

Aus der Abteilung für Neurophysiologie am Physiologischen Institut  
Prof. (em). Dr. med. Dr. rer. nat. Burkhard Bromm  
Universitätsklinikum Hamburg - Eppendorf  
Universität Hamburg

**Funktionelle Bildgebung kortikaler Schmerzverarbeitung:  
Vergleich schmerzevozierter Aktivität im  
Vielkanal-Elektro- und Magnetenzephalogramm**

Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Christian Saager  
aus Stade

Hamburg 2004

Für meine Eltern

## Inhaltsverzeichnis

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 1.     | Einleitung .....   | 1  |
| 1.1.   | Physiologische Grundlagen .....  | 1  |
| 1.2.   | Bildgebende Erfassung kortikaler Aktivität .....                           | 2  |
| 1.3.   | Zielsetzung .....  | 4  |
| 2.     | Material und Methoden .....  | 5  |
| 2.1.   | Studiendesign .....  | 5  |
| 2.2.   | Erfassung der Daten.....   | 7  |
| 2.3.   | Koordinatensysteme .....   | 7  |
| 2.4.   | Auswertung.....  | 10 |
| 2.4.1. | Vorverarbeitung der Messdaten.....   | 10 |
| 2.4.2. | Auswertung des Vertexkanals im EEG .....                                   | 10 |
| 2.4.3. | Berechnung der Mean-Global-Kurven / Normierung .....                       | 10 |
| 2.4.4. | Aktivitäts-Schwerpunkte .....  | 11 |
| 2.4.5. | Dipolmodell: Lokalisation und Validität.....                               | 11 |
| 2.4.6. | „Streuungsbewertung“ der Lokalisationen mittels Kugelradien .....          | 12 |
| 2.5.   | Statistik .....  | 12 |
| 3.     | Ergebnisse.....  | 13 |
| 3.1.   | Einzelbeispiel: Proband J .....  | 13 |
| 3.1.1. | Auswertung des Vertexkanals im EEG .....                                   | 13 |
| 3.1.2. | Normierung der Daten aus MEG und EEG mit Hilfe des SNR .....               | 13 |
| 3.1.3. | Quotientenbildung früh/spät ( $Q_{F/S}$ ) / Mittelwertbestimmung SNR ..... | 13 |
| 3.1.4. | Berechnung des Dipolmodells und Bestimmung der Validität des Modells.....  | 17 |
| 3.1.5. | Lokalisation der berechneten Quellen .....                                 | 20 |
| 3.2.   | Ergebnisse der Gesamtgruppe .....  | 23 |
| 3.2.1. | Mittleres Signal-Rausch-Verhältnis .....                                   | 23 |
| 3.2.2. | Quotientenbildung der Integrale früh/spät ( $Q_{F/S}$ ) .....              | 23 |
| 3.2.3. | Auswertung des Einzelkanals Cz .....                                       | 23 |
| 3.2.4. | Berechnung des Dipolmodells und Bestimmung der Validität des Modells.....  | 28 |
| 3.2.5. | Überprüfung der Eignung der Cz-Extrema als Lokalisationszeitgeber.....     | 28 |
| 3.2.6. | Valide Lokalisationen in den jeweiligen Zeitbereichen .....                | 33 |
| 3.2.7. | „Streuungsbewertung“ mittels Kugelradien .....                             | 33 |
| 4.     | Diskussion .....   | 37 |
| 4.1.   | Interpretation der eigenen Ergebnisse .....                                | 37 |
| 4.2.   | Gegenüberstellung mit Ergebnissen anderer Arbeiten .....                   | 39 |
| 5.     | Zusammenfassung .....  | 42 |
| 6.     | Literatur .....  | 44 |
| 7.     | Danksagung .....   | 51 |
| 8.     | Lebenslauf .....   | 52 |
| 9.     | Eidesstattliche Versicherung .....   | 53 |

## Abkürzungsverzeichnis

|         |  |
|---------|--|
| Abb.    | Abbildung                                      |
| CG      | Cingulate Gyrus, Gyrus cinguli                 |
| d.h.    | das heißt                                      |
| EEG     | Elektroenzephalogramm                          |
| fMRT    | funktionelles Magnetresonanztomogramm          |
| fT      | Femtotesla                                     |
| GOF     | Goodness-of-Fit                                |
| Hz      | Hertz  |
| MEG     | Magnetenzephalogramm                           |
| mm      | Millimeter                                     |
| MRT     | Magnetresonanztomogramm                        |
| ms      | Millisekunden                                  |
| $\mu$ V | Mikrovolt                                      |
| PET     | Positronenemissionstomographie                 |
| SI      | primärer somatosensorischer Kortex             |
| SII     | sekundärer somatosensorischer Kortex           |
| SNR     | Signal-to-Noise Ratio, Signalrauschverhältnis  |
| sog.    | sogenannte                                     |
| SQUID   | Superconducting Quantum Interference Detectors |
| Tab.    | Tabelle  |
| z.B.    | zum Beispiel                                   |

# 1. Einleitung

## 1.1. Physiologische Grundlagen

Bei der physiologischen Verarbeitung von schmerzhaften Reizen wird eine Reihe von Stationen im Nervensystem durchlaufen. Zunächst ist hier der Schmerzrezeptor zu nennen, dann die afferenten Bahnen, die im Rückenmark umgeschaltet, in Richtung Gehirn projiziert und dort in einer Vielzahl von subkortikalen und kortikalen Strukturen teilweise simultan, teilweise sukzessive verarbeitet werden. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die kortikalen Mechanismen, die bei der Verarbeitung von experimentell induziertem Schmerz ablaufen.

In der kortikalen Verarbeitung somatosensorischer Reize wird zunächst der primäre somatosensorische Kortex (SI) aktiviert. Dieser liegt hinter dem Sulcus centralis und ist für Tastempfindungen somatotopisch gegliedert, d. h. benachbarte Körperregionen sind in benachbarten Kortexarealen repräsentiert. In diesem Zusammenhang wird häufig der sog. Homunkulus als Modell verwendet (Penfield und Boldrey, 1937), dabei projiziert sich eine liegende menschliche Gestalt von der zentralen Mantelkante (Kniebereich) nach lateral (Stirn, Mund, Zunge) auf den Gyrus postcentralis (zur Übersicht siehe Crichton 1994). In neueren Studien, die mit Hilfe der funktionellen Bildgebung, z. B. mit der auch in dieser Arbeit verwendeten Magnetenzephalographie, die Genauigkeit dieses Modells überprüften, stellt sich jedoch heraus, dass die somatotope Gliederung nicht so rigide ist, wie durch den Homunkulus beschrieben wird (Nakamura et al., 1998). Für somatosensorisch ausgelöste Schmerzreizung ist die Beteiligung von SI allerdings noch in der Diskussion, erst recht für eine somatotope Gliederung der noxischen Projektion (zur Übersicht siehe Bushnell et al., 1999; Bromm et al., 2000).

Eine eng benachbarte kortikale Region in der Somatosensorik ist der sekundäre somatosensorische Kortex (SII). Bereits in den ersten magnetenzephalographischen Studien beschrieben Hari et al. (Hari et al., 1983) eine Aktivierung von SII durch somatosensorische Schmerzreize. Diese Beobachtung ist seitdem durch zahlreiche Studien belegt worden, so z.B. von Kakigi et al. (Kakigi et al., 1995) bei Versuchen mit durch Laser applizierten Schmerzreizen am Handrücken.

Auch SII zeigt eine gewisse somatotopie Organisation, die vor allem für taktile Reize dokumentiert ist (Burton et al., 1993; Davis et al., 1998; Gelnar et al., 1998), sich jedoch auch für somatosensorische Schmerzreize andeutet (Bromm et al., 2000) und mit Hilfe der Magnetenzephalographie zeigen lässt (Del et al., 2002), auf jeden Fall jedoch keinem so klaren Muster wie dem Homunkulus folgt. Die Aktivierung von SI und SII erfolgt bei taktiler Stimulation sukzessiv; bei noxischen Hautreizen scheint, wenn überhaupt, SI gleichzeitig mit der gesicherten SII-Aktivierung zu erfolgen (Ploner et al., 1999). SII zeigt trotz streng einseitiger Applikation der Schmerzreize eine bilaterale, simultane und vom Vigilanzniveau abhängige Aktivierung (Kakigi et al., 1995; Bromm et al., 2000; Nakamura et al., 2002). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass SII-Aktivität eine sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzreizes widerspiegelt, die vermutlich nicht nur eine räumliche Einordnung, sondern auch eine Bewertung der Schmerzqualität und -dimension ermöglicht (Bromm et al., 2000; Bromm, 2004).

Als drittes kortikales Areal der somatosensorischen Schmerzverarbeitung ist der Gyrus cinguli (cingulate gyrus, CG) zu nennen, dessen Aktivierung nach Schmerzreizen sich bereits mit der Elektroenzephalographie nachweisen ließ (Bromm und Chen, 1995). Der Gyrus cinguli scheint in Bezug auf die Schmerzverarbeitung in einen posterioren und einen anterioren Anteil unterteilt zu sein. Im anterioren CG werden basale Funktionen wie Motivation (Lust und Unlust), affektive Wahrnehmungsveränderungen und Funktionen des autonomen Nervensystems bereitgestellt, während für den posterioren CG eine enge Verschaltung mit dem assoziativen Kortex und damit mit SII besteht. Hier steigt die Aktivierung mit einer zunehmend unangenehmen Bewertung des Schmerzes an, so dass gesagt werden kann, dass sich in dieser Aktivierung die emotional-aversive Komponente des Schmerzes abbildet (Bromm et al., 2000).

Auf weitere kortikale an der Verarbeitung von Schmerz beteiligte Strukturen soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

## **1.2. Bildgebende Erfassung kortikaler Aktivität**

In der neurophysiologischen Untersuchung kortikaler Prozesse gibt es verschiedene Verfahren. Eines der ältesten Auswertungsverfahren ist die Elektroenzephalographie, die auch heute klinisch und experimentell einen entscheidenden Raum in der Diagnostik zerebraler Prozessen einnimmt. In den letzten Jahren haben daneben die funktionelle

Magnetresonanztomographie (fMRT), die Positronenemissionstomographie (PET) und die Magnetenzephalographie für die Forschung stark an Bedeutung gewonnen.

Während fMRT- und PET-Technik darauf beruhen, neuronale Tätigkeit indirekt über den metabolischen Verbrauch ( $O_2$ , Glucose) aktivierter Neuronenverbände nachzuweisen, messen Elektroenzephalogramm (EEG) und Magnetenzephalogramm (MEG) direkt die kortikale elektrische Aktivität bzw. die dadurch hervorgerufenen magnetischen Felder mit über der Kopfoberfläche verteilten Sensoren. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen fMRT / PET und EEG / MEG liegt im zeitlichen Auflösungsvermögen: für fMRT (PET) liegt die zeitliche Auflösung im Bereich mehrerer Sekunden (Minuten), während EEG und MEG die neuronale Aktivität in Echtzeit wiedergeben.

Die vorliegende Arbeit setzt sich mit Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen EEG und MEG in der Identifizierung von schmerzrelevanten kortikalen Strukturen auseinander.

Da das MEG den magnetischen Counterpart zum EEG darstellt, werden unterschiedliche Projektionen der gleichen kortikalen Signalquelle (Hirnquelle) gemessen. Dabei wird allgemein angenommen, dass Aktivierungen kortikaler Strukturen als Stromdipole darstellbar sind, die durch eine bestimmte Stärke, Position und Richtung beschrieben werden. Jeder Stromdipol erzeugt ein magnetisches Feld, das kreisförmig den Dipol umgibt; die zurückfließenden Volumenströme sind vor allem für die im EEG gemessenen Signale verantwortlich. Stromdipole mit radialer Ausrichtung im Kopf lassen sich besonders gut im EEG darstellen, da die zurückfließenden Volumenströme eine oberflächliche tangentialer Richtung haben. Damit wurde das EEG zu einer führenden Methode zur Untersuchung cingulärer Aktivität, bei der vorzugsweise radial ausgerichtete Dipole auftreten (Bromm und Lorenz, 1998; Gobbele et al., 1998; Bentley et al., 2003; Bromm, 2004).

Demgegenüber lassen sich oberflächlich gelegene Stromdipole mit tangentialer Richtung ganz besonders gut im MEG darstellen, da die zirkulären Magnetfelder dann senkrecht die Schädeldecke durchsetzen. Das ist zum Beispiel bei schmerzreizinduzierter SII-Aktivierung der Fall. So führte erst die Entwicklung dieser Methode in den 90er Jahren zu einer detaillierten Erforschung der perzeptiven Mechanismen im menschlichen SII-Kortex (Hari et al., 1983; Kakigi et al., 1995; Mauguiere et al., 1997; Bromm

et al., 2000). Umgekehrt gibt es bisher keine systematischen Arbeiten zum Nachweis von SII-Aktivierungen im EEG oder von Gyrus-cinguli-Aktivierungen im MEG.

### **1.3. Zielsetzung**

In der vorliegenden Arbeit werden Hirnquellenanalysen an vorhandenen, simultan erhobenen Vielkanal-EEG- und -MEG-Daten in einem Latenzbereich zwischen 50 ms und 350 ms durchgeführt und die Aussagen beider Methoden miteinander verglichen. Zur Beschreibung der Ergebnisse wird die in der Schmerzforschung seit Jahrzehnten übliche Vertexableitung des EEG (Cz im internationalen 10/20-System) herangezogen, deren charakteristische Wellenform schmerzrelevanter Hirnaktivität (Bromm und Scharein, 1982) in einer Negativität um 150 ms nach Reizapplikation (N150) und einer nachfolgenden breiten Positivität (P250) besteht. Es stellte sich die Frage, inwieweit diese Komponenten im Vertexpotential sich auf durch Vielkanal-Analysen identifizierte Strukturen der Schmerzverarbeitung zurückführen lassen.

## 2. Material und Methoden

Für diese Arbeit wurden Daten aus zwei klinisch experimentellen Studien herangezogen, in denen die kortikale Verarbeitung von Schmerz unter Morphin (MST1) und Oxycodon (MST2) untersucht wurde. Diese Versuche wurden durch die Firma Mundipharma (Limburg) unterstützt. In der vorliegenden Arbeit wurden nur die Versuche vor Medikation ausgewertet, in denen die normale Schmerzverarbeitung im Gehirn gemessen wurde. Zum Verständnis der Auswertung seien die Versuche hier kurz beschrieben, methodische Einzelheiten finden sich z.B. bei Quante et. al (Quante et al., 2004) bzw. bei Igelmann und Kopp (Doktorarbeiten in Vorbereitung).

### 2.1. Studiendesign

Die Probanden waren zum Zeitpunkt der Studie im Durchschnitt 25 Jahre alt, wogen 78 kg und waren ausschließlich gesunde männliche Rechtshänder. **Tab. I** beschreibt die Probandendaten im Einzelnen.

Schmerz wurde über eine in die Fingerbeere des rechten Mittelfingers eingebrachte Reizelektrode durch elektrische Impulse (10 ms) verschiedener Intensität verabreicht. Die Probanden erlernten, die Schmerzhaftigkeit der Reize auf einer Skala von 0 bis 8 zu bewerten, wobei 1 eine eben wahrnehmbare Empfindung bedeutete, 4 einen eben auftretenden, aber eindeutigen Schmerz und 8 den maximal vorstellbaren Schmerz repräsentierte. Die Bewertung der schmerzhaften Reize wurde in dieser Arbeit nicht verwendet.

