

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich-Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.Phys. Kai Drüen
aus Münster
Tag der mündlichen Prüfung : 08.02.2000

Prächirurgische Diagnostik mittels MEG
im Rahmen der Strahlentherapieplanung
und vor chirurgischen Eingriffen

Gutachter : Prof. Dr. Michael Scherg
Prof. Dr. Josef Bille

Die Magnetoenzephalographie (MEG) ist eine Methode zur nichtinvasiven Lokalisierung zerebraler Hirnaktivität. Sie kann daher sehr gut für eine prächirurgische Diagnostik eingesetzt werden, um Vorhersagen zu treffen, inwieweit pathologische Gewebeveränderungen - wie Tumore - nahe an entscheidende Areale spezieller Wahrnehmungsmodalitäten heranreichen. Die ermittelten kortikalen Aktivitätszentren müssen in bildgebende Verfahren, wie z.B. MRT, projiziert werden, was als MEG-MRT-Koregistrierung bezeichnet wird. Diese ist stets mit Fehlern behaftet. Hier wird ein Verfahren zur Koregistrierung vorgestellt, welches auf einer computerunterstützten Abstandsminimierung beruht. Damit können unterschiedliche Fehlerursachen, welche die Genauigkeit der berechneten Transformationsparameter einschränken, erheblich vermindert oder ganz ausgeschlossen werden.

Zur Ermittlung kortikaler Aktivität somatosensibler Bereiche des Körpers müssen die entsprechenden Stellen, wie Finger oder Lippe, spezifisch gereizt werden. Hier stehen zwei Methoden zur Auswahl; elektrische Reizung afferenter Nervenbahnen oder taktile Stimulation der Hautbereiche. Da die elektrische Reizung Nachteile aufweist, wird in dieser Arbeit die erfolgreiche Entwicklung taktile Stimulation samt notwendigen Auswertestrategien vorgestellt.

Ein weiteres nicht invasives Verfahren zur Bestimmung zerebraler Hirnaktivität, die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), beruht auf der Messung von Blutfluß und Blutvolumenänderungen. Wünschenswert für eine valide Diagnostik ist die Messung an Patienten sowohl mit MEG als auch fMRT. In dieser Arbeit werden Studien vorgestellt, bei denen an einem Probandenkollektiv der somatosensorische Kortex mit beiden Meßverfahren lokalisiert wurde. Der Vergleich der Daten erlaubt zu untersuchen, ob sich gleiche Lokalisationen ergeben müssen, oder aufgrund der unterschiedlichen Verfahren grundsätzliche Unterschiede aufkommen. Die Ergebnisse der Arbeit konnten für eine prächirurgische Diagnose genutzt werden, indem taktile Messungen an Patienten mit intrakraniellen Tumoren durchgeführt wurden.

Magnetoencephalography (MEG) allows noninvasive studies of human cortical areas. It can be used as a clinical tool for presurgical diagnosis to ascertain whether pathological changes of tissue already infiltrate cortical areas of perception. Cortical centres of activity obtained by MEG have to be projected into morphological images like MRI. This procedure is called MEG-MRI-coregistration. In order to minimize possible errors, which can severely impair the accuracy of localizing cortical centres of activity, a coregistration method is presented, which is based on a fully automatic minimization of distances of two point-sets. With this method the accuracy of the calculated transformation can be essentially improved and no need of prior anatomical knowledge is necessary.

In order to localize cortical activity of somatosensory perception, specific areas of the human body, like fingers or the lip, have to be stimulated. This can be done either by electric or by tactile stimulation. Although well established, electrical stimulation comprises some disadvantages in clinical application and data analysis. Therefore the successful development and optimization of tactile stimulation of hand and lip area, including appropriate data analysis is presented in this thesis.

Another noninvasive technique of localizing cerebral activity, the functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), is based on measuring specific changes in blood flow and blood volume. For presurgical localization MEG and fMRI should be combined to improve the efficiency of prognosis as far as possible. Therefore studies with a group of probationers were performed in order to localize the somatosensory cortex with both techniques. By comparing the located centres of activity it is possible to investigate principal differences, which might lead to divergent results of the two methods. The results of the thesis were used to perform first presurgical diagnosis by means of tactile stimulation on patients with intracranial tumors.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Grundlagen	3
1.1 Allgemeines	3
1.2 Der Ursprung biomagnetischer Signale	5
1.3 Modelle des EEG/MEG	8
1.4 Nachweis biomagnetischer Signale	10
1.4.1 Cooper-Paare	10
1.4.2 Quantisierung des magnetischen Flusses	11
1.4.3 Der Josephson-Effekt	12
1.4.4 Aufbau eines SQUID	14
1.4.5 Primärspulen	15
1.5 Physikalische Grundlagen biomagnetischer Felder	16
1.6 Das inverse Problem des EEG/MEG	17
1.6.1 Stromdichte-Modell	17
1.6.2 „Single Moving Dipole“-Modell	17
1.6.3 Räumlich-zeitliches Dipolmodell	18
1.6.4 Berechnung der Dipollokalisierung	19
1.7 Grundsätzliche Unterschiede von EEG und MEG	19
1.8 Grundlagen der Magnetresonanztomographie	21
1.8.1 Kernspinresonanz	21
1.8.2 Relaxationsprozesse	22
1.8.3 Das Prinzip der Magnetresonanztomographie	22
2 MEG-MRT Koregistrierung	24
2.1 Registrierung der Koordinatensysteme	24
2.2 Kombinationsmethoden von MEG und MRT	27
2.3 Matching-Verfahren	29
2.3.1 Klassifizierung von Transformationen	29
2.3.2 Konturmatching-Verfahren	30
2.3.3 Oberflächengenerierung	32

2.3.4	Die Bestimmung der Punktpaare	34
2.4	Die Genauigkeit des Konturmatching-Verfahrens	36
2.4.1	Fehler durch Digitalisierung	36
2.4.2	Fehler der Oberflächengenerierung	38
2.4.3	Das Problem der lokalen Minima	40
2.4.4	Zusammenhang Rauschpegel - RMS	44
2.4.5	Der Vergleich verschiedener Algorithmen	45
2.4.6	Unterschiedliche Fehlerfunktionen	48
2.5	Diskussion	49
3	MEG-Probandenstudien	52
3.1	Physiologische Grundlagen	52
3.2	Optimierung der Stimulationseinheit	58
3.3	SEF-Messungen an Probanden	63
3.3.1	Studie 1	66
3.3.1.1	Probandenkollektiv	66
3.3.1.2	Methoden	67
3.3.1.3	Auswertung	67
3.3.1.4	Ergebnisse und Beurteilung von Studie 1	68
3.3.2	Studie 2	69
3.3.2.1	Probandenkollektiv	70
3.3.2.2	Methoden	71
3.3.2.3	Auswertung	72
3.3.2.3.a	Visuelle Beurteilung der SEF	73
3.3.2.3.b	Restvarianz	74
3.3.2.3.c	Abstand von Wiederholungsmessungen	75
3.3.2.3.d	Abstand zum Zentralsulkus	80
3.3.3	Diskussion	88
4	Vergleichstudien von MEG und fMRT	92
4.1	Grundlagen der fMRT	93
4.1.1	Das Prinzip der fMRT	93
4.1.2	Auswertungstrategien des fMRT	93
4.2	Probandenstudie MEG-fMRT	95

4.2.1	Methoden	95
4.2.2	Auswertung	96
4.3	Diskussion	104
5	Patientenuntersuchungen	110
5.1	Untersuchungsmethoden	110
5.2	Fallbeispiele	111
	Fall 286	113
	Fall 331	114
	Fall 344	116
	Fall 352	117
	Fall 419	118
5.3	Diskussion	120
6	Diskussion und Ausblick	122
A	Physikalische Grundlagen	127
A.1	Die Feldgleichungen	127
A.2	Volumenleitermodelle	128
A.3	Radiale Dipolorientierung	129
B	Abstandsminimierung mit Hilfe von Quaternions	131
B.1	Quaternions	131
B.2	Abstandsminimierung zweier Punktesätze	132
	B.2.1 Schwerpunktskoordinaten	133
	B.2.2 Berechnung der Translation	133
	B.2.3 Berechnung der Rotation	133
	B.2.4 Berechnung der Skalierung	135

Abbildungsverzeichnis

1.1	Verschiedene Magnetfeldstärken	5
1.2	Postsynaptische Potentiale	6
1.3	Generierung von biomagnetischen Feldern	7
1.4	Prinzipieller Kortexaufbau	10
1.5	Magnetischer Fluß innerhalb eines Supraleiters	12
1.6	Tunnelstromeffekt	12
1.7	Stromdichteverteilung	13
1.8	Modulation des Suprastroms	14
1.9	Prinzipieller SQUID-Aufbau	14
1.10	Verschiedene Spulen	15
1.11	Fehllokalisierung des „Single Moving Dipole“	18
1.12	Iterative Lösung des inversen Problems	19
1.13	Unterschiede EEG - MEG	20
2.1	Verschiedene Koordinatensysteme	26
2.2	Zuordnung anatomischer Punkte im MRT	29
2.3	Konturmatching	31
2.4	Oberflächengenerierung	33
2.5	Nachbarschaftssuche	35
2.6	Präzisionseichblock	37
2.7	Meßgenauigkeit des 3D-Digitalisierers	38
2.8	Untersuchung der generierten Oberfläche	39
2.9	Fehlereinfluß der Gitter	40
2.10	Definition virtueller Fiducials	41
2.11	Untersuchungen zu Rauschpegel und Punkteanzahl	43
2.12	Berechnung : Rauschpegel - RMS	44

2.13	Zusammenhang Rauschpegel - RMS	46
2.14	Qualitative Verläufe verschiedener Algorithmen	47
2.15	Aktuelles Meßprotokoll	51
3.1	Zytoarchitektonischer Aufbau des Hirns	53
3.2	Homunculus	53
3.3	Somatosensorischer Kortex	54
3.4	Schichtenaufteilung der Area 3b	55
3.5	Aufbau der taktilen Stimulationseinheit	59
3.6	Druckluftmembrane	59
3.7	Zusammenhang von Schlauchlänge und Druckamplitude	60
3.8	Zusammenhang zwischen Schlauchlänge und charakteristischen Zeiten	62
3.9	Signalveränderung durch Filterung	65
3.10	Ergebnisse der Restvarianz in Studie 1	68
3.11	Abweichungen der Wiederholungsmessungen in Studie 1	69
3.12	Ergebnisse der Restvarianz in Studie 2	75
3.13	Abstände der Wiederholungsmessungen in Studie 2	77
3.14	N20-Komponente bei D5 mit unterschiedlichen Filtern	78
3.15	Abstandsbestimmung zum Zentralsulkus	81
3.16	Abstände zum Zentralsulkus: Nervus Medianus	83
3.17	Abstände zum Zentralsulkus: D1	84
3.18	Abstände zum Zentralsulkus: D2	85
3.19	Abstände zum Zentralsulkus: D5	86
3.20	Abstände zum Zentralsulkus: Unterlippe	87
4.1	Korrelationsanalyse eines fMRT-Signals	94
4.2	Überlagerung von MRT und fMRT	95
4.3	Mittlere Abstände von fMRT und MEG (D1)	97
4.4	Relative Verschiebungen MEG - fMRT (D1)	98
4.5	Mittlere Abstände von fMRT und MEG (D2)	99
4.6	Relative Verschiebungen MEG - fMRT (D2)	100
4.7	Mittlere Abstände von fMRT und MEG (LL)	101
4.8	Relative Verschiebungen MEG - fMRT (LL)	102

4.9	Mittlere Abstände von fMRT und MEG (Nervus medianus)	103
4.10	Relative Verschiebungen MEG - fMRT (Nervus medianus)	104
5.1	Patientenbeispiel: Fall 286	114
5.2	Patientenbeispiel: Fall 331	115
5.3	Patientenbeispiel: Fall 344	117
5.4	Patientenbeispiel: Fall 352	118
5.5	Patientenbeispiel: Fall 419	119

Tabellenverzeichnis

2.1	Werte verschiedener Algorithmen	48
3.1	Ergebnisse der Abweichungen von Wiederholungsmessungen der N20-Komponente für D5	79
3.2	Ergebnisse der Abweichungen von Wiederholungsmessungen der N10-Komponente für LL	80
5.1	Ergebnisse der Patientenmessungen	112

Einleitung

Die Magnetoenzephalographie ist eine Methode zur nichtinvasiven Lokalisierung zerebraler Aktivität. Durch Messung extrem schwacher Magnetfelder mit Hilfe hochempfindlicher Spulensysteme kann unmittelbar die neuronale Aktivierung kortikaler Hirnareale erfaßt werden. Aufgrund der sehr hohen zeitlichen Auflösung im ms-Bereich ist es somit möglich, den dynamischen Erregungsablauf in aktiven Hirnarealen zu ermitteln. In Kombination mit bildgebenden, morphologischen Verfahren wie der Magnetresonanztomographie kann die Aktivierung den entsprechenden anatomischen Bereichen zugeordnet werden. Das Magnetoenzephalogramm (MEG) eignet sich daher hervorragend zur grundsätzlichen Erforschung und Untersuchung dynamischer Hirnprozesse.

Darüber hinaus kann das MEG im klinischen Rahmen genutzt werden, um die Lokalisationen spezifischer Hirnareale zu ermitteln. So können Vorhersagen getroffen werden, inwieweit pathologische Gewebeveränderungen - wie Tumore - schon wichtige Hirnstrukturen infiltriert haben oder nahe an entscheidende Areale spezieller Wahrnehmungsmodalitäten heranreichen. Während man anhand der Normalanatomie teilweise nur Vermutungen anstellen konnte, ob funktionell bedeutende Areale vom Tumorwachstum betroffen waren, können mit Hilfe des MEG auch bei veränderter Anatomie die Areale lokalisiert werden.

So besteht z.B. bei chirurgischen bzw. neuroradiologischen Eingriffen zur Behandlung von Tumoren in der Zentralregion ein großes Risiko, wichtige, in der Randzone repräsentierte Hirnfunktionen, z.B. die Sensorik der Hand- oder Gesichtsregion, zu beeinträchtigen oder irreversibel zu schädigen. Die zugehörigen, kortikalen Repräsentationsareale können durch spezifische Reizung und Auswertung der korrelierten MEG-Aktivität identifiziert werden.

Zur Darstellung der ermittelten MEG-Lokalisationen im MRT-Bild müssen die jeweiligen Koordinatensysteme der unterschiedlichen Verfahren überlagert werden. Die Berechnung der notwendigen Transformationsparameter wird als MEG-MRT-Koregistrierung bezeichnet; sie ist stets mit Fehlern behaftet. Das Verfahren, mit der die Koregistrierung bisher durchgeführt wurde, ist für die genauen Anforderungen einer prächirurgischen Diagnostik nicht geeignet, da die Methode nur auf der visuellen Zuordnung von drei Punkten in beiden Meßmodalitäten beruht. Daher wird im Rahmen der Doktorarbeit die Entwicklung und Validierung eines an-

deren Verfahrens vorgestellt, welches die Lokalisationsgenauigkeit, und somit die Aussagekraft im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik, wesentlich erhöht.

Zur Lokalisation mittels MEG von somatosensiblen Arealen des menschlichen Kortex müssen die entsprechenden Körperbereiche spezifisch gereizt werden. Eine Möglichkeit besteht in der elektrischen Stimulation afferenter Nervenbahnen. Diese Vorgehensweise wurde in der Vergangenheit schon mehrfach zur Ermittlung des somatosensiblen Kortex genutzt [18][66][36][107][11]. Der Nachteil dieser Methode besteht jedoch darin, daß nur eine zusammengefaßte Aktivität ermittelt werden kann [18][11], da die afferenten Nervenbahnen für die Versorgung eines ausgedehnten Gebietes spezieller Bereiche des Körpers zuständig sind. Hinzu kommt, daß diese Art der Stimulation im MEG Artefakte hervorrufen kann, so daß eine genaue Auswertung erster Reizantworten des Hirns unmöglich sein kann. Als Alternative bietet sich daher die taktile Stimulation von Körperregionen an.

Im Gegensatz zu elektrischen Reizen liefert die taktile Stimulation eine physiologischere Antwort im funktionalen Areal, da bei einer Reizung die Mechanorezeptoren der Haut selektiv aktiviert werden. Weiterhin ist eine Unterscheidung funktioneller Areale von spezifischen Körperbereichen, wie z.B. einzelner Finger, möglich. Dies ist für die prächirurgische Diagnostik von besonderer Bedeutung, da somit eine genaue „Kartographie“ der zugehörigen Kortexareale ermittelt werden kann. Hinzu kommt, daß diese Art der Reizung, im Gegensatz zur elektrischen Stimulation, keinerlei Unbehagen oder Schmerzempfinden verursacht. Da die taktile Stimulation jedoch noch keine etablierte Untersuchungsmethode ist, werden hier die notwendigen Arbeiten, Optimierungen und Validierungen durch Probandenmessungen vorgestellt, die eine routinemäßige Anwendung taktiler Reizung einzelner Körperbereiche für die klinische Diagnostik erlauben.

Da es seit wenigen Jahren ein weiteres, nichtinvasives Verfahren zur Bestimmung zerebraler Aktivität gibt, die *funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)*, die für die prächirurgische Diagnostik ebenfalls von großem Nutzen sein kann, werden hierzu Probandenstudien vorgestellt, die einen Vergleich der Methoden erlauben. Die Möglichkeit, grundsätzliche Vergleiche zwischen den beiden Verfahren zu ziehen, ist für eine gesicherte Diagnostik dringend erforderlich, um die Übereinstimmung der ermittelten Zentren bei Messungen an Patienten zu kreuzvalidieren. Weiterhin können solche Studien helfen, die zugrundeliegenden Prozesse besser zu verstehen, da z.B. bei der Signalentstehung des fMRT teilweise noch nicht geklärte Mechanismen einspielen.

Das Ziel der Arbeit bestand in der Etablierung einer routinemäßigen, prächirurgischen Diagnostik für den klinischen Alltag. Die Resultate der durchgeführten Arbeiten wurden daher genutzt, Messungen mit taktiler Reizung an insgesamt 17 Patienten mit intrakraniellen Hirntumoren durchzuführen. Die guten Ergebnisse dieser Messungen konnten von den Neurochirurgen in mehreren Fällen schon als zusätzliche Entscheidungshilfe für eine geplante Therapie verwendet werden.

Kapitel 1

Grundlagen

In diesem Kapitel werden die notwendigen Voraussetzungen erläutert, die zu einem Verständnis der zugrundeliegenden Phänomene der Magnetoenzephalographie führen. Dabei wird zunächst auf die Entstehung biomagnetischer Signale eingegangen. Anschließend werden die physikalischen Annahmen und technischen Grundlagen erläutert, die eine Auswertung von gemessenen Daten gestatten. Weiterhin werden die grundlegenden Phänomene der Magnetresonanztomographie dargestellt. Dieses bildgebende Verfahren wird in vielerlei Hinsicht für Messungen mittels Magnetoenzephalogramm zur weiteren Verarbeitung benötigt, bzw. erlaubt es Kreuzvalidierungen, auf die in einem späteren Kapitel noch genauer eingegangen wird.

1.1 Allgemeines

Ein Elektroenzephalogramm (EEG) basiert auf der Bestimmung von Potentialdifferenzen zwischen zwei oder mehr Punkten auf der Oberfläche des menschlichen Kopfes. Die Grundlagen der heutigen Elektroenzephalographie wurden schon Ende des letzten Jahrhunderts gelegt, als bei Messungen an Gehirnen von Affen sowohl spontane als auch evozierte elektrische Aktivität festgestellt werden konnte. 1929 registrierte Berger [6] nicht-invasiv elektrische Signale beim Menschen, indem er Elektroden auf dem Schädel eines jungen Mannes positionierte.

Das Korrelat des EEG - das Magnetoenzephalogramm (MEG) - beruht auf der Messung des Magnetfeldes außerhalb des Kopfes und konnte schon 1968 von Cohen [20] festgestellt werden. Einige Jahre später wurden *magnetisch* evozierte Signale nachgewiesen [8]. Die dabei verwendete Meßmethode beruhte auf den heute weitverbreiteten *SQUID*-Detektoren (**S**uperconducting **Q**uantum **I**nterference **D**evice) (siehe Abschnitt 1.4.4). Die heute gemessenen Signale von EEG und MEG werden nach Scherg in folgende Aktivitäten unterteilt [96]:

- **Spontanaktivität:** bzw. Hintergrund- oder Ruheaktivität (auch „biologisches Rauschen“ genannt). Die Aktivität kann sich in bestimmten rhythmischen Entladungsmustern über spezifischen Hirnarealen ausdrücken, wie z.B. dem okzipitalen Alpha-Rhythmus (oszillatorische Aktivität um ca. 10 Hz). Typische pathologische Spontanaktivitäten liegen bei Epilepsie vor, wo es zu charakteristischen Entladungsmustern (sog. Spike-Wave-Komplexen) kommt.
- **Ereignis-korrelierte Potentiale bzw. Magnetfelder:** Durch Vorgabe eines externen Reizes oder einer speziellen mentalen Aufgabe kann Aktivität charakteristischer Hirnareale evoziert werden. Aufgrund ihrer, im Vergleich zum Hintergrundrauschen, geringen Signalstärke müssen diese i.d.R. aufsummiert werden.
- **Artefakte:** Dies sind störende, elektromagnetische Aktivitäten, die sowohl durch externe Störungen (Elektrodenbewegung), als auch durch die zu messende Person (Augenbewegung, Schlucken, Muskelaktivität) selbst verursacht werden können.
- **Systemrauschen:** Hier ist das Rauschen des Meßsystems von Bedeutung. Die sehr schwachen MEG-Signale werden durch präzise Meßtechnik verstärkt. Die dazu notwendigen elektronischen Bauteile weisen jedoch selbst einen gewissen Rauschpegel auf.

In Kombination mit bildgebenden Verfahren wie z.B. der Magnetresonanztomographie bieten EEG und MEG somit die Möglichkeit, funktionelle Kortextareale zu bestimmen. Diese Hirnfunktionen werden jedoch nur dort abgebildet, wo - entsprechend der funktionellen Anatomie - eine ausreichend große Neuronenpopulation simultan aktiv ist bzw. aktiviert wird. Im Gegensatz zu invasiven Verfahren, wie z.B. der *Positronen-Emissions-Tomographie* (PET) oder der *Single-Photon-Emissions-Tomographie* (SPECT), welche beide metabolische Aspekte der Hirnfunktionen darstellen können, reflektieren EEG und MEG die neuronale Aktivität kortikaler Hirnareale¹. Somit ist es möglich, Rückschlüsse auf den *dynamischen* Erregungsablauf in den jeweiligen Hirnstrukturen zu ziehen.

Dies eröffnet nichtinvasive Diagnosemöglichkeiten, wie z.B. prächirurgische Lokalisation von senso-motorischen Hirnarealen, welche bei chirurgischen und/oder neuroradiologischen Eingriffen zur Behandlung von Tumoren erheblich beeinträchtigt oder sogar irreversibel geschädigt werden können.

Für das EEG existieren standardisierte Vorschriften zur Elektrodenpositionierung, die in Abhängigkeit von Kopfform und -größe eine möglichst optimale Erfassung der topographischen Potentialverteilung erlauben. Durch wesentlich dichtere Elektrodenbesetzungen, dem *High-Resolution EEG* [37] (64-128 Elektroden),

¹Mit Hilfe des EEG können auch subkortikale Hirnaktivitäten nachgewiesen werden [10][95]. Das MEG ist für tiefliegende Aktivitäten dieser Art „stumm“, wie im Anhang A erläutert wird.

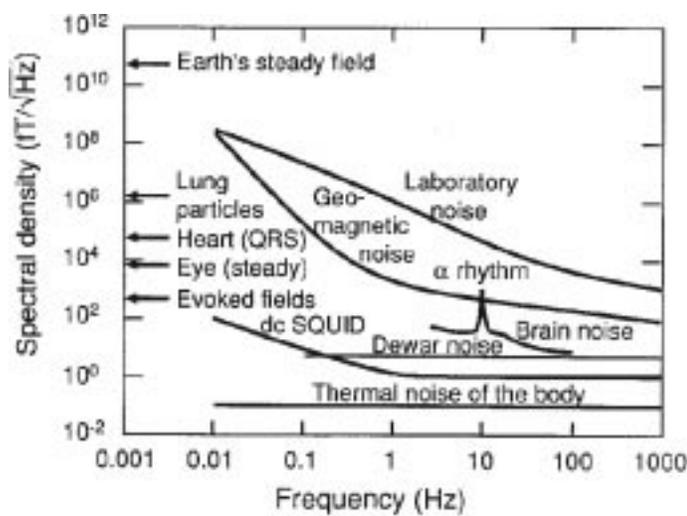


Abbildung 1.1: Vergleich von verschiedenen Magnetfeldstärken (aus [96]) .

lassen sich erheblich bessere topographische Potentialverteilungen erfassen. Aufgrund des sehr hohen Aufwandes zur Elektrodenpositionierung (Zeitaufwand für das Anbringen und Überprüfen von nur 32 EEG-Elektroden ca. 1/2 Stunde) ist diese Methode für die tägliche klinische Routine ungeeignet.

Hier werden die Vorteile des MEG für die klinische Routine deutlich. Die heutige Generation von MEG-Geräten weist eine Anzahl von 122-148 Kanälen auf. Erste 306-Kanal Geräte werden z.Z. in einigen Forschungslaboratorien und Kliniken in den USA und Japan aufgebaut und sind teilweise schon im Einsatz. Da sich, im Gegensatz zum EEG, der komplette Meßaufbau in einer Apparatur befindet, lassen sich hohe räumliche Auflösung und geringe zeitliche Meßvorbereitung optimal verbinden.

1.2 Der Ursprung biomagnetischer Signale

Wie jede biologische Zelle ist das Neuron von einer Membran umgeben, die eine selektive Permeabilität für verschiedene Ionen, wie etwa Na^+ , K^+ und Cl^- , aufweist. Im nicht angeregten Zustand unterscheidet sich die Konzentration der Ionen im Inneren der Zelle von der Konzentration außerhalb. Dies erklärt sich durch die Aktivität von Ionenpumpen. Außen befinden sich hauptsächlich Na^+ -Ionen, innen K^+ - und Cl^- -Ionen. Zwischen Innerem und Äußerem der Zelle herrscht in diesem Zustand ein Potentialunterschied von ca. -70 mV [112]. Bei einer Anregung der Zelle ändert sich an den Synapsen² die Permeabilität für bestimmte Ionen aufgrund von spannungsabhängigen, selektiven Ionenkanälen. Dabei strömen zunächst Na^+ -Ionen relativ ungehindert durch die Membran in das Innere der

²Umschaltstelle für die Erregungsübertragung von Neuronen.

Zelle. Das Zellpotential steigt hierbei auf einen positiven Wert. Nach einer kurzen Zeitspanne sinkt die Permeabilität auf ihren ursprünglichen Wert und ein Ausstrom von K^+ -Ionen stellt das Ruhepotential wieder her. In einem länger andauernden Prozeß wird das ursprüngliche Konzentrationsgefälle anschließend wieder aufgebaut.

Diese Art der Anregung, bei der es in der Zelle zu einer Depolarisation kommt, bezeichnet man als *exzitatorisches postsynaptisches Potential* (EPSP). Da es durch das Eindringen von Natriumionen zur Abstoßung anderer Kationen innerhalb der Zelle kommt, breitet sich dort ein Strom aus. Die Abstoßung führt in der unmittelbaren Nachbarschaft der Membran zu einer Anreicherung von Kationen, die wiederum in den extrazellulären Raum strömen und einen rückgerichteten Strom außerhalb der Zelle erzeugen. Auf diese Weise wird der Stromkreis geschlossen. Bei einem *inhibitorischen postsynaptischen Potential* (IPSP) finden die gleichen Vorgänge, allerdings mit umgekehrtem Vorzeichen, statt. Die Abläufe zur Entstehung postsynaptischer Potentiale an einer Synapse sind schematisch in Abbildung 1.2 dargestellt.

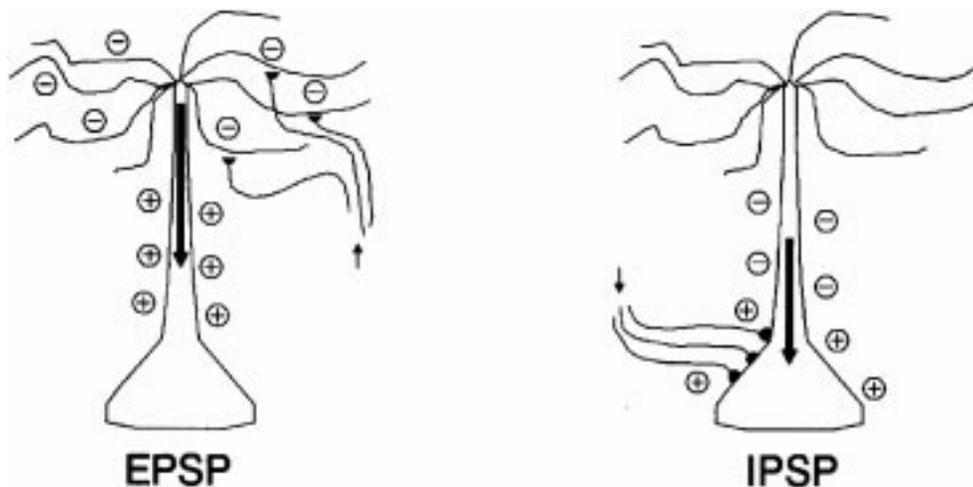


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Entstehung von postsynaptischer Potentiale (linkes Bild: exzitatorisch, rechtes Bild: inhibitorisch, aus [96]).

Je nach Art der Entstehung werden folgende Ströme unterschieden. Durch die Bewegung der Ionen innerhalb der Zelle entsteht der *intrazelluläre Strom*. Er verursacht in der äußeren Umgebung den sogenannten *Volumenstrom* bzw. *extrazellulären Strom*. Der Strom der einfließenden bzw. ausfließenden Ionen wird als *Transmembranstrom* bezeichnet. Für das EEG, welches auf der Potentialdifferenz zwischen mehreren Meßpunkten beruht, können somit nur die Volumenströme verantwortlich sein. Weiterhin läßt sich leicht klarmachen, daß für das MEG die Transmembranstöme nicht nennenswert zum gemessenen Signal beitragen. Hierzu stelle man sich den Dendriten eines Neurons vor, der im idealisierten Zustand eine Zylindersymmetrie aufweist. Bei entsprechender Aktivierung

weisen die Transmembranströme an gegenüberliegenden Orten eine genau entgegengesetzte Aktivierung auf, so daß sie sich im Fernfeld gegenseitig aufheben. Als Generatoren des MEG verbleiben somit die intrazellulären und extrazellulären Ströme. Unter bestimmten Bedingungen (Messung der Radialkomponente des Magnetfeldes, Volumenleiter mit sphärischer Geometrie) läßt sich zeigen (siehe Anhang A), daß die extrazellulären Ströme keinen bzw. nur einen sehr geringen Einfluß auf das gemessene MEG haben. Die Abbildungen 1.3 a-c zeigen den Zusammenhang der jeweiligen Ströme auf mikroskopischer Ebene und erläutern den Übergang zur makroskopischen Betrachtungsweise.

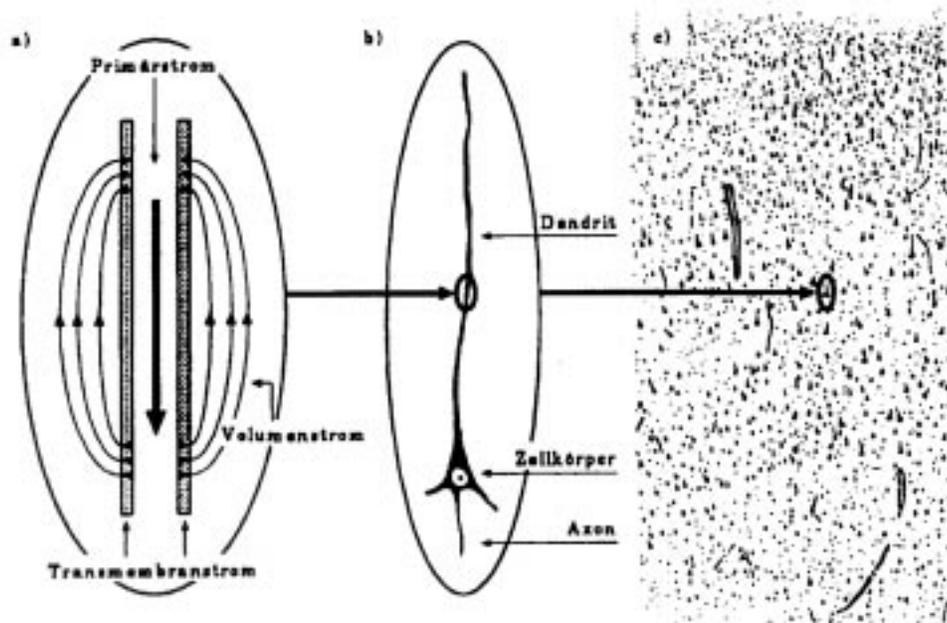


Abbildung 1.3: Generierung von biomagnetischen Feldern auf mikroskopischer Ebene bis zum Übergang zur makroskopischen Betrachtungsweise.

- a) Zusammenhang von Primär-, Sekundär- und Transmembranströmen in einem einzelnen Dendriten
- b) Eine einzelne Pyramidenzelle aus dem Kortex
- c) Schnitt durch die Großhirnrinde

Die sogenannten *Aktionspotentiale* (AP) sind verantwortlich für die Ausbreitung eines Signals entlang eines Axons³. Bewirkt eine ankommende Erregung an einem Neuron eine genügend große Änderung des Ruhepotentials, kommt es zu Effekten, welche die Weiterleitung des Signals hervorrufen. Wie im Falle der oben beschriebenen PSP findet ein selektiver Einstrom von Natriumionen statt (Depolarisation). Dies führt zur Abstoßung von benachbarten Kationen, und somit

³Als *Axon* bezeichnet man die Fortsätze der Nervenzellen, die einen Strom vom Neuron wegleiten, wohingegen *Dendriten* den Strom zum Zellkörper hinleiten.

zu einem intrazellulären Strom und einem entgegengerichteten, extrazellulären Strom. Der Einstrom erfolgt solange, bis ein gewisses Membranpotential erreicht ist. Der dann erfolgende Ausstrom von Kaliumionen (Repolarisation) bewirkt die gleichen Abläufe, jedoch mit umgekehrtem Vorzeichen. Diese - an einem festgehaltenen Ort - stattfindenden Prozesse werden als Depolarisations- bzw. Repolarisationsfront bezeichnet. Die Wanderung beider Fronten erfolgt aufgrund von lateraler Selbstaktivierung und kann simultan entlang eines Axons beobachtet werden. Aktionspotentiale sind von verhältnismäßig kurzer Dauer (≈ 2 ms [103]). Im Gegensatz dazu ist das PSP wesentlich langlebiger und erreicht eine Dauer von ca. 10 - 100 ms [103].

Für die Entstehung eines makroskopisch meßbaren Effekts ist die Anregung einer Vielzahl von Neuronen notwendig. Die PSP können in erster Näherung durch einen äquivalenten Dipol approximiert werden, wogegen sich die beiden Polarisationsfronten eines AP durch einen Quadrupol beschreiben lassen (siehe Abschnitt 1.3). Die elektrischen und magnetischen Felder eines Quadrupols fallen - im Gegensatz zum Dipol - im Fernfeld wesentlich schneller ab, so daß EEG und MEG im wesentlichen die PSP registrieren [110].

1.3 Modelle des EEG/MEG

Da die zugrundeliegenden Phänomene der bioelektromagnetischen Signalentstehung relativ langsam stattfinden - meist mit Frequenzen unter 100 Hz [83] - können sie durch die zeitunabhängigen Maxwellgleichungen beschrieben werden. Zur grundsätzlichen Berechnung kortikaler Aktivität müssen die oben erläuterten Vorgänge der PSP, welche auf mikroskopischer Ebene stattfinden, der makroskopischen Ebene angepaßt werden. Zu diesem Zweck werden zwei Modelle verwendet:

- **Volumenleitermodell:** In diesem Modell betrachtet man den Kopf als einen Volumenleiter, in welchem den elektrischen Leitfähigkeiten der biologischen Gewebetypen unterschiedliche Werte zugewiesen werden. In guter Näherung kann man den jeweiligen Geweben ineinanderliegende Schichten zuordnen. Ein solches *Mehrschalenmodell* ist Ausgangspunkt für Modelle, bei denen die Geometrie des Kopfes zunächst an mathematisch einfache Formen, wie eine Kugel oder ein Ellipsoid, angenähert wird. Läßt man auch diese Einschränkung fallen, so ergeben sich die *realistischen Volumenleitermodelle*.
- **Äquivalenter Stromdipol:** Jede noch so komplizierte Stromdichteverteilung, die ein elektrisches Potential erzeugt, läßt sich durch eine Multipolentwicklung exakt beschreiben. Da jedoch größere Terme mit steigender Entfernung vom Ort der Messung zum Ort des Multipols im Verhältnis zum

ersten Glied, dem Dipolterm, sehr schnell abfallen, wird als vereinfachtes Modell nur dieses erste Glied⁴ der Reihenentwicklung berücksichtigt. Diese Aussage spiegelt die Tatsache wider, daß ein von N Dipolen erzeugtes elektrisches Potential im Fernfeld durch einen einzigen, *äquivalenten Dipol* (engl: Equivalent Current Dipole: ECD) beschrieben werden kann. Gemäß der Annahme, daß der Abstand zwischen den relevanten Ein- und Ausstromzonen, bzw. Schichten im Kortex bei ca. 1-2 mm liegt, wogegen der Abstand zu den Elektroden beim EEG, bzw. Spulen im MEG i.d.R. bei 2 cm oder mehr liegt, kann man die Ströme der kortikalen Kolumnen mit guter Genauigkeit durch das Modell des äquivalenten Stromdipols nähern [96].

Hiermit ist der Übergang von der mikroskopischen zur makroskopischen Ebene möglich, wenn man Neuronen jeweils als einzelne Dipole beschreibt und die Gesamtpopulation ausschließlich durch einen einzigen äquivalenten Dipol nähert. Werden alle drei Raumrichtungen durch drei orthogonale Dipolvektoren innerhalb eines Volumenelementes beschrieben, so spricht man von einer *regionalen Quelle* (engl: Regional Source: RS) [94]. Der Vorteil einer solchen Modellierung liegt in der Aufsummierung aller Ströme mit beliebiger Raumrichtung in naher Umgebung des Dipolorts, so daß auch komplizierte Stromverteilungen der Umgebung bei komplexer Geometrie des Kortex in erster Näherung abgebildet werden können.

In Abbildung 1.4 ist der grundsätzliche Verlauf der *Pyramidenzellen* im Kortex des Menschen abgebildet. Die allgemeine Ausrichtung dieser länglich geformten Zellen ist dabei senkrecht zur Oberfläche des Kortex, so daß bei einer entsprechenden Aktivierung eines Teilbereichs des Kortex ein makroskopisch gerichteter Anregungsfluß stattfindet.

Betrachtet man die einzelnen Dendriten in erster Näherung jeweils als ein ca. ein Millimeter gerades Stück Draht, so kann man mit einer von Tripp [106] angegebenen Formel

$$P = \sigma A(\phi_1 - \phi_2) \quad (1.1)$$

den Anteil eines einzelnen Dendriten zum Gesamtmoment des äquivalenten Stromdipols grob abschätzen. P ist in dieser Formel die Amplitude des Dipolmoments, σ die intrazelluläre Leitfähigkeit. A stellt den Querschnitt des Dendriten dar und $(\phi_1 - \phi_2)$ bezeichnet die Potentialdifferenz zwischen den beiden Enden des Dendriten. Williamson und Kaufman erhalten einen Wert von $3 \cdot 10^{-5} \text{ nAm}$ bei der Annahme, daß die intrazelluläre Leitfähigkeit $0,25 \Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$ beträgt und daß zwischen den beiden Enden eine Potentialdifferenz von ca. 10 mV herrscht [113]. Dabei wurde als Durchmesser eines Dendriten $4 \mu\text{m}$ angesetzt.

⁴Das nullte Glied ist der Monopolterm, der aufgrund von gleich großen Mengen positiver und negativer Ladungen identisch Null ist.

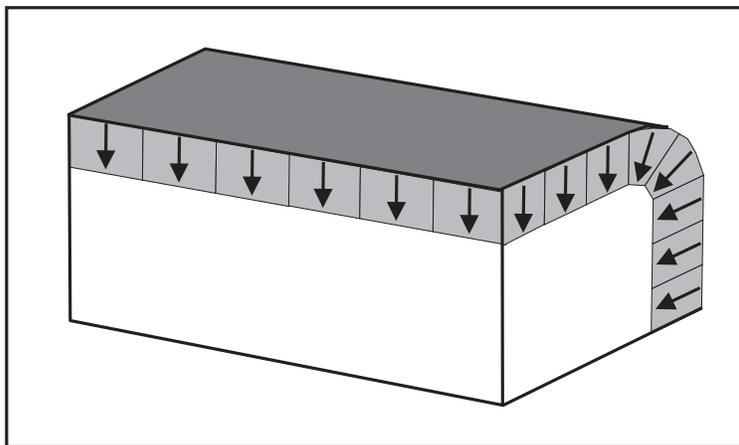


Abbildung 1.4: *Prinzipieller Aufbau der einzelnen Pyramidenzellen innerhalb des Kortex. Die Zellen sind senkrecht zur Oberfläche ausgerichtet.*

Bei Umrechnung auf die im MEG typisch vorkommenden Magnetfeldstärken von ca. 100 fT und einem angenommenen Abstand von 4 cm zum Magnetfeldsensor ergibt sich nach Williamson [113] eine Mindestanzahl von 5.000 Neuronen, die synchron aktiviert werden müssen. Diese Zahl ist jedoch nach Angabe der Autoren als Schätzung zu betrachten.

1.4 Nachweis biomagnetischer Signale

Wie aus Abbildung 1.1 ersichtlich ist, sind biomagnetische Felder so klein, daß sie mit konventionellen Magnetometern nicht mehr nachgewiesen werden können. Erst durch die Verwendung der schon zu Beginn erwähnten SQUIDs (Superconducting **QU**antum **I**nterference **D**evice) mit extrem niedrigem Rauschen, speziellen Abschirmkammern und modernster Meßtechnik wurde ein erforderliches Auflösungsvermögen erreicht, welches einen standardisierten Einsatz für die Grundlagenforschung und den klinischen Einsatz erlaubt. Die grundlegenden physikalischen Ursachen der SQUID-Technik beruhen auf quantenmechanischen Effekten und sollen hier erläutert werden.

1.4.1 Cooper-Paare

Betrachtet man in einem stark vereinfachten Modell die Atomrümpfe eines Festkörpers als ein dreidimensionales Gitter, in dem sich die Leitungselektronen wie ein Fermi-Gas bewegen können, so sind diese Atomrümpfe nicht starr an ihre Ruhelage gebunden, sondern können aus ihrer Lage ausgelenkt werden. Bei endlicher Temperatur schwingen sie in regelloser Weise um diese Ruhelage. Bringt man zunächst nur zwei negative Ladungen in dieses Gitter, so wird die negative

Ladung der beiden Elektronen das Gitter so beeinflussen, daß die umgebenden positiven Ladungen etwas angezogen werden; das Gitter wird durch negative Ladungen polarisiert. Dies bedeutet nun gegenüber der gleichmäßigen Verteilung des Gitters eine Anhäufung von positiver Ladung in der Nähe der polarisierenden negativen Ladung. Das zweite Elektron mit seiner Polarisation kann die Polarisation des ersten Elektrons spüren. Somit läßt sich prinzipiell eine anziehende Wechselwirkung zwischen zwei Elektronen über die Polarisation des Gitters verstehen. Physikalisch läßt sich ein solcher Austausch über virtuelle Teilchen, den sogenannten Phononen, beschreiben. Phononen, bzw. Schallquanten, beschreiben dabei elementare Schwingungsformen des Gitters. Der Physiker Cooper konnte als erster zeigen, daß zwei Elektronen, die über einen entgegengesetzten Impuls $\vec{p}_1 = -\vec{p}_2$ korreliert sind und somit als Paare zusammengefaßt werden können, zu einer Absenkung der Gesamtenergie führen. Man bezeichnet diese Elektronenpaare daher als *Cooper-Paare*. Sie haben den Spin Null und verhalten sich in vieler Hinsicht wie Bosonen.

1.4.2 Quantisierung des magnetischen Flusses

In der BCS-Theorie⁵ werden die Cooper-Paare als Träger des Suprastroms behandelt. Betrachtet man einen supraleitenden Ring mit Dauerstrom, so gilt für den Umlauf der einzelnen, den Dauerstrom tragenden Cooper-Paare die Quantenbedingung:

$$\oint \vec{p} \cdot d\vec{s} = nh \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (1.2)$$

Der Impuls setzt sich aus kinetischem und kanonischem Impuls zusammen: $\vec{p} = m_q \cdot \vec{v} + q\vec{A}$, wobei m_q und q die Masse und Ladung des Teilchen sind und \vec{A} das Vektorpotential darstellt. Nach einigen Umformungen und Einführung der Stromdichte $j_s = n_q q \vec{v}_s$ erhält man eine Quantenbedingung der Form:

$$\frac{nh}{q} = \oint \frac{m_q}{n_q q^2} \cdot \vec{j}_s d\vec{s} + \Phi_f \quad (1.3)$$

Die Größe der rechten Seite nennt man das Fluxoid. Da das Linienintegral über die Suprastromdichte i.a. nur eine kleine Korrektur darstellt, kann man von einer Quantisierung des magnetischen Flusses durch einen supraleitenden Ring sprechen. Dies wurde durch verschiedene experimentelle Befunde bestätigt. Abbildung 1.5 zeigt die Ergebnisse von Deaver und Fairbank [22], bei denen der gemessene magnetische Fluß über dem äußeren vorgegebenen Feld aufgetragen wurde. Die Experimente zeigen qualitativ weiterhin, daß sich sämtliche Cooper-Paare, die zum Suprastrom beitragen, im gleichen quantenmechanischen Zustand mit

⁵Die Begründer der Theorie waren gemäß ihrer Initialien die Physiker Bardeen, Cooper und Schrieffer.

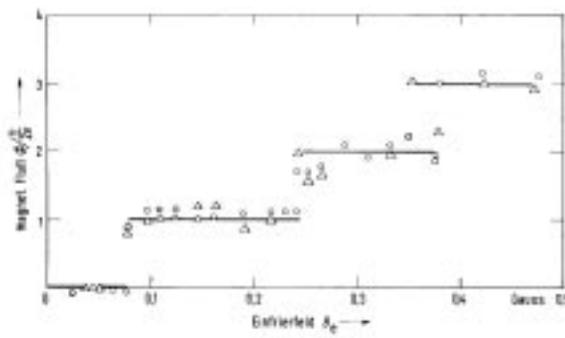


Abbildung 1.5: *Magnetischer Fluß innerhalb eines supraleitenden Ringes als Funktion des extern angelegten magnetischen Flusses (aus [19]).*

der Quantenzahl n befinden, und somit eine strenge Phasenkorrelation aufweisen. Aufgrund dieser strengen Phasenkorrelation können sie durch eine einzige Wellenfunktion ψ^c beschrieben werden. Könnte ein einzelnes Cooper-Paar allein die Quantenzahl n um Eins erhöhen, würde damit eine um viele Zehnerpotenzen kleinere Änderung des Flusses verknüpft sein.

1.4.3 Der Josephson-Effekt

Cooper-Paare können, genauso wie einzelne Elektronen, durch eine Barriere (z.B. dünne Trennschicht aus Oxiden) zwischen zwei Supraleitern tunneln. Da so zwischen den beiden Supraleitern ein Austausch stattfinden kann, spricht man von einem „link“. Die theoretische Beschreibung an einem solchen Tunnelkontakt wurde 1962 von dem Physiker Josephson [56] hergeleitet und konnte später experimentell nachgewiesen werden. Beim Josephson-Effekt fließt ein Tunnelstrom I_s durch den Isolator, welcher zwei Supraleiter voneinander trennt (siehe Abb. 1.6), obwohl keinerlei Spannung U_s an dieser Schicht anliegt. Dabei wird die Richtung des Tunnelstroms durch die äußere Spannung U_0 festgelegt. Dieser Strom kann durch Vergrößern von U_0 bis zu einem Maximalwert I_s^{max} gesteigert werden. Dies bezeichnet man auch als DC-Josephson-Effekt (Gleichstrom-Josephson-Effekt). Entscheidend für die Größe des Stroms ist die Phasendifferenz der Wellen-

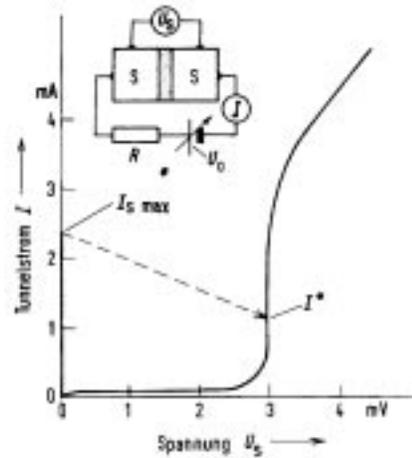


Abbildung 1.6: *Tunnelstromeffekt: Obwohl keine Spannung U_s an der Trennschicht anliegt, fließt ein Strom (aus [19]).*

funktionen ψ_1^c und ψ_2^c der beiden Supraleiter.

$$I_s = I_s^{max} \sin(\phi_1 - \phi_2) \quad (1.4)$$

Bei weiterem Anwachsen von U_0 wird eine Spannung am Kontakt erzeugt, es wird $U_s \neq 0$. In diesem Zustand tritt an dem Kontakt ein hochfrequenter Wechselstrom auf, dessen Frequenz durch die Spannung U_s am Kontakt gemäß

$$\vartheta = \frac{2eU_s}{h} \quad (1.5)$$

festgelegt ist. Dieser Effekt wird als AC-Josephson-Effekt (Wechselstrom-Josephson-Effekt) bezeichnet. Beide Effekte sind in hohem Maße von einem extern angelegten Magnetfeld abhängig. Legt man ein externes Magnetfeld senkrecht zu

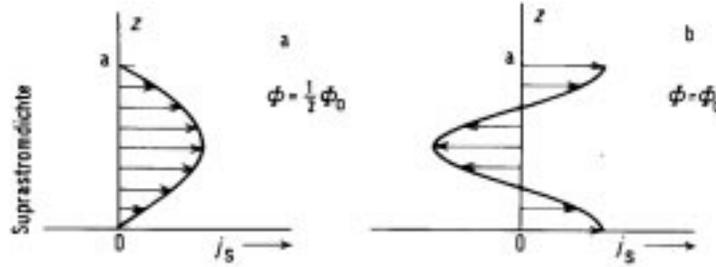


Abbildung 1.7: Verteilung der Suprastromdichte an einer dünnen Trennschicht bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes (aus [19]).

der Isolierschicht mit der Fläche f an, so ändert sich die feste Phasenbeziehung der beiden Systeme zueinander. Die Stromdichte j_s durch die Isolierschicht ist nicht mehr gleichmäßig über die gesamte Fläche verteilt, sondern wird ortsabhängig. Somit ergibt sich für den maximalen Suprastrom als Funktion des magnetischen Flusses durch den Tunnelkontakt mit ϕ_f als Fluß durch die Fläche der Isolierschicht:

$$I_s^{max}(B) = I_s^{max}(0) \frac{\sin\left(\frac{\pi\phi_f}{\phi_0}\right)}{\frac{\pi\phi_f}{\phi_0}} \quad (1.6)$$

Erzeugt man nun ein System mit zwei dieser Kontaktstellen (sog. Josephson-Junctions) treten Überlagerungseffekte auf. Die Bedeutung der Tunnelkontakte liegt bei dieser Anordnung gerade darin, daß sie Flußwerte im Ring gestattet, die *keine* ganzzahligen Vielfachen von ϕ_0 sind. Es treten einmal die oben beschriebenen Phasendifferenzen an den Isolierschichten der Fläche f auf. Weiterhin treten jedoch auch Phasenverschiebungen an den beiden Schichten zueinander auf. Bezeichnet man mit F die Fläche, die von den beiden Supraleitern umschlossen wird, so gilt nach exakter Rechnung [19]:

$$I_s^{ges} = 2I_s^{max} \frac{\sin\left(\frac{\pi\phi_f}{\phi_0}\right)}{\frac{\pi\phi_f}{\phi_0}} \cdot \cos\left(\frac{\pi\phi_F}{\phi_0}\right) \quad (1.7)$$

In Abb. 1.8 ist der Verlauf des Josephson-Stroms durch einen Doppelkontakt in Abhängigkeit von einem äußeren Magnetfeld dargestellt.

Da die Fläche F sehr viel größer gemacht werden kann als die Fläche f des Einzelkontaktes, ist die Struktur hinsichtlich des Magnetfeldes sehr viel feiner.

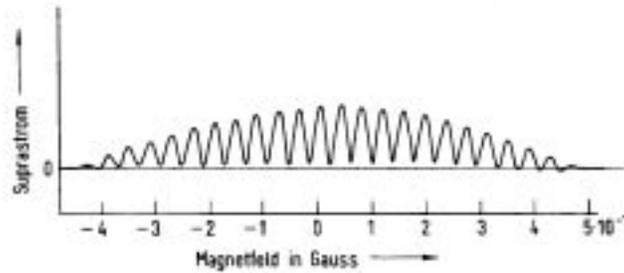


Abbildung 1.8: Modulation des Suprastroms in Abhängigkeit des äußeren Magnetfeldes (aus [19]).

1.4.4 Aufbau eines SQUID

Der prinzipielle Aufbau eines SQUID ist in Abb. 1.9 dargestellt. Dabei wird der externe magnetische Fluß über eine supraleitende Primärspule L_p erfaßt und über die Sekundärspule L_s in den SQUID eingekoppelt. Der SQUID selbst besteht aus einer Empfängerspule, über die ein Biasstrom I_B eingespeist und an zwei Josephson-Junctions durch den zu messenden magnetischen Fluß moduliert wird. Die abgreifbare Spannung ist, wie oben dargestellt, eine periodische Funktion des magnetischen Flusses und kann zur Messung des Magnetfeldes verwendet werden.

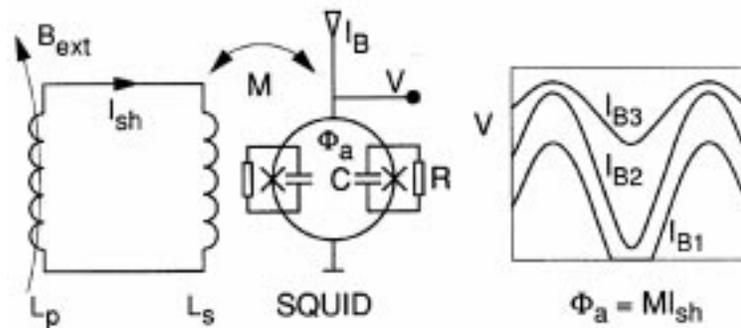


Abbildung 1.9: Prinzipieller Aufbau eines SQUID (aus [96]).

1.4.5 Spulen zur Einkopplung des magnetischen Flusses

Obwohl es grundsätzlich möglich ist, den magnetischen Fluß direkt über die SQUID-Spule einzuspeisen, wird dies in der Praxis vermieden, da über den SQUID ansonsten Umgebungsrauschen und Störfelder ebenfalls erfaßt werden. Weiterhin ist die Fläche eines typischen SQUID's relativ klein ($< 10 \text{ mm}^2$), so daß die resultierende Empfindlichkeit auf externe Flußänderungen ebenfalls klein ist. Ein größerer Spulendurchmesser erhöht zwar die Empfindlichkeit zur Aufnahme von externem Fluß, macht den SQUID allerdings auch anfälliger für Umgebungsstörungen [25]. Aus diesem Grund wird der externe Fluß induktiv über eine zusätzliche Spule (Primärspule) eingespeist, um den SQUID abzuschirmen. Die verwendeten Primärspulen L_s können verschiedene Geometrien und somit unterschiedliche Eigenschaften bezüglich der zu messenden Magnetfelder aufweisen. Während Magnetometer direkt das absolute magnetische Feld messen, besteht das Prinzip von Gradiometern darin, daß zwei Spulen das Magnetfeld an geringfügig unterschiedlichen Orten registrieren. Externe Störquellen sind räumlich weiter entfernt als die Quellen der biomagnetischen Felder. Daher ist die Feldverteilung dieser Störquellen relativ homogen. Mißt man nur die Flußdifferenzen über die Gradiometer, so werden die weit entfernten Störquellen aufgrund der Feldhomogenität eliminiert. Diese werden Gradiometer erster Ordnung genannt. Ist das magnetische Rauschen jedoch sehr hoch, können auch Gradiometer zweiter Ordnung verwendet werden, bei denen neben dem Gleichfeldanteil auch noch die erste Ableitung des Magnetfeldes unterdrückt wird.

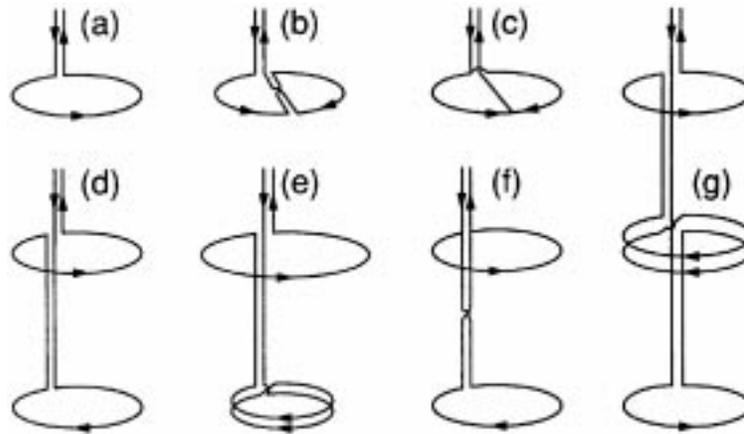


Abbildung 1.10: Darstellung verschiedener Spulentypen (aus [96]):

- a) Magnetometer
- b) - c) planare Gradiometer
- d) - f) axiale Gradiometer erster Ordnung
- g) axiales Gradiometer zweiter Ordnung

Der Nachteil von Gradiometersystemen liegt jedoch darin, daß nicht nur externe

Störfelder unterdrückt werden, sondern auch je nach Gradiometerart und Baseline (Abstand zwischen Aufnahme- und Kompensationsspule) tieferliegende Quellen im Gehirn schlechter registriert werden können. In Abb. 1.10 sind einige der verwendeten Spulentypen dargestellt.

1.5 Physikalische Grundlagen biomagnetischer Felder

Die Ermittlung des Potentials bzw. Magnetfeldes in einem beliebigen Punkt außerhalb eines Volumenleiters läßt sich aus den Maxwellgleichungen herleiten. Eine genauere Erläuterung der zugrundeliegenden physikalischen Zusammenhänge und Herleitungen wird in Anhang A gegeben.

Für die Stromdichte im einem beliebigen Volumenleiter gilt:

$$\vec{J} = \vec{J}_p + [\sigma]\vec{E} = \vec{J}_p - \nabla([\sigma]U) \quad (1.8)$$

mit \vec{J}_p als primärer Stromdichteverteilung, \vec{E} als elektrischem Feld bzw. U als Potential. Die Größe $[\sigma]$ beschreibt den Leitfähigkeitstensor.

Nach dem Biot-Savart'schen Gesetz ergibt sich für das Magnetfeld:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B}_0 + \frac{\mu_0}{4\pi} \int \nabla([\sigma]U(\vec{R})) \times \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} dV \quad (1.9)$$

Der erste Term B_0 beschreibt dabei das Magnetfeld, welches durch die primäre Quelle J_p erzeugt wird, während der zweite Term das Magnetfeld beschreibt, das durch die Sekundärströme verursacht wird.

In erster Näherung wird die Form des menschlichen Kopfes als Kugel aufgefaßt. Obwohl mit dieser Modellannahme Fehler verbunden sind, erlaubt sie doch eine schnelle und zuverlässige Berechnung des inversen Problems [53]. Bei Verwendung dieses Kugelmodells lassen sich die drei kartesischen Komponenten des Magnetfeldes äquivalent in eine radiale und zwei tangentielle Komponenten aufteilen. Die radiale Komponente des Magnetfeldes $B_r = \vec{B}(\vec{r}) \cdot \vec{e}_r$, das durch die *Sekundärströme* erzeugt wird, ergibt für diesen *sphärischen Volumenleiter* immer Null, wie in Anhang A genau erläutert wird.

