

## 2 Methoden der kognitiven Neurowissenschaften

*Christian Büchel, Hans-Otto Karnath und Peter Thier*

- 2.1 Funktionelle Bildgebung – 7**
  - 2.1.1 Positronenemissionstomographie (PET) – 8
  - 2.1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) – 8
- 2.2 Strukturelle Bildgebung – 14**
  - 2.2.1 Läsionsanalyse – 14
  - 2.2.2 Voxel-basierte Morphometrie – 18
  - 2.2.3 Diffusionstensor-Morphometrie – 20
- 2.3 Elektrophysiologische Verfahren – 22**
  - 2.3.1 Elektroenzephalographie (EEG) – 22
  - 2.3.2 Magnetenzephalographie (MEG) – 23
  - 2.3.3 Techniken der EEG- und MEG-Datenanalyse – 24
- 2.4 Stimulationsverfahren – 25**
  - 2.4.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) – 25
  - 2.4.2 Stimulation und Ableitung mit Elektroden im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe – 25
- 2.5 Tierexperimentelle Ansätze – 26**
  - 2.5.1 Ableitung von Aktionspotentialen – 27
  - 2.5.2 Mikrostimulation und experimentelle Läsionen – 28



Das Spektrum der in den kognitiven Neurowissenschaften eingesetzten Verfahren hat sich in den letzten Jahren enorm erweitert. Es reicht von Methoden der funktionellen Bildgebung, der Läsionsanalyse und morphometrischen Verfahren, über elektrophysiologische Techniken wie der Magnetenzephalographie bis hin zur Mikrostimulation und Ableitung von Aktionspotentialen im Tierexperiment. Diese unterschiedlichen Techniken werden mit dem Ziel eingesetzt, die Strukturen und Aktivitäten des Gehirns zu messen und dadurch seine verschiedenen Funktionen zu verstehen. Dies geschieht in dem Bemühen, zu neuen theoretischen Konzepten des menschlichen Verhaltens und Denkens zu gelangen. Wie in jeder Wissenschaft, so unterliegen auch die in den kognitiven Neurowissenschaften



eingesetzten Methoden gewissen Moden. Diese führen manchmal sogar zur »Betriebsblindheit«, bei der die mit einer bestimmten Untersuchungsmethode arbeitenden Wissenschaftler ihr Hauptaugenmerk lediglich auf Studien und Ergebnisse legen, die mit derselben Methode erhoben wurden (Fellows et al. 2005). Tatsächlich aber hat jede der verschiedenen Techniken ihre ganz spezifischen Stärken und Schwächen, die sich gegenseitig ergänzen und nicht ersetzen. Erst das Gesamtkonzert der Beiträge aus verschiedenen methodischen Richtungen erlaubt es, langsam ein verlässliches Bild der unterschiedlichen Hirnfunktionen des Menschen zu entwerfen. Dieses Kapitel soll eine Einführung geben.

### 2.1 Funktionelle Bildgebung

Die in diesem Abschnitt vorgestellten Verfahren der Positronenemissionstomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) messen neuronale Aktivität nur indirekt über Stoffwechselveränderungen, sind also metabolische bildgebende Verfahren. Diese Stoffwechselveränderungen in der Nachbarschaft aktivierter Neuronenpopulationen führen im gesunden Gehirn zu einem Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF). Es ist diese »hämodynamische Antwort«, die indirekt mit der neuronalen Aktivität zusammenhängt, die bei der PET und fMRT gemessen werden. Beide Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Der hohe Aufwand und die Strahlenbelastung rechtfertigen derzeit die Anwendung der PET für einfache Messungen des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) mit  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  im Rahmen einer kognitiven Aufgabe nicht. Die Hauptanwendung der PET liegt auf der Bildgebung mit speziellen Liganden, die direkte Neurotransmitter-Wechselwirkungen sichtbar machen können, wie z. B. die Dopaminausschüttung bei komplexen kognitiven Aufgaben (Koepp et al. 1998). Insbesondere die Strahlenbelastung bei der PET begrenzt die Wiederholbarkeit von Untersuchungen. Die funktionelle Kernspintomo-

graphie ist dagegen beliebig wiederholbar. Mit demselben Gerät kann eine Vielzahl von weiteren Daten des gleichen Probanden gewonnen werden (anatomische Strukturen, diffusionsgewichtete Bilder etc.). Weiterhin bietet die fMRT die Möglichkeit, bei entsprechendem Design die Daten ereigniskorreliert auszuwerten, so dass auch einzelne Versuchsdurchgänge (ereigniskorrelierte fMRT) analysierbar sind. Diese Technik verbessert die zeitliche Auflösung und erlaubt es, Stimuli in randomisierter Reihenfolge zu präsentieren.

### 2.1.1 Positronenemissionstomographie (PET)

Aktivierungsstudien mit PET benutzen instabile Radioisotope, die in einem Zyklotron vor Ort hergestellt werden. Die mit Isotopen markierten Liganden sind natürlich vorkommende Moleküle, die sich entsprechend bekannter Modelle wie die physiologischen Substanzen im Körper verteilen und im untersuchten Organ unter Freisetzung eines Positrons zerfallen. Das Positron trifft schnell auf sein Antiteilchen, das Elektron, und beide zerfallen unter Aussendung von 2 Photonen (Gammaquanten), die sich in einem Winkel von 180° voneinander mit Lichtgeschwindigkeit entfernen. Ringförmig angeordnete Detektoren ermöglichen den Rückschluss auf den Ort des Zerfalls. Computertomographische Rekonstruktionsverfahren ermöglichen eine schichtweise bildliche Darstellung der Verteilungsmuster (▣ Abb. 2.1a). Die Messung des Blutflusses (rCBF) erfolgt mit  $^{15}\text{O}$ -markiertem Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ).  $^{15}\text{O}$  hat eine kurze Halbwertszeit von ca. 2 min und erlaubt so wiederholte Messungen des Blutflusses in einer Sitzung.

Zufällige Koinzidenzen bestimmen bei der PET die technisch möglichen Obergrenzen, um das Signal-Rausch-

Verhältnis durch die Applikation größerer Mengen des Radiopharmakons zu verbessern. Eine Alternative ist die Dosisfraktionierung. Anstatt eine Studie mit einer großen Menge Radioaktivität durchzuführen, werden verschiedene Studien im gleichen physiologischen Zustand wiederholt, wobei jeweils nur ein Teil der Gesamtradioaktivität injiziert wird. Die resultierenden Bilder werden dann gemittelt. Die Aufnahmezeit einer einzelnen Messung dauert zwischen 40 und 120 s und begrenzt damit die zeitliche Auflösung der PET. Typischerweise werden 6–12, in Einzelfällen 18 Wiederholungsdurchgänge während einer Sitzung durchgeführt. Zwischen den Durchgängen muss gewartet werden, um die Hintergrundaktivität sinken zu lassen. Bei  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  wartet man i. Allg. 8–12 min entsprechend 4–6 Halbwertszeiten, so dass eine Gesamtuntersuchungsdauer von etwa 2 h resultiert.

### 2.1.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die am weitesten verbreitete Methode zur Messung der Hirnaktivität beruht auf dem sog. BOLD-Kontrast (► Unter der Lupe »BOLD-Kontrast«). Durch gleichzeitige Messung des BOLD-Signals mittels fMRT und der elektrischen Ableitung von lokalen Feldpotentialen im visuellen Kortex beim Primaten konnte der direkte Beweis erbracht werden, dass das BOLD-Signal sehr stark mit den lokalen Feldpotentialen neuronaler Aktivität korreliert ist (Logothetis et al. 2001). Obwohl das BOLD-Signal durch die hämodynamische Latenz zeitlich verspätet (ca. 5 s) gegenüber den lokalen Feldpotentialen auftritt, zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung beider Signale.

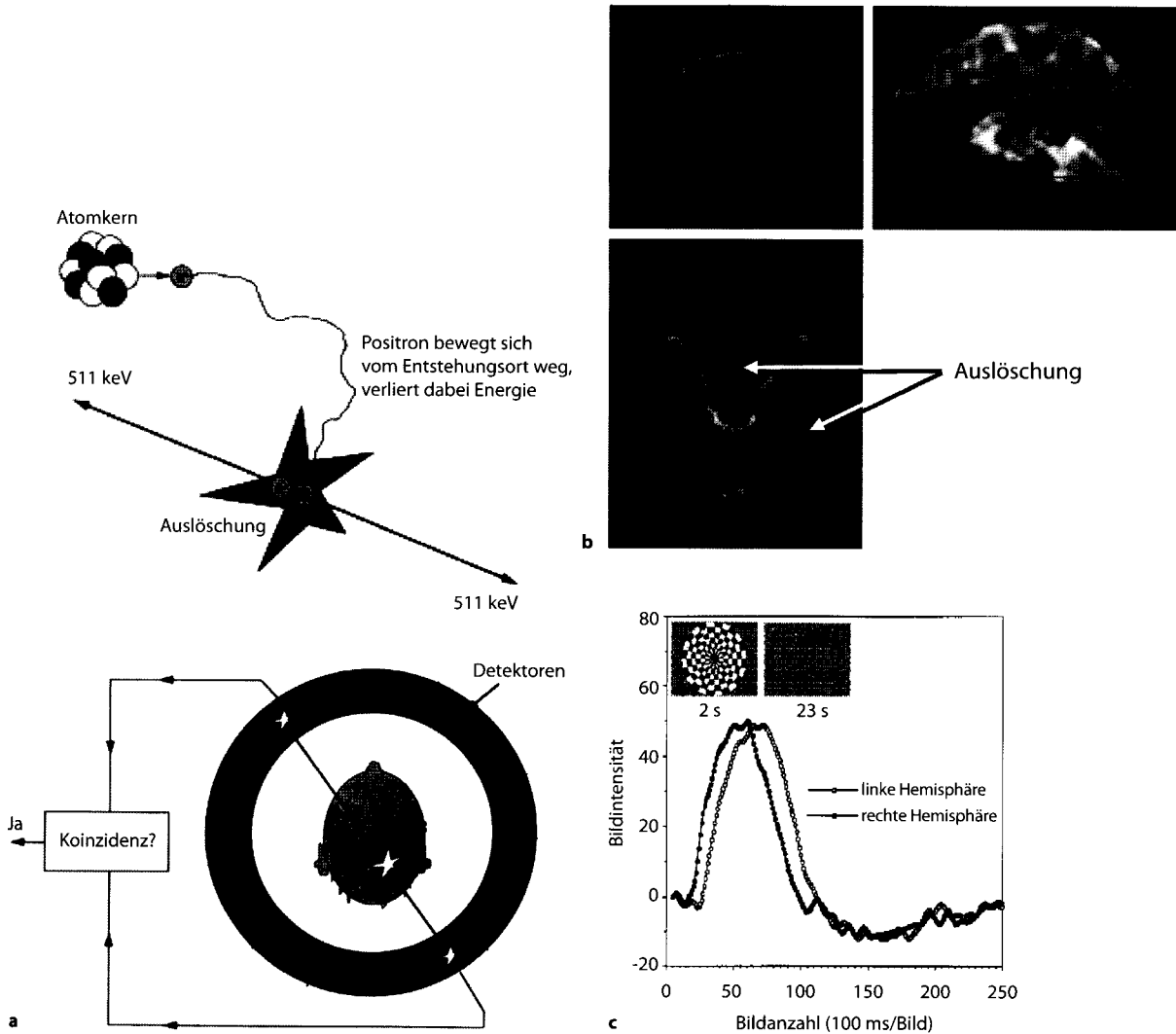
Auch wenn der Mechanismus des BOLD-Effekts eng an die Oxygenierung gebunden ist, so sind bei weitem nicht alle Details der MR-Signaländerung bei der funktionel-

#### Unter der Lupe

#### **BOLD-Kontrast (Blood Oxygenation Level Dependent Contrast)**

Der BOLD-Kontrast (Kwong et al. 1992) kommt dadurch zustande, dass die Blutversorgung eines Hirngebietes sich unter Aktivität lokal ändert. Kurz nach der durch den Zellstoffwechsel verursachten Erhöhung der deoxygenierten Hämoglobin-(deoxyHb-)Konzentration stellt sich eine Erhöhung von Blutfluss (rCBF) und Blutanteil im Volumen (rCBV) ein; dies führt zu einer gegenüber dem Ruhezustand

verringerten Konzentration von paramagnetischem deoxyHb im Kapillarbett und in venösen Blutgefäßen (Frahm et al. 1994). Die damit verbundene Verlängerung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit schlägt sich in einer Erhöhung des MR-Signals nieder, die bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla im Bereich von wenigen Prozent liegt. Die fMRT ermöglicht die räumliche Lokalisation der aktivierten Areale mit einer Auflösung im Millimeterbereich.



**Abb. 2.1.** **a** Prinzip der PET. Ein Positron zerfällt unter Aussendung von 2 Gammaquanten, die von ringartig angeordneten Koinzidenzdetektoren aufgezeichnet werden. Daraus kann dann der Ursprung des Positrons, d. h. der aktivierte Teil des Gehirns bestimmt werden; keV=Kiloelektronvolt. **b** Echoplanare funktionelle MR-Aufnahme. Im Bereich des orbitofrontalen und des inferotemporalen Kortex zeigen

sich Auslöschungsphänomene (Pfeile). **c** Zeitliche Auflösung des BOLD-Signals. 2 kurz hintereinander im rechten bzw linken Gesichtsfeld dargebotene Reize führen zu unterscheidbaren BOLD-Antworten im rechten und linken visuellen Kortex. Die Latenz zwischen beiden Kurven beträgt nur wenige Hundert Millisekunden (Menon et al. 1998)

len Bildgebung geklärt. Insbesondere BOLD-Signaländerungen unter pathologischen Bedingungen wie im Randbereich von Angiomen oder Tumoren und bei Gefäß-erkrankungen sind schwer einzuordnen (Ojemann et al. 1998).

Aus verschiedenen Gründen sind fMRT-Experimente auf schnelle Bildgebungsverfahren angewiesen. Erstens soll für neurowissenschaftliche Fragestellungen in der Regel die

Aktivität des ganzen Gehirns zu einem möglichst genau definierten Zeitpunkt erfasst werden. Zweitens liefert eine Kernspinresonanzmessung an Protonen grundsätzlich ein niedriges Signal-Rausch-Verhältnis. Die Erhöhung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch Mittelung über viele Messungen erhöht die Gesamtmesszeit wesentlich. Die Belastbarkeit von Testpersonen und v. a. Patienten setzt aber der Untersuchungszeit eine obere Schranke. Je länger die

Untersuchungszeit ist, desto größer ist außerdem die Wahrscheinlichkeit für Kopfbewegungen, die das Signal verfälschen können. In funktionellen Studien müssen daher schnelle Bildgebungssequenzen eingesetzt werden, z. B. die »Fast-Low-Angle-SHOT«-FLASH-Sequenz (Haase et al. 1986) oder die Echo-Planar-Imaging-(EPI-)Sequenz (Mansfield u. Maudsley 1977). Wegen ihrer Schnelligkeit und ihrer starken  $T_2^*$ -Empfindlichkeit hat sich EPI als Standardsequenz für fMRT durchgesetzt. EPI erlaubt die Aufnahme des ganzen Gehirns innerhalb von 1–2 s. Im Vergleich zu langsameren Techniken hat EPI eine etwas schlechtere räumliche Auflösung und ist empfindlich gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten im Gehirn, die zu Auslöschungen und räumlichen Verzerrungen führen (▣ Abb. 2.1b). Insbesondere Regionen des basalen Temporalrappens und des orbitofrontalen Kortex können deshalb mit EPI nur bedingt untersucht werden.