Ein Messblock bestand aus 80 Schmerzreizen; die pro Stimulus aufgezeichnete Antwort wird im Folgenden als Epoche bezeichnet. Gerade zu Anfang solcher Versuche und vor allem bei repetitiver Stimulation kommt es zu deutlichen Veränderungen in der Empfindung und Bewertung von Schmerzreizen, die man als Habituation bezeichnet. Um den Einfluss von Habituationseffekten auf die Messwerte zu minimieren, wurde zum einen der Interstimulus-Intervall variiert, zum anderen wurde vor dem eigentlichen Messblock ein kompletter Block aufgezeichnet, dessen Ergebnisse jedoch komplett verworfen und nicht weiter ausgewertet wurden.

**Tab. I:** Überblick über die Probandendaten

| <b>Proband</b> | <b>Studie</b> | <b>Alter [J]</b> | <b>Gewicht [kg]</b> |
|----------------|---------------|------------------|---------------------|
| A              | MST-1         | 26               | 70                  |
| B              | MST-1         | 24               | 72                  |
| C              | MST-1         | 24               | 80                  |
| D              | MST-1         | 26               | 79                  |
| E              | MST-1         | 24               | 84                  |
| F              | MST-1         | 25               | 93                  |
| G              | MST-1         | 24               | 75                  |
| H              | MST-2         | 27               | 85                  |
| I              | MST-2         | 26               | 70                  |
| J              | MST-2         | 24               | 75                  |
| K              | MST-2         | 29               | 77                  |
| L              | MST-2         | 23               | 71                  |
| M              | MST-2         | 25               | 80                  |
| N              | MST-2         | 25               | 82                  |
| O              | MST-2         | 25               | 78                  |
| P              | MST-2         | 25               | 76                  |
| Q              | MST-2         | 23               | 75                  |
| Mittelwerte    |               | 25               | 78                  |

Es wurden Daten aller an den Studien MST1 und MST2 beteiligten Probanden verwendet, die durch den in der ersten Spalte vergebenen Buchstaben bezeichnet sind.

Weitere aufgezeichnete Blöcke aus den o. g. Studien (z. B. nach Medikation) wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Diese Arbeit befasst sich mit den Daten aus den jeweils ersten Messblöcken beider Studien. Durch den bis zu diesem Zeitpunkt identischen Aufbau der Studien sind die Daten direkt miteinander vergleichbar.

## **2.2. Erfassung der Daten**

Während der Schmerzstimulation wurden reizsynchron das Elektroenzephalogramm (EEG) und das Magnetenzephalogramm (MEG) aufgezeichnet, digitalisiert und im Computer gespeichert. Das EEG wurde mittels einer 64-Kanal-Standardhaube abgeleitet, deren Elektroden im internationalen 10-20-System geklebt worden waren. Das MEG wurde durch ein 31-Kanal-Biomagnetometer der Firma Philips (Hamburg) mit sphärischer Geometrie gemessen, die Sensoren waren sog. SQUID-Gradiometer (**S**upraconducting **Q**uantum **I**nterference **D**etector) mit einer Basislinie von 80 mm (Einzelheiten siehe Dössel et al. 1993). Bei der digitalen Aufzeichnung wurde eine Sampling-Frequenz von 400 Hz verwendet; zudem wurde eine Filterung von 0,3 bis 250 Hz vorgenommen.

Die aufgezeichneten Messgrößen bewegten sich für die elektrischen Signale im Bereich von wenigen Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ). Zum Vergleich: Eine gewöhnliche Batterie für eine Taschenlampe oder einen CD-Player hat eine Spannung von 1,5V, also das  $10^6$ -fache. Im Fall der magnetischen Signale handelte es sich um Femtotesla (fT). Im Vergleich dazu liegt das Magnetfeld der Erde im Bereich von Millitesla, ein Unterschied von Faktor  $10^9$ .

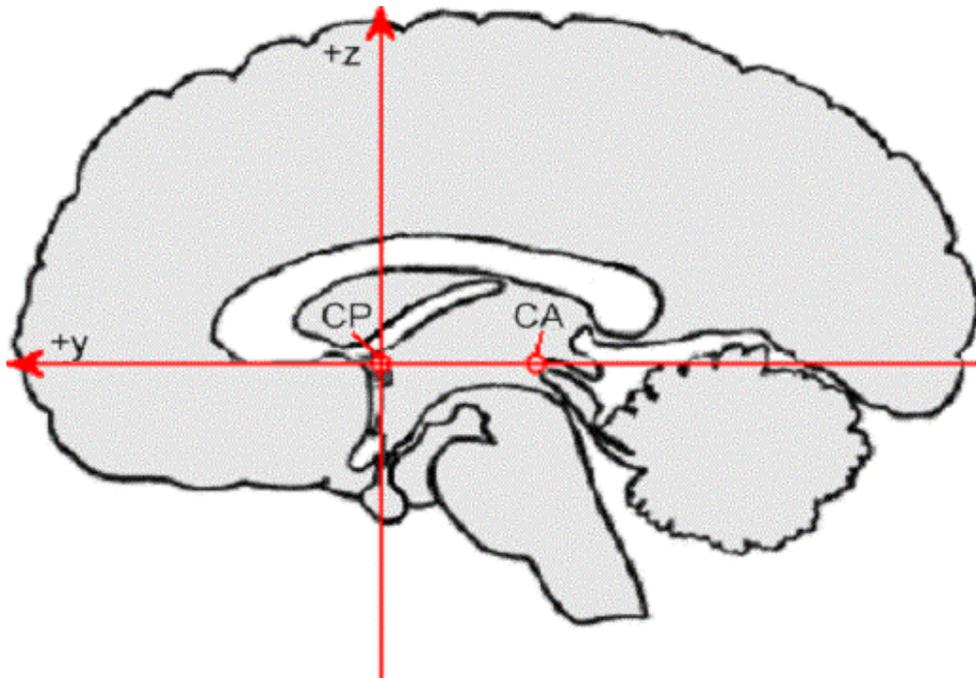
## **2.3. Koordinatensysteme**

Zur Erfassung der individuellen Kopfanatomie unterzogen sich alle Probanden einer Magnetresonanztomographie (MRT) in der Neuroradiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf. Um die lokalisierten Hirnquellen aus MEG und EEG mit der individuellen Probanden-anatomie in Beziehung setzen zu können, wurden dabei Landmarken verwendet. Diese wurden im MRT durch aufgeklebte signalgebende Vitaminskapseln markiert. Als Referenzpunkte wurden mit Hilfe eines 3D-Digitalisierers der Firma 3Space (Indialantic, Florida, USA) die Positionen der Elektroden bzw. der magnetischen Landmarken erfasst. Im MEG wurde abschließend die Position der Landmarken relativ zum Dewar bestimmt. Dadurch gab es für jeden Probanden ein kopfbezogen-

nes Koordinatensystem, das zugleich für die Lokalisation der Messdaten wie auch für die Bildgebung verwendet werden konnte.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen den Probanden zu ermöglichen, wurde das Talairach-Koordinatensystem (Talairach und Tournoux, 1988) verwendet, welches die interindividuelle Varianz durch Orientierung an Fixpunkten innerhalb des Kortex minimiert. Die Commissura anterior definiert den Nullpunkt der drei Koordinatenachsen, welche als Midline, CA-CP-line und VCA-line bezeichnet werden. Die Midline verläuft interhemisphäriell sagittal und definiert somit die x-Achse. CA-CP definiert die horizontale Ebene (y-Achse) und verläuft durch das obere Ende der Commissura anterior und das untere Ende der Commissura posterior. Die z-Achse wird durch die durch die Commissura anterior verlaufende VCA-line definiert. Zur Veranschaulichung sind in **Abb. 1** zwei der drei Achsen des Talairach-Koordinatensystems dargestellt.

Zur Zuordnung der Koordinaten zu anatomischen Strukturen wurde der Talairach-Daemon (Kochunov, 2002) verwendet. Dabei handelt es sich um eine Datenbank, in der die Zuordnung zwischen Koordinaten aus dem Talairach-Koordinatensystem und den entsprechenden anatomischen Strukturen im Talairach-Atlas nachgeschlagen werden kann. Als Ergebnis der Abfrage wird eine Ausgabe in 5 Genauigkeitsstufen ausgegeben, wobei Stufe 1 der Hemisphäre entspricht. Die Stufen geben immer genauer die anatomische Lage der Koordinaten an, bis schließlich in Stufe 5 eine Feinstruktur bzw. eine Brodmann-Area benannt wird.

**Abb. 1: Koordinatensystem nach Talairach**

Durch die Commissura anterior (CA) und posterior (CP) verläuft die y-Achse mit Ursprung in CA; nach frontal mit positiven Werten. Die x-Achse verläuft senkrecht von rechts nach links. Die z-Achse ist in der Abbildung durch die senkrecht verlaufende Linie abgebildet.

## **2.4. Auswertung**

Mit diesem Abschnitt wird jetzt der eigentliche methodische Ansatz der vorliegenden Arbeit detailliert beschrieben, der auf dem Software-Programm CURRY (Versionen 3.0 bis 4.5) der Firma Neuroscan (Hamburg) beruht.

### **2.4.1. Vorverarbeitung der Messdaten**

Es wurde ein Common-Mode Rejection auf die Messdaten angewendet. Die Daten wurden mit einem 50-Hz-Notch-Filter, und einem Hann-Fourier-Tiefpass-Filter von 70 Hz gefiltert und Zeitpunkt für Zeitpunkt im Latenzbereich 50 ms bis 350 ms über alle Epochen gemittelt. Gestörte Einzelkanäle wurden aus der Weiterverarbeitung ausgeschlossen, im allgemeinen waren es weniger als 4 Kanäle. Ganze Epochen, in denen die Mehrzahl der Kanäle gestört war, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Die Messdaten im Zeitbereich bis 50 ms wurden verworfen, da hier eine Kontamination mit Reizartefakten nicht auszuschließen war.

Der untersuchte Zeitraum von 50 ms bis 350 ms wurde in einen „frühen“ Zeitbereich von 50 ms bis 200 ms und einen „späten“ von 200 ms bis 350 ms unterteilt. Die Wahl dieser Zeitbereiche stützt sich auf die aus früheren Versuchen bekannte Erwartung einer frühen Aktivität im Bereich der primären und sekundären Kortexes zu Beginn der Messung, sowie einer Aktivierung des Gyrus cinguli im weiteren Verlauf.

### **2.4.2. Auswertung des Vertexkanals im EEG**

Wie einleitend begründet, wurde die in der Schmerzforschung üblicherweise herangezogene Einzelkanal-EEG-Ableitung von Cz, dem Vertex, gesondert ausgewertet. Dazu wurde für jeden Probanden Minimum und Maximum im auszuwertenden Zeitbereich von 50 bis 350 ms mit zugehörigen Latenzzeiten bestimmt. Anschließend wurden die Mittelwerte für Latenzen und Amplituden der Minima und Maxima aller Probanden gebildet. Auf dieser Grundlage erfolgte die Interpretation der hier berichteten Befunde.

### **2.4.3. Berechnung der Mean-Global-Kurven / Normierung**

Zunächst wurden für jeden Probanden für beide Messverfahren die Mittelwerte aller Kanäle im Zeitverlauf gebildet. Die Graphen dieser Zeitverläufe werden im Folgenden als „Mean-Global-Kurven“ bezeichnet.

Um Ergebnisse aus MEG- und EEG-Auswertung miteinander zu vergleichen, wurden die magnetischen und elektrischen Mean-Global-Kurven normiert, wozu das Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR) herangezogen wurde. Dieses errechnet sich aus der Amplitude des Messsignals zum jeweiligen Zeitpunkt im Verhältnis zum Grundrauschen bei der jeweiligen Messung. Durch die Normierung entfallen die unterschiedlichen Einheiten, zudem erhält man vergleichbare Größenordnungen.

#### **2.4.4. Aktivitäts-Schwerpunkte**

Als Kenngröße zur Schwerpunktbestimmung der Aktivität wurde der Mittelwert des SNR in beiden Zeitbereichen für die jeweiligen Messverfahren bestimmt.

Als zweite Kenngröße zur Schwerpunktbestimmung der Aktivität wurde das Integral der SNR-Werte für den Zeitbereich von 50 ms bis 200 ms (früh) und für den Zeitbereich von 200 ms bis 350 ms (spät) sowohl für das MEG und das EEG berechnet. Anschließend wurde ein Verhältnis zwischen dem frühen und dem späten Zeitbereich berechnet. Dieser Quotient (eine einheitenlose Größe) wird im Folgenden als  $Q_{F/S}$  bezeichnet. Ein Quotient von größer 1 entspricht einem Schwerpunkt im frühen, kleiner 1 einem Schwerpunkt im späten Zeitbereich.

#### **2.4.5. Dipolmodell: Lokalisation und Validität**

Das sogenannte „inverse Problem“, aus den Feld- bzw. Potentialverteilungen Rückschlüsse auf die Lokalisation der Hirnquelle ziehen zu müssen, wurde im vorliegenden Fall approximativ gelöst, d.h. ein zunächst willkürlich angenommenes Dipolmodell wurde an Hand der vorhandenen gemessenen Daten immer weiter modifiziert, bis schließlich das Hirnquellenmodell errechnet war, welches die Feld- bzw. Potentialverteilung bestmöglich erklärte. Dabei wurde für jeden Zeitpunkt im untersuchten Intervall von 50 ms bis 350 ms getrennt voneinander jeweils ein Hirnquellenmodell für das EEG und das MEG berechnet.

Als Modell für die Hirnquelle wurde ein frei bewegliches und frei drehbares Dipolmodell gewählt. Als Volumenleiter wurde ein Modell mit drei konzentrischen Schalen gewählt. Wesentliche Vorgabe war, dass die Lokalisation der Quelle nur innerhalb dieses Volumenleiters liegen durfte.

Um die Validität der Berechnungen zu beurteilen, wurden zwei Kriterien herangezogen: zum einen die „Goodness-of-Fit“ (GOF) und zum anderen die räumliche Stabilität der lokalisierten Quelle. Die GOF sagt aus, wie viel Prozent der Messdaten durch das Modell erklärt werden. Die Stabilität kann indirekt anhand der Ortsvariation des Dipols im Zeitverlauf beurteilt werden. Da eine Berechnung der Ortsvariation nur über einen Zeitraum hinweg und nicht zu einem Zeitpunkt möglich ist, wurde für jeden Messzeitpunkt die Ortsveränderung zum Zeitpunkt davor und danach gemittelt; diese wird im Folgenden als  $\Delta S$  [mm/ms] bezeichnet; je kleiner  $\Delta S$ , desto stabiler ist die Quelle im angegebenen Zeitraum. Als valide Quellenlokalisationen wurden diejenigen bewertet, die eine GOF von über 90 % und gleichzeitig ein  $\Delta S$  von weniger als 1 mm/ms aufwiesen. Für beide Zeitbereiche (50 ms bis 200 ms, 200 ms bis 350 ms) wurde der Prozentanteil an validen Zeitpunkten getrennt errechnet.

Nach der Berechnung und der Überprüfung auf Validität wurde die Lokalisation der Quellen betrachtet. Zur Beurteilung dienten hier zum einen die Einblendung des Dipols in die jeweiligen Schichten des individuellen Probanden-MRT, zum anderen das Nachschlagen im Talairach-Daemon (s. 2.3).

#### **2.4.6. „Streuungsbewertung“ der Lokalisationen mittels Kugelradien**

Als Kenngröße für die Streuung der validen Lokalisationen wurde berechnet, welcher Anteil der validen Lokalisationen in imaginären konzentrisch ineinander liegenden Kugeln mit ansteigendem Radius lag. Aus dem Anstieg der hierbei entstehenden Kurven konnte abgelesen werden, um welche Koordinaten die meisten validen Lokalisationen gestreut lagen.

Approximativ wurden die Koordinaten bestimmt, bei denen der Anstieg der Kurve am steilsten war, und die somit am ehesten das Zentrum der Streuung darstellten; auch diese Koordinaten wurden anschließend im Talairach Daemon nachgeschlagen.

