialen oder einer Dipol-Quellenlokalisation, kortikale Aktivierungen mit einer zeitlichen Auflösung von  $< 1ms$  zu erfassen, während die Lokalisation der Quellen durch die funktionelle MRT auf  $\sim 1mm$  genau bestimmt werden kann. Es lag also auf der Hand beide Verfahren zu kombinieren. Da das Ableiten eines EEGs ( $\mu V$ ) innerhalb eines MR-Tomographen ( $B_0 = 1,5T$ ) jedoch mit außerordentlichen technischen

Schwierigkeiten verbunden ist und insbesondere das EEG durch die Magnetfelder des Tomographen unter ungünstigen Bedingungen massiv gestört wird, wurden in den zitierten Arbeiten EEG und fMRT in zwei getrennten Experimenten erfasst.

## 1.1 Notwendigkeit der simultanen Erfassung von EEG und fMRT

Auch wenn eine separate Akquirierung von EEG und fMRT in vielen Fällen hinreichend sein mag, existieren andererseits spezielle Fragestellungen, deren Beantwortung erst durch eine simultane Erfassung von EEG und fMRT möglich geworden ist. Das bekannteste Beispiel hierfür ist die Lokalisation von Generatoren epileptischer Spikes mittels spike-getriggelter fMRT in der Epilepsieforschung (Krakow et al., 1999; Seeck et al., 1998; Warach et al., 1996). Die Lokalisation kortikaler Rhythmen (Goldman et al., 2001; Moosmann et al., 2003) oder die Untersuchung der verschiedenen Schlafstadien (Huang-Hellinger et al., 1995) sind weitere Beispiele, die das Potential dieser neuen Methodik eindrucksvoll belegen.

Eine getrennte Aufzeichnung von EEG und funktioneller MRT ist auch aus methodischer Sicht suboptimal: Da sich die experimentellen Rahmenbedingungen im MR-Tomographen von denen eines EEG-Labors durch zusätzliche somatosensorische (Vibrationen) und auditorische Stimuli unterscheiden, stellt die separate Akquirierung von EEG und fMRT grundsätzlich eine mögliche Ursache für systematische Fehler dar. Vor allem für Stimulationen oder Aufgaben, deren physiologische Response bekanntermaßen einer hohen intraindividuellen Variation unterliegt, wie dies zum Beispiel bei kognitiven Aufgaben oder späten somatosensorisch evozierten Potentialen (SEPs) der Fall ist, ist es daher unmöglich den Einfluß dieser unterschiedlichen experimentellen Bedingungen auf die Ergebnisse zu berücksichtigen. Die Kombination von Dipol-Quellenlokalisierung und funktioneller MRT basierend auf simultan erhobenen Daten ist daher insbesondere für die kognitiven Neurowissenschaften als eine wichtige methodische Verbesserung anzusehen.

## 1.2 Simultane EKPs/DQL und funktionelle MRT, gegenwärtiger Forschungsstand

In zwei neueren Arbeiten (Kruggel et al., 2001; Schomer et al., 2000) konnte das Signal-zu-Rauschverhältnis (SRV) eines simultan zur funktionellen MRT aufgezeichneten EEGs soweit verbessert werden, daß die Berechnung von visuell evozierten Potentialen (VEPs) möglich wurde. Insbesondere gelang dies durch Verwendung eines speziellen Verfahrens (Allen et al., 1998; Goldman et al., 2000) zur Korrektur des Herz-Artefaktes (cardioballistic noise) eines im MR-Tomographen aufgezeichneten EEGs, sowie aufgrund weiterer technischer

Verbesserungen der MRT-tauglichen EEG-Verstärker. Die Bedeutung dieser beiden Arbeiten liegt unter anderem darin, daß mit der Erfassung von VEP simultan zu einer fMRT-Untersuchung auch eine wesentliche Voraussetzung für die Kombination von Dipol-Quellenlokalisierung und funktioneller MRT anhand von simultan erhobenen Daten (kombiniertes, simultanes DQL / fMRT Experiment) erfüllt war.

Allerdings unterliegen die experimentellen Randbedingungen in den zitierten Arbeiten zur simultanen Erfassung von VEPs und fMRT einigen, teilweise nicht unerheblichen Einschränkungen: So konnte in beiden Arbeiten aufgrund der geringen Anzahl der Schichten nur ein kleiner Bruchteil des Gehirns mittels funktioneller MRT erfasst werden. Ferner wurde in der Arbeit von Schomer et al. (2000) die funktionelle MRT im Sinne eines Blockdesigns durchgeführt, das alle 30 Sekunden für die Aufzeichnung des EEGs für ebenfalls jeweils 30 Sekunden unterbrochen wurde. Daher befand sich das Spinsystem zu Anfang der funktionellen Blöcke nicht im Gleichgewicht und es mussten ca. 20 % der funktionellen Scans verworfen werden. In der Arbeit von Kruggel et al. (2001) konnte auf Grund von starken, und lang andauernden Relaxationsartefakten nur ca. 60 % der EEG Aufzeichnung verwendet werden. Aufgrund der Verwendung eines sehr engen Bandpasses von 0.8 - 30 Hz wurde außerdem die zeitliche Auflösung des EEG auf ca. 30 ms limitiert.

In einer nachfolgenden Arbeit gelang es Bonmassar et al. (2001) unter Verwendung des bereits erwähnten intermittierenden Aufzeichnungsmodus von EEG und fMRT in einer einzigen Untersuchung die kortikale Aktivität einer visuellen Stimulation (oszillierendes Schachbrett-Muster) sowohl mittels Dipol-Quellenlokalisierung als auch funktioneller MRT zu erfassen. Aufgrund der blockweisen, intermittierenden Aufzeichnung von entweder EEG oder funktioneller MRT kann man bei diesem Experiment jedoch noch nicht von einer wirklich simultanen Erfassung ein und der selben kortikalen Aktivität mittels EEG und fMRT sprechen. In der Arbeit wurde ferner ein Verfahren zur Quellenlokalisierung verwendet, daß wenig aussagekräftig ist, da hier die einzelnen Quellen von multiplen räumlich und zeitlich variierenden Dipolen beschrieben werden. Das Modell ist deshalb extrem überbestimmt. Insbesondere dann, wenn nicht zumindest der Dipol-Schwerpunkt bezüglich Ort und Richtung zeitlich konstant gehalten wird. Diese Nebenbedingung wurde jedoch nicht verwendet. Ein Abstand zwischen Dipolquelle und Aktivierung in der funktionellen MRT lässt sich deshalb nicht angeben, weshalb eine quantitative Aussage über die Konsistenz der Aktivierungsmuster in der funktioneller MRT und der Dipol-Quellenlokalisierung nicht möglich war.

### 1.3 Ziele und inhaltlicher Überblick

Ausgehend von diesen Voraussetzungen, war es die Zielsetzung dieser Arbeit, ein experimentelles Verfahren zu entwickeln, welches es erlaubt das elektrophysiologische und vaskuläre Korrelat ein und derselben cerebralen Aktivität simultan mittels Dipol-Quellenlokalisierung und funktioneller MRT zu erfassen.

Dabei sollte zum einen eine Validierung der Aktivierungsmuster von DQL und fMRT anhand der Literatur möglich sein. Deshalb wurden zur Generierung der cerebralen Aktivierungen zwei Aufgaben, ähnlich denen aus vorangegangenen Experimenten (Forss et al., 1994; Mauguiere et al., 1997a), gewählt: eine sogenannte Wahlreaktionsaufgabe ("forced choice reaktion task", CRT), bei der die Probanden entscheiden mussten, ob eine elektrische Einzelpulsstimulation eine hohe oder niedrige Amplitude hatte (Kategorisierung eines somatosensorischen Stimulus), sowie eine sogenannte Einfachreaktionsaufgabe ("single reaktion task", SRT) bei der lediglich die elektrische Einzelpulsstimulation bestätigt werden musste. Es wurde dann untersucht, in wie weit die Ergebnisse der Dipol-Quellenlokalisierung (Position und Zeitverläufe) mit denen früherer Untersuchungen übereinstimmen.

Zum anderen sollte eine Validierung der Quellenlokalisierung anhand der funktionellen MRT erfolgen. Hierzu wurde untersucht, mit welcher Genauigkeit eine Zuordnung der Dipole zu den aktivierten Arealen in der fMRT alleine anhand des jeweils räumlichen Verteilungsmusters möglich ist, und ob diese Zuordnung auch bezüglich des zeitlichen Aktivierungsverlauf konsistent ist mit dem, was aus der Literatur für das cerebrale Aktivierungsmuster der beiden Aufgaben bekannt ist. Schließlich wurde untersucht, inwieweit die Aussagen, welche sich jeweils aus einem Vergleich der aufgabenspezifischen Aktivierungsmuster sowohl in der Dipol-Quellenlokalisierung als auch der fMRT ergeben, miteinander konsistent sind.

Maßgebliche Schritte waren dabei weitere Verbesserungen des SRVs durch Korrektur eines speziellen, vom MRT induzierten, Artefaktes in den EKPs sowie eine Steigerung der effektiven EEG-Akquisitionszeit.

## 1.4 Strukturierung der Arbeit

Die Arbeit untergliedert sich in drei Teile. Im ersten Teil werden die zu grundlegenden physikalisch-mathematischen Prinzipien der verwendeten Verfahren erläutert: Im ersten Kapitel werden die wesentlichen physikalischen Grundlagen der MRT noch einmal kurz zusammengefasst sowie die statistischen Verfahren der funktionellen MRT in ihren Grundzügen erläutert und an einem vereinfachten Beispiel veranschaulicht. Im zweiten Kapitel werden die Prinzipien der verwendeten Methode zur Dipol-Quellenlokalisierung dargelegt.

Im zweiten Teil werden der experimentelle Aufbau (drittes Kapitel), die Auswertung der Daten (viertes Kapitel) und die Ergebnisse (fünftes Kapitel) vorgestellt.

Im dritten Teil erfolgt die Diskussion der Ergebnisse. Zunächst der methodischen Aspekte, wobei die Evaluierung der etablierten Methodik anhand früherer Ergebnisse im Vordergrund steht (sechstes Kapitel). Schließlich werden die Ergebnisse, welche sich aus dem Vergleich der aufgabenspezifischen Aktivierungsmuster ergeben haben im Kontext der somatosensorisch-motorischen Integration diskutiert (siebtes Kapitel).

**Teil I**

**Methodische Grundlagen**



## Kapitel 2

# Magnetresonanztomographie

Obwohl das Phänomen der magnetischen Kernresonanz bereits seit den 40er Jahren bekannt ist und in der Folgezeit intensiv in Physik, Chemie und Biologie zu spektroskopischen Untersuchungen genutzt wurde, steht die MR-Bildgebung wegen der großen anfallenden Datenmengen und der damit verbundenen hohen Anforderungen an die Rechnerkapazität erst seit den frühen 80er Jahren für klinische Zwecke zur Verfügung. Aufgrund ihrer Fähigkeit, anatomische Strukturen in hoher Auflösung und mit hohem Weichteilkontrast darzustellen, und darüber hinaus durch Einsatz spezieller Sequenzen auch funktionelle Fragestellungen beantworten zu können, hat sich das Indikationsspektrum vom Zentralnervensystem längst auf alle anderen Körperregionen ausgeweitet und stellt in vielen Fällen die diagnostische Methode der ersten Wahl dar.

### 2.1 Physikalische Grundlagen der Bilderzeugung

Es werden nachfolgend die physikalischen und technischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie in komprimierter Form soweit dargestellt, als sie für das Verständnis der im Rahmen der fMRT verwendeten Sequenzen notwendig sind. Eine umfassende Darstellung findet sich beispielsweise in (Reiser and Semmler, 1997).

#### Magnetische Kernresonanz

Die Magnetresonanztomographie basiert auf einem einfachen, physikalischen Resonanzphänomen: der Magnetischen Kernresonanz. Atome, deren Kerne eine ungerade Anzahl von Nukleonen (Protonen und Neutronen) haben, besitzen immer einen Kernspin  $\mathbf{J}$  (vektorielle Größen und Matrizen werden im folgenden durch Fettdruck gekennzeichnet) und können daher prinzipiell zur Bildgebung herangezogen werden. Mit dem Kernspin ist ein magnetisches Kernmoment  $\mu$ :

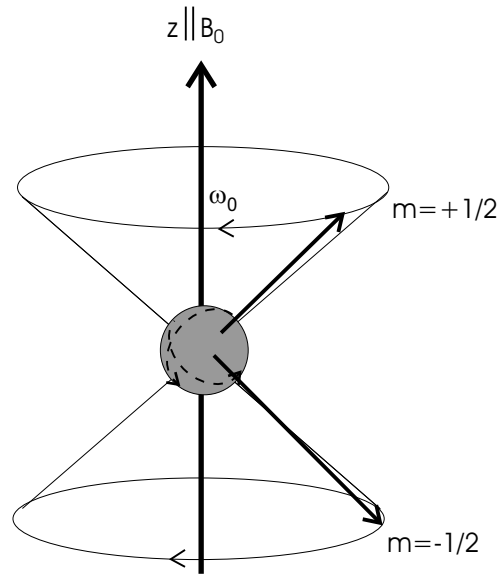
$$(2.1) \quad \mu = \gamma \mathbf{J} \quad \gamma \text{ ist eine element-spezifische Konstante} \\ \text{und wird gyromagnetisches Verhältnis genannt.}$$

verbunden, welches mit einem äußeren magnetischem Feld in Wechselwirkung treten kann. Der einfachste Atomkern, der ein magnetisches Kernmoment besitzt, ist also der des Wasserstoffatoms  $H$  mit dem Kernspin  $\mathbf{J} = 1/2$ . Günstigerweise ist Wasserstoff zum einen das häufigste Element in biologischen Geweben, und zum anderen besitzt sein Kern das größte gyromagnetische Verhältnis aller Elemente. Beides wichtige Faktoren für die technische Realisierung der Magnetresonanztomographie, da von ihnen die Größe des Magnetischen Resonanz-Signals abhängt (s.u.). Da für die Magnetresonanztomographie bei den heute klinisch verwendeten Feldstärken ( $B_0 \leq 3 T$ ) lediglich der Wasserstoffkern von Bedeutung ist, werden im folgenden die physikalisch-technischen Prinzipien der MR-Bildgebung speziell für den Kernspin  $\mathbf{J} = 1/2$  dargestellt. Hierzu wird im folgenden ein Ensemble von Wasserstoffkernen (nachfolgend *Probe* genannt) betrachtet, wie es z.B. in einem Finger, einem Unterarm oder auch dem Kopf eines Patienten vorliegen könnte.

Ohne ein äußeres Magnetfeld sind die Orientierungen der einzelnen Kernmomente über alle Raumrichtungen gleichmäßig verteilt. Es existiert keine makroskopische Magnetisierung  $\mathbf{M}_0$ . Im Sinne der Quantenmechanik bedeutet dies, daß der Grundzustand des einzelnen Kernspins bezüglich der Richtung vollständig entartet ist. Erst durch Anlegen des äußeren Magnetfeldes  $\mathbf{B}_0$  spaltet sich der Grundzustand in zwei energetisch unterschiedliche Zustände mit der Energiedifferenz:

$$(2.2) \quad \Delta E = \mu \mathbf{B}_0$$

auf. Aufgrund einer Quantisierung der Zustandsenergie darf im Falle eines äußeren Magnetfeldes, die zum Feld parallele Komponente des Kernspins  $s_{||}$  für  $\mathbf{J} = 1/2$  nur die diskreten Werte  $s_{||} = \pm \hbar/2$  annehmen. Deshalb entsprechen der energetisch höhere und energetisch niedrigere Zustand nicht etwa einer zum  $\mathbf{B}_0$ -Feld exakt parallelen bzw. antiparallelen Ausrichtung der magnetischen Kernmomente, wie man es aus makroskopischer Anschauung heraus erwarten würde. Vielmehr stellen sich die magnetischen Kernmomente unter einem ganz bestimmten Winkel entweder in oder entgegen der Richtung des äußeren Feldes ein. Da das äußere Feld einerseits natürlich weiterhin eine Kraft auf die Kernmomente ausübt, und andererseits die mikroskopische Größe Spin die Eigenschaften eines Drehimpulses hat, präzedieren die Kernmomente mit der sogenannten Larmor-Frequenz  $\omega_L = \gamma B_0$  um die Achse parallel zum äußeren  $\mathbf{B}_0$ -Feld (Abbildung 2.1). Dieser Vorgang kann als vollständiges Analogon der Präzession des Kreisels (z.B. Kinderkreisel) im statischen Gravitationsfeld der Erde verstanden werden. Die Energiedifferenz zwischen den beiden Zuständen ist bei Raumtemperatur im thermodynamischen Gleichgewicht (Boltzmann-Statistik) sehr klein (für  $B_0 = 1T$  ergibt sich für Wasserstoff  $\Delta E = 1,8 \cdot 10^{-7} \text{ eV}$ ), so daß die Besetzungszahlen der beiden Energieniveaus nahezu identisch ( $n_{up}/n_{down} \approx 10^{-6}$ ) sind. Aufgrund der hohen Anzahl von Wasserstoff-Atomen bildet sich jedoch trotzdem eine makroskopische Gleichgewichtsmagnetisierung  $\mathbf{M}_0$ . Da für die Präzessionsbewegung bisher keinerlei Phasenbeziehung zwischen den einzelnen Kernmomenten besteht mittelt sich die zum äußeren Feld senkrechte Kompo-



**Abbildung 2.1:** Mögliche Einstellungen des Kernspins im äußeren Magnetfeld  $B_0$  für einen Kern der Spinquantenzahl  $J = 1/2$ . Da eine parallele Ausrichtung aufgrund der Richtungsquantelung des Kernspins verboten ist, kommt es zu einer Präzession um die Achse parallel zu  $B_0$ .

nente  $\mathbf{M}_{xy}$  zu *Null*, so daß  $\mathbf{M}_0$  parallel zum äußeren Feld ausgerichtet ist. Durch Einstrahlen eines elektromagnetischen Wechselfeldes mit der Resonanzfrequenz:

$$(2.3) \quad \omega_0 = \frac{\mu}{\hbar} \mathbf{B}_0 = \gamma \mathbf{B}_0$$

und einer magnetischen Komponente  $\mathbf{B}_1$ , senkrecht zum  $\mathbf{B}_0$ -Feld, lassen sich Übergänge zwischen den beiden Zuständen induzieren. Da hierdurch nicht nur Übergänge vom energetisch niedrigeren in den energetisch höheren Zustand, sondern auch in umgekehrter Richtung vom energetisch höheren in den energetisch niedrigeren induziert werden, kommt es zu einer zeitlichen Modulation der Besetzungszahlen. Dies wiederum resultiert in einer zeitlichen Modulation der Magnetisierungskomponente parallel zum äußeren Feld:  $M_z = M_z(t)$ . Außerdem werden durch das eingestrahelte Feld zeitlich modulierte Phasenbeziehungen zwischen den präzedierenden Kernmomenten erzeugt, so daß eine makroskopische, zeitlich modulierte Magnetisierungskomponente senkrecht zum äußeren Feld entsteht:  $\mathbf{M}_{xy} = \mathbf{M}_{xy}(t)$ . Nach Abschalten des elektromagnetischen Wechselfeldes zum Zeitpunkt  $t_0$  relaxiert die Magnetisierung, ausgehend von der Nicht-Gleichgewichtsmagnetisierung  $\mathbf{M}(t_0)$  unter Abstrahlung des Magnet-Resonanz-Signals in das thermodynamische Gleichgewicht  $\mathbf{M}_0$ . Zwei Wechselwirkungen sind dabei für den Relaxationsprozess maßgeblich: Erstens, die Kopplung der Kernmomente an die Umgebung, welche hauptsächlich zu einem Abklingen der longitudinalen Magnetisierungskomponente  $M_z$  führt. Dementsprechend wird die zugehörige Relaxationszeit  $T_1$  auch als Spin-Gitter oder longitudinale Relaxationszeit bezeichnet. Zweitens, die Wechselwirkung der Kernspins unter-

einander, welche zu einem Verlust der Phasenkohärenz und damit der transversalen Magnetisierungskomponente  $M_{xy}$  führt. Die zugehörige Relaxationszeit  $T_2$  wird folgerichtig auch als transversale oder Spin-Spin Relaxationszeit bezeichnet.

### Gepulste Anregung: $90^\circ$ und $180^\circ$ Puls

Durch das eingestrahlte elektromagnetische Feld wird, wie bereits erwähnt, die Magnetisierung zu einer Funktion der Zeit. Diese soll in diesem Abschnitt genauer betrachtet werden. Die klassische Bewegungsgleichung für die makroskopische Magnetisierung in Anwesenheit eines statischen Magnetfeldes dem ein weiteres, zeitabhängiges überlagert ist, lautet:

$$(2.4) \quad \frac{d}{dt}\mathbf{M}(\mathbf{t}) = \gamma\mathbf{M}(t) \times [\mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1(t)].$$

Da hier  $\mathbf{B}_1(t)$  der magnetischen Komponente des eingestrahnten Wechselfeldes entspricht und somit in der Ebene senkrecht zu  $\mathbf{B}_0$  um die z-Achse mit der Frequenz  $\omega_0$  rotiert, ist es hilfreich die Bewegungsgleichung in einem ebenfalls mit der Frequenz  $\omega_0$  um die z-Achse rotierenden Koordinatensystem  $S'$  zu lösen. Die  $y'$ -Achse des rotierenden Koordinatensystems wird dabei so gewählt, daß sie mit  $\mathbf{B}_1(t)$  zusammen fällt. Aufgrund der Beziehung  $\omega_0 = \gamma B_0$  nimmt die Bewegungsgleichung im rotierenden Koordinatensystem die einfache Form

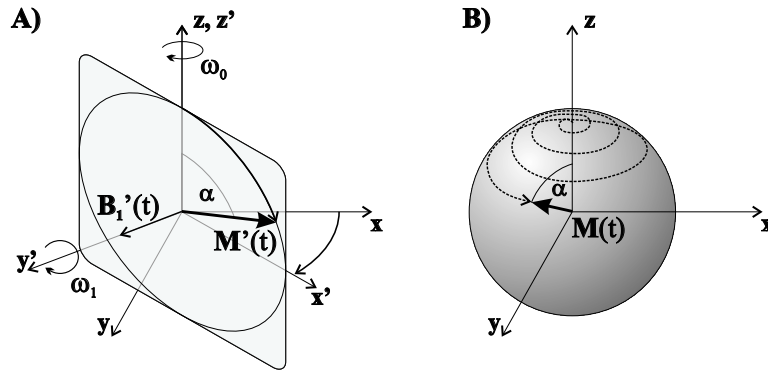
$$(2.5) \quad \frac{d}{dt}\mathbf{M}'(t) = \mathbf{M}'(t) \times \gamma\mathbf{B}'_1$$

an (Cohen-Tannoudji, 1997). Mit  $\omega_1 = \gamma B_1$  ist die Lösung dieser Gleichung im rotierenden Koordinatensystem gegeben durch:

$$(2.6) \quad \mathbf{M}'(t) = M_0 \begin{pmatrix} \cos(\omega_1 t) & 0 & \sin(\omega_1 t) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\omega_1 t) & 0 & \cos(\omega_1 t) \end{pmatrix} \mathbf{e}'_z$$

Im rotierenden Koordinatensystem dreht sich die Magnetisierung also in der  $y'z'$ -Ebene mit der Frequenz  $\omega_1$  um die  $y'$ -Achse. Da die  $y'$ -Achse mit  $\mathbf{B}'_1$  zusammenfällt kann dies auch als eine Präzession von  $\mathbf{M}'$  um  $\mathbf{B}'_1$  interpretiert werden (Abbildung 2.2). Über die Dauer des Anregungspulses lässt sich also jeweils ein bestimmter Winkel  $\alpha$  zwischen z-Achse und Magnetisierung  $\mathbf{M}(t)$  einstellen. Der Winkel  $\alpha$  wird deshalb als Anregungswinkel bezeichnet und die Anregung selbst, für beispielsweise  $\alpha = \pi/2, \pi$  als  $90^\circ$  bzw.  $180^\circ$  Puls.

Anhand der Größe der Quermagnetisierung lässt sich die Stärke der Phasenkohärenz bezüglich der Präzessionsbewegung zwischen den einzelnen Kernmomenten ablesen. Sie ist offenbar für den  $180^\circ$  Puls minimal, während sie für den  $90^\circ$  Puls ihren maximalen Wert erreicht. Es kann gezeigt werden, daß beim  $180^\circ$  Puls die ursprünglichen Phasen der einzelnen Kernmomente am Winkel  $\pi/2$  gespiegelt werden, weshalb er auch als Inversionspuls bezeichnet wird. Da vor der  $180^\circ$  Anregung keine Phasenkohärenz bestand und durch eine reine Inversion der Phasen keine entstehen kann wird klar, daß auch nach einer  $180^\circ$  Anregung die Quermagnetisierung weiterhin Null sein muß.



**Abbildung 2.2:** Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung unter Einwirkung des Wechselfeldes  $B_1(t)$  im rotierenden (A) und im ortfesten System (B). Die Magnetisierung wird um den linear in der Zeit anwachsenden Winkel  $\alpha$  aus der  $z$ -Achse heraus um die  $y'$ -Achse gedreht. Im ortfesten System beschreibt sie daher eine spiralförmige Bahn auf einer Kugel mit dem Radius  $M$  um die  $z$ -Achse.

## 2.2 Abbildungstechniken

Um die Magnetische Kernresonanz für ein tomographisches Abbildungsverfahren nutzen zu können, ist es notwendig die Resonanzbedingung (2.3) ortsabhängig zu machen. Dies geschieht, indem zu bestimmten Zeitpunkten dem statischen  $\mathbf{B}_0$ -Feld räumlich variierende Gradientenfelder überlagert werden. üblicherweise werden hierfür drei Gradientenfelder verwendet, deren Stärke in jeweils einer Raumrichtung linear variiert:

$$\mathbf{G}_x = g_x x \mathbf{e}_z \quad \mathbf{G}_y = g_y y \mathbf{e}_z \quad \mathbf{G}_z = g_z z \mathbf{e}_z \quad (2.7)$$

$\mathbf{e}_{x,y,z} \equiv$  Einheitsvektor in  $x,y,z$  - Richtung  
 $g_{x,y,z} \equiv$  Stärke des Gradientenfeldes, kann variiert werden.

In Gegenwart dieser Gradientenfelder wird die Resonanzfrequenz  $\omega$  eine Funktion des Ortes:

$$\omega(\mathbf{r}) = \gamma(B_0 + g_x x + g_y y + g_z z) \quad (2.8)$$

Die Gradientenfelder werden auf zwei unterschiedliche Arten verwendet.

- zur selektiven Anregung der Kernmomente innerhalb einer bestimmten Schicht der Probe. In diesem Fall wird das Gradientenfeld während des Anregungspulses angelegt, so daß die Resonanzbedingung (2.8) nur in einer dünnen Schicht senkrecht zum Gradienten  $\nabla(\mathbf{G}_x + \mathbf{G}_y + \mathbf{G}_z)$  des überlagerten Gradientenfeldes erfüllt ist.
- zur Ortskodierung innerhalb der angeregten Schicht. Hierzu werden nach dem Anregungspuls, während der Aufzeichnung des Magnet-Resonanz-Signals, verschiedene Gradientenfelder überlagert.