### Ereigniskorrelierte fMRT (efMRT)

Obwohl die hämodynamische Antwort eine Zeitkonstante im Bereich von Sekunden hat, ist die Kopplung an das auslösende Ereignis (die neuronale Aktivität) sehr präzise und erlaubt Aussagen über zeitliche Unterschiede zwischen Aktivierungen. Menon et al. (1998) demonstrierten dieses Chronometrie genannte Verfahren, indem sie visuelle Stimuli im rechten und linken Gesichtsfeld im Abstand von 500 ms darboten. Die im rechten bzw. linken okzipitalen Kortex gemessenen hämodynamischen Antworten zeigten sehr präzise diese Latenz von 500 ms (▣ Abb. 2.1c).

Die beschriebene hohe zeitliche Auflösung der fMRT lässt sich allerdings nur mit der sog. »single trial« oder »event-related fMRI« erzielen. Diese ereigniskorrelierte fMRT (efMRT) ist ein den evozierten Potentialen in der Elektrophysiologie (EEG, MEG) analoges Verfahren. Einzelne Stimuli werden wiederholt präsentiert und die gemessenen Signale zeitlich in Bezug zu diesen Reizen gesetzt. Auf Hochfeldsystemen ist es durch die hohe Messempfindlichkeit möglich, mit Wiederholungszeiten im Bereich von 100 ms zu arbeiten. Dieses feine Abtastraster erlaubt es, die hämodynamische Antwort individuell auf einen bestimmten Stimulus zu messen (Menon et al. 1998) (▣ Abb. 2.1c).

! Die ereigniskorrelierte fMRT (efMRT) erlaubt, die BOLD-Antworten individuell auf einen bestimmten Stimulus hin zu messen. Stimuli werden zu definierten Zeitpunkten präsentiert und die Daten werden danach in Bezug auf diesen Zeitpunkt analysiert.

Neben der verbesserten zeitlichen Auflösung hat die efMRT noch den Vorteil, dass verschiedene Stimuli, die im konventionellen geblockten Design in verschiedenen Blöcken präsentiert werden müssten, einzeln, und wichtiger noch, randomisiert präsentieren werden können (Buckner et al. 1996). Dadurch wird die Entstehung eines für geblockte Experimente typischen »cognitive set« wirksam unterdrückt. Stimuli aus verschiedenen Bedingungen können randomisiert präsentiert und getrennt voneinander ausgewertet werden. Zu keinem Zeitpunkt des Experiments kann der Proband vorhersagen, welche Art von Reiz als nächstes präsentiert wird. efMRT ist zudem unempfindlicher gegenüber Bewegungsartefakten. Kommt es bei einer Aufgabe (z. B. einer Handbewegung) zu einer Bewegung des Kopfes, können die damit verbundenen Signaländerungen im Bild fälschlich als Aktivierung interpretiert werden. Bei efMRT können diese künstlichen Aktivierungen von echten, durch neuronale Aktivität getriggerten Antworten getrennt werden, denn jede echte Aktivitätsänderung kann erst mit der Latenz der hämodynamischen Antwort von ungefähr 2 s eintreten. Die efMRT hat allerdings auch Nachteile. So ist die Sensitivität bei der geblockten fMRT mit Blocklängen von ca. 20 s deutlich höher als die Sensitivität eines efMRT Designs (Friston et al. 1999).

### Design von fMRT-Studien

Traditionell bedienten sich fMRT-Aktivierungsstudien des Prinzips der »kognitiven Subtraktion«, um einzelne Elemente kognitiver Verarbeitung zu isolieren. Aktivierungen durch hierarchisch aufeinander folgende Funktionen werden statistisch miteinander verglichen. Das Aktivierungsmuster bei Durchführung einer Aufgabe A wird mit dem Aktivierungsmuster bei Durchführung einer (Kontroll-)Aufgabe B verglichen.

Ein solcher Vergleich wird unter der Annahme unternommen, dass jede Stufe in der kognitiven Hierarchie alle Funktionen der vorhergehenden Ebene umfasst und dass es zu keiner Interaktion zwischen den einzelnen Komponenten kommt. Diese Annahme erscheint jedoch sehr fragwürdig (Friston et al. 1996). Interaktionen zwischen kognitiven Komponenten kommen auf allen Ebenen der Hierarchie vor. Um diese Interaktionen erfassen zu können benötigt man ein faktorielles Design (► Fallbeispiel »Das »faktorielle Design« bei fMRT-Studien«). Ein faktorielles Design ist auch nötig, um den Effekt eines Pharmakons (Verum vs. Placebo) auf eine Aktivierung (Aufgabe vs. Kontrolle) zu untersuchen oder wenn Patienten mit gesunden Probanden verglichen werden (Büchel et al. 1998b).

### Fallbeispiel

#### Das »faktorielle Design« bei fMRT-Studien

Ein faktorielles Design benutzt z. B. eine Studie von Rose et al. (2005), die die Wechselwirkung zwischen visueller Objektwahrnehmung und Arbeitsgedächtnisbelastung untersucht hat. In dieser Studie sollte untersucht werden, inwieweit die Belastung (»load«) durch eine Arbeitsgedächtnisaufgabe, die der Proband bewusst durchführen musste, die Verarbeitung von im Hintergrund präsentierten Bildern moduliert. Die Basis dieser Studie ist die Theorie des »perceptual load«, d. h. der Idee, dass einer Hintergrundaufgabe nur so viele Ressourcen zur Verfügung gestellt werden, wie eine Vordergrundaufgabe nicht benutzt. In der Studie wurde die Hypothese getestet, dass die Objektverarbeitung unter einer aufwendigeren 2-Back-Aufgabe stärker (d. h. negativ) beeinflusst wird als unter einer einfachen 1-Back-Aufgabe. Um die Objektwahrnehmung zu testen, wurden die Bilder im Hintergrund in verschiedenen Sichtbarkeitsstufen präsentiert, d. h. 0, 25, 50, 75 und 100% Rauschen. Daraus ergibt sich ein 2-faktorielles Design mit den Faktoren Arbeitsgedächtnisbelastung (2 Faktorstufen: 1-back und 2-back) und dem Faktor Bildsichtbarkeit (5 Faktorstufen: 0, 25, 50, 75 und 100% Rauschen). Durch die Kombination aller Faktorstufen der beiden Faktoren ergeben sich insgesamt 10 verschiedene Bedingungen. Den Haupteffekt der Arbeitsgedächtnisbelastung erhält man nun, indem man alle Bedingungen mit 1-Back- mit denen mit 2-Back-Arbeitsgedächtnisbelastung vergleicht,

d. h. fragt, wo im Gehirn signifikant mehr BOLD-Signal unter der 2-Back- im Vergleich zur 1-Back-Aufgabe auftritt. Dieser Haupteffekt zeigte sich v. a. in großen Teilen des parietalen und des dorsolateralen präfrontalen Kortex (■ Abb. 2.2a).

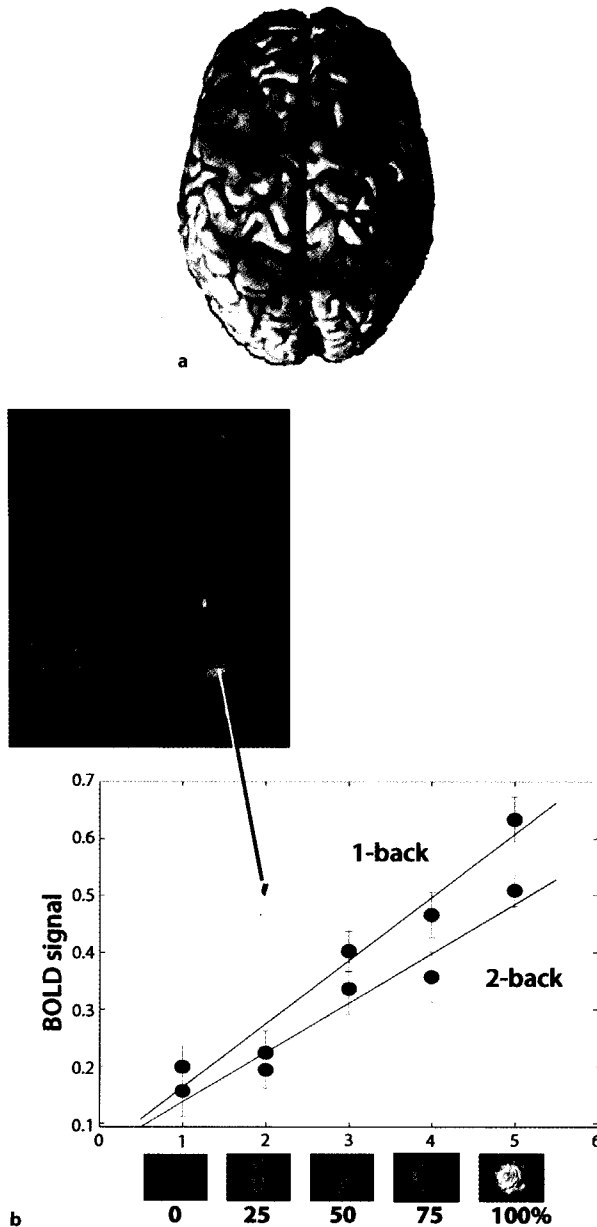
Die Analyse des Faktors Bildsichtbarkeit ist aufwendiger, da hier mehr als 2 Faktorstufen auftreten. In diesem Fall ist der positive Haupteffekt der Bildsichtbarkeit durch die Regression zwischen der Bildsichtbarkeit und dem BOLD-Signal gegeben. Das heißt, ein Areal, das einen Haupteffekt Bildsichtbarkeit aufweist, sollte für 0% Sichtbarkeit wenig bis kein Signal enthalten, bei 25 und 50% etwas mehr und dann schließlich noch mehr Signal bei 75 und 100%. Dieses Verhalten zeigten insbesondere Areale im Bereich des ventralen visuellen Systems, d. h. dem »lateral occipital complex (LOC)« (Malach et al. 1995) (■ Abb. 2.2b).

Die eigentliche Frage der Studie war jedoch, inwieweit erhöhte Arbeitsgedächtnisbelastung, die inzidentelle Verarbeitung der Bildstimuli im Hintergrund beeinträchtigt. Diese Analyse identifiziert Areale, die mit verbesserter Bildsichtbarkeit einen Anstieg des BOLD-Signals zeigen, wo dieser Anstieg jedoch unter 2-back flacher verläuft als unter 1-back. BOLD-Signalveränderungen, die dieser Interaktion entsprechen, wurden auch im LOC gefunden. Sie werden als Zeichen dafür gewertet, dass dort Objektverarbeitung durch eine Arbeitsgedächtnisbelastung verschlechtert wird (■ Abb. 2.2b).

Eine weitere Alternative sind einfache Korrelationsdesigns, bei denen BOLD-Signaländerungen mit externen Variablen korreliert werden. Diese Variablen können einerseits im Experiment vorgegeben sein (z. B. Bildsichtbarkeit wie in dem dargestellten Fallbeispiel »Das »faktorielle Design« bei fMRT-Studien«) oder aber vom Probanden während der Untersuchung generiert werden (z. B. individuelle Erinnerungsleistung oder Schmerzwahrnehmung (Büchel et al. 2002)). Diese Technik erlaubt es, zerebrale Antworten auf eine bestimmte Reizklasse genauer zu charakterisieren, als dies mit einem kategorischen Design möglich ist. Weiterhin kommen parametrische Designs ohne Kontrollbedingung aus, da lediglich die Korrelation zwischen dem Parameter und dem gemessenen BOLD-Signal interessiert. Neben der einfachen Aussage, ob Signaländerungen mit dem interessierenden Parameter in manchen Teilen des Gehirns korreliert sind, erlaubt es diese Technik auch, verschiedene Gehirnregionen anhand ihres Antwortprofils zu unterscheiden.

### Datenanalyse

Vieles des im Folgenden Angeführten wird in nahezu gleicher Weise beim PET und fMRT eingesetzt. Eines der Hauptprobleme, das sich aus der hohen Sensitivität und Auflösung der modernen Verfahren ergibt, ist die artifizielle Bewegung, die zu einer unterschiedlichen Positionierung der verschiedenen Bilder eines Patienten oder Probanden im Raum führt. Diese Bewegungen führen bei PET lediglich zu einer Unschärfe des Bildes, beim fMRT jedoch zu Signalveränderungen insbesondere im Bereich von kontrastreichen Übergängen, z. B. im Bereich der Ventrikel oder im Randbereich des Gehirns. Ein weiteres Problem sind physiologische Bewegungen. Das Gehirn bewegt sich innerhalb der Schädelkalotte mit jedem Herzschlag und bei jedem Atemzug, wobei die zentralen Strukturen im Hirnstamm und um die Ventrikel herum am meisten betroffen sind. Abhilfe ist hier durch ultraschnelle Bildgebungssequenzen und durch EKG-Triggerung möglich. Nach Ak-



**Abb. 2.2.** **a** Aktivierung bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe (AG). Starke Aktivierung des parietalen und frontalen Kortex bei einer schwierigen (2-back) im Vergleich zu einer leichten (1-back) Arbeitsgedächtnisaufgabe. Bei 2-back müssen immer 2 Buchstaben im AG bereit gehalten werden, bei 1-back lediglich einer. **b** Aktivierung im lateral okzipitalen Komplex (LOC). Betrachtet man die rote und blaue Linie gemeinsam, so zeigt sich, dass die Aktivität des LOC von der Sichtbarkeit der präsentierten Objekte abhängt (X-Achse). Weiterhin ist ersichtlich, dass der Anstieg unter der einfachen Arbeitsgedächtnisaufgabe (1-back) steiler erfolgt (blau) als unter der schwierigeren Aufgabe. Dies legt nahe, dass beide Prozesse miteinander interferieren

quisition der Daten wird versucht, durch eine Reihe von Bildverarbeitungsalgorithmen das Ausmaß der Bewegungen zwischen den einzelnen Durchgängen zu schätzen und zu korrigieren.

Um die Bilder verschiedener Probanden miteinander zu vergleichen, ist eine Transformation in einen standardisierten anatomischen Raum erforderlich. Der zur Zeit am meisten genutzte Referenzraum basiert auf dem stereotaktischen Atlas von Talairach u. Tournoux (1988), bei dem die Interkommissurallinie als Referenzlinie festgelegt ist. Im Rahmen einer internationalen Initiative hat man sich auf ein vom Montreal Neurological Institute bereitgestelltes Referenzgehirn geeinigt (Mittelwert aus 305 individuellen Gehirnen). Für die räumliche Transformation in diesen Referenzraum gibt es eine Reihe von Algorithmen, die PET- oder fMRT-Bilder räumlich auf dieses Standardhirn normalisieren können. Hieran schließt sich meist eine räumliche Glättung an, um verbleibende interindividuelle Unterschiede auszugleichen. Auch in der Zeitdomäne schließen sich mehrere Filteroperationen an, wobei sowohl hochfrequentes Rauschen – hauptsächlich durch das Gerät bedingt – wie auch niederfrequente Drifts entfernt werden.

! Um die fMRT- oder PET-Bilder verschiedener Probanden miteinander vergleichen zu können, ist eine Transformation in einen standardisierten anatomischen Raum erforderlich. Der zur Zeit am meisten genutzte Referenzraum basiert auf dem stereotaktischen Atlas von Talairach u. Tournoux (1988).