## **2.5. Statistik**

Bei den statistischen Tests zur Überprüfung von Signifikanzen wurde der Student'sche T-Test (zweiseitig, heteroskedastisch) verwendet; Werte  $p < 0,05$  galten dabei als signifikant unterschiedlich; Werte  $p < 0,01$  als hoch signifikant;  $p < 0,001$  als höchst signifikant. Das Signifikanzniveau wird im Folgenden mit einer Anzahl von Sternen (\* bis \*\*\*) gekennzeichnet (Sachs, 2003).

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Einzelbeispiel: Proband J

#### 3.1.1. Auswertung des Vertexkanals im EEG

Wie unter 2.4.1 beschrieben, wurden die Minimal- und Maximalamplituden und deren Latenzen im Vertex-Kanal (Cz) bestimmt, der seit Dekaden zur Bestimmung „schmerzrelevanter“ Hirnaktivität herangezogen wird. Für Proband J lag die Latenz für das Cz-Minimum bei 147,5 ms, für das Cz-Maximum bei 265 ms.

#### 3.1.2. Normierung der Daten aus MEG und EEG mit Hilfe des SNR

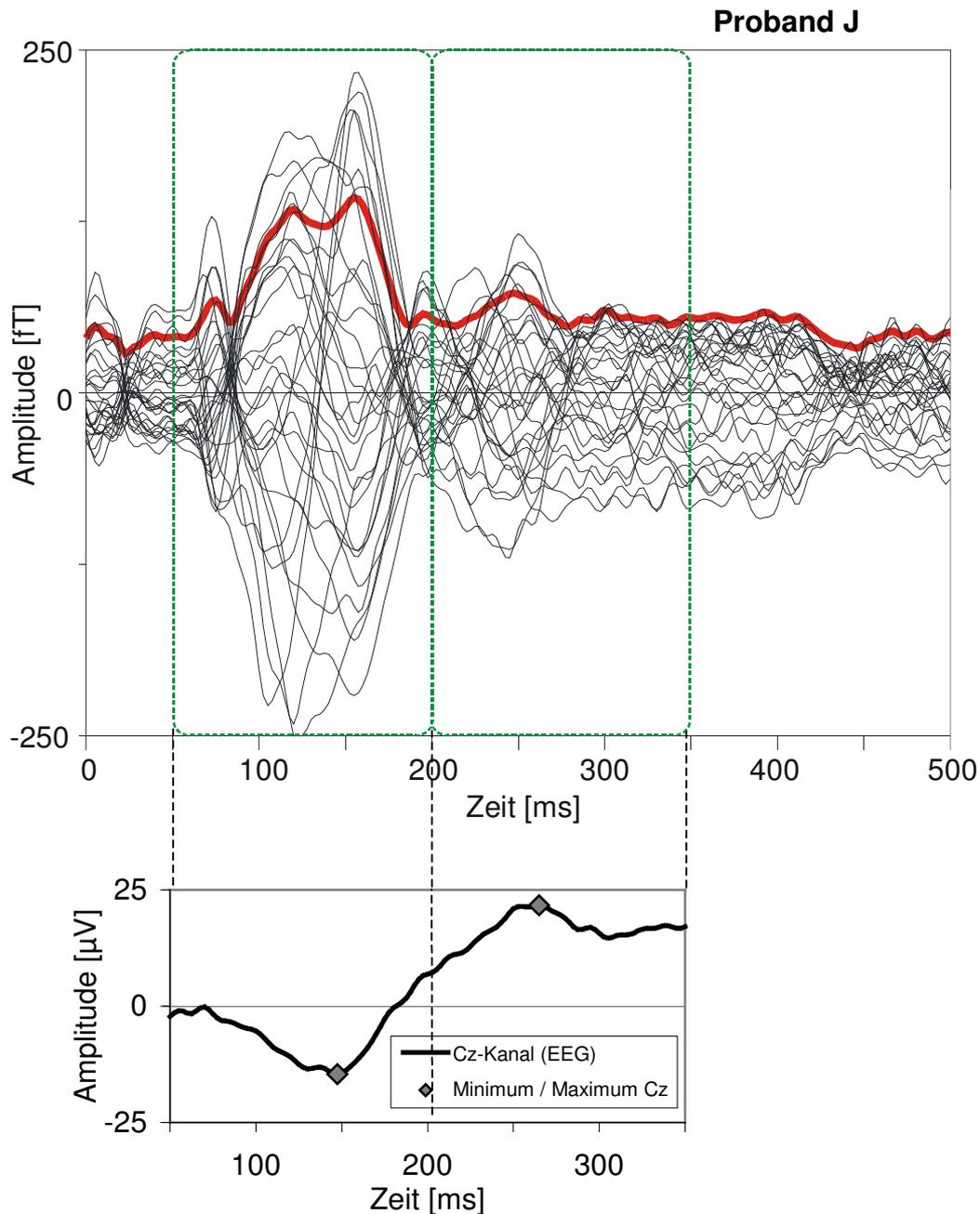
Die aufgezeichneten Messdaten wurden auf den Schwerpunkt der Aktivität hin untersucht. **Abb. 2** und **Abb. 3** zeigen die Messdaten der aufgezeichneten Einzelkanäle und die dazugehörige Mean-Global-Kurve. Im MEG liegt der Schwerpunkt der Aktivität im frühen Zeitbereich (50 ms bis 200 ms), im EEG eher im späten Zeitbereich (200 ms bis 350 ms).

Normiert man dann wie in 2.4.1 beschrieben die Mean-Global-Werte auf das gemittelte SNR, so erhält man vergleichbare Werte für die verschiedenen Messverfahren (**Abb. 4**).

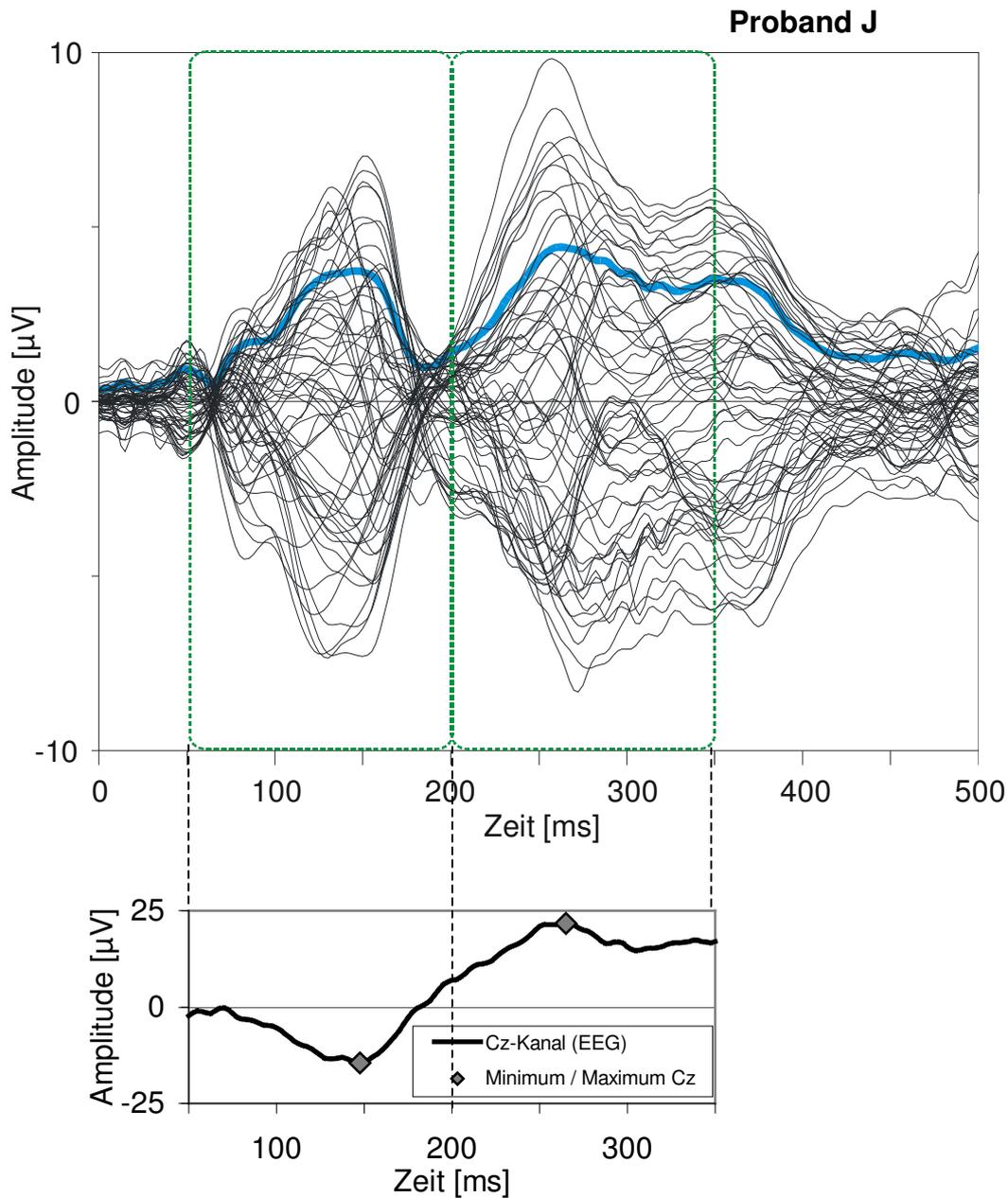
#### 3.1.3. Quotientenbildung früh/spät ( $Q_{F/S}$ ) / Mittelwertbestimmung SNR

Es wurden die Integrale über den jeweiligen Zeitbereichen gebildet und Quotienten aus den Werten für die frühen und späten Zeitbereiche gebildet (s. 2.4.2). Für Proband J lag  $Q_{F/S}$  im MEG bei 2,84, im EEG bei 0,91.

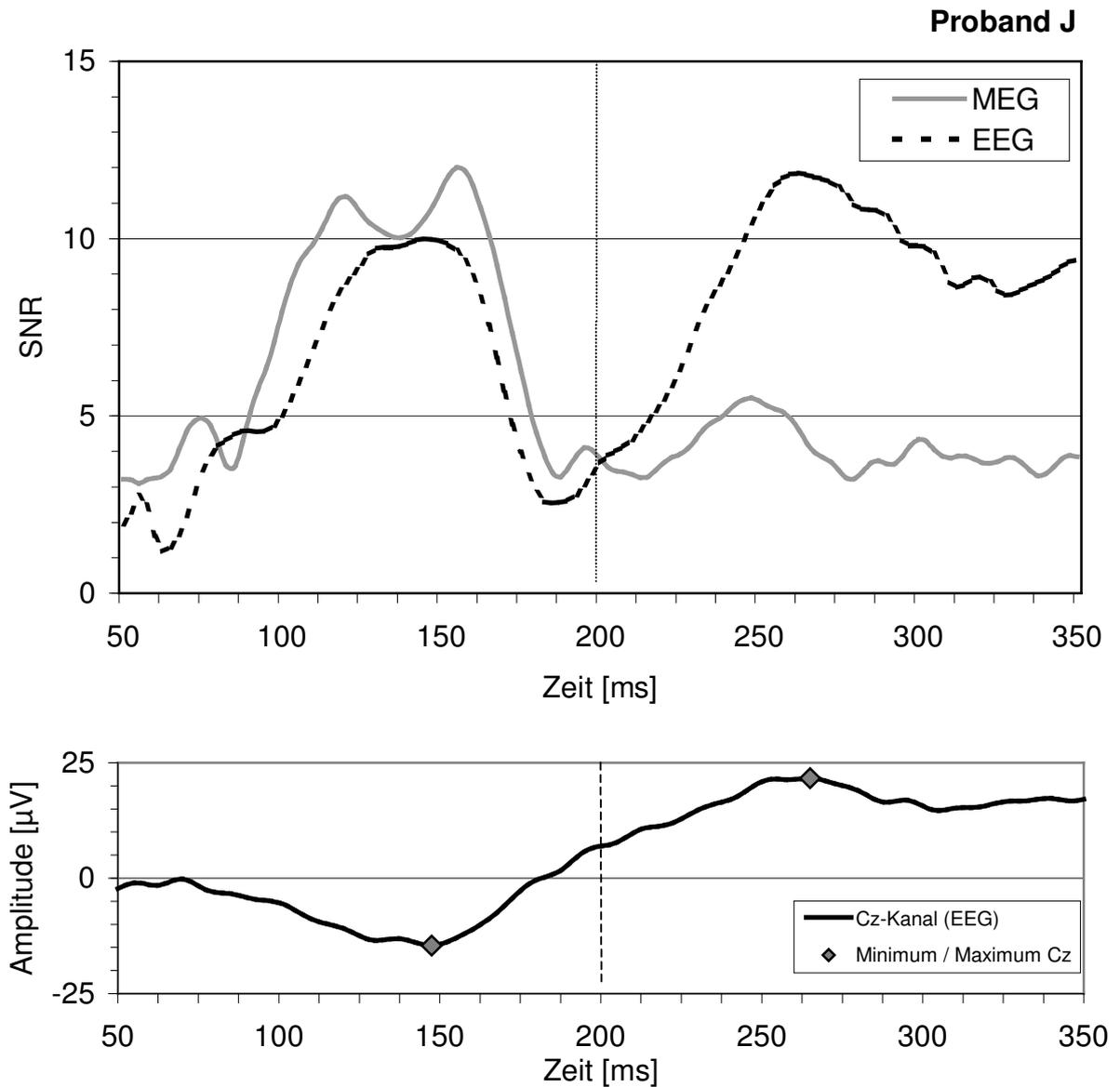
Die mittleren SNR-Werte lagen für das MEG im frühen Zeitbereich bei 7,5 und im späten Zeitbereich bei 4,0. Für das EEG lagen diese Werte bei 5,7 (früh) und 8,9 (spät).

**Abb. 2:** Schwerpunkt des aufgezeichneten Signals im MEG

Oben die Aufzeichnung der MEG-Signale bei Proband J im Zeitbereich von 0 ms bis 500 ms. Darin markiert die zur Auswertung gewählten Zeitbereiche. Hervorgehoben die Mean-Global-Kurve. Dargestellt sind die nach über die Epochen gemittelten Amplituden der einzelnen Kanäle in Femtotesla (fT). Darunter als Referenz die Vertexableitung aus dem EEG (Cz) im Latenzzeitbereich von 50 ms bis 350 ms. Der Schwerpunkt der Aktivität liegt im früheren der beiden ausgewerteten Zeitbereiche.

**Abb. 3:** Schwerpunkt des aufgezeichneten Signals im EEG

Bei den Vielkanal-EEG-Ableitungen liegt der Schwerpunkt mehr im zweiten zur Auswertung ausgewählten Zeitbereich. Aktivität ist jedoch auch im frühen Zeitbereich zu erkennen. Dargestellt sind wieder die Amplituden der über die Epochen gemittelten Einzelkanäle, diesmal in Mikrovolt. Hervorgehoben die Mean-Global-Kurve. Darunter als Referenz die Vertexableitung aus dem EEG (Cz) im Latenzzeitbereich von 50 ms bis 350 ms.