### Ortskodierung

Das heute mit Abstand am weitesten verbreitete Verfahren zur Ortskodierung basiert auf einer Entdeckung von Mansfield und Graumell im Jahr 1973: Wird das Magnet-Resonanz-Signal  $S(t)$  im sogenannten  $k$ -Raum aufgetragen, der gegeben ist durch das zeitliche Integral über die nach dem Anregungspuls angelegten Gradientenfelder,

$$(2.9) \quad \mathbf{k}(\mathbf{t}) = \int_0^t \mathbf{G}(t') dt'$$

so kann in diesem Raum das Magnet-Resonanz-Signal als Beugungsbild der Spindichte des Objekts betrachtet werden (Mansfield and Grannell, 1973). Entsprechend ist die Spindichte  $\rho$  am Ort  $\mathbf{r}$  je nach angeregtem Volumen proportional zur zwei- oder dreidimensionalen Fouriertransformierten des Magnet-Resonanz-Signals  $S(\mathbf{k}(\mathbf{t}))$ .

$$(2.10) \quad \rho(\mathbf{r}) \propto \int_V S(\mathbf{k}(\mathbf{t})) e^{-i\mathbf{k}(\mathbf{t})\mathbf{r}} d^3k$$

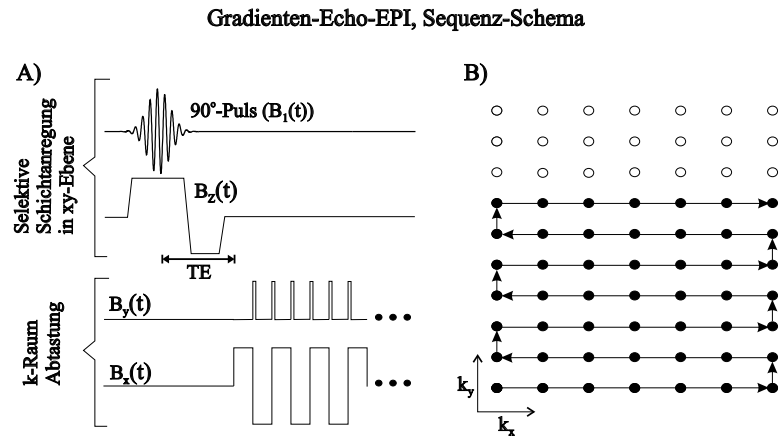
Um zu verstehen, auf welche Art und Weise das MR-Signal  $S(\mathbf{k}(\mathbf{t}))$  erhalten wird, ist es hilfreich Gleichung (2.9) als Parametrisierung eines bestimmten Weges im  $\mathbf{k}$ -Raum betrachten. Der Verlauf des Weges wird gemäß (2.9) durch die Dauer und Stärke, das Vorzeichen sowie die Reihenfolge der Gradientenfelder festgelegt. Dies sei am prinzipiellen Aufbau einer Gradienten-Echo Echo-Planar-Imaging (GE-EPI) Sequenz<sup>1</sup>, der in der fMRT am häufigsten verwendeten Sequenz verdeutlicht (Abbildung 2.3). Betrachten wir hierzu eine selektive Schichtanregung in  $xy$ -Ebene. Das zeitliche Profil der Gradientenfelder bestehe ferner aus einfachen Rechteck-Pulsen der Breite  $\Delta t_i$ . Gleichung (2.9) vereinfacht sich dann zu

$$(2.11) \quad k_x = \pm g_x x m \Delta t_x \quad k_y = g_y y n \Delta t_y \quad k_z = 0$$

$m, n \equiv$  Anzahl der applizierten Gradientenfeld-Pulse

Nach dem Anregungspuls wird abwechselnd ein Gradientenfeld in  $x$ , bzw.  $y$ -Richtung angelegt. Die Amplitude des Gradientenfeldes in  $x$ -Richtung wechselt dabei ständig das Vorzeichen, während die des Gradienten in  $y$ -Richtung konstant bleibt. Gemäß Gleichung (2.11) entspricht dies dem in Abbildung 2.3 gezeigten Weg im  $\mathbf{k}$ -Raum. Die Aufzeichnung des Magnet-Resonanz-Signals erfolgt nur während des Gradientenfeldes in  $x$ -Richtung. Es wird daher auch kurz als Auslesegradient bezeichnet. Auf diese Weise wird nach und nach das gesamte Beugungsbild im  $\mathbf{k}$ -Raum abgetastet. Abschließend erfolgt die Bildrekonstruktion nach Gleichung (2.10) mittels zweidimensionaler Fouriertransformation. Da

<sup>1</sup>Als Sequenz bezeichnet man in der Magnetresonanztomographie eine bestimmte Abfolge von Anregungspulsen, Gradientenfeldern und Aufzeichnungsperioden des Resonanzsignals  $S(t)$ . Diese Abfolge bestimmt maßgeblich die Eigenschaften des aus dem Resonanzsignal berechneten Bildes.



**Abbildung 2.3:** Prinzipieller Aufbau einer GE-EPI Sequenz (A) und der während der Datenakquisition zurückgelegte Weg im k-Raum (B). Erläuterungen, siehe Text.

die Aufzeichnung des Magnet-Resonanz-Signals in diskreten Digitalisierungsschritten erfolgt, ergibt sich aus den Gesetzmäßigkeiten der diskreten Fouriertransformation für die Bildgröße  $X, Y$  (auch Field of View genannt) und das Auflösungsvermögen  $\Delta x, \Delta y$  des berechneten Bildes:

$$(2.12) \quad X \propto \frac{1}{g_x} AF, \quad Y \propto \frac{1}{g_y} AF$$

$AF \equiv$  digitale Abtastfrequenz

$$(2.13) \quad \Delta x \propto \frac{1}{g_x \Delta t_x}, \quad \Delta y \propto \frac{1}{g_y n \Delta t_y}$$

$\Delta t_i \equiv$  Dauer des Gradienten in x- bzw y-Richtung

Die Größe des Bildes wird also durch die Geschwindigkeit, mit der das magnetische Resonanz-Signal digitalisiert werden kann, limitiert, wohingegen das Auflösungsvermögen des Bildes durch die Größe der abgetasteten Fläche im k-Raum, also letztendlich durch die Länge der Messdauer, bestimmt wird.

## 2.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Die fMRT basiert darauf, daß sowohl Membran-Repolarisierung als auch Neurotransmittersynthese, beides Prozesse, die elementar mit neuronaler Aktivierung verbunden sind, Energie verbrauchen. Die Aktivierung von Nervenzellen zieht deshalb eine unmittelbare Modulation des Nervenzell-Stoffwechsels nach sich, welche gemessen werden kann (Fox et al., 1988; Frahm et al., 1992; Phelps et al., 1981). Über bisher nicht vollständig verstandene Mechanismen führt diese Modulation des Stoffwechsels zu Veränderungen des lokalen Blutflusses ("local

cerebral blood flow", ICBF), des lokalen Blutvolumens ("local cerebral blood volume", ICBV) und der lokalen Oxygenierung des Blutes. Es ist zu beachten, daß diese drei Parameter selbstverständlich nicht von einander unabhängig sind. Von diesen Gegebenheiten ausgehend, wurden zwei unterschiedliche Strategien vorgeschlagen, um kortikale Aktivität mit Hilfe der MRT zu erfassen. Einerseits wurden  $T_1$  gewichtete Perfusions-Sequenzen benutzt, um aktivitätsinduzierte Änderungen des ICBFs zu messen (Kwong et al., 1992). Andererseits wurden Sequenzen entwickelt, die sensitiv für Veränderungen der Oxygenierung des Blutes sind. Letztere Strategie hat sich heute durchgesetzt und wurde auch in dieser Arbeit verwendet. Auf sie wird deshalb im folgenden genauer eingegangen.

### 2.3.1 BOLD-Kontrast, Grundlagen

Die Methode, Modulationen in der lokalen Blutoxygenierung mittels fMRT zu erfassen, beruht auf unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des oxy- bzw. deoxy-Hämoglobins. Diese sind wiederum in der unterschiedlichen Bindungsart des Eisenatoms begründet. Oxy-Hämoglobin ist diamagnetisch, während deoxy-Hämoglobin paramagnetisch ist (Pauling and Coryell, 1936). Der Unterschied zwischen den magnetischen Suszeptibilitäten beider Formen beträgt  $\Delta\chi = 0.18 \cdot 10^{-6}$  (CGS Einheiten). In einem äußeren, homogenen Magnetfeld führt deoxy-Hämoglobin daher zu lokalen Feld-Inhomogenitäten. Von Bedeutung ist hierbei, daß das Hämoglobin nur in den Erythrozyten vorliegt. Tragen diese einen großen Anteil an deoxy-Hämoglobin, herrscht zum einen im Inneren der Erythrozyten ein größeres (homogenes) Magnetfeld als außerhalb, und zum anderen kommt es an der Oberfläche und der unmittelbaren Umgebung des Erythrozyten zu Magnetfeldverzerrungen. Beides vermindert bei Wasserstoffatomen, die durch den Erythrozyten hindurch diffundieren (mittlere Diffusionszeit ca. 5 ms) oder in seine Nähe kommen, die Phasenkohärenz der Kernmomente untereinander (Dephasierung). Die verminderte Phasenkohärenz wiederum schlägt sich in einer, von der Konzentration des deoxy-Hämoglobins abhängigen, Verringerung der transversalen Relaxaktionszeit  $T_2$  nieder. Diesen Zusammenhang bezeichnet man als BOLD ("blood-oxygenation-level-dependent")-Effekt (Frahm et al., 1992; Kwong et al., 1992; Ogawa et al., 1992) und die verkürzte Relaxaktionszeit wird als  $T_2^*$  gekennzeichnet.

Für eine  $T_2^*$ -gewichtete Sequenz würde man daher im einfachsten Fall erwarten, daß eine lokal gesteigerte neuronale Aktivität über eine lokale Erhöhung der deoxy-Hämoglobinkonzentration zu einem Signal-Abfall im fMRT-Bild führt. Dies ist jedoch nicht der Fall. Mittels invasiver Techniken (Cooper et al., 1966), als auch nicht-invasiver Methoden (NIRS  $\equiv$  "near infrared spectroscopy", BOLD-fMRT) konnte gezeigt werden, daß es nach neuronaler Aktivierung reaktiv zu einem Anstieg der Oxygenierung und damit zu einem Abfall der deoxy-Hämoglobinkonzentration im Blut kommt (Villringer et al., 1993; Bandettini et al., 1992). Somit steigt das BOLD-Signal nach Aktivierung an. Die Ursache hierfür ist eine implizite Abhängigkeit des BOLD-Signals vom ICBF und vom ICBV über die von diesen Größen abhängige Oxygenierung des Blutes. Offenbar

nimmt der ICBF nach neuronaler Aktivierung stärker zu, als es der Verbrauch an Sauerstoff erfordern würde, um die Oxygenierung im Blut konstant zu halten. Interessanterweise gilt dies nicht nur für kurzzeitige ( $< 1$  s) lokal erhöhte Aktivität, sondern auch für eine Aktivitätssteigerung über mehrere Minuten.

### 2.3.2 GE-Echo-Planar-Imaging, eine BOLD-sensitive Sequenz

Um die Sensitivität einer Sequenz bezüglich lokaler Suszeptibilitätsschwankungen zu optimieren, ist es notwendig einen größtmöglichen Einfluß der Kernmoment-Dephasierung auf das MR-Signal zu erzielen. Dies kann erreicht werden durch eine große Echozeit  $TE$ , eine große Repetitionszeit  $TR$ , sowie durch eine Optimierung des Voxelvolumens. Mit Hilfe von konventionellen Sequenztechniken und Geräteparametern (Abtastfrequenz, Gradienten-Zeit-Produkt, Spulendesign) ist eine Optimierung dieser Parameter schwierig. So erfordert eine Verlängerung von  $TE$  und  $TR$ , bei gleichbleibender Untersuchungszeit eine entsprechend beschleunigte Daten-Akquisitionszeit im k-Raum. An dieser Stelle kommt das sogenannte "Echo-Planar-Imaging" (EPI) ins Spiel. Diese Sequenztechnik erlaubt es, durch wesentlich größere Gradientenfelder ( $\sim 3$  G/cm) und einer höheren Abtastfrequenz ( $\sim 500$  MHz), mit nur einem Anregungspuls den gesamten k-Raum in einer Schicht abzutasten. Eine komplette Schicht (64x64 Pixel) kann so in ca. 80 ms aufgenommen werden, während eine Volumen-Aufnahme des gesamten Gehirns (64x64x16 Voxel) in ca. 1650 ms erfolgen kann. Der prinzipielle Aufbau einer GE-EPI Sequenz wurde bereits in Abschnitt 1.2 vorgestellt (Abbildung 2.3). Der wichtigste Sequenzparameter für eine Optimierung bezüglich der suszeptibilitätsbedingten Dephasierungseffekte ist die Echozeit  $TE$ , wie folgende Überlegungen zeigen: Für eine Gradienten-Echo Sequenz kann die Signalintensität der Quermagnetisierung in Abhängigkeit von  $TE$  angegeben werden durch:

$$S = ae^{-TE/T2^*}, \text{ mit} \quad (2.14)$$

$a \equiv$  enthält alle nicht von  $T2^*$  abhängigen Parameter

Für den Signalunterschied zwischen einem in Ruhe und unter Stimulation aufgenommenem Bild ergibt sich daher:

$$\Delta S = a(e^{-TE/T2_R^*} - e^{-TE/T2_S^*}) \quad (2.15)$$

$T2_R^*, T2_S^* \equiv$  Relaxaktionszeiten unter Ruhe bzw. Stimulation

Mit  $T2_R^* \cong T2_S^*$  erhält man hieraus für den maximalen relativen Stimulations-effekt:

$$TE_{opt} = T2_R^* \quad (2.16)$$

Für die graue Substanz des Gehirns liegt dieser Wert bei ca.  $T2^* = 70$  ms. In der Praxis haben sich Werte zwischen 40-60 ms etabliert. Diese erlauben bei

noch akzeptabler Empfindlichkeit (für 60 ms werden noch 98% des maximalen relativen Effektes erreicht) eine gleichzeitig höhere Aufnahme­frequenz und damit eine bessere Zeitauf­lösung. Für die zu wählende Voxelgröße gilt, daß sie einerseits durch das gewünschte Auflösungsvermögen nach unten begrenzt ist und andererseits das Verhältnis von stimuliertem zu nichtstimuliertem Gewebe innerhalb eines Voxels die Voxelgröße nach oben begrenzt, da der meßbare Stimulationseffekt von diesem Verhältnis abhängt.

Um eine Aussage darüber treffen zu können, wie gut eine GE-EPI-Sequenz tatsächlich den BOLD-Effekt misst, ist es wichtig zu wissen, inwieweit andere stimulusabhängige Größen, wie der ICBF und das ICBV die Signalintensität beeinflussen. Glücklicherweise konnte gezeigt werden, daß für eine  $TR > 1$  s die stimulationskorrelierten Intensitätsänderungen hauptsächlich durch Suszeptibilitätseffekte verursacht werden, während der Einfluß von ICBF und ICBV auf die Signalintensität äußerst gering ist (Bandettini and Wong, 1998).

### 2.3.3 Datenanalyse in der fMRT

Die Datenanalyse der fMRT ist in verschiedener Hinsicht mit besonderen Schwierigkeiten bzw. Herausforderungen verbunden. Diese sind:

1. Die Daten werden an Versuchsobjekten mit hoher intrinsischer Variabilität erhoben, nämlich den Probanden oder den Patienten. Die primäre Vergleichbarkeit der Daten ist daher eingeschränkt. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen ist eine Transformation der erhobenen Daten in eine standardisierte Form erforderlich.
2. Physiologisch induzierte intra- und interpersonelle Varianzen, wie beispielsweise Bewegungen der Probanden während der Datenakquisition oder Variationen der mittleren Signalintensität von Proband zu Proband müssen minimiert werden.
3. Das Signal-zu-Rauschverhältnis (SRV) ist gering, bei gleichzeitiger Limitierung der maximalen Messzeit (durch die Geduld der Probanden auf maximal ca. 2 Std.).
4. Da der großen Anzahl von Voxeln (bei einer Matrixgröße von 64 x 64 und 16 Schichten sind es 65536 Voxel !) eine ebenso häufige Wiederholung ein und desselben Tests entspricht, nämlich, ob dieser Voxel signifikant aktiviert ist (s.u.), muß bei der Datenanalyse das Problem falsch positiver Werte unter multiplen statistischen Tests berücksichtigt werden.
5. Sehr große Datenmengen müssen analysiert und die Ergebnisse übersichtlich dargestellt werden.

Um diesen Anforderungen gerecht zu werden erfolgt zunächst, im Rahmen eines sogenannten *Pre-Processings*, eine Standardisierung der erhobenen Daten und danach die eigentliche Analyse anhand eines statistischen Verfahrens.

### Standardisierung der Daten

Die Aufbereitung der fMRT-Datensätze für die statistische Analyse umfasst vier, eventuell auch fünf Operationen.

1. *Schicht-Zeitpunkt Korrektur*: Da die Aufnahme eines funktionellen Datensatzes ca. 1-2 s benötigt, besteht zwischen den Aufnahmezeitpunkten verschiedener Schichten, beispielsweise der ersten und letzten, ein zeitlicher Abstand, innerhalb dessen sich auch das BOLD-Signal bereits messbar ändern kann. Deshalb wird eine Korrektur der einzelnen Schichten bezüglich ihres Aufnahmezeitpunktes vorgenommen, indem der zeitliche Intensitätsverlauf jedes Voxels mittels einer Fourierreihe interpoliert und anschließend in der Zeit verschoben wird. Hierfür wird für jedes Voxel der Zeitverlauf, bestehend aus den  $N$  fMRI-Datensätzen, einer diskreten Fouriertransformation unterzogen (FFT), die komplexen Fourierkoeffizienten dieser Transformation  $c_n, n \in 1 \dots N$  um die Phase  $\Delta\varphi_n = -2\pi n/N$  gedreht  $c'_n = c_n \exp(i\Delta\varphi_n)$  und anschließend der verschobene Zeitverlauf mittels Rücktransformation (invFFT) berechnet.

2. *Bewegungskorrektur*: Für alle  $N - 1$  fMRI-Datensätze  $D^n$  wird eine Translation  $\mathbf{T}_n$  und eine Rotation  $\mathbf{R}_n$  berechnet, so daß bezüglich eines Referenzdatensatzes  $D^{ref}$  die Summe der quadrierten Differenzen über alle Voxel

$$(2.17) \quad S_n = \sum_{i,j,k} (D_{ijk}^{ref} - \mathbf{R}_n \mathbf{T}_n D_{i'j'k'}^n)^2$$

minimal wird. Um die so erhaltene Information über die Bewegung des jeweiligen Datensatzes auf Bitmap-Ebene zu fixieren, werden die beiden Transformationen auf die Datensätze angewandt und anschließend die Intensitäten an den ursprünglichen Voxelpositionen mittels Interpolation neu berechnet (sogn. "reslicing", Friston et al. 1995b, 1996).

3. *Normalisierung*: Um die Ergebnisse verschiedener Probanden einer fMRT-Aktivierungsstudie untereinander vergleichen zu können, um Analysen über eine Gruppe von Probanden auszuführen, sowie um die Ergebnisse mit denen anderer Aktivierungsstudien vergleichen zu können, ist es unabdingbar eine Standardisierung der mittels fMRT erzielten Ergebnisse vorzunehmen. In der fMRT erfolgt diese Standardisierung, indem die individuellen Gehirne der einzelnen Probanden auf ein Standardgehirn, ein sogenanntes Template, abgebildet werden. Leider gibt es mehrere Standardgehirne (Evans et al., 1993; Talairach and Tournoux, 1988), zwischen denen wiederum spezielle Transformationen bestehen. Im folgenden wird sich auf das montrealer Standardgehirn bezogen welches aus einem Kollektiv von 151 gesunden Probanden ermittelt wurde (Evans et al., 1993). Die Abbildung eines individuellen Gehirns auf dieses Template erfolgt in zwei Schritten. Zunächst wird eine affine Transformation, also abgesehen von der Translation, eine lineare Transformation vorgenommen<sup>2</sup>, und zwar so, daß wie-

<sup>2</sup>Eine affine Transformation lässt sich immer zerlegen in eine Translation, eine Rotation, eine n-dimensionale Skalierung (Zoom) und eine n-dimensionale Scheerung.

der die quadrierte Summe der voxelweisen Differenzen zwischen individuellem Gehirn und Template minimal ist. Danach erfolgt eine nichtlineare Transformation, ein sogenanntes "warping", die auf unterschiedliche Art und Weise implementiert werden kann (Bockstein, 1989; Christensen et al., 1996; Collin et al., 1994). Die im Rahmen dieser Arbeit verwendete Software implementiert folgenden Ansatz: Die Funktionen  $T_{1,2,3}(\mathbf{x})$ , welche die Koordinaten-Transformation von  $\mathbf{x}$  nach  $\mathbf{x}'$  beschreiben werden als Linearkombination der ersten  $j$  Basisfunktionen der diskreten cosinus-Transformation entwickelt:

$$(2.18) \quad T_i(\mathbf{x}) = x_i + \sum t_{ij} b_{ij}(\mathbf{x})$$

Die Koeffizienten  $t_{ij}$  werden wieder durch Minimierung der Summe der quadrierten Differenzen zwischen transformiertem individuellem Gehirn und Template bestimmt. Um unnötige Deformationen zu vermeiden, erfolgt diese Minimierung unter der Randbedingung, daß näherungsweise auch die Summe der quadrierten Ableitungen des Deformierungsfeldes minimal ist:

$$(2.19) \quad \sum_i (\nabla T_i(\mathbf{x}))^2 = 0$$

Für Details hierzu siehe (Ashburner and Friston, 1999a,b).

*4. Glättung:* Abschließend erfolgt zur Reduzierung des Rauschens eine räumliche Glättung mittels eines einfachen 3D-Gausfilters. Eine typische Halbwertsbreite des Filters ist hier die ein- bis zweifache Voxelgröße des fMRT-Datensatzes.

Eine weitere Operation kann notwendig sein, wenn die funktionellen Datensätze anatomischen Aufnahmen überlagert werden sollen, zwischen den beiden Datensätzen aber keinerlei räumliche Beziehungen bekannt sind. In diesem Fall kann eine Überlagerung mittels einer sogenannten Koregistrierung erfolgen (Friston et al., 1995). Dies ist jedoch mit Fehlern behaftet. Daher wurde im experimentellen Protokoll dieser Arbeit darauf geachtet, daß die räumliche Beziehung zwischen funktionellen und anatomischen Datensätzen bekannt ist, und so eine Koregistrierung beider Datensätze nicht erforderlich war.

### Statistische Analyse

Ziel der statistischen Analyse ist es, für jedes Voxel die Frage zu beantworten, wie gut der zeitliche Verlauf des BOLD-Signals eines Voxels durch eine oder mehrere "Bedingungen" erklärt werden kann. Mit "Bedingung" ist dabei das Ausführen einer speziellen Aufgabe oder die Stimulation einer bestimmten sensorischen Modalität gemeint. Kann der gemessene Signalverlauf hinreichend gut erklärt werden, wird das Voxel als aktiviert bezeichnet bzw. markiert. Als Maß für "hinreichend gut", bzw. als Maß für die Aktivierungsstärke dient dabei die Korrelation zwischen dem gemessenen Signalverlauf und einer Vorhersagefunktion für den Signalverlauf, dem sogenannten Regressor.

Es ist deshalb zunächst erforderlich, eine Vorhersage-Funktion für das BOLD-

Signal eines Voxels zu bestimmen, der durch eine oder mehrere "Bedingungen" aktiviertes, neuronales Gewebe enthält. Hierzu wurde von Boynton et al. auf empirische Weise ein approximativer, analytischen Ausdruck  $B_{HRF}(t)$  für die BOLD-Antwort auf einen extrem kurzen Stimulus  $\delta(t)$  ermittelt. Eine Vorhersage-Funktion  $B(t)$  für die BOLD-Antwort auf einen beliebigen Stimulus (beispielsweise eine Aufgabe) lässt sich dann gut durch

$$(2.20) \quad B(t) = \int_{-\infty}^t S(t') B_{HRF}(t-t') dt'$$

$S(t) \equiv$  zeitliches Profil des beliebigen Stimulus

approximieren (Boynton et al., 1996). Aus mathematischer Sicht entspricht  $B_{HRF}$  der Greenschen Funktion einer (leider) unbekannt Differentialgleichung, die den Zusammenhang zwischen Stimulus und BOLD-Signal beschreibt.  $B_{HRF}$  wird deshalb auch hämodynamische Responsefunktion ("hämodynamic response function", HRF) genannt. Mit Hilfe dieser Vorhersage über das zu erwartende BOLD-Signal kann die Eingangsfrage in Form eines *multiplen linearen Regressionsansatzes* mathematisch formuliert werden:

$$(2.21) \quad s_i = \beta_0 + \beta_1 B_1(t_i) + \dots + \beta_M B_M(t_i) + \epsilon_i$$

$B_j(t_i) \equiv$	Wert der Vorhersage-Funktion für das durch die Bedingung $j$ hervorgerufene BOLD-Signal zum Zeitpunkt $t_i$ . $B_j$ wird auch als Regressor bezeichnet.
$s_i \equiv$	zum Zeitpunkt $t_i$ gemessenes BOLD-Signal des Voxels
$\beta_j \equiv$	zu schätzende Regressionsparameter
$\epsilon_i \equiv$	Fehler des Regressionsmodells für die Schätzung von $S_i$

$i \in [1 \dots N]$	$N \equiv$ Anzahl der fMRT-Scans
$j \in [1 \dots M]$	$M \equiv$ Anzahl der Bedingungen

Die beste Schätzung der Regressionsparameter  $\beta_i$  erfolgt, wie im Fall der einfachen, linearen Regression über die Minimierung der Summe über die quadrierten Fehler:

$$(2.22) \quad \frac{\partial}{\partial \beta_j} \sum_{i=1}^N (s_i - \beta_1 B_1(t_i) - \dots - \beta_M B_M(t_i)) = 0$$

Mit  $x_{ij} = B_j(t_i)$  lässt sich das Gleichungssystem (2.22) für die zu schätzenden Regressionsparameter  $\hat{\beta}$  schreiben als:

$$(2.23) \quad \mathbf{X}^\top \mathbf{s} = (\mathbf{X}^\top \mathbf{X}) \hat{\beta}$$

Die Matrix  $\mathbf{X}$  wird auch als **Design-Matrix** bezeichnet. Sofern  $(\mathbf{X}^\top \mathbf{X})$  invertierbar ist, was genau dann der Fall ist, wenn  $\text{rang}(\mathbf{X}) = M$ , erhält man für die

zu schätzenden Regressionsparameter:

$$(2.24) \quad \hat{\beta} = (\mathbf{X}^\top \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^\top \mathbf{s}.$$

Sind ferner die Fehler normalverteilt:  $\epsilon \sim \mathbf{N}(0, \sigma^2 \mathbf{I})$ , und gilt für die Erwartungswerte  $E(\epsilon) = 0$ , sind die durch (2.24) geschätzten Regressionsparameter erwartungstreu und entsprechen mit der größten Wahrscheinlichkeit dem Erwartungswert von  $\beta$ . Auch für den Fall, daß  $\text{rang}(\mathbf{X}) < M$  erfolgt die beste Schätzung von  $\beta$  anhand von (2.22). Details hierzu finden sich beispielsweise in (Radhakrinhna and Toutenburg, 1999). Die Schätzung  $\hat{\sigma}^2$  der Fehlervarianz  $\sigma^2$  ist gegeben durch

$$(2.25) \quad \hat{\sigma}^2 = \frac{1}{N - M - 1} \sum \epsilon^2.$$

Bezeichnen wir die einzelnen Diagonalelemente von  $(\mathbf{X}^\top \mathbf{X})^{-1}$  mit  $d_j$ . Es lässt sich zeigen, daß gilt:

$$(2.26) \quad \text{Var}(\hat{\beta}_j) = \sigma^2 d_j.$$

Unter Verwendung von (2.25) ergibt sich somit die geschätzte Standardabweichung von  $\hat{\beta}_j$  zu:

$$(2.27) \quad \hat{\sigma}_j = \hat{\sigma} \sqrt{d_j}.$$

Mit Hilfe der geschätzten Werte für  $\beta$  und deren Fehler  $\sigma_j^2$  können nun eine Reihe von Hypothesen getestet werden. Für eine allgemeine Darstellung siehe (Koch, 1999; Radhakrinhna and Toutenburg, 1999). An dieser Stelle soll nur der Test einer speziellen, für die Auswertung der fMRT-Daten relevanten Hypothese erläutert werden. Zu testen sei, ob eine bestimmte Linearkombination der Regressionsparameter ungleich null ist, also:

$$(2.28) \quad \begin{aligned} &\text{die Null-Hypothese } H_0: \mathbf{c}^\top \beta = 0 \\ &\text{gegen die Hypothese } H_1: \mathbf{c}^\top \beta \neq 0 \end{aligned}$$

$$\text{mit } \sum c_i = 0$$

Sofern  $H_0$  verworfen werden darf, können hieraus natürlich auch größer / kleiner - Relationen zwischen den einzelnen Regressionsparametern abgeleitet werden. Es kann gezeigt werden (Koch, 1999), daß die Teststatistik  $T$  der Null-Hypothese gegeben ist durch:

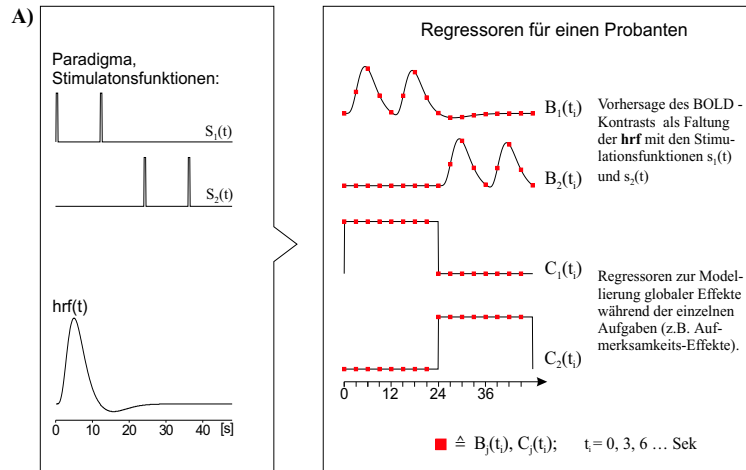
$$(2.29) \quad T = \frac{(\mathbf{c}^\top \hat{\beta})^2}{\hat{\sigma}^2 \mathbf{c}^\top (\mathbf{X}^\top \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}$$

und das gilt:

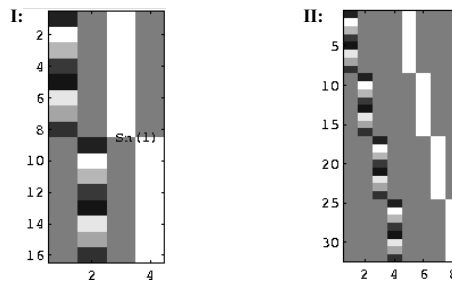
$$(2.30) \quad T \sim F(1, N - \text{Rang}(\mathbf{X})) \quad \text{bzw.} \quad \sqrt{T} \sim t(N - \text{Rang}(\mathbf{X}))$$

$$F, t \equiv \text{F- bzw. t-Verteilung mit } N - \text{Rang}(\mathbf{X}) \text{ Freiheitsgraden}$$

Sofern für ein Voxel bei vorgegebener Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  die Null-Hypothese verworfen werden kann, wird es, im Sinne der fMRT als *aktiviert* bezeichnet.



