

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. H. Beckmann

Bedeutung von Elektrodenzahl und anderer Parameter
bei dreidimensionaler Quellenlokalisierung (LORETA)
in ereigniskorrelierten Potenzialen

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius – Maximilians – Universität Würzburg

vorgelegt von
Florian Metzger
aus Kitzingen

Würzburg, November 2004

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. A. Fallgatter
Korreferent: Prof. Dr. med. A. Warnke
Dekan: Prof. Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2005

Der Promovend ist Arzt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Bildgebende Verfahren	3
2.2	Der (laterale) präfrontale Kortex	4
2.3	Der anteriore cinguläre Kortex	5
2.4	EEG und EKP	7
2.5	Der Continuous Performance Test	8
2.6	LORETA	10
2.7	Fragestellung	11
3	Methoden	12
3.1	Probanden	12
3.2	Continuous Performance Test	12
3.3	Elektrophysiologie	13
3.4	Vorverarbeitung	13
3.5	Analyse mit LORETA	15
3.5.1	Elektrodenanordnungen	16
3.5.2	Betrachtung der P 100	19
3.5.3	Betrachtung der P 300	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Vergleich hinsichtlich der Selektion der Elektroden	22
4.1.1	t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche	22
4.1.2	Korrelationsberechnung	26
4.1.3	Vergleich der Nogo-Bedingung in den verschiedenen Anordnungen	26
4.2	Vergleich hinsichtlich der Mittelung der Elektroden	30
4.2.1	t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche	30
4.2.2	Korrelationsberechnung	32
4.2.3	Vergleich der Nogo-Bedingung in den verschiedenen Anordnungen	33
4.3	Vergleich aller Berechnungen mit 21 Elektroden	33
4.3.1	t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche	33
4.3.2	Korrelationsberechnung	34
4.3.3	Vergleich der Nogo-Bedingung in den verschiedenen Anordnungen	34
4.4	Vergleich der Berechnungen mit Gruppenpeak und individuellem Peak	35
4.4.1	t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche	35
4.4.2	Korrelationsberechnungen	36
4.4.3	t-Tests der Nogo-Vergleiche	37

5	Diskussion	38
5.1	Variation der Elektrodenzahlen	38
5.2	Variation der Regularisierungsparameter	39
5.3	Peakberechnung der GFP	41
5.4	Vergleich mit anderen EEG-Studien	42
5.5	Vergleich mit fMRI	43
5.6	Probleme in der Vergleichbarkeit	45
6	Zusammenfassung	47
7	Bildanhang	49
8	Literaturverzeichnis	59

1 Einleitung

Seit dem Altertum interessierten sich die Menschen dafür, von welchem Ort im Körper unser Verhalten gesteuert wird. Viele Spekulationen über die Abläufe in Körper und Gehirn erbrachten keinen echten Fortschritt. Nachdem man sich auf das Gehirn als Ort kognitiver Prozesse, Verarbeitung von Sinneseindrücken und Verhaltenssteuerung geeinigt hatte, versuchte man dort genauer einzelne Funktionen räumlich zuzuordnen. Die Möglichkeiten der vergangenen Jahrhunderte zur Lösung solcher Fragen waren jedoch sehr begrenzt. Während man sich im Laufe der Zeit den Lokalisationen der Verarbeitung verschiedener Sinneseindrücke und der Motorik annäherte, blieb die Verhaltenssteuerung lange ohne entsprechenden Bereich im Gehirn.

Mitte des 19. Jahrhunderts ereignete sich der spektakuläre Unfall des Arbeiters Phineas Gage, bei dem sich ein Eisenstab quer durch den Kopf und mitten durch das Frontalhirn bohrte. Nach einem kurzen Krankenhausaufenthalt wurde der Patient ohne augenscheinliche Beeinträchtigungen entlassen, weder Sinnesfunktionen, noch motorische oder kognitive Fähigkeiten waren gestört. Ein langfristiger Schaden blieb diesem Mann dennoch - sein Verhalten hatte sich geändert: Aus einem freundlichen Menschen war eine unkontrollierte, aggressive und vulgäre Person geworden (Poeck, 2001). Zwei Schlussfolgerungen zog man damals aus diesem Unglücksfall: Einerseits ist es möglich, durch die Zerstörung bestimmter Strukturen im Gehirn und den daraus resultierenden Ausfällen Kausalzusammenhänge zu postulieren. Auf der anderen Seite scheint das Frontalhirn an Verhaltenssteuerung, wie z.B. der Hemmung unerwünschter Handlungen (hier in diesem Fall obszöner und beleidigender Äußerungen) beteiligt zu sein.

In der heutigen Zeit wird Ähnliches in Experimenten simuliert, indem gezielt Hirnterritorien an Tieren geschädigt und die Auswirkungen beobachtet werden. Für die Inhibition von Bewegungen konnte so die Notwendigkeit intakter frontaler Areale an Affen gezeigt werden (Iversen et al., 1970). Die Frage nach der Ausführung und Hemmung bzw. der Kontrolle von Bewegungen ist ein wesentlicher Teil menschlichen Verhaltens, bei dem mehrere Bereiche des Gehirns aktiv sind. Um solche Aktivitäten nicht nur an Tieren erforschen zu können, mussten Verfahren entwickelt werden, die

diese physiologischen Hirnfunktionen am Menschen auf nicht invasiver und nicht lädierender Basis untersuchen. Seit Anfang des 20. Jahrhunderts gibt es das Elektroenzephalogramm (EEG) als eine Untersuchungsmethode, die durch Ableitung kleiner elektrischer Potenziale an der Kopfoberfläche Rückschlüsse auf Vorgänge, meist pathologischer Art (klassisch: Epilepsie), im Gehirn ziehen kann. Bei physiologischen Prozessen ist eine Folgerung aus dem EEG weitaus schwieriger, da man dazu gezielte Tests braucht, um die gewünschten Verhaltensreaktionen auszulösen, und die resultierenden EEG-Kurven in verschiedenen Schritten weiter bearbeiten muss. Aus den Ergebnissen einer EEG-Untersuchung ist es so möglich, umschriebene, bei bestimmten Aktionen aktive Areale zu berechnen (Quellenlokalisierung). So fand man, dass während der Inhibition einer motorischen Handlung Areale aktiviert sind, die im Vergleich zu denen, die an der Exekution beteiligt sind, anterior liegen (Fallgatter et al., 1997). Dieses mehr anterior gelegene Areal wurde später als der anteriore cinguläre Kortex identifiziert (Fallgatter et al., 2002). Die Vorgehensweise und Ergebnisse der elektrophysiologischen Quellenlokalisierung sind aber noch umstritten, da keine Standards für Parameter, wie z.B. für die zu verwendende Elektrodenzahl, definiert sind.

Seit Ende des 20. Jahrhunderts gibt es durch die Weiterentwicklung der Kernspintomographie eine Methode, die nicht nur statisch-anatomische Schnittbilder des Gehirns (die für die Untersuchung prozeduraler Vorgänge ohne Nutzen sind), sondern auch - basierend auf dem zerebralen Blutfluss - funktionelle Aufnahmen berechnen kann. Diese Art der Bildgebung und Erforschung physiologischer Hirnfunktionen erzielte in den letzten Jahren große Fortschritte bezüglich der Auflösung und der Zuordnung einzelner Hirnregionen und wird durch viele publizierte Studien zur Zeit intensiv diskutiert.

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Bildgebende Verfahren

Primär bildgebende Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanz-Tomographie (functional magnetic resonance imaging, fMRI) und Positronenemissionstomographie (PET) haben gegenüber anatomischen Studien den Vorteil, aktivierte Areale im menschlichen Gehirn in vivo darstellen zu können. Sie haben eine hervorragende räumliche Auflösung, die sich für die Erforschung der Zuordnung bestimmter kognitiver Funktionen zu anatomischen Strukturen im Gehirn sehr gut eignet.

PET beruht auf der Messung des zerebralen Blutflusses durch mit Isotopen markierte Wasser- oder Zuckermoleküle. Um die physiologische Inhibitionsfunktion zu simulieren, müssen während der Datenaufnahme Verhaltens- bzw. Aufmerksamkeitstests durchgeführt werden, die mit unterschiedlichen Methoden die Ausübung oder die Hemmung einer Bewegung auslösen. Den Reiz für die Ausführung der Bewegung nennt man Go-Bedingung, den für die Hemmung Nogo-Bedingung. Bilder, die während solcher Tests mit PET aufgenommen wurden, zeigen v.a. rechtsfrontal aktivierte Bereiche (Buchsbaum et al., 1990, Kawashima et al., 1996).

Die meisten Studien im bildgebenden Bereich sind heute fMRI-Studien. Anfangs war für die Erzeugung eines Datensatzes (Scan) so viel Zeit nötig, dass keine getrennte Aufnahme einzelner Antworten auf Go- und Nogo-Bedingungen möglich war (Häger et al., 1998). Um trotzdem Aussagen über Hirnaktivierungen für jede der beiden Bedingungen machen zu können, wurden blockweise unterschiedliche Tests durchgeführt. Dazu wurden Parameter wie die Dauer einer Stimulusdarbietung und der darauffolgenden Zeitspanne oder das Wahrscheinlichkeitsverhältnis von Go- zu Nogo-Bedingungen variiert oder alternative Go-Bedingungen eingeführt (Rubia et al., 2001). Trotzdem kann man durch die fehlende eindeutige Zuordnung zu der Go- oder der Nogo-Bedingung und dem fehlenden zeitlichen Korrelat nur Annäherungen an den physiologischen Zustand berechnen, die aber deswegen nicht unumstritten und bezüglich ihrer Aussagekraft nur bedingt weiterentwickelbar sind (Liddle et al., 2001).

Zusätzlich kann man die Auswirkungen der Variation der Parameter nicht eindeutig nachweisen. Insgesamt führte diese Methode nur zu einem recht unvollkommenem Modell der Wirklichkeit. Im Zuge des technischen Fortschritts konnte die Dauer eines Scans soweit verkürzt werden, dass die Daten abgestimmt auf einzelne Stimuli aufgenommen werden können und somit ereigniskorreliert sind (event-related fMRI, ER-fMRI; Garavan et al., 1999, Carter et al., 2000, Casey et al., 2002). Damit nähern sich fMRI-Bilder und -Ergebnisse den physiologischen Abläufen stärker an.

2.2 Der (laterale) präfrontale Kortex

fMRI-Studien zur Untersuchung der Inhibition von motorischen Reaktionen ergaben nach den entsprechenden Tests übereinstimmend, dass mehrere Hirnareale aktiviert waren und dass die Mehrheit von ihnen im Frontalhirn lag (Häger et al., 1998, Konishi et al., 1999, Garavan et al., 1999, Carter et al., 2000, Rubia et al., 2001, Liddle et al., 2001, Van Veen et al. 2001, Durston et al., 2002).

Der anteriore cinguläre Kortex (ACC) war in den meisten Studien in die Inhibitionsreaktion integriert (Carter et al., 1998, 2000, Häger et al., 1998, Liddle et al., 2001, Rubia et al., 2001, Durston et al., 2002). Zusätzlich fanden sich in vielen Untersuchungen Anteile der Gyri frontales mitaktiviert, hier besonders der inferiore, wobei einige Autoren die rechte (Häger et al., 1998, Konishi et al., 1999, Garavan et al., 1999), andere die linke (Rubia et al., 2001) und manche beide Seiten (Carter et al., 2000, Liddle et al., 2001, Durston et al., 2002) betont sehen (Brodmann-Areale 44 und auch 45, 46 und 10). Van Veen et al. (2001) und Durston et al. (2002) geben noch superior gelegene Areale, d.h. den mittleren und superioren Gyrus frontalis beidseits, mit an, während Garavan et al. (1999) zusätzlich nur den rechten mittleren frontalen Gyrus aktiviert sieht.

Zur Beschreibung von Bereichen im Frontalhirn benutzen viele Autoren den Begriff „präfrontaler Kortex“, der aber nicht genau definiert ist. Benninghoff (1995) bezeichnet ihn als umgangssprachlich und sieht darin den gesamten Lobus frontalis außer den motorischen und prämotorischen Arealen, andere meinen damit nur Bereiche der Gyri frontales inferior et medius. Besonders bezeichnet werden der dorsolaterale und ventrolaterale präfrontale Kortex, die an der konvexen Außenseite der Gyri frontales

inferior et medius liegen (BA 6, 8, 9). Dort werden hohe Aktivierungen während der Inhibitionsbedingungen postuliert (siehe oben, bzw. genauer: ventrolateral: Liddle et al., 2001, Durston et al., 2002; dorsolateral: Casey et al., 1997, Garavan et al., 1999, Rubia et al., 2001, Liddle et al., 2001).

Da - von funktioneller Seite betrachtet - im dorsolateralen präfrontalen Kortex auch das Arbeitsgedächtnis lokalisiert wird, werden Zusammenhänge zwischen diesem und Inhibition vermutet, z.T. soweit, dass beide nicht nur als Leistungen desselben Areals gesehen werden, sondern sogar als derselbe Prozess (Casey et al., 1997). Dagegen geht Rubia et al. (2001) davon aus, dass ein Kortex-Teil (linker inferiorer frontaler Kortex) auf Inhibition spezialisiert sein könnte und andere präfrontale Areale (dorsolateraler und medialer präfrontaler Kortex) eine mehr übergeordnet-integrative („metamotorische“) Kontrollfunktion haben.

Nachdem unter Aufmerksamkeitstests neben den an der Konvexität des Frontalhirnes gelegenen auch einige andere Bereiche in aktiviertem Zustand gefunden wurden, lag die Annahme nahe, dass ein umfassendes Netzwerk von Aufmerksamkeitsprozessen existiert (Posner et al., 1994). In dieses System der Antwortkontrolle bzw. Inhibition ist - wie oben schon erwähnt - auch der anteriore cinguläre Kortex maßgeblich eingebunden.

2.3 Der anteriore cinguläre Kortex

Der anteriore cinguläre Kortex, der an der medialen Oberfläche der Hemisphären liegt, nimmt in topographischer und zytoarchitektonischer Hinsicht eine Zwischenstellung zwischen Allo- und Iso-Kortex ein, hat vielfältige Verbindungen zu anderen Hirnarealen (darunter befinden sich der motorische und prämotorische Kortex, die Basalganglien, der Colliculus superior, das Kleinhirn und andere) und zählt zum limbischen System (Benninghoff, 1995).

