

ELEKTROPHYSIOLOGISCHE ABLEITUNGEN IN DER
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE:
ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCH GEFÜHRTE FUNKTIONELLE
BILDGEBUNG EPILEPTISCHER HERDE
UND UNTERSUCHUNG DER ERREGUNG PERIPHERER NERVEN BEI
SCHNELLEN BILDGEBUNGSVERFAHREN



ALEXANDER HOFFMANN

Aus dem Institut für Klinische Radiologie
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Maximilian Reiser

**Elektrophysiologische Ableitungen in der Magnetresonanztomographie:
Elektroenzephalographisch geführte funktionelle Bildgebung epileptischer Herde
und Untersuchung der Erregung peripherer Nerven
bei schnellen Bildgebungsverfahren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrads der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Alexander Hoffmann
aus Augsburg
2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

1. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. U. Büttner
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. P. Grafe Priv. Doz. Dr. S. Dresel
Mitbetreuung durch promovierte Mitarbeiter:	Dr. rer. human. biol. S. Faber Dr. med. L. Jäger
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	25.10.2004

Meinen Eltern.

Danksagung

Herrn Prof. Reiser, Direktor des Instituts für Klinische Radiologie, möchte ich danken, dass er mich in seiner Arbeitsgruppe aufgenommen hat und es mir ermöglichte, diese Arbeit zu erstellen. Mit seiner Unterstützung konnte ich meine Forschungsergebnisse auf internationalen Tagungen mit anderen Wissenschaftlern diskutieren und dabei wertvolle Erfahrungen sammeln.

Bei Frau Dr. Sonja Faber möchte ich mich für die mustergültige Betreuung meiner Doktorarbeit und für so vieles mehr bedanken. Auch auf diesem Wege möchte ich ihr und ihrer Familie alles erdenklich Gute wünschen.

Herr Dr. Lorenz Jäger bahnte den Weg für meine Promotion am Institut für Klinische Radiologie. Seine Ausdauer und seine Zuversicht bei dem herausfordernden Projekt der EEG-Ableitung für funktionelle MRT schufen optimale Rahmenbedingungen für den Erfolg des Projektes. Dafür meinen herzlichsten Dank!

Den Mitarbeitern der Schwarzer GmbH, vor allem Herrn Dr. Jaschke, Herrn Joppich, Herrn Geisler und Herrn Brenning, gilt besonderer Dank für die technische Unterstützung bei der EEG-Ableitung in der MRT.

Bei meinen Kollegen Herrn Dr. Michael Peller, Herrn Christoph Losert, Herrn Dr. Volker Kurze, Herrn Dr. Herbert Reinl, Herrn Jan Ruff, Frau Manuela Wieland, Frau Isabel Künzer, Herrn Dr. Olaf Dietrich, Herrn Christian Müller, Frau Monika Hällmayr, Herrn Jürgen Weber, Herrn Christoph Rüdiger, Frau Sophia Berthold, Herrn Dr. Martin Meininger, Herrn Dr. Bernhard Kalusche und Herrn Dr. Tobias Stammberger möchte ich mich für das optimale Arbeitsklima und die vielen kleinen lebenswerten Details (z.B. Basketball!) bedanken.

Vor allem aber danke ich meiner Frau Martina für ihre bedingungslose Unterstützung.

1.	Einleitung	1
2.	Grundlagen	4
2.1	Physikalische Grundlagen der MRT	4
2.1.1	Kernspinresonanz	4
2.1.2	Magnetisierung	5
2.1.3	Anregung und Relaxation	6
2.1.4	Ortsauflösung	8
2.1.4.1	Schichtsektion	8
2.1.4.2	Frequenzkodierung	10
2.1.4.3	Phasenkodierung	11
2.2	Schnelle Bildgebung	15
2.2.1	Vorteile schnell geschalteter magnetischer Gradientenfelder	15
2.2.2	Sequenzen zur schnellen Bildgebung	17
2.2.3	Echo-planare Bildgebung (EPI)	21
2.3	Funktionelle Bildgebung mittels BOLD-Kontrast	23
2.3.1	Physiologie des BOLD-Kontrastes	23
2.3.2	Ereignisbezogene funktionelle Bildgebung	26
2.3.3	Statistische Auswertung der fMRI-Daten	27

3.	EEG-geführte funktionelle Bildgebung bei fokalen Epilepsien	29
3.1	Klinische Möglichkeiten durch EEG-geführte funktionelle Bildgebung	29
3.2	Algorithmen zur Entstörung des EEG im Hochmagnetfeld der MRT	31
3.2.1	Problematik und Zielsetzung	31
3.2.2	Methodik der Studie	33
3.2.3	Ergebnisse	34
3.2.3.1	Optimierte Applikation	34
3.2.3.2	Algorithmen zur Entstörung des EEGs	35
3.2.4	Schlussfolgerung und Diskussion	38
3.3	Algorithmen zur Entstörung des EEGs während EPI	40
3.3.1	Problematik und Zielsetzung	40
3.3.2	Benötigte Hardware und Vorgehensweise	41
3.3.3	Ergebnisse der Studie	44
3.3.3.1	Amplituden der Störungen	44
3.3.3.2	Frequenzen der Störungen	45
3.3.3.3	Algorithmen zur Entstörung des EEGs während EPI	49
3.3.4	Diskussion	53
3.4	EEG-gesteuerte fMRI bei fokalen Epilepsien - klinische Studie	55
3.4.1	Stand der Wissenschaft	55
3.4.2	Methodik	57
3.4.2.1	Datenakquisition	57
3.4.2.2	Statistische Auswertung ereigniskorrelierter funktioneller MR-Daten	60
3.4.3	Ergebnisse	61
3.4.3.1	Signalintensitätsänderungen	61
3.4.3.2	Zeitverlauf der Aktivierung nach einem interiktalen Spike	67
3.4.3.3	Reproduzierbarkeit	67
3.4.4	Diskussion	68

4.	Stimulation peripherer Nerven in der MRT durch schnelle MR-Bildgebung	71
4.1	Problematik der Stimulation peripherer Nerven in der MRT	71
4.2	Nachweis der Stimulation peripherer Nerven mittels EMG- Ableitung in der MRT	78
4.2.1	Zielsetzung	78
4.2.2	Physiologie der peripheren Nervenstimulation	78
4.2.3	Material und Methoden	80
4.2.4	Ergebnisse	82
4.2.4.1	Nachweis der Stimulation im EMG	82
4.2.4.2	Vergleich des EMGs mit den Probandenaussagen	85
4.2.5	Schlussfolgerung und Diskussion	87
4.3	Chronaxie und Rheobase als physiologische Parameter der Stimulation und deren Bestimmung in der MRT	89
4.3.1	Grundlegende Überlegungen	89
4.3.2	Gleichungen aus der Elektrostimulation	90
4.3.3	Methodik der Studie	92
4.3.4	Ergebnisse	95
4.3.4.1	Bestimmung von Chronaxie und Rheobase der Probanden	95
4.3.4.2	Chronaxie und Rheobase bei unterschiedlichen Stimulationsexperimenten	97
4.3.4.3	Das SENN-Modell	98
4.3.5	Schlussfolgerung und Diskussion	99

4.4	Ein umfassendes Modell zur Vorhersage von Stimulationen in der MRT:	
	GSF (general stimulation forecast)	102
4.4.1	Zielsetzung	102
4.4.2	Entwicklung des GSF-Modells	103
4.4.3	Stimulationsexperimente als Test des GSF-Modells	107
4.4.4	Ergebnisse	109
4.4.4.1	Einzelpuls gegenüber linearen und sinusförmigen Oszillationen	109
4.4.4.2	Anzahl der Oszillationen	113
4.4.4.3	Anzahl von Halbwellen	114
4.4.4.4	Dauer eines Plateaus	115
4.4.5	Diskussion und Ausblick	117
4.4.5.1	Vorhersage der Stimulation peripherer Nerven mit Hilfe des GSF-Modells	117
4.4.5.2	Abschätzung des Risikos der Erregung des Herzens durch geschaltete Gradienten in der MRT mit Hilfe des GSF-Modells	118
5.	Zusammenfassung	121
6.	Glossar und Abkürzungen	125
7.	Literaturverzeichnis	126
	Lebenslauf	134

Dimidium facti, qui coepit, habet.
Wer nur begann, hat schon halb vollendet.

1. Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) stellt für die klinische Diagnostik Schnittbilder in unübertroffenem Weichteilkontrast ohne Strahlenexposition für den Patienten zur Verfügung. Seit der Einführung der MRT in der klinischen Routine Ende der 80er Jahre wurden vielseitige Methoden der Bildgebung mit unterschiedlichsten Kontrastverhalten entwickelt und in den letzten Jahren konnte die zur Bildgebung benötigte Zeit durch verbesserte Gerätetechnik kontinuierlich verkürzt werden (Abb. 1.1). Die schnelle Bildgebung ermöglichte die Darstellung bewegter Organe, eröffnete der MRT neue Möglichkeiten durch dynamische und funktionelle Studien und erhöhte den Patientenkomfort und die Wirtschaftlichkeit der MRT (Abb. 1.2).

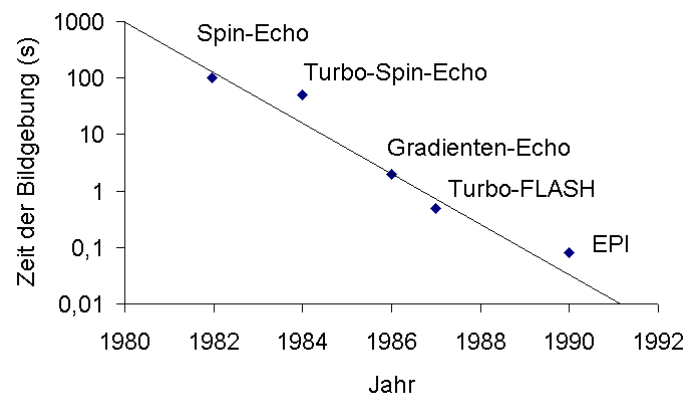


Abb. 1.1: Kontinuierliche Beschleunigung der Bildgebung in den letzten Jahren durch neue Aufnahmeverfahren [nach Moo99]. Bemerkenswerte Schritte waren die Einführung der Gradienten-Echo-Sequenzen und das bisher unübertroffen schnelle echo-planare Bildgebungsverfahren (EPI).

Die Darstellung der Aktivität des Cortex mit funktioneller MRT, basierend auf der Sauerstoffsättigung des Hämoglobin, ist eine bemerkenswerte Entwicklung der letzten Jahre [Oga90]. Mit dieser Methode konnte die funktionelle Neuroanatomie in den 90er Jahren nicht invasiv und mit hoher Genauigkeit erforscht werden. Mittlerweile beginnt sich die Methode auch zur Klärung klinischer Fragestellungen zu etablieren, als Beispiel hierzu ist die nicht invasive präoperative Lokalisation von Sprachregionen [Ben99] oder von motorischen Arealen [Ach99] zu nennen.

Eine weitere klinische Anwendung funktioneller MRT, die nicht invasive Lokalisation epileptischer Herde, sollte im Rahmen dieser Dissertation erarbeitet werden. Ziel der Studien war es, ein Elektroenzephalogramm (EEG) in diagnostischer Qualität in der MRT abzuleiten, und auf epilepsietypische elektrische Aktivität des Cortex hin die funktionelle Bildgebung zu

starten. Ein EEG entsteht durch Verstärkung der minimalen Spannungsschwankungen bei der Aktivität des Cortex und ist für elektromagnetische Störeinflüsse in normaler Umgebung bereits höchst anfällig. In der Umgebung eines Magnetresonanztomographen sind starke statische Magnetfelder und elektromagnetische Felder im Radiofrequenz- und kHz-Bereich vorhanden. Diese extremen Bedingungen machten ein in der MRT abgeleitetes EEG bisher durch Störungen vollkommen unbrauchbar. In der vorliegenden Arbeit werden Verfahren und Algorithmen zur Entstörung des EEG entwickelt, die eine diagnostische Qualität des EEG in der MRT gewährleisten und somit eine lückenlose Korrelation funktioneller MR-Daten mit der elektrischen Aktivität des Cortex ermöglichen. In einer klinischen Studie mit Patienten, die an fokaler Epilepsie leiden, werden die Möglichkeiten ermittelt, mittels EEG-geführter funktioneller MRT den Herd epilepsietypischer Cortexaktivität zu bestimmen. Chancen und Grenzen dieser neuen Methode werden erläutert.

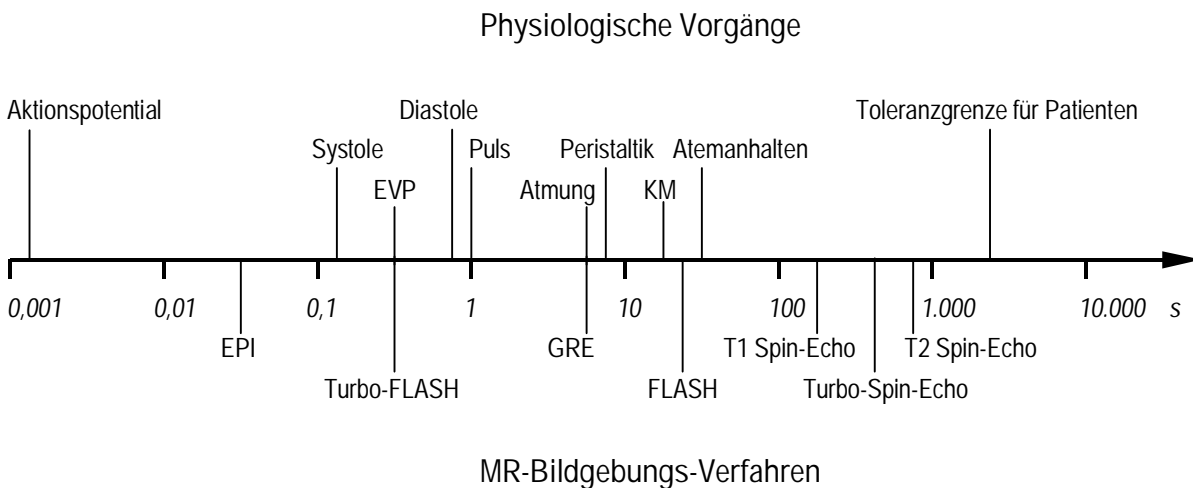


Abb. 1.2: Die Dauer verschiedener physiologischer Vorgänge im Menschen im Vergleich mit der zur MR-Bildgebung benötigten Zeiten bei unterschiedlichen Verfahren [nach Moo99]. Die Darstellung bewegter Organe ist nur möglich, wenn das bildgebende Verfahren weniger Zeit in Anspruch nimmt als die entsprechenden physiologischen Vorgänge.

Hersteller von Magnetresonanztomographen reagierten auf den wachsenden Bedarf an schnelleren Bildgebungsverfahren und entwickelten Systeme, die die zur Ortsauflösung notwendigen magnetischen Gradientenfelder in immer kürzeren Zeiten zu schalten vermochten. Durch das schnellere Schalten der Magnetfelder erhöhte sich nach den Gesetzen der Elektrodynamik der im Körper des Patienten induzierte Strom. Als Folge berichteten Patienten vereinzelt über Stimulationen peripherer Nerven in Form von Muskelzuckungen und Sensationen [Coh90]. Es besteht die Ungewissheit, ob eine Erregung des Herzens eine potentielle Gefahr bei zukünftiger ultraschneller MRT darstellt.

Internationale Regulierungsbehörden empfahlen deshalb Richt- und Grenzwerte für die Anstiegssteilheit der Gradienten [BfS98]. Stimulationen können dadurch weitgehend

vermieden werden, doch aufgrund der fehlenden Daten wurden die Richtwerte eher konservativ gewählt, sodass schnelle Bildgebungsverfahren ohne eine Überschreitung der Richtwerte nicht möglich sind. Die vielen neuen Möglichkeiten für die MRT durch schnelle Bildgebung scheinen so wieder eingeschränkt zu werden. Außerdem zeigte sich, dass das Stimulationsverhalten der Probanden sehr komplex ist und dass die Richtwerte nicht immer für eine exakte Beurteilung der Stimulationswahrscheinlichkeit genügen. Um die Datenlage zur Stimulation peripherer Nerven durch schnell geschaltete magnetische Gradientenfelder in der MRT zu verbessern, schrieb das Bundesamt für Strahlenschutz ein entsprechendes Forschungsprojekt aus. Der zweite Teil der Dissertation stellt die Arbeiten und Ergebnisse im Rahmen dieses Projektes vor.

Alle Erkenntnisse aus bisherigen Studien zur Stimulation peripherer Nerven in der MRT beruhen auf Probandenaussagen, die sich jedoch stark unterschieden. Ein erstes Ziel der Arbeit war es deshalb, ein Verfahren zu finden, das Stimulationen in der MRT objektiv nachweisen und quantifizieren zu kann. Hierzu wurde die Ableitung eines Elektromyogramm (EMG) in der MRT realisiert. Eine Stimulation peripherer Nerven in der MRT wurde über das EMG nachgewiesen und mit den Aussagen der Probanden verglichen.

Es gibt nur wenig Arbeiten, die die Stimulationswirkungen von Gradientenschaltungen untersuchten. Auf dem Gebiet der Elektrostimulation wurden jedoch viele Studien durchgeführt und ein großes Wissen über das Stimulationsverhalten peripherer Nerven ist zugänglich. Wäre dieses Wissen auf die Problematik der Stimulation durch geschaltete Magnetfelder in der MRT übertragbar, würde dies einen großen Fortschritt für das Forschungsprojekt darstellen. Die Bedingungen für eine Übertragbarkeit von Gleichungen aus der Elektrostimulation auf die Beurteilung der Stimulationswirkung geschalteter Magnetfelder in der MRT werden erarbeitet.

Bisher gab es kein Verfahren, das die Stimulation peripherer Nerven bei beliebig geschalteten elektrischen oder magnetischen Feldern beurteilen konnte. Auf den Ergebnissen der Elektrostimulation und auf eigenen Ergebnissen aus Stimulationsexperimenten in der MRT aufbauend, wird am Ende der Arbeit ein analytisches Modell entwickelt, das auf neurophysiologischen Parametern beruht. Die Möglichkeiten des Modells, das Stimulationsverhaltens einzelner Probanden für alle Arten von geschalteten Magnetfeldern, wie sie in der MRT Verwendung finden, vorauszusagen, werden aufgezeigt. Verwendet man die physiologischen Parameter des Herzens im Modell, sollte eine Vorhersage der Stimulationsschwelle des Herzens möglich werden. Die auf diese Weise simulierten Stimulationsschwellen des Herzens werden mit bereits veröffentlichten Werten aus einem Tierexperiment einer anderen Arbeitsgruppe verglichen.

Rem tene, verba sequentur.
Beherrsche die Sache, die Worte werden folgen.
Cato

2. Grundlagen

2.1 Physikalische Grundlagen der MRT

2.1.1 Kernspinresonanz

Elemente des Periodensystems mit einer ungeraden Anzahl an Nukleonen besitzen einen Eigendrehimpuls I des Atomkerns. Der Eigendrehimpuls des Kerns ist die Voraussetzung für ein Kernresonanzexperiment. Er setzt sich aus Bahndrehimpuls L und dessen Spin S zusammen:

$$I = L + S \quad (2.1).$$

Wasserstoff ist das häufigste Element im menschlichen Körper mit einem Eigendrehimpuls des Kerns. Der Wasserstoffkern besteht nur aus einem Proton, deshalb ist der Bahndrehimpuls $L = 0$. Der Eigendrehimpuls ist somit gleich dem Spin und wird auch üblicherweise so benannt :

$$I = S \quad (2.2).$$

Der Spin ist mit einem magnetischen Moment μ verbunden:

$$\mu = \gamma \cdot \hbar \cdot I \quad (2.3).$$

γ ist hierbei das gyromagnetische Verhältnis und \hbar ist das Planck'sche Wirkungsquantum. In einer magnetischen Flussdichte B hat ein magnetisches Moment μ die potentielle Energie E :

$$E = -\mu \cdot B \quad (2.4).$$

Der Betrag I des Spins, auch Spinquantenzahl genannt, ergibt sich aus der Berechnung der Eigenwerte des Spinoperators I^2

$$\langle I^2 \rangle = I \cdot (I + 1) \quad (2.5).$$

Die zur magnetischen Flussdichte parallelen Komponenten m_I des Spins sind die Eigenwerte der z-Komponente des Spinoperators I_z

$$\langle I_z \rangle = m_I \quad (2.6),$$

$$\text{mit } -I \leq m_I \leq I.$$

In einer magnetischen Flussdichte B kann ein Kern mit der Quantenzahl I folglich $2I+1$ diskrete Energieniveaus einnehmen, die die folgenden Energieeigenwerte besitzen:

$$E(m_I) = -\gamma \cdot \hbar \cdot B \cdot m_I \quad (2.7).$$

Bei Wasserstoff ($I = 1/2$) können zwei verschiedene Energiezustände des Kernspinsystems auftreten ($m_I = \pm 1/2$). Die Aufnahme und Abgabe von Energie entspricht der Besetzung eines

höheren oder niedrigeren Energieniveaus, wobei ein Photon absorbiert oder emittiert wird. Die Energiedifferenz ΔE hierbei beträgt

$$\Delta E = \gamma \cdot \omega_L = \gamma \cdot \gamma \cdot B \quad (2.8),$$

mit der Larmorfrequenz

$$\omega_L = \gamma \cdot B \quad (2.9).$$

Für Protonen gilt

$$\frac{\gamma}{2\pi} = 42,6 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}.$$

Die Energiedifferenz ist demnach proportional zur magnetischen Flussdichte. Ein Photon, das bei einer magnetischen Flussdichte von 1 T bei einem Energieübergang frei wird, hat eine Frequenz von 42,6 MHz und liegt demnach im Bereich der Radiofrequenz (RF). Elektromagnetische Strahlung dieser Frequenz ist in Resonanz mit dem Kernspinsystem des Wasserstoffs, die Energie wird vom System absorbiert und es kommt zu einer vermehrten Besetzung des oberen Energieniveaus im Vergleich zum thermischen Gleichgewichtszustand (GGW-Zustand) des Systems, der sich aus der Boltzmannverteilung ergibt. Nach einer bestimmten Zeit kehrt das Spinsystem wieder in den GGW-Zustand zurück, wobei ein Photon mit derselben Energie des Übergangs emittiert wird. Dieser Vorgang wird auch als Relaxation bezeichnet. Der Effekt der Anregung des Kernspins durch resonante RF und dessen Relaxation wird als Kernspinresonanz oder NMR (nuclear magnetic resonance) bezeichnet.

2.1.2 Magnetisierung

Die Besetzungszahl P ($0 < P < 1$) der Energieniveaus im thermischen GGW-Zustand ist abhängig von der Temperatur T der Probe und durch die Boltzmannverteilung (Boltzmannkonstante k_B) beschrieben:

$$P(m_I) = \exp\left(\frac{-E(m_I)}{k_B T}\right) \quad (2.10).$$

Für den Spezialfall des Wasserstoffatoms ($I = 1/2$) ist $m_I = \pm 1/2$. beträgt der Besetzungszahlunterschied der beiden Energieniveaus mit der Energiedifferenz ΔE nach (2.7) und (2.8)

$$\frac{P(-1/2)}{P(+1/2)} = \exp\left(\frac{-\Delta E}{k_B T}\right) \quad (2.11).$$

Damit ist der Anteil der anregbaren Wasserstoffkerne in einer Probe

$$\frac{P(+1/2) - P(-1/2)}{P(+1/2)}$$

bei Raumtemperatur (300 K) und einer magnetischen Flussdichte von 1 T nur 10^{-5} . Nur ein äußerst geringer Anteil der Kerne kann also in Kernresonanzexperimenten angeregt werden.

Der Betrag der z-Komponente des Spinoperators $\langle I_z \rangle$ ist die Kernspinpolarisation. Mit Hilfe der Besetzungszahl (2.10) lässt sich die Kernspinpolarisation beliebiger Spinsysteme wie folgt berechnen:

$$\langle I_z \rangle = \frac{\sum_{m_I} y m_I \cdot \exp(-E(m_I)/k_B T)}{\sum_{m_I} \exp(-E(m_I)/k_B T)} \quad (2.12).$$

Entwickelt man die Exponentialfunktionen von Gl. (2.12), ergibt sich in erster Näherung

$$\langle I_z \rangle = \frac{\gamma \cdot y^2 \cdot I \cdot (I+1)}{3k_B T} \cdot B \quad (2.13).$$

Die für ein Kernspinresonanz-Experiment relevante Größe ist jedoch die Magnetisierung M der Probe, in die auch die Dichte der Kernspins in der Probe eingeht. Sie geht aus der Kernspinpolarisation (2.13) hervor als:

$$M = \gamma \cdot N \cdot \langle I_z \rangle \quad (2.14),$$

N ist hierbei die Dichte der Kernspins in der Probe und γ das gyromagnetische Verhältnis (2.3). Den Zusammenhang zwischen magnetischer Flussdichte B und der Magnetisierung M beschreibt die magnetische Suszeptibilität χ :

$$M = \chi \cdot B \quad (2.15).$$

Aus Gleichung (2.13) und (2.14) ergibt sich:

$$\chi = \frac{N \gamma^2 y^2 I(I+1)}{3k_B T} \quad (\text{Curie-Gesetz}) \quad (2.16).$$

Demnach ist die Magnetisierung einer Probe von der magnetischen Flussdichte, der Temperatur und der Dichte der Kernspins in der Probe abhängig. Da bei MR-Untersuchungen an Patienten die Temperatur der Experimente feststeht, erhält man am meisten Kernresonanz-Signal von den Kernen, die mit der höchsten Konzentration auftreten. Dies ist bei in vivo Experimenten generell der Wasserstoff. Zusätzlich sollte für eine ausreichende Magnetisierung die magnetische Flussdichte groß sein, da nur dann bei Raumtemperatur ein ausreichender Besetzungszahlunterschied (2.11) zwischen den Energieniveaus gegeben ist.

2.1.3 Anregung und Relaxation

Die Wechselwirkungen von Magnetfeldern mit der Magnetisierung der Probe lassen sich anschaulich mit einem Analogon der klassischen Mechanik beschreiben. Hierbei präzediert die makroskopische Magnetisierung mit der Larmorfrequenz (2.9) um die magnetische

Flussdichte B . Im GGW-Zustand ist die Magnetisierung parallel zur magnetischen Flussdichte ausgerichtet. Im Nicht-GGW-Zustand, z.B. nach einer Störung des Systems, wirkt auf die Magnetisierung ein Drehmoment

$$\frac{dM}{dt} = \gamma (M \times B) \quad (2.17).$$

Liegt die magnetische Flussdichte in z-Richtung an, nimmt nach Beendigung der Störung die Komponente der Magnetisierung in z-Richtung, genannt Längsmagnetisierung M_z , mit der Zeitkonstanten $T1$ zu, während die Transversalkomponenten $M_{x,y}$ mit der Zeitkonstanten $T2$ abnehmen. Die Zunahme der Längsmagnetisierung nennt man Spin-Gitter-Relaxation, da bei der Relaxation Energie in Form von Phononen an das Gitter übertragen wird. Die Abnahme der Transversalmagnetisierung nennt man Spin-Spin-Relaxation. Bei diesem Prozess wird keine Energie abgegeben, eine Dephasierung der Spins findet statt, wobei die Entropie des Spinsystems zunimmt. Die Rückkehr der drei Raumkomponenten der Magnetisierung vom Nicht-GGW-Zustand in den GGW-Zustand wird durch die Bloch-Gleichungen beschrieben, wobei M_0 die GGW-Magnetisierung ist:

$$\begin{aligned} \frac{dM_z}{dt} &= \gamma (M \times B)_z + \frac{M_0 - M_z}{T1}, \\ \frac{dM_x}{dt} &= \gamma (M \times B)_x - \frac{M_x}{T2}, \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma (M \times B)_y - \frac{M_y}{T2} \end{aligned} \quad (2.18).$$

Die Lösungen der Bloch-Gleichungen für die Beträge der Magnetisierung in den drei Raumrichtungen sind:

$$\begin{aligned} M_x &= M_{x0} \cdot (e^{-t/T2}) \\ M_y &= M_{y0} \cdot (e^{-t/T2}), \\ M_z &= M_{z0} \cdot (1 - e^{-t/T1}) \end{aligned} \quad (2.19).$$

Um ein Kernresonanzexperiment durchführen zu können, muss die Magnetisierung jedoch zuerst durch eine Störung in einen definierten Nicht-GGW-Zustand gebracht werden. Gemäß Gleichung (2.17) übt eine magnetische Flussdichte, die senkrecht zur Magnetisierung verläuft, ein Drehmoment auf die Magnetisierung aus. Da die Magnetisierung aber bereits mit der Larmor-Frequenz um die z-Achse präzediert (2.9), muss die magnetische Flussdichte, die die Magnetisierung kontrolliert aus dem GGW-Zustand drehen soll, ebenfalls mit der Larmor-Frequenz um die z-Achse präzedieren. Nur dann ist die Resonanzbedingung (2.9) erfüllt. Ein magnetisches Wechselfeld B_1 , dessen magnetischer Feldvektor in der x-y-Ebene mit der Larmorfrequenz rotiert (Polarisierung in der x-y-Ebene), erfüllt die Bedingungen für eine kontrollierte Drehung der Magnetisierung im rotierendem System der Magnetisierung. Mit diesem Wechselfeld B_1 lässt sich die Magnetisierung umklappen und so in einen definierten

Nicht-GGW-Zustand bringen. Man spricht von einer Anregung der Kernspins durch einen RF-Puls. Der Winkel α der Drehung der Magnetisierung bei der Anregung lässt sich aus der bekannten Larmor-Beziehung (2.9) ableiten:

$$\omega = \frac{d\alpha}{dt} = \gamma \cdot B_1,$$

woraus sich bei einer bestimmten Dauer τ des Feldes B_1 der Anregungswinkel α ergibt:

$$\alpha = \int_0^{\tau} \gamma B_1(t) dt \quad (2.20).$$

Jedes Kernresonanzexperiment beruht auf dem Prinzip, die Magnetisierung aus dem GGW-Zustand zu bringen und mit einer charakteristischen Zeitkonstante zerfallen zu lassen. Nachdem das Spinsystem einer Larmorfrequenz von einer bestimmten Dauer ausgesetzt war, die die Magnetisierung um 90° gedreht hat (sog. 90° -Puls), befindet sich die Magnetisierung vollständig in der x-y-Ebene und zerfällt mit der Zeitkonstanten T_2 . Nach einem 180° -Puls befindet sich die Magnetisierung in umgekehrter z-Richtung und zerfällt mit der Zeitkonstanten T_1 . Bei einer beliebigen Orientierung der Magnetisierung, z.B. nach mehreren Anregungen, zerfallen die einzelnen Komponenten der Magnetisierung entsprechend. Ein Auslesen der Magnetisierung ist nur in der x-y-Ebene möglich, da im klassischen Bild nur in dieser Ebene ein Signal durch die rotierende Magnetisierung in einer Empfangsspule induziert werden kann. Deshalb muss die Magnetisierung zum Auslesen stets in die x-y-Ebene gedreht werden. Dieser Tatsache entspricht in der Quantenmechanik, dass die Emissionswahrscheinlichkeit von Photonen in z-Richtung gleich Null ist.

2.1.4 Ortsauflösung

Es gibt drei verschiedene Methoden zur Ortskodierung des Kernresonanzsignals für die drei Raumrichtungen: Schichtselektion, Frequenzkodierung und Phasenkodierung. Alle beruhen auf dem Prinzip, der Probe eine linear ortsabhängige magnetische Flussdichte, genannt magnetischer Feldgradient oder kurz Gradient, zu überlagern und so die Resonanzfrequenzen gemäß Gleichung (2.9) linear vom Ort abhängig zu machen. Die Gradientenfelder haben also in der Magnetresonanztomographie (MRT), eine zentrale Bedeutung.

2.1.4.1 Schichtselektion

Durch Anlegen eines Feldgradienten bei der Anregung der Kernspins, z.B. in z-Richtung ($G_z = \frac{dB}{dz}$), ergibt sich ein entsprechender Gradient der Larmorfrequenzen. Um gezielt eine

Schicht einer bestimmten Dicke anzuregen, darf das Frequenzspektrum des Anregungspulses im Idealfall nur ein entsprechendes Frequenzband enthalten (Abb. 2.1).

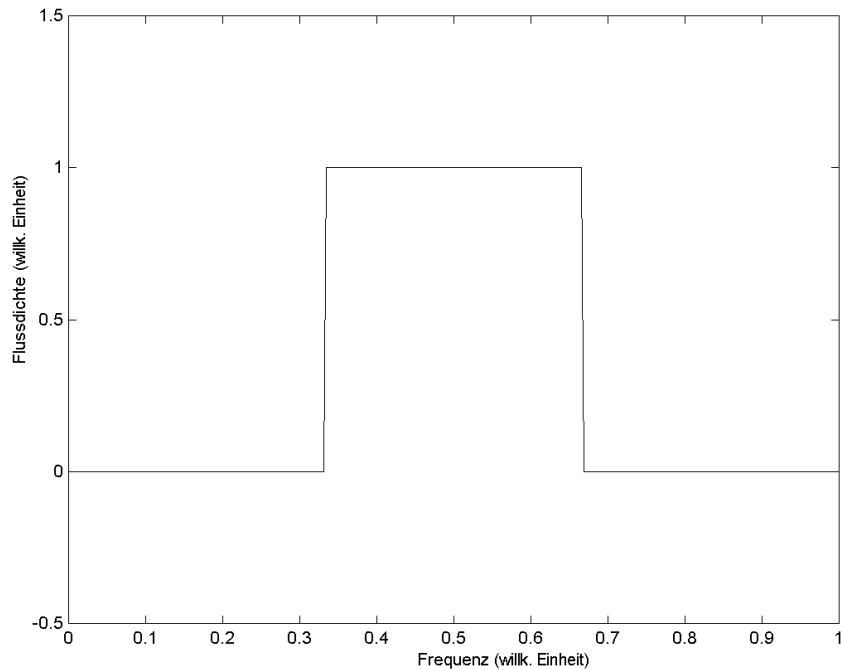


Abb. 2.1: Überlagert ein Gradient der magnetischen Flussdichte die Probe, lässt sich eine Schicht mit einer bestimmten Dicke durch einen RF-Puls mit einer entsprechenden Frequenzbandbreite selektiv anregen. Die Frequenzachse im Diagramm (willkürliche Frequenzwerte) entspricht dem Ort in der Probe.

Transformiert man diese Frequenzverteilung mittels Fouriertransformation in den Zeitraum, ergibt sich eine $\sin(t)/t$ -Verteilung (Abb. 2.2). Die Anregung eines rechteckigen Schichtprofils (Abb. 2.1) ist also durch ein $\sin(t)/t$ -Profil des Anregungspulses am ehesten zu erreichen. Die Trägerfrequenz des Pulses ist die Larmorfrequenz und die Einhüllende die $\sin(t)/t$ -Funktion. Über die Amplitude des RF-Pulses wird der Flipwinkel der Magnetisierung bestimmt (2.20).

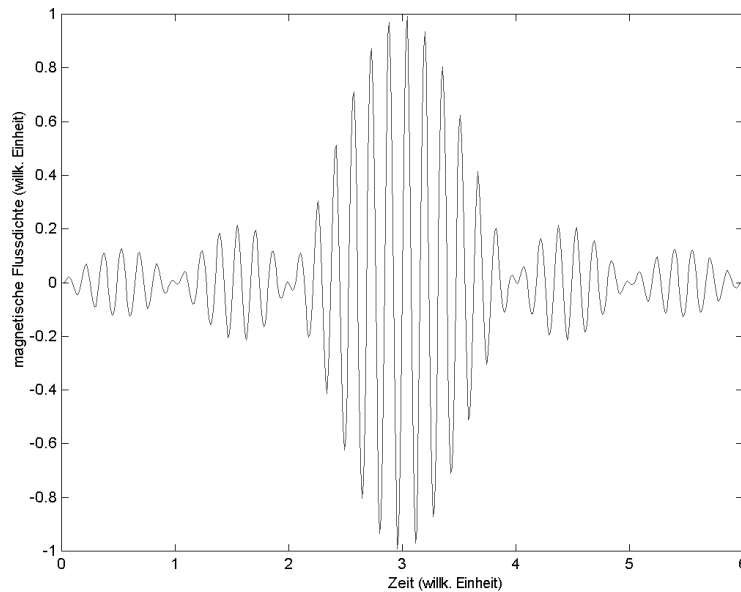


Abb. 2.2: Zeitlicher Verlauf eines Anregungspulses, der eine Schicht der Probe mit überlagertem Gradienten der magnetischen Flussdichte selektiv anregt. Die Einhüllende ist eine $\text{sin}(t)/t$ -Funktion, die Trägerfrequenz ist die Larmorfrequenz in der Schichtmitte.

Durch Schichtselektion bei der Anregung lässt sich in z-Richtung also eine Bildebene auswählen. In dieser Bildebene muss noch eine Ortskodierung in x- und y-Richtung erfolgen. Dies geschieht durch Frequenz- und Phasenkodierung.

2.1.4.2 Frequenzkodierung

Bei der Frequenzkodierung in x-Richtung wird beim Auslesen des Kernresonanzsignals ein Feldgradient angelegt. Entlang des Gradienten ändern sich nach (2.9) linear die Larmorfrequenzen. Nach der Fouriertransformation des empfangenen Signals kann über die Frequenzanteile auf die Ursprungsorte des Kernresonanzsignals zurückgeschlossen werden.

Zur einfacheren Handhabung der Frequenz- und Phasenkodierung eines MR-Bildes in der x,y-Ebene mit den Gradienten G_x und G_y wird der sogenannte k-Raum eingeführt. Hierbei entspricht einer Ortsachse im MR-Bild eine Achse im k-Raum:

$$k_{x,y} = \int \gamma G_{x,y} dt_{x,y} \quad (2.21).$$

Jedem Ort (x,y) im MR-Bild lässt sich demnach eine Ortsfrequenz $(k_{x,y})$ im k-Raum zuordnen.

Bei der Frequenzkodierung während des Auslesens des Kernresonanzsignals entspricht die Zeit t_{sx} dem Abtastintervall des AD-Wandlers zwischen zwei Datenpunkten beim Auslesen. Die Zeit $t_{sx}=1/f_{sx}$ zwischen zwei Abtastpunkten bei einer Abtastrate f_{sx} („sampling frequency“) wird auch als ‚dwell-time‘ bezeichnet. Das Abtastintervall t_{sx} und die Ortsauflösung Δx bei

einem gewählten Bildausschnitt (FOV_x , field of view) und einer gewünschten Matrixgröße N_x lassen sich aus der Larmor-Beziehung (2.9) ableiten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nach dem Nyquist-Theorem die maximale Larmorfrequenz f_x (analog sei $t_x=1/f_x$) die durch den Gradienten G_x entsteht, mit der doppelten Frequenz abgetastet werden muss (f_{sx}):

$$f_{sx} = 2f_x \text{ oder } t_x = 2t_{sx} \quad (2.22).$$

Aus (2.9) und (2.20) folgt

$$2\pi f_x = \gamma G_x FOV_x \quad (2.23) \text{ oder}$$

$$2\pi \frac{1}{2t_{sx}} = \gamma G_x N_x \Delta x \quad \text{und somit}$$

$$\Delta x = \frac{\pi}{\gamma G_x t_{sx} N_x} = \frac{2\pi}{\gamma G_x t_x N_x} \quad (2.24).$$

Eine hohe Ortsauflösung (kleines Δx) wird demnach in kurzer Zeit durch einen Gradienten G_x von hoher Amplitude erreicht.

2.1.4.3 Phasenkodierung

Die Ortskodierung in der noch verbleibenden y-Richtung wird durch die sogenannte Phasenkodierung durchgeführt. Durch Einschalten eines Gradienten in y-Richtung für eine bestimmte Dauer zwischen der Anregung und dem Auslesen des Kernresonanzsignals präzedieren die Spins für diese Zeit mit unterschiedlichen Frequenzen, die entlang des Gradienten linear zunehmen. Dadurch wird der Magnetisierung eine Phasenverschiebung entlang dieses Gradienten aufgeprägt. Beim nachfolgenden Auslesen des Signals unter dem Frequenzkodiergradienten treten die gleichen Frequenzen wie ohne Phasenkodierung auf, jedoch sind alle Frequenzanteile um einen festen Betrag phasenverschoben. Für eine gewünschte Auflösung in der Phasenkodierrichtung muss dieser Vorgang entsprechend oft wiederholt werden.

Die Phasenkodierung entspricht in der y-Richtung des k-Raums (Gl. 2.21) einer Frequenzkodierung. Dies wird klar, wenn man eine einzelne Ortsfrequenz auf der x-Achse des k-Raumes betrachtet. Verändert man die Phase einer Ortsfrequenz auf der x-Achse immer dann um einen festen Betrag, sobald man um eine Zeile in der y-Richtung des k-Raums vorschreitet, entsteht durch die Änderung der Phase in y-Richtung auf der y-Achse des k-Raums eine Ortsfrequenz. Dies wird in Abb. 2.3 und Abb. 2.4 an einem einfachen Beispiel anschaulich dargestellt.

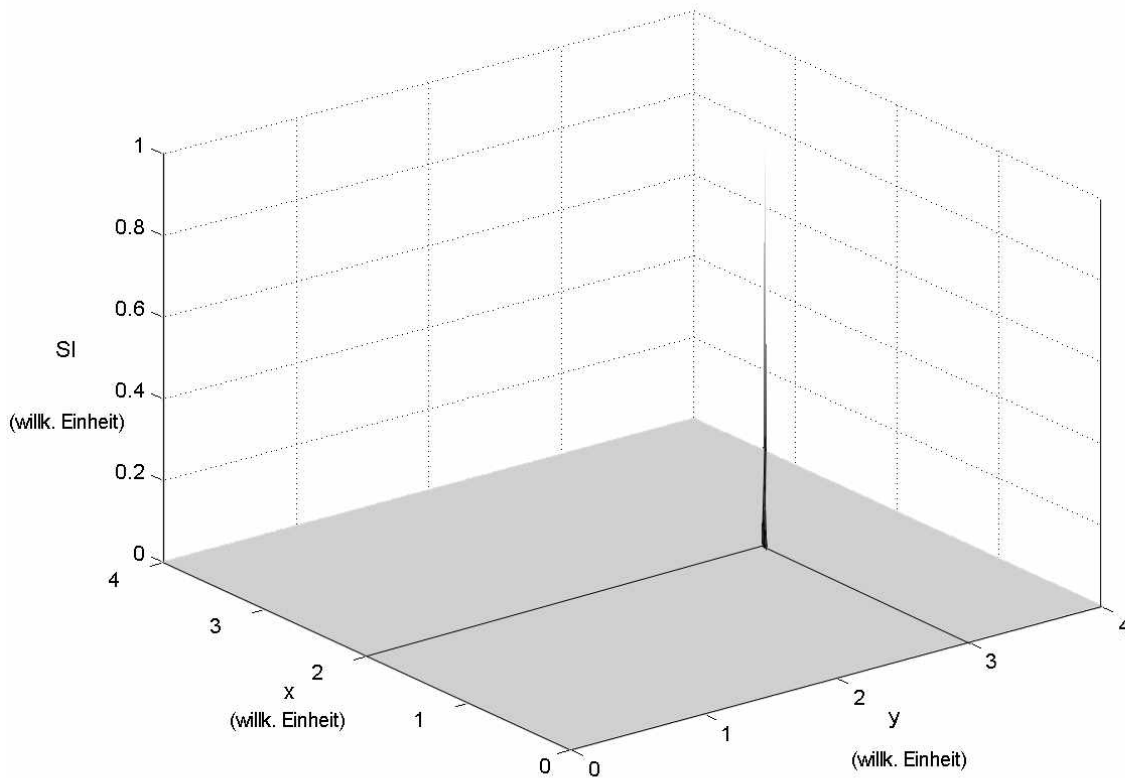


Abb. 2.3: Der Punkt (2; 3) im Ortsraum (MR-Bild). Bei den Koordinaten $x=2$ und $y=3$ ist die Signalintensität (SI) 1, sonst überall 0.

Der Punkt (2; 3) im Ortsraum soll im k -Raum dargestellt werden. Durch den x -Gradienten beim Auslesen hat das Kernresonanzsignal aus dem Punkt (2; 3) eine Frequenz, die dem Ort 2 auf der x -Achse entspricht. In unserem Beispiel zeigen sich zwei Schwingungen auf der k_x -Achse (Abb. 2.4), entsprechend einem Wert von 2 einer willkürlichen Einheit der Ortsfrequenz. Durch die Phasenverschiebungen dieser Frequenz bei jeder neuen y -Zeile um einen festen Phasenbetrag, der dem Ort 3 auf der x -Achse entspricht, entsteht auf der k_y -Achse eine neue Ortsfrequenz mit einem Wert 3. In unserem Beispiel zeigen sich entsprechend drei Schwingungen auf der k_y -Achse (Abb. 2.4).

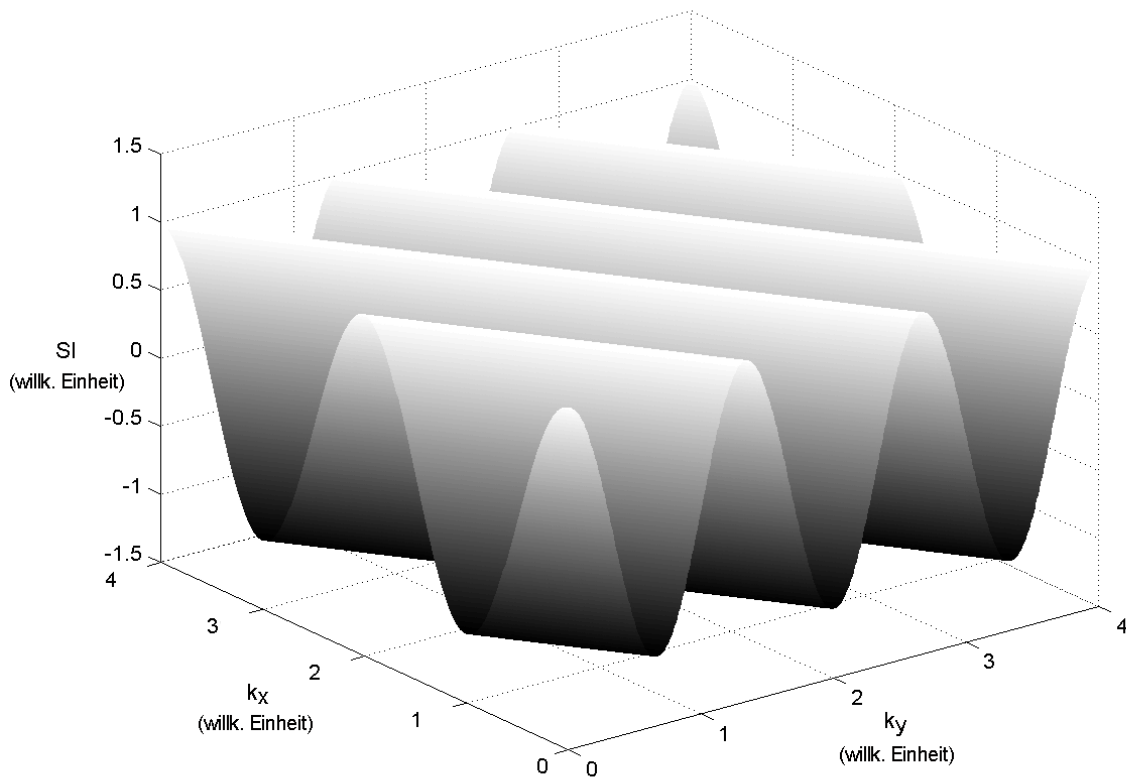


Abb. 2.4: Die Darstellung des Punktes (2; 3) im Fourier-Raum. Von der k_x -Achse aus betrachtet zeigen sich zwei Schwingungen, von der k_y -Achse aus zeigen sich drei Schwingungen. Eine Phasenverschiebung von mindestens 2π zwischen zwei Bildpunkten im MR-Bild erzeugt eine eindeutige neue Frequenz auf der k_y -Achse.

Da das MR-Signal digital abgetastet wird und die Phasenkodierung in diskreten Schritten durchgeführt werden muss, ist der k -Raum nicht kontinuierlich, sondern eine Matrix mit der gleichen Auflösung wie auch das Bild im Ortsraum. Die beiden Matrizen, k -Raum und Bild, sind durch zweidimensionale Fouriertransformation ineinander überführbar. Hierbei ist $\rho(x,y)$ die Spindichte im Ortsraum und $S(k_x, k_y)$ die Amplitude im k -Raum.

$$S(k_x, k_y) = \iint \rho(x, y) e^{-ik_x x} e^{-ik_y y} dx dy \quad (2.25)$$

Für die erreichbare Auflösung in Phasenkodierrichtung gelten die selben Prinzipien wie für die Frequenzkodierung (2.24). Für die Ortsauflösung in der y -Richtung des Bildes erhält man:

$$\Delta y = \frac{2\pi}{\gamma \Delta G_y t_y N_y} \quad (2.26).$$

Die Zeit t_y ist hierbei die Dauer, die der Phasenkodiergradient bei jedem Kodierschritt anliegt und ΔG_y ist die Differenz der Phasenkodiergradienten zwischen den einzelnen Kodierschritten. Eine hohe Ortsauflösung in Phasenkodierrichtung kann in kurzer Zeit durch einen großen Phasenkodierschritt ΔG_y erreicht werden. Mittels Quadraturdetektion, bei der zwei um 90° phasenverschobene Kernsresonanzsignale erfasst werden, lassen sich negative

Phasenverschiebungen von positiven differenzieren. Deshalb können die Phasenkodierschritte durch Gradientenamplituden erzielt werden, die Werte $-G_y$ bis G_y annehmen. Eine Gradientendifferenz von $2 G_y$ verteilt sich über die N_y Pixel des Bildes, oder $\Delta G_y = 2G_y/N_y$.

$\Delta\omega_y$ sei der Unterschied der Larmorfrequenzen zwischen zwei Phasenkodierschritten, erzeugt durch die Differenz der Amplituden zweier aufeinanderfolgender Phasenkodiergradienten:

$$\Delta\omega_y = \gamma 2\Delta G_y N_y \Delta y \quad (2.27)$$

Dann ergibt sich eine Phasendifferenz $\Delta\phi$ zwischen den Phasenkodierschritten mit (2.20) und (2.26) als:

$$\begin{aligned} \Delta\phi &= \Delta\omega_y t_y \text{ oder} \\ \Delta\phi &= \gamma 2\Delta G_y N_y \Delta y t_y = 2\pi \quad (2.28) \end{aligned}$$

Die Phasendifferenz zwischen einzelnen Ortsfrequenzen in Phasenkodierrichtung darf demnach maximal 2π betragen [Weh93].

2.2 Schnelle Bildgebung

2.2.1 Vorteile schnell geschalteter magnetischer Gradientenfelder

Für eine Rohdatenmatrix mit einer Ortsauflösung von 64 x 64 Pixeln muss der Zyklus der drei Ortskodierungen, d.h. schichtselektive Anregung, Phasenkodierung und frequenzkodiertes Auslesen des Signals, 64 mal wiederholt werden. Diese Tatsache behindert eine schnelle Bildgebung. Aus (2.21), (2.24) und (2.26) folgt, dass die Ortsauflösung umgekehrt proportional zum Zeitintegral des Gradientenfeldes ist.

$$\Delta x, \Delta y \approx \frac{1}{\Delta k_{x,y}} \text{ mit}$$

$$\Delta k_{x,y} = \gamma \int G_{x,y} dt \quad (2.28)$$

Folglich lässt sich die Bildgebung bei gleicher Auflösung durch höhere Gradientenamplituden, die in möglichst kurzer Zeit erreicht werden, beschleunigen.

In Abb. 2.5 sind drei Phasenkodiergradienten unterschiedlicher Dauer gezeigt, die dieselbe Ortsauflösung erzielen, da das Zeitintegral der drei Gradientenfelder jeweils gleich ist. Je steiler der Gradientenanstieg, desto kürzer wird die Zeit der Phasenkodierung. Die Anstiegssteilheit des Gradienten, eigentlich dG/dt , wird ab hier gemäß allgemeiner Konvention nur noch als dB/dt angegeben, da nur die zeitliche Abhängigkeit der maximalen magnetischen Flussdichte von Interesse ist.

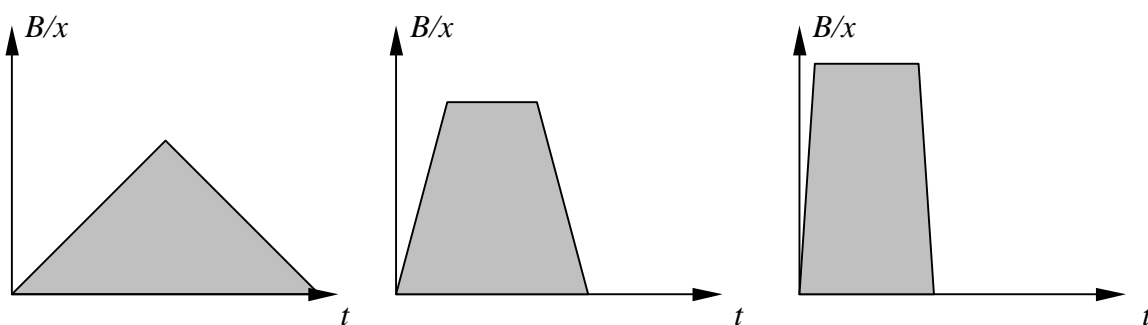


Abb.2.5: Drei Gradientenschaltungen, die gleiche Ortsauflösungen erzielen, da ihre Zeitintegrale (graue Flächen unter der Kurve) gleich sind. Die letzte Gradientenschaltung mit der höchsten Gradientensteilheit (höchstes dB/dt) benötigt nur noch die halbe Zeit der ersten Schaltung zur Ortskodierung.