B) Design-Matrix in graphischer Darstellung für eine Einzelfall-Studie (I) und die Gruppenstudie (II) mit  $n=2$ .



C) Typische, zu testende Hypothesen:

Fragestellung / Interpretation	Formulierung	Aktivierte Voxel, alle mit:
Welche Voxel werden bei <i>Proband 1</i> durch Stimulation der rechten Hand aktiviert ?	H1: $\beta_1 \neq 0$ H0: $\beta_1 = 0$	H0: verworfen, $\beta_1 > 0$
Welche Voxel werden bei <i>Proband 1</i> durch Stimulation der rechten Hand mehr als durch Stimulation der linken Hand aktiviert ?	H1: $\beta_1 \neq \beta_2$ H0: $\beta_1 = \beta_2$	H0: verworfen, $\beta_1 > \beta_2$
Welche Voxel werden <i>in der Gruppe</i> durch Stimulation der rechten Hand mehr als durch Stimulation der linken Hand aktiviert ?	H1: $\beta_1 + \beta_3 \neq \beta_2 + \beta_4$ H0: $\beta_1 + \beta_3 = \beta_2 + \beta_4$	H0: verworfen, $\beta_1 + \beta_3 > \beta_2 + \beta_4$

**Abbildung 2.4:** Schematische Darstellung der Analyse eines ereigniskorrelierten fMRT-Experiments: anhand des Paradigmas werden die Regressoren für die multiple Korrelationsanalyse berechnet (A). Darstellung der Design-Matrix in graphischer Form (B). Die Größe der Matrix-Elemente sind in verschiedene Grautöne übersetzt. (C) Typische Hypothesen, anhand derer die **statistisch-parametrischen Karten** berechnet werden. Einzelheiten siehe Text.

### Ein Beispiel

Abschließend sei die Anwendung der multiplen linearen Regression in der Datenanalyse der fMRT an einem schematischen Beispiel verdeutlicht. Betrachtet werden soll hierzu ein fMRT-Experiment mit ereigniskorreliertem Paradigma, in dem zwei Probanden untersucht wurden ( $n = 2$ ). In zwei aufeinanderfolgenden Sitzungen seien die Probanden erst an der rechten (Sitzung 1) und dann an der linken (Sitzung 2) Hand stimuliert worden. Der Einfachheit halber möge eine Sitzung aus nur acht fMRI-Scans bestanden haben (in realen Experimenten sind es natürlich deutlich mehr), die im Abstand von jeweils drei Sekunden aufgezeichnet wurden. Pro Sitzung wurde zweimal, ganz am Anfang zum Zeitpunkt  $t = 0$ , und nach der Hälfte bei  $t = 12$  s stimuliert. Eine Stimulation möge 500 ms lang gewesen sein. Aus den Stimulationsfunktionen und der hämodynamischen Responsefunktion können gemäß (2.20) die Regressoren  $B_{1,2}(t_i)$  für das BOLD-Signal eines aktivierten Voxels berechnet werden (Abbildung 2.4). Um globale Effekte während einer Sitzung, wie beispielsweise eine größere Aufmerksamkeit des rechtshändigen Probanden auf die Stimulation der rechten Seite, zu berücksichtigen, werden dem Regressionsmodell für jede Sitzung (Stimulationsseite) ein weiterer Regressor  $C_{1,2}$  hinzugefügt. Dieser Regressor hat den Wert Eins, wenn die zugehörige Bedingung vorlag, bzw. den Wert Null, wenn sie nicht vorlag, so daß für dieses Beispiel das Regressionsmodell einer Einzelfall-Studie insgesamt lautet:

$$(2.31) \quad s_i = \beta_1 B_1(t_i) + \beta_2 B_2(t_i) + \beta_3 C_1(t_i) + \beta_4 C_2(t_i) + \epsilon_i$$

Eine Gruppenstudie über beide Probanden kann durch einfaches Erweitern des Regressionsmodells für die Einzelfall-Studie erfolgen. Mit  $B_{3,4}(t_i)$  als Vorhersage des BOLD-Signal für Proband 2, sowie mit  $C_{1,\dots,4}(t_i)$  als Regressoren für die globalen Effekte der jeweiligen Bedingung (Stimulationsseite, Proband) lautet das Modell für die Gruppenstudie:

$$s_i = \beta_1 B_1(t_i) + \dots + \beta_4 B_4(t_i) + \beta_5 C_1(t_i) + \dots + \beta_8 C_4(t_i) + \epsilon_i$$

$$(2.32) \quad \text{wobei gilt: } B_j(t_i) = 0 \text{ bzw. } C_j(t_i) = 0, \text{ wenn } C_j, B_j \text{ sich auf einen anderen Probanden beziehen als der Messwert } s_i.$$

Eine graphische Darstellung der Design-Matrix findet sich in Abbildung 2.4. Offenbar sind die Regressoren  $\mathbf{B}_j, \mathbf{C}_j$  linear unabhängig, so daß gilt  $\text{rang}(\mathbf{X}) = 8$ . Die Schätzungen für die Regressionsparameter  $\beta_j$  können daher nach (2.24) berechnet werden. Mit den geschätzten Regressionsparametern kann nun gezielt nach kortikalen Arealen gesucht werden, die durch eine bestimmte Bedingung mehr aktiviert werden als durch eine andere. Sind beispielsweise in der Gruppe alle Voxel gesucht, die durch eine Stimulation der rechten Hand mehr aktiviert werden als durch die der linken, so ist im Sinne des Regressionsmodells für alle Voxel mit  $\beta_1 + \beta_3 > \beta_2 + \beta_4$  zu prüfen, ob dieser Unterschied bei gegebener Irrtumswahrscheinlichkeit  $\alpha$  statistisch signifikant ist. Nach (2.30) geschieht dies, indem für  $\alpha' = \frac{1}{2}\alpha$ , bzw.  $p = 1 - \alpha'$  die Größe  $\sqrt{T}$  mit der entsprechenden

t-Verteilung verglichen wird:

$$(2.33) \quad \sqrt{\frac{(\mathbf{c}^\top \hat{\boldsymbol{\beta}})^2}{\hat{\sigma}^2 \mathbf{c}^\top (\mathbf{X}^\top \mathbf{X})^{-1} \mathbf{c}}} \propto t(32 - 8, p), \quad \text{mit } \mathbf{c}^\top = (1, -1, 1, -1)$$

Für weitere zu testende Bedingungen siehe Abbildung 2.4.



# Kapitel 3

## Dipol-Quellenlokalisierung

Aus theoretischen Überlegungen (Swinney and Wikswo, 1980; Tripp, 1981) und experimentellen Untersuchungen (Roth and Wikswo, 1985) ist bekannt, daß an der Kopfhaut abgeleitete, ereigniskorrelierte Potentiale durch postsynaptische Aktivität generiert werden. Das Erfassen dieser Potentiale bietet deshalb gegenüber anderen Methoden wie PET oder fMRT den großen Vorteil, daß das gemessene Signal unmittelbar mit neuronaler Aktivität verknüpft ist. Die optimale Methode, um die einzelnen Komponenten in den ERPs den jeweils zu Grunde liegenden Hirnregionen zuzuordnen, um so deren zeitliches Aktivierungsprofil zu bestimmen, stellt die Dipol-Quellenanalyse dar.

### 3.1 Modellierung kortikaler Quellen

#### 3.1.1 Äquivalent-Dipol

Alle exzitatorischen und inhibitorischen Prozesse auf neuronaler Ebene werden letztendlich durch Modulationen des transmembranen Stroms repräsentiert. Die sich hieraus ergebenden sekundären Strom- und Potentialveränderungen innerhalb des Gehirns und an der Kopfhaut-Oberfläche lassen sich durch eine von den Maxwell'schen Gleichungen abgeleitete Volumenleiter-Theorie beschreiben (Nunez, 1981). Da das Gehirn ein guter Leiter ist und in physikalischem Sinne der intracerebrale Stromfluss sich nur langsam verändert, gilt ferner die quasi-stationäre Näherung für den Strom:  $j(\mathbf{r}, t) = j(\mathbf{r}) * j(t)$  (Plonsey and Heppner, 1967). Alle Stromschleifen sind daher geschlossen, was auf mikroskopischer Ebene bedeutet, daß der Strom, der aus einem Neuron zum Zeitpunkt  $t_0$  herausfließt, identisch ist mit dem, der zu diesem Zeitpunkt hineinfließt. Das Fernfeld eines aktivierten Neurons lässt sich daher sehr gut durch einen Dipol beschreiben. Liegen mehrere aktivierte Neurone in einem eng umschriebenen Hirnareal vor, so lässt sich die Gesamtheit dieser Dipole wiederum durch einen einzigen, stärkeren Dipol gut approximieren. Dieser Dipol wird als *Äquivalent-Dipol* bezeichnet, da sein Feld eine äquivalente Beschreibung der in seiner Nachbarschaft liegenden, aktivierten Neurone darstellt. Aufgrund der histologischen Struktur des Kortex

hat der *Äquivalent-Dipol* eine zur Kortexoberfläche senkrechte Orientierung, so daß aktivierte Areale in den Wänden der Sulci durch tangential orientierte Dipole modelliert werden, während Aktivierungen in den oberflächlichen Bereichen der Gyri durch radial ausgerichtete *Äquivalent-Dipole* beschrieben werden.

Im Falle mehrerer aktivierter Areale können sich, je nach räumlicher Verteilung, die Felder der *Äquivalent-Dipole* auch gegenseitig auslöschen. Dies geschieht beispielsweise bei einer symmetrischen Aktivierung beider Wände eines Sulcus. Die Lokalisierung der neuronalen Aktivität mittels einer Quellenanalyse ist hier entweder unmöglich (vollständige Symmetrie) oder aber, was in der realen Welt häufiger ist, deutlich erschwert, bzw. nur mit größerer Ungenauigkeit möglich (partielle Symmetrie).

### 3.1.2 Das Kopf-Modell

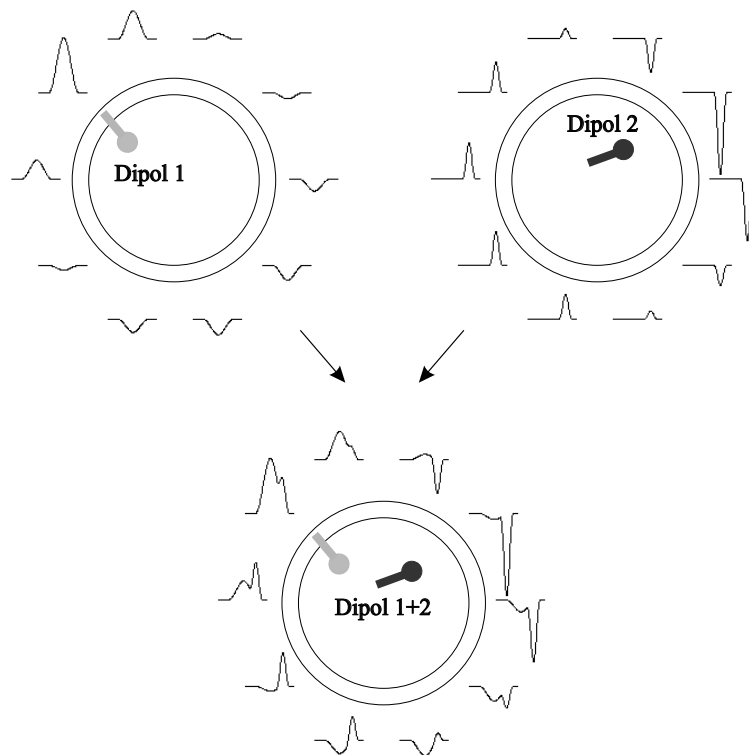
Einen sehr großen Einfluss auf die Genauigkeit einer Dipol-Quellenanalyse hat das zu Grunde gelegte Kopf-Modell. Ein solches Modell ist erforderlich, um das Potential  $u_k$  als Funktion der Elektrode am Ort  $\mathbf{e}_k$  für eine bestimmte Anordnung von  $N$  Dipolen am Ort  $\mathbf{r}_n$  mit dem Dipol-Moment (Dipolstärke)  $\mathbf{m}_n$  zu bestimmen:

$$u_k = f(\mathbf{r}_n, \mathbf{m}_n, \mathbf{e}_k)$$

In dieser Arbeit wurde ein elliptisches Vierschalenmodell verwendet, so daß mittels der vier Schalen die unterschiedliche Leitfähigkeit von Haut und Kalotte, dem Liquor und des Gehirns separat berücksichtigt werden konnte (Kavanagh et al., 1978). Insbesondere die Modellierung der Kalotte ist für die Quellenlokalisierung von Bedeutung, da sie aufgrund ihrer etwa 80 mal kleineren elektrischen Leitfähigkeit einerseits eine starke Abschwächung des Potentials an der Kopfhautoberfläche bewirkt und andererseits durch eine räumliche Glättung die Potentialverteilung insgesamt stark beeinflusst.

## 3.2 Mathematisches Konzept der Dipol - Quellenlokalisierung

Die Frage, die von einer mathematische Formulierung der Dipol-Quellenlokalisierung zu beantworten ist, lautet: "Wie müssen Position, Orientierung (konstant in der Zeit) und Stärke (variabel in der Zeit) für  $n$  Dipole gewählt werden, so daß sie die gemessene Potentialverteilung an  $m$  Elektroden bestmöglich erklären?" Angenommen, es gäbe eine Möglichkeit, die Stärke  $s_j(t)$  für die einzelnen Dipole mit sehr guter Genauigkeit zu schätzen, würde dies eine deutliche Vereinfachung der Fragestellung bedeuten. Bei gegebenem Dipol-Moment  $s_j(t)$  müssten lediglich die Dipole so lange im Raum verschoben und in der Orientierung variiert werden, bis sie die gemessene Potentialverteilung an den Elektroden optimal erklären. Stellt man sich die Dipole beispielsweise als lauter einzelne, statistisch unabhängige Quellen vor, die das Signal  $s_j(t)$  abstrahlen, so ist es naheliegend, die Schätzung der Dipol-Momente mit einer der diversen Verfahren



**Abbildung 3.1:** Während der Verlauf des Potentials für einen Dipol sich in seiner Form von Elektrode zu Elektrode nicht ändert, sondern nur in der Amplitude variiert (Dipol 1, Dipol 2) ändert sich die Form des Potential für mehrere Dipole (Dipol 1+2).

aus dem Bereich der Blind-Source-Separation zu versuchen. Und tatsächlich wurde gezeigt, daß mittels einer Hauptkomponenten-Analyse (PCA=„principal components analysis“) eine Schätzung der Dipol-Momente  $s_j(t)$  mit guter Zuverlässigkeit erfolgen kann (Maier et al., 1987). Die in dieser Arbeit verwendete Software BESA<sup>®</sup> verfolgt diesen Ansatz.

Bevor auf dessen mathematische Formulierung genauer eingegangen wird, sei das Problem der Quellenlokalisierung an einer einfachen, aber realistischen Simulation verdeutlicht. In Abbildung 3.1 sind hierzu für zwei Quellen die Potentialverläufe jeweils alleine und in ihrer Überlagerung dargestellt. Der linke Dipol ist etwas später als der rechte reaktiv. Der Potentialverlauf eines einzelnen Dipols hat offenbar an allen Elektroden die gleiche Form. Lediglich die Amplitude variiert. Erst die Überlagerung beider Dipolpotentiale variiert in ihrer Form von Elektrode zu Elektrode. Die Informationen über Anzahl, Position, Orientierung und Stärke ist deshalb offenbar in folgender Struktur abgelegt: Die gemessenen Potentialverläufe, die ja die Überlagerung aller Dipolpotentiale darstellen, enthalten die Informationen über die Anzahl der Dipole sowie die Information über deren Stärke  $s_j(t)$ . Die Information über die Position und Orientierung ist jedoch

in den Potentialverläufen der einzelnen Dipole enthalten. Man kann das Problem der Quellenlokalisierung deshalb auch in der Aufgabe sehen, zunächst die Potentialverläufe der einzelnen Dipole aus den gemessenen Potentialverläufen zu separieren, um anschließend aus den separierten Potentialen die Position und Orientierung der einzelnen Dipole zu bestimmen.

Es seien  $v_k^{bipolar}(t)$  die einzelnen bipolaren Ableitungen des EEG, also die gemessenen Potentialdifferenzen zwischen Elektrode  $k$  und Referenzelektrode:

$$v_k^{bipolar}(t) = u_k(t) - u_r(t).$$

Der Nachteil der bipolaren Ableitung ist, dass sich das Rauschen der Referenzelektrode in alle Ableitungen überträgt. Um dies zu verhindern ist es üblich die Ableitung nachträglich auf eine gemittelte Referenz umzurechnen ( $N_E =$  Anzahl der Elektroden):

$$v_k(t) = v_k^{bipolar}(t) - \frac{1}{N_E} \sum_{i=1}^{N_E} v_i^{bipolar}(t).$$

Da die Spannungsverläufe mit konstanter Digitalisierungsrate abgetastet werden, können die einzelnen Ableitungen  $v_k(t)$  als Vektoren geschrieben werden:

$$v_k(t_i) = \{v_{k1}, v_{k2}, \dots, v_{kT}\}$$

$T \equiv$  Anzahl der Abtast-Zeitpunkte einer Epoche

Das Problem der Quellenlokalisierung wird nun lediglich anhand eines physikalischen Gesetzes formuliert. Dieses besagt, dass sich die Potentiale mehrerer elektrischer Ladungen linear überlagern (Superpositionsprinzip). Bei insgesamt  $N_s$  Quellen kann das Potential an der Elektrode  $k$  daher als lineare Überlagerung der einzelnen Quellenpotentiale geschrieben werden:

$$(3.1) \quad u_k(t) = \sum_i^{N_s} c_{ki} s_i(t).$$

Wobei die Koeffizienten  $c_{ki}$  proportional zum Potential eines Dipols sind

$$c_{ki} \propto \frac{\mathbf{e}_i(\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_i)}{|\mathbf{r}_k - \mathbf{r}_i|^3}.$$

$\mathbf{e}_i \equiv$  Richtung des Dipolmoments der Quelle  $i$

$\mathbf{r}_k, \mathbf{r}_i \equiv$  Ortsvektoren zur Elektrode  $k$ , bzw. Quelle  $i$

Daher ist in diesen Koeffizienten die räumliche Konfiguration der Quellen kodiert. Darüber hinaus hängen diese Koeffizienten natürlich auch von der Elektrodenposition und dem verwendeten Kopfmodell ab. Gleichung 3.1 lautet in Matrixschreibweise:

$$\mathbf{U} = \mathbf{C}\mathbf{S}$$

$$\mathbf{U} = \{u_{kj}\} \quad \mathbf{C} = \{c_{ki}\} \quad \mathbf{S} = \{s_{ij}\}$$

Aus mathematischer Sicht besteht die Aufgabe der Quellenlokalisierung nun darin, die im Experiment gemessene Potentialverteilung  $\mathbf{U}$  in einen zeitunabhängigen, die räumliche Konfiguration der Quellen beschreibenden Teil  $\mathbf{C}$  und einen zeitabhängigen, die Quellenstärke beschreibenden Teil  $\mathbf{S}$  zu zerlegen. Diese Formulierung ist prinzipiell identisch zum Problem der Hauptkomponenten-Analyse (Glaser and Ruchkin, 1976). Der Unterschied zwischen der Verwendung der PCA zu statistischen Zwecken und hier in der Quellenlokalisierung manifestiert sich in den Randbedingungen, die an die Matrix  $\mathbf{C}$  zu stellen sind. Während dies in der Statistik Orthogonalität und gemeinsame Varianz sind so sind die Randbedingungen in der Quellenlokalisierung durch das Kopfmodell und die Volumenleiter-Theorie gegeben. Für eine detaillierte Darstellung der Randbedingungen bei Verwendung der PCA in der Dipol-Quellenlokalisierung siehe (Maier et al., 1987).

In aller Regel ist die Anzahl der Quellen  $\mathbf{S}$  kleiner als die Anzahl der verwendeten Elektroden. Die Matrix  $\mathbf{C}$  ist in diesem Fall nur im Rahmen ihrer Pseudoinversion invertierbar, die mittels linearer Optimierung nach dem Householder Algorithmus berechnet wird. Für einen Fit, der mit einer bestimmten Anfangskonfiguration bezüglich Dipol-Anzahl, Position und Orientierung beginnt, werden zunächst mittels dieser Pseudoinversion  $\mathbf{C}^p$  die Dipolmomente  $s_i(t)$  der Quellen geschätzt

$$(3.2) \quad \mathbf{S} = \mathbf{C}^p \mathbf{U}$$

und dann der Fehler zwischen Potentialverteilung der geschätzten Quellen  $\mathbf{U}'$  und der gemessenen Potentialverteilung  $\mathbf{U}$  berechnet ( $\mathbf{U}' = \mathbf{C}\mathbf{S} = \mathbf{C}\mathbf{C}^p\mathbf{U} \neq \mathbf{U}$ ). Im Verlauf des Fits werden dann Position und Orientierung der Dipole so variiert, daß dieser Fehler minimiert wird.



## Teil II

# Experiment und Ergebnisse



# Kapitel 4

## Experimentelles Design

### 4.1 Studienplan

Es wurden sechs gesunde männliche Probanden im Alter zwischen 26 bis 34 Jahren (Durchschnittsalter 29,2 Jahre) untersucht. Um einen Einfluß der experimentellen Geometrie auf die Varianz der zu erhebenden Daten gering zu halten wurden bevorzugt Rechtshänder als Probanden geworben. Die Händigkeit wurde mit Hilfe des Fragenbogens von Oldfield et al. ermittelt (Oldfield, 1971). Für fünf der Probanden ergab sich eine Rechtshändigkeit von 100%, ein Proband wies eine 90%-tige Linkshändigkeit auf. Vor der Untersuchung wurde von jedem Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

#### 4.1.1 Auswahl des kortikalen Stimulationsmodus

Auf welche Weise eine cerebrale Aktivierung während der Untersuchung bei den Probanden induziert werden sollte, ergab sich aus nachfolgenden Forderungen:

- Der Stimulationsmodus sollte einen Vergleich mit Ergebnissen aus früheren Experimenten zulassen.
- Als elementare Voraussetzung für eine Quellenlokalisierung musste die Berechnung von evozierten Potentialen möglich sein. Der Zeitpunkt der Stimulusapplikation musste also auf ca. 1 *ms* genau bestimmbar sein.
- Der Stimulationsmodus sollte eine möglichst effiziente und ausgewogene Nutzung der Messzeit für EEG und funktioneller MRT ermöglichen.
- Um mit einem Ereignis-bezogenen experimentellen Ablauf ("event related design") der funktionellen MRT kompatibel zu sein und gleichzeitig den gesamten Neokortex funktionell zu erfassen, sollte die kortikale Aktivierung nicht länger als 1000 *ms* nach Stimulus-Applikation dauern.
- Um eine Quellenlokalisierung nicht von vornherein übermäßig zu erschweren, sollten (A) die zu erwartenden aktivierten Hirnareale nicht alle unmittelbar eng beieinander liegen und (B) die Amplitude der evozierten

Potentiale mindestens im mittleren Bereich der für evozierte Potentiale zu erwartenden Größenskala liegen.

- Um über die rein theoretische Machbarkeit von simultaner Quellenlokalisierung und funktioneller MRT hinaus auch die Verwendungsfähigkeit in einem realen kognitiven Experiment zu demonstrieren, sollte der Stimulationsmodus Rückschlüsse auf einen spezifischen Abschnitt der kognitiven Prozessierung des Stimulus erlauben. Die "Ruhebedingung" sollte deshalb, wie in kognitiven Experimenten üblich, der Kontrollbedingung entsprechen.

Aufgrund des großen Stichprobenumfangs der für die Berechnung evozierter Potentiale ( $n \in [100 \dots 2000]$ ) erforderlich ist, schied ein parametrisches Stimulationsdesign aus Sicht des Autors aus, da hier für jeden einzelnen Messpunkt der Parametrisierungskurve ein evoziertes Potential hätte gemittelt werden müssen. Dies wäre mit einer Messzeit von  $< 2$  Stunden pro Sitzung nicht vereinbar gewesen. Ähnliche Schwierigkeiten sind mit einem klassischem Oddball-Paradigma verbunden. Bei diesem Paradigma wird der abweichende Stimulus ca. 3-10 mal seltener als der normale Stimulus präsentiert, so daß sich ebenfalls eine sehr lange Messzeit ergeben hätte, um das evozierte Potential des abweichenden Stimulus mit hinreichender Genauigkeit zu ermitteln.

Ein Stimulationsdesign, das eine relative hohe Effizienz bezüglich der Anzahl der zu mittelnden Ereignisse hat ist das der sogenannten *forcierten Wahlreaktionsaufgabe* ("forced choice reaction task", CRT). Es wurde erstmalig von Bergmann vorgeschlagen (Bergmann, 1858) und hat heute eine etablierte Position innerhalb der Psychophysik inne (Blackwell, 1952). Bei diesem Paradigma werden zwei Stimuli in zufälliger Reihenfolge aber mit gleicher Häufigkeit präsentiert. Der Proband muß so schnell und so genau wie möglich entscheiden welcher der beiden Stimuli präsentiert wurde. Im Vergleich zu einer sogenannten *Einfachreaktionsaufgabe* ("single reaktion task", SRT) sind bei einer Wahlreaktionsaufgabe neben der für die Detektion des Stimulus erforderlich kognitiven Komponenten weitere für Unterscheidung und Reaktionsauswahl beteiligt (Sanders, 1998). Es konnte deshalb erwartet werden durch eine Wahlreaktionsaufgabe eher verschiedene, räumlich gut von einander getrennte Hirnareale aktiviert werden (Proctor and Van Zandt, 1994). Ferner ist bekannt, daß die evozierten Potentiale einer kognitiven Prozessierung in der Regel höhere Amplituden besitzen, als die einer rein sensorischen Stimulation.