Während der ACC EEG-Studien zu Folge (Fallgatter et al. 2002) nur während der Inhibition aktiv ist, sehen fMRI-Untersucher den ACC nicht nur nach Nogo-Reizen, sondern auch nach Go-Reizen aktiviert. Daraus kann man eine eher generelle Funktion in dem System der Aufmerksamkeitskontrolle ableiten, die zwar notwendig, aber nicht spezifisch für Inhibition ist (Rubia et al., 2001). Zwei Theorien über die Bedeutung des

ACC innerhalb dieses Netzwerkes stellt Carter et al. (2000) gegenüber: Zum einen könnte der ACC eine strategische Funktion haben, d.h. er ist an Aufmerksamkeitsprozessen und an der Auswahl von Aktionen beteiligt. Zum anderen wäre es möglich, dass der ACC mit einer bewertenden Funktion („evaluative function“) assoziiert ist. Damit ist eine Kontrolle gemeint, die Fehler kurz nach dem Entstehen entdeckt und korrigiert. Elektrophysiologisch lassen sich charakteristische Potenziale während eines solchen Prozesses messen, die „error-related negativity“ (ERN) genannt werden. Damit verbunden ist die Bedeutung des ACC in Situationen, die entweder Kontrollfunktion oder Konfliktmanagement erfordern: Der ACC ist nach van Veen et al. (2002) verstärkt in Kontrollsituationen aktiv, die durch intermittierende Konflikte definiert sind (d.h. nicht ständig auftretende Konflikte lösen eine stärkere Kontrolle aus als regelmäßige oder fehlende Konflikte, die Kontrollfunktion ist dem Konfliktmanagement übergeordnet). Posner et al. (1994) postuliert zwei voneinander abgrenzbare Systeme für Aufmerksamkeit: Das posteriore, bestehend aus superioren parietalen Kortexarealen, Pulvinar und superioren Colliculi, ist primär für Stimulusauswahl und Stimuluswechsel verantwortlich, während das anteriore System, das sich aus ACC und Basalganglien zusammensetzt, eine mehr ausführende und kontrollierende Funktion hat.

Zusätzlich zu Gebieten im Frontalhirn finden sich in jeder fMRI-Studie andere aktivierte Bereiche wie inferiore parietale Areale (Garavan et al., 1999, Carter et al., 2000, van Veen et al., 2001, Rubia et al., 2001, Liddle et al., 2001), der posteriore cinguläre (Durstun et al., 2002) und okzipitale Kortex (Garavan et al., 1999). Diese sind nach Meinung der jeweiligen Autoren in das System der Antwortkontrolle integriert.

In diesem Zusammenhang wird ein Nachteil der bildgebenden Verfahren deutlich: Die vielen aktivierten Bereiche müssen nicht zwingend in einer engen Beziehung stehen, da durch die geringe zeitliche Auflösung nur Aussagen darüber getroffen werden können, dass diese Areale nach einem Stimulus aktiviert wurden, aber nicht zu welchem genauen Zeitpunkt bzw. in welcher Reihenfolge. Die schlechte zeitliche Auflösung, die im Sekundenbereich liegt, ist nicht nur ein Problem der Technik, sondern auch der Methode der Bilderzeugung. fMRI und PET benutzen zur Bestimmung der Hirnaktivierung den zerebralen Blutfluss, der wie alle metabolischen Vorgänge auf die

neuronale Aktivität erst mit einer Verzögerung von einigen Sekunden reagiert. Außerdem muss bei diesen Verfahren immer gewährleistet sein, dass die neuronale Funktion und nur diese in metabolische Veränderungen umgesetzt wird (Konishi et al., 1999, Fallgatter et al., 2002). Um Probleme mit der zeitlichen Auflösung zu vermeiden, bieten sich Untersuchungen mit dem EEG an.

2.4 EEG und EKP

Im EEG korrelieren die von der Kopfoberfläche über Elektroden abgeleiteten elektrischen Potenziale mit der neuronalen Funktion, die im Gegensatz zu fMRI oder PET dabei direkt gemessen werden können. Aufgrund der exklusiven Fähigkeit einer Nervenzelle zur Depolarisation werden bei der Ableitung elektrischer Potenziale nur eine neuronale Aktivierung gemessen, die Aufzeichnung metabolischer Vorgänge gewährleistet diese Eindeutigkeit nicht. Die Frequenz der Registrierung der einzelnen Potenziale ist weit höher und liegt im dreistelligen Hertzbereich. Durch die bis zu einer Millisekunde genaue Auflösung ist das EEG gerade für die Aufnahme zeitlich schnell wechselnder Prozesse gut geeignet. Dagegen ist die räumliche Darstellung wesentlich schwieriger und umstrittener als bei der anderen genannten Methoden (Fallgatter et al., 2002).

Potenziale, die durch Aufmerksamkeitstests (siehe oben) erzeugt werden, nennt man ereigniskorrelierte Potenziale (EKP, oder im englischen Sprachgebrauch event-related potentials, ERP). Sie sind definiert als durch geistig-seelische Vorgänge ausgelöste Änderungen der elektrischen Hirnaktivität (Altenmüller, 1996). Im Vergleich zum Hintergrundrauschen ist die Amplitude dieser EKPs aber so gering, dass nur durch Mittelung vieler getriggert gemessener Einzelpotenziale eine aussagekräftige EEG-Kurve möglich ist. Gemäß ihres zeitlichen Verlaufs lassen sich die gemittelten EEG-Kurven in Abschnitte segmentieren, die nach dem Potenzialvorzeichen und der seit dem Stimulus vergangenen Zeit bezeichnet werden (z.B. heißt eine negative Welle nach 200 ms N200 oder abgekürzt auch N2). Ein für die Auslösung ereigniskorrelierter Potenziale gut geeigneter Test, der auch die oben angesprochenen Go- und Nogo-Bedingungen enthält, ist der Continuous Performance Test, der auch in dieser Untersuchung verwendet wurde.

2.5 Der Continuous Performance Test

Dieser Test wurde ursprünglich zur Messung von Aufmerksamkeitsstörungen bei Hirntraumatisierten entwickelt (Rosvold, 1956). Probanden sollen auf einen bestimmten dargebotenen Buchstaben („X“) so schnell wie möglich eine Taste drücken - dies entspricht der Go-Bedingung, während auf andere Buchstaben keine Reaktion erfolgen soll - Nogo-Bedingung. Den beiden Bedingungen geht jeweils ein bestimmter Buchstabe („O“) voraus. Zwischenzeitlich erscheinen bedeutungslose Buchstaben (siehe auch 3.2). Der Continuous Performance Test (CPT) ist auch für die Untersuchung pathologischer Aufmerksamkeitsprozesse geeignet. Nach Verwendung zur Stimulation bei anderen Verfahren (z.B. bei der Nahinfrarot-Spektroskopie) wurde der CPT auch mit EEG-Ableitungen kombiniert (Fallgatter et al., 1997).

Bei der Betrachtung der während der Durchführung eines CPT aufgenommenen und gemittelten Potenziale fallen bestimmte Zeitsegmente auf. Im Bereich um 100 ms nach Stimulus ist eine positive Welle erkennbar, die in der Go- und der Nogo-Bedingung vorhanden ist. (Strik et al., 1998). Das Maximum dieser P100-Welle liegt unter den okzipitalen Elektroden und entspricht dem visuell evozierten Potenzial im okzipitalen Kortex.

Nach Nogo-Reizen tritt eine negative Welle mit einer Latenz von 200 ms auf (N200), die aber im Vergleich zu anderen Paradigmen ebenfalls nur bei Reizung der visuellen Sinnesmodalität vorhanden ist. Die eventuell mit Inhibition assoziierte N200 hat ihr Maximum im frontalen Bereich (Fallgatter et al., 1999; Bokura et al., 2001). Nach etwa 300 ms tritt eine Welle mit wesentlichen Unterschieden zwischen der Go- und der Nogo-Bedingung auf, die P300-Welle. In mehreren Untersuchungen ließ sich das Maximum der P300-Welle in der Go-Bedingung eher unter parietalen Elektroden lokalisieren, während unter Nogo-Bedingungen das Maximum weiter frontal lag. Diese Verlagerung nach frontal nach Nogo-Reizen wird als Nogo-Anteriorisierung (NGA) bezeichnet (Fallgatter, 1997). Die NGA erwies sich als individuell stabil, reliabel hinsichtlich nach kurzer oder langer Zeit wiederholten Tests und ebenso robust wie das klassische auditive P300-Oddball-Paradigma. (Fallgatter et al., 1997, 1999, 2001, 2002b). Alter und Geschlecht haben keinen Einfluss auf die Stabilität der NGA. Außer der frontaleren Lokalisation hat die Nogo-P300 im Vergleich zur Go-P300 eine längere Latenz. (Fallgatter et al., 1997, Kiefer et al. 1998, Bokura et al., 2002). Aufgrund dieser

stabilen Nogo-Anteriorisierung wurde der Unterschied zwischen Go und Nogo für einen Unterschied im Ort der Verarbeitung gehalten, d.h. im Vergleich zu einem Go-Reiz seien nach einem Nogo-Reiz frontalere Areale aktiviert (Fallgatter et al., 1997). Dagegen erklärte Kopp et al. (1996) die Nogo-Anteriorisierung damit, dass nach einem Nogo-Reiz die negativen Potenziale des motorischen Kortex bei der Bewegungsausführung fehlten und damit die NGA ein Überlagerungsphänomen sei. Da der Nogo-Anteriorisierung die P300-Welle zu Grunde liegt und damit schon 300 ms bis zum Beginn der Inhibition vergangen sind, sei nach Falkenstein et al. (1999) die Zeitspanne zu groß, als dass die P300 mit Inhibition assoziiert sein könnte, besonders im Hinblick darauf, dass die Latenz der motorischen Antwort in der Go-Bedingung auch in diesem Zeitbereich liegt.

Durch die Entwicklung von Methoden zur dreidimensionalen Quellenlokalisierung wie LORETA (siehe unten) konnten aus EEG-Daten einzelnen Arealen zugeordnete Ergebnisse dargestellt werden. Bei dem Vergleich von Nogo- zu Go-ERPs, der bisher nur eine relative Anteriorisierung ergab, konnte nun eine signifikante Mehraktivierung im anterioren cingulären Kortex lokalisiert werden (Brodmann-Areale 24 und 32, Fallgatter et al., 2002). In der Studie von Kiefer et al. (1998) wurden nach nicht bildgebender Quellenlokalisierung (spatio-temporales multiples Dipol-Modell) zusätzlich zum anterioren Cingulum Bereiche in prämotorischen Arealen auf der linken Seite gefunden. Im Gegensatz dazu beschreibt Bokura et al. (2001) den orbitofrontalen Kortex links als Areal der stärksten Vergleichsaktivierung.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten eventuell auf den verschiedenen Methoden und Anwendungen der Quellenlokalisierung beruhen. Ohne den Versuch eine Quellenlokalisierung zu unternehmen, wären Untersuchungen mit dem EEG aber nicht so aussagekräftig und anschaulich. Ein Vergleich zwischen einzelnen Untersuchungen untereinander und mit anderen Verfahren (z.B. fMRI) wäre schwierig bzw. unmöglich. Erst die Darstellung der EEG-Ergebnisse in Form von Schnittbildern erlaubt die direkte Gegenüberstellung zu den Ergebnissen der fMRI-Untersuchungen, die auch meist in Schnittbilder umgerechnet werden, und visualisiert die ansonsten nur in Zahlen vorliegenden Daten der anderen EEG-Untersuchungen.

2.6 LORETA

Aus digital aufgenommenen und aufsummierten Potenzialen lassen sich zweidimensionale Karten der Kopfoberfläche errechnen, die den einzelnen Potenzialen gemäß Aktivierungen darstellen können. Da jedes Oberflächenpotenzial prinzipiell der Summe der einzelnen darunterliegenden neuronalen Aktivitäten entspricht, ist die Zuordnung zu bestimmten Hirnstrukturen nicht möglich. Jedoch lassen sich tendenzielle Lokalisationen (z.B. die Nogo-Anteriorisierung) ablesen und statistisch absichern (ANOVA).

LORETA (Low resolution electromagnetic tomography) dagegen ist eine mathematische Methode, mit der aus ereigniskorrelierten EEG-Daten genauere Zuordnungen zu einzelnen Hirnregionen abgeleitet werden können. Die aktivierten Quellen werden mit LORETA aufgrund der gemessenen (und summierten) Spannungen der Einzelelektroden zu einem bestimmten Zeitpunkt berechnet. Die nicht festgelegte Anzahl an Quellen unterscheidet LORETA von anderen Quellenlokalisationen. Von den einzelnen Volumeneinheiten (2394 sog. „voxels“), in die der zerebrale Kortex eingeteilt wird, sollen benachbarte Voxel eine möglichst ähnliche Aktivität besitzen, was dem physiologischen Zustand nicht widerspricht, aber eine Näherung darstellt. Die Methode geht davon aus, dass das Potenzial eines Voxels die Summe der Vektoren darstellt, die durch die Lage der einzelnen Quellen (von aktivierten Arealen) und der Elektroden definiert ist. (Pascual-Marqui et al., 1994).

Die fehlende Eindeutigkeit der Rückrechnung von zweidimensionalen Oberflächen-Daten in einen dreidimensionalen Raum, die schon 1853 Helmholtz bekannt war, hat zur Folge, dass es viele unterschiedliche potenzielle Lösungen gibt. Dieses inverse Problem ist mathematisch nicht lösbar und kann nur durch Näherungslösungen berechnet werden (Pascual-Marqui et al., 2002). Seit einer Überarbeitung (1999) sind LORETA-Ergebnisse mit den Talairach-Tournoux-Koordinaten (MNI 305) verknüpft, so dass die ermittelten Hirnregionen in ein Referenzgehirn mit Koordinatensystem eingefügt werden. Dadurch wird die Aussagekraft und Vergleichbarkeit mit anderen Methoden wesentlich erhöht.

2.7 Fragestellung

Betrachtet man die Ergebnisse der genannten Studien, so kann man zwar die Tendenz erkennen, dass bei der Inhibition von Bewegungen frontale Bereiche aktiviert werden. Allerdings bleibt sowohl die Frage nach der Lateralisierung als auch die genaue Zuordnung zu einer Hirnstruktur angesichts zum Teil sehr konträrer Ergebnisse offen. Zum einen bestehen zwischen den fMRI-Studien und den EEG-Studien verschiedene Meinungen hinsichtlich der Bedeutung der ACC-Aktivierung. Andererseits gibt es auch innerhalb der elektrophysiologischen Studien keine Einigung bezüglich der genannten Fragen. Auffallende Unterschiede zwischen den einzelnen Studienanordnungen sind neben den vielen Variationen der Testbedingungen die Anzahl der Elektroden. Während Fallgatter 21 Kanäle benutzt, bevorzugen Kiefer 65 und Bokura 129 Kanäle. Außerdem gibt es bislang für ereigniskorrelierte Potenziale und Quellenlokalisationen wie LORETA keinen Standard für die Anzahl und die Lokalisation der Elektroden (innerhalb des 10-20-Systems, siehe unten). Ebenso wenig gibt es Untersuchungen zu Variationsmöglichkeiten innerhalb der Vorverarbeitung der EEG-Daten (Peakberechnungen) und LORETA-Software (Regularisationsparameter), die deshalb auch keinem Konsens unterliegen. Aus diesen ungeklärten Fakten entstehen die Leitfragen dieser Untersuchung:

1. Lassen sich bei unterschiedlicher Elektrodenzahl bzw. -anordnung identische Ergebnisse erzielen?
2. Welchen Einfluss haben die methodischen Alternativen in der Vorverarbeitung und in LORETA?
3. Können bei diesen Varianten die Ergebnisse der bisherigen EEG- oder fMRI-Studien nachvollzogen werden?