In letzter Zeit wurde die Entwicklung von Gradientensystemen vorangetrieben, die hohe Gradientenamplituden bei steilen Gradientenanstiegen (hohes dB/dt) ermöglichen. Die Leistungen, die diese Gradientenverstärker zur Verfügung stellen müssen, sollen im Folgenden grob abgeschätzt werden.

Die magnetische Flussdichte B , die durch einen Strom I in einer Spule mit n Windungen auf einer Länge l erzeugt wird ist:

$$B = \mu \frac{n}{l} I \quad (2.28)$$

Die Umwandlung elektrischer Energie W in magnetische Feldenergie ist gegeben durch:

$$W = \frac{1}{2} LI^2 = \frac{1}{2} \frac{LI^2}{\mu^2 n^2} B^2 \quad (2.29)$$

L ist dabei die Induktivität der Spule. Die Leistung P , die der Gradientenverstärker während des Anstiegs des Gradientenfeldes zur Verfügung stellen muss, um der Induktivität der Spule entgegenzuwirken, ist:

$$P(t) = \frac{dW}{dt} = LI(t) \frac{dI}{dt} = \frac{LI^2}{\mu^2 n^2} B(t) \frac{dB}{dt} \quad (2.30)$$

Die Leistung ist demnach proportional zur Anstiegssteilheit (dB/dt) des Gradienten und proportional zur aktuellen Flussdichte $B(t)$. Ohmsche Widerstände und Kapazitäten der Spulen wurden vernachlässigt.

Zur Erzeugung eines Gradienten der magnetischen Flussdichte von 10 mT/m ist bei Ganzkörpergeräten ein Strom von ca. 100 A nötig, wobei die Induktivität der Spule L mit 1mH anzugeben ist [Wei99]. Soll diese Flussdichte in einer linearen Rampe von 100 μ s Anstiegszeit erreicht werden, ist nach (2.30) kurzzeitig eine Leistung des Gradientenverstärkers von beachtlichen 100 kW nötig. Diese hohen Leistungsanforderungen an die Verstärkersysteme verhinderten lange Zeit die schnellen Anstiegssteilheiten der Gradienten. Durch resonante Systeme (EPI-Booster) und neue Leistungsverstärker konnten jedoch auch hohe dB/dt -Werte realisiert werden, die moderne schnelle Bildgebungsverfahren wie die echo-planare Bildgebung (echo planar imaging, EPI) ermöglichen.

Die Verwendung von sinusförmigen anstelle von linearen Gradientenanstiegen kann Leistungsspitzen für den Gradientenverstärker vermeiden. Bei linearen Rampen nimmt die Leistung während des Anstiegs konstant zu. Bei sinusförmigen Anstiegen nimmt hingegen die Leistung bei Erreichen der Maximalamplitude wieder ab. In Abb. 2.6 sind ein sinusförmig und ein linear ansteigender Gradient mit gleicher Dauer und identischen Zeitintegralen der magnetischen Flussdichte dargestellt. Beide erreichen demnach in gleicher Zeit dieselbe Ortsauflösung. Die benötigten maximalen Leistungen des Gradientenverstärkers, um diese Felder zu schalten, sind jeweils darunter dargestellt. Die maximale Leistung des Gradienten mit linearen Anstiegen ist doppelt so hoch wie die des sinusförmigen Gradienten. Ohmsche Widerstände und Kapazitäten der Spulen wurden bei der Berechnung vernachlässigt.

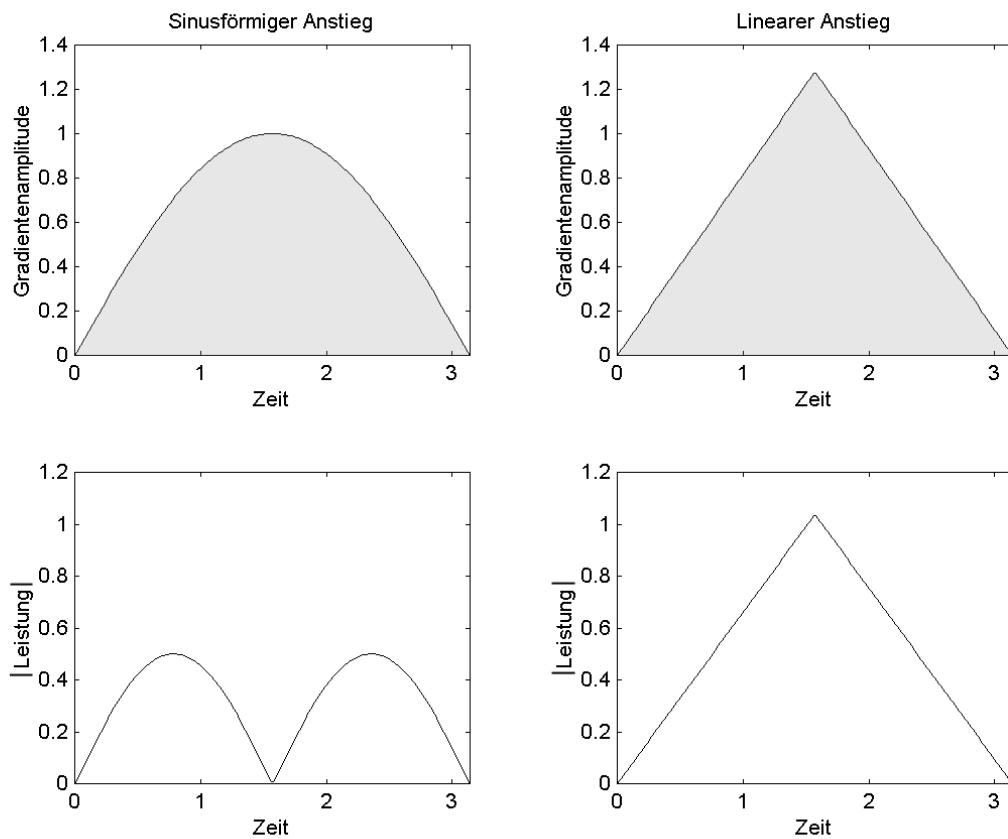


Abb. 2.6: Gradienten mit sinusförmiger und linearer Rampe von gleicher Dauer und mit gleichem Zeitintegral (graue Fläche unter der Kurve). Darunter der Betrag der Leistung, die für diese Gradientenschaltungen benötigt wird. Bei der linearen Rampe ist die benötigte maximale Leistung doppelt so hoch. Die Maximalamplitude des sinusförmigen Gradienten sei 1. Alle anderen Werte ergeben sich aus der Berechnung.

2.2.2 Sequenzen zur schnellen Bildgebung

Eine Abfolge von anregenden Hochfrequenzpulsen (Kap. 2.1.3), von ortskodierenden Gradienten (Kap. 2.1.4) und von Ausleseintervallen, die eine Bildgebung ermöglicht, nennt man ‚Aufnahmesequenz‘ oder kurz ‚Sequenz‘. Anhand einer einfachen Sequenz, z.B. zu einer Spin-Echo-Sequenz, lassen sich die Einflüsse von T_1 und T_2 auf die Amplitude des Kernresonanzsignals untersuchen. Ausgehend von dieser Sequenz wird anschließend eine schrittweise Beschleunigung der Bildgebung erläutert.

Bei einer Spin-Echo-Sequenz wird die Magnetisierung aus der Gleichgewichtslage in der z -Richtung zuerst durch einen 90° -Puls in die x - y -Ebene geklappt. Durch Inhomogenitäten in der umgebenden magnetischen Flussdichte fächern die Spins in dieser Ebene auf. Nach der halben Echozeit ($TE/2$) wird ein 180° -Puls gesendet, der die Spins wieder in die Ausgangsposition zurücklaufen lässt. Stationäre räumliche Feldinhomogenitäten werden dabei wieder kompensiert, und es kommt zu einem Echosignal nach der Zeit TE . Da aber

nicht alle zwischenzeitlichen Störungen durch den 180° -Puls kompensiert werden können, ist ein Teil der Spins dephasiert und das Echosignal dadurch reduziert. Die zeitliche Dephasierung ist durch die transversale Relaxationszeit T_2 charakterisiert. Die Spin-Echo-Sequenz ist in Abb. 2.7 dargestellt. Nach einer Repetitionszeit TR wird der gezeigte Ablauf für den nächsten Phasenkodierschritt wiederholt.

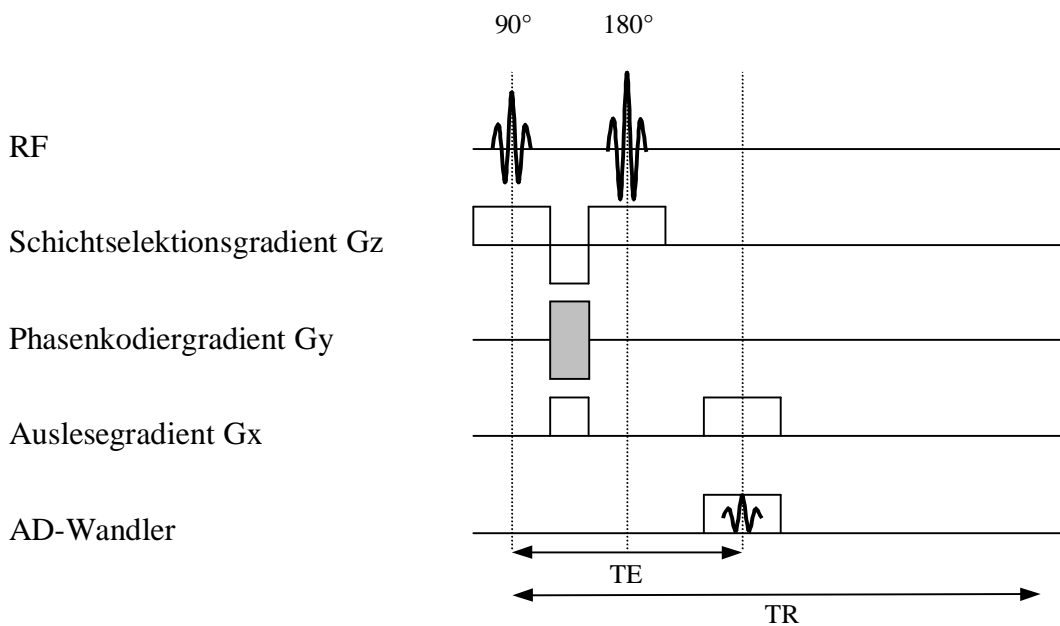


Abb. 2.7: Bei einer Spin-Echo-Sequenz werden die Spins durch einen 90° -Puls in die x-y-Ebene geklappt, wo sie mit T_2 dephasieren. Ein nach der Zeit $TE/2$ anschließender 180° -Puls rephasiert die Spins wieder und ein Spin-Echo entsteht zur Zeit TE nach der Anregung. Nach der Zeit TR wird der gesamte gezeigte Ablauf für den nächsten Phasenkodierschritt wiederholt.

Zur Echozeit des Signals, wenn es durch den AD-Wandler ausgelesen wird, müssen alle Spins, die durch Gradientenaktivität in der Sequenz dephasiert wurden, wieder rephasiert sein, natürlich mit Ausnahme der Phasenkodierung, bei der die Dephasierung zur Ortskodierung gewünscht ist. Nur dann hat das Signal des Echos die größtmögliche Amplitude. Das bedeutet für die Spin-Echo-Sequenz, dass das Integral über den Schichtselektions- bzw. über den Auslesegradienten in den Intervallen von der Anregung bis zum 180° -Puls und vom 180° -Puls bis zum Echo gleich ist.

Der Bildkontrast entsteht durch die Beeinflussung der Amplitude des Kernresonanzsignals zum Zeitpunkt des Auslesens durch die unterschiedlichen Relaxationszeiten T_1 und T_2 verschiedener Gewebearten (Tab. 2.1). Entzündliches oder tumoröses Gewebe beispielsweise hat einen erhöhten Wassergehalt und deshalb eine verlängerte T_2 -Zeit und ist in T_2 -gewichteten Bildern gut differenzierbar.

Gewebe	T1 in ms	T2 in ms
Graue Hirnmasse	810	101
Weißer Hirnmasse	680	92
Muskel	730	47
Tumor	500	95
Herz	750	57
Leber	420	43
Niere	590	58
Milz	680	62
Fett	240	84

Tab. 2.1: T1- und T2-Zeiten verschiedener Gewebearten bei einer Feldstärke von 1,5 T [Mor95].

Die Wahl der Anregung bestimmt, ob die Magnetisierung in der x,y-Ebene zerfällt, wie bei einer T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenz nach Anregung mit einem 90°-Puls, oder in der z-Achse, wie bei der T1-gewichteten Inversion-Recovery-Sequenz nach Anregung mit einem 180°-Puls. Die Echozeit (TE) des Kernresonanzsignals und die Zeit von einer Anregung zur nächsten (TR) haben einen weiteren Einfluss auf den Kontrast des MR-Bildes. Für die Signalintensität (SI) der Spin-Echo-Sequenz bei einer Spindichte von N gilt:

$$SI = N \cdot e^{-TE/T2} \cdot (1 - e^{-TR/T1}) \quad (2.31)$$

Am Signalverhalten der Spin-Echo-Sequenz erkennt man, dass für kurzes TR und kurzes TE der Parameter T1 den größten Einfluss auf die Signalamplitude hat. T1-gewichtete Aufnahmen entstehen. Bei langem TR und TE hingegen entstehen T2-gewichtete Aufnahmen.

Da TR meist wesentlich länger ist als TE, vergeht viel ungenutzte Zeit, wenn man jede Schicht einzeln anregt und ausliest. Für T1-Kontaste soll TR ca. 500 ms betragen. Ein TE von 15 ms und anschließendes Datenauslesen benötigt jedoch nur ca. 25 ms. Bei der Mehrschichttechnik nimmt man innerhalb eines TR-Intervalles hintereinander mehrere Schichten auf (Anregung und Auslesen des Signals). Bei einer Bildgebung mit 20 Schichten ist so eine Beschleunigung um den Faktor 20 möglich.

Bei der Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE) nutzt man aus, dass T1 etwa eine Größenordnung länger ist als T2. Man erzeugt nach einer Anregung mit einem 90°-Puls mehrere Echos durch wiederholte 180°-Pulse im Abstand TE. Die Echos werden einzeln phasenkodiert und ausgelesen. Die zeitintensive jeweils neue Anregung der Spins entfällt. Derartige Sequenzen werden auch unter dem Akronym RARE (rapid acquisition with relaxation enhancement) geführt.

Bei der Gradientenechosequenz wird die Rephasierung der Spins nicht durch einen 180°-Puls, sondern nur durch den Schichtselektions- und Auslesegradienten bewirkt. Eine Rephasierung

der Spins ist gewährleistet, wenn das Integral über die Schichtselektions- und Auslesegradienten zwischen Anregung und Echo gleich Null ist (Abb. 2.8).

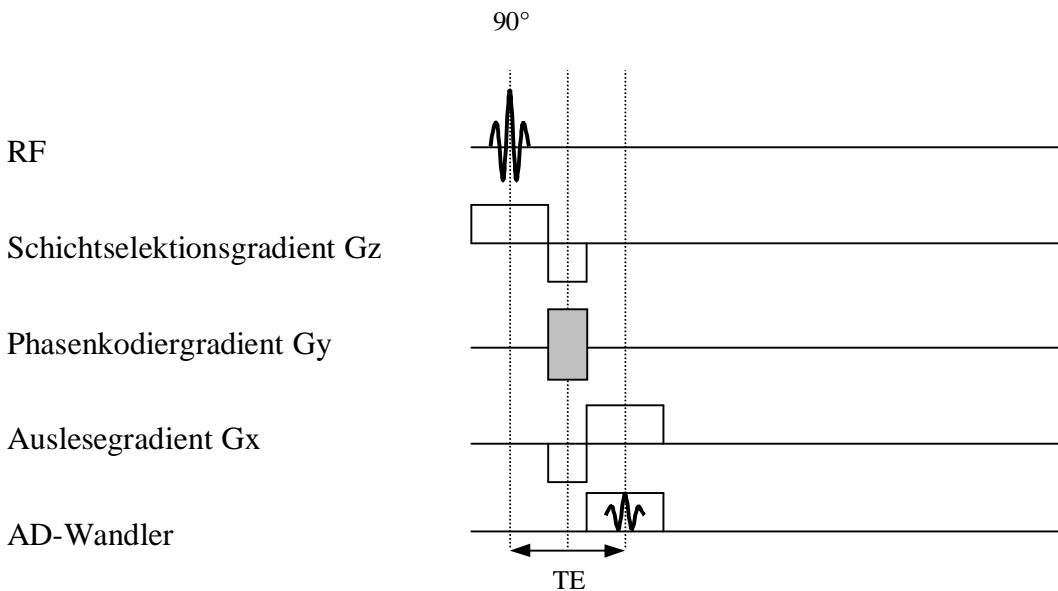


Abb. 2.8: Bei einer Gradientenrefokussierung entsteht ein Echo, wenn das Integral der Schichtselektions- und Auslesegradienten von der Anregung bis zum Echo gleich null ist. Die de- und rephasierende Wirkung der Gradienten in diesen Raumrichtungen hebt sich dann auf. Lokale Magnetfeldinhomogenitäten werden nicht ausgeglichen.

Es besteht aber ein bemerkenswerter Unterschied zwischen einer Refokussierung der Spins durch einen 180° -Puls und einer Gradientenrefokussierung: Bei einer Inhomogenität des Magnetfeldes werden durch einen 180° -Puls alle Spins wieder rephasiert, da sie sich nach dem Umklappen mit der gleichen Frequenz wieder zurückbewegen, wie sie dephasierten, und dann ein Echo formieren. Bei einer Refokussierung durch einen Gradienten wird eine Magnetfeldinhomogenität nicht ausgeglichen. Die Magnetfelddifferenz ΔB_z der Inhomogenität addiert sich sowohl zum Gradienten als auch zu dessen rephasierenden Anteil. Dadurch wird das Integral über die Schichtselektions- und Auslesegradienten zwischen Anregung und Echo nicht Null. Die Spins bewegen sich während des rephasierenden Gradienten nicht mit derselben Frequenz zurück, mit der sie dephasierten. Die Amplitude des Gradientenechos wird dadurch reduziert. Diese Reduzierung der Signalamplitude bei Gradientenrefokussierung entspricht einer verkürzten effektiven transversalen Relaxationszeit. Dieser Tatsache wird durch die Einführung der verkürzten transversalen Relaxationszeit $T2^*$ Rechnung getragen. Ist ΔB_z die Magnetfeldinhomogenität, dann ergibt sich $T2^*$ als:

$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \gamma \Delta B_z \quad (2.32).$$

Die Reduzierung der $T2^*$ -Zeit durch lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes in deoxygeniertem Blut ist die Grundlage funktioneller Bildgebung mittels des BOLD-Effektes

(blood oxygenation level dependent). Dieses Kontrastverhalten wird in Kapitel 2.3 näher beschrieben.

Wählt man in einer Sequenz TR sehr kurz, d.h. kürzer als T1, gehen die Spins durch die wiederholten Anregungen in einen Gleichgewichtszustand und die Signalintensität nimmt ab. Abhilfe bringt die Anregung mit kleineren Winkeln, optimal mit dem Ernst-Winkel:

$$\alpha_{Ernst} = \arccos(e^{-TR/T1}) \quad (2.33).$$

Dadurch lässt sich TR und damit die Zeit der Bildgebung nochmals reduzieren. Diese Sequenzen sind unter dem Akronym FLASH (fast low angle shot) bekannt

2.2.3 Echo-planare Bildgebung (EPI)

Die zur Zeit schnellste Methode der Bildgebung ist das echo-planare Bildgebungsverfahren (EPI, echo planar imaging). Nach einer einmaligen Anregung der Spins wird mit dem Auslesegradienten eine Serie von Echos erzeugt, diese werden jeweils phasenkodiert und somit lässt sich der gesamte k-Raum auslesen (Abb. 2.9). Dazu sind kürzeste Gradientenanstiegszeiten (hohes dB/dt) nötig, denn das Auslesen der gesamten Echofolge muss in einer Zeit, die vergleichbar mit T2* ist, abgeschlossen sein, um noch ausreichende Signalamplituden zu garantieren. In allen Abbildungen der Sequenzen (Abb. 2.7-9) sind idealisierte Gradientenanstiege gezeigt, die sofort die gewünschte Gradientenamplitude erreichen. Dies ist aber in der Praxis nicht möglich, da die Leistung der Gradientensysteme der Induktivität der Gradientenspulen entgegenwirken muss, die einen sofortigen Anstieg des Stromes in der Spule verhindert (Kap. 2.2.1). Für den Idealfall des senkrechten Anstiegs des Gradientenstromes wären unendlich hohe Leistungen des Gradientensystems notwendig (Gl. 2.28). Um hohe Gradientenströme für die echo-planare Bildgebung zur Verfügung zu stellen, wurden sogenannte EPI-Booster eingeführt. EPI-Booster sind resonante Schwingkreise, in denen Leistung aufgebaut und gespeichert wird und bei Bedarf sofort zur Einspeisung in die Gradientenspulen zur Verfügung gestellt werden kann.

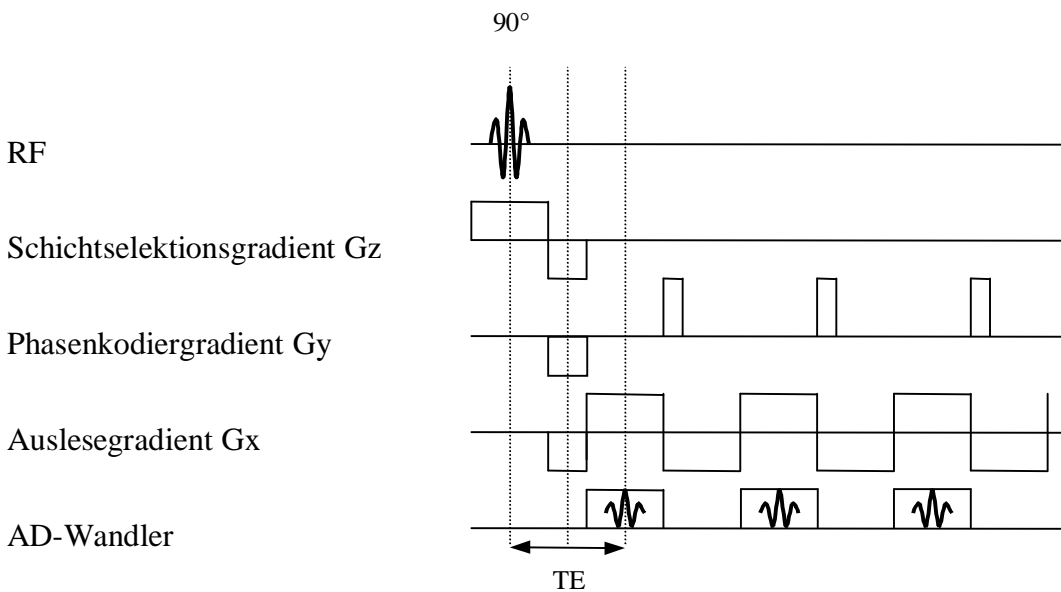


Abb. 2.9: Bei der echo-planaren Bildgebung wird die Magnetisierung durch wechselnde Auslesegradienten solange de- und rephasiert und zwischendurch phasenkodiert, bis der gesamte k-Raum abgetastet ist.

Um in Zeiten kürzer als T_2^* den gesamten k-Raum auslesen zu können, muss der Auslesegradient bei EPI-Sequenzen mit hoher Frequenz bei hoher Amplitude oszillieren (Abb. 2.9). Diese starken oszillierenden Magnetfelder induzieren jedoch oszillierende Ströme im Körper des Patienten, die periphere Nerven erregen können. Seit der Einführung der ersten EPI-Booster in der MRT wurden vereinzelt Stimulationen peripherer Nerven während echo-planarer Bildgebung berichtet [Coh90]. Zur genaueren Untersuchung dieser Problematik schrieb das Bundesamt für Strahlenschutz eine Studie aus. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Kapitel 4 dieser Arbeit dargestellt.

The one challenge is
to perform an fMRI experiment,
the other to understand fMRI.
P.A. Bandettini

2.3 Funktionelle Bildgebung mittels BOLD-Kontrast

2.3.1 Physiologie des BOLD-Kontrastes

Die Tatsache, dass oxigeniertes Hämoglobin diamagnetisch und deoxigeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist, wurde bereits 1936 von Pauling et al. entdeckt [Pau36]. 1982 wurde experimentell gezeigt, dass sich die T₂-Zeit mit dem Grad der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins verlängert [Thu82]. 1990 wurde dieser Effekt erstmals in der MRT nachgewiesen [Oga90], und zwei Jahre später wurden diese Eigenschaften des Blutes eingesetzt, um kontrastmittelfrei aktive Cortexareale darzustellen [Oga92, Ban92, Kwo92]. Dieser neue Bildkontrast wurde mit dem Kürzel BOLD bezeichnet (blood oxygenation level dependent).

In den ersten Veröffentlichungen zur funktionellen MRT wurde eine Signalintensitätszunahme während der Cortexaktivität beobachtet, die durch eine Verlängerung der T₂*-Zeit entsteht. Dies lässt auf eine Erhöhung des Anteils an oxigeniertem Blut in den aktiven Cortexarealen schließen, obwohl dies auf den ersten Blick widersprüchlich erscheint, da man durch den erhöhten Metabolismus in aktiven Cortexarealen einen erhöhten Sauerstoffverbrauch erwarten würde. Für einige Jahre waren die Mechanismen der funktionellen MRT wenig verstanden. Die vielfältigen physiologischen Vorgänge, die die Signalintensität (SI) nach einer Aktivierung des Cortex beeinflussen, wurden in letzter Zeit verstärkt erforscht. Der aktuelle Kenntnisstand soll im folgenden erläutert werden und die funktionelle Bildgebung verständlich machen.

In Kapitel 2.2 wurde gezeigt, dass Gradientenecho-Sequenzen sehr sensitiv gegenüber lokalen Magnetfeldinhomogenitäten sind. Bei einer Refokussierung durch Gradienten können Magnetfeldinhomogenitäten nicht ausgeglichen werden, und es kommt zu einer Verkürzung der T₂*-Zeit. Das paramagnetische deoxigenierte Hämoglobin in Gefäßen erzeugt eine lokal hohe Suszeptibilität und somit eine lokale Feldinhomogenität (Gl. 2.30). Diese Feldinhomogenität lässt sich mit Gradientenecho-Sequenzen als reduzierte Signalintensität nachweisen. Bei vollkommen mit Sauerstoff gesättigtem Blut tritt keine Magnetfeldinhomogenität in der Umgebung des Gefäßes auf, T₂* ist unverkürzt und die Signalintensität aus diesen Bereichen ist hoch. Für die funktionelle Bildgebung wird das schnellste aller Gradientenecho-Verfahren, die echo-planare Bildgebung (Kap. 2.2.3), eingesetzt, um bei guter Ortsauflösung mit einer sehr hohen zeitlichen Auflösung der Dynamik der Aktivierung des Cortex gerecht zu werden.

Neben der großen Zunahme der Signalintensität (positive Antwort) nach einer Aktivität des Cortex wurde bereits in den ersten Veröffentlichungen eine Abnahme der Signalintensität am Ende der Aktivierung (negative Antwort) beobachtet [Ban92]. Bei hohen Feldstärken (4 T) wurde auch eine kurze negative Antwort gefunden, die der breiten positiven Antwort vorausgeht [Men95]. Diese negativen Antworten würden der erwarteten Deoxygenierung des Blutes entsprechen. Die Komplexität des Verlaufs der Signalintensität zeigt aber, dass mehrere Vorgänge zu der beobachteten Signalintensität beitragen müssen. Alle relevanten Beiträge zu einer SI-Änderung nach Aktivierung des Cortex sind in Abb. 2.10 gezeigt [nach Moo99].

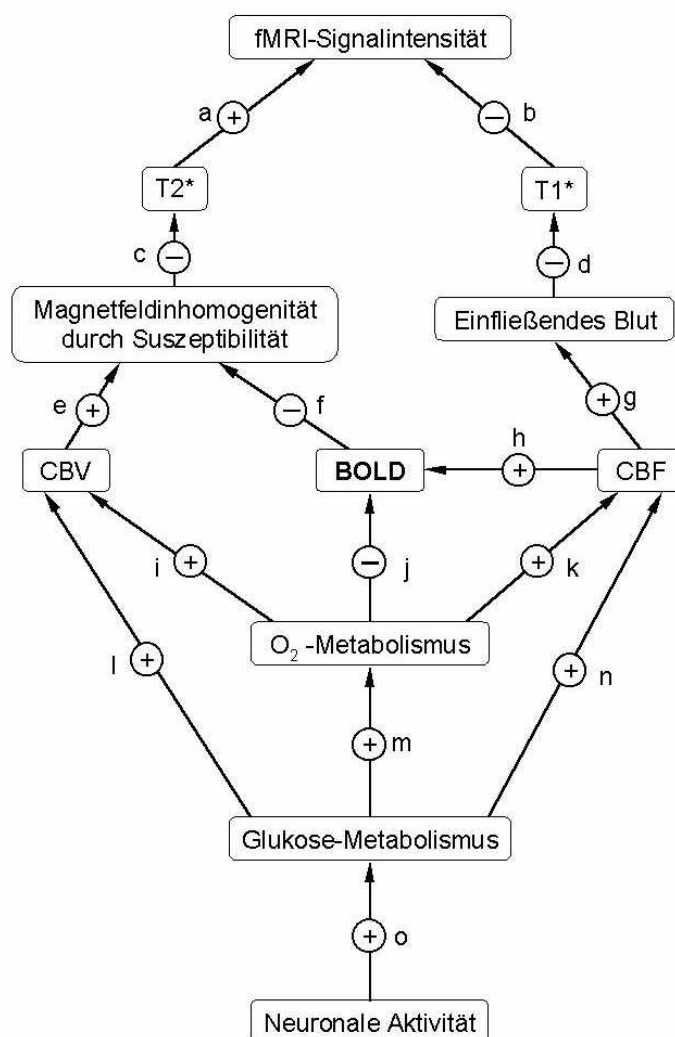


Abb. 2.10: Der Einfluss vielfältiger physiologischer Vorgänge nach neuronaler Aktivität auf die bei fMRI gemessene Signalintensitätsänderung [nach Moo99]. Pfeile a-o führen von einem physiologischen Ereignis zum nächsten. Das Vorzeichen des Pfeils gibt an, ob der nachfolgende Vorgang proportional zum vorhergehenden oder gegensätzlich zum vorhergehenden reagiert. Erhöhte neuronale Aktivität hat beispielsweise einen erhöhten Glukose-Metabolismus zur Folge (+ bei o), erhöhter O₂-Metabolismus hat hingegen eine verringerte Oxygenierung des Blutes (BOLD) zur Folge (- bei j).

Eine Erhöhung der neuronalen Aktivität hat eine Erhöhung des Glukose-Metabolismus zur Folge (o). Durch aerobe Verbrennung der Glukose erhöht sich auch der Metabolismus von Sauerstoff im Blut (m), was eine Erniedrigung der Oxigenierung des Blutes (BOLD) zur Folge hat (j). Da deoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch ist, erhöht sich folglich die Suszeptibilität des Blutes (f), was bekanntlich eine Reduzierung der T2*-Zeit und somit eine Verringerung der Signalintensität zur Folge hat. Man beobachtet aber stets eine große Zunahme der Signalintensität (positive Antwort), deshalb ist die eben beschriebene Kausalkette nur von untergeordneter Bedeutung. Sie kann aber gut die in letzter Zeit bei hohen Feldstärken beobachteten anfänglichen Signalabnahmen („initial dip“) nach Aktivität des Cortex erklären [Men95].

Etwas zeitverzögert nach der Reduzierung der Oxigenierung des Blutes wird eine andere Kausalkette aus Abb. 2.10 dominant, die dann die deutlichen Signalintensitätszunahmen erzeugt. Der verstärkte Metabolismus von Sauerstoff hat eine Erhöhung des zerebralen Blutflusses (CBF) zur Folge (k). Dadurch wird mehr oxigeniertes Blut in das aktive Hirnareal transportiert, was einen positiven Effekt auf die Signalintensitätsänderung hat. Um aber in der Summe beider Kausalketten dennoch eine gesamte positive Signaländerung zu erzeugen, muss der Blutfluss so stark erhöht werden, dass der Zufluss an oxigeniertem Hämoglobin den Sauerstoffverbrauch übertrifft. Für diese Tatsache fand sich lange keine physiologische Notwendigkeit und es wurde von einem „Überangebot“ von Sauerstoff gesprochen. 1997 konnte Buxton et al. zeigen, dass ein überproportional hoher Fluss des Blutes notwendig ist, da durch den erhöhten Blutfluss die Effektivität der Sauerstoffaufnahme im Gewebe reduziert wird [Bux97]. Ein überproportional hoher Anstieg des Blutflusses ist also nötig, um einen leicht erhöhten Sauerstoffbedarf zu decken. Nach einer Aktivität des Cortex ist der Gehalt an oxigeniertem Hämoglobin dort höher als im umliegenden Gewebe (h) und die Suszeptibilität entsprechend niedriger (f). Die T2*-Zeit im aktivierten Areal ist länger (c) und die Signalintensität deshalb höher als im umliegenden Gewebe (a). Der beschriebene Weg (o, m, k, h, f, c, a) ist der einzige in Abb. 2.10, der eine Zunahme von T2* und damit eine Zunahme der Signalintensität nach einer Aktivierung erzeugt.

Über den T1-Kontrast ist prinzipiell durch Inflow-Effekte (Zufluss von Spins) bei einem erhöhtem Blutfluss (g) und der daraus resultierenden Verkürzung der T1-Zeit durch Zufluss ungesättigter Spins ebenfalls eine Signalintensitätszunahme möglich (z.B. in größeren Gefäßen) [Kwo92]. Der genaue Ort des aktivierten Cortex wird dadurch aber nicht repräsentiert, deshalb ist dieser Effekt eher unerwünscht. Bei der funktionellen Bildgebung verwendet man Sequenzen, deren Kontrastverhalten auf T2*-Sensivität optimiert wurde, um diese Effekte auszuschließen. Die T2*-Sensivität lässt sich durch hohe Feldstärken ebenfalls erhöhen [Moo99].

Außer durch die Deoxygenierung des Blutes kann auch durch das zerebrale Blutvolumen (CBV) allein die Suszeptibilität erhöht und damit die Signalintensität verringert werden. Erweitern sich die Gefäße nach einem erhöhten Glukose- (l) oder Sauerstoffverbrauch (i), ohne dass sich dabei die Netto-Oxygenierung des Blutes ändert, hat dies durch den erhöhten Querschnitt des Gefäßes dennoch eine Erhöhung der Suszeptibilität zur Folge. Eine Erhöhung des CBV oder des CBF kann stets nach einer Erhöhung des Sauerstoffmetabolismus (i, k) bei aerober Verbrennung der Glukose (m) oder direkt nach anaerobem Metabolismus der Glukose (l, n) erfolgen.

Bei klinischen Feldstärken (1,5 T) ist die Kausalkette (o, m, k, h, f, c, a) diejenige, die die Zunahmen der Signalintensitäten nach Cortexaktivität in T2*-gewichteten Bildern beschreibt. Eine hohe Sauerstoffsättigung des Blutes durch erhöhten Blutfluss im aktiven Cortexareal erzeugt somit die positive Signalzunahme. Bei höheren Feldstärken nimmt der Einfluss des CBF zugunsten des reinen BOLD-Effektes ab, die Kausalkette (o, m, j, f, c, a) gewinnt mehr an Bedeutung.

2.3.2 Ereignisbezogene funktionelle Bildgebung

Üblicherweise werden Experimente mit funktioneller MRT mittels BOLD-Kontrast im Block-Design durchgeführt. Das bedeutet, dass für eine bestimmte Zeit der Reiz, der die Aktivierung erzeugt, kontinuierlich wiederholt wird, wobei die MR-Daten des aktivierten Zustands erfasst werden. Dies wird unterbrochen von Zeitintervallen, in denen kein Reiz anliegt, wobei die MR-Daten des inaktiven Zustands („Baseline“) erfasst werden [Ban92]. Dadurch entstehen durchgehend erhöhte Signalintensitäten in den aktiven Cortexarealen während des Reizes, im Vergleich zu den Signalintensitäten auf Grundniveau in den inaktiven Phasen.

Bei ereignisbezogener fMRI hingegen wird ein einzelner kurzer Reiz gegeben, der die Aktivierung erzeugt. Die Aktivierungen werden mit Grundzuständen verglichen, die aufgenommen werden, wenn kein Reiz appliziert wird. Werden verschiedene Reize gegeben, muss man zusätzlich in Grundzustände und verschiedene Reizgruppen differenzieren. Bereits 1992 konnte Blamire et al. zeigen, dass ein einzelner visueller Reiz von 2s Dauer eine deutliche Aktivierung erzeugen kann [Bla92]. Schließlich wurde berichtet, dass nach einem visuellen Reiz von nur 34 ms Dauer eine Aktivierung nachweisbar ist [Sav95]. Die Tatsache, dass auch ein sehr kurzer Reiz eine funktionelle Aktivierung hervorrufen kann, ermöglichte es, den Zeitverlauf der funktionellen Aktivierung nach einem einzelnen Reiz zu erfassen. Die schnellen echo-planaren Bildgebungsverfahren lieferten dazu die nötige zeitliche Auflösung. Erste Studien konnten zeigen, dass der BOLD-Kontrast 2-6 s zeitverzögert nach der neuronalen Aktivität einsetzt [Ros98]. Die Dauer des BOLD-Kontrastes nach einem einzelnen Reiz von 1 s Dauer beträgt ca. 12 s, wird der Reiz dreimal wiederholt, verlängert sich die

Dauer des BOLD-Kontrastes auf ca. 17 s [Dal97]. Weiter konnte gezeigt werden, dass der Zeitverlauf der SI nach mehreren unterschiedlichen Reizen einer ähnlichen Antwort-Funktion entsprach, die sich mit folgender Gleichung beschreiben lässt [Boy96]:

$$SI(t) = \left(\frac{t - \delta}{\tau} \right)^2 e^{-\frac{t-\delta}{\tau}} \quad (2.34)$$

Mit der Verzögerung δ und der Zeitkonstanten τ lässt sich die Funktion an den experimentell bestimmten Zeitverlauf anpassen. Von der gleichen Arbeitsgruppe konnte auch gezeigt werden, dass sich Antwort-Funktionen von mehreren wiederholten Reizen linear verhalten, d.h., dass sie sich addieren [Boy96]. Den Zeitverlauf bestimmt man durch Mittelung mehrerer Reizantworten, wobei der Anfang der Reizantwort durch den Zeitpunkt des Reizes bestimmt ist [Dal97].

Die funktionelle Bildgebung nach epileptischen Spikes ist eine weitere Form der ereignisbezogenen fMRI. Die neue Herausforderung hierbei ist, dass der Reiz nicht von außen appliziert wird, sondern stochastisch durch die Cortexaktivität des Patienten entsteht. Die genaue zeitliche Definition der neuronalen Aktivität muss hierbei durch die Analyse des EEGs erfolgen, d.h. ein epileptischer Spike muss klar im EEG erkennbar sein. Da Spikes auch aus verschiedenen Cortexarealen kommen können, sind zudem mehrere EEG-Kanäle nötig, um verschiedene Ursprünge der Spikes und damit verschiedene Ereignisgruppen differenzieren zu können.

2.3.3 Statistische Auswertung der fMRI-Daten

Bei fMRI-Experimenten im Block-Design wechseln sich Phasen, in denen wiederholt ein Reiz appliziert wird und die MR-Daten erfasst werden, mit Phasen ab, in denen kein Reiz appliziert wird und während derer die MR-Daten des Grundzustandes erfasst werden. Anschließend ermittelt man die aktiven Hirnareale durch eine voxelweise Korrelation der Signalintensitätsänderung über die Zeit des Experiments mit einem Zeitverlauf, der den Wechsel von Reizphasen und Ruhephasen beschreibt, das sogenannte Paradigma [Ban93]. Das Paradigma ist im einfachsten Fall eine Rechteckfunktion, die in den Ruhephasen aus Nullen und während des Reizes aus Einsen besteht. Je höher die Korrelation des Signalintensitätsverlaufs eines Voxels mit dem Paradigma ist, d.h. je höher der Unterschied der SI zwischen Reiz- und Ruhephasen ist, desto höher wird der Korrelationskoeffizient dieses Voxels. Das Maß der Aktivierung definiert sich dann über die Korrelation der einzelnen Voxel mit dem Paradigma.

Bei ereignisbezogener fMRI kann das Experiment nicht im Block-Design durchgeführt werden. Die einzelnen Datensätze lassen sich aber in verschiedene Gruppen aufteilen, z.B.

Ruhephase, Spike aus linker Hemisphere, Spike aus rechter Hemisphere. Danach lassen sich durch geeignetes Arrangieren der Datensätze Block-Designs bilden, z.B. Spikes aus der linken Hemisphere im Wechsel mit Ruhephasen. Das nachträgliche Arrangieren der ereignisbezogenen fMRI-Daten zu Blöcken wurde von Cohen et al. in einer Studie mit verschiedenen Gedächtnisaufgaben erfolgreich durchgeführt [Coh97]. Die Vorteile der Gruppierung der MR-Datensätze zu Ereignisblöcken ist, dass wenig Information zur Analyse vorausgesetzt wird, man muss z.B. den Zeitverlauf der Aktivierung nicht kennen. Außerdem können Untergruppen der Ereignisse gebildet werden und fehlerhafte Datensätze können nachträglich aus der statistischen Auswertung ausgeschlossen werden. Schließlich lässt sich auf die arrangierten Datensätze die etablierte Methode der Korrelationsanalyse zur Bestimmung der Aktivierung anwenden [Ban93]. Diese Vorgehensweise wurden bei der statistischen Auswertung der funktionellen MR-Studie von Patienten mit fokaler Epilepsie angewendet, die im nächsten Kapitel vorgestellt wird.

3. EEG-geführte funktionelle Bildgebung bei fokalen Epilepsien

3.1 Klinische Möglichkeiten durch EEG-geführte funktionelle Bildgebung

5% der Bevölkerung erleiden einmal in ihrem Leben einen epileptischen Anfall und die Prävalenz von Epilepsieerkrankungen in der Bevölkerung beträgt 0,5% [Noa96]. Epilepsie ist die häufigste schwerwiegende neurologische Erkrankung, sie ist z.B. zehnmal häufiger als Multiple Sklerose. 15% der Patienten leiden unter 100-1000 Anfällen pro Jahr. 60% der Epilepsien sind fokal und ca. 50% der fokalen Epilepsien werden auf medikamentöse Behandlung nicht anfallsfrei, was erhebliche psychosoziale Folgen nach sich zieht [Noa96]. Ist eine fokale Epilepsie medikamentös nicht einstellbar, besteht die Möglichkeit einer chirurgischen Behandlung für einen Teil dieser Patienten, sofern sich mittels verschiedener diagnostischer Methoden (EEG-Video-Monitoring, MRT, PET, SPECT) ein anfallgenerierender Fokus ermitteln lässt [Noa96]. Der Erfolg des Eingriffs hängt ab von der vollständigen Resektion des anfallauslösenden Fokus und von der Schonung des umliegenden Cortex. Eine exakte Lokalisation des anfallauslösenden Fokus ist deshalb für eine Therapie von zentraler Bedeutung.

Der neurologische Standard zur Diagnose von Epilepsien ist das Elektroenzephalogramm (EEG). Zwar ist die Spezifität dieser Methode hoch, die Ortsauflösung des Signalursprungs ist jedoch bei EEG-Ableitung von der Schädeloberfläche gering [Lüd00]. Subdurale EEG-Elektroden hingegen ermöglichen eine genauere Lokalisierung, können aber nur auf begrenzten Hirnabschnitten eingesetzt werden und bergen das Risiko von Blutung und Infektion [Noa96]. Die exakte Platzierung der subduralen Elektroden auf dem Cortex hängt von den Ergebnissen nicht invasiver Methoden ab.

Die MRT kann das Großhirn mit unübertroffenem Kontrast und hoher Auflösung dreidimensional darstellen. Im Vergleich zu anderen funktionellen Bildgebungsmethoden, wie PET oder SPECT, ist prinzipiell eine genauere Lokalisierung von Cortexaktivität mit funktioneller MRT möglich [Moo99]. Außerdem tritt bei der MRT keine Strahlenexposition für den Patienten auf, und Risiken allergischer Reaktionen auf Kontrastmittel entfallen, da diese bei einer funktionellen Untersuchung nicht zum Einsatz kommen.

Die Zeitauflösung der funktionellen MRT ist durch die Trägheit und Dauer des BOLD-Effektes auf einige Sekunden beschränkt [Ros98]. Die Geschwindigkeit der funktionellen Bildgebung verursacht heute kaum Einschränkungen mehr für die Zeitauflösung. Das EEG hingegen ist ein Echtzeitsignal und liefert eine hohe zeitliche Auflösung der elektrischen Aktivität des Cortex (ca. 1 ms). Kombiniert man EEG und funktionelle MRT, indem man die funktionelle MRT nach bestimmten Ereignissen im EEG startet, könnten sich beide Verfahren optimal ergänzen und neurofunktionelle Studien mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung wären möglich.

Bei Epilepsiepatienten treten zwischen einzelnen Anfällen epileptische Aktivitäten des Cortex auf, ohne sich zu einem Anfall weiterzuentwickeln. Diese Aktivitäten sind als interiktale Spikes im EEG gut nachweisbar, wenn auch oft nicht exakt lokalisierbar. Wenn es möglich ist, diese interiktalen Spikes mittels EEG auch in der MRT zuverlässig nachzuweisen, könnte die funktionelle MRT durch das EEG gestartet werden. Das die epilepsietypischen Potentiale generierende Cortexareal ließe sich somit mit hoher Auflösung dreidimensional darstellen. Dieses Verfahren könnte eine präoperative Lokalisierung des epileptischen Herdes ermöglichen, und den mit Risiken verbundenen Eingriff der Implantierung subduraler Elektroden teilweise überflüssig machen.

Eppur, si muove!
Und sie bewegt sich doch.
Galileo Galilei

3.2 Algorithmen zur Entstörung des EEG im Hochmagnetfeld der MRT

3.2.1 Problematik und Zielsetzung

1993 konnte gezeigt werden, dass der Betrieb eines geeigneten batteriebetriebenen EEG-Verstärkers ohne magnetisierbare Materialien und mit Lichtleiterkopplung in der Umgebung der MRT die Qualität der MR-Bildgebung nicht beeinflusst [Ive93]. Aber bei den ersten EEG-Ableitungen, die im Hochmagnetfeld eines Magnetresonanztomographen durchgeführt wurden, wurden Signale beobachtet, die dem EEG überlagert sind und synchron zum Elektrokardiogramm (EKG) auftraten [War96]. Diese Signale erschwerten oder verhinderten eine Auswertung eines EEG, das in der MRT aufgenommen wurde [Fel97, Mür98]. Als Ursache dieser Signale kommen zwei Möglichkeiten in Frage: Eine Trennung der im Magnetfeld fließenden Ionen des Blutes, oder eine Bewegung des Kopfes im Magnetfeld durch den Blutausschlag des Herzens.

Bei der ersten Möglichkeit werden nach den Gesetzen der Elektrodynamik Ladungen, die sich senkrecht zu einem Magnetfeld bewegen, jeweils senkrecht zu Bewegungsrichtung und Magnetfeld abgelenkt (Abb. 3.1). Bewegt sich eine Ladung q im Magnetfeld B mit der Geschwindigkeit v , wirkt auf sie eine Kraft F :

$$F = q(v \times B) \quad (3.1).$$

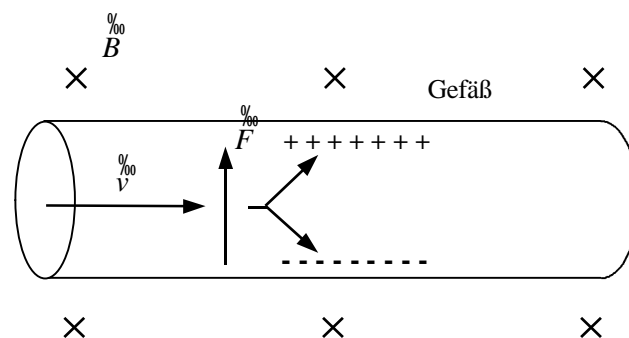


Abb. 3.1: In einer magnetischen Flussdichte B wirkt eine Kraft F auf Ionen im Blut, die mit der Geschwindigkeit v in einem Gefäß fließen. Durch die Kraft F werden die Ladungen abgelenkt und an gegenüberliegenden Gefäßwänden getrennt. Diese Ladungstrennung erzeugt eine Spannung über die Gefäßwände.

Die Kraft der Ablenkung ist proportional zur Geschwindigkeit der Ladung, und die Richtung der Ablenkung wird durch die Polarität der Ladung bestimmt. An den Gefäßwänden, an denen die seitliche Ablenkung der Ionen endet, sammeln sich entgegengesetzte Ladungen, und eine Spannung zwischen den Gefäßwänden entsteht. Mit der Kenntnis des Durchmessers des

Gefäßes und der Fließgeschwindigkeit des Blutes lässt sich die lokale Spannung U an einer Gefäßwand abschätzen:

$$U = |E| \cdot d, \text{ mit} \\ E = \frac{j \times B}{nq} \text{ und } j = nqv \quad (3.2)$$

wobei d der Gefäßdurchmesser, j die Stromdichte und n die Ladungsträgerkonzentration ist. Bei einem Innendurchmesser des Gefäßes von 1 mm, und einer entsprechenden arteriellen Flussgeschwindigkeit des Blutes von 10 cm/s [Whi68] ergibt sich bei einer magnetischen Flussdichte von 1,5 T eine maximale Spannung über die Gefäßwand von 150 μ V. Da die Fließgeschwindigkeit des Blutes sich mit im Herzzyklus ändert, kann dem EEG ein Signal überlagert werden, das sich synchron zum EKG zeigt.

Dieser physikalische Effekt ist auch als Ursache für die Störungen des EKGs im Hochmagnetfeld im Bereich der T-Welle bekannt [Kel90]. Während der Systole, wenn die höchsten Ausstoßgeschwindigkeiten des Blutes auftreten, ist dem EKG ein Signal überlagert, das durch Ionentrennung im Aortenbogen entsteht.

Die zweite mögliche Ursache für die Störungen im EEG im Hochmagnetfeld ist eine Bewegung des Kopfes mit den Elektroden im Magnetfeld synchron mit jedem Blutausstoß des Herzens. Wird ein Leiter senkrecht zu den Magnetfeldlinien bewegt, wird nach den Gesetzen der Elektrodynamik eine Spannung im Leiter induziert. Eine Bewegung des Körpers synchron mit dem Blutausstoß des Herzens ist bekannt und die Aufzeichnung dieser Bewegungen wird als Ballistokardiogramm bezeichnet und teilweise auch diagnostisch verwendet [Eic91]. Die durch Bewegung induzierten Spannungen lassen sich mit dem Faraday'schen Induktionsgesetz abschätzen:

$$V = -\frac{d}{dt} \int_A B \cdot dS \quad (3.3)$$

Damit lassen sich die Potentiale berechnen, die durch eine im Magnetfeld bewegte Leiterschleife mit der Fläche A , aufgespannt durch die Elektroden auf dem Kopf des Patienten, gebildet wird. dS ist ein orientiertes Flächenelement der Leiterschleife mit der Fläche A . Dabei haben nur Bewegungen einen Effekt, die den magnetischen Fluss durch die Leiterschleife ändern. Wird in einer magnetischen Flussdichte von 1,5 T durch Kopfbewegung die Fläche der Leiterschleife innerhalb einer zehntel Sekunde um nur 0,1 cm² geändert, resultiert dies in einer Spannung von 150 μ V, die direkt im EEG sichtbar wird.

Das Anliegen der Studie war es, die bisher umstrittene Ursache der Störungen des EEG im Magnetfeld [Sij99] zu klären und eine Methode zu entwickeln, um einem EEG im Magnetresonanztomographen diagnostische Qualität zu verleihen.

3.2.2 Methodik der Studie

Der verwendete EEG-Verstärker (EMR, Schwarzer GmbH, München) wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Radiologie der Universität München entwickelt. Das Gerät wurde speziell für EEG-Ableitungen im Magnetresonanztomographen entworfen und ist mittlerweile für diesen Einsatz als Medizinprodukt zugelassen (CE 0123). Das Gerät enthält kein magnetisierbares Material, ist batteriebetrieben, und in einer Einheit werden die Daten von 32 Kanälen verstärkt, mit 500 Hz abgetastet und mit einem 16-Bit AD-Wandler mit einem Dynamikbereich von ± 2 mV digitalisiert. Der große Dynamikbereich des Verstärkers erlaubt es auch EKG-Signale abzuleiten, deren Amplituden eine Größenordnung höher sind als die der EEG-Signale. Die digitalen EEG-Daten werden über Lichtleiter aus der geschirmten MR-Kabine zur Aufnahmestation übertragen. Für den Gebrauch in der MRT zugelassene gesinterte Ag-AgCl-Elektroden wurden sowohl für die Ableitung des EEG als auch des EKG verwendet.