Aus diesem Grunde versucht man, bei Messungen des Magnetfeldes mit Hilfe des MEG durch entsprechendes Sensordesign nur die *radiale* Komponente des Feldes zu erfassen, da diese überwiegend die Aktivität der primären Ströme abbildet. Weiterhin läßt sich mathematisch zeigen, daß die zusätzliche Kenntnis von tangentialen Feldern nicht zu einem Gewinn an Information führt, da die jeweiligen Komponenten aufgrund von $\nabla \vec{B} = 0$ außerhalb des Volumenleiters nicht unabhängig sind (siehe Anhang A). Weiterhin wird in Anhang A erläutert, daß

ein radial orientierter, äquivalenter Stromdipol unter Verwendung des Modells des sphärischen Volumenleiters *kein äußeres Magnetfeld* erzeugt. Dieses Faktum stellt eines der wichtigsten Unterschiede zum EEG dar.

1.6 Das inverse Problem des EEG/MEG

Die Problematik, durch Messungen außerhalb eines Volumenleiters auf die zugrundeliegenden Stromverteilungen zu schließen, wurde schon 1853 durch den Physiker Helmholtz untersucht [48]. Helmholtz zeigte, daß die Lösung des inversen Problems grundsätzlich nicht eindeutig ist. Für das inverse Problem beim EEG/MEG müssen somit Zusatzannahmen getroffen werden. Hierbei kann das Modell des äquivalenten Stromdipols (ECD) bzw. der regionalen Quelle (RS) unterschiedlich genutzt werden, so daß sich die Quellenmodelle grundsätzlich in zwei Kategorien einteilen lassen: Modelle mit verteilten Quellen (Stromdichte-Modell) und Modelle, die aus einer oder wenigen Punktquellen zusammengesetzt sind („Single Moving Dipole“-Modell, Räumlich-zeitliches Dipolmodell). Dabei werden im ersten Fall Stromdichteverteilungen geschätzt, im zweiten Fall sollen die Eigenschaften einzelner Punktquellen ermittelt werden.

1.6.1 Stromdichte-Modell

Für das „Stromdichte-Modell“ wird das Quellvolumen (Kortexoberfläche bzw. gesamtes Hirnvolumen) in kleine Module aufgeteilt und jedes Modul näherungsweise durch einen ECD, welcher normal zur Oberfläche steht, bzw. durch regionale Quellen für jedes Volumenelement, beschrieben. Entsprechend der erforderlichen Genauigkeit wird dabei der Quellraum mit 2000 bis 100.000 ECD bzw. RS modelliert. Da die Zahl der zu berechnenden Unbekannten (Dipolstärke) sehr hoch ist im Vergleich zu den bekannten Systemparametern (Anzahl der gemessenen EEG/MEG-Kanäle), stellt die Berechnung der Verteilung ein extrem unterbestimmtes Problem dar, so daß zusätzliche Randbedingungen erforderlich sind. Diese können zwar vom mathematischen Standpunkt aus sinnvoll sein, im Hinblick auf das biologische System stellen sie jedoch häufig systemfremde Annahmen dar, wie z.B. die Randbedingung, daß die Summe der Quadrate aller Dipolmomente zu minimieren ist (L2- Norm).

1.6.2 „Single Moving Dipole“-Modell

Beim Modell des „Single Moving Dipole“ werden die dynamischen Prozesse des Gehirns genähert, indem zu jedem Zeitpunkt ein unabhängiger ECD die gesamte neuronale Aktivität beschreibt. Somit ergibt sich im zeitlichen Verlauf das Modell

eines durch den Quellraum wandernden Dipols. Das Modell ist nur dann geeignet, wenn ausschließlich eine Hirnregion aktiv ist. Diese Annahme steht jedoch häufig im Widerspruch zu der zugrundeliegenden Physiologie, da i.d.R. mehrere Hirnregionen aktiv sind, was zu erheblichen Mißlokalisationen führen kann (siehe Abb. 1.11).

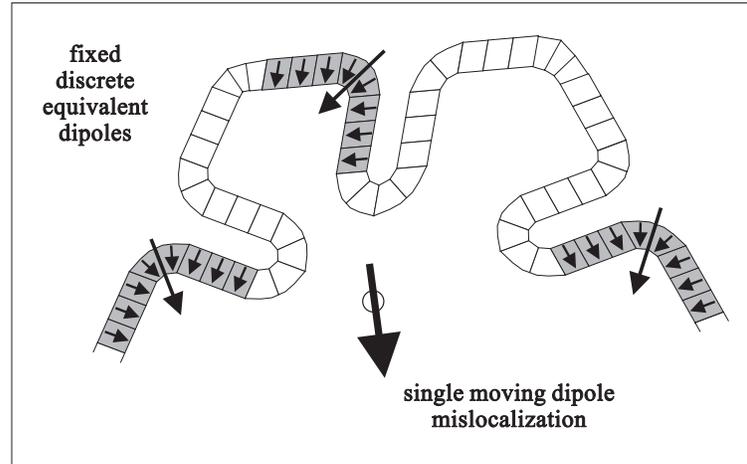


Abbildung 1.11: Schematische Darstellung des Lokalisationsproblems bei Aktivität multipler Hirnregionen. Das Eindipolmodell führt zu einer Fehllokalisation, da unterschiedlich angeregte Gebiete nicht differenziert werden können (aus [96]).

1.6.3 Räumlich-zeitliches Dipolmodell

Beim räumlich-zeitlichen Dipolmodell werden funktionell unterschiedliche Hirnareale zusammengefaßt und jeweils durch einen ECD bzw. eine RS abgebildet [93]. Dieser weist, entsprechend seiner Lage und effektiven Normalen des Areals, einen stationären Orts- (\vec{r}_i) und Richtungsvektor (\vec{q}_i) auf. Der entsprechende zeitliche Verlauf wird durch die Stärke des Dipolmoments $s_i(t)$ festgelegt. Somit ergibt sich für die Potentialverteilung v_k bzw. das Magnetfeld f_k am Sensorort \vec{e}_i mit dessen Orientierung \vec{o}_i als lineare Superposition der zugrundeliegenden Quellen mit dem Fehler e :

$$v_k = \sum_i c(\vec{r}_i, \vec{q}_i, \vec{e}_i) * s_i(t) + e \quad \text{bzw.} \quad f_k = \sum_i \hat{c}(\vec{r}_i, \vec{q}_i, \vec{e}_i, \vec{o}_i) * s_i(t) + e \quad (1.10)$$

was sich in Matrixschreibweise für diskrete Zeitreihen ($t = 1, \dots, T$) folgendermaßen notieren läßt:

$$V = CS + e \quad \text{bzw.} \quad F = \hat{C}S + e \quad (1.11)$$

Die Spalten der Matrizen C bzw. \hat{C} beschreiben die Potential- bzw. Magnetfeldverteilung (Topographie) an den Sensororten für jeden einzelnen Dipol mit der

normierten Stärke 1, während die Zeilen die Sensitivität jedes Ableiteorts für die unterschiedlichen Quellen widerspiegeln (sog. Lead-Field Matrix).

1.6.4 Berechnung der Dipollokalisation

Zur Bestimmung der freien Parameter (Ort und Orientierung der ECD's), wird ein iteratives Verfahren angewendet, welches die quadratische Abweichung (L_2 -Norm) der Summe aller Elemente der Datenmatrix U mit der Modellmatrix \hat{U} minimiert:

$$\begin{aligned} \varepsilon &= \|U - \hat{U}\|^2 = \|U - C \cdot S\|^2 \\ &= \|U - C^{-1} \cdot C \cdot U\|^2 = \|(I - C^{-1} \cdot C) \cdot U\|^2 \end{aligned} \quad (1.12)$$

Bei Verwendung dieser Norm entspricht der Fehler ε der Restvarianz, welche sowohl Rauschanteile der Messung als auch Fehler von Modellannahmen enthält. Die grundsätzliche Vorgehensweise des iterativen Verfahrens ist in Abb. 1.12 dargestellt.

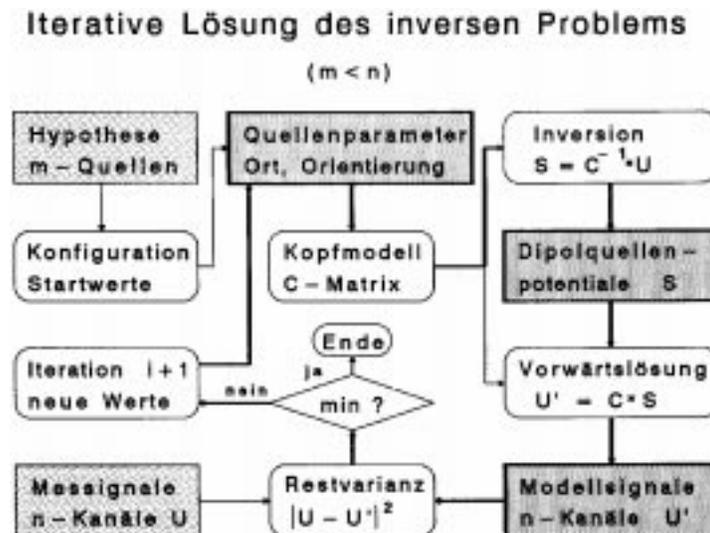


Abbildung 1.12: Iterative Lösung des inversen Problems zur Berechnung der freien Orts- und Richtungsparameter von m äquivalenten Stromdipolen (aus [96]).

1.7 Grundsätzliche Unterschiede von EEG und MEG

Sowohl EEG als auch MEG messen direkt die elektrische Hirnaktivität. Jedoch gibt es prinzipielle Unterschiede, die hier dargestellt werden sollen:

1. Während beim EEG die Elektroden direkt auf dem Kopf angebracht werden, befinden sich die Sensoren des MEG in einer Meßapparatur (Dewar), da die SQUID's mit flüssigem Helium gekühlt werden müssen. Die damit notwendige Isolation zum Außenraum, verbunden mit den Abschirmmaßnahmen durch Primärspulen und der Geometrie des Dewars, welcher für unterschiedliche Kopfgrößen angepaßt ist, läßt den effektiven Abstand der Meßspulen zum Hirn auf ca. 3-6 cm anwachsen. Bei gleicher Anzahl von EEG-Elektroden und MEG-Sensoren weist das MEG also eine geringere räumliche Auflösung auf.
2. Wie in Abschnitt 1.5 angesprochen, vermag das MEG keine radial orientierten Quellen zu messen. Dies kann, entsprechend der Fragestellung, sich als Vor- oder Nachteil für bestimmte Messungen erweisen.
3. Der radiale Anteil eines beliebig orientierten Dipols im sphärischen Volumenleiter wird umso größer, je näher er zum Mittelpunkt gerückt wird. Da, wie oben erwähnt, keine radial orientierten Dipole im MEG wahrgenommen werden, können tieferliegende Quellen im Gehirn nur sehr begrenzt bzw. gar nicht wahrgenommen werden [72].
4. Trotz schnell fortschreitender Technik der SQUID-Entwicklung ist das Signalrauschverhältnis des MEG etwas geringer als das des EEG. Dabei stellt nach Ahonen [1] jedoch das biologische Rauschen der Probanden/Patienten bei modernen Systemen einen größeren Anteil an Hintergrundaktivität als das Rauschen des Meßsystems.

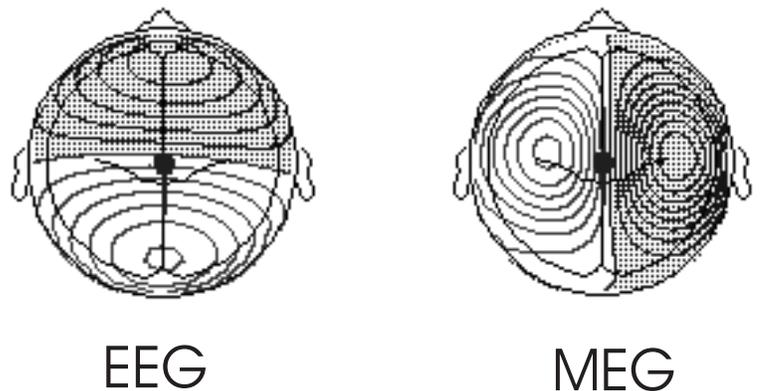


Abbildung 1.13: *Unterschiede der Verteilung bei EEG und MEG. Bei gleicher Dipolanordnung ergibt sich für das MEG eine um 90° gedrehte Verteilung der Feldlinien im Vergleich zu den Äquipotentiallinien des EEG.*

1.8 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

In dieser Arbeit werden Messungen der Magnetresonanztomographie (MRT) für die genaue Untersuchung von Darstellungsfehlern bei der Visualisierung genutzt (siehe Kapitel 2). Weiterhin werden Vergleichsstudien an Probanden vorgenommen, bei denen spezielle MRT-Messungen, ähnlich wie das MEG, Einblick auf die dynamischen Hirnprozesse gewähren (siehe Kapitel 4). Daher werden die Grundlagen dieses Verfahrens hier prinzipiell erläutert.

1.8.1 Kernspinresonanz

Die Methode der Magnetresonanztomographie beruht auf den physikalischen Eigenschaften der Atomkerne. Kerne mit ungerader Protonenzahl weisen einen Eigendrehimpuls (Kernspin) J auf. Der Betrag des Eigendrehimpulses ist gequantelt und kann nur die Einheiten $|J| = h \cdot \sqrt{I \cdot (I + 1)}$ annehmen. Dabei ist h das Planck'sche Wirkungsquantum und I die Kernspinquantenzahl, welche ganz- oder halbzahlige Werte annehmen darf. Entsprechend gilt für eine Richtungskomponente (z.B. Z-Richtung) des Eigendrehimpulses $J_z = h \cdot m$, mit $m = -I, -I + 1, \dots, 0, \dots, I - 1, I$, also $2I + 1$ Einstellmöglichkeiten. Mit dem Kernspin ist stets auch ein magnetisches Dipolmoment μ verbunden. Dieser Kernmagnetismus bildet die Grundlage der magnetischen Resonanz. Zwischen den beiden Größen besteht die einfache Beziehung

$$J = \gamma \cdot \mu \quad (1.13)$$

wobei γ als das gyromagnetische Verhältnis bezeichnet wird und eine charakteristische Konstante des betreffenden Atomkerns ist [42]. Während für chemische und physikalische Untersuchungen im Prinzip alle Kerne mit $J \neq 0$ in Frage kommen, wird für die MRT-Untersuchungen fast ausschließlich der Kern des Wasserstoffatoms verwendet. Dafür sind zwei Gründe ausschlaggebend: Der ^1H -Kern kommt erstens mit Abstand am häufigsten in biologischen Geweben vor und hat zweitens von allen stabilen Isotopen das größte gyromagnetische Verhältnis.

Im feldfreien Raum sind alle Orientierungen des magnetischen Moments μ energetisch gleichwertig. Die Kopplung an ein statisches Magnetfeld $\vec{B} = (0, 0, B_0)$ führt zur Zeeman-Aufspaltung $E_m = -\mu_z B_0 m$. Für die Übergangsfrequenz ergibt sich

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (1.14)$$

wobei ω_0 auch als Larmorfrequenz bezeichnet wird. Strahlt man die zur Larmorfrequenz entsprechende Energie ein, so ändert der Kernspin seine Orientierung. Diesen Effekt bezeichnet man als *magnetische Resonanz*. Wird zum statischen

Feld ein zusätzliches, oszillierendes Hochfrequenzfeld (HF-Feld) B_1 mit einer bestimmten Frequenz ω_{HF} eingestrahlt, sind die Eigenzustände des Systems nicht mehr stationär. Befindet sich das Spinsystem vor dem Einschalten des B_1 -Feldes im thermischen Gleichgewicht, so wird die Gleichgewichtsmagnetisierung $\vec{M}_0 = (0, 0, M_0)$ unter dem Einfluß des HF-Feldes in der Zeit t_p um den Winkel

$$\alpha = \omega_{HF} t_p = \gamma B_1 t_p \quad (1.15)$$

aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt. Wählt man die Einschaltdauer t_p des HF-Feldes gerade so, daß sich die Magnetisierung um den Winkel $\alpha = 90^\circ$ dreht, so spricht man von einem 90° -Puls, bei $\alpha = 180^\circ$ von einem 180° -Puls.

1.8.2 Relaxationsprozesse

Die Spins von Teilchen in Materie stehen in Wechselwirkung mit ihrer Umgebung, z.B. werden die Spins aufgrund von Gitterbewegungen ständig in ihrer Bahn gestört. Ein durch einen HF-Puls angeregtes Spinsystem strebt nach gewissen Relaxationszeiten wieder seinem ursprünglichen Gleichgewichtszustand zu. Diese Relaxationsprozesse werden durch die sogenannten Bloch'schen Gleichungen beschrieben (benannt nach dem Physiker Ernst Bloch). Dabei müssen zwei unterschiedliche Relaxationszeiten unterschieden werden. Wird das statische Magnetfeld B_0 in z-Richtung angelegt, präzedieren die Spins um diese Achse. Strahlt man senkrecht dazu mit dem HF-Feld einen 90° -Puls ein, so beschreibt die Zeitkonstante T_2 das Abklingen der Transversal- oder Quermagnetisierung. Sie ist ein Maß dafür, wie schnell die durch den Puls in die xy-Ebene ausgelenkten Spins wieder in ihre ursprüngliche Lage zurückkehren. In realen MR-Experimenten tragen nicht nur fluktuierende lokale Magnetfelder zur Querrelaxation bei, sondern auch Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes B_0 . Da sich diese Effekte überlagern, ist die effektive Relaxationszeit T_2^* immer kleiner als die wahre, substanzspezifische Querrelaxation T_2 .

Die z-Komponente ist durch das statische Feld schon ausgerichtet und muß deshalb gesondert behandelt werden. Da der Spin mit seiner Umgebung wechselwirkt, wird sich ein thermisches Gleichgewicht zwischen Spin und Umgebung einstellen. Dies bedeutet, daß sich der Spin teils im oberen, teils im unteren Zustand befindet. Wird er von diesem Gleichgewicht entfernt, so strebt er wieder dem ursprünglichen Zustand zu. Die dazu benötigte Zeit T_1 beschreibt daher das Abklingen der Längs- oder Longitudinalmagnetisierung.

1.8.3 Das Prinzip der Magnetresonanztomographie

Wie aus Formel 1.14 ersichtlich, ist die Resonanzfrequenz eine eindeutige Funktion des äußeren Magnetfeldes B_0 , d.h. aus einem homogenen Feld läßt sich keine

Ortsinformation erhalten, da für alle Wasserstoffkerne die gleiche Resonanzfrequenz gilt. Überlagert man jedoch zum statischen Magnetfeld B_0 ein Gradientenfeld $B_g = B_g(z)$, wird die Feldstärke, und somit die Resonanzfrequenz ortsabhängig. Die Amplitude des gemessenen Kernresonanzsignals I nach einem HF-Anregungspuls ist proportional zur Dichte der vorhandenen Kerne. Damit ist die notwendige ortsabhängige Gewebeauflösung möglich. Entsprechend dem benötigten Gewebekontrast kann die Aufnahme T1- oder T2-gewichtet werden.

In der Praxis wird die zu untersuchende Körperregion in einzelne Schichten mit einer Aufteilung in 256×256 unterteilt, wobei jedes Matrixelement selbst wiederum eine Grauwertabstufung von 256 aufweist. Die jeweiligen Schichten werden später dann zu einem Bilddatensatz verarbeitet.

Kapitel 2

MEG-MRT Koregistrierung

Die Ergebnisse der inversen Berechnungen (siehe Abschnitt 1.6) liefern die funktionelle Aktivität in den kortikalen Bereichen des menschlichen Hirns. Zur weiteren Verarbeitung werden die Lokalisationsergebnisse in bildgebenden Verfahren projiziert, die die anatomische Struktur möglichst genau darstellen. Dies ist sowohl für die physiologische Grundlagenforschung als auch für die medizinische Anwendung im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik von großer Bedeutung, um eine physiologische Zuordnung der MEG-Ergebnisse zu erhalten. Als bildgebendes Verfahren wird die Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet, da es aufgrund seines hervorragenden Weichteilkontrasts eine präzise Unterscheidung des Hirnparenchyms in z.B. graue und weiße Hirnsubstanz erlaubt. Der Vorgang, die funktionellen Areale auf das strukturelle Tomogramm mittels Koordinatentransformation abzubilden, wird als *Koregistrierung* bezeichnet. Bei einer ungenauen oder fehlerbehafteten Koregistrierung kann keine anatomisch strukturelle Zuordnung stattfinden. Die möglichst genaue Zuordnung ist jedoch für die prächirurgische Diagnostik unerlässlich. Da das vorhandene System zur Koregistrierung viele Schwächen und Ungenauigkeiten aufwies, mußte eine wesentlich präzisere und genauere Methode zur Koregistrierung entwickelt werden, die in diesem Kapitel vorgestellt werden soll. Hierzu werden zunächst die einzelnen, notwendigen Schritte erläutert und im Anschluß Fehlerquellen und ihre möglichen Korrekturen bzw. Vermeidungen beschrieben.

2.1 Die Registrierung der Koordinatensysteme

Zur Berechnung des inversen Problems bis zur Darstellung der Aktivierung in MRT-Bildern sind mehrere Transformationen zwischen verschiedenen Koordinatensystemen notwendig, die hier kurz erläutert werden. Im Gegensatz zum EEG, bei dem sich die Elektroden auf dem Kopf des Patienten/Probanden selbst befinden und somit Meß- und Kopfkoordinatensystem identisch sind, ist das Meß-

system des MEG mit dem Kryostaten (engl. Dewar) fest verbunden. Die Sensoren befinden sich im Dewar, während der Kopf innerhalb des Dewars zu diesem Bezugssystem um mehrere Zentimeter in Richtung aller drei Koordinatenachsen zunächst einmal frei beweglich ist. Dewar- und Kopfkoordinatensystem sind somit nicht identisch. Es ist also notwendig, die beiden Koordinatensysteme mit Hilfe von spezieller Technik zu messen, um die beiden Systeme mit entsprechend zu berechnenden Transformationsdaten ineinander überführen zu können. In Abb. 2.1 ist die Verbindung von Kopf- und Dewar-Koordinatensystem dargestellt. Zusätzlich wird gezeigt, wie das Kugelmodell, das zur Berechnung des inversen Problems verwendet wird, zu diesem Koordinatensystemen in Beziehung steht. Die drei Koordinatensysteme gehören zum MEG und werden intern ineinander umgerechnet. Unter der Koregistrierung selbst versteht man die Berechnung der Transformation eines MEG-internen Koordinatensystems (Dewar- oder Kopfkoordinaten) in das entsprechende Koordinatensystem des MEG.

Das prinzipielle Verfahren zur Berechnung der Transformation zwischen Kopf- und Dewarsystem ist fest mit dem in Heidelberg vorhandenen MEG-System der Firma Neuromag (NEUROMAG Ltd., Helsinki, Finnland) verankert und soll hier stichpunktartig erläutert werden:

- Am Kopf des Patienten/Probanden werden 4 Spulen angebracht, welche bei Stromdurchfluß ein fokales Magnetfeld erzeugen können.
- Das Kopfkoordinatensystem der Person wird festgelegt: Hierzu werden zunächst drei anatomisch definierte Referenzpunkte (linker und rechter präaurikulärer Punkt, Nasion) mit Hilfe eines 3D-Digitalisierers eingemessen. Die Punkte werden i.a. als *Fiducials* bezeichnet. Durch diese Punkte wird das Kopfkoordinatensystem definiert. In dem so definierten Koordinatensystem werden die Spulenpositionen und weitere Punkte des Kopfes eingemessen.
- Nach Positionierung des Patienten im MEG wird zu Beginn jeder Messung ein definierter Strom auf die Spulen gegeben, der ein entsprechendes Magnetfeld erzeugt. Dieses Magnetfeld wird vom MEG gemessen und kann mit Hilfe von inversen Rechnungen im Koordinatensystem des MEG sehr genau bestimmt werden. Da die Positionen der Spulen somit in beiden Koordinatensystemen bekannt sind, können die entsprechenden Koordinatentransformationen leicht berechnet werden.

Obwohl diese Vorgehensweisen prinzipiell eine einfache und schnelle Berechnung der Transformationsdaten erlaubt, weist dieses System Fehlerquellen auf, die teilweise nur durch sehr sorgfältige Meßvorbereitungen eingeschränkt bzw. vermieden werden können. So wird nach dem Einmessen der angebrachten Magnetspulen überprüft, inwieweit sich die euklidischen Abstände der Spulen in den beiden

MEG-Koordinaten

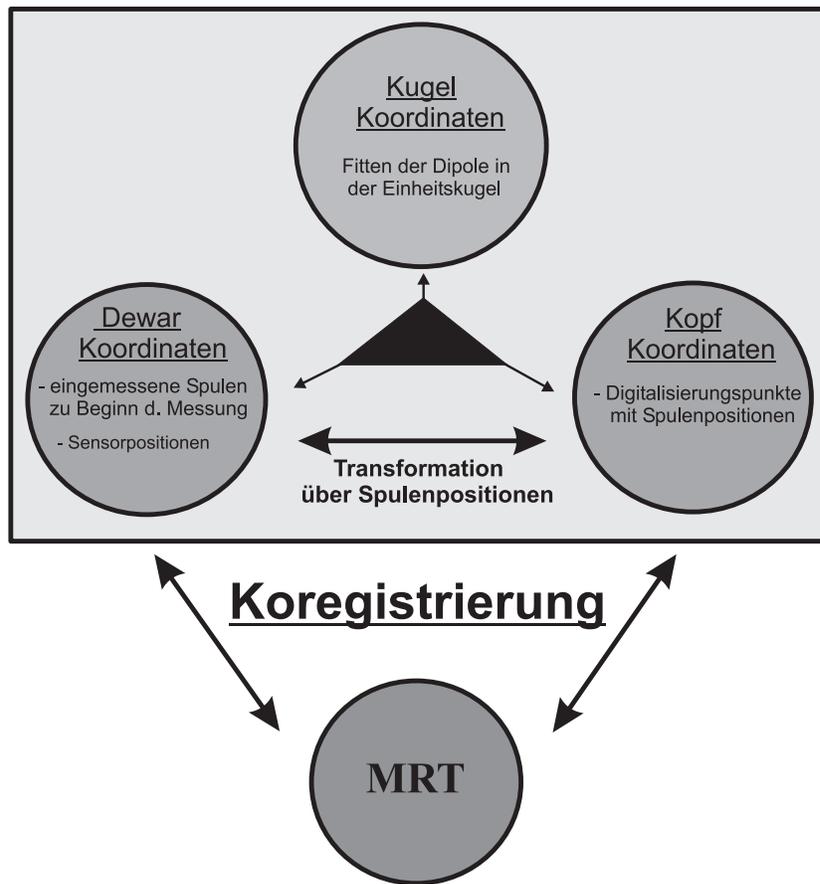


Abbildung 2.1: Erläuterung der verschiedenen Koordinatensysteme. Die MEG-internen Systeme bestehen aus Kopf-Koordinatensystem, in dem der Kopf mittels 3D-Punkt digitalisiert wird, Dewar-Koordinatensystem, in dem sich die Sensorpositionen befinden und dem Kugel-Koordinatensystem, in dem die Berechnungen des inversen Problems stattfinden. Unter der Koregistrierung versteht man die Berechnung der Transformationsparameter von einem MEG-internen System (Kopf- oder Dewarkoordinaten) in das entsprechende Koordinatensystem des MRT.

Koordinatensystemen unterscheiden. Bei zu großem Abstand muß das Einmessen mittels 3D-Digitalisierers wiederholt werden. Da ein Verrutschen der Spulen durch entsprechende Maßnahmen zur Fixation des Kopfes sehr schnell stattfinden kann, wird i.d.R. auf diese Fixation verzichtet. Dies setzt jedoch ein Mindestmaß an Kooperationsbereitschaft seitens des Patienten voraus, den Kopf während der Messung nicht zu bewegen. Daraus resultierende Fehler gehören nicht zur Koregistrierung, sondern basieren auf systembedingten Gegebenheiten des vorhandenen Verfahrens.

2.2 Methoden zur Kombination von MEG und morphologischen Tomogrammen

Die bisher verwendeten Methoden zur Kombination von bildgebenden Verfahren lassen sich in zwei grundsätzliche Kategorien einteilen. Während die einen Methoden auf internen Informationen der bildgebenden Verfahren beruhen, basieren andere Verfahren auf extern angebrachten Referenzsystemen, wie etwa Marker oder bestimmten Befestigungen. Zu den letzteren Verfahren zählen z.B. stereotaktische Rahmen und Gebiß- oder Schädelabdruck [91][71]. Diese sind i.d.R. für das MEG nicht geeignet, da sie entweder sehr invasiv sind oder durch die notwendige Fixierung der Gebiß- oder Schädelabdrücke zu Druckstellen (und somit zu Schmerzbildung) oder Schluckbeschwerden führen können. Dies kann insbesondere bei Versuchen, bei denen die Aufmerksamkeit eine wichtige Rolle spielt, zu grundsätzlichen Problemen führen. Zu den ersten Verfahren zählt man:

- **Zuordnung anatomisch markanter Punkte** (wie z.B. Nasion, präaurikuläre Punkte) in beiden Meßmodalitäten. Dies ist das in Heidelberg vorhandene System der Firma Neuromag, das von Hämäläinen [46] entwickelt wurde.
- **Konturmatching-Verfahren**¹ Bei diesem Verfahren wird die Kopfoberfläche in beiden Meßmodalitäten möglichst genau bestimmt. Anschließend werden mit Hilfe von Algorithmen die jeweiligen Konturen zur Deckung gebracht. Das Verfahren wurde zum ersten Mal von Kober [67] zur Koregistrierung von MEG und MRT verwendet.

Der große Vorteil dieser Verfahren liegt in der Tatsache, daß die Messungen unabhängig voneinander durchgeführt werden können. Dies erlaubt die einfache Handhabung von retrospektiven Untersuchungen, welche besonders im Hinblick auf medizinische Diagnostik von großer Bedeutung sind. Das bisher verwendete Verfahren der Zuordnung anatomisch markanter Punkte erlaubt eine Koregistrierung von MEG und MRT innerhalb weniger Minuten, weist jedoch eine Reihe von Ungenauigkeiten auf, die den sehr genauen Anforderungen an eine prächirurgische Fragestellung nicht gerecht wird. So beruht die Koregistrierung auf der visuellen Zuordnung von nur *drei* anatomisch definierten Strukturen (Nasion, linker und rechter präaurikulärer Punkt) im MRT-Bild. Dies bringt folgende Nachteile mit sich:

¹Auch in der deutschen Fachliteratur wird i.d.R. das englische Wort „Matching“ als Synonym für „Überlagerung“, „Registrierung“ oder „Anpassung“ verwendet [85][108]. Dieser Konvention wird hier entsprochen.

1. Die Zuordnung der drei Punkte erfolgt im 2D-Schichtenbild. Da somit keine Tiefeninformation gegeben ist, kann die dritte Dimension nur mit Durchfahren mehrerer in Frage kommender Schichten gewonnen werden. Die Gefahr einer Falscheinschätzung in diese Dimension ist somit relativ groß. Jedoch auch im 2D-Schichtenbild erfordert eine Zuordnung der beiden präaurikulären Punkte einige Erfahrung.
2. Im klinischen Alltag wird die Einmessung der Referenzpunkte i.d.R. im Rahmen der Meßvorbereitung von den zuständigen, medizinisch-technischen Assistenten durchgeführt. Die Auswertung der Daten und somit auch die Koregistrierung wird jedoch von entsprechend ausgebildetem Fachpersonal verwirklicht. Die Einmessung der drei Punkte kann von Person zu Person um einige Millimeter wanken. Somit ist eine Absprache notwendig, ob die Punkte im MRT richtig zugeordnet wurden.
3. Artefakte im MRT-Bild in der Umgebung der zu bestimmenden Punkte können, da die Transformationswerte nur auf drei Punkten beruhen, sehr große Fehler ausmachen, die sich nur durch wiederholte Erstellung eines Patienten/Probanden-MRT-Datensatzes minimieren lassen.
4. Bei der Aufnahme der drei Referenzpunkte muß sehr genau darauf geachtet werden, diese konsistent einzumessen. Fehler können entstehen, indem der Datentracker zu stark aufgesetzt oder vor der kompletten Registrierung der Koordinaten zurückgenommen wird.
5. Bei entsprechend großen Abständen der Schichten des MRT-Bildes ist keine Möglichkeit der Interpolation zwischen den Schichten möglich, so daß der Fehler bei der Bestimmung der Punkte die Genauigkeit der Transformation beeinträchtigt.
6. Es bestehen keinerlei Objektivierungsmöglichkeiten zur Fehlerkontrolle. Inwieweit zusätzlich eingemessene Punkte im MRT-Bild von der realen Stelle abweichen, läßt sich über Visualisierungshilfsmittel nur grob nachvollziehen.

Da für die genauen Anforderungen der prächirurgischen Diagnostik eine wesentlich präzisere Koregistrierung notwendig ist, wird im Rahmen der Doktorarbeit die Entwicklung eines Konturmatching-Verfahrens vorgestellt. Dieses Verfahren bietet die Möglichkeit der vollständigen Automatisierung, so daß die oben aufgeführten Fehler vermieden werden können.

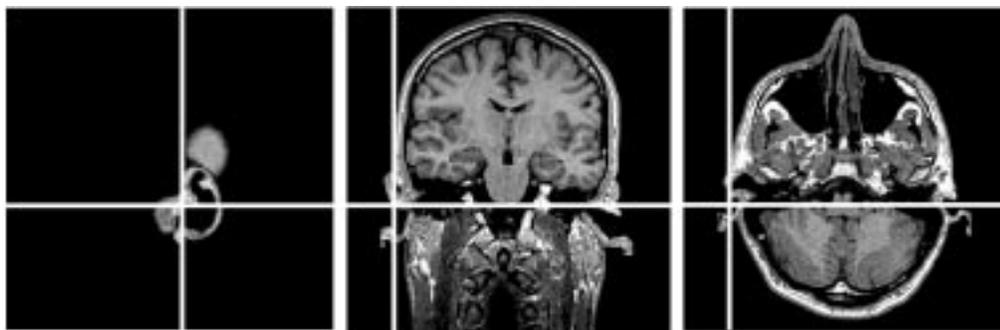


Abbildung 2.2: Koregistrierung über Zuordnung anatomisch markanter Punkte im 2D-Schichtenbild. Der präaurikuläre Punkt muß auf den drei Schichtaufnahmen eindeutig zugewiesen werden.

2.3 Matching-Verfahren

2.3.1 Klassifizierung von Transformationen

Transformationen können nach ihrem Elastizitätsgrad klassifiziert werden [57]. Die Klassen werden so definiert, daß sie (mathematisch) abgeschlossen sind². Die einfachste Klasse ist die der „**rigiden**“ (starren) Transformationen. Sie erlauben eine beliebige Kombination von Drehungen und Verschiebungen eines Datensatzes.

$$\vec{y} = c\mathcal{R}\vec{x} + \vec{T} \quad (2.1)$$

Hierbei ist \vec{x} der n-dimensionale Punktvektor des Ursprungsbildes, \vec{y} der dazugehörige Punktvektor im Zielbild, c der Skalierungsfaktor, \vec{T} der Translationsvektor und \mathcal{R} die Rotationsmatrix. Die Bedingungen, welche an die Rotationsmatrix einer rigiden Transformationsmatrix gestellt werden, können folgendermaßen formuliert werden:

$$\mathcal{R}^T \mathcal{R} = \mathcal{I} \quad (2.2)$$

$$\det(\mathcal{R}) = 1 \quad (2.3)$$

was beinhaltet, daß die Matrix erstens orthonormal ist und zweitens eine echte Rotation darstellt (keine Spiegelung). Die nächste Klasse bilden die „**affinen**“ Transformationen, die Scherungen und Skalierungen zulassen:

$$\vec{y} = \mathcal{S}^1 \mathcal{S}^2 \mathcal{R} \vec{x} + \vec{T} = \mathcal{W} \vec{x} + \vec{T} \quad (2.4)$$

Hierbei beschreiben die Matrizen \mathcal{S}^1 und \mathcal{S}^2 die Scherung und Skalierung, welche mit der Rotationsmatrix \mathcal{R} zu einer Matrix \mathcal{W} zusammengefaßt werden können. Im Unterschied zur rigiden Transformation kann diese Matrix beliebig reelwertig

²d.h., daß mehrere Transformationen einer Klasse hintereinander verkettet, wieder eine Transformation derselben Klasse ergeben.

sein. Die allgemeinste Klasse bilden die „**welligen**“ oder „**elastischen**“ Transformationen, die durch eine beliebige Funktion F beschrieben werden:

$$\vec{y} = F(\vec{x}) \quad (2.5)$$

Da MRT-Bilder aufgrund von Schwankungen und Ungenauigkeiten bezüglich der technisch teilweise schwer zu realisierenden, genauen Gradientenfelder leichte Skalierungsfehler von einigen Prozent in den jeweiligen drei Richtungsachsen aufweisen können, ist die Berechnung einer rigiden Transformation nicht ausreichend, so daß im Rahmen der Koregistrierung MEG-MRT die Berechnung einer affinen Transformation stattfinden muß.

2.3.2 Konturmatching-Verfahren

Mit dem Einzug der bildgebenden Verfahren in die Medizin wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Algorithmen entwickelt, die das Matching verschiedener Bild-Aufnahmeverfahren, wie z.B. MRT und Comuter-Tomographie, erlauben. Eine gute Übersicht hierzu findet man z.B. bei Wedekind [108] und Prokrant[85]. Die meisten dieser Verfahren beziehen sich jedoch auf das 3D-Problem, d.h. das Matching von kompletten 3D-Volumen-Datensätzen.

Sehr gut geeignet für das MEG-MRT-Koregistrierungsproblem ist das sogenannte „Iterative Closest Point“ Verfahren (ICP), das im Jahre 1992 von Besl und McKay entwickelt wurde [7]. Das Verfahren reduziert das allgemeine, nicht-lineare Minimierungsproblem bei der Registrierung von Oberflächen, welche beliebig dargestellt sein können (Punkte, Triangulierung, Parametrisierung), auf ein iteratives Punktmatching-Problem. Ausgehend von einer initialen Position und Orientierung wird zu jedem Punkt des Zielpunktesatzes der Punkt mit geringstem euklidischem Abstand auf der Oberfläche des Ausgangsdatensatzes gesucht („Bildung von Punktepaaren“). Anschließend lassen sich mit verschiedenen Algorithmen die Transformationsparameter berechnen. Die resultierende Transformation wird auf den Zieldatensatz angewendet und der komplette Vorgang wiederholt. Die endgültige Transformation ist gefunden, wenn sich die Transformationswerte bzw. bestimmte Vorgabeparameter nicht mehr ändern. Die grundsätzliche Vorgehensweise für das Konturmatching-Verfahren mit Hilfe des ICP ist in Abb. 2.3 dargestellt. Das generelle Problem läßt sich mathematisch wie folgt beschreiben:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \| (\mathcal{M} \vec{r}_i^{MEG} + T) - \vec{r}_i^{MRT} \|^2 = \text{Minimum} \quad (2.6)$$

mit :

\vec{r}_i^{MEG} : i-ter Abtastpunkt im MEG-Koordinatensystem

\vec{r}_i^{MRT} : Aufpunkt auf der rekonstruierten Oberfläche zum Punkt \vec{r}_i^{MEG}

S : Skalierungsmatrix

M : Rotationsmatrix

T : Translationsvektor

Zur Minimierung mehrdimensionaler Funktionen stehen eine Reihe herkömmlicher Algorithmen zur Verfügung, die auf iterativer Basis eine vorgegebene Fehlerfunktion minimieren, wie z.B. der „Downhill Simplex“- oder der „Powell Direction Set“-Algorithmus [84]. Diese Algorithmen weisen jedoch den Nachteil auf, daß für das Auffinden eines Minimums einer vorhandenen Punktekonstellation der Wert χ^2 der Fehlerfunktion mehrere hundert Male berechnet werden muß, um für diese Punktepaare die optimalen Transformationsparameter zu ermitteln.

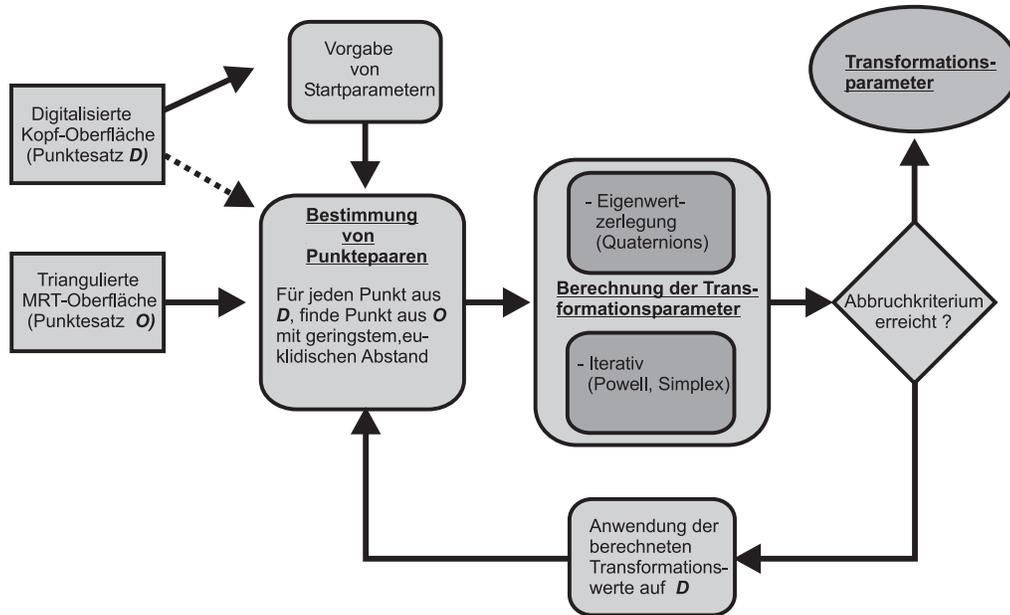


Abbildung 2.3: Generelle Vorgehensweise beim Konturmatching-Verfahren von einem Punktesatz D und einem Oberflächensatz O , der in beliebiger Form (Punkte, Triangulierung, Parametrisierung) vorliegen kann.

Somit besteht die Gefahr, daß ein besseres Minimum, aufgrund von nicht getesteten Parametereinstellungen überlaufen und nicht aufgefunden wird. Als weiterer Nachteil dieser Algorithmen muß die benötigte Rechenzeit in Betracht gezogen werden, da die ständige Berechnung der Fehlerfunktion χ i.d.R. sehr viel Rechnerleistung erfordert. Aus diesem Grund wird im Rahmen der Doktorarbeit ein anderer Ansatz zur Bestimmung der Transformationsparameter gewählt und implementiert.

Das Verfahren verwendet eine andersartige Darstellung zur Beschreibung von Rotationen, sogenannten Quaternions. Es beruht auf der Bestimmung der Eigenvektoren einer 4×4 Matrix Q , die sich rein aus geometrischen Daten der Punktepaar-

re zusammensetzt. Hierzu werden zunächst die zugehörigen Punkte auf Schwerpunktskoordinaten transformiert. Aus diesen Werten wird die Matrix Q ermittelt. Der 4-Vektor (Quaternion), der zu dem höchsten Eigenwert der Matrix Q gehört, beschreibt die bestmöglichen Rotationsparameter. Die entsprechenden Translationswerte ergeben sich aus der Differenzbildung des Schwerpunktes der zugehörigen Punkte des Oberflächendatensatzes O_{MRT} und dem rotierten Schwerpunkt des Punktedatensatzes D . Entsprechend wird ein Skalierungsfaktor ermittelt.

Somit sind für eine gefundene Menge von zugehörigen Punktepaaren die bestmöglichen Transformationsdaten direkt ermittelt und müssen nicht iterativ bestimmt werden. Die grundsätzliche mathematische Beschreibung des Verfahrens wurde von B.K. Horn [50] entwickelt und wird in Anhang B genau erläutert. Zur Implementierung der Konturmatching-Methode ist es jedoch notwendig, die Oberfläche des menschlichen Kopfes zu modellieren. Dies wird im nächsten Abschnitt erläutert.

2.3.3 Oberflächengenerierung des menschlichen Kopfes aus MRT-Daten

Zur Koregistrierung über Konturmatching-Verfahren ist zunächst eine möglichst wirklichkeitsgetreue Generierung der Oberfläche des menschlichen Kopfes notwendig. Hierzu gibt es eine Anzahl von Algorithmen, die, basierend auf unterschiedlichen Verfahren, eine triangulierte bzw. parametrisierte Oberflächendarstellung des Kopfes aus Volumendatensätzen, wie z.B. CT- oder MRT-Daten, erzeugen.

Das bekannteste Verfahren auf medizinischem Gebiet ist der sog. „Marching-Cubes Algorithmus“ [70]. Hierbei wird im voraus ein Schwellwert für die zu bestimmende Oberfläche festgelegt. Anschließend wird der Raum in Bereiche mit Werten größer bzw. kleiner diesem Schwellwert aufgeteilt und daraufhin in Dreiecke zerlegt. Beim sog. „Snake“-Verfahren wird über die Minimierung einer Energiefunktion die Oberfläche generiert. Die zu minimierende Energiefunktion weist mehrere Terme auf, die den unterschiedlichen Anforderungen an z.B. scharfe Kanten, Schwellwert und Steifigkeit zur Anpassung an die Oberfläche Rechnung tragen [64].

Beide Verfahren weisen jedoch den Nachteil auf, daß bei Angabe eines bestimmten Schwellwertes alle Voxel mit dem entsprechenden Kriterium verarbeitet werden. Da sich die Grauwerte eines MRT-Schichtenbildes von z.B. Haut und Kortex kaum unterscheiden, wird somit die Triangulierung der Hirnsubstanz automatisch mitberechnet und kann nur mit einem großem Mehraufwand an Rechnungen herausgefiltert werden. Ein weiterer Nachteil liegt in der Zweideutigkeit der Orientierung der Normalenvektoren, die für die Berechnung zur Koregistrierung in manchen Fällen mitberücksichtigt werden müssen, wie in Abschnitt 2.3.4 noch genauer erläutert wird.

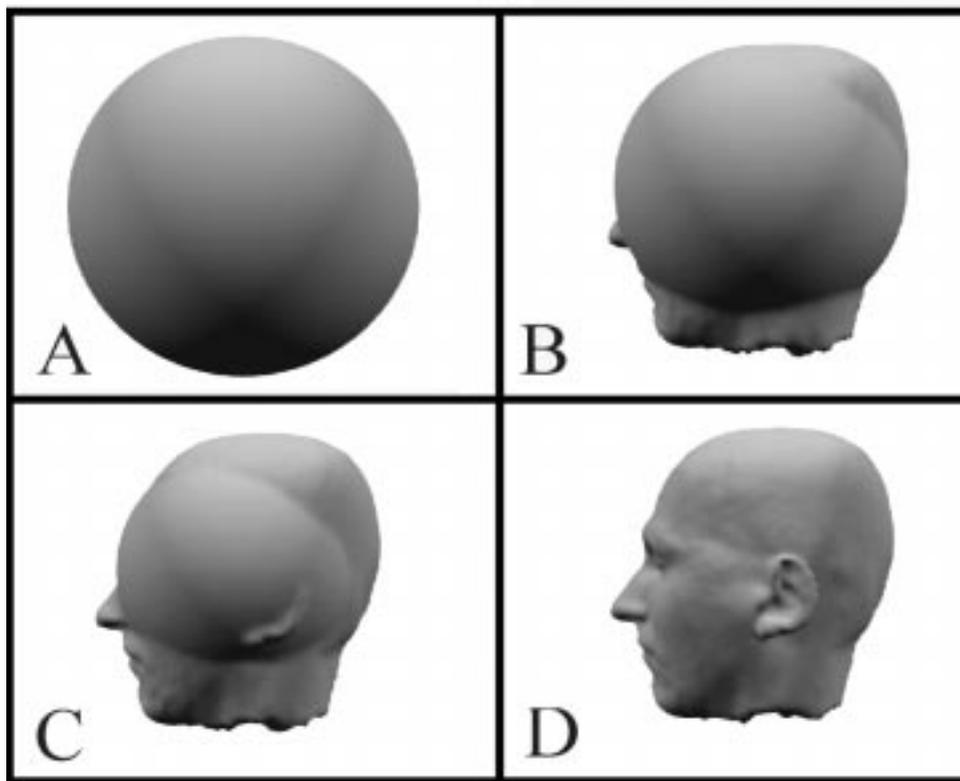


Abbildung 2.4: Erläuterung der Oberflächen generierung. A: Eine initiale Kugel wird um den Volumensatz gelegt, B + C: Die Kugel zieht sich aufgrund von verschiedenen regulierbaren Kräften auf einen vorgegebenen Schwellwert zusammen, D: Die Oberfläche ist vollständig generiert.

Ein sehr geeignetes Verfahren, die Oberfläche des menschlichen Kopfes zu extrahieren, ist das sogenannte *iterative Morphing*. Bei diesem Verfahren wird eine initiale, triangulierte Kugel um das 3D-Schichtenbild gelegt, welches das Bild vollständig umgibt. Das Netz wird anschließend Schritt für Schritt auf einen vorgegebenen Schwellwert zusammengezogen, wie dies in Abb. 2.4 zu sehen ist. Dabei wird während jeder Morphing-Iteration ein Translationsvektor für jeden Vertex des Netzes berechnet. Der Translationsvektor wird durch eine Anzahl von Kräften festgelegt, welche die neue x-, y-, und z-Position des Vertex bestimmen. Diese Berechnungen erfolgen lokal, so daß nur die Information in der Nachbarschaft des Punktes verwendet wird. Folgende Kräfte werden zur Auffindung der Oberfläche verwendet:

- **Glättungskoeffizient :** Der Glättungskoeffizient gibt an, in welchem Maße sich ein Vertex in Richtung der Positionen der umgebenden Nachbarpunkte bewegt. Je größer dieser Koeffizient, umso geringer werden scharfe Konturen, wie z.B. die Ohren moduliert.

- **Oberflächenkoeffizient** : Dieser Koeffizient verbindet zwei Größen, um den Translationsvektor für jeden Vertex zu bestimmen. Die erste Komponente beschreibt dabei die Translation entlang der Oberflächennormalen des Vertex. Ist dieser Wert positiv, wird das Netz zusammengezogen und wächst somit, ausgehend von der initialen Kugel, in Richtung Kugelmittelpunkt. Bei der zweiten Komponente wird der Intensitätswert des Volumensatzes an den aktuellen Koordinaten des Vertex bestimmt. Ist dieser Wert kleiner als ein vorgegebener Schwellwert, bewegt sich der Vertex weiter nach innen. Entsprechend wächst das Gitter wieder nach außen, falls der Schwellwert schon überschritten wurde. Erreicht der Vertex ein Voxel, wo die Intensität von einem Schwellwert unterhalb zu einem Schwellwert oberhalb wechselt, wird über Interpolation, und somit im Subvoxelbereich, die entsprechende Position innerhalb des Voxels ermittelt und der Vertex in Richtung dieses Schwellwertes bewegt.

Morphing-Verfahren sind eine Methode, die auch in der Medizintechnik ihren Einzug gefunden haben [23]. Dr. Rainer Goebel, Max-Planck Institut für Hirnforschung in Frankfurt, hat das Verfahren des „iterative Morphing“ ausgebaut und in einer kommerziellen Auswerte-MRT-Software, genannt „BrainVoyager“ [38][39], dem Institut für Biomagnetismus der Universität Heidelberg zur Verfügung gestellt. So konnte eine entsprechende Koregistrierungssoftware integriert werden.

2.3.4 Die Bestimmung der Punktepaare

Die iterative Vorgehensweise zur Bestimmung der Transformationsparameter wurde bereits in Abschnitt 2.3.2 erläutert. Wie aus Abb. 2.3 ersichtlich, ist für jeden Schleifendurchlauf des Algorithmus die Bestimmung des Punktes mit geringstem euklidischen Abstand auf der Oberfläche des Ausgangsdatsatzes O_{MRT} zu jedem Punkt des Datensatzes D notwendig („Bildung von Punktepaaren“). Da der Datensatz O_{MRT} trianguliert vorliegt, kann zur Bestimmung der Aufprojektion die Informationen der Dreiecke mit Hilfe von Interpolation in die Rechnung einbezogen werden, um eine möglichst genaue Anpassung des Datensatzes D an die Oberfläche des MRT zu garantieren.

Um eine Koregistrierung in möglichst kurzer Zeit durchführen zu können, ist eine Optimierung der Suchstrategie zur Auffindung der Punktepaare dringend erforderlich, wie folgende Überlegung verdeutlichen soll. Bei einer durchschnittlichen Anzahl von ca. 40-60 Punkten des Datensatzes D und einer Menge von ca. 20.000 Punkten auf dem triangulierten Oberflächendatensatz O_{MRT} ergibt sich für jede Berechnung der Punktepaare eine Größenordnung von etwa $50 * 20.000 = 10^6$ benötigten Abstandberechnungen. Durch entsprechende Organisation der Daten ist es möglich, die jeweiligen Nachbarn eines Punktes auf dem Datensatz O_{MRT} zu ermitteln. Nach einigen Suchschritten wird sich der Algorithmus in der Nähe

eines Minimums befinden, so daß sich die entsprechenden Transformationswerte nur noch in kleinen Schritten ändern. Dies heißt jedoch, daß sich die neu zu ermittelnden „nächsten“ Punkte auf dem Datensatz O_{MRT} schon in der Nähe des vorher gefundenen befinden. Somit ist nicht mehr eine Suche über alle Punkte notwendig, sondern es genügt, den neu zuzuordnenden Punkt in der Nähe des vorher bestimmten Punktes suchen zu lassen.

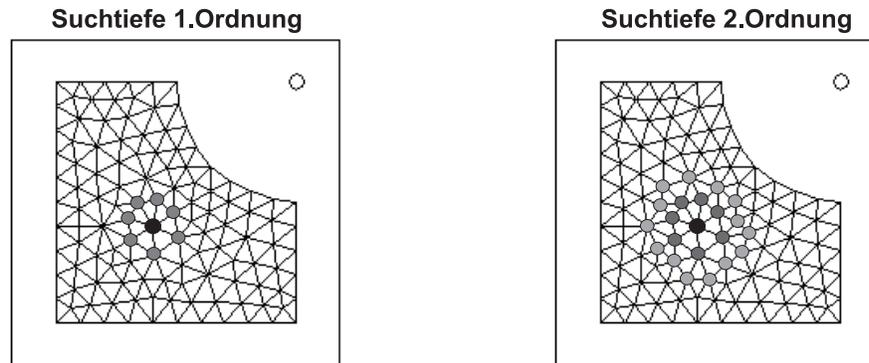


Abbildung 2.5: *Erläuterung der Suchstrategie zur schnellen Auffindung von Punkten mit minimalem Abstand*

Wieviele Nachbarpunkte in die Suche mit einbezogen werden sollen, läßt sich über die „Suchtiefe“ steuern. Dies wird in Abb.2.5 veranschaulicht. Bei einer Suchtiefe zweiter Ordnung werden anstatt der vorherigen 20.000 Punkte nur noch ca. 15-20 Punkte überprüft. Dies führt zu einer Verringerung der benötigten Abstandberechnungen um einen Faktor der Größenordnung 10^3 . Es sollte in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß die Optimierung der Suchstrategie keinen Einfluß auf die Genauigkeit der zu berechnenden Transformationswerte hat, sondern lediglich eine wesentlich schnellere Berechnung erlaubt. Dies kommt besonders im Hinblick zur Auffindung des globalen Minimums zur Geltung (siehe Abschnitt 2.4.3).

Eine besondere Bedeutung kommt nun den Normalenvektoren der Vertices des Oberflächennetzes zu. Da die Skalierungsfaktoren der drei Koordinatenachsen ermittelt werden, muß bekannt sein, in welche Richtung ein Punkt des Gitters verschoben werden kann, um den zugehörigen Aufpunkt zu ermitteln. Ohne Kenntnis der Verschiebungsrichtung können die Skalierungswerte nicht iterativ bestimmt werden. Weiterhin kommt es im klinischen Alltag relativ häufig vor, daß simultan zum MEG 32-64 EEG-Kanäle mitgemessen werden (z.B. bei Epilepsieuntersuchungen). Die auf dem Kopf angebrachten Elektroden weisen i.d.R. eine Dicke von ca. 6 mm auf und werden genau wie alle anderen Punkte mit Hilfe des 3D-Digitalisierers aufgenommen³.

³Es gibt inzwischen ringförmige Elektroden, welche sehr flach auf dem Kopf anliegen und in

Man hat somit weitere Punkte des Kopfes definiert, die zwar die Oberfläche beschreiben, jedoch alle einen gewissen Abstand aufweisen. Will man diese Information über die Oberfläche mitverarbeiten, muß dieser Abstand mitberücksichtigt werden. Dazu ist ebenfalls die Kenntnis der Normalenvektoren notwendig.

Die Richtung der Normalenvektoren eines jeden Vertex kann zu Beginn der Oberflächengenerierung eindeutig festgelegt werden. Damit ist eine Festlegung bei Fertigstellung des Gitters ebenfalls gegeben, so daß die Normalenvektoren für die Berechnung der Skalierung und Berücksichtigung der Elektrodendicke zur Verfügung stehen.

2.4 Die Genauigkeit des Konturmatching-Verfahrens

Zur Untersuchung der Genauigkeit des Konturmatching-Verfahrens wurden im Rahmen der Doktorarbeit Simulationen mit idealisierten Daten durchgeführt. Zur grundsätzlichen Fehleranalyse müssen folgende Einflüsse kritisch durchleuchtet werden:

- Fehler durch Ungenauigkeiten des 3D-Digitalisierers, bzw. durch falsches Digitalisieren an entsprechenden Stellen des Kopfes
- Fehlerquellen bei der Generierung der Kopfoberfläche.
- Fehlerquellen durch zu geringe Anzahl der Digitalisierungspunkte (Problem der lokalen Minima)
- Einfluß des Rauschpegels auf die Genauigkeit der Transformation

2.4.1 Fehler durch Digitalisierung

Es ist einfach ersichtlich, daß bestimmte Regionen des Kopfes zwar grundsätzlich wie jede andere Region digitalisiert werden können, jedoch mit einer großen Wahrscheinlichkeit zu deutlichen Fehlern führen, da sie ein hohes Maß an Beweglichkeit, Verformbarkeit oder Dehnbarkeit aufweisen. So sollten z.B. Digitalisierungspunkte am Kinn vermieden werden, da es schwierig ist, festzustellen, ob während der Einmessung Kau- oder Schluckbewegungen stattgefunden haben.

Zur Fixierung des Kopfes werden bei der MRT-Aufnahme häufig an den Kopfseiten Schaumpolster angebracht, so daß die Ohren in beiden Meßmodalitäten starke Unterschiede aufweisen. Sie sollten ebenfalls im voraus von der Digitalisierung

der Mitte eine Öffnung aufweisen. Somit kann man die Position der Elektroden direkt auf der Kopfhaut bestimmen. Eine Berücksichtigung der Elektrodendicke mit Hilfe der Normalenvektoren entfällt daher.

ausgenommen werden. Weiterhin sollte die Digitalisierung von Punkten vermieden werden, die sich sehr nahe an Körperöffnungen befinden, wie z.B. Gehörgang oder Nasenlöcher, da an diesen Stellen Fehler bei der Generierung der Oberfläche leicht auftreten können. Aus diesem Grunde werden grundsätzlich zwei „Regions Of Interest“ (ROI) unterschieden, die sich zur Digitalisierung eignen, jedoch unterschiedliche Eigenschaften aufweisen:

- **Schädelkalotte:** Punkte dieser Region weisen ein geringes Maß an Verformbarkeit auf. Setzt man den 3D-Digitalisierer in dieser Region an, erfolgt eine nur sehr geringe Deformierung der betreffenden Stelle. Da die Kopfform in diesem Bereich in erster Näherung Kugel- bzw. Ellipsoidsymmetrie aufweist, können jedoch Mehrdeutigkeiten bezüglich der Rotation auftreten, da verschiedene Winkelkonstellationen nahezu gleiche Bewertungskriterien der Transformation liefern.
- **Gesicht:** Das Gesicht weist, im Gegensatz zur Schädelkalotte, ein hohes Maß an Form- und Krümmungsänderungen auf, die sehr genau die individuelle Kopfform beschreiben. Gleichzeitig jedoch lassen sich Teilbereiche des Gesichts (z.B. die Backen) durch Aufsetzen des 3D-Datentrackers leicht verformen, so daß aus diesem Bereich wiederum nur Punkte digitalisiert werden sollten, die relativ wenig Fettgewebe aufweisen, wie z.B. die Nase, Stirn mit Schläfen, Jochbein und Teile der Augenhöhlen.