3 Methoden

3.1 Probanden

Es wurden 20 gesunde, medikamentenfreie Studenten im Alter von 21 bis 27 Jahren, Durchschnittsalter 24,3 \pm 1,2 Jahre, untersucht. Die zehn weiblichen und zehn männlichen Probanden hatten weder psychiatrische noch neurologische Vorerkrankungen und waren Rechtshänder. Die Untersuchungen fanden an Vormittagen im Zeitraum von März bis Oktober 2002 im Labor für Klinische Neurophysiologie der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg, Leiter Priv.-Doz. Dr. Fallgatter, statt.

3.2 Continuous Performance Test

Bei dem Continuous Performance Test (CPT) handelt es sich um einen modifizierten ursprünglich zur Aufmerksamkeitsprüfung entwickelten Test. In ca. zwölf Minuten werden nacheinander 400 Buchstaben auf einem Computerbildschirm gezeigt. Wenn nach einem „O“ (Warnreiz, „primer“) ein „X“ erscheint, handelt es sich um eine Go-Bedingung, die der Proband mit einem möglichst schnellen Drücken eines Knopfes (die Taste einer Computermaus) mit dem Zeigefinger der rechten Hand beantworten soll. Folgt auf das „O“ kein „X“, so ist das eine Nogo-Bedingung, bei der der Proband nicht drücken soll, wie auch bei allen übrigen Buchstaben (Distraktoren). Innerhalb des Tests kommen 40 Go-Bedingungen und 40 Nogo-Bedingungen vor, der Rest sind bedeutungslose Buchstabenfolgen.

Die Buchstaben, die sich zwischen vertikalen Fixierungsstrichen auf dem Bildschirm befinden, sind ungefähr 12 mm hoch und 11 mm breit und erscheinen 200 ms lang in der Mitte des Bildschirms. Danach folgt eine 1650 ms lange Pause. Die Probanden saßen während der Testdurchführung entspannt in einem bequemen Stuhl ungefähr 1,2 m vom Computerbildschirm entfernt. Der Untersuchungsraum war leicht abgedunkelt.

3.3 Elektrophysiologie

Während der Durchführung des Continuous Performance Tests wurde über 67 Elektroden ein EEG aufgenommen. Nach Entfettung und Aufräuhung der Kopfhaut (EVERY abrasive skin cleaning paste) wurden die Elektroden mit Hilfe einer selbstklebenden und selbstleitenden Paste (EC2-Electrode Cream) nach dem international 10-20-System befestigt (siehe Abbildung 9). Die Daten wurden in einer Frequenz von 250 Hz aufgenommen (Easy 2, Big Version 2.21, Neuroscience Technology Research Ltd.). Verwendet wurden auf Grund der Menge besonders kleine Elektroden (Silver EEG Cup Electrode, 10 mm Durchmesser, Nicolet Biomedical), der Widerstand lag bei allen Elektroden unter 10 kOhm. Zusätzlich zu den Spannungen an den Elektroden wurden Marker aufgenommen, wodurch sich die Spannungsverläufe den verschiedenen Reizen des CPT zuordnen lassen (Distraktor, Primer, X (ohne vorangegangenes O), Go, Nogo und Mausclick).

3.4 Vorverarbeitung

Zur Vorverarbeitung wurde das Programm Brain Vision Analyzer (Version 1.030002) verwendet. Zuerst wurden die fortlaufenden Daten mit einem Hochpass vom 0,1 Hz und einem Tiefpass von 30 Hz gefiltert und an Hand der mitaufgenommenen Marker in Zeitabschnitte von 200 ms vor bis 500 ms nach dem visuellen Reiz zerlegt (Epochen). Die Daten in Form von 700 ms langen Epochen wurden auf Artefakte überprüft. Alle Epochen, die eine absolute Spannung von 98 μ V oder darüber oder einen Spannungssprung von mindestens 98 μ V innerhalb zweier zeitlich aufeinanderfolgender Einzelpotenziale an einer Elektrode (Frame) aufwiesen, wurden ausgeschlossen. Für die einzelnen Bedingungen des CPT ergaben sich unterschiedlich viele verbleibende artefaktfreie Epochen: Von den ursprünglich 40 je Bedingung getesteten Epochen blieben zwischen 24 und 40, durchschnittlich 37,6 \pm 3,8, in der Go-Bedingung und zwischen 19 und 38, durchschnittlich 30,5 \pm 6,6, in der Nogo-Bedingung. Da alle Versuchspersonen mindestens 19 Epochen je Bedingung hatten, konnten die Daten aller zwanzig Probanden weiter verwendet werden.

Im nächsten Schritt wurden die Daten auf den Durchschnitt aller Elektroden bezogen (Average reference). Daran schloss sich die Mittelung der einzelnen Epochen zu einer

individuellen Epoche pro Bedingung an, sowie auch zu einer Gruppenepoche je Bedingung: Somit entstanden aus den durch verschiedene Marker identifizierbaren Go- und Nogo-Epochen jeweils eine gemittelte, individuelle Go- und eine ebensolche Nogo-Epoche pro Proband und eine Go- und eine Nogo-Epoche, die durch Zusammenfassung aller Versuchspersonen ermittelt wurde.

Mit Hilfe von epeak, einem Computerprogramm zur Berechnung der Global Field Power (GFP) und von Latenzen, wurde dann anhand der vorverarbeiteten Daten im P300-Zeitfenster (276 bis 436 ms nach Stimulus, d.h. Frame 119 bis 159) die individuelle GFP jedes Probanden für jede Bedingung bestimmt (nach Lehmann und Skrandies, 1980). Die GFP ist ein Maß für die neuronale Gesamtaktivierung. Da für die späteren LORETA-Berechnungen auch in der Anzahl reduzierte Elektrodenanordnungen benutzt wurden, wurde diese Berechnung für jede Anordnung (siehe unten) getrennt durchgeführt.

Dabei fiel im Vergleich aller jeweils korrespondierenden GFP-Berechnungen auf, dass eine der zwanzig Versuchsperson keine Nogo-Anteriorisierung zeigt. Diese wurde dann von allen weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

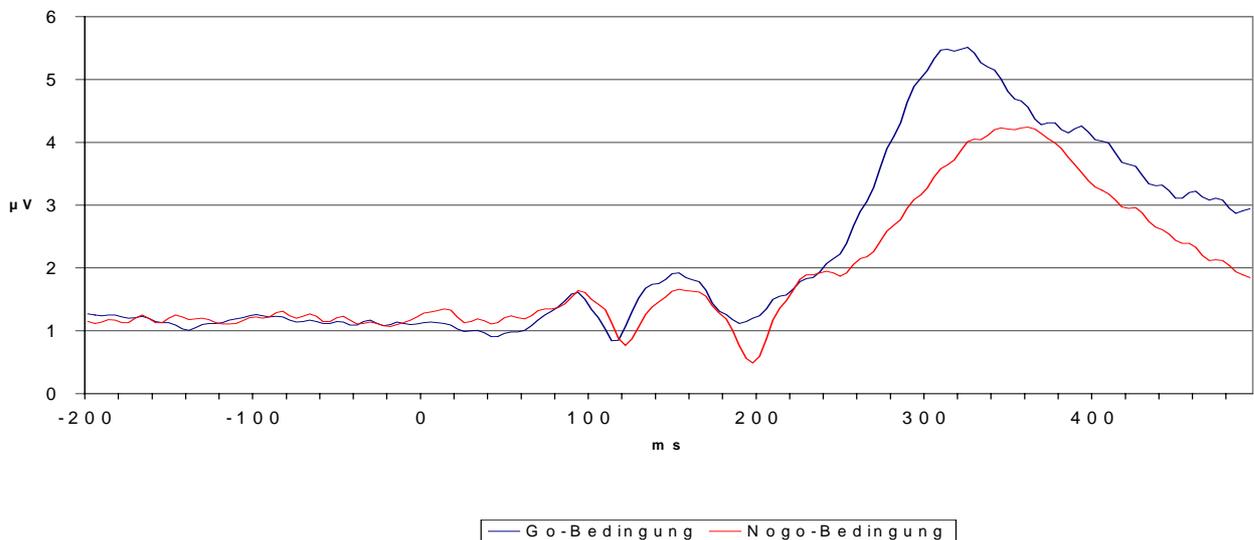


Abbildung 1: Diagramm zur Darstellung des GFP-Verlaufs in der Mittelung über alle Probanden (Grand average)

Für einen Überblick über die relative Lokalisation wurden die Maxima der über alle Probanden gemittelten GFP in zweidimensionale hirnelektrische Karten umgerechnet:

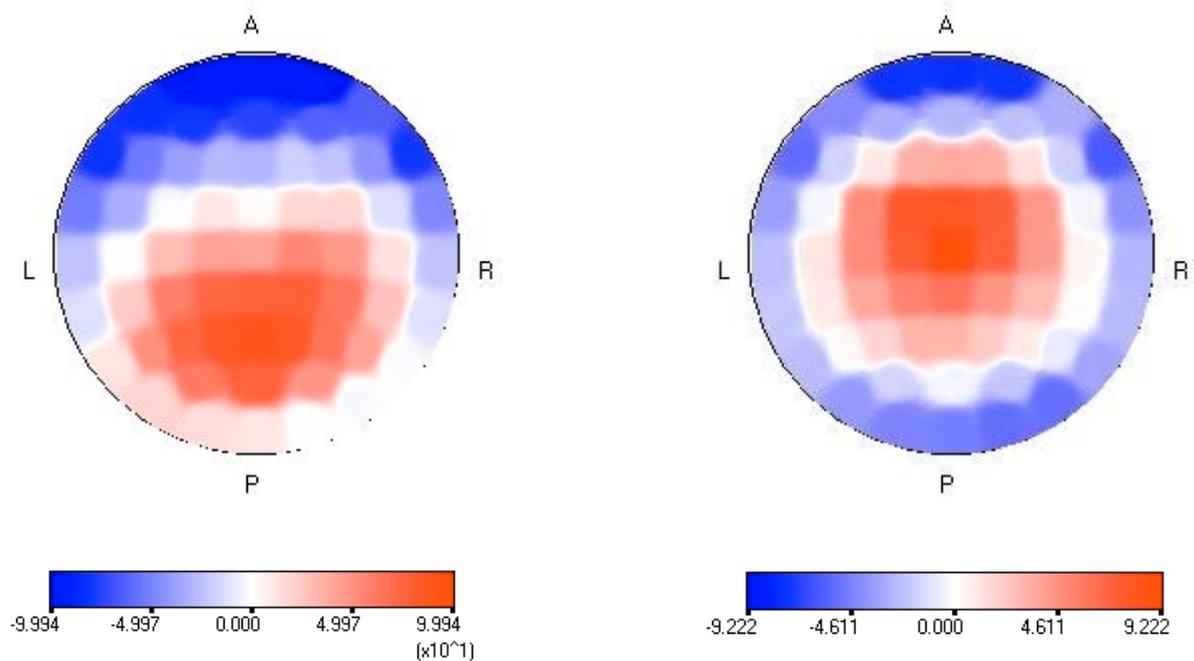


Abbildung 2 und 3: Zweidimensionale Karten der Maxima der neuronalen Aktivierung in der Go-Bedingung (links) und der Nogo-Bedingung (rechts)

Anmerkung: Rot bedeutet positive Potenziale, blau negative, R rechts, L links, A anterior oder rostral, P posterior oder dorsal

Die Latenzen der GFP-Maxima lagen bei $329,0 \pm 32,1$ ms in der Go-Bedingung und bei $347,2 \pm 35,1$ ms in der Nogo-Bedingung. Damit lag die Latenz der Nogo-Bedingung im Mittel um 18,2 ms nach derjenigen der Go-Bedingung.

3.5 Analyse mit LORETA

Die Analyse nach LORETA (Low Resolution Electromagnetic Tomography) rechnet unabhängig von der Quellenzahl die Ergebnisse der Vorverarbeitung (gemittelte Epochen) auf einen dreidimensionalen Datensatz um. Die Verrechnung erfolgt dann nicht schichtenweise, sondern im Zusammenhang als 3D-Volumen.

Die zur LORETA-Berechnung benötigte Anzahl an Elektroden ist nicht festgelegt, wodurch die Voraussetzungen für die Verarbeitung von bis zu 89 Elektroden gegeben sind. Das ist die Basis einer der Hauptfragen dieser Untersuchung, nämlich nach dem Einfluss der Elektrodenzahl auf die Ergebnisse von LORETA, speziell nach der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen bei verschiedenen Anordnungen und Anzahlen von Kanälen und der Qualität der jeweilig errechneten Resultate.

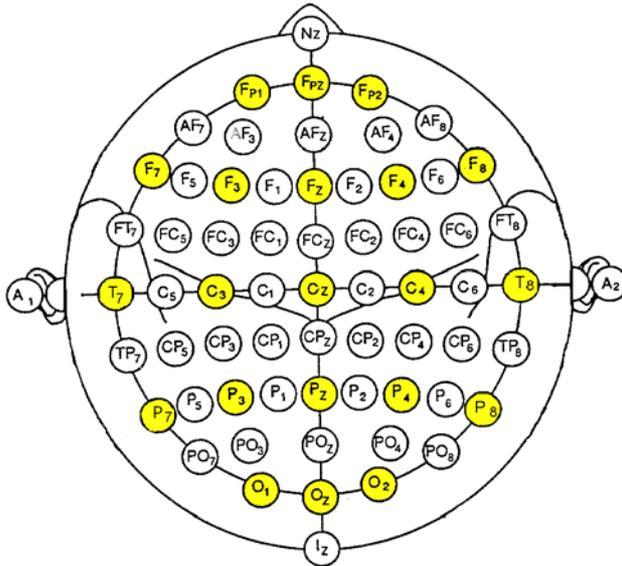
3.5.1 Elektrodenanordnungen

Insgesamt wurden 67 Elektroden abgeleitet, von denen zwei horizontale und eine vertikale Augenelektroden, eine Erdungselektrode und zwei Referenzelektroden über den Mastoiden (auf den Bildern als „A1“ und „A2“ bezeichnet) nicht als Einzelelektroden direkt in die Auswertung eingingen.

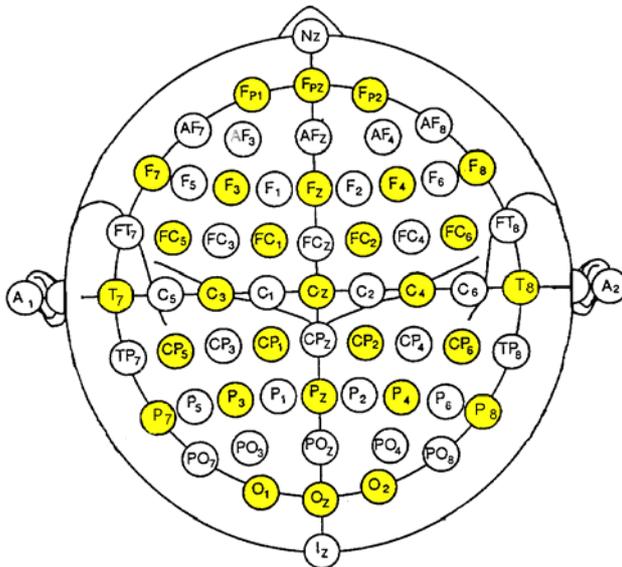
Um die Anzahl der für LORETA relevanten Elektroden zu variieren, gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten. Bei der ersten lässt sich ausgehend von der ursprünglichen Anordnung der 61 Elektroden durch Ausschluss einzelner Kanäle die Anzahl verringern. Als Basis für die vorliegende Fragestellung (und damit als Anordnung mit der geringsten Anzahl an Elektroden) wurde die schon zuvor verwendete Anordnung von 21 Kanälen des üblichen 10-20-Systems gewählt (siehe Abbildung 4). Darauf aufbauend schaltete man im nächsten Schritt acht Zwischenelektroden zu und erhielt 29, danach durch weitere Elektroden entlang der gedachten Fortsetzung der Schädelbasis nach außen auf 37. Zwei weitere Schritte lieferten Anordnungen mit 45 und 53 Elektroden, so dass sich insgesamt sechs gleichmäßige Abstufungen der Elektrodenzahlen ergaben (siehe Abbildungen 4 bis 9).