Eine Kontrastierung der kortikalen Aktivität während einer Wahlreaktionsaufgabe gegen die einer Einfachreaktionsaufgabe erlaubt ferner Rückschlüsse auf die an der Unterscheidung der Stimuli und der Reaktionsauswahl beteiligten Hirnareale. Zum somatosensorischen System existierten bereits einige Arbeiten, die Aussagen über die an der Differenzierung eines somatosensorischen Stimulus beteiligten Hirnareale treffen. Das folgende Stimulationsdesign erschien deshalb den oben genannten Forderungen in bestmöglicher Weise zu entsprechen:

### 4.1.2 Das Stimulationsdesign

Von jedem Proband waren zwei verschiedene Aufgaben während des simultanen EEG / fMRT Experiments auszuführen. Und zwar *erstens* eine Wahlreaktionsaufgabe (Stimulationsbedingung) sowie *zweitens* eine Einfachreaktionsaufgabe (Kontrollbedingung). Für die Wahlreaktionsaufgabe wurde den Probanden alle 12 Sekunden eine elektrische Einzelpuls-Stimulation des linken Nervus medianus (Handgelenk, s.u.) mit niedriger oder hoher, jedoch nicht schmerzhafter Amplitude appliziert. Die Amplituden wurden in randomisierter Reihenfolge präsentiert, mit einer Wahrscheinlichkeit von jeweils 0.5 für einen der beiden Werte (hoch oder niedrig). Die Aufgabe der Probanden bestand darin, so schnell und so richtig wie möglich zu entscheiden, ob die Stimulation eine hohe oder niedrige Amplitude hatte. Ihre Entscheidung teilten sie mit, indem sie für eine hohe Stimulationsamplitude mit dem rechten Zeigefinger die linke Taste einer Computermaus drückten und für eine niedrige Amplitude mit dem rechten Mittelfinger die rechte Taste der Computermaus drückten.

Für die Einfachreaktionsaufgabe wurden Einzelpuls-Stimulation des linken Nervus medianus (Handgelenk, s.u.) konstanter Amplitude verwendet, die ebenfalls alle 12 Sekunden präsentiert wurden. Die Bestätigung erfolgte, indem von den Probanden mit dem rechtem Zeige- und Mittelfinger die linke Taste der Computermaus gedrückt wurde.

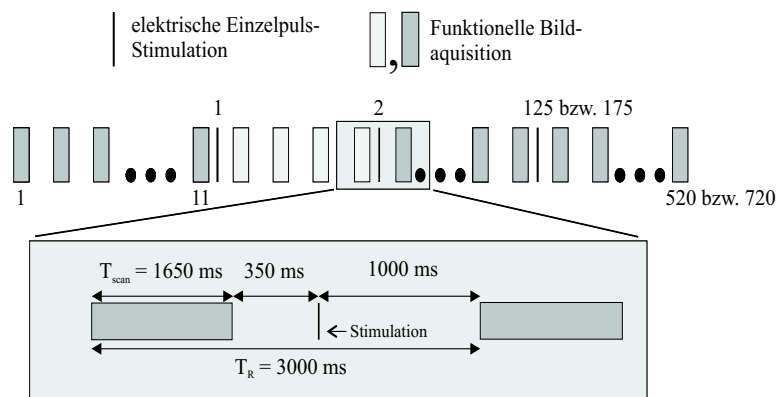
## 4.2 Experimentelles Protokoll

Die kortikale Aktivität, hervorgerufen durch Ausführen einer der beiden Aufgaben wurde mittels funktioneller MR-Bildgebung und simultanem EEG in drei Sitzungen, an zwei verschiedenen Tagen erfasst. Eine Verteilung der Sitzungen auf zwei verschiedene Tage erfolgte deshalb, da auf Grund der Länge der Sitzungen nicht alle in einer Untersuchung durchgeführt werden konnten. In den ersten zwei Sitzungen (Tag 1) wurde von den Probanden die Wahlreaktionsaufgabe ausgeführt. In der letzten Sitzung (Tag 2) wurde die Einfachreaktionsaufgabe durchgeführt.

### 4.2.1 MRT

Die Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla-Ganzkörper-Tomographen (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für alle Aufnahmen wurde eine normale Standard-Kopfspule verwendet. Um Bewegungen während der Untersuchung zu vermeiden wurde der Kopf der Probanden mit Hilfe eines Vakuum-Kissens in der Kopfspule immobilisiert.

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine Optimierung der Magnetfeld-Homogenität im Bereich des Neokortex mit Hilfe einer manuellen Shim-Prozedur. Für die Positionierung der nachfolgenden Sequenzen wurde eine sagittale  $T1$  gewichtete Spin-Echo Sequenz mit 7 Schichten aufgenommen. Die Positionierung dieser Sequenz erfolgte so, daß die mittlere Schicht median durch den Kortex verlief. Danach wurde die Anatomie des gesamten Kopfes mittels einer hochauflösenden

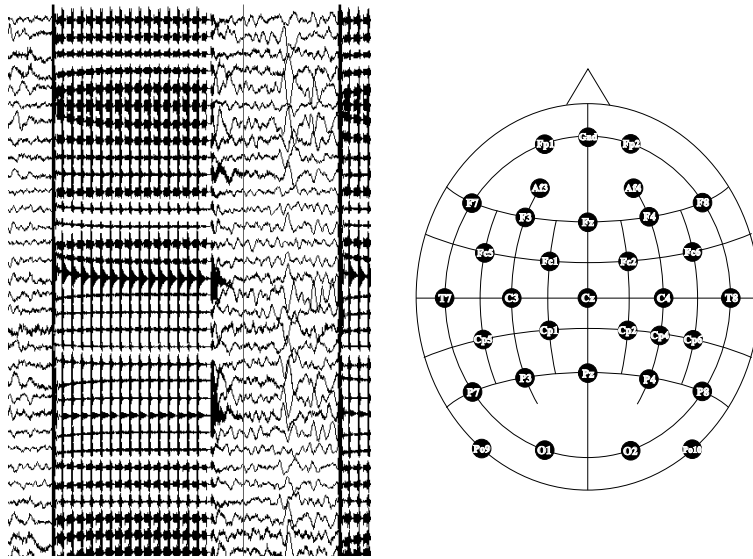


**Abbildung 4.1:** Schematische Darstellung einer Sitzung. Nach der elften funktionellen Bildakquisition erfolgte die erste elektrische Einzelpuls-Stimulation. Unmittelbar danach wurde die Wahl- bzw. Einfachreaktionsaufgabe ausgeführt. Hervorgehoben sind die vier nachfolgenden funktionellen Bildakquisitionen, mit denen die hämodynamische Antwort abgetastet wurde. Insgesamt wurde eine Aufgabe während einer Sitzung 125 bzw. 175 mal ausgeführt und dementsprechend 520 bzw. 720 funktionelle Bilder aufgezeichnet. Im unteren Ausschnitt sind die zeitlichen Relationen von Bildakquisition und elektrischer Einzelpuls-Stimulation gezeigt. Einzelheiten hierzu im Text.

MP-RAGE Sequenz erfasst (Voxelgröße  $1 \text{ mm}^3$ , Partitionen 180,  $TE$   $4 \text{ ms}$ ,  $TR$   $94 \text{ ms}$ , Flip-Winkel  $12^\circ$ ). Während der Aufnahme der MP-RAGE (Dauer 7,5 Minuten) wurde die funktionelle Sequenz positioniert (multishot GE-EPI, Anzahl der Schichten 16, Voxelgröße  $4 \times 4 \times 5 \text{ mm}^3$ , Schichtabstand  $1 \text{ mm}$ , Matrix  $64 \times 64$ ,  $TR$   $3000 \text{ ms}$ ,  $TE$   $60 \text{ ms}$ , Aufnahmedauer eines Volumens  $1650 \text{ ms}$ ). Dazu wurde die anteriore und posteriore Kommissur in der sagittalen  $T1$  gewichteten Aufnahme aufgesucht und die Schichten der funktionellen Sequenz parallel zur Verbindungslinie zwischen den beiden Kommissuren ausgerichtet. Anschließend erfolgte eine Verschiebung der Schichten entlang der z-Achse, so daß die oberste funktionelle Schicht den äußersten Rand des Kortex enthielt. Die so gewählte funktionelle Sequenz enthielt den gesamten Neokortex sowie Teile der Basalganglien und des Kleinhirns. Unmittelbar nach Beendigung der anatomischen Aufnahme wurde die erste Sitzung mit dem Starten der funktionellen Sequenz begonnen. Auf diese Weise konnte eine bestmögliche, räumliche Übereinstimmung zwischen der anatomischen und der ersten funktionellen Aufnahme sichergestellt werden.

### Funktionelles MRT, Protokoll

Eine einzelne Sitzung hatte folgenden Aufbau (Abbildung 4.1): alle drei Sekunden erfolgte in den ersten  $1650 \text{ ms}$  eine funktionelle Bildakquisition durch den MR-Tomographen. Insgesamt bestand eine Sitzung aus 520 funktionellen Bildakquisitionen für die Wahlreaktionsaufgabe und 720 Akquisitionen für die Einfachreaktionsaufgabe. Die ersten und letzten 10 Bilder einer Sitzung dienten der Ermittlung der Baseline des funktionellen MRT-Signals und wurden deshalb



**Abbildung 4.2:** Auf der linken Seite ist ein Ausschnitt des im Tomographen aufgezeichneten EEGs dargestellt. Während der funktionellen Bildakquisition (an den starken Gradientenartefakten zu erkennen) wurde die untere Grenzfrequenz des Bandpasses auf  $50\text{ Hz}$  angehoben. Relaxaktionsartefakte im Sekundenbereich konnten auf diese Weise vermieden werden, so daß nahezu die gesamte Zeit ( $1300\text{ ms}$ ) zwischen zwei aufeinanderfolgenden funktionellen Bildakquisitionen für die Aufzeichnung des EEGs genutzt werden konnte. Auf der rechten Seite sind die Positionen der 32 Elektroden dargestellt.

in Ruhe aufgenommen. In dieser Zeit wurde keine Aufgabe ausgeführt und es wurden auch keine Stimuli appliziert. Nach der jeweils 11. funktionellen Bildakquisition einer Sitzung erfolgte dann jede vierte Akquisition die Ausführung der Wahl- bzw. Einfachreaktionsaufgabe. Insgesamt wurde so von jedem Probanden die Wahlreaktion 250 mal und die Einfachreaktion 175 mal ausgeführt und jeweils in den darauffolgenden  $12\text{ s}$  die hämodynamische Antwort mit jeweils vier funktionellen Bildakquisitionen abgetastet (Abbildung 4.1).

#### 4.2.2 EEG

Das Anlegen des EEGs erfolgte unmittelbar vor dem Experiment im Vorraum des MR-Tomographen. Um eine reproduzierbare Position der 32 EEG-Elektroden zu gewährleisten, sowie um die Vorbereitungszeit zu verkürzen, wurde eine speziell für den Einsatz im MR-Tomographen konzipierte EEG-Haube verwendet. Die Position der Elektroden wurde entsprechend den Empfehlungen der Quellenlokalisationssoftware (BESA, M. Scherg, MEDIS GmbH), so gewählt, daß eine möglichst gleichmäßige Verteilung der Elektroden über die Kalotte gegeben war und basierte auf einer Erweiterung des 10/20 Systems (Abbildung 4.2). Beim Anlegen der Haube wurde insbesondere darauf geachtet, daß an jeder Elektrode die Eingangsimpedanz den Wert von  $5\text{ M}\Omega$  nicht überschreitet. Da der

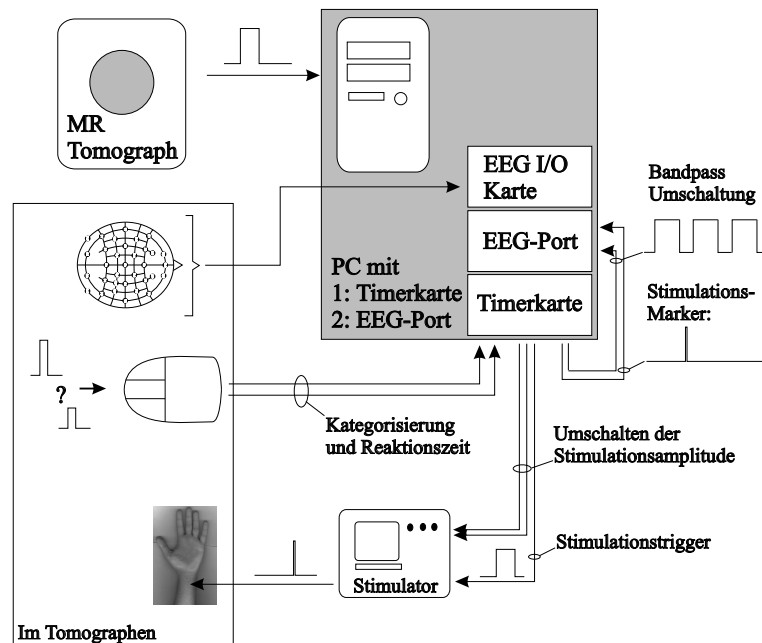
überwiegende Teil der speziell im MR-Tomographen hervorgerufenen Artefakte im EEG auf der magnetischer Induktion beruhen, ist es außerordentlich wichtig, einerseits mögliche Bewegungen der Kabel im Scanner zu unterbinden und andererseits sämtliche Leiterschleifen so klein wie möglich zu halten. Daher wurde die Fixierung der EEG-Elektrodenkabel mit großer Sorgfalt vorgenommen. Die Kabel wurden zunächst alle am Hinterkopf vereinigt und dann in einem dicken Strang, der durch einen ihn umhüllenden Plastikschauch fixiert war, zum EEG-Verstärker geführt. Da jedes Kabel mit einem einzelnen Stecker an den Verstärker angeschlossen werden musste, wurde der sich wieder aufteilende Kabelstrang vor dem Verstärker von oben und von unten mit zwei sandgefüllten Stützkissen fixiert. Unter den Verstärker, der im Scanner platziert (s.u.) wurde, wurde eine Muldecke gelegt, um eine Übertragung von Vibrationen auf die Elektrodenkabel zu vermeiden.

### Aufzeichnungsmodus

Zur Aufzeichnung des EEGs während der funktionellen MRT-Untersuchung wurde ein kommerzielles EEG, bestehend aus PC und MRT-tauglichem EEG-Verstärker, verwendet (EMR digital, Schwarzer, München, Deutschland). Der Verstärker wurde ca. 50 cm hinter dem Kopf der Probanden auf der Liege im MR-Tomographen platziert und war über ein Glasfaserkabel mit dem PC im MR-Konsolenraum verbunden. Die Aufzeichnung des EEGs erfolgte kontinuierlich über eine gesamte Sitzung hinweg mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einem vorgeschalteten Bandpass von 0,53 – 300 bzw. 50 – 300 Hz (s. u.).

Während der funktionellen Bildakquisition des MR-Tomographen erzeugten die in dieser Zeit ständig wechselnden Gradientenfelder (Abbildung 2.3) derartig starke Artefakte im EEG, daß es ursprünglich zu einer massiven Überlast des EEG-Verstärkers kam und dieser in die Sättigung ging. Dies wiederum hatte zur Folge, daß der Verstärker nach Beendigung der funktionellen Bildakquisition in den normalen Arbeitsbereich relaxierte. Die Zeitkonstante dieser Relaxation ist gegeben durch den Reziprokwert der unteren Grenzfrequenz des Bandpasses:  $T_{relax.} = 1/v_{untere-Grenzfrequenz}$  und liegt damit für eine untere Grenzfrequenz von 0,53 Hz bei etwa zwei Sekunden. In dieser Zeit ist es nicht möglich, ein brauchbares EEG aufzunehmen. Andererseits darf der Abstand zwischen zwei funktionellen Bildakquisitionen für ein ereigniskorreliertes Aktivierungsprotokoll nicht größer als ca. 4 Sekunden sein, da sonst eine sinnvolle Abtastung der hämodynamischen Antwort nicht mehr gegeben ist.

Es war deshalb unbedingt erforderlich, die langsame Relaxation des EEG-Verstärkers nach der funktionellen Bildakquisition des MR-Tomographen zu vermeiden. Dies gelang, indem die untere Grenzfrequenz des EEG-Verstärkers zu Beginn der funktionellen Bildakquisition auf 50 Hz hochgesetzt wurde, und unmittelbar nach der Beendigung der Akquisition (nach ca. 50 ms) auf 0.53 Hz zurückgesetzt wurde. Dies bewirkte zum einen eine geringere Überlast des Verstärkers während der Bildakquisition und andererseits eine deutlich schnellere Relaxation des Verstärkers in den normalen Arbeitsbereich. Daher konnte nun bereits ca. 50 ms nach Beendigung der Bildakquisition die Aufzeichnung des



**Abbildung 4.3:** Schematische Darstellung des Experimentellen Aufbaus im MR-Tomographen. Die experimentelle Steuerung erfolgte mittels eines PCs, der auch das EEG aufzeichnete. Einzelheiten im Text.

EEGs erfolgen (Abbildung 4.2). Bei einem Intervall von  $1350\text{ ms}$  zwischen zwei aufeinanderfolgenden funktionellen Bildakquisitionen (Abbildung 4.1) standen so  $1300\text{ ms}$  für die Durchführung einer der beiden Aufgaben und der parallelen EEG-Aufzeichnung zur Verfügung. Davon wurden die ersten  $300\text{ ms}$  für die Erfassung der Baseline verwendet, der Stimulus also ca.  $350\text{ ms}$  nach Ende der Bildakquisition appliziert, und in den restlichen  $1000\text{ ms}$  erfolgte die Aufzeichnung der kortikalen Aufgaben-Prozessierung im EEG.

### 4.2.3 Stimulation

Zur Generierung der elektrischen Einzelpuls-Stimulation wurde ein Stimulator der Firma Nihon Cohen, Japan verwendet. Es wurde ein monophasischer Rechteck-Puls mit einer Breite von  $200\text{ }\mu\text{s}$  und konstanter Stromstärke appliziert, so daß eine vom Hautwiderstand unabhängige Stimulationsstärke gewährleistet war.

Die Stimulationselektroden (zwei ehemalige EEG-Knopfelektroden) hatten einen Durchmesser von  $5\text{ mm}$  und wurden im Abstand von ca.  $3\text{ cm}$  lateral entlang der Sehne des Muskulus palmaris longus sowie oberhalb des Ligamenti carpi palmare positioniert. Eine Optimierung der Elektrodenposition bezüglich einer möglichst alleinigen Stimulation des Nervus medianus erfolgte in Interaktion mit den Probanden. Es wurde versucht, einerseits ein möglichst homogenes Stimulationsempfinden auf der palmaren Seite der ersten drei Finger sowie des

lateralen Teils der Handfläche zu erzielen, und andererseits bei möglichst geringer Stromstärke die motorische Schwelle zu erreichen.

Die niedrigere Amplitude für die Wahlreaktionsaufgabe wurde auf den Wert der visuell bestimmten motorischen Schwelle gesetzt. Von dieser Schwelle beginnend wurde eine zweite Amplitude langsam in Schritten von jeweils  $0,2\text{ mA}$  erhöht und alternierend mit der Amplitude der motorischen Schwelle appliziert, solange bis der Proband die beiden Stimuli als getrennt wahrnehmen konnte. Die höhere Amplitude der Wahlreaktionsaufgabe wurde dann auf den Wert der zweiten Amplitude an der Intensitäts-Diskriminierungsschwelle plus  $1\text{ mA}$  gesetzt.

### 4.3 Aufbau und Ablaufsteuerung

Als oberste Zeitinstanz des Experiments wurde der interne Takt des MR-Tomographen gewählt, während die Steuerung des experimentellen Ablaufs mittels eines Personal Computers (PCs) erfolgte (Abbildung 4.3). Zur Synchronisation von Tomograph und PC wurde vom Tomographen ein Triggersignal abgegriffen, auf eine Timerkarte im PC gegeben und von dort, entsprechend des experimentellen Protokolls, an die andern am Experiment beteiligten Geräte weiterverteilt. Die Implementierung des experimentellen Protokolls erfolgte mittels einer vom Autor in Labview entwickelten Applikation. Diese hatte folgende Funktionen:

1. Triggern der elektrischen Stimulation
2. Markierung des Stimulationszeitpunktes im EEG durch Auslösen eines Triggerereignisses am EEG-Port des Computers
3. Heraufsetzen der unteren Grenzfrequenz des EEG-Bandpasses auf  $50\text{ Hz}$  durch Anlegen einer Spannung von  $5\text{ V}$  am EEG-Port während der funktionellen Bildakquisition.
4. Erfassen der Antwort des Probanden
5. Der Randomisierung entsprechendes Einstellen der Stimulationsamplitude am Elektrostimulator (Wahlreaktionsaufgabe)
6. Rekonfiguration der Timerkarte ca.  $100\text{ ms}$  vor Eintreffen des nächsten Triggers vom Tomographen.

Die Punkte 1-4 wurden von der Applikation lediglich vorbereitet, indem sie die Timerkarte vor ein Eintreffen des MR-Triggers entsprechend konfigurieren. Das Erzeugen der Triggersignale mit den zuvor von der Applikation konfigurierten Parametern (Pulsverzögerung, Pulslänge) wurde von der Timerkarte nach Eintreffen des MR-Triggers selbstständig ausgeführt. Eine Genauigkeit von  $\pm 0,1\text{ ms}$  für die Synchronisation von EEG und Stimulator, die für die Berechnung ereigniskorrelierter Potentiale erforderlich ist, konnte auf diese Weise sichergestellt werden.

### 4.3.1 Timerkarte

Die verwendete Timerkarte besaß acht separate Zähler ("counter") und war mit einem 24 Bit breiten digitalen I/O-Port ausgestattet. Von den acht Zählern wurden fünf zur Generierung der Triggerimpulse für das EEG und den Stimulator benutzt, zwei Zähler dienten der Reaktionszeitmessung und ein Zähler wurde für die Synchronisation des PCs mit dem Tomographen verwendet. Das Umschalten der Stimulationsamplitude des Stimulators erfolgte über Bit fünf und sechs des digitalen I/O-Ports der Timerkarte.



# Kapitel 5

## Auswertung

Bezüglich der Ergebnisse sei folgendes vorweggenommen: die Quellenlokalisierung der ereigniskorrelierten Potentiale erwies sich insbesondere im Rahmen einer Gruppenanalyse als stabil und valide, während für die einzelnen Probanden eine Quellenlokalisierung nicht möglich war. Deshalb wurde im Rahmen dieser Arbeit sowohl im EEG, als auch in der funktionellen MRT darauf verzichtet Einzelfallanalysen durchzuführen. Die im folgenden vorgestellten Auswertungsstrategien beziehen sich deshalb immer auf eine Gruppenstudie.

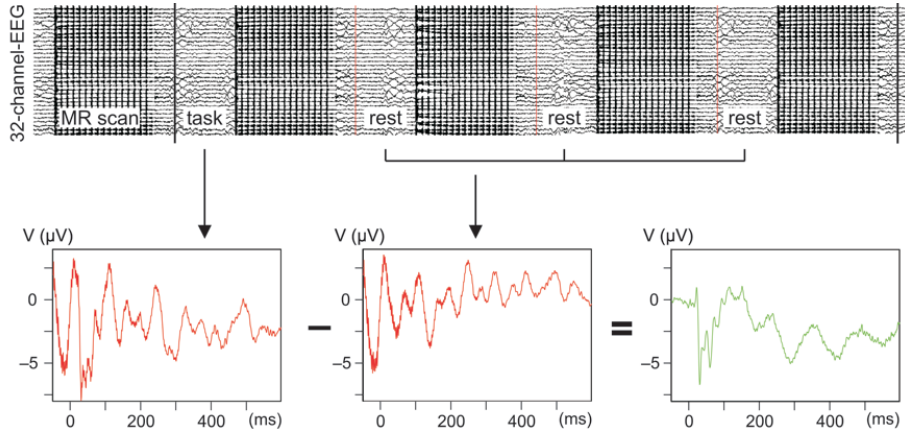
### 5.1 EEG

Es wird die Berechnung der ereigniskorrelierten Potentiale beschrieben und anschließend die Vorgehensweise bei der Dipol-Quellenanalyse zum einen für die Wahlreaktionsaufgabe und zum anderen für die Einfachreaktionsaufgabe dargestellt.

#### 5.1.1 Ereigniskorrelierte Potentiale

Der Zugriff auf das EEG, bzw. die Extraktion der einzelnen Epochen aus dem EEG erfolgte mittels einer in MatLab<sup>®</sup> geschriebenen Routine. Eine solche Vorgehensweise war erforderlich um einen unmittelbaren Zugriff auf das EEG zu gewährleisten, was wiederum die Voraussetzung dafür war, um mögliche Artefakt-Korrekturverfahren direkt am EEG bzw. den EKPs zu testen.

Vor der Mittelung der EKPs wurden alle Epochen anhand eines allgemein etablierten Verfahrens (Gevins and Rmond, 1987) auf mögliche Artefakte geprüft. Epochen, die (1) Werte, größer  $250 \mu V$  oder kleiner als  $-250 \mu V$  enthielten (Amplitudenkriterium), die (2) einen Unterschied zwischen größtem und kleinstem Signal größer als  $50 \mu V$  aufwiesen (Min-Max Kriterium), oder (3) eine Signaländerung von mehr als  $20 \mu V/ms$  aufwiesen (Ableitungs-Kriterium), wurden von der Mittelwertbildung ausgeschlossen. 19% aller Epochen der Wahlreaktionsaufgabe und 17 % aller Epochen der Einfachreaktionsaufgabe wurden durch diese Kriterien als Artefakt-kontaminiert klassifiziert und deshalb nicht



**Abbildung 5.1:** Korrektur der primären, von einem Artefakt überlagerten EKPs. Aus den drei Ruheepochen die auf eine Stimulation folgten, wurde der Baseline-Artefakt gemittelt und von den primären EKPs abgezogen.

zur Mittelung der EKPs herangezogen. Die Mittelung der verbleibenden Epochen führte zu "primären" EKPs, die von einem starken oszillierendem Artefakt überlagert waren (Abbildung 5.1, 6.1 und 6.2). Es zeigte sich, daß dieser Artefakt eine sehr genaue und konstante Phasenbeziehung zur Bildakquisition durch den Tomographen besaß, da er auch in den EKPs enthalten war, die aus den jeweils drei Ruheepochen (Abbildung 5.1) nach einer Stimulation gemittelt wurden (Abbildung 6.1 und 6.2). Es war daher möglich diesen Baseline-Artefakt ( $BL_{Artefakt}$ ) durch Mittelung der Ruheepochen zu bestimmen und artefaktkorrigierte EKPs durch Subtraktion des Baseline-Artefakts von den primären EKPs zu erhalten:

$$EKP_{korr} = EKP_{primär} - BL_{Artefakt}$$

### Grand Average

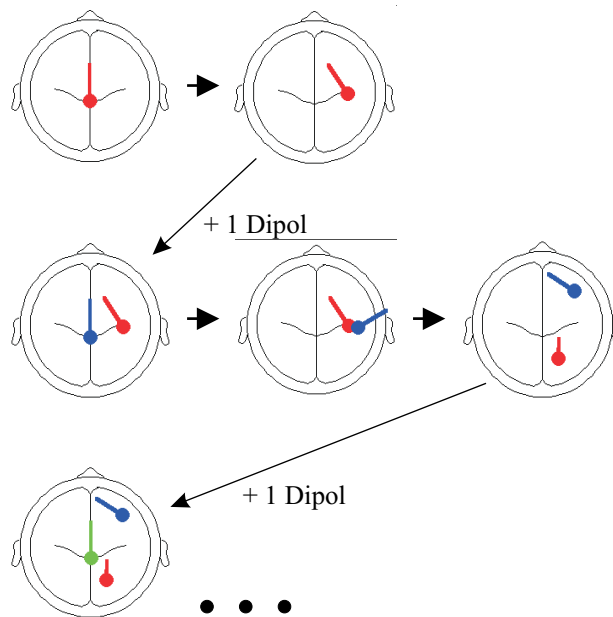
Um einen ausgewogenen Beitrag aller Probanden zum Grand Average der EKPs zu gewährleisten wurden die individuellen EKPs auf die mittlere Signalintensität pro Proband und pro Kanal normiert:

$$EKP_{norm}^k = \frac{\alpha_{mean}}{\alpha_k} ERP_{korr}, \text{ mit}$$

$$\alpha_{mean} = \frac{1}{N_{Proband}} \sum \alpha_k, \quad \alpha_k = \frac{1}{N_{Channel} \Delta t} \sum_i \sum_j |s_{ijk}|$$

- $EKP_{norm}^k$  die 32 normierten ERPs des  $k$ -ten Probanden
- $\alpha_{mean}$  mittlere Signalintensität pro Proband und pro Kanal
- $\alpha_k$  mittlere Signalintensität pro Kanal des  $k$ -ten Probanden
- $\Delta t$  Länge einer Epoche in  $ms$

Der Grand Average schließlich wurde durch Mittelung über alle  $EKP_{norm}^k$  erhalten.