Obwohl das EEG-Gerät als Medizinprodukt zum Gebrauch in der MRT zugelassen ist, wurde bei der Ethikkommission der Universität München im Rahmen des in Kapitel 4 dieser Arbeit beschriebenen Projekts die Begutachtung der EEG-Ableitung in der MRT beantragt und positiv bewertet. Gemäß den internationalen Konventionen von Helsinki wurden alle Probanden ausführlich über die Ziele und Risiken der Studie aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. EEG wurde an zwölf gesunden Probanden (26 – 36 Jahre, drei weibliche Probandinnen) mit 19 Kanälen abgeleitet. EEG-Elektroden wurden mit einer Elektrodenhaube nach dem internationalen Standard des 10-20-Systems auf dem Skalp gesetzt [Hom87]. In der verwendeten EEG-Aufnahmesoftware (Brainlab, OSG, Rumst, Belgien) sind Montagen der EEG-Kanäle beliebig einstellbar. Alle EEGs wurden gegen eine gemeinsame Referenz aufgezeichnet. Drei Elektroden wurden zur synchronen EKG-Aufzeichnung nach Nehb auf der Brustwand gesetzt [Eic91]. Aus den drei Elektroden resultieren entsprechend drei bipolare EKG-Kanäle.

Die EEG-Ableitungen wurden in einem klinischen Magnetresonanztomographen bei einer magnetischen Flussdichte von 1,5 T (MAGNETOM Vision, Siemens AG, Erlangen) durchgeführt. Der Kopf der Probanden wurde in der Kopfspule fixiert, um Bewegungen zu reduzieren. Bei fünf Probanden wurden Kopf und Hals in einer zusätzlichen Kunststoffhalterung („Stiff-Neck“) fixiert. Die Leiter der EEG-Elektroden wurden direkt hinter dem Kopf mit kleinen Sandsäcken fixiert, um eine Übertragung der Bewegungen des Kopfes auf die Leiter zu vermeiden. Vor und nach jeder Untersuchung wurde das EEG und EKG der Probanden in Rückenlage außerhalb des Magneten abgeleitet. Um die Qualität des EEG zu kontrollieren, wurden die Probanden aufgefordert, ihre Augen zu schließen und zu öffnen, um typische EEG-Signale (Alpha-Rhythmus nach Lidschluss) zu generieren.

Die Amplitude der EKG-synchronen Störungen wurde in verschiedenen Montagen der EEG-Kanäle verglichen. Dazu wurden Montagen der EEG-Kanäle gegen eine gemeinsame Referenz aus allen Elektroden (Goldmann 19) und bipolare Längsreihen erstellt.

Um den Einfluss der Pulsfrequenz auf die Form der Störungen im EEG zu untersuchen, wurden die Probanden gebeten, durch sportliche Übungen (wahlweise Liegestützen oder Treppensteigen) ihre Pulsfrequenz kurzzeitig zu erhöhen. Mit erhöhter Pulsfrequenz wurden EEG und EKG innerhalb des Magnetresonanztomographen abgeleitet, bis sich die Pulsfrequenz wieder normalisiert hatte. Bei zwei der Probanden wurde der Kopf durch leichten Druck mit einem Finger bewegt und dabei das EEG abgeleitet. Die dadurch induzierten Störungen im EEG sollen mit den EKG-synchronen Störungen verglichen werden. Durch Amplituden-Mappings von EEG-Signalen lassen sich Ursprünge eines Signals grob ermitteln. Amplituden-Mappings der EKG-synchronen Artefakte und der induzierten Störungen im EEG wurden erstellt.

3.2.3 Ergebnisse

3.2.3.1 Optimierte Applikation

Eine Fixierung des Kopfes in der Kopfspule und der Elektrodenkabel konnte die EKG-synchronen Artefakte deutlich reduzieren. Die Verwendung des ‚Stiff-Neck‘ brachte eine zusätzliche Verbesserung. Die Amplituden der Störungen waren in bipolaren Montagen der EEG-Kanäle stets geringer als in Montagen gegen eine gemeinsame Referenz. Die über die Probanden gemittelten Amplituden der EKG-synchronen Artefakte sind in Tabelle 3.1 gezeigt.

	Goldmann 19	Bipolare Reihen
Ohne Stiff-Neck (12 Probanden)	154±57 μ V	93±36 μ V
Mit Stiff-Neck (5 Probanden)	104±41 μ V	65±31 μ V

Tab. 3.1: Mittlere Amplituden der EKG-synchronen Artefakte im EEG bei unterschiedlicher Montage der EEG-Kanäle und bei unterschiedlicher Fixierung des Kopfes.

Das Amplituden-Mapping der EKG-synchronen Störungen zeigte eine großflächige Änderung der Polarität der Signale (Verteilung von positiven zu negativen Signalen) von frontalen zu okzipitalen Kanälen. Die Amplituden-Mappings der Signale im EEG, die durch leichtes Antippen des Kopfes induziert wurden, zeigten dieselbe großflächige Änderung der Polarisierung von frontalen zu okzipitalen Kanälen. In Abb. 3.2 sind Amplituden-Mappings der Signale dargestellt, die EKG-synchron auftreten und die durch Antippen des Kopfes des Probanden erzeugt wurden.

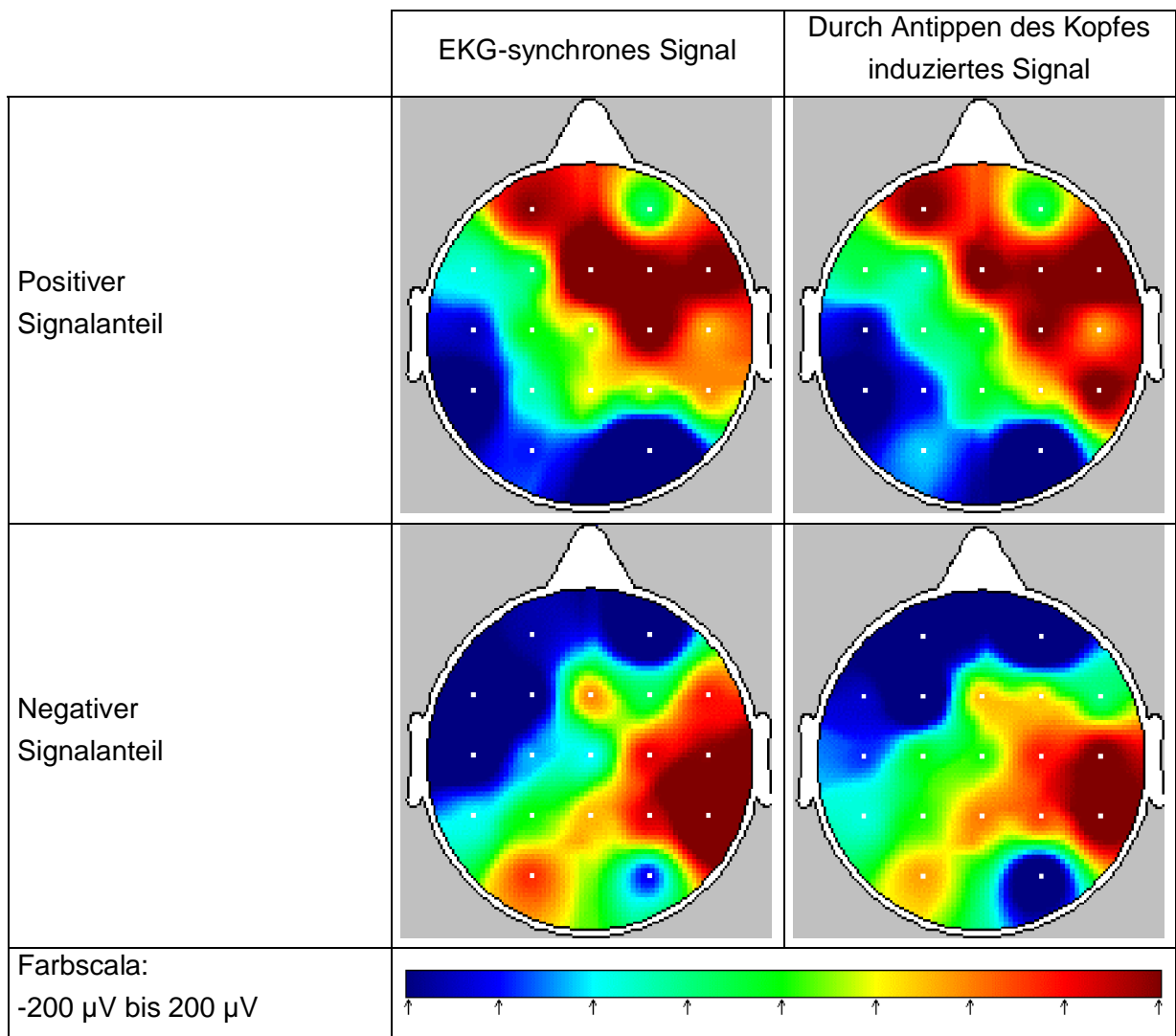


Abb. 3.2: Interpolierte Verteilung der Amplituden der EKG-synchronen Artefakte über die einzelnen EEG-Kanäle und damit über die Kopfoberfläche des Probanden (Amplituden-Mapping). Weiße Punkte markieren die Positionen der Elektroden. Die Ähnlichkeit der Amplitudenverteilung der EKG-synchronen Signale und der durch Antippen des Kopfes erzeugten Signale, ist offensichtlich.

3.2.3.2 Algorithmen zur Entstörung des EEG

Der Beseitigung der EKG-synchronen Artefakte liegt die Idee zugrunde, das reine Störsignal zu bestimmen, und es dann EKG-synchron vom EEG zu subtrahieren. Das EEG korreliert nicht mit dem EKG. Mittelt man mehrere EEG-Abschnitte, die von R-Zacke zu R-Zacke reichen, verschwindet das EEG und der EKG-synchrone Signalanteil bleibt übrig. Dabei ist aber zu klären, ob das EKG-synchrone Signal stets gleich bleibt oder sich z.B. mit dem Puls des Probanden ändert. Dazu wurde das Signal bei verschiedenen Pulsfrequenzen des Probanden gemittelt und miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass das Signal mit zunehmender Pulsfrequenz gestaucht und mit abnehmender Frequenz gestreckt wird. Der

Grad der Streckung ist nicht direkt proportional zur Pulsfrequenz. Da das EKG-synchrone Signal durch den Blutausschlag im Herzzyklus entsteht, wurde in der Literatur nach einer Beziehung zwischen Pulsfrequenz und Zeit des Blutausschlag gesucht. Seit langem ist die Korrelation der Ausstoßzeit des linken Ventrikels (LVET, left ventricular ejection time) mit der Herzrate ($HR=60/\text{Pulsfrequenz}$) des Probanden bekannt [Wei68]:

$$\text{LVET} = -0,0017 \text{ HR} + 0,413 \quad (3.4)$$

Wurde das EKG-synchrone Signal zu den Zeiten der Systole nach obiger Formel durch eine Interpolation gestreckt oder gestaucht, ließen sich die EKG-synchronen Signale bei verschiedenen Pulsfrequenzen des Probanden ineinander überführen. In Abb. 3.3 sind verschiedene EKG-synchrone Störungen vor und nach der Interpolation nach (3.4) übereinander geplottet. Die Vorteile der Interpolation werden bei dem letzten der vier Schwinger der Störung am deutlichsten. Fehler durch Subtraktion konnten in diesem Beispiel von maximal 31 μV auf maximal 12 μV reduziert werden.

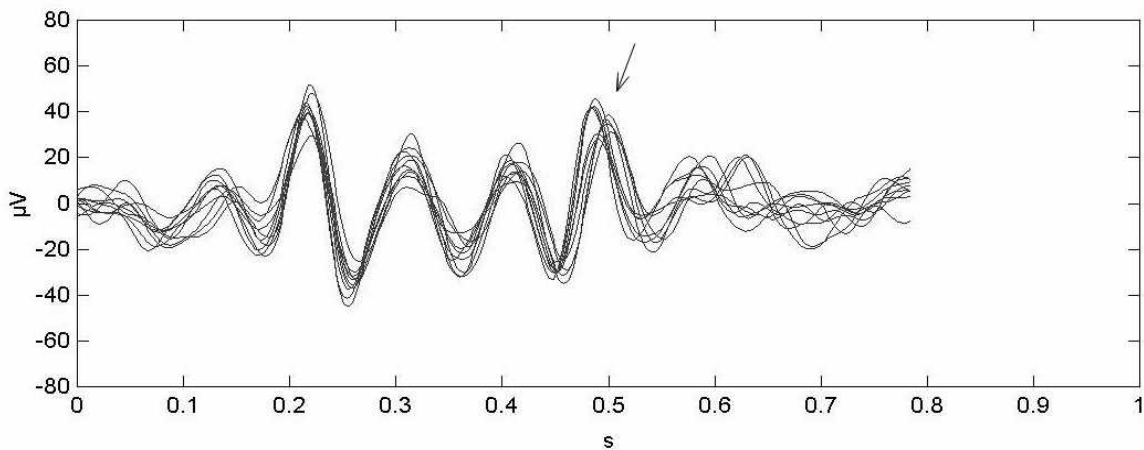


Abb.3.3 a: Verschiedene EKG-synchrone Störungen übereinander geplottet. Im Bereich des letzten Schwingers von vier (Pfeil) sind die Störungen durch leichte Schwankungen der Pulsfrequenz nicht mehr deckungsgleich.

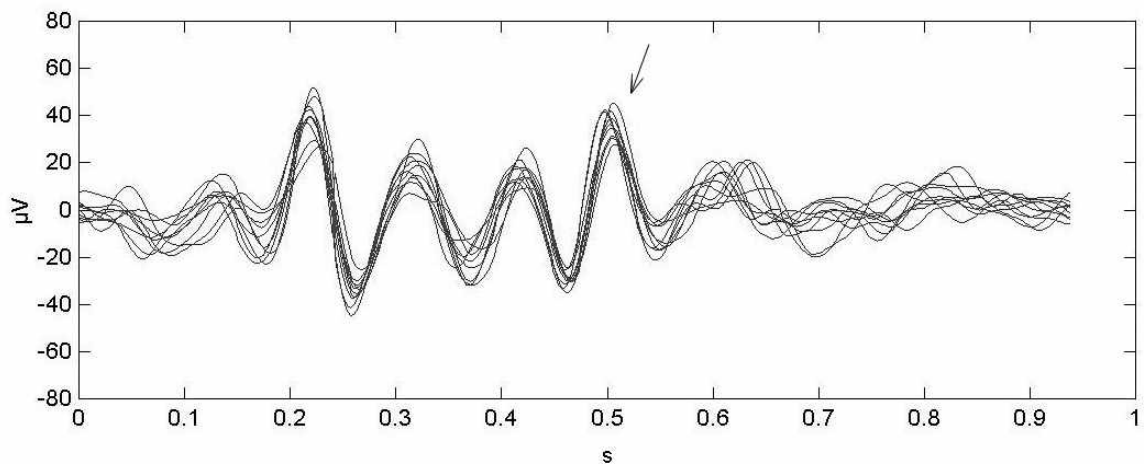


Abb.3.3 b: Verschiedene EKG-synchrone Störungen gemäß (3.4) interpoliert und übereinander geplottet. Im Bereich des letzten Schwingers von vier (Pfeil) sind die Störungen nun deckungsgleich.

EEG-Abschnitte zwischen den R-R-Intervallen des EKGs wurden gemäß der Formel (3.4) auf gleiche Länge gestreckt und gestaucht und dann gemittelt. Dadurch erhält man das EKG-synchrone Störsignal. Dieses Signal lässt sich nun an die folgenden R-R-Intervalle durch Strecken und Stauchen gemäß (3.4) anpassen und von gestörten EEG-Abschnitten zwischen zwei R-Zacken subtrahieren. Das ungestörte EEG bleibt dann zurück. Beste Ergebnisse wurden erzielt, wenn eine Bestimmung des EKG-synchronen Signals aus den letzten 10 R-R-Intervallen vor der Subtraktion im EEG erfolgte. Ein Beispiel der Entstörung eines EEG ist in Abb. 3.4 gezeigt. Nur im entstörten EEG in Abb. 3.4 b ist eine Alpha-Aktivität im EEG erkennbar.

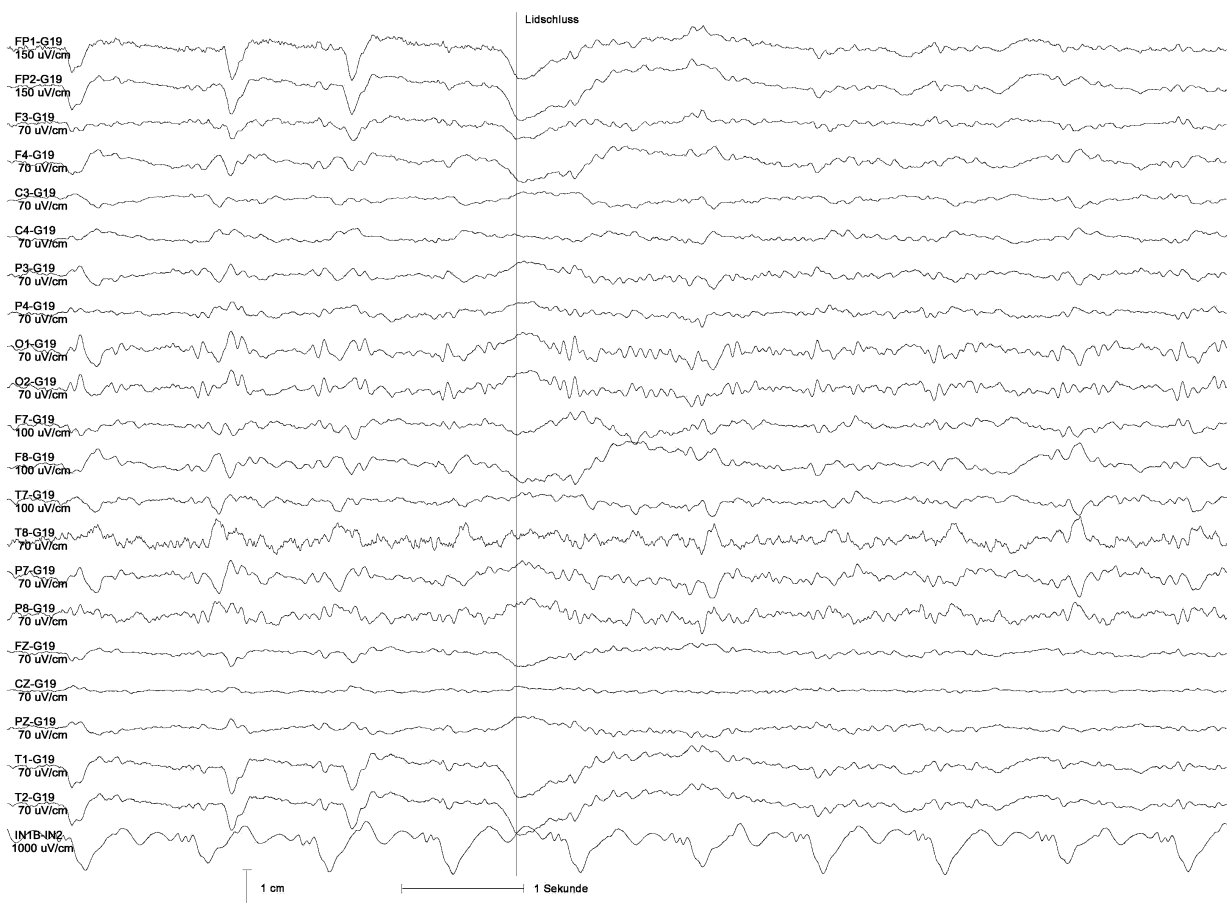


Abb. 3.4 a: EEG-Ableitung bei 1,5T. Nach Lidschluss ist in den okzipitalen Kanälen (O1, O2) ein Beginn von Alpha-Aktivität durch die EKG-synchronen Störungen nicht erkennbar. Der letzte Kanal (IN1B-IN2) zeigt ballistokardiogene Bewegungen.

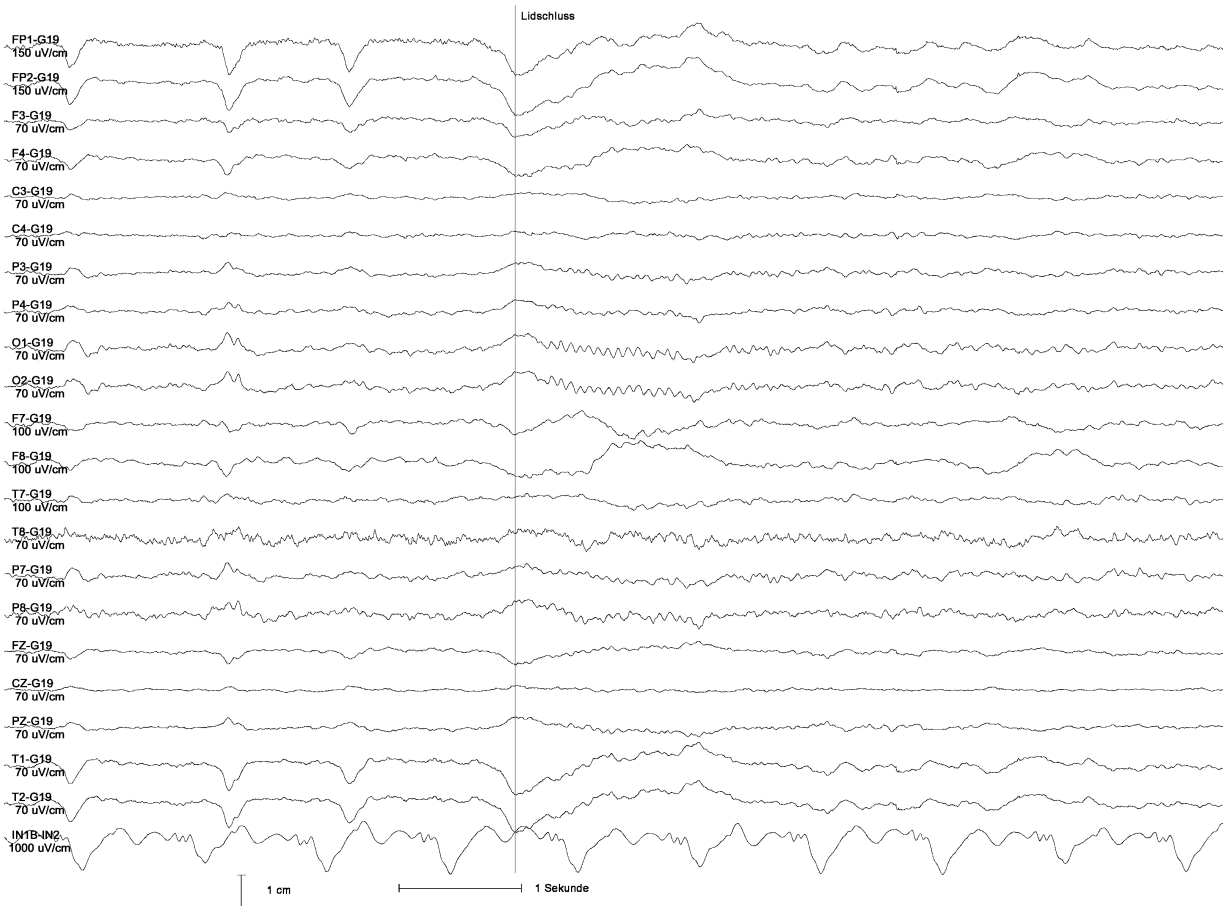


Abb.3.4 b: Das EEG von Abb. 3.4a nach Subtraktion der EKG-synchronen Artefakte. In den okzipitalen Kanälen (O1, O2) ist nun nach Lidschluss deutliche Alpha-Aktivität (Oszillationen bei 12 Hz) erkennbar.

3.2.4 Schlussfolgerung und Diskussion

EKG-synchrone Störungen im EEG lassen sich durch Fixierung des Kopfes reduzieren. Ein Amplituden-Mapping der EKG-synchronen Signale zeigt keine lokalen Quellen, wie es bei einer Entstehung durch Ladungstrennung in einzelnen Gefäßen zu erwarten wäre. Die Amplitudenverteilung der EKG-synchronen Signale ist identisch mit der Amplitudenverteilung von induzierten Bewegungen des Kopfes im Magnetfeld. Daraus lässt sich schließen, dass die Hauptanteile der EKG-synchronen Signale ballistokardiogenen Ursprungs sind. Die in Kap. 3.2.1 abgeschätzten Signalamplituden durch Ionentrennung im Blut und durch Bewegung sind zwar gleich (150 μV), doch ist zu berücksichtigen, dass die Arterien, die die erforderlichen hohen und variierenden Blutflüsse beinhalten (arteria cerebri media, basilaris, vertebralis), nicht in Skalpnähe liegen, wo das EEG abgeleitet wird. Signale durch Ionentrennung in diesen Gefäßen können, wenn überhaupt, nur stark abgeschwächt bis

zum Skalp durchdringen. Signale hingegen, die durch Bewegung des Kopfes im Magnetfeld entstehen, werden unvermindert im EEG als Störung sichtbar.

Durch Ionentrennung an Gefäßwänden ist auch ein erhöhter Flusswiderstand des Blutes zu erwarten, da die Ionen im Blut senkrecht zur Bewegungsrichtung abgelenkt werden und gegen gleiche Ladungen an den Gefäßwänden anlaufen müssen [Kel90]. Diese Reduzierung des Blutflusses lässt sich rechnerisch abschätzen und bei einer Feldstärke von 10 T wird durch diesen Effekt eine Reduzierung des Flusses um 0,2 % erwartet [Kel90]. Die

Durch die vorgestellten Methoden der digitalen Signalverarbeitung lässt sich ein EEG im Hochmagnetfeld, das durch EKG-synchrone Störungen diagnostisch unbrauchbar ist, zuverlässig entstören. Erste Grundlagen zu diesen Ergebnissen wurden in der Diplom-Arbeit des Verfassers gelegt [Hof98]. Eine Veränderung der Störungen im EEG mit der Herzfrequenz wurde dort jedoch nicht berücksichtigt, auch die Ursache der Pulsartefakte konnte in der Arbeit nicht geklärt werden. Nach der Fertigstellung der Methoden wurde von einer anderen Arbeitsgruppe ein ähnliches Verfahren vorgestellt, das jedoch die Veränderung der Störungen mit der Herzfrequenz nicht berücksichtigt [All99].

Ein Faktor, der einen erfolgreichen Einsatz der vorgestellten Methode behindern kann, ist eine unzureichende Qualität des EKG in der MRT. Durch mehrere EKG-Kanäle und optimierte Applikation ließ sich bei einem späteren Einsatz der Methode in der in Kapitel 3.4 vorgestellten klinischen Studie die erforderliche EKG-Qualität zuverlässig erreichen.

Die erste Hürde für einen Einsatz des EEGs in der funktionellen Magnetresonanztomographie, nämlich die Eliminierung von EKG-synchronen Störungen, ist somit genommen. Die zweite Einschränkung für das EEG in der Magnetresonanztomographie sind Störungen, die während der Bildgebung auftreten. Eine genaue Analyse dieser Störungen und eine effektive Lösung werden im nächsten Kapitel erläutert.

3.3 Algorithmen zur Entstörung des EEG während EPI

3.3.1 Problematik und Zielsetzung

Eine klinisch relevante Anwendung für EEG-Ableitungen in der MRT ist die funktionelle Bildgebung nach interiktalen epileptischen Ereignissen (Spikes). Mit diesem Verfahren ließe sich ein epileptischer Fokus nicht invasiv lokalisieren. Es konnte bereits gezeigt werden, dass mit geeigneten Verstärkern EEG-Ableitungen in der MRT möglich sind, ohne die Bildqualität zu beeinflussen [Ive93]. Im Hochmagnetfeld der MRT wurden EKG-synchrone Störungen im EEG beobachtet und eine Methode zur Eliminierung dieser Störungen wurde in Kap. 3.1 vorgestellt. Während der Bildgebung des Tomographen war das EEG jedoch stets von Störungen überdeckt und eine Auswertung des EEG war nur zu den Zeiten zwischen den MR-Messungen möglich [KraK99, All99].

Der Anstieg des BOLD-Kontrastes, auf dem die funktionelle Bildgebung beruht, beginnt ca. 3 Sekunden nach einem EEG-Ereignis und bleibt für weitere 12 Sekunden aktiv [Ros98]. Demnach ist es ausreichend, die funktionelle Bildgebung nach dem Nachweis eines epileptischen Ereignisses im EEG zu starten. Um die Bilddaten jederzeit mit dem EEG korrelieren zu können, musste bisher die Zeit der Bildgebung auf 3 Sekunden beschränkt werden [KraK99], entsprechend der Verzögerung des BOLD-Kontrastes nach einem EEG-Ereignis. Die aufgenommenen MR-Daten korrelieren dann mit dem ungestörten EEG vor Beginn der Bildgebung. Überschreitet die zur Bildgebung benötigte Zeit 3 Sekunden, dann entsprechen die weiteren funktionellen MR-Daten dem EEG, das bereits durch den Anfang der Bildgebung mit Störungen verdeckt ist. Eine lückenlose Korrelation der MR-Daten mit dem EEG ist nicht mehr möglich. Nicht nachweisbare Ereignisse im EEG können sich dann auf den Bildkontrast auswirken. Da man bei der statistischen Auswertung funktioneller MR-Studien Bilddaten eines Grundzustands und eines aktivierten Zustand mit einem vorgegebenen Paradigma korreliert [Ban93], ist es essentiell, dass die Daten des Grundzustandes keine Kontraste von EEG-Ereignissen enthalten, die als aktive Zustände definiert und aufgenommen werden. Eine ununterbrochene Korrelation der MR-Daten mit dem EEG durch eine Entstörung des EEG während der Bildgebung würde es ermöglichen, nur eindeutige Grundzustände in die statistische Auswertung einfließen zu lassen.

Durch wiederholte Anregung bei kurzem TR erreichen die Kernspins nach einer gewissen Zeit einen GGW-Zustand, der die T1-Einflüsse auf den Bildkontrast gegenüber den gewünschten T2*-Kontrasten verringert [Duy97]. Deshalb akquiriert man bei funktionellen Studien die Daten üblicherweise kontinuierlich und verwirft danach die ersten Messungen, in denen der GGW-Zustand noch nicht erreicht ist. Wird die Zeit der Bildgebung auf 3 Sekunden beschränkt, um eine Korrelation der MR-Daten zum EEG zu ermöglichen und werden dabei die ersten Bilddaten nicht verworfen, ist ein GGW-Zustand der Spins noch nicht vollständig erreicht und T1-Einflüsse auf den Bildkontrast sind nicht optimal reduziert. Die

Dauer des BOLD-Kontrastes nach einem EEG-Ereignis (12 Sekunden) würde jedoch eine längere Erfassung der funktionellen Daten mit einem Verwerfen der ersten Datensätze erlauben.

Das Ziel dieser Studie war es, die Entstehung der Störungen im EEG während der Bildgebung des Tomographen zu verstehen. Darauf aufbauend sollte eine Methode zur Beseitigung dieser Störungen entwickelt werden, sodass epileptische Ereignisse erstmals auch während der Bildgebung detektiert werden können.

3.3.2 Benötigte Hardware und Vorgehensweise

Alle Messungen wurden an einem klinischen 1,5 T Ganzkörpermagnetographen (MAGNETOM Vision, Siemens AG, Erlangen) durchgeführt. Das Gerät ist mit einem EPI-Booster ausgestattet, der eine Gradientenanstiegszeit von 300 μ s für die echo-planare Bildgebung ermöglicht. Es wurde eine zirkular polarisierte Kopfspule verwendet.

Die technischen Merkmale des EEG-Verstärkers und die Applikation des EEG-Equipement im MR-Tomographen soll im Folgenden genauer beschrieben werden, da sie maßgebend für eine erfolgreiche EEG-Ableitung während der MR-Bildgebung sind.

Eine Voraussetzung für die Entstörung des EEGs mittels digitaler Signalverarbeitung ist, dass die Amplituden der Störungen innerhalb des Dynamikbereichs des Verstärkers liegen. Dadurch wird vermieden, dass der Verstärker durch die Störungen gesättigt wird. Eine Sättigung des Verstärkers würde eine weitere Verstärkung des Signals, in dem auch das EEG enthalten ist, verhindern und das EEG-Signal ginge somit verloren. Eine Reduzierung der Störungen vor der Verstärkung ist demnach von großer Bedeutung. Der Dynamikbereich des verwendeten EEG-Verstärkers (Schwarzer GmbH München), der bereits in Kapitel 3.2 für die EEG-Ableitung im Hochmagnetfeld eingesetzt wurde, beträgt ± 2 mV. Die digitalen EEG-Daten werden über Lichtleiter zu einem Aufnahme-PC außerhalb der geschirmten MR-Kabine geleitet. Dadurch wird der Eintrag von Störfrequenzen über einen metallischen Leiter in die MR-Kabine vermieden, was besonders bei echo-planaren Bildgebungsverfahren einen negativen Einfluss auf die Bildqualität hat. Die Abmessungen des Verstärkers (13 x 16 x 7,5 cm), der Elektroden (6 mm Durchmesser) und der Elektrodenkabel (0,8 mm Außendurchmesser) wurden möglichst klein gehalten. Damit werden leitende Flächen in der Nähe des Kopfes reduziert, in denen durch geschaltete Gradienten bei der Bildgebung störende Wirbelströme induziert werden oder RF-Leistung absorbiert wird. Der Verstärker wurde in verschiedenen Abständen vom Isozentrum kranial hinter der Kopfspule positioniert.

Die Sicherheit der Probanden und Patienten bei der EEG-Ableitung während der MR-Bildgebung war das oberste Anliegen. Um die Probanden keinen Strömen oder HF-

Leistungen auszusetzen, die in die leitende Schleife einkoppeln können, die aus dem Verstärker, den Elektroden und dem Kopf des Probanden gebildet wird, ist der Eingangswiderstand des Verstärkers sehr hoch ($> 10^8 \Omega$). Zusätzlich befindet sich an jedem Verstärkereingang ein Tiefpassfilter, der eine Dämpfung von 180 dB bei 64 MHz, der Larmorfrequenz bei 1,5 T, aufweist. Geschirmte (koaxiale) Elektrodenkabel wurden verwendet, um die Einkopplung von HF-Leistung auf die Elektrodenkabel zu minimieren und kapazitive Kopplungen bei sich berührenden Elektrodenkabeln zu verhindern. Als Elektrodenmaterial wurde gesintertes Ag-AgCl verwendet, ein Material, das auch für die EKG-Ableitung in der Magnetresonanztomographie zugelassen ist. Der hohe spezifische Widerstand dieses amorphen Materials erschwert die Ausbildung von Wirbelströmen und die Erwärmung durch RF-Leistung. Mit den beschriebenen technischen Merkmalen wurde der EEG-Verstärker nach Beginn der Studie von der Schwarzer GmbH in Übereinstimmung mit den Anforderungen des TÜV München als Medizinprodukt (CE 0123) für den Einsatz in der MRT zugelassen werden.

Das EEG von fünf gesunden Probanden (vier männlich, eine weiblich, 27-36 Jahre) und von fünf Epilepsiepatienten (zwei männlich, drei weiblich, 28-55 Jahre) wurden im Magnetresonanztomographen abgeleitet. Es wurden nur Patienten ausgewählt, die sich durch eine durchschnittliche Aktivität von mehr als 200 interiktalen Spikes pro Stunde auszeichneten, um die Wahrscheinlichkeit eines interiktalen Spikes im EEG während der EPI-Sequenz zu erhöhen. Alle Patienten standen unter anti-epileptischer Medikation und waren die letzten drei Monate vor der Untersuchung anfallsfrei. Die Risiken einer EEG-Ableitung im Magnetresonanztomographen wurden der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München erläutert und von ihr mit einem positiven Votum begutachtet. Alle Probanden und Patienten wurden gemäß den internationalen Konventionen von Helsinki schriftlich und mündlich über die Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

21 Elektroden wurden gemäß dem neurologischen Standard des 10-20-Systems mit einer Elektrodenhaube auf der Kopfhaut gesetzt [Hom87]. Die Elektroden-Haut-Impedanz lag nach Präparation der Kopfhaut mit einer abrasiven Creme unter 5 k Ω . Das EEG wurde gegen eine gemeinsame Referenz aus mehreren Elektroden (Goldmann 19) abgeleitet und auf einem PC mit der EEG-Software Brainlab (OSG, Rumst, Belgien) dargestellt und gespeichert. Dies ermöglichte Berechnungen anderer EEG-Montagen (Cz als Referenz, bipolare Reihen). Synchron zum EEG wurden drei Kanäle EKG aufgezeichnet. Die EEGs wurden zur weiteren Analyse in das mathematische Software-Tool Matlab (the Math Works Inc., Natick, Massachusetts USA) exportiert. Auch die weiteren Algorithmen zur Entstörung des EEGs wurden für den Matlab-Compiler entwickelt.

Bei den Probanden und Patienten wurden die Elektroden auf der Elektrodenhaube mit einem Kopfverband fixiert und in einem Silikonschlauch gebündelt zum Verstärker geführt. Dadurch sollten Bewegungen von einzelnen Kabeln im Hochmagnetfeld und die damit verbundene Induktion von Störungen im EEG vermieden werden. Auch die von Elektroden, Kopf und Verstärker gebildete leitende Schleifenfläche konnte so minimiert werden. Der Kopf wurde in der Kopfspule fixiert. Die Leitungen zum Verstärker und der Verstärker selbst wurden gepolstert gelagert und mit kleinen Sandsäcken beschwert, um eine Übertragung der Vibrationen des Tomographen während der Bildgebung auf die EEG-Elektroden und der Verstärker zu reduzieren. EKG-synchrone Artefakte konnten mit den bereits in Kap. 3.2 vorgestellten Algorithmen aus dem EEG entfernt werden. Um die Qualität des EEGs zu beurteilen, wurden durch Öffnen und Schließen der Augen der Probanden typische EEG-Signale (Alpha, 10-13 Hz) provoziert.

An den fünf gesunden Probanden wurden die Einflüsse der Sequenzparameter auf die Störfrequenzen im EEG untersucht. Dazu wurden Testsequenzen programmiert, die es erlaubten, den Einfluss der RF-Pulse (wiederholte Sättigungspulse innerhalb der SAR-Limits) und der geschalteten Gradienten (128 sinusförmige Oszillationen bei einer Anstiegszeit von 300 μ s und einer Amplitude von 25 mT/m) getrennt voneinander zu untersuchen. Der Einfluss von verschiedenen TR-Zeiten einer FLASH-Sequenz (siehe Kap. 2.2.2) auf die Störfrequenzen im EEG wurde ebenso getestet. Außerdem wurden das FOV, die Schichtdicke und die Phasenkodierrichtung der Sequenz verändert. Alle Probanden lagen in Rückenlage im MR-Tomographen und verschiedene Lokalisationen von der Nasenspitze bis zum Scheitelpunkt wurden im Isozentrum positioniert.

Das Ziel der Studie war es, die Störungen einer EPI-Sequenz, die im Institut bereits für andere funktionelle Studien mit Erfolg eingesetzt wurde, aus dem EEG eliminieren zu können. Dazu wurde die Programmstruktur der Sequenz analysiert und mit den Störfrequenzen im EEG verglichen. Die EPI-Sequenz hat ein TR von 1,68 ms, ein TE von 64 ms und einen Flipwinkel von 90°. Eine Matrix von 64x128 Pixeln wurde bei einem FOV von 210x280 mm mit der Sequenz aufgenommen. 10 Schichten à 5 mm Schichtdicke wurden in insgesamt 10 Schichtstapeln erfasst. Das EEG der fünf Epilepsie-Patienten mit interiktalen Spikes wurde während der wiederholten Ausführung der beschriebenen EPI-Sequenz abgeleitet.

3.3.3 Ergebnisse der Studie

Weder Probanden noch Patienten berichteten Komplikationen während der Untersuchung. Eine artefaktfreie Bildgebung des Magnetresonanztomographen mit dem Verstärker im Magneten war stets gewährleistet. Der EEG-Verstärker wurde mit der oben beschriebenen Applikation im MR-Tomographen durch die Störungen bei der Bildgebung nicht gesättigt, d.h. die Amplituden der Störungen lagen stets im Dynamikbereich des Verstärkers. Dies ermöglichte eine digitale Signalbearbeitung der gestörten EEG-Aufnahmen.

3.3.3.1 Amplituden der Störung

Die zeitliche Ableitung der magnetischen Flussdichte der Gradienten ist proportional zur Spannung, die im EEG als Störung induziert wird. Die Amplitude der Störung im EEG durch die FLASH-Sequenz ist von den Sequenz-Parametern abhängig, die die zeitliche Ableitung (dB/dt) des Gradienten beeinflussen, wie die Schichtdicke und das FOV. Verändert man in einer Sequenz einen dieser Parameter, wird die Amplitude des Gradienten bei fester Anstiegszeit erhöht, was wiederum die zeitliche Ableitung des Gradienten und somit die Amplitude der Störung im EEG erhöht.

Eine Fixierung des Kopfes der Probanden, der Elektrodenkabel und des Verstärkers reduziert die Amplitude der Störungen im EEG. Die Position des Verstärkers hat einen zusätzlichen Einfluss auf die Amplitude der Störungen. Da die einzelnen Elektroden am Verstärkereingang nicht mehr gebündelt bleiben können, ist dort die Einkopplung von Störungen durch elektromagnetische Induktion und durch Vibrationen der Leiter im Magnetfeld begünstigt. Ein Gradientenfeld nimmt mit der Entfernung vom Isozentrum innerhalb der ersten 30 cm linear zu, um dann nach einem Maximum wieder rasch abzunehmen [Sch98]. Innerhalb des Magneten gibt es außer im Isozentrum keine Position, an der alle drei Gradientenachsen gleichzeitig Null sind. Deshalb wurden lange Elektrodenkabel verwendet werden und der EEG-Verstärker am Boden hinter der Spulenöffnung positioniert. Das Streufeld der Gradienten im Bereich der großflächigen und somit störungsanfälligen Elektrodeneingänge am Verstärker ist dann vernachlässigbar. Störeinflüsse während der EPI-Sequenz lassen sich somit wirkungsvoll reduzieren. Eine Übertragung von Vibrationen des Tomographen während der Bildgebung auf den Verstärker ist bei diesem Aufbau ebenso verringert.

Auch die Positionierung des Kopfes der Probanden im Isozentrum des Magneten hat einen Einfluss auf die Störungen. Je weiter kranial das Isozentrum am Kopf des Probanden positioniert wird, desto geringer sind die Störungen. Die Fläche, die von den EEG-Elektroden am Kopf aufgespannt wird und in die Störungen während der Gradientenschaltungen induziert werden, liegt dann nahe dem Nulldurchgang der Gradientenfelder.

Verschiedene Montagen der EEG-Ableitungen (Goldmann-Referenz, Cz als Referenz, bipolare Reihen) verlagern die Maximalamplituden der Störungen zu unterschiedlichen Kanälen. Die geringsten Störungsamplituden gemittelt über alle EEG-Kanäle lassen sich mit einer Referenz aus mehreren Elektroden (Goldmann) erreichen.

Mit einer optimierten Applikation des EEG-Verstärkers im Magnetresonanztomographen induziert ein Gradientenfeld der anterior-posterioren Achse mit einer Amplitude von 25 mT/m und einer Anstiegszeit von 300 μ s eine Störung von 540 ± 110 μ V im EEG. Unterschiedliche Gradientenachsen induzieren Störungen von der gleichen Größenordnung, wobei nur die Verteilung über die verschiedenen EEG-Kanäle unterschiedlich ist. Die alleinige Schaltung von RF-Pulsen erzeugt Störungen im EEG von 34 ± 18 μ V. Der bedeutende Teil der Störungen im EEG wird also von den geschalteten Gradientenfeldern verursacht.

3.3.3.2 Frequenzen der Störungen

Wird ein Signal von beliebiger Form und beliebiger Eigenfrequenz fortlaufend nach einer Zeit t_R wiederholt, dann besteht das Frequenzspektrum einer langen Folge von Wiederholungen des Signals aus Vielfachen (Harmonischen) einer einzigen Frequenz, die $1/t_R$ ist [Bra86]. Die Form des Signals ist in den unterschiedlichen Amplituden der Harmonischen im Frequenzspektrum repräsentiert. MR-Sequenzen bestehen aus mehreren Schleifen mit unterschiedlichen Wiederholungszeiten t_R , in denen RF-Leistung und Gradientenfelder geschaltet werden. In allen Frequenzspektren des gestörten EEGs fanden sich n diskrete harmonische Frequenzen, die Vielfache einer Frequenz, nämlich n/t_R waren. Die Eigenfrequenzen des wiederholten Signals (64 MHz bei den RF-Pulsen und 833 Hz bei den Gradienten mit 300 μ s Anstiegszeit) sind in den Störungen nicht enthalten, da die Frequenzen höher als die halbe Abtastrate des EEG-Verstärkers sind.

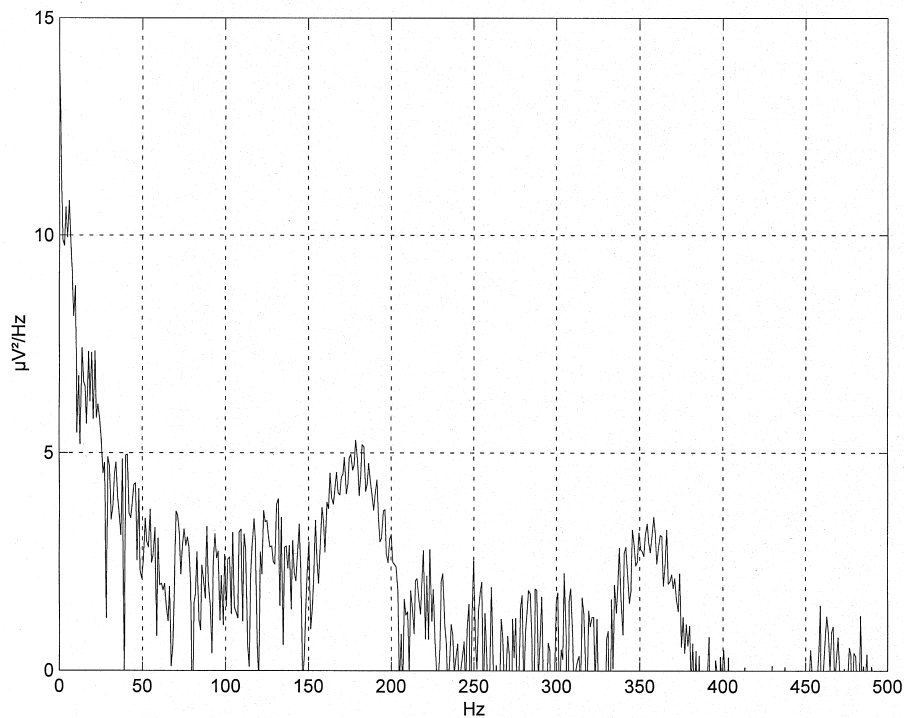


Abb. 3.5: Leistungsspektrum wiederholter RF-Pulse. Harmonische von 175 Hz entsprechen der Wiederholungsrate der RF-Pulse. Maximale auftretende Leistung ist $5 \mu\text{V}^2/\text{Hz}$

Das Leistungsspektrum der wiederholten RF-Pulse zeigt überwiegend Beiträge bei 175 Hz und bei der nächst höheren Harmonischen (350 Hz) mit einer Bandbreite von 50 Hz und einer Leistung von weniger als $5 \mu\text{V}^2/\text{Hz}$ (Abb. 3.5). Die 175 Hz entsprechen der Wiederholungszeit der Schleife in der Sequenz mit der Sättigungspulse wiederholt werden (5710 μs). Ebenso enthält das Frequenzspektrum der geschalteten Gradienten in der Testsequenz Vielfache der Frequenz, die der Wiederholungszeit der Schleife entspricht, in der sich die Gradientenschaltung befindet.

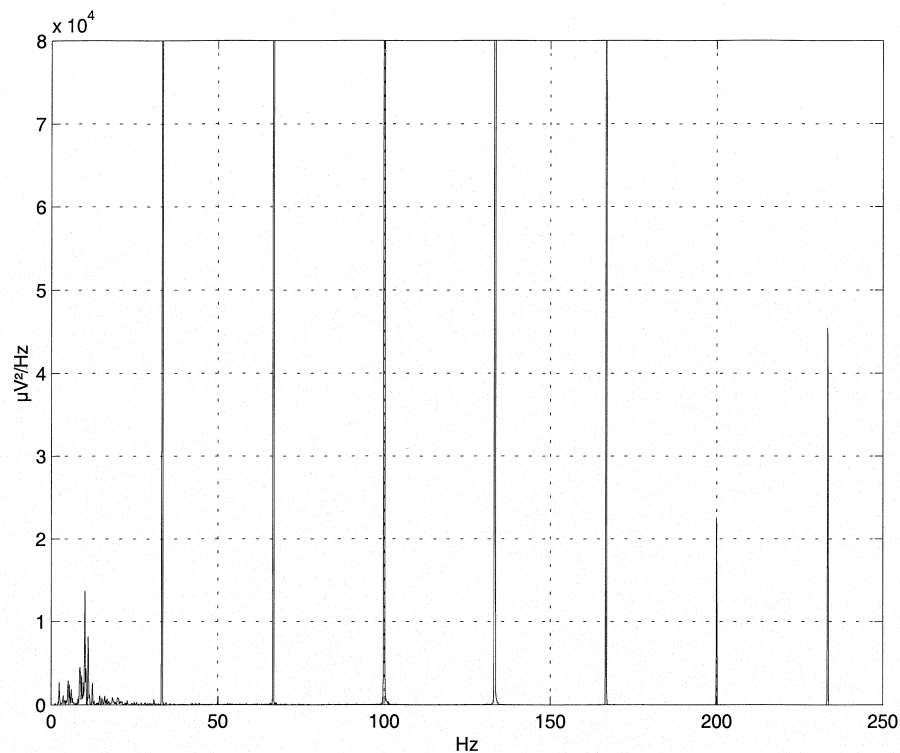


Abb. 3.6: Leistungsspektrum eines EEGs während einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz mit einem TR von 30 ms. Diskrete Harmonische von 33,3 Hz, entsprechend $1/TR$, sind erkennbar. Die Leistungen betragen über $10^4 \mu V^2/Hz$. Die Beiträge des EEGs sind zwischen 0 und 30 Hz erkennbar, mit ihrem Maximum bei 12 Hz (Alpha-Band).

Die Frequenzen im Leistungsspektrum eines EEGs während einer T1-gewichteten FLASH-Sequenz mit einem TR von 30 ms bestehen aus Harmonischen von 33,3 Hz ($1/TR$) mit Leistungen von über $10^4 \mu V^2/Hz$. Das Leistungsspektrum ist in Abb. 3.6 gezeigt. Zwischen 0 und 30 Hz sind die geringen Leistungen des EEGs des Probanden mit ihrem Maximum bei 12 Hz, der Alpha-Aktivität bei geschlossenen Augen, zu sehen. Da der Frequenzbereich des EEG (1-30 Hz) durch die Störungen in diesem Fall nicht betroffen ist, ist eine Entstörung des EEG mit einem Tiefpassfilter bei 30 Hz lösbar.

Die Frequenzen im Leistungsspektrum eines EEGs während der beschriebenen EPI-Sequenz sind komplexer, sie können aber mit der Schleifenstruktur der EPI-Sequenz erklärt werden, die in Abb. 3.7 gezeigt ist.

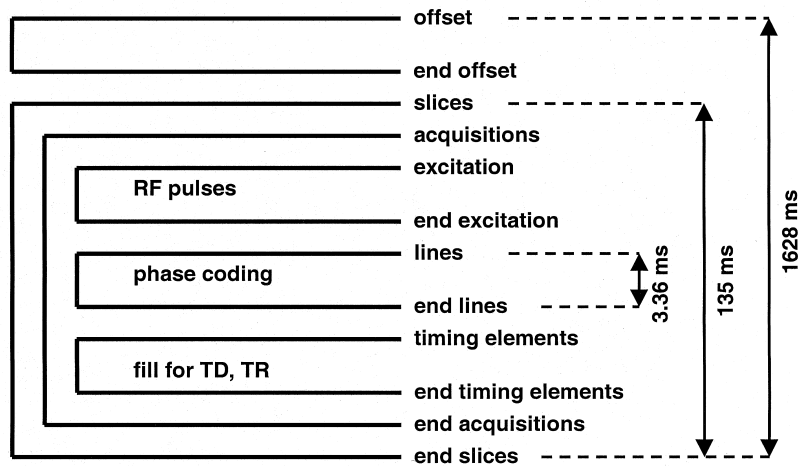


Abb. 3.7: Schleifenstruktur der EPI-Sequenz. Der Kehrwert der Dauern der einzelnen Prozesse entspricht den induzierten Frequenzen im Spektrum des EEG (3,36 ms entsprechen 298 Hz, 135 ms entsprechen 7,36 Hz, 1628ms entsprechen 0,61 Hz, siehe Abb. 3.8).

Die innerste Schleife liest die einzelnen Zeilen aus. Die Wiederholzeit dieser Schleife ist 2 TR und in unserer Sequenz ist TR 1,68 ms. Entsprechend sind die durch diese Schleife erzeugten Frequenzen Vielfache von 298 Hz, die aber im Spektrum des EEG nicht auftreten, da sie über der halben Abtastrate (250 Hz) des EEG liegen. Die nächst äußere Schleife ist die Anzahl der Akquisitionen. Da sie in unserer Sequenz eins ist, werden dadurch keine neuen Frequenzen im EEG produziert. Die nächst äußere Schleife ist die Aufnahme eines gesamten Schnittbildes, bestehend aus der Fett-Sättigung, der Anregung einer Schicht, der Schleife für die Zeilen, die mit der halben Anzahl der gesamten Zeilen (64 Zeilen) wiederholt wird und den Zeitelementen für TR und TD. Dies resultiert in einer Wiederholungszeit von 135 ms für diese Schleife.