**Abb. 4:** Mean-Global-Werte normiert auf das mittlere SNR

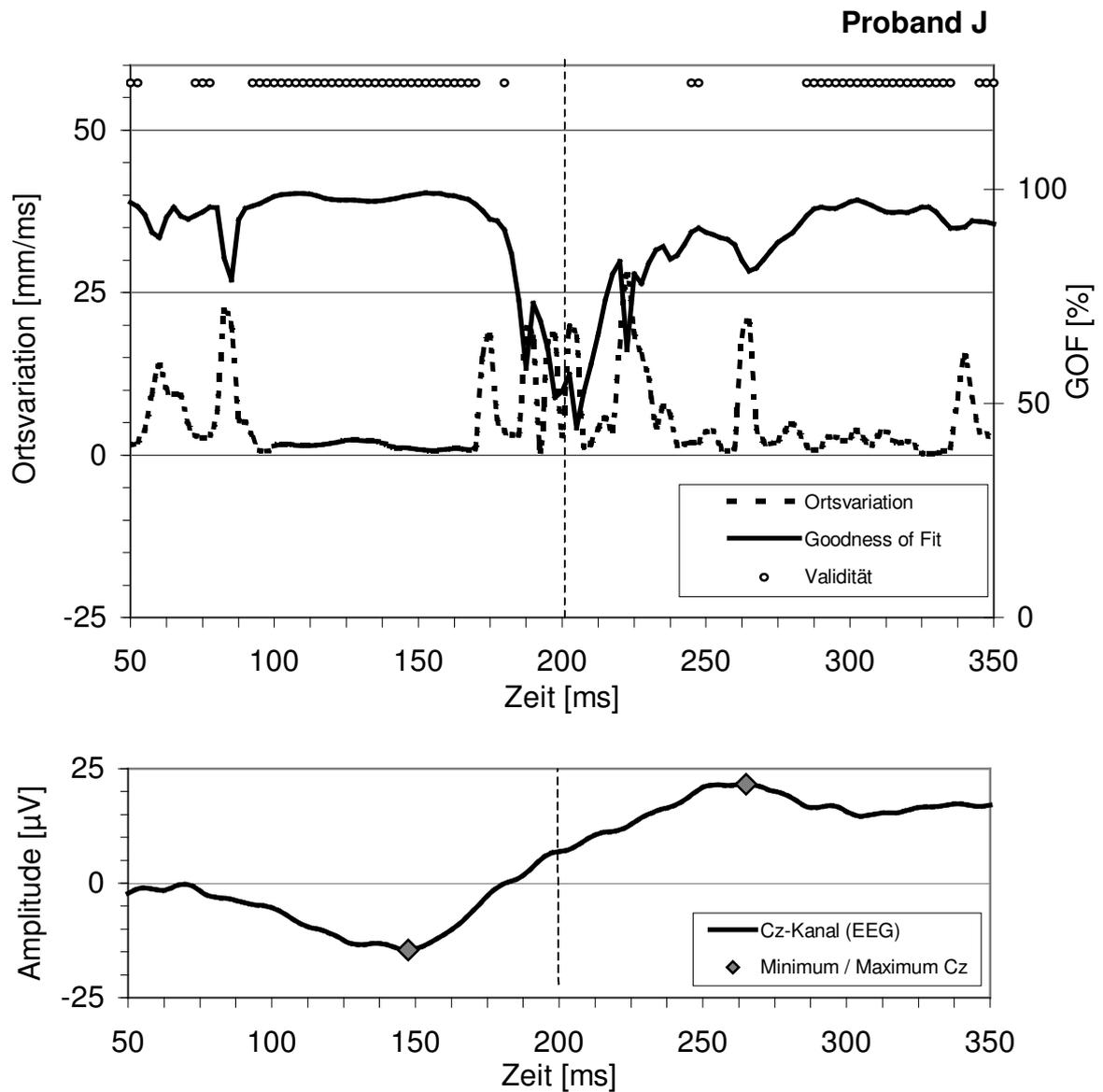
Die Mean-Global Kurven, normiert auf das Rauschen, d. h. als SNR. Durch die Normierung entfallen die Einheiten. Zudem sind die Zahlenwerte in ähnlichen Wertebereichen, so dass ein Vergleich besser möglich ist. Es zeigt sich deutlich der Schwerpunkt im frühen Zeitbereich im MEG (hell) und die Betonung des späten Zeitbereichs im EEG (dunkel gestrichelt). Darunter als Referenz die Vertexableitung aus dem EEG (Cz).

### 3.1.4. Berechnung des Dipolmodells und Bestimmung der Validität des Modells

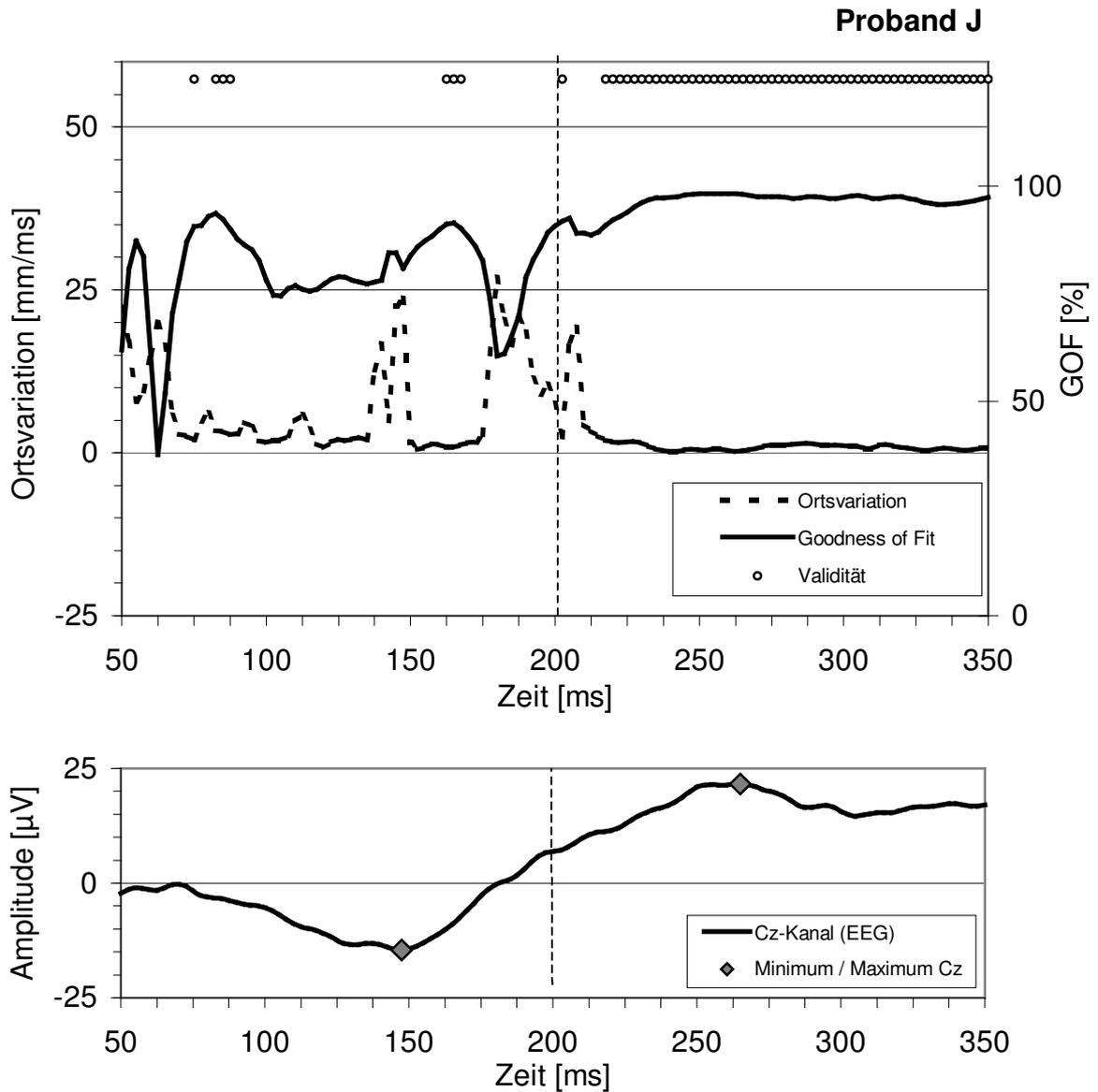
Nach der Berechnung des Dipolmodells wurde eine Analyse der Validität der lokalisierten Aktivität nach den in 2.4.5 definierten Validitätskriterien durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass für das MEG im frühen, für das EEG im späten Zeitbereich valide Ergebnisse auftraten (s. **Abb. 5** und **Abb. 6**). Um eine Quantifizierung der Validität zu ermöglichen, wurde der prozentuale Anteil valider Lokalisationen am jeweiligen Gesamtzeitbereich errechnet. Bei Proband J waren im MEG im frühen Zeitbereich 63 % der Messzeitpunkte (38 von 60) stabil, im späten 43 % (26 von 60). Im EEG waren es 12 % (7 von 60) im frühen und 92 % im späten Zeitbereich (55 von 60).

Es wurde weiter geprüft, ob im Zeitbereich um die Extrema des Cz-Kanals (s. 2.4.1) eine valide Lokalisation erreicht wird. Bei Proband J zeigte sich im Zeitbereich des Cz-Minimums (148 ms) eine valide Lokalisation im MEG, im Zeitbereich des Maximums (265 ms) hingegen eine valide Lokalisation im EEG.

Zur Orientierung wurden im frühen Zeitbereich für das EEG auch Berechnungen mit 2 freien Quellen durchgeführt, um mögliche bilaterale Koaktivierungen zu erkennen, wie sie für SII bekannt sind. Hierbei ergaben sich jedoch keine plausiblen Lösungen; vielmehr lag die GOF deutlich niedriger als bei dem Ein-Dipol-Modell; außerdem lagen die Lokalisationen der beiden Dipole nicht, wie zu erwarten, in unterschiedlichen Hemisphären sondern z. B. frontal und occipital gegeneinander versetzt. Dieser Weg der Auswertung wurde daher in der weiteren Arbeit nicht weiter verfolgt.

**Abb. 5: Validität im MEG**

Validitätsanalyse des mit den MEG-Messdaten berechneten Modells. Die Punkte am oberen Bildrand markieren Zeitbereiche, die nach den in 2.4.5 beschriebenen Kriterien als valide betrachtet werden, darunter die Ortsvariation des Dipols in Millimetern (gestrichelt) sowie die GOF in Prozent (durchgezogen). Darunter als Referenz der Cz-Kanal aus dem EEG mit Minimal- und Maximalamplitude.

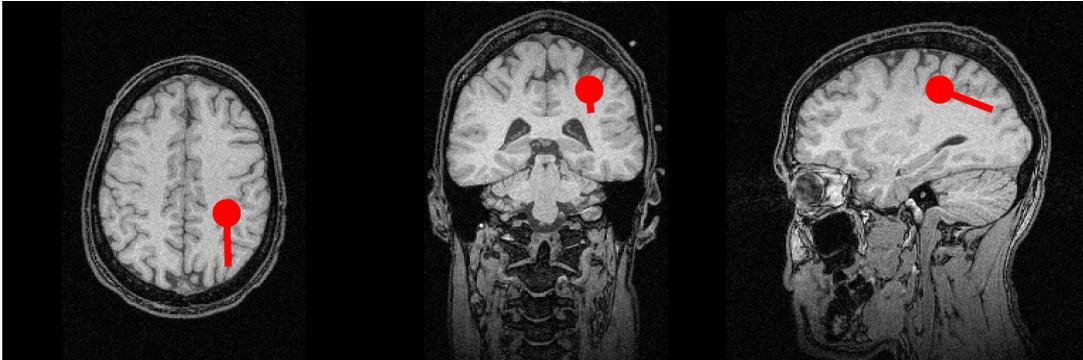
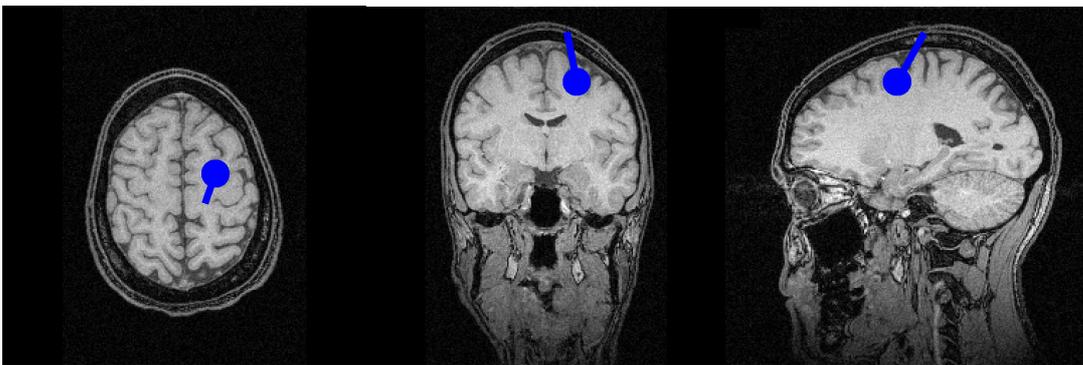
**Abb. 6: Validität im EEG**

Validitätsanalyse des mit den EEG-Messdaten berechneten Modells. Die Punkte am oberen Bildrand markieren Zeitbereiche, die nach den in 2.4.5 beschriebenen Kriterien als valide betrachtet werden, darunter die Ortsvariation des Dipols in Millimetern (gestrichelt) sowie die GOF in Prozent (durchgezogen). Darunter als Referenz der Cz-Kanal aus dem EEG mit Minimal- und Maximalamplitude.

### 3.1.5. Lokalisation der berechneten Quellen

Im EEG ergab sich zum Zeitpunkt der Positivität (265 ms) in Cz eine valide Lokalisation. Im MEG konnte zum Zeitpunkt der Negativität (148 ms) in Cz eine valide Lokalisation bestimmt werden. Die Lokalisationen im EEG zum Zeitpunkt der Negativität sowie im MEG zum Zeitpunkt der Positivität erfüllten die in 2.4.5 definierten Validitätskriterien nicht.

In **Abb. 7** sind die valide Lokalisationen zum Zeitpunkt der Positivität im MEG sowie zum Zeitpunkt der Negativität im EEG in die individuelle Probandenanatomie eingebildet. Die MEG-Lokalisation konnte mit Hilfe des Talairach Daemons in etwa Brodmann Area 3 (SI) zugeordnet werden und zeigte tangential zur Kopfoberfläche Ausrichtung nach occipital. Die EEG-Lokalisation lag zwischen Thalamus und Gyrus cinguli und zeigte eine radiäre Ausrichtung in Richtung der Vertexableitung. Die Koordinaten der jeweils lokalisierten Quelle sind in **Tab. II** wiedergegeben.

**Abb. 7: Lokalisationen für Proband J****a) Lokalisation bei 148 ms im MEG (Proband J)****b) Lokalisation bei 253 ms im EEG (Proband J)**

Dargestellt sind jeweils die sagittalen, koronaren und axialen Schichten, in welche die jeweilige Dipollokalisation eingeblendet ist. Die Fahne an der Kugel gibt die Ausrichtung des Dipols wieder, wobei die Länge durch unterschiedliche Projektion in die drei Ebenen variiert.

**Tab. II: Lokalisation der Signalquelle im Talairach-System****Proband J**

| Koordinaten<br>[mm] |    |     |    | Talairach               |                     |                        |                    |         |
|---------------------|----|-----|----|-------------------------|---------------------|------------------------|--------------------|---------|
| MEG                 | x  | y   | z  | Stufe 1                 | Stufe 2             | Stufe 3                | Stufe 4            | Stufe 5 |
| früh                | 40 | -29 | 50 | Rechte<br>Hemisphäre    | Parietal-<br>lappen | Gyrus<br>postcentralis | Weißer<br>Substanz | *       |
| spät                | 16 | -53 | 55 | Rechte<br>Hemisphäre    | Parietal-<br>lappen | Precuneus              | Weißer<br>Substanz | *       |
| Koordinaten<br>[mm] |    |     |    | Talairach               |                     |                        |                    |         |
| EEG                 | x  | y   | z  | Stufe 1                 | Stufe 2             | Stufe 3                | Stufe 4            | Stufe 5 |
| früh                | -1 | -27 | 25 | Interhemi-<br>sphäriell | Sublobar            | Extranucleär           | Weißer<br>Substanz | *       |
| spät                | 3  | -19 | 14 | Rechte<br>Hemisphäre    | Sublobar            | Extranucleär           | Weißer<br>Substanz | *       |

Die als nicht valide bewerteten Lokalisationen sind hier der Vollständigkeit halber dargestellt, allerdings grau schattiert. Zusätzlich zu den Koordinaten auch die Ergebnisse, die der Talairach Daemon dazu liefert. Zur Verdeutlichung sind in **Abb. 7** die Lokalisationen in die entsprechenden Schichten des individuellen MRT eingeblendet; nur die beiden validen Lokalisationen werden abgebildet.