Nach einfachen Messungen mittels Schieblehre werden z.B. die Backen schon durch leichten Druck um mehrere Millimeter verschoben. Die Genauigkeit des 3D-Digitalisierers beträgt laut Herstellerangaben 2.4 mm, bei einer Entfernung von 5-70 cm zum Empfänger.

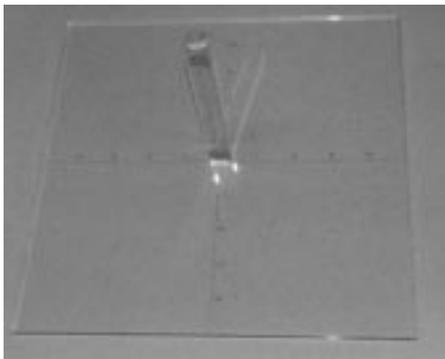


Abbildung 2.6: *Präzisions-eichblock, der mit computerunterstützter Fräsung für die Überprüfung des 3D-Digitalisierers erstellt wurde.*

Da die Koregistrierung im hohen Maße von der Genauigkeit des Digitalisierers abhängt, wurde von einer Feinmechanikwerkstatt - mittels computerunterstützter Fräsung - ein Präzisions-eichblock erstellt, der es erlaubt, die angegebene Fehlergenauigkeit nachzuvollziehen (siehe Abb. 2.6). Dieser Eichblock besteht aus einem einfachen Koordinatenkreuz, das auf den jeweiligen Achsen kleine Einfräsungen mit äquidistanten Abständen von 5 mm aufweist. Die Spitze des Digitalisierers kann bequem in eine solche Einfräsung aufgesetzt werden, um somit meßtechnisch gleiche Punkte innerhalb verschiedener Messungen zu ermitteln. Zur Bestimmung der Genauigkeit des Digitalisierers wurden in alle drei Raumrichtung jeweils vier unabhängige Messungen mit jeweils

zehn Punkten vorgenommen. Beginnend bei 2 cm bis einschließlich 10 cm wurden jeweils fünf Punkte auf dem positiven und negativen Achsenabschnitt eingemessen. Dabei wurde der Betrag des Abstandes vom Sollwert zum gemessenen Wert berechnet und anschließend gemittelt. Die Ergebnisse sind in Abb. 2.7 dargestellt. Die Abbildung zeigt, daß die Einflüsse der Digitalisierungsfehler sehr gering sind. So übersteigen sie in keinem Fall einen Wert von 2.0 mm. Anhand der Standardabweichung, die durch Striche an den entsprechenden Balken in Abb. 2.7 gekennzeichnet ist, wird weiterhin deutlich, daß keine starken Schwankungen der mittleren Fehlerwerte auftauchen.

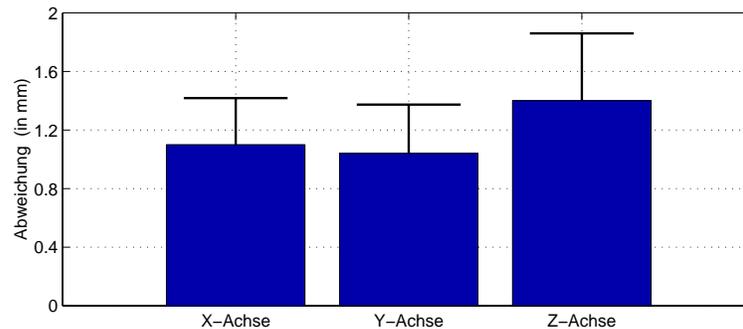


Abbildung 2.7: *Meßgenauigkeit des 3D-Digitalisierers auf den drei Koordinatenachsen. Gemessen wurden für jede Koordiantenachse 10 äquidistante Punkte auf einem Eichblock in 4 unabhängigen Messungen.*

Zur Überprüfung möglicher Skalierungsfehler der Achsen wurde die Abweichung zum Sollwert für die positiven und negativen Achsen getrennt berechnet. Die Werte liegen für die positive X-Achse bei 0.34 mm, für die negative X-Achse bei -0.21 mm, für die positive Y-Achse bei -0.43 mm und für die negative Y-Achse bei -0.51 mm. Die Schwankungen sind äußerst gering, so daß im Rahmen der Meßgenauigkeit kein Skalierungsfehler festgestellt werden konnte.

2.4.2 Fehler der Oberflächengenerierung

Wie schon in Abschnitt 2.3.3 erläutert, existiert die Möglichkeit bei Erstellung der Kopfoberfläche verschiedene Parameter zu variieren, um eine optimale Isokonturdarstellung des Kopfes zu erhalten. Variable Parameter sind z.B. die Anzahl der beteiligten Punkte bzw. Dreiecke, der Schwellwert, auf den das gesamte Netz zusammengezogen werden soll und die Steifigkeit, wie stark bei scharfen Kanten und Öffnungen das Gitter deformiert werden soll. Zur Untersuchung, welche Einflüsse unterschiedliche Parameter auf die Genauigkeit der Koregistrierung haben, wurden von mehreren MRT's jeweils 2 Grundnetze erzeugt. Die erste Oberfläche wurde mit 20.000, die zweite mit 80.000 Dreiecken generiert, wobei die Netze jeweils auf eine Graustufenschwelle vom Wert 30 zusammengezogen wurden (siehe

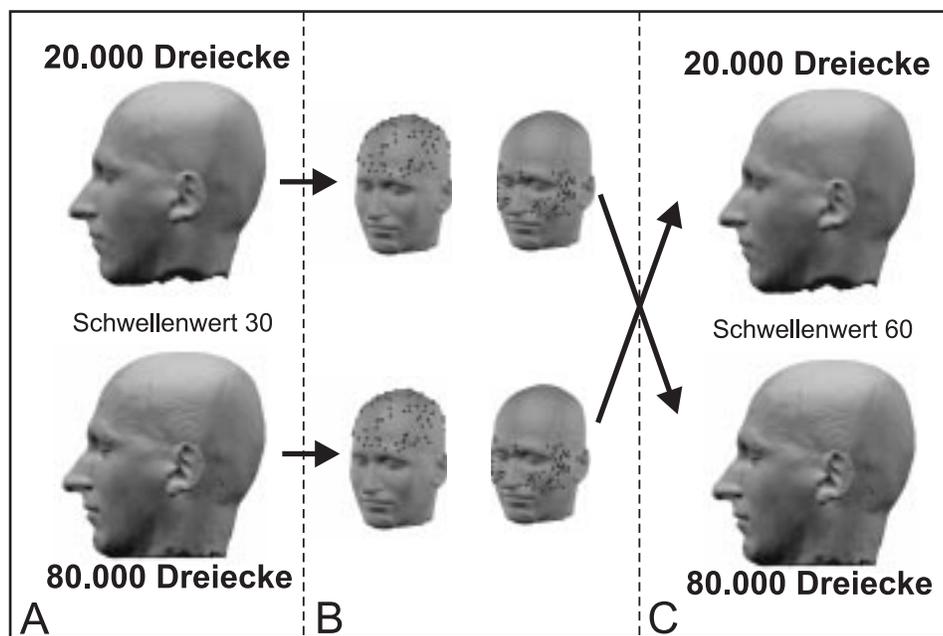


Abbildung 2.8: Erläuterung zur Untersuchung der Genauigkeit verschiedener Netzparameter.

A: Es werden zwei Ausgangsgitter mit unterschiedlicher Dreiecksanzahl und Schwellenwert 30 erzeugt,

B: Von diesen Netzen werden sowohl aus dem Gesichtsbereich als auch aus dem Bereich der Schädelkalotte 100 Punkte herausgenommen.

C: Nun werden zwei Vergleichsgitter mit gleicher Dreiecksanzahl wie die Ausgangsgitter, jedoch mit Schwellenwert 60 erzeugt. Der Abstand der 100 Punkte vom Ausgangsgitter zum Vergleichsgitter wird ermittelt.

Abb. 2.8 A). Weiterhin wurden 2 Vergleichsnetze mit gleicher Dreiecksanzahl, jedoch mit einer Graustufenschwelle von 60 erzeugt. Diese beiden Vergleichsnetze werden im weiteren Verlauf mit Netz-20/60 (20.000 Dreiecke, Schwellwert 60) und Netz-80/60 (80.000 Dreiecke, Schwellwert 60) bezeichnet. Von den beiden Grundnetzen wurde für jede ROI (siehe S. 37) ein Punktdatensatz von 100 Punkten der Oberfläche mit Hilfe eines Zufallsgenerators extrahiert (Bezeichnung: Front-20/30, Top-20/30, Front-80/30, Top-80/30, siehe Abb. 2.8 B). Berechnet wurde nun der mittlere quadratische Abstand eines Punktdatensatzes und der Punkt mit maximaler Abweichung gegen ein Vergleichssatz (siehe Abb. 2.8 C):

- Front-80/30 gegen Netz-20/60
- Front-20/30 gegen Netz-80/60
- Top-80/30 gegen Netz-20/60
- Top-20/30 gegen Netz-80/60

Der mittlere quadratische Abstand (engl: Root Mean Square, kurz RMS) ist dabei wie folgt definiert:

$$RMS = \left(\frac{1}{N} \sum \| x_i - x_i' \|^2 \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.7)$$

Die Ergebnisse sind in Abb. 2.9 A für die ROI der Gesichtspunkte, in 2.9 B für die ROI der Schädelkalotte aufgetragen. Aus beiden Abbildungen wird deutlich, daß der mittlere quadratische Fehler der Punkte gegen die Netze einen Wert von 0.5 mm nicht übersteigt, sondern für beide ROI's deutlich darunter liegt. Der maximale Fehler kann bis zu 1.6 mm steigen, liegt jedoch im Durchschnitt deutlich unter 1.2 mm. Somit erweist sich der Einfluß von Fehlern der Oberflächengenerierung auf die zu berechnenden Transformationswerte als sehr gering. Wichtig zu beachten ist jedoch, daß eine ausreichende Zahl von Punkten digitalisiert wird, da ansonsten die maximalen Abweichungen stark ins Gewicht fallen können.

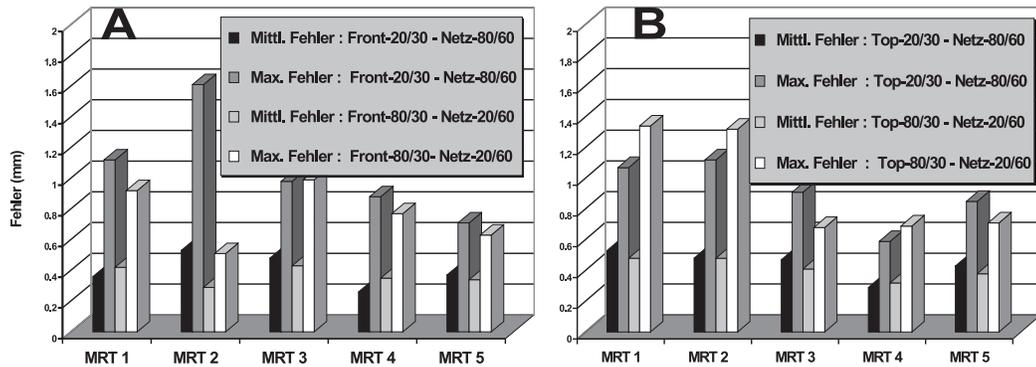


Abbildung 2.9: Mittlerer und maximaler Fehler bei Untersuchung zum Einfluß von Fehlern der Gittergenerierung für jeweils 100 Punkte aus dem Gesichtsbereich (A) und dem Bereich der Schädelkalotte (B).

2.4.3 Das Problem der lokalen Minima

Wie aus Formel 2.6 ersichtlich wird, ist es zur Lösung des Matching-Problems notwendig, das Minimum einer Fehlerfunktion χ aufzufinden. Sind jedoch viele lokale Minima der mehrdimensionalen Fehlerfunktion vorhanden, besteht die Gefahr, daß nicht das globale Minimum der Fehlerfunktion gefunden wird, sondern der Algorithmus in einem lokalen Minimum „steckenbleibt“. Fast alle Algorithmen zur Minimierung mehrdimensionaler Fehlerfunktionen weisen das grundsätzliche Problem auf, daß sie, ausgehend von einer bestimmten Startlösung, immer ein Minimum ermitteln. Dies kann jedoch ein lokales Minimum sein und nicht das letztendlich benötigte, absolute Minimum. Es existieren Algorithmen, welche die Fähigkeit besitzen, aus einem lokalen Minimum wieder „herauszuwachsen“, wie z.B. das „Simulated Annealing“ [84] oder der „genetische Algorithmus“ [40].

Sie verringern die Wahrscheinlichkeit, das absolute Minimum zu überlaufen, sind jedoch extrem zeitaufwendig.

Eine ausgedehnte Suche nach dem absoluten Minimum mittels solcher Algorithmen ist für das Koregistrierungsproblem nicht notwendig. Da allein durch visuelle Beurteilung die ungefähre Lage des globalen Minimums vorgegeben werden kann, genügt es, in der Nähe dieser Vorgabe verschiedene Startlösungen automatisch zu generieren, um somit das absolute Minimum aufzufinden. Es darf an dieser Stelle nicht verschwiegen werden, daß auch bei dieser Vorgehensweise die Möglichkeit besteht, das globale Minimum zu überlaufen.

Eine grobe Startlösung läßt sich sehr einfach mittels der drei anatomischen Referenzpunkte (Fiducials) definieren, die das Kopf-Koordinatensystem festlegen (siehe Seite 25). Die Punkte werden durch visuelle Beurteilung per Mausklick auf der generierten Oberfläche bestimmt. In diesem ersten Schritt wird eine Startlösung erzeugt, die nur auf drei Punkten in beiden Meßmodalitäten beruht (siehe Abb. 2.10, hellgraue Punkte). Im nächsten Schritt werden um diese vordefinierten Fiducials auf dem Oberflächennetz jeweils virtuelle Fiducials erzeugt, wobei vom Benutzer sowohl die Entfernung D zu den ursprünglichen Fiducials als auch deren Anzahl N festgelegt werden kann (siehe Abb. 2.10, dunkelgraue Punkte). Generiert man nun jede Möglichkeit der virtuellen Fiducialkombinationen, ergeben sich somit N^3 Startlösungen. Für jede Startlösung wird das Minimum bestimmt und anschließend die Transformationswerte des besten Minimums ermittelt, bezogen auf den mittleren Abstand der digitalisierten Punkte zur Oberfläche.

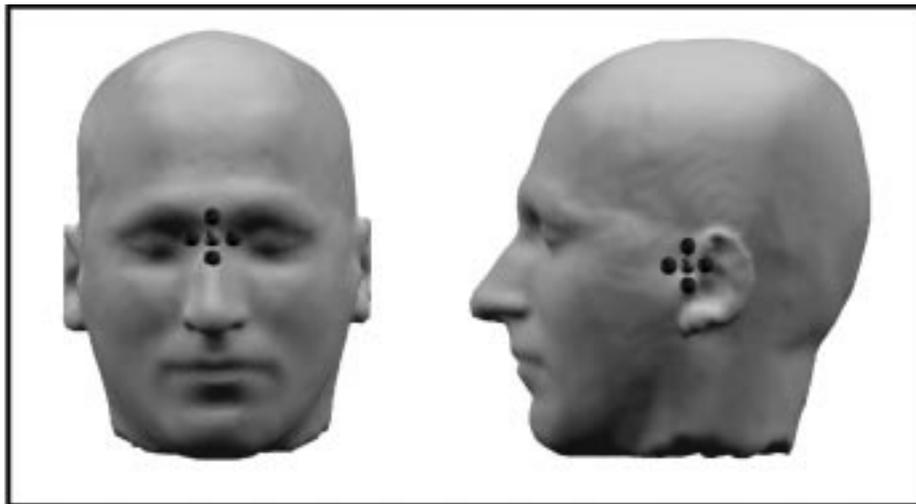


Abbildung 2.10: *Definition von virtuellen Fiducials zur Auffindung des globalen Minimums. Die Originalfiducials (hellgraue Punkte) können als Startlösung für den Minimierungsalgorithmus über visuelle Beurteilung verwendet werden. Die virtuellen Fiducials (dunkelgraue Punkte) können automatisch vom Algorithmus erzeugt werden, um weitere Startlösungen zu überprüfen.*

Zur Untersuchung, inwieweit lokale Minima vorhanden sind und welchen Einfluß diese auf die Genauigkeit der Koregistrierung haben, wurden anhand mehrerer MRT-Datensätze Simulationen durchgeführt. Im ersten Schritt wurden von den jeweils generierten Oberflächen der MRT's mittels Zufallsgenerator Punktesätze mit verschiedener Anzahl ($N = 10, 20, \dots, 100, 120, 140, \dots, 300$) aus den Bereichen Gesicht und Schädelkalotte einschließlich der drei Fiducials extrahiert. Dabei wurden nur Punkte einbezogen, welche für eine reale Koregistrierung in Frage kommen (siehe Abschnitt 2.4).

Im zweiten Schritt wurden die Datensätze in 1 mm Schritten vom Pegel 0 mm bis zum Pegel 10 mm verrauscht. Der Pegel stellt dabei den Radius der *maximalen* Abweichung für jeden Punkt aus dem Datensatz dar. Die Streuung der neu berechneten Lokalisation um den ursprünglichen Punkt ist dabei gleichverteilt.

Im dritten Schritt erfolgte die Untersuchung der lokalen Minima. Hierzu wurden um jeden Fiducialpunkt zusätzliche vier virtuelle Fiducials erzeugt, mit einem Abstand von 5 mm zum ursprünglichen Punkt (siehe Abb. 2.10). Somit ergibt sich eine Anzahl von $(4 + 1)^3 = 125$ Startlösungen. Aus allen gefundenen Minima wurden die beiden ermittelt, welche den kleinsten und größten mittleren Fehler (RMS) aufweisen. Da das erstellte Programm mit Variablen des Typs „Double Precision“ (12 Nachkommastellen) arbeitet, besteht die Gefahr, daß bei dem Vergleich von verschiedenen Minima sich diese erst bei der z.B. neunten Nachkommastelle unterscheiden. Das entspräche einer Genauigkeit von von einem milliardstel Millimeter. Um diesen Einfluß zu unterbinden, wurde der ermittelte RMS eines Minimums ab der vierten Nachkommastelle abgeschnitten, was einer Genauigkeit von einem tausentstel Millimeter entspricht.

Um eine reale Abschätzung für die Abweichung der Transformation verschiedener Minima in Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik zu erhalten, wurden von den Personen, deren MRT's in die Simulationen einbezogen wurden, MEG-Messungen mit Reizungen des Nervus medianus durchgeführt (nähere Erläuterungen dazu siehe Kapitel 3) und die entsprechenden Koordinaten der kortikalen Aktivität ermittelt. Transformiert man nun die ermittelten Koordinaten jeweils mit den ermittelten Transformationswerten des „besten“ und „schlechtesten“ Minimums, und berechnet den euklidischen Abstand der beiden Raumpunkte zueinander, ergibt sich ein Schätzer für die Größe der zu erwartenden Fehler bei realen Messungen in Abhängigkeit von der digitalisierten Punkteanzahl und dem Rauschpegel.

Die Ergebnisse der Simulationen sind in Abb. 2.11 zu sehen. Auf der Abszisse ist die Anzahl der Punkte, auf der Ordinate der Rauschpegel aufgetragen. Der Farbindex gibt den euklidischen Abstand der beiden Lokalisationen des Nervus medianus wider, welche jeweils für das beste und das schlechteste Minimum ermittelt wurden. Dabei deutet die rote Farbe an, daß die Abweichung 5 mm bzw. darüber liegen kann. Deutlich ist dabei zu sehen, daß bis zu einer Anzahl von etwa 25-30 Punkten nahezu unabhängig vom Rauschpegel leicht Abweichungen bis zu

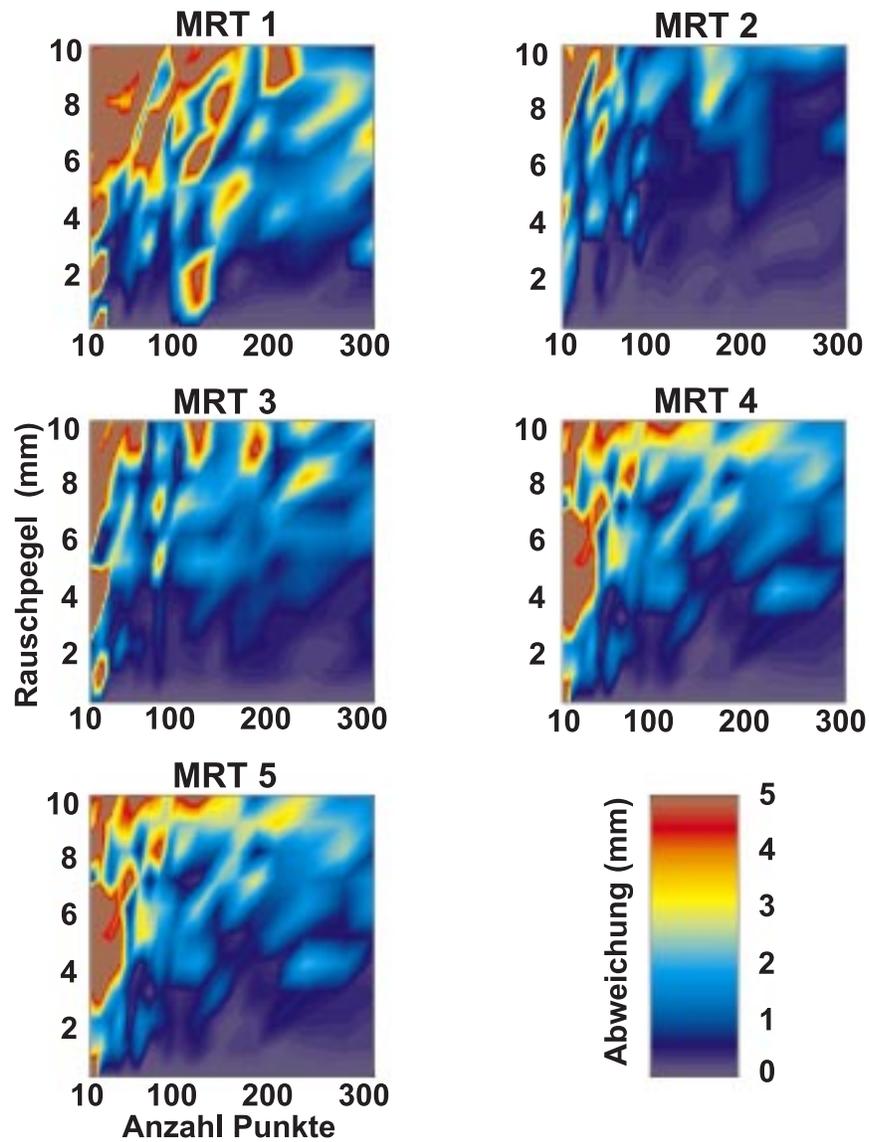


Abbildung 2.11: *Abweichungen von Lokalisationen der MEG-Aktivität des Nervus medianus, verursacht durch lokale Minima. Auf der Abszisse ist die Anzahl der verwendeten Punkte für die Koregistrierung aufgetragen. Die Ordinate spiegelt den Rauschpegel (in mm) der Punkte wider. Die Farbskala zeigt die Abweichung der Lokalisationen bei zwei unterschiedlich lokalen Minima.*

5 mm auftreten. Ab ca. 60-70 Punkten treten nahezu keine Abweichungen, mit Ausnahme von MRT 1, bis zu einem Rauschpegel von etwa 4 mm auf. MRT 2, 3, 4 und 5 zeigen, nahezu unabhängig von der Punkteanzahl, Abweichungen der

Größenordnung von 1.5-2.0 mm ab einem Rauschpegel von ca. 4 mm. Besonders zu bemerken ist die Tatsache, daß selbst bei absolut idealen Daten (Rauschpegel = 0) bei geringer Punkteanzahl sehr leicht Abweichungen bis zu 5 mm oder höher vorkommen.

Die Simulationen zeigen somit, daß die einzige Möglichkeit, Koregistrierungsfehler weitestgehend zu vermeiden, in der Tatsache liegt, möglichst viel flächendeckende Gesamtinformation der Kopfoberfläche, d.h. viele Meßpunkte über die Oberfläche mittels 3D-Digitalisierer aufzunehmen. Werden nur wenige Punkte des menschlichen Kopfes digitalisiert, spielt es nahezu keine Rolle, ob man sich während der Messung besondere Mühe gibt, die Punkte sehr genau einzumessen, da selbst bei perfekten Daten ($R = 0$) Mehrdeutigkeiten in Bezug auf lokale Minima auftauchen, die Fehler von 5 mm oder mehr verursachen.

2.4.4 Der Zusammenhang von Rauschpegel und mittlerem quadratischem Fehler

Die im vorangehenden Kapitel durchgeführten Simulationen zeigen die Variabilität der Transformationen in Abhängigkeit von Rauschpegel und Punkteanzahl. Bei realen Daten wird jedoch nicht der Rauschpegel, sondern der mittlere quadratische Fehler (RMS, siehe 2.7) der beiden Punktesätze zueinander berechnet. Es stellt sich somit die Frage, ob ein einfacher Zusammenhang besteht zwischen ermitteltem Rauschpegel und RMS, um somit das Rauschen aus den berechneten Daten abzuschätzen. Diese Relation läßt sich über ein elementares Integral berechnen. Abbildung 2.12 zeigt die mathematischen Zusammenhänge eines Punktes P auf einer Fläche F mit maximalem Rauschpegel R. Der maximale Rauschpegel beschreibt somit eine Kugel mit Radius R um den Originalpunkt P. Der RMS gibt den mittleren Abstand aller Punkte zur Fläche F wieder, die sich innerhalb dieser Kugel befinden. Um einen Zusammenhang zwischen Rauschpegel R und RMS herzustellen, ist es notwendig, alle möglichen vorkommenden Abstände a der Punkte zur Fläche F innerhalb der Kugel zu berücksichtigen. Dies läßt sich über eine Volumenintegration verwirklichen. Es

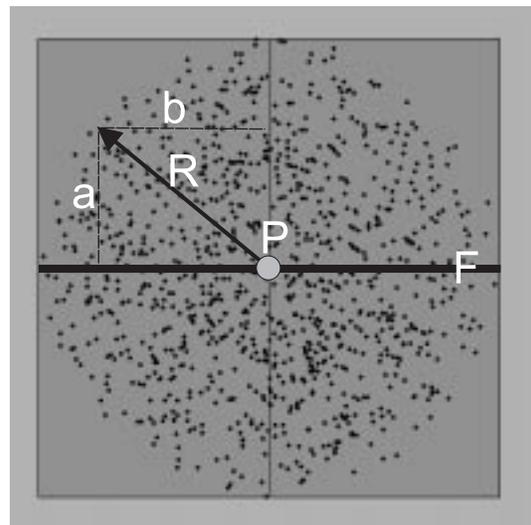


Abbildung 2.12: Mathematischer Zusammenhang zwischen geometrischen Größen zur Berechnung der Relation von Rauschpegel und mittlerem quadratischem Fehler.

gilt:

$$\begin{aligned} R^2 &= a^2 + b^2 \\ dV &= \pi b^2 da \end{aligned} \quad (2.8)$$

Somit folgt für dV :

$$dV = \pi(R^2 - a^2)da \quad (2.9)$$

Der mittlere Abstand RMS zur Fläche F berechnet sich aus allen vorkommenden Abständen a geteilt durch die Anzahl dieser vorkommenden Abstände. Somit gilt:

$$RMS = \left(\frac{2 \cdot \int_0^R a^2 \pi (R^2 - a^2) da}{\frac{4}{3} \pi R^3} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.10)$$

Die Berechnung des Integrals ergibt den gewünschten Zusammenhang von Rauschpegel und RMS:

$$RMS = \sqrt{0.2} \cdot R \approx 0.448 \cdot R \quad (2.11)$$

Dieser Zusammenhang wird durch die simulierten Daten erfolgreich wiedergegeben. Abbildung 2.13 A zeigt den linearen Zusammenhang von RMS und Rauschpegel R bei fünf MRTs, von denen jeweils 300 Punkte extrahiert und anschließend systematisch bis zu einem Pegel von $R = 10$ mm verrauscht wurden. Die ermittelten Geraden bestätigen den berechneten Zusammenhang 2.11 sehr genau. Abbildung 2.13 B zeigt den gleichen Zusammenhang bei 5 MRTs, wobei hier nur jeweils 20 Punkte der MRT-Oberfläche extrahiert und verrauscht wurden. Deutlich sind starke Abweichungen des linearen Zusammenhangs zu erkennen. Für eine gewünschte Abschätzung des Rauschpegels aus den Daten ist somit eine ausreichende Zahl von Punkten notwendig.

2.4.5 Der Vergleich verschiedener Algorithmen

Um die Methode des Konturmatching-Verfahrens mit Hilfe von Quaternionen zu validieren, wurden zwei weitere Minimierungsalgorithmen implementiert. So können Vergleiche zwischen den jeweiligen Methoden vorgenommen werden bezüglich ihrer Genauigkeit und Schnelligkeit. Als Vergleichsalgorithmen wurden dazu der Downhill-Simplex- und der Powell Direction-Set Algorithmus gewählt, welche wohl die bekanntesten Minimierungsalgorithmen darstellen [84]. Zur Validierung der verschiedenen Algorithmen wurden von einem MRT-Oberflächensatz 300 Punkte extrahiert und mit folgenden Werten im Raum gedreht bzw. verschoben :

Rotation um X-Achse : 34 Grad Rotation um Y-Achse : 7 Grad
Rotation um Z-Achse : 12 Grad

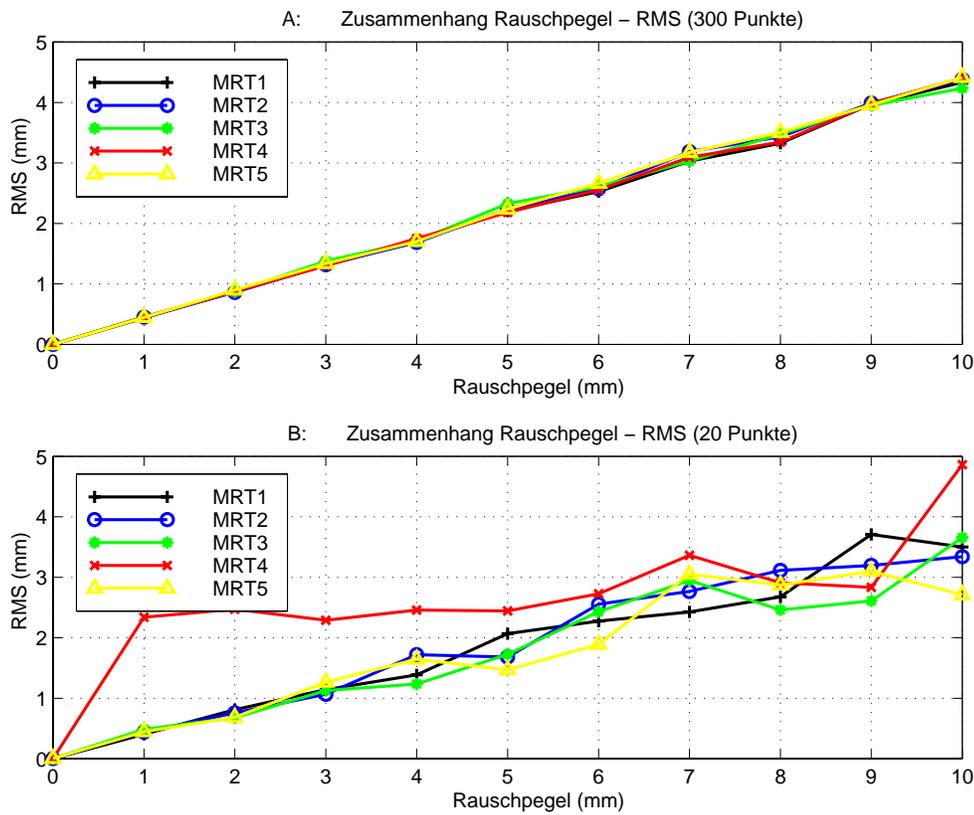


Abbildung 2.13: Zusammenhang von Rauschpegel und RMS. Bei genügender Anzahl von Punkten ergibt sich der aus Formel 2.11 ermittelte, lineare Zusammenhang (A). Bei einer geringen Anzahl von Punkten können starke Abweichungen auftreten (B).

Translation in X-Richtung : 12 cm Translation in Y-Richtung : 16 cm
 Translation in Z-Richtung : 9 cm

Ausgehend von dieser Startposition wurden die jeweiligen Algorithmen zur Ermittlung der Transformationswerte verwendet. Dabei stellte sich heraus, daß alle Algorithmen in das gleiche Minimum laufen. Ist also genügend Information über die Oberfläche im Punktedatensatz vorhanden, weisen die Algorithmen keinen Unterschied auf. Lediglich in der Anzahl der benötigten Schritte, und somit der benötigten Zeit, gibt es starke Unterschiede. Während der Quaternion-Algorithmus nach 41 Schritten schon das Minimum gefunden hat, benötigt der Powell-Algorithmus 191, der Simplex-Algorithmus sogar 200 Schritte. Die qualitativen Verläufe der Transformationsparameter bis zur Auffindung des Minimums sind in willkürlichen Einheiten über den Iterationsschritten in Abb. 2.14 aufgetragen.

Bei einem MRT-Oberflächensatz von nur 20 Punkten jedoch, laufen diese Algorithmen nicht in das gleiche Minimum. Dies ist verständlich, wenn man berücksichtigt, daß die Quaternion-Methode für einen gegebenen Satz von Punktepaaren

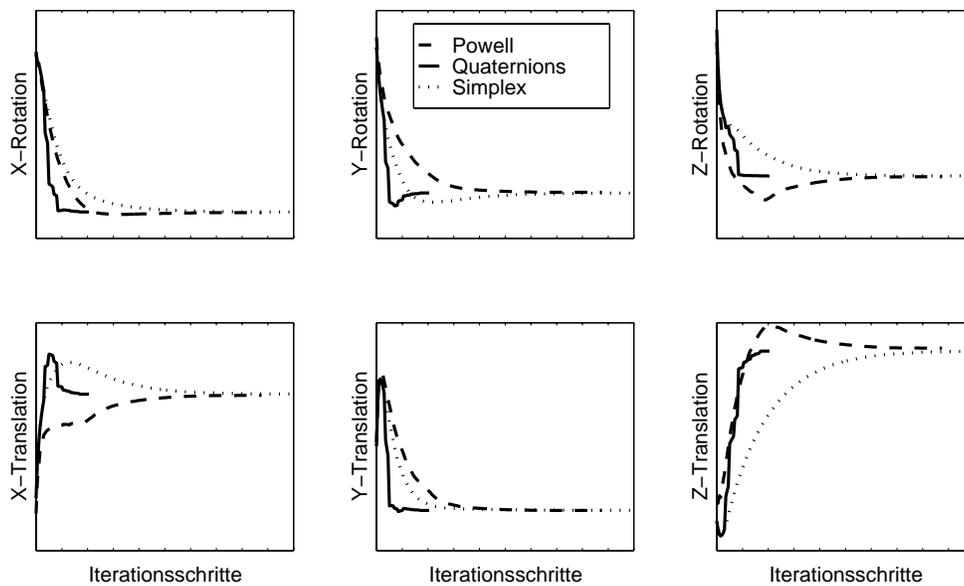


Abbildung 2.14: Qualitative Verläufe der berechneten Rotations- und Translationswerte während der Iteration bei unterschiedlichen Algorithmen.

über Singulärwertzerlegung aus den geometrischen Daten immer die besten Transformationsparameter ermittelt (siehe Anhang B). Bei der Simplex- und Powell-Methode erfolgt dieser Schritt hingegen über Iteration. Bedenkt man weiterhin, wie in Abschnitt 2.4.3 gezeigt wurde, daß selbst bei idealisierten Daten, die nicht verrauscht sind, eine geringe Anzahl von Punkten zu Mehrdeutigkeiten führt, ist somit nicht automatisch gewährleistet, daß die iterativen Methoden die jeweils besten Transformationswerte für die gegebenen Punktepaare liefern. Es wäre in diesem Zusammenhang jedoch falsch, auf eine größere Genauigkeit der Quaternion-Methode bei geringer Punktezahl zu schließen. Daß die Quaternion-Methode in ein *anderes* Minimum läuft, heißt nicht, daß sie in ein *besseres* Minimum läuft, da die Ermittlung des besten Minimums bei einer geringen Anzahl von Punkten immer über eine Suche mit verschiedenen Ausgangssituationen erfolgen muß, wie die Simulationen in Abschnitt 2.4.3 gezeigt haben.

In Bezug auf ihr zeitliches Verhalten ergeben sich große Unterschiede, bei der die Vorteile der Quaternion-Methode deutlich zutage treten. Tabelle 2.1 gibt die benötigte CPU-Zeit (Central Processor Unit) auf einem 200MHz Pentium Pro Rechner an, die von den jeweiligen Algorithmen bei der oben beschriebenen Punktemenge von 300 Punkten zur Auffindung des Minimums benötigt wird. Die Quaternionmethode ist gegenüber dem Simplex Algorithmus um den Faktor 2.45, gegenüber dem Powell-Algorithmus sogar um den Faktor 2.91 schneller. Dies ergibt einen deutlichen Zeitvorteil bei der automatischen Suche nach lokalen Minima über virtuelle Fiducials mit vielen zu testenden Startlösungen (siehe Abschnitt 2.4.3).

Algorithmus	Iterationsschritte	CPU-Zeit [sec]
Quaternions	41	30.32
Simplex	200	74.38
Powell	191	88.12

Tabelle 2.1: Schrittzahl und benötigte CPU-Zeit verschiedener Algorithmen.

2.4.6 Unterschiedliche Fehlerfunktionen bei geringer Anzahl von Punkten

In dem vorangegangenen Abschnitt 2.4.5 wurden die Vorteile der Konturmatching-Methode mittels Quaternion-Algorithmus dargestellt. Nachteile des Algorithmus ergeben sich jedoch durch seine spezielle Fehlerfunktion. Wie in Anhang B erläutert wird, beruht das direkte Auffinden der Transformationsparameter mit Hilfe von Singulärwertzerlegung auf der Umformung der speziellen Fehlerfunktion χ (siehe Formel 2.6). Diese Fehlerfunktion berücksichtigt nur den mittleren quadratischen Abstand der Punktemenge zur Oberfläche. Eine andere Art der Fehlerfunktion, die zusätzliche Bedingungen mitberücksichtigt, kann jedoch mit dieser Methode nicht verwirklicht werden. Somit ergeben sich Probleme bei älteren MEG-Messungen, bei denen nur 8 bis 12 Punkte der Kopfoberfläche digitalisiert wurden. Die Bestimmung des besten Minimums bei einer so geringen Menge von Punkten spiegelt zwar die *mathematisch* optimale Lösung wider, die visuelle Beurteilung zeigt jedoch in einigen Fällen, daß eine solche Lösung nicht der Wirklichkeit entsprechen kann, da die drei Fiducials sehr stark von ihrer wirklich gemessenen Lage abweichen. Zwar ist es möglich, für diese Messungen als Koregistrierung nur die visuelle Beurteilung der Lage der drei Fiducials auf der MRT-Oberfläche zu verwenden, allerdings wird somit die Information der zusätzlich digitalisierten 8 bis 12 Punkte nicht mitverarbeitet.

Hier treten nun die Vorteile des Simplex- bzw. Powell-Algorithmus auf, da diese Verfahren eine *beliebig* mehrdimensionale Fehlerfunktion minimieren. Die für die oben genannten Probleme zu mimierende Fehlerfunktion kann für diese Fälle so gewählt werden, daß einerseits ein starkes Gewicht auf die vom Benutzer vorgegebene Startlösung der drei Fiducials gelegt, andererseits die Information der zusätzlich digitalisierten Punkte mitberücksichtigt wird.

Bezeichnet man mit A^i als den vom Benutzer vorgegebenen Abstand, den jeder der drei Fiducials maximal von seiner visuell vorgegebenen Startlösung abweichen darf und a^i als den tatsächlichen Abstand der Punkte voneinander, läßt sich folgende Fehlerfunktion erstellen:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \| (\mathcal{SM}\vec{r}_i^{MEG} + T) - \vec{r}_i^{MRT} + B_1 + B_2 + B_3 \|^2 \quad (2.12)$$

mit :

$$B_1 = \frac{1}{3} \cdot \left(e^{\frac{a^{NAS}}{A^{NAS}}} - 1 \right)$$

$$B_2 = \frac{1}{3} \cdot \left(e^{\frac{a^{RPA}}{A^{RPA}}} - 1 \right)$$

$$B_3 = \frac{1}{3} \cdot \left(e^{\frac{a^{LPA}}{A^{LPA}}} - 1 \right)$$

wobei gilt : $A^{NAS}, A^{RPA}, A^{LPA} > 0$

Durch die zusätzlichen „Bestrafungsterme“ ist somit gewährleistet, daß die Lösung die Zusatzpunkte mitberücksichtigt, aber innerhalb einer vom Benutzer vorgegebenen Umgebung bleibt. Denn ist das Verhältnis a^i/A^i klein, so fallen diese Terme kaum ins Gewicht. Je weiter eine gefundene Lösung von der visuell vorgegebenen abweicht, umso stärker wird diese „bestraft“ und somit verworfen. Dies gilt insbesondere für Lösungen, bei denen das Verhältnis $a^i/A^i > 1$ wird.

Analog zu den oben formulierten Zusatztermen lassen sich richtungsabhängige Bestrafungsfunktionen einführen, die eine gefundene Lösung bestrafen, sobald einer der Fiducials in eine gewisse Richtung zu stark abweicht. Diese Funktionen erweisen sich bei reellen Daten als besonders nützlich, da sich herausstellt, daß z.B. der Nasion-Punkt bei der Fehlerfunktion ohne Bestrafungsterme i.d.R. nach rechts bzw. links ausweicht (entspricht der X-Achse). Somit kommt er zu nahe an die Augen. Der linke bzw. rechte präaurikuläre Punkt weicht dann nach vorne bzw. hinten aus (entspricht der Y-Achse) und kommt zu nahe an den Gehörgang. Die richtungsabhängigen Bestrafungsterme B_i für die drei Fiducials lassen sich so formulieren, daß für einen bestimmten Punkt der vorgegebene Abstand A_i in eine speziellen Richtung wesentlich stärker berücksichtigt wird:

$$B_{NAS} = \frac{1}{3} \cdot \left(\left(e^{5 \cdot \frac{a^X_{NAS}}{A^{NAS}}} - 1 \right) + \left(e^{\frac{a^Y_{NAS}}{A^{NAS}}} - 1 \right) + \left(e^{\frac{a^Z_{NAS}}{A^{NAS}}} - 1 \right) \right) \quad (2.13)$$

$$B_{RPA} = \frac{1}{3} \cdot \left(\left(e^{\frac{a^X_{RPA}}{A^{RPA}}} - 1 \right) + \left(e^{5 \cdot \frac{a^Y_{RPA}}{A^{RPA}}} - 1 \right) + \left(e^{\frac{a^Z_{RPA}}{A^{RPA}}} - 1 \right) \right) \quad (2.14)$$

$$B_{LPA} = \frac{1}{3} \cdot \left(\left(e^{\frac{a^X_{LPA}}{A^{LPA}}} - 1 \right) + \left(e^{5 \cdot \frac{a^Y_{LPA}}{A^{LPA}}} - 1 \right) + \left(e^{\frac{a^Z_{LPA}}{A^{LPA}}} - 1 \right) \right) \quad (2.15)$$

2.5 Diskussion

Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Arbeiten zur Untersuchung der Koregistrierung zeigten, daß die Fehler der Digitalisierung und der Generierung der Oberfläche aus MRT-Daten sehr geringe Streuungen aufweisen. Die Fehler für die Digitalisierung, die mit Hilfe eines speziell erstellten Eichblocks ermittelt wurden, liegen deutlich unter 2 mm. Bei den entsprechenden Fehlern, die durch Generierung der Oberfläche aus MRT-Bildern zustandekommen, wird ein mittlerer Wert von 0.5 mm nicht überschritten.

Die durchgeführten Simulationen mit Hilfe idealer Daten, die sukzessiv verrauscht wurden, konnten zeigen, daß lokale Minima einen großen Einfluß auf die Genauigkeit der Koregistrierung haben. Als Schätzer für die zu erwartenden Fehler wurde die Abweichung von ermittelten MEG-Lokalisationen der Aktivität des Nervus medianus verwendet. Zu diesem Zweck wurden die Abweichungen der Lokalisationen ermittelt, die sich durch zwei unterschiedliche lokale Minima ergeben. Die Simulationen zeigten dabei deutlich die ausgeprägte Abhängigkeit der Lokalisationsunterschiede von der Anzahl der anzupassenden Punkte. Bei einer geringen Anzahl von Punkten traten selbst bei idealen Daten mit Rauschpegel Null Mehrdeutigkeiten auf, die leicht zu Fehlern von 5 mm oder darüber führen.

Bei einer größeren Anzahl von digitalisierten Daten zeigten die Fehler eine geringe Abhängigkeit vom Rauschpegel. Der einzige Weg, Koregistrierungsfehler so gering wie möglich zu halten, muß daher über die Anzahl der digitalisierten Punkte erfolgen. Eine Mindestanzahl von ca. 50 Punkten sollte daher nicht unterschritten werden. Es ist zwar grundsätzlich möglich, eine höhere Anzahl von Punkten zu digitalisieren, jedoch wird der entsprechende Zeitaufwand für die Einmessung relativ groß, da der 3D-Digitalisierer immer nur einzelne Punkte einmessen kann. Weiterhin kann die Einmessung nicht durch eine Person allein durchgeführt werden. Die Abtastung von ca. 50 Punkten dauert etwa 3-4 Minuten. Wird dieser zeitliche Rahmen überschritten, besteht die Gefahr, daß aufgrund der langwierigen Prozedur Bewegungsartefakte auftreten können. Hinzu kommt das Problem, daß die Transformationsdaten zwischen eingemessenem Kopfsystem und MEG-Dewar-System (siehe Abb. 2.1) über die vier Magnetspulen erfolgt. Zeigt sich zu Beginn der Messung, daß die Abstände in den beiden Systemen zu weit voneinander abweichen, muß die Einmessung mittels 3D-Digitalisierer erneut erfolgen. Dies bedeutet, daß die Meßvorbereitung sehr langwierig werden kann, was für einen routinemäßigen Einsatz weitestgehend zu vermeiden ist, da die Aufmerksamkeit und Kooperationsbereitschaft insbesondere älterer Personen deutlich sinken kann.

Für das derzeitige Digitalisierungsprotokoll wird dem Probanden/Patienten eine EEG-Stoffhaube aufgesetzt. Diese Stoffhaube liegt sehr eng am Kopf an und besitzt kleine Plastikvorrichtungen, an denen die Magnetspulen bequem eingesetzt werden können. Weiterhin besitzt die Haube an standardisierten Positionen Einschnitte, so daß die Zusatzpunkte auf der Schädelkalotte problemlos eingemessen werden können. Die digitalisierten Konturen aus dem Gesichtsbereich weisen eine geringe Verformbarkeit und ein hohes Maß an individueller Form- und Krümmungsänderung auf. Da die Skalierung durch die oben beschriebenen Algorithmen mitberechnet wird, dürfen nicht nur Punkte aus einem kleinen Bereich, wie z.B. festen Konturen der Nasen- und Augenregion, eingemessen werden. Es muß ebenfalls eine großflächige Abtastung der Oberfläche stattfinden. Dies ist durch das Meßprotokoll optimal gewährleistet. So werden insgesamt 53 Punkte digitalisiert. Der ermittelte RMS, der mit diesem Protokoll bei Probanden/Patienten erzielt wird, liegt dann bei etwa 1.0-1.5 mm. In Abb. 2.15 wird

das aktuelle Meßprotokoll gezeigt. Die roten Punkte zeigen die drei Fiducials, die grünen Punkte stellen die Magnetspulen dar. Die grauen Punkte sind die zusätzlich eingemessenen Punkte.

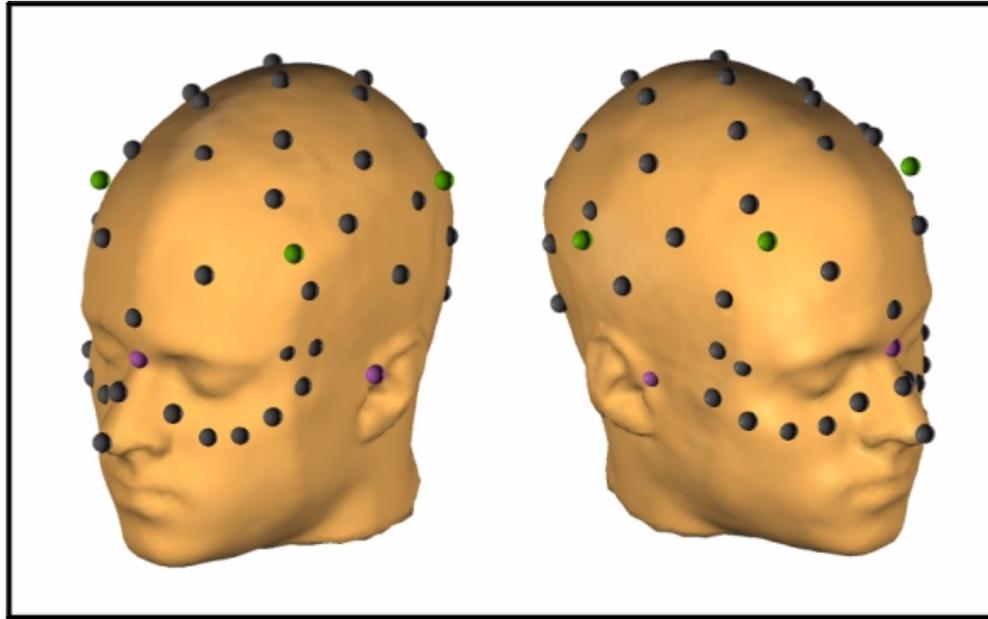


Abbildung 2.15: *Aktuelles Meßprotokoll für die Digitalisierung des Kopfes. Die Punkte auf der Schädelkalotte werden mit Hilfe einer EEG-Haube aufgenommen, welche die einzumessenden Punkte über das gesamte Gebiet verteilt. Die Konturen aus dem Gesichtsbereich weisen geringe Verformbarkeit und ein hohes Maß an individueller Form- und Krümmungsänderung auf. Die roten Punkte zeigen die drei Fiducials, die grünen Punkte stellen die Magnetspulen dar. Insgesamt ergeben sich so 53 Punkte.*

Die durchgeführten Arbeiten konnten zu einer wesentlichen Verbesserung der MEG-MRT-Koregistrierung führen. Die Aussagekraft im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik wird damit deutlich erhöht, da mit der etablierten Software eine genaue Zuordnung der ermittelten MEG-Aktivitäten an die anatomischen Strukturen erfolgen kann. Die zusätzlich durchgeführten Simulationen mit verschiedenen Algorithmen zeigten dabei die Vorteile der wesentlich schnelleren Quaternion-Methode. Bei Ermittlungen des absoluten Minimums unter Ausnutzung automatisch generierter Startwerte führt die Methode zu einem erheblichen Zeitgewinn. Da die vorherige Methode auf der Zuordnung drei anatomisch markanter Punkte im 2D-Schichtenbild beruhte, war ein hohes Maß an Erfahrung und Einarbeitung notwendig, die Punkte auf visueller Basis zuzuordnen. Das hier vorgestellte Verfahren kann eine Koregistrierung in weniger als einer Minute verwirklichen, ohne daß genaue Kenntnisse der Anatomie oder Erfahrungen in der visuellen Beurteilung von 2D-Schichtensätzen notwendig sind.

Kapitel 3

MEG-Probandenstudien

In diesem Kapitel wird vorgestellt, welche Optimierungen und Studien, samt ihren Auswertestrategien, durchgeführt wurden, die zu einem Aufbau von taktiler Stimulation im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik führen. Dabei wird zunächst auf die Grundlagen somatosensibler Hirnaktivität eingegangen. Weiterhin werden die notwendigen Schritte aufgeführt, die zu einer Optimierung einer taktilen Stimulationseinheit durchgeführt werden mußten. Anschließend wird auf Probandenstudien eingegangen. Das Kapitel soll somit die Frage klären, ob und inwieweit eine taktile Stimulation für zukünftige Messungen für den klinischen Routineeinsatz in Frage kommt.

3.1 Physiologische Grundlagen somatosensorisch evozierter Aktivität

Das somatosensorische System läßt sich in vier Arten der Wahrnehmung aufteilen: a) Tastsinn b) Propriozeption c) Schmerzwahrnehmung und d) Temperatursinn. Mit dem Tastsinn wird die Struktur von Objekten und deren Bewegung über die Haut wahrgenommen, während die Propriozeption Informationen über die Stellung der Körpergliedmaßen und des Körpers im Raum liefert.

Unter dem Anatomen Korbinian Brodmann [9] entwickelte sich Anfang des 20. Jahrhunderts eine neue Schule der Kennzeichnung kortikaler Felder. Ihre Vertreter versuchten, anhand charakteristischer Anordnung von Zellen und zytoarchitektonischer Strukturen die Bereiche des Kortex zu unterscheiden. Mit dieser Methode beschrieb Brodmann 1909 insgesamt 52 Areale der menschlichen Großhirnrinde, deren Bezeichnungen als *Area 1, ..., 52* auch heute noch gelten. (Siehe Abb. 3.1) Für das somatosensorische System sind hierbei die Area 1-3, 5 und 7, und, obwohl zum primären motorischen Kortex gehörig, die Area 4 von großer Bedeutung. In den 30er und 40er Jahren wurden diese Kortexareale von Woolsley und Fair-

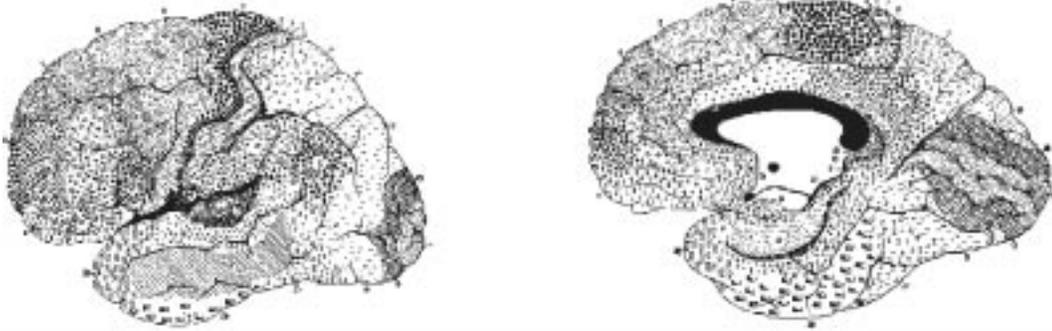


Abbildung 3.1: Unterteilung des menschlichen Gehirns anhand charakteristischer Anordnung von Zellen und zytoarchitektonischer Strukturen (aus [62]).

mann intensiv an Affen untersucht [114]. Sie stellten dabei, entsprechend der Repräsentation der Körperoberfläche eine funktionelle Kartographie auf dem Gyrus Postcentralis auf. Die Neurochirurgen Penfield und Boldrey [81][82] entdeckten ähnliche Repräsentationen im menschlichen Gyrus postcentralis, als sie Patienten mit Epilepsie und Hirnschädigungen untersuchten. Durch direkte Stimulation des somatosensorischen Kortex konnte somit eine somatotopische Gliederung der Körperrepräsentation aufgestellt werden, die im Laufe der Jahre immer weiter präzisiert wurde.

Die grundsätzlichen Ergebnisse sind in Abb. 3.2 dargestellt. Dabei fällt auf, daß bei dieser als *Homunculus* bezeichneten Kartographie die Größe des Repräsentationsareals nicht der Größe der entsprechenden Gliedmaßen entspricht, sondern vielmehr der Dichte der vorhandenen Tastrezeptoren in der Körperregion. Entsprechend groß fallen somit z.B. die Bereiche der Finger, speziell Daumen, oder der Lippe aus. Allerdings hat man heute das Modell eines absolut fixen sensorischen Homunculus verlassen. Vielmehr geht man von mehreren, analog organisierten und an spezifische sensorische Inputs gebundene Topographien aus. Weiterhin gibt es Reorganisationseffekte („Plastizität“) nach Schädigung der somatosensorischen Areale [26] bzw. Veränderungen bei Versuchen mit kurzzeitiger Lokalanästhesie der angrenzenden Repräsentationsareale [14], welche zusätzlich klarmachen, daß das Modell eines fixen Homunculus nicht gültig sein kann.

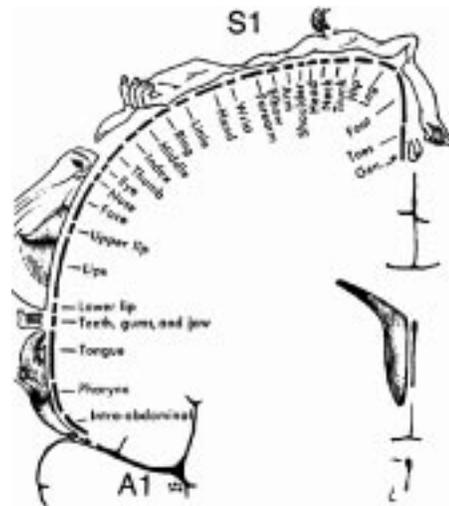


Abbildung 3.2: Repräsentation der Körperwahrnehmung entlang des somatosensorischen Kortex (aus [62]).

Das somatosensorische System enthält primäre Rezeptorneurone in der Haut, den Gelenkbändern und den Muskeln, welche eine Reizinformation in eine neurale Information transformieren. Zwischen diesen primären Neuronen und denen des somatosensorischen Kortex gibt es mehrere synaptische Überleitungsstationen. Die erste Station liegt zwischen den zentralen Fortsätzen der Neuronen der Spinalganglien und den Neuronen verschiedener Nuclei in der Medulla oblongata¹. Die Axone dieser Neurone kreuzen auf die kontralaterale Körperseite und ziehen zum Nucleus ventralis posterior des Thalamus. Vom Thalamus ausgehend ziehen sich afferente Fasern in bestimmte Bereiche des Gyrus postcentralis. Dieses Gebiet wird als primärer somatosensorischer Kortex (S-I) bezeichnet (siehe Abb.3.3).

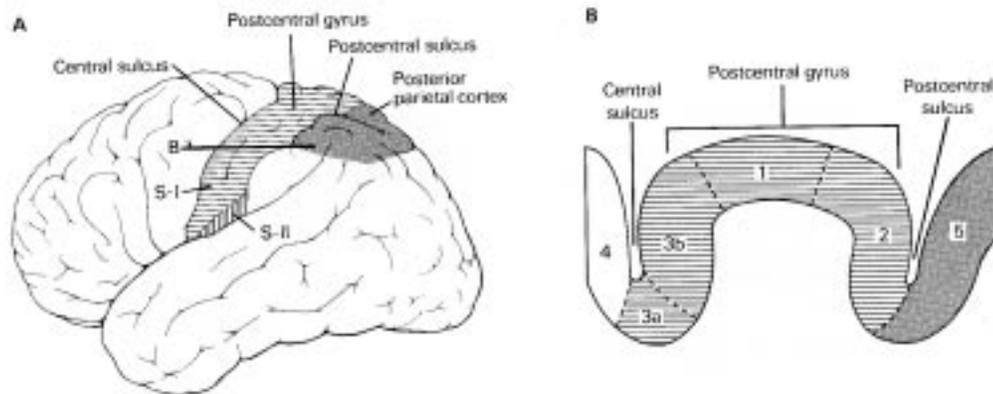


Abbildung 3.3: Zytoarchitektonische Areale des somatosensorischen Kortex (aus [62]).