Im Allgemeinen sind alle Bildgebungsmodalitäten korrelative Verfahren, d. h. man versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Verhalten des Probanden (z. B. Lösen einer Aufgabe) und der Gehirnaktivität darzustellen. Intuitiv lassen sich alle diese Analysen mittels (multipler) linearer Regression darstellen. Bei einem einfachen Experiment mit Aktivierungs- und Kontrollaufgabe lässt sich dieser Regressionsansatz auf eine Subtraktionsanalyse reduzieren (dies entspricht einem einfachen Mittelwertvergleich d. h. t-test, einem Sonderfall der linearen Regression). In einem komplizierteren Experiment, in dem etwa die Gehirnaktivität in Relation zur Sichtbarkeit von Bildern bestimmt werden soll, lässt sich dies nur über die Regressionsanalyse erklären.

! Im Allgemeinen sind die Verfahren der funktionellen Bildgebung korrelative Verfahren, d. h. man versucht, einen Zusammenhang zwischen dem Verhalten des Probanden (z. B. Lösen einer Aufgabe) und der Gehirnaktivität darzustellen.

Obwohl multivariate Analysen in der Auswertung von funktionellen Bildgebungsdaten Anwendung finden, wird hauptsächlich univariat getestet, d. h. jeder Bildpunkt (Voxel) wird einzeln untersucht. Dadurch ergibt sich das Problem multipler Vergleiche, für die korrigiert werden muss. Da ein Bildpunkt nicht von seinen Nachbarn unabhängig ist, wäre eine Korrektur nach Bonferroni zu konservativ; alternativ dazu macht man sich Erkenntnisse zu Eigenschaften der »Gaussian Random Fields« zu Nutze um korrigierte p-Werte zu erhalten. Derzeit wird die Validität neuerer Verfahren wie der »False Discovery Rate« (FDR) untersucht.

### Kopplung

Da mittels der fMRT die Gehirnaktivität in feiner Auflösung über die Zeit gemessen wird, kann Aktivität in einzelnen Voxeln auch als Zeitreihe dargestellt werden. Es ist somit möglich, die Gehirnaktivität durch Zeitreihenanalysen zu untersuchen. Eine einfache Möglichkeit ist, die Kopplung zweier Areale durch die Korrelation ihrer Zeitreihen zu beschreiben. Interessanter ist es aber, diese Korrelation in Abhängigkeit von einer kognitiven Aufgabe zu betrachten, d. h. kontextsensitive Kopplung zu untersuchen. So kann man sich vorstellen, dass die Kopplung zwischen einem frühen visuellen Areal, z. B. dem primär visuellen Kortex (Area V1) und einem späteren visuellen Areal, z. B. Area MT (ein nachgeschaltetes bewegungssensitives Hirnareal), davon abhängt, ob ein visueller Bewegungsstimulus beachtet oder nicht beachtet wird. In der einfachsten Variante lassen sich solche Kopplungsanalysen im Rahmen einer Analyse mit einem Standard-Softwarepaket durch-

führen (Büchel u. Friston 1997). So ist es z. B. möglich, den Einfluss einer Region auf andere Gehirnregionen abhängig von einer kognitiven Variable, wie z. B. Aufmerksamkeit, mittels einer sog. psychophysiologischen Interaktion (► Unter der Lupe »Psychophysiologische Interaktionsanalyse in der fMRT«) zu testen (Friston et al. 1997).

Andere Verfahren zur Schätzung von Kopplung zwischen Gehirnarealen sind die Strukturgleichungsmodelle sowie klassische Zeitreihenanalysen aus dem Bereich der autoregressiven Modelle. Eine erst kürzlich eingeführte Methode stellt das »Dynamic Causal Modelling« (DCM) dar (Friston et al. 2003). Anders als bei den etablierten Verfahren wird hier die Kopplung zwischen Gehirnarealen nicht auf der Basis der hämodynamischen Zeitreihe (BOLD-Signal) geschätzt, sondern es wird versucht, die Kopplung zwischen Arealen auf der neuronalen Ebene zu schätzen. Zu diesem Zweck wird ein Modell erstellt, das die beteiligten Gehirnareale enthält. Weiterhin muss festgelegt werden, inwieweit diese Gehirnareale miteinander in Verbindung stehen. Da aus vielen Voruntersuchungen die Funktion bekannt ist, wie sich neuronale Aktivität in das BOLD-Signal übersetzen lässt, ist es nun möglich vorherzusagen, welche BOLD-Antworten die einzelnen Areale generieren würden. Die Parameter, d. h. die Verbindungsgewichte zwischen den verschiedenen Arealen, sollen nun geschätzt werden. In einem Optimierungsschritt wird nun versucht, diese Verbindungsgewichte so »einzustellen«, dass die vom Modell generierte BOLD-Antwort der durch die fMRT beobachteten BOLD-Antwort möglichst gut entspricht. Als großer

#### Unter der Lupe

##### Psychophysiologische Interaktionsanalyse in der fMRT

Für diese Analyse wird in einem ersten Schritt aus einer Standardanalyse die Aktivitätszeitreihe in einer Quellregion identifiziert. Diese Zeitreihe wird dann in einer neuen Analyse als Regressor verwendet. Zusätzlich wird eine psychologische Variable definiert, die einen Einfluss auf die Kopplung zwischen der Quellregion und anderen Regionen haben soll. Diese psychologische Variable wird dummy-codiert, d. h. z. B. »-1« für nicht vorhanden und »+1« für vorhanden. Um zu testen, inwieweit die Kopplung zwischen der Quellregion und anderen Regionen von der psychologischen Variablen abhängt, muss zusätzlich ein Interaktionsterm erstellt werden. Dieser Interaktionsterm stellt das Produkt aus psychologi-

chem und physiologischen Regressor dar. Alle drei Regressoren werden dann in einem neuen allgemeinen linearen Modell getestet. Insgesamt hat dieses Modell drei Regressoren:

- die Zeitreihe der Quellregionen (physiologische Variable),
- die psychologische Variable (den dummy-codierten Vektor), die anzeigt, ob eine Bedingung aktiv war oder nicht, sowie
- den Interaktionsterm, d. h. das Produkt aus psychologischer und physiologischer Variable. Regionen, in denen sich Varianz durch diesen Interaktionsregressor erklären lässt, sind dann die, die mit der Quellregion eine erhöhte Kopplung eingehen, wenn die psychologische Variable – z. B. Aufmerksamkeit – präsent ist.

Vorteil dieser Methodik wird angesehen, dass ein ähnlicher Ansatz nicht nur für die fMRT möglich ist, sondern dass andere Modalitäten, die die neuronale Aktivität messen, z. B. EEG, in dieses Modell integriert werden können.

## 2.2 Strukturelle Bildgebung

### 2.2.1 Läsionsanalyse

Lange Zeit war die Analyse der Läsionen von Patienten mit Schlaganfällen oder anderen Hirnschädigungen die einzige Methode, etwas über die Lokalisation kognitiver Funktionen im menschlichen Gehirn zu erfahren. Die rasante Entwicklung funktionell bildgebender Verfahren (fMRT, PET) hat es in neuerer Zeit ermöglicht, die Repräsentation kognitiver Funktionen auch an gesunden Versuchspersonen zu studieren. Durch die neuen Techniken und die im Vergleich zur Läsionsanalyse sehr viel schnellere Durchführung von Experimenten mag daher der Eindruck entstanden sein, dass die Analyse von Läsionslokalisationen bei hirngeschädigten Patienten eine überholte Methode aus einer vergangenen Ära der Hirnforschung sei. Dies ist jedoch keineswegs der Fall. Dies soll an folgendem Beispiel verdeutlicht werden (für eine ausführliche Diskussion s. Rorden u. Karnath 2004).

Viele fMRT-Studien zur Repräsentation der Sprachfunktionen des Menschen haben gezeigt, dass ein weitverzweigtes Netzwerk nicht nur linkshemisphärischer, sondern auch rechtshemisphärischer Areale aktiviert wird, wenn gesunde Versuchspersonen Sprachaufgaben durchführen (► Kap. 33 und 34). Die fMRT zeigt uns also mit hoher räumlicher Genauigkeit all diejenigen Areale, die bei der Ausführung einer bestimmten kognitiven Funktion (in diesem Beispiel der Sprache) beteiligt sind. Doch welche Bedeutung haben die verschiedenen aktivierten Areale für die jeweilige Funktion? Tatsächlich entfernen die Neurochirurgen bei ihrer täglichen Arbeit Regionen in der rechten Hemisphäre (z. B. bei der Behandlung von Tumorerkrankungen), die sich bei der Durchführung von Sprachaufgaben in der fMRT aktiviert finden. Demgegenüber meiden sie solche Aktivierungsareale in der linken Hemisphäre. Die Neurochirurgen handeln so, weil sie wissen, dass bei der Resektion sprachassoziierter fMRT-Aktivierungsherde der rechten Hemisphäre keine Störungen der Sprachfunktionen zu befürchten sind, während die Verletzung solcher Herde der linken Hemisphäre zu schweren Sprachstörungen (sog. Aphasien; ► Kap. 34) führt. Offensichtlich kann die fMRT nicht un-

terscheiden, welche Bedeutung die bei einer bestimmten Aufgabe aktivierten Hirnareale für die jeweils untersuchte kognitive Funktion (hier der Sprache) haben. Welche aktivierten Areale sind für die Funktion die entscheidenden, unverzichtbaren Areale und welche sind nur gleichzeitig mit diesen aktiviert, haben aber möglicherweise eine ganz andere Funktion?

Während die fMRT diese Frage nicht sicher zu beantworten vermag, ist dies gerade die Stärke der Läsionsanalyse. So wissen wir seit Brocas (Broca 1861) erster Untersuchung der Auswirkungen von Hirnschädigungen auf die Sprachfunktionen (damals durch die Sektion der Gehirne von Verstorbenen), dass die perisylvischen Regionen der linken – und nicht der rechten – Hemisphäre entscheidend für die Sprache des Menschen sind. Läsionsanalysen zeigen uns also, welche Gehirnareale unverzichtbar für die Durchführung einer bestimmten Funktion sind, und erlauben so Rückschlüsse über den Ort, an dem diese Funktion im Gehirn des Menschen repräsentiert ist.

#### Exkurs

##### »The absence of evidence is not evidence of absence ...«

Nicht nur die Interpretation der Bedeutung von fMRT-Aktivierungsherden ist sehr schwierig (► Text), auch stellt die Interpretation von »nicht aktivierten« Arealen das vielleicht noch größere Problem der fMRT dar. Die Ergebnisse der fMRT resultieren aus einem statistischen Vergleich zwischen einer Experimental- und einer Kontrollbedingung. Die fMRT kann daher keine Regionen »entdecken«, die kontinuierlich in beiden Bedingungen aktiv sind. Diese Regionen mögen für die jeweils untersuchte kognitive Funktion von großer Bedeutung sein, aber solange der Blutfluss bei Durchführung der Experimentalbedingung nicht signifikant gegenüber der Kontrollbedingung ansteigt, werden diese Regionen durch die Methode nicht erfasst. Kurz gesagt: »The absence of evidence is not evidence of absence« (Rorden u. Karnath 2004).

### Überlappung individueller Läsionslokalisationen

Aber nicht nur die fMRT, auch die Läsionsanalyse hat ihre ganz spezifischen Schwächen. Im Gegensatz zur räumlich hochauflösenden fMRT weisen Schlaganfallpatienten z. B. häufig große Schädigungsareale auf. Diese stören nicht nur die interessierende Funktion, sondern umfassen darüber hinaus weitere Areale, in denen ganz andere Funktionen



repräsentiert sind. So zeigen Patienten nach einem links-hemisphärischen Schlaganfall häufig nicht nur Störungen der Sprache, sondern auch eine Lähmung der rechten Körperseite, einen Ausfall der Sehfähigkeit im rechten Gesichtshalbfeld etc. Um nun über eine Läsionsanalyse diejenigen Bereiche im menschlichen Gehirn zu identifizieren, die entscheidend für die interessierende Funktion (in unserem Beispiel die Sprache), nicht aber für die Motorik oder die Sehfähigkeit von Bedeutung sind, ist die Untersuchung einer großen Gruppe von Patienten erforderlich, die ähnliche Störungen der Sprachfunktionen aufweisen. Dies benötigt viel Zeit. Die von jedem Patienten mittels Kernspin- oder Computertomographie gewonnenen Aufnahmen des Gehirns werden in ein gemeinsames räumliches Bezugssystem überführt (z. B. mittels SPM in Kombination mit der »Cost-functionmasking«-Methode; Brett et al. 2001). Die individuellen Läsionen jedes Einzelnen der Gruppe können nun übereinandergelegt und so die für die Funktion kritische Hirnregion identifiziert werden. Für die Anfertigung solcher Überlappungsbilder steht z. B. das MRIcro-Softwarepaket (Rorden u. Brett 2000) zur Verfügung, das eine sehr genaue Lokalisation der Läsionsüberlappung ermöglicht (■ Abb. 2.3 und 2.4, die mit MRIcro angefertigt wurden) und darüber hinaus kostenlos zu erhalten ist (<http://www.mricro.com>).

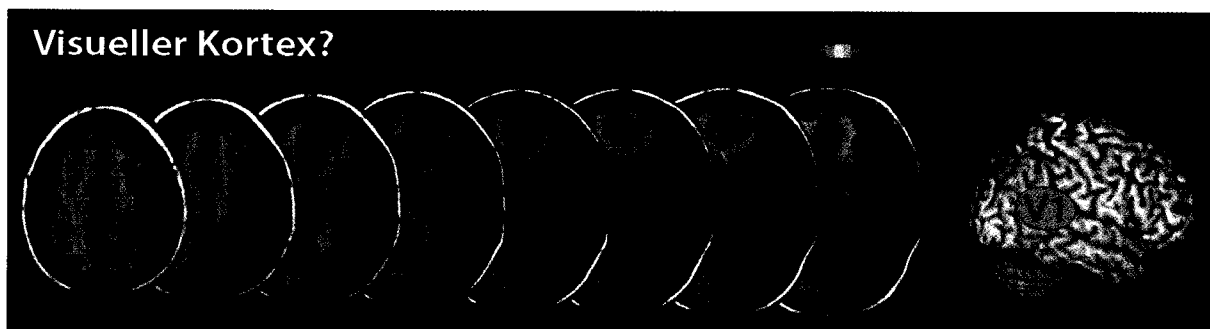
### Unerlässlich auch bei Läsionsanalysen: Die Untersuchung von Kontrollgruppen

Seit Brocas erster Läsionsanalyse (Broca 1861) glaubten viele Wissenschaftler, dass es zur Identifizierung kognitiver

Funktionen im menschlichen Gehirn ausreichend sei, allein diejenigen Patienten zu untersuchen, die nach einer Hirnschädigung eine Störung der interessierenden Funktion aufweisen. Der gemeinsame Überlappungsbereich der individuellen Läsionen einer Gruppe von Patienten mit gleicher Störung wurde als derjenige Bereich des Gehirns angesehen, der maßgeblich für die untersuchte kognitive Funktion verantwortlich ist. Tatsächlich ist dies jedoch nicht der Fall, obwohl dieses Vorgehen – leider auch heute noch – in vielen wissenschaftlichen Studien und Lehrbüchern weit verbreitet ist.

Für eine Läsionsanalyse ist es nicht ausreichend, nur diejenigen Patienten zu untersuchen, die nach einer Hirnschädigung eine Störung der interessierenden Funktion aufweisen. Ebenso erforderlich ist es, eine Kontrollgruppe von Patienten zu erheben, die ebenfalls eine Hirnschädigung erlitten haben, aber die interessierende Störung nicht zeigen. Welche Fehler sich in die Interpretation von Läsionsanalysen einschleichen, wenn keine Kontrollgruppe berücksichtigt wird, soll in dem folgenden Beispiel illustriert werden.