Eine zweite Variante reduziert die Zahl der Elektroden durch sogenanntes „Regularisieren“. Dabei handelt es sich um eine Methode, die durch Mittelung benachbarter Elektroden die Glättung von Ergebnissen und die Verminderung des Einflusses einzelner schlecht ableitender Elektroden anstrebt. Man kann mit LORETA unterschiedlich stark regularisieren, in diesem Fall von 61 Kanälen ausgehend auf 45,6 gemittelte Elektroden bei einem Regularisationsparameter von 10^{-5} , auf 33,1 bei 10^{-4} und auf 21,6 bei 10^{-3} . Auch eine Kombination beider Methoden ist möglich, hier von 61 auf 45 in manueller Auswahl und von 45 auf 20,6 durch Regularisierung (Regularisationsparameter 10^{-3}). An Hand der beschriebenen Möglichkeiten können die Ergebnisse der verschiedenen Alternativen zur Verminderung direkt für eine bestimmte Elektrodenzahl verglichen werden: Ausgehend von 61 Elektroden kann man durch manuelle Selektion, Regularisierung oder der Kombination aus beiden Methoden (Zwischenschritt 45 Elektroden) die verringerte Elektrodenzahl von 21 erreichen.

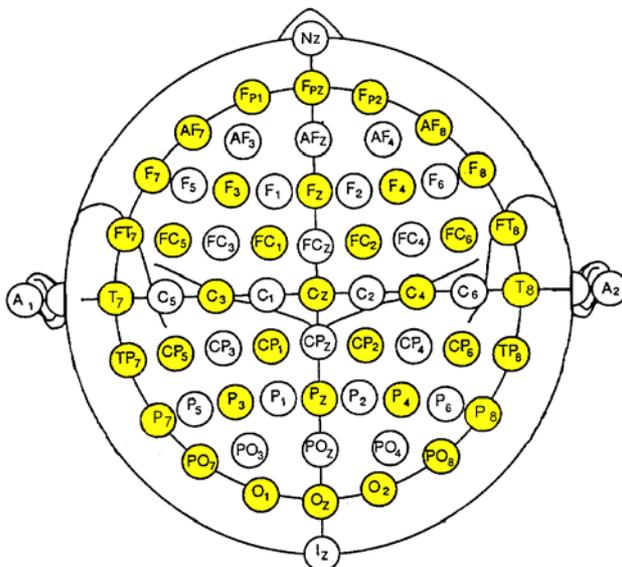
Bei dieser Untersuchung wurde die Version Loreta-Key-01 FreeBrainWare verwendet. Darin ist auch der Atlas enthalten, der die internationale Nomenklatur nach Talairach-Tournoux für die Bezeichnung der Hirnareale im dreidimensionalen Raum vorgibt.



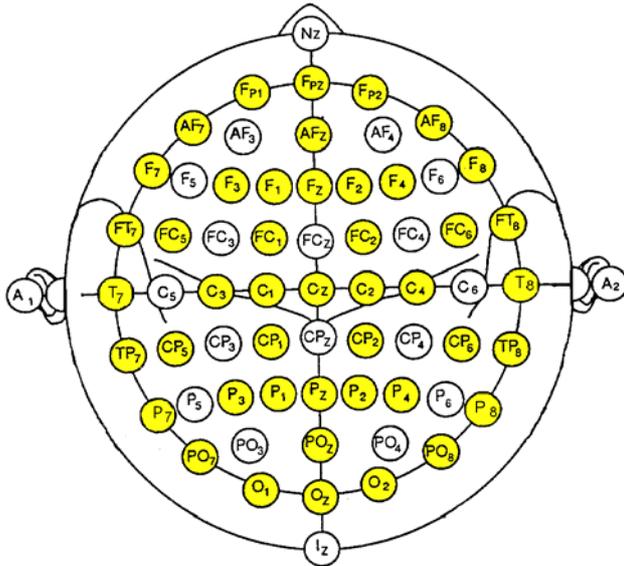
Anordnung mit 21 Elektroden



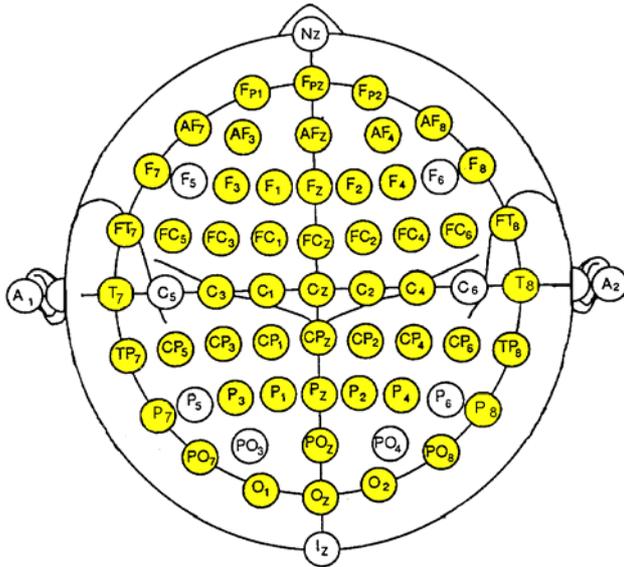
Anordnung mit 29 Elektroden



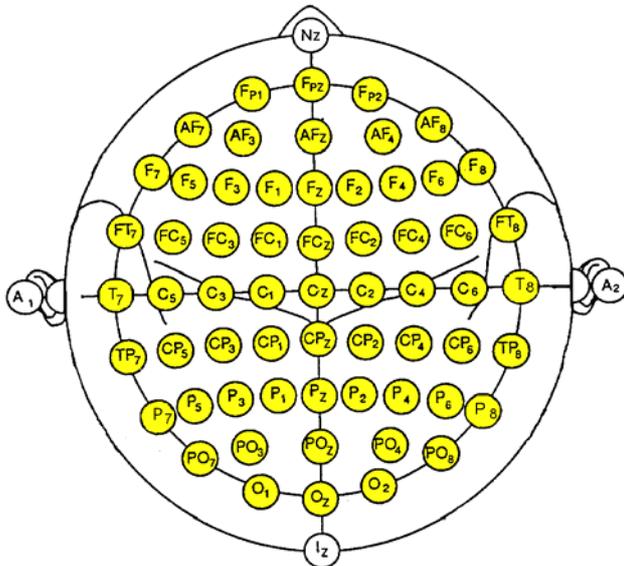
Anordnung mit 37 Elektroden



Anordnung mit 45 Elektroden



Anordnung mit 53 Elektroden



Anordnung mit allen 61 Elektroden

Abb.4-9: Einzelne Elektrodenanordnungen

3.5.2 Betrachtung der P100

Vor der Auswertung der P300 wurden zur Kontrolle der Datenqualität die LORETA-Schnittbilder der P100 analysiert (LORETA-Explorer). Die P100 visualisiert die optische Verarbeitung in Form eines positiven Peaks etwa 100 ms nach Stimulusbeginn. Ein Fehlen der P100 spricht deshalb für eine ungenaue oder fehlerhafte Aufnahme bzw. Verarbeitung der Daten.

Sämtliche oben beschriebene Elektrodenanordnungen wurden hinsichtlich der P100 anhand der Distraktoren untersucht, da diese Bedingung keinerlei anderen Einflüssen wie z.B. der Erwartung nach einem Primer unterworfen ist. Benutzt wurde der Durchschnitt aller Probanden (Grand average). Das Maximum der P100 lag in jeder Elektrodenanordnung übereinstimmend bei 107 ms und im okzipitalen Kortex meist in der Brodmann-Area 17 und 18 (Cuneus). In den regularisierten Anordnungen lagen die höchsten Aktivierungen ebenfalls bei 107 ms, allerdings in den benachbarten anterioren Regionen BA 31 (posteriores Cingulum; bei 45 Elektroden und dem Regularisierungsparameter 10^{-3} - entspricht 20,6 Elektroden, sowie 61 Elektroden und 10^{-3} und 10^{-4} - entspricht 21,6 und 33,1 Elektroden).

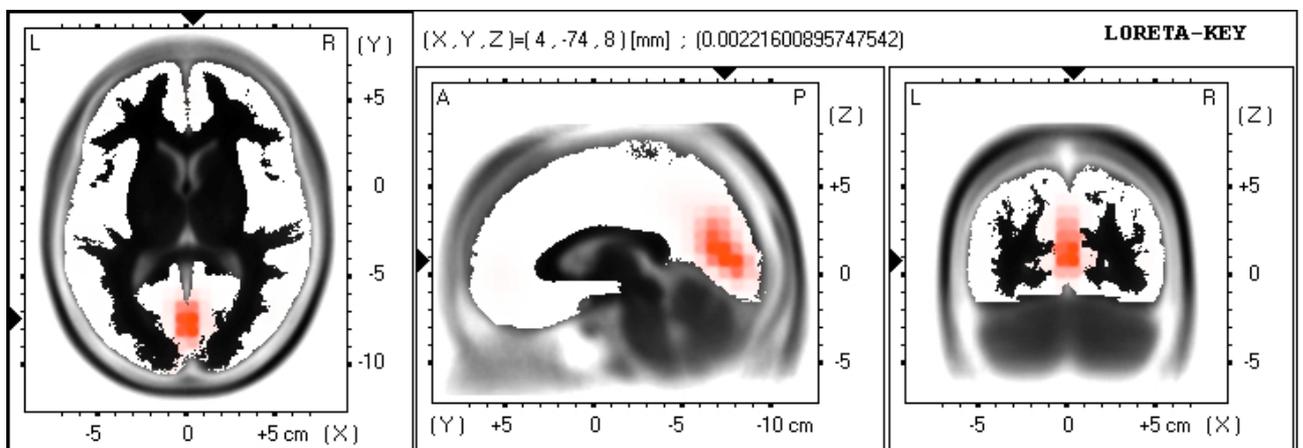


Abbildung 10: Maximum der P100-Welle in der Berechnung mit unregularisierten 61 Elektroden nach 107 ms: BA 17

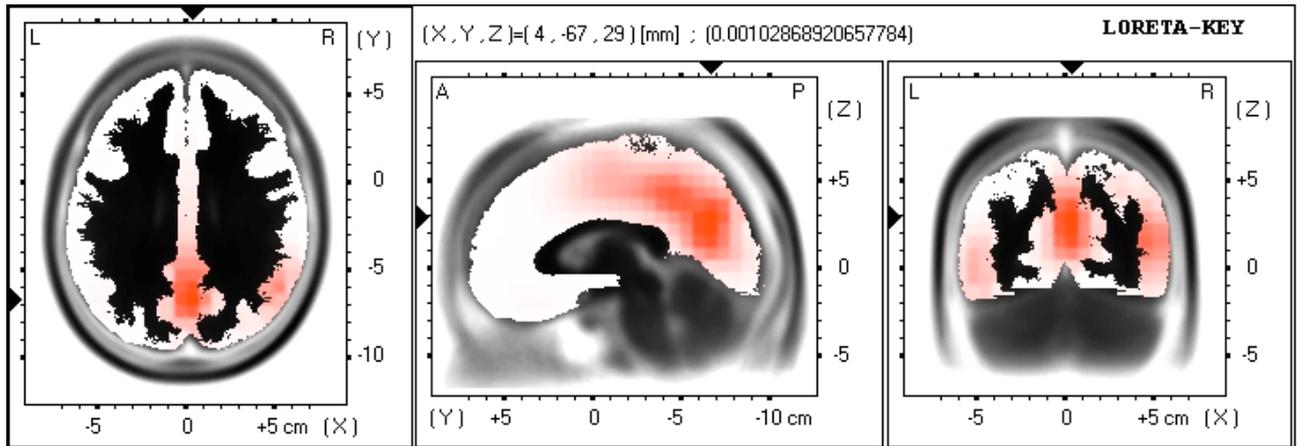


Abbildung 11: Maximum der P100-Welle in der Berechnung mit regularisierten 61 Elektroden (10^{-4} , entspricht 33,1 Elektroden) nach 107 ms: BA 31

Anmerkung: Die Intensität der roten Farbe entspricht dem Grad der Aktivierung dieser Volumeneinheit

3.5.3 Betrachtung der P 300

Für die eigentliche Analyse mussten zunächst die vorverarbeiteten individuellen Daten mit den verschiedenen Regularisationsdateien in Loreta-Dateien (sog. lor-Dateien), umgewandelt werden. Dazu ist die Angabe des zu betrachtenden Zeitpunktes notwendig, wozu der in epeak berechnete GFP-Gipfel benutzt wurde. Hier gibt es nun wieder zwei Möglichkeiten: Bislang wurde häufig mit dem Durchschnittsgipfel der individuellen GFP aller Probanden gerechnet, dem Gruppenpeak, der auch hier verwendet wurde. Jedoch wurden große Teile der Berechnungen noch zusätzlich mit dem individuellen Peak berechnet, d.h. die Berechnung der individuellen Dateien erfolgte mit dem Gipfel der GFP der jeweiligen Versuchsperson. Die erstellten individuellen Dateien der Go- und Nogo-Bedingung konnten dann statistisch mit dem Student-t-Test für gepaarte Stichproben mit einer Stichprobe von 5000 nach der Bootstrap-Methode verglichen werden. Dazu wurde eine Normalisierung pro Subjekt und eine logarithmische Transformation benutzt. Die Testergebnisse (t-Werte), also die Mehraktivierung von Nogo verglichen mit Go, wurden mit der Umrechnung in dreidimensionale Schnittbilder dargestellt.

Zum direkten statistischen Vergleich der einzelnen Elektrodenanordnungen wurde die Korrelation der einzelnen Voxels der t-getesteten Dateien nach folgender Formel

berechnet: $\rho_{x,y} = \frac{\text{cov}(x,y)}{\sigma_x * \sigma_y}$, mit $\sigma^2_x = \frac{1}{n} \sum (x_i - \mu_x)^2$ und $\sigma^2_y = \frac{1}{n} \sum (y_i - \mu_y)^2$

Zusätzlich wurde noch ein t-Test für gepaarte Stichproben nur mit den Nogo-Bedingungen der verschiedenen Elektrodenanordnungen durchgeführt, um eine eventuelle Ähnlichkeit zu testen.