Der Gyrus postcentralis unterteilt sich zytoarchitektonisch in 3 Gebiete [73]: Brodmann's Area 1, 2 und 3, wobei Area 3 weiter in 3a und 3b unterteilt wird. Die unterschiedlichen Areae sind in die Informationsverarbeitung verschiedener somatosensorischer Afferenzen involviert. Area 1 empfängt Informationen vor allem von den schnell adaptierenden Hautrezeptoren. In Area 2 werden propriozeptive Afferenzen dekodiert. Informationen von den sogenannten tiefen Muskeldehnungsrezeptoren empfängt Area 3a. Die wichtigste Region zur Verarbeitung somatosensorischer Reize ist die Area 3b. Sie bezieht ihren Input sowohl von den schnell als auch den langsam adaptierenden Rezeptoren. Die jeweiligen Areale sind, wie aus Abb. 3.4 ersichtlich, wiederum in verschiedene Schichten aufgeteilt, welche in andere Hirnbereiche projizieren.

Während aus Schicht 5 und 6 Efferenzen zum Thalamus, Hirnstamm und Rückenmark laufen, entspringt der hauptsächliche Output der S-I Region den Schichten 2 und 3 [73]. Von dort ziehen Fasern zum sekundären somatosensorischen Assoziationfeld, auch S-II genannt (siehe Abb. 3.3). Andere wiederum projizieren zum

¹Verlängertes Rückenmark

primären motorischen Kortex (Brodmann's Area 4) sowie zum hinteren, parietalen Assoziationskortex (Brodmann's Area 5), welcher i.d.R. als PPC (Posterior Parietal Cortex) bezeichnet wird. Aus dem S-I Gebiet entspringen auch Fasern, die über das Corpus Callosum zur Gegenseite kreuzen und somit in die ipsilateralen Gebiete der S-I projizieren [63].

Zur spezifischen Reizung somatosensorisch evozierter Potentiale/Felder (SEP/SEF) stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Die Reizung kann entweder durch elektrische Anregung einzelner Nerven, wie z.B. Nervus medianus, Nervus tibialis oder Nervus trigeminus erfolgen, oder durch taktile Stimulation einzelner Körperregionen, wie z.B. Daumen, Zeigefinger oder Lippe. Die elektrische Reizung der Nervenbahnen ist eine weit etablierte Untersuchungsmethode in der klinisch-neurologischen Diagnostik, wie z.B. bei Verdacht auf Störungen somatosensibler Leitungsbahnen. Sie bietet den Vorteil großer Genauigkeit und Stabilität, erlaubt jedoch i.d.R. nicht die genauere Unterteilung einer spezifischen Körperregion, da die Nervenbahnen physiologisch für die Versorgung eines ausgedehnten Bereiches zuständig sind.

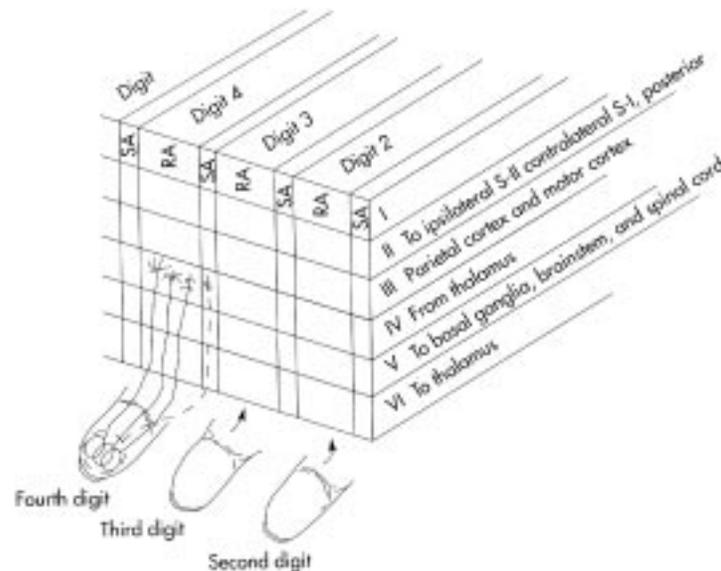


Abbildung 3.4: *Intrakortikale Organisationsstruktur von Brodmann's Area 3b. Die horizontalen Lagen empfangen Information aus bestimmten Regionen, bzw. projizieren in weitere Regionen (aus [62]).*

Zur Untersuchung dieser elektrisch reizkorrelierten Antworten existiert eine Vielzahl von Veröffentlichungen, die sich sowohl mit den anatomischen und physiologischen Grundlagen der Entstehung der verschiedenen Komponenten der Signale beschäftigen, als auch mit ihrer Möglichkeit zur Nutzung für eine prächirurgische Diagnostik. So untersuchte Allison 1961 schon in Probandenstudien mittels EEG die SEP von Medianusreizungen sehr genau hinsichtlich ihrer Ver-

laufsform, Latenz und möglichen Entstehungsorten im menschlichen Kortex [2]. Spätere Studien befassen sich mit Untersuchungen zu spezielleren Problemen der SEP/SEF, wie z.B. möglicher Entstehungsorte bestimmter Komponenten [12][13][17][95][66][68], Einfluß von Stimulusrate auf Signalstärke [43][74], Asymmetrien bei interhemisphärischem Vergleich [15][89] oder Reorganisation des somatosensiblen Systems bei temporären oder kompletten Ausfallserscheinungen einzelner Körperregionen [14][26]. Im Hinblick auf prächirurgische Untersuchungen von Tumorpatienten wurden erste Ergebnisse mittels Auswertung der SEP elektrischer Reizung von Buchner [11] und mittels Auswertung der SEF von Gallen [32] und Ganslandt [36] veröffentlicht.

Der große Nachteil elektrischer Stimulation im Gesichtsbereich liegt in der starken Einstreuung von Artefakten, die sich mit den frühen Komponenten der SEF überlagern und somit eine Auswertung unmöglich machen können. Hinzu kommt, daß diese Art der Stimulation eine Vielzahl von Rezeptoren anregt, die zu unterschiedlichen Modalitäten der Wahrnehmung gehören, so daß die Messung einer einzelnen Modalität nicht möglich ist. Ein weiterer Nachteil der elektrischen Stimulation liegt darin, daß diese Art der Reizung teilweise als schmerzhaft empfunden wird, was einerseits mit höchstmöglichem Patientenkomfort nicht vereinbar ist, zum anderen, insbesondere bei Kindern, Bewegungen des Kopfes innerhalb des Dewars verursachen kann (siehe Kapitel 2).

Die Ermittlung evozierter Felder über taktile Stimulation ist noch keine etablierte Untersuchungsmethode. An der grundsätzlichen Durchführbarkeit wird immer noch gearbeitet. Im Gegensatz zu elektrischen Reizen liefert die taktile Stimulation eine physiologischere Antwort im funktionalen Areal, da bei einer Reizung die Mechanorezeptoren der Haut selektiv aktiviert werden und somit eine natürliche Wahrnehmung ohne Unbehagen oder Schmerzempfinden verursacht wird.

Zur taktilen Reizung stehen zwei grundsätzliche Verfahren zur Auswahl. So stellte Hashimoto [47] erste Untersuchungen im MEG von taktiler Stimulation vor, bei denen über ein Schlauchsystem kurze Luftdruckimpulse („airpuffs“) direkt auf die Haut übertragen wurden. Das gleiche System der Stimulation wurde von Forss [27][30] intensiv zu direkten Vergleichsstudien von elektrischen und taktilen evozierten Feldern der Handregion genutzt. Hoshiyama [52] nutzte die gleiche Art der Stimulation für Untersuchungen evozierter Felder im Kopfbereich.

Bei der zweiten Möglichkeit der taktilen Stimulation werden Druckluftimpulse auf eine bewegliche Membran mit einem Durchmesser von etwa 1 cm appliziert. Die Membran erzeugt auf der Hautoberfläche einen leichten Druck. Untersuchungen der Lokalisationsgenauigkeit von Wiederholungsmessungen solch taktiler Stimulation wurden von Gallen [33] über einen längeren Zeitraum an einer Person durchgeführt. In weiteren Studien wurde dabei die Lokalisation mit intraoperativen Lokalisationen an Patienten verglichen [34][35]. Die gleiche Art der Stimulation wurde von Nakamura [78] genutzt, um mit Hilfe von Stimulationen im gesamten Körperbereich den primären, somatosensorischen Kortex zu erfassen. Dabei

zeigte sich jedoch auch, daß diese Art der Stimulation für viele Körperbereiche sich zunächst als zu schwach herausstellte, um mit hinreichender Genauigkeit Lokalisationen in S-I zu ermitteln, da in der Studie nur für einen Probanden die entsprechende Repräsentation der verschiedenen Körperbereiche im postzentralen Gyrus klar und deutlich ausgemacht werden konnten.

Die meisten dieser Studien befassen sich jedoch mehr oder minder mit der elementaren Durchführbarkeit dieser Stimulationsart und versuchen grundsätzliche Fragen der Entstehung sowohl der frühen als auch der späten Komponenten zu klären. Weitere Studien zielen auf die Untersuchung der Auswirkung von *zusätzlicher* taktiler Stimulation an bestimmten Körperbereichen auf die Signale der elektrischen Reizung afferenter Nervenbahnen, wobei die taktile Reizung somit als Modulationsparameter genutzt wird [98][99][61].

Somatosensorisch evozierte Aktivität wird mittels vielfach wiederholter Reizung der entsprechenden Körperregion ausgelöst. Die gemessenen Signale werden nach ausreichender Anzahl von Stimuli gemittelt. Ziel dieser Mittelungen ist das Eliminieren von Hintergrundaktivität, die als stochastisch verteilt angenommen wird und in der Größenordnung von etwa 500 fT/cm liegt. Dagegen liegen die zu extrahierenden Nutzsignale der SEF bei ca. 50-100 fT/cm. Das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (S/R-Verhältnis) verbessert sich mit zunehmender Anzahl N der applizierten Reize gemäß der Signaltheorie mit \sqrt{N} . Es ist jedoch hervorzuheben, daß bei evozierten Signalen allein eine höhere Anzahl N von Reizen nicht automatisch zu einem besseren S/R-Verhältnis führt, da die Größe des Interstimulus-Intervalls (Zeitraum zwischen zwei applizierten Reizen, kurz : ISI) ebenfalls eine bedeutende Rolle spielt. So konnten Studien von Allison, Hari, Maugiere und Tezner [2][43][74][104] zeigen, daß bei zunehmendem ISI für die meisten Komponenten der evozierten Signale bei gleicher Anzahl N von Reizen eine starke Signalerhöhung stattfindet.

Wird der ISI kleiner als der Zeitraum gewählt, in dem deutliche Signale zu erwarten sind, so fallen späte Komponenten schon in den Zeitraum der Signalantwort des nächsten dargebotenen Reizes und es können ungewollte Überlagerungs- oder Drifteffekte des Signals auftreten. Das Problem läßt sich jedoch umgehen, indem der zeitliche Abstand zweier applizierter Reize nicht absolut gleichmäßig, sondern über einen Toleranzraum randomisiert dargestellt wird.

Man unterscheidet bei der Handregion frühe (bis ca. 60 ms) und späte (bis ca. 500 ms) Komponenten der somatosensorischen Signale. Die Lokalisation der Generatoren der frühen SEP/SEF wird immer noch kontrovers diskutiert. Übereinstimmung herrscht darin, daß die erste Komponente, welche nach ca. 20 ms erscheint (N20), im primären somatosensorischen Kortex in Brodmann's Area 3b lokalisiert [12][13][17][95][66][68]. Untersuchungen an der ca. 10 ms später auftretenden Komponente (P30) liefern jedoch unterschiedliche Ergebnisse². Während

²Zwischen diesen beiden Komponenten existiert eine weitere Komponente, die sogenannte

Buchner und Scherg in ihren Untersuchungen zeigten, daß die Ergebnisse der Lokalisation eher zu den gleichen Generatoren der N20-Komponente, nämlich in der Area 3b führen und somit im postzentralen Gyrus anzusiedeln sind [12][13][95], vermutet Kawamura in einer Studie mit 22 Probanden den Ursprung der Komponente in der dem präzentralen Motorkortex zugehörigen Area 4 [66] (siehe Abb. 3.3). Studien von Kristeva-Feige, bei denen versucht wurde, sowohl somatosensible als auch motorische Kortexfunktionen zu messen, deuten wiederum auf eine postzentrale Lokalisation der P30-Komponente hin [68]. Kakigi konnte zeigen, daß eine Schwächung der Komponente auftritt, wenn die stimulierte Region simultan bewegt wird (Gating Effekt) [60]. Weiterhin treten Abschwächungen der P30-Komponente bei Patienten mit motorischen Störungen wie etwa Chorea-Huntington-Syndrom auf, wohingegen Verstärkungen bei Patienten mit Dystonien vorkommen [105][87]. Die Frage des physiologischen Ursprungs dieser Komponente ist noch nicht abschließend geklärt.

3.2 Optimierung einer taktilen Stimulationseinheit für somatosensible Reizung

Da es im Gegensatz zur elektrischen Reizung von Medianus- und/oder Tibialisnerv keine (bzw. nur extrem teure) kommerziellen Stimulationseinheiten zur somatosensiblen Reizung mit Druckluft gibt, muß eine solche Einheit selbst entwickelt werden. Die grundlegenden Komponenten waren zu Beginn der Doktorarbeit im Institut vorhanden, mußten allerdings noch auf maximale Signalamplitude, minimale Übertragungszeit, zeitliche Exaktheit und funktionelle Anwendbarkeit überprüft und optimiert werden. Die zugehörigen Bestandteile einer taktilen Stimulationseinheit sind in Abb. 3.5 dargestellt. Über den Steuer-PC (1) werden in beliebig vorgebar Weise 5V Triggerimpulse mit einer Länge von 20ms an die Relaischnittstelle (2) weitergeleitet. Die Relaischnittstelle ist mit den Magnetventilen (4) verbunden und steuert deren Versorgung. Da die Magnetventile Steuerungsflanken von 24V benötigen, transformiert die Relaischnittstelle die ankommenden 5V- in 24V-Impulse. Hier kann über Potentiometer die Länge der Triggerimpulse, welche wiederum die Gesamtöffnungszeiten der Magnetventile bestimmen, festgelegt werden. Die Magnetventile (FESTO, Karlsruhe) werden von einem herkömmlichen Druckluftanschluß (3) versorgt. Diese Ventile müssen außerhalb der Abschirmkabine platziert werden, da sie sonst magnetische Störfelder innerhalb der Kabine hervorrufen. Der Druckluftimpuls wird durch eine Zuleitung (5) der magnetischen Abschirmkammer über Schläuche (6) zu speziellen

P22. Diese Komponente wird i.d.R im MEG nicht oder nur sehr schwach gemessen, da sie eine radiale Orientierung aufweist [17][95]. Wie in Anhang A erläutert, lassen sich solche kortikalen Aktivitäten mit dem MEG nur schwer messen. Im EEG dagegen kann diese Komponente durchaus wahrgenommen werden.

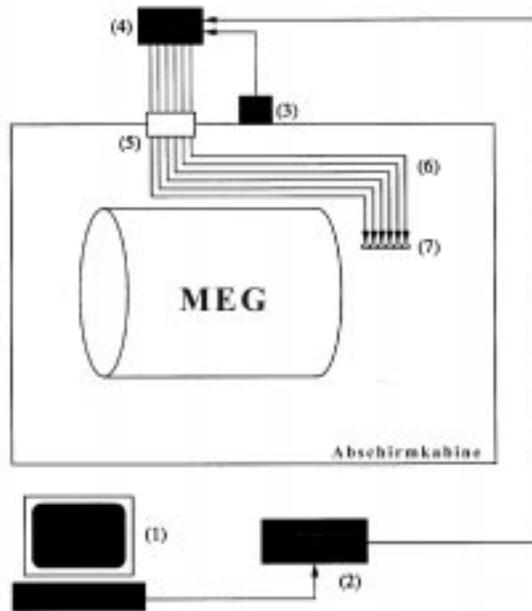


Abbildung 3.5: *Prinzipieller Aufbau einer taktilen Stimulationseinheit.*

Lippen- oder Fingerclips geführt.

Um möglichst impulsförmige Druckverläufe innerhalb des Schlauchsystems und an den Applikatoren zu erhalten, werden die Magnetventile pro Puls so eingestellt, daß sie sich für ca. 15 ms öffnen. Geringere Durchlaßzeiten ergeben deutliche Pulsverringierungen.

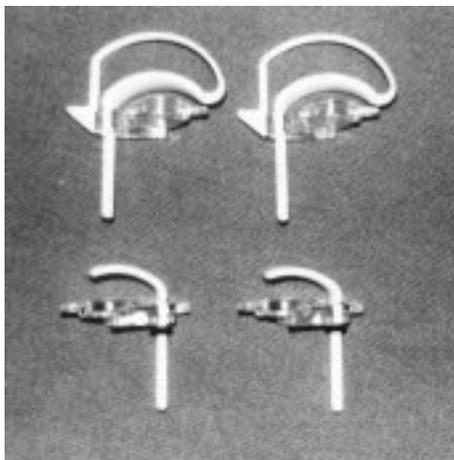


Abbildung 3.6: *Verschiedene Druckluftmembrane zur Übertragung taktiler Reize auf die Haut.*

Da die Magnetventile, laut Hersteller, eine Öffnungszeit von ca. 4 ms und eine Verschlusszeit von ca. 6-8 ms aufweisen, liegt die Durchlaßzeit im benötigten Bereich von Öffnungs- und Schließzeit. Somit kann sich bei zu kurzen Zeiten im Schlauchsystem kein maximaler Druck aufbauen. Längere Durchlaßzeiten führen zu einem Verschmieren der Pulse und können die entsprechende Hautregion nicht mehr auf die Art stimulieren, daß ein kurzzeitiger Druckunterschied wahrgenommen wird. Die Druckluftmembrane (BTI, Finnland) übertragen durch Auf- und Abschwellen der Membran einen Druck auf die zu untersuchende Hautregion (siehe Abb. 3.6). Trotz Verwendung spezieller Druckluftschläuche kommt es mit zunehmender Schlauchlänge zu unscharfen Druckluft-

pulsen. Entsprechend dem Lambert-Beerschen Dämpfungsgesetz

$$S \sim S_0 e^{-\alpha X} \quad (3.1)$$

ist mit zunehmender Schlauchlänge X mit einem exponentiellen Abfall des Drucksignals S zu rechnen, wobei S_0 die ursprüngliche Signalintensität und α den Dämpfungskoeffizienten darstellt. Um die oben dargestellten physikalischen Zusammenhänge zu verifizieren, wurde der funktionelle Zusammenhang zwischen Schlauchlänge und Drucksignal experimentell ermittelt. Zur quantitativen Erfassung der Druckwerte wurde ein Differenzdrucksensor verwendet (SENSYM P2, USA), der an das Ende des Schlauches angeschlossen wurde. Die entsprechenden Differenzdrucksignale werden als Spannungsimpulse ausgegeben und können somit wie ein EEG-Signal aufgezeichnet und mit entsprechender EEG/MEG-Auswertesoftware (FOCUS, Megis Software GmbH, Prof. Dr. Scherg, München) ausgewertet werden. Da der Drucksensor in dem betrachteten Druckbereich linear arbeitet (ermittelter Regressionskoeffizient der Geraden: 0.984, bei Messungen von anliegendem Druck und gemessener Spannung), wurden die Werte der Druckamplituden direkt als Spannungswerte übernommen und in μV aufgetragen. Die Schlauchlänge wurde für die Messungen dabei mit 14.3 m beginnend

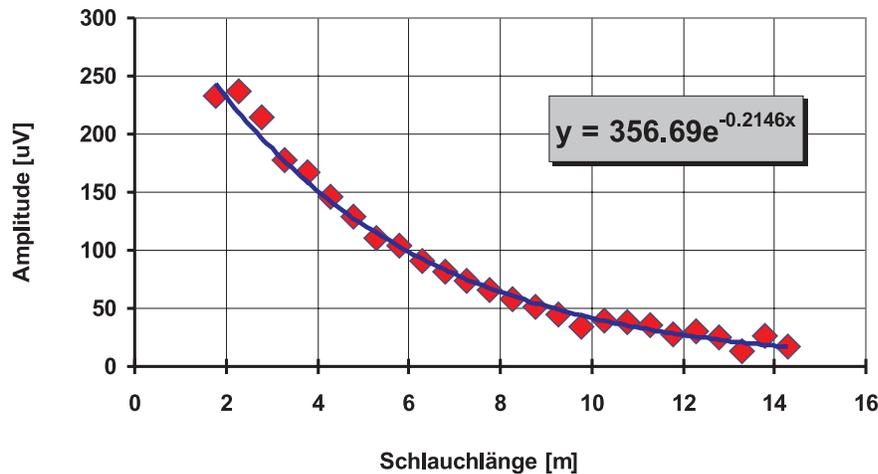


Abbildung 3.7: Zusammenhang von Schlauchlänge und Druckamplitude. Die Kurve stellt die angenäherte e -Funktion aus den gemessenen Datenpunkten dar.

in 0.5 m - Schritten bis auf 1.8 m reduziert. Für alle Schlauchlängen wurden die Größen maximale Druckamplitude, Peakzeit und Gesamtzeit bei einem anliegenden Druck an den Ventilen von 3 bar ermittelt. Als Peakzeit wurde dabei die Zeit definiert, die der Druckverlauf von Beginn der Kurve bis zum Erreichen der maximalen Amplitude benötigt. Entsprechend wurde für die Gesamtzeit die Zeitspanne definiert, die vom Beginn der Kurve bis zum kompletten Abklingen des

Drucksignals gebraucht wird. Die Ergebnisse für die Abhängigkeit der maximalen Amplitude sind in Abb. 3.7 aufgetragen. Deutlich ist der exponentielle Verlauf der Abnahme der Druckamplitude zu sehen. Bei einer Schlauchlänge von 5 m liegt der Druckabfall der Amplitude schon bei 50% im Vergleich zur Druckamplitude bei ca. 2 m. In Abb. 3.8 sind die Kurvenverläufe von Peakzeit (Rauten) und Gesamtzeit (Dreiecke) über der Schlauchlänge als Parameter aufgetragen. Beim ersten Vergleich der beiden Kurven fällt auf, daß die Peakzeit nicht so stark abhängig von der Schlauchlänge ist wie die Gesamtzeit. Bei einer Schlauchlänge von 14.3 m liegt sie bei einem Wert von 38 ms und fällt bis auf einen Wert von 11 ms bei 1.8 m ab. Im Gegensatz dazu erweist sich die Kurve der Gesamtzeit als wesentlich stärker abhängig von der Schlauchlänge. Während bei sehr großen Schlauchlängen L ($14.3 \text{ m} > L > 12.3 \text{ m}$) der Wert bei ca. 370 ms liegt, sinkt er im weiteren Verlauf auf einen Wert von ca. 75 ms bei $L = 1.8 \text{ m}$. Die minimale Schlauchlänge, welche realisiert werden kann, beträgt 3.15 m (6.35 m vor den durchgeführten Optimierungen). Kürzere Schlauchlängen sind nicht möglich, da sonst die Schläuche samt Reizapplikatoren nicht mehr bis an die Lippe geführt werden können. Damit beträgt die Peakzeit 13 ms, die Gesamtzeit 105 ms.

Eine wichtige zu ermittelnde Größe stellt die Verzögerungszeit dar. Dies ist die Zeit, welche der Druckimpuls benötigt, um vom Ventil bis an den Applikator zu gelangen. Da die Latenz von somatosensibel evozierten Potentialen ein wichtiges Kriterium zur Erkennung der verschiedenen Komponenten ist, stellte es sich als unerlässlich heraus, die exakten Verzögerungszeiten der einzelnen Ventile zu ermitteln. Nach einfachem Anbringen eines leicht magnetischen Metalls (z.B. Büroklammer) auf die Druckluftapplikatoren und anschließendem Messen der MEG-Signale können die Verzögerungszeiten leicht ermittelt werden. Sie ergeben sich zu:

Ventil 1: 31 ms

Ventil 2: 34 ms

Ventil 3: 35 ms

Ventil 4: 32 ms

Aufgrund von unterschiedlichen Toleranzen sind die elektrischen Bauteile nicht einheitlich. Es ist zwar grundsätzlich möglich, die Verzögerungszeiten durch entsprechendes Verkürzen der Schlauchlängen zu vereinheitlichen, allerdings können dann größere Amplitudenunterschiede auftreten. Die derzeitige Schlauchlänge beträgt 3.15 m. Mit den ermittelten Verzögerungszeiten ergibt sich somit eine Druckluftgeschwindigkeit innerhalb des Schlauches von ca. 9.5 cm/ms. Um alle Verzögerungszeiten zu vereinheitlichen, wäre somit ein Zeitverlust von 4 ms zu überbrücken. Dies ergäbe eine Kürzung von ca. 38 cm eines Schlauches. Aufgrund der exponentiellen Abhängigkeit der Amplitude können somit Amplitudenunterschiede bis zu etwa 9-10 % auftreten. Da auch hier wieder unvermeidliche Toleranzen mitzubersichtigen sind, ist es sinnvoller, eine einheitliche Schlauchlänge

für alle Kanäle zu wählen, um somit nahezu einheitliche Amplituden an den Reizmembranen zu gewährleisten.

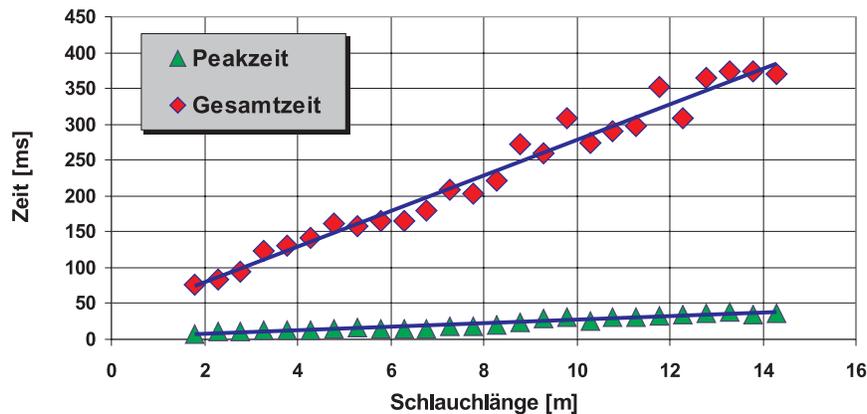


Abbildung 3.8: Zusammenhang zwischen Schlauchlänge und charakteristischen Zeiten bei Druckluftstimulation; Peakzeit: Anstiegszeit der Druckluftkurve, Gesamtzeit: komplette Zeit vom Anstieg bis Abfall der Druckluftkurve.

Die Untersuchungen zeigen somit, daß eine sorgfältige Betrachtung der Parameter Schlauchlänge und Ventildurchlaßzeit notwendig ist, um eine optimale Impulsantwort an den Reizapplikatoren zu gewährleisten. Obwohl Hashimoto [47] in seiner Studie zur Untersuchung von taktiler Stimulation den direkten Luftdruck („airpuff“) benutzt, zeigen seine Studien einen direkten Zusammenhang von äußerem Druck und Signalstärke von taktilen Reizen.

Während jedoch der Schlauch i.a. als so kurz wie möglich gewählt werden sollte, hängt die Einstellung der Ventildurchlaßzeit von den Öffnungs- und Schließzeiten der gewählten Ventile ab. Obwohl eine weitere Verkürzung der charakteristischen Ventilzeiten wünschenswert ist, sind diesen Werten doch Grenzen gesetzt, da das Öffnen und Schließen von Druckluftventilen auf mechanischen Eigenschaften basiert und somit immer endliche Werte im ms-Bereich aufweisen wird. Daher ist eher zu überlegen, ob eine weitere Optimierung der Impulse gewonnen werden könnte, indem die Ventile magnetisch abgeschirmt und direkt in der MEG-Kabine untergebracht werden. Somit wäre eine weitere Verkürzung der Schlauchlänge um etwa 2.0 m möglich, so daß sowohl die Druckamplitude maximal wird, als auch die Gesamtzeit der Pulsübertragung in den Bereich der charakteristischen Zeiten der Ventile kommt.

3.3 SEF-Messungen an Probanden

Ziel der Probandenstudien ist, zu evaluieren, ob die Messungen ereigniskorrelierter, somatosensibler MEG-Signale mit Hilfe von taktilen Reizungen es erlauben, im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik eine genaue Bestimmung der zugrundeliegenden kortikalen Hirnfunktionen vorzunehmen. Dabei muß jedoch beachtet werden, daß solche Messungen nicht nur auf die statistisch erfaßbaren Werte hin untersucht und optimiert werden, sondern sich hinsichtlich zeitlicher Durchführbarkeit und Patientenkomfort im klinischen Alltag ebenfalls bewähren müssen. So ist leicht verständlich, daß die Applikation von somatosensiblen Reizen, seien sie elektrisch oder taktil, über mehrere Stunden *theoretisch* zu einem optimalen Signal führen würde. Praktisch gesehen jedoch sind solche Messungen weder an Probanden noch an Patienten durchzuführen. Auch würde die Datenaquisition die schnell anfallende Datenmenge nicht mehr bewältigen können. Jedoch auch bei wesentlich kürzeren Messungen zeigt die Erfahrung aus anderen MEG-Projekten, daß es vielen Probanden schwerfällt, aufgrund der sitzenden Position ohne wirkliche Kopffixierung den Kopf über mehr als 10 min absolut still zu halten. Der zeitliche Rahmen einer einzelnen MEG-Messung sollte also diesen Zeitraum nicht übersteigen, sondern möglichst noch darunter liegen. Erforderlich ist also die Entwicklung von Stimulationsparadigmen und entsprechenden Auswertestrategien, welche in möglichst kurzer Zeit eine optimale und reproduzierbare Kartographie der zugrundeliegenden Hirnaktivität erlauben.

Wie in der Einleitung schon beschrieben, besteht bei neurochirurgischen bzw. neuroradiologischen Eingriffen zur Behandlung von Tumoren in der Zentralregion das Risiko, wichtige Hirnfunktionen irreversibel zu schädigen, da es durch eventuelle Raumforderungen des Tumors zu Verschiebungen der Hirnsubstanz kommen kann. Somit ist eine rein visuelle Beurteilung typischer anatomischer Markierungspunkte nicht mehr möglich. Ziel der Studien ist daher in erster Linie die Erkennung des Sulcus centralis, bzw. des Gyrus postcentralis, um somit dem Neurochirurgen objektiv meßbare Kriterien zur räumlichen Orientierung und weiteren Therapieplanung zur Verfügung zu stellen.

Zur objektiven Beurteilung der Messungsauswertungen stehen mehrere Kriterien zur Verfügung, welche Aussagen über Qualität und Genauigkeit erlauben. Als erstes Kriterium ist dabei die *Restvarianz* (RV) zu nennen. Sie gibt Auskunft darüber, wie gut das berechnete Modell die gemessenen Daten erklärt. So bedeutet ein Wert von z.B. 20% RV, daß 80 Prozent der Daten in einem gewählten Zeitraum erklärt werden, 20 Prozent der Daten durch das vorhandene Modell jedoch nicht gedeutet werden können (Residuum). Es ist dabei wichtig anzumerken, daß das Residuum durch mehrere Ursachen zustande kommen kann. Zum einen kann ein zu geringes S/R-Verhältnis vorliegen. Sind die Signale zu schwach, besteht das Signal in erster Linie aus Hintergrundrauschen. Es ist jedoch auch möglich, daß dem gemessenen Signal mehrere, räumlich weit getrennte, jedoch zeitlich syn-

chrone Hirnaktivitäten zugrunde liegen. Wählt man daher für den Lösungsraum nur eine mögliche Quelle, kann diese nicht beide Aktivitäten erklären, wie schon in Abschnitt 1.6.2 erläutert wurde. Es ist also bei den Auswertestrategien darauf zu achten, durch a priori Information nur die Signale auszuwerten, bei denen es gesichert ist, daß zu dem Zeitpunkt nur eine kortikale Aktivierung vorliegt, bzw. falls mehrere Aktivierungen vorliegen, diese jedoch auf einen sehr kleinen, für die Untersuchungen relevanten Teil beschränkt sind, so daß sie zusammengefaßt werden dürfen³.

Als nächstes Kriterium ist die Reproduzierbarkeit der Dipollokalisierung bei Wiederholungsmessungen zu nennen. Sie stellt eines der wichtigsten Kriterien zur Qualitätsbewertung der vorhandenen Messung dar. Streuen die ermittelten Lokalisationen zweier Messungen in hohem Maße, ist keine gesicherte Aussage über *ein* Aktivitätszentrum zu machen und die Messung ist, im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik, zu verwerfen. Dabei muß jedoch auch hier zwischen mathematischen Ansprüchen und chirurgischen Anforderungen unterschieden werden. Während meßtechnisch natürlich eine Abweichung von 0 mm ein wünschenswertes Ziel darstellt, ergeben Gespräche mit Neurochirurgen (Jeff Lewine, Salt Lake City, USA), daß Abweichungen mit einem Fehlerradius von ca. 4-5 mm als gute Messungen für eine prächirurgische Diagnostik bewertet werden, da viele Therapien selbst in ihrer Genauigkeit über einem solchen Fehlerradius liegen. So erfolgt z.B. während der Operation durch die Schädeltrepanation und das Freipräparieren der Dura mater ein sogenannter „Brain Shift“, d.h., daß das Hirngewebe aufgrund neuer Verhältnisse sich im Schädelraum verschiebt und somit präoperatives Bild und intraoperative Verhältnisse nicht mehr übereinstimmen.

Ein weiteres Kriterium der Lokalisationsstabilität ist die Abweichung von Messungen, die mit verschiedenen Filtereinstellungen ausgewertet werden. Eine falsche Filterung der Signale kann zu falschen Latenzen und auch Mißlokalisierungen führen. Auf dieses Problem wurde schon 1982 von Scherg [92] und 1984 von Elton und Scherg [24] hingewiesen. Dies wird in Abb. 3.9 a-f verdeutlicht. Das Originalsignal besteht aus einer simulierten halbformigen Sinuswelle und ist in Abb. 3.9 a dargestellt, wobei hier 122 Kanäle übereinander geplottet wurden. Der Beginn des Signals ist als senkrechter Strich dargestellt. In den folgenden Abbildungen zeigt diese Markierung weiterhin den ursprünglichen Signalbeginn.

³Es ist anzumerken, daß die RV kein absolut vergleichbares Maß ist, sondern von der Meßapparatur abhängt. So bestehen die MEG-Geräte älterer Versionen i.d.R. aus ca. 35-45 Kanälen, welche räumlich sehr eng aneinanderliegen und eine Gesamtfläche von ca. 20-25 cm Durchmesser einnehmen. Für Messungen wird der Dewar dann lokal an die zu untersuchende Kopfregion positioniert. Somit sind zwar keine Ganzkopfmessungen möglich, jedoch erfaßt ein Großteil der vorhandenen Kanäle das zu messende Signal. Bei einem 122-Kanal Ganzkopfsystem, welches in Heidelberg zur Verfügung steht, erfaßt jedoch ein kleinerer Teil der Kanäle das zu untersuchende Areal. Das physikalische Modell (äquivalenter Stromdipol) zum entsprechenden Signal bei solch einem System muß also auch das erfaßte Rauschen auf den Zusatzkanälen erklären, was somit zu einer Vergrößerung der RV führen kann.

In Abb. 3.9 b wird ein 5 Hz Hochpaß, in Abb. 3.9 c ein 10 Hz Hochpaß, beide jeweils Zero Phase mit 6 dB/oct verwendet. Deutlich ist zu sehen, daß das Originalsignal schwächer und Energie nach vorne und hinten verschoben wird, so daß der Eindruck von verschiedenen Komponenten entstehen kann. Abbildungen 3.9 d und e zeigen ein vorwärts gefiltertes Signal mit 5 bzw. 10 Hz Hochpaß-Filter (6 dB/oct). Auch hier erfolgt eine Schwächung der ursprünglichen Komponente, wobei jedoch die Energieverschiebung ausschließlich in die gefilterte Richtung, und somit nach hinten, stattfindet. Abbildung 3.9 f zeigt das bandpaßgefilterte Signal mit einer Bandbreite von 5-70Hz, wobei beim Hochpaß vorwärts gefiltert wurde.

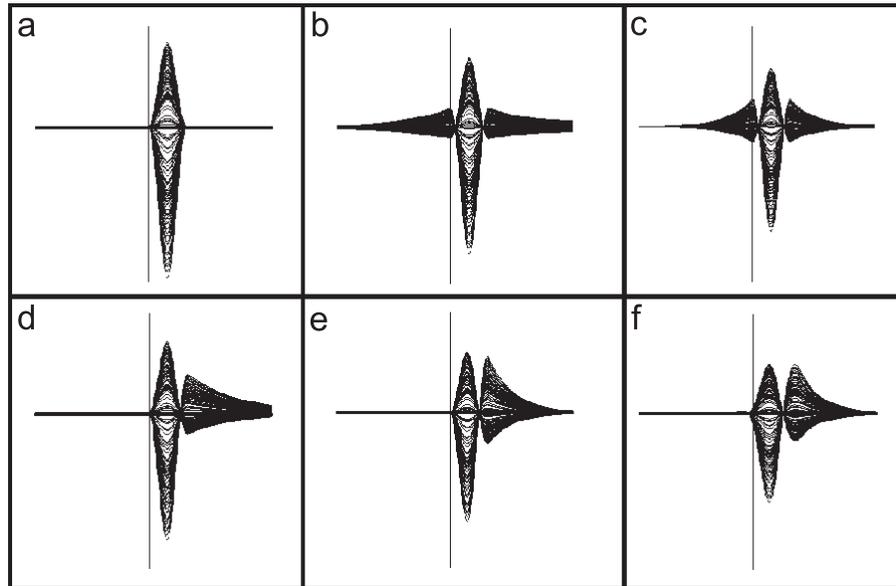


Abbildung 3.9: *Veränderungen der charakteristischen Signalkurven durch unterschiedliche Filterung am Beispiel eines simulierten Datensatzes. Nähere Erläuterungen siehe Text.*

Die gemessenen Signale müssen i.d.R. hochpaßgefiltert werden, da sonst Driftanteile oder Offsets in die Dipolberechnung mit eingehen und somit zu schweren Fehllokalisationen führen können. Allerdings findet durch die Filterung selbst eine Verzerrung des Signalraums statt, wie soeben erläutert. Durch verschiedene Filterungen des gleichen Signals und anschließender Lokalisation kann verifiziert werden, inwieweit die Filterung Einfluß auf die Lokalisationsgenauigkeit hat.

Als letztes Kriterium zur Verifizierung, ob die gemessenen Signale sich für eine prächirurgische Diagnostik eignen, ist die Projektion der ermittelten Lokalisation im MRT zu nennen. Wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, ist die Lage, wo einzelne Komponenten lokalisieren müssen, hinreichend genau bekannt. So muß die N20-Komponente postzentral, die P30-Komponente postzentral oder zentral

lokalisieren. Grobe Abweichungen von den erwarteten Werten lassen eine nicht berücksichtigte Fehlerquelle bei der stattgefundenen Messung vermuten, wie z.B. ein systematisches Verrutschen der Positionsbestimmungsspulen.

Es sollte hinzugefügt werden, daß die aufgeführten Kriterien zwar notwendig, jedoch nicht hinreichend sind. Weisen zwei Messungen eine sehr schlechte RV auf, so wird die Messung keine guten Ergebnisse liefern können. Dies heißt jedoch nicht, daß eine sehr gute RV automatisch eine gute Messung darstellt, da z.B. die Lokalisationen der einzelnen Messungen immer noch stark voneinander abweichen können. Die Bewertungen sind somit als sukzessive Ausschlußkriterien zu betrachten.

3.3.1 Studie 1 - Stimulation mit taktilen und schwachen elektrischen Reizen

In dieser einleitenden Studie sollte untersucht werden, ob und inwieweit das damals *noch nicht optimierte*, taktile Stimulationssystem den genauen Anforderungen der prächirurgischen Diagnostik genügt. So mußte also zunächst abgeschätzt werden, inwieweit überhaupt Signale zustandekommen, wieviele Reize appliziert werden müssen und ob die erhaltenen Ergebnisse den Schluß zulassen, daß durch entsprechende Optimierungen Verbesserungen auftreten können. Da ein wichtiges Kriterium zur Einführung von taktilen Reizen der Patientenkomfort ist, wirft dies die Frage auf, ob nicht auch durch Applikation von *schwachen* elektrischen Reizen das gleiche Ergebnis erzielt werden kann. Diese Art der Reizanwendung ist zwar, wie schon oben geschildert, für Lippenstimulation aufgrund der Einstreuartefakte nicht geeignet, für andere Regionen besteht jedoch die Möglichkeit, daß eine starke Reizung wie beim Nervus medianus nicht notwendig ist, sondern die einzelnen Fingerglieder mit Hilfe spezieller Ringelektroden nur wenig über der Spürschwelle zu reizen. Zudem weist diese Art der Reizung für die Studie den Vorteil auf, daß sowohl taktile als auch elektrische Reizapplikatoren während einer Messung an einem Finger angebracht werden können, und somit einen direkten Vergleich der Lokalisationen der primären Antworten des somatosensorischen Kortex erlauben.

3.3.1.1 Probandenkollektiv

Untersucht wurden neun Probanden im Alter von 22 bis 34 Jahren, davon drei Frauen und sechs Männer (zwei Links- und sieben Rechtshänder). Bei keinem der Probanden gab es Hinweise auf neurologische Erkrankungen. Die Probanden wurden ausführlich über das Ziel und den Ablauf der MEG-Untersuchung informiert und erklärten ihr volles Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie, die im Vorfeld der Untersuchungen bei der Ethikkommission beantragt und genehmigt wurde.

3.3.1.2 Methoden

Für jeden Probanden wurde zunächst die Reizschwelle für die elektrische Reizung bestimmt und festgelegt. Nach Anbringen der Ringelektroden wurde die Stromstärke sukzessiv erhöht. Gereizt wurde mit Rechteckstromimpulsen mit einer Dauer 0.2 ms. Die Probanden waren angehalten, sich zu äußern, sobald der Strom an dem jeweiligen Finger gut spürbar war (Spürschwelle). Anschließend wurde der Strom noch um 1 Milliampere erhöht. Dabei betrug die durchschnittliche Reizstärke 7.1 mA. Nach Platzierung im MEG wurden die Probanden dazu aufgefordert, während einer Messung den Kopf nicht zu bewegen, bzw. die Untersucher zu informieren, falls eine größere Bewegung stattgefunden hat, um die entsprechende Messung zu wiederholen. Untersucht wurden in dieser Studie Daumen und Zeigefinger der linken und rechten Hand. Dabei wurden an den jeweiligen Fingern der Pluspol der Ringelektroden zwischen erstem und zweitem Glied, der Minuspol zwischen zweitem und drittem Fingerglied angebracht.

Die taktilen Membrane wurden auf den Fingerkuppen, den Orten der höchsten Rezeptordichte [55], befestigt. Dabei wurde ein einheitlicher Druck von 3 bar am Kompressor eingestellt. Gemessen wurde während einer Messung jeweils nur ein Finger. Der ISI zwischen elektrischem und taktilen Reiz betrug dabei 250 ± 50 ms. Dargeboten wurden jeweils 500 Reize. Zur Aufmerksamkeitsförderung wurde alle 10 ± 2 sec ein elektrischer Doppelreiz dargeboten, den die Probanden diskriminieren und per Mausclick mit der freien Hand anzeigen sollten. Alle Messungen wurden mit offenen Augen durchgeführt und für jeden Finger wurde eine Wiederholungsmessung gefahren, so daß pro Proband acht Messungen erfolgten. Aufgenommen wurde mit einer Abtastrate vom 1000 Hz und einer Bandpaßfilterung von 0.3-260 Hz. Nach Aussortierung schlechter Kanäle wurden die Daten anschließend mit der Software FOCUS (Megis Software GmbH, Prof. Dr. Scherg, München) in einer Epoche von 50 ms prä- und 250 ms poststimulus gemittelt. Dabei wurde eine Hochpaßfilterung von 3 Hz Zero Phase (6 dB/oct) verwendet.

3.3.1.3 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm BESA2.0 (Megis Software GmbH, Prof. Dr. Scherg, München). Ermittelt wurde zunächst nur die erste Antwort kortikaler Aktivität, die N20-Komponente. Dabei wurden als Quellenterme regionale Quellen gewählt, da die Orientierung hier nur eine zweitrangige Rolle spielt. Die Signale wurden mit 20 Hz (6 dB/Oct, vorwärts) hochpaßgefiltert, wobei die ansteigende Flanke des Signals als Fitintervall genommen wurde. Dabei stellte sich schon bald heraus, daß, obwohl in erster Linie die N20-Komponente untersucht werden sollte, auch spätere Komponenten zwar vorhanden waren, sich jedoch nur gering vom Hintergrundrauschen abhoben, so daß es teilweise schwierig wurde zu beurteilen, wo Aktivität überhaupt beginnt. Diese Feststellungen spiegeln sich in der meßbare Größe der RV in Abb. 3.10 wider.

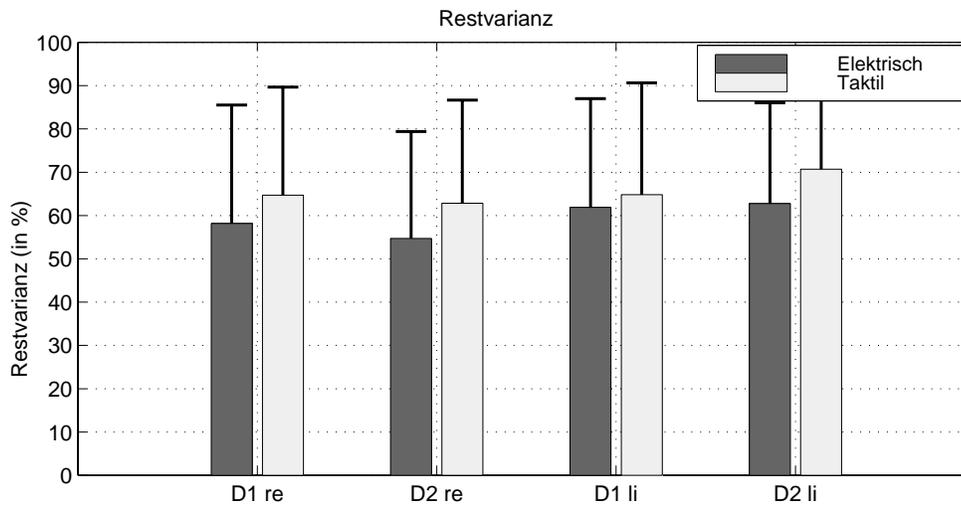


Abbildung 3.10: *Ergebnisse der Restvarianz bei Untersuchungen der kortikalen Signale (N20) bei taktiler und schwacher elektrischer Reizung an Daumen und Zeigefinger der rechten und linken Hand.*

Auf der Ordinate ist die RV für die verschiedenen Finger sowohl bei den taktilen als auch bei den elektrischen Messungen aufgetragen. Die Werte schwanken zwischen 55% (D2 re, elektr.) und 70% (D2 li, taktil). Die Standardabweichung liegt dabei für fast alle Finger bei etwa 25%, was also heißt, daß im Schnitt bei keiner Messung auch nur die Hälfte der gemessenen Daten durch das berechnete Modell erklärt wird. Die Ergebnisse lassen auf keine guten Übereinstimmungen der ermittelten Lokalisationen schließen, da das vorhandene S/R-Verhältnis der Messungen keine eindeutige Aussage erlaubt. Die Ergebnisse der Abweichungen der Wiederholungsmessungen sind in Abb. 3.11 angegeben. Auf der Ordinate ist der Abstand in mm aufgetragen. Verglichen wurden sowohl die Abstände zweier Wiederholungsmessungen (elektrisch gegen elektrisch und taktil gegen taktil), als auch die Abstände innerhalb einer Messung elektrisch gegen taktil. Mit Ausnahme des rechten Daumens liegen die Abstände der elektrischen Messungen unterhalb der taktilen Messungen. Zwar weisen die Abstände des rechten Zeigefingers die geringsten Werte auf, jedoch liegen auch diese schon bei 10 mm. Alle anderen Messungen ergaben Abstände von mindestens 12.5 mm Streuung zweier Wiederholungsmessungen. Die entsprechende Standardabweichung ist für jeden Mittelwert angegeben und weist große Werte auf. Sie liegt in jedem Fall mindestens bei der Hälfte des Mittelwertes.

3.3.1.4 Ergebnisse und Beurteilung von Studie 1

Die Ergebnisse dieser ersten Studie müssen als zu ungenau und unsicher für die prächirurgische Diagnostik betrachtet werden. So werden, vom Mittelwert ausgehend, in allen Fällen weniger als die Hälfte der Daten durch das Modell einer

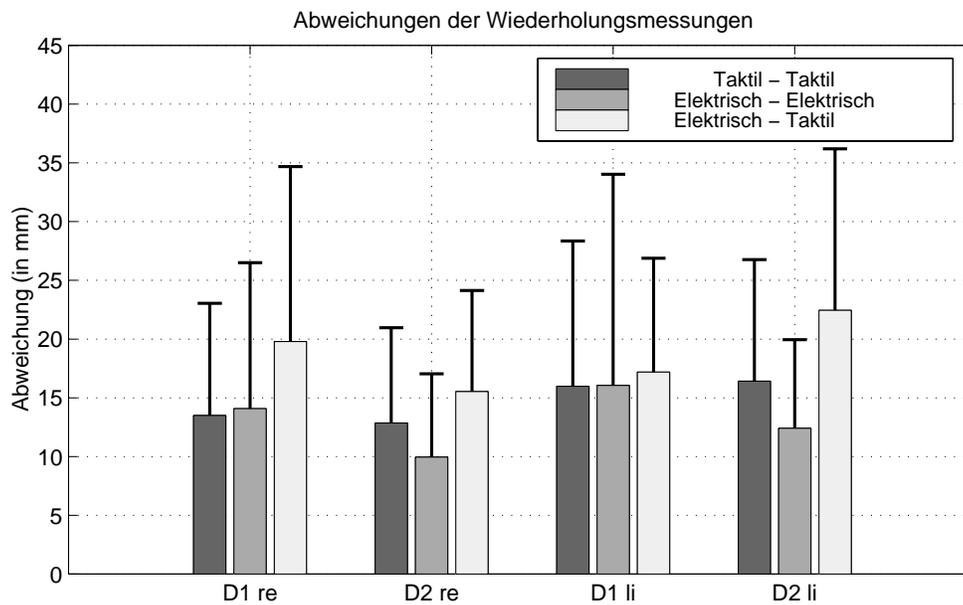


Abbildung 3.11: *Abweichungen der Lokalisationen der N20-Komponente von Wiederholungsmessungen bei Untersuchungen taktiler und schwacher elektrischer Reize an Daumen und Zeigefinger der rechten und linken Hand.*

regionalen Quelle erklärt. Die durchschnittlichen Abweichungen liegen in ihrer Größenordnung um 12-15 mm. Kommt solch ein Fehler auf der Anterior-Posterior-Achse vor, kann es leicht passieren, daß ein falscher Gyrus lokalisiert wird. Vorrangiges Ziel weiterer Studien muß es daher sein, die Signalstärke zu verbessern. Dies wäre im Fall der elektrischen Stimulation zwar einfach zu bewerkstelligen, indem die Stromstärke entsprechend erhöht wird, um eine Kartographie der einzelnen Finger zu erreichen. Ziel der Studien ist jedoch, eine Stimulation mittels Reizung durch größere Stromstärken möglichst zu vermeiden.

3.3.2 Studie 2 - Stimulation mit optimierten taktilen Reizen und langem ISI

Die Ergebnisse der Studie 1 zeigten, daß zuerst das S/R-Verhältnis verbessert werden muß. Da der ISI von Studie 1 relativ kurz gewählt war, wird hier ein größerer ISI von 1000 ± 200 ms für die stimulierte Region verwendet. Somit verlängert sich zwar die Meßdauer, jedoch ist eine deutliche Verbesserung der Signalstärke zu erwarten, wie sich in vorherigen Studien zeigte [2][43][74][104]. Weiterhin wurden eine Reihe von Veränderungen und Optimierungen vorgenommen bevor die zweite Studie stattfand, die hier stichpunktartig wiedergegeben werden.

- Es wurden die in Abschnitt 3.2 beschriebenen Optimierungen der taktilen Stimulationseinheit durchgeführt, welche zu einem wesentlich präziseren

und schärferen Übertragungsimpuls an der zu untersuchenden Körperregion führten.

- Da das Schalten der im Außenraum liegenden Magnetventile ein im MEG hörbares Klicken verursacht, welches möglicherweise ereigniskorrelierte auditorische Signale erzeugen könnte, wurde die gesamte Stimulationseinheit in einer mit dickem Schaumstoff schalldämpfende Box untergebracht.
- Das Klicken der Magnetventile wird jedoch auch über die Versorgungsschläuche der Membrane weitergeleitet. Daher wurde zur Dämpfung der erste Meter der Schläuche mit schalldämpfendem Material umgeben. Eine weitere Abdämpfung war nicht möglich, da die Schläuche sonst nicht mehr bzw. nur schwerlich zu den Probanden geführt werden können.
- Das zuständige Meßpersonal wurde - nach entsprechender Einweisung - beauftragt, vor *jeder* MEG-Messung (auch für andere Projekte) ein System-Tuning durchzuführen. Dies wurde vorher ca. alle 2-3 Wochen vom zuständigen Physik-Ingenieur ausgeführt. Da die zu messenden MEG-Signale mittels komplexer Signaltechnik über Operationsverstärker (OP) verstärkt werden, müssen die jeweiligen Arbeitspunkte der OP für jeden Kanal optimal eingestellt sein. Somit kann das Systemrauschen erheblich vermindert werden. Der Aufwand für ein solches Tunen beträgt für eine eingearbeitete Person je nach vorhandenen Einstellungen der Kanäle ca. 10-20 min.
- Im MEG nehmen die Probanden eine sitzende Position ein, welche die Gefahr von Kopfbewegungen verstärkt. Daher wurde zur größtmöglichen Eindämmung von Körperbewegungen eine spezielle Matte angeschafft. Diese Matte ist mit styroporähnlichem Material gefüllt. Nach Absaugen der Luft wird diese hart und paßt sich der Körperform sehr exakt an. Vor der eigentlichen Meßvorbereitung wird diese Matte im MEG-Stuhl plaziert, der Proband hineingesetzt und die Matte an die individuelle Körperform angepaßt. Anschließend wird die Luft abgesaugt. Somit können Körperbewegungen, die indirekt wiederum Kopfbewegungen verursachen, aufgrund von Unbequemlichkeiten durch zu langes Stillsitzen vermieden werden.

3.3.2.1 Probandenkollektiv

Untersucht wurden 15 Probanden im Alter von 26 bis 51 Jahren, davon 10 Männer und 5 Frauen (12 Rechts- und 3 Linkshänder). Wie in Studie 1 gab es bei keinem der Probanden Hinweise auf neurologische Erkrankungen. Auch hier wurden die Probanden ausführlich über das Ziel und den Ablauf der MEG-Untersuchung informiert und erklärten ihr volles Einverständnis zur freiwilligen Teilnahme an dieser Studie, die im Vorfeld der Untersuchungen bei der Ethikkommission beantragt und genehmigt wurde.

3.3.2.2 Methoden

Da vorab nicht bekannt war, ob die taktilen Reizungen zu den gewünschten Erfolgen führen, wurde zusätzlich mit elektrischer Reizung der Nervus medianus stimuliert, da die Lokalisation dieser Aktivität als Referenzsignal zur internen Überprüfung der taktilen Lokalisationen dienen kann.

Für jeden Probanden wurde zunächst die Reizschwelle für die elektrische Reizung bestimmt und festgelegt. Die Dauer der Rechteckstromimpulse betrug 0.2 ms. Die Reizelektroden wurden an das rechte und linke Handgelenk befestigt, wobei mit einer Intensität der zweifachen motorischen Schwelle und einem ISI von 500 ± 50 ms gereizt wurde. Dargeboten wurden jeweils 500 Reize. Dabei betrug die durchschnittliche Reizstromstärke 11.8 mA. Primäres Ziel der taktilen Messungen war die Erhebung von Wiederholungsmessungen an Daumen und Zeigefinger. Die Messung von kleinem Finger und Unterlippe sollte dabei zunächst klären, ob und inwieweit gute Signale zustandekommen.

Daher wurden nach zwei Medianus-Messungen die taktilen Druckmembrane an Daumen (D1), Zeigefinger (D2) der linken und rechten Hand befestigt (dritte Messung). Für die vierte und fünfte Messung wurden die Membrane an Daumen, Zeigefinger, kleinem Finger (D5) und Unterlippe (engl. „lower lip“: LL) auf einer Körperseite (rechts oder links) angebracht, so daß mit diesem Design Wiederholungsmessungen für D1 und D2, einfache Messungen für D5 und LL erfolgten. Dabei wurde ein einheitlicher Druck von 6 bar am Kompressor eingestellt, wobei auch hier wieder jeweils 500 Reize pro Finger bzw. Unterlippe appliziert wurden. Der zeitliche Abstand zweier aufeinanderfolgender Reize an einer Körperstelle betrug dabei 1000 ± 200 ms.

Da die Weiterleitung somatosensiblen Inputs für Daumen und Zeigefinger über den Nervus medianus, für den kleinen Finger jedoch über den Nervus ulnaris läuft, wurde die Stimulationsreihenfolge so angesetzt, daß Daumen und Zeigefinger niemals direkt nacheinander stimuliert wurden, um möglichst lange Erholungszeiten der afferenten Nervenbahnen zu gewährleisten. Die Dauer einer Medianus-Messung betrug dabei 4.10 min, die einer taktilen Messung 8.35 min, so daß die reine Meßzeit ca. 42 min betrug. Da nach visuellen Beurteilungen der ersten Messungen auch deutliche Signalkomplexe bei D5 und LL wahrgenommen wurden, und die Probanden mitteilten, daß aufgrund der geringen Meßzeit eine weitere Messung kein Problem darstelle, wurde das Design leicht abgeändert. Auf jeder Körperseite wurden jeweils zwei Messungen taktiler Stimulation an den oben beschriebenen Körperregionen vorgenommen, so daß auch Wiederholungsmessungen für D5 und LL für die Auswertung zur Verfügung standen. Insgesamt wurden daher an 3 Personen des Kollektivs zunächst nur fünf, an zwölf Personen sechs Messungen durchgeführt.

Vor jeder Messung wurden die Probanden dazu aufgefordert, während einer Messung den Kopf nicht zu bewegen, bzw. die Untersucher zu informieren, falls eine

größere Bewegung stattgefunden hat, um die entsprechende Messung zu wiederholen. Um mögliche auditorische Einflüsse auf die taktilen Messungen zu unterbinden, wurde den Probanden mittels eines auditorischen Systems über Ohrstöpsel ein Rauschen übermittelt. Die Lautstärke des Rauschens wurde vor den Messungen festgelegt, indem die taktile Stimulation gestartet und die Lautstärke des Rauschens solange erhöht wurde, bis die Geräusche der taktilen Stimulationseinheit vom Probanden nicht mehr wahrzunehmen waren. Alle Messungen wurden mit geschlossenen Augen durchgeführt. Aufgenommen wurde mit einer Abtastrate vom 1000 Hz und einer Bandpaßfilterung von 0.3-260 Hz. Nach Aussortierung schlechter Kanäle wurden die Daten offline mit der Auswertesoftware BESA99 (Megis Software GmbH, Prof. Dr. Scherg, München) in einer Epoche von 50 ms prä- und 250 ms poststimulus gemittelt. Dabei wurde eine Hochpaßfilterung von 3 Hz Zero Phase (6 dB/oct) verwendet. Als Baseline wurden die 50 ms der Prästimuluszeit definiert.

Von allen Probanden wurde ein T1-gewichteter MRT-Datensatz des Kopfes mit sagittaler Schichtführung erstellt. Der 3D-Satz bestand jeweils aus 180 Schichten mit 1 mm Dicke und einer 256*256-Auflösung der Schichten mit ebenfalls 1 mm Genauigkeit. Alle Datensätze wurden an einem 1.5-Tesla MR System der Firma Picker aufgenommen.

3.3.2.3 Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm BESA99 in Verbindung mit der MRT-Software BrainVoyager [38][38].