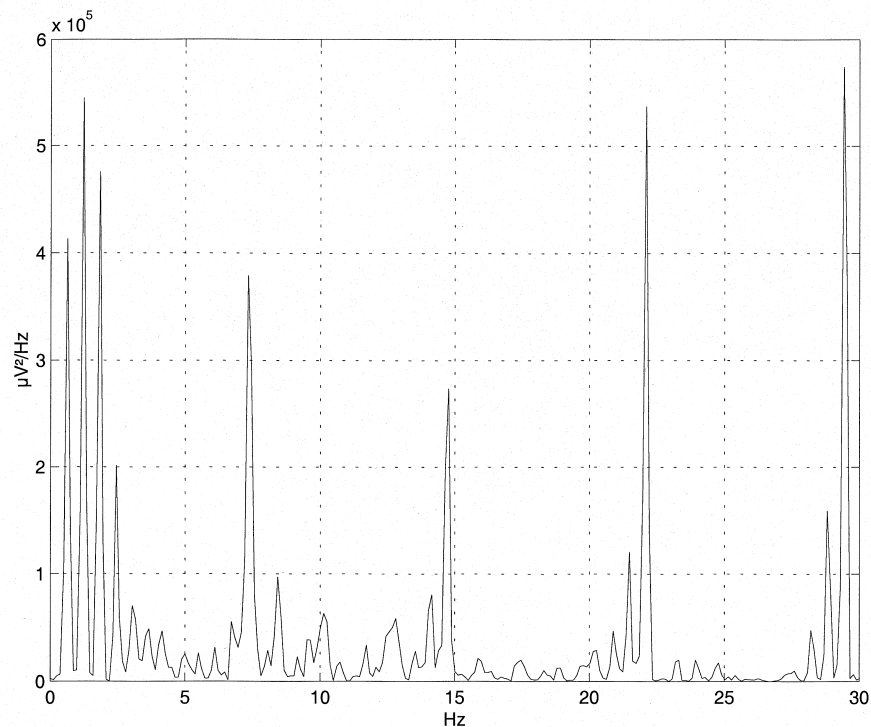


Abb. 3.8: Leistungsspektrum der EPI-Sequenz. Harmonische von 7,36 Hz und 0,6 Hz, entsprechend den 135 ms und 1628 ms im Programmablauf der Sequenz sind erkennbar.

Die entsprechenden Frequenzen im Leistungsspektrum des EEG sind Vielfache von 7,36 Hz, die in Abb. 3.8 deutlich erkennbar sind. Die nächst äußere Schleife ist für die Anzahl der gemessenen Schichten verantwortlich. Es werden 10 Schichten gemessen und die Zeit für die Messung einer Schicht ist 1628 ms. Die entsprechende Frequenz ist 0,61 Hz und in Abb. 3.8 sind Nachbarfrequenzen zu den Vielfachen von 7,36 Hz im Abstand von 0,61 Hz sichtbar. Die Leistung der Störungen der EPI-Sequenz sind typischerweise über $10^5 \mu\text{V}^2/\text{Hz}$ und damit eine Größenordnung höher als bei der FLASH-Sequenz. Alle Störungen liegen im Frequenzbereich des EEG und können deshalb alleine mit Tiefpassfilterung ohne Schaden an der Qualität des EEG nicht beseitigt werden.

3.3.3.3 Algorithmen zur Entstörung des EEG während EPI

Im Gegensatz zu den diskreten Frequenzen, die durch eine MR-Sequenz entstehen, haben epileptische Spikes ein breites kontinuierliches Spektrum. Ein Spike ist ein kurzer (< 100 ms) Peak im EEG, der mit einem Dirac-Puls verglichen werden kann, dessen Fourier-Transformierte (fast Fourier transform, FFT) aus konstanten Beiträgen aller Frequenzen besteht [BRA86]. Falls einzelne Frequenzen aus der FFT eines EEG entfernt werden, ist kein relevanter Informationsverlust für epileptische Spikes zu erwarten.

Liegen die Informationen über die Schleifenstruktur der verwendeten Sequenz nicht vor, lassen sich die Störfrequenzen im EEG auch automatisiert über ihre hohe Amplitude bei diskreten Frequenzen erkennen. Um diese Störfrequenzen zu detektieren, wurde ein Algorithmus entwickelt, der die FFT des ungestörten EEG mit der eines gestörten EEG vergleicht. Um die Frequenzbeiträge eines ungestörten EEG zu erlangen, wurden von zehn ungestörten EEG-Abschnitten von 10 s Länge die Leistungsspektren berechnet, die somit eine Frequenz-Auflösung von 0,1 Hz hatten. Alle zehn Leistungsspektren wurden zu einem Leistungsspektrum kombiniert, in dem bei jeder einzelnen Frequenz der maximale Leistungsbeitrag aller Abschnitte eingetragen wurde. Dieses Maximalspektrum wurde mit einem Savitzky-Golay-Filter [Pre88] geglättet, um geringe Schwankungen der Frequenzbeiträge des EEG zu kompensieren. Bei einem Savitzky-Golay-Filter wird bei jedem Datenpunkt des Spektrums ein Polynom m -ten Graden an n beidseitig benachbarte Datenpunkte angefügt. Der Wert des Polynoms am mittleren Datenpunkt ist der geglättete Wert. Der Grad m des verwendeten Polynoms war 3 und die Anzahl n der benachbarten Datenpunkte war 16. Das geglättete Maximalspektrum lässt sich als Einhüllende aller Spektren der ungestörten EEG betrachten. Auf diese Weise wurde für jeden einzelnen EEG-Kanal eines Probanden das geglättete Maximalspektrum ermittelt.

Treten in dem Leistungsspektrum eines gestörten EEG Frequenzen auf, die eine Leistung haben, die um einen bestimmten Faktor S höher ist als das geglättete Maximalspektrum des ungestörten EEG, werden in der FFT des gestörten EEG die komplexen Werte bei diesen Frequenzen auf Null gesetzt. Dadurch werden Phasenfehler, die bei einer Reduktion der Werte auftreten würden, ausgeschlossen. Anschließend wird eine inverse FFT ausgeführt und man erhält das entstörte EEG, das aus ursprünglichen Frequenzen mit korrekten Phasen besteht. Ein Faktor von $S=1,5$ hat sich hierbei bewährt, da so Störungen zuverlässig entfernt werden, ohne die EEG-Qualität zu beeinträchtigen. Abb. 3.9 zeigt das EEG eines Epilepsie-Patienten während der EPI-Sequenz und nach der Entstörung mittels FFT. Ein Spike aus dem linken fronto-parietalen Cortex wird im entstörten EEG detektierbar. Im konventionellen Langzeit-EEG wurden bei diesem Patienten Spikes aus dem selben Cortexareal beobachtet.

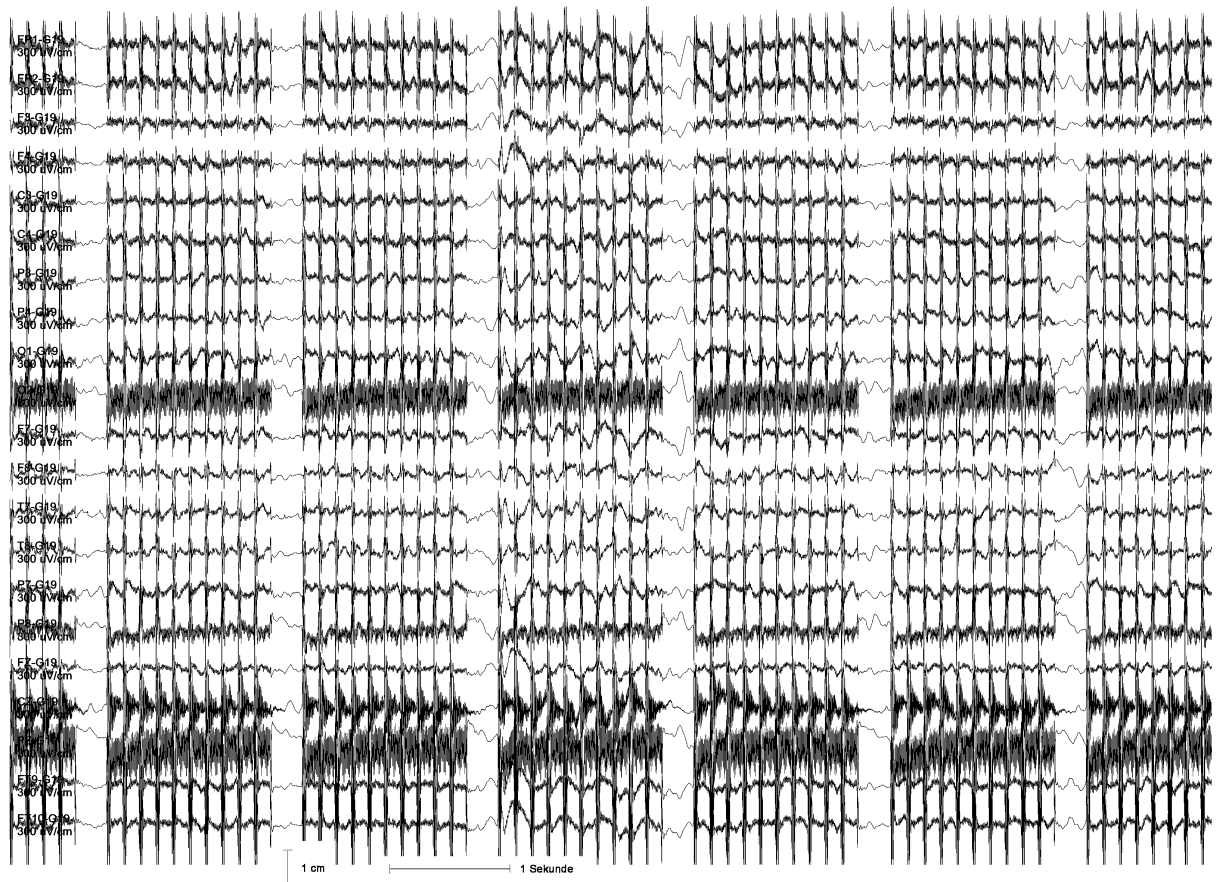


Abb. 3.9 a: EEG eines Patienten mit interiktalen Spikes während echo-planarer Bildgebung mit beschriebener Sequenz. Ein interiktaler Spike ist anhand der EEG-Aufnahme nicht detektierbar, da das EEG durch Störungen der EPI-Sequenz überdeckt ist.

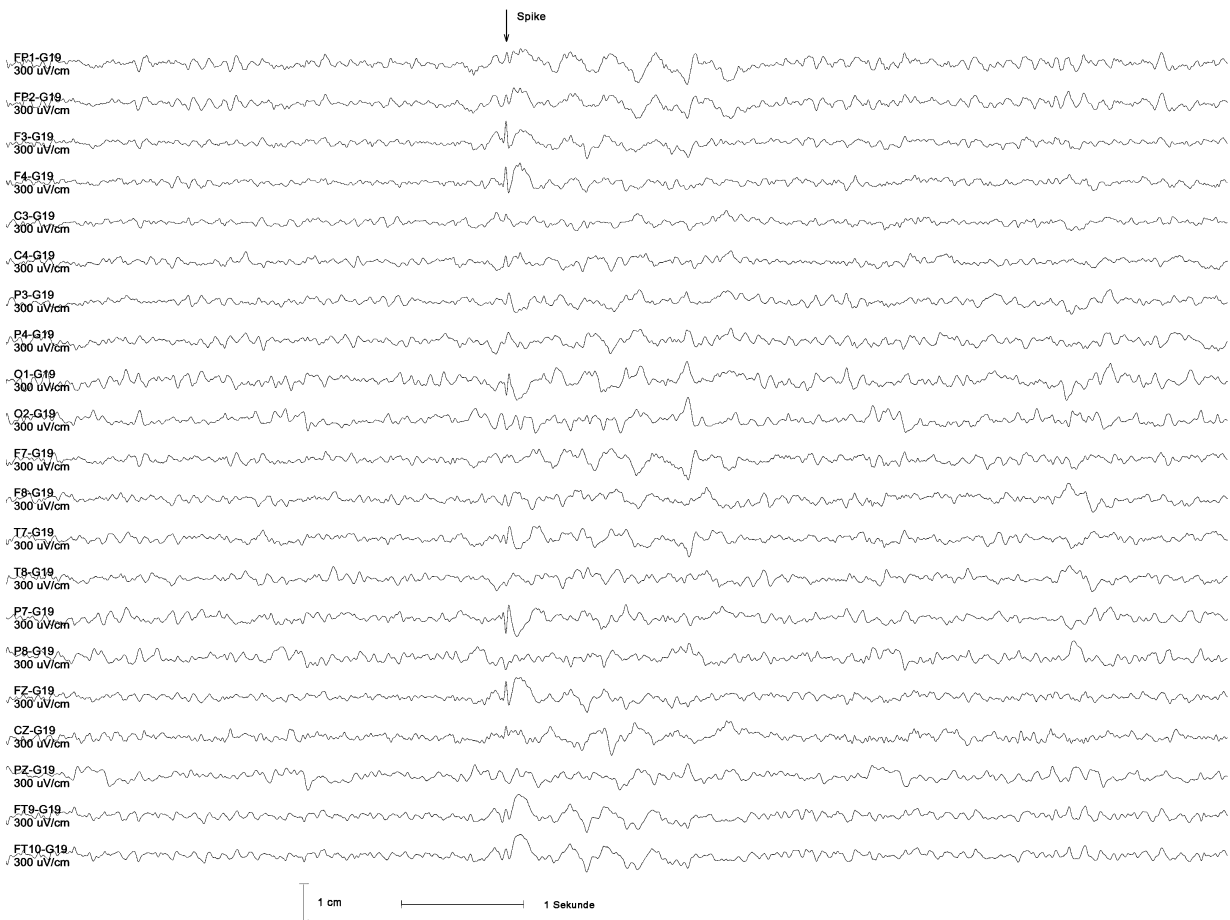


Abb. 3.9 b: Das selbe EEG nach Entstörung mit dem beschriebenen Verfahren, basierend auf automatisierter Erkennung der Störfrequenzen und Eliminierung mittels FFT. Ein einzelner links fronto-parietaler Spike wird klar detektierbar.

Um den Einfluss des Verfahrens auf die EEG-Qualität zu prüfen, wurden die selben Frequenzen, die zur Entstörung aus dem EEG entfernt werden mussten, auch aus einem ungestörten EEG entfernt. Ein Kanal des Original-EEG und des bearbeiteten EEG eines Patienten mit über 200 Spikes in der Stunde sind in Abb. 3.10 gezeigt. Obwohl über 40 % der Frequenzen im Frequenzbereich des EEG entfernt wurden, ist ein Unterschied zwischen dem ursprünglichen und dem bearbeiteten EEG nur schwer zu erkennen. Dies zeigt, dass die EEG-Qualität durch das Verfahren nicht beeinträchtigt wird.

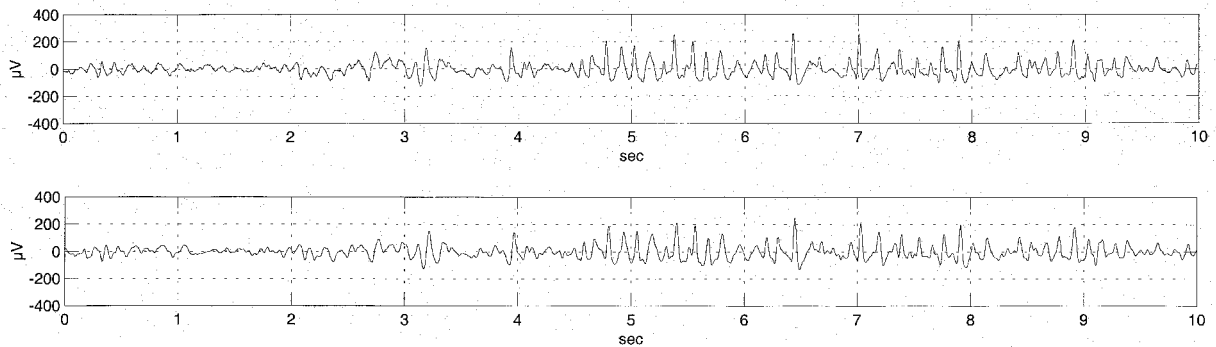


Abb. 3.10: Ein Ausschnitt eines EEG eines Epilepsiepatienten. Der mittels FFT bearbeitete Ausschnitt unten ist vom Original-Ausschnitt oben kaum zu unterscheiden. Bei einer Frequenzauflösung von 0,1 Hz der FFT wurden bei der Bearbeitung mehr als 40% der Frequenzanteile des EEG entfernt.

Die vorgestellten Methoden erlaubten eine zuverlässige Erkennung von interiktalen Spikes im EEG während EPI bei vier der fünf Patienten. Ein Patient hatte offenbar keine Spikes zu den Zeiten der Bildgebung.

3.3.4 Diskussion

Das Ziel der Kombination von EEG und fMRI ist eine nicht invasive Lokalisation epileptischer Herde durch Spike-getriggerte funktionelle Bildgebung unter der Verwendung von EPI-Sequenzen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, epileptische Spikes in einem EEG nachzuweisen, das während einer EPI-Sequenz aufgezeichnet wird. Dadurch werden funktionelle Studien mit Aufnahmezeiten länger als 3 Sekunden möglich, ohne die Korrelation der MR-Daten zur elektrischen Cortexaktivität zu verlieren. Durch längere Messzeiten lässt sich ein Gleichgewichtszustand der angeregten Spins erreichen und damit der T1-Kontrast zugunsten des T2*-Kontrastes reduzieren [Duy97]. Damit kann der funktionelle Kontrast in den Bildern erhöht werden.

Die Voraussetzung für eine ereignisbezogene funktionelle MRT ist eine genügende Anzahl von Ereignissen in der Untersuchungsperiode. Je häufiger jedoch die Ereignisse sind, desto höher ist auch die Gefahr von Ereignissen in den Aufnahmen der Baseline-Daten. Mit den vorgestellten Methoden können Baseline-Daten überprüft werden, und die Qualität der statistischen Auswertung einer funktionellen Studie ist durch eine Korrelation der Baseline-Daten mit dem EEG gewährleistet.

Die vorgestellte Methode kann in zweierlei Hinsicht angewendet werden: um ein EEG sofort während der Bildgebung sichtbar zu machen und um ein EEG nach der Aufnahme so genau wie möglich zu entstören. Bei der sofortigen Darstellung des entstörten EEGs ist eine kurze Rechenzeit wichtiger als die Genauigkeit der Entstörung. Die Frequenzauflösung einer FFT

ist immer proportional zum Zeitausschnitt des Signals, das in die Berechnung einfließt. Für eine sofortige Entstörung des EEGs gibt es demnach immer die Verzögerung durch den Zeitabschnitt, der für die Frequenzauflösung nötig ist. Nach Einreichen unserer Veröffentlichung [Hof00II] wurde eine Methode vorgestellt, um das EEG von Ratten in einem Magnetresonanztomographen mit 7 T zu entstören [Sij99]. Zeitabschnitte von 300 ms, entsprechend einer Frequenzauflösung von 3,3 Hz, wurden benutzt, um die Störfrequenzen, die durch die Bildgebung entstehen, zu ermitteln. Bei einer typischen Bandbreite der Störfrequenz von 0,5 Hz und einer Frequenzauflösung von nur 3,3 Hz gehen bei der Entstörung 85 % der Information des EEGs unnötigerweise verloren. Mit Zeitabschnitten von 10 s, wie sie in unserer Studie verwendet wurden, lassen sich Frequenzauflösungen von 0,1 Hz erreichen, dafür muss die Methode jedoch in einer Nachbearbeitung des EEGs angewendet werden. Da die Störfrequenzen sehr scharf begrenzt sind (Bandbreite unter 0,5 Hz), wird durch eine hohe Frequenzauflösung die Qualität des EEGs bei der Entstörung nicht beeinflusst. Die Störungen lassen sich dabei selektiv entfernen, ohne unnötig ungestörte Frequenzanteile des EEGs zu opfern.

Andere Methoden wurden bereits vorgeschlagen, um elektrophysiologische Signale, die in der MRT aufgenommen wurden, zu entstören [Fel99]. Sie wurden jedoch für Signale mit wesentlich höherem S/R während der Bildgebung verwendet, wie z.B. EKG. Mit der vorgestellten Methode lassen sich auch Signale von geringster Amplitude, wie z.B. das EEG, entstören. Sie lässt sich auch auf andere elektrophysiologische Signale, wie z.B. das EKG, übertragen.

Iuvat ipse labor.
Die Arbeit an sich macht schon Vergnügen.
Marzial

3.4 EEG-gesteuerte fMRI bei fokalen Epilepsien - klinische Studie

3.4.1 Stand der Wissenschaft

Nachdem die methodischen Voraussetzungen geschaffen wurden, um ein störungsfreies EEG im Magnetresonanztomographen und somit eine eindeutige Erkennung epileptischer Spikes zur ermöglichen, konnte eine klinische Studie mit EEG-gesteuerter funktioneller Bildgebung nach interiktalen Spikes an Patienten mit fokaler Epilepsie begonnen werden.

Seit kurzem ist es möglich, außer Aktivierungen des Cortex nach kontinuierlichen Reizen in fest definierten Paradigmen auch Aktivierungen nach einem einzelnen Ereignis mittels funktioneller MRT darzustellen [Sav95]. Bei einer funktionellen Bildgebung nach interiktalen Spikes im EEG geht man methodisch noch einen Schritt weiter, da das Ereignis, das die Aktivierung erzeugt, nicht vorgegeben wird, sondern im EEG erst detektiert werden muss.

Das EEG ist die Standardmethode, um elektrische Aktivität des Cortex zu registrieren. Um Ereignisse im EEG als Grundlage für ereignisbezogene funktionelle MRT zur Verfügung zu stellen, wurde ein EEG-Verstärker vorgestellt, der es ermöglichte, in der MRT ein EEG abzuleiten, ohne die Bildgebung zu beeinträchtigen [Ive93]. Eine Arbeit wurde veröffentlicht, die die Aktivierung während eines zufällig im MRT aufgetretenen epileptischen Anfalls zeigen konnte, der in seltener Weise nur mit lokalen Bewegungen einherging [Det95]. Ein epileptischer Anfall ist auch in dem durch die Umgebung des MR-Tomographen gestörten EEG noch zu diagnostizieren. Epileptische Anfälle treten jedoch unvorhersehbar ein, äußern sich in der Regel durch mehr oder weniger heftige Bewegungen und erfordern mehrere Tage Ableitung. Darüber hinaus ergeben sich Risiken für die Patienten bei einem Anfall im Tomographen. Aus diesen Gründen ist eine funktionelle Bildgebung während eines Anfalls nicht praktikabel.

In letzter Zeit ging man dazu über, interiktale Spikes als Startsignal für die Bildgebung zu nutzen [Kra99]. Interiktale Spikes treten im Anfallsintervall auf und reflektieren die durch die Epilepsie gestörte Cortexregion. Die Häufigkeit von interiktalen Spikes kann bis zu mehrere Hundert pro Stunde betragen. Einzelne interiktale Spikes sind aber im EEG, das im MR-Tomographen abgeleitet wird, wegen der auftretenden Störungen nur sehr schwer zu detektieren. Durch das in Kapitel 3.2 vorgestellte Verfahren der Elimination von EKG-korrelierten Artefakten wird eine zuverlässige Erkennung von interiktalen Spikes ermöglicht. Durch den Einsatz eines entsprechenden Verfahrens konnten erstmals interiktale Spikes zur Lokalisation eines epileptischen Herdes mittels EEG-gesteuerter funktioneller MRT verwendet werden [Kra99].

Wie in Kapitel 3.3 ausgeführt, wurde die Entstehung der Störfrequenzen im EEG während der echo-planaren Bildgebung (EPI), die für die funktionelle MRT verwendet wird, genau untersucht und ein Algorithmus entwickelt, der die Störungen ohne Qualitätsverlust für das EEG zuverlässig eliminiert [Hof00II]. In allen bisherigen Studien war die Zeit der Bildgebung auf drei Sekunden beschränkt, um die Korrelation der MR-Daten zum EEG nicht zu verlieren. Der BOLD-Kontrast ist aber weit länger nach dem Ereignis im EEG aktiv, nämlich mehr als 12 Sekunden [Kwo92], sodass eine längere Bildgebung wesentlich mehr funktionelle Daten nach einem Ereignis zur Verfügung stellen könnte.

Es ist bekannt, dass sich durch wiederholte Anregungen der Kernspins in wiederholten Messungen ein Gleichgewichtszustand der Spins einstellt [Duy97]. In diesem Gleichgewichtszustand verringert sich der T1-Kontrast der Bilder zugunsten des T2*-Kontrastes. Deshalb werden bei herkömmlichen fMRI-Studien kontinuierlich wiederholte Messungen durchgeführt, wobei die ersten Bilddaten verworfen werden, in denen der Gleichgewichtszustand der Spins noch nicht erreicht ist. Durch wiederholte Messungen nach einem Ereignis im EEG wird also ein erhöhter funktioneller Kontrast ermöglicht.

Baseline-Daten für die funktionelle Statistik müssen in gleicher Weise erfasst werden, wie die Daten nach einem EEG-Ereignis, um den selben Gleichgewichtszustand der Spins und damit vergleichbare Kontraste zu garantieren. Nur dann ist eine statistische Auswertung der Bilddaten zur Ermittlung der funktionellen Areale sinnvoll. Bei wiederholten Messungen ist es deshalb unerlässlich, die Baseline-Daten mit dem EEG zu korrelieren, um einen Einfluss von EEG-Ereignissen auf die Baseline-Daten auszuschließen. Dazu muss das EEG von den Störungen während der MR-Bildgebung mit den in Kapitel 3.3 vorgestellten Methoden befreit werden. Durch die längeren Messzeiten bei uneingeschränkter Korrelation zum EEG wird auch erstmals eine Messung des Zeitverlaufs des BOLD-Kontrastes nach einem EEG-Ereignis möglich.

Die geschaffenen neuen technischen Möglichkeiten der EEG-korrelierten funktionellen Bildgebung werden im Folgenden in einer klinischen Studie an Patienten mit fokaler Epilepsie angewendet. Die Vorzüge und Einschränkungen des neuen Verfahrens sollen dabei geprüft werden. Zeitverläufe der funktionellen Aktivierung nach einem EEG-Ereignis und Korrelationen der Amplitude und Lokalisation der epileptischen Spikes mit der Aktivierung der funktionellen MR-Daten sollen untersucht werden, um einen Beitrag Verständnis der Mechanismen des BOLD-Kontrastes nach neuronaler Aktivität zu leisten.

3.4.2 Methodik

3.4.2.1 Datenakquisition

Zehn rechtshändige Patienten (sechs Frauen, vier Männer, 19-42 Jahre alt, Durchschnittsalter 31 Jahre) mit fokaler Epilepsie wurden mittels EEG-gesteuerter fMRI untersucht (Tab. 3.2). Die Dauer der epileptischen Erkrankung der Patienten war 5 bis 38 Jahre mit einem Durchschnitt von 21 Jahren. Alle Patienten wurden vor der Studie mit einem Langzeit-EEG mit 64 Skalp-Elektroden in der Neurologischen Klinik des Klinikums Grosshadern untersucht und waren unter antiepileptischer Medikation, die für die Studie nicht abgesetzt wurde. Von allen Patienten lag der Befund einer vorangegangenen MR-Untersuchung vor. Ein Kriterium für die Auswahl der Patienten war eine Häufigkeit von mindestens 10 interiktalen Spikes pro Stunde und eine Anfallsfreiheit in den letzten drei Monaten. Bei sieben der zehn Patienten war bereits ein interiktales ^{18}F FDG-PET durchgeführt worden. Ausführliche Patientendaten sind der Tab. 3.2 zu entnehmen. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität München begutachtet. Alle Patienten gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung über die Ziele und Risiken der Studie gemäß den internationalen Konventionen von Helsinki ihr schriftliches Einverständnis.

In der Neurologischen Klinik wurde den Patienten eine Haube mit 21 MR-tauglichen gesinterten Ag-AgCl-Elektroden nach dem neurologischen Standard des 10-20-Systems gesetzt [Hom87]. Die Elektroden wurden mit einem Kopfverband auf der Haube fixiert und die Elektrodenkabel in einem Schlauch gebündelt. Vor der funktionellen MR-Untersuchung wurden außerhalb des MR-Tomographen von allen Patienten 15 Minuten EEG aufgezeichnet.

Zur funktionellen Bildgebung wurde die T2*-gewichtete EPI-Sequenz verwendet, deren Einfluss auf das EEG bereits in Kap. 3.3 untersucht wurde. Die Sequenz hat ein TR von 1,45 s, ein TE von 64 ms, einen Flipwinkel von 90° und eine Matrix von 64 x 128 Bildpunkten wurde bei einem 6/8 FOV von 210 x 280 mm aufgenommen. Ein Schichtstapel bestand aus 10 Schichten à 5 mm Schichtdicke und wurde zehnmal wiederholt gemessen. Die Erfassung dieses Datensatzes aus 10 Schichtstapeln war in 16 s abgeschlossen (Abb. 3.11).

Vor der eigentlichen Untersuchung wurde mit den Patienten 1 bis 4 ein sog. Finger-Tapping-Experiment im Blockdesign zur Aktivierung des motorischen Handareals durchgeführt. Die Patienten mussten während der Datenerfassung der aktiven Zustände Daumen und Finger gegeneinander bewegen, unterbrochen von Pausen zur Aufnahme der Baseline-Daten. Der Wechsel zwischen aktiven und inaktiven Phasen wurde dreimal wiederholt aufgenommen. Das gesamte Experiment wurde jeweils für die linke und rechte Hand durchgeführt und getrennt ausgewertet.

Patientennummer	Alter (Jahre)	Geschlecht	Dauer der Epilepsie (Jahre)	Epilepsie-Syndrome	Ätiologie	EEG	MRT	PET
1	41	F	28	TOLE L	unbekannt	Sp und Sz: L parietal - okzipital	normal	normal
2	38	F	22	POLE	L okzipitale kortikale Dysplasie	Sp: bilateral okzipital und mesiotemporal	L okzipitale Dysplasie	L mesio-temporal + temporal
3	33	F	17	PRE L	unbekannt	Sp: L fronto-central	normal	normal
4	38	M	14	L Fokale Epilepsie	Meningo-enzephalitis	Sp: L frontal Sz: L fronto-central	L temporal Defekt	L frontal
5	26	M	21	TOLE L	unbekannt	Sp und Sz: L temporal – okzipital	normal	normal
6	30	F	25	POLE R	R parietal-okzipitales Astrocytom WHO I	Sp: R temporal + L mesiotemporal	R okzipital-temporal	R perilesional parieto-okzipital
7	42	M	13	L Fokale Epilepsie	L temporal-parietale kortikale Dysplasie	Sp: bilateral temporal Sz: L posterior temporal	L temporal-parietal kortikal Dysplasie	L temporal + parietal
8	25	F	25	POLE R	R Hemimega-enzephalie, maximal okzipital	Sp: R parietal-okzipital + posterior temporal Sz: R parietal-okzipital	R Hemimega-enzephalie maximal okzipital	--
9	20	F	19	OLE L	L kalzifizierter Tumor okzipital	Sp: L okzipital, fronto-central + frontopolar Sz: L fronto-central	L kalzifizierter Tumor okzipital	--
10	19	M	5	TLE L	unbekannt	Sp und Sz: L temporal	normal	normal

Tab. 3.2: Daten der 10 Patienten der Studie. Abkürzungen: L: links; R: rechts; Sp: Ursprung der interiktalen Spikes; Sz: Ursprung iktaler Aktivität; TOLE: temporal-occipital lobe epilepsy, temporo-okzipitale Epilepsie; POLE: parieto-occipital lobe epilepsy, parieto-okzipitale Epilepsie; OLE: occipital lobe epilepsy, Okzipitallappenepilepsie; TLE: temporal lobe epilepsy, Temporallappenepilepsie; PRE: perirolandic epilepsy, Epilepsie der perirolandischen Region.

Nach diesen funktionellen Standard-Tests begann die EEG-geführte funktionelle MRT. Zunächst wurden fünf Datensätze als Baseline gemessen, wenn gerade kein interiktaler Spike im EEG sichtbar war. Für die Bildgebung nach einem interiktalen Spike wurde die Sequenz am Tomographen bereits geladen, sodass die Bildgebung sofort nach Tastendruck beginnen konnte. Ein Neurologe beobachtete das EEG und gab bei einem fokalen interiktalen Spike das Zeichen zum Starten der Sequenz. Nach der Erfassung der 10 Schichtstapel wurde die Sequenz wieder geladen, um nach dem nächsten interiktalen Spike startbereit zu sein. Abschließend wurden nochmals fünf Datensätze als Baseline gemessen, wenn gerade kein Spike im EEG sichtbar war. Die gesamte Verweilzeit des Patienten im MR-Tomographen wurde auf eine Stunde begrenzt. Die Anzahl der funktionellen Daten hing demnach von der Spikehäufigkeit der Patienten ab. Eine Patientin (Patient 3 in Tab. 3.2) wurde nach drei Monaten zu einer wiederholten fMRI-Untersuchung einbestellt, um die Reproduzierbarkeit der Methode zu prüfen (Messdaten 3I und 3II in Tab. 3.4 und 3.5).

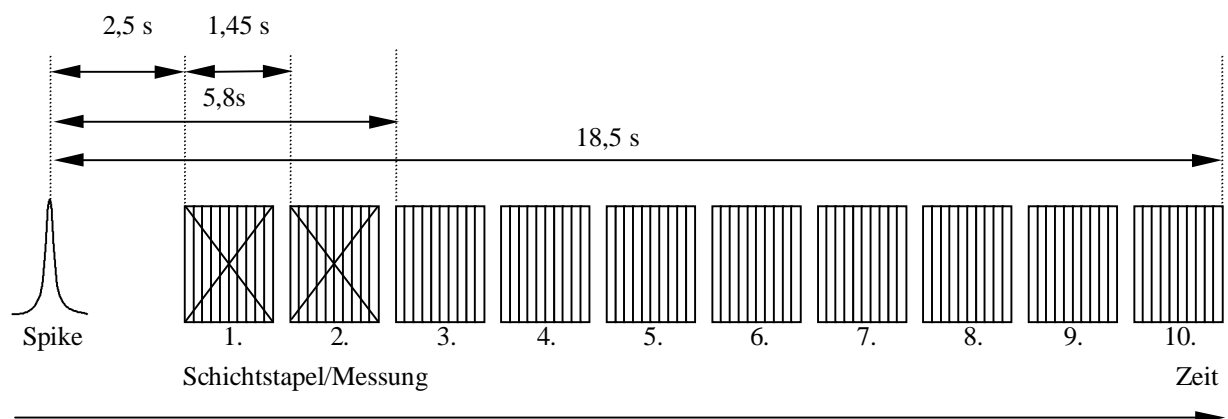


Abb. 3.11: Zeitlicher Verlauf der Erfassung eines funktionellen MR-Datensatzes nach einem interiktalen Spike im EEG. Der Datensatz besteht aus zehn Messungen à 10 Schichten, wobei eine Messung nach 1,6 s wiederholt wird. Die Reaktionszeit von der Detektion eines Spikes im EEG bis zum Start der Messung ist ca. 2,5 s. Die ersten beiden Schichtstapel werden verworfen, um einen besseren funktionellen Kontrast in den MR-Daten zu erreichen. Der statistisch ausgewertete MR-Datensatz wird demnach 5,8 s bis 18,5 s nach dem Spike erfasst.

Nach der funktionellen MR-Untersuchung wurde das aufgezeichnete EEG mit den beschriebenen Methoden von EKG-synchronen Störungen befreit. Erst dadurch erhielt das EEG eindeutige diagnostische Qualität und der Neurologe konnte die Spikes, nach denen die funktionelle Bildgebung gestartet wurde, genauer beurteilen. Wurde nach einem falsch positiven Spike mit der Bildgebung begonnen, wurde der folgende aus 10 Messungen bestehende MR-Datensatz verworfen. Anschließend wurden die Störungen während der Baseline-Aufnahmen nach der in Kapitel 3.3 beschriebenen Methode aus dem EEG entfernt. Fand sich ein interiktaler Spike während oder drei Sekunden vor den Baselineaufnahmen, wurden die folgenden 10 Messungen verworfen.

3.4.2.2 Statistische Auswertung ereigniskorrelierter funktioneller MR-Daten

Die Bilddaten von Zuständen nach einem epileptischen Ereignis zusammen mit den Baseline-Daten ohne epileptische Ereignisse wurden statistisch ausgewertet, um die funktionelle Aktivierung des Cortex durch einen interiktalen Spike darzustellen. Die statistische Auswertung der Bilddaten wurde mit dem auf Kreuzkorrelations-Algorithmen basierenden Software-Paket AFNI (Analysis of Functional Neuro-Images) durchgeführt [Cox96]. Dazu wurden alle MR-Datensätze, die nach der EEG-Auswertung übrig blieben, angeordnet. Zuerst wurden alle Baseline-Datensätze vor Beginn der spike-getriggerten fMRI zusammengeführt, gefolgt von aktivierten Datensätzen nach einem interiktalen Spike, und abschließend wurden die Baseline-Datensätze angefügt, die nach der spike-getriggerten fMRI aufgenommen wurden. Die in die statistische Auswertung eingehenden Messungen zur Bestimmung des epileptischen Fokus waren die Schichtstapel 3 bis 5 und 3 bis 7. Die ersten beiden Messungen wurden stets verworfen, da bei ihnen noch keine Sättigung der Spins und damit ein reduzierter T2* Kontrast zu erwarten ist, der geringere funktionelle Aussagekraft hat (siehe Kap. 2.3.1). Eine noch nicht beendete Sättigung der Spins während der ersten Messungen würde auch eine Erfassung des Zeitverlaufs der Aktivierung verfälschen. Die letzten Schichtstapel (8 bis 10) zeigten nur noch geringe Aktivierung und wurden deshalb nur zur Bestimmung des Zeitverlaufs der Aktivierung verwendet, jedoch nicht zur Lokalisation des epileptischen Fokus. Bei der statistischen Ermittlung der Aktivierung wurde mittels einer Kreuzkorrelation der chronologische Verlauf der Signalintensität in jedem einzelnen Voxel der Datensätze mit einem definierten Paradigma verglichen [Ban93]. In unserer Studie bestand das Paradigma aus einer Serie von Nullen, entsprechend der Anzahl der Baseline-Aufnahmen, aus einer Serie von Einsen, entsprechend der Anzahl der aktivierten Aufnahmen nach interiktalen Spikes und schließlich wieder aus einer Serie von Nullen, die den zweiten Satz von Baseline-Aufnahmen darstellten. Somit entsteht eine Karte von Korrelationskoeffizienten anstatt der ursprünglichen anatomischen Bilder. Durch die Definition eines Signifikanzniveaus lässt sich ein Schwellenwert der dargestellten Korrelation bestimmen. Durch sogenanntes Clustern in AFNI werden räumlich zusammenhängende Bereiche hoher Korrelationen hervorgehoben und singulär auftretende Korrelationen werden unterdrückt. Die Korrelationskoeffizienten werden schließlich farblich kodiert und den dreidimensionalen hochaufgelösten anatomischen Bilddaten des Patienten überlagert. Um eine genaue Zuordnung der funktionellen Karten mit der Anatomie zu gewährleisten, werden alle Voxel einem standardisierten anatomischen Koordinatensystem zugeordnet, den sogenannten Talairach-Koordinaten. Das Koordinatensystem definiert sich durch die Bestimmung anatomischer Fixpunkte im Großhirn der aufgenommenen funktionellen und anatomischen Bilddaten.

3.4.3 Ergebnisse

Durch die Applikation des EEG-Verstärkers im Magnetresonanztomographen wurde die Qualität der Bildgebung nicht beeinträchtigt. Das EEG konnte durch die entwickelten Algorithmen sowohl im Hochmagnetfeld, als auch während der EPI-Sequenz ausgewertet werden. Interiktale Spikes waren dadurch zu allen Zeiten zweifelsfrei detektierbar. Bei keinem der Patienten trat während der Untersuchung ein epileptischer Anfall auf. Drei der zehn Patienten zeigten weder einen Spike in der 15-minütigen EEG-Ableitung vor der fMRI-Studie noch während der fMRI-Studie selbst. Folglich konnten von diesen Patienten keine funktionellen Datensätze erfasst werden. Ein Patient (Patient 8 in Tab. 3.3) hatte während der gesamten Studie mehr als 15 Spikes in der Minute. Durch diese andauernde Spikeaktivität ließ sich keine aktive Phase von einer Ruhephase differenzieren, weshalb eine statistische Auswertung dieses Patienten unmöglich war. Ein Patient bewegte während der Studie seinen Kopf so stark, dass die MR-Datensätze nicht mehr durch die dreidimensionale Bewegungskorrektur, die in AFNI implementiert ist, berichtigt werden konnten.

3.4.3.1 Signalintensitätsänderungen

Die Auswertung der Finger-Tapping-Experimente zur motorischen Aktivierung ergab eine über die Patienten gemittelte maximale Signalintensitätsänderung von $2,9 \pm 0,1$ % in den aktivierten Voxeln. Das mittlere Signifikanzniveau dieser Voxel betrug $p=(3,9 \pm 5,1) \times 10^{-5}$ und der mittlere Korrelationskoeffizient betrug $c=0,7 \pm 0,08$. In Abb. 3.13 ist die Signalintensitätsänderung zwischen Baseline-Daten und aktivierten Daten in einzelnen Voxeln dargestellt.

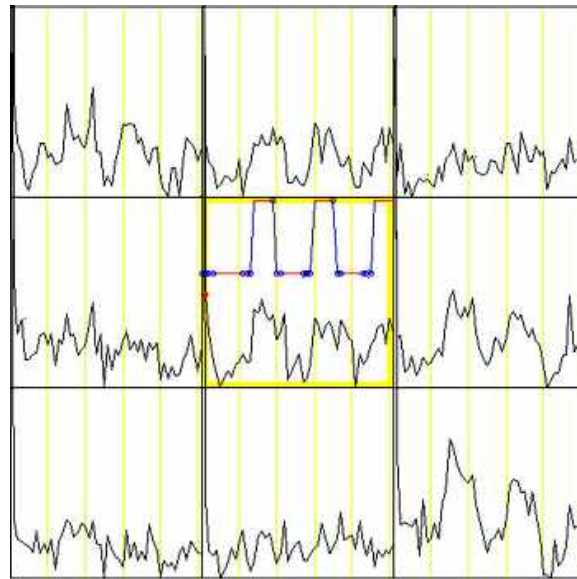


Abb. 3.13: Graphen der Signalintensitäten von 3 x 3 Voxeln der funktionellen Studie zur motorischen Aktivierung. Die horizontale Achse zeigt die Anzahl der Messungen. Die vertikale Achse gibt die Signalintensität an. Die blau-rote Rechteckfunktion im zentralen Voxel, die Paradigmafunktion, markiert die Messungen der Baseline-Daten (tief) im Gegensatz zu den Aktivierungen (hoch). Eine Korrelation der Signalintensitätsänderungen mit der Paradigmafunktion ist bei einigen Voxeln erkennbar.

Eine Überlagerung der statistischen Auswertung des Finger-Tapping-Experiments eines Patienten über dessen hochaufgelösten anatomischen Datensatz ist in Abb. 3.14 gezeigt. Eine Aktivierung des Gyrus präzentralis während der Fingerbewegung ist erkennbar.

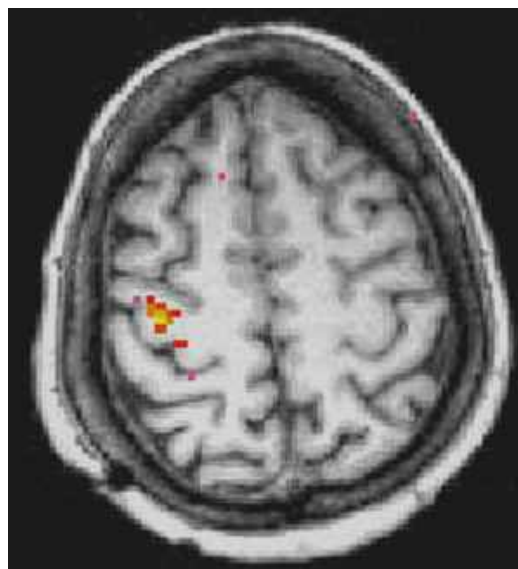


Abb. 3.14: Aktivierung im rechten Gyrus präzentralis, dem Sitz des primär motorischen Cortex, erzeugt durch Fingerbewegungen der linken Hand mit einem funktionellen Block-Paradigma.

Alle statistischen Ergebnisse der Experimente zur motorischen Aktivierung sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Patientennummer	1	2	3 I	4	Durchschnitt \pm SD
R Korrelationskoeffizient c	0,77	0,78	0,67	0,6	0,71 \pm 0,07
R Signifikanzniveau p	$2,5 \times 10^{-8}$	$1,2 \times 10^{-8}$	$5,3 \times 10^{-6}$	$7,8 \times 10^{-5}$	$2,08 \times 10^{-5} \pm 3,3 \times 10^{-5}$
R Änderung der Signalintensität [%]	2,3	3,6	3,2	3,2	3,08 \pm 0,48
L Korrelationskoeffizient c	0,76	0,77	0,65	0,58	0,69 \pm 0,08
L Signifikanzniveau p	$5,5 \times 10^{-8}$	$1,1 \times 10^{-8}$	$1,4 \times 10^{-5}$	$1,5 \times 10^{-4}$	$4,1 \times 10^{-5} \pm 6,32 \times 10^{-5}$
L Änderung der Signalintensität [%]	2,3	3,6	2,5	3,2	2,90 \pm 0,52

Tab. 3.4: Ergebnisse der Experimente zur Aktivierung des Motorcortex mittels Fingerbewegung. Die Ergebnisse sind nach der Aktivierung des linken (L) und rechten (R) Motorcortex aufgeteilt.

Die über alle Ereignisse und Patienten gemittelten Signalintensitätsänderung in den Datensätzen nach interiktalen Spikes der Messungen 3 bis 5 gegenüber den entsprechenden Baseline-Messungen betrug 15 ± 9 %. Die Signalintensitätsänderungen schwankten hierbei von 3 bis 30 % unter den Patienten. Der mittlere Korrelationskoeffizient der Voxel mit maximalen SI-Änderungen betrug $c = 0,82 \pm 0,08$ bei einem Signifikanzniveau von $p = (1,0 \pm 0,2) \times 10^{-13}$. In Abb. 3.15 ist die Signalintensität der Baseline-Daten und aktivierten Daten der Messungen 3 bis 5 in einzelnen Voxeln dargestellt.

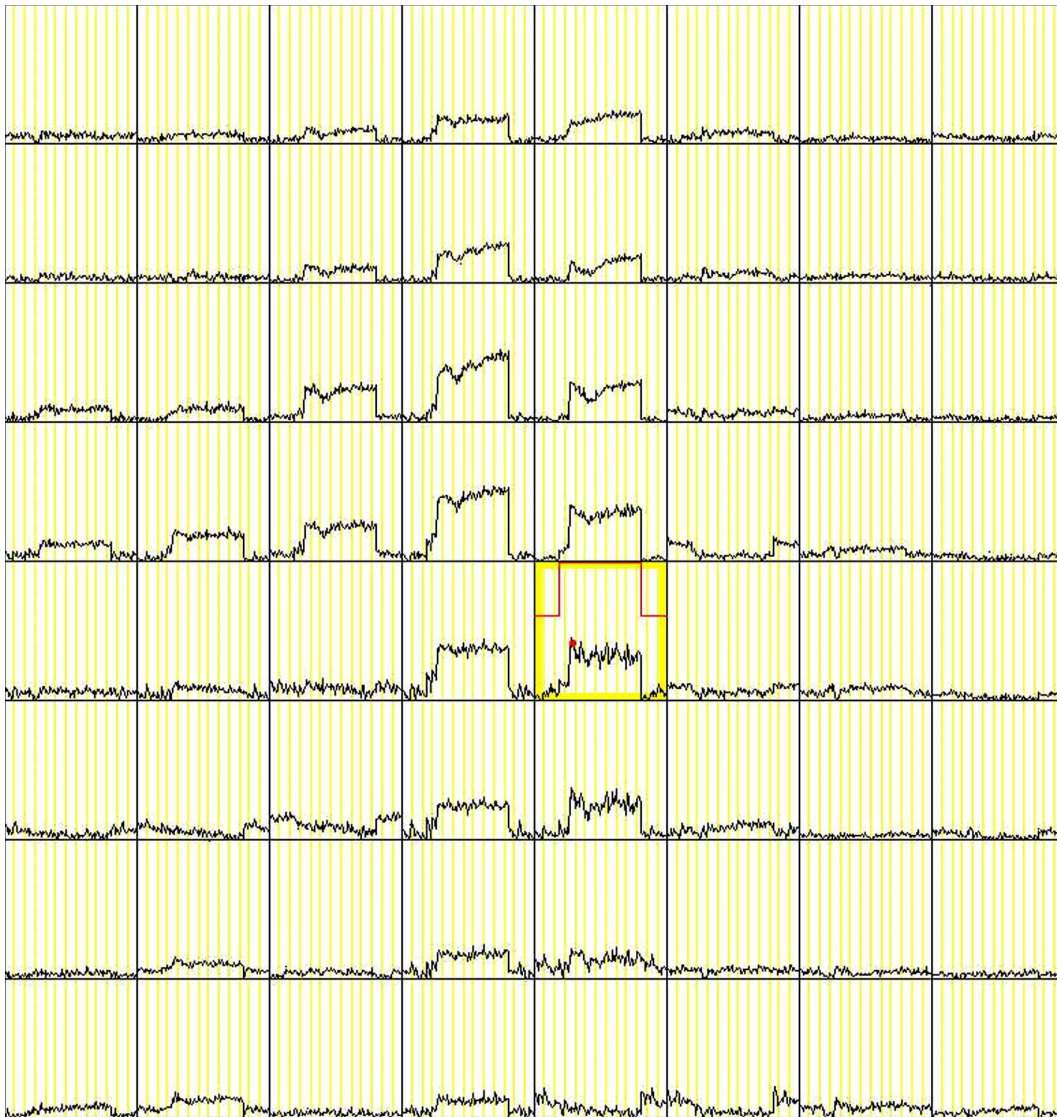


Abb. 3.15: Graphen der Signalintensitäten der Messungen 3 bis 5 von 8 x 8 Voxeln. Auf der horizontalen Achse verlaufen die Messungen der Studie, beginnend mit mehreren Baseline-Daten, einer zentralen Phase von mehreren aktiven Zuständen nach interiktalen Spikes und abschließenden Baseline-Daten. Die vertikale Achse gibt die Signalintensität an. Die rote Rechteckfunktion in einem zentralen Voxel, die Paradigmafunktion, markiert die Messungen der Baseline (tief) im Gegensatz zur Aktivierung (hoch). In den zentralen Voxeln ist eine hohe Signalintensitätsänderung erkennbar, die stark mit dem Paradigma korreliert. Die Signalintensitätsänderung nimmt zum Rand des aktivierten Areals graduell ab.

Bei den Patienten 1 bis 5 variierte die Zahl der Spikes während der fMRI-Studie zwischen 10 und 25 (Mittelwert 17, Standardabweichung 5). Bei diesen Patienten ließ sich eine statistisch signifikante Aktivierung durch den BOLD-Kontrast nach Spike-Aktivität nachweisen. Der mittlere Korrelationskoeffizient der Messungen 3 bis 7 war mit $c=0,78\pm 0,09$ geringer als für die Messungen 3 bis 5, dafür verbesserte sich durch die größere Datenmenge aber das Signifikanzniveau auf $p=(3,4 \pm 0,7) \times 10^{-17}$. Die Lokalisationen der Aktivierungen korrelierten mit den Befunden des 64-Kanal Oberflächen-EEG der Neurologischen Klinik, die

bei allen Patienten vorlagen. Aus allen Voxeln der Messungen 3 bis 5 mit einem Korrelationskoeffizienten $c > 0,5$, das entspricht einem Signifikanzniveau von 0,001, wurden Cluster der Aktivierung erzeugt. Abb. 3.16 zeigt das Ergebnis der statistischen Auswertung der funktionellen Daten des Patienten 2 einem hochauflösten T1-gewichteten MR-Bild überlagert. Die Aktivierung im mesio-temporalen Gyrus durch interiktale Spikes wird deutlich.



Abb. 3.16: Überlagerung der funktionellen MR-Daten über einem hochauflösten T1-gewichteten MR-Bild des Patienten 2. Eine eindeutige funktionelle Aktivierung im mesio-temporalen Gyrus nach EEG-gesteuerter fMRI ist erkennbar.

Aus der Clusterung der aktivierten Pixel in AFNI waren die Volumina des aktivierten Cortex nach einem Spike für alle Patienten bekannt. Diese Volumina wurden mit den mittleren Spikeamplituden der Patienten verglichen.