4 Ergebnisse

Elektrophysiologisch gesehen liegt der bedeutendste Unterschied zwischen den Reaktionen auf die Go- bzw. Nogo-Bedingung in der Lokalisation des positiven Potentials ungefähr 300 ms nach Stimulus. Außerdem lassen sich noch Unterschiede nach etwa 200 ms in Form einer negativen Potenzialdifferenz zeigen. In dieser Studie wird nur der Zeitraum nach 300 ms, die P300-Welle, betrachtet. Da die Lokalisation der Inhibition im Vordergrund steht, werden nur die Nogo-Bedingungen näher dargestellt. Grundlage sind die statistischen Berechnungen in LORETA und deren Umsetzung in Schnittbilder.

4.1 Vergleich hinsichtlich der Selektion der Elektroden

Im folgenden ersten Teil werden die Ergebnisse der Berechnungen dargestellt, die durch die manuelle Auswahl der Elektroden ermittelt wurden. Dazu wurden bei den sechs verschiedenen Elektrodenanordnungen keine Regularisierung und immer der Gruppenpeak verwendet.

4.1.1 t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche

Zuerst wurden die Nogo- und Go-Bedingung der einzelnen Probanden mittels einer t-Testung verglichen. Die daraus resultierenden Daten wurden in Schnittbilder umgerechnet, die dann im Hinblick auf die Lokalisationen der Maxima des t-Tests betrachtet wurden.

Bei der Anordnung mit den vollen 61 Elektroden ergab sich die Brodmann-Area 6 als einzig statistisch signifikantes Maximum (mit $t=6.47$ bei $p<0.01$, $(X=-3, Y=10, Z=64)$). Es handelt sich dabei um den superioren frontalen Gyrus nahe der Mittellinie. Ein ähnliches Ergebnis zeigt sich auch in der Anordnung mit 53 Elektroden ($t=4.90$ bei $p<0.05$).

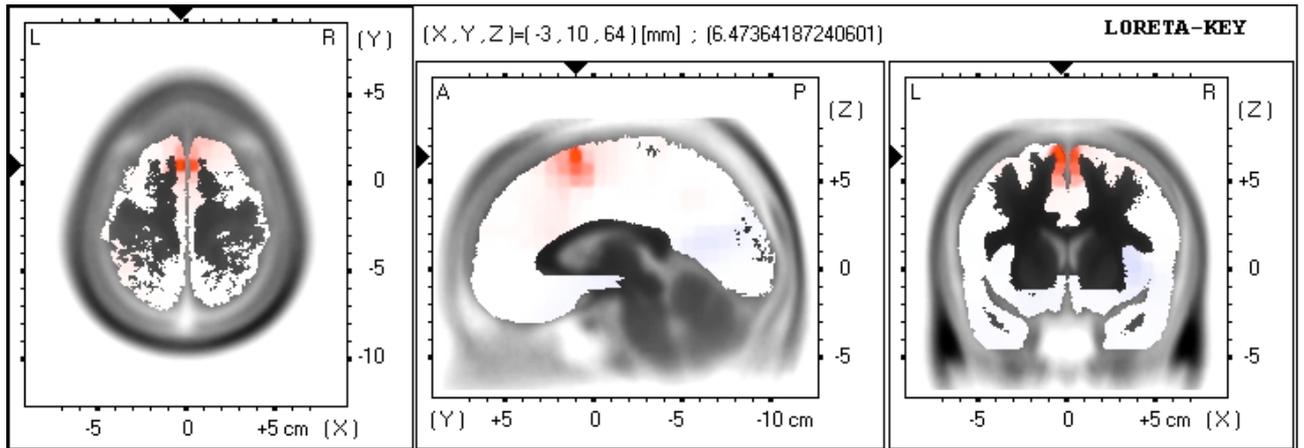


Abbildung 12: Maximale Nogo-Aktivierung bei 61 Elektroden, das dem Ergebnis mit 53 Elektroden entspricht

Anmerkung: Wie auch bei allen folgenden Schnittbildern, die auf t-Tests der Go- und Nogo-Bedingung basieren, bedeutet die Intensität der roten Farbe den Grad der Differenz der Nogo-Bedingung zur Go-Bedingung, die blaue Farbe den der Differenz der Go- zur Nogo-Bedingung

In der Anordnung mit 45 Elektroden war die maximale Nogo-Aktivierung frontaler, aber noch im superioren frontalen Gyrus zu finden (BA 8, $p < 0.1$, $t = 4.21$, $(X = 11, Y = 52, Z = 43)$).

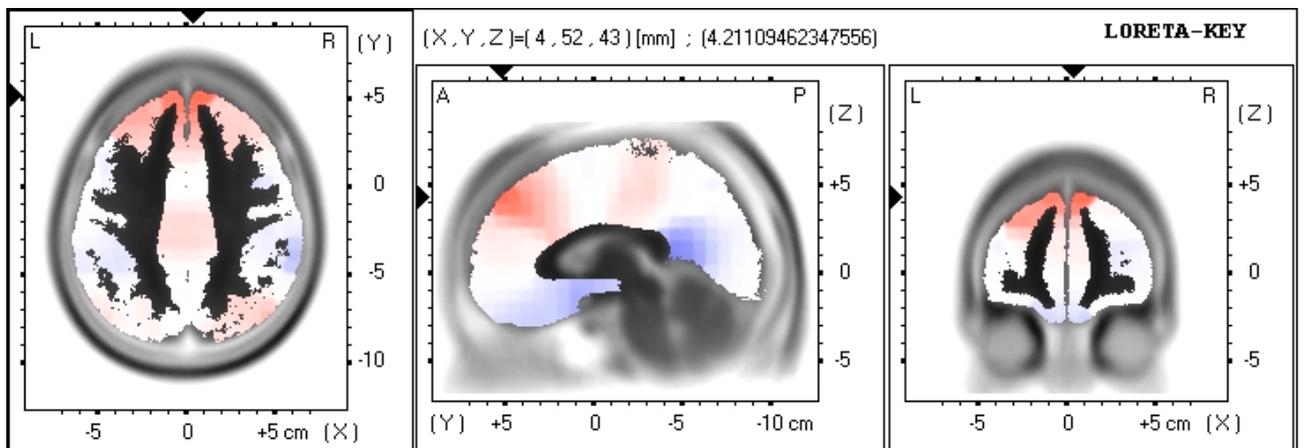


Abbildung 13: Maximale Nogo-Aktivierung bei 45 Elektroden

Im Gegensatz zu den bisherigen Lokalisationen verlagert sich die maximale Aktivierung des Nogo-Vergleichs bei 37 Elektroden in andere Areale und nur noch mit der vierthöchsten Signifikanz in die an der Mittellinie gelegene BA 6 ($t = 6.89$ bei $p < 0.01$, $(X = 11, Y = 24, Z = 57)$). Das Areal mit der höchsten Signifikanz ist der weit von der

Mittellinie entfernte rechte fusiforme Gyrus (BA 37, $t=8.33$ bei $p<0.01$, $(X=46, Y=-53, Z=-13)$).

Auch der anteriore cinguläre Kortex ist hier hoch signifikant aktiviert (BA 32 bzw. 24, $t=7.28$ bzw. $t=7.02$ bei $p<0.01$, $(X=-10, Y=10, Z=36)$ bzw. $(X=11, Y=10, Z=36)$).

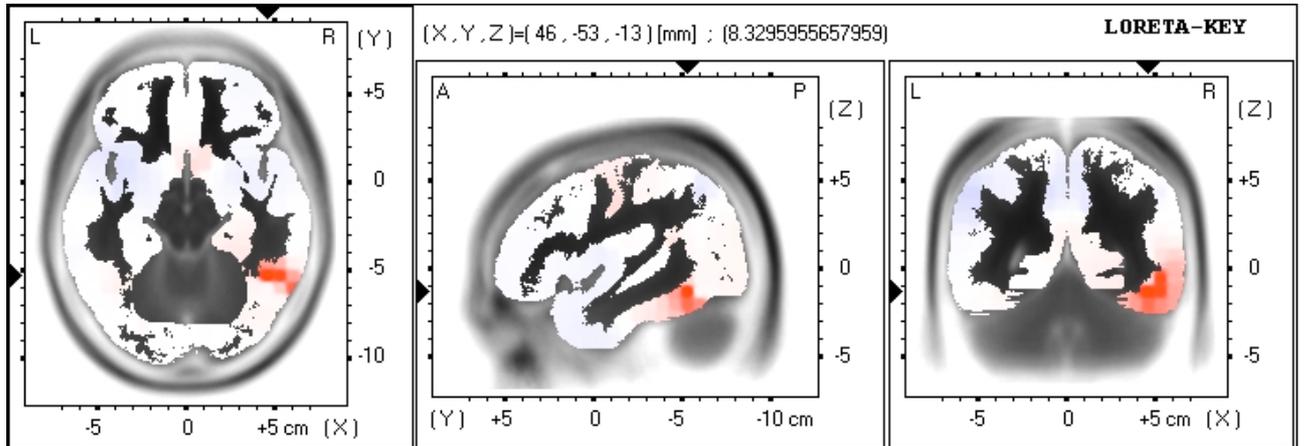


Abbildung 14: Aktivierung bei 37 Elektroden: BA 37

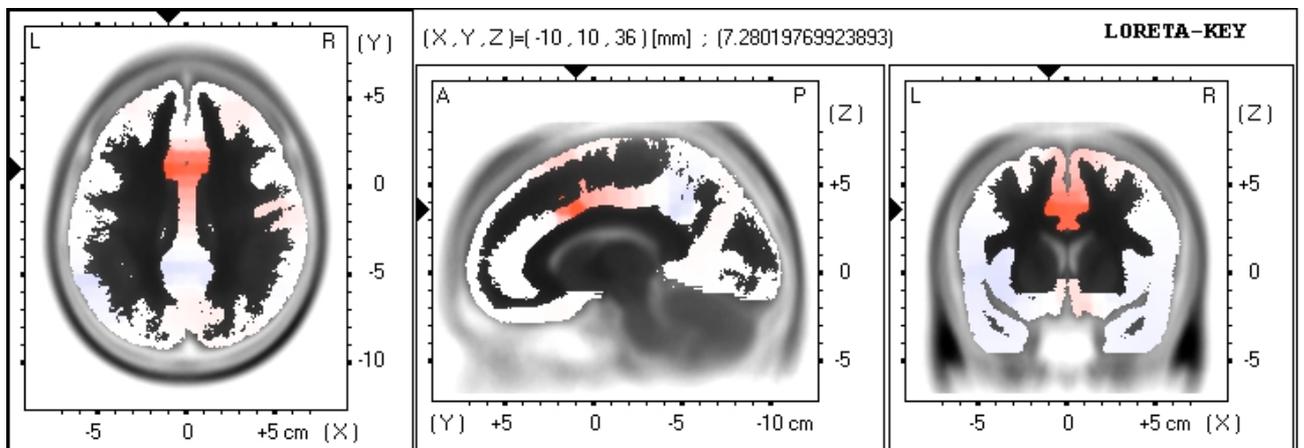


Abbildung 15: Aktivierung bei 37 Elektroden: BA 24/32

Auch in der 29-Elektroden-Anordnung setzt sich dieser Trend zur Lokalisation in zentrale Bereich des Frontalhirns fort: Hier ist das anteriore Cingulum der Ort der stärksten Aktivierung (BA 24, $t=5.2$ bei $p<0.05$, $(X=-3, Y=3, Z=29)$).

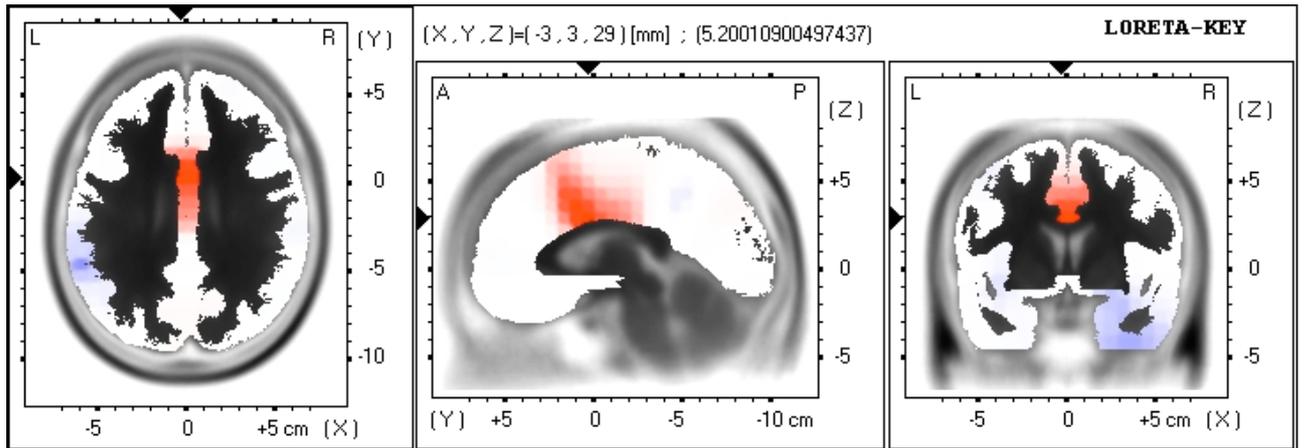


Abbildung 16: Maximale Aktivierung bei 29 Elektroden

Bei der Anordnung mit 21 Elektroden, die schon in früheren Untersuchungen benutzt wurde, lag das Aktivierungsmaximum in der BA 31 (paracentraler Lobulus, $t=5.97$ bei $p<0.01$, $(X=4, Y=-11, Z=43)$), das nur wenig dorsal und superior des anterioren Cingulums liegt.

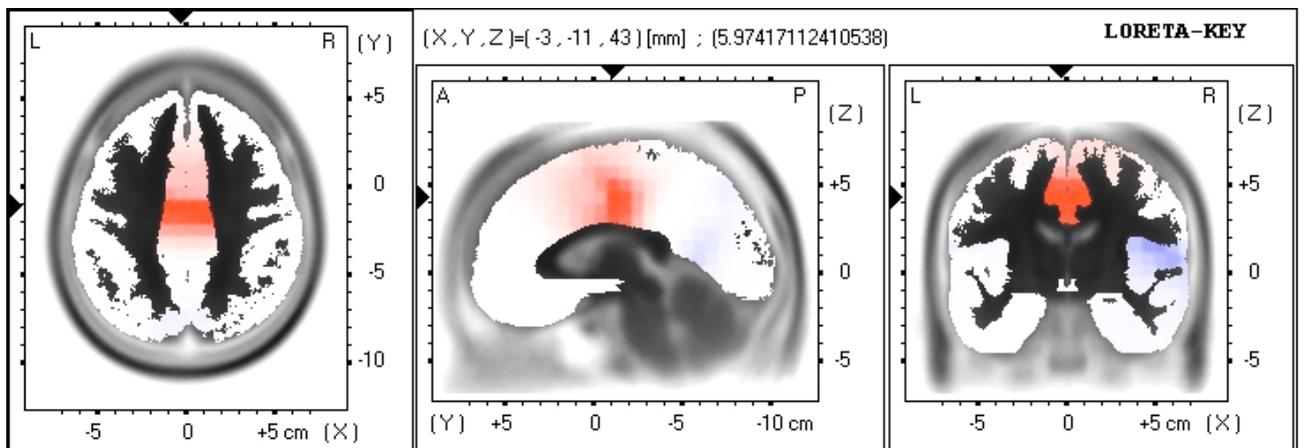


Abbildung 17: Maximale Aktivierung bei 21 Elektroden

In der Zusammenschau lässt sich eine Zweiteilung der Ergebnisse zeigen: Bei über 40 Elektroden wird das Maximum des Vergleichs zwischen Nogo und Go vor allem im superioren frontalen Gyrus lokalisiert, während unter 40 Elektroden der Gyrus cinguli mehr im Vordergrund steht. Diese Tendenz lässt sich auch auf die Berechnungen mit dem individuellen Peak übertragen. Die Berechnungen mit dem individuellen Peak

zeigen keine grundlegend unterschiedlichen Ergebnisse und werden aus diesem Grund an dieser Stelle nicht ausführlich dargestellt. Zum Vergleich der verschiedenen Peakberechnungen siehe 4.4.