Untersucht wurden die ersten beiden Komponenten kortikaler Aktivität, die N20- und die P30-Komponente⁴. Für diese Komponenten wurde jeweils eine regionale Quelle auf die ansteigende Flanke des Signals gefittet. Da diese Arbeit in erster Linie das Ziel hat, die Lage des Sulcus centralis, bzw. des Gyrus postcentralis möglichst genau vorherzusagen, wurde eine dritte Strategie der Auswertung durchgeführt. Hierbei wurde vom Beginn der N20- bis zur Maximalamplitude der P30-Komponente der komplette Bereich als Fitintervall verwendet und die Lokalisation einer regionalen Quelle für diesen gesamten Zeitbereich ermittelt. Wie oben angeführt, beinhaltet diese Vorgehensweise aufgrund des noch nicht eindeutig geklärten Ursprungs der P30-Komponente die Möglichkeit, daß *physiologisch* gesehen, zwei unterschiedliche, zytoarchitektonische Bereiche zusammengefaßt werden. Die Ergebnisse der oben genannten Veröffentlichungen lassen

⁴Die ersten Komponenten bei Lippenstimulation erfolgen im Vergleich zur Handregion wesentlich früher, weisen jedoch vom grundsätzlichen Verlauf ähnliche Strukturen auf. Dabei wird i.a. die erste Komponente als N10, die zweite Komponente als P20 bezeichnet. Deshalb wird im weiteren Verlauf die erste Komponente der Lippenstimulation (N10), soweit sie im Zusammenhang mit den ersten Komponenten der Finger oder des Nervus medianus (N20) auftaucht, nicht gesondert bezeichnet. Analog wird mit der zweiten Komponente (P20 bei Lippenstimulation, P30 bei Handregion) vorgegangen.

jedoch die Vermutung zu, daß durch diese Strategie eine Bestimmung des Gyrus postcentralis sehr gut möglich ist, da durch diese Vorgehensweise ein Maximum an Signalinformation in die Rechnungen eingeht. Daher werden von einer solchen Vorgehensweise ein gutes S/R-Verhältnis, eine geringe Beeinflussung durch verschiedene Filtereinstellungen und gering abweichende Lokalisationsergebnisse von Wiederholungsmessungen erwartet. Zur Klärung, wo mögliche Entstehungsorte der P30-Komponente liegen, kann dieses Verfahren natürlich keinerlei Beitrag leisten. Nichtsdestotrotz würde, bei Erfolg dieser Vorgehensweise, eine robuste, einfache und sehr leicht nachzuvollziehende Auswertemethode zur Verfügung stehen.

Zur Klärung des Einflusses der Filter wurden zwei Arten der Filterung für jede der drei Fitstrategien verwendet. Die Signale wurden sowohl mit einem 5 Hz Zero Phase (6dB/oct), als auch mit einem 20 Hz forward Hochpaß-Filter (6db/oct) gefiltert, wobei zusätzlich einheitlich ein 200 Hz Zero-Phase (Z.P.) (12 dB/oct) Tiefpaß zur Rauschunterdrückung verwendet wurde. Da diese Filtereinstellungen im weiteren Verlauf noch häufig erwähnt werden, werden sie zur Vereinfachung im weiteren Verlauf mit F5HzZP (Filter 5 Hz, Zero Phase) und F20HzF (Filter 20 Hz, forward) bezeichnet.

3.3.2.3.a Visuelle Beurteilung der SEF

Von 15 Untersuchungen konnten alle Medianus-Messungen in die Datenerhebung eingeschlossen werden. Die Daten wurden dabei jeweils ohne Filterung und mit den später für die Auswertung relevanten Einstellungen F20HzF und F5HzZP visuell überprüft. Bei allen Signalen der elektrischen Medianusstimulation zeigten die SEF in einem Zeitbereich von 20 ms einen deutlich ausgeprägten Signalkomplex, wobei ein weiterer Komplex nach ca. 9-13 ms auftrat. Je nach Filtereinstellung war die Amplitude des Komplexes größer oder etwas kleiner als die erste Komponente.

Bei den taktilen Auswertungen konnten von 2 Probanden die Messungen der rechten Seite (aufgrund von Datenübertragungsfehlern bzw. nicht mehr korrigierbaren Fehlern während der Messung) nicht mit einbezogen werden. Im Vergleich zu den elektrischen Daten trat der deutliche Signalkomplex bei ca. 20 ms nicht bei allen gemessenen Körperregionen auf. Von 15 untersuchten Personen konnten im Falle des Zeigefingers bei einer Person (rechts und links), im Falle des kleinen Fingers links bei 3 und rechts bei 4 Personen und im Falle der Unterlippe bei 2 Personen (rechts und links) keinerlei oder nur äußerst schwache Signale dieser ersten Komponente wahrgenommen werden. Weiterhin fiel auf, daß der Signalanstieg etwa 2-3 ms später erfolgte, im Vergleich zur Latenz der elektrischen Signale. Dies ist jedoch verständlich, da die Übertragungssignale über afferente Nervenbahnen bei taktiler Stimulation den zusätzlichen Weg von der Fingerspitze bis zum Handgelenk überwinden müssen. Ein zweiter, deutlicherer Signalkomplex trat in einem

Zeitraum von 29-34 ms auf (P30). Dieser Komplex konnte bei allen taktilen Reizungen klar wahrgenommen werden, wobei auch hier eine Signalverzögerung von 2-4 ms im Vergleich zur elektrischen Reizung auftrat.

3.3.2.3.b Restvarianz

In Abb. 3.12 a-c sind die Ergebnisse der Restvarianz für alle Fitstrategien samt ihren verschiedenen Filterungen aufgebracht. Abb. 3.12 a zeigt die Ergebnisse der N20-, Abb. 3.12 b die Ergebnisse der P30-Komponente, Abb. 3.12 c die der Strategie N20/P30, jeweils für die elektrische Reizung des Nervus medianus (Med) und die taktile Reizung an Daumen (D1), Zeigefinger (D2), kleinem Finger (D5) und der Unterlippe (LL) auf der rechten und linken Körperseite. Dargestellt wird der Mittelwert der RV über das Probandenkollektiv samt ihren jeweiligen Standardabweichungen.

Bei Betrachtung von Abb. 3.12 a zur Untersuchung der N20-Komponente fällt die sehr geringe RV der Medianusreizung auf, was jedoch aufgrund des starken elektrischen Reizes zu erwarten war. Die unterschiedlichen Filtereinstellungen haben hier nur einen sehr geringen Einfluß. Dabei ist die RV bei F5HzZP nur unwesentlich kleiner. Dies verhält sich bei den taktilen Reizen anders. Für alle gemessenen Bereiche (D1, D2, D5, LL) erweist sich die RV sowohl rechts als auch links um etwa 1/3 bis 1/2 niedriger als bei F5HzZP. Im Vergleich zur elektrischen Reizung liegen die Werte wesentlich höher. Mit Ausnahme von D2 bei F5HzZP stellt sich dabei in allen Fällen die RV auf der rechten Körperseite als leicht geringer heraus. Dabei ergeben sich für D1 die geringsten Absolutwerte. D2 und D5 erweisen sich als etwa gleichwertig. Die größten Werte kommen bei der Lippenstimulation zustande. Sie liegen hier für F20HzF bei 50% für F5HzZP bei 35%.

Im Falle der P30-Komponente (Abb. 3.12 b) ergeben sich deutlich geringere Werte. Während sich bei der Medianusstimulation hier für F20HzF kleinere Werte als bei F5HzZP ergeben, erweist sich der Einfluß der unterschiedlichen Filtereinstellung bei taktiler Stimulation als sehr gering. Die Absolutwerte schwanken zwischen 16% und 23% RV. Dabei ist die RV des Daumens, im Gegensatz zur N20-Komponente, nur unwesentlich geringer als bei den anderen Regionen. Sie erweist sich im Falle D5 rechts mit F20HzF als kleiner.

Die kombinierte Auswertung des N20/P30-Komplexes ist in Abb. 3.12 c dargestellt. Die Werte der RV richten sich dabei an der jeweils besten Komponente im gesamten Komplex aus. So ergibt z.B. die RV für die linke Medianusstimulation bei F20HzF den gleichen Wert wie bei der P30-Auswertung, bei rechter Medianusstimulation mit F5HzZP orientiert sie sich an dem besseren RV-Wert der N20-Komponente. Bei D1 und D2 ergeben sich insgesamt noch leicht kleinere Werte um 2-3%, was bei D5 und LL nicht der Fall ist.

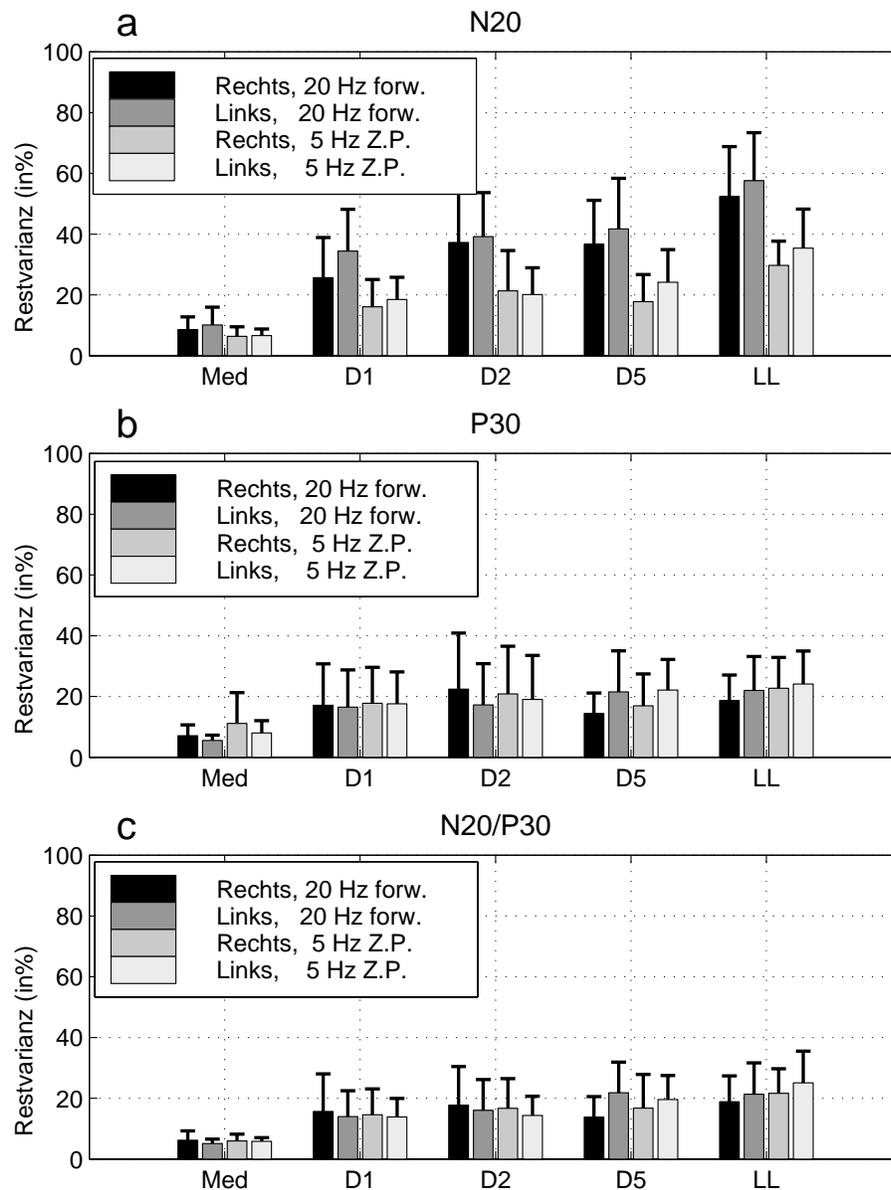


Abbildung 3.12: Ergebnisse der Restvarianz bei Untersuchungen der kortikalen Signale bei elektrischer Reizung des Nervus medianus (Med) und taktiler Reizung an Daumen (D1), Zeigefinger (D2), kleinem Finger (D5) und der Unterlippe (LL) auf der rechten und linken Körperseite. Die Daten wurden mit zwei unterschiedlichen Filtersettings ermittelt (20 Hz forward und 5 Hz Zero-Phase Hochpaßfilterung bei 6 dB/oct).

3.3.2.3.c Abstand von Wiederholungsmessungen

Die Ergebnisse der Abweichungen der Wiederholungsmessungen von Med, D1, D2, D5 und LL sind in Abb. 3.13 a-c dargestellt. Aufgetragen ist die mittlere Ab-

weichung samt der zugehörigen Standardabweichungen. Die Regionen D5 und LL müssen, in Bezug auf die N20-Komponente, gesondert behandelt werden, da die N10- bzw. N20-Komponente hierbei mehrmals nicht ausgewertet werden konnte. Der Mittelwert über auswertbare Messungen würde im direkten Vergleich zu D1 oder D2 einen falschen Eindruck vermitteln. Sie tauchen daher in Abb. 3.13 nicht auf.

Med: Die Abweichungen der Lokalisationen der Medianusstimulation erweisen sich als sehr stabil für alle Fitstrategien und Filtereinstellungen. Sie überschreiten in keinem einzigen Fall eine obere Schranke von 4 mm. Dabei lassen sich nur für die P30-Komponente geringe Unterschiede der beiden Fitstrategien feststellen.

D1: Im Bereich D1 erweist sich für die N20-Komponente die Einstellung F5HzZP als günstiger, da sie für jede Seite getrennt betrachtet jeweils geringere Werte um 2.4 mm aufweist. Dies ist für die P30-Komponente und für die Fitstrategie des N20/P30-Komplexes nicht der Fall. Für die P30-Komponente liegt nur der Wert mit F20HzF, rechts um ca. 2.5 mm über den anderen. Die Strategie N20/P30 erweist sich auch hier als sehr robust. Sie übersteigt in keinem Fall einen Abweichungswert von 5 mm, während bei den Einzelauswertungen der Komponenten Werte bis zu 7.5 mm auftauchen können.

D2: Ein deutlichen Einfluß der Filtereinstellungen auf die Abweichungen von Wiederholungsmessungen zeigt sich bei Betrachtung der N20-Komponente des Zeigefingers (D2). Die Werte der Einstellungen F20HzF liegen auf beiden Seiten etwa doppelt so hoch wie bei der Einstellung F5HzZP. Dieser Trend läßt sich aus den Werten der RV (Abb. 3.12 a) für D1 und D2 nicht ableiten. Für die jeweiligen Filtereinstellungen liegen dort die Werte der beiden Regionen recht nahe beieinander, mit Ausnahme von D1 rechts mit F20HzF. Die Abweichungen der Wiederholungsmessungen bei F20HzF rechts und links übersteigen bei D2 im Vergleich zu den bisher ausgewerteten Messungen einen Wert von 1.1 cm. Dies ist schon nahezu der dreifache Betrag des Wertes, der von Neurochirurgen als gute Messung bewertet werden kann (siehe S. 64). Die Abweichungen der Komponente P30 erweisen sich als stabiler als die der N20. Die größte Differenz ergibt sich für F5HzZP rechts mit einem mittleren Wert von 8.3 mm. Die unterschiedlichen Ergebnisse der P30-Komponente liegen dabei in der Seitendifferenz von rechts und links und erweisen sich als relativ stabil gegenüber den Filtereinstellungen. Dieser Trend ist auch bei der Auswertestrategie N20/P30 zu beobachten. Die Absolutwerte liegen deutlich unter denen der P30-Komponente und übersteigen keine Abweichung von 5.5 mm. Auch hier erweisen sich die Werte der linken Seite als geringer gegenüber der rechten, wobei die Filtereinstellungen auf die Absolutwerte der jeweiligen Seiten nur einen kleinen Einfluß haben.

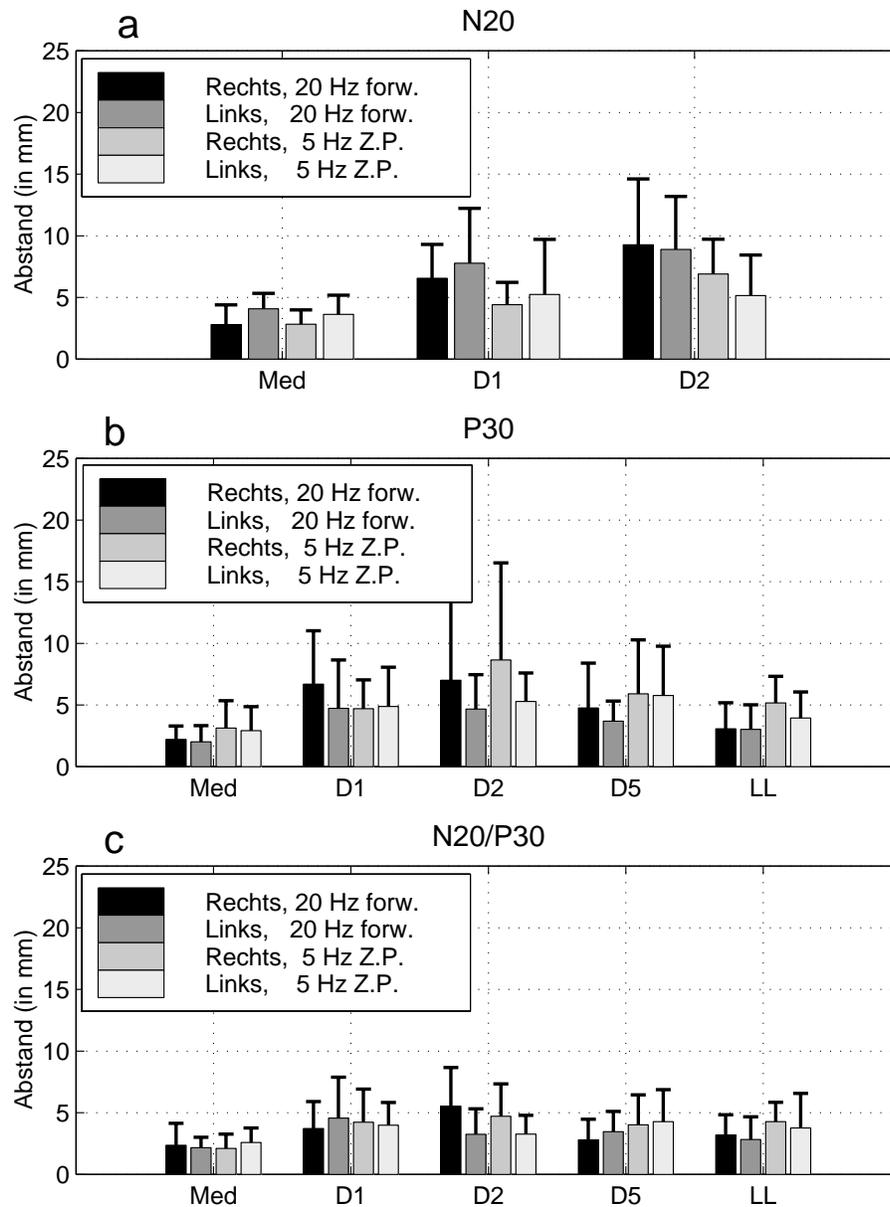


Abbildung 3.13: Abstände von Wiederholungsmessungen bei Untersuchungen der kortikalen Signale bei elektrischer Reizung des Nervus medianus (Med) und taktiler Reizung an Daumen (D1), Zeigefinger (D2), kleinem Finger (D5) und der Unterlippe (LL) auf der rechten und linken Körperseite. Die Daten wurden mit zwei unterschiedlichen Filtersettings ermittelt (20 Hz forward und 5 Hz Zero-Phase Hochpaßfilterung bei 6 dB/oct).

D5: Zur Auswertung der D5-Wiederholungsabweichungen standen 12 Messungen zur Verfügung. Von diesen 12 Messungen konnten auf einer Seite eine Messung (jeweils rechts) aufgrund von allgemeinen Fehlern nicht mit einbezogen werden. Auf den beiden Seiten konnte bei 3 Messungen die N20-Komponente nicht oder kaum

noch wahrgenommen werden. Wurde ein Fit auf die kaum vorhandenen Daten durchgeführt, konnte keine stabile Lösung gefunden werden. Je nach verschiedenen Ausgangslagen der Dipole ergaben sich extrem unterschiedliche Ergebnisse, so daß keine eindeutige Aussage getroffen werden konnte. Lokalisationen waren dabei weit gestreut. Auch bei den 3 D5-Messungen ohne Wiederholung war es in einem Fall schwierig, die N20-Komponente zu erkennen.

Dabei stellte sich die Filtereinstellung als sehr wichtig heraus. Dies ist in Abb. 3.14 dargestellt. Links ist das mit F5HzZP gefilterte Signal des linken D5 in einem Gesamtzeitraum von 50 ms eines Probanden zu sehen. Dabei gibt die gestrichelte Linie die Latenz von 22 ms an. Die N20-Komponente hebt sich dabei nur gering vom Rauschen ab, ist jedoch noch zu erkennen. Rechts das gleiche Signal, jedoch mit F20HzF gefiltert. Die N20-Komponente verschwindet dabei im Rauschen.

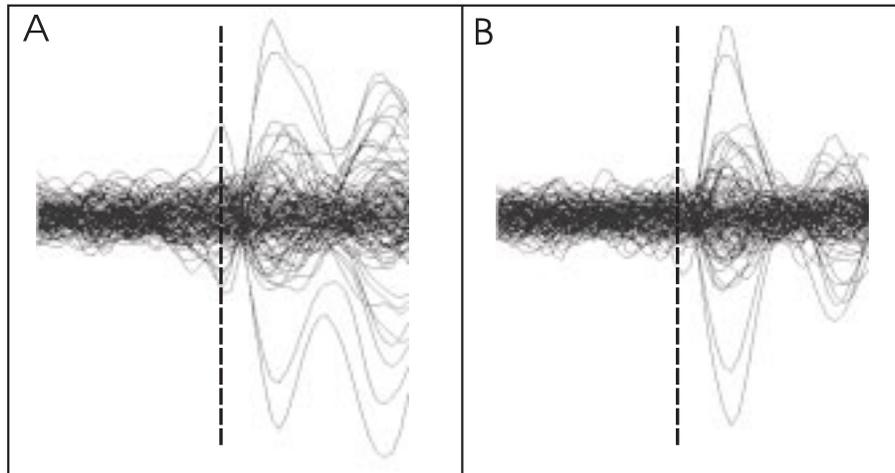


Abbildung 3.14: Verhalten der N20-Komponente (vertikale gestrichelte Linie) des kleinen Fingers bei unterschiedlichen Filterstrategien. Im linken Bild ist das Signal mit 5 Hz (Zero Phase) hochpaßgefiltert; die Komponente ist deutlich erkennbar. Die rechte Abbildung zeigt das gleiche Signal mit 20 Hz forward hochpaßgefiltert. Die Komponente wird durch den Filter unterdrückt.

Die Ergebnisse der Wiederholungsmessungen der N20-Komponente von D5 sind in Tab. 3.1 aufgeführt. Dabei bedeutet die Kodierung **NA**, daß eine Messung (eventuell beide) **n**icht **a**uswertbar war, die Kodierung **EM**, daß nur **e**ine **M**essung zur Verfügung stand. Dabei ist für die Probanden mit der Bezeichnung PCD5 und PCD6 zu sehen, daß bei F20HzF eine Auswertung der rechten Seite nicht möglich ist, bei F5HzZP, wenn auch mit relativ großen Abweichungen, eine Auswertung zumindest möglich ist. Das gleiche Phänomen tritt bei PCD12 links auf. Hier weist der Abweichungswert bei F5HzZP sogar einen erstaunlich guten Wert von 8.81 mm auf, wenn man berücksichtigt, daß bei F20HzF keine Auswertung möglich ist. Für die auswertbaren Messungen ergeben sich dann Mittelwerte von etwa 7 mm rechts bei beiden Filtereinstellungen und 7.6 mm bei F20HzF bzw. 5.5

mm bei F5HzZP links. Diese liegen im Maß der bisherigen Auswertungen von D1 und D2. Die P30-Komponente verhält sich dabei anders. Sie trat in allen Fällen klar hervor und konnte eindeutig bestimmt werden. Die Werte sind in Abb. 3.13 b dargestellt. Mit der Fitstrategie F20HzF können dabei leicht geringere Werte erreicht werden. Das Maximum für die P30-Komponente liegt dabei bei 5.9 mm Abweichung (rechts, F5HzZP). Bei der N20/P30-Strategie wurde das teilweise kaum zu erkennende Signal mit in den zeitlichen Fitabschnitt einbezogen. Wie schon in den anderen Regionen stellt sich diese Art der Auswertung als sehr stabil heraus. Sie überschreitet in keinem Fall einen Abweichungswert von 4.21 mm.

D5	N20, 20 Hz forw.		N20, 5Hz Z.P.	
	Re	Li	Re	Li
PCD 4	3.00	12.13	7.74	13.52
PCD 5	NA	NA	15.03	NA
PCD 6	NA	NA	14.93	NA
PCD 7	7.57	21.16	4.52	1.64
PCD 8	8.36	6.54	5.94	3.48
PCD 9	3.83	4.85	4.25	6.37
PCD 10	EM	4.11	EM	2.19
PCD 11	11.22	7.23	5.80	5.54
PCD 12	15.10	NA	11.61	8.81
PCD 13	4.31	7.82	2.82	9.38
PCD 14	2.83	2.65	1.16	2.22
PCD 15	6.30	2.16	5.11	2.34
Mittelwert	6.95	7.63	7.17	5.55
Standardabw.	4.13	5.91	4.69	3.97

Tabelle 3.1: *Ergebnisse der Abweichungen von taktilen Wiederholungsmessungen der N20-Komponente des kleinen Fingers. Dabei bedeutet **NA**, daß die Messung nicht auswertbar war, **EM**, daß nur eine Messung vorhanden war. Die Kurzbezeichnungen PCD# benennen dabei die jeweiligen Probanden.*

LL: Die Situation der N10-Komponente der Unterlippe stellt sich ähnlich wie die von D5 dar. In mehreren Fällen konnte die N10-Komponente nicht ausgewertet werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Auch hier tritt das Problem auf, daß bei zwei Messungen (PCD4 und PCD5, rechts) bei F20HzF keinerlei Auswertung möglich ist, bei F5HzZP zumindest stabile Lösungen zustandekommen, wenn auch diese wieder relativ starke Abweichungen (15.03 mm und 14.93 mm) aufweisen.

Jedoch auch für die verbliebenen Fälle ergaben sich insgesamt die größten Abweichungen der taktilen Stimulation bei F20HzF. Für die rechte und linke Unterlippe ergaben sich bei dieser Filtereinstellung mittlere Abweichungswerte von 8.89 mm und 8.69 mm, bei F5HzZP wiederum geringere Werte von 5.8 mm und 5.77 mm. Wie im Falle der P30-Komponente von D5 war auch hier die P20-Komponente

sehr deutlich in allen Fällen zu erkennen. Wie schon oben beschrieben, ergeben sich geringere Werte bei F20HzF. Dabei liegt die maximale Abweichung bei 5.13 mm. Die Fehler bei der N10/P20-Auswertung verhalten sich, bezogen auf Seitenvergleich und Filtereinstellung, wie die der P30-Komponente, nur daß die Absolutwerte noch etwas kleiner sind. Sie liegen alle deutlich unter 5 mm.

LL	N10, 20 Hz forw.		N10, 5Hz Z.P.	
	Re	Li	Re	Li
PCD 4	12.52	5.06	11.74	12.01
PCD 5	NA	NA	15.12	9.82
PCD 6	6.01	9.98	4.13	2.02
PCD 7	16.72	NA	6.03	8.36
PCD 8	6.89	2.28	5.78	1.28
PCD 9	11.13	NA	6.37	9.65
PCD 10	EM	10.36	EM	4.15
PCD 11	5.84	14.55	2.77	3.51
PCD 12	NA	16.29	0.39	4.66
PCD 13	2.70	NA	8.76	NA
PCD 14	8.63	6.23	1.05	3.80
PCD 15	10.36	4.75	2.10	4.17
Mittelwert	8.98	8.69	5.84	5.77
Standardabw.	4.21	4.96	4.57	3.56

Tabelle 3.2: *Ergebnisse der Abweichungen von taktilen Wiederholungsmessungen der N10-Komponente der Unterlippe. Dabei bedeutet NA, daß die Messung nicht auswertbar war, EM, daß nur eine Messung vorhanden war. Die Kurzbezeichnungen PCD# benennen dabei die jeweiligen Probanden.*

3.3.2.3.d Abstand zum Zentralsulkus

Das letztendlich wichtigste und entscheidende Kriterium zur Beurteilung der taktilen Messungen stellt der real ermittelte Abstand zum Zentralsulkus dar. Während bei den bisher verwendeten Kriterien nur meßinterne Daten verwendet wurden, können bei der Ermittlung des Abstandes zum Zentralsulkus weitere Fehler auftauchen, die bisher nicht berücksichtigt werden mußten. So muß zur Abstandsbestimmung zunächst die schon in Kapitel 2 beschriebene Koregistrierung der beiden Meßmodalitäten MEG und MRT stattfinden. Das verwendete Meßprotokoll zur Digitalisierung der Kopfoberfläche bestand für alle ermittelten Messungen in Studie 2 aus insgesamt 35 Punkten zuzüglich vier Magnetspul-Positionen. Der RMS der angepaßten Kontourfits liegt zwischen 1.2 mm und 2.0 mm, was nach Formel 2.11 einen Rauschpegel zwischen 2.7 mm und 4.5 mm ergibt. Somit sind mögliche Koregistrierungsfehler nicht völlig ausgeschlossen.

Die Bestimmung des Abstandes zum Zentralsulkus erfolgt nach einer von H. Buch-

ner [11] schon 1994 vorgeschlagenen Methode. Hierbei werden im MRT-Bild die äquivalenten Dipole als Kugeln mit variablem Radius dargestellt. Ermittelt wird nun der Abstand über visuelle Beurteilung, indem der Radius der Kugeln solange verändert wird, bis er den Zentralsulcus schneidet. Dies ist in Abb. 3.15 a-c schematisch dargestellt. Die Pfeile deuten dabei die Lage des Zentralsulcus an. In Abb. 3.15 a ist der Radius zu groß gewählt. Ein Teil der Kugel überdeckt schon den Zentralsulcus, während in Abb. 3.15 b sich der Radius als zu klein erweist. Die richtige Größe des Radius zeigt Abb. 3.15 c. Hier wird der Zentralsulcus gerade „angeschnitten“.

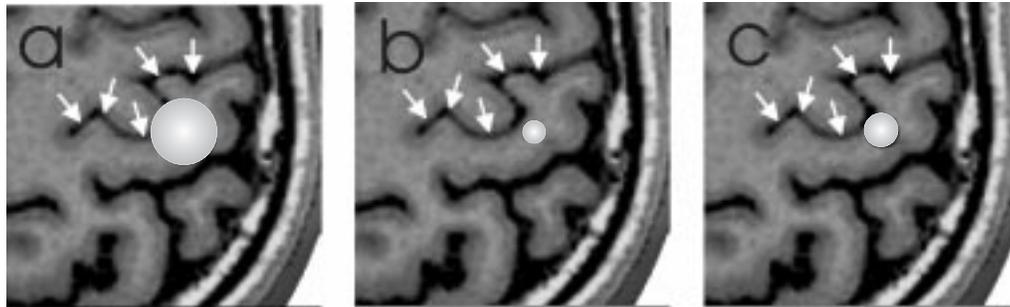


Abbildung 3.15: *Abstandsbestimmung von ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulcus über variable Kugelradien. Die Lage des Zentralsulcus ist mit Pfeilen angedeutet. In Bild a ist der Radius zu groß gewählt, die Kugel bedeckt Teile des Zentralsulcus. Bild b zeigt einen zu klein gewählten Radius. Die richtige Größe des Radius zeigt Bild c. Hier wird der Zentralsulcus gerade „angeschnitten“*

Es sollte an dieser Stelle hinzugefügt werden, daß die Abstandsbestimmung nicht nur, wie in Abb. 3.15 a-c dargestellt, im axialen Schnitt erfolgen darf, weil sonst die Gefahr besteht, die teilweise sehr unregelmäßigen Strukturen des Zentralsulcus zu überlaufen. Da der Zentralsulcus auch an Gehirnen ohne jegliche, neurologische Erkrankung bisweilen schwer zu bestimmen sein kann, wurde in den Fällen, in denen keine sichere, eigene Aussage getroffen werden konnte, die Hilfe von Neuroradiologen in Anspruch genommen, um die Lage des Zentralsulcus eindeutig zu bestimmen. Die Abstandsbestimmung über Radiusveränderung erfolgte dabei in 1 mm Schritten.

Die Abstände der elektrischen und taktilen Messungen für verschiedene Komponenten und Filtereinstellungen sind in den Abb. 3.16 bis 3.20 wiedergegeben. Berücksichtigt wurde dabei auch, ob die ermittelten Lokalisationen sich prä- oder postzentral befinden. Ein Wert von Null gibt dabei an, daß der ECD genau auf dem Zentralsulcus lokalisiert. Ein Wert von Zehn umfaßt dabei auch Abstände, die größere Abweichungen als 10 mm aufweisen, was einer Fehllokalisierung um einen Sulcus gleichkommt.

Die ermittelten Werte für die gemessenen Bereiche Med, D1, D2, D5 und LL werden in diesen Abbildungen als Histogramm über beide Hemisphären (rechts und links) dargestellt. Die Abszisse gibt dabei den Abstand zum Zentralsulkus wieder, mit einer Unterscheidung von prä- und postzentralen Lokalisationen, während auf der Ordinate die Häufigkeit des entsprechend ermittelten Abstandes aufgetragen ist. Für die taktilen Messungen konnten in manchen Fällen keine Abstandsbestimmungen vorgenommen und somit nicht ausgewertet werden. So ergaben sich z.B. im Falle der Lippe einige Lokalisationen außerhalb des Kortex, wie etwa in der Dura mater. Zu den nicht auswertbaren Messungen, wie sie in Abschnitt 3.3.2.3.c beschrieben werden, kommen bei der Abstandsbestimmung zum Zentralsulkus noch die Fälle dazu, in denen keinerlei Bestimmung möglich war. Die Frage, in wievielen Fällen keine Auswertung möglich war, wird für jede stimulierte Körperregion gesondert behandelt.

Für die Fälle, bei denen keine Wiederholungsmessung vorliegt, wurde die ermittelte Lokalisation einer Messung zur Abstandsbestimmung genutzt. Waren zwei Messungen vorhanden und auswertbar, wurde zunächst der Mittelwert der beiden Lokalisationen berechnet und anschließend hierfür die Abstandsbestimmung vorgenommen.

Med: In Abb. 3.16 a sind die Lokalisationsergebnisse der N20-Komponente der elektrischen Medianusreizung mit F20HzF, in Abb. 3.16 b für F5HzZP dargestellt. Dabei konnten alle 30 Hemisphären (15 Probanden x 2 Seiten) ausgewertet werden. Die Lokalisationen der N20-Komponente sind dabei in nahezu allen Fällen postzentral. Mit F5HzZP ergeben sich drei Lokalisationen (10 %) präzentral, welche jedoch mit 1 mm immer noch sehr nahe liegen. Die Lokalisationen der P30-Komponente (Abb. 3.16 c, d) zeigen dabei insgesamt mehr präzentrale Lokalisationen, allerdings auch eine komplette postzentrale Fehllokalisierung von über 10 mm für beide Filtereinstellungen. Im Falle F20HzF werden 1/5 der Ergebnisse präzentral lokalisiert, im Falle F5HzZP 1/6, wobei hier jedoch die Abstände größer sind. Die kombinierte Auswertestrategie von N20/P30 (Abb. 3.16 e, f) zeigt dabei robuste Ergebnisse, da mit beiden Filtereinstellungen nur 2 Fälle präzentral lokalisieren (6.7 %).

D1: Die Ergebnisse der Abstandsermittlung für die taktile Reizung des Daumens sind in Abb. 3.17 a-f dargestellt. Für den N20- und N20/P30-Komplex konnten alle Messungen ausgewertet werden (30 Hemisphären), für die P30-Komponente ergab eine Messung bei beiden Filterstrategien eine deutliche Mißlokalisierung, die nicht ansatzweise in der Nähe des Zentralsulkus lag, so daß hier 29 Hemisphären eingehen. Für die N20-Komponente ergeben sich bei F20HzF zwei Lokalisationen mit Abständen von 10 mm oder mehr, bei F5HzZP drei mit einer solchen Mißlokalisierung. Die sonstigen Lokalisationen (rechts und links) erweisen sich als teilweise präzentral, weisen dann jedoch nur Abstände von 2 mm oder weniger auf. Für die P30-Komponente (Abb. 3.17 c, d) ergeben sich bei der Filtereinstellung

Abstände zum Zentralsulkus : Nervus medianus

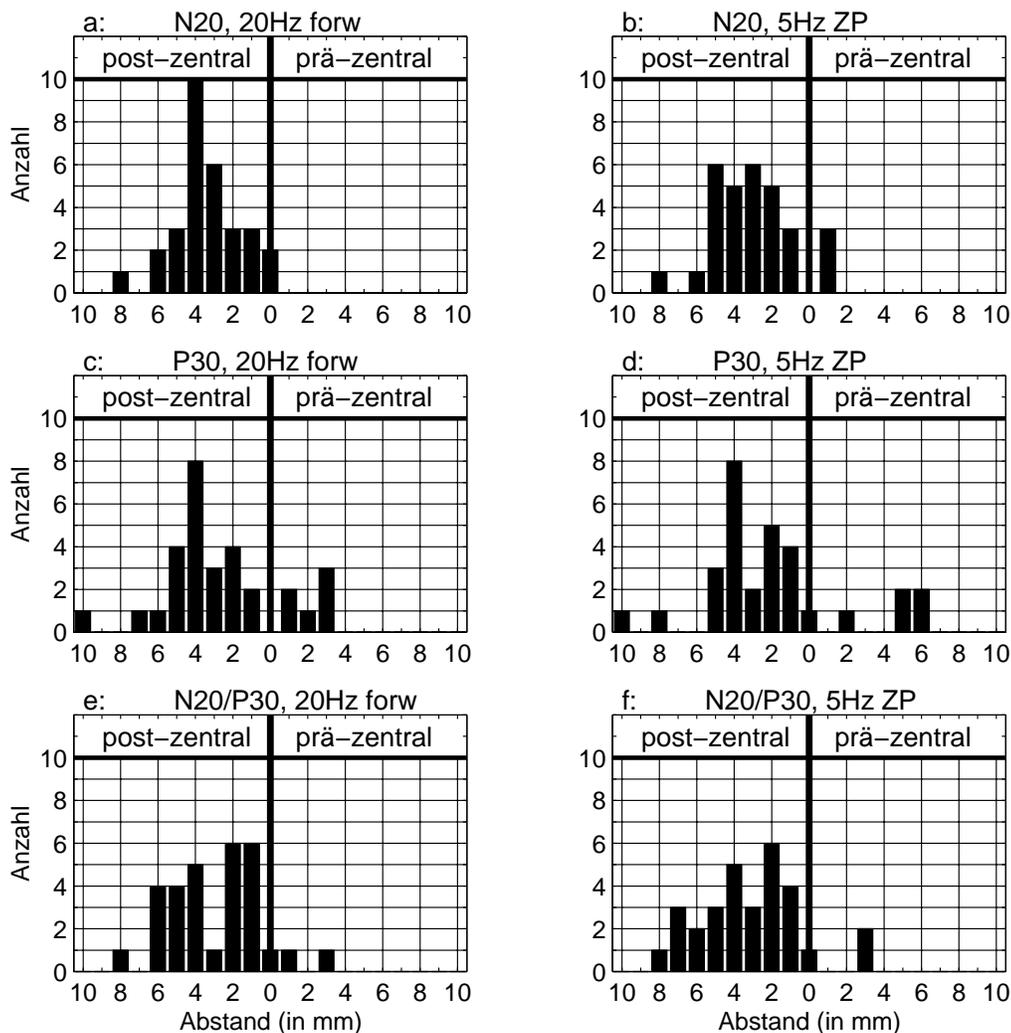


Abbildung 3.16: Abstände der ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulkus nach elektrischer Reizung des Nervus medianus für die verschiedenen Komponenten.

F20HzF 14%, bei F5HzZP 24% der Messungen als präzentrale Lokalisationen. Sehr stabil im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik erweist sich wiederum die kombinierte Strategie N20/P30 in Abb. 3.17 e, f. So kompensiert sie bei F20HzF die Fehllokalisationen von 10 mm oder mehr, die bei der N20- und P30-Komponente auftraten. Für F5HzZP bleibt bei dieser Strategie eine Lokalisation der Größenordnung 10 mm bestehen. Bemerkenswert ist dabei die Tatsache, daß die kombinierte Auswertung für D1 in *keinem* einzigen Fall eine präzentrale Lokalisation aufweist.

Abstände zum Zentralsulkus : D1

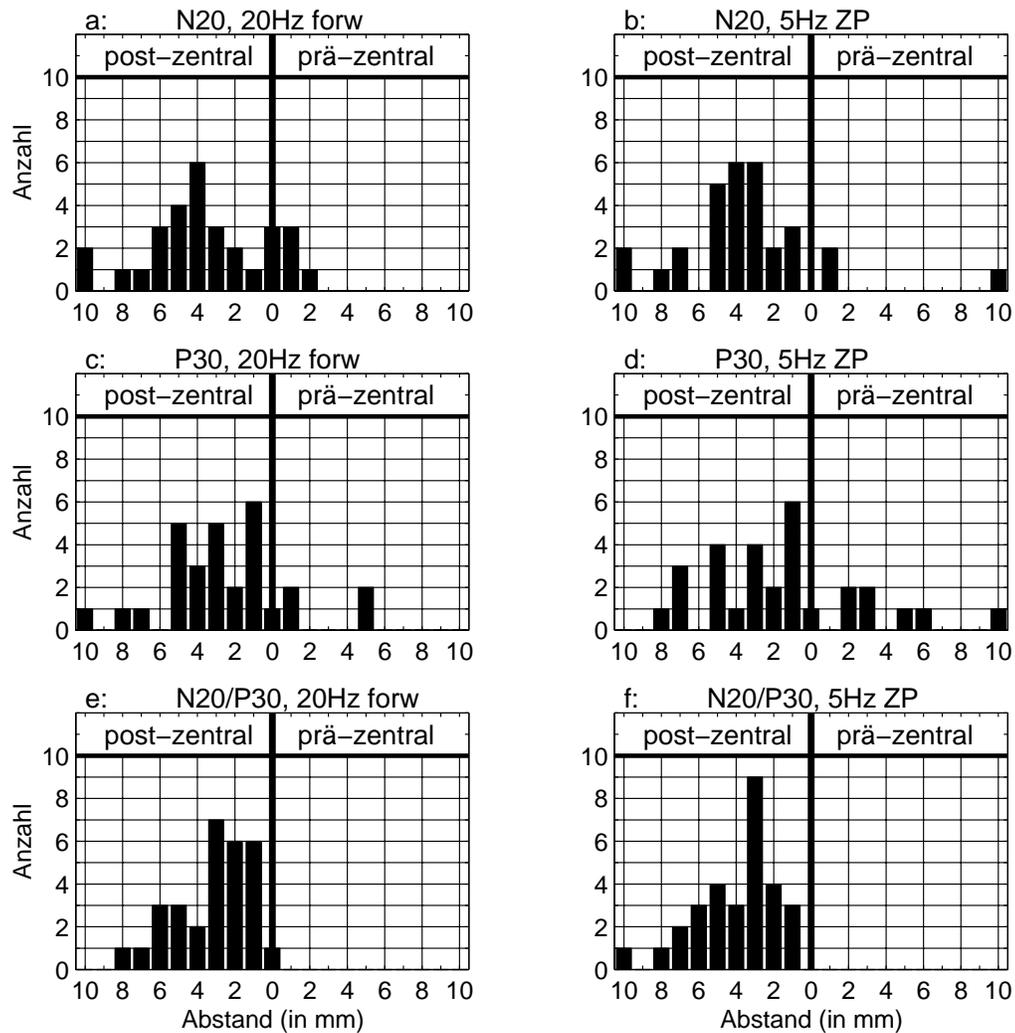


Abbildung 3.17: Abstände der ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulkus nach taktiler Reizung von D1 für die verschiedenen Komponenten.

D2: Die Abstandsbestimmungen für die Lokalisationen von D2 sind in Abb. 3.18 a, b aufgetragen. Für den N20- und N20/P30-Komplex ergaben zwei Messungen für die P30-Komponente eine nicht auswertbare Lokalisation. Von den 28 auswertbaren Messungen für die N20-Komponente ergaben sich im Falle F20HzF zwei Mißlokalisationen von 10 mm, im Falle F5HzZP eine Mißlokalisation. Somit haben in Bezug auf die N20-Komponente 10.7% (F20HzF), bzw. 7.2% (F5HzZP) der Messungen zu keinem Lokalisationsergebnis führen können. Für die P30-Komponente ergeben sich wesentlich mehr präzentrale Lokalisationen als bei den bisherigen Auswertungen. Für F20HzF sind dabei 21.7%, für F5HzZP 35.7% präzentral ermittelt worden. Für beide Filtereinstellungen ergeben sich in einem Fall bei F20HzF, in zwei Fällen bei F5HzZP deutliche Mißlokalisationen

Abstände zum Zentralsulcus : D2

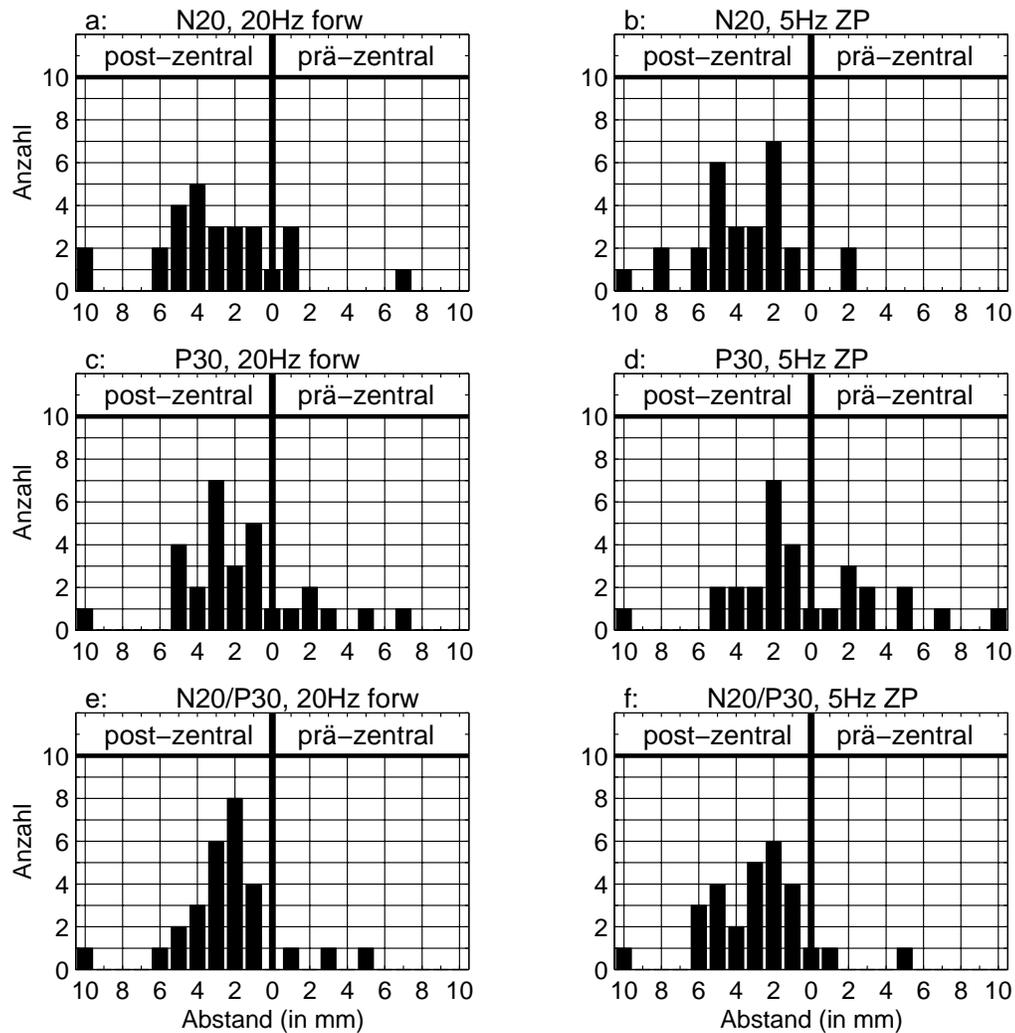


Abbildung 3.18: Abstände der ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulcus nach taktiler Reizung von D2 für die verschiedenen Komponenten.

von 10 mm. Die kombinierte Auswertestrategie N20/P30, dargestellt in Abb. 3.18 e und f, zeigt dabei auch für D2 gute Ergebnisse. Zwar tritt auch hier für beide Filtereinstellungen jeweils eine deutliche Fehllokalisierung auf. Im Vergleich zur N20-Komponente sind die Werte jedoch insgesamt näher um den Zentralsulcus lokalisiert.

D5: Für die Lokalisationen des kleinen Fingers ergeben sich die bisher größten Abweichungen und Streuungen in Bezug auf eine Gesamtauswertung. Von 29 Messungen konnte im Falle F20HzF bei sechs Messungen keine auswertbare N20-Komponente ermittelt werden. Von den somit verbliebenen 23 Messungen traten in weiteren sechs Fällen Lokalisationen auf, die keinerlei Nähe zum Zentralsulcus aufwiesen (z.B. Lokalisation außerhalb des Kortex in der Dura mater), so

Abstände zum Zentralsulkus : D5

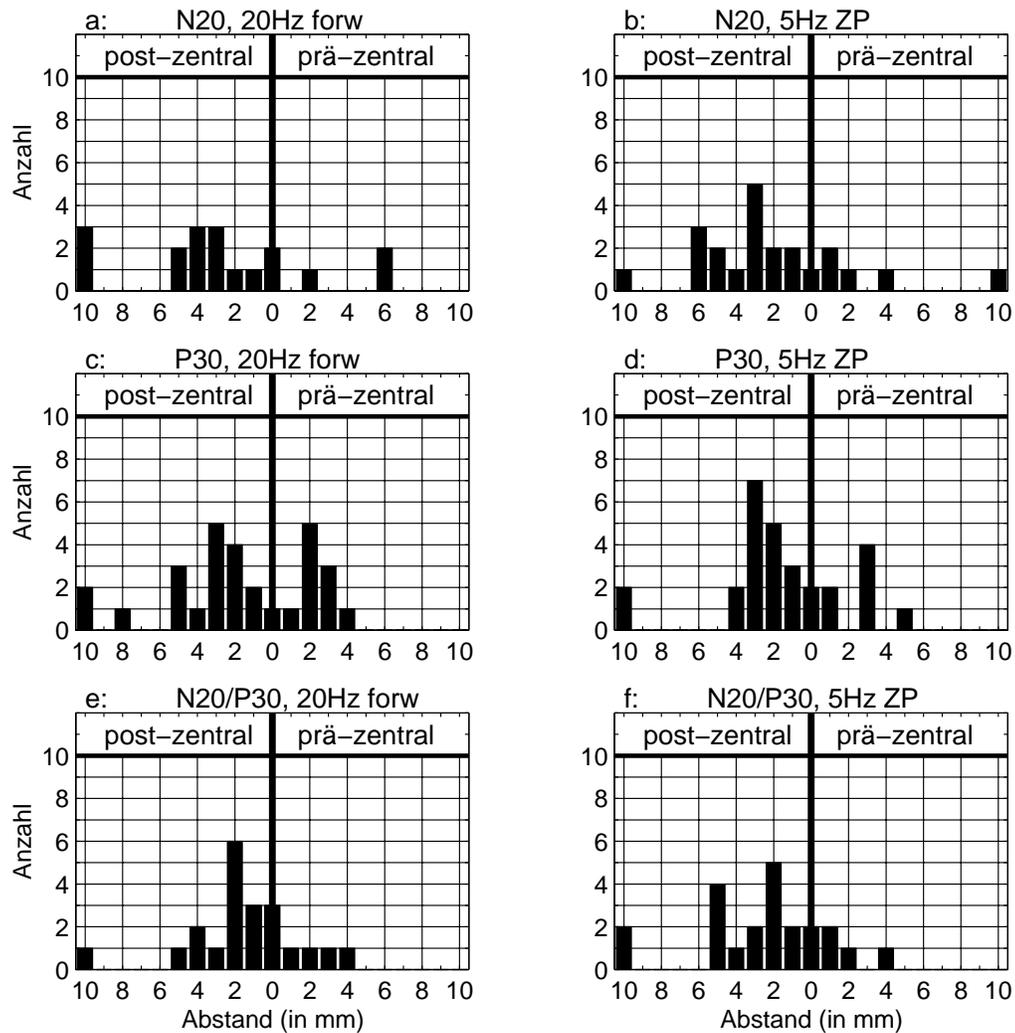


Abbildung 3.19: Abstände der ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulkus nach taktiler Reizung von D5 für die verschiedenen Komponenten.

daß nur an 17 Messungen eine definitive Abstandsbestimmung vorgenommen werden konnte. Im Falle F5HzZP für die N20-Komponente ergaben sich bei gleicher Betrachtungsweise 22 Messungen. Für die verbliebenen Messungen bei beiden Filtereinstellungen ergeben sich jeweils 2 Fehllokalisationen von 10 mm. Somit müssen im Falle F20HzF die Hälfte, im Falle F5HzZP 33% der Messungen zur Abstandsbestimmung als gescheitert betrachtet werden. Die verbliebenen Abstände für die N20-Komponente sind in Abb. 3.19 a, b dargestellt. Dabei ergeben sich im Falle F5HzZP immer noch 4 Lokalisationen als präzentral. Im Falle der P30-Komponente konnten alle Messungen ausgewertet werden. Für die Filtereinstellung F20HzF ergeben sich dabei zehn, für F5HzZP acht präzentrale Lokalisationen. Für die kombinierte Auswertestrategie N20/P30 mußten auch hier mehrere

Abstände zum Zentralsulkus : Unterlippe

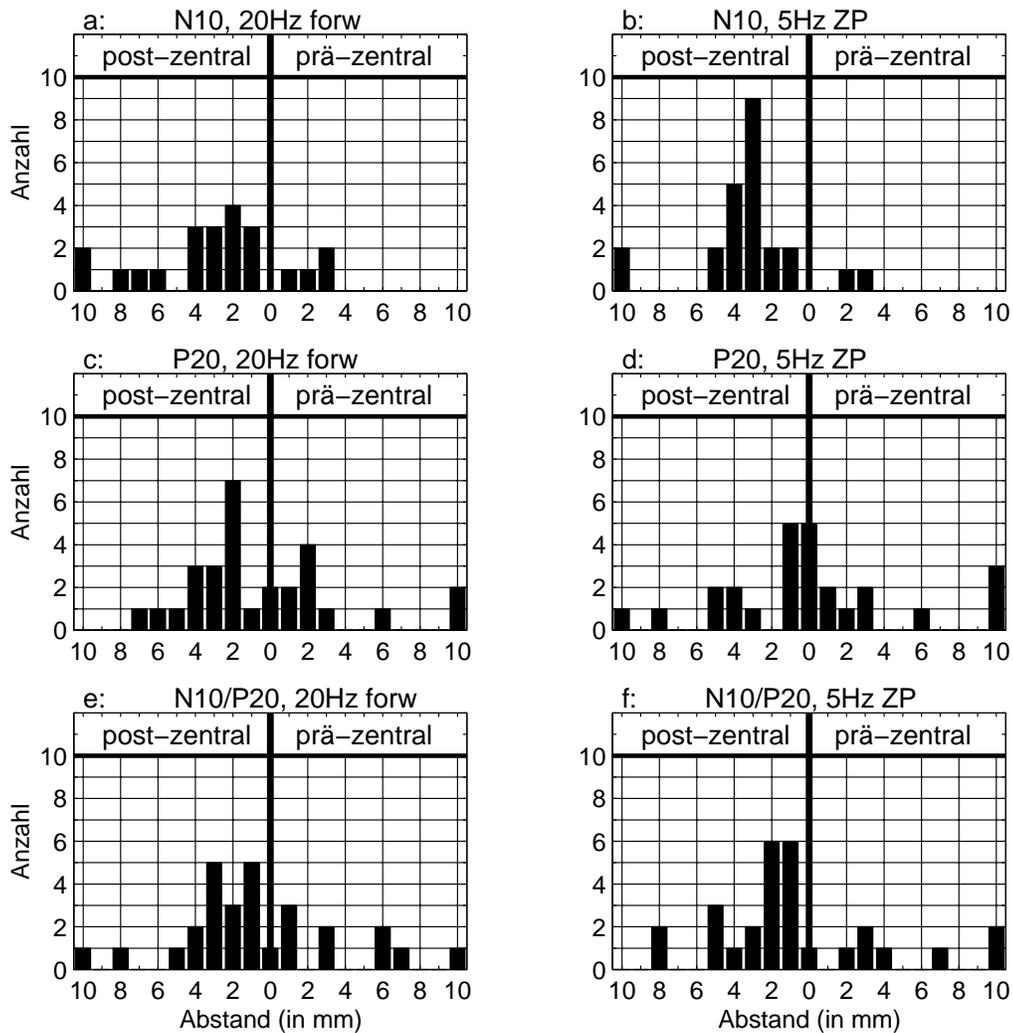


Abbildung 3.20: Abstände der ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulkus nach taktiler Reizung der Unterlippe für die verschiedenen Komponenten.

Messungen verworfen werden. Die Zahl erweist sich als geringer als bei der reinen N20-Auswertung (22 Messungen für F20HzF, 23 Messungen für F5HzZP). Jedoch auch hier erweisen sich für F20HzF 18.3%, für F5HzZP 17.4% Prozent als präzentrale Lokalisationen.

LL: In Abb. 3.20 a-f sind die Ergebnisse zur Abstandsbestimmung der Unterlippe aufgetragen. Die dabei nicht auswertbaren Messungen stellen für die N10-Komponente bei F20HzF die gleichen Messungen dar, welche in Tab. 3.2 aufgelistet sind. Für F5HzZP zeigten drei Messungen, welche bei F20HzF schon in Tab. 3.2 als nicht auswertbar registriert wurden, deutliche Fehllokalisationen außerhalb des Bereiches des Zentralsulkus. Somit konnten für die N10-Komponente bei F20HzF für 22 Messungen, bei F5HzZP für 24 Messungen Abstandsbestim-

mungen vorgenommen werden. In beiden Fällen treten zwei Fälle von deutlichen Abweichungen von 10 mm auf. Dabei zeigt die Auswertestrategie F5HzZP geringere Werte mit 9.1% präzentralen Lokalisationen, als die Strategie F20HzF mit 20% präzentralen Lokalisationen. Die Lokalisationen für die P20-Komponente sind in Abb. 3.20 c, d aufgetragen. Hier konnten alle Messungen direkt zur Abstandsbestimmung genutzt werden. Dabei ergeben sich im Falle F20HzF zwei, im Falle F5HzZP vier Mißlokalisationen von 10 mm. Weiterhin weisen beide Filtereinstellungen präzentrale Lokalisationen in ca. 1/3 der Fälle auf. Die kombinierte Auswertung N10/P20 zeigt, im Gegensatz zu D1 und D2 keine stabilisierende Wirkung. Zwar konnte für alle Messungen eine Abstandsbestimmung vorgenommen werden, jedoch ergeben sich auch hier für F20HzF 1/3, für F5HzZP 1/4 der Lokalisationen als präzentral.

3.3.3 Diskussion

Übereinstimmend für alle Messungen läßt sich sagen, daß eine Auswertung, welche nur auf dem P30-Komplex beruht, definitiv zuviele Unsicherheiten in Bezug auf eine prä- oder postzentrale Lage der ermittelten Dipollokalisation aufweist. Zwar ist dieser Komplex bei nahezu allen taktilen Reizungen die deutlichste Komponente, welche eindeutig identifiziert werden kann, während die N20-Komponente (bzw. N10-Komponente bei Lippenstimulation) teilweise nur geringe Stärke aufweist. Die Ergebnisse weisen somit auf das Problem des noch nicht geklärten Ursprungs der P30-Komponente hin, wie dies in Abschnitt 3.1 beschrieben wurde [12][13][17][95][66][68]. Die erhobenen Daten dieser Studie lassen zu dieser Fragestellung keinen definitiven Schluß zu, geben allerdings Anlaß zur Vermutung, daß der Ursprung dieser Komponente eher postzentral anzusetzen ist. Im direkten Vergleich zur N20-Komponente ergeben sich zwar mehr präzentrale Lokalisationen, jedoch liegt der Schwerpunkt in allen elektrischen und taktilen Messungen eindeutig auf der postzentralen Region. Jedoch auch diese Aussage muß mit Vorsicht angegangen werden, da die Auswertestrategie nicht auf diese Fragestellung hin abgestimmt wurde. Zur Untersuchung des physiologischen Ursprungs der Komponente müßten andere Auswertestrategien angesetzt werden, wie sie z.B. von Buchner [10][16] und Scherg [95] durchgeführt wurden. Hier wurden sequenziell die einzelnen Komponenten mit Hilfe des räumlich-zeitlichen Dipolmodells anhand mehrerer äquivalenter Stromdipole genähert. Auch ist für die präzise Untersuchung dieser Fragestellung eine genaue Analyse der Orientierung der Dipole notwendig, welche in dieser Studie nicht berücksichtigt wurde. Für eine einfache und stabile Auswertung im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik stehen also die Analyse der N20-Komponente und die hier angesetzte Strategie der gemeinsamen N20/P30-Auswertung zur Verfügung.