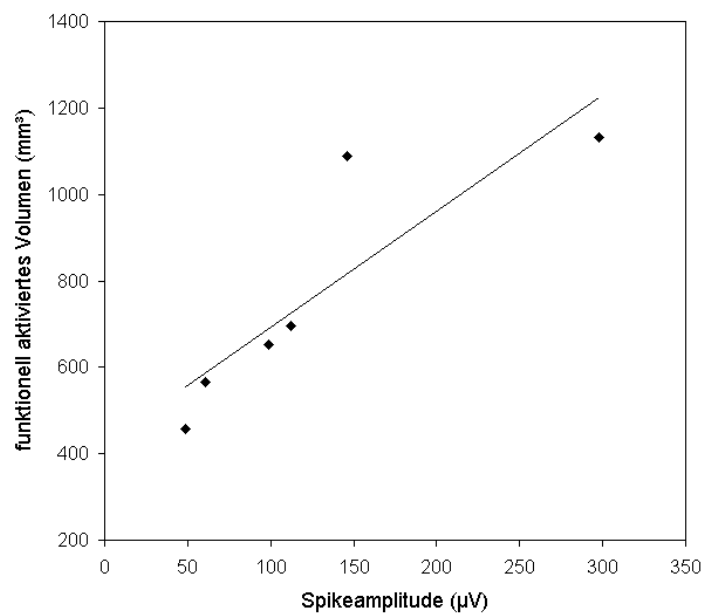


Abb. 3.17: Das durch Clustern in AFNI bestimmte Volumen des nach interiktalen Spikes aktivierten Cortex in Abhängigkeit von der mittleren Spikeamplitude der Patienten 1 bis 5. Eine Abhängigkeit des aktivierten Cortexvolumens von der Spikeamplitude ist erkennbar.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation der mittleren Spikeamplitude der Patienten mit dem durch einen interiktalen Spike aktivierten Cortexvolumen (Signifikanzniveau $p < 0,025$). In Abb. 3.17 ist das durch interiktale Spikes aktivierte Cortexvolumen über der Amplitude der interiktalen Spikes für die Patienten 1 bis 5 aufgetragen. Spikeamplituden und aktivierte Cortexvolumina wurden hierbei über eine funktionelle Studie gemittelt. Die mittlere Spikeamplitude der einzelnen Patienten korrelierte nicht mit der SI-Änderung in den funktionellen MR-Daten. Das mittlere Volumen aller durch interiktale Spikes aktivierten Areale war $591 \pm 276 \text{ mm}^3$. In einer Montage des EEGs mit Cz als Referenz war die durchschnittliche Amplitude der Spikes, nach denen die funktionelle Bildgebung gestartet wurde, $119 \pm 45 \mu\text{V}$. Die Ergebnisse der funktionellen Studien nach interiktalen Spikes sind in Tab. 3.5 zusammenfassend dargestellt.

Patientennummer	1	2	3 I	3 II	4	5
Anzahl interiktaler Spikes während der fMRI-Studie	23	25	13	11	17	10
Volumen der Aktivierung [mm^3] _a	1133	567	697	653	457	1089
Volumen der Aktivierung [mm^3] _b	1133	539	697	523	457	1198
Korrelationskoeffizient c_a	0,88	0,68	0,78	0,88	0,75	0,92
Korrelationskoeffizient c_b	0,88	0,7	0,73	0,82	0,65	0,89
Signifikanzniveau p_a	1×10^{-14}	3×10^{-18}	5×10^{-18}	6×10^{-13}	1×10^{-14}	4×10^{-34}
Signifikanzniveau p_b	1×10^{-18}	7×10^{-32}	1×10^{-24}	1×10^{-19}	2×10^{-16}	4×10^{-45}
Änderung der Signalintensität [%]	18,0	31,0	7,1	3,2	10,1	21,5
Amplitude der interiktalen Spikes $\mu\text{V} \pm \text{SD}$	298 ± 130	61 ± 12	112 ± 41	99 ± 30	49 ± 23	146 ± 39
Lokalisation der Aktivierung	L parietal	L mesio - temporal	L frontal	L frontal	L fronto-zentral	L temporal

Tab. 3.5: Ergebnisse der funktionellen MR-Studien nach interiktalen Spikes. Patient 3 wurde zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit der Studie zweimal einbestellt (3I, 3II). Der Index a steht für die Auswertung der 3. bis 5. Messung, der Index b für Auswertung der 3. bis 7. Messung.

3.4.3.2 Zeitverlauf der Aktivierung nach einem interiktalen Spike

Aus dem 3. bis 10. Schichtstapel ließ sich der Zeitverlauf der Signalintensitäten nach einem interiktalen Spike ermitteln. Der gemittelte Signalintensitätsverlauf nach allen interiktalen Spikes aller Patienten ist in Abb. 3.18 dargestellt. Die Signalintensitätsänderung zeigt bereits bei der 3. Messung ihr Maximum und nimmt bis zur letzten Messung kontinuierlich ab. Bei der 10. Messung, das entspricht etwa 15 s nach dem epileptischen Ereignis, ist die Signalintensität wieder auf das Niveau der Baseline-Messungen gesunken.

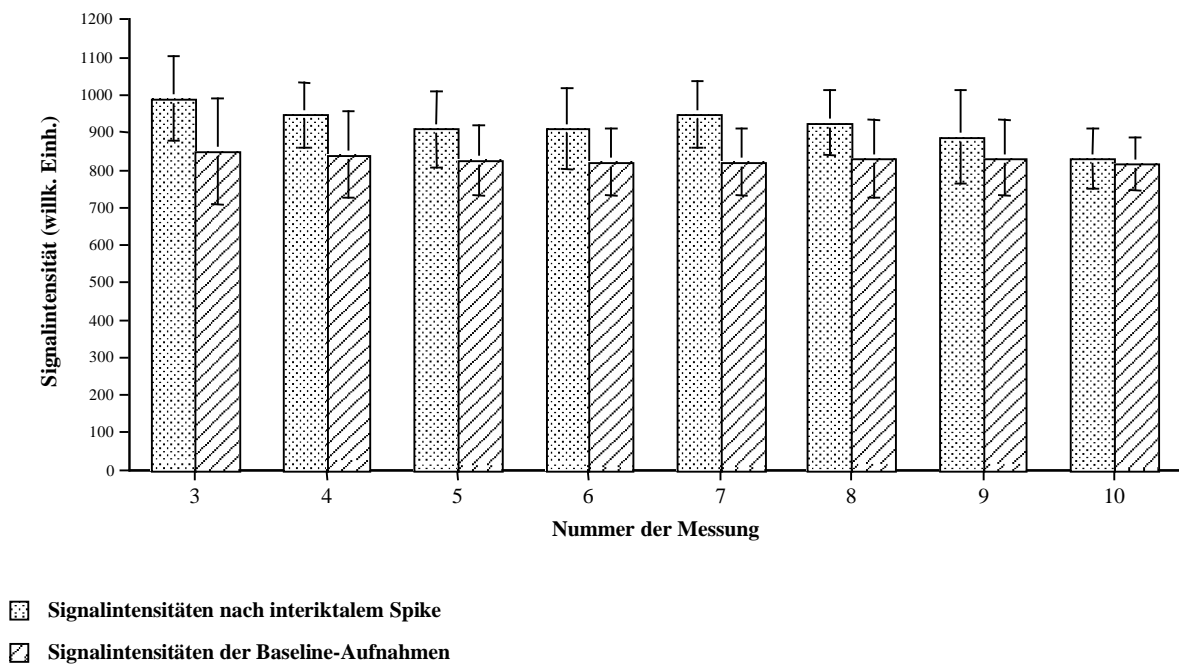


Abb. 3.18: Der gemittelte Signalintensitätsverlauf nach interiktalen Spikes von der dritten bis zur zehnten Messung, entsprechend 5 s bis 15 s nach dem Ereignis, ist in gepunkteten Balken dargestellt. Die schraffierten Balken zeigen zum Vergleich die gemittelte Signalintensität der Messungen 3-10 in den Baseline-Daten.

3.4.3.3 Reproduzierbarkeit

Bei der Patientin, die ein zweites mal an der Studie teilnahm (Patientin 3), konnte das Ergebnis der fMRI-Studie reproduziert werden. Bei der zweiten Untersuchung unterschied sich die Lokalisation des durch interiktale Spikes aktivierten Cortexareals nur um ca. 5 mm von der ersten Messung. Diese Differenz liegt damit im Bereich der Auflösung des verwendeten funktionellen Bildgebungsverfahrens. Auch die SI-Änderung dieser Patientin war bei beiden Untersuchungen wiederholt gering (3% und 7%), im Vergleich zu den anderen Patienten (durchschnittlich 15%).

3.4.4 Diskussion

Durch die entwickelte Software zur Nachbearbeitung des EEGs war das EEG im Magnetresonanztomographen zu jeder Zeit diagnostisch auswertbar. Dadurch bestand erstmals eine kontinuierliche Korrelation der MR-Daten mit der neuronalen Aktivität des Patienten. Ausserdem waren die Zeiten der Bildgebung nicht eingeschränkt, was eine erweiterte Erfassung funktioneller Daten nach einem einzelnen EEG-Ereignis ermöglichte (ca. 16 s statt der bisher maximal 3 s). So konnten die ersten Bilddaten verworfen werden, wie in bisherigen funktionellen Studien nach dem Block-Design gehandhabt, um einen verstärkten T2*-Kontrast und reduzierten T1*-Kontrast zu ermöglichen. Diese technischen Voraussetzungen unterstützten die signifikanten und hohen SI-Änderungen (15 ± 9 %) in den Datensätzen nach epileptischen Ereignissen, wie sie sonst in anderen funktionellen MR-Studien mittels BOLD-Kontrast bei gleicher Feldstärke noch nicht beobachtet werden konnten. Die SI-Änderungen der Patienten, die durch das Finger-Tapping-Experiment erreicht wurden, sind mit $2,9 \pm 0,1$ % im Bereich anderer Veröffentlichungen bei gleicher Feldstärke [Ban93] und liegen deutlich unter den Werten der Aktivierung, die durch interiktale Spikes erreicht wurden (15 ± 9 %).

Die hohe Anzahl an Messdaten nach einem Ereignis in Kombination mit hohen SI-Änderungen ermöglichte eindeutige statistische Auswertungen der Aktivierungen (Signifikanzniveau $p=10^{-17}$). Wurde die Anzahl der Datensätze reduziert, z.B. Messung 3 bis 5 statt 3 bis 7, verschlechterte sich das Signifikanzniveau ($p=10^{-13}$). Die Signifikanz ist im Vergleich zu anderen fMRI-Experimenten dennoch unübertroffen gut. Deshalb lässt sich folgern, dass eine Messung von fünf Datensätzen, wovon die ersten beiden verworfen werden, für eine eindeutige statistische Auswertung der Aktivierung ausreichend ist.

Durch die ausgedehnte funktionelle Bildgebung wurde erstmals eine Erfassung des Zeitverlaufs der Aktivierung nach einem interiktalen Spike möglich. Dabei begann die Datenerfassung im Mittel 5 s nach dem interiktalen Spike und endete 15 s nach dem Spike. In dieser Zeit fiel die Signalintensität kontinuierlich auf das Baseline-Niveau ab, das in der 10. Messung, also ca. 15 s nach dem Spike, erreicht war. Dieser Zeitverlauf stimmt gut mit den Ergebnissen überein, die Studien einer anderen Arbeitsgruppe mit kurzen optischen Reizen erzielten [Ros95]. Sie konnten zeigen, dass nach einem optischen Reiz von einer Sekunde die maximale Signalintensität der Aktivierung nach 4-5 s erreicht ist und dass nach einem wiederholten und dadurch verstärkten Reiz die Signalintensität erst nach 16 s wieder auf Baseline-Niveau absinkt [Ros95].

Eine gute Reproduzierbarkeit von Ergebnissen funktioneller Bildgebung ist bekannt [Rom98]. Die wiederholte Untersuchung einer Patientin konnte nicht nur die Reproduzierbarkeit der Lokalisation der Signalintensitätsänderung nach interiktalen Spikes zeigen, auch das Ausmaß

der SI-Änderung war reproduzierbar. Im Gegensatz dazu streute die SI-Änderung unter den verschiedenen Patienten jedoch stark (3-30 %). Diese Streuung der SI-Änderungen ist folglich eher einer Variation des BOLD-Effektes nach interiktalen Spikes unter den Patienten und nicht einer statistischen Schwankung der Untersuchungsmethode zuzuordnen. Mittels SPECT wurde eine starke Varianz sowohl des iktalen CBF [Row91], als auch des interiktalen CBF [Cro97] unter Epilepsiepatienten nachgewiesen. In Kapitel 2.3.1 wurde bereits gezeigt, dass der CBF einen direkten Einfluss auf die die Oxigenierung des Blutes und damit auf die Signalintensität der funktionellen Aktivierung hat. Dies kann die Ursache für die starke Streuung der SI-Änderungen unserer funktionellen MR-Studie sein.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Anwendbarkeit der vorgestellten Methode vor allem durch die Anzahl der interiktalen Spikes pro Stunde der Patienten bestimmt wird. Abgesehen von den Patienten, die keine interiktalen Spikes während der Untersuchung zeigten, waren 10 Spikes die geringste Anzahl in unserer Studie. Aber auch in diesem Fall war die statistische Auswertung der aktivierten Areale hoch signifikant. Es ist deshalb auch mit einer geringeren Anzahl von Spikes in einer Untersuchung ein gutes Ergebnis zu erwarten. Andere Studien, die weniger Daten nach einem einzelnen Spike erfassten, berichteten, dass mindestens 30 Spikes zu einer signifikanten Aktivierung nötig seien [Kwo99]. Hat ein Patient mehr als 1 Spike pro Minute, wird eine Aufnahme des inaktiven Zustands schwierig. Nach unseren Ergebnissen ist erst 20 s nach einem Spike der BOLD-Kontrast wieder vollständig abgeklungen. Danach muss für mindestens weitere 20 s kein interiktaler Spike folgen, damit eine eindeutige Baseline-Aufnahme möglich wird. Eine sorgfältige Auswahl der Patienten mit optimalerweise 5 bis 60 Spikes pro Stunde kann die Erfolgsquote der vorgestellten Methode erhöhen. In einer weiterführenden Studie, die bereits am Institut in Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik begonnen wurde, versucht man durch Differenzierung von Perioden höherer und niedriger Spikeaktivität unter Berücksichtigung der Latenz des BOLD-Kontrastes auch Patienten mit höheren Spikeraten die vorgestellten Methoden zugänglich zu machen.

Eine signifikante Korrelation des durch den BOLD-Kontrast aktivierten Cortexvolumens mit der Amplitude der interiktalen Spikes konnte nachgewiesen werden. Die mittlere Amplitude der interiktalen Spikes eines Patienten scheint demnach ein Marker für die Größe des Cortexareals zu sein, das den Spike erzeugt. Aus anderen Studien mit subduralen EEG-Ableitungen ist bereits bekannt, dass eine gewisse aktive Cortexfläche notwendig ist, um im EEG, das mit Oberflächenelektroden abgeleitet wird, einen Spike einer bestimmten Amplitude zu erzeugen [Coo65]. Dies unterstützt unsere Annahme, dass das aktivierte Cortexvolumen von der Spikeamplitude abhängig ist.

Mittels funktioneller MR-Bildgebung in ununterbrochener Korrelation zur neuronalen Aktivität des Patienten wurde es möglich, in hoher Ortsauflösung (2mm x 3mm x 5mm) den Ursprung interiktaler Spikes nicht invasiv zu ermitteln. Die SI-Änderungen nach interiktalen

Spikes überstiegen dabei alle bisherigen SI-Änderungen und Signifikanzen, die durch äußere Reize oder Aufgaben in anderen funktionellen MR-Experimenten bei gleicher Feldstärke erreicht werden konnten.

4. Stimulation peripherer Nerven in der MRT durch schnelle MR-Bildgebung

4.1 Problematik der Stimulation peripherer Nerven in der MRT

In Kapitel 2.1.4 wurde bereits erläutert, dass in der MRT eine Ortsauflösung des Kernresonanzsignals durch magnetische Gradientenfelder erreicht wird. Die Ortskodierung wird in einer Bildgebungssequenz durch das Zeitintegral des Gradienten bestimmt (Gl. 2.26). Bei Spin-Echo-Sequenzen ist für jede k-Raum-Zeile eine Schaltung des Schichtselektions-, Phasenkodier- und Auslesegradienten erforderlich (Abb. 2.7). Lange Schaltzeiten der Gradienten wirken sich somit mehrfach auf die Dauer der Bildgebung aus. Wenn bei der echo-planaren Bildgebungstechnik nach einmaliger Anregung der Kernspins der gesamte k-Raum ausgelesen wird, ist die Zeit der Bildgebung direkt durch die Schaltzeit des oszillierenden Auslesegradienten bestimmt (Abb. 2.9). Um hochaufgelöste Bildgebung ohne Einbußen an Schnelligkeit zu ermöglichen, müssen die Schaltzeiten verkürzt und die Gradientenamplituden erhöht werden, d.h. hohe Anstiegssteilheiten (dB/dt) der Gradientenfelder sind essentiell für eine schnelle Bildgebung.

Eine zeitlich variable magnetische Flussdichte B induziert ein elektrisches Feld E im Körper. Ist A die Fläche des leitfähigen Körpers und s die Kontur der Fläche, folgt:

$$\oint E ds = - \frac{\partial}{\partial t} \int_A B dA \quad (4.1).$$

Das elektrische Feld hat wiederum eine Stromdichte j im leitfähigen Gewebe zur Folge. Neben der Anstiegsrate hängt die induzierte Stromdichte auch von der Leitfähigkeit σ des Gewebes ab. Für eine homogene magnetische Flussdichte B und eine Leiterschleife vom Radius r ergibt sich die induzierte Stromdichte durch Integration von Gl. (4.1):

$$E(r) = - \frac{r}{2} \times \frac{dB}{dt} \quad (4.2),$$

$$\text{mit } j = \sigma \cdot E \quad (4.3).$$

Die im Körper induzierte Stromdichte ist demnach direkt proportional zur Anstiegssteilheit (dB/dt) der Gradienten. Je höher die im Körper induzierte Stromdichte ist, desto wahrscheinlicher wird eine Stimulation peripherer Nerven.

Bereits in den ersten Anfängen der MRT wurde von Budinger eine Stimulation peripherer Nerven durch schnelle Gradienten vorhergesagt, obwohl die technischen Voraussetzungen für Gradientensysteme mit hohen dB/dt-Werten noch nicht gegeben waren [Bud79]. Nach Einführung leistungsstarker Gradientensysteme für die echo-planare Bildgebung, sogenannter EPI-Booster, wurde erstmals von einer Stimulation peripherer Nerven in der MRT berichtet [Coh90].

Das statische Magnetfeld eines MR-Tomographen verlaufe in z-Richtung. Die magnetischen Gradientenfelder in der MRT werden dem homogenen statischen Magnetfeld so überlagert, dass das statische Magnetfeld im Bereich der Bildgebung linear zunimmt. Man spricht zum Beispiel vom Gradienten in anterior-posteriorer Richtung (,y-Gradient'), wenn dieser Gradient die z-Komponente des statischen Magnetfeldes in anterior-posteriorer Richtung zunehmen lässt. Entsprechend gilt dies für die beiden anderen Raumrichtungen (Abb. 4.1).

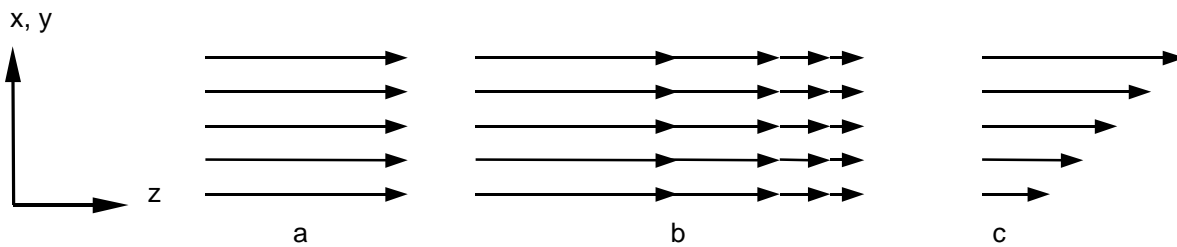


Abb. 4.1: Lineare Abhängigkeiten des statischen Magnetfeldes in z-Richtung durch Überlagerung von Gradienten in x-, y-, und z-Richtung. **a:** Statisches Magnetfeld in z-Richtung ohne Gradienten. **b:** Lineare Änderung des Magnetfeldes in z-Richtung durch Überlagerung eines Gradienten in z-Richtung. **c:** Lineare Änderung des Magnetfeldes in x- oder y-Richtung durch Überlagerung eines Gradienten in x- oder y-Richtung.

Durch die lineare Änderung der Amplitude der z-Komponente des statischen Magnetfeldes in Richtung der jeweiligen Gradienten ändert sich auch linear die Resonanzfrequenz der Kernspins (Gl. 2.9), eine örtliche Zuordnung der Kernresonanzsignale wird möglich. In Abb. 4.2 und 4.3 sind Spulendesigns abgebildet, die lineare magnetische Gradientenfelder in der Bohrung eines Magnetresonanztomographen erzeugen.

Für die Bildgebung sind nur die z-Komponenten der magnetischen Gradientenfelder relevant, da sie durch Überlagerung das statische Magnetfeld ortsabhängig ändern. Aus den Gesetzen der Elektrodynamik folgt jedoch, dass eine Änderung der z-Komponente in x-Richtung, die für die Ortskodierung verwendet wird, auch in einer Änderung der x-Komponente in z-Richtung resultiert:

$$\nabla \times \vec{B} = \vec{0} \quad (4.4)$$

$$\frac{\partial B_z}{\partial x} = \frac{\partial B_x}{\partial z} \quad (4.5)$$

Gleiches gilt auch für die y-Komponente der magnetischen Gradientenfelder. Dieser Sachverhalt ist für die MRT bis auf wenige Ausnahmen belanglos [Nor90]. Für die Stimulation peripherer Nerven sind diese sogenannten ,konkomittierenden' (begleitenden) magnetischen Felder jedoch von zentraler Bedeutung [Fab98]. Konkomittierende magnetische Felder sind demnach Feldkomponenten in x- und y-Richtung, im Gegensatz zu den zur Bildgebung verwendeten Komponenten in z-Richtung (Abb. 4.1). In Abb. 4.3 b wird der Verlauf der z-Komponente der magnetischen Flussdichte einer x-Gradienten-Spule in x-

Richtung gezeigt. Der Verlauf der konkomittierenden Komponente, also der x-Komponente in z-Richtung, ist analog [Sch98].

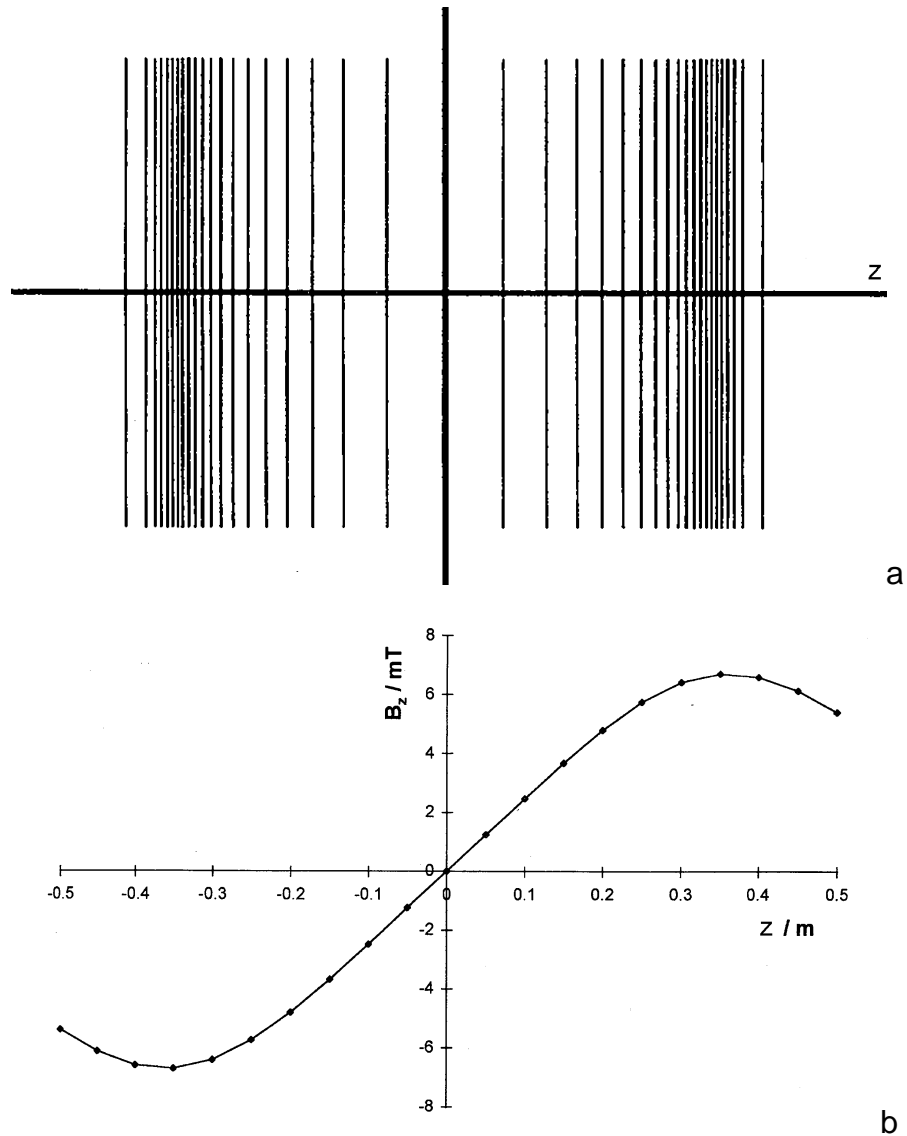


Abb. 4.2 a: Wicklungsschema einer Gradientenspule, die die z-Komponente des Magnetfeldes in z-Richtung (längs der Bohrung des Tomographen) zunehmen lässt. Die dargestellten Wicklungen verlaufen um die zylindrische Innenwand des MR-Tomographen (z-Richtung). **b:** Die durch diese Spule erzeugte z-Komponente des Magnetfeldes in z-Richtung. Aus [Sch98].

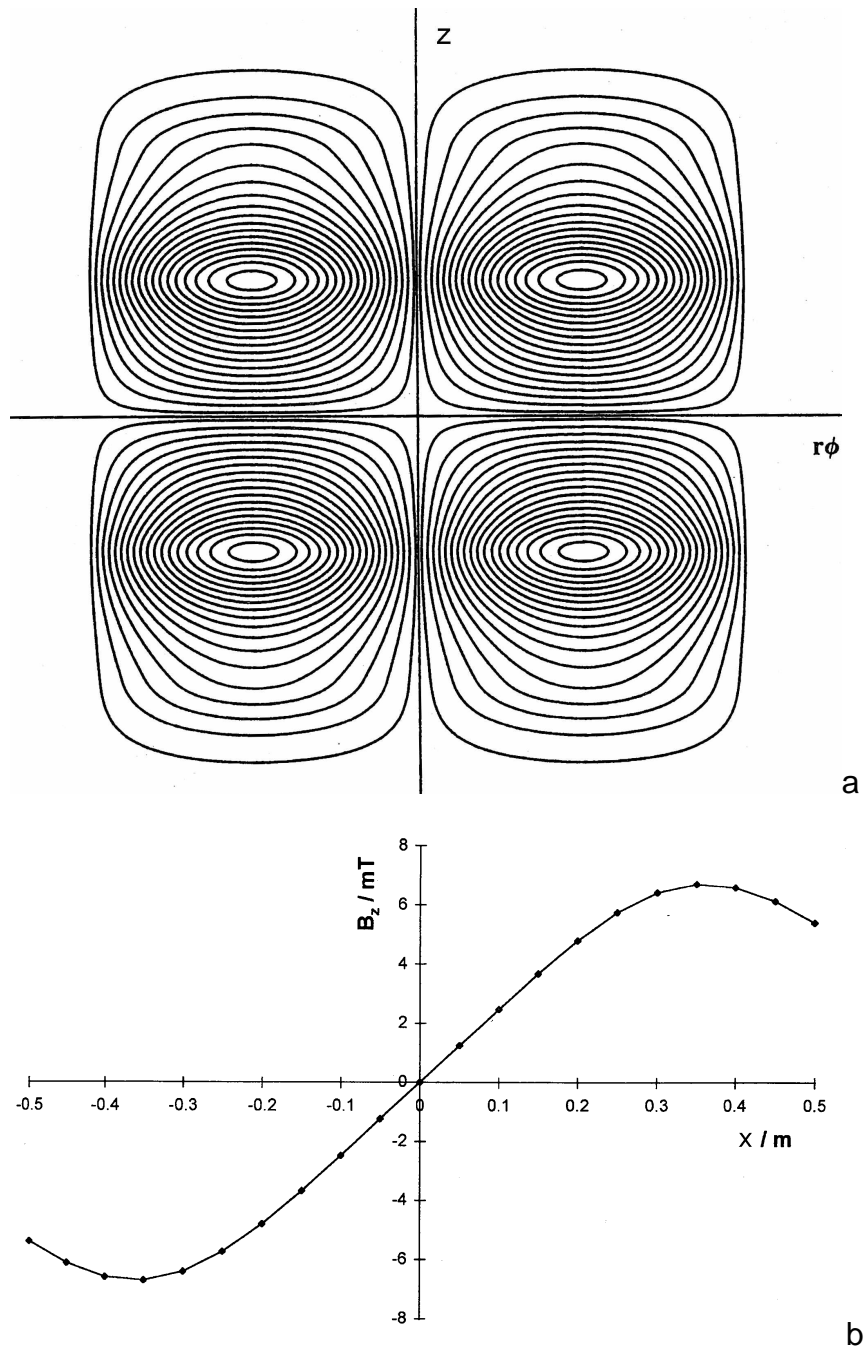


Abb. 4.3 a: Wicklungsschema einer Gradientenspule, die die z -Komponente des Magnetfeldes in x - oder y -Richtung (senkrecht zur Bohrung des Tomographen) zunehmen lässt. Die dargestellten Wicklungen befinden sich auf der zylindrischen Innenwand des MR-Tomographen. **b:** Die durch diese Spule erzeugte z -Komponente des Magnetfeldes in x -Richtung (nicht maßstabsgetreu). Die z -Komponente des Magnetfeldes in y -Richtung verhält sich analog. Aus [Sch98].

Als Isozentrum wird der Punkt im MR-Tomographen bezeichnet, an dem alle Gradienten ihren Nulldurchgang haben (Koordinate 0;0;0). In einem begrenzten Bereich um diesen Punkt ändert sich die magnetische Flussdichte der Gradienten linear und erreicht in einer Entfernung

von ca. 35 cm vom Isozentrum ein Maximum (Abb. 4.2 und 4.3). Um das Isozentrum herum ist auch das statische Magnetfeld am homogensten. In diesem Bereich findet die Bildgebung statt.

Da der im Körper induzierte Strom proportional zur Fläche A ist, die von der magnetischen Flussdichte B durchdrungen wird (Gl. 4.1), unterscheiden sich die verschiedenen Gradientenachsen in ihren Stimulationswirkungen. Die größtmögliche Körperfläche eines Probanden befindet sich in dessen coronarer Ebene. Liegt eine Person in Rückenlage im Magnetresonanztomographen, ergibt sich für eine geschaltete magnetische Flussdichte in anterior-posteriorer Richtung (y -Richtung), die die coronare Ebene des Patienten senkrecht durchdringt, die höchste Stimulationswirkung. Die konkomittierende Komponente des y -Gradienten außerhalb des Isozentrums erfüllt genau diese Bedingung und besitzt demnach die höchste Stimulationswirkung. Dies wurde in Studien der Stimulation peripherer Nerven in der MRT auch bestätigt [Aba97].

Überschreiten die dB/dt -Werte die Stimulationsschwelle um ca. 30 %, ist die Stimulation für die Probanden unangenehm und bei dB/dt -Werten, die dem Doppelten des Wertes an der Stimulationsschwelle entsprechen, sind die Stimulationen für die Probanden unerträglich [Bou99]. Um unangenehme Stimulationen oder eine Stimulation des Herzens zu vermeiden, haben Regulierungsbehörden mehrerer Länder die dB/dt -Werte während einer MR-Untersuchung begrenzt [FDA88, IEC95, IRP91, NHM92, NRP91, BfS98]. Von der deutschen Strahlenschutzkommission wurden Empfehlungen für die Anstiegssteilheiten (T/s) für magnetische Gradientenfelder in Form von Richt- und Grenzwerten angegeben (Tab. 4.1) [BfS98]. Richtwerte dürfen nur unter ärztlicher Aufsicht und unter genauer Beobachtung des Patienten überschritten werden. Grenzwerte dürfen nicht überschritten werden.

Dauer des Gradientenanstiegs	Empfohlener Richtwert	Grenzwert
über 3 ms	6 T/s	20 T/s
0,4 ms bis 3 ms	6 T/s	20-150 T/s
0,1 ms bis 0,4 ms	6-24 T/s	150-600 T/s
8 μ s bis 0,1 ms	24-300 T/s	600 T/s
unter 8 μ s	300 T/s	600 T/s

Tab. 4.1: Richt- und Grenzwerte der Anstiegssteilheit der magnetischen Gradientenfelder, wie sie von der Strahlenschutzkommission für die MRT empfohlen wurden [BfS98].

Moderne Gradientensysteme verschiedener Hersteller von Magnetresonanztomographen ermöglichen mittlerweile Anstiegssteilheiten der Gradienten, die weit über den empfohlenen Richtwerten der Strahlenschutzkommission liegen und die in Zukunft auch den empfohlenen Grenzwerten nahe kommen (Tab. 4.2).

	Maximale Gradienten-amplitude	Minimale Anstiegszeit	Maximale Anstiegssteilheit des Gradientenfeldes	Maximale Anstiegssteilheit der magnetischen Flussdichte (0,35 m vom Isozentrum)
Siemens	40 mT/m	200 μ s	200 T/m/s	60 T/s
General Electrics	40 mT/m	267 μ s	150 T/m/s	45 T/s
Philips heute:	30mT/m	200 μ s	150 T/m/s	45 T/s
ab 2002:	60 mT/m	150 μ s	400 T/m/s	120 T/s

Tab. 4.2: Parameter der aktuellen Gradientensysteme verschiedener Hersteller von Magnetresonanztomographen [nach Herstellerangaben]. Die maximalen Anstiegssteilheiten übertreffen stets die von der Strahlenschutzkommission empfohlenen Richtwerte (24 T/s). Neueste Entwicklungen nähern sich bereits den empfohlenen Grenzwerten der Strahlenschutzkommission an.

Um die Einhaltung der empfohlenen Grenzen von dB/dt-Werten zu gewährleisten, implementierten Hersteller von MR-Tomographen in ihren Geräten Software und Hardware, die die Anstiegszeiten der Gradienten bei der Bildgebung überwacht. Diese Einrichtung ist unter dem Namen ‚Stimulationsmonitor‘ bekannt. Der Stimulationsmonitor warnt bei Überschreiten einer bestimmten Schwelle (‚physiologische Stimulationsschwelle‘) und verhindert die Ausführung von Sequenzen, deren dB/dt-Werte eine weitere Schwelle (‚Stimulationslimit‘) überschreiten. Physiologische Stimulationsschwelle und Stimulationslimit wurden dabei im Rahmen von Probandenexperimenten für das jeweilige klinische Gerät bestimmt. Das Stimulationslimit ist bei dem in dieser Arbeit verwendeten Gerät (MAGNETOM Vision, Siemens AG, Erlangen) 20% höher als die physiologische Stimulationsschwelle. Die Schwellwerte des Stimulationsmonitors für den erwähnten Gerätetyp sind in Tab. 4.3 dargestellt. Die Schwellwerte sind für den y-Gradienten am niedrigsten, da damit die größte Stimulationswirkung in Rückenlage erzielt werden kann.

	x-Gradient	y-Gradient	z-Gradient
Physiologische Stimulationsschwelle	54,9 T/s	36,6 T/s	48,0 T/s
Stimulationslimit	65,9 T/s	43,9 T/s	57,7 T/s

Tab. 4.3: Schwellwerte für dB/dt des Stimulationsmonitors eines klinischen MR-Tomographen (MAGNETOM Vision, Siemens AG, Erlangen) bei Rückenlage des Patienten [aus dem Menü der Benutzeroberfläche]. Bei Erreichen der physiologischen Stimulationsschwelle wird eine Warnung ausgegeben. Das Überschreiten des Stimulationslimits verhindert das Ausführen der Sequenz.

Um aus der Amplitude der Gradientenfelder in mT/m die magnetische Flussdichte in mT zu berechnen, werden vom Tomographenhersteller (Siemens AG, Erlangen) für den Gerätetyp MAGNETOM Vision folgende Faktoren angegeben, die sich aus der Geometrie der Gradientenspulen ergeben:

Gradientenachse (Kombination)	Skalierungsfaktor [mT / (mT/m)]
G _x	0,4
G _y	0,4
G _z	0,35

Tab. 4.4: Umrechnungsfaktoren von mT/m-Werten der Gradienten in maximale magnetische Flussdichten.

Aus den Werten in mT lassen sich mit der Kenntnis der Anstiegszeit die Werte der Anstiegssteilheiten in T/s errechnen.

Um die für viele klinische Fragestellungen unverzichtbare schnelle MR-Bildgebung ohne eine Belastung der Patienten zu ermöglichen, wurde vom Bundesamt für Strahlenschutz eine Studie ausgeschrieben mit dem Ziel der ‚Bestimmung der Schwellwerte für Bioeffekte zeitlich schnell veränderlicher Magnetfelder‘ (Strahlenschutzvorhaben StSch4141_1). Im Besonderen sollte hierbei eine Methode zum objektiven Nachweis der Stimulation peripherer Nerven in der MRT erarbeitet werden und unterschiedliche Einflüsse auf die Schwellwerte sollten untersucht werden. Auf den Ergebnissen aufbauend wird das Bundesamt für Strahlenschutz die bestehenden Richt- und Grenzwerte überarbeiten, um eine klinische Bildgebung ohne Risiko für den Patienten aber auch ohne unnötige Einbußen bei der Schnelligkeit der Bildgebung zu ermöglichen.

4.2 Nachweis der Stimulation peripherer Nerven mittels EMG-Ableitung in der MRT

4.2.1 Zielsetzung

Seit Einführung der echo-planaren Bildgebung (Kap. 2.2) wurden Stimulationen peripherer Nerven während der Bildgebung beobachtet, und Probanden berichteten über verschiedene Sensationen wie Kribbeln oder Muskelzucken [Coh90, Bud91].

Eine geschaltete magnetische Flussdichte B induziert ein elektrisches Feld E im Körper, das wiederum eine Stromdichte j im Gewebe hervorruft, die proportional zu dB/dt ist (Kap. 4.1). Ist die Stromdichte groß genug, kann dadurch eine Nervenzelle erregt werden. Folglich haben Regulierungsbehörden mehrerer Länder einen Grenzwert für die maximal zulässigen dB/dt -Werte während einer MRT-Untersuchung empfohlen [FDA88, IEC95, BfS98] (Kap. 4.1). Es gibt aber nur wenig Informationen über die Stimulationsschwellen peripherer Nerven oder Muskeln und über die Abhängigkeit der Stimulationsschwellen von Parametern der Gradientenschaltung, der Position des Probanden im Magnetresonanztomographen und der Physiologie des Probanden. Vor allem wurden die Stimulationsschwellen bisher nur über die Berichte der Probanden bestimmt, da es keine Möglichkeit gab, sie durch ein Messverfahren objektiv zu bestimmen. Obwohl die Stimulationsschwellen eines einzelnen Probanden reproduzierbar waren, schwankten sie zwischen den Probanden erheblich [Aba97]. Es konnte bisher keine physiologische Eigenheit der Probanden, wie z.B Größe, Gewicht oder Geschlecht, gefunden werden, die eindeutig mit der Stimulationsschwelle korreliert. Deshalb ließ sich nicht ausschließen, dass das unterschiedliche subjektive Empfinden der Probanden die Ursache für die großen Schwankungen der ermittelten Stimulationsschwellen ist. Das Ziel der Studie war es, eine nicht-invasive Methode zu entwickeln, mit der sich eine Stimulation objektiv erfassen und beurteilen lässt.

4.2.2 Physiologie der peripheren Nervenstimulation

Um ein geeignetes Messverfahren entwickeln zu können, muss zuerst die Physiologie einer Stimulation peripherer Nerven verstanden werden. Wenn ein Strom im Körper fließt, kann er verschiedene erregbare Zellen depolarisieren. Verschiedene Zellarten unterscheiden sich in ihrer Erregbarkeit. Am niedrigsten ist die Stimulationsschwelle von peripheren Nerven, danach folgen Muskelzellen, dann Zellen des respiratorischen Nervensystems und schließlich Zellen des kardialen Reizleitungssystems [Rei92I].

Periphere Nerven lassen sich anhand ihrer Richtung der Weiterleitung des Aktionspotentials in afferente und efferente Nervenbahnen unterscheiden. Afferente Nerven führen von

Rezeptoren (Schmerz oder Temperatur) zum zentralen Nervensystem (ZNS) und werden deshalb auch sensorische Nervenbahnen genannt. Efferente Nerven führen vom ZNS vor allem zu Muskelfasern und werden deshalb auch motorische Nervenbahnen genannt. Wird ein afferenter Nerv depolarisiert, entsteht ein Aktionspotential, das sich zum ZNS hin ausbreitet, wo es als Sensation wahrgenommen wird. Wird ein efferenter Nerv depolarisiert, breitet sich das Aktionspotential zum Muskel hin aus, wo es eine einzelne Kontraktionseinheit des Muskels hervorruft (Zucken).

Ein Muskelzucken kann auch durch direkte lokale Aktivierung der motorischen Endplatte, die eine Schnittstelle zwischen Muskel und Nerven bildet, oder durch Aktivierung der Muskelmembran entstehen [Kan91]. Die Stimulationsschwellen für eine direkte Erregung der Muskelfasern ist jedoch höher als die für eine Erregung peripherer Nerven. Demnach wird ein Muskelzucken bereits bei geringeren Stromdichten durch die Stimulation peripherer Nerven indirekt erzeugt als durch direkte Erregung der Muskelfasern [Rei92I].

Motorische Nervenfasern haben im allgemeinen größere Querschnitte als sensorische Nervenbahnen. Da sich Stimulationsschwellen umgekehrt proportional zum Querschnitt der Nervenbahnen verhalten, ist bei motorischen Fasern eine niedrigere Stimulationsschwelle zu erwarten [Rei92I]. Sensorische Nervenbahnen verlaufen vor Plexusbildung aber im allgemeinen näher an der Hautoberfläche als motorische Bahnen [Rei92I]. Bei einer elektrischen Stimulation mit Oberflächenelektroden sind wegen der geringen Eindringtiefe des Stromes der Anteil der Erregungen von motorischen und sensorischen Nervenfasern vergleichbar, da die höhere Schwelle der sensorischen Nerven durch die Nähe zur Oberfläche ausgeglichen wird [Rei92I]. Deshalb ist eine elektrische Stimulation, die zum Muskelzucken führt, auch schmerzlich. Das Magnetfeld hingegen zeichnet sich durch eine hohe Eindringtiefe ins Gewebe aus, weshalb eine Stimulation von Muskeln ohne Schmerzen mit magnetischer Stimulation möglich ist [Mey92]. Dieser Umstand führte auch zur Verbreitung der magnetischen Stimulation als schmerzfreie neurologische Untersuchungsmethode, die die elektrische Stimulation teilweise ersetzen kann.

Motorische Nervenfasern werden demnach durch geschaltete Magnetfelder in der MRT bevorzugt erregt. Das Aktionspotential eines erregten Nerven kann nur invasiv gemessen werden. Die auf die Erregung der motorischen Nervenbahnen folgende elektrische Aktivität eines Muskels während der Kontraktion lässt sich jedoch mit Oberflächenelektroden messen. Die Ableitung elektrischer Muskelpotenziale (Elektromyographie, EMG) ist eine Standardmethode in der Neurologie zur Untersuchung der Funktion peripherer Nerven und Muskeln. Die Ableitung eines EMGs im MR-Tomographen zur Aufzeichnung von Muskelkontraktionen, die durch schnelle Gradientenschaltungen hervorgerufen werden, sollte eine genaue Messung der Stimulationsschwellen peripherer Nerven in der MRT ermöglichen. Die grundlegenden Probleme bei elektrophysiologischen Ableitungen in der MRT wurden

anhand des EEGs in den Kap. 3.2 und 3.3 bereits erläutert. Die elektrophysiologischen Signale des EMG sind von der Amplitude zwar um eine Größenordnung höher als EEG-Signale, aber um periphere Nerven mit Gradientenschaltungen stimulieren zu können, müssen magnetische Feldgradienten von hoher Anstiegssteilheit geschaltet werden. In Kap. 3.3 wurde gezeigt, dass genau diese Gradientenschaltungen die größten Störungen bei elektrophysiologischen Ableitungen in der MRT verursachen. Es mussten also experimentelle Verfahren entwickelt werden, um periphere Nerven mit unterschiedlichen Gradientenschaltungen zu stimulieren und die Reizantworten auf die Stimulation mittels EMG störungsfrei abzuleiten.

4.2.3 Material und Methoden

Die Stimulationsexperimente wurden an einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen mit einer Feldstärke von 1,5 T (MAGNETOM Vision; Siemens AG, Erlangen) durchgeführt. Das System ist mit einem EPI-Booster ausgestattet, der es ermöglicht, sinusförmige Gradientenoszillationen mit einer Anstiegszeit von 200 und 300 μs (entspricht 1250 Hz und 833 Hz) bei einer Amplitude von je 20 mT/m und 25 mT/m zu schalten. Um bei den Probanden eine Stimulation erzeugen zu können, musste der Stimmulationsmonitor des Gerätes (Kap. 4.1) abgeschaltet werden. Das dazu benötigte Passwort wurde uns von der Fa. Siemens zu Zwecken dieser Studie vertraulich genannt.

Für die EMG-Ableitung in der MRT wurde ein MR-kompatibler elektrophysiologischer Verstärker (EMR, Schwarzer GmbH, München) verwendet, der bereits in Kapitel 3 im Rahmen der EEG-Ableitungen in der MRT beschrieben wurde. Die zu einer EMG-Ableitung benötigten Abtastraten sind höher als die für eine EEG-Ableitung. Doch die maximale Abtastrate des Gerätes von 1 kHz ist für die Aufzeichnung eines typischen Oberflächen-EMG-Signals von 20 ms Dauer ausreichend. Durch einen hohen Eingangswiderstand des Verstärkers ($10^8 \Omega$) wird eine Induktion von Strömen während der Gradientenschaltungen in der Leiterschleife, die aus Verstärker, Elektroden und dem Probanden gebildet wird, vermieden.

Um zu verifizieren, dass der elektrophysiologische Verstärker zur EMG-Ableitung geeignet ist, wurde außerhalb des Tomographen in einem Selbstversuch eines Neurologen eine Einzelkontraktion des musculus pollicis brevis abgeleitet. Die Muskelantwort wurde durch transkranielle Magnetstimulation mit einem konventionellen Magnetstimulator (Magstim Ltd., Whitland, UK) mit Oberflächenspulen über dem Motorkortex evoziert.

Alle Experimente wurden von der Ethikkommission der Universität München gemäß den internationalen Konventionen von Helsinki geprüft. Da der MR-Tomograph durch das

Abschalten des Stimulationsmonitors seine Zulassung als Medizinprodukt (CE 0123) verliert, wurde für jeden Probanden, der an einem Stimulationsexperiment in der MRT teilnahm, eine Probandenhaftpflichtversicherung abgeschlossen. Alle Probanden wurden umfassend über die Experimente aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Fünf gesunde Probanden (im Alter von 25-28 Jahren, davon zwei weiblich) wurden auf dem Rücken liegend mit dem Nasenrücken im Isozentrum (Kap. 4.1) im Magnetresonanztomographen positioniert. Um reproduzierbare Stimulationsbedingungen zu gewährleisten, wurden die Probanden angewiesen, sich genau in die Mitte der Patientenliege mit beiden Armen seitlich am Körper zu legen. Ein EKG wurde während aller Stimulationsexperimente abgeleitet und überwacht. Zur Stimulation wurde der anterior-posteriore Gradient verwendet, bei dem die höchste Stimulationswirkung zu erwarten ist. Die Gradientenschaltungen bestanden aus sinusförmigen Oszillationen mit 833 oder 1250 Hz, wobei die Anzahl der Oszillationen des Gradienten von 4 bis 128 Oszillationen variiert wurde. Die Stimulationssequenzen enthielten keine RF-Pulse. Die Gradientenschaltungen wurden mit einem EKG-Trigger programmiert, um bei der EMG-Aufzeichnung der Stimulation eine Überlappung des EKGs des Probanden mit dem EMG-Signal zu vermeiden. Dabei wurde die Stimulation immer in den Zeiten zwischen T-Welle und P-Welle des EKGs ausgelöst, da in diesem Zeitintervall die geringste EKG-Aktivität zu erwarten ist. Jede Gradientenschaltung wurde fünfmal wiederholt, mit einer Pause von mindestens einer Sekunde zwischen den Wiederholungen, je nach EKG-Trigger. Beginnend bei niedrigen Gradientenamplituden wurde die Amplitude in Schritten von 0,5 mT/m erhöht. Nach jeder Erhöhung der Gradientenamplitude wurde der Proband gefragt, ob er eine Stimulation empfand und wenn ja, musste er sie möglichst genau lokalisieren und beschreiben. Danach verließ der Proband wieder den Tomographen.

An die Stelle, an der der Proband die Stimulation empfand, wurden vier Elektroden aus gesintertem Ag-AgCl mit Elektrodenpaste geklebt. Eine Erdelektrode wurde ca. 20 cm abseits der Lokalisation der Stimulation gesetzt. Die Haut des Probanden wurde mit einer speziellen Reibepaste präpariert, um die Elektroden-Haut-Impedanz auf einen Wert unter 10 k Ω zu reduzieren. Ab vier Elektroden ist eine Impedanzmessung der Elektroden mit dem beschriebenen Verstärker möglich. Aus den vier Elektroden ergeben sich 6 bipolare EMG-Kanäle (Differenzverstärkung zwischen allen möglichen Elektrodenpaaren). Es wurde stets der EMG-Kanal mit den EMG-Signalen von höchster Amplitude zur Auswertung herangezogen. Alle Elektrodenkabel wurden gut mit Tape am Probanden fixiert, um Bewegungsartefakte im Hochmagnetfeld zu vermeiden. Um eine Einkopplung elektromagnetischer Störungen durch die Gradientenschaltungen in den Verstärker zu vermeiden, wurde er möglichst weit vom Ort der maximalen Gradientenamplitude gelagert, d.h. am Fußende des Probanden. Danach wurde der Proband wie zuvor im Tomographen positioniert und das Stimulationsexperiment fortgeführt. Die Gradientenamplitude wurde

wiederum schrittweise erhöht, dabei das EMG aufgezeichnet und der Proband nach einer Stimulation befragt. Falls der Proband zustimmte, wurde die Gradientenamplitude noch bis 2 mT/m über die Stimulationsschwelle hinaus erhöht.

Um Einflüsse des Hochmagnetfelds auf die EMG-Ableitungen zu identifizieren, wurde mit zwei der Probanden ein Stimulationsexperiment an einem Magnetresonanztomographen durchgeführt, dessen statisches Magnetfeld abgeschaltet war (MAGNETOM Symphony mit Quantum-Gradienten, in den Werkshallen der Siemens AG, Erlangen). Der Versuch konnte nur bei der Siemens AG durchgeführt werden, da ein Abschalten des supraleitenden Magneten mit Verlust der Füllung aus flüssigem Helium in einer klinischen Umgebung aus Zeitgründen nicht möglich ist. Die Probanden wurden wie beschrieben positioniert, und identische Gradientenschaltungen wurden zur Stimulation verwendet. Das EMG der Probanden wurde am Ort der Stimulationen aufgezeichnet.

4.2.4 Ergebnisse

4.2.4.1 Nachweis einer Stimulation im EMG

Der verwendete EMG-Verstärker war nie durch Aktivität der Gradienten in Sättigung, d.h. die Signalamplituden der Störungen, die durch die geschalteten Gradienten im EMG induziert wurden, waren stets im Dynamikbereich des Verstärkers. Dadurch war das EMG sofort nach Beendigung der Gradientenschaltung auswertbar und eine Reizantwort auf die Gradientenschaltung war erkennbar. Dies wurde durch den hohen Dynamikbereich des Verstärkers und durch die Positionierung des Gerätes abseits der höchsten Gradientenfelder erreicht.

Die aufgetretenen Stimulationen waren nie unangenehm für die Probanden. Bei allen Experimenten war die Lokalisation der Stimulation vor und nach dem Setzen der Elektroden identisch. Ein Proband berichtete ein Muskelzucken im distalen Bereich des musculus trizeps, drei Probanden im lateralen Bereich des musculus latissimus dorsi und ein Proband im musculus obliquus externus am caudalen Rippenbogen. An all diesen Lokalisationen konnte auch ein EMG der Muskelkontraktion abgeleitet werden. In seltenen Fällen wurde von den Probanden zuerst ein Kribbeln berichtet (als Probandenaussage gewertet), das sich jedoch durch eine Erhöhung der Gradientenamplitude zu einem Muskelzucken an der gleichen Lokalisation veränderte (als EMG-Ereignis gewertet).