(Im Anhang befinden sich Abbildungen mit allen Horizontalschnitten)

4.1.2 Korrelationsberechnung

Um den Einfluss der verschiedenen Elektrodenanzahlen untereinander noch besser vergleichen zu können, wurden die Korrelationen zwischen Ergebnissen des t-Tests der Anordnungen mit 61 Elektroden und anderen Anzahlen berechnet.

Aus diesen Werten lässt sich keine nahe Ähnlichkeit der verschiedenen Anordnungen feststellen. Unter Ausschluss der Korrelation "61 zu 21 Elektroden" könnte man ein System erkennen: Je mehr Elektroden aus der Berechnung entfernt werden, desto kleiner wird der Korrelationsfaktor und damit die Ähnlichkeit. Dieses System wäre naheliegend, da der Datensatz mit 53 Elektroden auf Grund der Menge an Elektroden dem mit 61 am ähnlichsten ist.

Elektroden		Korrel.-Koeff.
61	53	0,66
61	45	0,47
61	37	0,29
61	29	0,28
61	21	0,47

Tabelle 1: Korrelation zwischen den einzelnen Elektrodenanordnungen

Anmerkung: Korrel.-Koeff. bedeutet hier - wie auch in den folgenden Tabellen - Korrelationskoeffizient

4.1.3 Vergleich der Nogo-Bedingung in den verschiedenen Anordnungen

Als Ergänzung zur Korrelationsberechnung wurden die Nogo-Bedingungen der einzelnen Elektrodenanordnungen im t-Test verglichen. In denselben Anordnungen wie in der Korrelationsberechnung lagen die t-Werte bei $p < 0.001$ auf einem höchst signifikanten Niveau. Danach ist der Unterschied der einzelnen Anordnungen auf der Ebene der Voxels der LORETA-Berechnung sehr groß.

Elektroden		p-Werte	
		max. pos.	max. neg.
61	53	0,0012	0,0036
61	45	0,0002	0
61	37	0,0002	0
61	29	0,0002	0
61	21	0,0002	0

Tabelle 2: t-Tests zum Vergleich der Nogo-Bedingungen in den verschiedenen Anordnungen

Anmerkung: Die positiven p-Werte (max. pos.) bezeichnen den Unterschied von der ersten zur zweiten Parametervariation (hier: Anordnung), die negativen (max. neg.) den Unterschied von der zweiten zur ersten jeweils für die Nogo-Bedingungen. Dies gilt für alle folgenden Vergleiche der Nogo-Bedingungen.

In der Umsetzung der Berechnung von 61 und 21 Elektroden in die genauen Lokalisationen und Bilder zeigen sich besonders starke Differenzen in den Regionen, die auch schon in der getrennten Betrachtung des Nogo-Go-Vergleichs der einzelnen Elektrodenanordnungen auffielen. Einerseits liegen die aktivierten Areale v.a. in den Gyri frontales superior und medius – entsprechend den Ergebnissen Nogo versus Go bei 61 Elektroden, andererseits tritt der cinguläre Kortex deutlich hervor – entsprechend der 21-Elektrodenanordnung.

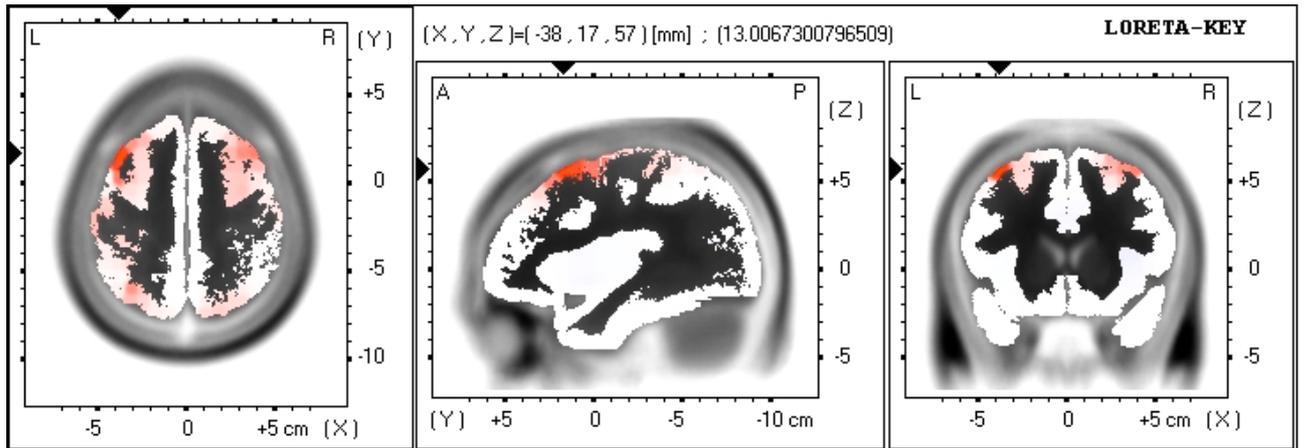


Abbildung 18: Lokalisation der Aktivierung bei 61 im Vergleich zu 21 Elektroden
 Anmerkung: Die Stärke der roten Farbe entspricht dem Grad der Aktivierung in der Anordnung mit 61 Elektroden im Vergleich zu der Aktivierung bei der Anordnung mit 21 Elektroden in der Nogobedingung

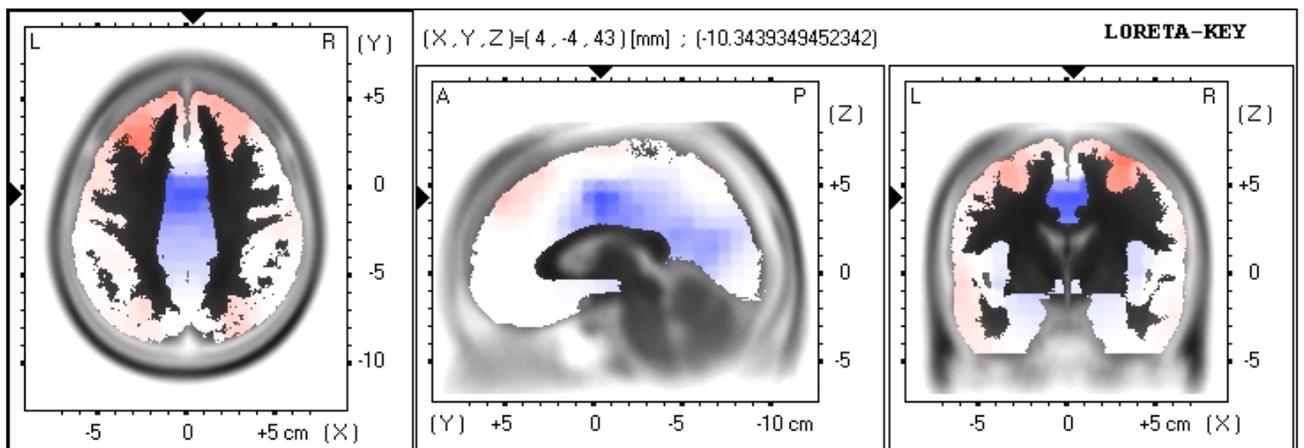


Abbildung 19: Lokalisation der Aktivierung bei 21 im Vergleich zu 61 Elektroden
 Anmerkung: Die Stärke der blauen Farbe entspricht dem Grad der Aktivierung in der Anordnung mit 21 Elektroden im Vergleich zu der Aktivierung bei der Anordnung mit 61 Elektroden in der Nogobedingung

p-Werte	t-Werte	BA	Lokalisation	Koordinaten
p<0.01 (61-->21)	t=13.0	6	Gyrus frontalis medius	(X=-38, Y=17, Z=57)
	t=13.0	7	Lobulus parietalis superior	(X=25, Y=-53, Z=64)
	t=11.2	6	Gyrus frontalis medius	(X=39, Y=17, Z=57)
	t=10.7	7	Lobulus parietalis superior	(X=-31, Y=-60, Z=57)
	t=10.1	7	Lobulus parietalis superior	(X=-31, Y=-46, Z=64)
	t=9.9	6	Gyrus frontalis medius	(X=32, Y=3, Z=64)
	t=9.9	6	Gyrus frontalis medius	(X=32, Y=-4, Z=64)
	t=9.3	3	Gyrus postcentralis	(X=-52, Y=-18, Z=57)
	t=9.11	7	Lobulus parietalis superior	(X=18, Y=-67, Z=64)
	t=8.19	40	Gyrus postcentralis	(X=-38, Y=-32, Z=57)
	t=7.89	8	Gyrus frontalis superior	(X=-10, Y=52, Z=43)
	t=7.37	8	Gyrus frontalis superior	(X=25, Y=45, Z=43)
	t=7.37	8	Gyrus frontalis superior	(X=53, Y=-18, Z=57)
	t=6.86	3	Gyrus postcentralis	(X=53, Y=-18, Z=57)
	t=6.45	5	Gyrus postcentralis	(X=39, Y=-39, Z=64)
	t=5.74	21	Gyrus temporalis medius	(X=-66, Y=-11, Z=-13)
	p<0.05 (61-->21)	t=5.33	6	Gyrus frontalis superior
t=5.22		43	Gyrus postcentralis	(X=-66, Y=-11, Z=22)
p<0.01 (21-->61)	t=-10.34	24	Gyrus cinguli	(X=4, Y=-4, Z=43)
	t=-8.91	39	Gyrus temporalis superior	(X=53, Y=-53, Z=8)
	t=-7.99	30	Cingulum posterius	(X=4, Y=-46, Z=22)
	t=-7.78	31	Cingulum posterius	(X=-3, Y=-67, Z=15)
	t=-7.78	31	Cingulum posterius	(X=4, Y=-67, Z=15)
	t=-7.07	35	Gyrus parahippocampalis	(X=18, Y=-32, Z=-6)
	t=-6.86	13	Insula	(X=32, Y=10, Z=8)
	t=-5.83	35	Gyrus parahippocampalis	(X=-24, Y=-25, Z=-13)
p<0.05 (21-->61)	t=-5.22	34	Cingulum	(X=-17, Y=-4, Z=-13)
	t=-5.22	34	Gyrus parahippocampalis	(X=-10, Y=-4, Z=-13)
	t=-4.92	13	extranukleär	(X=-38, Y=3, Z=-6)
	t=-4.61	13	Insula	(X=-38, Y=10, Z=8)

Tabelle 3: Die unterschiedlichsten Lokalisationen der in Bilder umgesetzten t-Tests der Nogo-Bedingungen bei 61 und 21 Elektroden

Anmerkung: Es ist zuerst der Vergleich von 61 zu 21 Elektroden, dann von 21 zu 61 dargestellt. BA bedeutet Brodmann Areal.

4.2 Vergleich hinsichtlich der Mittelung der Elektroden

In LORETA ist es möglich und üblich, Elektrodenanordnungen auf weniger „Einzelelektroden“ zu „regularisieren“, d.h. zu mitteln, um damit das Ergebnis zu verbessern. De facto wird dadurch auch die Elektrodenzahl, mit der gerechnet wird, vermindert. Diese lässt sich dann wiederum mit den durch Auslese verringerten Elektrodenanordnungen vergleichen. Für die Regularisierung kann man diverse Parameter benutzen; regularisiert man mit 10^{-5} , resultieren bei ursprünglich 61 Elektroden daraus 45,6 Elektroden, bei 10^{-4} 33,1 und bei 10^{-3} 21,6. Weitergehende Regularisierungen erschienen nicht sinnvoll, da dann die Elektrodenzahl zu niedrig würde und damit die Lokalisation der aktivierten Areale zu ungenau würde. Auch diesen Berechnungen liegt der Gruppenpeak zugrunde.

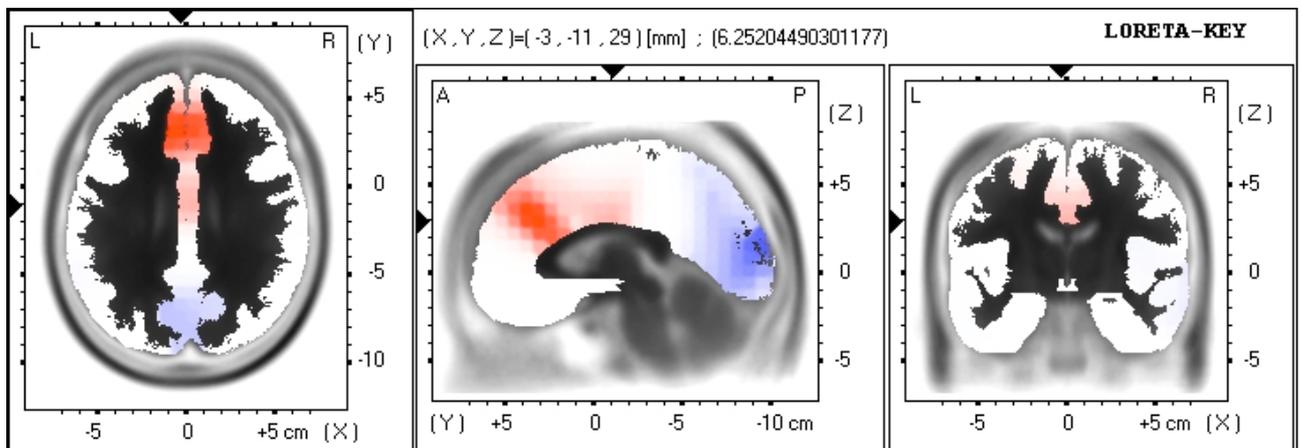
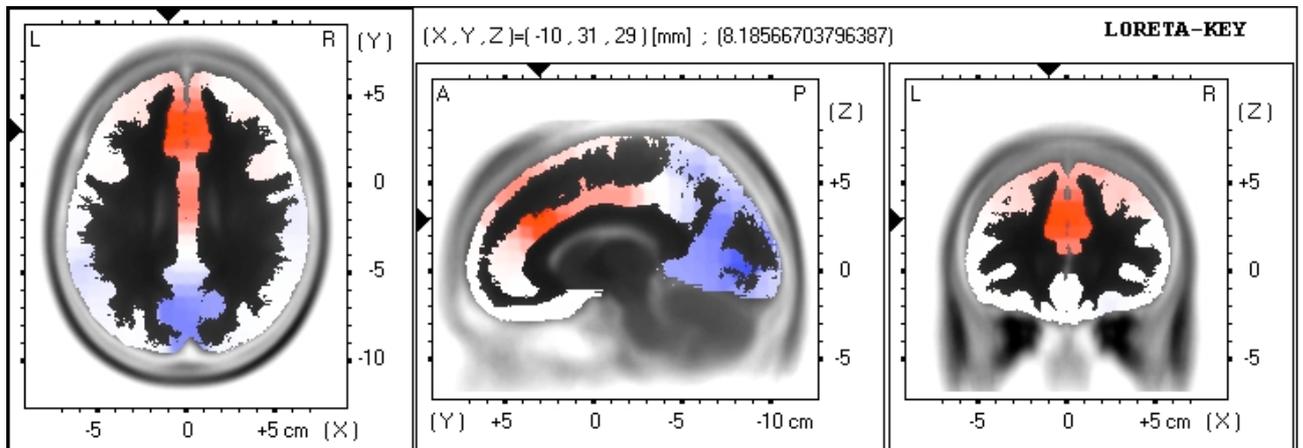
4.2.1 t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche

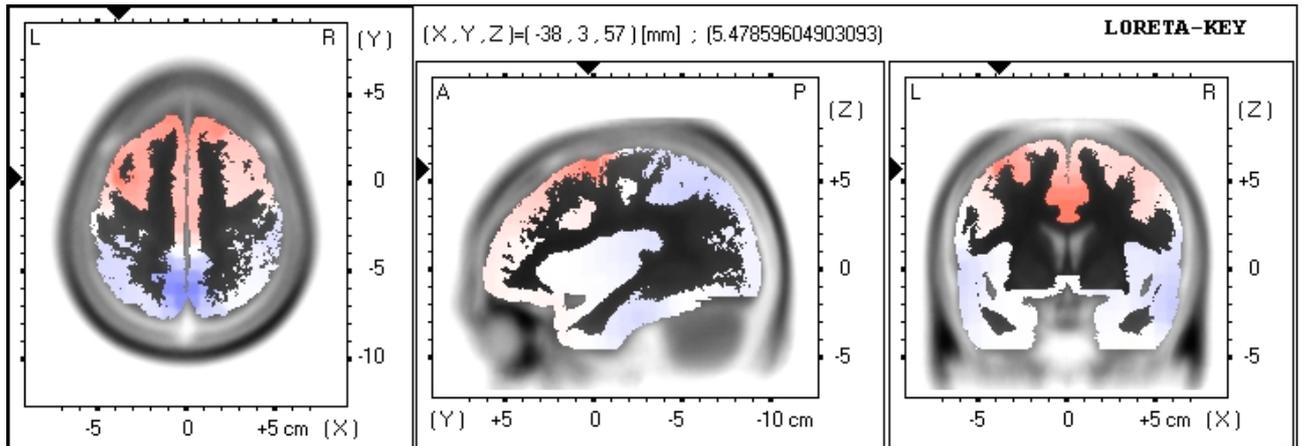
Wie im Vergleich mit den durch Selektion reduzierten Anordnungen wurden zuerst die Nogo-Go-Bilder betrachtet. Die Bilder ohne Regularisierung, d.h. mit 61 Elektroden, ergaben – wie schon oben erwähnt – als Lokalisation des Maximums des Vergleichs zwischen Nogo und Go die BA 6 ($t=6.47$ bei $p<0.01$, $(X=-3, Y=10, Z=64)$). Bei der Regularisierung auf 45,6 Elektroden konnte kein signifikantes Ergebnis errechnet werden ($t=4.00$ bei $p=0,16$, als bestes Maximum BA 13 Insula rechts, $(X=46, Y=-25, Z=22)$). Auch die Reduzierung auf 33 Elektroden erbrachte nur ein schwach signifikantes Ergebnis: Gyrus cingularis BA 23 mit $t=4.57$ bei $p<0.1$ ($X=4, Y=-11, Z=29$).

Erst im Schritt zu 21,6 Elektroden kam es wieder zu signifikanten Ergebnissen. Wie in der manuellen Selektion auf 21 Elektroden zeigt sich der Gyrus cingularis und wie im 61-Elektroden-Vollbild noch zusätzlich die superioren und mittleren Anteile des Gyrus frontalis signifikant aktiviert, allerdings stärker lateral und beidseits gelegen, genaueres wird aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

p-Wert	t-Wert	BA	Lokalisation	Talaraich-Koordinaten
p<0.01	t=8.18	32	Gyrus cingularis	(X= -10 , Y= 31 , Z= 29)
	t=6.25	23	Gyrus cingularis	(X= -3 , Y= -11 , Z= 29)
	t=5.48	6	mittlerer frontaler Gyrus	(X= -38 , Y= 3 , Z= 57)
	t=5.03	6	superiorer frontaler Gyrus	(X= 18 , Y= 31 , Z= 57)
	t=4.51	6	superiorer frontaler Gyrus	(X= -24 , Y= 17 , Z= 50)
p<0.05	t=4.06	8	mittlerer frontaler Gyrus	(X= 32 , Y= 31 , Z= 43)

Tabelle 4: Signifikant aktivierte Areale in der 10^{-3} -Regularisierung





Abbildungen 20-22: Ergebnisse bei 61 Elektroden und 10^{-3} -Regularisierung (BA 23, 32 und 6)

4.2.2 Korrelationsberechnung

Das Ergebnis der Korrelationsberechnung des unregularisierten mit den verschiedenen regularisierten Datensätzen erbrachte trotz gleichen Ursprungs keinen hohen Korrelationskoeffizienten und damit keine enge Korrelation. Innerhalb der regularisierten Daten ist der Korrelationskoeffizient höher und damit die Daten einander ähnlicher. Die höchste Korrelation besteht zwischen den Regularisierungen mit den Parametern 10^{-5} und 10^{-4} .

Elektr./Reg.		Korrel.-Koeff.
61/0	$61/10^{-5}$	0,47
61/0	$61/10^{-4}$	0,43
61/0	$61/10^{-3}$	0,48
$61/10^{-3}$	$61/10^{-4}$	0,78
$61/10^{-3}$	$61/10^{-5}$	0,65
$61/10^{-4}$	$61/10^{-5}$	0,83

Tabelle 5: Korrelation der unterschiedlich regularisierten Daten

Anmerkung: Elektr. bedeutet ursprüngliche Elektrodenanzahl, Reg. Regularisationsparameter.

4.2.3 Vergleich der Nogo-Bedingung in den verschiedenen Anordnungen

Der t-Test der Nogo-Bedingungen zwischen den einzelnen Anordnungen erbrachte wie schon in der Selektion höchst signifikante Unterschiede zwischen den verglichenen Parametern.

Elektr./Reg.		p-Werte	
		max. pos.	max. neg.
61/0	$61/10^{-5}$	0,0006	0
61/0	$61/10^{-4}$	0,0002	0
61/0	$61/10^{-3}$	0,0002	0

Tabelle 6: t-Tests der Nogo-Bedingungen der unterschiedlich regularisierten Daten
Anmerkung: Elektr. bedeutet Elektrodenanzahl, Reg. Regularisierungsparameter

4.3 Vergleich aller Berechnungen mit 21 Elektroden

In der Verknüpfung der obigen Reduktionsverfahren wurden alle auf 21 Elektroden verminderten Anordnungen verglichen. Zum einen die durch Selektion, zum anderen die durch Regularisierung und zum dritten die „kombinierte“ Version, d.h. durch Selektion von 61 auf 45 und von dort aus durch Regularisieren auf 21 Elektroden.

4.3.1 t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche

In der Vergleichsberechnung der maximalen Differenzen zwischen den Reduktionsmethoden wurden einige Unterschiede sichtbar. Während in der Verringerung durch Selektion nur ein signifikantes Areal im paracentralen Gyrus (BA 31) berechnet werden konnte, zeigten sich in der „kombinierten“ Verminderung BA 32, 24 und 6 aktiviert (BA 32, Gyrus cingularis, $t=8.39$ bei $p<0.01$, $(X=-3, Y=31, Z=29)$; BA 6, Gyrus frontalis superior, $t=7.13$, bei $p<0.01$, $(X=18, Y=31, Z=57)$; BA 24, Gyrus cingularis, $t=6.47$ bei $p<0.01$, $(X=4, Y=-4, Z=36)$). Die nur durch Regularisierung verringerten Elektroden ergaben - wie schon oben erwähnt - BA 32, 23, 6 und 8 (siehe 4.2.1). Die zusätzlich durch Regularisierung „gemittelten“ Daten ergaben mehrere signifikante Ergebnisse sowohl im Bereich des cingulären Gyrus als auch im superioren frontalen Bereich, während in der manuellen Selektion nur ein Gebiet im Umfeld des Cingulums aktiviert erscheint.

4.3.2 Korrelationsberechnung

Auch unter diesen Varianten wurden die korrelativen Zusammenhänge errechnet. Wie die Betrachtung der einzelnen Areale im Nogo-gegen-Go-Test schon vermuten ließ, liegt die höchste Korrelation in den beiden Datensätzen mit Regularisierungen vor, wobei aber alle Daten im Vergleich zu den vorhergehenden relativ gut miteinander korrelieren.

Reduktionsmethode		Korrel.-Koeff.
Selekt.	Komb.	0,73
Komb.	Reg.	0,95
Reg.	Selekt.	0,70

Tabelle 7: Korrelation der verschiedenen Methoden zur Reduzierung der Elektrodenzahlen

Anmerkung: Selekt. bedeutet manuelle Selektion, Reg. Regularisierung, Komb. die Kombination aus diesen beiden Methoden. Die Abkürzungen gelten auch für die folgende Tabelle.

4.3.3 Vergleich der Nogo-Bedingung in den verschiedenen Anordnungen

Der t-Test der Nogo-Bedingungen der einzelnen Reduktionsmethoden erbrachte im Falle des Vergleichs der Kombination und der Regularisierung weniger signifikante Werte als die anderen Vergleiche, d.h. dass sich diese beiden Methoden - wie aus den obigen Ergebnissen erwartet – mehr ähneln als die anderen.

Reduktionsmethode		p-Werte	
		max. pos.	max. neg.
Selekt.	Komb.	0,0006	0
Komb.	Reg.	0,0938	0,0416
Reg.	Selekt.	0,0056	0

Tabelle 8: t -Tests der einzelnen Nogo-Bedingungen in den verschiedenen Methoden der Elektrodenzahlreduktion

4.4 Vergleich der Berechnungen mit Gruppenpeak und individuellen Peak

Alle Nogo-Go-Vergleiche wurden sowohl mit dem Gruppenpeak als auch mit dem individuellen Peak berechnet, um diese zweite Methode zur Weiterverarbeitung der GFP-Maxima zu beurteilen.

4.4.1 t-Tests der Nogo-Go-Vergleiche

Die Ergebnisse der verschiedenen Berechnungen sind nicht gleich, es lassen sich jedoch Ähnlichkeiten feststellen sowohl hinsichtlich der Lokalisation als auch der Menge an signifikanten Regionen. Liegt eine Region außerhalb des frontalen Kortexes und des Cingulums, kann sie entweder in den Berechnungen mit dem individuellen Peak oder mit dem Gruppenpeak, aber nicht bei beiden dargestellt werden. Bei der Signifikanz gibt es größere Unterschiede. So wird das Maximum der Nogo-Aktivierung in beiden Berechnungen bei unregularisierten 61 Elektroden in den superioren frontalen Gyrus (BA 6) lokalisiert, bei der Regularisierung mit dem Parameter 10^{-5} uneinheitlich und im Gruppenpeak nicht signifikant in die Areale 13 (Insula) bzw. 40 (postzentraler Gyrus), bei Parameter 10^{-4} wenig bzw. nicht signifikant in das Cingulum, dafür bei der starken 10^{-3} -Regularisierung signifikant in beiden Berechnungsalternativen in den anterioren Gyrus cinguli und die superioren frontalen Gebiete.

Regularisierung	Gruppenpeak			individueller Peak			
	p	t	BA	p	t	BA	
0	<0.01	t=6.47	6	<0.1	t=4.37	6	
10^{-3}	0,16	t=4.00	13	<0.05	t=4.71	40	
10^{-4}	<0.1	t=4.57	23	0.18	t=3.85	24	
10^{-5}	<0.01	t=8.18	32	<0.01	t=6.93	32	
		t=6.25	23				
		t=5.48	6			t=6.93	6
		t=5.03	6			t=4.69	6
		t=4.51	6				
	t<0.05	t=4.06	8	<0.05	t=4.25	8	

Tabelle 9: Vergleich der Berechnungen mit dem Gruppenpeak und dem individuellen Peak für die unterschiedlichen Regularisierungen

Betrachtet man die unregularisierten Daten der manuellen Selektion der Elektroden, so lässt sich die Trennung zwischen unter und über 40 Elektroden in beiden Alternativberechnungen wieder erkennen: Einheitlich zeigen sich bei über 40 Elektroden Gebiete des superioren frontalen Gyrus aktiviert (bei 45 Elektroden weiter anterior) und unter 40 Elektroden der anteriore cinguläre Kortex und zusätzlich bei 37 Elektroden (und bei 29 Elektroden im individuellen Peak) superiore frontale Areale unabhängig von der Art der Berechnung aktiviert. Bei 21 Elektroden konnte kein signifikantes Ergebnis in der Berechnung mit dem individuellen Peak erzielt werden.

Elektroden- zahl	Gruppenpeak			individueller Peak		
	p	t	BA	p	t	BA
61	<0.01	t=6.47	6	<0.1	t=4.37	6
53	<0.05	t=4.90	6	<0.05	t=5.20	6
45	<0.1	t=4.21	8	<0.1	t=4.21	9
37	<0.01	t=8.33	37	<0.05	t=4.79	32
		t=7.28	32			
		t=7.02	24			
		t=6.89	6			
29	<0.05	t=5.2	24	<0.01	t=5.24	24
					t=5.24	32
					t=4.33	6
21	<0.01	t=5.97	31	0,34		

Tabelle 10: Vergleich der Berechnungen mit dem Gruppenpeak und dem individuellen Peak für die unterschiedlichen Elektrodenzahlen

4.4.2 Korrelationsberechnungen

Ausgewählte Paare von Elektrodenanordnungen wurden in der Berechnung mit dem individuellen Peak miteinander korreliert. Dabei erhält man zumeist leicht bis deutlich (Vergleich 61 zu 29 oder 37 unregularisierte Elektroden) höhere Korrelationskoeffizienten als in der Berechnung mit dem Gruppenpeak (Ausnahme: Vergleich 61 zu 53 unregularisierte Elektroden). Insgesamt ist die Korrelation jedoch eher niedrig; es lässt sich kein übergeordnetes System erkennen. Jedoch setzen sich die Vergleiche von zwei schon regularisierten Datensätzen (61 Elektroden Regularisierungsparameter 10^{-4} und 10^{-5}) deutlich in der Höhe des Korrelationsfaktoren von dem Rest in beiden Berechnungsalternativen ab.