Ein Stern (\*) in der letzten Spalte bedeutet hierbei, dass eine Zuordnung zu grauer Substanz nicht möglich war.

## 3.2. Ergebnisse der Gesamtgruppe

### 3.2.1. Mittleres Signal-Rausch-Verhältnis

Wie unter 2.4.4 beschrieben wurden die Mittelwerte für die SNR-Kurven im frühen und im späten Zeitbereich berechnet. Die Ergebnisse sind in **Tab. III** und **Abb. 8** aufgeführt. Es zeigen sich starke Signale mit einem SNR von 4 bis 8; besonders gut sind diese Werte für den frühen Zeitbereich des MEG und den späten Zeitbereich des EEG; die Werte sind hier jeweils statistisch signifikant höher als im jeweils anderen Zeitbereich.

### 3.2.2. Quotientenbildung der Integrale früh/spät ( $Q_{F/S}$ )

**Tab. IV** zeigt die Ergebnisse der übrigen Probanden für die Analyse des Schwerpunkts der Aktivität. Auch hier wird deutlich, dass im MEG der Hauptteil an Aktivität im frühen Zeitbereich aufgezeichnet wird; der Mittelwert von  $Q_{F/S}$  liegt hier bei 1,80.

Im EEG hingegen ist eine Aktivierung in beiden Zeitbereichen zu registrieren; jedoch mit Betonung im späten Zeitbereich.  $Q_{F/S}$  liegt hier im Mittel bei 0,75.

Dabei ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten der Quotienten für MEG und EEG ( $p \ll 0,001$ , \*\*\*). Zudem waren beide Faktoren signifikant von 1 verschieden ( $p \ll 0,001$ , \*\*\*), so dass für beide Verfahren ein Zeitbereich mit einem größeren Signalanteil ermittelt werden konnte.

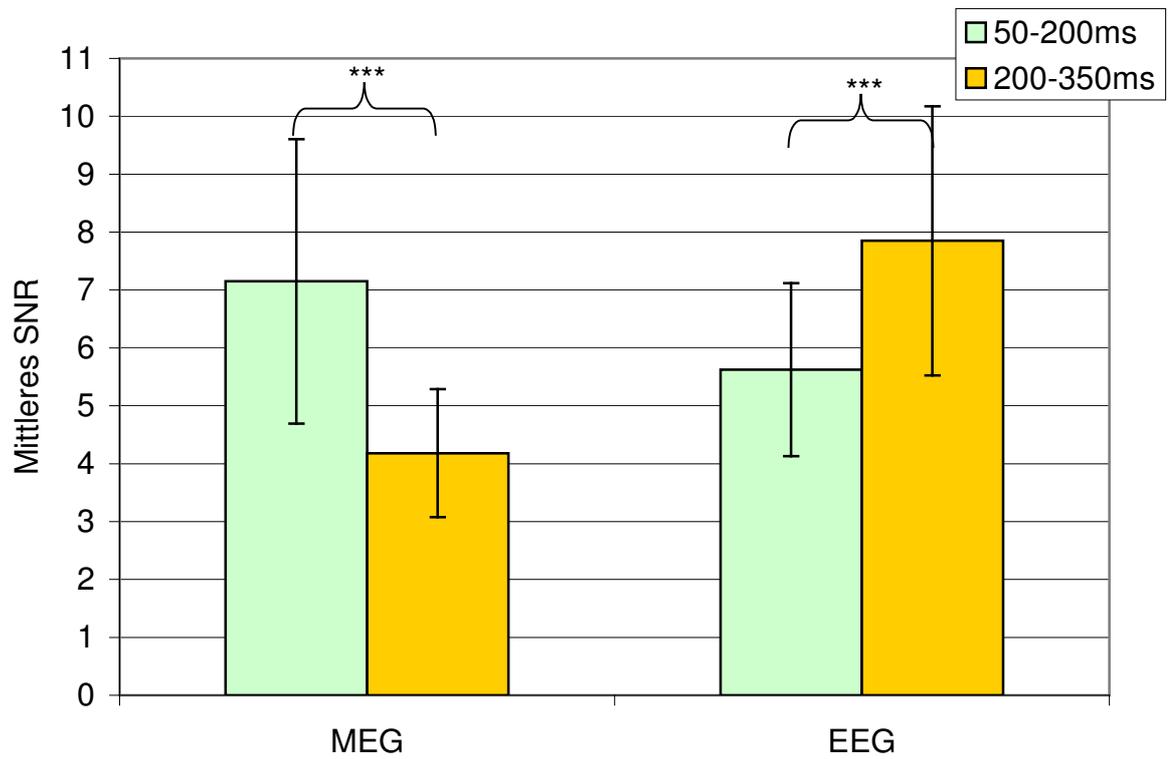
### 3.2.3. Auswertung des Einzelkanals Cz

Wie unter 2.4.1 beschrieben wurden die Minimal- und Maximalamplituden und deren Latenzen im Cz-Kanal bestimmt. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in **Tab. V** dargestellt.

**Tab. III: Mittelwerte der SNR-Kurven**

| Proband            | MEG       |            | EEG       |            |
|--------------------|-----------|------------|-----------|------------|
|                    | 50-200 ms | 200-350 ms | 50-200 ms | 200-350 ms |
| A                  | 5,44      | 5,64       | 8,16      | 11,07      |
| B                  | 12,99     | 5,64       | 6,01      | 6,79       |
| C                  | 6,07      | 4,26       | 7,48      | 12,27      |
| D                  | 12,33     | 4,38       | 6,40      | 10,12      |
| E                  | 7,86      | 3,13       | 4,67      | 6,07       |
| F                  | 9,04      | 3,66       | 4,54      | 6,32       |
| G                  | 4,44      | 1,77       | 2,38      | 3,92       |
| H                  | 5,77      | 4,54       | 6,25      | 7,50       |
| I                  | 5,72      | 3,62       | 6,40      | 5,82       |
| J                  | 7,46      | 4,02       | 5,72      | 8,87       |
| K                  | 5,51      | 2,75       | 3,63      | 4,51       |
| L                  | 7,82      | 5,27       | 5,08      | 7,88       |
| M                  | 4,88      | 4,01       | 7,43      | 11,53      |
| N                  | 4,22      | 4,71       | 4,67      | 6,56       |
| O                  | 5,50      | 2,76       | 4,85      | 7,00       |
| P                  | 8,24      | 5,44       | 7,46      | 9,40       |
| Q                  | 8,25      | 5,47       | 4,51      | 7,81       |
| Mittelwert         | 7,15      | 4,18       | 5,63      | 7,85       |
| Standardabweichung | 2,46      | 1,11       | 1,49      | 2,32       |

Mittelwerte der SNR-Werte in den jeweiligen Zeitabschnitten. Dazu Mittelwerte und Standardabweichungen bei Mittelung über alle Probanden.

**Abb. 8: SNR-Mittelwerte**

Mittelwerte des SNR über den jeweiligen Zeitraum. Signifikante Unterschiede sind mit einer geschweiften Klammer gekennzeichnet.

**Tab. IV: Quotienten der Integrale der Signalanteile früh / spät**

| <b>Proband</b>     | <b>MEG</b> | <b>EEG</b> |
|--------------------|------------|------------|
| A                  | 0,98       | 0,75       |
| B                  | 2,41       | 0,91       |
| C                  | 1,46       | 0,63       |
| D                  | 2,82       | 0,65       |
| E                  | 2,54       | 0,78       |
| F                  | 2,48       | 0,72       |
| G                  | 2,54       | 0,61       |
| H                  | 1,28       | 0,84       |
| I                  | 1,60       | 1,13       |
| J                  | 1,87       | 0,65       |
| K                  | 2,03       | 0,83       |
| L                  | 1,52       | 0,66       |
| M                  | 1,25       | 0,66       |
| N                  | 0,91       | 0,72       |
| O                  | 2,09       | 0,72       |
| P                  | 1,56       | 0,80       |
| Q                  | 1,56       | 0,60       |
| Mittelwert         | 1,82       | 0,74       |
| Standardabweichung | 0,57       | 0,13       |

Dargestellt sind die Quotienten der Signalanteile von frühem zu spätem Zeitbereich. Werte größer 1 weisen auf einen Schwerpunkt der Aktivität im frühen, kleiner 1 auf einen Schwerpunkt im späten Zeitbereich hin.

**Tab. V:** Auswertung des Vertex-Kanals (Cz)

| <b>Proband</b>     | <b>Latenz<br/>Minimum<br/>[ms]</b> | <b>Latenz<br/>Maximum<br/>[ms]</b> |
|--------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| A                  | 117,5                              | 310,0                              |
| B                  | 152,5                              | 252,5                              |
| C                  | 127,5                              | 265,0                              |
| D                  | 142,5                              | 275,0                              |
| E                  | 150,0                              | 250,0                              |
| F                  | 165,0                              | 302,5                              |
| G                  | 152,5                              | 292,5                              |
| H                  | 167,5                              | 305,0                              |
| I                  | 112,5                              | 200,0                              |
| J                  | 147,5                              | 265,0                              |
| K                  | 110,0                              | 222,5                              |
| L                  | 145,0                              | 200,0                              |
| M                  | 135,0                              | 270,0                              |
| N                  | 107,5                              | 217,5                              |
| O                  | 135,0                              | 285,0                              |
| P                  | 155,0                              | 247,5                              |
| Q                  | 162,5                              | 277,5                              |
| Mittelwert         | 140,3                              | 261,0                              |
| Standardabweichung | 18,8                               | 33,8                               |

Dargestellt sind die Latenzen der Minimal- bzw. Maximalamplituden aus der Verte-  
xableitung (Cz) im Zeitbereich 50 ms bis 350 ms.

### 3.2.4. Berechnung des Dipolmodells und Bestimmung der Validität des Modells

Nach der Berechnung des Dipolmodells wurde wie in 2.4.5 beschrieben eine Bestimmung der validen Anteile durchgeführt. Dabei lagen die Mittelwerte für das MEG bei 42 % und 27 %, für das EEG bei 22 % und 74 %. Die Werte für die einzelnen Probanden sind in **Tab. VI** aufgeführt. Auch hier bestätigt sich, dass der Hauptteil auswertbarer Aktivität im MEG im frühen Zeitbereich liegt; im EEG eher im späten Zeitbereich.

**Abb. 9** zeigt die Unterschiede der Mittelwerte der stabilen Anteile von EEG und MEG in beiden Zeitbereichen.

### 3.2.5. Überprüfung der Eignung der Cz-Extrema als Lokalisationszeitgeber

Es wurde nach den in 2.4.5 beschriebenen Methoden eine Lokalisation der Quellen für die Zeitpunkte des jeweiligen Minimums und Maximums im Cz-Kanal durchgeführt.

Für das MEG ergibt sich im frühen Zeitbereich der Auswertung in 8 von 17 Fällen eine valide Lokalisation; im späten Zeitbereich sind es 7 von 17. Im EEG sind es im frühen Zeitbereich nur 3 von 17 Probanden mit einer validen Lokalisation. Der späte Zeitbereich des EEG erscheint verlässlicher; hier sind es 15 von 17 Probanden.

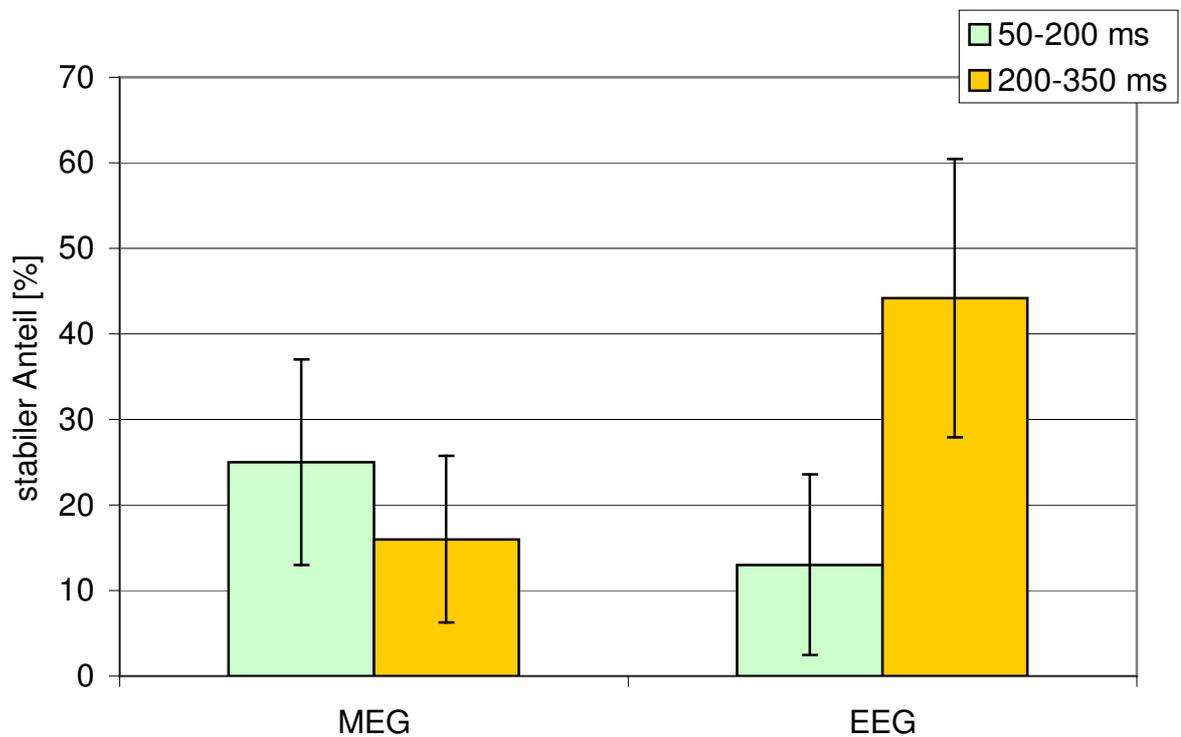
Die Ergebnisse sind in **Tab. VII** und **Tab. VIII** als Talairach-Koordinaten aufgeführt.

Für das MEG ergab sich im frühen Zeitbereich als Mittelwert der validen Lokalisationen eine Zuordnung zur Brodmann Area 24 (anteriorer Gyrus cinguli); im EEG lag die gemittelte Lokalisation ebenfalls in Area 24. Im späten Zeitbereich zeigte das MEG eine gemittelte Lokalisation in Brodmann Area 13 (Insula), im EEG hingegen in Brodmann Area 23 (posteriorer Gyrus cinguli). Angesichts der insgesamt geringen Anzahlen der validen Lokalisationen beim Maximum für das MEG und insbesondere beim Minimum des EEG sind die Mittelwerte der Koordinaten hier als fraglich zu bewerten.