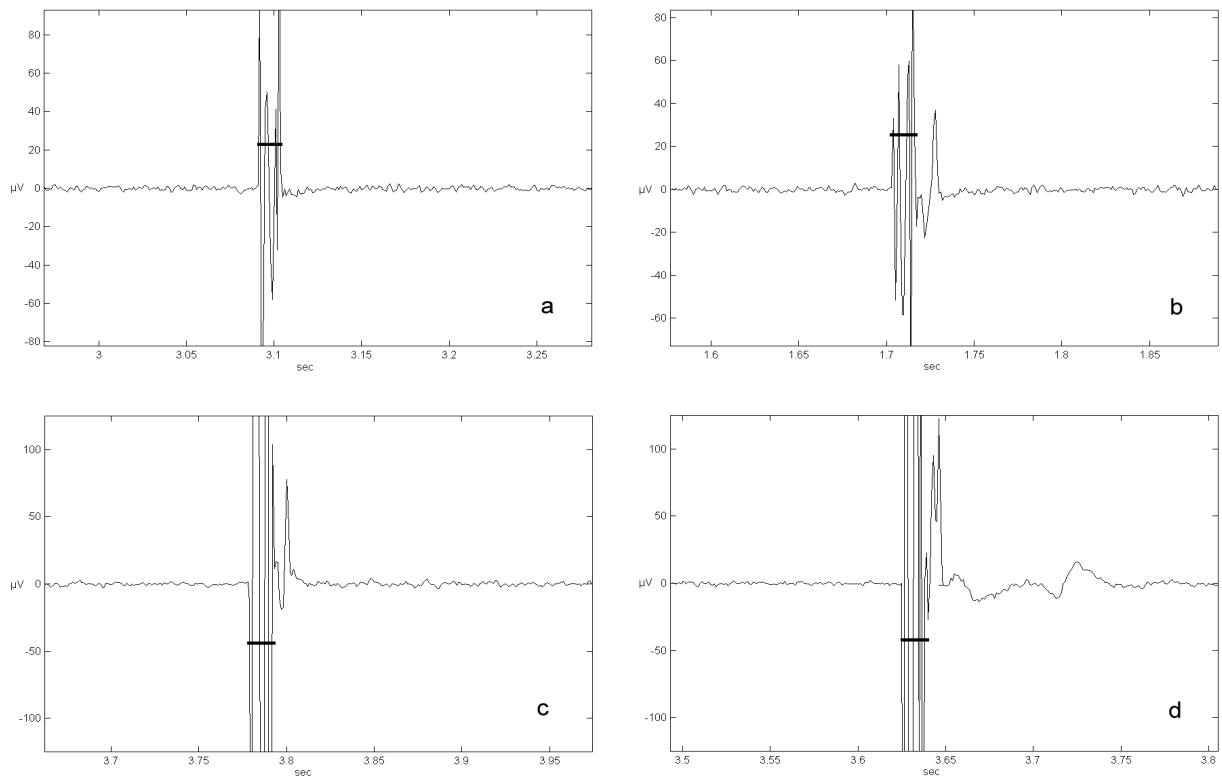


Abb. 4.3: EMG des musculus triceps nach Stimulation mit 8 Oszillationen des anterior-posterioren Gradienten bei einer Anstiegszeit von 300 μ s. Schwarze Balken markieren die Signale, die während der Gradientenaktivität induziert wurden. **a:** Keine EMG-Aktivität bei einer Amplitude von 19,0 mT/m des Gradienten. **b:** Deutliche EMG-Antwort von 40 μ V bei einer Gradientenamplitude von 19,5 mT/m. **c:** Verstärkte EMG-Antwort von 75 μ V bei einer Gradientenamplitude von 20,5 mT/m. **d:** Multiple EMG-Antworten bei Amplituden von über 120 μ V bei einer Gradientenamplitude von 21,5 mT/m.

Abb. 4.3 zeigt ein EMG des musculus triceps. Schwarze Balken markieren die Zeiten der Gradientenaktivität. Bei einer Gradientenamplitude von 19,0 mT/m ist keine EMG-Antwort nach der Gradientenaktivität erkennbar. Bei der nächsten Erhöhung der Gradientenamplitude (19,5 mT/m) ist die Stimulationsschwelle erreicht und eine EMG-Antwort von 40 μ V folgt auf die Gradientenaktivität. Nach einer weiteren Erhöhung der Gradientenamplitude auf 20,5 mT/m steigt die EMG-Antwort auf 75 μ V an, und bei 21,5 mT/m sind multiple EMG-Antworten mit Amplituden über 120 μ V sichtbar.

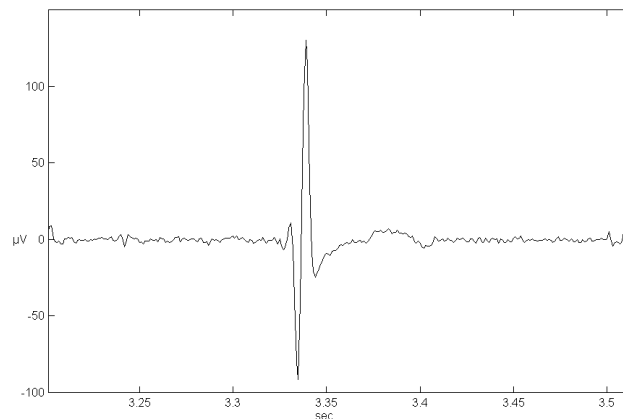


Abb. 4.4: Validierung der EMG-Ableitung. Das EMG des musculus pollicis brevis, der durch transkranielle magnetische Stimulation außerhalb des Tomographen stimuliert wurde. Wellenform, Amplitude und Dauer stimmen mit den EMG-Signalen überein, die nach Stimulation im MR-Tomographen aufgezeichnet wurden (Abb. 4.3 b).

Abb. 4.4 zeigt das EMG des musculus pollicis brevis, das außerhalb des Tomographen durch transkranielle Stimulation mit einem Magnetstimulator evoziert wurde. Die Form, Dauer und Amplitude des EMG-Signals ist konsistent mit den EMG-Signalen, die im Hochmagnetfeld des Magnetresonanztomographen aufgezeichnet wurden (Abb. 4.3). Das EMG, das durch die Stimulation mit dem Gradientensystem in einem Tomographen ohne Hochmagnetfeld hervorgerufen wurde, ist in Abb. 4.5 abgebildet. Es unterscheidet sich qualitativ nicht von den EMGs, die im Hochmagnetfeld aufgenommen wurden.

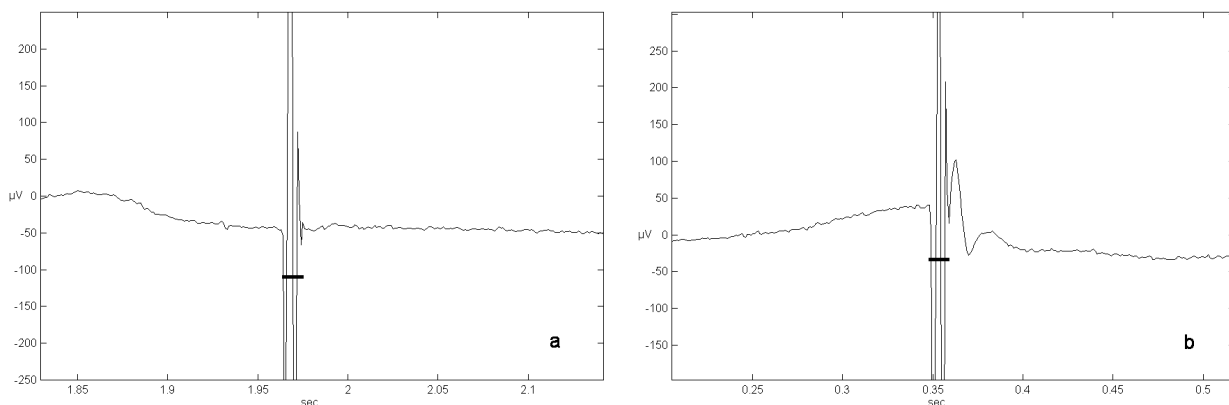


Abb. 4.5: Stimulation mit einem Gradientensystem eines MR-Tomographen, aber ohne statisches Magnetfeld. Das EMG des musculus latissimus dorsi nach 8 Oszillationen des anterior-posterioren Gradienten bei einer Anstiegszeit des Gradienten von 300 μ s. **a:** Keine Antwort bei 17,0 mT/m. **b:** EMG-Antwort bei 17,5 mT/m.

In einigen Experimenten trat die EMG-Antwort erst 10 ms nach der Gradientenaktivität auf und war auf eine Dauer von ca. 25 ms verbreitert. Abb. 4.6 zeigt diesen Effekt am musculus latissimus dorsi.

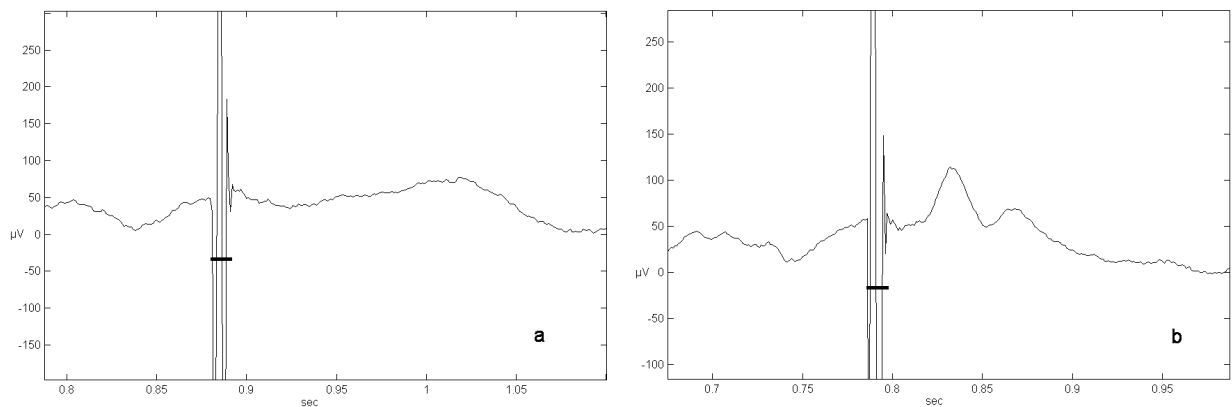


Abb. 4.6: EMG des musculus latissimus dorsi nach Stimulation mit 8 Oszillationen bei einer Anstiegszeit von 300 μ s. **a:** Keine EMG-Antwort bei einer Gradientenamplitude von 16,5 mT/m. **b:** EMG-Antwort bei einer Gradientenamplitude von 17,0 mT/m mit einer Verzögerung von 10 ms nach Gradientenaktivität und einer Verbreiterung der Antwort auf 25 ms.

4.2.4.2 Vergleich des EMG mit Probandenaussagen

Die Stimulationsschwellen, die sich aus dem Bericht der Probanden und aus der Auswertung des EMG ergaben, waren bei allen Probanden bei 1250 Hz niedriger als bei 833 Hz. Außerdem nahmen die Schwellen mit steigender Anzahl der Oszillationen des Gradienten ab (Abb. 4.7). Wurden die Ergebnisse der Probanden gemittelt, ergab sich für die Stimulationsschwellen, die durch den Bericht der Probanden entstanden, eine Standardabweichung von 2,1 mT/m. Die Standardabweichung der Stimulationsschwellen, die sich aus der EMG-Auswertung ergaben, war ähnlich und betrug 2,0 mT/m. Die Abweichung der Stimulationsschwellen, die auf den Aussagen der Probanden beruhen, von den Stimulationsschwellen, die durch EMG-Auswertung ermittelt wurden, war 0,45 mT/m gemittelt über alle Probanden und Experimente und damit deutlich geringer als die Schwankung der Schwellen unter den Probanden.

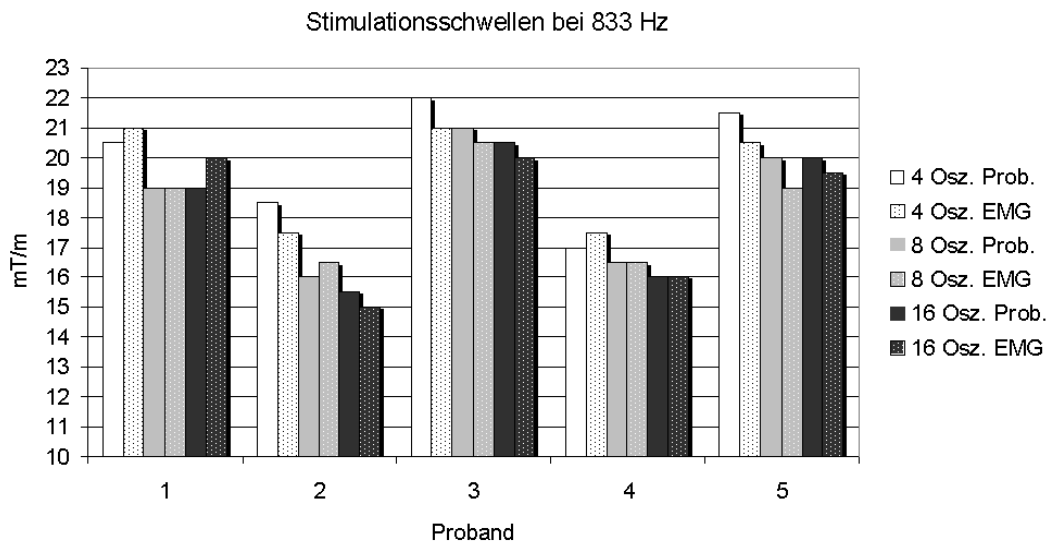


Abb. 4.7 a: Stimulationsschwellen der Probanden bei 4, 8 und 16 Oszillationen bei 833 Hz des anterior-posterioren Gradienten. Einfarbige Säulen geben die Werte an, die durch die Aussagen der Probanden bestimmt wurden. Gepunktete Säulen repräsentieren zum Vergleich die Werte, die durch Auswertung der EMGs ermittelt wurden. Die Aussagen der Probanden sind konsistent mit den Ergebnissen der EMG-Auswertung. Stimulationsschwellen nehmen wie erwartet bei höherer Anzahl der Oszillationen ab.

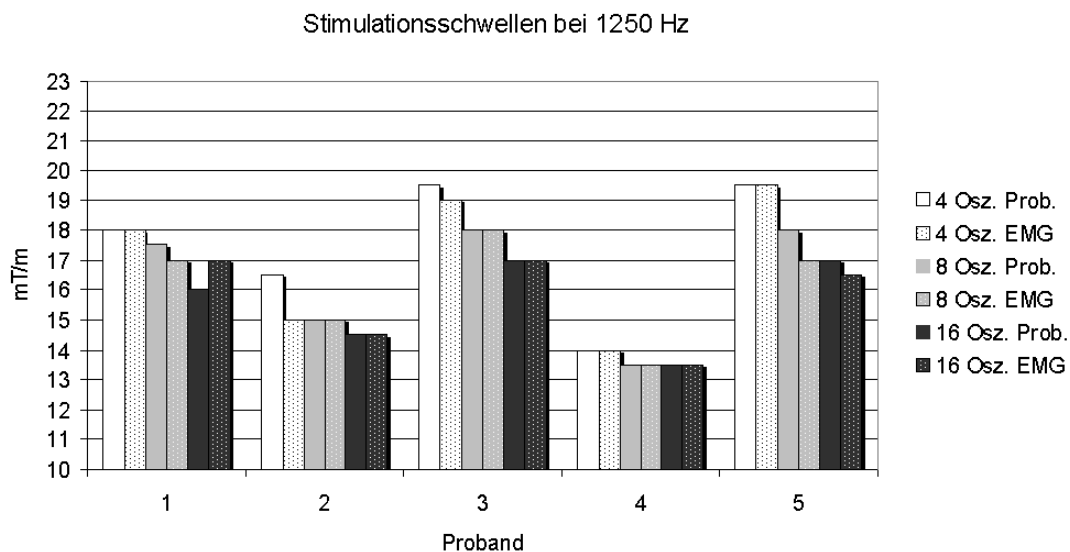


Abb. 4.7 b: Wie Abb. 4.7 a, jedoch bei Oszillationen von 1250 Hz des Gradienten. Die Stimulationsschwellen bei 1250 Hz sind generell niedriger als bei 833 Hz in Abb. 4.7 a.

4.2.5 Schlussfolgerung und Diskussion

Da sich die Reizantworten auf eine Gradientenschaltung, die durch EMG-Ableitung im Magnetresonanztomographen aufgenommen wurden, nicht von den Reizantworten unterscheiden, die durch einen konventionellen Magnetstimulator oder durch das Gradientensystem eines Magnetresonanztomographen ohne statisches Magnetfeld evoziert wurden, ist die vorgestellte Methode der EMG-Ableitung nach Stimulationen in der MRT validiert. Die Einzelkontraktion von Muskeln als Reizantwort auf eine Stimulation durch geschaltete Gradientenfelder konnte somit mittels EMG-Ableitung in der MRT erstmals nachgewiesen werden. Bei einer Differenz der Gradientenamplitude von nur 0.5 mT/m ließ sich eine Stimulation klar von einer nicht vorhandenen Stimulation unterscheiden.

Motorische Nervenbahnen werden dort stimuliert, wo die Stromdichte im Körper am größten ist. Anschließend breitet sich das Aktionspotential zum entsprechenden Muskel aus, wo es als Muskelzucken vom Probanden wahrgenommen wird. Demnach kann sich die Lokalisation, bei der ein Muskelzucken beobachtet wird, von der Lokalisation der Stimulation des peripheren Nerven unterscheiden. Ham et al. beobachteten, dass der Ort der maximalen Feldstärke des Gradienten nicht mit der Lokalisation übereinstimmt, wo die Probanden die Stimulation berichten [Ham97]. Diese Trennung des Ortes der Stimulation vom resultierenden Muskelzucken kann auch der Grund sein für die verspäteten verbreiterten EMG-Antworten, wie sie das Beispiel des musculus latissimus dorsi (Abb. 4.6) zeigt. Dünne motorische Nervenfasern mit einem Durchmesser von 5 μm haben eine typische Nervenleitgeschwindigkeit von 30 m/s [Rei92I]. Damit würde eine Latenz der EMG-Antwort auf die Gradientenschaltung von 10 ms einer Entfernung des Stimulationsorts von der Lokalisation des Muskelzuckens von 30 cm entsprechen, falls andere Latenzen bei der Reizleitung vernachlässigt werden. Eine Verbreiterung der EMG-Antwort trat nur zusammen mit verzögerten Antworten auf. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die Muskelfasern nicht gleichzeitig erregt werden, da das Aktionspotential nach der Stimulation des peripheren Nerven eine gewisse Zeit braucht, um den Muskel zu erreichen. Die Überlagerung der zeitlich verschobenen Reizantworten der einzelnen Muskelfasern kann die Verbreiterung der Gesamtantwort bewirken. Die Latenz einer Reizantwort im EMG lässt also auch einen Schluss auf die Entfernung des Stimulationsorts von der Lokalisation der Muskelkontraktion zu.

Die Ergebnisse der Stimulationsexperimente stimmen mit den Beobachtungen früherer Studien überein, die ebenfalls eine Abnahme der Stimulationsschwellen mit zunehmender Frequenz der oszillierenden Gradienten oder mit zunehmender Gesamtanzahl der Oszillationen beobachtet hatten [Bud91]. Die Variation der Stimulationsschwellen zwischen den Probanden war hoch (Standardabweichung von 2,1 mT/m), was auch in den anderen

Studien berichtet wurde [Aba97]. Die Unterschiede zwischen den Stimulationsschwellen, die durch die Aussage der Probanden und durch EMG-Auswertung entstanden, sind jedoch gering (0,45 mT/m im Mittel). Deshalb ist die starke Schwankung der Stimulationsschwellen zwischen den Probanden nicht auf das subjektiv unterschiedliche Empfinden der Probanden zurückzuführen. Vielmehr müssen andere Eigenschaften der Probanden einen Einfluss auf die Stimulationsschwellen haben, wie z.B. Größe, Gewicht, Geschlecht, o.ä. Weitere Forschungen zur Ermittlung der Parameter, die eine Stimulation peripherer Nerven in der MRT begünstigen, wären nützlich. Mit der Kenntnis dieser Parameter ließe sich eine Stimulation auch bei der kleinen Patientengruppe, die sich durch diese Parameter auszeichnet, vermeiden, ohne die Geschwindigkeit der Bildgebung für das gesamte Patientenkollektiv durch niedrige dB/dt-Werte reduzieren zu müssen. Da die Aussagen der Probanden mit den EMG-Auswertungen gut übereinstimmen, ist die Befragung der Probanden eine angemessene Methode, um Stimulationsschwellen zu bestimmen, wie es in bisherigen Studien durchgeführt wurde.

Analogy is perhaps the physicist's most powerful conceptual tool for understanding new phenomena or opening new areas of investigation.
V. L. Telegdi, Scientific American 1962

4.3 Chronaxie und Rheobase als physiologische Parameter der Stimulation und deren Bestimmung in der MRT

4.3.1 Grundlegende Überlegungen

Das Stimulationsverhalten peripherer Nerven ist komplex und nicht nur von dB/dt abhängig, wie mehrere Studien bereits zeigen konnten, die die Stimulation peripherer Nerven mit Stimulationsexperimenten in der Magnetresonanztomographie untersucht hatten [Coh90, Bud91, Rei92II, Man93, Sch94, Irn94, Irn95, Aba97, Ehr97, Ham97, Fre98]. Eine Stimulationswirkung lässt sich mit der alleinigen Kenntnis von dB/dt nur grob abschätzen. Die dB/dt-Grenzwerte der Stimulationsmonitore von Magnetresonanztomographen (Kap.4.1) sind so konservativ gewählt, dass eine Stimulation peripherer Nerven weitgehend vermieden wird. Diese Sicherheit geht jedoch auf Kosten der Schnelligkeit der Bildgebung. Die Kenntnis der Einflüsse verschiedener anderer Parameter der geschalteten Gradienten auf die Stimulationsschwellen würde eine genauere Vorhersage der Stimulation und damit eine schnellere Bildgebung ohne Stimulationsrisiko ermöglichen.

Die Stimulation peripherer Nerven mit elektrischen Feldern ist eine Standarduntersuchung in der Neurologie. Der Einfluss verschiedener Parameter des elektrischen Feldes auf die Stimulationsschwelle, wie Amplitude, Dauer oder Frequenz, wurden ausführlich untersucht und es existieren Gleichungen, die die Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von diesen Parametern beschreiben [Rei92I]. Durch einen Transfer des Wissens aus der Elektrostimulation auf die magnetische Stimulation durch geschaltete Gradienten in der MRT ständen Theorien zur Verfügung, die eine Stimulationsschwelle in Abhängigkeit von verschiedenen Parametern der Gradienten erklären könnten. Dass dieser Transfer möglich ist, soll im Folgenden gezeigt werden.

Aus Gleichung 4.2 und 4.3 ist bekannt, dass die durch Schalten eines Gradienten im Körper induzierte Stromdichte j proportional zu dB/dt ist. Der Strom selbst ergibt sich aus Multiplikation der Stromdichte mit dem Querschnitt A des leitenden Gewebes.

$$I = j \cdot A \quad (4.6)$$

Demnach ist der stimulierende Strom I , der im Gewebe induziert wird, auch direkt proportional zu dB/dt des geschalteten Gradienten.

4.3.2 Gleichungen aus der Elektrostimulation

Das Grundgesetz der Elektrostimulation wurde bereits im Jahre 1901 von Weiss deduktiv aus seinen Experimenten mit elektrischer Stimulation abgeleitet [Rei92I, Wei01]:

$$I_T = I_0 \left(1 + \frac{\tau_e}{t} \right) \quad (4.7)$$

Das Gesetz beschreibt die Erregung peripherer Nerven durch einen konstanten elektrischen Strom in Abhängigkeit von Amplitude und Dauer des elektrischen Stromes. I_T ist der Schwellenstrom, der gerade eine Erregung des Nerven erzeugen kann, wenn er für die Zeit t anliegt. Die Rheobase I_0 und die Chronaxie τ_e sind physiologische Konstanten der Nerven. Die Rheobase ist ein Strom von der Stärke, der gerade eine Erregung des Nerven hervorrufen kann, wenn er unendlich lange am Nerven angelegt wird. Die Chronaxie ist die Zeit, die ein Strom von einer Stärke der doppelten Rheobase anliegen muss, um einen Nerven zu erregen. Der Schwellenstrom in Abhängigkeit von der Dauer des Stromes nach dem Weiss-Gesetz ist in Abb. 4.8 gezeigt.

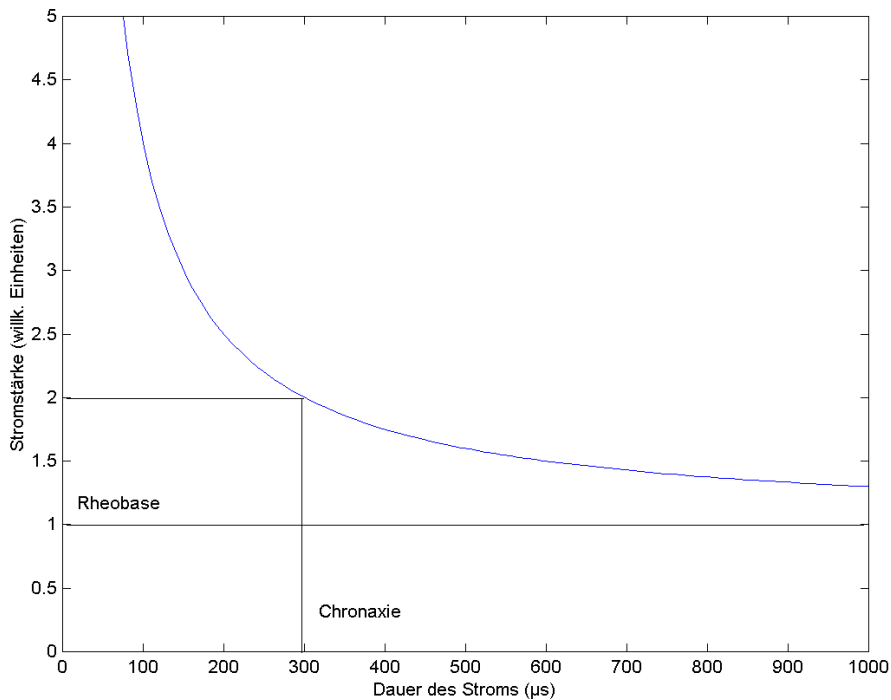


Abb. 4.8: Die zur Stimulation benötigte Amplitude eines konstanten Stromes (I_T) über der Dauer (t) des Stromes nach dem Weiss-Gesetz. In diesem Beispiel ist die Rheobase 1 und die Chronaxie beträgt 300 µs. Die Rheobase ist ein Strom von der Stärke, der gerade eine Erregung des Nerven hervorrufen kann, wenn er unendlich lange angelegt wird. Die Chronaxie ist die Zeit, die ein Strom von einer Stärke der doppelten Rheobase anliegen muss, um eine Erregung des Nerven zu erzeugen.

Eine andere grundlegende Theorie der elektrischen Stimulation von peripheren Nerven ist das SENN-Modell (spatially extended nonlinear nodal), aufgestellt von Reilly [Rei85]. Dieses Modell beschreibt die Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von der Frequenz des Stromes:

$$I_T = I_0 \cdot K_H \cdot K_L \text{ mit}$$

$$K_H = \left[1 - \exp\left(-\frac{f_e}{f}\right) \right]^{-a} \text{ und}$$

$$K_L = \left[1 - \exp\left(-\frac{f}{f_0}\right) \right]^{-b} \quad (4.8).$$

K_H ist der dominante Term für hohe Frequenzen und K_L der für niedrige Frequenzen. Die Exponenten a und b unterscheiden sich nur unwesentlich von 1 [Rei85]. Die Frequenz f_e ist in der Größenordnung von 10 Hz und die Frequenz f_0 ist in der Größenordnung von 1000 Hz. Gemäß dem SENN-Modell nimmt die Stimulationsschwelle für oszillierende Ströme mit Frequenzen größer als f_e und kleiner als f_0 zu. Demnach ist die Stimulationsschwelle für Ströme mit Frequenzen zwischen f_0 und f_e am niedrigsten. Die Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von oszillierenden Strömen in Abhängigkeit von der Frequenz gemäß dem SENN-Modell ist in Abb. 4.9 gezeigt.

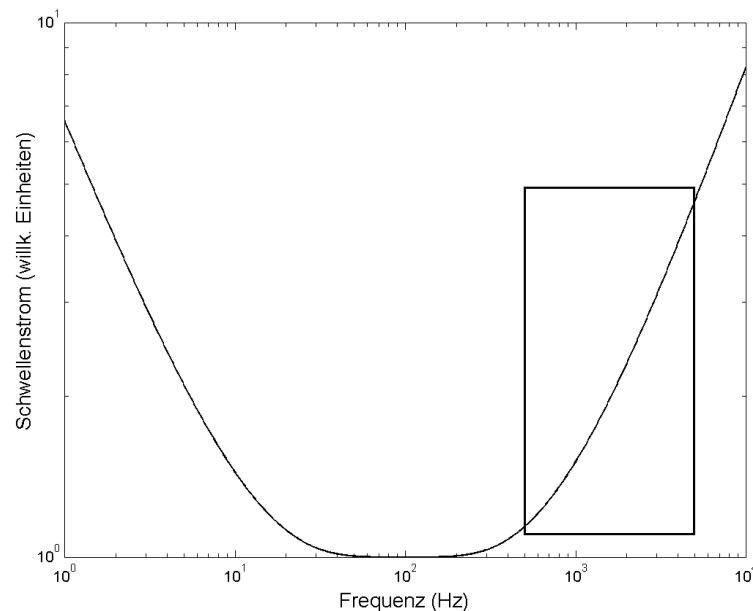


Abb. 4.9: Die Abhängigkeit der Stromstärke, die eine Stimulation hervorrufen kann (Schwellenstrom), von der Frequenz gemäß dem SENN-Modell. Der Kasten gibt den Frequenzbereich an, durch den in der MRT eine Stimulation erzeugt werden kann (500-5000 Hz).

Das Weiss-Gesetz gilt für einen einzelnen rechteckigen Strompuls. Bourland et al. benutzten das Weiss-Gesetz jedoch, um die Stimulationsschwellen von 64 trapezförmigen Oszillationen eines magnetischen Gradienten in Abhängigkeit von der Frequenz zu erklären [Bou99]. Dabei

wurde die Dauer einer halben Oszillation mit der Dauer des Stimulationsstromes nach dem Weiss-Gesetz gleichgesetzt. Die Stimulationsschwelle I_T wurde durch das Verhältnis von Gradientenamplitude zu Anstiegszeit definiert, da der im Körper induzierte Strom ja proportional zu dB/dt ist. Eine lineare Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von der Frequenz, wie sie nach dem Weiss-Gesetz zu erwarten wäre, wurde für die oszillierenden Ströme gefunden. Durch einen linearen Fit an die Stimulationsschwellen wurden die Werte von Rheobase und Chronaxie bestimmt [Bou99]. Die Werte von Chronaxie und Rheobase können das Stimulationsverhalten einzelner Probanden beschreiben. Eine Stimulationswirkung mit elektrischen Rechteckpulsen ist in der MRT schwer zu realisieren. In dieser Studie soll geklärt werden, ob Chronaxie und Rheobase sich auch mit anderen Stimulationsexperimenten als mit einem elektrischen Rechteckpuls, wie mit oszillierenden Strömen, bestimmen lassen.

4.3.3 Methodik der Studie

Alle Stimulationsexperimente wurden an einem 1.5 T Ganzkörper-Magnetresonanztomographen (MAGNETOM Vision, Siemens AG, Erlangen), ausgestattet mit einem Gradientensystem für EPI, durchgeführt. Die implementierte Software des Stimulationsmonitors musste ausgeschaltet werden, um die hohen dB/dt -Werte für die Stimulationsstudien realisieren zu können. Alle Stimulationsexperimente waren zuvor von der Ethikkommission im Hause gemäß den internationalen Konventionen von Helsinki geprüft worden. Für jeden Probanden wurde eine Probandenhaftpflichtversicherung abgeschlossen. Alle Probanden erhielten ein Aufklärungsschreiben und wurden mündlich und schriftlich über die Stimulationsexperimente informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis mit der Studie. Fünf Probanden (3 männlich, 2 weiblich, 25-28 Jahre) lagen supinal auf der Patientenliege im Magnetresonanztomographen mit dem Nasenrücken im Isozentrum und der anterior-posteriore Gradient wurde zur Stimulation verwendet, da er aus geometrischen Gründen die höchste Stimulationswirkung besitzt (Kap. 4.1).

Um das Weiss-Gesetz erstmals unter korrekten Voraussetzungen mit einem Stimulationsexperiment in der MRT nachzuvollziehen und um dadurch seine Anwendbarkeit in der MRT zu demonstrieren, wurde eine Schaltung des magnetischen Gradientenfeldes programmiert, die einen Strom mit konstanter Amplitude über eine definierte Zeit im Gewebe induziert. Dies wurde mit einer speziellen Gradientenschaltung erreicht, die in Abb. 4.10 dargestellt ist. Sie besteht aus einer stimulierenden steilen Rampe, die von negativer direkt auf positive Flussdichte ansteigt. Die Rampen am Anfang und Ende der Gradientenschaltung

sollen in diesem Experiment keinen Beitrag zur Stimulation leisten und wurden deshalb flach gewählt, um den im Gewebe induzierten Strom möglichst gering zu halten. Außerdem wurden sie mit Plateaus von der zentralen steilen Rampe getrennt, um einen Einfluss auf das Stimulationsverhalten der zentralen steilen Rampe zu vermeiden. Die Anstiegszeiten der zentralen steilen Rampe konnten von 200 bis 600 μs in Schritten von 40 μs verändert werden.

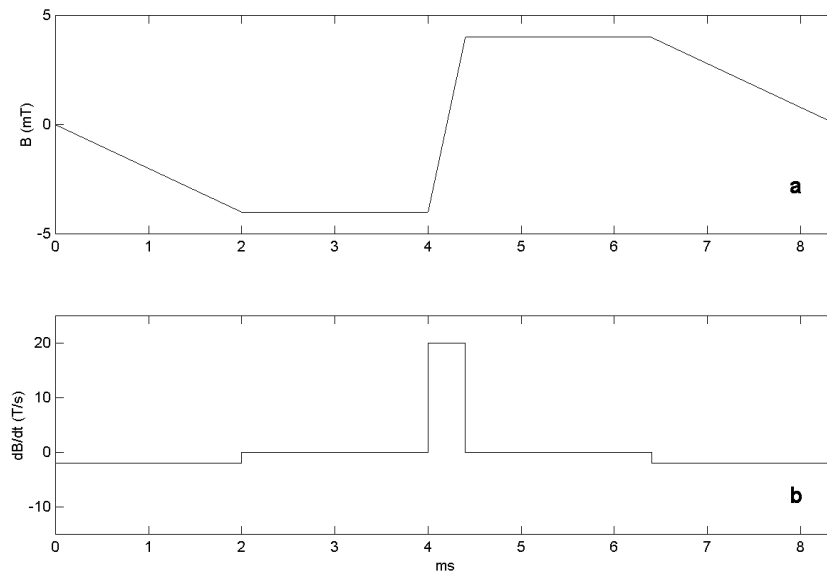


Abb. 4.10 a: Gradientenschaltung zur Stimulation mit einem konstanten Strom von bestimmter Amplitude und Dauer. Die zentrale steile Rampe induziert den Strom, der die Stimulation hervorruft. **b:** Zeitliche Ableitung der Gradientenschaltung. Sie ist qualitativ dem Strom gleichzusetzen, der im Gewebe induziert wird. Man erkennt den rechteckigen Strompuls in der Mitte, der die Stimulation erzeugt.

Die Dauer des elektrischen Rechteckpulses, der im Gewebe eines Probanden induziert wird, ist bestimmt durch die Anstiegszeit der zentralen Rampe. Die Amplitude des induzierten Stromes definiert sich durch den Betrag der Differenz von negativer und positiver Flussdichte geteilt durch die Anstiegszeit der zentralen Rampe. Ein absoluter Wert des Stromes ist wegen des unbekanntes Widerstandes des Gewebes und der unbekanntes Ausdehnung der Leiterschleife im Gewebe nicht zugänglich. Die Stimulationsschwelle wird deshalb im Folgenden durch die zeitliche Ableitung der magnetischen Flussdichte (dB/dt) in T/s ausgedrückt, die ja, wie oben gezeigt (Gl. 4.2, 4.5), proportional zu dem im Gewebe induzierten Strom ist. Die Stimulationsschwellen der Probanden wurden bestimmt, indem bei den verschiedenen Anstiegszeiten die Gradientenamplitude schrittweise erhöht wurde, bis vom Probanden eine Stimulation berichtet wurde. Aus den vorhergehenden Studien ist bekannt, dass die Aussagen der Probanden die Stimulationsschwellen zuverlässig wiedergeben (Kap. 4.2) [Hof00I].

Um zu zeigen, dass das SENN-Modell auf die magnetische Stimulation in der MRT anwendbar ist, wurden Gradientenschaltungen mit 16 Oszillationen sowohl mit einer sinusförmigen als auch mit einer linearen Rampe programmiert (Abb. 4.11, 4.12). Die Frequenzen dieser Oszillationen konnten von 500 bis 2500 Hz variiert werden. Der entsprechende Strom, der von diesen Gradientenschaltungen im Gewebe induziert wird, bleibt sinusförmig für die sinusförmigen Gradienten (Abb. 4.11). Der von den mit linearen Rampen oszillierenden Gradienten induzierte Strom hat die Form von Rechteckoszillationen (Abb. 4.12). Auch mit diesen oszillierenden Gradientenschaltungen wurden die Probanden stimuliert über Befragung der Probanden wurden die entsprechenden Stimulationsschwellen bestimmt. Die mit diesen Experimenten bestimmten Stimulationsschwellen der Probanden wurden mit den Stimulationsschwellen verglichen, die sich aus dem Weiss-Gesetz ergeben, wobei eine halbe Oszillation der Gradientenschaltung der Dauer des stimulierenden Stromes und das maximale dB/dt der Gradientenschaltung der Amplitude des Stromes gleichgesetzt wurde.

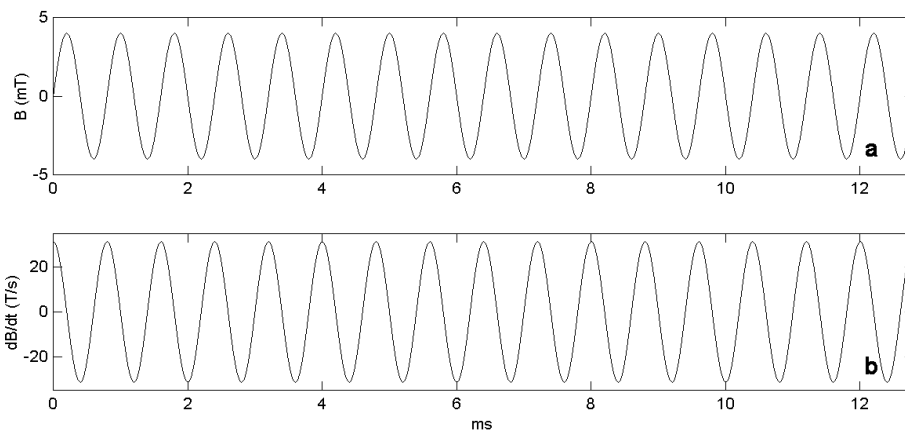


Abb. 4.11 a: 16 Oszillationen einer Gradientenschaltung mit sinusförmigen Anstiegen. **b:** Die zeitliche Ableitung der Gradientenschaltung, die dem im Gewebe induzierten Strom entspricht. Sinusförmige Oszillationen der Gradienten resultieren in sinusförmigen induzierten Strömen.

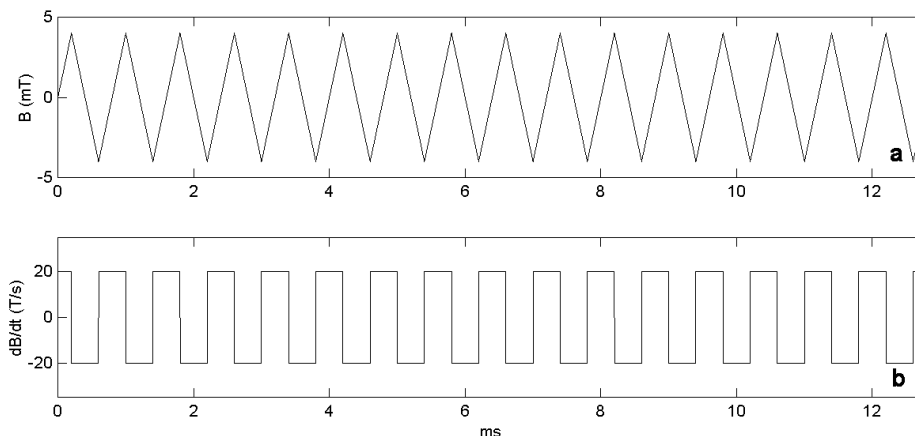


Abb. 4.12 a: 16 Oszillationen einer Gradientenschaltung mit linearen Anstiegen. **b:** Die zeitliche Ableitung der Gradientenschaltung, die dem induzierten Strom entspricht. Oszillationen der Gradienten mit linearen Rampen resultieren in Rechteckoszillationen des induzierten Stromes.

4.3.4 Ergebnisse

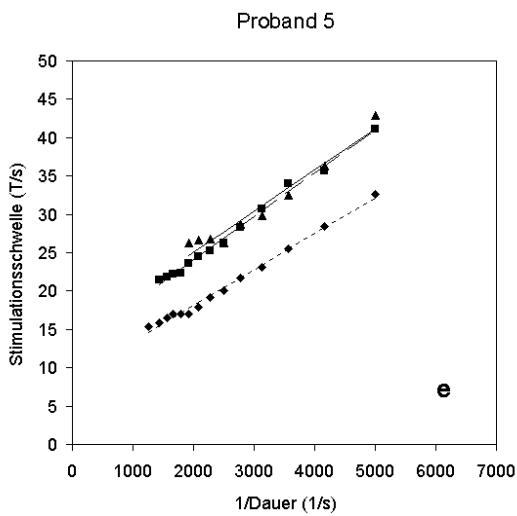
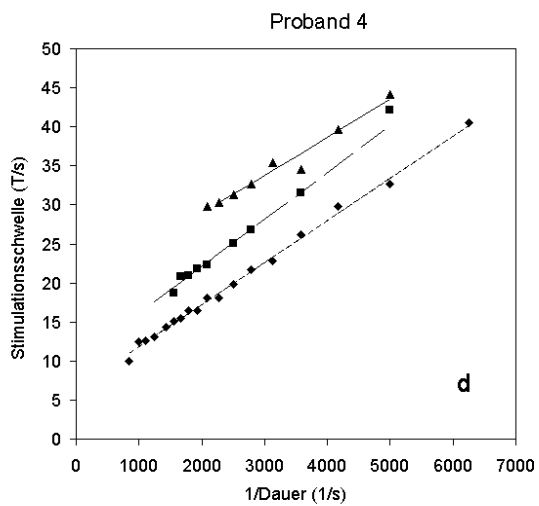
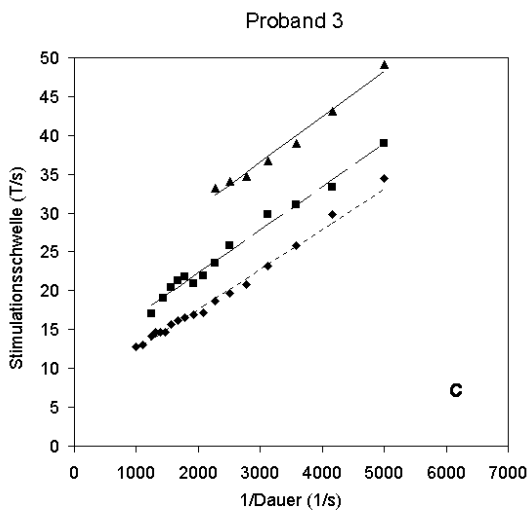
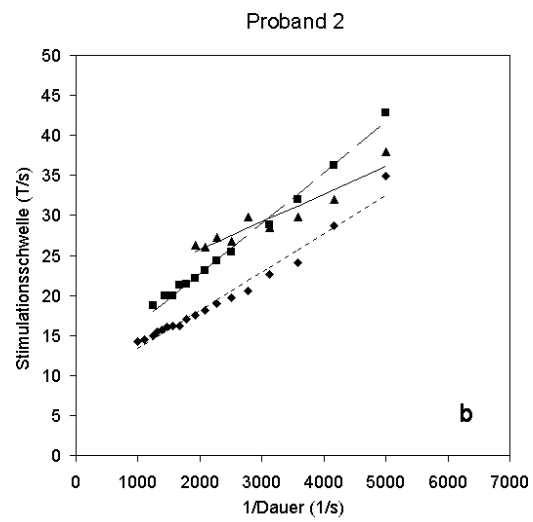
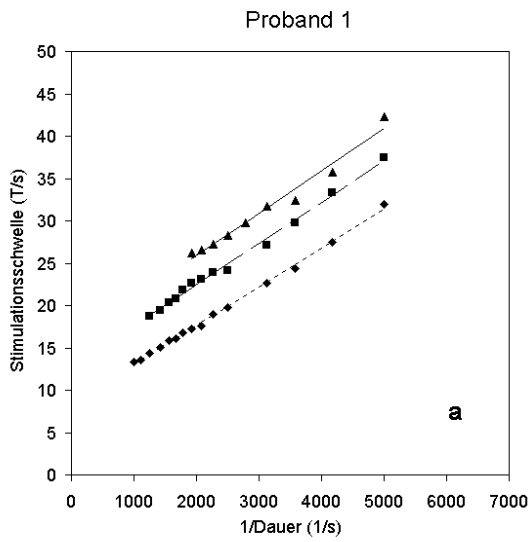
4.3.4.1 Bestimmung von Chronaxie und Rheobase

Die Stimulationsschwellen, die sich aus den Experimenten mit einer linearen Rampe mit unterschiedlichen Anstiegszeiten ergaben, wurden auf Übereinstimmung mit dem Weiss-Gesetz (Gl. 4.7) geprüft. Dazu wurden die Stimulationsschwellen in T/s über dem Kehrwert der Dauer des induzierten Stromes (Anstiegszeit der einzelnen linearen Rampe) in der Einheit 1/s aufgetragen und das Weiss-Gesetz an die Daten angefitet (EINZELP in Abb. 4.13).

Die Stimulationsschwellen als zeitliche Ableitung der magnetischen Flussdichte in T/s sind proportional zu den Schwellenströmen, die im Körper induziert werden. Im Folgenden wird deshalb die Ableitung der magnetischen Flussdichte stellvertretend für die im Körper induzierten Ströme verwendet, wie es bereits auch von Bourland et al. gehandhabt wurde [Bou99].

Der Achsenabschnitt einer linearen Regression der Messwerte entspricht nach Gl. (4.7) der Rheobase (in T/s), und die Chronaxie entspricht der Steigung geteilt durch den Achsenabschnitt. Die so ermittelten Werte der Chronaxie und Rheobase sind in Abb. 4.14 (EINZEL) dargestellt.

Die durchschnittliche Rheobase der Probanden war $17,5 \pm 2,2$ T/s und die durchschnittliche Chronaxie betrug 287 ± 72 μ s. Der Mittelwert der Chronaxie-Zeiten aus mehreren Veröffentlichungen aus dem Bereich der Elektrostimulation ist 270 ± 120 μ s [Rei92I]. Demnach liegen die Werte, die wir mit magnetischer Stimulation in der MRT ermittelten, im Wertebereich der Ergebnisse aus der Elektrostimulation.



- ◆ SIN
- LIN
- ▲ EINZELP
- Weiss SIN
- Weiss LIN
- Weiss EINZELP

Abb. 4.13: Stimulationsschwellen (T/s) der 5 Probanden (a-e) bei den Experimenten mit 16 sinusförmigen Oszillationen des Gradienten (SIN), mit 16 Oszillationen mit linearen Rampen des Gradienten (LIN) und mit einem einzelnen Strompuls (EINZELP). Durchgezogene Linien zeigen den linearen Fit nach dem Weiss-Gesetz.

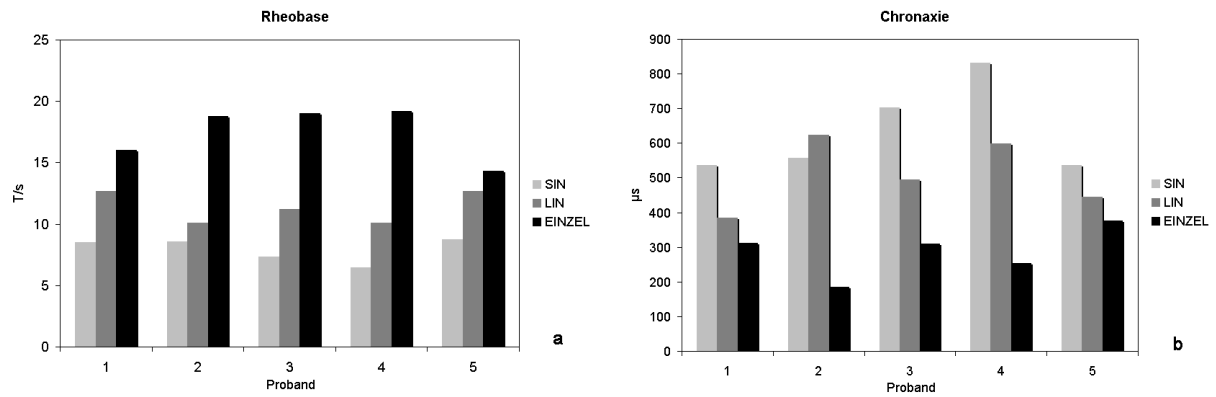


Abb. 4.14: Rheobasewerte (a) und Chronaxiewerte (b) der Probanden, bestimmt aus den Stimulationsschwellen bei Experimenten mit 16 sinusförmigen Oszillationen des Gradienten (SIN), mit 16 Oszillationen mit linearen Rampen des Gradienten (LIN) und mit einem einzelnen Strompuls (EINZELP).

4.3.4.2 Chronaxie und Rheobase bei verschiedenen Stimulationsexperimenten

Die Stimulationsschwellen der Experimente mit den oszillierenden Gradienten mit sinusförmigem und linearem Anstieg wurden in gleicher Weise aufgetragen (SIN und LIN in Abb. 4.13). Die Dauer des induzierten Stromes war hier durch eine Halbwelle der Oszillation des Gradienten definiert. Auch bei diesem Experiment war die lineare Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von dem reziproken Wert der Dauer des im Gewebe induzierten Stromes offensichtlich. Durch Anpassung einer linearen Regression an die Daten konnten Chronaxie- und Rheobasewerte ermittelt werden. Die einzelnen Werte sind in Abb. 4.14 (SIN, LIN) aufgeführt. Für die sinusförmigen Oszillationen betrug die durchschnittliche Rheobase $7,9 \pm 1,0$ T/s und die durchschnittliche Chronaxie 633 ± 131 μs. Für die oszillierenden Gradienten mit linearen Rampen betrug die durchschnittliche Rheobase $11,4 \pm 1,3$ T/s und die durchschnittliche Chronaxie 509 ± 101 μs.

Alle Chronaxie-Zeiten, die sich aus Experimenten mit oszillierenden Gradienten ergaben, sind höher als der Mittelwert aus Studien in der Elektrostimulation (270 ± 120 μs). Bei allen Probanden war die Rheobase, die durch das Stimulationsexperiment mit einer einzelnen linearen Rampe ermittelt wurde, höher als die Rheobase, die mit oszillierenden Gradienten ermittelt wurden. Andererseits waren die Chronaxie-Zeiten, die mit dem Experiment mit einer einzelnen linearen Rampe ermittelt wurden, stets kürzer als die Chronaxie-Zeiten, die mit oszillierenden Gradienten ermittelt wurden (Abb. 4.14).

Es zeigte sich, dass sich bei allen Probanden und bei allen drei Stimulationsexperimenten die Rheobase gegenläufig zur Chronaxie verhielt, d.h. dass die Rheobase klein war, wenn die Chronaxie groß war und umgekehrt. Die Chronaxie-Zeiten der drei Stimulationsexperimente wurden in Abb. 4.15 über den Rheobasewerten aufgetragen und die Abhängigkeit konnte mit der folgenden linearen Regression beschrieben werden:

$$Rheobase (T/s) = 23,1 T/s - 22800 T/s^2 \cdot Chronaxie (s) \quad (4.9).$$

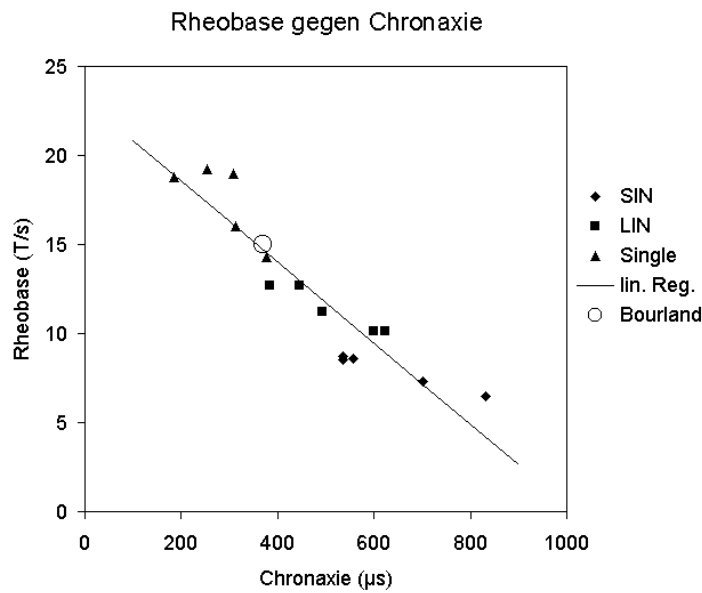


Abb. 4.15: Rheobasewerte aller Probanden für alle Experimente aufgetragen über den entsprechenden Chronaxiezeiten. Eine lineare Abhängigkeit ist offensichtlich und die lineare Regression von Gl. 4.9 ist eingezeichnet. Die gemittelten Chronaxie- und Rheobasewerte der Studien von Bourland et al. liegen ebenfalls auf der Geraden der linearen Regression unserer Ergebnisse.