Nehmen wir an, uns interessiere die (natürlich lange beantwortete) Frage, wo im menschlichen Gehirn die Sehfunktion, also der primäre visuelle Kortex (Brodmann Area [BA] 17/V1), lokalisiert ist. Um diese Frage zu beantworten, könnte man z. B. eine Gruppe von Patienten untersuchen, die nach Hirnschädigung einer Hemisphäre einen halbseitigen Ausfall des Gesichtsfeldes (eine sog. Hemianopsie; ► Kap. 8) erlitten haben. Tatsächlich haben Karnath et al.



■ **Abb. 2.3.** Um den primären visuellen Kortex des Menschen (BA 17/V1) darzustellen, wurden die kernspin- und computertomographischen Daten von 36 Schlaganfallpatienten mit halbseitigen Gesichtsfeldverlusten (Hemianopsie) analysiert. Die individuellen Läsionslokalisationen der 36 Patienten wurden mit Hilfe des Softwarepaketes MRIcro (Rorden u. Brett 2000) übereinandergelegt, um diejenigen Areale zu identifizieren, deren Schädigung typischerweise zu einer Hemianopsie führt. Das Farbspektrum der Läsionsüberlappung reprä-

sentiert für jedes Voxel die Anzahl der Patienten, die in diesem Voxel eine Hirnschädigung aufweisen (violett, n=1; rot, n=Maximum). Das Maximum der Überlagerung fand sich in der Übergangsregion zwischen temporalem und parietalem Kortex sowie der darunter gelegenen weißen Substanz. Die alleinige Überlagerung der Hirnschädigungen von 36 Patienten mit Hemianopsie führt uns also zu der (falschen) Schlussfolgerung, dass der primäre visuelle Kortex des Menschen in der temporoparietalen Übergangsregion des Kortex lokalisiert ist

dies an einer großen Gruppe von 36 neurologischen Patienten mit Hemianopsie getan (■ Abb. 2.3). Das Ergebnis erstaunt alle, die bereits wissen, wo BA 17/V1 im menschlichen Gehirn lokalisiert ist. Ganz anders als erwartet ergab die Überlagerung der Läsionen der 36 Patienten kein Maximum im okzipitalen, sondern eines im temporo-parietalen Kortex (■ Abb. 2.3). Aus diesem Ergebnis wäre also zu folgern, dass der visuelle Kortex des Menschen im Übergangsbereich zwischen dem temporalen und dem parietalen Kortex liegt (■ Abb. 2.3).

Welchen Fehler haben wir in unserem Experiment gemacht? Der Fehler ist schlicht, dass wir bislang keine Kontrollgruppe berücksichtigt haben. Natürlich führen Hirnschädigungen ganz unabhängig von der jeweils untersuchten kognitiven Funktion allein durch den Verlauf der Blutgefäße des Gehirns zu einer bestimmten Lokalisation der Hirnschädigung. Um herauszufinden, welche Areale nun »durch Zufall (z. B. aufgrund des Verlaufs der hirnversorgenden Arterien) mitbetroffen« sind und welche tatsächlich entscheidend für den Funktionsausfall sind, ist die Untersuchung von Kontrollpatienten erforderlich, die ebenfalls eine Hirnschädigung, aber keine Störung der interessierenden Funktion erlitten haben. In unserem Beispiel war das bei 104 Patienten der Fall (■ Abb. 2.4a). Diese wurden in demselben Zeitraum wie die 36 Patienten mit halbseitigem Gesichtsfeldausfall in die Klinik eingeliefert. Erst durch den Vergleich der beiden Gruppen erhalten wir die tatsächliche (die »wahre«) Lokalisation des primären visuellen Kortex des Menschen (■ Abb. 2.4b,c). Für diesen Vergleich stehen uns zwei Methoden zur Verfügung, die voxelbasierte Subtraktionsanalyse und die voxelbasierte statistische Analyse.

### Methoden der voxelbasierten Analyse von Läsionslokalisationen

**Subtraktionsanalyse.** Ein Vergleich der Läsionslokalisationen von Patienten, die eine interessierende Störung zeigen, mit denen, die sie nicht zeigen, kann durch eine Subtraktionsanalyse erfolgen (■ Abb. 2.4b). Unter Verwendung z. B. des Softwarepakets MRICro wird für jedes Voxel der Prozentsatz an Patienten, die in der Gruppe ohne die interessierende Störung eine Schädigung dieses Voxels aufweisen, subtrahiert von dem Prozentsatz an Patienten, die in der Gruppe mit der interessierenden Störung eine Schädigung dieses Voxels aufweisen. Das Ergebnis wird farbkodiert dargestellt und zeigt diejenigen Voxel bzw. Hirnregionen, die typischerweise bei den Patienten mit dem Defizit (in unserem Beispiel: Hemianopsie) geschädigt waren und

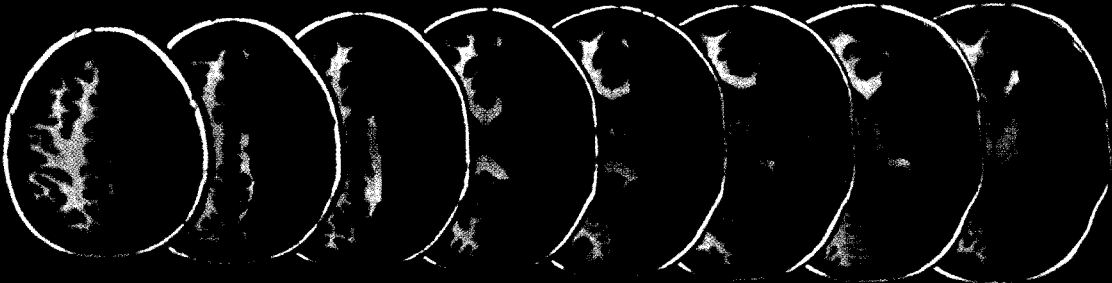
gleichzeitig bei den hirngeschädigten Patienten ohne diese Störung typischerweise nicht betroffen waren. ■ Abbildung 2.4b gibt das Ergebnis der Subtraktion der beiden Gruppen aus ■ Abb. 2.4a mit und ohne Hemianopsie wieder. Wir erhalten jetzt einen guten Eindruck über die tatsächliche anatomische Lage von V1 im menschlichen Gehirn. Wir können erkennen, dass beim Auftreten von Hemianopsie (im Kontrast zu Hirnschädigungen ohne Hemianopsie) typischerweise der okzipitale Kortex und die subkortikal gelegene afferente Projektionsbahn zum visuellen Kortex, die Radiatio optica, geschädigt sind.

■ **Abb. 2.4a-c.** Die korrekte Lokalisation des primären visuellen Kortex des Menschen erhält man erst durch einen Vergleich des Überlagerungsbildes der Patientengruppe mit Hemianopsie mit dem Überlagerungsbild einer Kontrollgruppe von Patienten, die ebenfalls eine Hirnschädigung, aber keine Hemianopsie erlitten haben. **a** Die Läsionsüberlappung der in Abb. 2.3 dargestellten Gruppe von 36 Patienten mit halbseitigem Gesichtsfelddefekt sowie einer Gruppe von 104 Patienten, die in demselben Untersuchungszeitraum in die Klinik eingeliefert wurden, die ebenfalls eine Hirnschädigung, aber keine Hemianopsie erlitten haben. Das Farbspektrum der Läsionsüberlappung repräsentiert für jedes Voxel die Anzahl der Patienten, die in diesem Voxel eine Hirnschädigung aufweisen (violett, n=1; rot, n=Maximum). **b** Vergleich der beiden Patientengruppen durch Subtraktionsanalyse. Dargestellt ist das Ergebnis der Subtraktion des Überlagerungsbildes der Gruppe von 36 Patienten mit Hemianopsie minus dem Überlagerungsbild der Gruppe von 104 Patienten ohne Hemianopsie. In dem Ergebnisbild ist die Häufigkeit (in Prozent) der überlappenden Läsionen nach Subtraktion farbkodiert dargestellt. Das Farbspektrum der Überlappung repräsentiert für jedes Voxel die Häufigkeit der Läsion dieses Voxels in der einen Gruppe (hier: Hemianopsie) nach Subtraktion der Häufigkeit in der anderen Gruppe (hier: keine Hemianopsie) in Farbstufen zu jeweils 20%. Diese reichen von *dunkelrot* (Differenz=1–20%) bis *gelb-weiß* (Differenz=81–100%). Die verschiedenen Farben von *dunkelblau* (Differenz=1–20%) bis *hellblau* (Differenz=81–100%) markieren Regionen, die nach Subtraktion häufiger bei den Kontrollpatienten als bei den Patienten mit Hemianopsie geschädigt waren. Die Subtraktionsanalyse zeigt nun (richtigerweise), dass beim Auftreten von Hemianopsie (im Kontrast zu Hirnschädigungen ohne Hemianopsie) typischerweise der okzipitale Kortex und die subkortikal gelegene afferente Projektionsbahn zum visuellen Kortex, die Radiatio optica, geschädigt ist. **c** Direkter Vergleich derselben beiden Patientengruppen mit und ohne Hemianopsie durch voxelbasierte statistische Läsionsanalyse (VAL). Pro Voxel wird geprüft, ob sich die Häufigkeit der Schädigung dieses Voxels statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen unterscheidet. Dargestellt sind alle Voxel, die signifikant häufiger ( $p < 0,05$ , korrigiert für multiple Vergleiche) bei den Patienten mit Hemianopsie als bei den Kontrollpatienten geschädigt war. Das Farbspektrum repräsentiert die Höhe der beobachteten statistischen Kennwerte. Wie die Subtraktionsanalyse ergibt auch die voxelbasierte statistische Läsionsanalyse VAL die (korrekte) Lokalisation des visuellen Kortex des Menschen und seiner subkortikal gelegenen, afferenten Projektionsbahn (Radiatio optica). (Aus Rorden u. Karnath 2004)

**Gesichtsfelddefekt (N=36)**

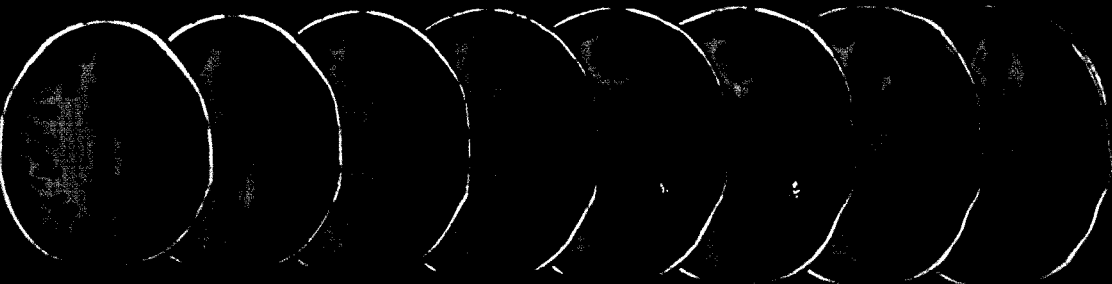
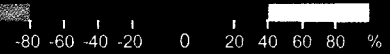


**Kein Gesichtsfelddefekt (N=104)**



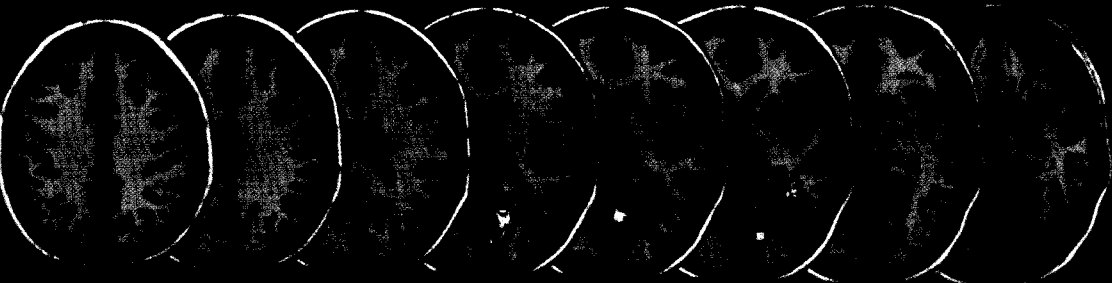
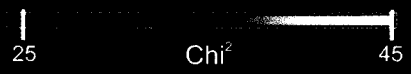
a

**Subtraktionsanalyse**



b

**Statistischer Vergleich**



c

**Statistische Läsionsanalyse.** Ist die Anzahl der hirngeschädigten Patienten mit und ohne die interessierende Funktionsstörung groß genug, kann auch eine voxelbasierte statistische Analyse der Läsionsdaten durchgeführt werden. Hierfür stehen bislang drei Verfahren zur Verfügung:

- BrainVox (vgl. Frank et al. 1997),
- Voxel-based Lesion-Symptom Mapping (VLSM; vgl. Bates et al. 2003),
- Voxel-based Analysis of Lesions (VAL; vgl. Karnath et al. 2004).

Die Analyseprogramme sind unter folgenden Internetadressen kostenlos erhältlich: hanna-damasio@uiowa.edu (BrainVox), csl.ucsd.edu/vlsm (VLSM) und www.mricro.com (VAL). Die in den 3 Programmen jeweils implementierten Verfahren unterscheiden sich voneinander (hierzu ausführlicher Rorden u. Karnath 2004).

Exemplarisch soll hier das Prinzip der voxelbasierten statistische Läsionsanalyse (VAL) dargestellt werden, die in das Softwarepaket MRIcro integriert wurde. VAL bestimmt für jedes Voxel in der Gruppe mit und in der Gruppe ohne die interessierende Störung die Anzahl der Patienten, die eine Schädigung bzw. keine Schädigung dieses Voxels aufweisen. Hierdurch ergibt sich eine Vierfeldertafel, die z. B. mittels Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) dahingehend geprüft wird, ob die Anzahl der Schädigungen dieses Voxels in der Gruppe der Patienten mit der Funktionsstörung statistisch signifikant größer ist als in der Patientengruppe, die diese Störung nicht aufweist. Nach Korrektur für multiples Testen wird die Verteilung der signifikanten  $\chi^2$ -Werte entsprechend der jeweiligen Höhe farbkodiert dargestellt. Wendet man die voxelbasierte statistische Läsionsanalyse VAL auf die beiden Patientengruppen aus ■ Abb. 2.4a unseres Beispiels zur Frage nach der Lage des primären visuellen Kortex des Menschen an, erhält man das in ■ Abb. 2.4c dargestellte Ergebnis. Sehr klar sind nun V1 sowie ein Teil der subkortikal gelegenen, afferenten Projektionsbahn zum primären visuellen Kortex, die Radiatio optica, zu erkennen.