**Tab. VI: Vergleich der validen Anteile an Lokalisationen MEG / EEG; früh / spät**

| Proband            | MEG              | MEG               | EEG              | EEG               |
|--------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
|                    | 50-200 ms<br>[%] | 200-350 ms<br>[%] | 50-200 ms<br>[%] | 200-350 ms<br>[%] |
| A                  | 15               | 53                | 15               | 100               |
| B                  | 63               | 47                | 30               | 100               |
| C                  | 5                | 35                | 47               | 100               |
| D                  | 70               | 33                | 8                | 63                |
| E                  | 67               | 0                 | 17               | 98                |
| F                  | 47               | 0                 | 13               | 20                |
| G                  | 62               | 0                 | 0                | 67                |
| H                  | 35               | 33                | 42               | 83                |
| I                  | 20               | 30                | 7                | 0                 |
| J                  | 63               | 43                | 12               | 92                |
| K                  | 48               | 22                | 15               | 58                |
| L                  | 57               | 38                | 20               | 65                |
| M                  | 37               | 12                | 28               | 78                |
| N                  | 8                | 32                | 8                | 87                |
| O                  | 38               | 12                | 37               | 68                |
| P                  | 38               | 38                | 68               | 80                |
| Q                  | 35               | 25                | 2                | 92                |
| Mittelwert         | 42               | 27                | 22               | 74                |
| Standardabweichung | 20               | 16                | 18               | 27                |

Prozentualer Anteil der Messzeitpunkte mit valider Lokalisation am jeweiligen Zeitbereich nach den in 2.4.5 beschriebenen Kriterien. Jeder Zeitbereich von 150 ms besteht aus 60 Messzeitpunkten.

**Abb. 9: Dipol-Lokalisationen in MEG und EEG**

Mittelwerte der prozentualen Anteile valider Zeitpunkte. Dabei zeigen sich für das frühe MEG und vor allem für das spätere EEG die höheren Anteile. Dies entspricht der Aktivitätsschwerpunktverteilung der Signal-Rausch-Verhältnisse; ein höheres SNR bedeutet bessere Voraussetzungen für valide Lokalisationen.

**Tab. VII: Valide Lokalisationen zum Zeitpunkt des Minimums im Cz-Kanal**

| Proband            | Latenz Minimum<br>[ms] | MEG       |           |           | EEG       |           |           |
|--------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                    |                        | x<br>[mm] | y<br>[mm] | z<br>[mm] | x<br>[mm] | y<br>[mm] | z<br>[mm] |
| A                  | 117,5                  | 32,7      | -65,3     | -13,6     | 1,3       | 22,4      | 51,4      |
| B                  | 152,5                  | -16,9     | 6,5       | 0,7       | -8,4      | -22,5     | 23,9      |
| C                  | 127,5                  | 16,9      | -12,6     | 59,9      | 3,0       | -10,6     | 53,4      |
| D                  | 142,5                  | 36,6      | -21,8     | 47,5      | 29,0      | 11,2      | 25,6      |
| E                  | 150,0                  | 38,1      | -18,2     | 55,1      | 3,1       | -17,4     | 51,8      |
| F                  | 165,0                  | 49,1      | -21,1     | 18,7      | 8,4       | -34,7     | 48,5      |
| G                  | 152,5                  | 38,5      | -18,7     | 53,8      | -3,1      | -3,5      | 37,7      |
| H                  | 167,5                  | 19,0      | -33,2     | 26,7      | -6,8      | -7,2      | 16,0      |
| I                  | 112,5                  | 37,1      | -41,7     | 36,8      | -4,9      | 12,9      | 40,5      |
| J                  | 147,5                  | 40,2      | -29,4     | 49,9      | -1,0      | -26,9     | 25,0      |
| K                  | 110,0                  | -35,8     | -16,4     | 66,1      | 37,8      | 16,0      | 27,3      |
| L                  | 145,0                  | 19,7      | -38,5     | 29,6      | -1,0      | -55,8     | 39,4      |
| M                  | 135,0                  | 23,7      | -28,7     | 46,8      | 2,3       | -11,9     | 33,8      |
| N                  | 107,5                  | 49,9      | 9,2       | 53,5      | 7,6       | -2,1      | 44,7      |
| O                  | 135,0                  | 8,6       | -84,3     | 34,6      | 19,5      | -62,7     | 62,6      |
| P                  | 155,0                  | 27,8      | -24,5     | 24,7      | -2,5      | -15,1     | 38,5      |
| Q                  | 162,5                  | 9,4       | 16,5      | 49,3      | -11,0     | 3,4       | 3,8       |
| Mittel             | 140,3                  | 19,9      | -12,8     | 42,6      | 0,9       | -12,5     | 41,9      |
| Standardabweichung | 18,84                  | 29,1      | 14,7      | 20,2      | 2,4       | 1,9       | 8,3       |

Die nicht als valide bewerteten Lokalisationen sind grau schattiert dargestellt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich nur auf valide Lokalisationen.

**Tab. VIII: Valide Lokalisationen zum Zeitpunkt des Maximums im Cz-Kanal**

| Proband            | Latenz Maximum<br>[ms] | MEG       |           |           | EEG       |           |           |
|--------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                    |                        | x<br>[mm] | y<br>[mm] | z<br>[mm] | x<br>[mm] | y<br>[mm] | z<br>[mm] |
| A                  | 310,0                  | 14,6      | -26,8     | 32,0      | 0,6       | -7,5      | 19,5      |
| B                  | 252,5                  | -11,4     | -27,0     | 63,2      | -2,9      | -12,1     | 31,0      |
| C                  | 265,0                  | 21,5      | -35,8     | 42,8      | -1,4      | -15,5     | 35,1      |
| D                  | 275,0                  | 0,2       | -26,4     | 2,6       | 2,7       | -2,1      | 25,1      |
| E                  | 250,0                  | 15,0      | -18,8     | 29,0      | 14,1      | -26,1     | 55,0      |
| F                  | 302,5                  | 55,0      | -30,4     | -1,7      | -11,4     | -2,4      | 15,1      |
| G                  | 292,5                  | 59,3      | -28,3     | 31,3      | 4,2       | -35,2     | 19,4      |
| H                  | 305,0                  | 53,0      | -29,6     | 20,1      | -2,1      | -1,2      | 22,4      |
| I                  | 200,0                  | 65,2      | -41,4     | -14,9     | -4,2      | -22,2     | 43,5      |
| J                  | 265,0                  | 15,6      | -53,2     | 54,6      | -3,3      | -19,3     | 14,1      |
| K                  | 222,5                  | 36,2      | -23,5     | 70,7      | -5,2      | -38,4     | 21,5      |
| L                  | 200,0                  | 47,8      | -48,4     | 6,6       | 0,4       | -35,4     | 22,6      |
| M                  | 270,0                  | 36,2      | -25,2     | 67,5      | 0,2       | -20,5     | 23,8      |
| N                  | 217,5                  | 27,4      | 15,4      | 8,6       | 4,0       | -23,3     | 25,3      |
| O                  | 285,0                  | 43,4      | -35,9     | 26,9      | -5,3      | -11,2     | 40,1      |
| P                  | 247,5                  | 57,9      | -27,8     | 50,4      | -4,0      | -9,7      | 32,9      |
| Q                  | 277,5                  | 42,5      | -8,2      | 32,7      | -4,2      | -24,6     | 27,6      |
| Mittel             | 261,0                  | 37,7      | -13,9     | 20,5      | -1,2      | -17,4     | 27,0      |
| Standardabweichung | 33,78                  | 11,1      | 23,6      | 10,0      | 5,5       | 12,0      | 10,3      |

Die nicht als valide bewerteten Lokalisationen sind grau schattiert dargestellt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich nur auf valide Lokalisationen.

### 3.2.6. Valide Lokalisationen in den jeweiligen Zeitbereichen

Um die Vielzahl der Informationen aus den Lokalisationsberechnungen leichter zugänglich zu machen, wurden diese visuell aufbereitet, indem alle Lokalisationen aus einem Zeitbereich in ein „Phantommodell“ (Collins et al., 1998) eines Kopfes eingeblendet wurden. Hierbei wurden die MEG-Daten aus dem frühen und die EEG-Daten aus dem späten Zeitbereich jeweils zusammen in allen drei anatomischen Achsen dargestellt (**Abb. 10**).

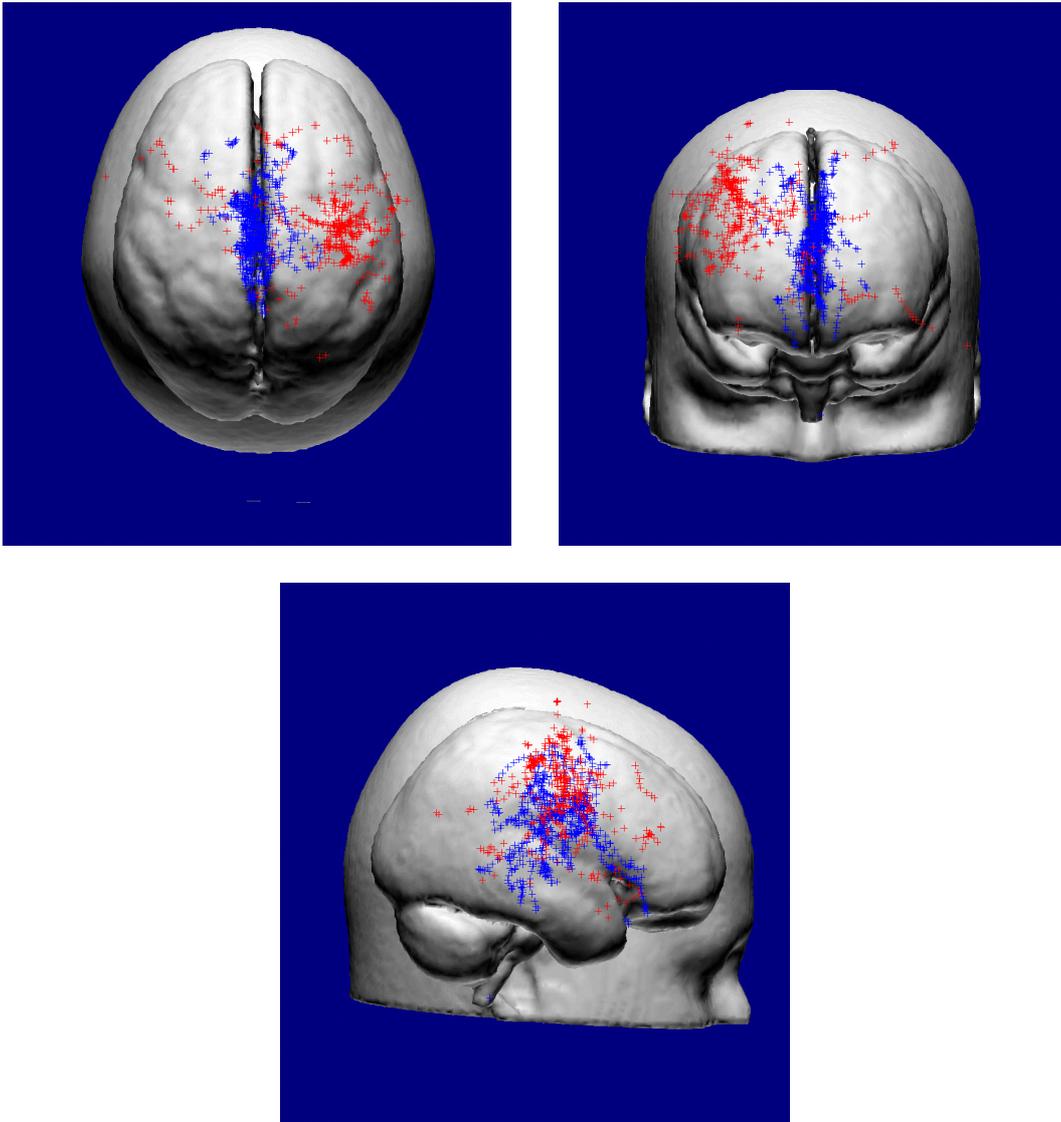
Dabei ergibt sich im MEG im frühen Zeitbereich eine Häufung von Lokalisation rechts frontotemporal im Bereich des Sulcus centralis in Bezug zu den Arealen von SI und SII. Im EEG zeigt sich eine deutliche Häufung von Lokalisationen im Bereich des Corpus callosum, des Thalamus und des Gyrus cinguli.

### 3.2.7. „Streuungsbewertung“ mittels Kugelradien

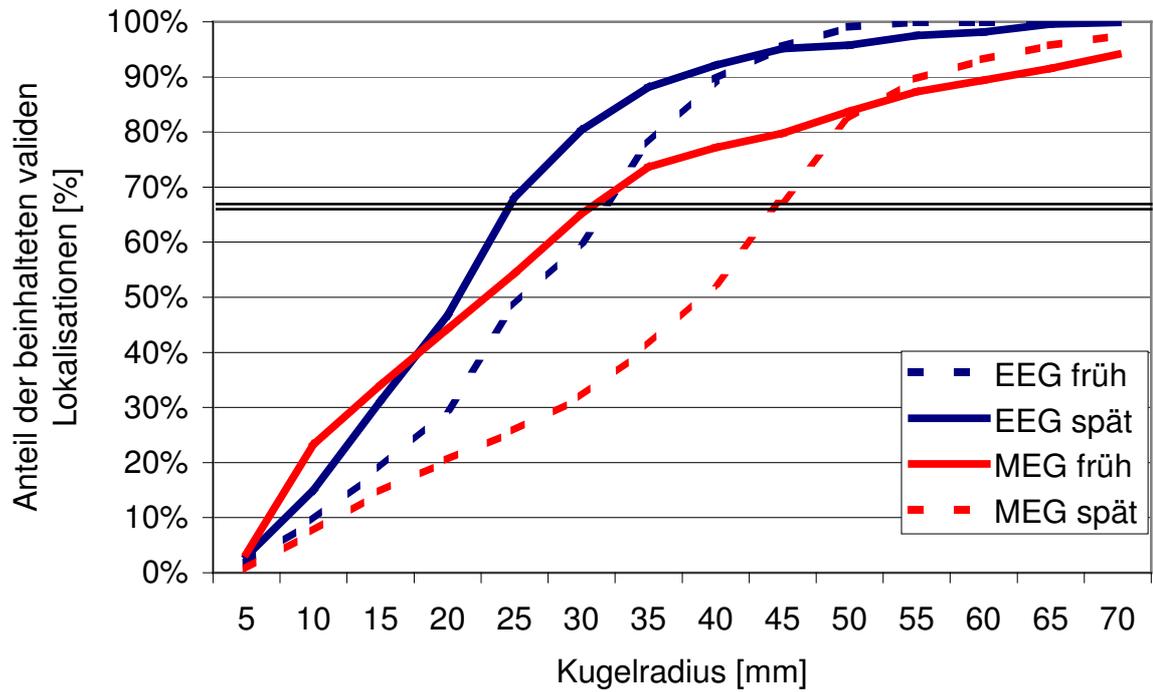
Wie in 2.4.6 beschrieben, wurde der Anteil der in einer Kugel mit ansteigendem Radius enthaltenen Lokalisationen berechnet. Dabei wurde wiederum zwischen dem frühen und dem späten Zeitbereich wie auch zwischen MEG und EEG unterschieden. Es wurden approximativ die Koordinaten desjenigen Kugelmittelpunkts ermittelt, die den steilsten Kurvenanstieg ergaben und deren Lokalisationen im Talairach Daemon nachgeschlagen. Der Kurvenverlauf nach Abschluss der Annäherung ist in **Abb. 11**, die zugehörigen Koordinaten im Talairach-System in **Tab. IX** wiedergegeben.

Für das MEG lagen im frühen Zeitbereich 67 % der validen Lokalisationen innerhalb einer Kugel mit 30 mm Radius, im späten Zeitbereich waren 44 mm Kugelradius. Im frühen EEG-Bereich waren es 32 mm, im späten 25 mm. Dies zeigt, dass die größte Streuung im späten Latenzbereich des MEG vorliegt, die geringste Streuung hingegen im späten Latenzbereich des EEG. Das frühe MEG zeigt eine etwas geringere Streuung als das frühe EEG.