4.3.4.3 Das SENN-Modell

Um eine Abhängigkeit der Stimulationsschwellen von der Frequenz gemäß des SENN-Modells zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der Stimulationsexperimente mit sinusförmig oszillierenden Gradienten mit der Gl. (4.8) angefitet. Dabei entspricht die Frequenz des Gradienten in Hz der Hälfte der in Abb. 4.13 verwendeten Einheit der Abszisse, da die Dauer des Stimulationsstromes einer Halbwelle der Gradientenoszillation entspricht. Die Qualität des Fits wurde mit folgendem χ^2 -Test kontrolliert:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^n \frac{(m_i - e_i)^2}{m_i} \cdot \frac{1}{n - f} \quad (4.10)$$

n : Anzahl der Messwerte, m_i : gemessene Werte, e_i : Werte nach dem SENN-Modell, f : Anzahl der freien Parameter.

Die freien Parameter des SENN-Modells sind f_e und a in Gl. (4.8) und diejenigen des Weiss-Gesetzes sind Rheobase I_0 und Chronaxie τ_e in Gl. (4.7). Die experimentellen Daten konnten im Durchschnitt besser mit dem SENN-Modell reproduziert werden ($\chi^2 = 0,17 \pm 0,11$), als mit der Weiss-Gleichung ($\chi^2 = 0,62 \pm 0,38$). Dies wird am Beispiel eines Probanden in Abb. 4.16 gezeigt.

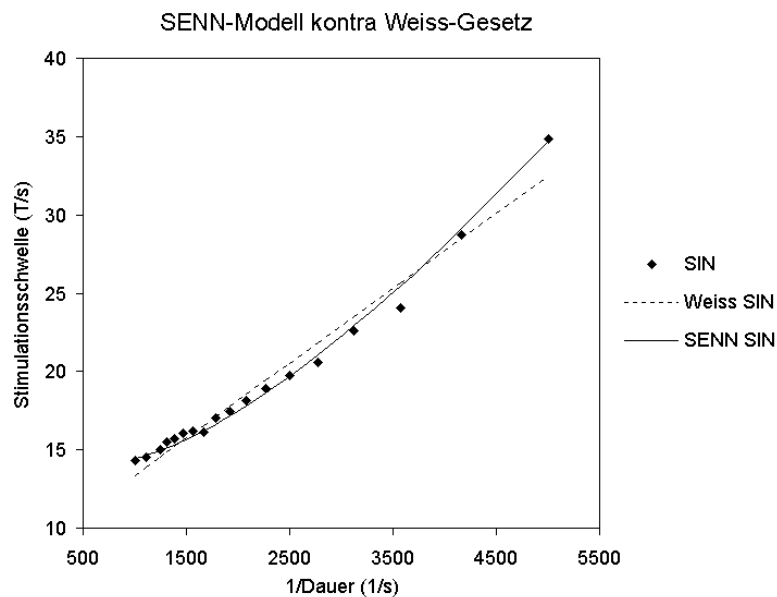


Abb. 4.16: Ergebnisse der Stimulationsexperimente mit sinusförmigen Strömen eines Probanden (SIN) gefittet mit der Weiss-Gleichung (Weiss SIN) und dem SENN-Modell (SENN SIN). Das SENN-Modell kann die Messdaten genauer reproduzieren. Die Abbildung entspricht einem Ausschnitt des SENN-Modells in Abb. 4.8.

4.3.5 Schlussfolgerung und Diskussion

Das Weiss-Gesetz beschreibt die Stimulationsschwelle eines konstanten Stromes in Abhängigkeit von der Dauer und Amplitude des Stromes. Erstmals wurde ein Stimulationsexperiment in der MRT durchgeführt, das die Voraussetzungen für die Anwendung des Weiss-Gesetzes erfüllt. Dadurch ließen sich in der MRT die neurophysiologischen Konstanten Chronaxie und Rheobase der Probanden ermitteln, die das individuelle Stimulationsverhalten beschreiben. Die Werte waren konsistent mit Veröffentlichungen aus der Elektrostimulation [Rei92I]. Demnach sind Ergebnisse aus der Elektrostimulation auf die Stimulation mit geschalteten Magnetfeldern übertragbar. Die Chronaxie- und Rheobasewerte, die unüblicherweise mit oszillierenden Gradienten ermittelt wurden, unterschieden sich signifikant von den Werten, die mit einem

Stimulationsexperiment nach Weiss ermittelt wurden und entsprachen nicht den Veröffentlichungen aus der Elektrostimulation. Demnach erhält man korrekte Chronaxie- und Rheobasewerte durch Stimulation mit einem einzelnen konstanten Strompuls, wie es in der MRT mit einer einzelnen linearen Rampe des Gradienten realisiert werden kann.

Bourland et al. ermittelten Chronaxie (365 μ s) und Rheobase (15 T/s) in der MRT mit 64 Oszillationen eines trapezförmigen Gradienten [Bou99]. Durch die bessere Stimulationswirkung von 64 Oszillationen im Vergleich zu den von uns verwendeten 16 Oszillationen und durch die ausgewählt niedrigen Stimulationsschwellen unserer Probanden ist ein Unterschied zu unseren Werten zu erwarten. Bemerkenswert ist jedoch, dass die Werte von Bourland et al. sehr gut auf der ermittelten Ausgleichsgeraden (Gl. 4.9) liegen, die die Beziehung von Rheobase zu Chronaxie unabhängig von Proband und Experiment beschreibt (Abb. 4.15). Diese lineare Beziehung zwischen Chronaxie und Rheobase bei unterschiedlichen Stimulationsexperimenten wurde in dieser Studie erstmals beschrieben.

Das SENN-Modell kann die Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von der Frequenz oszillierender Gradienten besser beschreiben als das Weiss-Gesetz. Außerdem sagt das SENN-Modell ein Minimum der Stimulationsschwelle bei einer Frequenz von ca. 50 Hz voraus, mit ansteigender Stimulationsschwelle bei niedrigeren und höheren Frequenzen. In der MRT ist das Frequenzfenster, in dem man eine Stimulation erzeugen kann, relativ klein (500-2000 Hz) (Abb. 4.9). In diesem kleinen Bereich scheint die Abhängigkeit der Stimulationsschwelle von der Frequenz linear zu sein. Es ist offenbar ein Zufall, dass diese lineare Abhängigkeit für oszillierende Gradienten mit dem Weiss-Gesetz und Chronaxie- und Rheobasewerten beschrieben werden kann, die sich nicht extrem von den tatsächlichen Chronaxie- und Rheobasewerten unterscheiden. Würde der Frequenzbereich der MRT bei höheren Frequenzen liegen, würden sich die mit oszillierenden Gradienten ermittelten Chronaxie- und Rheobasewerte noch deutlicher von den in der Elektrostimulation veröffentlichten Werten unterscheiden. Für den anderen Fall, dass die in der MRT verwendeten Frequenzen unter 50 Hz lägen, würde sich nach dem Weiss-Gesetz eine negative Chronaxie-Zeit ergeben, was gewiss unsinnig ist und somit die Beschränkung der Anwendbarkeit des Weiss-Gesetzes für oszillierende Ströme verdeutlicht.

In mehreren Veröffentlichungen wurde dB/dt zusammen mit der Anstiegszeit des Gradienten verwendet, um die Stimulationsschwelle anzugeben. Wie gezeigt werden konnte, ist für ein Erreichen der Stimulationsschwelle die Beziehung zwischen dB/dt und der Anstiegszeit stets hyperbolisch und für den Spezialfall einer einzelnen linearen Änderung der magnetischen Flussdichte des Gradienten ist diese Beziehung durch das Weiss-Gesetz exakt beschrieben.

Der lineare Zusammenhang von Chronaxie- und Rheobasewerten aus unterschiedlichen Stimulationsexperimenten (Gl. 4.9) folgt aus den unterschiedlichen Stimulationswirkungen

der verschiedenen Experimente. Wie man in Abb. 4.13 erkennen kann, ist die Steigung bei allen drei Experimenten sehr ähnlich, jedoch sind die Achsenabschnitte aufgrund der besseren Stimulationseffekte von oszillierenden Gradienten geringer. Wie schon erwähnt, ist in der in Abb. 4.13 verwendeten Auftragung der Stimulationsschwellen die Rheobase proportional zum Achsenabschnitt und die Chronaxie umgekehrt proportional zum Achsenabschnitt. Deshalb sind die Chronaxie-Zeiten, die mit den besser stimulierenden oszillierenden Gradienten ermittelt wurden, länger und die Rheobasen niedriger. Mit der gefundenen linearen Abhängigkeit von Chronaxie- und Rheobasewerten bei unterschiedlichen Stimulationsexperimenten in der MRT (Gl. 4.9) lässt sich, unabhängig vom Stimulationsexperiment, ein Schluss auf die eigentlichen neurophysiologischen Werte von Chronaxie und Rheobase ziehen. Mit diesen Werten lässt sich dann das Stimulationsverhalten von verschiedenen Probanden individuell beschreiben.

Weder das Weiss-Gesetz noch das SENN-Modell kann das Stimulationsverhalten einer beliebigen zeitabhängigen Gradientenschaltung beschreiben. Deshalb soll im abschließenden Kapitel ein umfassendes Stimulationsmodell entwickelt werden, das auf den bisherigen Studienergebnissen aufbaut.

Natura non facit saltum.
Die Natur macht keinen Sprung.

4.4 Ein umfassendes Modell zur Vorhersage von Stimulationen in der MRT: GSF (general stimulation forecast)

4.4.1 Zielsetzung

Theorien aus der Elektrostimulation können die Stimulation peripherer Nerven beschreiben, wenn bestimmte definierte Ströme im Körper induziert werden. Die Stimulationswirkung eines konstanten Stroms kann mit dem Weiss-Gesetz (Gl. 4.7) beschrieben werden, die eines sinusförmigen Stroms mit dem SENN-Modell (Gl. 4.8). Da der im Gewebe induzierte Strom proportional zur Änderung der magnetischen Flussdichte ist (dB/dt), konnte in Kap. 4.3 gezeigt werden, dass diese Gleichungen auch verwendet werden können, um die Stimulationswirkung von geschalteten magnetischen Gradientenfeldern in der MRT zu beschreiben, falls eine einzelne lineare Rampe oder sinus- und rechteckförmige Oszillationen des Gradienten vorlag.

In der MRT wird eine Vielzahl von Gradientenschaltungen verwendet und nicht für jede Gradientenschaltung lässt sich eine geeignete Gleichung aus der Elektrostimulation finden. Die Einflüsse von verschiedenen Parametern des Stroms auf die Stimulationsschwelle sind aus Experimenten der Elektrostimulation bekannt. Neben Dauer, Amplitude und Frequenz sind das die Wellenform des Stromes, die Anzahl der Oszillationen, sowie die Anzahl der Halbwellen und die Dauer von Pausen zwischen den Strömen. Der Einfluss einiger dieser Parameter wurde bereits in Stimulationsexperimenten in der MRT getestet. Es gibt aber kein umfassendes Modell, das den Einfluss all dieser Parameter berücksichtigt und die Stimulationswirkung einer beliebigen Gradientenschaltung vorhersagen kann.

Es war das Ziel der folgenden Studie, ein Modell zu entwickeln, das die Stimulationswirkung jeder beliebigen Gradientenschaltung in der MRT vorhersagt: Das GSF-Modell („general stimulation forecast“). Das Modell beruht auf Erkenntnissen aus der Elektrostimulation und auf den bisherigen Ergebnissen der gezeigten Studien. Das Weiss-Gesetz und die neurophysiologischen Konstanten Chronaxie und Rheobase liegen dem Modell zugrunde und ermöglichen eine Vorhersage der Stimulation auch für individuelle Probanden. Eine Vielzahl von Stimulationsexperimenten im Magnetresonanztomographen, die den Einfluss aller relevanten Parameter auf die Stimulationsschwelle untersuchen, sollen die Möglichkeiten des Modells aufzeigen.

4.4.2 Entwicklung des GSF-Modells

Ein Strom I , der durch ein geschaltetes magnetisches Gradientenfeld im Körper induziert wird, ist qualitativ durch die zeitliche Ableitung der magnetischen Flussdichte (dB/dt) des Gradienten gegeben (Gl. 4.2, 4.6). Das folgende GSF-Modell bezieht sich immer auf den Strom, um die Stimulation von peripheren Nerven zu beurteilen.

Das Weiss-Gesetz (4.7) beschreibt die Stimulation eines konstanten Stromes in Abhängigkeit von der Dauer und Amplitude des Stroms. Ist ein Strom I größer als I_T , findet eine Erregung des Nerven statt, ist der Strom kleiner als I_T , ist der Strom nicht für eine Stimulation ausreichend. Aus (4.7) lässt sich ein Stimulationspotential x als Verhältnis von I zu I_T definieren:

$$x = \frac{I}{I_T} = \frac{I}{I_0} \cdot \frac{1}{1 + \frac{\tau_e}{t}} \quad (4.11).$$

Eine Stimulation findet statt, sobald $|x| \geq 1$ wird. Anschaulich lässt sich das Stimulationspotential x auch mit der Ladung auf der Nervenmembran vergleichen, die durch positive Ströme auf der Membran gesammelt wird und sich dann selbständig abbaut oder durch negative Ströme beschleunigt abgebaut wird. In der folgenden Einführung der Zeitabhängigkeit des Stimulationspotentials x wird dieses Analogon noch deutlicher.

Basierend auf dem Weiss-Gesetz soll nun das Stimulationsverhalten von zeitlich veränderlichen Strömen ermittelt werden. Zu jedem Zeitpunkt des Stromes soll ein Stimulationspotential x vorliegen. Der Ansatz zur Lösung dieses Problems ist eine Faltung

von $\frac{I(t)}{I_0}$ mit der zeitlichen Ableitung von $\frac{1}{1 + \frac{\tau_e}{t}}$:

$$x(t) = \frac{I(t)}{I_0} \otimes \frac{\tau_e}{(t + \tau_e)^2} \quad (4.12).$$

Ist der Strom veränderlich, gehen alle Änderungen des Stroms sofort in das Stimulationspotential x ein und das Stimulationspotential baut sich nach dem selben Prinzip auf, das auch dem Weiss-Gesetz zugrunde liegt. Für den Spezialfall, dass der Strom konstant ist, resultiert (4.12) wieder in dem bekannten Weiss-Gesetz (4.7).

Im Folgenden wird der Beweis geführt, dass Gleichung (4.12) für den Spezialfall eines konstanten Stromes im Weiss-Gesetz resultiert:

Eine Faltung $h(t)$ zweier Funktionen $f(t)$ und $g(t)$ ist wie folgt definiert:

$$h(t) = f(t) \otimes g(t) = \int_0^t f(u)g(t-u)du .$$

In diesem Fall entspricht das:

$$x(t) = \frac{I(t)}{I_0} \otimes \frac{\tau_e}{(t + \tau_e)^2} = \int_0^t \frac{I(u)}{I_0} \cdot \frac{\tau_e}{(t - u + \tau_e)^2} du \quad (4.13).$$

Für den Fall, dass I nicht zeitabhängig und demnach eine Konstante ist, was ja die Voraussetzung für das Weiss-Gesetz ist, lässt sich die Gleichung (4.13) umformen zu:

$$x(t) = \frac{I}{I_0} \int_0^t \frac{\tau_e}{(t - u + \tau_e)^2} du.$$

Substituiert man $t - u = z$, dann folgt:

$$x(t) = \frac{I}{I_0} \cdot (-1) \int_t^0 \frac{\tau_e}{(z + \tau_e)^2} dz = \frac{I}{I_0} \int_0^t \frac{\tau_e}{(z + \tau_e)^2} dz \quad (4.14).$$

Da $\frac{1}{1 + \frac{\tau_e}{z}}$ die Stammfunktion von $\frac{\tau_e}{(z + \tau_e)^2}$ ist, erhält man aus (4.14) schließlich die bekannte

Abhängigkeit:

$$x(t) = \frac{I}{I_0} \cdot \frac{1}{1 + \frac{\tau_e}{t}} \quad (4.11).$$

In Gleichung (4.11) wurde zuvor das Stimulationspotential x durch Umformen des Weiss-Gesetzes so definiert, dass $x = 1$, falls $I = I_T$. Demnach ergibt sich nach Einsetzen in (4.11)

wieder das Weiss-Gesetz: $I_T = I_0 \left(1 + \frac{\tau_e}{t}\right)$.

Mit Gleichung (4.12) lässt sich nun das Stimulationspotential eines zeitlich veränderlichen Stromes bestimmen. Bisher war aber Voraussetzung, dass sich die Polarisation des Stromes nicht ändert. Aus der Elektrostimulation ist bekannt, dass ein Strom mit einer umgekehrten Polarisation die Ladung auf der Nervenmembran wieder reduzieren kann, die von der vorhergehenden Polarisation des Stromes aufgebaut wurde [Rei92I]. Die Ionenleitfähigkeit der Nervenmembran ist aber abhängig von der Polarisation des Stromes. Die Polarisation, die einen Ladungsstrom auf der Membran aufbaut, zeichnet sich durch eine bessere Ionenleitfähigkeit aus. Sie kann deshalb mehr Ladung auf der Membran aufbauen, als die entgegengesetzte Polarisation abbauen kann und erzeugt deshalb bevorzugt eine Stimulation [Rei92I]. Diese Gegebenheiten ermöglichen, dass durch mehrere Polaritätswechsel (Oszillationen) eines Stromes eine Stimulation erzeugt werden kann, die mit einem konstanten Strom derselben Amplitude nicht erreichbar wäre. Im Folgenden wird die bevorzugt stimulierende Polarisation des Stromes als ‚positiv‘ bezeichnet. Das Verhältnis der Amplitude eines negativen Stroms zur Amplitude eines positiven Stroms, die eine Erregung eines Nerven erzeugen kann, ist die Polarisationssensibilität P . Für typische Pulsdauern des Stromes, wie sie in der MRT vorkommen, ist $P = 5.6$ [Rei92I]. Die Umsetzung dieser

Eigenschaften des Nervengewebes im GSF-Modell führen zu einer Erweiterung von (4.12): Wenn der Strom negativ wird, muss er durch P geteilt werden, um der geänderten Leitfähigkeit der Membran gerecht zu werden:

$$I(t) > 0: \quad x(t) = \frac{I(t)}{I_0} \otimes \frac{\tau_e}{(t + \tau_e)^2},$$

$$I(t) < 0: \quad x(t) = \frac{I(t)}{P \cdot I_0} \otimes \frac{\tau_e}{(t + \tau_e)^2} \quad (4.15).$$

Das Modell berücksichtigt nun, dass es zu einer Erregung des Nerven kommen kann, nachdem durch mehrere Oszillationen des Stromes eine ausreichende Ladung auf der Membran angesammelt wurde.

Das GSF-Modell ist aber in dieser Form noch nicht in der Lage, gute Simulationen für die Stimulationsexperimente mit oszillierenden Gradienten zu liefern, wie sie in Kap. 4.3 durchgeführt wurden. Die Rheobasewerte des Modells für oszillierende Gradienten sind stets zu hoch, die Chronaxiezeiten des Modells stets zu kurz. Das entspricht auch der Beobachtung bei den Stimulationsexperimenten in Kap. 4.3, dass sich die Chronaxie- und Rheobasewerte aus Stimulationsexperimenten mit oszillierenden Gradienten von den Werten unterscheiden, die mit einem Stimulationsexperiment unter den Voraussetzungen des Weiss-Gesetzes erhalten werden. Aus dem Weiss-Gesetz folgt, dass ein konstanter Strom mit einer Amplitude kleiner als die Rheobase keine Erregung des Nerven bewirken kann. Aber ein oszillierender Strom mit einer Amplitude kleiner als die Rheobase kann durchaus eine Erregung des Nerven bewirken. Wegen dieser Tatsache müssen im GSF-Modell die Rheobase- und Chronaxiewerte von der Amplitude des Stromes abhängig definiert werden. Für den Fall dass der an der Membran anliegende Strom kleiner als die Rheobase ist, werden die Chronaxie- und Rheobasewerte im GSF-Modell entsprechend länger bzw. kleiner. Für den Fall, dass der Strom höher ist als die Rheobase, bleiben Chronaxie und Rheobase im GSF-Modell unverändert. Die neuen variablen Chronaxie- und Rheobasewerte sind:

$$\tau_v = \tau_e \left(1 + \exp\left(\frac{-I(t)}{c \cdot I_0^2}\right) \right) \quad (4.16),$$

$$I_v = I_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-I(t)}{c \cdot I_0^2}\right) \right) \quad (4.17).$$

Die Abnahme der Rheobase und die Zunahme der Chronaxie mit dem Strom lässt sich mit dem Quadrat der individuellen Rheobasen der Probanden am besten beschreiben, was durch das Quadrat der Rheobasen in den Gleichungen (4.16, 4.17) berücksichtigt wird. Die Konstante c konnte anhand der Messdaten als 0.06 s/T ermittelt werden. Nur mit dieser Erweiterung des GSF-Modells ist eine zuverlässige Vorhersage der Stimulation von oszillierenden Gradienten auch bei unterschiedlichen Probanden möglich. Die Veränderung

im Modell hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Stimulation mit konstanten Strömen. Die Begünstigung der Stimulation durch die Reduzierung der variablen Rheobase bei kleinen Strömen, wird durch die Verlängerung der Chronaxie bei kleinen Strömen wieder aufgehoben. Das Weiss-Gesetz bleibt somit weiterhin ein Spezialfall des GSF-Modells, wie in den Stimulationsexperimenten gezeigt werden wird.

Es ist weiter bekannt, dass für sehr hochfrequente Ströme (>100 kHz) eine Stimulation peripherer Nerven selbst bei hohen Amplituden nicht mehr möglich ist, da das Gewebe wie ein Tiefpassfilter wirkt [Ken10]. Anstelle der Stimulation ist die Deposition von thermischer Energie im Gewebe bei diesen hohen Frequenzen ein kritischer Bioeffekt, der auch bei der RF-Anregung der Kernspins in der MRT (Kap. 2.1.3) relevant ist. Ein beginnender Einfluss der Tiefpasscharakteristik des Gewebes ist schon bei Frequenzen ab 1 kHz bemerkbar, z.B. durch den Anstieg der Stimulationsschwellen im SENN-Modell. Diese Gewebeeigenschaften wurden im GSF-Modell durch eine Tiefpassfilterung des Stromes berücksichtigt. Der Tiefpassfilter war ein Butterworthfilter 1. Ordnung mit einer 3 dB-Frequenz von 100 kHz.

Aus Experimenten der Elektrostimulation weiß man, dass bei hohen Frequenzen die Stimulationsschwelle von der Anzahl der Halbwellen eines Stromes abhängt. Die Stimulationsschwelle einer einzelnen positiven Halbwelle ist kleiner als die einer positiven Halbwelle gefolgt von der nächsten negativen Halbwelle. Die negative Halbwelle hat die Ladung auf der Nervenmembran abgebaut, bevor die Stimulation stattfinden konnte (Rei92I). Diese verzögerte Reaktion kann mit einem induktiven (spulenähnlichen) Verhalten des den Nerven umgebenden Gewebes erklärt werden. Im GSF-Modell wird diese Gewebeeigenschaft durch eine Faltung mit einem induktiven Zerfall berücksichtigt:

$$I_L(t) = I(t) \otimes \exp\left(-\frac{t}{\tau_L}\right) \quad (4.18).$$

Aus der Kenntnis, von welchen Frequenzen an dieser induktive Effekt dominant wird, nämlich ab ca. 20 kHz, lässt sich ein Schluss auf die induktive Zeitkonstante τ_L ziehen ($\tau_L = 50 \mu\text{s} = 1/20 \text{kHz}$). Ein geringer aber messbarer Einfluss dieses Effekts ist bereits bei den in der MRT verwendeten Frequenzen zu beobachten, wie mit einem der folgenden Stimulationsexperimente gezeigt werden wird.

Das Stimulationspotential $x(t)$ zu den verschiedenen Zeitpunkten eines beliebigen geschalteten Magnetfeldes berechnet sich nach dem GSF-Modell somit folgendermaßen:

$$\begin{aligned} I(t) > 0: \quad & x(t) = \frac{I(t)}{I_v} \otimes \frac{\tau_v}{(t + \tau_v)^2} \otimes \exp\left(-\frac{t}{\tau_L}\right), \\ I(t) < 0: \quad & x(t) = \frac{I(t)}{P \cdot I_v} \otimes \frac{\tau_v}{(t + \tau_v)^2} \otimes \exp\left(-\frac{t}{\tau_L}\right) \quad (4.19), \end{aligned}$$

$$\text{mit } I(t) = \frac{dB}{dt}, P = 5.6, \tau_L = 50 \mu\text{s}, \tau_v = \tau_e \left(1 + \exp\left(\frac{-I(t)}{c \cdot I_0^2}\right) \right) \text{ und } I_v = I_0 \left(1 - \exp\left(\frac{-I(t)}{c \cdot I_0^2}\right) \right),$$

$c = 0.06 \text{ s/T}$, I_0 : Rheobase (T/s) des Probanden, τ_e : Chronaxie (s) des Probanden.

Die Algorithmen des GSF-Modells wurden für den Matlab-Compiler (The Math Works, Natick, MA, USA) programmiert.

4.4.3 Stimulationsexperimente als Test des GSF-Modells

Um das entwickelte GSF-Modell zu testen, wurden mehrere Stimulationsexperimente durchgeführt. In diesen Experimenten wurden die Einflüsse aller Parameter untersucht, die von der Elektrostimulation als Hauptfaktoren für die Stimulationsschwelle bekannt sind. Diese Parameter sind die Anstiegszeit einer linearen Rampe eines Gradienten (entspricht Amplitude und Dauer eines konstanten Stromes), die Frequenz von oszillierenden Gradienten, die Wellenform von oszillierenden Gradienten, die Anzahl der Oszillationen, die Anzahl der sinusförmigen An- und Abstiege eines Gradienten (entspricht der Anzahl der Halbwellen eines Stromes) und die Dauer eines Gradientenplateaus (entspricht einer Pause zwischen den Halbwellen eines Stromes).

Dieselben Experimente, die in Kap. 4.3 durchgeführt wurden, um die Möglichkeit der Anwendung der Gleichungen aus der Elektrostimulation auf die Stimulation durch geschaltete Gradienten in der MRT zu zeigen, wurden mit dem GSF-Modell simuliert. Dazu gehören die Stimulationsexperimente nach Weiss und die Experimente mit sinusförmig und dreieckig oszillierenden Gradienten bei verschiedenen Frequenzen. Die Chronaxie- und Rheobasewerte der Probanden, die sich durch eine niedrige Stimulationsschwelle auszeichneten, waren aus den Studien in Kap. 4.3 bekannt. Zusätzlich wurden die beiden Experimente mit oszillierenden Gradienten bei unterschiedlichen Frequenzen an 12 Probanden (23-29 Jahre, 8 weiblich, 4 männlich) durchgeführt, die beliebige Stimulationsschwellen hatten. Das Weiss-Experiment konnte an ihnen nicht durchgeführt werden, da dazu aufgrund der begrenzten Stärke der Gradienten des verwendeten MR-Tomographen eine niedrige Stimulationsschwelle des Probanden die Voraussetzung war.

Weitere Experimente, die die übrigen für eine Stimulation relevanten Parameter des Gradienten abdecken, wurden mit den Probanden mit ausgesucht niedriger Stimulationsschwelle durchgeführt. Die Anzahl der Oszillationen von sinusförmigen Gradienten mit Anstiegszeiten von 200 μs und 300 μs wurde von 4 bis 128 in Schritten von Zweierpotenzen verändert. Weiter wurde die Anzahl der An- und Abstiege (Halbwellen des Stromes) von sinusförmigen Gradienten mit Anstiegszeiten von 100 μs und 200 μs von 1 bis 5 variiert. Schließlich wurde der Einfluss der Dauer eines Plateaus zwischen zwei linearen

Rampen mit einer Anstiegszeit von 100 μs untersucht. Hierzu wurde das Plateau von 10 μs bis auf 1000 μs verlängert.

Die Simulationen der verschiedenen Stimulationsexperimente wurden stets mit dem GSF-Modell, wie in Gleichung (4.19) angegeben, berechnet. Die individuellen Chronaxie- und Rheobasewerte, die durch die Stimulationsexperimente nach Weiss von einem Probanden bestimmt wurden, waren die Grundlage, um die Stimulationsschwellen aller anderen Stimulationsexperimente, die mit diesem Probanden durchgeführt wurden, zu simulieren. Die gemittelten Chronaxie- und Rheobasewerte der Probanden lagen den Simulationen der über die Probanden gemittelten Stimulationsschwellen zugrunde. Dem GSF-Modell wurde zur Simulation des Stimulationspotentials dieselbe Gradientenschaltung vorgegeben, wie sie auch im Stimulationsexperiment am Magnetresonanztomographen geschaltet wurde. Die Abtastgenauigkeit der Gradientenschaltung für das digitale GSF-Modell war 10 μs . Die Stimulationsschwelle wurde mit dem GSF-Modell analog zu den Stimulationsexperimenten in der MRT ermittelt, nämlich durch schrittweise Erhöhung der Gradientenamplitude, bis das Maximum des errechneten Stimulationspotentials x größer als 1 war. Die Stimulationsschwelle ergab sich aus der Gradientenamplitude bei $x=1$, geteilt durch die Anstiegszeit des Gradienten (T/s).

4.4.4 Ergebnisse

4.4.4.1 Einzelpuls gegenüber rechteckigen und sinusförmigen Oszillationen

Die Gradientenschaltung für ein Stimulationsexperiment nach Weiss mit dem im Körper induzierten Strom und dem entsprechenden Stimulationspotential x , das durch das GSF-Modell ermittelt wurde, ist in Abb. 4.17 gezeigt. Nur die steile zentrale Rampe hat einen maßgebenden Einfluss auf das Stimulationspotential. Auch der Abfall des Stimulationspotentials nach der steilen Rampe während des Plateaus des Gradienten ist sichtbar. Dieser Abfall vermindert das Stimulationspotential für etwaige folgende Gradientenaktivitäten. An dieser Stelle soll an die Interpretation des Stimulationspotentials x als eine Ladung auf der Nervenmembran, die eine Stimulation auslösen kann, erinnert werden. Überschreitet die Ladung einen kritischen Wert ($I(t)=I_T$ bei $x=1$), kommt es zur Erregung des Nerven. Diese Analogie wird auch in den folgenden Abbildungen eindrücklich.

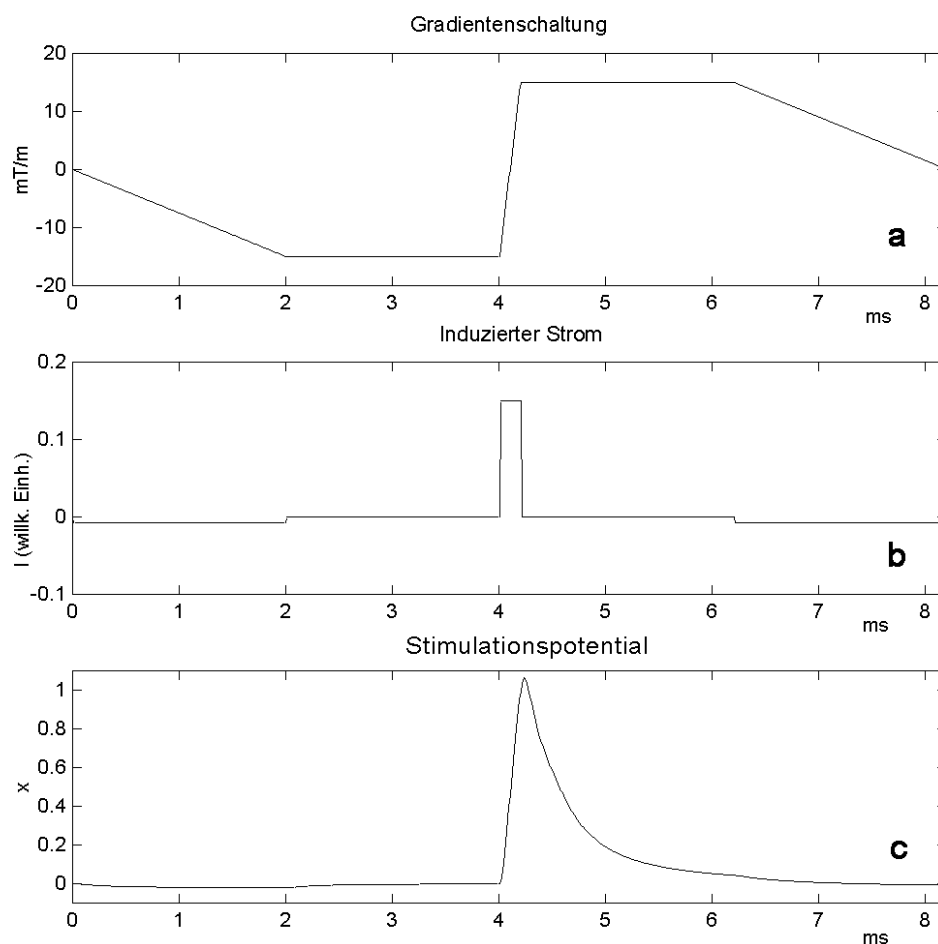


Abb. 4.17: **a:** Gradientenaktivität über der Zeit (ms) für eine Stimulation mit einer einzelnen linearen Rampe von 100 μ s. **b:** Im Körper induzierter Strom in willkürlichen Einheiten. **c:** Stimulationspotential x , berechnet durch das GSF-Modell. Bei $x > 1$ findet eine Stimulation statt. Man erkennt den starken Anstieg des Stimulationspotentials während des hohen konstanten Stromes und den langsamen Zerfall, wenn der Strom nicht mehr anliegt.

Abb. 4.18 zeigt 16 sinusförmige Oszillationen eines Gradienten mit einer Anstiegszeit von $300\ \mu\text{s}$ mit dem entsprechenden Stimulationspotential nach dem GSF-Modell. Trotz des starken Abbaus des Stimulationspotentials durch negative Ströme baut sich allmählich mit der Anzahl der Oszillationen ein relevantes Stimulationspotential auf. Abb. 4.19 zeigt das Äquivalent für lineare Anstiege des Gradienten.

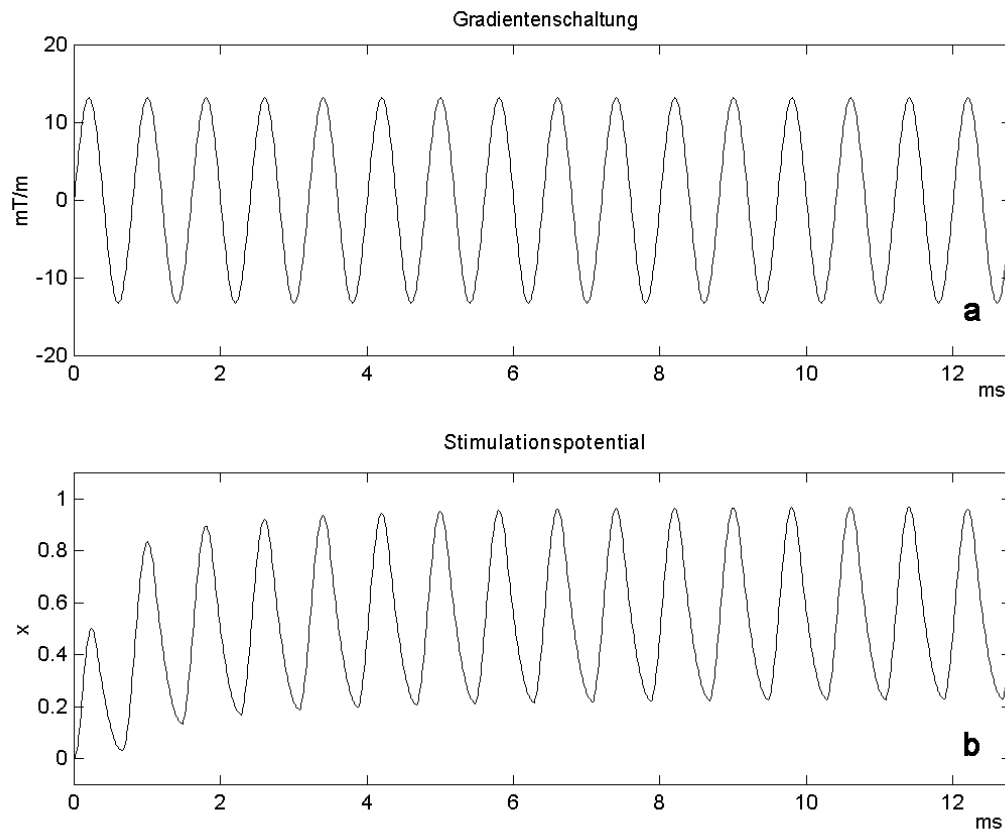


Abb. 4.18 a: Gradientenschaltung über der Zeit (ms) von 16 sinusförmigen Oszillationen mit einer Anstiegszeit von $300\ \mu\text{s}$. **b:** Stimulationspotential x , berechnet mit dem GSF-Modell. Spitzen des Stimulationspotentials bei jeder positiven Halbwelle treten auf, die mit der Anzahl der Oszillationen zunehmen.

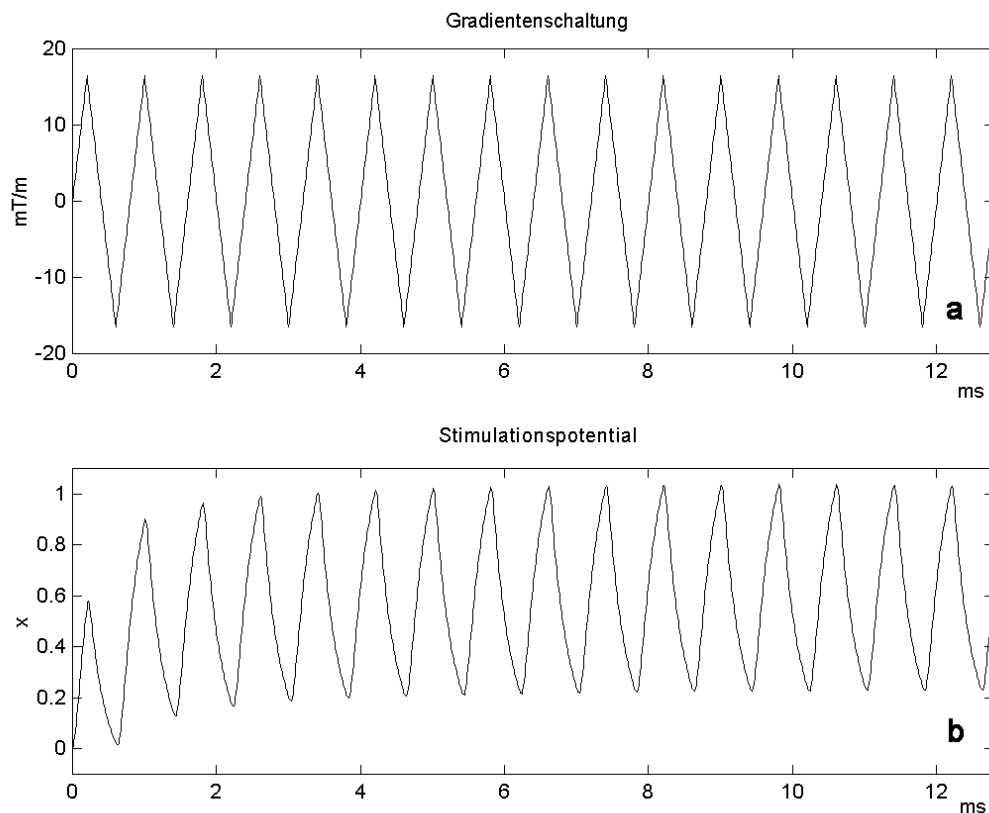


Abb. 4.19 a: Gradientenschaltung über der Zeit (ms) von 16 Oszillationen mit einer linearen Anstiegszeit von 300 μ s. **b:** Stimulationspotential x , berechnet mit dem GSF-Modell.

Die Ergebnisse der Stimulationsexperimente, gemittelt über alle Probanden für das Weiss-Experiment und für die Oszillationen mit sinusförmigen und linearen Rampen sind in Abb. 4.20 a gezeigt. Die durchgezogenen Linien verbinden die Stimulationsschwellen, die mit dem GSF-Modell berechnet wurden, dem die über die Probanden gemittelten Rheobase- und Chronaxiewerte zugrunde lagen. Das GSF-Modell reproduziert nicht nur die Stimulationsschwellen des Weiss-Experiments, sondern auch die Schwellen der oszillierenden Gradienten. Die unterschiedlichen Schwellen von linearen und sinusförmigen Oszillationen werden ebenfalls korrekt wiedergegeben. Dies zeigt, dass die Erweiterung des Weiss-Gesetzes für zeitabhängige Ströme korrekt ist. Auch die Abhängigkeit der Chronaxie und Rheobase vom Strom (Gl. 4.17) im GSF-Modell ist für die erfolgreiche Simulation dieser Experimente verantwortlich. Die durchschnittliche Abweichung der simulierten von den gemessenen Stimulationsschwellen war 5,0% für das Weiss-Experiment, 4,1% für die Oszillationen mit linearen Rampen und 2,8% für die sinusförmigen Oszillationen.

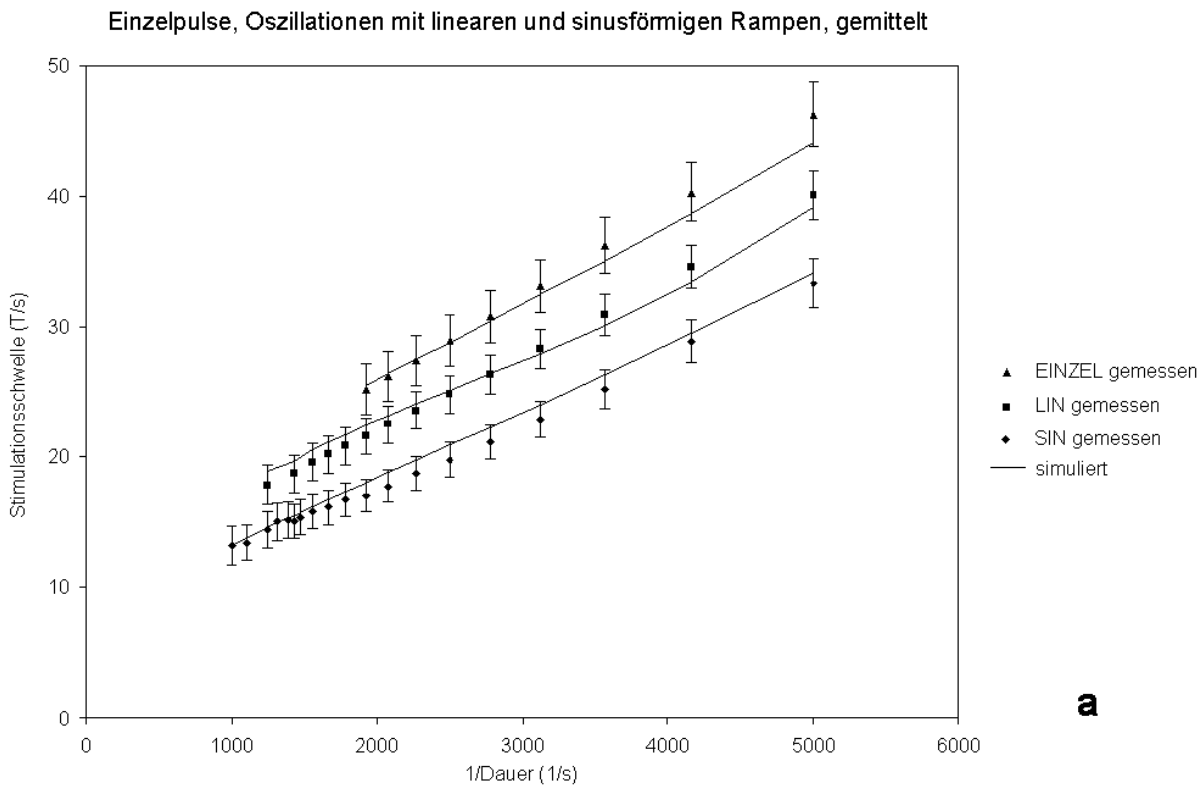


Abb. 4.20 a: Stimulationsschwellen gemittelt über alle Probanden, aufgetragen über der inversen Dauer des induzierten Stromes. SIN: 16 sinusförmige Oszillationen des Gradienten. LIN: 16 Oszillationen mit linearem Anstieg. EINZEL: Einzelne lineare Rampe des Gradienten. Durchgezogene Linien verbinden die Stimulationsschwellen, die mit dem GSF-Modell simuliert wurden. Dabei lag dem Modell die mittlere Chronaxie und Rheobase der Probanden zugrunde. Alle simulierten Stimulationsschwellen liegen in den Fehlerbereichen der gemessenen Werte.

Abb. 4.20 b zeigt die Stimulationsschwelle der selben Experimente für einen einzelnen Probanden und die Schwellen, die mit dem GSF-Modell simuliert wurden, das nun auf den individuellen Chronaxie- und Rheobasewerten des Probanden beruht. Auch für die anderen Probanden konnten die Stimulationsschwellen mit den individuellen Chronaxie- und Rheobasewerten reproduziert werden. Die durchschnittliche Abweichung der simulierten von den gemessenen Stimulationsschwellen für diesen Probanden war 5,2 % für das Weiss-Experiment, 3,7 % für die Oszillationen mit linearen Rampen und 4,8 % für die sinusförmigen Oszillationen.

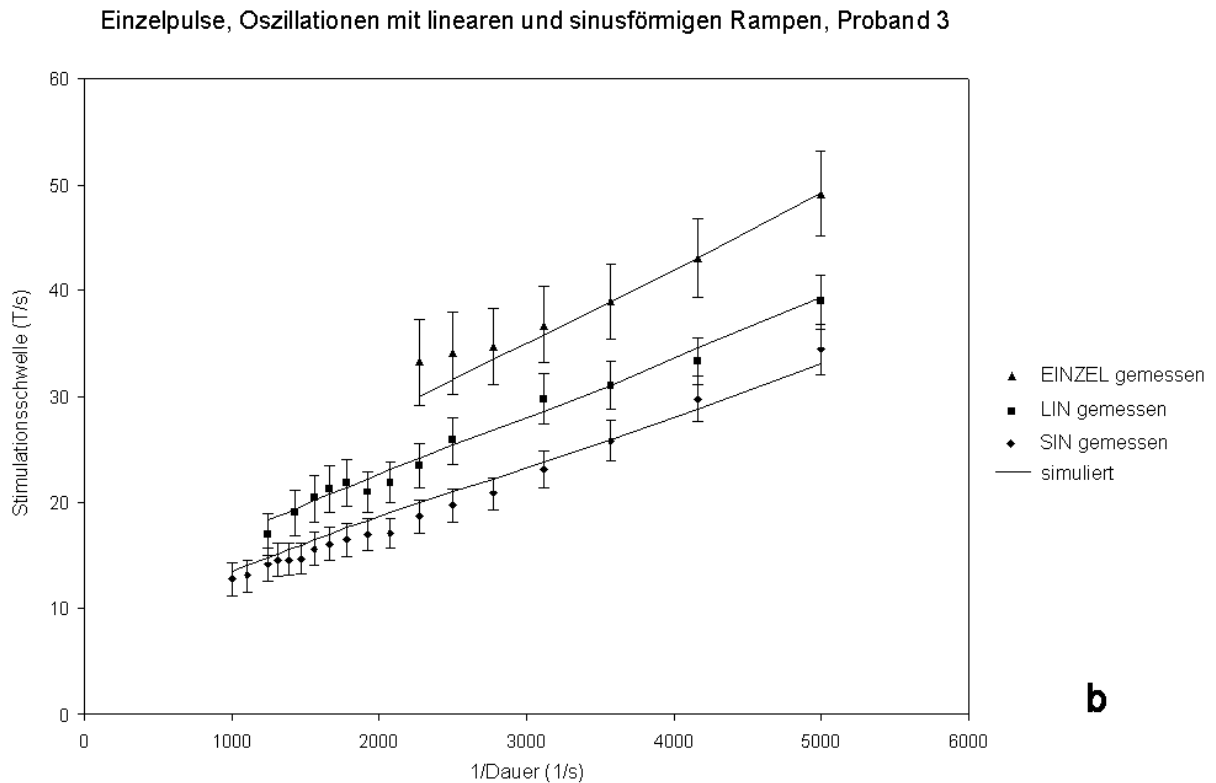


Abb. 4.20 b: Stimulationsschwellen eines einzelnen Probanden. SIN: 16 sinusförmige Oszillationen des Gradienten. LIN: 16 Oszillationen mit linearem Anstieg. EINZEL: Einzelne lineare Rampe des Gradienten. Durchgezogene Linien verbinden die Stimulationsschwellen die mit dem GSF-Modell simuliert wurden. Dabei lag dem Modell die Chronaxie und Rheobase des Probanden zugrunde. Alle simulierten Stimulationsschwellen liegen in den Fehlerbereichen der gemessenen Werte.

Die gemittelten Ergebnisse der Experimente mit oszillierenden Gradienten unterschiedlicher Frequenzen an den 12 Probanden mit durchschnittlichen Stimulationsschwellen konnten vom GSF-Modell mit einer Rheobase von 23,8 T/s und einer Chronaxie von 287 μ s simuliert werden. Die Chronaxie- und Rheobasewerte wurden durch Anpassung der simulierten an die gemessenen Stimulationsschwellen bestimmt. Die durchschnittliche Abweichung der simulierten von den gemessenen Stimulationsschwellen für diese Probanden war 6,6 % für die Oszillationen mit linearen Rampen und 7,1 % für die sinusförmigen Oszillationen.

4.4.4.2 Anzahl der Oszillationen

Auch die Ergebnisse der anderen Stimulationsexperimente, die weitere relevante Parameter der geschalteten Gradienten untersuchten, konnten erfolgreich mit dem GSF-Modell simuliert werden. Abb. 4.21 a zeigt die gemittelten Schwellen der Stimulationsexperimente mit unterschiedlicher Anzahl von Oszillationen bei zwei verschiedenen Frequenzen. Derselbe

exponentielle Abfall der Stimulationsschwellen mit der Anzahl der Oszillationen wurde beobachtet, wie er bereits in Experimenten von Budinger et al. beschrieben wurde [Bud92]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Unterscheidung der Rheobasen für unterschiedliche Polaritäten des Stromes das richtige Stimulationspotential auch bei unterschiedlicher Anzahl von Oszillationen liefert. Abb. 4.21 b zeigt die Stimulationsschwellen eines einzelnen Probanden im Vergleich zu dessen simulierten Werten.

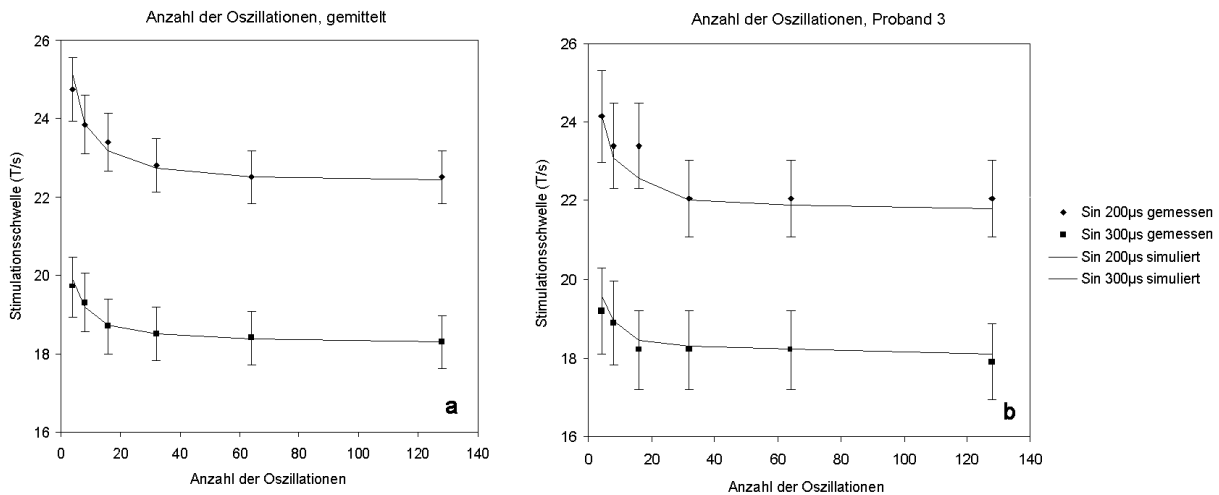


Abb. 4.21 a: Über alle Probanden gemittelte Stimulationsschwellen der Stimulationsexperimente mit verschiedenen Anzahlen von Oszillationen (4, 8, 16, 32, 64, 128). Die Experimente wurden mit einer Anstiegszeit von 200 μs und 300 μs durchgeführt. Durchgezogene Linien verbinden die Stimulationsschwellen, die mit dem GSF-Modell simuliert wurden, basierend auf der gemittelten Chronaxie und Rheobase der Probanden. **b:** Stimulationsschwellen eines einzelnen Probanden und die Simulation mit dem GSF-Modell, basierend auf der Chronaxie und Rheobase dieses Probanden.