❗ Für eine Läsionsanalyse ist es nicht ausreichend, nur diejenigen Patienten zu untersuchen, die nach einer Hirnschädigung eine Störung der interessierenden Funktion aufweisen. Ebenso erforderlich ist es, eine Kontrollgruppe von Patienten zu erheben, die ebenfalls eine Hirnschädigung erlitten haben, aber die interessierende Störung nicht zeigen. Erst der Vergleich



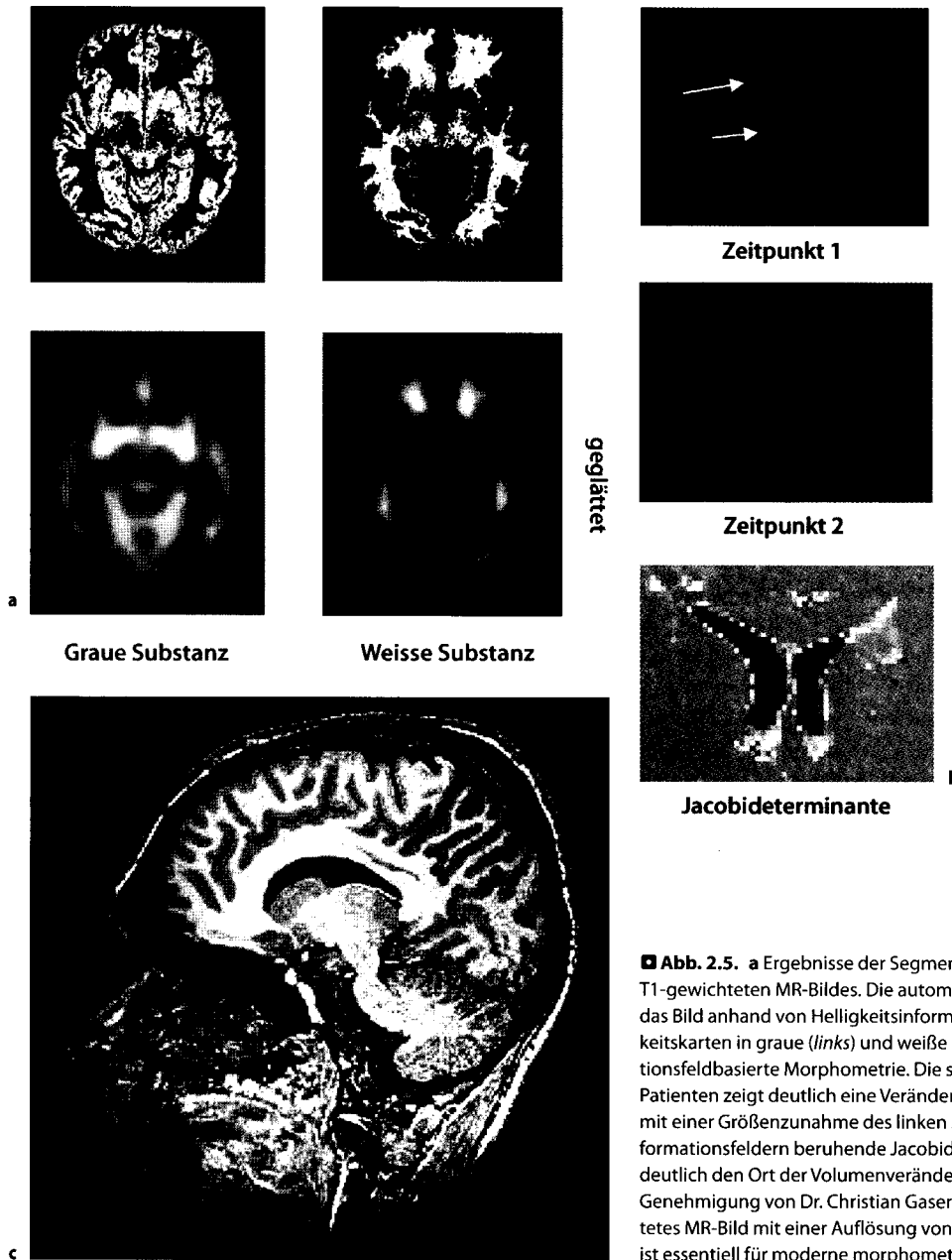
beider Gruppen durch (a) Subtraktionsanalyse oder (b) statistische, voxelbasierte Analyse (BrainVox, VAL, VLSM) ermöglicht korrekte Lokalisationen kognitiver Funktionen im menschlichen Gehirn.

## 2.2.2 Voxel-basierte Morphometrie

Die Möglichkeit, mit Hilfe der MRT hochauflösende anatomische Bilder des menschlichen Gehirns in vivo zu erhalten und so etwas über den Zusammenhang von Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns zu erfahren, haben die sog. morphometrischen Analysetechniken weiter bereichert. Insgesamt unterscheidet man die klassischen regionenorientierten morphometrischen Verfahren von den deformationsfeldbasierten und voxelbasierten Verfahren. Unter den regionenorientierten Verfahren nimmt die konventionelle Morphometrie den größten Stellenwert ein. In diesem Verfahren wird manuell eine »Region of Interest« (ROI) definiert und ausgemessen (z. B. die Querschnittsfläche des Balkens – des Corpus Callosum), um dann die Maße zwischen verschiedenen Probanden- oder Patientengruppen statistisch zu vergleichen. Diese Technik ist untersucherabhängig und dementsprechend nur von Personen durchführbar, die über entsprechende anatomische Kenntnisse verfügen. Das bedeutete, dass morphometrische Techniken i. Allg. nicht von kognitiven Neurowissenschaftlern angewandt wurden.

Im Gegensatz dazu wird bei der **voxelbasierten Morphometrie** jeder einzelne Bildpunkt (Voxel) untersucht (Ashburner u. Friston 2000). Gegenüber der klassischen Morphometrie hat die voxelbasierte Morphometrie den Vorteil, dass Veränderungen im Bereich des ganzen Gehirns und nicht nur in vorselektierten ROIs erfasst werden können. Weiterhin lässt sich aufgrund der computergestützten Auswertung eine hohe Objektivität erreichen.

In der voxelbasierten Morphometrie wird zuerst durch eine Segmentierung in jedem Bildpunkt festgelegt, inwieweit die Wahrscheinlichkeit besteht, dass es sich um graue oder weiße Substanz handelt (■ Abb. 2.5a). Diese Wahrscheinlichkeitskarten werden dann nach Glättung zwischen verschiedenen Probanden- oder Patientengruppen mit einfachen statistischen Verfahren wie einem t-Test oder einer ANOVA verglichen. Bei der voxelbasierten Morphometrie muss die räumliche Normalisierung eingesetzt werden, um eine ungefähre Anpassung an den anatomischen Standardraum herzustellen. Dadurch erreicht man, dass grobe Strukturen verschiedener Gehirne miteinander vergleich-



**Abb. 2.5.** a Ergebnisse der Segmentierung eines hochaufgelösten T1-gewichteten MR-Bildes. Die automatische Segmentierung zerlegt das Bild anhand von Helligkeitsinformationen und Wahrscheinlichkeitskarten in graue (*links*) und weiße Substanz (*rechts*). b Deformationsfeldbasierte Morphometrie. Die sequentielle MR-Aufnahme eines Patienten zeigt deutlich eine Veränderung im Bereich der Ventrikel mit einer Größenzunahme des linken Seitenventrikels. Die auf Deformationsfeldern beruhende Jacobideterminante (*unten*) zeigt deutlich den Ort der Volumenveränderung (*rot*) an. (Mit freundlicher Genehmigung von Dr. Christian Gaser) c Hochaufgelöstes T1-gewichtetes MR-Bild mit einer Auflösung von  $1 \times 1 \text{ mm}$ . Diese Bildqualität ist essentiell für moderne morphometrische Techniken.

bar sind. Wichtig ist hierbei, dass die räumliche Normalisierung nicht mit einer zu hohen räumlichen Auflösung erfolgt, da ansonsten regionale Unterschiede zwischen den Gehirnen verschwinden würden. Seit einiger Zeit existiert ein Quasi-Standard (Good et al. 2001), nach dem derzeit die meisten voxelbasierten morphometrischen Studien ausgewertet werden. Diese Standardisierung hat den Vor-

teil, dass bei gleicher Wahl aller Parameter die Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren vergleichbar sind.

Einen anderen Weg beschreitet die **deformationsbasierte Morphometrie**. Hierbei wird versucht, die MRT-Bilder der Gehirne individueller Probanden auf ein Standardgehirn räumlich zu normalisieren. Die dabei anzuwendende räumliche Normalisierung muss möglichst perfekt

sein, d. h. es wird versucht, das Gehirn eines jeden Probanden möglichst genau auf das Standardgehirn abzubilden. Es ist nun möglich, für jeden einzelnen Bildpunkt zu berechnen, wie weit er verschoben werden muss, um möglichst genau das Standardhirn zu erreichen (Gaser et al. 2001). Diese Information lässt sich als Deformationsfeld über das Gehirn definieren, d. h. es lässt sich feststellen, welche Strukturen wie stark deformiert werden mussten, um dem Standardgehirn zu entsprechen. Es ist nun möglich, diese Deformationsfelder zwischen Probanden statistisch zu vergleichen. In der einfachsten Version dieses Verfahrens können über die sog. Jacobi-Determinante lokale Volumenvergrößerungen oder -verkleinerungen dargestellt werden (■ Abb. 2.5b). Diese Volumenveränderungskarte lässt sich dann einfach univariat statistisch testen. Durch die großen interindividuellen Unterschiede ist dieses präzise Instrument jedoch weniger für Gruppenvergleiche als für Longitudinalstudien geeignet. Mit diesem Verfahren ist es möglich, Veränderungen bei einzelnen Probanden über die Zeit, z. B. bei neurodegenerativen Prozessen zu verfolgen (■ Abb. 2.5b). In diesem Fall normalisiert man das zum zweiten Zeitpunkt gemessene Gehirnbild räumlich auf das erste und erhält durch die anzuwendenden Transformationen ein präzises Deformationsfeld, das genau beschreibt, an welchen Stellen und wie sich das Gehirn zwischen beiden Zeitpunkten verändert hat.

Wichtig für alle voxelbasierten und deformationsbasierten morphometrischen Techniken ist eine möglichst gute Auflösung der zugrunde liegenden MRT-Daten. Normalerweise werden diese Bilder mit einer Auflösung von  $1 \times 1 \times 1$  mm Kantenlänge aufgenommen (■ Abb. 2.5c). Weiterhin ist darauf zu achten, dass die interessierenden Strukturen einen hohen Kontrast aufzeigen, damit die Seg-

mentierung präzise durchführbar ist. Für die morphometrische Untersuchung des Kortex ist eine möglichst präzise Unterscheidung zwischen grauer und weißer Substanz essentiell.

### 2.2.3 Diffusionstensor-Morphometrie

Die Diffusionstensorbildgebung (DTI) erlaubt die indirekte, nichtinvasive orts aufgelöste Messung der Richtung von Axonbündeln in der weißen Hirnsubstanz von gesunden Probanden und von Patienten (Basser et al. 1994). Diese Tatsache beruht auf der geordneten Struktur der Axonbündel in der weißen Substanz. In vielen Bereichen verlaufen die Axone parallel zueinander und sind von Myelinhüllen umgeben, die die thermische Bewegung von Wasser quer zur Faser behindern, d. h. Wassermoleküle können einfacher entlang der Bündel diffundieren als rechtwinklig dazu. Die Hauptdiffusionsrichtung von Wassermolekülen ist somit ein guter Indikator für die Hauptausrichtung von Faserbündeln. Die DTI eröffnet dadurch in einzigartiger Weise die Visualisierung anatomischer Faserverbindungen, die bisher allenfalls durch Sektion nach dem Tode dargestellt werden konnten.

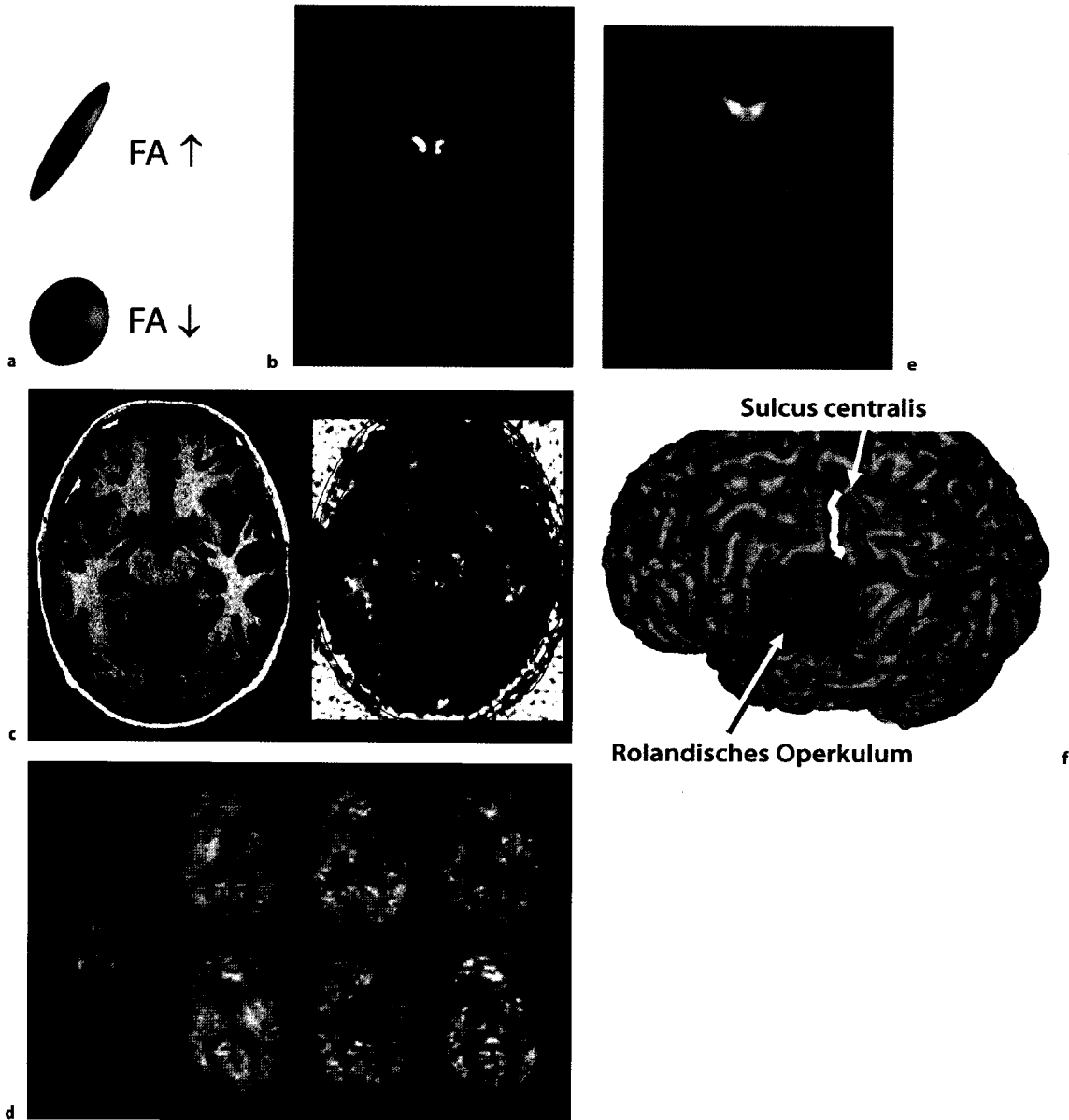
Zur Datenaufnahme von diffusionsgewichteten MRT-Bildern stehen verschiedene Messsequenzen zur Verfügung. Wie bei der fMRT kommt hauptsächlich die echoplanare Bildgebungstechnik (EPI) zum Einsatz. Der Vorteil dieses Verfahrens beruht auf der sehr schnellen Aufnahme von einzelnen Bildern. Nachteilig bei dieser Methode sind jedoch die Auslöschungen im Bereich des ventralen frontalen Kortex (■ Abb. 2.6b) und des inferioren temporalen Kortex. Der Vorteil dieser Sequenz liegt neben der hohen

#### Unter der Lupe

##### Technik der Diffusionstensorbildgebung (DTI)

Um MRT-Bilder mit einer Diffusionsrichtung zu versehen, wird vor der eigentlichen Bildaufnahme ein Magnetfeldgradient geschaltet, der die spätere Bildaufnahme diffusions sensitiv macht. Diese Magnetfeldgradienten können in jede beliebige Raumrichtung geschaltet werden und dementsprechend das danach gemessene Signal in jede Raumrichtung diffusions sensitiv machen. Aus mindestens 6 diffusionsgewichteten Bildern und einem nicht-diffusionsgewichteten Bild lässt sich der sog. Diffusionstensor schätzen. Dieser Diffusionstensor, eine  $3 \times 3$ -

Matrix, hat eine intuitive grafische Repräsentation, das Diffusionselipsoid. Dieses Diffusionselipsoid kann entweder elongiert oder quasi kugelförmig sein (■ Abb. 2.6a). Ist das Diffusionselipsoid eine Kugel, bedeutet dies, dass die Diffusion in diesem Voxel in alle Raumrichtungen gleich gut möglich ist (isotrope Diffusion), dies ist z. B. der Fall in Flüssigkeiten wie dem Liquor. An anderen Stellen des Gehirns wird das Diffusionselipsoid eher der Form einer Zigarre entsprechen, d. h. die Diffusionshaupttrichtung hat eine Vorzugsrichtung (die längste Achse der Zigarre). Diese längste Achse zeigt dann auch die Haupttrichtung der Diffusion an.