**Abbildung 5.2:** Schematische Darstellung der verwendeten Fitstrategie. Insgesamt wurden sechs Dipole auf einem Fitintervall von 1...400 ms nach Stimulation iterativ an die EKPs der Wahlreaktionsaufgabe gefittet. Einzelheiten siehe Text.

### Variabilität des Artefaktes und der EKPs im Vergleich

Zur genaueren Betrachtung des Baseline-Artefakts wurde untersucht: (1) die Variabilität des Artefaktes von Epoche zu Epoche. Hierfür wurde für die ursprünglichen EKPs, die EKPs des Artefakts und für die korrigierten EKPs jeweils das mittlere Signal-zu-Rauschverhältnis aller Kanäle sowie dessen Variabilität ("Coefficient of Variation"; CV) pro Kanal mittels einer "maximum likelihood" Schätzung gemäß (Coppola et al., 1978) bestimmt. (2) die Variabilität der mittleren Signalintensität an den einzelnen Elektroden von Proband zu Proband für den Artefakt im Vergleich zu den korrigierten EKPs. Hierfür wurde für jeden Probanden berechnet, wie gut die mittlere Signalintensitätsverteilung  $S_i^n$  ( $i = \text{index des Kanals}, n = \text{index des Probanden}$ ) mit der mittleren Signalintensitätsverteilung des jeweiligen Grand Averages  $G_i$  korrelierte:

$$r_n = \text{corr}(S^n, G)$$

### 5.1.2 Quellenlokalisierung

#### Fit des Grand Averages

Die Quellenlokalisierung wurde mit der Software BESA<sup>®</sup> (MEGIS Software GmbH, München, Deutschland) durchgeführt, die dies nach den in Kapitel 2

beschriebenen Algorithmen ausführte. Die Quellenlokalisierung erfolgte zunächst separat für Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe.

Unter Verwendung einer Fitstrategie, die keine initiale Annahmen über die zu lokalisierenden Dipole enthielt, wurden sechs Dipole auf folgende Weise iterativ auf einem Intervall von 1-400 ms nach Stimulation an den Grand Average gefittet (Abbildung 5.2): Beginnend mit dem ersten Dipol, wurden dessen Orientierung, Lokalisation sowie Zeitverlauf des Dipolmoments an die Daten gefittet. Anschließend wurde dem Modell ein zweiter Dipol hinzugefügt, Lokalisation und Orientierung des ersten Dipols fixiert und die verbleibenden vier Größen der beiden Dipole (Orientierung, Lokalisation und Zeitverlauf des zweiten, sowie Zeitverlauf des ersten Dipols) gefittet. Danach wurden alle sechs Parameter der zwei Dipole freigegeben und noch einmal an die Daten gefittet. Anschließend wurde dem Modell nach dem gleichen Procedere ein dritter Dipol hinzugefügt. Insgesamt sechs Dipole wurde so in das Modell integriert.

Da auch durch Hinzufügen eines siebten Dipols auf dem gesamten Intervall von 1-400 ms das Modell nicht in der Lage war die unzweifelhaft vorhandene Aktivierung im Areal des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI) zu beschreiben wurde dem Modell mit sechs Dipolen selektiv eine lokale Quelle<sup>1</sup> auf einem Intervall von 1-40 ms hinzugefügt, die dieses Problem löste. Die so erhaltenen Quellenlokalisierungen für Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe zeigten bei ähnlicher Orientierung keine grundsätzlich verschiedene räumliche Anordnung der insgesamt 7 Dipole. Um einen Vergleich zwischen der kortikalen Aktivierung der Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe mittels der Quellenlokalisierung zu ermöglichen wurde deshalb die Annahme gemacht, daß die EKPs der Einfachreaktionsaufgabe bezüglich Lokalisation und Orientierung der Dipole gut durch das Modell für die Wahlreaktionsaufgabe beschrieben werden können. Diese Annahme ermöglichte es, Unterschiede zwischen den beiden Aufgaben bezüglich des zeitlichen Verlaufs der Aktivierungen zu bestimmen, indem die Zeitverläufe der Dipolmomente des Modells für die Wahlreaktionsaufgabe unter Beibehaltung von Lokalisation und Orientierung der Dipole an die EKPs der Einfachreaktionsaufgabe gefittet wurden.

### Unterschiede zwischen Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe

Um festzustellen, zu welchen Zeiten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Aufgaben in den Zeitverläufen der Dipolmomente finden, war es zunächst erforderlich eine entsprechende Stichprobe für die jeweiligen Zeitverläufe zu erhalten. Diese Aufgabe wurde gelöst, indem das Modell (Position und Orientierung der Dipole) für den Grand Average der Wahlreaktionsaufgabe auf jede

---

<sup>1</sup>Als lokal bezeichnet man eine Quelle, deren Dipolmoment nicht nur in der Amplitude, sondern auch in der Richtung zeitlich variiert (im Gegensatz zur regionalen Quelle, bei der nur die Amplitude des Dipolmoments zeitlich variabel ist).

Epoche jeweils der Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe angewandt wurde:

$$\mathbf{d}_t^i = \mathbf{M} \cdot \mathbf{p}_t^i$$

- M** Modell der Wahlreaktionsaufgabe ( $9 \times 32$  Matrix). Da die siebente Quelle als lokale Quelle modelliert wurde, existiert hier für jede Raumrichtung ein eigener Zeitverlauf, weshalb die Matrix 9 und nicht 7 Spalten hat.
- $\mathbf{p}_t^i$  Potential der 32 Elektroden des t-ten Samples,  $t \in [1 \dots 450]$  der i-ten Epoche
- $\mathbf{d}_t^i$  Stromdichte der 7 Dipole zum jeweiligen Sample der i-ten Epoche.

Diese beiden Stichproben wurden für jeden Dipol über das gesamte Zeitintervall von  $-50$  bis  $400$  ms mittels einer univariaten Statistik (doppelseitiger t-Test für Stichproben unterschiedlicher Varianz,  $p_{corr} < 0.001$ ) auf signifikant unterschiedliche Mittelwerte getestet (Abbildung 6.4(a)). Dem Problem des multiplen Testens wurde dabei mittels eines nach Bonferoni korrigierten Signifikanzniveaus Rechnung getragen.

## 5.2 Auswertung der funktionellen MRT

Die Auswertung der funktionellen MRT-Daten wurde entsprechend den im ersten Kapitel beschriebenen Schritten mit Hilfe der Software SPM99<sup>2</sup> (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) durchgeführt. Es erfolgte zunächst eine Kanonisierung der Daten und anschließend die eigentliche statistische Analyse.

Die Konvertierung der MRT-Daten vom Bildformat des Tomographenherstellers (Siemens) in das für SPM99 erforderliche Dateiformat erfolgte durch eine selbstentwickelte Applikation (visionToSPM), die neben den Bitmaps auch die räumliche Positionierung und Orientierung der einzelnen Bildakquisitionen transformierte.

### 5.2.1 Kanonisierung der Daten

Zunächst wurde eine *Korrektur bezüglich des unterschiedlichen Aufnahmezeitpunktes* der einzelnen Schichten einer Bildakquisition vorgenommen. Als Referenzschicht wurde die erste der sechzehn Schichten gewählt und alle nachfolgenden Schichten um die jeweilige Akquisitionsverzögerung in der Zeit verschoben. Für die *Bewegungskorrektur* wurde die erste, direkt im Anschluß an den anatomischen Datensatz aufgenommene Bildakquisition als Referenz gewählt. Eine Koregistrierung der funktionellen und anatomischen Bilder war deshalb nicht notwendig. Lediglich zwischen den anatomischen Datensätzen von Tag 1 und Tag 2 der Untersuchung war eine Koregistrierung erforderlich. Da es sich bei den zu überlagernden Datensätzen um zwei hochaufgelöste anatomische Bilder ein- und desselben Probanden handelte, konnte dies, wie eine manuelle Überprüfung

<sup>2</sup>Website: [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)

ergab, mit einer Abweichung von unter einem Millimeter durchgeführt werden. Die *Koregistrierung* der (bereits bewegungskorrigierten) funktionellen Aufnahmen von Tag 1 und Tag 2 erfolgte, indem die affine Transformation, welche sich aus der Koregistrierung der beiden anatomischen Aufnahmen ergeben hatte, auch auf die funktionellen Bilder des zweiten Untersuchungstages angewandt wurden.

Die *Normalisierung* der funktionellen Daten auf das Montrealer Standard-Gehirn (Evans et al., 1993) wurde unter dem Gesichtspunkt einer bestmöglichen Überlappung der verschiedenen funktionellen Arealen zwischen den einzelnen Probanden durchgeführt. Deshalb wurde zunächst die anatomische Aufnahme des ersten Untersuchungstages auf das anatomische Template normalisiert und anschließend die Transformation dieser Normalisierung auch auf die funktionellen Bilder angewandt. Eine zwischen den verschiedenen Probanden ungenauere Normalisierung der funktionellen Daten auf das funktionelle Template konnte so vermieden werden. Allerdings unter Inkaufnahme der auf diese Weise nicht korrigierten Verzerrung in den funktionellen Daten (also eines geringen Fehlers zwischen funktionellen und anatomischen Bildern).

Abschließend wurden die funktionellen Daten mit einem 3D Gauß-Filter der Halbwertsbreite  $8 \times 8 \times 12 \text{ mm}^3$  geglättet.

## 5.2.2 Statistische Analyse

Die Gruppenanalyse erfolgte in Analogie zum Beispiel aus Kapitel 1 in Form eines alle Probanden umfassenden multiplen linearen Regressionsansatzes. Eine graphische Darstellung der Designmatrix findet sich in Abbildung 5.3. Neben den beiden Regressoren für Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe enthält diese noch pro Sitzung zwei weitere Regressoren. Und zwar einen für die Breite und einen für die Verzögerung ("time to peak latency") der hämodynamischen Antwort, da diese beiden Größen nicht unbedingt als konstant über alle Probanden angesehen werden können. Es handelt sich hierbei um eine weitere Optimierung des Regressionsmodells.

Zwei verschiedene Hypothesen für die Gruppe der sechs Probanden wurden getestet: erstens ob ein Voxel signifikant mit den Regressoren der Wahlreaktionsaufgabe korreliert (**Wahlreaktion versus Baseline**):

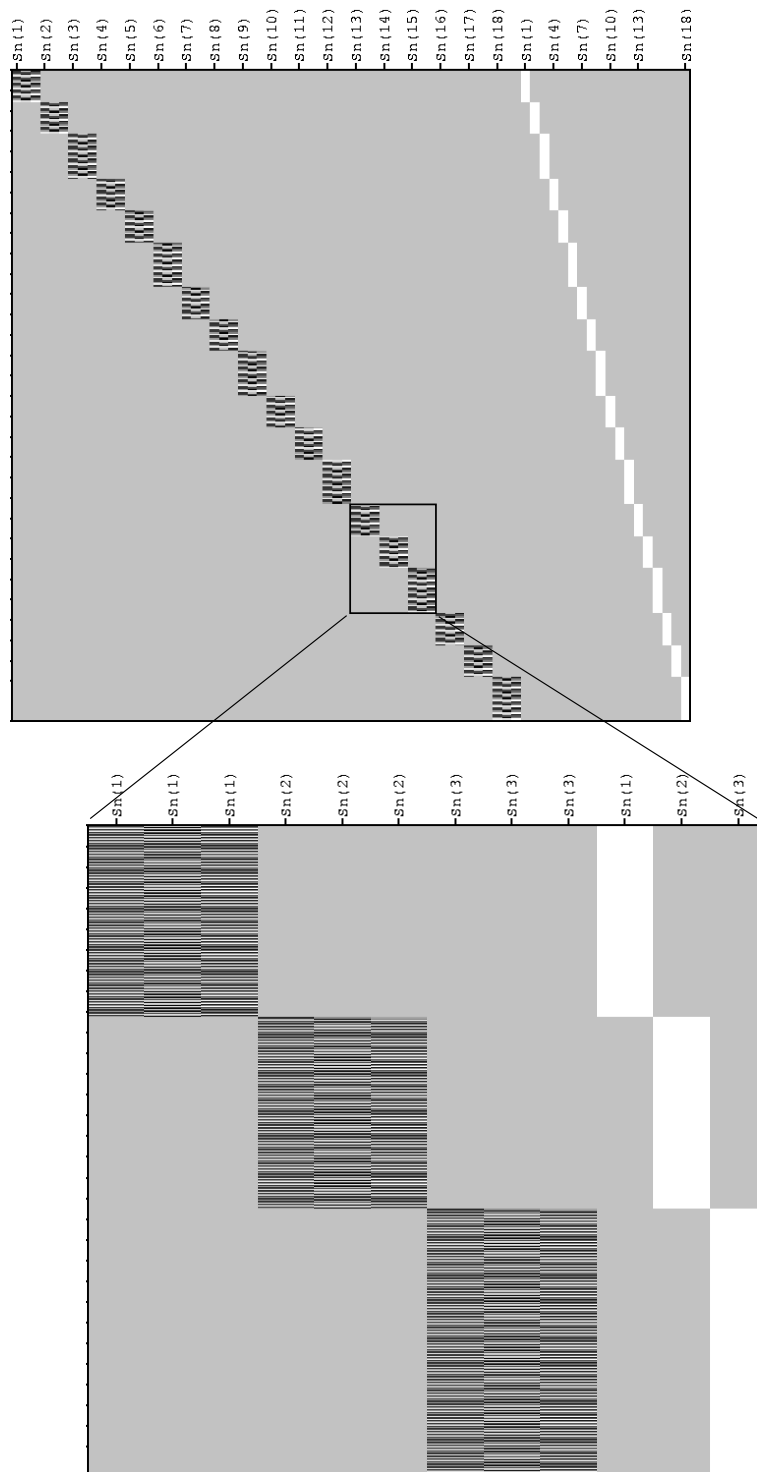
$$\begin{aligned} H_1 &: \sum \beta_{\text{Wahlreaktionsaufgabe}} \neq 0 \\ H_0 &: \sum \beta_{\text{Wahlreaktionsaufgabe}} = 0 \end{aligned}$$

für alle Voxel mit  $\sum \beta_{\text{Wahlreaktionsaufgabe}} > 0$

und zweitens, ob ein Voxel signifikant besser mit den Regressoren für die Wahlreaktionsaufgabe als mit den Regressoren für die Einfachreaktionsaufgabe korreliert (**Wahlreaktion versus Einfachreaktion**):

$$\begin{aligned} H_1 &: \sum \beta_{\text{Wahlreaktionsaufgabe}} + \sum \beta_{\text{Einfachreaktionsaufgabe}} \neq 0 \\ H_0 &: \sum \beta_{\text{Wahlreaktionsaufgabe}} + \sum \beta_{\text{Einfachreaktionsaufgabe}} = 0 \end{aligned}$$

für alle Voxel mit  $\sum \beta_{\text{Wahlreaktionsaufgabe}} > \sum \beta_{\text{Einfachreaktionsaufgabe}}$



**Abbildung 5.3:** Die Designmatrix für die Gruppenstudie (oben). Jeweils drei Blöcke auf der Diagonalen entsprechen der Untersuchung eines Probanden, wie im Ausschnitt dargestellt (unten): die drei Blöcke enthalten die Regressoren für Sitzung eins, zwei und drei. Jeweils am Rand in weiß dargestellt sind die Regressoren für globale Sitzungseffekte.

Für beide Hypothesen wurde für den einzelnen Voxel ein Signifikanzniveau von  $p < 10^{-10}$  gefordert. Die Ergebnisse beider Tests über alle Voxel wurden in sogenannten *statistisch-parametrischen Karten* zusammengefasst. Hierfür wurde ein weiterer Datensatz mit den gleichen Dimensionen wie der funktionelle Datensatz generiert. Die Voxel dieses Datensatzes erhielten entweder den Wert *Null*, wenn das korrespondierende Voxel des funktionellen Datensatzes unter der getesteten Hypothese nicht signifikant "aktiviert" war oder sie erhielten den Wert des jeweiligen Signifikanzniveaus des "aktivierten" Voxels. Zur Darstellung der Karten wurde der Wert der einzelnen Voxel farbkodiert und einem anatomischen Datensatz überlagert (Abbildung 6.4(b) und 6.5).

### 5.3 Koregistrierung von Quellenlokalisierung und fMRT

Um die Zuordnung der Dipole zu aktivierten Arealen in der funktionellen MRT zu objektivieren, wurde die beste Zuordnung aller Dipole innerhalb des Gehirns zu einem lokalen Aktivierungsmaximum der funktionellen MRT als diejenige definiert, für die die Summe über die quadrierten Abstände zwischen den jeweiligen Aktivierungsmaxima in der funktionellen MRT und den ihnen zugeordneten Dipolen minimal war ( $\|L\|^2 - Norm$ ).

Die Bestimmung der gemäß dieser Definition besten Zuordnung von Dipolen zu Aktivierungen in der funktionellen MRT erfolgte mittels einer in Matlab programmierten Routine die für alle möglichen Zuordnungen die jeweilige  $\|L\|^2 - Norm$  berechnete. Anschließend wurde die Zuordnung herausgesucht, die von allen die kleinste  $\|L\|^2 - Norm$  hatte (Abbildung 6.5).

# Kapitel 6

## Ergebnisse

Es werden zunächst die ereigniskorrelierten Potentiale vorgestellt, anhand derer die Quellenlokalisierung durchgeführt wurde. In diesem Zusammenhang wird der Effekt der Baseline-Artefaktkorrektur auf die primären EKP gezeigt. Danach werden die Ergebnisse der Dipol-Quellenlokalisierung erläutert. Im Anschluß erfolgt die Darstellung der Aktivierungen aus der Analyse der funktionellen MRT. Abschließend werden die 5 Dipole innerhalb des Gehirns und die ihnen zugeordneten Aktivierungen in der funktionellen MRT vorgestellt.

### 6.1 EEG

#### 6.1.1 Ereigniskorrelierte Potentiale

Die ereigniskorrelierten Potentiale des Grand Average über die sechs Probanden für Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe sind in Abbildung 6.1 und 6.2 dargestellt. Für beide Untersuchungen gilt, daß die primären EKPs von einem großen oszillierenden Baseline-Artefakt überlagert sind (jeweils im oberen Teil der Abbildungen dargestellt), so daß die eigentlichen EKPs erst nach Korrektur des Baseline-Artefakts zu erkennen sind (unterer Teil der Abbildungen). Es ist zu beachten, daß in den primären EKPs keine Baseline zu erkennen ist, während die korrigierten EKPs eine sehr stabile Baseline aufweisen. In den korrigierten EKPs ist der Beginn kortikaler Aktivität 20 ms nach Stimulation (kontralateraler primärer somatosensorischer Kortex) in den Elektroden CP2, CP4 und CP6 klar zu erkennen. Die mittleren Signalintensitäten für die primären bzw. korrigierten EKPs betragen  $12,08 \text{ nAm}$  und  $7,4 \text{ nAm}$ . Damit ist die mittlere Signalintensität des Baseline-Artefakts um den Faktor 1,63 größer als die der eigentlichen EKPs.

Für die Variabilität der evozierten Potentiale der Wahlreaktionsaufgabe (Tabelle 6.3) ergab sich ein mittleres Signal zu Rausch Verhältnis von  $0,28 \pm 258 \%$  für die unkorrigierten EKPs, von  $0,2 \pm 237 \%$  für den Baseline-Artefakt und  $0,1 \pm 329 \%$  für die korrigierten EKPs. Die mittlere Korrelation zwischen der Signalintensitätsverteilung des einzelnen Probanden und der Verteilung des je-

weiligen Grand Averages lag bei 0,84 für die korrigierten EKPs sowie bei 0,5 für den Baseline-Artefakt.

### 6.1.2 Quellenlokalisierung

#### Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe

Die EKPs der Wahlreaktionsaufgabe auf dem Intervall 1 – 400 *ms* nach Stimulation konnten durch einen Fit von sieben Dipolen mit einer Restvarianz von 5% erklärt werden (Abbildung 6.3 und 6.5). Fünf der sieben Dipole befanden sich innerhalb des Gehirns. Sie entsprachen den Aktivierungen der funktionellen MRT im Areal des kontralateralen primären somatosensorischen Kortex (SI), im Aktivierungen im Areal des kontralateralen sekundären somatosensorischen (SII), bilateral in den beiden vorderen Polen der Inseln sowie einer Aktivierung der medialen Wand im Bereich der supplementär-motorischen Region ("supplementary motor area", SMA) und des posterioren Teils des anterioren Cingulum (pACC). Die Zeitverläufe der Dipol-Momente (Abbildung 6.4(a)) ergaben für diese fünf Quellen eine Aktivierung nach Stimulation von ca. 20 – 140 *ms* im Areal des kontralateralen SI, von 50 – 140 *ms* im Areal des kontralateralen SII, von 80 – 140 *ms* in den beiden Inseln und von 90 – 140 *ms* bzw. 220 – 270 *ms* in der medialen Wand. Die beiden anderen Dipole des Modells lagen außerhalb des Gehirns.

Unter Beibehaltung von Position und Orientierung der Dipole des Modells für die Wahlreaktionsaufgabe und erneutem Fit der Dipolmomente an die EKPs der Einfachreaktionsaufgabe konnten diese mit einer Restvarianz von 6,85% erklärt werden.

Eine Quellenlokalisierung der unkorrigierten Potentiale war ebenso wenig möglich, wie eine Modellierung der EKPs einzelner Probanden. Es kam hier zu Modellen, die sich bezüglich kleiner Positions- und Richtungsänderungen der Dipole als instabil erwiesen, sowie zu zeitlichen Verläufen der Dipolmomente, die unplausibel waren.

#### Unterschiede im zeitlichen Aktivierungsprofil zwischen Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe

Statistisch signifikante Unterschiede ( $p_{\text{korrigiert}} < 0,001$ ) zwischen den Zeitverläufen der Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe fanden sich nur für den Dipol im Areal des SII (Abbildung 6.4(a)). In den Intervallen 57 – 62 *ms* und 198 – 208 *ms* nach Stimulation zeigten sich hier deutliche Unterschiede zwischen beiden Aufgaben. Während des ersten Intervalls ist dieser Unterschied zwischen den beiden Aufgaben auf eine deutlich geringere Komponente in den EKPs der Einfachreaktionsaufgabe bei ca. 70 *ms* zurückzuführen. Im zweiten Intervall ist der Unterschied dagegen eher auf eine unterschiedliche zeitliche Verzögerung der Signalverläufe zurückzuführen als auf eine grundsätzlich verschiedene Signalform.

## 6.2 Funktionelle MRT

Die Statistischen Karten wurden für einen Schwellenwert von  $p_{unkorrigiert} < 10^{-10}$  erstellt. Alle hier berichteten aktivierten Cluster sind signifikant auf Clusterlevel mit  $p_{Cluster} < 10^{-4}$ .

### 6.2.1 Kontrast: Wahlreaktion versus Baseline

Die statistisch-parametrische Karte des Kontrastes *Wahlreaktion versus Baseline* zeigt fünfzehn verschiedene Aktivierungscluster (Abbildung 6.4(b), Tabelle 6.1), die alle hochsignifikant sind ( $p_{Cluster} < 10^{-4}$ ).

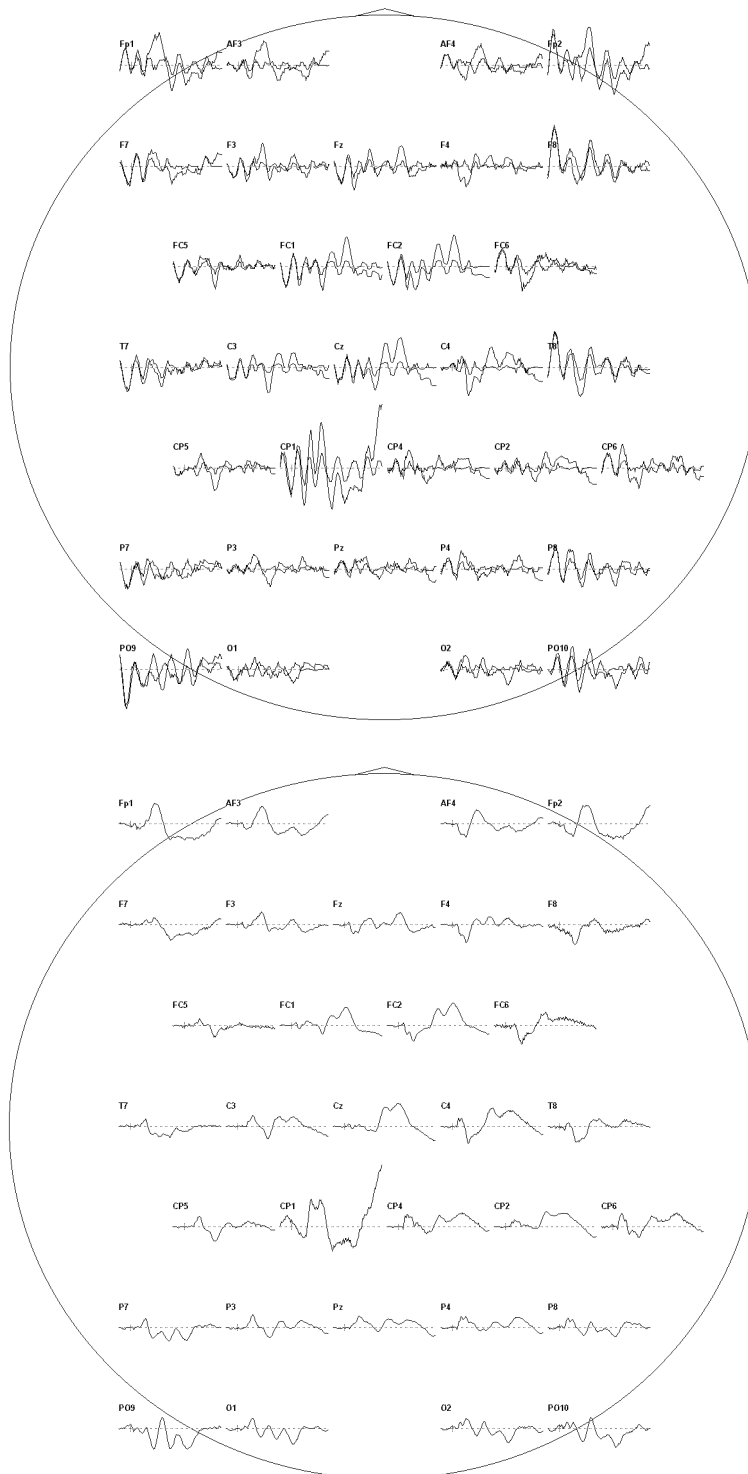
Die größten aktivierten Cluster befinden sich in der medialen Wand (SMA, pACC:  $\sim 1600$  Voxel), im Areal des ipsi- und kontralateralem SII ( $\sim 1500$  and  $\sim 800$  Voxel), bilateral in der anterioren Insel ( $\sim 400$  voxels), im kontralateralen präzentralen Gyrus ( $\sim 200$  Voxel) und im Areal des kontralateralen SI ( $\sim 170$  Voxel). Weitere Aktivierungscluster kleinerer Größe finden sich im kontralateralen Areal des primären motorischen Kortex (MI), bilateral in den posterioren parietalen Kortizes (PCC), bilateral im Thalamus und in den ipsilateralen Brodman-Regionen (BA="Brodman area") BA 39 und 18.