4.4.4.3 Anzahl der Halbwellen

In der Literatur der Elektrostimulation wird beschrieben, dass die Stimulationsschwelle für gerade Anzahlen von Halbwellen des Stromes höher ist als für ungerade, da eine negative Halbwelle, die einer positiven folgt, die Ladung auf der Nervenmembran abbauen kann, bevor eine Stimulation stattfindet [Rei92I]. Der Effekt ist bei kurzen Anstiegszeiten stärker ausgeprägt. Dies wurde auch von Budinger et al. in Stimulationsexperimenten in der MRT beobachtet. Abb. 4.22 a zeigt die Ergebnisse des Stimulationsexperiments mit unterschiedlicher Anzahl von sinusförmigen Anstiegen des Gradienten, was einer unterschiedlichen Anzahl von Halbwellen des induzierten Stroms entspricht. Wie erwartet zeigen sich niedrigere Stimulationsschwellen bei ungeraden Anzahlen von Oszillationen. Dieser Effekt ist bei kürzeren Anstiegszeiten (100 μs) stärker ausgeprägt. Die simulierten Stimulationsschwellen sind wiederum konsistent mit Schwellen, die von den Probanden

berichtet wurden. Dies ist auf die Faltung mit der induktiven Zeitkonstante (Gl. 4.18) im Modell zurückzuführen. Abb. 4.22 b zeigt die experimentell ermittelten und die simulierten Werte für einen einzelnen Probanden.

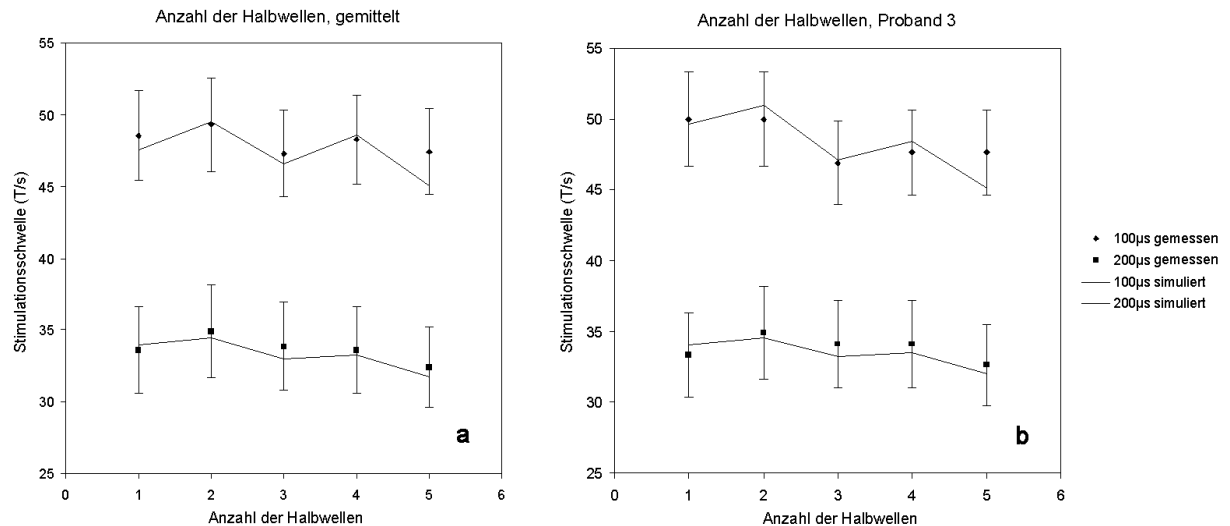


Abb. 4.22 a: Gemittelte Stimulationsschwellen bei unterschiedlicher Anzahl von sinusförmigen Halbwellen bei Anstiegszeiten von 100 µs und 200 µs. Durchgezogene Linien verbinden die Stimulationsschwellen, die mit dem GSF-Modell simuliert wurden, basierend auf der gemittelten Chronaxie und Rheobase der Probanden. **b:** Stimulationsschwellen eines einzelnen Probanden und die Simulation mit dem GSF-Modell, basierend auf der Chronaxie und Rheobase dieses Probanden.

4.4.4.4 Dauer eines Plateaus

Im letzten Stimulationsexperiment wurde der Einfluss eines Plateaus zwischen zwei linearen Rampen des Gradienten auf die Stimulationsschwelle untersucht. Ein Gradient mit und ohne Plateau ist in Abb. 5.4.7a und Abb. 5.4.7b dargestellt. Betrachtet man den im Körper induzierten Strom, entspricht ein Plateau des Gradienten einer Pause zwischen zwei Polaritäten des Stromes. Es wird erwartet, dass eine Pause nach einer positiven Halbwellen den Einfluss der folgenden negativen Halbwellen reduziert. Demnach sollte die Stimulationsschwelle bei einem langen Plateau des Gradienten reduziert sein. Dies ließ sich bei den Stimulationsexperimenten in der MRT beobachten und die Stimulationsschwellen konnten wiederum vom GSF-Modell reproduziert werden. Auch Abart et al. beobachteten eine Abnahme der Stimulationsschwelle für Plateaus von 0 bis 1000µs in einer sinusförmigen Oszillation des Gradienten [Aba97].

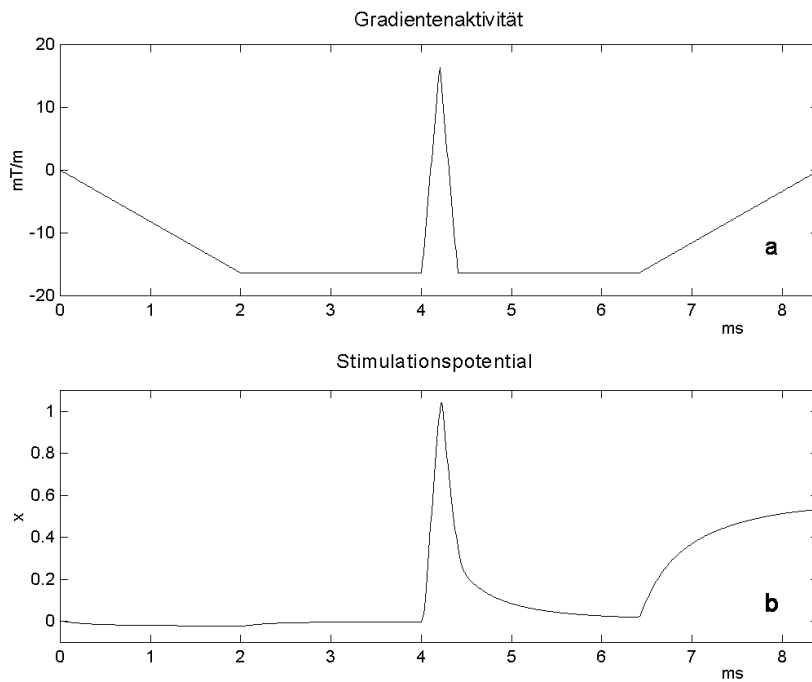


Abb. 4.23 a: Gradientenschaltung über der Zeit (ms) mit zwei linearen Rampen von 100 μ s Dauer. **b:** Das entsprechende Stimulationspotential x , berechnet mit dem GSF-Modell.

Abb. 4.23 zeigt die Gradientenschaltung mit zwei linearen Rampen und das entsprechende Stimulationspotential, ermittelt durch das GSF-Modell. Abb. 4.24 zeigt die Gradientenschaltung mit einem Plateau von 1000 μ s sowie das dazugehörige Stimulationspotential.

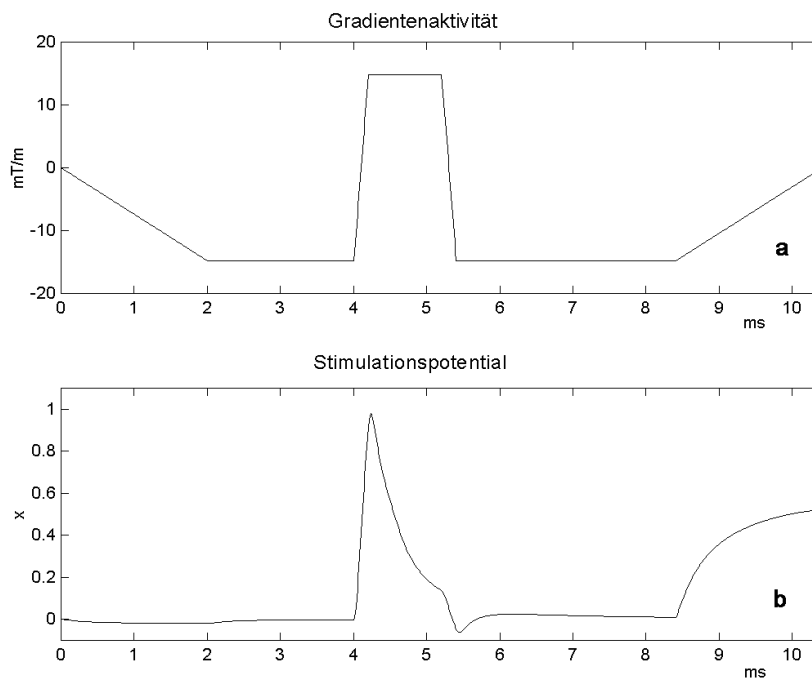


Abb. 4.24 a: Gradientenschaltung von Abb. 4.23 mit einem Plateau von 1000 μ s zwischen den linearen Rampen. **b:** Der Abfall des Stimulationspotentials x während des Plateaus des Gradienten ist erkennbar.

Im Gegensatz zu Abb. 4.23 zerfällt das Stimulationspotential während des Plateaus des Gradienten und wird anschließend durch die abfallende Rampe des Gradienten nochmals zusätzlich reduziert, in diesem Fall sogar zu negativen Werten. Ein negativer Wert des Stimulationspotentials erschwert eine Stimulation durch eine nachfolgende Gradientenschaltung.

Die Stimulationsschwelle in Abhängigkeit von der Dauer der Plateaus des Gradienten und die simulierten Schwellen gemittelt über die Probanden sind in Abb. 4.25 a abgebildet. Abb. 4.25 b zeigt die Schwellen und die Simulation für einen einzelnen Probanden. Dies zeigt, dass das Zusammenwirken des Zerfalls des Stimulationspotentials entsprechend der Weiss-Gleichung (Gl. 4.12) mit dem induktiven Zerfall (Gl. 4.18) im GSF-Modell korrekte Ergebnisse liefert.

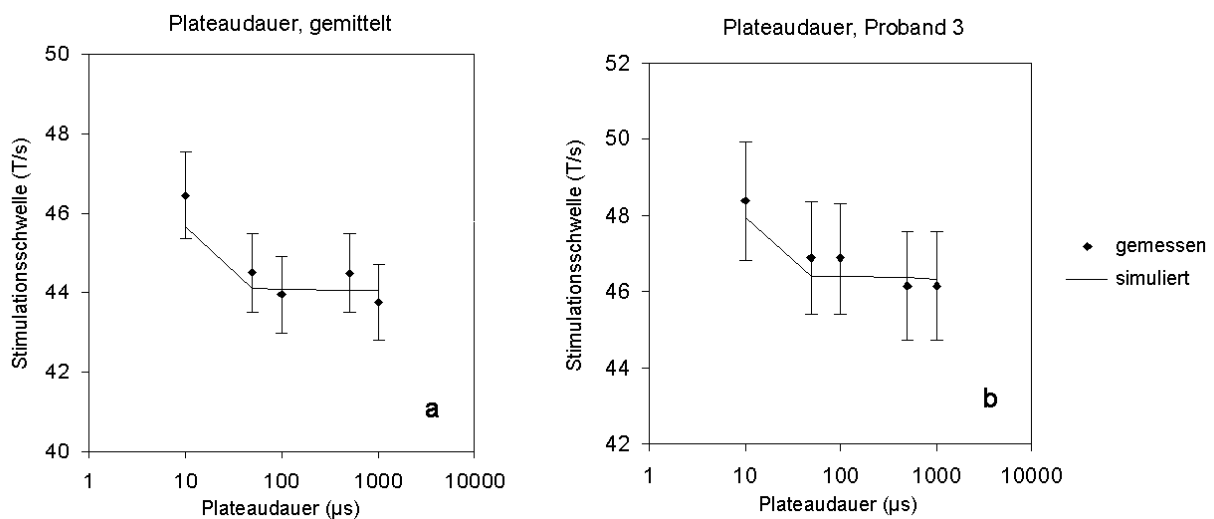


Abb. 4.25 a: Gemittelte Stimulationsschwellen in Abhängigkeit von der Dauer eines Plateaus zwischen zwei linearen Rampen des Gradienten. Durchgezogene Linien verbinden die Simulationen mit dem GSF-Modell, basierend auf der gemittelten Chronaxie und Rheobase der Probanden. **b:** Stimulationsschwellen eines einzelnen Probanden und die Simulationen mit dem GSF-Modell, basierend auf der Chronaxie und Rheobase dieses Probanden.

4.4.5 Diskussion und Ausblick

4.4.5.1 Vorhersage der Stimulation peripherer Nerven mit Hilfe des GSF-Modells

Ein zuverlässiges Rechenmodell konnte entwickelt werden, das die Stimulation jeder beliebigen Gradientenschaltung vorhersagen kann. Das Modell basiert auf den physiologischen Konstanten Chronaxie und Rheobase und kann deshalb an das Stimulationsverhalten einzelner Probanden angepasst werden. Die Ergebnisse von Stimulationsexperimenten in der MRT, die den Einfluss von verschiedenen Parametern der

Gradienten auf die Stimulationsschwelle untersuchten, die von der Elektrostimulation als relevant bekannt sind, konnten mit dem GSF-Modell stets erfolgreich simuliert werden.

Das GSF-Modell konnte auch eingesetzt werden, um die Stimulation von 12 Probanden zu simulieren, deren Chronaxie- und Rheobasewerte nicht bekannt waren. Die Ergebnisse der Experimente ließen sich mit angepassten Werten von Chronaxie und Rheobase reproduzieren. Die Abweichungen der Simulation vom Experiment bei einzelnen Probanden waren dadurch etwas höher, als bei Simulationen mit bekannten physiologischen Werten.

Unabhängig von den Stimulationsschwellen verschiedener Probanden lässt sich das GSF-Modell mit Standardwerten von Chronaxie und Rheobase auch einsetzen, um Stimulationswirkungen verschiedener Gradientenschaltungen untereinander zu vergleichen. Das Modell liefert dann stets das richtige Verhältnis der Stimulationspotentiale der unterschiedlichen Gradientenschaltungen.

Einzelne periphere Nerven werden bevorzugt mit einer bestimmten Polarität des Stromes stimuliert, deshalb geht in das GSF-Modell auch die Polarität des Stromes ein. Diese Differenzierung nach der Polarität im Modell ist grundlegend für eine korrekte Simulation der Stimulationswirkung von oszillierenden Strömen mit dem GSF-Modell. Das Ergebnis des GSF-Modells für eine Gradientenschaltung umgekehrter Polarität unterscheidet sich aber nur bei wenigen Oszillationen oder einzelnen Rampen der Gradienten vom Ergebnis für die ursprüngliche Gradientenschaltung. Um bei der Simulation der Stimulation mit dem GSF-Modell unabhängig von der Polarisierung des Gradienten zu werden, kann die Simulation zusätzlich für die invertierte Gradientenschaltung durchgeführt werden.

4.4.5.2 Abschätzung des Risikos der Erregung des Herzens durch geschaltete Gradienten in der MRT mit Hilfe des GSF-Modells

Stimulationen peripherer Nerven können während einer MR-Untersuchung für Patienten unangenehm sein, eine tatsächliche Gefährdung für den Patienten würde jedoch bei einer Erregung des Herzens durch schnelle Bildgebungssequenzen bestehen. Die neurophysiologischen Parameter Chronaxie und Rheobase sind auch für die Muskelfasern des Herzens bekannt. Reilly gibt das elektrische Feld der Rheobase für myelinisierte periphere Nerven mit einem Durchmesser von 20 μm mit 6,2 V/m an, die Chronaxie ist, wie bereits erwähnt, 270 μs [Rei92I]. Für die Muskelfasern des Herzens unterscheiden sich die Werte deutlich. Das elektrische Feld der Rheobase wird mit 60 V/m angegeben, die Chronaxie mit 2000 μs [Rei92I]. Aber auch die Polarisierungssensibilität unterscheidet sich, sie ist 1,8 für die Muskelfasern des Herzens im Vergleich zu 5,6 für periphere Nerven. Höhere Chronaxie-Rheobasewerte erhöhen generell die Stimulationsschwelle. Eine kleinere

Polarisationssensibilität bewirkt, dass eine negative Polarisation des Stromes mehr von der Ladung abbauen kann, die ein Strom von positiver Polarität vorher aufgebaut hat. Das hat zur Folge, dass der Unterschied der Stimulationsschwellen zwischen konstanten und oszillierenden Strömen für das Herz nicht so groß ist, wie für periphere Nerven. Im GSF Modell wurden die Parameter Chronaxie, Rheobase und Polarisationssensibilität für die Muskelfasern des Herzens eingesetzt. Bourland et al. haben in ihren Experimenten die Stimulationsschwelle von Hundeherzen in vivo mit magnetischer Stimulation untersucht [Bou99]. Mit einer Spule, die die Brust des Hundes umgab und mittels Entladung eines Kondensators zur Erzeugung des Strompulses ermittelten sie die Stimulationsschwellen der Herzen von 12 Hunden. Die Dauer des Strompulses war $530 \mu\text{s}$ und die maximale Änderung der magnetischen Flussdichte, die mit dem Pulsgenerator erreicht werden konnte, war 2750 T/s . Mit 5 von 12 Hunden konnte eine Stimulation mit einer Schwelle zwischen 2100 T/s und 2750 T/s erreicht werden. 7 der 12 Hunde hatten eine Stimulationsschwelle höher als 2750 T/s und konnten deshalb nicht stimuliert werden. Die Stimulationsschwelle des Herzens bei einer Pulsdauer von $530 \mu\text{s}$ wurde auch mit dem GSF-Modell mit den Chronaxie- und Rheobasewerten für das Herz simuliert. Die simulierte Schwelle ist 3010 T/s und demnach in guter Übereinstimmung mit den Experimenten von Bourland et al. [Bou99]. Dies zeigt, dass das GSF-Modell auch in der Lage ist, die Stimulationsschwellen von Herzmuskelfasern für geschaltete Magnetfelder vorherzusagen. Als weiteres Beispiel wurde die Stimulationsschwelle einer einzelnen linearen Rampe eines Gradienten von $100 \mu\text{s}$ Dauer simuliert. Sie beträgt 2340 T/s . Auch die Stimulationsschwelle von 128 Oszillationen eines Gradienten mit $200 \mu\text{s}$ Anstiegszeit, wie sie in der schnellen MR-Bildgebung (EPI) typisch sind, wurde abgeschätzt. Nach dem GSF-Modell ist mit dieser Gradientenschaltung eine Stimulation ab 630 T/s zu erwarten. All diese Stimulationsschwellen sind jedoch mindestens um einen Faktor 10 höher als die Änderungen der magnetischen Flussdichte, die zur Zeit mit modernen Ganzkörper-Gradientensystemen erreicht werden können (Tab. 4.2). Die Wahrscheinlichkeit der Erregung des Herzmuskels in der MRT kann deshalb selbst bei abgeschaltetem Stimulationsmonitor ausgeschlossen werden.

Im GSF-Modell wurden mehrere Ergebnisse aus der Elektrostimulation und Ergebnisse aus eigenen Studien vereint und somit lassen sich mit dem Modell alle relevanten Fragen bei der Beurteilung der Stimulationswirkung von schnellen Bildgebungssequenzen in der MRT beantworten. Durch die Komplexität des Modells ist eine genaue Wiedergabe der Physiologie der Stimulation peripherer Nerven und des Herzens möglich.

Eine praktische Umsetzung der Ergebnisse zur Vermeidung der Stimulation peripherer Nerven bei einer MR-Untersuchung ist mit einem kurzen Stimulationstest in der MRT vor der eigentlichen Untersuchung realisierbar. In diesem Test werden die Chronaxie- und Rheobasewerte des Patienten bestimmt. Der gesamte Test lässt sich in einer Zeit unter fünf

Minuten durchführen und der Patient erreicht dabei nur knapp die Stimulationsschwelle, das Vorgehen ist also für den Patienten nicht unangenehm. Dabei muss sich der Patient bereits in der selben Position im Magnetresonanztomographen befinden wie bei der anschließenden MR-Untersuchung. Dadurch sind alle die Stimulationsschwelle beeinflussenden geometrischen Faktoren wie die Körpermaße des Patienten und die Lokalisation der maximalen Gradientenamplitude bereits berücksichtigt. Das Stimulationsexperiment kann nach Kap. 4.3 mit einer Gradientenschaltung erfolgen, mit der sich jeder Patient schnell und zuverlässig stimulieren lässt, z.B. mit mehreren Oszillationen des Gradientenfeldes. Auf der Basis der nach Gleichung 4.9 ermittelten physiologischen Chronaxie- und Rheobasewerte lässt sich durch das GSF-Modell bei der anschließenden MR-Untersuchung des Patienten eine schnellstmögliche Bildgebung realisieren, bei der der Patient keine Stimulation erfährt. Eine optimale Ausnutzung der technischen Möglichkeiten zur schnellen Bildgebung wird so bei einem für den Patienten uneingeschränkten Komfort möglich.

Aber auch ohne vorhergehendes Stimulationsexperiment mit dem Patienten lässt sich bei einer MR-Untersuchung durch das GSF-Modell die Stimulationswirkung der Gradientenschaltungen der Bildgebungssequenzen, mit denen der Patient untersucht werden soll, mit hoher Genauigkeit abschätzen. Die Berechnung des Stimulationspotentials ließe sich vom Rechner des MR-Tomographen bereits beim Laden der Bildgebungssequenz anhand von Standardwerten von Chronaxie und Rheobase durchführen. Bei der Voraussage einer Stimulation könnte dann eine Warnung ausgegeben oder eine Empfehlung gegeben werden, welcher Parameter der Bildgebung verändert werden sollte, um optimale Bildqualität ohne Stimmulationsrisiko für den Patienten zu gewährleisten.

5. Zusammenfassung

Durch den Einsatz neuer MR-Bildgebungsverfahren und durch die Realisierung von störungsfreien elektrophysiologischen Ableitungen in der MRT konnten neue Methoden und Ergebnisse im Bereich der schnellen MR-Bildgebung erarbeitet werden.

Die Ergebnisse waren vor allem die Entwicklung von Methoden der digitalen Signalverarbeitung zur Entstörung von EEG-Ableitungen in der MRT, die praktische Umsetzung dieser Methoden in einer klinischen Studie zur nicht invasiven Lokalisation epileptischer Herde durch EEG-geführte funktionelle MR-Bildgebung, weiter der experimentelle Nachweis der Stimulation peripherer Nerven bei schnellen MR-Bildgebungsverfahren mittels EMG-Ableitung in der MRT und schließlich die Programmierung eines umfassenden Modells zur Abschätzung einer Stimulation peripherer Nerven und des Myokards während schneller MR-Bildgebung.

Bei medikamentös nicht einstellbarer fokaler Epilepsie verbleibt als einzige Therapieform eine Resektion des anfallauslösenden Cortexareals. Eine exakte Lokalisation des zu resezierenden Areals ist von entscheidender Bedeutung für den therapeutischen Erfolg. Das EEG ist der Goldstandard zur Diagnose von Epilepsien. Eine genaue dreidimensionale Lokalisation des Ursprungs epilepsietypischer Ereignisse ist mit nicht invasiven EEG-Ableitungen jedoch unmöglich. Mit der funktionellen Magnetresonanztomographie hingegen lassen sich aktive Cortexareale unübertroffen genau lokalisieren. Ziel der Arbeit war es, ein EEG in diagnostischer Qualität in der MRT abzuleiten, epilepsietypische Ereignisse im EEG zu detektieren, nach diesen Ereignissen die funktionelle MRT zu starten und somit Cortexareale mit epilepsietypischer Aktivität dreidimensional zu lokalisieren.

Das EEG ist für elektromagnetische Störungen extrem anfällig. In der Umgebung der MRT mit Hochmagnetfeldern, Radiofrequenzen und niederfrequenten Magnetfeldern war ein EEG bisher nicht auswertbar. In dieser Arbeit wurden verschiedene Störeinflüsse der MRT auf das EEG untersucht. EKG-synchrone minimale Bewegungen des Kopfes der Patienten im Hochmagnetfeld induzieren Signale im EEG, die eine Erkennung epilepsietypischer Ereignisse im EEG verhindern. Algorithmen wurden entwickelt, die Störungen im EEG durch eine Korrelation zum EKG ermitteln und dann vom EEG subtrahieren. Mit diesen Algorithmen ließ sich ein EEG in diagnostischer Qualität im Hochmagnetfeld des MR-Tomographen realisieren.

Während der Bildgebung ist das EEG durch elektromagnetische Induktion und durch Vibrationen bei den Schaltvorgängen der magnetischen Gradientenfelder gestört. Es konnte gezeigt werden, dass die im EEG induzierten Störfrequenzen aus diskreten harmonischen Frequenzen bestehen, die den Programmstrukturen der Bildgebungssequenzen entsprechen. Ein digitales Signalverarbeitungsverfahren wurde entwickelt, das die Fourier-Transformationen von gestörtem und ungestörtem EEG vergleicht, Störfrequenzen

automatisch erkennt und schließlich aus dem EEG entfernt. Eine kontinuierliche Korrelation funktioneller MR-Daten mit der elektrischen Aktivität des Cortex wurde mit diesem Verfahren erstmals möglich.

In einer Studie mit Patienten, die an fokaler Epilepsie leiden, wurde das EEG in der MRT abgeleitet und die entwickelten Algorithmen zur Entstörung des EEG wurden angewendet. Dabei wurde die funktionelle Bildgebung unmittelbar nach dem Auftreten epilepsietypischer interiktaler Spikes im EEG gestartet. Mehrere Datensätze wurden nach einem interiktalen Spike erfasst. Durch eine Korrelation der MR-Daten mit dem entstörten EEG konnten eindeutige MR-Datensätze einer statistischen funktionellen Auswertung zur Verfügung gestellt werden. Bei Patienten, die eine angemessene Zahl interiktaler Spikes während der Untersuchungszeit aufwiesen, ließ sich das interiktal aktive Cortexareal in hoher dreidimensionaler Auflösung darstellen. Die Signalintensitätsänderungen in den MR-Datensätzen durch den BOLD-Kontrast nach interiktalen Spikes betrug durchschnittlich 15 % und übertraf damit alle Signalintensitätsänderungen, die mit anderen funktionellen MR-Studien bei gleicher Feldstärke bisher erreicht werden konnten.

Dem Einsatz neuer schneller MR-Bildgebungsverfahren mit deren erweiterten diagnostischen Möglichkeiten stehen Stimulationen peripherer Nerven, ausgelöst durch schnelles Schalten magnetischer Gradientenfelder, entgegen. Schaltet man magnetische Gradientenfelder von großer Amplitude in sehr kurzer Zeit, werden dadurch Ströme im Körper des Patienten induziert, die wiederum periphere Nerven stimulieren können. Die Regulierungsbehörden mehrerer Länder, wie auch das Bundesamt für Strahlenschutz, reagierten auf diese Umstände und empfahlen Grenzwerte für geschaltete magnetische Gradientenfelder in der MRT. Schädigende Wirkungen der Stimulation peripherer Nerven waren nicht bekannt, es wurde jedoch eine mögliche Erregung des Myokard befürchtet.

In einer Projektarbeit für das Bundesamt für Strahlenschutz wurden mehrere Studien durchgeführt, um die Problematik der Stimulation peripherer Nerven durch schnell geschaltete magnetische Gradientenfelder in der MRT näher zu untersuchen. Die physiologischen Vorgänge bei der Stimulation peripherer Nerven durch geschaltete magnetische Felder wurden erläutert. Die Schwelle zur Erregung peripherer Nerven durch geschaltete magnetische Felder ist für motorische Nerven am geringsten. Wird ein motorischer Nerv erregt, führt dies zu einer Kontraktion des entsprechenden Muskels. In früheren Studien wurden Stimulationsschwellen durch das Befragen der Probanden bestimmt. Dabei wurde eine weite Streuung der Stimulationsschwellen unter den Probanden beobachtet und das subjektive Empfinden der Probanden als Ursache der weiten Streuung der Stimulationsschwellen konnte nicht ausgeschlossen werden. Mittels Elektromyographie (EMG) in der MRT konnte die Stimulation peripherer Nerven erstmals messtechnisch nachgewiesen werden. Durch einen Vergleich der Stimulationsschwellen, bestimmt durch die Aussagen der Probanden, mit den Stimulationsschwellen, die durch EMG-Ableitung bestimmt wurden, ließ sich zeigen, dass die Aussagen der Probanden gut mit dem EMG

übereinstimmen und dass die Streuung der Stimulationsschwellen auf unterschiedlichen konstitutionellen Parametern der Probanden beruhen muss.

Die Erregung peripherer Nerven mit elektrischen Strömen wurde in zahlreichen anderen Studien bereits ausführlich untersucht und ein breites Wissen ist in internationalen Veröffentlichungen zugänglich. Das Grundgesetz der Elektrostimulation, das Weiss-Gesetz, beschreibt die Stimulationswirkung eines Strompulses mit den neurophysiologischen Konstanten Rheobase und Chronaxie. Stimulationsexperimente wurden im Magnetresonanztomographen durchgeführt, mit denen sich die Werte von Chronaxie und Rheobase der einzelnen Probanden bestimmen ließen. Die Werte stimmen mit den Werten aus Studien der Elektrostimulation überein. Ein anderes Modell aus der Elektrostimulation, das SENN-Modell, beschreibt die Stimulation von oszillierenden Strömen in Abhängigkeit von deren Frequenz. In Stimulationsexperimenten konnte gezeigt werden, dass sich auch dieses Gesetz zur Beurteilung der Stimulationswirkung oszillierender magnetischer Felder in der MRT eignet. Ergebnisse aus der Elektrostimulation lassen sich also auf die Beschreibung der Stimulation peripherer Nerven durch magnetische Felder in der MRT übertragen.

Die Literatur der Elektrostimulation bietet jedoch kein umfassendes Modell an, das die Stimulation einer beliebigen Schaltung von magnetischen Feldern beschreiben kann. Auf den Kenntnissen der Elektrostimulation aufbauend wurde ein umfassendes Modell programmiert, das einer Verallgemeinerung des Weiss-Gesetzes von konstanten zu zeitlich veränderlichen Strömen entspricht und das die Stimulation einer beliebigen Gradientenschaltung vorhersagen soll. Dem Modell liegt zugrunde, dass Ströme, die durch geschaltete Magnetfelder induziert werden, eine Ladung auf der Nervenmembran aufbauen. Überschreitet diese Ladung einen bestimmten Wert, wird die Erregung des Nerven ausgelöst. Das Modell wurde in entsprechenden Algorithmen umgesetzt, die aus der Gradientenschaltung ein Stimulationspotential berechnen. In mehreren Stimulationsexperimenten, in denen verschiedene Parameter der Gradientenschaltungen variiert wurden, wurde das Modell getestet. Die Simulationen des Modells konnten stets die Ergebnisse der Experimente reproduzieren. Da in das Modell die neurophysiologischen Parameter Chronaxie und Rheobase eingehen, konnte das Modell darüber hinaus auch das Stimmulationsverhalten individueller Probanden vorhersagen. Eine optimale Ausnutzung der technischen Möglichkeiten zur schnellen MR-Bildgebung bei uneingeschränktem Komfort für den Patienten wird durch den Einsatz dieses sogenannten GSF-Modells möglich.

Die Parameter Chronaxie und Rheobase sind auch für das Myokard bekannt. Durch einen Austausch der Parameter für periphere Nerven mit den Parametern des Myokards im GSF-Modell konnten Stimulationsschwellen des Herzens reproduziert werden, wie sie von einer anderen Forschungsgruppe an Hunden experimentell bestimmt wurden. Mit dem GSF-Modell für das Herz ließ sich zeigen, dass selbst mit den zur Zeit leistungsfähigsten Gradientensystemen keine Gefahr der Erregung des Myokards besteht.

Aus der Kombination von zwei etablierten diagnostischen Verfahren, der schnellen MR-Bildgebung und der Aufzeichnung elektrophysiologischer Signale, und durch die Lösung der in der Kombination auftretenden methodischen Schwierigkeiten, ließen sich in den vorgestellten Studien aktuelle wissenschaftliche Ergebnisse im Bereich der Magnetresonanztomographie erarbeiten, die von klinischer und sicherheitstechnischer Relevanz sind.

6. Glossar und Abkürzungen

CBF	Cerebral blood flow, zerebraler Blutfluss
CBV	Cerebral blood volume, zerebrales Blutvolumen
FLASH	Fast low angle shot, Gradientenechosequenz mit einer Anregung mit kleinen Flipwinkeln
FOV	Field of view, Bildausschnitt
EPI	Echo-planar imaging, echo-planares Bildgebungsverfahren
EEG	Elektroenzephalogramm, Aufzeichnung elektrische Potentiale der Großhirnrinde
EKG	Elektrokardiographie, Aufzeichnung elektrischer Potentiale des Herzens
EMG	Elektromyographie, Aufzeichnung elektrischer Potentiale bei Muskelaktivität
FFT	Fast Fourier transform, schneller Algorithmus zur Fouriertransformation
GGW	Gleichgewicht
GSF	General stimulation forecast, Rechenmodell zur Vorhersage von Stimulationen in der MRT
GRE	Gradienten-Echo-Sequenz
MRT	Magnetresonanztomographie
fMRI	Functional magnetic resonance imaging, funktionelle Magnetresonanztomographie
PET	Positron emission tomography, Positronenemissionstomographie
Pixel	Datenpunkt eines MR-Schnittbildes
RF	Radio frequency, Larmorfrequenz, mit der die Kernspins angeregt werden
SI	Signalintensität
T	Tesla, Einheit der magnetischen Flussdichte
T1	Longitudinale Relaxationszeit oder Spin-Gitter-Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit oder Querrelaxationszeit
TR	Time of repetition, Zeit zwischen wiederholten Anregungen der Kernspins
TE	Time of echo, Echozeit, Zeit von der Anregung bis zum Echo des Kernresonanzsignals
SAR	Specific absorption rate, Maß für die während einer MR-Untersuchung im Körper absorbierte Hochfrequenz-Energie
S/R	Signal to noise ratio, Signal-zu-Rausch-Verhältnis
SI	Signalintensität
subdural	unter der Schädelkalotte (dura) gelegen
Voxel	Datenpunkt einer dreidimensionalen MR-Aufnahme, entspricht einem Pixel unter Berücksichtigung der Schichtdicke des Schnittbildes

7. Literaturverzeichnis

- Aba97 Abart J, Eberhardt K, Fischer H, Huk W, Richter E, Schmitt F, Storch T, Zeitler E. Peripheral nerve stimulation by time-varying magnetic fields. *J Comput Assist Tomo* 1997; 21: 532-538.
- Ach99 Achten E, Jackson GD, Cameron JA, Abbott DF, Stella DL, Fabinyi GC. Presurgical evaluation of the motor hand area with functional MR imaging in patients with tumors and dysplastic lesions. *Radiology* 1999; 210(2):529-538.
- All99 Allen PJ, Polizzi G, Krakow K, Fish DR, Lemieux L. Identification of EEG events in the MR scanner: The problem of pulse artifact and a method for its subtraction. *Neuroimage* 1999; 8: 229-239.
- All00 Allen PJ, Josephs O, Turner R. A method for removing artifact from continuous EEG recorded during functional MRI. *Neuroimage* 2000; 12: 230-239.
- Ban92 Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25:390-397.
- Ban93 Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993; 30: 161-173.
- Bar98 Barrington SF, Koutroumanidis M, Agathonikou A, et al. Clinical Value of "Ictal" FDG-Positron Emission Tomography and the Routine Use of Simultaneous Scalp EEG Studies in Patients with Intractable Partial Epilepsies. *Epilepsia* 1998; 39(7): 759-121.
- Ben99 Benson RR, FitzGerald DB, LeSueur LL, Kennedy DN, Kwong KK, Buchbinder BR, Davis TL, Weisskoff RM, Talavage TM, Logan WJ, Cosgrove GR, Belliveau JW, Rosen BR. Language dominance determined by whole brain functional MRI in patients with brain lesions. *Neurology* 1999; 52(4): 798-809.
- BfS98 Bundesamt für Strahlenschutz. Bekanntmachung der Empfehlung der Strahlenschutzkommission. *Bundesanzeiger* 1998; Nr. 11a, Jahrgang 50.
- Bla92 Blamire AM, Ogawa S, Ugurbil K et al. Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:11096-11073.
- Bou99 Bourland JD, Nyenhuis JA, Schaefer DJ. Physiologic effects of intense MR imaging gradient fields. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9(2): 363-77.
- Boy96 Boynton GM, Engel SA, Glover HG, Heeger DJ. Linear system analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci* 1996; 16:4207-4221.

- Bux97 Buxton RB, Frank LR. A model for the coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism during neural stimulation. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1997; 17:64-72.
- Bra86 Bracewell RN. *The fourier transform and its applications*. Singapore: McGraw-Hill Book Co; 1986.
- Bud79 Budinger TF. Thresholds for physiological effects due to RF and magnetic fields using NMR imaging. *IEEE Trans Nucl Sci* 1979; NS-26: 2821-25.
- Bud91 Budinger TF, Fischer H, Hentschel D, Reinfelder H-E, Schmitt F. Physiological effects of fast oscillating magnetic field gradients. *J Comput Assist Tomo* 1991; 15: 909- 914.
- Coh90 Cohen MS, Weisskoff RM, Rzedzian RR, Kantor HL. Sensory Stimulation by time-varying magnetic fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 409-414.
- Coo65 Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical, and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965; 18: 217-228.
- Cox96 Cox RW. Software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comp Biomed Res* 1996; 29: 162-173.
- Cox97 Cox RW, Hyde JS. Software tools for analysis and visualization of FMRI Data. *NMR in Biomed* 1997; 10: 171-178.
- Cox95 Cox RW, Jesmanowicz A, Hyde JS. Real-time functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1995; 33: 230-236.
- Cro97 Cross JH, Gordon I, Connelly A, Jackson GD, Johnson CL, Neville BG, Gadian DG. Interictal ⁹⁹Tc(m) HMPAO SPECT and ¹H MRS in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(3):338-45.
- Dal97 Dale RM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trial using fMRI. *Hum Brain Map* 1997; 5:329-340.
- Det95 Detre JA, Sirven JI, Alsop DC, O'Connor MJ, French JA. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995; 38: 618-624.
- Duy97 Duyn JH. Steady State Effects in Fast Gradient Echo Magnetic Resonance Imaging. *Magn Reson Med* 1997;37: 559-568.
- Coh97 Cohen MS. Parametric analysis of fMRI data using linear systems methods. *Neuroimage* 1997; 6: 93-103.
- Ehr97 Ehrhardt JC, Lin CS, Magnotta VA, Fisher DJ, Yuh WTC. Peripheral nerve stimulation in a whole-body echo-planar imaging system. *J Magn Reson Imag* 1997; 7: 405-409.

- Eic91 Eichmeier J. Medizinische Elektronik. 2. Auflage, Springer-Verlag, Berlin, 1991.
- Fab98 Faber SC: Stimulation peripherer Nerven durch zeitlich veränderliche Magnetfeldgradienten in der Magnetresonanztomographie. Radiologe 1998; 38:743-749.
- FDA88 US-Food and Drug Administration, Center for Devices and Radiological Health (FDA). Magnetic resonance diagnostic device; panel recommendation and report for MR reclassification. Fed. Reg. 1988; 53: 7575-7579 Rockville, MD 20857.
- Fel97 Felbinger J, Müri RM, Rösler KM, Jung B, Hess CW, Boesch C. B24 Misleading EEG recordings in the MR environment. Proc. ESMRMB, 14th annual meeting, Brussels, 1997, p. 108.
- Fel99 Felbinger J, Slotboom J, Kreis R, Jung B, Boesch C. Restoration of electrophysiological signals distorted by inductive effects of magnetic field gradients during MR sequences. Magn Reson Med 1999; 41(4): 715-721.
- Fre98 Frese G, Hebrank FX, Renz W, Storch T. Physikalische Parameter bei der Anwendung der MRT. Radiologe 1998; 38: 750-758.
- Ham97 Ham CLG, Engels JML, van de Wiel GT, Machielsen A. Peripheral nerve stimulation during MRI: effects of high gradient amplitudes and switching rates. J Magn Reson Imag 1997; 7: 933-937.
- Hil95 Hill RA, Chiappa KH, Huang-Hellinger F, Jerkins BG. EEG during MR imaging: Differentiation of movement artifact from paroxysmal cortical activity. Neurology 1995; 45: 1942-1943.
- Hof98 Hoffmann A. EEG-Ableitung im Kernspintomographen. Diplomarbeit im Lehrstuhl E 15 des Physik-Departments der Technischen Universität München, 1998.
- Hof00II Hoffmann A, Jäger L, Werhahn KJ, Jaschke M, Noachtar S, Reiser M. Electroencephalography during Functional Echo-Planar Imaging: Detection of Epileptic Spikes using post-processing methods. Magn Reson Med 2000; 44:791-798.
- Hof00I Hoffmann A, Faber SC, Werhahn KJ, Jäger L, Reiser M. Electromyography in MRI – First recordings of peripheral nerve activation caused by fast magnetic field gradients. Magn Reson Med 2000; 43: 534-539.
- Hom87 Homan RW, Herman J, Purdy P. Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. Electromyogr Clin Neurophysiol 1987; 66: 376-382. B37
- Hua95 Huang-Hellinger FR, Breiter CH, McCormack G, Cohen MS, Kwong KK, Sutton JP, Savoy RL, Weisskopf RM, Davis TL, Baker JR, Belliveau JW, Rosen BR. Simultaneous functional magnetic resonance imaging and electrophysiological recording. Human Brain Mapping 1995; 3: 13-23.

- IEC95 International Electrotechnical Commission. Medical electrical equipment. Part 2: Particular requirements for the safety of magnetic resonance equipment for medical diagnosis (Draft). IEC-Schriftstück 1995; 62B/240/DIS, Publication 62B/601-2-33/1 ed.
- Irn90 Irnich W. The fundamental law of electrostimulation and its applications to defibrillation. *PACE* 1990; 13: 1433-1447.
- Irn94 Irnich W. Electrostimulation by time-varying magnetic fields. *Magma* 1994; 2: 43-49.
- Irn95 Irnich W, Schmitt F. Magnetostimulation in MRI. *Magn Reson Med* 1995; 33: 619-623.
- IRP91 International Non-Ionizing Radiation Committee of the International Radiation Protection Association. Protection of the patient undergoing a magnetic resonance examination. *Health Phys.* 1991; 61: 923-928.
- Ive93 Ives JR, Warach S, Schmitt F, Edelman RR, Schomer DL. Monitoring the patient's EEG during echo planar MRI. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 87: 417-420.
- Ive95 Ives JR, Warach S, Patel MR, Schlaug G, Edelman RR, Schomer DL. Techniques for monitoring the EEG and triggering functional magnetic resonance imaging scans time-locked to the patient's focal or generalized epileptic discharges. *Epilepsia* 1995; 36: S95.
- Jac94 Jackson GD, Connelly A, Cross JH, Gordon I, Gadian DG. Functional magnetic resonance imaging of focal seizures. *Neurology* 1994; 44: 850-856.
- Jäg97I Jäger L, Günther E, Joppich M, Gauger J, Reiser M. Simultaneous fluoroscopic MRI and polysomnography in patients with obstructive sleep apnea. *Proc. ISMRM, 5th scientific meeting and exhibition, Vancouver, 1997, p. 768.*
- Jäg97II Jäger L, Joppich M, Gauger J, Reiser M. Simultaneous fast MRI and electro-oculography of eye movement. *Proc. ISMRM, 5th scientific meeting and exhibition, Vancouver, 1997, p. 763.*
- Jäg98 Jäger L, Hoffmann A, Joppich M, Reiser M. Simultaneous EEG Recording with MR data-acquisition. *Proc. ISMRM 1998, 6th Scientific Meeting, Sydney, Australia: 286.*
- Kan91 Kandel ER, Siegelbaum SA. Directly gated transmission at the nerve-muscle synapse. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principals of Neural Science*, Chapter 10: 135-152, Elsevier, Amsterdam, 1991
- Kel90 Keltner JR, Roos MS, Brakeman PR, Budinger TF. Magneto-hydrodynamics of blood flow. *Magn Res Med* 1990; 16: 139-149.

- Ken10 Kennelly AE, Alexanderson EFW. The physiological tolerance of alternating-current strengths up to 100.000 cycles per second. *Electrical World* 1910; 56L: 154-156.
- Kra97 Krakow K, Woerman FG, Symms MR, Allen PJ, Lemieux L, Barker GJ, Duncan JS, Fish DR. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with partial seizures. *Brain* 1999; 122: 1679-1688.
- Kri98 Krings T, Chiappa KH, Cuffin BN, Buchbinder BR, Cosgrove GR. Accuracy of Electroencephalographic Dipole Localization of Epileptiform Activities Associated with Focal Brain Lesions. *Ann Neurol* 1998; 44(10): 76-86.
- Kwo92 Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskopf RM, Poncelet PB, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, Cheng H-M, Brady TJ, Rosen BR. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activation during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:55675-5679.
- Laz00 Lazeyras F, Blanke O, Perring S. EEG-triggered functional MRI of interictal epileptiform activity in patients with pharmacoresistant epilepsy. *J Magn Reson Imag* 2000; 12: 177-185.
- Lee88 Lee BI, Schauwecker. Regional Cerebral Perfusion in PLEDs: A Case Report. *Epilepsia* 1988; 29(5): 607-611.
- Lem97 Lemieux L, Allen PhJ, Franconi F, Symms MR, Fish DR. Recording of EEG during fMRI Experiments: Patient Safety. *Magn Reson Med* 1997; 38: 943-952.
- Man93 Mansfield P, Harvey PR. Limits to neural stimulation in echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 1993; 29: 746-758.
- Men95 Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Ugurbil K. BOLD-based functional MRI at 4 tesla includes a capillary bed contribution: Echo-planar imaging correlated with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med* 1995; 33:453-459.
- Mey92 *Magnetstimulation des Nervensystems: Grundlagen und Ergebnisse der experimentellen und klinischen Anwendung.* Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 1992.
- Moo99 Moonen C, Bandettini PA. *Functional MRI (Medical Radiology).* Springer Verlag New York 1999.
- Mür98 Müri RM, Felbinger J, Rösler KM, Jung, Hess CW, Boesch C. Recording of electrical brain activity in a magnetic resonance environment: distorting effects of the static magnetic field. *Magn Reson Med* 1998; 39: 18-22.
- NHM92 National Health and Medical Research Council. Safety guidelines for magnetic resonance diagnostic facilities. Radiation Health Series; No. 34. Canberra: Australian Government Publishing Service 1992.

- Nor90 Norris DG, Huttchinson JMS. Concomitant magnetic field gradients and their effects on imaging at low magnetic field strength. *Magn Reson Imag* 1990; 8:33-37.
- Noa96 Noachtar S, Lüders HO, Bromfield EB. Surgical Therapy of Epilepsy. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C. *Neurological Disorders: Course and Treatment*. San Diego, California: Academic Press, Inc., 1996;183-191.
- NRP91 National Radiological Protection Board. Board statement on clinical magnetic resonance diagnostic procedures. *Documents of the NRPB* 1991; Vol. 2, No. 1, Chilton, Didcot, Oxon OX11 ORQ.
- Oga90 Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9868-9872.
- Oga92 Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellerman JM, Kim S-G, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic signal changes accompanying sensory+B14 stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 5951-5955.
- Pat99 Patel MR, Blum A, Pearlman JD. Echo-planar functional MR-imaging of epilepsy with concurrent EEG monitoring. *Am J Neuroradiol* 1999; 20:1916-1919.
- Pau36 Pauling L, Coryell CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxy+B83hemoglobin, and carbonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1936; 22:210-216.
- Pre88 Press WA, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. *Numerical recipes in C*. Cambridge: University Press; 1988, 994p.
- Rei85 Reilly JP, Freeman VT, Larkin WD. Sensory effects of transient electrical stimulation – Evaluation with a neuroelectric model. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985; BME-32, 12: 1001-1011.
- Rei92I Reilly JP. *Electrical Stimulation and Electropathology*. Cambridge: University Press; 1992. 504 p.
- Rei92II Reilly JP. Principles of nerve and heart excitation by time-varying magnetic fields. Biological effects and safety aspects of nuclear magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Annals of the NY Academy of Sciences* 1992; 649: 96-117.
- Rom98 Rombouts SARB, Barkof F, Hoogenraad FGC, Sprenger M, Scheltens P. Within-Subject Reproducibility of Visual Activation Patterns with Functional Magnetic Resonance Imaging Using Multislice Echo Planar Imaging. *Magn Reson Imaging* 1998; 16(2): 105-113.
- Ros98 Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Event-related functional MRI: Past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 773-780.

- Rot90 Roth BJ, Basser PJ. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans Biomed Eng* 1990; 37(6): 588-97.
- Row91 Rowe CC, Berkovic SF, Fracp MD, et al. Patterns of postictal cerebral blood flow in temporal lobe epilepsy: Qualative and quantitative analysis. *Neurology* 1991; 41: 1096-1103.
- Sav95 Savoy RL, Bandettini RA, O'Craven KM et al. Pushing the temporal resolution of fMRI: studies of very brief visual stimuli, onset variability and asynchrony, and stimulus correlated changes in noise. *Proc Soc Magn Reson 3rd Sci Meet Exhib* 1995; 2:450.
- Sch00 Schaefer DJ, Bourland JD, Nyenhuis JA. Review of patient safety in time-varying gradient fields. *JMRI* 2000; 12:20-29.
- Sch94 Schaefer DJ, Bourland JD, Nyenhuis JA, Foster, KS Wirth WF, Geddes LA, Riehl ME. Determination of gradient-induced, human peripheral nerve stimulation threshold for trapezoidal pulse trains. *Proc. SMR 1994; 2nd Scientific Meeting, San Francisco, USA: 101.*
- Sch95 Schaefer DJ, Bourland JD, Nyenhuis JA, Foster KS, Licato PE, Geddes LA: Effects of simultaneous combinations on human peripheral nerve stimulation thresholds. *Proc. SMR&ESMRMB 1995; 3rd Scientific Meeting, Nizza, Frankreich: 1220.*
- Sch98 Schmitt F, Stehling MK, Turner R. *Echo-planar imaging. Springer-Verlag Berlin* 1998.
- Sij99 Sijbers J, Michiels I, Verhoye M, van Audekerke J, van der Linden A, van Dyck D. Restoration of MR-induced artifacts in simultaneously recorded MR/EEG data. *Magnetic Resonance Imaging* 1999; 17(9): 1383-1391.
- Sme95 von Smekal A, Seelos KC, Kuper CR, Reiser M. Patient monitoring and safety during MRI examinations. *Eur Radiol* 1995; 5: 302-305.
- Thu82 Thulborn KR, Waterton JC, Matthews PM, Radda GK. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochem Biophys Acta* 1982; 714:265-270.
- War96 Warach S, Ives JR, Schlaug G, Patel MR, Darby DG, Thangaraj V, Edelman RR, Schomer DL. EEG-triggered echo-planar functional MRI in epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 89-93.
- Weh93 Wehrli FM, Haacke EM. Principles of MR imaging. In: Potchen EJ. *Magnetic Resonance Angiography. Mosby Jear Book Inc. 1992.*
- Wei01 Weiss G. Sur la possibilité de rendre comparables entre eux les appareils servant a l'excitation électrique. *Arch Ital Biol* 1901; 35: 413-446.

- Wei68 Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968; 37: 149-159.
- Wei99 Weisskopf RM. Echo planar imaging. MR course. ISMRM, 26th May 1999, 7th scientific meeting, Philadelphia, USA.
- Whi68 Whitmore RL, *Rheology of the circulation*, Pergamon Press, Oxford, 1968.
- Win99 Winkler P, Herzog C, Henkel A, Arnold S, Werhahn KJ, Yousry TA, Uttner I, Ilmberger J, Tatsch K, Weis S, Bartenstein P, Noachtar S. Nicht-invasives Protokoll für die epilepsiechirurgische Behandlung fokaler Epilepsien. *Nervenarzt* 1999; 70: 1088-1093.

Lebenslauf

- 10.06.72 Geboren in Augsburg
- 30.06.91 Allgemeine Hochschulreife am humanistischen Gymnasium bei St. Stephan in Augsburg
- 01.07.91 – 30.09.92 Grundwehrdienst mit Sanitäterausbildung in Regensburg
- 01.11.92 Beginn des Studiums der Physik (Diplom) an der TU München
- 16.03.95 – 31.11.95 Wissenschaftliche studentische Hilfskraft am Institut für Experimentelle Chirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. Blümel †) des Klinikums rechts der Isar der technischen Universität München
- 01.02.97 – 31.01.98 Diplomarbeit in der Schwarzer GmbH, Messgeräte für die Medizin, München
- 29.01.98 Studienabschluss: Diplom-Physiker (Univ.)
- 01.03.98 – 30.04.01 Wissenschaftlicher Angestellter im Institut für Klinische Radiologie (Direktor: Prof. Dr. med. M. Reiser) des Klinikums Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München zum Erwerb des Doktorgrads der Humanbiologie
- seit 01.05.01 Leiter des Geschäftsbereichs Neurologie der Schwarzer GmbH, Messgeräte für die Medizin, München