**Abb. 2.6.** **a** Ein ausgezogenes Diffusionsellipsoid zeigt an, dass die Diffusion in diesem Bildpunkt (Voxel) sehr gerichtet ist. Die fraktionale Anisotropie (FA) ist hoch (*oben*). Im Gegenteil dazu ist die Diffusion ungerichtet, wenn das Diffusionsellipsoid kugelförmig ist. Der zugehörige FA-Wert ist gering (*unten*). **b** Diffusionsgewichtete EPI-Bild. Die *hellen Stellen* zeigen Orte geometrischer Verzerrung. Außerdem sind frontal Signalauslöschungen sichtbar. **c** Verzerrungsfreie Diffusionsbildgebung mit STEAM. Die fraktionale Anisotropiekarte auf der Basis von STEAM-MR-Bildern zeigt keinerlei Verzerrungen (*rechts*). Die auf einem hochauflösten T1-Bild (*links*) des gleichen Probanden einge-

zeichneten Konturlinien passen perfekt auf das diffusionsgewichtete Bild (*rechts*). **d** Zur Schätzung des Diffusionstensors sind mindestens 6 diffusionsgewichtete Bilder (*rechts*) und ein nicht-diffusionsgewichtete Bild notwendig. **e** Bildliche Darstellung der fraktionellen Anisotropie (FA). Bereiche, in denen Fasern besonders gerichtet verlaufen, zeigen hohe FA-Werte und sind dementsprechend hell dargestellt, wie z. B. der vordere Teil des Balken (Corpus callosum). **f** Geringere FA im Bereich des rolandischen Operkulum bei Stotterern, nachgewiesen durch den voxelweisen Vergleich der FA-Werte bei einer Gruppe von Stotterern im Vergleich mit einer flüssig sprechenden Kontrollgruppe

Geschwindigkeit im sehr guten Signal-Rausch-Verhältnis. Im Gegensatz dazu steht die diffusionsgewichtete STEAM Bildgebung (Nolte et al. 2000), bei der das Signal-Rausch-Verhältnis deutlich geringer ausfällt, die Sequenzen aber nicht von Auslöschungs- und geometrischen Artefakten betroffen sind (■ Abb. 2.6c).

Durch die sequenzielle Aufnahme von verschiedenen Bildern muss auch bei der diffusionsgewichteten Bildgebung eine mögliche Bewegung der Probanden ausgeglichen werden. Ähnlich wie bei der funktionellen Bildgebung geschieht dies durch eine Bewegungskorrektur. Nach der Bildvorverarbeitung muss dann für jedes Voxel der Diffusionstensor geschätzt werden. Obwohl 6 verschiedene diffusionsgewichtete Bilder und 1 Bild ohne Diffusionsrichtung theoretisch ausreichen, um einen Diffusionstensor zu schätzen (■ Abb. 2.6d), werden mittlerweile vermehrt Schemata eingesetzt, bei denen diffusionsgewichtete Bilder in deutlich mehr Raumrichtung z. B. 60 aufgezeichnet werden und der Tensor aus diesem erweiterten Datensatz geschätzt wird. Nach der Schätzung des Tensors können daraus weitere Diffusionseigenschaften des Gewebes abgeleitet werden. Ein robuster Wert, der die Gerichtetheit der Diffusion in einem Voxel ausdrückt, ist die sog. fraktionelle Anisotropie (FA). Fraktionelle Anisotropie kann angesehen werden als Gerichtetheit der Diffusion in einem Bildpunkt. Dieser Wert stellt den Quotienten der Längen der verschiedenen Diffusionsachsen dar. Dieser Wert ist also besonders groß, wenn das Diffusionsellipsoid sehr ausgezogen ist, und sehr gering, wenn das Diffusionsellipsoid einer Kugel entspricht. Die FA eines jeden Voxels kann bildlich dargestellt werden. Es ist somit möglich, FA-Karten (■ Abb. 2.6e) verschiedener Probanden miteinander zu vergleichen.

#### Fallbeispiel

##### Beispiele für den Einsatz der Diffusionstensor-bildgebung

Das ursprüngliche Einsatzgebiet der diffusionsgewichteten MRT-Bildgebung ist die frühe Charakterisierung der Hirnschädigung beim Schlaganfall. Mittlerweile ist diese Technik jedoch zu einem wertvollen Werkzeug innerhalb der kognitiven Neurowissenschaften geworden. Ein eindrucksvolles Beispiel stellt die Lese-Rechtschreib-Schwäche (Dyslexie) dar. Hier konnte vor kurzem gezeigt werden, dass Verbindungen zwischen dem Parietal- und dem Temporallappen betroffen sind. In diesem sehr umschriebenen Faserbündel war die mit DTI gemessene Aus-

## 2.3 Elektrophysiologische Verfahren

Die Magnetenzephalographie (MEG) und die Elektroenzephalographie (EEG) sind Methoden, die im Vergleich zu den metabolischen Verfahren (fMRT und PET) eine deutlich höhere zeitliche Auflösung besitzen. Da die durch beide Methoden gewonnenen Messdaten ähnlich analysiert werden, schließt an die Beschreibung der Eigenheiten beider Methoden ein gemeinsamer Teil an, der die Analyse in Grundzügen beschreibt.

### 2.3.1 Elektroenzephalographie (EEG)

Das gemessene Signal beim EEG entspricht einer Summation von postsynaptischen Membranpotentialen. Diese Potentiale erschweren (inhibitorisches postsynaptisches Potential, IPSP) oder erleichtern (exzitatorisches postsynaptisches Potential, EPSP) die Entladung des Neurons. Dabei tragen hauptsächlich die senkrecht zur Kortexoberfläche stehenden Dendriten der Pyramidenzellen zu dem im EEG gemessenen bioelektrischen Signal bei. Neuronenverbände, die nicht parallel angeordnet sind, können deswegen mit dem EEG kaum gemessen werden. Dies muss im Gegensatz zu metabolischen Verfahren wie fMRT und PET gesehen werden, da Aktivität in solchen Neuronenverbänden mit diesen Verfahren durchaus nachgewiesen werden können.

Die von diesen Neuronenverbänden stammenden Spannungen im Mikrovoltbereich werden über Elektroden abgeleitet, die auf der Kopfhaut befestigt werden. Üblicherweise benutzt man im Rahmen kognitiver Experimente vorgefertigte EEG-Hauben, bei denen in eine Stoffkappe an

richtung der Fasern bei Kontrollpersonen weitaus gerichteter als bei Patienten mit Dyslexie (Klingberg et al. 2000). Interessant war weiterhin, dass auch innerhalb der Gruppen eine Korrelation der Anisotropie mit der Leseleistung bestand, d. h. auch bei den Kontrollen korrelierte die Leseleistung mit der Anisotropie dieser Verbindung. In einer weiteren Studie wurde das Stottern untersucht. Diese konnte zeigen, dass die fraktionelle Anisotropie im rolandischen Operkulum, einer wichtigen Verbindung zwischen frontalen Spracharealen und zentralen Sprecharealen, bei Stotterern vermindert war (Sommer et al. 2002; ■ Abb. 2.6f).



definierten Positionen Elektrodenhalterungen eingearbeitet sind. Diese Hauben können unterschiedlich viele Elektroden tragen, angefangen von den klassischen 21 Elektroden nach dem 10-20-Prinzip, über 32, 64 bis hin zu 128 Elektroden. Die Kontaktstrecke zwischen Elektroden und Kopfhaut wird durch ein leitfähiges Gel hergestellt, wobei darauf geachtet wird, dass der Übergangswiderstand gering und vergleichbar an allen Elektroden ist. Das fachmännische Setzen einer EEG-Haube kostet einige Zeit und sollte vom Arbeitsaufwand nicht unterschätzt werden. Dies ist insbesondere bei der Untersuchung von weniger kooperativen Probandenkollektiven (Kleinkinder, Demenzpatienten) relevant. Alternativ zu den klassischen EEG-Hauben gibt es mittlerweile EEG-Netze, die nach Eintauchen in Flüssigkeit sehr rasch gesetzt werden können und durch den Einsatz von Verstärkern mit hoher Eingangsimpedanz ausreichende Datenqualität zulassen. Die dabei unausweichlich auftretenden hohen Übergangswiderstände fallen hierbei weniger ins Gewicht.

Um die Spannungen im Mikrovoltbereich zu verarbeiten, müssen sie von empfindlichen und gleichzeitig rauscharmen Verstärkern aufbereitet werden. Wichtig dabei ist, dass alle EEG-Verstärker differentiell arbeiten, d. h. Potentialdifferenzen zwischen 2 Eingängen messen. Dabei ist es für die entstehenden Potentiale wichtig, gegen welche Referenzelektrode sie gemessen wurden. Verschiedene Verfahren werden hierbei eingesetzt, z. B. Referenz an der Nase oder an beiden Ohr läppchen. Da nur Potentialdifferenzen zwischen den Eingängen sichtbar werden, will man vermeiden, dass die Referenzelektrode selbst Gehirnströme misst, da diese sonst aus allen anderen aktiven Elektroden »entfernt« würden. Im Rahmen der Verstärkung werden die abgeleiteten Signale auch noch von unerwünschten hohen (durch Tiefpassfilter) und niedrigen Frequenzen (durch Hochpassfilter) befreit. Einige Verstärker sind auch in der Lage, sehr niedrige Frequenzen, d. h. langsame Potentiale, zu verstärken. Diese werden als »Gleichstromverstärker« oder DC-Verstärker bezeichnet.

Durch die rasche Entwicklung der Halbleitertechnik konnten große Fortschritte bezüglich der Gerätegröße erzielt werden, so dass ein 32-Kanal-Verstärker die Größe einer Zigarrenkiste nicht überschreitet. Die ehemals übliche Registrierung der EEG-Kurven auf Papier ist für die Auswertung im Rahmen kognitiver neuropsychologischer Experimente ungeeignet, die Messdaten müssen vielmehr in digitaler Form vorliegen. Da mittlerweile die PC-Technologie günstige Hochleistungsgeräte hervorgebracht hat, finden sich immer mehr EEG-Verstärker, die lediglich das

Signal aufbereiten und dann digital über USB an einen PC zur weiteren Speicherung und Nachverarbeitung übermitteln.

### 2.3.2 Magnetenzephalographie (MEG)

Die Entstehung des Signals bei der MEG beruht auf den gleichen Mechanismen wie beim EEG; gemessen werden jedoch geringe, durch diese Ströme induzierte Magnetfeldschwankungen. Daraus folgt, dass sich die ideale Orientierung der signalerzeugenden Strukturen zwischen der MEG und EEG um 90 Grad unterscheiden, weil ein stromdurchflossener Leiter ein Magnetfeld rechtwinklig zum Stromfluss erzeugt. Der Vorteil bei der Messung von Magnetfeldschwankungen besteht darin, dass magnetische Signale durch die das Gehirn umgebende Gewebe (Schädelkalotte, Liquor etc.) weniger beeinträchtigt bzw. weniger räumlich tiefpassgefiltert (»verschmiert«) werden als elektrische Signale. Die räumliche Lokalisation der Generatoren ist somit mit höherer Präzision möglich. Die messbaren Magnetfeldschwankungen sind jedoch sehr gering und liegen im Bereich von Femto-Tesla ( $10^{-15}$  Tesla). Um solch geringe Magnetfeldänderungen messen zu können, benötigt man spezielle Sensoren sog. Superconducting Quantum Interference Devices (SQUIDs). Um diese Detektoren supraleitend zu halten, müssen sie mit flüssigem Helium auf  $-269^{\circ}\text{C}$  abgekühlt werden. Die geringe Stärke des vom Gehirn induzierten Magnetfeldes gibt aber nicht nur Probleme bei der Gestaltung der Sensoren, sondern bedeutet gleichzeitig auch eine hohe Anfälligkeit gegenüber Störquellen. So beträgt der magnetische Rauschpegel in einer typischen städtischen Umgebung  $10^{-7}$  Tesla. Das bedeutet, dass Maßnahmen zur Störunterdrückung unternommen werden müssen. Zum einen werden MEG-Systeme in magnetisch abgeschirmten Kammern aufgebaut, zum anderen kommen spezielle Sensoren, sog. axiale Gradiometer zum Einsatz. Das Störunterdrückungspotential dieses Sensors beruht darauf, dass er nach vorn Hirnaktivität sowie Störquellen erfasst und im Abstand von wenigen Zentimetern nach hinten nur Störquellen. Durch gegensätzliche Spulenordnung können so die Störquellen aus dem Summsignal »herausdifferenziert« werden. Da selbst geringste Ströme starke Magnetfeldänderungen hervorrufen, sollten jegliche Stimulationsgeräte, die während einer MEG-Messung benutzt werden, wenig elektromagnetische Energie abstrahlen. Trotzdem ist es möglich, durch pneumatische Geräte und über Linsensysteme taktil und visuell zu stimulieren

und über Lichtleiter Antworten der Probanden aufzuzeichnen.

Mittlerweile kommen meist nur noch Ganzkopf-MEG-Systeme zum Einsatz, die zwischen 100 und 300 Sensoren in einer helmartigen Anordnung enthalten. Üblicherweise werden Probanden im Sitzen untersucht; moderne Systeme bieten aber auch die Möglichkeit, im Liegen zu messen. Die Messvorbereitung ist sehr kurz im Vergleich zum EEG, da keine Haube mit Elektroden angebracht werden muss. Der Anschaffungspreis ist allerdings um ein Vielfaches höher als der des EEG, insbesondere durch die aufwendigen baulichen Maßnahmen (abgeschirmte Messkabine etc.).

### 2.3.3 Techniken der EEG- und MEG-Datenanalyse

#### Ereigniskorrelierte Potentiale (EKPs)

Die klassische Technik zur EEG- und MEG-Datenanalyse sind die ereigniskorrelierten Potentiale (EKPs). Bei dieser Technik werden Stimuli zu präzise definierten Zeitpunkten präsentiert und die an jeder Elektrode gemessenen Signale für ein bestimmtes Intervall um diesen Zeitpunkt herum extrahiert. Danach werden diese Signalabschnitte für einzelne Stimulusklassen über alle Wiederholungen gemittelt, um ein repräsentatives Mittelwertssignal zu erhalten und damit das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern. Statistische Verfahren bezüglich Amplitudendifferenzen und -latenzen erlauben dann Aussagen über Unterschiede der einzelnen Komponenten der evozierten Antwort.