### 6.2.2 Kontrast: Wahlreaktion versus Einfachreaktion

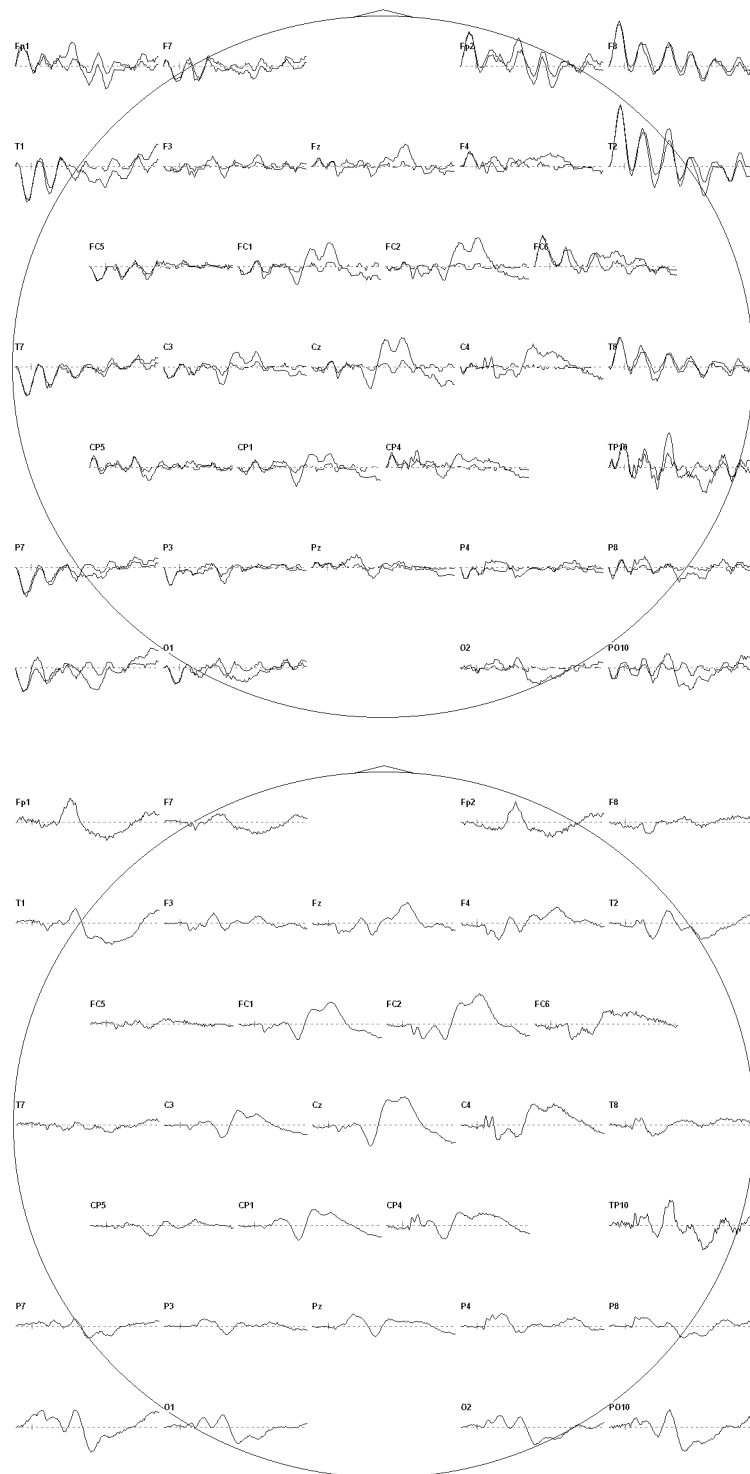
Für den Kontrast *Wahlreaktion vs. Einfachreaktion* zeigt die statistisch-parametrische Karte vier Cluster (Abbildung 6.4(b), Tabelle 6.2), deren Voxel besser mit dem Regressor der Wahlreaktionsaufgabe als mit dem Regressor der Einfachreaktionsaufgabe korrelieren. Diese Cluster sind in der medialen Wand, im Areal des kontralateralen SII, im anterioren als auch posterioren Cingulum (BA 24 und 31) und im kontralateralen M1 lokalisiert. Die detaillierte Betrachtung des Clusters in der medialen Wand zeigt ferner einzelne Aktivierungsfoci in der ipsi- und kontralateralen SMA sowie im kontralateralen pACC.

## 6.3 Koregistrierung von DQL und fMRT

Die Zuordnung von Dipolquellen und Aktivierungscluster mittels einer Minimierung der  $\|L\|^2$  - Norm ist in Abbildung 6.5 dargestellt sowie in den Tabellen 6.1 und 6.2 angegeben. Der als erstes aktivierte Dipol ( $\sim 20 - 140$  ms) wurde dem Aktivierungscluster im Areal des kontralateralen SI zugeordnet, der als zweites aktivierte Dipol ( $\sim 50 - 140$  ms) dem Aktivierungscluster im Areal des kontralateralen SII. Die beiden gleichzeitig aktivierten frontalen Dipole wurden den Aktivierungsclustern in den vorderen Polen der beiden Inseln zugeordnet und der mediale Dipol wurde dem Aktivierungscluster in der medialen Wand zugeordnet. Der mittlere Abstand zwischen Dipolquelle und lokalem Aktivierungsmaxima des zugeordneten aktivierten Clusters betrug  $10,7$  mm.



**Abbildung 6.1:** Die primären EKPs für die Wahlreaktionsaufgabe und der Baseline-Artefakt (an der etwas kleineren Amplitude zu erkennen) sind im oberen Teil der Abbildung dargestellt. Im unteren Teil werden die korrigierten EKPs gezeigt. Man beachte die gute Baseline der korrigierten EKPs im Vergleich zur Baseline der primären (unkorrigierten) EKPs.



**Abbildung 6.2:** Die primären EEPs für die Einfachreaktionsaufgabe und der Baseline-Artefakt (oben), sowie die korrigierten EEPs (unten). Auch hier, nach Korrektur eine sehr gute Baseline vor Stimulation (senkrechter Balken).

fMRT, Aktivierungen für den Kontrast <i>Wahl-Reaktion</i>									
Cluster Label	$N_{\text{voxel}}$	Aktivierungs- Maxima [mm]			Cluster Label	$N_{\text{voxel}}$	Aktivierungs- Maxima [mm]		
<b>Mediale Wand:</b>	1628	4	8	49	SI / PPC,	115	-48	-33	49
BA 6 (SMA)		-6	0	44	ipsi		-38	-33	46
BA 24,32 (ACC)		<b>-6</b>	<b>-7</b>	<b>53</b>			-40	-38	54
<b>SII, contra</b>	1300	55	-17	15	PPC, ipsi	63	-12	-27	43
		<b>38</b>	<b>-28</b>	<b>15</b>	Thalamus,	53	-14	-25	-1
SII, ipsi	800	-51	-19	15	ipsi				
		-38	-28	15	BA 39, ipsi	49	-57	-56	11
<b>ant. Ins., contra</b>	400	<b>30</b>	<b>21</b>	<b>-1</b>			-50	-54	8
<b>ant. Ins., ipsi</b>	400	<b>-34</b>	<b>21</b>	<b>-1</b>	M1, contra	40	44	-1	53
BA 43, contra	200	62	-4	15			50	-3	47
<b>SI, contra</b>	173	44	-24	56	Thalamus,	37	8	-21	43
		<b>38</b>	<b>-15</b>	<b>56</b>	contra				
		42	-29	48	BA 18, ipsi	20	-20	56	3
M1, ipsi	165	-46	-13	53	PPC, contra	15	32	-40	52

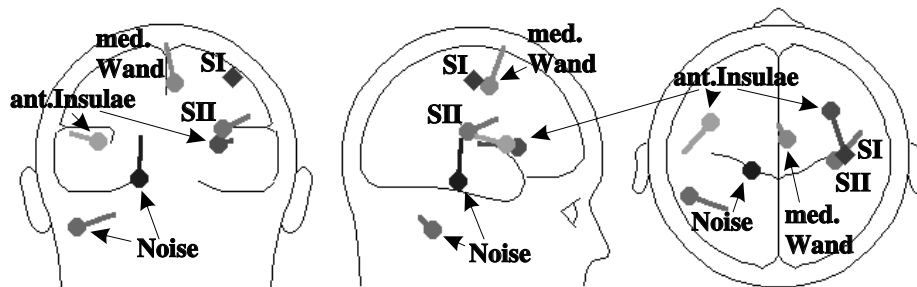
**Tabelle 6.1:** Aktivierte Cluster ( $p_{\text{korr}} < 10^{-4}$  auf Clusterebene) in der funktionellen MRT für den Kontrast *Wahlreaktion versus Baseline*. Die Position der Aktivierungsmaxima innerhalb eines Clusters sind in Talairach-Koordinaten angegeben.

fMRT, Aktivierungen für den Kontrast <i>Wahl- versus Einfachreaktion</i>				DQL, Dipolpositionen und Abstände zur zugeordneten fMRT-Aktivierung					
Cluster Label	$N_{\text{voxel}}$	Aktivierungs- Maxima [mm]			Dipol Label	Aktivierungs- Maxima [mm]			
Mediale Wand:	158	4	8	49	SI, contra	45	-18	55	7,7
BA 6/8 (SMA)		2	15	35	SII, contra	32	-23	11	8,8
BA 32 (ACC)		-4	18	43	Mediale Wand	-3	-7	53	3,0
SII, contra	161	57	-17	15	ant.Ins., ipsi	-48	7	5	20,7
		50	-19	18	ant.Ins.,	28	17	3	6,0
		38	-24	15	contra				
BA 24, ipsi	14	-4	0	44	mittlerer Abstand:				$9,2 \pm 6,8$
BA 31 (PPC), ipsi	12	-2	-9	45					
MI, contra	11	36	-15	56					

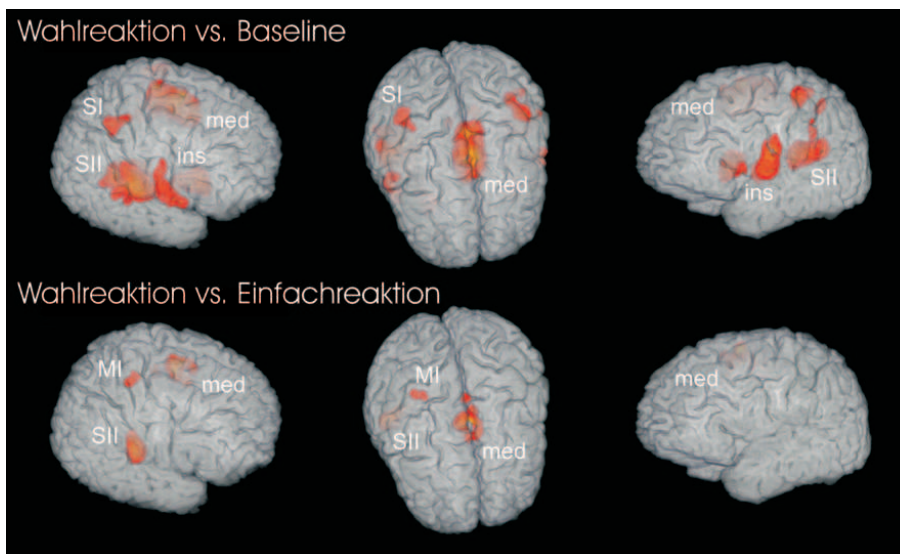
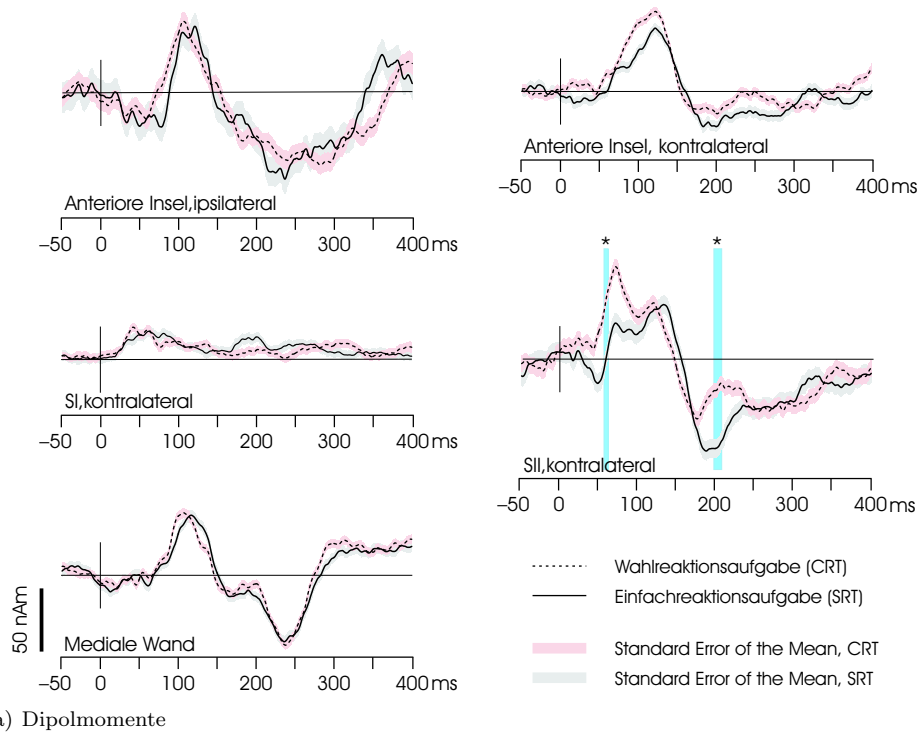
**Tabelle 6.2:** Aktivierte Cluster ( $p < 10^{-4}$ ) für den Kontrast *Wahlreaktion versus Einfachreaktion* (links). Position und Abstand zum zugeordneten Aktivierungsmaximum in der fMRT für die Dipole des Modells der Wahlreaktion (rechts).

Variabilität der EKPs und des Baseline-Artefakts									
mittlere Signalintensität		mittleres Signal zu Rausch Verhältnis (SRV) und STD in % des Mittelwertes (CV)						Korrelationskoeffizient r	
korrigierte EKP	Baseline Artefakt	unkorrigierte EKP		Baseline Artefakt		korrigierte EKP		korrigierte EKP	Baseline Artefakt
		SRV	CV	SRV	CV	SRV	CV		
7,4	8,9	0,40	153	0,31	187	0,06	338	0,92	0,64
7,4	9,9	0,39	290	0,26	261	0,08	494	0,91	0,35
7,4	12,1	0,13	348	0,12	350	0,19	390	0,88	0,14
7,4	9,7	0,22	236	0,13	285	0,07	189	0,74	0,75
7,4	11,8	0,27	194	0,19	193	0,13	247	0,76	0,47
7,4	13,2	0,31	327	0,21	146	0,09	316	0,81	0,63
$\bar{X}$	10,9	0,28	258	0,20	237	0,1	329	0,84	0,50

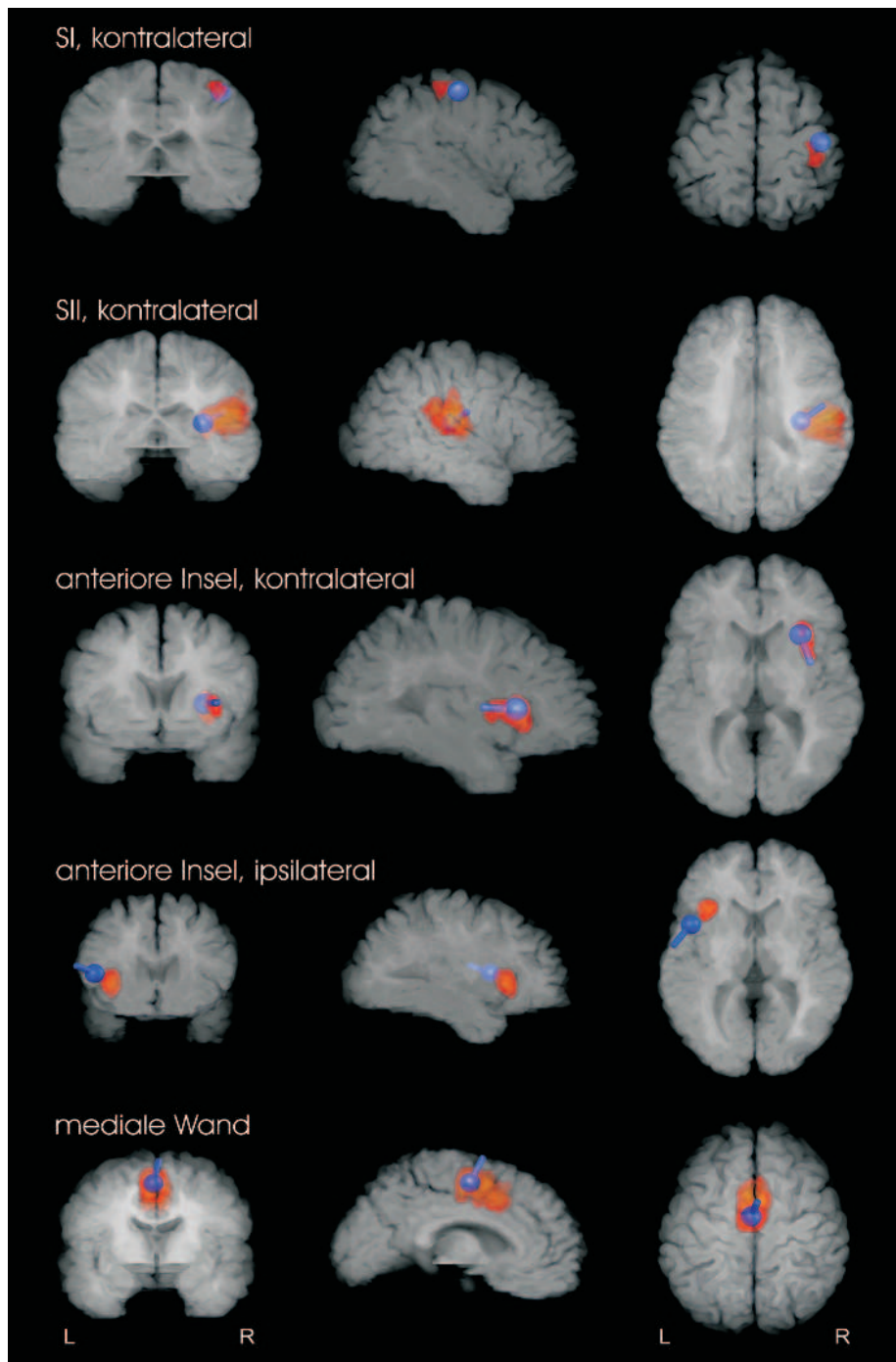
**Tabelle 6.3:** Mittlere Signalintensitäten der (normierten) artefaktkorrigierten EKPs und des Baseline-Artefakts (links), mittlere Signal zu Rausch Verhältnisse (Mitte) und Korrelation, jeweils von korrigierten EKPs und Baseline-Artefakt zu den EKPs des Grand-Average der Wahlreaktion (rechts).



**Abbildung 6.3:** Schematische Darstellung der Dipolquellen für die Quellenlokalisierung der Wahlreaktionsaufgabe. Fünf der Dipole befinden sich innerhalb des Gehirns, zwei außerhalb.



**Abbildung 6.4:** (a) Zeitverläufe der Dipolmomente für die fünf Quellen innerhalb des Gehirns, jeweils für Wahl- (gestrichelte Linie) und Einfachreaktionsaufgabe (durchgezogene Linie). Intervalle (57–62 ms und 198–208 ms) mit signifikant unterschiedlichem Zeitverlauf ( $p_{\text{koriert}} < 0,001$ ) im Areal des kontralateralen SII sind durch senkrechte Balken markiert. (b) Aktivierungen des Kontrastes Wahlreaktion vs. Baseline (oben), sowie des Kontrastes Wahlreaktion vs. Einfachreaktion (unten).



**Abbildung 6.5:** Aktivierungen während der Wahlreaktionsaufgabe aus der fMRT und die zugeordneten Dipolquellen. Den statistisch-parametrischen Karten (rot-gelb) ist der normalisierte anatomische Datensatz eines Probanden überlagert. Das 3D-Rendering erfolgte unter Verwendung der Visualisierungssoftware AMIRA. Die Dicke der einzelnen Schichten wurde so gewählt, daß jeweils die gesamte Aktivierung im anatomischen Schnitt enthalten ist.



**Teil III**

**Diskussion**



## Kapitel 7

# Methodik der simultanen Dipol-Quellenanalyse

Das simultan zu einer MRT im Tomographen aufgezeichnete EEG ist aufgrund der Wechselwirkung zwischen elektrischen und magnetischen Feldern, beschrieben durch die Maxwell'schen Gleichungen, grundsätzlich von starken Artefakten überlagert. Aufgrund der sowohl extrem großen magnetischen Feldstärken, als auch der sehr schnellen Feldstärkenänderungen werden die mit Abstand größten Artefakte durch magnetische Induktion verursacht (Faraday'sches Induktionsgesetz). Insbesondere werden induktive Artefakte erzeugt durch das Umschalten der Gradientenfelder (Abbildung 2.3), Bewegungen der Elektroden und Kabel im statischen  $B_0$ -Feld, sowie durch den Puls des Probanden. Obwohl in der Vergangenheit vor allem für die Gradienten- und Pulsartefakte adaptive Subtraktionsverfahren vorgestellt worden sind, um diese Artefakte im nach hinein aus dem EEG herauszurechnen (Allen et al., 2000, 1998), ist es unklar, ob die Trennschärfe dieser Verfahren ausreicht, das im Vergleich zum EEG nochmal um 1-2 Größenordnungen kleinere Signal der EKPs zuverlässig vom jeweiligen Artefakt zu trennen. Deshalb wurde in dieser Arbeit auf eine Pulsartefaktkorrektur verzichtet und auch keine Korrektur der Gradientenartefakte durchgeführt, sondern eine alternierende Aufzeichnung von EEG und funktioneller MRT verwendet.

Es sei explizit darauf hingewiesen, daß trotz der alternierenden Aufzeichnung von EEG und funktioneller MRT mit beiden Verfahren ein und dieselbe kortikale Aktivierung erfasst wurde. Dies hat seine Ursache in der extrem unterschiedlichen Zeitkonstanten der den beiden Verfahren zu Grunde liegenden physiologischen Parametern. Während das EEG im Vergleich zur funktionellen MRT nahezu zeitgleich auf eine kortikale Aktivität reagiert, ändert sich der von der funktionellen MRT erfasste Parameter, nämlich die Oxygenierung des Blutes, erst nach ca. 2-3 Sekunden. Durch eine Abstimmung der experimentellen Parameter (TR, TA, ISI) auf diese Zeitkonstanten war es deshalb möglich, die cerebrale Aufgabenprozessierung zeitgleich mit dem EEG zu erfassen und in den nachfolgenden 12 Sekunden ein weiteres Korrelat dieser Aufgabenprozes-

sierung, nämlich den BOLD-Kontrast mittels funktioneller MRT abzutasten. Eine wesentliche Schwierigkeit, die in vorangegangenen Arbeiten zu verschiedenen Einschränkungen des Studiendesigns führte (Bonmassar et al., 1999, 2001; Kruggel et al., 2001), bestand darin, daß der EEG-Verstärker durch den Gradientenartefakt in die Sättigung überführt wurde. Ein artefaktfreies EEG konnte deshalb frühestens ca. 2-3 s nach dem Gradientenartefakt abgeleitet werden. Da andererseits die minimale Repetitionsrate der funktionellen MRT bei 0.25 Hz liegt ist unter diesem Arrangement ein ereignisbezogenes Stimulationsdesign nicht möglich.

Diese Limitierung des Stimulationsdesigns konnte in dieser Arbeit durch Anlegen eines Hochpasses während der MR-Bildakquisition überwunden werden. Dadurch war es erstmalig möglich EKPs und funktionelle Kernspin-Tomographie simultan unter Verwendung eines ereignisbezogenen Designs aufzuzeichnen. Ferner konnte hierdurch auch die insgesamt für das EEG zur Verfügung stehende Messzeit effektiver genutzt werden (Bonmassar et al., 2001), so daß die Anzahl der Schichten des funktionellen Datensatzes im Vergleich zu (Kruggel et al., 2001) von 3 auf 16 zu erhöht werden konnte.

Ein weiterer, durch die MR-Bildakquisition induzierter Artefakt in den EKPs (s.u.), konnte mittels eines Subtraktionsverfahrens weitestgehend eliminiert werden. Die Verwendung einer speziellen Elektrodenkappe und sorgfältige Fixierung der Elektrodenkabel ermöglichte es ferner, ein 32-Kanal-EEG in zumutbarer Vorbereitungszeit (ca. 45 Min) am Probanden anzubringen und im Tomographen zu installieren.

In ihrer Gesamtheit ermöglichten es die einzelnen Maßnahmen, die hämodynamische Antwort und EKPs, hervorgerufen durch *ein und dieselbe* kortikale Aktivität, mit einem so guten Signal-zu-Rauschverhältnis (*SRV*) zu erfassen, daß eine Darstellung der kortikalen Aktivität sowohl mittels Quellenlokalisierung als auch funktioneller MRT möglich wurde.

## 7.1 Baseline Artefakt

Die Korrektur der primären EKPs bezüglich des durch den Tomographen hervorgerufenen Baseline-Artefakts war eines der wichtigsten zu lösenden Probleme dieser Arbeit und unverzichtbare Voraussetzung für eine erfolgreiche Quellenlokalisierung. Insbesondere die feste Phasenbeziehung des Artefakts zur MR-Bildakquisition ermöglichte seine Bestimmung aus den jeweils drei Ruheepochen (bzgl. des EEGs) nach der Stimulation. Auch die Größenrelation der SNRs ( $SRV_{EP} > SRV_{AF} > SRV_{corrEP}$ ) und ihre zugehörigen "Coefficients of Variation" ( $CV_{corrEP} > CV_{EP} > CV_{AF}$ ) zusammen mit der ca. 1.5 mal größeren mittleren Signalintensität des Artefakts im Vergleich zu der der korrigierten EKPs (Tabelle 6.3), stützen die Annahme einer konstanten Phasenbeziehung des Artefaktes zum Scanner, und damit die Vermutung, daß der Artefakt durch die Bildakquisition verursacht wird. Eine besondere Präferenz des Artefaktes bezüglich einer bestimmten Elektrode, bzw. ein spezifisches Intensitätsverteilungsmuster des Artefaktes, konnte nicht festgestellt werden. Viel-

mehr zeigte sich hier eine starke Variabilität (Tabelle 6.3) von Proband zu Proband ( $r_{corrEP} > r_{AF}$ ), nicht jedoch innerhalb der einzelnen Probanden ( $CV_{corrEP} > CV_{AF}$ ).

Aufgrund der oszillierenden Charakteristik des Artefaktes (Abbildung 6.1 und 6.2) sind zwei mögliche Ursachen für den Artefakt besonders wahrscheinlich: (1) Mechanische Oszillationen der Elektrodenkabel, getriggert durch die MR-Bildakquisition, könnten zu Variationen des Magnetischen Flusses durch die verschieden, von den Elektrodenkabel gebildeten Schleifen geführt haben. Nach Faradays Induktionsgesetz würde diese Variationen des Flusses in Variationen der Spannung übersetzt werden. (2) Die Elektrodenkabel bilden zusammen mit der Kopfhaut, dem Verstärker und den Elektroden die unterschiedlichsten Leiterschleifen. Diese Schleifen enthalten in Reihe geschaltete kapazitive und induktive Elemente, die einen Schwingkreis bilden können. Der Übergang Elektrode / Kopfhaut ist beispielsweise als Kondensator beschrieben worden (Taheri et al., 1994), während insbesondere geschirmte Kabel bekanntermaßen eine Induktivität besitzen. Es ist denkbar, daß die Spannungsspitzen des Gradientenartefaktes diese Schwingungskreise angestoßen haben und so während des Intervalls zwischen zwei MR-Bildakquisitionen zu den Oszillationen im EEG geführt haben. Eine genauere Spezifizierung der Ursache des Baseline-Artefaktes ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich. Weitere Untersuchungen sind hierzu erforderlich.