Die Ergebnisse der elektrischen Medianus-Reizungen zeigen dabei die besten und robustesten Ergebnisse. Sie zeichnen sich durch eine geringe Restvarianz aus, klei-

ne Abweichungen von Wiederholungsmessungen, Stabilität der Lokalisation gegenüber Filtereinstellungen und für die Auswertung von N20-, bzw. von N20/P30-Komplex als gut verlässlich zur Zentralsulkusbestimmung.

Im Falle der taktilen Reizung muß eine getrennte Beurteilung für die jeweilig stimulierten Regionen erfolgen, da die Qualität sich als sehr unterschiedlich erwiesen hat. Die Auswertung des Daumens weist zwar, insgesamt gesehen, nicht so gute Werte wie die elektrische Stimulation auf, kommt den oben beschriebenen Merkmalen der elektrischen Reizung aber sehr nahe. Die in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Optimierungen zur Signalverbesserung taktiler Reize für Studie 2 haben im Vergleich zu Studie 1 nicht nur zu deutlichem Signalanstieg geführt, sondern diese auch soweit verbessert, daß die taktile Stimulation des Daumens eine gute Stabilität aufweist, um für die prächirurgische Diagnostik genutzt zu werden. Die durchgeführten Optimierungen der Druckluftstimulation bestätigen dabei die Ergebnisse Hashimotos [47], der in seiner Studie einen direkten Zusammenhang zwischen vorgegebenem Druck der taktilen Stimulation und Signalstärke der Komponenten feststellt. Es ist für D1 besonders anzumerken, daß die ausgeführte N20/P30-Strategie in allen Fällen eine postzentrale Lokalisation aufweist.

Ähnlich verhält es sich mit dem Zeigefinger. Die vorangehenden Auswertungen zeigen gute Signalstabilität. Im Vergleich zum Daumen ergibt sich eine etwas geringere Güte, jedoch auch hier haben die durchgeführten Optimierungen im Vergleich zu Studie 1 zu deutlichen Verbesserungen geführt, die eine standardisierte Anwendung zulassen.

Die Auswertung des kleinen Fingers zeigt die mit Abstand ungünstigsten Ergebnisse der taktilen Stimulation, da für eine standardisierte Auswertung zu viele Messungen verworfen werden mußten. Die nicht zu verwerfenden Messungen zeigen dabei im Vergleich zu D1 und D2 mehr präzentrale Lokalisationen auf, so daß Auswertungen von D5 für eine prächirurgische Diagnostik als sehr kritisch betrachtet werden müssen. Untersuchungen von Johansson [55] zur Anzahl der Mechanorezeptoren in der Haut an den verschiedenen Fingern zeigten, daß D5 eine geringere Dichte im Vergleich zu D1 oder D2 aufweist. Weiterhin stellt sich die Frage, ob aufgrund der kleinen Oberfläche der Fingerspitze von D5 die gesamte Fläche der Druckmembran ausgenutzt wird.

Die Untersuchungen zur taktilen Reizung von Hashimoto [47] und Forss [27][30] zeigten dabei, daß eine deutliche Abschwächung der N20-Komponente bei taktiler Stimulation im direkten Vergleich zur P30-Komponente auftritt, wenn man das Verhältnis dieser beiden Komponenten mit elektrischen Reizungen vergleicht (bei diesen Studien wurde D1 bzw. D2 mit elektrischen Reizungen des Nervus medianus verglichen). Weiterhin wird beschrieben, daß die Signalstärke der Komponenten bei taktiler Stimulation i.d.R. grundsätzlich kleiner ist. Die Ergebnisse dieser Studie kommen zu gleichen Resultaten. Im Vergleich zu D1 oder D2 zeigen die Resultate der RV von D5 deutlich höhere Werte. Zwar wären auch Messungen an D3 oder D4 möglich, jedoch deckt man mit Messungen von D1 und D5 einen

großen Bereich des zu kartographierenden Hirnareals ab (siehe Abb. 3.2), was mit Messungen von D1 und D2 allein nicht der Fall ist. Somit sind für die taktile Stimulation im Hinblick auf D5 noch eine Reihe von Optimierungen und Studien durchzuführen, welche im Kapitel „Diskussion und Ausblick“ (6) angesprochen und diskutiert werden müssen. Vorrangiges Ziel muß hier die Aktivierung einer größeren Anzahl von Mechanorezeptoren sein.

Die Beurteilung der Unterlippe weist zwar bessere Qualitäten als D5 auf, jedoch auch hier ist noch keine standardisierte Auswertung möglich. Auch hier müssen weitere Optimierungen vorgenommen und Untersuchungen durchgeführt werden, um im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik eindeutiger Ergebnisse erzielen zu können. Es läßt sich allerdings für D5 und LL sagen, daß die Filtereinstellung F20HzF die erste Komponente stark unterdrückte. Die Einstellung F5HzZP erzielte für diese Bereiche bessere Resultate, da sie eine prinzipielle Auswertung überhaupt erst möglich machte, was bei F20HzF, wie oben beschrieben, teilweise nicht realisierbar war. Die erste Komponente konnte bei dieser Einstellung nicht wahrgenommen werden (siehe Abb. 3.14). Es ist in diesem Zusammenhang darauf hinzuweisen, daß bei der Unterlippe bei Latenzen ab ca. 30 ms in mehreren Fällen deutliche ipsilaterale Lokalisationen auftraten. Dieser Effekt konnte schon von Hoshiyama [51] bei elektrischer Lippenstimulation beobachtet werden.

In einer weiteren Studie, die im Rahmen der Doktorarbeit nicht mehr komplett ausgewertet und fertiggestellt werden konnte, wurde versucht, den auditorischen Einfluß der Membrane auf die taktilen Signale zu quantifizieren. Zu diesem Zweck wurden die Druckluftmembrane nahe von D1 und LL angebracht, wobei die Körperregionen jedoch *nicht* berührt wurden. Anschließend wurden jeweils 500 Reize pro Region (entsprechend der Anzahl taktiler Reize) appliziert. Wenn ein Einfluß durch das Klicken der Membrane zustande kommt, sollten bei dieser Messung mehr oder minder deutliche, auditorische Signale zu messen sein. Obwohl die Daten noch nicht vollständig ausgewertet wurden und somit keine fundierte Aussage möglich ist, lassen sich doch einige Tendenzen aufzeigen.

Die ersten Resultate dieser Messungen zeigten, daß von sechs Personen nur bei einem Probanden sehr schwache auditorische Reize wahrgenommen werden konnten, wenn die Membran in der Nähe der Lippe plaziert war. Die Latenz dieser Signale lag dabei bei ca. 35-40 ms. War die Membran in der Nähe der Handregion plaziert, konnten in keinem Fall Signale, die sich vom Rauschen abhoben, gemessen werden. Obwohl in Studie 2 die Probanden mittels Rauschen so weit wie möglich vertäubt wurden, läßt sich zumindest für die Lippenregion nicht völlig ausschließen, daß das Klicken der Membrane sehr schwach wahrgenommen werden konnte. Zwar wurde durch Watteabdeckungen eine Berührung des zuführenden Schlauchs so weit wie möglich vermieden, es läßt sich jedoch nicht gänzlich ausschließen, daß Schall über Knochenleitungen am Schädel zum Ohr geleitet wird. Hier sind weitere Untersuchungen und Messungen notwendig.

In Bezug auf die Filtereinstellungen bei Med, D1 und D2 läßt sich keine definitive

Aussage treffen. Zwar zeigt Abb. 3.12, daß sich die Restvarianz bei der Einstellung F5HzZP für die N20-Komponente in allen Fällen als geringer erweist, und somit durch das Modell der regionalen Quelle wesentlich mehr Signal erklärt werden können. Betrachtet man jedoch die Abstände der ermittelten Lokalisationen zum Zentralsulkus, ist kein nennenswerter Unterschied zu vermerken. Für Med und D1 sind die Abstandsergebnisse bei F20HzF etwas geringer, für D2 dagegen bei F5HzZP. Ist also ein genügend starkes S/R-Verhältnis vorhanden, stellen sich die ermittelten Lokalisationen als sehr unempfindlich gegenüber verschiedenen Filtereinstellungen heraus. Dies wird besonders am Beispiel der Lokalisationen des Nervus medianus deutlich.

Obwohl in nahezu allen Fällen postzentrale Lokalisationen ermittelt wurden, muß gesagt werden, daß die Beurteilung der anatomischen Strukturen niemals auf der Messung eines Bereiches beruhen sollte. Selbst für die relativ robuste Methode der starken elektrischen Reizung afferenter Nervenbahnen sind, wie die Untersuchungen gezeigt haben, Fehllokalisationen möglich, was durch vorangehende Studien bestätigt wird [11][12][66]. Durchgeführt werden sollten sowohl Wiederholungsmessungen verschiedener Bereiche als auch verschiedene Auswertestrategien.

In diesem Gesamtzusammenhang ist auch die zusätzliche Auswertung der P30-Komponente bei Messungen mit geringerem S/R-Verhältnis der N20-Komponente als Entscheidungshilfe zulässig. Denn mit dem Wissen, daß eine präzentrale Lage dieser Komponente wesentlich wahrscheinlicher ist als bei der N20-Komponente, kann somit eine „Streuung“ um den Zentralsulkus diesen eventuell bestimmen. Somit ist zwar keine definitive Aussage über deutliche Lokalisationszentren möglich, allerdings kann noch eine Teilaussage darüber getroffen werden, ob bei nicht visuell eindeutig identifizierbaren, anatomischen Strukturen, wie z.B. bei Verdrängung durch Tumorgewebe, die „Streuung“ der Lokalisationen um bestimmte Bereiche Verdachtsmomente des betreuenden Arztes bestätigen. Mit dem Hinweis auf die mögliche Ungenauigkeit liegt es dann im Ermessen des Arztes, die Entscheidungshilfen einzubeziehen oder zu verwerfen. Das definitive Vorgehen einer Auswertung muß also individuell entschieden werden.

Abschließend läßt sich sagen, daß die taktile Stimulation eine geeignete Alternative zur elektrischen Reizung afferenter Nervenbahnen darstellt. Da die Reizung des Nervus medianus nur ein einziges Lokalisationszentrum auf dem Gyrus postcentralis ermittelt, kann dies auch alternativ mit taktilem Reizung von D1 und D2 gewonnen werden. Die Messungen von D5 und LL stellen derzeit Zusatzinformation dar, bei der im jeweiligen Fall entschieden werden kann, ob sie einen Informationsgewinn für eine prächirurgische Diagnostik darstellen, oder aufgrund von zu schwachem S/R-Verhältnis oder großen Abweichungen der Wiederholungsmessungen nicht bzw. mit entsprechender Vorsicht einbezogen werden sollten. Weiterführende Projekte, die auf eine Verbesserung der Lokalisationsgenauigkeit von D5 und LL zielen, werden in Kapitel 6 vorgestellt.

Kapitel 4

Vergleichstudien von MEG und fMRT

Seit wenigen Jahren existiert, neben dem MEG, ein weiteres, nicht invasives Verfahren zur Bestimmung zerebraler Hirnaktivität, die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), an deren klinischer Durchführbarkeit und Anwendung in vielen Arbeitsgruppen derzeit gearbeitet wird. Im Gegensatz zum MEG wird jedoch nicht direkt die neuromagnetische Erregung ermittelt, sondern es werden indirekte Phänomene der Blutfluß- und Blutvolumenänderungen in Abhängigkeit vom lokalen Sauerstoffmetabolismus mit stark suszeptibilitätsgewichteten MR-Sequenzen gemessen. Somit ist auch dieses Verfahren zur prächirurgischen Diagnostik prinzipiell gut geeignet. Wünschenswert für eine valide Diagnostik ist daher die Messung an Patienten sowohl mit MEG als auch fMRT. Hierfür müssen Übereinstimmungen der ermittelten Lokalisationen überprüft werden, da letztendlich beide Verfahren zu gleichen oder sehr ähnlichen Ergebnissen führen sollten. Dies gilt insbesondere, da beide Verfahren mit Lokalisationsfehlern behaftet sind, wie dies für das MEG in den vorangehenden Kapiteln erläutert wurde.

In diesem Kapitel wird eine Studie vorgestellt, bei der an einem Probandenkollektiv der somatosensorische Kortex mit beiden Meßverfahren lokalisiert wurde. Das Projekt wurde in gemeinsamer Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Stippich, Abteilung Neuroradiologie, Universität Heidelberg, realisiert. Eine gemeinsame Auswertung wurde über die MRT-Software Brainvoyager und MEG-Software Besa99 vorgenommen, da das in Kapitel 2 entwickelte Modul zur Koregistrierung beide Meßmodalitäten integriert und die ermittelten Lokalisationen beider Verfahren in einem gemeinsamen Koordinatensystem dargestellt werden können.

Zunächst werden die Grundlagen der fMRT erläutert. Anschließend erfolgt die Beschreibung des Studiendesigns und Auswertung der gemeinsam erhobenen Daten.

4.1 Grundlagen der fMRT

4.1.1 Das Prinzip der fMRT

Die funktionelle Magnetresonanztomographie ist ein Verfahren zur nichtinvasiven Lokalisierung und Darstellung zerebraler Aktivität, die durch externe Reize ausgelöst wird. Die wesentlichen neurophysiologischen Grundlagen der fMRT sind funktionsabhängige Änderungen in Sauerstoffverbrauch und Durchblutung des Gehirns. Belliveau [5] beschrieb 1991 erstmals anhand spezieller MR-Sequenzen bei Untersuchungen am menschlichen visuellen System eine neue Methode zur Bestimmung der funktionsabhängigen zerebralen Hämodynamik, die später als funktionelle Magnetresonanztomographie bekannt wurde. Bei dieser Studie wurden funktionsabhängige Änderungen lokaler zerebraler Blutvolumina nach intravenöser Gabe eines Kontrastmittelbolus durch statistischen Vergleich der Bolusdynamik in Ruhe- und Stimulationsphasen (blocked design) bestimmt. Dabei wurde festgestellt, daß das regionale zerebrale Blutvolumen (rrCBV) unter Stimulation ansteigt. Ogawa [80] konnte dann zeigen, daß Blut selbst als intrinsisches Kontrastmittel dient und die fMRT auch ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt werden kann.

Der Kontrastmechanismus beruht auf dem sogenannten BOLD-Effekt (**B**lood **O**xygenation **L**evel **D**ependent). Hierbei wird ausgenutzt, daß die magnetischen Merkmale von Hämoglobin im oxygenierten und deoxygenierten Zustand unterschiedliche Eigenschaften aufweisen, was zu einem signifikanten Kontrast führt [79][80]. Der Signalanstieg in einer aktivierten Hirnregion gegenüber nichtaktivierten ergibt sich daraus, daß das Blut unterschiedliche Anteile an Oxy- und Deoxyhämoglobin besitzt. In aktivierten Regionen vollzieht sich zwar vermehrt die Umwandlung von Oxy- in Deoxyhämoglobin, welche jedoch überkompensiert wird durch einen Zustrom an frischem, oxygeniertem Blut. Somit kommt es zu einer Nettozunahme an Oxyhämoglobin in der aktivierten Region. Der dadurch ausgelöste, von der Stärke des Grundmagnetfeldes abhängige Signalanstieg beträgt dabei zwischen 1% und 10% [54]. Werden jeweils Bilder während einer Ruhephase und einer Aktivierungsphase aufgenommen (blocked design), lassen sich die Aktivitätszentren aus den beiden unterschiedlichen Meßreihen ermitteln.

4.1.2 Auswertungstrategien des fMRT

Bei den ersten funktionellen Studien wurden einfache, mathematische Methoden verwendet, um ein Aktivierungsbild zu berechnen. Dabei wurden alle Bilder, die während der Ruhephase und während der Aktivitätsphase aufgenommen wurden, separat gemittelt. Das gemittelte Ruhebild wird dann vom gemittelten Aktivierungsbild subtrahiert (Subtraktionsmethode) [69][31]. Hierbei besteht jedoch die

Gefahr, daß zufällige Signalfuktuationen, die nicht mit der neuronalen Aktivität korreliert sind, stark betont und kleinere Signaländerungen nicht erfaßt werden.

Ein heutzutage weitverbreitetes fMRT-Auswerteverfahren ist die Korrelationsanalyse [3]. Sie nutzt nicht nur die Information der Signalamplituden, sondern berücksichtigt auch den Signal-Zeit-Verlauf. Referenzfunktionen, zu denen man die Korrelation berechnet, werden im allgemeinen als Rechteckfunktionen angenommen, können aber auch aus experimentell ermittelten Intensitäts-Zeit-Verläufen abgeleitet werden. Allerdings besteht derzeit keine Einigkeit über ein angemessenes, statistisches Modell, das dem MR-Signal, seiner meßtechnischen und physiologischen Beeinflussung und der damit verwendeten Referenzfunktion gerecht würde.

Ein in der bisherigen Anwendung robuster Ansatz besteht in der Definition von Schwellenwerten für die Darstellung von Aktivierungsmaps [88]. Derart erstellte Maps nutzen einerseits den oberen Schwellenwert des Korrelationskoeffizienten zur Identifizierung aktiver Bereiche, andererseits einen unteren Schwellenwert des Koeffizienten und der minimalen Cluster-Size, um zusammenhängend aktivierte Bereiche zu erfassen. Damit nutzt das Verfahren neben der zeitlichen auch die räumliche Information der MR-Signalveränderung über die Cluster-Size. Dies ist in Abb. 4.1 dargestellt.

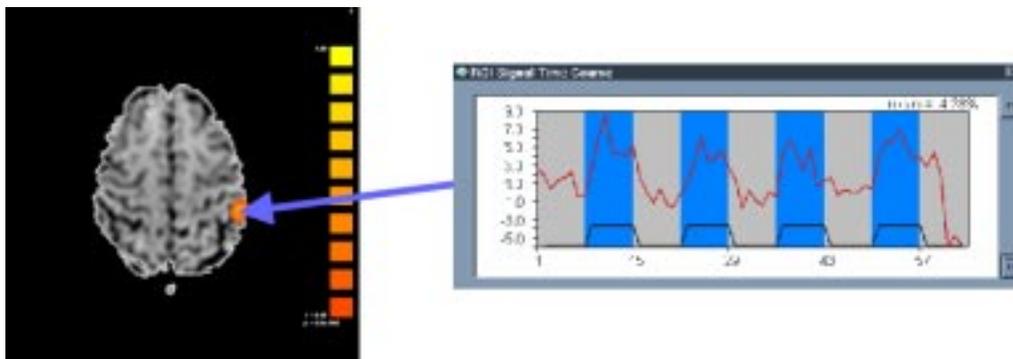


Abbildung 4.1: *Korrelationsanalyse beim fMRT*

Ein grundsätzliches Problem, insbesondere im Hinblick auf Lokalisationsvergleiche von ermittelten Aktivitäten im MEG und fMRT, ist das z.Z. noch sehr ungenaue Matchen der ermittelten 2D-Maps auf einen 3D-MRT-Datensatz, welcher zur Visualisierung dient. Das Problem ist dabei ähnlich wie das Koregistrierungsproblem beim MEG (siehe Kapitel 2). Die fMRT-Messungen stellen ein eigenständiges Verfahren dar und werden unabhängig von der Erzeugung von 3D-MRT-Datensätzen erstellt. Zur späteren Visualisierung und Weiterverarbeitung müssen sie in einen 3D-Datensatz überführt werden. In der gemeinsam verwendeten Software Brainvoyager existiert derzeit keine Möglichkeit einer computer-gestützten halb- oder vollautomatischen 2D-3D-Überlagerung.

Dieses Matchen kann nur über visuelle Beurteilung anhand ausgeprägter Gyri- und Sulcistrukturen, welche in beiden Bildern vorkommen, erstellt werden. Das Matchen ist in Abb. 4.2 a-d dargestellt. In Abb. 4.2 a, b und d sind die verschiedenen Schnittebenen des 3D-Schichtensatzes zu sehen. In diesen 3D-Datensatz werden die fMRT-Schichten, mit bekanntem Abstand zueinander, überlagert. Sie sind als weiße Markierungen in Abb. 4.2 a zu erkennen (in diesem Beispiel sechs Schichten). In Abb. 4.2 c ist eine der fMRT-Aufnahmen zu sehen, wobei ausgewählt werden kann, welche der aufgenommenen Schichten dargestellt werden soll. Der fMRT-Schichtensatz wird dann so lange über visuelle Beurteilung anhand der Windungsreliefs rotiert und verschoben, bis die Hirnstrukturen zur Deckung kommen.

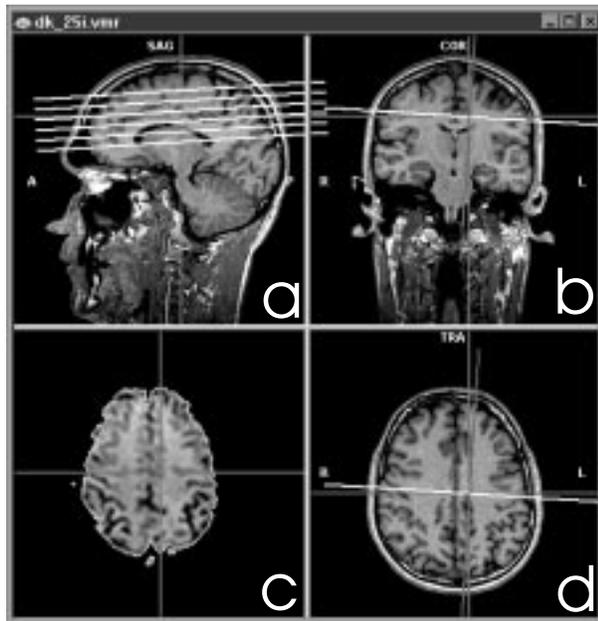


Abbildung 4.2: Überlagerung von MRT und fMRT. Der fMRT-Schichtenblock (hier bestehend aus sechs Schichten) muß anhand anatomischer Strukturen auf den 3D-Datensatz über visuelle Beurteilung angepaßt werden.

4.2 Probandenstudie MEG-fMRT

Ziel der Studie war die Lokalisation kortikaler somatosensorischer Aktivität mit MEG und fMRT und deren direkter Vergleich. Zu diesem Zweck wurden acht gesunde Probanden im Alter von 24 bis 51 Jahren, davon zwei Frauen und sechs Männer untersucht (sieben Rechts- und ein Linkshänder). Dabei wurden für die MEG-Untersuchungen exakt die in Kapitel 3.3.2 erläuterten Stimulationen und Auswertestrategien benutzt, was sowohl die elektrische Stimulation des Nervus medianus, als auch die taktile Stimulation von Daumen, Zeigefinger und Unterlippe auf beiden Körperseiten einschließt.

4.2.1 Methoden

Im Falle des fMRT wurden taktile Reize simultan an Daumen und Zeigefinger, und simultan an Unter- und Oberlippe appliziert. Die Reizung erfolgte mit Hil-

fe der gleichen, für die MEG-Messungen benutzten Druckmembrane über eine nahezu identisch erstellte Stimulationseinheit, wie sie schon in Abb. 3.5 für das MEG erläutert wurde. Für jede Probandenmessung wurden sechs axiale, funktionelle Bilder mit einer Schichtdicke von 5 mm und einem jeweiligen Abstand von 1 mm aufgenommen. Die höchste Schicht für die Stimulation der Handregion wurde am Vertex ausgerichtet. Für die Stimulation der Lippe wurde das Zentrum des Schichtblocks auf den Gyrus cinguli gelegt. Alle Aufnahmen wurden an einem 1.5 Tesla Ganzkörper MR-System (Edge, Picker, Cleveland) durchgeführt. Verwendet wurden „Gradient Echo Planar-Imaging“-Sequenzen (GE EPI, TR = 3000 ms, TE = 80 ms, FOV = 256x256 mm², Matrix = 128x128 voxel, flip angle = 90°) mit einer Standardkopfspule von Picker. Dabei wurden pro Messung 840 taktile Stimuli mit einer Frequenz von 4 Hz an die jeweilige Körperregion appliziert. Verwendet wurde ein alternierendes Blockdesign, in dem abwechselnd die fMRT-Schichten während der stimulierten Phase und während der Ruhephase aufgenommen wurden, was zu insgesamt 420 Bildern pro Messung führt. Alle Schichten wurden anschließend für lineare Trends, Hochfrequenzfluktuationen und Bewegungsartefakte korrigiert. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Sequenzen, Parameter und Auswertestrategien kann in [102], welche in Kürze von Stippich et al. veröffentlicht wird, nachgelesen werden.

4.2.2 Auswertung

Die Auswertung der MEG-Daten wurde schon ausführlich in Kapitel 3.3.2 beschrieben. Da auch hier wiederum die verschiedenen Filtereinstellungen in die Auswertung einbezogen werden, wird der Konvention aus Kapitel 3 mit den Abkürzungen F20HzF und F5HzZP entsprochen. Für die stimulierten Bereiche von Daumen, Zeigefinger und Unterlippe werden analog die Kürzel D1, D2 und LL verwendet. Die Auswertung der fMRT-Daten erfolgte über die schon oben erwähnte Korrelationsanalyse. Es besteht jedoch bei dieser Analyse das grundsätzliche Problem, daß keine eindeutige Schranke des Korrelationskoeffizienten festgelegt werden kann. So zeigten erste Probandenstudien, bei denen mit fMRT die somatosensiblen Bereiche des Kortex mit Hilfe taktiler Stimulation ermittelt wurden, daß berechnete Korrelationskoeffizienten etwa zwischen $0.25 \leq cc \leq 0.6$ liegen [49]. Diese Schranken sind individuell verschieden. So kann bei einer Versuchsperson ein Korrelationskoeffizient von z.B. 0.5 mehrere Aktivitätszentren ermitteln, wogegen bei gleichem cc bei einer anderen Versuchsperson schon keine Aktivierung mehr festgestellt werden kann.

Aus diesem Grunde wurde zur Identifizierung möglicher Aktivitätszentren im fMRT folgende Strategie festgelegt. Zunächst wurde als unterer Schwellenwert ein Korrelationskoeffizient von $cc_{min} = 0.3$ und eine Mindestgröße von 36 Voxeln festgelegt. Die Festlegung einer Mindestgröße dient somit als räumlicher Filter. Aktivitätszentren, welche erst unterhalb dieser Schwellen auftauchten, wurden

verworfen. Da das fMRT nicht nur ein, sondern manchmal mehrere mögliche Aktivitätszentren angibt, wurden maximal drei Aktivitätszentren innerhalb einer ROI um den Zentralsulkus, welche nach visueller Beurteilung mögliche somatosensible Aktivität widerspiegeln, zugelassen. Bei Ermittlung solcher Aktivitätszentren wurde jeweils die untere Schranke von $cc = 0.3$ in 0.05-Schritten sukzessiv erhöht, bis keinerlei Aktivität mehr zu sehen war. Somit kann der Maximalwert des Korrelationskoeffizienten eines möglichen Aktivitätszentrums ermittelt werden. Zwischen unterer Schwelle und individuellem Maximalwert wurden fünf äquidistante Korrelationswerte bis einschließlich $cc_{min} = 0.3$ festgelegt. Für jeden dieser Koeffizienten wurde der räumliche Schwerpunkt der fMRT-Aktivität errechnet. Da die jeweiligen Lokalisationen von fMRT und MEG im gleichen Koordinatensystem ermittelt werden, stehen sie für einen direkten Vergleich zur Verfügung.

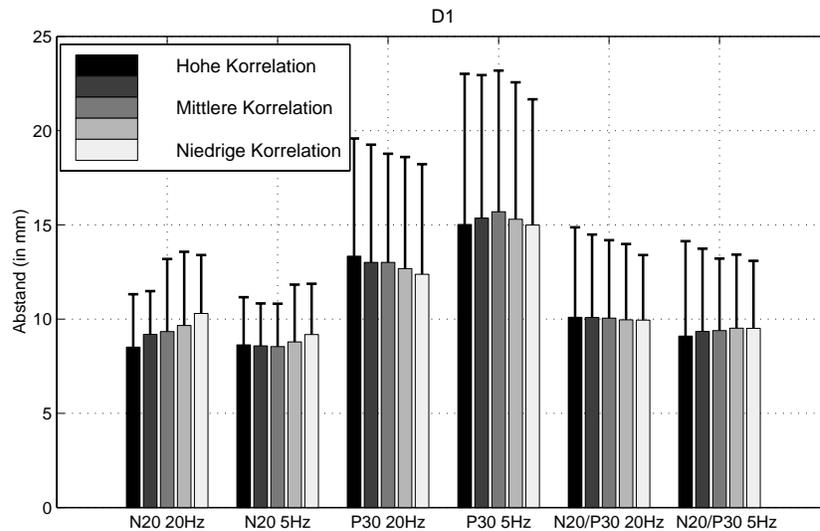


Abbildung 4.3: *Mittlere Abstände von MEG-Aktivität nach taktiler Reizung des Daumens und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Daumen und Zeigefinger. Für die Analyse des fMRT wurden bei fünf Korrelationskoeffizienten die Lokalisationszentren ermittelt.*

In Abb. 4.3 sind die vergleichenden Ergebnisse von MEG-Lokalisation nach taktiler Stimulation von D1 und fMRT-Lokalisation nach taktiler Stimulation von D1/D2 dargestellt. Aufgetragen ist der Mittelwert der Abweichungen (in mm) für die verschiedenen Signalkomponenten des MEG im direkten Vergleich zur fMRT-Lokalisation (von den maximal drei ermittelten Zentren das mit geringstem Abstand) zusammengefaßt für beide Hemisphären (rechts und links) über das Probandenkollektiv. Dabei geben die unterschiedlichen Farbkomponenten die ermittelte fMRT-Lokalisation bei den verschiedenen Korrelationskoeffizienten an (schwarz : hoher Koeffizient cc , bis weiß : niedrigster Koeffizient cc_{min}). Für die N20-Komponente bei den verschiedenen Filtereinstellungen F20HzF und F5HzZP

ergeben sich bei hohem cc mittlere Abweichungswerte von 8.51 mm bzw. 8.63 mm. Mit fallendem Korrelationskoeffizienten wachsen bei dieser Komponente für F20HzF die Lokalisationsabweichungen deutlich, für F5HzZP erst bei niedrigem cc . Für die kombinierte Auswertestrategie N20/P30 ergeben sich höhere Werte, wobei hier die Tendenz zu steigenden Abweichungen bei abnehmendem cc nicht, bzw. nur sehr geringfügig vorhanden ist. Sowohl N20- als auch N20/P30-Komplex übersteigen in nur einem Fall deutlich einen Wert von 10 mm (niedrigster cc bei N20 mit F20HzF). Alle anderen Abstände liegen um diesen Wert oder deutlich darunter. Im Gegensatz dazu zeigen sich deutlich höhere Werte für die P30-Komponente. Die geringste Abweichung liegt hier bei 12.38 mm. Alle anderen Werte liegen deutlich zwischen 13 mm und 16 mm.

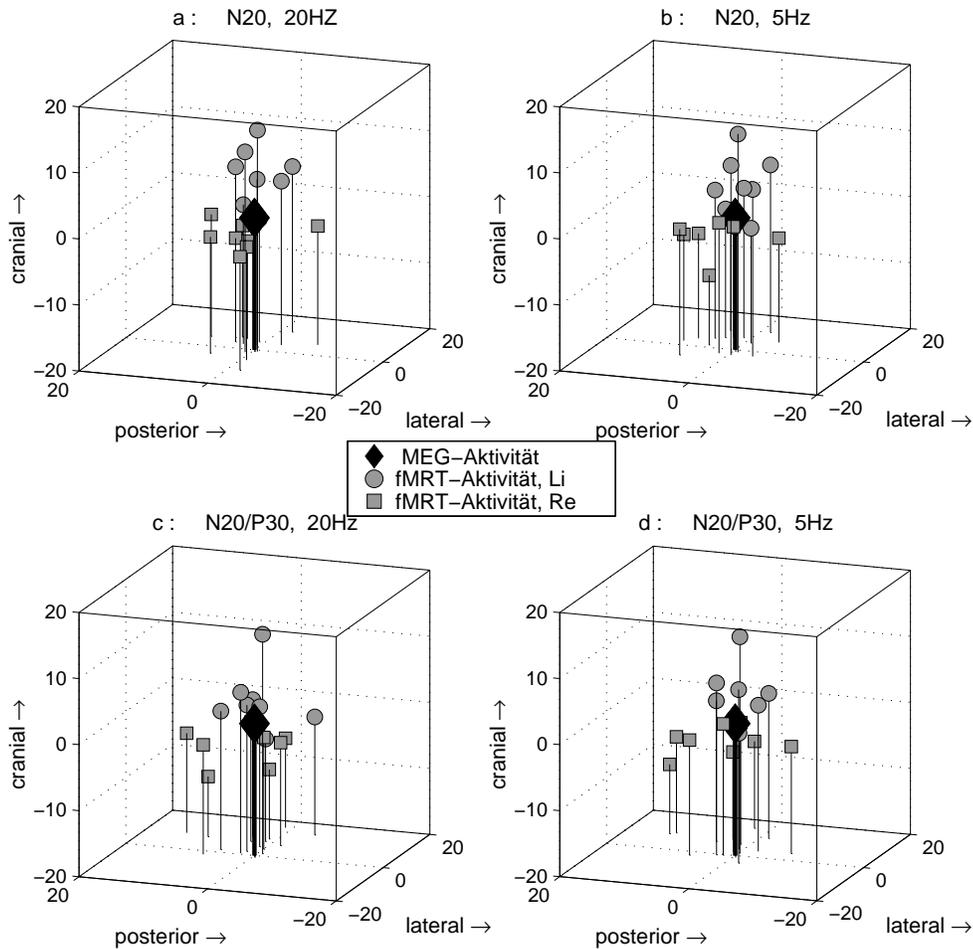


Abbildung 4.4: Relative Verschiebungen von MEG-Aktivität nach taktiler Reizung des Daumens und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Daumen und Zeigefinger. Die Raute stellt die MEG-Aktivität bei $(0,0,0)$ als relativen Mittelpunkt dar.

Zur Untersuchung, ob und inwieweit systematische Verschiebungen zwischen den Lokalisationen der beiden Verfahren vorliegen, wurden die relativen Verschiebungen vom MEG- und fMRT-Lokalisation zueinander ermittelt, indem die Ergebnisse der Verfahren voneinander abgezogen wurden. Die Ergebnisse der Lokalisation des Daumens sind in 3D-Plots in Abb. 4.4 für den höchsten Korrelationskoeffizienten aufgetragen. Dabei stellt die Raute die MEG-Aktivität als den relativen Bezugspunkt bei (0,0,0) dar. Kreise zeigen die fMRT-Aktivität der links stimulierten Seite (rechte Hemisphäre), Vierecke die fMRT-Aktivität der rechts stimulierten Seite (linke Hemisphäre). Die Achsenbeschriftung gibt an, in welche Richtung die relative Verschiebung stattfindet. Um beide Hemisphären in einer Abbildung darstellen zu können, wurden die Werte auf der „Medial-Lateral“-Achse der linken Hemisphäre mit dem Faktor -1 gewichtet¹. Dabei fällt auf, daß in allen vier Plots die fMRT-Lokalisationen i.d.R. stärker lateral und anterior liegen. Bezüglich der Höhe ergeben sich für die N20-Komponente hemisphärische Unterschiede. Die relativen Lokalisationen der rechts stimulierten Seite erweisen sich als cranialer im Vergleich zur MEG-Lokalisation, wogegen nahezu alle fMRT-Aktivitäten der links stimulierten Seite caudaler zum MEG liegen.

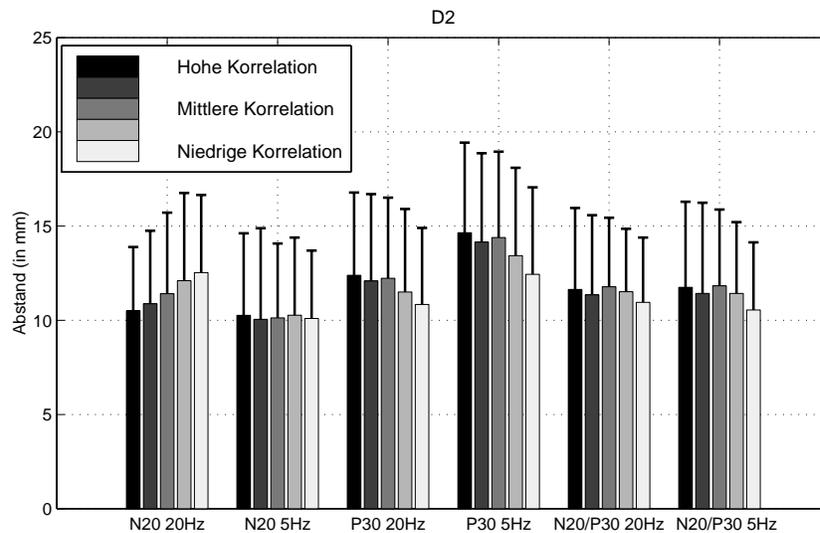


Abbildung 4.5: *Mittlere Abstände von MEG-Aktivität nach taktiler Reizung des Zeigefingers und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Daumen und Zeigefinger. Für die Analyse des fMRT wurden bei fünf Korrelationskoeffizienten die Lokalisationszentren ermittelt.*

In Abb. 4.5 sind die Ergebnisse von MEG-Lokalisation nach taktiler Stimulation von D2 und fMRT-Lokalisation nach taktiler Stimulation von D1/D2 dargestellt.

¹Die Medial-Lateral-Achse dieser Hemisphäre entspricht der negativen x-Achse. Bei Subtraktion der Lokalisationen von MEG und fMRT würde sich somit ein Vorzeichenwechsel im Vergleich zur rechten Hemisphäre ergeben. Zum direkten Vergleich beider Seiten, ob eine Aktivität nach außen oder innen wandert, ist somit eine Wichtung mit dem Faktor -1 notwendig.

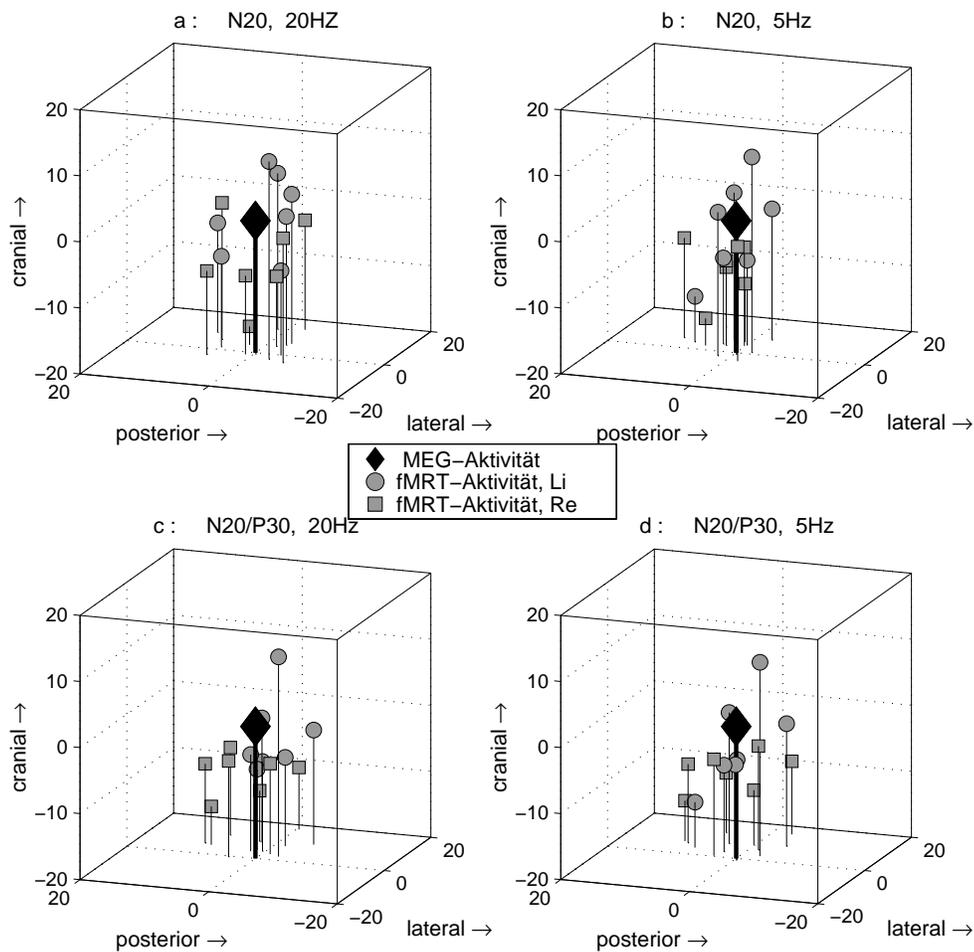


Abbildung 4.6: *Relative Verschiebungen von MEG-Aktivität nach taktiler Reizung des Zeigefingers und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Daumen und Zeigefinger. Die Raute stellt die MEG-Aktivität bei (0,0,0) als relativen Mittelpunkt dar.*

Die Werte zeigen dabei die gleichen Tendenzen wie bei D1, sind jedoch insgesamt größer. Der Unterschied der Abweichungen der N20- zur P30-Komponente ist nicht so ausgeprägt wie bei D1. Für die N20-Komponente ergeben sich die geringsten Abstände bei hohem Koeffizienten cc zu 10.51 mm und 10.26 mm. Bei der kombinierten Auswertung N20/P30 weisen die fMRT-Lokalisierungen bei cc_{min} geringere Abweichungswerte auf, liegen jedoch sonst für alle Koeffizienten nahe beieinander. Auch hier zeigen die Abweichungen der Lokalisierungen bei der P30-Komponente die höchsten Ergebnisse. Für die Filtereinstellung F5HzZP liegen sie unterhalb der Werte für D1.

Abbildung 4.6 zeigt die relativen Verschiebungen der MEG-Lokalisierungen für D2 im Vergleich zu den ermittelten fMRT-Lokalisierungen von D1/D2. Ähnlich wie bei D1 liegen die meisten fMRT-Lokalisierungen im Vergleich zum MEG lateraler

und ventraler. Für D2 läßt sich kein deutlicher Hemisphärenunterschied in Bezug auf die Höhe der Lokalisationen bei der N20-Komponente ausmachen, wie dies bei D1 der Fall ist. Im direkten Vergleich der Komponenten der jeweiligen Bilder 4.4 für D1 und 4.6 für D2 wird deutlich, daß für D2 die fMRT-Lokalisationen tiefer liegen.

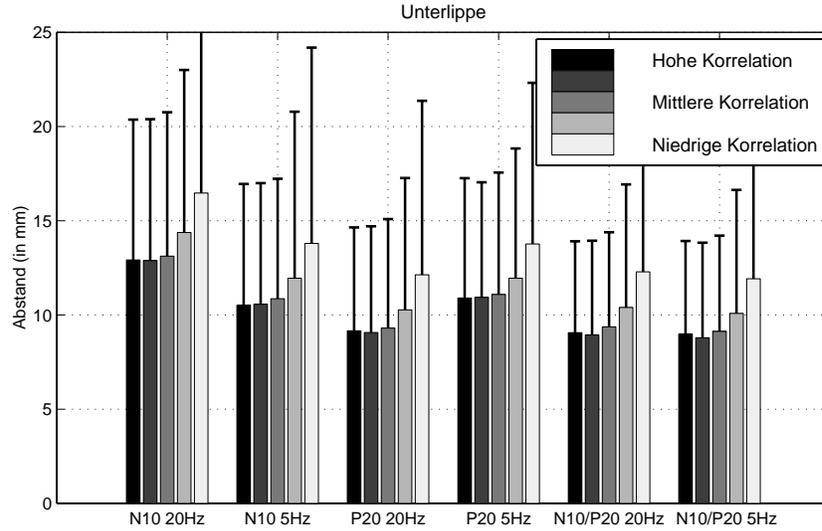


Abbildung 4.7: *Mittlere Abstände von MEG-Aktivität nach taktiler Reizung des Unterlippe und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Unter- und Oberlippe. Für die Analyse des fMRT wurden bei fünf Korrelationskoeffizienten die Lokalisationszentren ermittelt.*

In Abb. 4.7 sind die Ergebnisse der Abweichungen für alle Korrelationswerte und Komponenten bei taktiler Lippenstimulation aufgetragen. Aus diesem Probandenkollektiv konnte in zwei Hemisphären keine MEG-Aktivität der N10-Komponente bei F20HzF, in einem Fall bei F5HzZP festgestellt werden. Weiterhin ergab sich keine fMRT-Aktivität in einer Hemisphäre bei einem weiteren Probanden auch bei niedrigstem cc_{min} . Somit ergibt sich für die Anzahl der untersuchten Hemisphären für den N20- und N20/P30-Komplex bei F20HzF $N = 13$, bei F5HzZP $N = 14$, für die beiden Auswertestrategien der P30-Komponente $N = 15$. Da schon in Kapitel 3.3.2 gezeigt wurde, daß die MEG-Lokalisationen bei Lippenstimulation stärker streuen als bei D1 oder D2, sind die Vergleichsergebnisse weniger repräsentativ.

Für die Auswertung der Lippenstimulation ergeben sich bei allen Komponenten und den zugehörigen Filtereinstellungen steigende Abweichungswerte bei abnehmendem Korrelationskoeffizienten. Weiterhin zeigt sich, daß die Standardabweichung mit abnehmendem cc ebenfalls deutlich zunimmt. Insgesamt jedoch ergibt sich kein einheitlicher Trend. Während bei D1 und D2 sich für den N20- und N20/P30-Komplex ähnliche Werte ergeben, wogegen die P30-Komponente

größere Abweichungen aufweist, zeigt sich bei der Auswertung der Lippenstimulation, daß hier für die erste Komponente, die N10 bei F20HzF die größten Abweichungswerte zustande kommen. Der geringste Abstand liegt hier bei 12.92 mm bei hohem Korrelationskoeffizienten. Für abnehmendes cc steigt der Wert bis auf 16.47 mm an. Für die N10-Komponente ergeben sich bei F5HzZP insgesamt geringere Unterschiede. Lediglich die N10/P20-Auswertung ist bei beiden Filtereinstellungen ähnlich. Hier liegen die geringsten Abstände bei 9.06 mm für F20HzF und 8.99 mm für F5HzZP. Für die P20- tritt der umgekehrte Fall als bei der N10-Komponente auf. Hier ergeben sich für F20HzF Distanzen von 9.16 mm bei hohem cc .

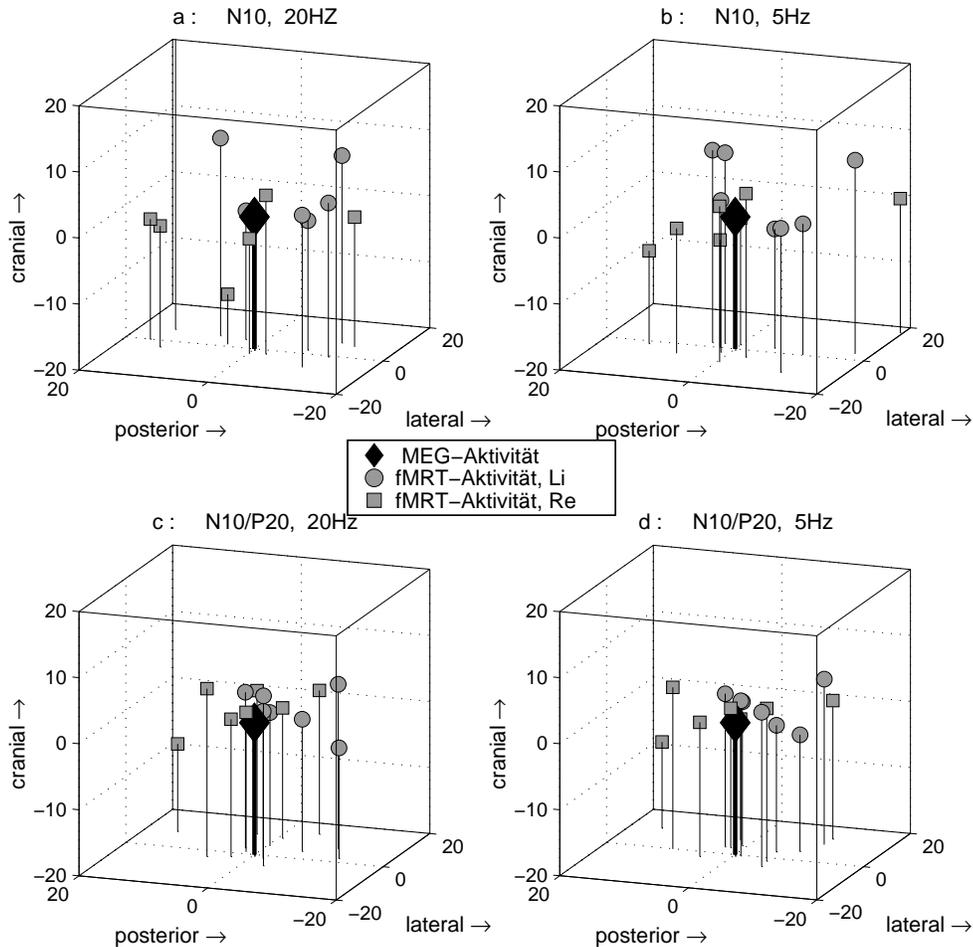


Abbildung 4.8: Relative Verschiebungen von MEG-Aktivität nach taktiler Reizung der Unterlippe und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Unter- und Oberlippe. Die Raute stellt die MEG-Aktivität bei $(0,0,0)$ als relativen Mittelpunkt dar.

Die relativen Verschiebungen der Lokalisation bei Lippenstimulation sind in Abb. 4.8 aufgetragen. Zwar liegen die meisten fMRT-Lokalisationen lateral zum MEG, jedoch ergibt sich keine deutliche anterior-posteriore Tendenz. Die Werte streuen auf dieser Achse stark um die MEG-Lokalisation. Auch bezüglich der z-Achse läßt sich kein Trend mehr ausmachen.

Mit den ermittelten MEG-Lokalisationen der elektrischen Stimulation des Nervus medianus steht eine weitere Möglichkeit zum Vergleich von ermittelter fMRT-Aktivität von D1 und D2 und MEG-Aktivität zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Lokalisationsunterschiede sind in Abb. 4.9 dargestellt. Es zeigt sich ein gegensätzlicher Trend zu D1, D2 und LL. Hier ergeben sich *immer* geringere Abweichungswerte bei abnehmendem Korrelationskoeffizienten. Weiterhin zeigt sich für alle Vergleiche, daß der Großteil der Abweichungen deutlich über 10 mm liegt, wobei auch hier die P30-Komponente die größten Abweichungen liefert.

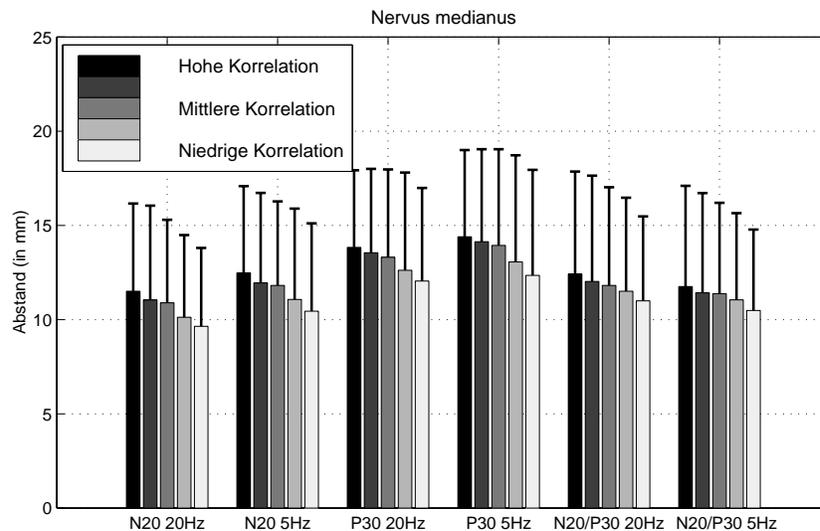


Abbildung 4.9: *Mittlere Abstände von MEG-Aktivität nach elektrischer Reizung des Nervus medianus und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Daumen und Zeigefinger. Für die Analyse des fMRT wurden bei fünf Korrelationskoeffizienten die Lokalisationszentren ermittelt.*

In Abb. 4.10 sind die relativen Verschiebungen der ermittelten fMRT-Lokalisationen im Vergleich zum MEG aufgetragen. Auch hier zeichnet sich deutlich ab, daß der überwiegende Teil der fMRT-Aktivität sich als lateraler und ventraler ergibt. Dabei liegt hier der Großteil der fMRT-Lokalisationen caudaler.

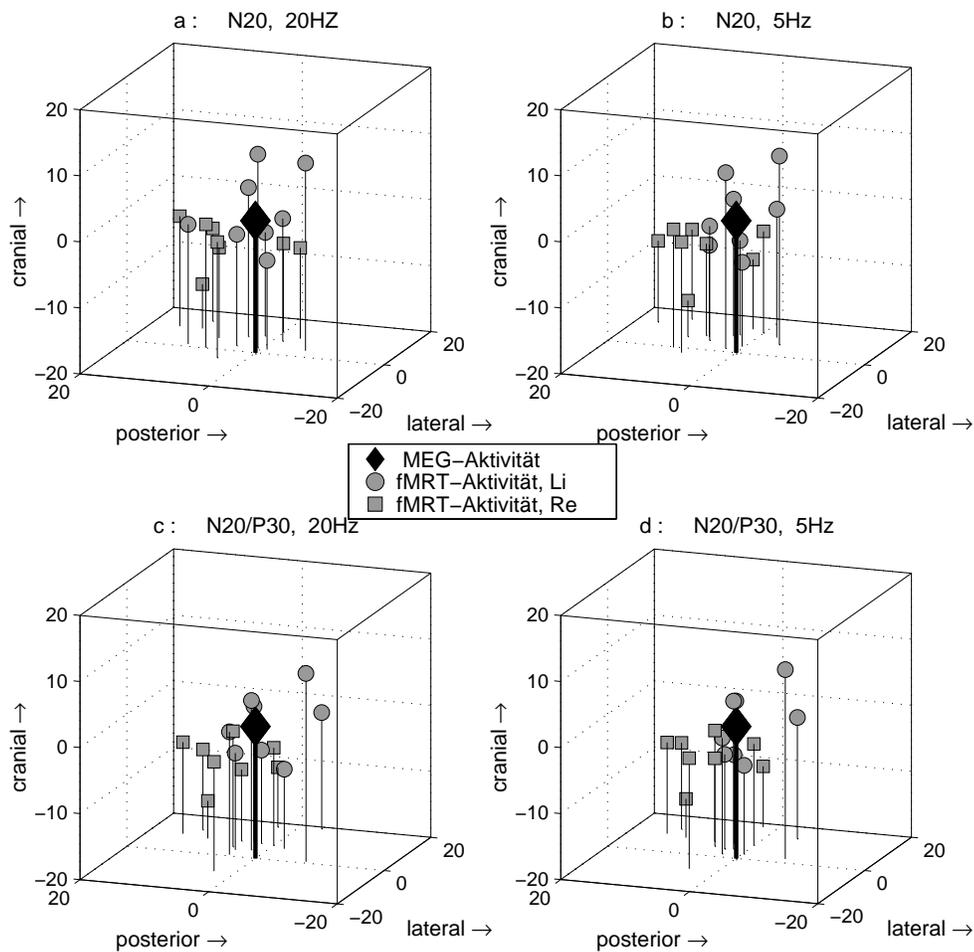


Abbildung 4.10: *Relative Verschiebungen von MEG-Aktivität nach elektrischer Reizung des Nervus medianus und fMRT-Aktivität nach taktiler Reizung von Daumen und Zeigefinger. Die Raute stellt die MEG-Aktivität bei (0,0,0) als relativen Mittelpunkt dar.*

4.3 Diskussion

Erste Studien zu Vergleichsmessungen von MEG/EEG und fMRT wurden von verschiedenen Gruppen durchgeführt [4][77][86][90]. So wird bei Morioka nur der Fall eines Patienten vorgestellt, bei dem die Lokalisationen qualitativ verglichen wurden [77]. Puce zeigte in einer Veröffentlichung mit drei Patienten den Vergleich von fMRT und subduralen, gemessenen SEP's, wobei auch hier nur qualitative Aussagen getroffen werden konnten [86]. Die Studien von Beisteiner und Sanders [4][90] befassten sich ausschließlich mit der Lokalisation des motorischen Kortex. Die mittleren Werte der Lokalisationsvergleiche über das entsprechende Probandenkollektiv liegen bei 16 mm (Beisteiner) bzw. unter 10 mm (Sanders), wobei von Beisteiner deutlich gemacht wurde, daß zunächst an einer methodischen Ver-

besserung gearbeitet werden muß. Entsprechende Studien zur Lokalisation des somatosensorischen Kortex wurden von Stippich durchgeführt [101]. Hier erfolgte die Reizung des rechten Zeigefingers in beiden Meßmodalitäten über taktile Stimulation an sechs Probanden. Es ergab sich für dieses Kollektiv ein mittlerer Abstand von 10.7 ± 6.3 mm. Dabei ist jedoch nicht ganz geklärt, welche Komponente der MEG-Aktivität mit der fMRT-Lokalisation verglichen wurde, da angegeben wird, daß bei dieser Studie der „M30“-Komplex, der zwischen 25-45 ms angesiedelt wird, untersucht wurde.

Die hier vorgestellte Studie erlaubt einen Vergleich verschiedener Komponenten der ermittelten MEG-Aktivität. Bei allen hier vergleichenden Messungen zeigt sich, daß eine mittlere Abweichung von 8 mm in keinem Fall unterschritten wird. Für die N20-Komponente von D1 ergeben sich aus dem Probandenkollektiv als geringste Lokalisationsunterschiede 3.92 mm, bei D2 4.13 mm, bei der Lippe 3.88 mm und beim Nervus medianus 3.46 mm.

Bei den hier betrachteten Abstandsermittlungen ist zu berücksichtigen, daß durch die fMRT-Schichtdicke in z-Richtung keine kontinuierlichen fMRT-Lokalisationen möglich sind, sondern sich nur als gerastertes Muster ergeben. In x- und y-Richtung ist eine Genauigkeit von 1 mm vorhanden. In z-Richtung wurde mit einer Schichtdicke von 5 mm und jeweiligem Abstand der Schichten von 1 mm gemessen. Wird also die Hauptaktivität innerhalb einer bestimmten Schicht gemessen und es ergibt sich noch leichte Aktivität in der benachbarten Schicht, werden eventuell die vollen fünf Millimeter dieser benachbarten Schicht als aktiviert gemessen. Somit können Fehllokalisationen der halben Schichtdicke zustande kommen. Weiterhin muß die in Abschnitt 4.1.2 beschriebene Überlagerung von fMRT und 3D-MRT als nicht zu unterschätzende Fehlerquelle einbezogen werden. Dies gilt insbesondere, wenn per visueller Beurteilung Kippungen der fMRT-Schicht zum 3D-Datensatz ermittelt werden müssen.

Beim Vergleich von ermittelter fMRT-Lokalisation von D1/D2 und MEG-Lokalisation von D1 und D2 ergeben sich mit abnehmendem Korrelationskoeffizienten zunehmende Abstände. Eine mögliche Ursache kann darin liegen, daß bei abnehmendem cc nicht mehr die spezifischen Schwerpunkte der fMRT-Aktivität ermittelt werden, sondern zunehmend auch andere Aktivität erfaßt wird. Da der Signalanstieg bei spezifischen Reizungen im fMRT zwischen 1% und 10% liegt [54], werden bei niedrigem cc auch Signale mit geringerem Signal/Rauschverhältnis in die Aktivitätscluster aufgenommen. Weiterhin kommen mit abnehmendem Koeffizienten Artefakte stärker zur Geltung. Der ermittelte fMRT-Schwerpunkt repräsentiert somit nicht mehr individuell gereizte Areale, sondern beinhaltet eventuell unspezifische Aktivität.