Ein klassisches Beispiel ist eine negative Komponente (N1, N200), die sich ca. 170–200 ms nach einem visuellen Objektstimulus in okzipitotemporalen Elektroden zeigt. Die Amplitude dieses Potentials ist abhängig von der Ob-

jectsichtbarkeit (Rose et al. 2005) und wird mit hoher Wahrscheinlichkeit im ventralen okzipitotemporalen Übergang erzeugt (Allison et al. 1994). Andere klassische EKP-Komponenten sind die P300 (Verleger et al. 1994), eine positive Welle ca. 300 ms nach Stimuluspräsentation und die N400 (Chwilla et al. 1995), die mit der semantischen Verarbeitung in Zusammenhang gebracht worden ist.

#### Zeitreihenanalysen

Seit geraumer Zeit haben Zeitreihenanalysen, die evozierte oszillatorische Aktivität nach einem Stimulus untersuchen, an Bedeutung gewonnen. Im Gegensatz zu den klassischen evozierten Potentialen sind die hierbei interessierenden Frequenzen höher, d. h. im Gammaband mit einer mittleren Frequenz von ca. 40 Hz (Herrmann et al. 2004). Es sei hierbei angemerkt, dass in der klassischen EKP-Analyse Frequenzen über 30 Hz scharf gefiltert werden, um die in niedrigeren Frequenzbereichen liegenden EKPs besser darstellen zu können. Besonderes Interesse hat die evozierte Aktivität im Gammaband hervorgerufen, da diese in vielen Tierexperimenten mit visueller Wahrnehmung in Verbindung gebracht wurde (Engel u. Singer 2001; Tallon-Baudry et al. 1997). Parallel dazu konnte evozierte Gammabandaktivität in einer Reihe von Humanuntersuchungen mit bewusster Stimuluswahrnehmung (Tallon-Baudry u. Bertrand, 1999) und Arbeitsgedächtnisprozessen (Tallon-Baudry et al. 1998) beobachtet werden. In neueren MEG Untersuchungen zeigen sich neben der klassischen um 40 Hz liegenden evozierten Gammaaktivität auch evozierte Frequenzkomponenten in einem deutlich höheren Frequenzband zwischen 50 und 110 Hz (Schoffelen et al. 2005). Diese auch als »high gamma« bezeichneten evozierten Oszillationen scheinen ähnlich wie die niedrigen Gammakomponenten mit der Stimuluswahrnehmung assoziiert zu sein.

#### Unter der Lupe

##### Zeit-Frequenz-Analyse

Das Konzept der evozierten Potentiale und oszillatorischen Aktivität beruht auf der Tatsache, dass interessante Signalanteile eine bestimmte Wellenform in zeitlichem Bezug zu dem Stimulus aufzeigen. Dieser zeitliche Bezug muss dabei konstant sein, damit das Signal durch Mittelung nicht verschwindet. Formal gesehen bedeutet dies eine konstante Phasenbeziehung des Signals zum Stimulus. Es ist aber nun möglich, dass der Stimulus ein Signal einer bestimmten Frequenz evoziert, dieses evozierte Signal aber von Durchgang zu Durchgang eine unter-

schiedliche Phasenbeziehung zum Stimulus hat. Ein einfaches Mittel der Signalabschnitte verschiedener Durchgänge würde dann das Signal nicht verstärken, sondern abschwächen. Um diese induzierten oszillatorischen Signale sicher erfassen zu können, darf man das Signal nicht im Zeitraum mitteln, sondern muss es erst mittels Zeit-Frequenz-Analyse in den Frequenzraum überführen. Nach dieser Transformation ist eine Mittelung über Trials durchaus möglich und wird das induzierte oszillatorische Signal klar zeigen.

## 2.4 Stimulationsverfahren

### 2.4.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Aktivierungen einer bestimmten Region in der fMRT kann eine funktionelle Relevanz nur nahelegen, jedoch nicht beweisen (► Abschn. 2.1.1). So stellt sich z. B. die Frage, ob die mit funktioneller Bildgebung bei visueller Deprivation nachgewiesenen taktilen Aktivierungen im okzipitalen Kortex auch tatsächlich einer funktionell relevanten kortikalen Reorganisation bei Blinden entsprechen (Büchel et al. 1998c; Sadato et al. 1996). Traditionell wird die Frage der Notwendigkeit einer Region für eine bestimmte Aufgabe durch Läsionsmodelle (► Abschn. 2.1.1) getestet. Neben Patientenstudien bietet sich bei gesunden Probanden die transkranielle Magnetstimulation (TMS) an.

Das der TMS zugrunde liegende physikalische Konzept ist, dass durch einen sehr hohen Strom in einer geeigneten Spule kurzzeitig ein starkes fokussiertes Magnetfeld erzeugt wird. Wird diese Spule in unmittelbarer Nähe des Schädels gebracht, wird durch das erzeugte Magnetfeld ein geringer Strom an der Gehirnoberfläche induziert, der wiederum zu einer Reizung von Neuronenverbänden auf der Kortexoberfläche führt. Bei Stimulation über dem motorischen Kortex kann durch die TMS z. B. eine periphere motorische Antwort – wie das Zucken eines Fingers – ausgelöst werden. Durch Variation der Stimulationsorte lässt sich so der Teil des Motorkortex bestimmen, bei dessen Stimulation es zu einer Antwort in einem bestimmten Muskel kommt.

Neben dieser Anwendung ist es mit der TMS auch möglich, transiente sog. »funktionelle (virtuelle) Läsionen« zu erzeugen, was insbesondere für die kognitiven Neurowissenschaften von Interesse ist. Außerhalb des motorischen Systems konnte 1989 erstmalig gezeigt werden, dass Einzelimpuls-TMS über dem okzipitalen Kortex zu einer verminderten Buchstabenidentifikation führt (Amassian et al. 1989). Darüber hinaus wird auch die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) eingesetzt, um kortikale Regionen selektiv zu stören (Ilmoniemi et al. 1997). Diese hat sich als sehr effektiv herausgestellt, transiente »funktionelle Läsionen« zu erzeugen (Pascual Leone et al. 1991). So konnte die Hypothese, dass die Aktivierung des okzipitalen Kortex bei Blinden eine Rolle in der Verarbeitung taktiler Reize spielt (Büchel et al. 1998a; Sadato et al. 1996), mit rTMS bestätigt werden (Cohen et al. 1997). Zu weiteren Beispielen, bei denen rTMS im visuellen System gesunder Probanden erfolgreich als (virtuelle) »Läsionstechnik« ein-

gesetzt wurde, gehören v. a. Studien, die transiente Störungen im Bereich der bewegungssensitiven Region V5 erzeugt haben (Beckers u. Zeki 1995; Walsh et al. 1998). Diese Studien haben gezeigt, dass eine solche transiente »Läsion« zu einer eingeschränkten visuellen Bewegungswahrnehmung und Diskrimination führt.

### 2.4.2 Stimulation und Ableitung mit Elektroden im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe

Die Wirkungen der transkraniellen Magnetstimulation sind räumlich ausgedehnt und überdies im Wesentlichen auf oberflächennahe Strukturen beschränkt. Die schlechte räumliche Auflösung und die Beschränkung auf oberflächennahe Strukturen kennzeichnet auch das EEG und das MEG (► Abschn. 2.3). Sie leiden nicht nur unter einer schlechten Auflösung, sondern überdies unter einer unvermeidbaren Uneindeutigkeit in der Lokalisation der Signalquellen (»Inverses Problem«). Diese Uneindeutigkeit basiert darauf, dass eine gegebene, von den Oberflächen-sensoren abgeleitete Feldverteilung durch verschiedenste, qualitativ völlig unterschiedliche Quellenkonstellationen im Gehirn erklärt werden kann. So kann etwa eine Zone mittelliniennaher Aktivität gleichermaßen Ausdruck einer einzelnen mittelliniennahen Quelle unterhalb dieser Zone oder aber Ausdruck der Überlagerung mehrerer lateraler Quellen sein. Schließlich darf nicht vergessen werden, dass elektromagnetische Aktivität sich nur dann an der Oberfläche bemerkbar macht, wenn die ihr zugrundeliegenden Dipole die richtige Orientierung haben. So ist etwa das EEG weitgehend »blind« für tangential zur Oberfläche der Großhirnrinde orientierte Dipole.

Die Ableitung von Aktionspotentialen und lokalen Feldpotentialen mit penetrierenden Elektroden vermeidet die angesprochenen Mehrdeutigkeiten und Unzulänglichkeiten der Ableitung mit Oberflächenelektroden. Die direkte Ableitung neuronaler Aktivität vom Kortex ist daher auch in der Ära der funktionellen Bildgebung ein unverzichtbarer Bestandteil in der Erforschung der Funktionen des Gehirns. Neben den bereits dargestellten methodischen Unzulänglichkeiten vergisst man nur zu leicht, dass die PET oder die fMRT nicht etwa neuronale Aktivität, sondern metabolische Parameter mit begrenzter räumlicher und zeitlicher Auflösung abbilden. Die direkte Stimulation des Kortex und die Ableitung neuronaler Aktivität vom Kortex stellt daher eine sehr wertvolle Informationsquelle für das

Verständnis der Grundlagen und Störungen höherer Hirnleistungen des Menschen dar.

Beim Menschen werden solche Stimulationen und Ableitungen durchgeführt, wenn das Einbringen von Elektroden aus therapeutischen Gründen im Rahmen von neurochirurgischen Operationen erforderlich ist, z. B. wenn es darum geht, Quellen epileptischer Aktivität in Vorbereitung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs aufzuspüren. Die Renaissance der Epilepsiechirurgie und der rapide angewachsene Einsatz der Hirnstimulation über chronisch implantierte Elektroden in der Behandlung von Bewegungsstörungen wie etwa des Morbus Parkinson haben die Verfügbarkeit dieses Ansatzes in den letzten Jahren erheblich verbessert und zu vielen wertvollen Einsichten verholfen.

Als ein Beispiel für den Nutzen dieses Ansatzes sei an dieser Stelle auf Experimente mit chronisch im entorhinalen Kortex von Epilepsiepatienten implantierten Elektroden hingewiesen, mit denen Neurone nachgewiesen werden konnten, die gleichermaßen durch die Ansicht von Objekten wie auch durch deren Vorstellung aktiviert werden (Kreiman et al. 2000). Diese Beobachtung spricht also dafür, dass die unmittelbare Verarbeitung von objektbezogenen Sehinformationen und die spätere Erinnerung an das gesehene Objekt ein gemeinsames Substrat haben (zum Objektsehen ► Kap. 11). Der Einsatz penetrierender Elektroden im menschlichen Gehirn wird selbstverständlich durch die Bedürfnisse des Patienten bestimmt, dessen Behandlung sie ja verbessern sollen. Hieraus resultiert eine Reihe von Einschränkungen und Nachteilen:

1. Die Einsatzorte penetrierender Elektroden beschränken sich auf wenige Teile des Gehirns (v. a. auf die Hippocampusformation und ihre Nachbarschaft, Teile der Basalganglien sowie des temporalen Kortex).
2. Die abgeleiteten Strukturen sind i. Allg. selbst pathologisch verändert oder aber Teil gestörter größerer Netzwerke. Schließlich ist es ja erst das Vorliegen einer Erkrankung, das den Einsatz dieser invasiven Methode rechtfertigt.
3. Die verwendeten Elektroden sind relativ grob und bleiben i. Allg. nach der Positionierung am einmal eingenommenen Ort. Hieraus resultiert eine Beschränkung auf extrazelluläre Ableitungen, eine geringe Selektivität und eine erhebliche Verzerrung zugunsten sehr großer Neuronen.
4. Die Bereitschaft und die Fähigkeit der Patienten, sich an komplexen und zeitraubenden Experimenten, die nicht unmittelbar etwas mit ihrem Gesundheitsproblem zu tun haben, ist selbstverständlich sehr begrenzt.

## 2.5 Tierexperimentelle Ansätze

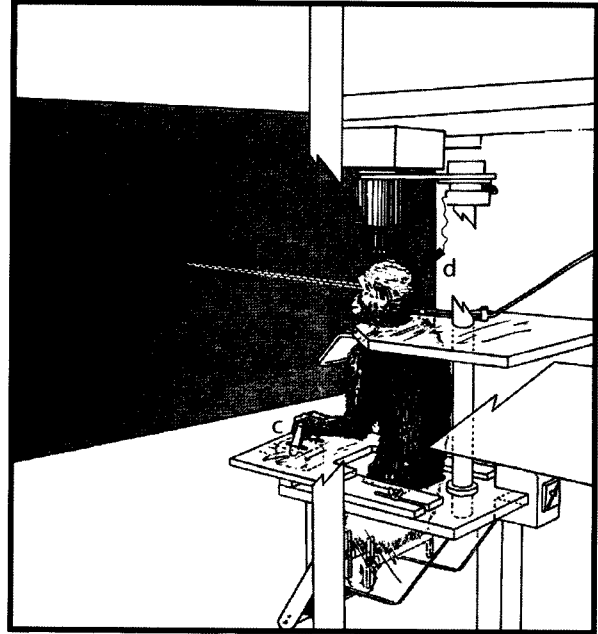
Tierexperimente erlauben die Analyse der neuronalen Aktivität beliebiger Teile des Gehirns, von der Analyse von Netzwerken über die der Eigenschaften einzelner Neurone bis hin zur Analyse neuronaler Kompartimente oder isolierter Ionenkanäle. Die hohe zeitliche und räumliche Auflösung, die die Beobachtung neuronaler Aktivität im Tierexperiment kennzeichnet, findet ihre Entsprechung in der hohen zeitlichen und räumlichen Auflösung, die die Methoden einer kausalen Beeinflussung des neuronalen Codes durch Mikrostimulation und die verschiedensten Läsionsverfahren aufweisen. Tierexperimente in den kognitiven Neurowissenschaften und anderen Bereichen der integrativen Neurowissenschaften stützen sich ganz überwiegend auf die Nutzung von Nagern und die von nichthumanen Primaten, also Affen. Für die Untersuchung von Affen spricht ihre phylogenetische Nähe zum Menschen, die ihren Niederschlag darin findet, dass eine Vielzahl sensorischer, motorischer, kognitiver und sozialer Funktionen in ähnlicher Weise wie beim Menschen organisiert sein dürfte und in aller Regel zumindest in rudimentärer Form nachweisbar ist. Eine wichtige Ausnahme von dieser Regel sind z. B. sprachliche Leistungen, die im Wesentlichen auf den Menschen beschränkt sind und deren phylogenetische Basis unverändert im Dunkeln liegt. Die phylogenetische Nähe von nichthumanen Primaten und Mensch findet ihren Ausdruck nicht zuletzt in der Ähnlichkeit des Baus ihrer Gehirne. Ein wesentlicher Nachteil von Affen für die experimentelle Arbeit sind ihre vergleichsweise langen Generationszeiten. Sie haben bislang die Übertragung der in der Nagerforschung seit vielen Jahren erfolgreich genutzten genetischen Methoden, die die Züchtung von Stämmen, deren Angehörige Veränderungen definierter Gene aufweisen, verhindert. Nager sind daher die bevorzugte Tiergruppe, wenn es darum geht, die Rolle definierter Gene für umschriebene Hirnleistungen zu untersuchen. Sie werden auch dann bevorzugt, wenn die eingesetzte Methode vergleichsweise viele Tiere erfordert. Das ist etwa bei genetischen Veränderungen, bei biochemisch-pharmakologischen Verfahren und bei elektrophysiologischen Experimenten der Fall, die dazu dienen, Kompartimente von Neuronen wie einzelne Dendriten, Synapsen oder isolierte Ionenkanäle zu untersuchen. Solche Experimente, die heute überwiegend unter Einsatz der Patch-Clamp-Technik durchgeführt werden, erfordern ein hohes Maß an mechanischer Stabilität des Gewebes. Sie ist am einfachsten in In-vitro-Präparationen erreichbar, in denen entnommene

Hirnblöcke über viele Stunden am Leben gehalten werden können.