**Abb. 10: Valide Lokalisationen im Phantom-Kopf-Modell**



Darstellung aller validen Lokalisationen des frühen MEG-Latenzbereichs (50 ms bis 200 ms, rot) und des späten EEG-Latenzbereichs (200 ms bis 350 ms, blau) im Phantom-Kopfmodell. Es zeigt sich im MEG eine Häufung von Lokalisationen um die erwartete Lokalisation um SI und SII mit einzelnen Ausreißern. Für das EEG zeigt sich eine Häufung interhemisphäriell im Bereich des Gyrus cinguli, des Corpus callosum sowie des Thalamus.

**Abb. 11: Kugelmittelpunkte mit steilstem Kurvenanstieg**

Dargestellt sind hier die Endergebnisse der Approximation der Kugelmittelpunkte nach Erreichen des steilstmöglichen Kurvenanstieg.

**Tab. IX: Koordinaten der Kugelmittelpunkte mit steilstem Kurvenanstieg**

| <b>Modalität</b> | <b>x [mm]</b> | <b>y [mm]</b> | <b>z [mm]</b> | <b>Lokalisation nach Talairach Daemon</b> |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---|
| MEG früh         | 38            | -24           | 49            | Gyrus postzentralis $\approx$ SI (BA3)    |
| EEG früh         | 22            | -8            | 48            | Gyrus präzentralis (BA6)                  |
| MEG spät         | 7             | -31           | 9             | Corpus Callosum                           |
| EEG spät         | 1             | -26           | 24            | Posteriorer Gyrus Cinguli (BA23)          |

Die Ergebnisse der Approximation für die jeweiligen Zeitbereiche und Verfahren. Koordinaten im Talairach-System; zudem Ergebnisse der Talairach-Daemon-Abfrage.

## 4. Diskussion

### 4.1. Interpretation der eigenen Ergebnisse

Nach den Ergebnissen dieser Arbeit eignet sich das Magnetenzephalogramm (MEG) insbesondere für die Auswertung im frühen Zeitbereich (50 ms bis 200 ms), hier ist das mittlere Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR) mit 7,15 signifikant höher als im späten Zeitbereich (200 ms bis 350 ms) mit einem Mittelwert von 4,18. Demgegenüber eignet sich das Elektroenzephalogramm (EEG) grundsätzlich für beide untersuchten Zeitabschnitte, jedoch für den späteren Latenzbereich (200 ms bis 350 ms) besonders gut, wo der SNR-Mittelwert mit 7,85 signifikant höher liegt als im frühen mit 5,63. Damit wird das Verhältnis der Integrale der Signal-Rausch-Verhältniskurven ( $Q_{F/S}$ ) für das MEG im Durchschnitt signifikant größer als 1, da der Hauptanteil der Aktivität bei der Mehrzahl der Probanden im frühen Zeitbereich liegt. Für das EEG bleiben die  $Q_{F/S}$ -Werte mit durchschnittlich 0,74 signifikant unter 1, so dass der späte Zeitbereich signifikant mehr Aktivität zeigt.

Die Auswertung der Lokalisationsergebnisse zeigt, dass das verwendete Modell mit nur einem freien Dipol bei der getrennten Anwendung auf die einzelnen Latenzbereich sinnvolle und valide Ergebnisse liefert (single moving dipole model). Das Ein-Dipol-Modell hat zwar den Nachteil, eine mögliche Koaktivierung mehrerer Areale eventuell verfälscht abzubilden, andererseits jedoch den Vorteil, auch nicht festgelegte und somit unvoreingenommene Lokalisationsergebnisse liefern zu können. Das MEG ergab im frühen Zeitbereich mit durchschnittlich 42 % den größten Anteil an validen Lokalisationen im Zeitverlauf; im späten Zeitbereich sind nur 27 % der Lokalisationen valide (zur Definition der Validitätskriterien siehe 2.4.5). Ein ursächlicher Faktor ist möglicherweise die ungleiche SNR-Verteilung zwischen den Zeitbereichen: Im EEG ist der Anteil valider Lokalisationen mit durchschnittlich 74 % im späten Zeitbereich signifikant höher als im frühen, in dem nur 22 % valide sind. Hier liegen die SNR-Werte der beiden Zeitbereiche näher aneinander. Der Grund für die schlechtere Lokalisation im frühen EEG könnte in einer bilateralen Aktivierung von SI und SII liegen, die durch das gewählte Ein-Dipol-Modell nur schlecht unzureichend abgebildet wird.

Insgesamt ergibt sich für das frühe MEG eine Tendenz für einzelne Ausreißer gegenüber der erwarteten Region um SI bzw. SII (Abb. 10). Diese bestätigen, dass „valide“

nicht mit „sinnvoll“ gleichzusetzen ist. Einige der Ausreißer, die sich hier in Form von „Ketten“ abzeichnen, sind durch artefaktverzerrte Messungen zu erklären, die der in 2.4.1 beschriebenen Selektion trotz sorgfältiger Auswahl entgangen sind. Im späten Zeitbereich des EEG hingegen zeigt sich visuell eine Tendenz zur Verlagerung der Lokalisation nach kaudal gegenüber der erwarteten Region (Gyrus Cinguli, Thalamus). Beim Nachschlagen der Koordinaten im Talairach Daemon (Kochunov, 2002) liegen die Lokalisationen größtenteils im Bereich des Gyrus cinguli, des Corpus callosum sowie des Thalamus. Der visuelle Eindruck einer relativ starken Streuung in Abb. 10 ist möglicherweise zum Teil darauf zurückzuführen, dass hier die Daten aus 17 Messungen zur Vereinfachung auf einen einzigen „Phantomkopf“ projiziert wurden.

Bestimmt man näherungsweise den Mittelpunkt einer Kugel, die bei zunehmendem Radius den raschesten Anstieg an darin enthaltenen Dipollokalisierungen ergibt, so zeigt das MEG im frühen Zeitbereich eine Talairach-Position, die SI zugeordnet werden kann, für den späten Zeitbereich bei dieser Art der Auswertung dagegen eine Position im Corpus callosum und somit etwas zu tief für den Gyrus cinguli. Ein möglicher Grund hierfür könnte sein, dass das MEG im späten Zeitbereich ohnehin kaum valide Lokalisierungen ergibt, wohingegen im frühen Zeitbereich das EEG den geringeren Anteil an validen Ergebnissen liefert. Im EEG liegt diese Position im frühen Zeitbereich zu weit vorne; hier ergibt sich bei der Daemon-Abfrage der prämotorische Kortex, im späten Zeitbereich ergibt sich eine der Erwartung entsprechende Position im Gyrus cinguli.

Analysiert man die Streuung der Lokalisationen um die ermittelten Kugelmittelpunkte, so liegen für das frühe MEG innerhalb einer Kugel mit einem Radius von 30 mm um eine Position im SI-Kortex 67 % aller validen Lokalisationen. Analog hierzu befinden sich bei der EEG-Auswertung des späten Zeitbereichs 67 % aller validen Lokalisationen innerhalb einer 25 mm-Kugel um einen Punkt im Gyrus cinguli. Im frühen EEG-Zeitbereich liegt dieser Radius bei 32 mm, für das späte MEG sogar bei nur 45 mm. Somit liegt die Streuung analog zu den höheren mittleren SNR-Werten und  $Q_{F/S}$ -Werten im frühen MEG sowie im späten EEG deutlich geringer als in den jeweils anderen Zeitabschnitten.

In

**Abb. 11** zeigt sich für das frühe MEG gegenüber den anderen Kurven ein langsamerer Anstieg. Dieser könnte Indiz für eine Koaktivierung von SI und SII sein; dadurch würden zunächst die Lokalisationen nahe der einen (SI), dann die übrigen Lokalisationen (nahe SII) erfasst.

Anhand der geringen Anzahl an validen Lokalisationen im MEG zum Zeitpunkt der Cz-Extremwerte zeigt sich, dass die aus dem Vertex-Kanal (Cz) abgeleiteten Zeitpunkte für das MEG nicht gut geeignet sind, um sie als „Zeitgeber“ für die Dipollokalisierungen zu nutzen. Für das EEG sind die Ergebnisse wahrscheinlich deswegen besser, weil hier die Extremwerte des Einzelkanals Cz ähnliche Latenzen wie die der gemittelten Zeitsignale aufweisen. Im Falle des MEG könnte im ungünstigsten Fall eine strikte Auswertung anhand dieser Zeitpunkte dazu führen, dass zu einem Zeitpunkt ausgewertet wird, an dem es keine valide Lokalisation gibt, obwohl wenig früher oder später, beispielsweise im Minimum oder Maximum der Mean-Global-Kurve des MEG, eine valide Lokalisation vorhanden wäre.

## **4.2. Gegenüberstellung mit Ergebnissen anderer Arbeiten**

Die Aktivierung des sekundären somatosensorischen Kortex (SII) durch schmerzhafte Reize ist seit vielen Jahren in der Literatur beschrieben (siehe z.B. Bromm und Chen, 1995; Kakigi et al., 1995). Tatsächlich konnte erst mit der Entwicklung der Magnetenzephalographie (MEG) eine systematische Untersuchung der Beteiligung von SII in der Somatosensorik am Menschen durchgeführt werden (Hari et al., 1983; Kakigi et al., 1995; Buchner et al., 1996; Mima et al., 1998; zur Übersicht Bromm et al., 2000) Die aktivierten kortikalen Areale liegen relativ oberflächlich, die sich ergebenden Dipole haben eine tangentielle Richtung, so dass sich die dadurch die induzierten Magnetfelder gut über das MEG nachweisen lassen. Mittlerweile wurde durch intrakortikale Ableitung am Menschen auch direkt die Beteiligung des SII-Kortex im Schmerzgeschehen nachgewiesen (Frot et al., 2001).

Auch mit Vielkanal-EEG-Ableitungen wurden Hirnquellenanalysen durchgeführt, wenn auch bisher vornehmlich mit fixierten Dipollokalisierungen (Hari et al., 1983; Tarkka und Treede, 1993; Bromm und Chen, 1995; Valeriani et al., 1996), ein Nachweis mit frei beweglichen Dipolen steht noch aus. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen jedoch nahe, dass eine valide Lokalisation aktivierter SII-Areale auch durch Vielkanal-EEG-Ableitungen nur schwer möglich sein wird.

Der SII-Kortex weist in seinem posterolateralen Anteil eine gewisse somatotopische Gliederung auf, wenngleich sich die repräsentierten Körperregionen in teilweise überlappenden Kortexarealen nachweisen lassen (z.B. Brodal, 1985; Burton, 1986). Des Weiteren erfolgt nach Schmerzreizen auch bei streng einseitiger Stimulation zusätzlich zur kontralateralen auch eine ipsilaterale Aktivierung (z.B. Kakigi et al., 1995; Laudahn et al., 1995; Mauguiere et al., 1997; Bromm et al., 2000), wobei auch die kontralaterale Aktivität eine somatotope Gliederung aufweist. Diese bilaterale Aktivierung erfolgt ohne Differenz der Latenzen (Xu et al., 1997; Oshiro et al., 1998; Svensson et al., 1998; Frot et al., 2001). Das Maß der Aktivierung hängt von Vigilanz und Aufmerksamkeitsniveau des Probanden ab, wobei die subjektive Schmerzhaftigkeit und auch die Stärke der gemessenen Hirnquelle mit abnehmender Vigilanz bzw. Aufmerksamkeit sinkt (Petrovic et al., 2000; Nakamura et al., 2002). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass SII-Aktivität die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes widerspiegelt: es erfolgt ein Seitenvergleich zwischen betroffener und nicht-betroffener Seite, die Somatotopie gibt dem Individuum Aufschluss über den Ort des Schmerzgeschehens, und die Art und Stärke der Aktivierung beinhaltet Informationen über die Intensität bzw. Qualität des Schmerzereignisses (Bromm et al., 2000). Während die Beteiligung sekundärer somatosensorischer Rindenabschnitte in der Schmerzverarbeitung seit über 20 Jahren bekannt ist, ist die Darstellung schmerzrelevanter Aktivität im primären somatosensorischen Rindenareal noch etwas unsicher (Bromm und Lorenz, 1998).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen valide Lokalisationen im MEG im Latenzbereich zwischen 50 ms und 200 ms, die um SI und SII herum gestreut liegen. Eine mögliche Ursache für die Streuung um die erwarteten Lokalisationen liegt in einer möglichen Koaktivierung von SI und SII, wie sie in einigen Arbeiten beschrieben wird (Ploner et al., 1999; Peyron et al., 2000). Ein möglicher Grund für den relativ geringen Anteil an validen Lokalisationen im MEG könnte die beschriebene bilaterale Aktivierung von SII nach schmerzhaften Reizen sein; eine Verbesserung der Ergebnisse durch Verwendung eines Zwei-Dipol-Modells konnte jedoch nicht erreicht werden. Ein weiterer Grund könnte die Modulation der Dipolstärke in SII durch das Vigilanz- bzw. Aufmerksamkeitsniveau sein (Nakamura et al., 2002), da diese Parameter im Rahmen der Versuche nicht erfasst wurden, ist eine Aussage hierzu jedoch nicht möglich.

Die entscheidende Rolle des Gyrus cinguli in der Verarbeitung von Schmerzreizen ist durch eine Vielzahl von Untersuchungen, insbesondere durch Vielkanal-EEG-Analyse

dokumentiert (Bromm et al., 2000). Arbeiten mit anderen bildgebenden Verfahren, z.B. Positronenemissionstomographie (PET) erhärteten diesen Befund (z.B. Casey, 2000). Offensichtlich beginnt die cinguläre Verarbeitung experimenteller Schmerzreize in kaudalen Abschnitten (Bromm, 2004). Demgegenüber gibt es bisher keine Publikation, die cinguläre Quellen nach somatosensorischer Stimulation im MEG nachweist. Der Grund hierfür liegt offensichtlich darin, dass die äquivalenten Dipole hier eine ausgeprägte radiale Richtung aufweisen, deren Magnetfelder sich außerhalb des Kopfes kaum erfassen lassen.

So sind auch die Befunde der vorliegenden Arbeit zu verstehen, in denen noch einmal systematisch versucht wurde, mit Hilfe frei variierender Dipole kortikale Quellen im Cingulum nachzuweisen. Somit wird wohl auch in Zukunft kaum davon abgewichen werden, je nach Fragestellung die beiden komplementären Verfahren anzuwenden, also tiefe, radial ausgerichtete Quellen mit Vielkanal-EEG-Registrierungen, dagegen tangentielle oberflächliche Quellen durch die Magnetenzephalographie zu untersuchen.

## 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit versucht, anhand vorliegenden Datenmaterials die Aussagekraft von magneto- (MEG-) und elektro-enzephalographischen (EEG-) Registrierungen für die Identifizierung der an der Schmerzwahrnehmung beteiligten kortikalen Strukturen zu analysieren.

Die Daten wurden durch simultane Registrierung von Vielkanal-MEG und -EEG-Ableitungen an 17 gesunden Probanden im Rahmen von Schmerzexperimenten mit intrakutaner elektrischer Stimulation gewonnen. Die Hirnquellenanalysen erfolgten mit Hilfe des CURRY-Programms, das die Berechnung und Identifizierung kortikaler Quellen in der individuellen Hirnrinde erlaubt; zur morphologischen Erfassung der individuellen Hirnrinde unterzogen sich alle Probanden einer Magnetresonanztomographie. Als wesentliches Ergebnis stellte sich heraus, dass MEG- und EEG-Ableitungen sich in der Erfassung kortikaler Schmerzverarbeitung ergänzen. Es wurde gezeigt, dass die beiden Methoden zeitlich unterschiedliche Aktivitäten mit unterschiedlicher Genauigkeit erfassen. So eignet sich das MEG besonders für die Untersuchung von „frühen“ Aktivitäten, die in primären und sekundären somatosensorischen Kortexarealen ablaufen, da hier eine für diese Methode günstige tangentielle Stromflussrichtung in den kortikalen Kolumnen produziert wird. Das zeigt sich in der vorliegenden Arbeit in einem höheren Signal-Rausch-Verhältnis (Signal-to-Noise-Ratio, SNR) für den Latenzzeitbereich zwischen 50 ms bis 200 ms nach dem Reiz, in dem diese Strukturen aktiv sind. Demgegenüber ist in späteren Zeitbereichen das SNR im Vielkanal-MEG wesentlich geringer, sowohl im Vergleich zum MEG im frühen Latenzbereich wie auch im Vergleich zum simultan gemessenen EEG.