Beim Vergleich der selben fMRT-Lokalisation mit den MEG-Ergebnissen des Nervus medianus tritt der umgekehrte Effekt auf. Hier ergeben sich für abnehmende Korrelationskoeffizienten immer geringere Abweichungswerte. Eine mögliche Ursache könnte darin liegen, daß venöse Anteile größerer Gefäße des gemessenen

Signals bei niedrigerem Korrelationskoeffizienten stärker mit einspielen. Obwohl EPI-Sequenzen in erster Linie die Aktivität kleinerer bis mittlerer Gefäße ermitteln sollen [49], sind Anteile größerer Venen nach Beisteiner und Sanders nicht auszuschließen [4][90]. Da bei anatomischer Betrachtung die Venen hauptsächlich auf der Oberfläche des Hirnparenchyms, jedoch nicht innerhalb der Gyri liegen, würde der Signalanstieg des venösen Abflusses bei abnehmendem *cc* innerhalb des Zentralsulkus stärker erfaßt. Da die MEG-Lokalisation des Nervus medianus eine elektrophysiologische Zusammenfassung von D1, D2 und D3 (und eventuell Teile von D4) liefert [11], sollte sich die MEG-Lokalisation zwischen den entsprechenden Arealen in dem Gyrus postcentralis befinden. Somit würde die stärkere Erfassung venöser Anteile des fMRT-Signals innerhalb des Zentralsulkus den Schwerpunkt des Clusters in den Sulkus hinein verschieben. Zur genaueren Untersuchung müssen weitere Auswertungen der Daten erfolgen, die - zunächst unabhängig von den MEG-Messungen - die relativen Verschiebungen bei abnehmendem Korrelationskoeffizienten genau untersuchen.

Betrachtet man zunächst nur die Vergleiche von D1, D2 und Nervus medianus, so zeigt die Auswertung, daß bei höchstem *cc* nahezu alle fMRT-Lokalisationen lateral und anterior zur MEG-Lokalisation liegen. Für den Medianus und D2 liegt der Großteil der fMRT-Lokalisationen zusätzlich caudaler. Diese Richtungen entsprechen dem grundsätzlichen Verlauf des Sulcus centralis, wenn man vom Vertex ausgehend diesen in Richtung Schläfenlappen verfolgt.

Die somatotopische Anordnung der einzelnen Finger auf dem Gyrus postcentralis wurde in Kapitel 3.1 anhand des sog. *Homunculus* (Abb. 3.2) erläutert. Von D5 nach D1 verlaufen die kortikalen Repräsentationsareale zunehmend lateral, caudal und anterior. Wie oben erwähnt, ermittelt die MEG-Lokalisation der Aktivität des Nervus medianus eine Zusammenfassung mehrerer Finger. Bezogen auf das Koordinatensystem des Homunculus müssen die fMRT-Lokalisationen, die D1 und D2 zusammenfassen, also lateral, caudal und anterior zur berechneten MEG-Lokalisation der Aktivität des Nervus medianus liegen. Dies entspricht den ermittelten Werten, wie aus Abb. 4.10 ersichtlich wird.

Für die Abweichung der MEG-Aktivität von D2 zur fMRT-Aktivität von D1/D2 sind ähnliche Tendenzen wie beim Medianusvergleich zu erwarten, da nach den kortikalen Repräsentationsarealen des Homunculus D1 lateral, caudal und anterior zu D2 liegt. Dies wird ebenfalls durch die oben beschriebenen Ergebnisse bestätigt. Bezogen auf die Caudal-Cranial-Achse deutet Stippich [101] dagegen den genau gegenteiligen Effekt bei seinen Studien an, nämlich eine Tendenz zur Ausrichtung der fMRT-Lokalisationen in Richtung Vertex gegenüber der MEG-Aktivität. Der Effekt trat dort bei sechs Probanden in drei Fällen auf.

Für die D1-Lokalisationen sind jedoch andere Ergebnisse zu erwarten. Die Tendenzen sollten hier eher umgekehrt als bei D2 sein, da D1 lateral, caudal und anterior zu D2 und somit auch zu der zusammengefaßten fMRT-Aktivität von D1/D2 liegen sollte. Dies ist in Abb. 4.4 jedoch nicht der Fall. Zwar liegen für die

N20-Komponente nahezu alle fMRT-Lokalisationen der links stimulierten Seite deutlich cranialer, dagegen zeigen die Lokalisationen der rechts stimulierten Seite für die N20-Komponente die gegenteilige Tendenz. Diese hemisphärischen Unterschiede können nicht abschließend geklärt werden. Mögliche Ursachen könnten in der überwiegenden Rechtshändigkeit des Probandenkollektivs liegen.

Die Ergebnisse der Lokalisationen der Lippe müssen als weniger repräsentativ betrachtet werden, da die Auswertung der MEG-Daten in Kapitel 3.3.2 gezeigt hat, daß die Lokalisationsergebnisse stärker streuen als bei D1 und D2. Auch weisen die Korrelationskoeffizienten und relativen BOLD-Signaländerungen der fMRT-Auswertung bei taktiler Stimulation der Lippe geringere Werte im Vergleich zur Stimulation von D1 und D2 auf [102], was, analog zu den ermittelten Werten der MEG-Auswertung, für eine geringere Signalausbeute bei den bisherigen Methoden zur Lippenstimulation spricht. Da bei den fMRT-Messungen sowohl Unter- als auch Oberlippe stimuliert wurden, bei den MEG-Messungen nur die Unterlippe, ist nach Orientierung am Homunculus (siehe Abb. 3.2) zu erwarten, daß sich die ermittelte MEG-Lokalisation als caudaler, anteriorer und lateraler erweist. Die besten Ergebnisse ergeben sich hier für die kombinierte Strategie N10/P20. Von den erwarteten Verschiebungen ergeben sich jedoch auch hier, wie bei D1, nur Lateralisierungen der fMRT-Aktivität. Inwieweit Verschiebungen auf der „Anterior-Posterior-Achse“ vorkommen, kann nicht geprüft werden, da die Streuung der Werte relativ groß ist. Es ist keine deutliche Verschiebung auf dieser Achse anhand der Daten auszumachen.

Bei den durchgeführten Lokalisationsvergleichen rechtfertigt sich im Nachhinein der Versuch der kombinierten Auswertestrategie von N20/P30. Während das MEG kortikale Erregung im Millisekundenbereich auflösen kann [30], liegt die Auflösung des fMRT im Sekundenbereich [111]. Wie schon in Abschnitt 3.3.2 zur MEG-Probandenstudie 2 erläutert, ergab die zweite Komponente (P30) bei D1 und D2 i.d.R. das deutlichste Signal. Dabei ergaben die Untersuchungen in Übereinstimmung mit Buchner [10] und Scherg [95], daß diese Komponente nicht identisch mit der N20-Komponente lokalisiert. Da das fMRT-Signal die zeitliche Struktur einzelner Komponenten nicht auflösen kann, wäre für die Lokalisationsvergleiche zu erwarten gewesen, daß die MEG-Auswertung von N20/P30 die besten Übereinstimmungen liefert. Dies ist jedoch für den Nervus medianus, D1 und D2 nicht der Fall. Für D1 ergeben sich die deutlich geringsten Unterschiede der beiden Verfahren bei Auswertung der N20-Komponente. Dies ist bei D2 genauso, wenn auch nicht so stark ausgeprägt. Im Falle des Medianus-Vergleichs sind kaum Unterschiede zwischen N20- und N20/P30-Komplex festzustellen. Lediglich bei der Lippe zeigt sich diese Art der Auswertung als bedeutend besser im Vergleich zur Auswertung der ersten Komponente.

Es ist daher ebenfalls bemerkenswert, daß sich für D1 und D2 die schlechtesten Werte beim Vergleich mit der P30-Komponente ergeben. Dies ist für D1 besonders ausgeprägt. Hier ergeben sich Unterschiede der mittleren Anweichungen

der N20- gegenüber der P30-Komponente von 5 mm und mehr. Nach Buchner [10], Scherg [95] und Hari [45] ergibt sich die Lokalisation des P30-Komplexes im Vergleich zur N20-Komponente medialer und mehr posterior. Dies ist der umgekehrte Effekt, der bei D1 und D2 für die fMRT-Lokalisationen im Vergleich zur N20-Komponente beobachtet werden kann.

Zur Fragestellung, warum sich nahezu alle fMRT-Lokalisationen als lateral und caudal zu den MEG-Lokalisationen ergeben, muß geklärt werden, ob prinzipiell das gleiche Ergebnis herauskommen *kann*. Da die beiden Methoden unterschiedliche neurophysiologische Phänomene abbilden, muß diskutiert werden, ob grundsätzlich das gleiche Ergebnis zu erwarten ist bzw. welche Unterschiede auftreten können. Die Auswertung der MEG-Daten nähert direkt die elektromagnetische Aktivität der grauen Hirnsubstanz im Modell des äquivalenten Stromdipols, wobei nur tangentiale Ausrichtungen kortikaler Felder gemessen werden können (siehe Anhang A). Das fMRT mißt nicht die elektrische Aktivität, sondern Änderungen der magnetischen Eigenschaften des Blutes. Dabei ist bis heute noch nicht völlig geklärt, was exakt bei unterschiedlichen Sequenzen, welche für fMRT-Messungen verwendet werden, ermittelt wird [109].

Wie oben beschrieben, können Gradienten-Echo-Sequenzen auch größere und mittlere Gefäße erfassen [90], was besonders im Falle eines MEG-Vergleichs zu größeren Abweichungen führen kann, da die größeren Blutgefäße nicht notwendigerweise nahe zum neuronalen Zentrum liegen [4]. Da in dieser Studie ebenfalls EPI-Sequenzen verwendet wurden, besteht auch hier die Möglichkeit, daß mit den durchgeführten fMRT-Messungen größere Gefäße erfaßt wurden, welche nicht die gemessene, neuronale MEG-Aktivität repräsentieren. Weiterhin kann das MEG nur die tangentiale Ausrichtung der aktivierten Felder erfassen. Erfolgt eine Aktivierung radialer Teile, wird nur eine sehr geringe bzw. keine Aktivität des entsprechenden Bereiches erfaßt. Wie in Abschnitt 3.3.2 schon erläutert wurde, existiert zwischen der N20 und P30 eine weitere Komponente, die bei EEG-Messungen deutlich erkannt werden kann, da hier die radialen Ströme erfaßt werden können [10][95]. Untersuchungen von Buchner [18] zeigten, daß der Ursprung dieser Komponente in Area 1 (siehe Abb. 3.3) anzusiedeln ist. Dieser Bereich sollte jedoch vom fMRT gemessen werden können. Somit ergäben sich auch hier Abweichungen der Lokalisationen, deren Ursache in den grundsätzlichen Unterschieden der Verfahren anzusiedeln sind. Diese beiden Faktoren könnten mögliche Ursachen für die systematischen Verschiebungstendenzen von MEG- und fMRT-Lokalisationen sein.

Der hier vorgestellte Lokalisationsvergleich von MEG und fMRT im primären somatosensorischen Kortex stellt aufgrund der oben geschilderten Ungenauigkeiten und teilweise noch unerforschten Signalentstehung des fMRT im mikroskopischen Bereich eine Studie dar, die in vielen Punkten noch verbessert und optimiert werden muß; hier sind insbesondere die oben geschilderten Software-Voraussetzungen zu nennen. Weiterhin ist eine genauere Abstimmung der zu reizenden Areale not-

wendig, um möglichst einheitliche Meßbedingungen zu schaffen, die somit in einem Vergleich größere Aussagekraft besitzen. Hierzu sollte möglichst die Reizung nur eines Areals, wie z.B. D1, erfolgen, um zu vermeiden, daß bei der Auswertung durch die Zusammenfassung unterschiedlicher Gebiete eventuelle Akkumulationseffekte der Verfahren zustandekommen, wie dies z.B. für die Medianusmessung der Fall ist. In diesem Zusammenhang ist eine zusätzliche Erfassung der EEG-Signale möglich, da somit radiale Anteile der kortikalen Aktivität erfaßt werden und in den Vergleich mit einbezogen werden können. Weiterhin könnte ein zusätzlich erfaßtes EEG eventuelle Fehler auf der „Anterior-Posterior“-Achse beim MEG ausgleichen, da das EEG im Gegensatz zum MEG bei solchen Messungen eine geringere Fehlerwahrscheinlichkeit aufweist [44].

Im Gegensatz zu vorherigen Studien von Sanders [90], Stippich [101] und Beisteiner [4] wurden hier auch unterschiedliche Komponenten der somatosensiblen Signale des MEG mit fMRT-Messungen verglichen.

Studien dieser Art können helfen, die zugrundeliegenden Prozesse kortikaler Hirnaktivität besser zu verstehen. Der Nutzen liegt jedoch nicht nur in der Grundlagenforschung. Eine Weiterführung der Studien ist insbesondere für die prächirurgische Diagnostik von großem Nutzen. Der Vergleich der Daten aus den beiden Verfahren bietet die Möglichkeit, zu überprüfen, ob eventuelle Unstimmigkeiten bzw. starke Lokalisationsunterschiede Wiederholungsmessungen für eine fundierte Beurteilung in einem oder beiden Verfahren anraten.

Kapitel 5

Somatosensorische Untersuchungen bei Patienten mit intrakraniellen Tumoren

In den vorherigen Kapiteln wurden die theoretischen Grundlagen zur Koregistrierung und praktische Probandenstudien sowohl von MEG als auch kombinierte Studien von MEG und fMRT vorgestellt und diskutiert. Ziel der Doktorarbeit war die Etablierung routinemäßiger Untersuchungen von Tumorpatienten mittels MEG. Daher wurden im Rahmen der Doktorarbeit erste Messungen an Patienten mit intrakraniellen Tumoren durchgeführt. In diesem Kapitel werden die Ergebnisse vorgestellt. Die Messungen erfolgten in Absprache mit der neuroradiologischen Abteilung, die die fMRT-Studien durchführte. Daher wurde versucht, sowohl MEG- als auch fMRT-Messungen an den Patienten vorzunehmen und die Daten nach jeweiliger Auswertung zu kreuzvalidieren. Mehrere Fälle wurden - mit Hinweis auf den Studiencharakter der Untersuchungen - den Neurochirurgen vorgestellt. Die Ergebnisse konnten somit für die behandelnden Ärzte als zusätzliche Entscheidungshilfe für eine zu planende Therapieform dienen.

5.1 Untersuchungsmethoden

Die MEG-Messungen wurden noch nicht für den täglichen klinischen Einsatz erhoben. Sie müssen daher als jeweilige Einzelstudien betrachtet werden. Somatosensorische Untersuchungen konnten an 17 Patienten durchgeführt werden. Die Patienten wurden ausführlich über Sinn und Zweck der Studie informiert, wobei klargestellt wurde, daß die Teilnahme jederzeit ohne Angabe von Gründen abgebrochen werden konnte. Alle beteiligten Personen gaben schriftlich ihr volles Einverständnis zu den Messungen. An allen Patienten wurden die gleichen Messungen durchgeführt, wie in Studie 2 des Probandenkollektivs schon beschrieben

(siehe Abschnitt 3.3.2), mit dem Unterschied, daß nur die pathologische Seite taktil gereizt wurde. Der Kopf der Patienten wurde für die Messung zusätzlich mit kleinen Kissen fixiert, welche die Bewegung des Kopfes einschränkten. Diese Vorgehensweise führte in einigen Fällen dazu, daß die vier Magnetspulen durch das Anbringen der Kissen verschoben wurden und somit ein erneutes Einmessen der Spulen mittels 3D-Digitalisierer erfolgen mußte. Obwohl die Patienten ausdrücklich darauf hingewiesen wurden, während der Messung den Kopf nicht zu bewegen, wurde während der Messung permanent per Kamera überprüft, daß keine Bewegungen stattfanden. Somit standen i.d.R. zwei Messungen des Nervus medianus (rechts und links) und zwei taktile Messungen der pathologischen Seite von D1, D2, D5 und LL zur Verfügung. Tabelle 5.1 zeigt die Ergebnisse aller Patientenmessungen im Gesamtüberblick. Die Numerierung der Patienten erfolgte nach einer internen Zählung des Meßsystems der Firma Neuromag und wurde direkt übernommen. Angegeben sind Alter, Geschlecht und Befund der Patienten. Untersucht wurde jeweils der N20- und der N20/P30-Komplex der pathologischen Seite. Hierzu wurde sowohl die Restvarianz (RV) als auch die Abweichung der Wiederholungsmessungen ermittelt. Die Abweichung wurde in drei Kategorien unterteilt:

- *Kategorie +* bezeichnet eine Abweichung der Lokalisationsergebnisse zweier Wiederholungsmessungen von 4 mm oder kleiner.
- *Kategorie o* bezeichnet Abweichungen zwischen 4 mm und 8 mm.
- *Kategorie -* bezeichnet Abweichungen größer 8 mm.

5.2 Ergebnisse

Die Werte von Lokalisationsabweichung und RV sind in Tab. 5.1 für jeden stimulierten Bereich angegeben. Der erste Wert gibt die Abweichung für den N20-, der zweite Wert die Abweichung für den N20/P30-Komplex wieder. In den letzten Zeilen ist der Mittelwert samt Standardabweichung für die jeweiligen Komponenten angegeben. Die Daten von Nervus medianus, D1 und D2 wurden mit einem Hochpaßfilter von 20 Hz in Vorwärtsrichtung, die Daten von D5 und LL mit einem Hochpaß von 5 Hz Zero Phase gefiltert. In wenigen Fällen konnte keinerlei Aussage getroffen werden. So ergab die Auswertung von Fall 323 extreme Mißlokalisierungen, da die Patientin einen Stiftzahn aus Eisen im rechten Oberkiefer hatte, der zu starken Störsignalen führte. Im Fall 352 konnte bei allen Messungen kein Signal ermittelt werden. Dieser Fall wird noch gesondert vorgestellt.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Abstände in den letzten Zeilen von Tab. 5.1 zeigen die Werte von Nervus medianus, D1 und D2 ähnliche Werte wie im Probandenkollektiv. D5 weist auch bei den Patienten die schlechtesten Ergebnisse

Fall	Alter	Diagnose		MEG (N20 / N20P30)						
				Med re	Med li	D1	D2	D5	LL	
286	33 / w	Glioblastom präzentral, re	Abw.	+/+	+/+	o/+	-/o	-/o	o/+	
			RV (in %)	10 / 8	8 / 6	21 / 23	50 / 43	36 / 42	45 / 38	
299	61 / w	Metastase (Lunge) pario-ok., re	Abw.	-/o	-/-	nur eine Messung				
			RV (in %)	6 / 5	4 / 4	5 / 4	10 / 6	15 / 16	6 / 3	
308	50 / m	Glioblastom temporo-par., re	Abw.	kein MRT ==> keine Auswertung möglich						
			RV (in %)							
323	47 / w	Metastase, li (Adeno CA d.Lunge)	Abw.	Metallzahn ==> keine Auswertung möglich						
			RV (in %)							
331	71 / w	Glioblastom parietal, li	Abw.	+/+	+/+	+/+	-/+	o/+	o/+	
			RV (in %)	5 / 4	5 / 3	10 / 8	11 / 9	10 / 8	34 / 7	
344	63 / w	Glioblastom okzipital, li	Abw.	+/+	+/+	+/+	o/+	-/+	o/+	
			RV (in %)	7 / 6	5 / 9	14 / 6	22 / 16	17 / 13	22 / 13	
352	39 / w	Symptom- verschlechterung	Abw.	keinerlei Signal						
			RV (in %)							
373	51 / w	Metastase (Mamma CA) perizentral, li	Abw.	o/+	o/o	o/+	o/o	o/o	o/o	
			RV (in %)	6 / 5	5 / 2	5 / 5	7 / 3	13 / 5	32 / 15	
380	26 / m	Glioblastom zentral, li	Abw.	+/+	+/+	o/+	o/+	o/o	o/o	
			RV (in %)	3 / 2	6 / 3	6 / 5	14 / 7	24 / 12	25 / 9	
381	19 / m	Glialer Tumor perizentral, li	Abw.	+/+	-/-	o/o	+/+	-/o	+/o	
			RV (in %)	12 / 7	14 / 4	32 / 20	22 / 20	34 / 31	27 / 19	
385	30 / m	Oligodendrogliom parietal, li	Abw.	o/+	o/o	o/o	/+	-/o	+/o	
			RV (in %)	9 / 11	13 / 15	39 / 13	43 / 20	25 / 21	29 / 25	
391	63 / w	Oligodendrogliom postzentral, re	Abw.	o/+	o/o	+/+	-/+	o/+	o/-	
			RV (in %)	13 / 13	19 / 17	8 / 7	20 / 16	31 / 15	31 / 29	
407	16 / m	Kavernom pario-okzipital, li	Abw.	o/+	o/+	o/+	o/o	o/+	o/+	
			RV (in %)	24 / 5	21 / 10	42 / 13	40 / 14	23 / 12	31 / 8	
408	60 / w	Meningenom, front-präzentral, li	Abw.	+/+	o/o	o/o	o/o	o/o	-/o	
			RV (in %)	4 / 4	4 / 4	8 / 7	18 / 16	20 / 17	36 / 24	
415	29 / m	Oligodendrogliom temporo-polar, li	Abw.	+/+	+/+	-/o	o/+	o/+	/+	
			RV (in %)	23 / 7	12 / 6	/ 13	18 / 9	20 / 13	/ 12	
419	57 / m	Glioblastom parietal, li	Abw.	-/+	+/+	o/+	o/+	-/+	+/o	
			RV (in %)	17 / 10	14 / 8	36 / 10	47 / 9	32 / 22	17 / 8	
420	27 / m	Oligoastrozytom III, frontal, re	Abw.	-/-	+/o	+/+	o/+	-/o	-/o	
			RV (in %)	5 / 6	5 / 5	14 / 10	25 / 10	33 / 8	28 / 30	
Mittelwert ± Standardabw. N20			Abw.	4.96 ± 2.77	5.01 ± 3.21	5.57 ± 2.08	6.11 ± 1.93	9.92 ± 5.77	5.89 ± 2.57	
			RV (in %)	9.46 ± 7.29	8.37 ± 5.43	19.03 ± 14.19	25.64 ± 15.69	28.33 ± 8.80	27.58 ± 9.89	
Mittelwert ± Standardabw. N20/P30			Abw.	3.47 ± 2.98	4.56 ± 3.65	3.48 ± 1.45	4.50 ± 2.28	6.06 ± 4.83	4.02 ± 1.24	
			RV (in %)	5.81 ± 2.53	5.88 ± 3.73	10.42 ± 6.03	14.40 ± 10.34	16.12 ± 8.51	16.23 ± 10.39	

Tabelle 5.1: Ergebnisse aller gemessenen Patienten mit intrakraniellm Hirntumor. Ausgewertet wurden der N20- und N20/P30-Komplex. Die Abweichung von Wiederholungsmessungen wurde in drei Kategorien unterteilt: + bezeichnet Abweichungen kleiner oder gleich 4 mm, o kennzeichnet Abweichungen zwischen 4 mm und 8 mm, - gibt an, daß Abweichungen über 8 mm liegen.

mit einer mittleren Abweichung von 9.92 mm auf; allerdings konnten im Vergleich zum Probandekollektiv (siehe Kapitel 3.3.2) deutlich mehr N20-Komplexe ausgewertet werden. Bei D5 konnte in nur zwei Messungen der N20-Komplex nicht ausgewertet werden, bei LL war in nur einem Fall keine Auswertung möglich. Bei Vorstellung der Patientenfälle in den Sitzungen der Neuroradiologen konnten somit - mit Hinweis auf die jeweiligen Werte der Abweichungen - die Lokalisationen

von D5 und LL mit einbezogen werden. Es sollte hierbei erwähnt werden, daß in einem Fall die N20-Komponente von D1 in beiden Messungen, und in zwei Fällen für D2 bei jeweils einer Messung nicht erkennbar war.

Im folgenden sollen nun einige Fallbeispiele vorgestellt werden, die die Anwendung der in den vorherigen Kapiteln erworbenen Kenntnisse demonstrieren. Da in manchen Fällen eine kombinierte Auswertung MEG-fMRT möglich war, gilt für alle folgenden Abbildungen folgende Farbkodierung:

- Rot : Lokalisation der ermittelten Aktivität des Nervus medianus
- Gelb : Lokalisation der ermittelten Aktivität des Daumens
- Grün : Lokalisation der ermittelten Aktivität des Zeigefingers
- Rosa : Lokalisation der ermittelten Aktivität des kleinen Fingers
- Blau : Lokalisation der ermittelten Aktivität der Lippe
- Orange : zeigt die ermittelte fMRT-Aktivität der Reizung von D1 und D2

Fall 286

Bei diesem Fall handelt es sich um eine 33-jährige Patientin mit einem rechts gelegenen Glioblastom. Die Patientin litt unter temporären fokalen Anfällen im Bereich des Gesichts und des linken Arms. Im Rahmen der Anfälle traten kurzfristig temporal betonte Kopfschmerzen auf. Eine Bewußtseinstrübung lag nicht vor. Die Patientin wurde im MEG mit elektrischer Stimulation an Nervus medianus und taktile Stimulation an D1, D2, D5, LL auf der linken Körperseite untersucht. Die Ergebnisse wurden in der Neuroradiologie-Neurochirurgie-Besprechung vorgestellt. Die Auswertung der präoperativen MEG-Daten bestätigten eindeutig die präzentrale Lage der Hauptmasse des Tumors, der mit seinem dorsalen Anteil in den Gyrus präcentralis hineinreicht. Die Lokalisationen der MEG-Aktivitäten sind in Abb. 5.1 dargestellt. Abbildung 5.1 A zeigt die Lage des Tumors im axialen Schnitt. Da die Lokalisationen der unterschiedlichen Bereiche in verschiedenen Schnittebenen liegen, werden die Lagen der Dipole vergrößert für diesen Bereich dargestellt. Die Lokalisationsergebnisse im axialen Schnitt zeigen deutlich die präzentrale Lage des Tumors. In jedem Schnitt ist das Ödem als dunkle Schattierung im präzentralen Gyrus klar zu erkennen. Abbildung 5.1 B zeigt die gleichen Ergebnisse im sagittalen Schnitt. Die Lokalisationsergebnisse entsprechen genau dem typischen Verlauf des Zentralsulkus, so daß D5 cranial und mehr posterior, die Unterlippe caudaler und mehr anterior liegt. Der Tumor wurde mit Hilfe von Neuronavigation unter Schonung des Gyrus präcentralis operativ entfernt.

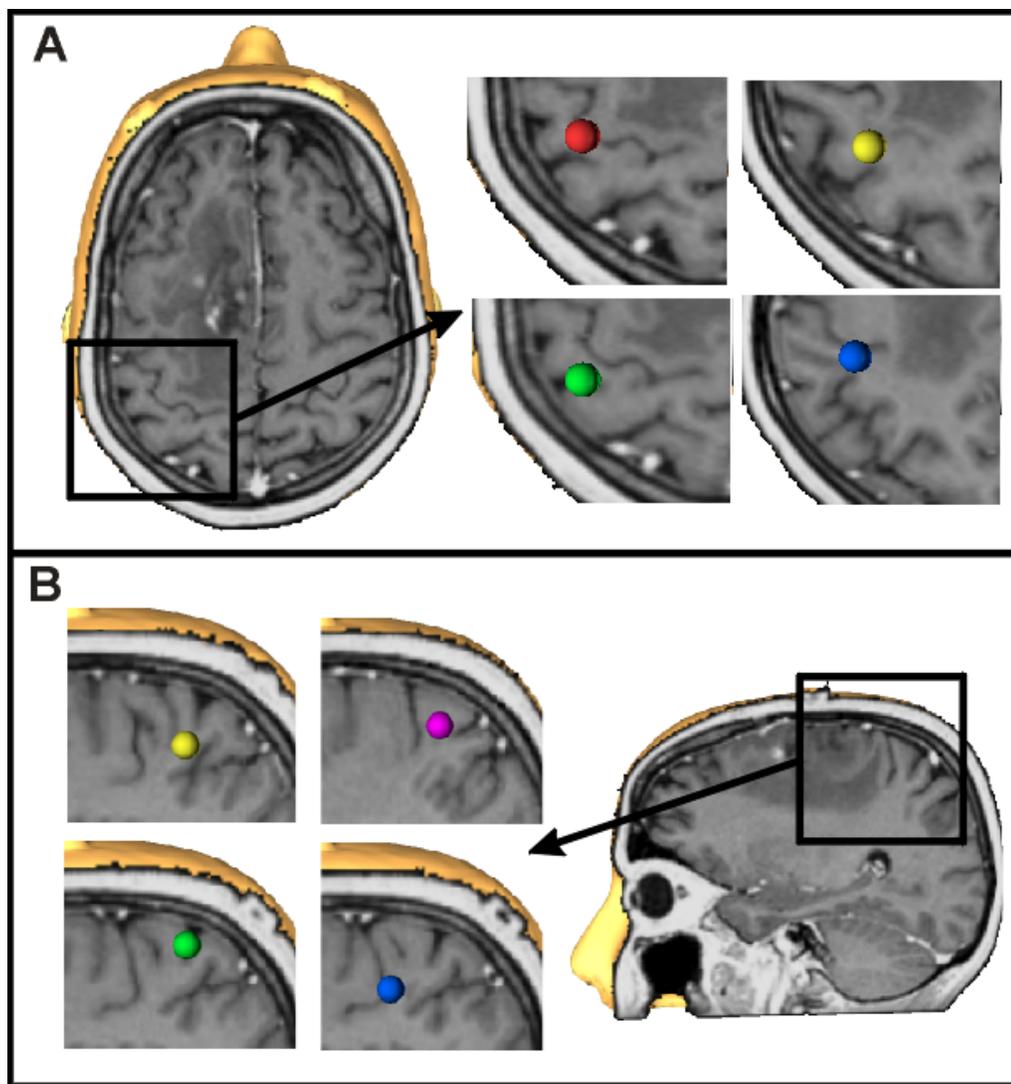


Abbildung 5.1: Fall 286 : Lokalisationsergebnisse von elektrischer Medianstimulation (rot) und taktiler Reizung von Daumen (gelb), Zeigefinger (grün), kleinem Finger (rosa) und Unterlippe (blau) an einer Patientin mit präzentral gelegenen Glioblastom. Die Ergebnisse bestätigen eindeutig die präzentrale Lage des Tumors.

Fall 331

Die Patientin (Alter: 71 Jahre) wurde aufgrund von zunehmender Schwäche des rechten Arms und der rechten Hand sowie Störungen im Bereich der Sprachmotorik aufgenommen. Die MRT-Aufnahme ergab einen im Bereich der Zentralregion gelegenen Tumor mit Verdacht auf Glioblastom. Zur Diagnose, ob der Tumor an die sensorischen Areale angrenzt, wurde die Patientin zur MEG-Untersuchung einbestellt. Im Anschluß an die MEG-Messung fand eine fMRT-Messung mit Reizung von D1 und D2 statt.

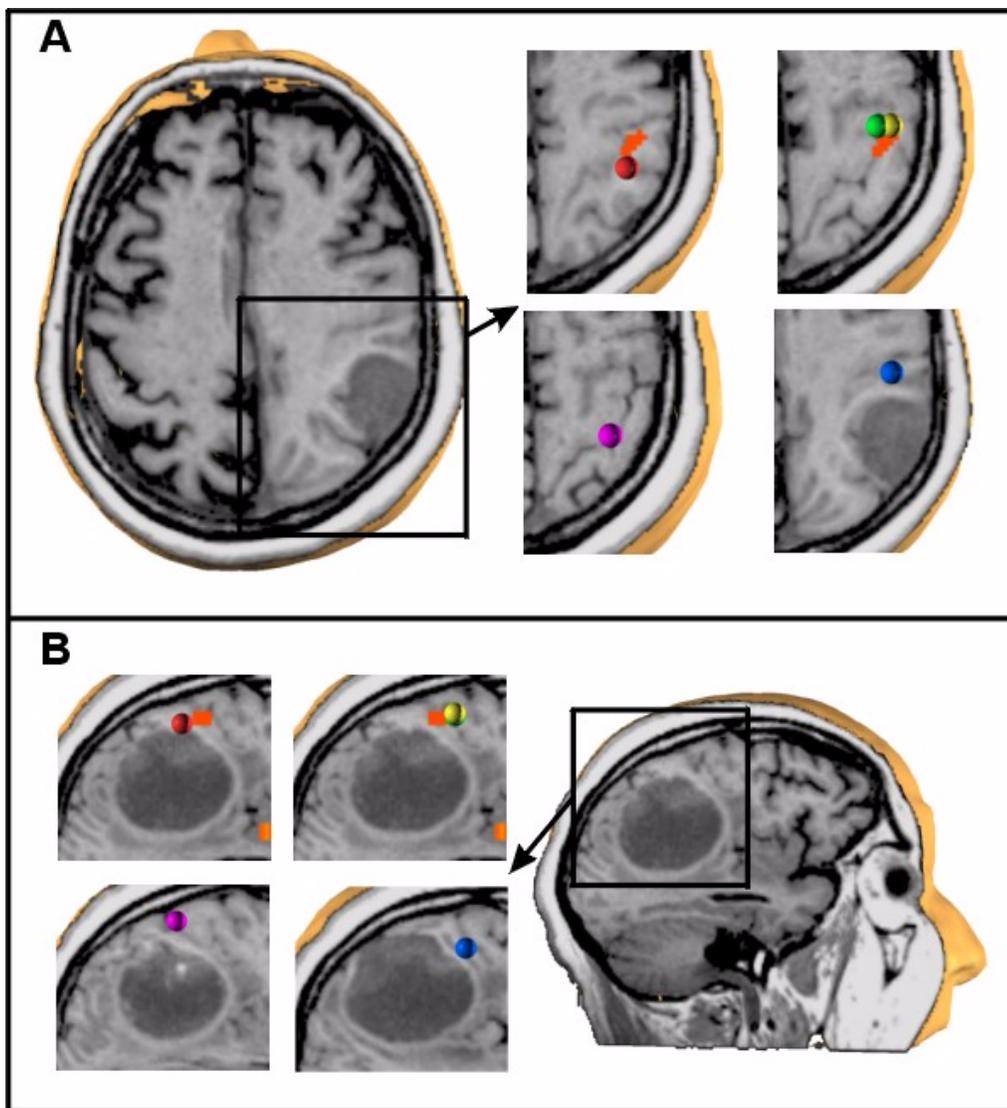


Abbildung 5.2: Fall 331: Lokalisationsergebnisse von elektrischer Medianusstimulation (rot) und taktiler Reizung von Daumen (gelb), Zeigefinger (grün), kleinem Finger (rosa) und Unterlippe (blau) kombiniert mit fMRT-Auswertung der Stimulation von D1/D2 an einer Patientin mit Glioblastom in der Zentralregion. Der Tumor befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft zu den somatosensorischen Bereichen.

Die Ergebnisse beider Verfahren sind in Abb. 5.2 dargestellt. Sowohl im axialen als auch im sagittalen Schnitt ist deutlich die Ausweitung des Tumors als dunkle Schattierung im Zentralbereich zu erkennen. Die Ergebnisse von MEG und fMRT für den Nervus medianus und D1/D2 zeigen dabei gute Übereinstimmung. Der Abstand vom Schwerpunkt der fMRT-Aktivität zur Lokalisation des Nervus medianus beträgt dabei 10.73 mm, zu D1 ergibt sich ein Abstand von 6.08 mm, zu D2 ein Abstand von 6.18 mm.

Die sagittale Schnittführung in Abb 5.2 B zeigt hier besonders deutlich die unmittelbare Nähe des Tumors zu den somatosensorischen Bereichen. Die Ergebnisse wurden in der Neuroradiologie-Neurochirurgie-Besprechung vorgestellt. Die vorgeschlagene Therapiemethode, aufgrund der direkten Nachbarschaft des Tumors zu diesen Bereichen auf eine operative Entfernung zu verzichten und eine strahlentherapeutische Behandlung vorzunehmen, konnte durch die kombinierte Auswertung von MEG und fMRT eindeutig unterstützt werden.

Fall 344

Bei diesem Fall handelt es sich um eine 63-jährige Patientin mit einem links gelegenen Glioblastom. Die ersten Symptome neurologischer Störungen zeigten sich beim Autofahren, als die Patientin wahrnahm, daß sie häufig zu nahe am rechten Bordstein fuhr. Etwas später stellte sie fest, daß sie bei Gegenständen, die sie mit der rechten Hand zu ergreifen versuchte, häufig vorbeizielte. Zusätzlich stellten sich rechtsseitige Gesichtsfeldstörungen ein. Ein Schädel-CT und anschließendes MRT zeigten einen Tumor mit starker Raumforderung links-okzipital mit Verdacht auf Glioblastom.

Die Patientin wurde nach Einlieferung in die Klinik am MEG mit elektrischer Stimulation an Nervus medianus und taktiler Stimulation an D1, D2, D5, LL untersucht. Im Anschluß an die MEG-Messung fand eine fMRT-Messung mit simultaner Stimulation von D1 und D2 statt. Die Ergebnisse beider Verfahren sind in Abb. 5.3 A,B dargestellt. In Abb. 5.3 A im sagittalen Schnitt wird sehr deutlich, daß aufgrund der Raumforderung von Tumor und zugehörigem Ödem die Zuordnung anatomisch markanter Strukturen nicht mehr erfolgen kann. Der Sulcus centralis läßt sich im 3D-Schichtenbild nicht mehr erkennen. Weiterhin zeigt sich in der Aufnahme eine einsetzende Verkalkung des Gewebes, die sich als weißer Fleck im Hirnparenchym absetzt.

Die kombinierte Untersuchung von MEG und fMRT zeigte, daß die Zentren somatosensorischer Aktivität in der Randzone des Tumorödems lagen. Die sehr gute Übereinstimmung der ermittelten Aktivität im MEG und fMRT ist in 5.3 A und B zu sehen (gelbe Kugel). Dort wird die fMRT-Aktivität von der MEG-Aktivität visuell überlagert. Als Abstände der Schwerpunkte von MEG- zu fMRT-Lokalisation ergaben sich Werte von 5.90 mm (Nervus medinaus), 2.42 mm (D1) und 6.58 mm (D2). Auch dieser Fall konnte in der täglich stattfindenden Neuroradiologie-Neurochirurgie-Besprechung vorgestellt werden. Die Ergebnisse beider Verfahren zeigten deutlich die Lage der sensorischen Areale in der Ödemrandzone des Tumors, so daß die Neurochirurgen sich zu einer operativen Teilresektion des Tumors mit anschließender Bestrahlung entschlossen.

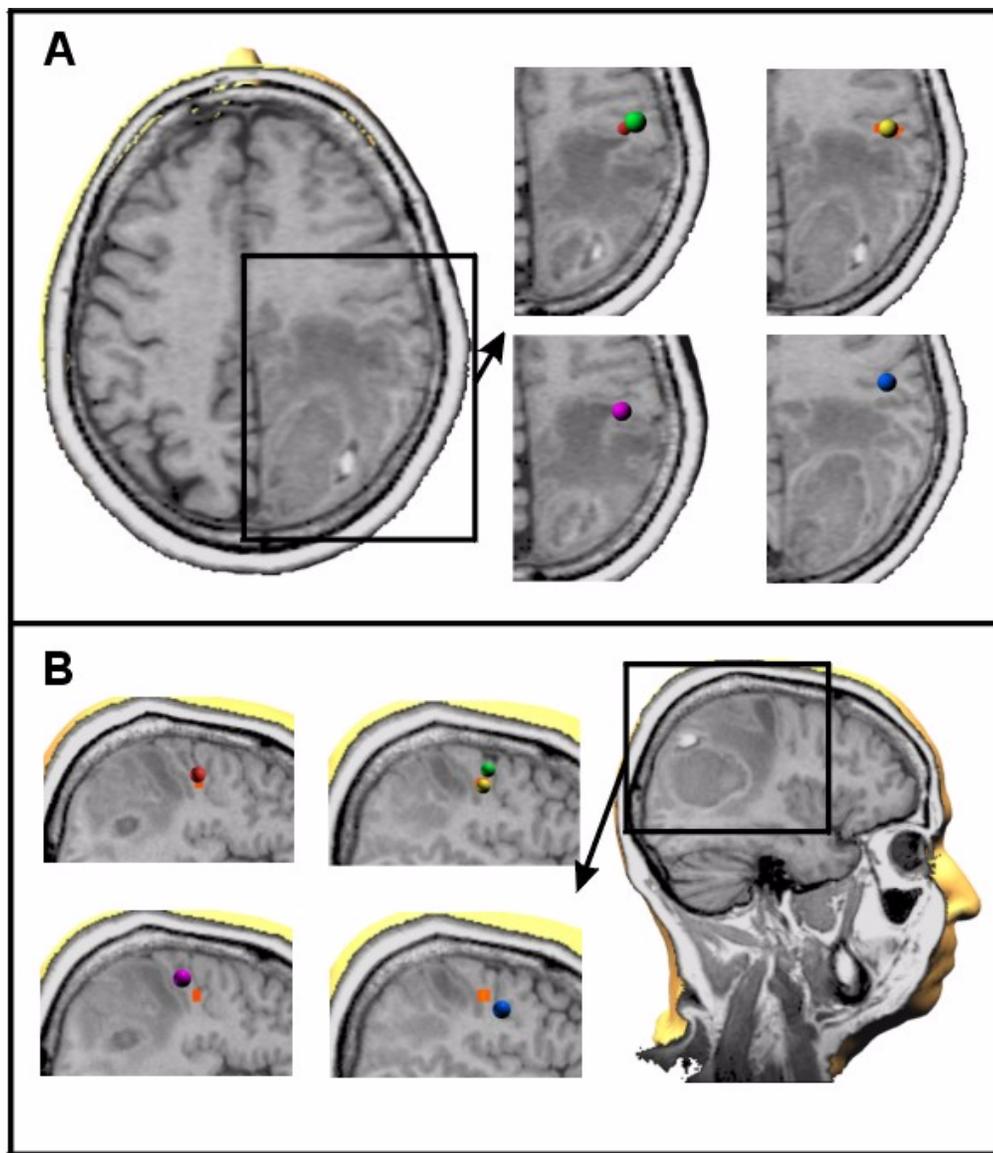


Abbildung 5.3: Fall 344: Lokalisationsergebnisse von elektrischer Medianusstimulation (rot) und taktiler Reizung von Daumen (gelb), Zeigefinger (grün), kleinem Finger (rosa) und Unterlippe (blau) kombiniert mit der fMRT-Auswertung der Stimulation von D1/D2 bei einer Patientin mit okzipital gelegenem Glioblastom. Durch die Raumforderung von Tumor und Ödem können keine anatomisch typischen Strukturen, wie der Zentralsulcus, auf rein visueller Basis zugeordnet werden.

Fall 352

Abbildung 5.4 zeigt den Fall einer 39-jährigen Patientin, bei der durch zwei vorangehende Operationen ein großer Teil der linken Hirnhälfte entfernt wurde. Die Patientin wurde wegen allgemeiner Symptomverschlechterung im sprachlichen und

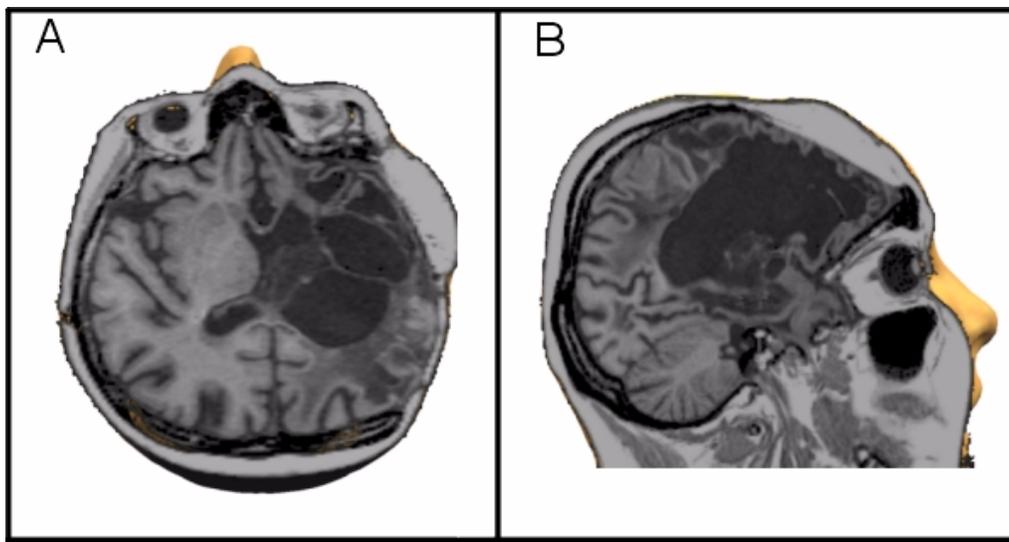


Abbildung 5.4: *Fall 352: 39-jährige Patientin, bei der durch zwei vorangehende Operationen ein großer Teil der linken Hirnhälfte operativ entfernt wurde. Die elektrischen Stimulationen von Nervus medianus und taktilen Reizungen an D1, D2, D5 und LL führten hier zu keinerlei gemessenem Signal.*

sensorischen Bereich eingeliefert. Die durchgeführte MEG-Untersuchung erfolgte mit elektrischer Reizung des Nervus medianus beidseitig, sowie der taktilen Stimulation der pathologischen Seite von D1, D2, D5 und LL. Obwohl bei der elektrischen Stimulation des Nervus medianus über die doppelte motorische Schwelle gereizt wurde, und eine deutliche Bewegung des Daumes sichtbar war, ergab die Mittelung der SEF keinerlei Signal. Während der Messung zeigten sich allgemeine starke Störungen.

Eine mögliche Ursache kann darin liegen, daß bei den durchgeführten Schädeltrepanationen der vorherigen OP's winzige Metallsplitter im Schädel zurückgeblieben sind.

Fall 419

Abbildung 5.5 A,B zeigt ein hochparietal gelegenes Meningeom bei einem 57-jährigen Patienten. Ca. 3 Wochen vor der Einlieferung stellte der Patient Kribbelparästhesien an der rechten Thoraxseite fest, die sich einige Tage später auf die rechte Hand und den rechten Fuß ausweiteten. Es folgten Muskelverkrampfungen von D3 und D4 rechts. Der Patient wurde nach Einlieferung in die Klinik im MEG mit elektrischer Stimulation an Nervus medianus und taktiler Stimulation an D1, D2, D5, LL der rechten Körperseite untersucht. Die Ergebnisse sind in Abb. 5.5 A im axialen Schnitt, in Abb. 5.5 B im sagittalen Schnitt zu sehen. Die sagittale Schnittführung demonstriert dabei besonders, daß der in der Hirnhaut liegende Tumor auf die Bereiche der somatosensiblen Aktivitätszentren drückt,

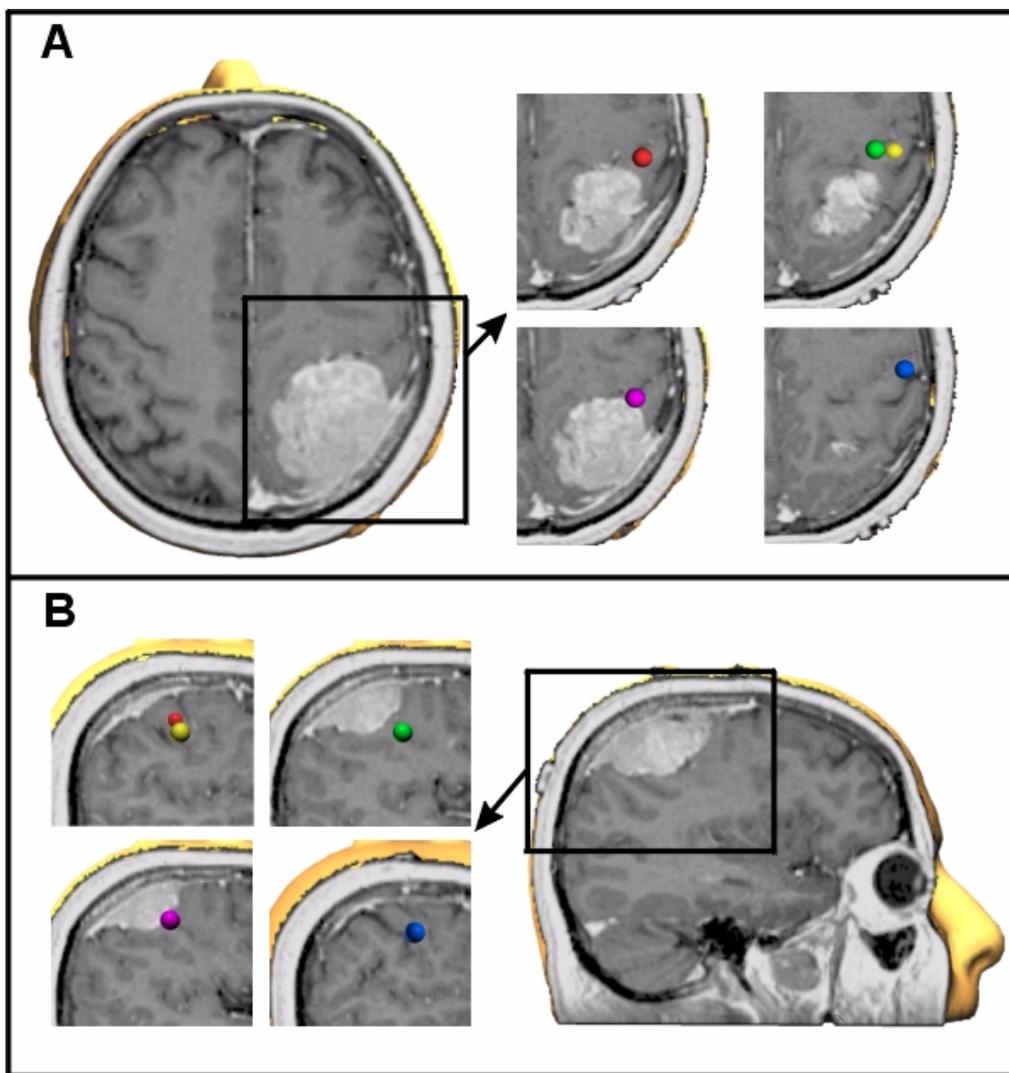


Abbildung 5.5: Fall 419: Lokalisationsergebnisse von elektrischer Medianusstimulation (rot) und taktiler Reizung von Daumen (gelb), Zeigefinger (grün), kleinem Finger (rosa) und Unterlippe (blau) an einem Patienten mit hoch parietal gelegenem Meningeom.

da sich diese, mit Ausnahme der Lippe, in unmittelbarer Nachbarschaft befinden. Da die Untersuchung des Patienten im MEG ca. 20 Stunden vor der geplanten Operation stattfand, konnten diese Ergebnisse in der täglichen Neuroradiologie-Neurochirurgie-Besprechung nicht mehr vorgestellt werden.

5.3 Diskussion

Erste Untersuchungen zur Lokalisation somatosensorischer Areale bei intrakraniellen Tumoren konnten 1984 von Gregorie [41] gezeigt werden. Hier erfolgte die Bestimmung der Aktivitätszentren intraoperativ mit Hilfe von Elektroden, welche auf dem Kortex aufgebracht wurden. Erste Untersuchungen zur prächirurgischen Diagnostik mittels EEG/MEG konnten 1993 von Gallen [32] und 1994 von Buchner [11] an Patientenfällen deutlich gemacht werden. Dabei wurde schon damals von Buchner auf das Problem hingewiesen, daß eine Stimulation über den Nervus medianus allein keine Aussage über die Größe der kortikalen Ausdehnung des Handareals erlaubt, da nur eine zusammengefaßte Aktivität der Nervenreizung, welche für einen ausgedehnten Bereich des Handareals zuständig ist, vom MEG ermittelt werden kann. Dennoch wird weiterhin die elektrische Reizung afferenter Nervenbahnen oder einzelner Finger zur grundsätzlichen Bestimmung des somatosensorischen Kortex genutzt [66][36][107][18]. Zur Validierung der Aktivitätszentren bei taktiler Stimulation, erhoben mit der Stimulation über Druckluftkolben an D1 bzw. der Lippe, verglich Gallen zunächst an einem Patienten [34], später an einer größeren Gruppe von sechs Patienten [35] seine ermittelten Lokalisationen mit intraoperativen Lokalisationen, die mit Hilfe von kortikalen Elektroden und Stimulation des Nervus medianus erhoben wurden. Gemessen wurde dabei der Abstand der Projektionsebenen auf den Kortex, was zu Ergebnissen zwischen 0.37 cm und 1.28 cm führte. Diese Studien zeigen, daß in erster Linie immer noch die elektrische Stimulation als Diagnosereizung genutzt wird.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Patientenuntersuchungen mit taktiler Stimulation, welche teilweise trotz Studiencharakter schon als zusätzliche Entscheidungshilfe für eine Therapieplanung von den Neurochirurgen genutzt werden konnten, zeigen die Möglichkeiten und das Potential dieser Technik beim Einsatz für die prächirurgische Diagnostik. Dies gilt insbesondere für die kombinierte Auswertung von MEG und fMRT, welche durch die taktile Stimulation erst möglich gemacht wird, da die elektrische Reizung innerhalb des MRT auf technische Schwierigkeiten stößt. Die guten Ergebnisse der taktilen Stimulation bestätigen, daß eine routinemäßige Untersuchung dieser Art der Reizung erfolgen kann, obwohl weitere Studien unerlässlich sind.

Als nächster Schritt, um eine prächirurgische Diagnostik möglichst nur auf taktilen Messungen beruhen zu lassen, sollte bei den Patientenmessungen zunächst mit den taktilen Stimulationen begonnen werden. Während der Aquisition kann eine Online-Mittelung der Daten vorgenommen werden, so daß im Anschluß an jede Messung schon beurteilt werden kann, ob eventuelle elektrische Reizungen noch weiterhin notwendig sind, oder die Komponenten der taktilen Stimulation einzelner Bereiche schon in dieser Vorab-Beurteilung deutliche Signalkomponenten zu erkennen geben. Allerdings muß im Vorfeld vom betreuenden Arzt im Gespräch mit dem MEG-Fachpersonal entschieden werden, welche Art der Reizung

erfolgen soll. Falls aufgrund schon eingetretender neurologischer Defizite bei Voruntersuchungen sich starke sensible Störungen ergeben, sollte zuerst die Reizung afferenter Nervenbahnen in Betracht gezogen werden. Weiterhin ist zu beachten, daß die fMRT-Messungen möglichst nach den MEG-Messungen durchzuführen sind. Obwohl noch nicht ganz geklärt, kommt es aufgrund der starken Magnetfelder im MRT anscheinend zu Polarisierungseffekten im Kopf, die einige Tage andauern können. Für das MEG, welches die elektromagnetischen Eigenschaften des Kortex erfaßt, kann somit eine Messung unmöglich gemacht werden.

Wie schon in Kapitel 3 erwähnt, stellen die erhobenen Daten von D5 und LL eine zusätzliche Information dar, bei der im jeweiligen Fall entschieden werden muß, ob die ermittelten Lokalisationen eine ausreichende Stabilität aufweisen, um für die weitere Beurteilung hinzugezogen werden zu können. Die hier erhobenen Daten zeigen dabei deutlich, daß in den meisten Fällen, insbesondere mit der kombinierten Auswertestrategie von N20/P30, die Lokalisationen unter Hinweis der Streuung von Wiederholungsmessungen ohne Probleme eingebunden werden können.

Prinzipiell läßt sich für die Patientenmessungen sagen, daß eine weitere Verkürzung der Zeit für eine taktile Messung wünschenswert ist. Die reine Meßzeit, in der die Aktivität von D1, D2, D5 und LL mit jeweils 500 Reizen gemessen wird, ist ca. 8.30 min lang. Da eine Kopffixierung in dem vorhandenen MEG der Firma NeuroMag aufgrund der einzumessenden Magnetspulen nur sehr eingeschränkt möglich ist, stellt die sitzende Position im MEG besonders für ältere Patienten einen nicht zu unterschätzenden Faktor für Körperbewegungen, und somit Kopfbewegungen, dar. Dies wurde im anschließenden Gespräch an die Messungen von vielen Patienten bestätigt. Entsprechende Studien, die zu einer weiteren Verkürzung der Meßzeit führen können, werden in Kapitel 6 angesprochen und diskutiert.

Kapitel 6

Diskussion und Ausblick

Das Ziel der Dissertation war, vorhandene Analyse- und Meßmethoden des MEG so weit zu verbessern und auszubauen, daß routinemäßige Untersuchungen von Tumorpatienten zur prächirurgischen Diagnostik durchgeführt werden konnten. Zu diesem Zweck wurden zunächst die Fehler untersucht, welche durch die MEG-MRT-Koregistrierung entstehen. Es wurde deutlich, daß das bisherige Verfahren, welches auf der visuellen Zuordnung von nur drei anatomisch bekannten Punkten in beiden Meßmodalitäten basiert, für die hohen Anforderungen der prächirurgischen Diagnostik zu ungenau ist. Das hier entwickelte und in Kapitel 2 vorgestellte Konturmatching-Verfahren kann diese Ungenauigkeiten deutlich besser kompensieren. Es stellte sich heraus, daß Einflüsse, infolge von Fehlern des 3D-Digitalisierers und der Oberflächengenerierung des menschlichen Kopfes als gering betrachtet werden können. Jedoch zeigte sich, daß deutliche Fehllokalisationen auftreten können, wenn eine zu geringe Menge von Punkten verwendet wird. Diese Fehllokalisationen kommen in erster Linie durch die Mehrdeutigkeit von ermittelten Minima zustande. Dabei konnten Simulationen an vorgegebenen Daten zeigen, daß der mittlere quadratische Fehler (RMS) kein objektives Kriterium zur Beurteilung einer Koregistrierung ist, da ein linearer Zusammenhang zwischen RMS und dem Rauschpegel der Daten besteht. Stärker verrauschte Daten führen nicht automatisch zu einer schlechteren Koregistrierung.

Vorraussetzung für eine gute Anpassung ist eine möglichst große und flächendeckende Anzahl von Punkten, die mit dem 3D-Digitalisierer aufgenommen werden. Zwar kann bei wenigen Punkten eine Ermittlung des besten Minimums über die erstellte Software erfolgen, jedoch gibt diese nur eine Aussage über die *mathematisch* beste Lösung. Ein Fehlerradius von 5 mm und mehr wurde bei einer Anzahl von unter 20 Punkten für die durchgeführten Simulationen mit realen Medianuslokalisationen berechnet. So zeigte auch die Koregistrierung älterer MEG-Messungen, bei denen nur 12 Punkte verwendet wurden, daß das „beste“ Minimum bei visueller Kontrolle nicht den eingemessenen Punkten entspricht. Dies liegt hauptsächlich daran, daß diese Punkte auf der Schädelkalotte einge-

messen wurden, welche eine Kugelsymmetrie aufweist, so daß der Konturfitt in eine Richtung ausweichen kann. Diese Problematik läßt sich teilweise kompensieren, indem für die zu minimierende Fehlerfunktion speziell gewichtete Terme verwendet werden, wodurch einerseits die visuelle Beurteilung mitberücksichtigt wird und andererseits die Information der Zusatzpunkte eingehen kann. Da jedoch die Parametereinstellung im Ermessen des Auswerters liegt, ist auch hier letztendlich keine gesicherte Aussage möglich, welche den genauen Anforderungen der prächirurgischen Diagnostik gerecht wird. Daher sollte für die Koregistrierung eine Anzahl von etwa 50 Punkten nicht unterschritten werden.