### Unter der Lupe

#### Patch-Clamp-Technik

Bei der Patch-Clamp-Technik, einer von Neher u. Sakmann entwickelten und 1991 mit dem Nobelpreis gewürdigten elektrophysiologischen Technik werden Ableitungen mit Mikropipetten vorgenommen, deren Spitzen (Öffnungsdurchmesser 1  $\mu\text{m}$  und weniger) sich durch Anlegen eines Unterdrucks in der Pipette eng mit der Zellmembran verbinden. Die Signale der Ionenkanäle in der Membran unter der Pipettenspitze werden hierdurch weitgehend vom elektrischen Umgebungsrauschen abgeschirmt, so dass die durch sie fließenden Ströme von nur wenigen Pikoampere (pA) messbar werden. In Modifikationen wird diese Technik eingesetzt, um intrazellulär von ganzen Neuronen oder Teilen von Neuronen abzuleiten oder Neurone mit Farbstoffen zu füllen und so mikroskopisch sichtbar zu machen.



▣ **Abb. 2.7.** Mikroelektrodenableitungen aus dem visuellen Kortex eines wachen, sich definiert verhaltenden Affen. Der Affe schaut auf einen Projektionsbildschirm (a), auf dem ein kleiner Fixationspunkt (schwarzer Stern) erscheint, der im Auge gehalten werden muss. Er wird mit Gaben von Fruchtsaft über ein Trinkröhrchen (b) dafür belohnt, dass er feine Veränderungen in der Helligkeit des Sternes wahrnimmt und durch Anziehen des Hebels (c) anzeigt. Hierdurch wird erreicht, dass der Affe den Stern im Auge behält und den zur gleichen Zeit erscheinenden (verhaltensirrelevanten) visuellen Reiz (blaues Rechteck) ignoriert. Der visuelle Reiz bewegt sich entsprechend der Pfeilrichtung durch das Gesichtsfeld des Tieres und trifft möglicherweise auf das rezeptive Feld eines bewegungssensitiven Neurons. Durch Nichtbeachten des Sternes wird der Versuch unterbrochen und das Tier nimmt sich eine Pause. Am Kopf des Tieres sind die Ableitkammer mit Mikroelektrode und Vorverstärker (d) sowie ein gleichfalls chronisch implanzierter Kopfhalter (e) zu erkennen, über den eine völlig schmerzfreie Immobilisation des Kopfes möglich wird; diese ist erforderlich, um die visuellen Reize in definierten Teilen des Gesichtsfeldes plazieren zu können. (Adaptiert nach Motter u. Mountcastle 1981)

### 2.5.1 Ableitung von Aktionspotentialen

Die vielleicht wichtigste tierexperimentelle Methode der kognitiven Neurowissenschaften ist die der elektrophysiologischen Analyse des Gehirns wacher, sich definiert verhaltender Affen. Die Tiere lernen gegen Belohnung, wie etwa die Gabe von Obstsaften, die interessierende Verhaltensleistung zu erbringen, während mit Mikroelektroden die Aktionspotentiale von Neuronen in beliebigen Teilen des Gehirns abgeleitet werden (▣ Abb. 2.7). Diese Methode wurde ursprünglich von Evarts (1968) entwickelt, um zu klären, welche Bedeutung Neurone des primären motorischen Kortex für die Kodierung von Armbewegungen haben; sie wurde einige Jahre später adaptiert, um den primären visuellen Kortex wacher Affen zu explorieren (Wurtz 1969). Heute werden im Unterschied zu diesen frühen Ansätzen überwiegend Multimikroelektroden-systeme mit bis zu mehreren Hundert Mikroelektroden eingesetzt, die es erlauben, von vielen Neuronen gleichzeitig abzuleiten.

Die Mikroelektroden – meist kunststoff- oder glasisierte Metallelektroden mit Spitzendurchmessern im Bereich von Mikrometern – werden entweder chronisch implantiert oder aber täglich neu über permanent implantiert-

te Ableitkammern eingeführt. Das tägliche Training der Tiere, das auf eine verlässliche Mitarbeit in Verhaltensexperimenten abzielt, erfordert in aller Regel viele Monate. Experimente mit individuellen Tieren können sich über mehrere Jahre erstrecken und eine große Menge Daten liefern, was die Zahl der benötigten Individuen sehr gering hält. Elektrophysiologische Experimente an wachen Affen sind nicht nur mit Blick auf die geringe Anzahl der eingesetzten Tiere, sondern auch aus anderen Gründen – im Gegensatz zu ihrer gelegentlich verzerrten Wahrnehmung in

der Öffentlichkeit – ein sehr schonender Ansatz. Der entscheidende Gesichtspunkt ist der, dass die Mitarbeit der Tiere in solchen Experimenten nicht erzwungen werden kann, sondern nur durch Belohnung erreicht wird. Verliert der Obstsaft oder was sonst als Belohnung eingesetzt werden mag seinen Reiz, weil das Tier z. B. gesättigt ist, dann muss das Experiment beendet werden. Es sei betont, dass die Ableitungen nicht mit Schmerzen verbunden sind, weil sich die Mikroelektroden im Gehirn und damit in einem Teil des Körpers bewegen, der über keine Schmerzrezeptoren verfügt. Manipulationen an schmerzempfindlichen Strukturen, z. B. Schädelknochen, Haut und Hirnhäuten, beschränken sich auf einen einmaligen operativen Eingriff in Vollnarkose mit adäquater postoperativer Analgesie entsprechend humanchirurgischer Standards, in dem die benötigten chronischen Implantate (z. B. die Ableitkammer) eingebracht werden.

#### Unter der Lupe

##### **Was und von welchem Ort leiten Mikroelektroden eigentlich ab?**

Weil die Tiere sich im Experiment bewegen, kommt es zu unvermeidbaren Relativbewegungen zwischen Mikroelektrode und abgeleitetem Neuron. Aus diesem Grund werden in aller Regel von Mikroelektroden nur extrazelluläre Signale abgeleitet, deren Spitzen neben einem Neuron liegen, ohne in dieses einzudringen. In Ausnahmefällen ist es aber auch gelungen, mit besonders feinen Mikroelektroden aus dem Inneren isolierter Neurone abzuleiten.

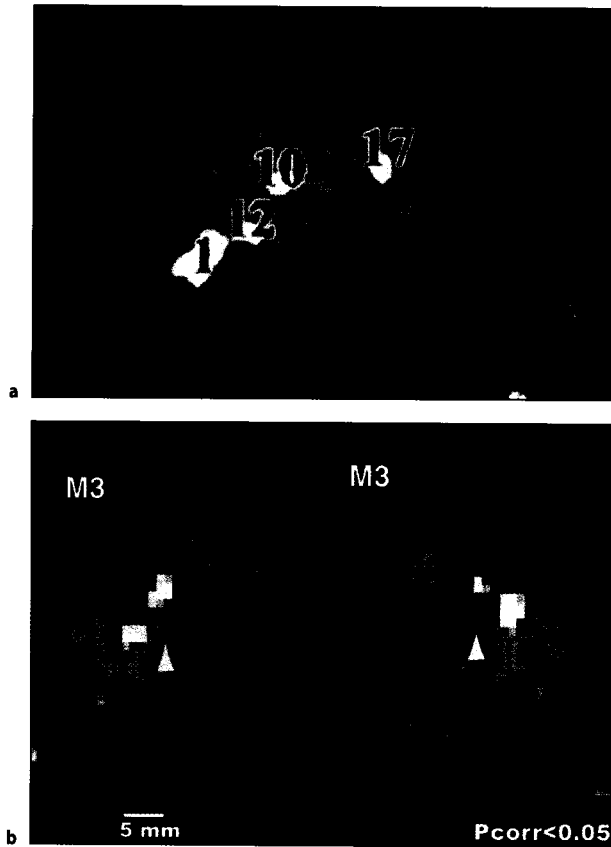
## **2.5.2 Mikrostimulation und experimentelle Läsionen**

Die Mikroelektroden, die zur Ableitung neuronaler Aktivität dienen, können auch für die Applikation winziger Strompulse (=Mikrostimulation) verwendet werden, mit denen der Aktivitätszustand kleiner Gruppen von Neuronen beeinflusst werden kann; so können Verhaltens- oder Wahrnehmungsleistungen, die von diesen Neuronen getragen werden, beeinflusst werden. Die Mikrostimulation ist anders als die TMS nicht eine Methode der Platzierung einer reversiblen Läsion, sondern ein Ansatz, der es erlaubt, das Aktivitätsniveau von Neuronen künstlich zu verändern. Infolge einer solchen künstlichen Aktivitätsförderung kann Mikrostimulation winziger Teile von

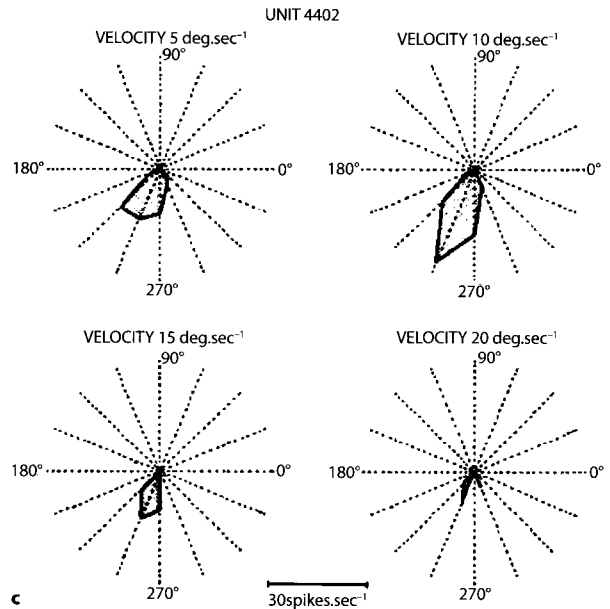
Area MT (=V5) des Affen zur Wahrnehmung von visueller Bewegung führen (Salzman et al. 1990). Andererseits löst die Mikrostimulation des primären motorischen Kortex oder anderer motorischer und okulomotorischer Repräsentationen spezifische Bewegungseffekte aus (Graziano et al. 2002). An Stelle von Mikroelektroden können auch Mikrokapillaren eingeführt werden, über die lokal die verschiedensten neurochemisch aktiven Substanzen, wie etwa Muscimol, appliziert werden können. Muscimol ist ein GABA-Agonist, der reversibel an GABA-Rezeptoren bindet und das Neuron, das Träger des Rezeptors ist, vorübergehend hemmt. Weil praktisch alle Neurone GABA-Rezeptoren tragen, resultiert eine vorübergehende Ausschaltung eines winzigen Gebiets im Bereich der Kapillarspitze und damit die Möglichkeit, die Konsequenzen einer reversiblen Läsion zu studieren, die sich auf Neurone beschränkt und die durch das Gebiet ziehende Axone, deren Zellkörper an ganz anderer Stelle liegen, unbeeinflusst lässt (Hikosaka u. Wurtz 1983). Mikrokapillare erlauben selbstverständlich auch die Einbringung von weit selektiveren Pharmaka, mit denen es möglich ist, pharmakologisch distinkte Typen von Neuronen zu beeinflussen und damit ihre Bedeutung für die Informationsverarbeitung in einem neuronalen Netzwerk zu analysieren.

Eine Alternative zu reversiblen, neurochemischen Läsionen mit Muscimol, die sich v. a. für die reversible Ausschaltung größerer Teile der Großhirnrinde eignet, stellt das Kühlen des Gewebes dar. Über Kühlsonden wird vorübergehend die Gewebetemperatur in umschriebenen Regionen auf ca. 20°C reduziert, was die neuronale Aktivität während der Kühlung praktisch zum Erliegen bringt, ohne den Informationsfluss in Axonen, die durch das gekühlte Gebiet ziehen, wesentlich zu beeinflussen (Lomber et al. 1999).

Krankheitsbedingte Läsionen des menschlichen Gehirns sind irreversibel. Wenn es darum geht, ihre Folgen im Primatenmodell nachzuvollziehen, dann stehen zwei Ansätze zur Verfügung. Anstelle reversibel wirkender Pharmaka wie Muscimol können über die Mikrokapillare auch Substanzen wie Ibotensäure appliziert werden, die zu einem Zelltod führen, anders als die krankheitsbedingte Läsion, aber durchziehende Axone intakt lassen. Chirurgische Läsionen, die in der Anfangszeit der tierexperimentellen Hirnforschung eine große Rolle gespielt haben, erlauben es gleichzeitig, Neurone und Axone auszuschalten und damit der krankheitsbedingten Läsion am nächsten zu kommen.



■ **Abb. 2.8a-c.** Funktionelle kernspintomographische Untersuchungen an wachen Affen als Brücke zwischen funktioneller Bildgebung am Menschen und der Einzelzellelektur aus dem Gehirn von Affen am Beispiel der Verarbeitung visueller Bewegung. **a** Durch visuelle Bewegung ausgelöste Bold-Antwort im Complex MT/V5+ (1) und anderen Teilen der Großhirnrinde (10=PIC, 12=STS, 17=PreCS) des Menschen (aus Sunaert et al. 1999). **b** Bold-Aktivierung von MT/V5+



im Affengehirn durch vergleichbare Bewegungsreize (aus Vanduffel et al. 2001). Das Kürzel M3 identifiziert ein bestimmtes Affenindividuum in dieser Studie. **c** Darstellung der Entladungsraten eines isolierten bewegungssensitiven Neurons aus dem kernspintomographisch abgegrenzten, und in (b) gezeigten MT/V5-Komplexes, als Funktion der Richtung des Bewegungsreizes für 4 verschiedene Geschwindigkeiten (Orban et al., unveröffentlicht).

Weite Teile des Primatengehirns stellen relativ unerforschtes Terrain dar; die Suche nach Neuronen, die einen Bezug zu einer interessierenden Funktion haben, kann sehr langwierig und u. U. auch frustan sein. Ein Verfahren, das es erlaubte, vorab potentiell vielversprechende Regionen für die anschließende Analyse mit Mikroelektroden abzugrenzen, wäre daher sehr nützlich. Das ist ein wesentlicher Grund, weshalb sich in den zurückliegenden Jahren eine Reihe von Labors erfolgreich bemüht haben, das Gehirn wacher und sich definiert verhaltender Affen funktionell kernspintomographisch («Affen-fMRT») zu kartieren. Affen-fMRT ist aber weit mehr als ein Werkzeug zur Förderung der Effizienz und Ergiebigkeit der elektrophysiologischen Analyse. Ihre entscheidende Bedeutung basiert

darauf, dass sie den Brückenschlag von der funktionell kernspintomographischen Analyse des menschlichen Gehirns zur elektrophysiologischen und neurochemischen Analyse des Affengehirns erlaubt. Erst über diesen Brückenschlag kann eine Antwort auf die Frage erhofft werden, welche Eigenschaften die neuronale Informationsverarbeitung in Regionen hat, die in einem typischen fMRT Experiment durch eine BOLD-Antwort ausgewiesen werden (■ Abb. 2.8).