Dagegen zeigt das Elektroenzephalogramm ein sehr gutes SNR gerade für diesen späten Zeitbereich von 200 ms bis 350 ms nach dem Reiz. Es ist bekannt, dass in diesem Zeitbereich eine schmerzrelevante Aktivierung des Gyrus cinguli erfolgt. Dies konnte auch in der vorliegenden Arbeit eindeutig bestätigt werden. Hier ist die induzierte Stromflussrichtung in den kortikalen Kolumnen radial in Richtung Vertex ausgerichtet, was günstig ist für die Erfassung der Volumenströme im EEG, jedoch ungünstig für die extrazephal Messung von kortikalen Magnetfeldern.

Damit wurde gezeigt, dass es nicht sinnvoll ist, simultane Messungen des MEG und EEG für gleiche Latenzzeitbereiche als gleichwertige Zugriffe kortikaler Aktivität auszuwerten, sondern dass es erheblich erfolgversprechender ist, diese beiden komplementären Verfahren einzeln auf verschiedene Latenzzeitbereiche anzuwenden, um die an der Schmerzverarbeitung beteiligten kortikalen Strukturen beim Menschen bestmöglich und nicht-invasiv zu identifizieren.

## 6. Literatur

- Bentley, D., S. Derbyshire, P. Youell and A. Jones (2003). "Caudal cingulate cortex involvement in pain processing: an inter-individual laser evoked potential source localisation study using realistic head models." Pain **102**(3): 265-71.
- Brodal, A. (1985). Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York, Oxford University Press.
- Bromm, B. (2004). "The involvement of the posterior cingulate gyrus in phasic pain processing of humans [In Process Citation]." Neurosci Lett **361**(1-3): 245-9
- Bromm, B. and A. Chen (1995). "Brain electrical source analysis of laser evoked potentials in response to painful trigeminal nerve stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **95**(1): 14-26.
- Bromm, B. and J. Lorenz (1998). "Neurophysiological evaluation of pain." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **107**(4): 227-53.
- Bromm, B. and E. Scharein (1982). "Principal component analysis of pain-related cerebral potentials to mechanical and electrical stimulation in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **53**(1): 94-103.
- Bromm, B., E. Scharein and C. Vahle-Hinz (2000). "Cortex areas involved in the processing of normal and altered pain." Prog Brain Res **129**: 289-302.
- Buchner, H., T. D. Waberski, M. Fuchs, R. Drenckhahn, M. Wagner and H.-A. Wischmann (1996). "Postcentral Origin of P22: evidence from source reconstruction in a realistically shaped head model and from a patient with a postcentral lesion." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **100**: 332-342.
- Burton, H. (1986). Second somatosensory cortex and related Areas. Cerebral Cortex. E. Jones and A. Petes. New York, Plenum Press: 31-98.
- Burton, H., T. Videen and M. Raichle (1993). "Tactile-vibration-activated foci in insular and parietal-opercular cortex studied with positron emission tomography: mapping the second somatosensory area in humans." Somatosens Mot Res **10**(3): 297-308.

- Bushnell, M., G. Duncan, R. Hofbauer, B. Ha, J. Chen and B. Carrier (1999). "Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?" Proc Natl Acad Sci U S A **96**(14): 7705-9.
- Casey, K. (2000). "Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain." Prog Brain Res **129**: 277-87.
- Collins, D., A. Zijdenbos, V. Kollokian, J. Sled, N. Kabani, C. Holmes and A. Evans (1998). Design and Construction of a Realistic Digital Brain Phantom. (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/brainweb>), Montréal Neurological Institute, McGill University, McConnell Brain Imaging Centre.
- Crichton, P. (1994). "Penfield's homunculus." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(4): 525.
- Curio, G. (2000). "Linking 600-Hz "spikelike" EEG/MEG wavelets ("sigma-bursts") to cellular substrates: concepts and caveats." J Clin Neurophysiol **17**(4): 377-96.
- Davis, K., C. Kwan, A. Crawley and D. Mikulis (1998). "Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli." J Neurophysiol **80**(3): 1533-46.
- Del, G. C., P. S. Della, A. Ferretti, R. Franciotti, V. Pizzella, A. Tartaro, K. Torquati, L. Bonomo, G. Romani and P. Rossini (2002). "Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory cortices: comparison of fMRI and MEG findings." Neuroimage **17**(3): 1373-83.
- Dössel, O., B. David, M. Fuchs, J. Krüger, K. M. Lüdeke and H.-A. Wischmann (1993). "A modular 31-channel SQUID system for biomagnetic measurements." IEEE Transactions on Applied Superconductivity **3**: 1883-1885.
- Frot, M., L. Garcia-Larrea, M. Guenot and F. Mauguiere (2001). "Responses of the supra-sylvian (SII) cortex in humans to painful and innocuous stimuli. A study using intra-cerebral recordings." Pain **94**(1): 65-73.
- Gelnar, P., B. Krauss, N. Szeverenyi and A. Apkarian (1998). "Fingertip Representation in the Human Somatosensory Cortex: An fMRI Study [Record Supplied By Publisher]." Neuroimage **7**(4): 261-283

- Gobbele, R., H. Buchner and G. Curio (1998). "High-frequency (600 Hz) SEP activities originating in the subcortical and cortical human somatosensory system." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(2): 182-9.
- Hari, R., M. Hamalainen, E. Kaukoranta, K. Reinikainen and D. Teszner (1983). "Neuromagnetic responses from the second somatosensory cortex in man." Acta Neurol Scand **68**(4): 207-12.
- Kakigi, R., S. Koyama, M. Hoshiyama, Y. Kitamura, M. Shimojo and S. Watanabe (1995). "Pain-related magnetic fields following painful CO2 laser stimulation in man." Neurosci Lett **192**(1): 45-8.
- Kochunov (2002). The Talairach Daemon. (<http://ric.uthscsa.edu/>), University of Texas Health Science Center.
- Laudahn, R., H. Kohlhoff and B. Bromm (1995). Magnetoencephalography in the investigation of cortical pain processing. Pain and the Brain: From Nociception to Cognition. B. Bromm and J. Desmedt. New York, Raven Press: 267-281.
- Mauguiere, F., I. Merlet, N. Forss, S. Vanni, V. Jousmaki, P. Adeleine and R. Hari (1997). "Activation of a distributed somatosensory cortical network in the human brain. A dipole modelling study of magnetic fields evoked by median nerve stimulation. Part I: Location and activation timing of SEF sources." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **104**(4): 281-9.
- Mima, T., T. Nagamine, K. Nakamura and H. Shibasaki (1998). "Attention modulates both primary and second somatosensory cortical activities in humans: a magnetoencephalographic study." J Neurophysiol **80**(4): 2215-21.
- Nakamura, A., T. Yamada, A. Goto, T. Kato, K. Ito, Y. Abe, T. Kachi and R. Kakigi (1998). "Somatosensory homunculus as drawn by MEG." Neuroimage **7**(4 Pt 1): 377-86.
- Nakamura, Y., R. Paur, R. Zimmermann and B. Bromm (2002). "Attentional modulation of human pain processing in the secondary somatosensory cortex: a magnetoencephalographic study." Neurosci Lett **328**(1): 29-32.

- Oshiro, Y., N. Fufita, H. Tanaka, N. Hirabkui, H. Nakamura and I. Yoshiya (1998). "Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: significance of the S2-insular region." Neuroreport **9**: 2285-2289.
- Penfield, W. and E. Boldrey (1937). "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation." Brain **60**: 389-443.
- Petrovic, P., K. Petersson, P. Ghatan, S. Stone-Elander and M. Ingvar (2000). "Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task." Pain **85**(1-2): 19-30.
- Peyron, R., B. Laurent and L. Garcia-Larrea (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." Neurophysiol Clin **30**(5): 263-88.
- Ploner, M., F. Schmitz, H. Freund and A. Schnitzler (1999). "Parallel activation of primary and secondary somatosensory cortices in human pain processing." J Neurophysiol **81**(6): 3100-4.
- Quante, M., E. Scharein, R. Zimmermann, B. Langer-Brauburger and B. Bromm (2004). "Dissociation of morphine analgesia and sedation evaluated by EEG measures in healthy volunteers." Arzneimittelforschung **54**(3): 143-51.
- Sachs, L. (2003). Angewandte Statistik. Berlin, Springer.
- Scherg, M. (1992). "Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity." Brain Topogr **5**(2): 103-11.
- Svensson, P., P. Johannsen, T. Jensen, L. Arendt-Nielsen, J. Nielsen, H. Stodkilde-Jorgensen, A. Gee, H. Baarsgard and A. Gjedde (1998). "Cerebral blood-flow changes evoked by two levels of painful heat stimulation: a positron emission tomography study in humans." Eur. J. Pain **2**: 95-107.
- Talairach, J. and P. Tournoux (1988). Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York, Thieme.

- Tarkka, I. and R. Treede (1993). "Equivalent electrical source analysis of pain-related somatosensory evoked potentials elicited by a CO2 laser." J Clin Neurophysiol **10**(4): 513-9.
- Valeriani, M., L. Rambaud and F. Mauguiere (1996). "Scalp topography and dipolar source modelling of potentials Evoked by CO2 laser stimulation of the hand." Electroencephalography and clinical Neurophysiology **100**: 343-353.
- Xu, X., H. Fukuyama, S. Yazawa, T. Mima, T. Hanakawa, Y. Magata, M. Kanda, N. Fujiwara, K. Shindo, T. Nagamine and H. Shibasaki (1997). "Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET." Neuroreport **8**: 555-559.

## Abbildungsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Abb. 1: Koordinatensystem nach Talairach .....                | 9  |
| Abb. 2: Schwerpunkt des aufgezeichneten Signals im MEG .....  | 14 |
| Abb. 3: Schwerpunkt des aufgezeichneten Signals im EEG .....  | 15 |
| Abb. 4: Mean-Global-Werte normiert auf das mittlere SNR ..... | 16 |
| Abb. 5: Validität im MEG .....                                | 18 |
| Abb. 6: Validität im EEG .....                                | 19 |
| Abb. 7: Lokalisationen für Proband J .....                    | 21 |
| Abb. 8: SNR-Mittelwerte .....                                 | 25 |
| Abb. 9: Dipol-Lokalisationen in MEG und EEG .....             | 30 |
| Abb. 10: Valide Lokalisationen im Phantom-Kopf-Modell .....   | 34 |
| Abb. 11: Kugelmittelpunkte mit steilstem Kurvenanstieg .....  | 35 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Tab. I: Überblick über die Probandendaten.....                                       | 6  |
| Tab. II: Lokalisation der Signalquelle im Talairach-System.....                      | 22 |
| Tab. III: Mittelwerte der SNR-Kurven .....   | 24 |
| Tab. IV: Quotienten der Integrale der Signalanteile früh / spät .....                | 26 |
| Tab. V: Auswertung des Vertex-Kanals (Cz).....                                       | 27 |
| Tab. VI: Vergleich der validen Anteile an Lokalisationen MEG / EEG; früh / spät..... | 29 |
| Tab. VII: Valide Lokalisationen zum Zeitpunkt des Minimums im Cz-Kanal.....          | 31 |
| Tab. VIII: Valide Lokalisationen zum Zeitpunkt des Maximums im Cz-Kanal.....         | 32 |
| Tab. IX: Koordinaten der Kugelmittelpunkte mit steilstem Kurvenanstieg.....          | 36 |

## **7. Danksagung**

Mit Abschluss dieser Arbeit gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. B. Bromm, der es mir ermöglicht hat, diese Arbeit an seinem Institut zu erstellen und die Befunde ausführlich mit mir diskutierte.

Für die praktische Unterstützung bei der Auswertung möchte ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des MEG-Labors herzlich bedanken, die direkt und indirekt an der Erstellung dieser Arbeit beteiligt waren. Insbesondere möchte ich Herrn Dr. R. Zimmermann danken, der mich bei der theoretischen Einarbeitung und der praktischen Durchführung der Berechnungen im Labor sowie bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit mit vielen nützlichen Informationen, Anregungen und Denkanstößen jederzeit tatkräftig unterstützt hat. Herrn PD Dr. E. Scharein danke ich für die hilfreiche Unterstützung im Umgang mit den Statistikprogrammen.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern und vor allem bei meiner Frau Heike für die liebevolle und geduldige Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit bedanken.

## 8. Lebenslauf

*Name:* Christian Saager  
*Geburtsdatum:* 16. Juli 1976  
*Geburtsort:* Stade, Deutschland  
*Nationalität:* Deutsch

### Ausbildung

| <u>Jahr</u>  | <u>Institution</u>        | <u>Ort</u>    | <u>Art</u>        |
|--------------|---------------------------|---------------|-------------------|
| 1982-1986    | Grundschule Himmelpforten | Himmelpforten | Grundschulbildung |
| 1986-1988    | Porta-Coeli-Schule        | Himmelpforten | Gymnasialreife    |
| 1988-1995    | Vincent-Lübeck-Gymnasium  | Stade         | Hochschulreife    |
| 1996-2003    | Universität Hamburg       | Hamburg       | Medizinstudium    |
| 2003-2004    | Neuroradiologie UKE       | Hamburg       | Arzt im Praktikum |
| seit 10/2004 | Neuroradiologie UKE       | Hamburg       | Assistenzarzt     |

### Abschlüsse

|                          |             |
|--------------------------|-------------|
| Abitur                   | Juli 1995   |
| Physikum                 | August 1998 |
| 1. Staatsexamen, Medizin | März 2000   |
| 2. Staatsexamen, Medizin | März 2002   |
| 3. Staatsexamen, Medizin | April 2003  |

### Praktisches Jahr, Famulaturen und Praktika

| <u>a) PJ-Tertial</u> | <u>Institution</u>   | <u>Ort</u>           | <u>Abteilung</u>                     |
|----------------------|--|----------------------|--------------------------------------|
| Chirurgie I          | University of the West Indies,<br>Eric Williams Medical Sciences Complex | Trinidad &<br>Tobago | Pediatric E. R. /<br>General Surgery |
| Chirurgie II         | Universitätsklinik Eppendorf   | Hamburg              | Unfallchirurgie                      |
| Innere Medizin       | Allg. Krankenhaus Barmbek  | Hamburg              | Endokrinologie                       |
| Wahlfach             | Universitätsklinik Eppendorf   | Hamburg              | Neuroradiologie                      |

| <u>b) Famulaturen</u> | <u>Institution</u>           | <u>Ort</u> | <u>Abteilung</u> |
|-----------------------|------------------------------|------------|------------------|
| August 1999           | Universitätsklinik Eppendorf | Hamburg    | Radiologie       |
| August 2000           | Albertinen-Krankenhaus       | Hamburg    | Herzchirurgie    |
| September 2000        | Allgem. Krankenhaus Altona   | Hamburg    | Innere Medizin   |
| Februar 2001          | Universitätsklinik Eppendorf | Hamburg    | Pathologie       |
| März 2001             | Universitätsklinik Rostock   | Rostock    | Neurologie       |

### c) Pflegepraktikum

|                                   |  |       |                               |
|-----------------------------------|--|-------|-------------------------------|
| September 1995-<br>September 1996 | Allgem. Krankenhaus Stade<br>(als Zivildienst abgeleistet) | Stade | Unfallchirurgie /<br>Urologie |
|-----------------------------------|--|-------|-------------------------------|

## **9. Eidesstattliche Versicherung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.