Eine wesentlich höhere Anzahl von Punkten aufzunehmen, scheidet zur Zeit an dem vorhandenen Digitalisierer in Verbindung mit der zur Verfügung stehenden Software, da nur jeder Punkt einzeln eingemessen werden kann. Eine Aufnahme von 100 - 200 Punkten ist zwar grundsätzlich möglich, erfordert jedoch sehr viel Zeit und birgt die zusätzliche Gefahr, daß aufgrund der langwierigen Prozedur Bewegungsartefakte auftreten können. Hinzu kommt das Problem, daß die Transformationsdaten zwischen eingemessenem Kopfsystem und internem MEG-System über die vier Magnetspulen erfolgt. Zeigt sich zu Beginn der Messung, daß die Abstände in den beiden Systemen zu weit voneinander abweichen, muß die Einmessung mittels 3D-Digitalisierer erneut erfolgen. Dies bedeutet, daß die Meßvorbereitung auf ca. 30 Minuten anwachsen kann, was für einen routinemäßigen Einsatz weitestgehend zu vermeiden ist, da die Aufmerksamkeit und Kooperationsbereitschaft insbesondere älterer Patienten deutlich sinkt. Die Erweiterung der Software ist nur in Kooperation mit der Firma Neuromag möglich, da die Daten der eingemessenen Punkte zu Anfang der MEG-Messung wegen der oben beschriebenen Spuleneinmessung zur Verfügung stehen müssen. Erforderlich wäre die Umstellung von einzeln erfaßbaren Punkten zu einer kontinuierlichen Aufnahme bei Abfahren der Kopfkonturen. Somit können bequem Hunderte von Punkten der Kopfkontur ermittelt werden¹.

Die in Kapitel 2 vorgestellte Methode der Koregistrierung konnte somit die Genauigkeit der MEG-Lokalisationen für eine prächirurgische Diagnostik deutlich erhöhen. Aufgrund der Automatisierung über die implementierte Software werden nicht nur die Fehler der Transformationsberechnungen minimiert, sondern auch mögliche Inkorrektheiten, die durch individuelle Fehleinschätzungen zustandekommen können, ausgeschlossen.

In Kapitel 3 wurden die Ergebnisse von Probandenstudien in Kombination mit der Optimierung der taktilen Stimulationseinheit vorgestellt. Ziel des Kapitels war die Beantwortung der Frage, ob und inwieweit eine taktile Stimulation somatosensibler Bereiche der Hand und des Gesichts für eine prächirurgische Diagnostik zulässig sind. Dabei zeigte sich nach Auswertung der Ergebnisse der ersten Studie, daß die Parameter der taktilen Stimulationseinheit, wie Anstiegszeiten und

¹Diese grundsätzliche Schwäche des Systems wurde der Firma deutlich klargestellt. Mit einer Umstellung der Software auf die gewünschten Änderungen ist in naheliegender Zeit zu rechnen.

Druckamplitude, genau studiert werden mußten. So zeigte sich insbesondere die exponentielle Abhängigkeit der Druckamplitude von der Schlauchlänge. Die maximal realisierbare Verkürzung des Schlauches führte zu deutlichen Verbesserungen des Drucksignals.

Weitere Möglichkeiten, die Druckluftimpulse zu optimieren, wurden in Kapitel 3 vorgestellt. Beispielsweise sollten die Ventile magnetisch abgeschirmt innerhalb der Kammer des MEG untergebracht werden. Dies würde zu weiteren Schlauchverkürzungen und somit zu deutlichen Druckamplitudenzunahmen und kürzeren Anstiegszeiten führen. Die Ergebnisse der zweiten Studie zur Untersuchung taktiler Reize an Daumen (D1), Zeigefinger (D2), kleinem Finger (D5) und Unterlippe (LL) zeigten, daß die Druckluftstimulation an D1 und D2 stabil genug ist, um für die prächirurgische Diagnostik routinemäßig genutzt werden zu können. Die Auswertung taktiler Reize an D5 und LL zeigt dagegen noch Unsicherheiten auf, die nur durch weiterführende Studien verringert werden können.

So erwies sich die Auswertung der ersten Komponente kortikaler Aktivität von LL, insbesondere jedoch von D5, teilweise als zu schwach, um überhaupt vom Hintergrundrauschen hervorgehoben werden zu können. Eine Auswertung dieser Bereiche, die sich nur auf die Lokalisation des ca. 8-10 ms späteren Signalkomplexes stützt (P30 bzw. bei der Lippenstimulation P20), stellt sich wegen des noch nicht eindeutig geklärten Ursprungs dieser Komponente und den relativ großen Abweichungswerten der Wiederholungsmessungen als zu unsicher heraus. Aufgrund des schwachen S/R-Verhältnisses muß bei der Auswertung insbesondere auf die Filtereinstellung geachtet werden. So zeigte sich für diese beiden Bereiche, daß eine Filterung von 20 Hz in Vorwärtsrichtung die erste Komponente stark unterdrückt.

Für die Stimulation der Unterlippe ist eine Verstärkung des Druckluftimpulses nicht als vorrangiges Ziel zu sehen, da nach einer Befragung der Probanden im Anschluß an die Messungen von mehreren Personen gesagt wurde, daß die Reizung in diesem Bereich schon als sehr stark empfunden wurde. Daher sollte in weiterführenden Studien, welche die routinemäßige Auswertung taktiler Stimulation der Lippen- und Handregion zum Ziel haben, der Versuch unternommen werden, nicht die Intensität der Stimulation, sondern die effektive Fläche des zu reizenden Areals zu vergrößern. Dies kann über eine spezielle Form der Druckluftmembrane erfolgen, welche auf die Bedürfnisse des Reizareals zugeschnitten sind. Wesentlich einfacher wäre jedoch eine Studie zu realisieren, in der mindestens zwei Membrane das gewünschte Areal stimulieren. Am kleinen Finger könnte dies durch Anbringen der Membrane an der Fingerkuppe und der Phalanx media bewerkstelligt werden. Für den Lippenbereich sollte versucht werden, Ober- und Unterlippe gleichzeitig zu stimulieren. Dabei ist streng darauf zu achten, daß die Verzögerungszeiten der verschiedenen Druckluftkanäle absolut identisch sind, da sonst eine verzögerte Vermischung verschiedener Bereiche, und somit eine Verschmierung des gemessenen Signals zustande kommen kann.

Die Ergebnisse zeigen somit daß die taktile Stimulation eine sehr gut geeignete Alternative zur elektrischen Reizung afferenter Nervenbahnen darstellt. Da die Reizung des Nervus medianus nur ein einziges Lokalisationszentrum auf dem Gyrus postcentralis ermittelt, kann dies auch alternativ mit taktilem Reizung von D1 und D2 gewonnen werden. Die Messungen von D5 und LL stellen derzeit Zusatzinformation dar, bei der im jeweiligen Fall entschieden werden kann, ob sie einen Informationsgewinn für eine prächirurgische Diagnostik darstellen, oder aufgrund von zu schwachem S/R-Verhältnis oder großen Abweichungen der Wiederholungsmessungen nicht bzw. mit entsprechender Vorsicht einbezogen werden sollten. Jedoch sind auch hier weiterführende Studien unerlässlich. So besteht z.B. dringender Klärungsbedarf, ob die taktile Stimulation bei Personen noch verlässliche Ergebnisse liefert, wenn eine stärkere Hornhautbildung auf den Fingerkuppen durch berufsbedingte Arbeiten, wie z.B. bei Handwerkern, vorhanden ist. Durch die dadurch verbundene Desensibilisierung ist eine Abschwächung der Signale zu erwarten, so daß hier zunächst noch die elektrische Stimulation als Standardmethode in Betracht gezogen werden muß.

Die in Kapitel 4 vorgestellte Studie zum Vergleich der Lokalisationsunterschiede von MEG und fMRT zeigt die gute Kombinierbarkeit der beiden Verfahren, die besonders im Hinblick auf eine prächirurgische Diagnostik zusätzliche Kontrollmöglichkeiten bietet. Zur weiteren Evaluierung der Lokalisationsvergleiche müssen jedoch noch eine Reihe von Voraussetzungen und Optimierungen geschaffen werden, welche die Bewertung der erhobenen Daten auf eine festere Basis stellt, wie notwendige Software-Voraussetzungen zur Überlagerung der MRT-fMRT-Daten. Die durchgeführte Studie wirft Fragen auf, die nur durch weiterführende Projekte beantwortet werden können. In einer vor kurzem veröffentlichten Studie von Spiegel [100] wurde im fMRT die elektrische Reizung des Nervus medianus mit sehr deutlichen Aktivierungen in S-I durchgeführt. Da die elektrische Reizung im MEG sehr verlässliche Ergebnisse liefert, kann in weiterführenden Studien die Untersuchung der gleichen Reizung an identischer Stelle durchgeführt werden. Lokalisationsvergleiche können somit einfacher interpretiert werden. Die Vergleichsstudien bieten somit wichtige Möglichkeiten, die weitere Aufschlüsse über die zugrundeliegenden Prozesse der Erregungsabläufe kortikaler Aktivität liefern können.

In Kapitel 5 konnten an 17 Patienten mit intrakraniellen Tumoren Messungen taktiler Reizungen vorgenommen werden. Die guten Ergebnisse, die teilweise schon zur weiteren Therapieplanung von den zuständigen Ärzten hinzugezogen wurden, zeigen die sehr gute Eignung des Verfahrens zur Ermittlung somatosensorischer Bereiche. Befinden sich diese in der Randzone des Tumors oder sogar schon im pathologisch veränderten Gewebe, müssen sie klar abgegrenzt werden. Das große Interesse von Seiten der Mediziner zeigt die dringende Notwendigkeit, solche Verfahren als Routineuntersuchung im klinischen Alltag zu etablieren. In weiterführenden Projekten sollte daher versucht werden, die Zeit, welche zur Er-

fassung der evozierten Magnetfelder von D1, D2, D5 und LL erforderlich ist, weiter zu verkürzen, da die Dauer einer Messung im direkten Zusammenhang mit der Aufmerksamkeit und Kooperationsbereitschaft insbesondere älterer Patienten zusammenhängt. Dazu können die oben erwähnten Optimierungen beitragen. So wäre bei Stimulation der Finger mit zusätzlicher Reizung der Phalanx media zu überprüfen, ob zum einen eine Verkürzung des ISI von derzeit 1000 ± 200 ms auf etwa 800 ± 200 ms möglich ist. Weiterhin sollte eine Verringerung der applizierten Stimulationen um 50-100 Reize möglich sein, da das S/R-Verhältnis nur mit \sqrt{N} zunimmt. Bereits hiermit wäre eine Meßverkürzung von derzeit ca. 8.30 min auf etwa 5.30 min möglich.

Ein längerfristiges Projekt, welches auf Dauer an der Klinik installiert werden muß, ist die Einspielung der MEG-Lokalisationen in das Neuronavigationssystem. Da sich das Tumorgewebe zwar in den bildgebenden Verfahren, eventuell unter Zugabe von Kontrastmitteln, deutlich abzeichnet, jedoch bei direkter Sicht während der Operation (OP) diese visuelle Abgrenzung zu gesunden Gewebe häufig nicht gegeben ist, kommen Neuronavigationssysteme zum Einsatz. Mit solchen Systemen kann der Chirurg während der OP seine augenblickliche Position im zu operierenden Gebiet permanent mit einem vorher aufgenommenen 3D-Volumensatz vergleichen, so daß auch ohne visuelle Abgrenzung am realen Hirn eine Tumorsektion möglich ist. Die Darstellung der MEG-Lokalisationen in den 3D-Neuronavigationssatz würde somit dem Chirurgen die Möglichkeit einer intraoperativen Abgrenzung der Hirnareale bieten. Ein entsprechendes Projekt ist im Rahmen einer Doktorarbeit eines Medizin-Informatikers in Planung.

Abschließend wird festgestellt, daß das MEG sehr gut zum routinemäßigen Einsatz für die prächirurgische Diagnostik geeignet ist, da es hohe räumliche Auflösung mit relativ geringem Meßaufwand verbindet. Als Grundlage für die Untersuchung weiterer, klinisch relevanter Fragestellungen wird - neben der Fortführung und Optimierung der bestehenden Untersuchungen - die Lokalisation anderer Sinnesmodalitäten für die medizinische Diagnose zum Einsatz kommen können.

Anhang A

Physikalische Grundlagen der Berechnung biomagnetischer Felder

In diesem Anhang sollen die grundsätzlichen Formeln und Zusammenhänge erläutert und hergeleitet werden, die zu einem physikalischen Verständnis der biomagnetischen Phänomene führen.

A.1 Die Feldgleichungen

Das zugrundeliegende physikalische Problem, in dem der Kopf als ein Volumenleiter angesehen wird, ist durch die Maxwellgleichungen vollständig beschrieben. Dabei kann die magnetische Permeabilität des biologischen Systems durch den Vakuumwert ersetzt werden ($\mu = \mu_0$). Da die Phänomene der bioelektromagnetischen Signalentstehung relativ langsam stattfinden - meist mit Frequenzen unter 100 Hz [83] - können sie durch die zeitunabhängigen Maxwellgleichungen beschrieben werden. Es gilt daher :

$$\nabla \cdot \vec{E} = \rho / \epsilon_0 \quad (\text{A.1})$$

$$\nabla \times \vec{E} = 0 \quad (\text{A.2})$$

$$\nabla \times \vec{B} = \mu_0 \vec{J} \quad (\text{A.3})$$

$$\nabla \cdot \vec{B} = 0 \quad (\text{A.4})$$

Hierbei sind :

\vec{E} : elektrisches Feld

\vec{J} : gesamte Stromdichteverteilung

ρ : Ladungsdichte

\vec{B} : Magnetfeld

Aus einer bekannten Stromverteilung läßt sich mit Hilfe des Biot-Savart'schen Gesetzes das Magnetfeld berechnen:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \vec{J} \times \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} dV \quad (\text{A.5})$$

Für \vec{J} gilt hierbei:

$$\vec{J} = \vec{J}_p + [\sigma]\vec{E} = \vec{J}_p - \nabla([\sigma]U) \quad (\text{A.6})$$

mit \vec{J}_p als primäre Stromdichteverteilung, \vec{E} als elektrisches Feld bzw. U als Potential. Die Größe $[\sigma]$ beschreibt den Leitfähigkeitstensor. Entsprechend den jeweiligen Modellen kann dieser sowohl ortsabhängig als auch richtungsabhängig sein.

A.2 Volumenleitermodelle

Nimmt man die unterschiedlichen Schichten des menschlichen Gehirns, wie z.B. graue Hirnsubstanz oder Knochen, in erster Näherung als homogen und isotrop bezüglich ihrer Leitfähigkeiten an, und nähert weiterhin diese Schichten als ineinander liegend an, so gilt:

$$\vec{J} = \vec{J}_p + [\sigma]\vec{E} = \vec{J}_p - \sum(\sigma_i^+ - \sigma_i^-)\nabla U \quad (\text{A.7})$$

wobei der Term $\sigma_i^+ - \sigma_i^-$ die Leitfähigkeitänderung an der Grenzschicht i beschreibt.

Für das Magnetfeld ergibt sich nach A.6:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B}_0 + \frac{\mu_0}{4\pi} \int \nabla([\sigma]U(\vec{R})) \times \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} dV \quad (\text{A.8})$$

Der erste Term \vec{B}_0 beschreibt dabei das Magnetfeld, welches durch die primäre Quelle J_p erzeugt wird, während der zweite Term das Magnetfeld beschreibt, welches durch die Sekundärströme verursacht wird. Formel A.8 ist Ausgangspunkt für die Berechnung des Magnetfeldes für realistische Volumenleitermodelle, in denen die unterschiedlichen Schichten des Kopfes zunächst trianguliert bzw. tetraedisiert werden, um anschließend das Gleichungssystem mittels numerischer Methoden, wie „Boundary Elements“ oder „Finite Elements“ zu lösen.

Unter der Annahme von mehreren ineinander liegenden, homogenen und isotropen Schichten ergibt sich für das Magnetfeld:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B}_0 + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum(\sigma_i^- - \sigma_i^+) \int \nabla U(\vec{R}) \times \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} dV_i \quad (\text{A.9})$$

Mit Hilfe des Gauß'schen Theorems läßt sich der zweite Term in ein Oberflächenintegral überführen:

$$\vec{B}(\vec{r}) = \vec{B}_0 + \frac{\mu_0}{4\pi} \sum (\sigma_i^- - \sigma_i^+) \int U(\vec{R}) \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} \times \vec{n}_i(\vec{R}) dS_i \quad (\text{A.10})$$

Die Größe $\vec{n}(\vec{R})$ stellt dabei den Normalenvektor am Oberflächenstück dS_i dar.

Betrachtet man jedoch in erster Näherung den menschlichen Kopf in seiner Form als Kugel und ermittelt den Beitrag der radialen Komponente des Integrals zum Gesamtmagnetfeld, so zeigt sich, daß dieser Anteil identisch Null ist, da mit

$$B_r = \vec{B} \cdot \frac{\vec{r}}{|\vec{r}|} \quad (\text{A.11})$$

für den Integranden des zweiten Terms von Formel A.10 gilt:

$$U(\vec{R}) \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} \times \vec{n}_i(\vec{R}) \cdot \frac{\vec{r}}{|\vec{r}|} = U(\vec{R}) \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} \times \frac{\vec{R}}{|\vec{R}|} \cdot \frac{\vec{r}}{|\vec{r}|} = 0 \quad (\text{A.12})$$

Dies ist der Grund, warum die Spulen zur Erfassung des magnetischen Flusses geometrisch so angeordnet werden, daß sie möglichst nur die radiale Komponente des Magnetfeldes erfassen. Somit ist gewährleistet, daß nahezu nur die primäre neuronale Aktivität gemessen wird, und nicht die Felder, welche über die Sekundärströme generiert werden (siehe Kapitel 1.4.5).

Es verbleibt der Term \vec{B}_0 , welcher noch genauer untersucht werden muß. Er hat folgende Form:

$$\vec{B}_0(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \int \vec{J}_p \times \frac{\vec{r} - \vec{R}}{|\vec{r} - \vec{R}|^3} dV \quad (\text{A.13})$$

Betrachtet man den Fall einer punktförmigen dipolaren Stromquelle, die beschrieben wird durch das Dipolmoment \vec{Q} , welches Stärke und Richtung der Stromquelle angibt, und der Dirac'schen Deltafunktion, die den Ort der Quelle beschreibt, so erhält man mit $\vec{J}_i = \vec{Q} \cdot \delta(\vec{r} - \vec{r}_0)$ aus Glg. A.13:

$$\vec{B}_0(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi} \vec{Q} \times \frac{\vec{r} - \vec{r}_0}{|\vec{r} - \vec{r}_0|^3} \quad (\text{A.14})$$

Diese dipolare Näherung ist ein adäquates Modell für kleine Quellen, wenn die Felder in genügend großem Abstand zu ihrer Ausdehnung gemessen werden.

A.3 Radiale Dipolorientierung

Ein Dipol mit radialer Orientierung innerhalb der Kugel läßt sich wie folgt definieren:

$$Q_r = \vec{Q} \cdot \frac{\vec{r}_0}{|\vec{r}_0|} \quad (\text{A.15})$$

Somit folgt für die *radiale* Komponente des Magnetfeld \vec{B}_0 in einem beliebigen Raumpunkt mit einem solchen Dipol:

$$B_0^r = \vec{B}_0(\vec{r}) \frac{\vec{r}}{|\vec{r}|} = \frac{\mu_0}{4\pi} Q_r \times \frac{\vec{r} - \vec{r}_0}{|\vec{r} - \vec{r}_0|^3} \cdot \frac{\vec{r}}{|\vec{r}|} = \frac{\mu_0}{4\pi} \vec{Q} \cdot \frac{\vec{r}_0}{r_0} \times \frac{\vec{r} - \vec{r}_0}{|\vec{r} - \vec{r}_0|^3} \cdot \frac{\vec{r}}{|\vec{r}|} = 0 \quad (\text{A.16})$$

Dies bedeutet, daß für einen radial orientierten Dipol im sphärischen Modell die *radiale* Komponente des Magnetfeldes identisch Null ist, da sowohl die Beiträge der primären Quelle als auch der Sekundärströme verschwinden.

Es folgt nun der Beweis, daß nicht nur die radiale Komponente, sondern alle Komponenten des Magnetfeldes verschwinden, wenn der Dipol eine radiale Orientierung aufweist. Da außerhalb des Volumenleiters $\nabla \times \vec{B} = 0$ gilt, kann dort \vec{B} über eine skalare Größe F ausgedrückt werden:

$$\vec{B} = -\mu_0 \nabla F \quad (\text{A.17})$$

Da weiterhin $\nabla \cdot \vec{B} = 0$ gilt, ist F außerhalb des Volumenleiters eindeutig und vollständig durch eine Komponente (also auch durch die *radiale* Komponente B_r) des Magnetfeldes bestimmt, indem man über Integration vom Unendlichen bis auf die Kugeloberfläche mit dem Radius R_k das skalare Potential ermittelt:

$$F = \frac{1}{\mu_0} \int_{R_k}^{\infty} B_r dr' \quad (\text{A.18})$$

Ist also die radiale Komponente des Magnetfeldes identisch Null (wie im Falle des Kugelmodells für radial orientierte Dipole oben gezeigt), so existiert kein skalares Potential F , bzw. F ist eine Konstante. Somit sind die Ableitungen von F nach den zwei übrigen Komponenten ebenfalls Null. Dies bedeutet, daß *radial* orientierte Dipole keinerlei äußeres Magnetfeld erzeugen.

Anhang B

Abstandsminimierung mit Hilfe von Quaternionen

B.1 Quaternionen

Ein Quaternion kann als ein Vektor mit vier Komponenten betrachtet werden, der sich aus einer skalaren Größe und drei unterschiedlichen imaginären Teilen zusammensetzt. Ein Quaternion kann die Drehung um eine beliebige Achse beschreiben. Dabei ist die erste Komponente mit dem Drehwinkel verbunden, die drei anderen Komponenten beschreiben die Drehachse. Die allgemeine Notierung erfolgt folgendermaßen :

$$\dot{q} = q_0 + iq_x + jq_y + kq_z \quad (\text{B.1})$$

bzw. für das konjugiert komplexe Quaternion

$$\dot{q}^* = q_0 - iq_x - jq_y - kq_z \quad (\text{B.2})$$

Multiplikationen von Quaternionen können über die Produkte ihrer Komponenten definiert werden:

$$\begin{aligned} \dot{r}\dot{q} = & (r_0q_0 - r_xq_x - r_yq_y - r_zq_z) \\ & + i(r_0q_x + r_xq_0 + r_yq_z - r_zq_y) \\ & + j(r_0q_y - r_xq_z + r_yq_0 + r_zq_x) \\ & + k(r_0q_z + r_xq_y - r_yq_x + r_zq_0) \end{aligned} \quad (\text{B.3})$$

wobei im allgemeinen $\dot{r}\dot{q} \neq \dot{q}\dot{r}$ gilt. Das Quaternionprodukt läßt sich äquivalent über das Produkt einer Matrix mit einem vierdimensionalen Vektor beschreiben, wobei man entweder das erste oder das zweite Quaternion als zugehörige, orthogonale 4x4 Matrix entwickeln kann:

$$\dot{r}\dot{q} = \begin{bmatrix} r_0 & -r_x & -r_y & -r_z \\ r_x & r_0 & -r_z & r_y \\ r_y & r_z & r_0 & -r_x \\ r_z & -r_y & r_x & r_0 \end{bmatrix} \dot{q} = R\dot{q} \quad (\text{B.4})$$

oder

$$\dot{q}\dot{r} = \begin{bmatrix} r_0 & -r_x & -r_y & -r_z \\ r_x & r_0 & r_z & -r_y \\ r_y & -r_z & r_0 & r_x \\ r_z & r_y & -r_x & r_0 \end{bmatrix} \dot{q} = \bar{R}\dot{q} \quad (\text{B.5})$$

Das Skalarprodukt von zwei Quaternionen ist die Summe der Produkte der zugehörigen Komponenten:

$$\dot{p} \cdot \dot{r} = p_0 r_0 + p_x r_x + p_y r_y + p_z r_z \quad (\text{B.6})$$

Somit ergibt sich als Länge eines Quaternionen die Quadratwurzel aus dem Skalarprodukt des Quaternionen mit sich selbst. *Einheitsquaternionen* weisen dabei die Länge Eins auf.

Betrachtet man nun Vektoren als rein imaginäre Quaternionen (erste Komponente identisch Null) und beachtet die Rechenregeln für Quaternionen, so lassen sich diese imaginären Quaternionen wiederum in rein imaginäre Quaternionen überführen:

$$\dot{r}' = \dot{q}\dot{r}\dot{q}^* = (Q\dot{r})\dot{q}^* = \bar{Q}^T(Q\dot{r}) = (\bar{Q}^T Q)\dot{r} \quad (\text{B.7})$$

wenn \dot{q} ein Einheitsquaternion ist. Dabei zeigt sich, daß die untere Rechtsmatrix R , welche sich aus $\bar{Q}^T Q$ ergibt, die Rotationsmatrix R ist, welche \vec{r} in \vec{r}' mit $\vec{r}' = R\vec{r}$ überführt. Mit Hilfe von Quaternionen läßt sich somit eine beliebige Rotation im dreidimensionalen Raum beschreiben.

B.2 Abstandsminimierung zweier Punktesätze

Gegeben seien zwei Punktesätze in verschiedenen Koordinatensystemen mit jeweils N Punkten, welche mit $\{r_{l,i}\}$ und $\{r_{r,i}\}$ bezeichnet werden. Gesucht ist die Transformation der Form

$$\vec{r}_r = s\mathcal{R}\vec{r}_l + \vec{r}_0 \quad (\text{B.8})$$

welche den Datensatz $\{r_{l,i}\}$ auf den Datensatz $\{r_{r,i}\}$ abbildet mit s als Skalierungsfaktor, \mathcal{R} als Rotationsmatrix und r_0 als Translationsvektor. Sind die beiden Punktesätze nicht absolut identisch, so wird ein residualer Fehler entstehen:

$$\vec{e}_i = \vec{r}_{r,i} - s\mathcal{R}\vec{r}_{l,i} - \vec{r}_0 \neq 0 \quad (\text{B.9})$$

Um die zugehörigen Transformationsdaten aufzufinden, muß die Summe der Fehlerquadrate minimiert werden:

$$\sum_{i=1}^N \|\vec{e}_i\|^2 = \textit{Minimum} \quad (\text{B.10})$$

B.2.1 Schwerpunktskoordinaten

Bringt man die jeweiligen Punktesätze auf Schwerpunktskoordinaten, vereinfachen sich im Nachhinein die Berechnungen der Transformationsparameter erheblich. Definiert man die Schwerpunkte mit

$$\vec{r}_l^S = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \vec{r}_{l,i} \quad \text{und} \quad \vec{r}_r^S = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \vec{r}_{r,i} \quad (\text{B.11})$$

und definiert die neuen Koordinaten mit

$$\vec{r}'_{l,i} = \vec{r}_{l,i} - \vec{r}_l^S \quad \text{und} \quad \vec{r}'_{r,i} = \vec{r}_{r,i} - \vec{r}_r^S \quad (\text{B.12})$$

ergibt sich für den zu minimierenden Ausdruck B.10:

$$\sum_{i=1}^N \|\vec{r}'_{r,i} - s\mathcal{R}\vec{r}'_{l,i}\|^2 - 2\vec{r}'_0 \cdot \sum_{i=1}^N [\vec{r}'_{r,i} - s\mathcal{R}\vec{r}'_{l,i}] + N\|\vec{r}'_0\|^2 = \textit{Minimum}. \quad (\text{B.13})$$

Der mittlere Summenterm verschwindet, da die Summe über die Vektoren eines Punktesatzes in Schwerpunktskoordinaten identisch Null ist.

B.2.2 Berechnung der Translation

Bei Betrachtung des Ausdrucks B.13 wird ersichtlich, daß der erste Term nicht von der Translation abhängt und der dritte Term nicht negativ werden kann. Somit wird der Ausdruck minimiert, wenn $\vec{r}'_0 = \vec{r}_r^S - s\mathcal{R}\vec{r}_l^S = 0$. Das heißt, daß der zu ermittelnde Translationsvektor gerade die Differenz aus dem Schwerpunktsvektor des Punktesatzes $\{r_{l,i}\}$ und dem skalierten und rotierten Schwerpunktsvektor des Punktesatzes $\{r_{r,i}\}$ darstellt. Sobald also Skalierung und Rotation bestimmt sind, ergibt sich direkt der Translationsvektor.

B.2.3 Berechnung der Rotation

Somit gilt für den zu minimierenden Ausdruck B.13 unter Zuhilfenahme von $\|\vec{r}'_{l,i}\|^2 = \|\mathcal{R}\vec{r}'_{l,i}\|^2$, da $\vec{r}'_0 = 0$ ist, nur noch:

$$\sum_{i=1}^N \|\vec{r}'_{r,i}\|^2 - 2s \sum_{i=1}^N \vec{r}'_{r,i} \cdot \mathcal{R}\vec{r}'_{l,i} + s^2 \sum_{i=1}^N \|\vec{r}'_{l,i}\|^2 \quad (\text{B.14})$$

Da der erste und dritte Term nicht kleiner Null werden können, muß der mittlere Term für die Berechnung der Rotation maximiert werden. Dieser Term wird nun in Quaternion-Darstellung umgeformt:

$$\sum_{i=1}^N \vec{r}'_{r,i} \cdot \mathcal{R} \vec{r}'_{l,i} = \sum_{i=1}^N \dot{r}'_{r,i} \cdot \dot{q} \dot{r}'_{l,i} \dot{q}^* \quad (\text{B.15})$$

Unter Zuhilfenahme von B.4 und der Rechenregeln für Quaternions ergibt sich für den Ausdruck B.15:

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^N \dot{r}'_{r,i} \cdot \dot{q} \dot{r}'_{l,i} \dot{q}^* &= \sum_{i=1}^N (\bar{R}_{r,i} \dot{q}) \cdot (R_{l,i} \dot{q}) = \dot{q}^T \left(\sum_{i=1}^N \bar{R}_{r,i}^T R_{l,i} \right) \dot{q} \\ &= \dot{q}^T \left(\sum_{i=1}^N \mathcal{N}_i \right) \dot{q} = \dot{q}^T \mathcal{N} \dot{q} \end{aligned} \quad (\text{B.16})$$

Die Matrix \mathcal{N} setzt sich also nur aus den geometrischen Daten der beiden Punktedatensätze zusammen. Um die Rotation zu finden, welche die Quadrate der Fehler minimiert, muß das Quaternion \dot{q} aufgefunden werden, welches den Ausdruck B.16 maximiert.

Die symmetrische Matrix \mathcal{N} hat 4 Eigenwerte $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_4$. Der zugehörige Satz von orthogonalen Eigenvektoren $\dot{e}_1, \dot{e}_2, \dots, \dot{e}_4$ kann so konstruiert werden, daß gilt:

$$\mathcal{N} \dot{e}_i = \lambda_i \dot{e}_i \quad \text{für } i = 1, 2, 3, 4. \quad (\text{B.17})$$

Da die Eigenvektoren den vierdimensionalen Raum aufspannen, läßt sich jedes beliebige Quaternion als Linearkombination in der Form

$$\dot{q} = \alpha_1 \dot{e}_1 + \alpha_2 \dot{e}_2 + \alpha_3 \dot{e}_3 + \alpha_4 \dot{e}_4 \quad (\text{B.18})$$

darstellen. Da die Eigenvektoren orthogonal sind, gilt

$$\dot{q} \cdot \dot{q} = \alpha_1^2 + \alpha_2^2 + \alpha_3^2 + \alpha_4^2 \quad (\text{B.19})$$

und somit weiterhin

$$\mathcal{N} \dot{q} = \alpha_1 \lambda_1 \dot{e}_1 + \alpha_2 \lambda_2 \dot{e}_2 + \alpha_3 \lambda_3 \dot{e}_3 + \alpha_4 \lambda_4 \dot{e}_4 \quad (\text{B.20})$$

$$\dot{q}^T \mathcal{N} \dot{q} = \alpha_1^2 \lambda_1 + \alpha_2^2 \lambda_2 + \alpha_3^2 \lambda_3 + \alpha_4^2 \lambda_4 \quad (\text{B.21})$$

da \dot{q} ein Einheitsquaternion ist. Ordnet man die Eigenwerte nach ihrer Größe, so daß

$$\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 \geq \lambda_4 \quad (\text{B.22})$$

gilt, folgt daraus:

$$\dot{q}^T \mathcal{N} \dot{q} \leq \alpha_1^2 \lambda_1 + \alpha_2^2 \lambda_1 + \alpha_3^2 \lambda_1 + \alpha_4^2 \lambda_1 = \lambda_1 \quad (\text{B.23})$$

Das heißt, daß die quadratische Form $\dot{q}^T \mathcal{N} \dot{q}$ nicht größer werden kann als ihr größter Eigenwert. Es folgt also, daß der zugehörige Eigenvektor zum größten Eigenwert die quadratische Form maximiert. Somit ist über die Eigenwertzerlegung die Rotation aus den geometrischen Daten der Matrix \mathcal{N} direkt bestimmt worden.

B.2.4 Berechnung der Skalierung

Formel B.14 kann in eine quadratische Form bezüglich s umgeformt werden:

$$S_r - 2sD + s^2 S_l \quad (\text{B.24})$$

Dabei stellen S_r und S_l die Summe der Quadrate über die Vektoren der beiden Punktesätze dar (relativ zu ihrem Schwerpunkt). D ist die Summe über die Skalarprodukte der zugehörigen Koordinaten des Satzes $\{r_{r,i}\}$ mit den rotierten Koordinaten des Satzes $\{r_{l,i}\}$, wiederum auf den jeweiligen Schwerpunkt bezogen. Ausdruck B.24 wird umgeformt in :

$$(s\sqrt{S_l} - D/\sqrt{S_l})^2 + (S_r S_l - D^2)/S_l \quad (\text{B.25})$$

Bezogen auf die Skalierung s wird der Ausdruck minimiert, wenn der erste Term identisch Null ist oder $s = D/S_l$, also:

$$s = \frac{\sum_{i=1}^N \vec{r}'_{r,i} \cdot \mathcal{R} \vec{r}'_{l,i}}{\sum_{i=1}^N \|\vec{r}'_{l,i}\|^2} \quad (\text{B.26})$$

Der so erlangte Skalierungsfaktor gilt für alle drei Koordinatenachsen. Da für die MEG-MRT-Koregistrierung jedoch die Skalierungsfaktoren jeder einzelnen Achse ermittelt werden müssen, ist die Berechnung durch Formel B.25 nicht ausreichend.

Die notwendigen Skalierungsfaktoren s^x , s^y und s^z werden daher anders berechnet. Bezeichnet man mit $\vec{M} = (M^x, M^y, M^z)$ den Schwerpunkt des MRT-Datensatzes, gilt für die Skalierung z.B. der x-Achse:

$$s^x = \frac{\sum_{i=1}^N |r_{r,i}^x - M^x|}{\sum_{i=1}^N |(\mathcal{R} \vec{r}_{l,i})^x - M^x|} \quad (\text{B.27})$$

Analog verfährt man mit den Skalierungsfaktoren s^y und s^z .

Literaturverzeichnis

- [1] A. Ahonen, M. Hämäläinen, M.Kajola, T.Knuutila, P.P.Laine, V.Lounasmaa, T.Parkkonen, C.Tesche, *122-channel SQUID instrument for investigating the magnetic signals from the human brain*, Physica Scripta T49 (1993), 198-205
- [2] T.Allison, *Recovery functions of somatosensory evoked responses in man*, EEG and clinical Neurophys. 14 (1962), 331-343
- [3] P.A. Bandettini, A.Jesmacovicz, E.C.Wong, J.S.Hyde, *Processing strategies for time course data sets in functional MRI of the human brain*, Magn. Reson. Med. 30 (1993), 161-169
- [4] R.Beisteiner, G.Gomiseck, M.Erdler, C.Teichtmeier, E.Moser, L.Deecke, *Comparing localisation of conventional fMRT unad MEG*, European Journal of Neuroscience Vol. 7 (1995), 1121-1124
- [5] J.W.Belliveau, D.D.Kennedy, R.C.McKinstry, B.R.Buchbinder, R.M.Weisskopf, M.S.Cohen, *Functional mapping of human visual cortex by magnetic resonance imaging*, Science 254 (1991), 716
- [6] H.Berger, *Über das Elektroenzephalogramm des Menschen*, Arch. f. Psychiatr. 87, 527-570, 1929
- [7] P.J.Besl, N.D: McKay, *A method for Registration of 3D-Shapes*, IEEE Trans PAMI, 14 (2), 1992
- [8] D.Brenner, S.J.Williamson, L.Kaufman, *Visually evoked magnetic fields of the human brain*, Science 190 (1975), 480
- [9] K. Brodmann, *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaus*, Barth, Leipzig, 1909
- [10] H.Buchner, M.Scherg, *Analyse der Generatoren früher kortikaler somatosensibel evozierter Potentiale (N. medianus) mit der Dipolquellenanalyse: Erste Ergebnisse*, Z.EEG-EMG 1991, Thieme Verlag Stuttgart, 62-69

- [11] H.Buchner, L.Adams, A.Knepper, R.Rüger, M.Scherg, *Preoperative localisation of the central sulcus by dipole source analysis of early somatosensory evoked potentials and three-dimensional MRI*, J Neurosurg. 80 (1994), 849-865
- [12] H.Buchner, M.Fuchs, H.A.Wischmann, O.Dössel, I.Ludwig, P.Berg, *Source analysis of median nerve and finger stimulated somatosensory evoked potentials: Multichannel simultaneous recording of electric and magnetic fields combined with 3-D MR-Tomography*, Brain Topography, Volume 6, No.4, 1994
- [13] H.Buchner, L.Adams, A.Müller, I.Ludwig, A.Knepper, K.Niemann, M.Scherg, *Somatotopy of human hand somatosensory cortex revealed by dipole source analysis of early somatosensory evoked potentials and 3D-NMR tomography*, EEG and clinical Neurophys. 96 (1995), 121-134
- [14] H.Bucher, C.Kaudert, I.Rademacher *Short term changes of finger representation at the somatosensory cortex in humans*, Neuroscience Letters 198 (1995), 57-59
- [15] H.Buchner, I.Ludwig, T.Waberski, K.Wilmes, A.Ferbert, *Hemispheric asymmetries of early cortical somatosensory evoked potentials revealed by topographic analysis*, Electromy. clin. Neurophysiol., 35 (1995), 207-215
- [16] H.Buchner, R.Gobele, D.Polit, I.Rademacher *Evaluation of the functional state of the somato-motor system using SEP and interfering stimuli*, Functional Neuroscience (EEG Suppl.46), Editors: C.Barber, G.Celesia, C.G.Comi, F.Maugiere, 1996
- [17] H.Buchner, T.H.Waberski, J.Nothing, *Generators of early cortical somatosensory evoked potentials in men*, Elsevier Science B.V., Editors: J.Kimura and H.Shibasaki, 1996, 630-636
- [18] H.Buchner, T.D.Waberski, M.Fuchs, M.Wagner, H.Wischmann, *Postcentral origin of P22, evidence from source reconstruction in a realistically shaped head model and from a patient with a postcentral lesion*, EEG and clinical Neurophys.,100 (1996), 332-342
- [19] W.Buckel, *Supraleitung, Grundlagen und Anwendungen*, Physik-Verlag Weinheim, 3. Auflage, 1984
- [20] D. Cohen, *Magnetoencephalography: Evidence of magnetic fields produced by alpha-rhythm currents*. Science, 1968
- [21] G.Curio, B.M.Mackert, M.Burghoff, R.Koetitz, W.Härer, *Localisation of evoked neuromagnetic 600 Hz activity in the cerebral somatosensory system*, EEG and clinical Neurophys. 91 (1994), 483-487

- [22] B.S. Deaver, W.M. Fairbank, *Phys. Rev. Lett.*, 7, 43 (1961)
- [23] P. van den Elsen, E.D.Pol, M.Viergever, *Medical image matching - a review with classification*, *IEEE in Medicine and Biology Magazine* 12 (1993), 26-39
- [24] M.Elton, M.Scherg, D.von Cramon, *Effects of high-pass filter frequency and slope on BAEP amplitude, latency and wave form*, *EEG and clinical Neurophys.* 57 (1984), 490-494
- [25] R.Fagaly, *Neuromagnetic Instrumentation*, *Advances in Neurology* 54 (1990), 11-32
- [26] H.Flor, T.Elbert, W.Mühlnickel, C.Pantev, C.Wienbruch, E.Taub, *Cortical reorganisation and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremities amputees*, *Exp.Brain Res.* 119 (1998), 205-212
- [27] N.Forss, R.Samelin, R.Hari, *Comparison of somatosensory evoked fields to airpuff and electric stimuli*, *EEG and clinical Neurophys.* 92 (1994), 510-517
- [28] N.Forss, RV.Jousmäki, R.Hari, *Interaction between afferent input from fingers in human somatosensory cortex*, *Brain Research* 1995
- [29] N.Forss, R.Hari, R.Salemin, *Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation* *Exp. Brain Research* 99 (1994), 309-315
- [30] N.Forss, *Whole head neuromagnetic recordings of human somatosensory cortical functions*, *Somesthesia and the neurobiology of the somatosensory cortex*, R.Johansen and L. Terenius(eds.), 1996 Birkhäuser Verlag Basel/Schweiz
- [31] J.Frahm, K.D. Merbold, W.Hänicke, *Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution*, *Magn. Reson. Med.* 29 (1993), 139
- [32] CC.Gallen, D.Sobel, T.Waltz, M.Aung, B.Copeland, B.J.Schwartz, E.C.Hirschkopf, F.Bloom, *Noninvasive presurgical neuromagnetic mapping of somatosensory cortex*, *Neurosurgery* 33 (1993), 260-267
- [33] CC.Gallen, B.Schwartz, K.Rieke, C.Pantev, D.Sobel, E.Hirschhoff, F.Bloom, *Intrasubject reliability of somatosensory source localisation using a large array biomagnetometer*, *EEG and clinical Neurophys.* 90 (1994), 145-156
- [34] CC.Gallen, R.Buchholz, D.Sobel, *Intracranial neurosurgery guided by functional imaging*, *Surg. Neurol.* 42 (1994), 523-530
- [35] CC.Gallen, D.Barry, J.Schwartz, R.Buchholz, G.Malik, G.L.Barkley, J.Smith, H.Tung, B.Copeland, *Presurgical localisation of functional cortex using magnetic source imaging*, *J. Neurosurg.* 82 (1995), 988-994

- [36] O.Gansland, D.Ulbricht, H.Kober, J.Viedt, C.Strauss, R.Fahlbusch, *SEF-MEG localisation of somatosensory cortex as a method for presurgical assesment of functional brain area*, Functional Neurosciene Suppl. 46 (1996), 225-229
- [37] A.Gewins, J.Le, N.Martin, P.Brickett, *High resolution EEG: 124-channel recordings, spatial deblurring and MRI integration methods*, EEG and clinical Neurophys., 171 (1994), 171-178
- [38] R.Goebel, *BrainVoyager: a program for analyzing and visualizing functional and structural magnetic resonance data sets*, NeuroImage 3 (1996), 3
- [39] R.Goebel, *BrainVoyager 2.0: From 2D to 3D fMRI analysis and visualisation*, NeuroImage 5 (1997), 635
- [40] D.E. Goldberg, *Genetic Algorithms*, Add Wesley, Cambridge, 1989
- [41] E.Gregorie S.Goldring, *Localisation of function in the excision of lesions from sensorimotor cortex*, J. Neurosurg. 61 (1984), 1047-1054
- [42] H.Haken, H.Wolf, *Atom- und Quantenphysik*, Springer Verlag Berlin, ISBN 0-387-52198-4
- [43] R.Hari, E.Kaukoranta, *Neuromagnetic studies of somatosensory system: principles and examples*, Progress in Neurobiology 24 (1985), 233-256
- [44] R.Hari, *Magnetoencephalography as a tool of clinical neurophysiology*, In: Niedermeyer Electroencephalography : Basic principles, clinical applications and related fields, Wiliams&Wilkins, New York (1993), 1035-1061
- [45] R.Hari, *Human cortical functions revealed by magnetoencephalography*, Progress in Brain Research Vol. 100 (1994), chapter 21, F.Bloom (Editor), Elsevier Sciene B.V.
- [46] M.Hämäläinen, *Anatomical correlates for MEG: integration with magnetic resonance images*, Clin. Phys. Physiol. Meas., 1991, Vol. 12, Suppl. A, 29-32
- [47] I.Hashimoto, *Somatosensory evoked potentials elicited by airpuff stimuli generated by a new high speed air control system*, EEG and clinical Neurophys., 67 (1987), 231 - 237)
- [48] H.Helmholtz, *Über einige Gesetze der Vertheilung elektrischer Ströme in körperlichen Leitern mit Anwendung auf die thierisch-elektrischen Versuche*, Ann. Phys. Chem. Vol. 89, (1853), 211-233, 353-377
- [49] E.Hempel, *Funktionelle Magnetresonanztomographie in der prächirurgischen Diagnostik bei Patienten mit Hirntumoren*, Doktorarbeit, Institut für Neuroradiologie des Kopfklinikums Heidelberg, 1999, S. 69

- [50] B.K.Horn, *Closed form solution of absolute orientation using unit quaternions*, Journal of Opt. Soc. Am. Vol. 4, No. 4, April 1987, S. 629-642
- [51] M.Hoshiyama, R.Kakigi, S.Koyama, Y.Kitamura, M.Shimojo, *Somatosensory evoked magnetic fields following stimulation of the lip in humans*, EEG and clinical Neurophys. 100 (1996), 96-104
- [52] M.Hoshiyama, R.Kakigi, S.Koyama, Y.Kitamura, S.Watabane, *Somatosensory evoked magnetic fields after mechanical stimulation of the scalp in humans*, Neuroscience letters 195 (1995), 29-32
- [53] R.Ilmoniemi, *Neuromagnetism: Theory, techniques and measurements*, Doktorarbeit, Espoo Finland (1985)
- [54] P.Jezzard, R.Turner, *Magnetic resonance imaging methods for study of human brain function and their application at high magnetic field*, Computerized Medical Imaging and Graphics 20 (1991), 467- 473
- [55] R.S.Johansson, A.B.Valbo, *Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin*, J. Physiol. 286 (1979), 283-300
- [56] B.D. Josephson, Phys. Rev. Lett. 1, 251 (1961)
- [57] Joos, Richter, *Höhere Mathematik*, Verlag Harri Deutsch, ISBN3-87144-523-0
- [58] R.Kakigi *Somatosensory evoked magnetic fields following median nerve stimulation*, Neuroscience Research 20(1994), 165-174
- [59] R.Kakigi, S.Koyama, M.Hoshiyama, M.Shimojo, Y.Kitamura, *Topography of somatosensory evoked magnetic fields following posterior tibial nerve stimulation*, EEG and clinical Neurophys. 95 (1995), 127-134
- [60] R.Kakigi, S.Koyama, M.Hoshiyama, M.Shimojo, Y.Kitamura, *Gating of somatosensory evoked responses during active finger movements: magnetoencephalographic studies*, Jour. Neurol. Science 128 (1995), 195-204
- [61] R.Kakigi, S.Koyama, M.Hoshiyama, Y.Kitamura, *Effects of tactile interference stimulation on somatosensory evoked magnetic fields*, NeuroReport 7 (1996), 405-408
- [62] E.Kandel, J.H.Schwartz, *Principles of Neural Science*, Elsevier Science Publishers, Sec. Edition, ISBN 0-444-00944-2
- [63] E.Kandel, J.H.Schwartz, *Touch*, in [62], 368-384
- [64] M.Kass, A.Witkin, D.Terzopoulos, *Snakes: Active contour models*, IEEE Proc. of the International Conference on Computer Vision 1987, 259-268

- [65] Y.Kitamura, R.Kakigi, M.Hoshiyama, A.Nakamura, *Effects of sleep on somatosensory evoked responses in human: a magnetoencephalographic study*, Cognitive Brain Research 4(1996), 275-279
- [66] T.Kawamura, N.Nakasato, K. Seki, A. Kanno, *Neuromagnetic evidenc of pre- and post-central cortical sources of somatosensory evoked responses*, EEG and clinical Neurophy., 100 (1996), 44-50
- [67] H.Kober, P.Grummich, J.Vieth, *Fit of the digitized head surface with the surface, reconstructed from MRI-tomography*, Biomagnetism : Fundamental research and clinical applications, C.Baumgartner et al. (Eds), Elsevier Science IOS Press, 1995
- [68] R.Kristeva-Feige, S.Rossi, V.Pizzela, F.Tecchio, G.L.Romani, J.Edrich, P.M.Rossini, *Functional organisation of the primary sensory cortex in humans: a neuromagnetic study*, Functional Neuroscience 46 (1996), 215-220
- [69] K.K.Kwong, J.W.Belliveau, D.A.Chesler, I.E.Goldberg, R.M.Weisskopf, B.P.Poncelet, D.N.Kennedy, *Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89 (1990), 5675-5679
- [70] W.E.Lorensen, H.Kline *Marching Cubes : A high 3D-surface construction algorithm*, Comuter Graphics Vol.21 (1987), 163-169
- [71] L.D.Lundsford, *Modern stereotactic neurosurgery*, Martinus Nijhoff Publishers, Boston, MA, 1988
- [72] B.Lütkenhöner, *Current dipole localisation with an ideal magnetometer system*, IEEE Trans. Biomed. Eng. 43 (1996), 1049-1061
- [73] J.H.Martin, *Anatomical substrates for somatic Sensation*, in: E.Kandel, J.H.Schwartz, *Principles of Neural Science*, Elsevier Science Publishers, Sec. Edition, S.302-316
- [74] F.Maugiere, I.Merlet, N.Forss, S.Vanni, V.Jousmäki, P.Adeleine, R.Hari, *Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation*, EEG and clinical Neurophys. 104 (1997), 290-295
- [75] H.Meijs, M.J.Peters, H.Boom, F.H. Lopes da Silva, *Relative influence of model assumptions and measurement procedures in the analysis of the MEG*, Med. & Biol. Eng. Comput. 26 (1988), 136-142
- [76] E.Menninghaus, B.Lütkenhöner, S.Gonzalez, *Localisation of a dipolar source in a skull phantom: realistic versus spherical model*, IEEE Transact. on Biomed. Engin. 41 (1994), 986-989

- [77] T.Morioka, A.Mizushima, T.Yamamoto, S.Tobimatsu, S.Matsumoto K.Hasuo, K.Fujii, M.Fukui, *Functional mapping of the sensorimotor cortex: combined use of MEG, fMRI and motor evoked potentials*, *Neuroradiology* 37 (1995), 526-530
- [78] A.Nakamura, T.Yamada, A.Goto, T.Kato, K.Ito, *Somatosensory Homunculus as Drawn by MEG*, *NeuroImage* 7 (1998), 377-386
- [79] S.Ogawa, T.M.Lee, A.S.Nayak P.Glynn, *Oxygen sensitive contrast in Magnetic Resonance Imaging of rodent brain at high magnetic fields*, *Magn. Reson. Med.* 14 (1990), 68-78
- [80] S.Ogawa, T.M.Lee, *Magnetic Resonance Imaging of blood vessels at high fields, in vivo and in vitro measurements and image simulation*, *Magn. Reson. Med.* 16 (1990), 9-18
- [81] W. Penfield, E. Boldrey, *Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation*, *Brain*, 60 (1947), 389-443
- [82] W. Penfield, H. Jasper, *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*, Little Brown and Co, Boston (1954)
- [83] R.Plonsey, D.Heppner, *Considerations of quasi-stationarity in electrophysiological systems*, *Bull. math. Biophys.* Vol. 29 (1967), 657-664
- [84] W.H.Press A.Teukolsky, W.T.Vetterling, B.Flannery, *Numerical Recipes in C*, 2. Auflage, Cambridge University Press, 1994
- [85] P. Prokrant, *Automatische Überlagerung medizinischer Bilddatensätze*, *Fortschr.-Berichte VDI-Reihe 10*, Nr. 464, VDI Verlag, Düsseldorf, 1997
- [86] A.Puce, R.Todd, M.L.Luby, G.McCarthy, A.C.Nobre, D.D.Spencer, T.Allison, *Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localisation*, *J. Neurosurg* 83 (1995), 262-270
- [87] A.J.Reilly, M.Hallet, L.G.Cohen, L.Tarkka, N.Dang, *The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia*, *EEG and clinical Neurophys.* 84 (1992), 243-247
- [88] M.Requardt, A.Kleinschmidt, W.Hänicke, K.D.Merboldt, J.Frahm, *Evaluation strategies for MRI of human brain activation: individual analysis of correlational imaging and cluster detection*, *SMR, Book of abstracts 2* (1994), 625

- [89] P.M. Rossini, L.Narici, G.Martino, A.Pasquarelli, *Analysis of interhemispheric asymmetries of somatosensory evoked magnetic fields to right and left median nerve stimulation*, EEG and clinical Neurophys. 91 (1994), 476-481
- [90] J.A.Sanders, J.D.Lewine, W.W.Orrison Jr., *Comparison of primary motor cortex localisation using functional magnetic resonance imaging and MEG*, Human Brain Mapping 4 (1996), 47-57
- [91] L.R. Schad, R. Boesecke, W. Schlegel, G.H. Hartmann, V. Sturm *Three-dimensional image correlation of CT, MR and PET studies in radiotherapy treatment of brain tumors*, Comp. Ass. Tomogr. 11 (1987), 948-954
- [92] M. Scherg, *Distortion of the middle latency auditory response produced by analog filtering*, Scand. Audiol. 11, 57-60 (1982)
- [93] M.Scherg, D.von Cramon, *A new interpretation of the generators of BAEP waves I-V: results of a spatio-temporal dipole model*, EEG and clinical Neurophys. 62 (1985), 290-299
- [94] M.Scherg, D.von Cramon, *Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex*, EEG and clinical Neurophys. 65 (1986), 344-360
- [95] M.Scherg, H.Buchner, *Somatosensory evoked potentials and magnetic fields: separation of multiple source activities*, Phys. Meas. 14 (1993), A35-A39
- [96] M.Scherg, *Biomagnetismus*, Skriptum zur Weiterbildung Medizinische Physik, Akademie zur Weiterbildung an den Universitäten Mannheim und Heidelberg e.V., Heidelberg (1997)
- [97] M.Shimojo, R.Kakigi, M.Hoshiyama, S.Koyama, Y.Kitamura, S.Watanabe, *Intercerebral interactions caused by bilateral median nerve stimulation in man: a MEG-study*, Neuroscience research 24 (1996), 175-181
- [98] A.Schnitzler, R.Salemin, S.Salenius, R.Hari, *Tactile information from the human hand reaches the ipsilateral primary somatosensory cortex*, Neuroscience Letters 200 (1995), 25-28
- [99] A.Schnitzler, O.Witte, D.Cheyne, G.Haid, J.Virba *Modulation of somatosensory evoked magnetic fields by sensory and motor interferences*, NeuroReport 6 (1995), 1653-1658
- [100] J.Spiegel, J.Tintera, J.Gawehn, P.Stoeter R.Treede, *Functional MRI of human primary somatosensory and motor cortex during median nerve stimulation*, Clin. Neurophys. 110 (1999), 47-52

- [101] C.Stippich, P.Freitag, J.Kassubek, P.Sörös, K.Kamada, H.Kober, K.Scheffler, R.Hopfengärtner, D.Bilecen, E.W.Radü, J.Vieth, *Motor somatosensory and auditory cortex localisation by fMRI and MEG*, Neuroreport 9 (1998), 1953-1957
- [102] C.Stippich, R.Hofmann, D.Kapfer, E.Hempel, S.Heiland, O.Jansen, K.Sator, *Somatotopic mapping of human primary somatosensory cortex by fully automated tactile stimulation using functional MRI*, Neuroscience Letters, accepted for publication
- [103] C.J. Stok, *The inverse problem in EEG and MEG* PhD-thesis, Enschede 1986
- [104] D.Tezner, R.Hari, P.Nicolas, T.Varpula, *Somatosensory evoked fields: mappings and the influence of stimulus repetition rate*, Nuovo Cimento 2D (1983), 420-428
- [105] R.Töpper, M.Schwarz, K.Podoll, F.Dömkes, J.Noeth, *Absence of frontal somatosensory evoked potentials in Huntington's disease*, Brain 116 (1993), 87-101
- [106] J.H. Tripp, *Biomagnetic fields and cellular flow*, In: S.R. Erne H.D. Hahlbohm, H.Lübbig (Hrsg.), Biomagnetism, Walter de Gruyter, Berlin 1981, S.207-215
- [107] J.B.Vieth, *Clinical relevance of biomagnetic source localisation in the brain*, Biomedical Engineering (Berlin) 1995,
- [108] K.Wedekind, *Analyse, Implementierung und Evaluation von Matchingverfahren der medizinischen Bildverarbeitung*, technischer Bericht 79, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), 1997
- [109] F.Wenz, L.Schad, M.Knopp, K.Baudendistel, F.Flömer, J.Schröder, G.van Kaick, *fMRI at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication*, Magnetic Resonance Imaging 12 (1994), 975-982
- [110] H.J. Wieringa, *MEG, EEG and the integration with MRI*, Proefschrift Enschede, Koninklijke Bibliotheek, Den Haag, Niederlande (1990), ISBN 90-9006505-9
- [111] E.Wiener, L.Schad, K.Baudendistel, M.Essig, E.Müller, W.L.Lorenz, *Functional MR imaging of visual and motor cortex stimulation at high temporal resolution using a flash technique on a standard 1.5 Tesla scanner*, Magnetic Resonance Imaging Vol.14, No.5 (1996), 477-483
- [112] S.J. Williamson, G. Romani, L. Kaufmann, *Biomagnetism, An interdisciplinary Approach*, Plenum Press, New York and London, 1983, p. 146

- [113] S.J. Williamson, L. Kaufmann, *Theory of Neuroelectric and Neuromagnetic fields*, In: F. Grandori, M.Hoke, G.Romani (editors), Auditory evoked magnetic fields and electric potentials, Adv. Audiol. Basel, Karger, Vol. 6 (1990), 1-39
- [114] C.N. Woolsley, D. Fairman, *Contralateral, ipsilateral and bilateral representation of cutaneous receptors in somatic areas I and II of cerebral cortex afterstimulation of the median nerve*, Surgery, St. Louis 19 (1946), 684-702

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbst verfaßt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient habe. Weiterhin erkläre ich, daß ich an keiner anderen Stelle ein Prüfungsverfahren beantragt, bzw. die Dissertation in dieser oder anderer Form bereits anderweitig als Prüfungsarbeit verwendet oder einer anderen Fakultät als Dissertation vorgelegt habe.

Heidelberg, den 15.Dezember 1999

Kai Drüen

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Scherg, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in der Abteilung Biomagnetismus der Universitätsklinik Heidelberg in Zusammenarbeit mit dem Graduiertenkolleg „Tumordiagnostik und -therapie unter Einsatz dreidimensionaler radiologischer und lasermedizinischer Verfahren“ am Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg durchzuführen. Während meiner Arbeit hat sich Herr Prof. Dr. Scherg bei aufkommenden Fragen und Problemen jederzeit zur Verfügung gestellt, um mir wertvolle Ratschläge, Anregungen und Hinweise zu geben.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Bille vom Kirchhoff-Institut für Physik, der sich dazu bereit erklärt hat, diese Arbeit zu betreuen und es mir somit ermöglicht hat, die Doktorarbeit in einem medizinischen Fachbereich anzufertigen. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Schlegel danken. Prof. Dr. Schlegel und Prof. Dr. Bille waren beide maßgeblich daran beteiligt, das Graduiertenkolleg in die zweite und dritte Förderperiode zu führen und den Kollegiaten die Weiterbildung zum „Medizinphysiker“ zu gewährleisten.

Weiterhin gilt mein besonderer Dank Herrn Dr. Stippich, der aufgrund seines großen Interesses am MEG die Mehrzahl der Patientenmessungen überhaupt erst möglich gemacht hat, sowie den vielen Mitarbeitern der Abteilung Neuroradiologie für die gute Zusammenarbeit.

Während meiner Arbeit am Institut hat Herr Rainer Roth mir besonders bei den „alltäglichen“ Problemen, wie Rechnerkonfiguration und Betreuung des MEG-Meßsystems jederzeit hilfreich zur Seite gestanden, wofür ich mich herzlich bedanken möchte. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dieter Weckesser und Herrn Axel Klenk für Ratschläge bei Programmieraufgaben, Frau Nicole Ille für die zahlreichen Diskussionen über Signalverarbeitung, Herrn Dr. Harald Bornfleth, Herrn Dr. Andre Rupp und Herrn Karsten Hoechstaeetter für viele Anregungen und Diskussionen. Für die wertvolle Hilfe zur Beantwortung medizinischer Fragen bedanke ich mich bei Frau Dr. Susanne Wildermuth und Herrn Dr. Thomas Bast.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Heike Wegener für die Hilfe und Lösung vieler logistischer und bürokratischer Probleme.

Ferner sei der gesamten Abteilung Biomagnetismus für das gute Arbeitsklima sowie die kooperative Zusammenarbeit bei Probanden- und Patientenmessungen gedankt.