## 7.2 Quellenlokalisierung

### 7.2.1 Die fünf Dipole innerhalb des Gehirns

Lokalisation und zeitliches Aktivierungsprofil der Quellenlokalisierung sind in guter Übereinstimmung mit Ergebnissen aus früheren Arbeiten. Im Falle einer über der sensorischen Schwelle liegenden elektrischen Stimulation, insbesondere wenn Aufmerksamkeit auf den Stimulus gerichtet ist, muss mit einer Aktivierung des kontralateralen primären und sekundären somatosensorischen Kortex gerechnet werden (Hari et al., 1990; Mima et al., 1998). In der vorgestellten Quellenlokalisierung für die Wahlreaktionsaufgabe sind beide Quellen enthalten und klar, sowohl anhand ihrer Lokalisation (Abbildung 6.3 und 6.5) als auch ihres zeitlichen Aktivitätsprofils (Abbildung 6.4(a)), zu identifizieren. Die Aktivierungsintervalle von jeweils 20 – 140 ms im Areal des SI und von 50 – 140 ms im Areal des SII bestätigen die Ergebnisse früherer Arbeiten (Allison et al., 1989a,b; Arezzo et al., 1981; Forss et al., 1994; Frot and Mauguire, 1999; Hari et al., 1984). Sie sind ferner insbesondere in Übereinstimmung mit einer neueren Arbeit, in der ein sehr ähnliches Stimulationsparadigma verwendet wurde (Mauguere et al., 1997b). In letzterer Arbeit wurde ein somatosensorisches Oddball-Paradigma verwendet und Aktivierungen von 20 – 150 ms im Areal des SI bzw. 60 – 120 ms im Areal des SII nach Stimulation beobachtet. In der gleichen Arbeit werden von den Autoren zwei weitere, frontale Quellen mit einem Aktivierungsmaximum bei ca. 100 ms nach Stimulation beschrieben, was wiederum

mit den Ergebnissen dieser Arbeit in Einklang steht. Die Quellenlokalisierung für die Wahlreaktionsaufgabe enthält zwei frontale Quellen, die eine monophasische Aktivierung im Intervall 80-140 ms nach Stimulation zeigen. Allerdings sind die beiden frontalen Quellen, die bei Manguiere et al. beschrieben werden, etwas mehr lateral lokalisiert. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die unterschiedlichen methodischen Ansätze zurückzuführen. Bei Manguiere et al. wurden ereigniskorrelierte Magnetfelder (EKFs) verwendet, während in dieser Arbeit ereigniskorrelierte Potentiale gemessen wurden, um kortikale Aktivität zu erfassen. Da die Sensitivität der Quellenlokalisierung für magnetische und elektrische Quellen auf unterschiedliche Weise von der Orientierung der Quellen abhängt, wird die Mittlung des Äquivalentdipols innerhalb eines makroskopischen Volumens ebenfalls für beide Methoden unterschiedlich erfolgen. Die mediale Quelle schließlich wird bestätigt, sowohl durch intrakranielle Ableitungen (Barba et al., 2001), als auch durch eine Dipolquellenlokalisierung ereigniskorrelierter Magnetfelder (Forss et al., 1996). In beiden Arbeiten wird eine Aktivierung der medialen Wand im Bereich der SMA (Barba et al., 2001), bzw. supplementär-somatosensorischen Region (Forss et al., 1996)  $\sim 100$  ms nach Stimulation des Nervus medianus beschrieben. Die Quelle, die von Forss et al. beschrieben wird, weicht um ca. 1-2 cm nach kaudal von der in dieser Arbeit beschriebenen Quelle und von der in (Barba et al., 2001) ab, was auf die Schwierigkeiten einer Lokalisation von EKFs bei radial orientierten Dipolen zurückzuführen sein dürfte. Ferner zeigen die intrakraniellen Ableitungen für die mediale Quelle noch eine zusätzliche, frühere Aktivierung bei 60 ms. Berücksichtigt man, daß intrakranielle Ableitungen zwischen speziellen Punkten (den Elektrodenpositionen) kortikale Aktivität mit großer räumlicher Genauigkeit erfassen können, so ist es nicht verwunderlich, daß eine Quellenlokalisierung, die immer nur die mittlere Aktivität über ein größeres Volumen erfassen kann, diese stark lokalisierte Aktivität nicht auflösen konnte.

Besonders hervorzuheben ist, daß die ausschließlich auf räumlicher Information beruhende Koregistrierung von Quellenlokalisierung und fMRT auch bezüglich der Aktivierungsreihenfolge in der die einzelnen Hirnregionen an der Aufgabenprozessierung beteiligt waren, konsistent ist mit den oben diskutierten Ergebnissen vorangegangener Arbeiten.

## 7.2.2 Die zwei Dipole außerhalb des Gehirns

Die beiden verbleibenden, außerhalb des Gehirns lokalisierten Dipole separieren in erster Linie verbleibendes Rauschen von den eigentlichen EKPs: Der eine der beide Dipole ist ungefähr im Zentrum der durch die Elektroden beschriebenen Kugeloberfläche lokalisiert und hat eine radiale Orientierung. Dies bedeutet, daß dieser Dipol eine Potentialverteilung modelliert, die an allen Elektroden einen ähnlichen Wert gleichen Vorzeichens hat. Es ist gerade eine solche Potentialverteilung, die durch den Baseline-Artefakt, der keine besondere Präferenz zu einer bestimmten Elektrode zeigte, erzeugt wird. Es ist daher anzunehmen, daß dieser Dipol weitere, verbliebende Reste des Baseline-Artefakts von den EKPs

separiert. Der zweite Dipol außerhalb des Gehirns ist unterhalb des ipsilateralen Temporallappens lokalisiert (Abbildung 6.3). Ferner hat der ipsilaterale, frontale Dipol innerhalb des Gehirns den größten Abstand zum zugeordneten Aktivierungscluster der fMRT und ist in Richtung des ipsilateralen SII verschoben (Tabelle 6.2, Abbildung 6.5), dessen Aktivierung in der Quellenlokalisierung nicht modelliert werden konnte (s.u.). Insgesamt deutet dies auf eine Ungenauigkeit der Quellenlokalisierung im Bereich des ipsilateralen Temporallappens hin. Offenbar ließ das SRV eine Trennung der Aktivität der ipsilateralen anterioren Insel und des ipsilateralen SII nicht zu. Es ist daher wahrscheinlich, daß der zweite Dipol außerhalb des Gehirns neben weiterem Rauschen auch Teile der nicht modellierten Aktivität des ipsilateralen SII trägt.

### 7.2.3 Nicht lokalisierte Quellen

Obwohl fünf der lokalisierten Quellen in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen früherer elektrophysiologischer Arbeiten sind, konnten bei weitem nicht alle Aktivierungen, die mittels funktioneller MRT ermittelt wurden, auch in der Quellenlokalisierung modelliert werden. Dies ist weitestgehend auf grundsätzliche Unterschiede zwischen den beiden Verfahren zurückzuführen, wovon der wichtigste in diesem Zusammenhang das räumliche Auflösungsvermögen sein dürfte. Da die Dipol-Quellenlokalisierung eine Aktivierung durch einen Äquivalentdipol beschreibt, hängt die Sensitivität der Dipol-Quellenlokalisierung maßgeblich von der räumlichen Konfiguration der aktivierten Hirnregion ab. Es ist daher grundsätzlich nicht zu erwarten, daß mittels einer Quellenlokalisierung kortikale Aktivierungsmuster ebenso detailliert wie in der funktionellen MRT erfasst werden können.

Andererseits konnten einige Quellen die in früheren elektrophysiologischen Arbeiten beschrieben wurden (Forss et al., 1994; Mauguiere et al., 1997b) ebenfalls nicht durch die Quellenlokalisierung dieser Arbeit modelliert werden. Dies betrifft insbesondere das bereits erwähnte ipsilaterale SII, sowie den kontralateralen posterior parietalen Kortex. Das Fehlen dieser Quellen ist nicht durch Unterschiede in den Stimulationsparadigmen zu erklären, da beide Aktivierungen in der funktionellen MRT vorhanden sind (Tabelle 6.2, Abbildung 6.4(b)). Mögliche Ursachen für das Fehlen von Dipolen in der Quellenlokalisierung sind ein zu geringeres SRV in den EKPs aufgrund der simultanen Erfassung von EEG und funktioneller MRT, sowie eine zu geringe Anzahl von Kanälen im EEG, da hierdurch ebenfalls eine Limitierung der maximal lokalisierbaren Quellen erfolgt (Laarne et al., 2000).

## 7.3 Koregistrierung von Quellenlokalisierung und fMRT

Eine gute Schätzung für die Koregistrierung von Quellenlokalisierung und funktioneller MRT sollte sich an der globalen topographischen Struktur der beiden

Aktivierungsmuster orientieren und nicht zu sehr die exakte Überlagerung einzelner Quellen zum Ziel haben. Wichtig ist beispielsweise, daß frontal lokalisierte Quellen in der fMRT auch den frontalen Dipolen in der Quellenlokalisierung zugeordnet werden, auch wenn dies dazu führen sollte, daß lokal für einen einzelnen Dipol hierdurch ein größerer Abstand zum aktivierten fMRT-Cluster entsteht. Deshalb wurde als Minimierungskriterium der quadrierte Abstand, die sogenannte  $\|L\|^2 - Norm$  gewählt, und nicht etwa der einfache Abstand ( $\|L\|^1 - Norm$ ) minimiert. Der mittlere Abstand von 10.7 mm liegt voll im Genauigkeitsbereich, der für eine Quellenlokalisierung mit 32 EEG-Kanälen erwartet werden darf (Grimm et al., 1998). Dies spricht dafür, daß die geschätzte Koregistrierung richtig ist.

## 7.4 Ausblick

Die für die Zukunft naheliegende weitere Verbesserung des vorgestellten Ansatzes zur simultanen Erfassung von EEG und funktioneller MRT besteht in einer Erhöhung der Anzahl der verwendeten EEG-Kanäle. Dies erlaubt eine Verbesserung der räumlichen Auflösung in der Quellenlokalisierung, was wiederum eine noch genauere Koregistrierung von Quellenlokalisierung und funktioneller MRT ermöglicht. Das Fehlen einzelner Dipole könnte hierdurch, zumindest teilweise, vermieden werden. Zusätzliche Optimierungen der Kabelführung, sowie der Fixierung der Elektrodenkabel auch am Anschluss an den EEG-Verstärker im Tomographen, lassen eine weitere Verbesserung des SRVs im EEG erwarten. Sollte sich darüber hinaus die Trennschärfe der erwähnten Methoden zu Eliminierung des Gradientenartefaktes (Allen et al., 2000; Goldman et al., 2000) als ausreichend erweisen, um auch die deutlich kleineren Amplituden der EKPs zuverlässig von den induzierten Artefakten zu trennen, so könnte durch diese Verfahren das SRV im EEG bei gleichbleibender Messzeit durch höhere Wiederholungsraten weiter verbessert werden.

Nachdem sich die Koregistrierung der unabhängig voneinander durchgeführten Quellenlokalisierung und funktionellen MRT in dieser Arbeit als konsistent erwies, könnte in Zukunft die Bestimmung der Dipolpositionen unter Berücksichtigung der in der funktionellen MRT bestimmten Aktivierungscluster erfolgen. Beispielsweise indem die Positionen der Aktivierungscluster als Wichtung für die Lokalisation der Dipole in die Quellenlokalisierung mit einbezogen werden.

## Kapitel 8

# Kategorisierung einer somatosensorischen Stimulus-Qualität

Für eine erfolgreiche Prozessierung der beiden untersuchten Aufgaben sind Funktionen wie selektive Aufmerksamkeit, somatosensorische Wahrnehmung, somatosensorische Kategorisierung, Arbeitsgedächtnis sowie Planung, Auswahl und Ausführung eines Bewegungsprogramms unbedingt erforderlich. Sie werden von zwei fundamentalen funktionellen Systemen des Gehirns, dem motorischen System und dem somatosensorischen System bereitgestellt. Obwohl eine exakte Zuordnung einzelner Aktivierungscluster des Kontrasts *Wahlreaktionsaufgabe versus Baseline* (Abbildung 6.4(b)) zu einer bestimmten Funktion unmöglich erscheint, ist doch eine grobe Klassifizierung anhand von früheren Untersuchungen möglich: So werden Aktivierungen des kontralateralen Thalamus, des primären und sekundären somatosensorischen Kortex (Penfield and Welch, 1949; Ruben et al., 2001), der Inseln (Coghill et al., 1994) und des PPC (Forss and Jousmaki, 1998) üblicherweise dem somatosensorischen System zugerechnet. Die Aktivierung des motorischen Systems während der Aufgabenprozessierung zeigt sich in den Aktivierungen des primären motorischen Kortex (MI), sowie den Aktivierungen der medialen Wand (SMA,CMA). Die Aktivierungen des anterioren Cingulums (ACC) können im Zusammenhang mit der selektiven Aufmerksamkeit gesehen werden (Cabeza and Nyberg, 1997; Posner and Dehaene, 1994), oder aber auch, wie von Carter et al. vorgeschlagen, im Sinne einer Monitoring-Funktion des ACC bei sich widersprechenden Lösungsstrategien interpretiert werden (Carter et al., 1998). Wahrscheinlich ist die Aktivierung des PPC auch als ein Korrelat sensomotorischer Integration im Sinne einer Schnittstelle zwischen beiden Systemen zu sehen (Mountcastle et al., 1975). Schließlich mag die ipsilaterale Thalamusaktivierung in Kombination mit einer gleichseitigen starken Aktivierung der SMA im Zusammenhang mit der willentlichen Fingerbewegung der Probanden gesehen werden (Sadato et al., 1996).

In der groben Übersicht waren all die Regionen, die eine Aktivierung während der Wahlreaktionsaufgabe in der funktionellen MRT zeigten (Abbildung 6.4(b)) auch während der Einfachreaktionsaufgabe in der funktionellen MRT aktiviert. Jedoch gab es lokal Unterschiede in den jeweiligen Regionen bezüglich der Aktivierungsstärke und auch der räumlichen Aktivierungsverteilung zwischen den beiden Aufgaben, wie ein Vergleich in der funktionellen MRT zeigte (s.u.).

## 8.1 Wahl- und Einfachreaktion: Aktivierungsunterschiede

Im Vergleich zur Einfachreaktionsaufgabe erforderte die Wahlreaktionsaufgabe zusätzlich:

1. Eine Kategorisierung der Stimulusintensität. Dies impliziert einen Vergleich der Intensität des aktuell wahrgenommenen Stimulus mit mindestens einer im Arbeitsgedächtnis gespeicherten Referenzintensität.
2. In Übereinstimmung mit der vorgenommenen Kategorisierung muss das zugeordnete Bewegungsprogramm ausgeführt werden. Dies erfordert ebenfalls einen Zugriff auf das Arbeitsgedächtnis, da erinnert werden muss, welcher Finger für die jeweilige Kategorie kodiert.

Diese zusätzlichen Anforderungen zeigten sich in Form einer stärkeren und räumlich leicht unterschiedlichen Aktivierung während der Wahlreaktionsaufgabe in der medialen Wand (SMA und "cigulate motor area", CMA) und im Areal des kontralateralen SII. In der medialen Wand konnte dabei nur ein Unterschied in der funktionellen MRT gezeigt werden (Abbildung 6.4(b)), während im Areal des kontralateralen SII sowohl in der Quellenlokalisation als auch in der funktionellen MRT Unterschiede in der Aufgaben-Prozessierung beobachtet wurden (Abbildung 6.4(a) und 6.4(b)).

### 8.1.1 Die Aktivierung im sekundären somatosensorischen Kortex

Der SII wurde von verschiedenen Autoren der ventralen somatosensorischen Bahn zugeschrieben (Mishkin, 1979; Murray and Mishkin, 1984), von welcher angenommen wird, maßgeblich an der Feindiskriminierung somatosensorischer Sinneseindrücke beteiligt zu sein (Murray and Mishkin, 1984; Romo and Salinas, 2001). Für Primaten konnte gezeigt werden, daß eine direkte Kovariation neuronaler Parameter mit dem Verhalten der Tiere unter einer bestimmten Aufgabe deutlich stärker gegeben ist für SII als für SI (Salinas et al., 2000). In Ablationsstudien wurde gezeigt, daß ein Ausfall von SII zu einem stark verminderten Diskriminierungsvermögen taktiler Reize und einem schlechteren taktilen Erkennen von Formen führt (Murray and Mishkin, 1984). Ferner wurden im SII ausgeprägte, aufmerksamkeitsbedingte Effekte in Bezug auf Spike-Raten (Burton et al., 1997) und Spike-Timing (Steinmetz et al., 2000) beobachtet. Diese

Effekte waren im SII deutlich stärker ausgeprägt als im SI (Hsiao et al., 1993). Des Weiteren verbessert selektive Aufmerksamkeit die neuronale Repräsentation desjenigen Reizes im SII, auf den sie gerichtet ist (McAdams and Maunsell, 1999). Diese Befunde untermauern die These, das SII maßgeblich an der Kategorisierung somatosensorischer Stimulusattribute beteiligt ist.

In Analogie zum Tierexperiment konnte am Menschen mittels elektrophysiologischer Methoden (EKP, EKF, Quellenlokalisation) als auch funktioneller MRT gezeigt werden, daß aufmerksamkeitsbedingte Effekte im Areal des SII deutlich stärker ausgeprägt sind als im Areal des SI (Backes et al., 2000; Burton et al., 1999; Garcia-Larrea et al., 1995; Hamalainen et al., 2000; Hari et al., 1990; Hoechstetter et al., 2000; Johansen-Berg et al., 2000; Mima et al., 1998). Im Vergleich zu taktilen Reizen scheint SII ferner nur wenig in die Prozessierung von Schmerz involviert zu sein (Iadarola et al., 1998). In diesem Zusammenhang konnte eine neuere Arbeit ein sigmoidales Aktivungsverhalten im Areal des SII bezüglich der Schmerzintensität zeigen (Timmermann et al., 2001). Dieses on/off-Verhalten bezüglich der Schmerzintensität demonstriert eine weitere Kategorisierungsfunktion von SII, hier bezüglich der Schmerzwahrnehmung. In ihrer Gesamtheit legen all diese Ergebnisse das Konzept nahe, daß der sekundäre somatosensorische Kortex bei der Kategorisierung somatosensorischer Stimulusattribute eine Schlüsselposition einnimmt (Romo and Salinas, 2001).

Die stärkere Aktivierung im Areal des SII während der Wahlreaktionsaufgabe (Abbildung 6.4(b), Tabelle 6.2) ist deshalb sicherlich zumindest teilweise als ein Korrelat der somatosensorischen Kategorisierung zu betrachten. Obwohl die beiden Aufgaben bewusst so gestaltet wurden, daß in beiden Fällen die Aufmerksamkeit der Probanden auf den Stimulus gerichtet war, kann nicht ausgeschlossen werden, daß neben dem Kategorisierungsprozess auch selektive Aufmerksamkeit zu einer stärkeren Aktivierung während der Wahlreaktionsaufgabe beigetragen hat, da aufmerksamkeitsbedingte Effekte mit der Schwierigkeit der Aufgabe skalieren (Posner et al., 1978).

Der erste signifikante Unterscheid zwischen den beiden Aufgaben wurde in der Quellenlokalisation im Areal des SII im Intervall von 57 – 62 ms nach Stimulation gefunden. Dabei wurde dieser Unterschied durch eine deutlich reduzierte Komponente bei 70 ms während der Einfachreaktion hervorgerufen. Dies ist in guter Übereinstimmung mit Intensitätsmodulationen des devianten Stimulus verschiedener somatosensorischer Oddball-Paradigmen, jeweils 100 ms, 55–130 ms und 95 – 155 ms nach Stimulation (Hari et al., 1990; Hoechstetter et al., 2000; Mima et al., 1998). Im Gegensatz hierzu ist der Unterschied im Intervall von 184 – 217 ms weniger auf einen Unterschied in der Amplitude einzelner Komponenten zurückzuführen, sondern vielmehr durch eine zeitliche Verschiebung der beiden Signale verursacht, die hier eine ähnlicher Form haben.

### 8.1.2 Die Aktivierung in der medialen Wand

Die stärkeren Aktivierungen der medialen Wand während der Wahlreaktionsaufgabe liegen innerhalb der SMA (Penfield and Welch, 1949; Vogt and Vogt,

1919) und der CMA (Hutchins et al., 1988; Muakkassa and Strick, 1979). Beide Regionen sind in der letzten Dekade intensiv untersucht worden (Ball et al., 1999; Deecke and Lang, 1996; Deiber et al., 1991; Dum and Strick, 1991; Jenkins et al., 1994; Petit et al., 1998; Roland et al., 1980; Romo et al., 1993; Tanji and Shima, 1994; Toma et al., 1999). Ein Überblick findet sich in (Passingham, 1996; Picard and Strick, 1996). Die Regionen können funktionell in einen anterioren Teil und einen posterioren Teil unterteilt werden. Dem jeweils anterioren Teil werden höhere Motorfunktionen wie die Planung und Vorbereitung einer Bewegung zugeschrieben, während dem posterioren Teilen eher elementare Motorfunktionen wie die Initialisierung und Ausführung einer Bewegung zugeordnet werden (Lee et al., 1999; Picard and Strick, 1996). Für den Menschen wurde die VCA-line ("vertical anterior commissural line"; Ball et al., Vorobiev et al.) als anatomische Marke vorgeschlagen (Picard and Strick, 1996) um zwischen den beiden Teilen zu unterscheiden.

Sogenannte übertrainierte, motorische Antworten tendieren dazu, eher die SMA-proper als die pre-SMA zu aktivieren (Jenkins et al., 1994). Sowohl die Wahl- als auch die Einfachreaktionsaufgabe enthielten solche übertrainierte motorische Antworten, da die Probanden vor dem Experiment eine Trainingsrunde absolvierten. Ein weiterer Trainingseffekt ist durch die Untersuchungen selbst gegeben: die motorische Antwort wurde während der Untersuchung insgesamt 250 bzw. 175 mal wiederholt. Die motorischen Antworten beider Aufgaben müssen daher als übertrainiert betrachtet werden, was die Aktivierung der SMP-proper sowohl durch die Wahl- als auch durch die Einfachreaktionsaufgabe erklärt. Entsprechend deutet die stärkere Aktivierung der posterioren Teile von SMA und CMA während der Wahlreaktionsaufgabe (Abbildung 6.4(b), Tabelle 6.2) auf Unterschiede zwischen den beiden Aufgaben in den letzten beiden motorischen Prozessierungsschritten hin.

Ferner erforderte, wie bereits erwähnt, die Wahlreaktionsaufgabe zusätzliche Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, die für die Einfachreaktionsaufgabe nicht erforderlich waren. In einer Reihe von Arbeiten wurde über eine Aktivierung der SMA im Zusammenhang mit Leistungen des motorischen Arbeitsgedächtnisses berichtet (für eine Zusammenfassung siehe: Passingham, et al. 1996). Allerdings ist es bisher ungeklärt, ob die SMA als Teil des Arbeitsgedächtnisses zu betrachten ist, oder ob sie lediglich eine Schnittstelle zum Arbeitsgedächtnis darstellt (Shima and Tanji, 1998). Unzweifelhaft jedoch erfordert die Auswahl des zu "beugenden Fingers", um die jeweilige Kategorie anzuzeigen, einen Zugriff auf das Arbeitsgedächtnis.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der funktionellen MRT konnte ein Vergleich der beiden Aufgaben mittels der Quellenlokalisation keinen Unterschied der Kortikalen Aktivität im Bereich der medialen Wand aufzeigen. Ich möchte hier zwei mögliche Erklärungen für diesen scheinbaren Widerspruch angeben: *Erstens* wurden die EKPs in Bezug auf den Stimulationszeitpunkt gemittelt und nicht, wie es beispielsweise für die Darstellung des Bereitschaftspotentials erforderlich ist, auf den Zeitpunkt der Fingerbewegung. Da die Latenz der motorischen Antwort einer intra- und interindividuellen Varianz unterliegt gehen

bei der Mittelung der EKPs diejenigen Komponenten verloren, deren Phase in erster Linie konstant in Bezug auf den Zeitpunkt der Fingerbewegung ist. Entsprechend ist es dann auch anhand einer Quellenlokalisierung dieser EKPs nicht mehr möglich, einen Unterschied dieser späteren Komponenten zwischen den beiden Aufgaben zu erfassen. Deshalb ist die Abwesenheit eines Unterschiedes zwischen den beiden Aufgaben in der Quellenlokalisierung ein Hinweis darauf, daß die unterschiedlich starke Aktivierung in der funktionellen MRT durch spätere Abschnitte der Aufgabenprozessierung verursacht wird. Beispielsweise durch die unterschiedlichen motorischen Anforderungen der beiden Aufgaben. Dies wiederum ist konsistent mit der Lokalisation in der SMA-proper. *Zweitens* ist die Lokalisation von Dipolquellen im interhemispherischen Spalt mit einer Reihe von Schwierigkeiten verbunden. So war beispielsweise eine Lokalisation des Anteils der SMA am Bereitschaftspotential zunächst nicht möglich (Botzel et al., 1993; Toro et al., 1993). Erst in neueren Arbeiten wurde dies durch Verwendung besonderer Lokalisationsstrategien (Lee et al., 1999; Praamstra et al., 1996) bzw. eine Erhöhung der Elektrodenzahl (Ball et al., 1999) möglich. Obwohl in dieser Arbeit ein anderes Paradigma verwendet wurde, ist es denkbar, daß die Quellenlokalisierung von den gleichen Schwierigkeiten betroffen war.

Im Gegensatz zum Tierexperiment (Salinas and Romo, 1998) konnte daher kein Hinweis auf eine Beteiligung der SMA an der Kategorisierung eines somatosensorischen Stimulusattributes gefunden werden.



# Zusammenfassung

Mit dieser Arbeit ist es erstmalig gelungen, funktionelle MRT und Dipol-Quellenlokalisation in einer Weise zu kombinieren, die es erlaubt, ein und dieselbe kortikale Aktivität *simultan mit beiden Verfahren* zu erfassen.

Insbesondere wurde dies durch (a) Korrektur eines vom Tomographen induzierten Artefaks in den EKPs und (b) durch eine deutliche Verbesserung des experimentellen Designs, und damit einer wesentlich effektiveren Nutzung von EEG und fMRT-Messzeit erreicht. So wurde es dadurch möglich, mit beiden Methoden *die kortikale Aktivität einer Einzelpulsstimulation noch aufzulösen*. Eine wesentliche Voraussetzung für die simultane Kombination beider Verfahren: Aufgrund der sehr verschiedenen Latenzen von elektrophysiologischer ( $< 1ms$ ) und vaskulärer ( $\geq 1s$ ) Response konnte so sequentiell, unter Verwendung eines ereignisbezogenen Stimulationsdesigns mit beiden Verfahren das jeweilige Korrelat ein und derselben kortikalen Aktivierung erfasst werden.

Die Validierung der Ergebnisse aus Quellenlokalisation und funktioneller MRT anhand der Literatur zeigten eine sehr gute Übereinstimmung mit den Resultaten früherer Arbeiten (Burton et al., 1999; Coghill et al., 1994; Mauguiere et al., 1997a; Penfield and Rasmussen, 1950; Sadato et al., 1996). Ferner waren die völlig unabhängig von einander bestimmten Aktivierungsmuster aus Quellenlokalisation und funktioneller MRT in hohem Maße miteinander konsistent, so daß die ausschließlich auf räumlicher Information beruhende Koregistrierung von Quellenlokalisation und funktioneller MRT (mittlerer Abstand zwischen Dipol-Quelle und funktioneller MRT:  $9.2mm$ ) auch bezüglich der zu erwartenden Aktivierungsreihenfolge, in der einzelne Hirnregionen an der Aufgabenprozessierung beteiligt waren (SI->SII->ant. Inseln und mediale Wand) in Übereinstimmung mit der Literatur (Forss et al., 1996; Mauguiere et al., 1997b) blieb. So ergab die Quellenlokalisation für die Wahlreaktionsaufgabe fünf Dipole innerhalb des Gehirns, welche mittels Koregistrierung den Aktivierungen des primären somatosensorischen Kortex ( $20 - 140ms$ ), des sekundären somatosensorischen Kortex ( $50 - 150ms$ ), der beiden anterioren Inseln ( $80 - 140ms$ ) und des supplementär-motorischen Region ( $90 - 140ms$ ,  $220 - 270ms$ ) aus der funktionellen MRT zugeordnet wurden.

Durch einen Vergleich der Aktivierungsmuster von Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe jeweils in der Dipol-Quellenanalyse und in der funktionellen MRT konnten weitere Belege dafür gefunden werden, daß, wie in der Literatur postuliert (Romo and Salinas, 2001), der kontralaterale sekundäre somatosensorische

Kortex an der Kategorisierung somatosensorischer Stimulusattribute beteiligt ist. So ergab ein Vergleich der Dipolzeitverläufe für Wahl- und Einfachreaktionsaufgabe lediglich für den Dipol im kontralateral somatosensorischen Kortex im Intervall 57–62 *ms* nach Stimulusapplikation einen signifikant unterschiedlichen Aktivierungsverlauf ( $p < 0,001$ ). Übereinstimmend zeigte die funktionelle MRT für die Wahlreaktionsaufgabe neben einer stärkeren Aktivierung der SMA eine hochsignifikant stärkere Aktivierung im Areal des kontralateralen sekundären somatosensorischen Kortex ( $p_{cluster} < 0,001$ ).

# Danksagung

Allen voran danke ich Herrn Prof. Dr. Arno Villringer. Durch die offene Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und die begeisternde Heranführung an ein für mich völlig neues Thema hat er den Grundstein zu dieser Arbeit gelegt. In zahlreichen Gesprächen gab er mir viele sehr wesentliche Anregungen und substantielle Hinweise, ohne die die Arbeit in ihrer jetzigen nicht vorliegenden Form w"urde. Insbesondere für die immer wieder geduldige Supervision bei der Publikation von Teilen der Arbeit bin ich Ihm zu großem Dank verpflichtet.

Ferner möchte ich Herrn Dr. Gabriel Curio danken, der mir bei vielen Fragen und Problemen zur Quellenlokalisierung, sowie dem elektrophysiologischen Teil der Arbeit ebenfalls sehr wesentliche Anregungen und Hinweise gab.

Ferner möchte ich Herrn Dr. Birol Taskin für die Zusammenarbeit an der gemeinsamen Veröffentlichung danken. Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Petra Ritter für das Lesen des Manuskriptes dieser Arbeit.

Auch möchte ich an dieser Stelle den sechs Probanden, teils Mitglieder der Arbeitsgruppe, für Ihre große Geduld und Ihr Engagement bei der Teilnahme an den langen Experimenten im Tomographen noch einmal nachdrücklich meinen Dank aussprechen. Auch Ihr Beitrag zur vorliegenden Arbeit ist selbstredend ein essentieller gewesen.

Schließlich möchte ich allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die vielen anregenden Diskussionen und die schöne gemeinsame Zeit danken.



# Literaturverzeichnis

- P.J. Allen, O. Josephs, and R. Turner. A method for removing imaging artifact from continuous eeg recorded during functional mri. *Neuroimage.*, 12(2):230–239, 2000.
- P.J. Allen, G. Polizzi, K. Krakow, D.R. Fish, and L. Lemieux. Identification of eeg events in the mr scanner: the problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage.*, 8(3):229–239, 1998.
- T. Allison, G. McCarthy, C.C. Wood, T.M. Darcey, D.D. Spencer, and P.D. Williamson. Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. ii. cytoarchitectonic areas generating short-latency activity. *J.Neurophysiol.*, 62(3):694–710, 1989a.
- T. Allison, G. McCarthy, C.C. Wood, P.D. Williamson, and D.D. Spencer. Human cortical potentials evoked by stimulation of the median nerve. ii. cytoarchitectonic areas generating long-latency activity. *J.Neurophysiol.*, 62(3):711–722, 1989b.
- J.C. Arezzo, Jr. Vaughan, H.G., and A.D. Legatt. Topography and intracranial sources of somatosensory evoked potentials in the monkey. ii. cortical components. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 51(1):1–18, 1981.
- J. Ashburner and K. J. Friston. *Brain Warping*. Academic Press, 1999a.
- J. Ashburner and K.J. Friston. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum.Brain Mapp.*, 7(4):254–266, 1999b.
- W.H. Backes, W.H. Mess, V. Kranen-Mastenbroek, and J.P. Reulen. Somatosensory cortex responses to median nerve stimulation: fmri effects of current amplitude and selective attention. *Clin.Neurophysiol.*, 111(10):1738–1744, 2000.
- T. Ball, A. Schreiber, B. Feige, M. Wagner, C.H. Lucking, and R. Kristeva-Feige. The role of higher-order motor areas in voluntary movement as revealed by high-resolution eeg and fmri. *Neuroimage.*, 10(6):682–694, 1999.
- P.A. Bandettini and E.C. Wong. *Echo-Planar-Imaging, Theory, Technique, and Application*. Springer, 1 edition, 1998.

- C. Barba, M. Frot, M. Guenot, and F. Mauguiere. Stereotactic recordings of median nerve somatosensory-evoked potentials in the human pre-supplementary motor area. *Eur.J.Neurosci.*, 13(2):347–356, 2001.
- C. Bergmann. Anatomisches und physiologisches über die netzhaut des auges. *Zeitschrift für rationelle Medicin*, II(3):83–108, 1858.
- H.R. Blackwell. Studies of psychophysical methods for measuring visual thresholds. *J Opt Soc Amer*, 42:624–643, 1952.
- F.L. Bockstein. Principal warps: Thin-plate splines and the decomposition of deformation. *IEEE trans pattern anal maschie intelligence*, 11(6):567–585, 1989.
- G. Bonmassar, K. Anami, J. Ives, and J.W. Belliveau. Visual evoked potential (vep) measured by simultaneous 64-channel eeg and 3t fmri. *Neuroreport*, 10(9):1893–1897, 1999.
- G. Bonmassar, D.P. Schwartz, A.K. Liu, K.K. Kwong, A.M. Dale, and J.W. Belliveau. Spatiotemporal brain imaging of visual-evoked activity using interleaved eeg and fmri recordings. *Neuroimage.*, 13(6 Pt 1):1035–1043, 2001.
- K. Botzel, H. Plendl, W. Paulus, and M. Scherg. Bereitschaftspotential: is there a contribution of the supplementary motor area? *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 89(3):187–196, 1993.
- G.M. Boynton, S.A. Engel, G.H. Glover, and D.J. Heeger. Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human v1. *J.Neurosci.*, 16(13):4207–4221, 1996.
- H. Burton, N.S. Abend, A.M. MacLeod, R.J. Sinclair, A.Z. Snyder, and M.E. Raichle. Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: a positron emission tomography study. *Cereb.Cortex*, 9(7):662–674, 1999.
- H. Burton, R.J. Sinclair, S.Y. Hong, Jr. Pruett, J.R., and K.C. Whang. Tactile-spatial and cross-modal attention effects in the second somatosensory and 7b cortical areas of rhesus monkeys. *Somatosens.Mot.Res.*, 14(4):237–267, 1997.
- Roberto Cabeza and Lars Nyberg. Imaging cognition: An empirical review of pet studies with normal subjects. *The Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(1):1–26, 1997.
- C.S. Carter, T.S. Braver, D.M. Barch, M.M. Botvinick, D. Noll, and J.D. Cohen. Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science*, 280(5364):747–749, 1998.
- G.E. Christensen, R.D. Rabbit, and M.I. Miller. Deformable templates using large deformation kinematics. *IEEE transactions on image processing*, 5:1435–1447, 1996.

- R.C. Coghill, J.D. Talbot, A.C. Evans, E. Meyer, A. Gjedde, M.C. Bushnell, and G.H. Duncan. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci.*, 14(7):4095–4108, 1994.
- C. Cohen-Tannoudji. *Quantum Mechanics*, volume 1. Wiley-Interscience, 1997.
- D.L. Collin, P. Neelin, T.M. Peters, and A.C. Evans. Automatic 3d intersubject registration of MR volumetric data in standardized talairach space. *J comput assist tomogr*, 18:192–205, 1994.
- R. Cooper, H.J. Crow, W.G. Walter, and A.L. Winter. Regional control of cerebral vascular reactivity and oxygen supply in man. *Brain Res*, 3:174–191, 1966.
- R. Coppola, R. Tabor, and M.S. Buchsbaum. Signal to noise ratio and response variability measurements in single trial evoked potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 44:214–222, 1978.
- L. Deecke and W. Lang. Generation of movement-related potentials and fields in the supplementary sensorimotor area and the primary motor area. *Adv.Neurol.*, 70:127–146, 1996.
- M.P. Deiber, R.E. Passingham, J.G. Colebatch, K.J. Friston, P.D. Nixon, and R.S. Frackowiak. Cortical areas and the selection of movement: a study with positron emission tomography. *Exp.Brain Res.*, 84(2):393–402, 1991.
- R.P. Dum and P.L. Strick. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J.Neurosci.*, 11(3):667–689, 1991.
- A.C. Evans, D.L. Collins, S.R. Mills, E.D. Brown, R.L. Kelly, and T.M. Peters. 3d statistical neuroanatomical models from 305 mri volumes. *Proc.IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pages 1813–1817, 1993.
- N. Forss, R. Hari, R. Salmelin, A. Ahonen, M. Hamalainen, M. Kajola, J. Knuutila, and J. Simola. Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation. *Exp.Brain Res.*, 99(2):309–315, 1994.
- N. Forss and V. Jousmaki. Sensorimotor integration in human primary and secondary somatosensory cortices. *Brain Res.*, 781(1-2):259–267, 1998.
- N. Forss, I. Merlet, S. Vanni, M. Hamalainen, F. Mauguiere, and R. Hari. Activation of human mesial cortex during somatosensory target detection task. *Brain Res.*, 734(1-2):229–235, 1996.
- P.T. Fox, M.E. Raichle, M.A. Mintun, and Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science*, 241:462, 1988.
- J. Frahm, H. Bruhn, K.D. Merboldt, and W. Hanicke. Dynamic mr imaging of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J.Magn Reson.Imaging*, 2(5):501–505, 1992.

- K.J. Friston, R.S.J. Frackowiak, J.D. Heather, C.D. Frith, J.B. Poline, and J. Ashburner. Spatial registration and normalisation of images. *Human Brain Mapping*, 2:165–189, 1995.
- M. Frot and F. Mauguiere. Timing and spatial distribution of somatosensory responses recorded in the upper bank of the sylvian fissure (sii area) in humans. *Cereb.Cortex*, 9(8):854–863, 1999.
- L. Garcia-Larrea, A.C. Lukaszewicz, and F. Mauguiere. Somatosensory responses during selective spatial attention: The n120-to-n140 transition. *Psychophysiology*, 32(6):526–537, 1995.
- J.S. George, C.J. Aine, J.C. Mosher, D.M. Schmidt, D.M. Ranken, H.A. Schlitt, C.C. Wood, J.D. Lewine, J.A. Sanders, and J.W. Belliveau. Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging. *J.Clin.Neurophysiol.*, 12(5):406–431, 1995.
- A.S. Gevins and A. Rmond. *Methods of Analysis of Brain Electrical and Magnetic Signals*. Elsevier, Amsterdam, 1987.
- E.M. Glaser and D.S. Ruchkin. *Principles of Neurobiological Signals Analysis*. Academic Press, New York, 1976.
- R. Goldman, J. Stern, J. Engel, and M. Cohen. Tomographic mapping of alpha rhythm using simultaneous eeg/fmri. *NeuroImage*, 13(6):1291, 2001.
- R.I. Goldman, J.M. Stern, Jr. Engel, J., and M.S. Cohen. Acquiring simultaneous eeg and functional mri. *Clin.Neurophysiol.*, 111(11):1974–1980, 2000.
- C. Grimm, A. Schreiber, R. Kristeva-Feige, T. Mergner, J. Hennig, and C.H. Lucking. A comparison between electric source localisation and fmri during somatosensory stimulation. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 106(1):22–29, 1998.
- H. Hamalainen, J. Hiltunen, and I. Titievskaja. fmri activations of si and sii cortices during tactile stimulation depend on attention. *Neuroreport*, 11(8):1673–1676, 2000.
- R. Hari, H. Hamalainen, M. Hamalainen, J. Kekoni, M. Sams, and J. Tiihonen. Separate finger representations at the human second somatosensory cortex. *Neuroscience*, 37(1):245–249, 1990.
- R. Hari, K. Reinikainen, E. Kaukoranta, M. Hamalainen, R. Ilmoniemi, A. Penttinen, J. Salminen, and D. Teszner. Somatosensory evoked cerebral magnetic fields from si and sii in man. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 57(3):254–263, 1984.
- H.J. Heinze, G.R. Mangun, W. Burchert, H. Hinrichs, M. Scholz, T.F. Munte, A. Gos, M. Scherg, S. Johannes, H. Hundeshagen, and . Combined spatial

- and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in humans. *Nature*, 372(6506):543–546, 1994.
- K. Hoeschtetter, A. Rupp, H.M. Meinck, D. Weckesser, H. Bornfleth, C. Stippich, P. Berg, and M. Scherg. Magnetic source imaging of tactile input shows task-independent attention effects in sii. *Neuroreport*, 11(11):2461–2465, 2000.
- S.S. Hsiao, D.M. O’Shaughnessy, and K.O. Johnson. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. *J.Neurophysiol.*, 70(1):444–447, 1993.
- F. Huang-Hellinger, H. C. Breiter, G. McCormack, M. S. Cohen, K. K. Kwong, J. P. Sutton, R. L. Savoy, R. M. Weisskoff, T. L. Davis, J. W. Baker, J. R. Belliveau, and B. R. Rosen. Simultaneous functional magnetic resonance imaging and electrophysiological recording. *Hum. Brain Mapp.*, 3:13–23, 1995.
- K.D. Hutchins, A.M. Martino, and P.L. Strick. Corticospinal projections from the medial wall of the hemisphere. *Exp.Brain Res.*, 71(3):667–672, 1988.
- M.J. Iadarola, K.F. Berman, T.A. Zeffiro, M.G. Byas-Smith, R.H. Gracely, M.B. Max, and G.J. Bennett. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with pet. *Brain*, 121 ( Pt 5):931–947, 1998.
- I.H. Jenkins, D.J. Brooks, P.D. Nixon, R.S. Frackowiak, and R.E. Passingham. Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J.Neurosci.*, 14(6):3775–3790, 1994.
- H. Johansen-Berg, V. Christensen, M. Woolrich, and P.M. Matthews. Attention to touch modulates activity in both primary and secondary somatosensory cortex. *Neuroreport*, 11:1237–1241, 2000.
- R.N. Kavanagh, T.M. Darcey, D. Lehmann, and D.H. Fender. Evaluation of methods for three-dimensional localization of electrical sources in human brain. *IEEE Trans. biomed. Engng.*, 25:421–429, 1978.
- KR. Koch. *Parameter Estimation and Hypothesis Testing in Linear Models*. Springer, 2nd edition, 1999.
- K. Krakow, F.G. Woermann, M.R. Symms, P.J. Allen, L. Lemieux, G.J. Barker, J.S. Duncan, and D.R. Fish. Eeg-triggered functional mri of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain*, 122 ( Pt 9):1679–1688, 1999.
- F. Kruggel, C.S. Herrmann, C.J. Wiggins, and D.Y. von Cramon. Hemodynamic and electroencephalographic responses to illusory figures: Recording of the evoked potentials during functional mri. *NeuroImage*, 14(6):1327–1336, 2001.
- K.K. Kwong, J.W. Belliveau, D.A. Chesler, I.E. Goldberg, R.M. Weisskoff, B.P. Poncelet, D.N. Kennedy, B.E. Hoppel, M.S. Cohen, and R. Turner. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*, 89(12):5675–5679, 1992.

- P.H. Laarne, M.L. Tenhunen-Eskelinen, J.K. Hyttinen, and H.J. Eskola. TI - effect of EEG electrode density on dipole localization accuracy using two realistically shaped skull resistivity models. *Brain Topogr*, 12:249–254, 2000.
- K.M. Lee, K.H. Chang, and J.K. Roh. Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution. *Neuroimage.*, 9(1):117–123, 1999.
- J. Maier, H. Dagnelie, H. Spekreijse, and B.W. Van Dijk. Principal components analysis for source localisation of VEPs in man. *Vision Res.*, 27:165–177, 1987.
- P. Mansfield and P.K. Grannell. NMR 'diffraction' in solids? *J Phys C*, 6: 442–426, 1973.
- F. Mauguiere, I. Merlet, N. Forss, S. Vanni, V. Jousmaki, P. Adeleine, and R. Hari. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain: a dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. part ii: Effects of stimulus rate, attention and stimulus detection. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 104(4):290–295, 1997a.
- F. Mauguiere, I. Merlet, N. Forss, S. Vanni, V. Jousmaki, P. Adeleine, and R. Hari. Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. a dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. part i: Location and activation timing of self sources. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 104(4):281–289, 1997b.
- C.J. McAdams and J.H. Maunsell. Effects of attention on the reliability of individual neurons in monkey visual cortex. *Neuron*, 23(4):765–773, 1999.
- V. Menon, J.M. Ford, K.O. Lim, G.H. Glover, and A. Pfefferbaum. Combined event-related fmri and eeg evidence for temporal-parietal cortex activation during target detection. *Neuroreport*, 8(14):3029–3037, 1997.
- T. Mima, T. Nagamine, K. Nakamura, and H. Shibasaki. Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study. *J.Neurophysiol.*, 80(4):2215–2221, 1998.
- M. Mishkin. Analogous neural models for tactual and visual learning. *Neuropsychologia*, 17(2):139–151, 1979.
- M. Moosmann, P. Ritter, I. Krastel, A. Brink, S. Thees, H. Taskin, B. Obrig, and A. Villringer. Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, *accepted for publication*, 2003.
- V.B. Mountcastle, J.C. Lynch, A. Georgopoulos, H. Sakata, and C. Acuna. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J.Neurophysiol.*, 38(4):871–908, 1975.

- K.F. Muakkassa and P.L. Strick. Frontal lobe inputs to primate motor cortex: evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res.*, 177(1):176–182, 1979.
- E.A. Murray and M. Mishkin. Relative contributions of sII and area 5 to tactile discrimination in monkeys. *Behav. Brain Res.*, 11(1):67–83, 1984.
- P.L. Nunez. *Electrical Fields of the Brain*. Oxford University Press, 1981.
- S. Ogawa, D.W. Tank, R. Menon, J.M. Ellermann, S.G. Kim, H. Merkle, and K. Ugurbil. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89(13):5951–5955, 1992.
- R.C. Oldfield. The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1):97–113, 1971.
- B. Opitz, A. Mecklinger, D.Y. von Cramon, and F. Kruggel. Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball. *Psychophysiology*, 36(1):142–147, 1999.
- R.E. Passingham. Functional specialization of the supplementary motor area in monkeys and humans. *Adv. Neurol.*, 70:105–116, 1996.
- L. Pauling and C.D. Coryell. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 22:210–216, 1936.
- W. Penfield and T. Rasmussen. *The cerebral cortex of man: A clinical study of localization of function*. Macmillan, New York, 1950.
- W. Penfield and K. Welch. The supplementary motor area in the cerebral cortex of man. *Trans. Am. Neurol. Assoc.*, 74:179–185, 1949.
- L. Petit, S.M. Courtney, L.G. Ungerleider, and J.V. Haxby. Sustained activity in the medial wall during working memory delays. *J. Neurosci.*, 18(22):9429–9437, 1998.
- M.E. Phelps, D.E. Kuhl, and J.C. Mazziotta. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: Studies in humans. *Science*, 211:1445–1448, 1981.
- N. Picard and P.L. Strick. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex*, 6(3):342–353, 1996.
- R. Plonsey and D. B. Heppner. Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems. *Bull. math. Biophys.*, 29:657–664, 1967.
- M.I. Posner and S. Dehaene. Attentional networks. *Trends Neurosci.*, 17(2):75–79, 1994.

- M.I. Posner, M.J. Nissen, and W.C. Ogden. Attended and unattended processing modes: the role of set of spatial locations. In H.L. Pick and I.J. Salzman, editors, *Models of Processing and Perceiving Information*, pages 288–321. Hillsdale, 1978.
- P. Praamstra, D.F. Stegeman, M.W. Horstink, and A.R. Cools. Dipole source analysis suggests selective modulation of the supplementary motor area contribution to the readiness potential. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 98(6):468–477, 1996.
- R.W. Proctor and T. Van Zandt. *Human Factors in Simple and Complex Systems*. Allyn and Bacon, Boston, 1994.
- R. Radhakrishna and H. Toutenburg. *Linear Models: Least Squares and Alternatives*. Springer Series in Statistics. Springer, 2nd edition, 1999.
- M. Reiser and W. Semmler. *Magnetresonanztomographie*. Springer, 2nd edition, 1997.
- P.E. Roland, B. Larsen, N.A. Lassen, and E. Skinhoj. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J.Neurophysiol.*, 43(1):118–136, 1980.
- R. Romo, S. Ruiz, P. Crespo, A. Zainos, and H. Merchant. Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J.Neurophysiol.*, 70(6):2690–2694, 1993.
- R. Romo and E. Salinas. Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu.Rev.Neurosci.*, 24:107–137, 2001.
- B.J. Roth and J.P. Wikswo. The magnetic field of a single axon. *Biophys. J.*, 48:93–109, 1985.
- J. Ruben, J. Schwiemann, M. Deuchert, R. Meyer, T. Krause, G. Curio, K. Villringer, R. Kurth, and A. Villringer. Somatotopic organization of human secondary somatosensory cortex. *Cereb.Cortex*, 11(5):463–473, 2001.
- N. Sadato, V. Ibanez, M.P. Deiber, G. Campbell, M. Leonardo, and M. Hallett. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements. *J.Cereb.Blood Flow Metab*, 16(1):23–33, 1996.
- E. Salinas, A. Hernandez, A. Zainos, and R. Romo. Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J.Neurosci.*, 20(14):5503–5515, 2000.
- E. Salinas and R. Romo. Conversion of sensory signals into motor commands in primary motor cortex. *J.Neurosci.*, 18(1):499–511, 1998.
- A.F. Sanders. *Elements of Human Performance: Reaction Processes and Attention in Human Skill*. Erlbaum, Mahwah, NJ, 1998.

- D.L. Schomer, G. Bonmassar, F. Lazeyras, M. Seeck, A. Blum, K. Anami, D. Schwartz, J.W. Belliveau, and J. Ives. EEG-linked functional magnetic resonance imaging in epilepsy and cognitive neurophysiology. *J Clin Neurophysiol*, 1:43–58, 2000.
- M. Seeck, F. Lazeyras, C.M. Michel, O. Blanke, C.A. Gericke, J. Ives, J. Delavelle, X. Golay, C.A. Haenggeli, N. de Tribolet, and T. Landis. Non-invasive epileptic focus localization using eeg-triggered functional mri and electromagnetic tomography. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 106(6):508–512, 1998.
- K. Shima and J. Tanji. Both supplementary and presupplementary motor areas are crucial for the temporal organization of multiple movements. *J.Neurophysiol.*, 80(6):3247–3260, 1998.
- A.Z. Snyder, Y.G. Abdullaev, M.I. Posner, and M.E. Raichle. Scalp electrical potentials reflect regional cerebral blood flow responses during processing of written words. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, 92(5):1689–1693, 1995.
- P.N. Steinmetz, A. Roy, P.J. Fitzgerald, S.S. Hsiao, K.O. Johnson, and E. Niebur. Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature*, 404(6774):187–190, 2000.
- K.R. Swinney and J.P. Wikswo. A calculation of the magnetic field of nerve action potential. *Biophys. J.*, 32:719–731, 1980.
- B.A. Taheri, R.T. Knight, and R.L. Smith. TI - a dry electrode for EEG recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 90(3):376–383, 1994.
- J. Talairach and P. Tournoux. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme Medical Publishers, New York, 1988.
- J. Tanji and K. Shima. Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature*, 371(6496):413–416, 1994.
- L. Timmermann, M. Ploner, K. Haucke, F. Schmitz, R. Baltissen, and A. Schnitzler. Differential coding of pain intensity in the human primary and secondary somatosensory cortex. *J.Neurophysiol.*, 86(3):1499–1503, 2001.
- K. Toma, M. Honda, T. Hanakawa, T. Okada, H. Fukuyama, A. Ikeda, S. Nishizawa, J. Konishi, and H. Shibasaki. Activities of the primary and supplementary motor areas increase in preparation and execution of voluntary muscle relaxation: an event-related fmri study. *J.Neurosci.*, 19(9):3527–3534, 1999.
- C. Toro, J. Matsumoto, G. Deuschl, B.J. Roth, and M. Hallett. Source analysis of scalp-recorded movement-related electrical potentials. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.*, 86(3):167–175, 1993.
- J.H. Tripp. *Biomagnetic Fields and Cellular Flow*. de Gruyter, 1981.

- C. Vogt and O. Vogt. More general results of our brain research iv. the physiological meaning of the cortical architectonic areas on the basis of new cortex stimulations. *J.Psychol.Neurol.(Leipz)*, 25:339, 1919.
- S. Warach, J.R. Ives, G. Schlaug, M.R. Patel, D.G. Darby, V. Thangaraj, R.R. Edelman, and D.L. Schomer. Eeg-triggered echo-planar functional mri in epilepsy. *Neurology*, 47(1):89–93, 1996.

# Abkürzungsverzeichnis

Sofern für einen Begriff in der deutschsprachigen Literatur kein passendes Äquivalent besteht, wird in dieser Arbeit als Kürzel jeweils die Abkürzung des englischen Begriffes verwendet.

BOLD	blood oxygenation level dependent
CMA	cingulate motor area
CV	coefficient of variation
DQL	Dipol-Quellenlokalisierung
EEG	Elektroencephalographie
EKF	ereigniskorreliertes Magnetfeld
EKP	ereigniskorreliertes Potential
FFT	fast Fourier transformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HRF	hemodynamic response function
invFFT	inverse FFT
ICBF	local cerebral blood flow
ICBV	local cerebral blood volume
MI	primärer motorischer Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie
NIRS	near infrared spectroscopy
pACC	posteriorer Teil des anterioren cingulären Cortex
PC	personal computer
PET	Positionenemissionstomographie
PPC	posteriorer parietaler Cortex
SI	primärer somatosensorischer Cortex
SII	sekundärer somatosensorischer Cortex
SEP	somatosensorisch evoziertes Potential
SMA	supplementary motor area
SRV	Signal zu Rauschverhältnis
TE	time to echo
TR	time to repetition
VCA line	vertical anterior commissural line
VEP	visuell evoziertes Potential



# Publikationsliste

## Vorträge

Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM (Köln 2000): *Simultaneous measurements of somatosensory evoked potentials by EEG and 1.5T fMRI*

7th Annual Meeting of the Organisation for Human Brain Mapping (Brigthon, 2001): *Simultaneous 32-channel-EEG based ERP and fMRI, spatial correlation of dipole source localization and fMRI activations*

## Abstracts

Thees, S., Blankenburg F. und Villringer A.; *Simultaneous 32-channel-EEG based ERP and fMRI: Spatial correlation of dipole source localization and fMRI activations*; NeuroImage (2001), 13, p. 1293

S. Thees, M. Deuchert und A. Villringer; *Simultaneous measurements of somatosensory evoked potentials by EEG and 1.5T fMRI*; Programm der Jahrestagung der deutschen Sektion der ISMRM (2000), p.81

## Peer Reviewed Articles

S. Thees, F. Blankenburg, B. Taskin, G. Curio and A. Villringer; *Dipole source localization and fMRI of simultaneously recorded data applied to somatosensory categorisation*; Neuroimage 2003 Mar;18(3):707-19

M. Moosmann, P. Ritter, I. Krastel, A. Brink, S. Thees, F. Blankenburg, B. Taskin, H. Obrig, A. Villringer; *Correlates of alpha rhythm in functional magnetic resonance imaging and near infrared spectroscopy*; accepted for publication, Neuroimage (2003)

M. Deuchert, J. Ruben, J. Schwiemann, R. Meyer, S. Thees, T. Krause, F. Blankenburg, K. Villringer, R. Kurth, G. Curio and A. Villringer; *Event-related fMRI of the somatosensory system using electrical finger stimulation*; Neuroreport 2002 Mar 4;13(3):365-9



# Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, daßich die vorliegende Dissertationsarbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfat habe, sie auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und Hilfsmittel und Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 1.6.2003