Elektr./Reg.		Korrel.-Koeff.	
		ind. Peak	Gruppenpeak
61/0	21/0	0,52	0,47
61/0	29/0	0,45	0,28
61/0	37/0	0,54	0,29
61/0	45/0	0,53	0,47
61/0	53/0	0,51	0,66
61/0	61/10 ⁻³	0,63	0,48
61/10 ⁻⁴	61/10 ⁻⁵	0,83	0,83

Tabelle 11: Korrelationsberechnung von Paaren ausgewählter Elektrodenanordnungen jeweils in der Berechnung mit dem individuellen Peak

Anmerkung: Elektr. bedeutet Elektrodenanzahl, Reg. Regularisierungsparameter, Korrel.-Koeff. Korrelationskoeffizient, ind. Peak individueller Peak

Zusätzlich wurden Berechnungen gleicher Elektrodenanordnungen hinsichtlich der beiden Peakvoraussetzungen korreliert, die einen hohen Korrelationskoeffizienten ergaben. Trotz der unterschiedlichen Berechnung scheinen sich keine großen Unterschiede zu ergeben.

Elektr./Reg./Peak		Korrel.-Koeff.
61/0/G	61/0/i	0,80
21/0/G	21/0/i	0,89
61/10 ⁻³ /G	61/10 ⁻³ /i	0,93
61/10 ⁻⁵ /G	61/10 ⁻⁵ /i	0,87

Tabelle 12: Korrelationsberechnung von Paaren mit unterschiedlicher Peakberechnung in ausgewählten Elektrodenanordnungen

Anmerkung: Elektr. bedeutet Elektrodenanzahl, Reg. Regularisationsparameter, Peak Art der Peakberechnung, G Gruppenpeak, i individueller Peak, Korrel-Koeff. Korrelationskoeffizient

4.4.3 t-Tests der Nogo-Vergleiche

Die oben hinsichtlich der Peakberechnungen korrelierten Anordnungen wurden noch im t-Test verglichen (wie oben Vergleich der Nogo-Bedingungen), woraus sich größere Ähnlichkeiten als in den vorherigen t-Tests der Nogo-Vergleiche ergaben.

Elektr./Reg./Peak		p-Werte	
		max. pos.	max. neg.
61/0/G	61/0/i	0,9638	0,0588
21/0/G	21/0/i	0,7546	0,0960
61/10 ⁻³ /G	61/10 ⁻³ /i	0,0040	0,2020
61/10 ⁻⁵ /G	61/10 ⁻⁵ /i	0,4560	0,1952

Tabelle 13: t-Tests der Nogo-Bedingung in Paaren mit unterschiedlicher Peakberechnung

Anmerkung: Elektr. bedeutet Elektrodenanzahl, Reg. Regularisationsparameter, Peak Art der Peakberechnung, G Gruppenpeak, i individueller Peak.

5 Diskussion

Die Ziele dieser Untersuchung, die als Leitfragen vorangestellt waren, lagen in

1. der Bewertung der Anzahl der zu verwendenden Elektroden,
2. der Beurteilung verschiedener Variationsmöglichkeiten in der Vorverarbeitung (Peakberechnung) und Berechnung (Regularisierungen) der einzelnen Daten und
3. der Einordnung dieser EEG-basierten Studie in die widersprüchlichen Ergebnisse bisheriger fMRI- und EEG-Untersuchungen.

5.1 Variation der Elektrodenzahlen

Das Ergebnis des Vergleichs zwischen den Elektrodenanordnungen der manuellen Selektion ist deutlich gespalten. Die Anordnungen unter 40 Elektroden zeigen eine verstärkte Aktivierung im cingulären Kortex und dem näheren Umfeld, während in Analysen, die auf über 40 Elektroden basieren, mittelliniennahe superiore frontale Areale aktiv sind. Aufgrund der Berechnung der verschiedenen Anordnungen aus den gleichen Daten können interindividuelle Unterschiede keine Ursache für verschiedene Maxima der Aktivierung sein. Da die Bilder aus der t-Testung der Go- und der Nogo-Bedingung entstanden sind, könnten die Differenzen sowohl in der Go- (genauer in negativen Potenzialen der Go-Antwort, da nur dem Vorzeichen nach positive Differenzen des t-Tests betrachtet wurden) als auch in der Nogo-Antwort liegen. Deshalb wurden die Nogo-Potenziale der einzelnen Elektrodenanordnungen mittels t-Tests paarweise statistisch untersucht. Dabei ergaben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Anordnungen. Der t-Test für die Nogo-Potenziale des Paares 61 und 21 Elektroden wurde als Beispiel in Schnittbilder umgerechnet: das Ergebnis entspricht der schon oben angesprochenen Teilung, d.h. die höchst signifikantesten Unterschiede der beiden Anordnungen liegen einerseits in den mittelliniennahen superioren frontalen Regionen und andererseits im cingulären Kortex. Ein möglicher Schluss aus diesen divergierenden Tendenzen wäre, dass LORETA in Ableitungen mit wenigen Elektroden rechnerisch mehr das Zentrum des Gehirns betont, in dem z.B. auch der anteriore cinguläre Kortex liegt, während höhere Elektrodenzahlen eventuell stärker Quellen in der Peripherie des Gehirns darstellen könnten.

Wenn aktive Areale existieren, die nur wenige Voxels umfassen, ist es vorstellbar, dass diese durch ein grobes Elektrodenraster hindurchfallen und ihre Aktivität nicht in ihrer eigentlichen Intensität gemessen werden kann (besonders wenn diese Bereiche skalpnah liegen). Diese Hypothese spräche per se für eine Erhöhung der Elektrodenzahl. Theoretisch betrachtet müssten dann aus den Anordnungen mit vielen Elektroden mehr Ergebnisse hervorgehen, da zu den Ergebnissen aus den Anordnungen mit wenigen Elektroden noch die durch das gröbere Raster nicht darstellbaren Regionen hinzukommen müssten. Diese Vermutung lässt sich leider hier im Vergleich der einzelnen Anordnungen nicht bestätigen, da die Ergebnisse, die nach starker manueller Selektion berechnet wurden, nicht in den Ergebnissen bei Verwendung von mehr Elektroden enthalten waren.

Insgesamt kann aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse keine Empfehlung für eine bestimmte Elektrodenzahl gegeben werden, da aus der Anzahl der Elektroden und den dazugehörigen berechneten Lokalisationen kein übergeordnetes logisches Prinzip ableitbar ist.

In den bisher besprochenen Berechnungen wurden keine Regularisierungen verwendet, da die Elektrodenanordnungen in ihrer Gesamtformation getestet werden sollten. Damit wurden aber auch schlechtere Resultate in Kauf genommen.

5.2 Variation der Regularisierungsparameter

Der Leitgedanke des LORETA-Systems ist die Findung der glattesten von vielen potenziellen Lösungen: Bei nur leicht veränderter Datenlage kann eventuell diese Lösung jedoch schon anders lauten. Im Extremfall könnte dann das Hinzufügen eines weiteren Kanals die Signifikanz einer Lokalisation verändern. Aus diesem Grund wurden in das LORETA-System „Regularisierungen“ eingeführt, durch die die Potenziale der einzelnen Elektroden „gemittelt“ und auf eine fiktive Zahl reduziert werden. Das Ziel ist dabei, den Einfluss der Elektroden, die durch nicht ermittelbare Artefakte am meisten stören, auf die Berechnung zu schmälern. Verschiedene Stufen der „Mittlung“ können anhand von Parametern eingestellt werden, die die Resultate eindeutiger und besser machen sollen. Bisher gibt es keine Evaluation der Regularisierung oder der verschiedenen Parameter.

In dieser Untersuchung zeigten die Ergebnisse der einzelnen Stufen der Regularisierung sehr große Unterschiede hinsichtlich der Aktivierungen der einzelnen Areale. Bei 61 Kanälen ohne Regularisierung war ein Areal aktiviert (BA 6), bei den nächsten beiden Stufen 10^{-5} und 10^{-4} ergaben sich keine bzw. nur gering signifikante Areale. Nur die stärkste verwendete Regularisierung (10^{-3} , mit 21 effektiven Elektroden) erbrachte deutlich signifikante Ergebnisse, wobei sich hier mehrere Areale aktiviert zeigten. Die verschiedenen Regularisierungsparameter haben also insgesamt eine eher uneinheitliche Wirkung auf die Lokalisation aktivierter Areale, obwohl mit steigendem Regularisierungsparameter eine progrediente Steigerung der Signifikanz der Areale und auch steigende Anzahl an signifikant aktivierten Arealen zu erwarten gewesen wäre. Diese Erwartung bestätigte sich nur in der höchsten verwendeten Stufe der Regularisierung bei 61 und in der Regularisierung von den manuell selektierten 45 Elektroden jeweils auf 21 resultierende Elektroden. Die Ergebnisse der stark regularisierten Anordnungen sind auch den Ergebnissen vergleichbarer Studien am ähnlichsten (siehe unten).

Legt man der oben genannten Hypothese des „Durchrutschens“ von aktiven Arealen durch ein zu grobes Netz von wenigen Elektroden als Berechnungsgrundlage die (durch Regularisierung, Selektion oder durch die Kombination aus beiden resultierende) effektive Elektrodenzahl von 21 zu Grunde, so könnte die Hypothese hier bestätigt werden. Im Vergleich der Anordnung mit von 61 auf 21 manuell selektierten Elektroden, die dem „Netz mit den großen Löchern“ entspricht, mit den durch Mittelung, d.h. Regularisieren, von 61 auf 21 Elektroden reduzierten Anordnung lässt sich das Ergebnis (BA 24) der manuellen Selektion als Teilmenge der Ergebnisse der Regularisierung darstellen. Daraus lässt sich ableiten, dass die Regularisierung die Signifikanz und Menge der Einzelergebnisse erhöhen kann. Aus diesem Grund ist an Hand dieses Ergebnisses trotz eines Informationsverlustes bei den Rohdaten die Anwendung der Regularisierung zu befürworten.

Außer der Regularisierung finden sich in dieser LORETA-Software weitere Alternativen zur statistischen Verarbeitung. Zum einen können die Daten subjektweise normalisiert und zum anderen logarithmisch transformiert werden. Der Einfluss dieser Möglichkeiten ist ebenfalls noch nicht ausreichend geprüft und sollte auch in dieser

Studie nicht systematisch erfasst werden. Hier wurden beide Möglichkeiten zur Verbesserung der statistischen Berechnung benutzt.

5.3 Peakberechnung der GFP

Auch in der Vorverarbeitung sind alternative Verarbeitungsmöglichkeiten denkbar. Die bisher besprochenen Ergebnisse wurden alle mit dem Gruppenpeak berechnet, d.h. mit dem Peak der GFP der gesamten Gruppe im P300-Fenster. Diesen für alle Einzelindividuen gleichen Zeitpunkt der weiteren Auswertung kann man durch den jeweils für jede einzelne Person berechneten Zeitpunkt des GFP-Peaks ersetzen. Der Vorteil der Berechnungen mit dem individuellen Peak ist, dass die P300-Welle genau an dem Punkt analysiert wird, an dem die GFP ihr Maximum hat. Dagegen können bei zwei- und mehrgipfeligen GFP-Kurven, die sich bei der Berechnung des Gruppenpeaks herausmitteln, eventuell falsche Peaks als Maximum definiert werden und so zu Fehlinterpretation der GFP führen. Aufgrund der genannten Erhöhung der Exaktheit müssten sich die Ergebnisse stabilisieren, d.h. es müssten sich mehr und höher signifikante Areale finden lassen. Diese Erwartung wurde nicht bestätigt. Es sind zwar Vergleichs-Paare der beiden Peakberechnungen vorhanden, in denen die Signifikanz bei Verwendung des individuellen Peaks ansteigt, allerdings auch gegenteilige. Vergleicht man die Korrelationen innerhalb verschiedener Anordnungen bzw. Regularisierungen miteinander, so ergeben sich leicht größere Korrelationsfaktoren bei Berechnungen mit dem individuellen Peak. Werden verschiedene Anordnungen bezüglich ihrer Peakberechnung korreliert, so entstehen hohe Korrelationen. Insgesamt lässt sich daraus schließen, dass die Unterschiede in der Peakberechnung keinen großen Einfluss auf die LORETA-Ergebnisse haben. Umgekehrt bedeutet dies, dass die interindividuellen Unterschiede im Peak der P300 im Vergleich zur Dauer der P300-Welle gering sind und relativ wenig Auswirkungen auf die weiteren Berechnungen haben.

Zur weiteren Verbesserung der Signifikanz und Eindeutigkeit der Ergebnisse könnte man anstatt der einzelnen Peaks Zeitbereiche, in denen die Peaks liegen, berechnen. Damit wäre nicht nur ein Zeitpunkt in der Berechnung vorhanden, sondern ein Zeitbereich, wodurch die Möglichkeit von Artefakten oder Fehlern, die die Berechnung und die graphische Darstellung stören könnten, durch eine Art Mittelung reduziert würde.

Zusammenfassend lässt sich für den Bereich der verfahrensimmanenten Variationsmöglichkeiten folgende Schlüsse ziehen:

Während die zeitliche Komponente von einer leichten „Vergrößerung“, womit die Peakberechnung mit Hilfe von Zeitbereichen gemeint ist, profitieren könnte, ist die Verfeinerung der lokalen Komponente für eine Verbesserung der Ergebnisse sinnvoll. Durch die Verwendung von mehr Elektroden können Bilder natürlich auf eine größere Datenbasis gestellt werden, die es auch erlaubt, stärkere Regularisierungen zu verwenden. In dieser Kombination (mehr Elektroden und hohe Regularisierung) scheinen sich auch die sinnvollsten Lösungen zu ergeben (siehe unten). Verwendet man mehr Elektroden für eine verbesserte Datenlage, so entsteht dann natürlich ein erheblicher größerer Zeitaufwand der Untersuchungsdauer, gerade im Hinblick auf eine potenzielle künftige klinische Anwendung der derzeitigen Ergebnisse, wie beispielsweise der fehlenden Inhibition und Nogo-Anteriorisierung bei Schizophrenien. (Winterer et al., 2001, Fallgatter et al., 2001).

Bei Erhöhung der Elektrodenzahl ist eine Obergrenze der Genauigkeit durch LORETA selbst gegeben: Da ein Voxel eine Seitenlänge von sieben Millimeter hat, ist eine höhere Auflösung nicht zu erreichen. Außerdem ist vom Entwickler der Methode selbst schon die Möglichkeit eingeräumt, dass benachbarte Voxels anstatt der eigentlichen aktivierten als aktiv eingestuft werden können (Pascual-Marqui et al., 2002).

5.4 Vergleich mit anderen EEG-Studien

Werden andere EEG-Studien mit Normpersonen betrachtet, so verwenden die Untersucher oft mehr Elektroden als zur Routine-Diagnostik (129 Elektroden bei Bokura et al., 2001, 64 Elektroden bei Kiefer et al., 1998). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen z.T. andere Lokalisationen: Kiefer sieht nach einem auditiven Go-Nogo-Paradigma den linken frontozentralen Bereich aktiviert, wo der ACC und der inferiore frontale Kortex liegt, was damit den Ergebnissen dieser Studie und von Fallgatter (2002) entspricht. Dagegen findet sich die höchste Aktivierung der mit LORETA und dem CPT erzeugten Daten bei Bokura im linken orbitofrontalen Kortex, was hier nicht nachvollzogen werden kann. Postuliert man aber, dass – wie oben erläutert – mit zunehmender Elektrodenzahl eine tendenziell stärker periphere Lokalisation erzielt wird, so ließe sich dieses Ergebnis erklären.

Unterschiedliche Elektrodenzahlen verglich auch Anderer (1998): Er konnte im Vergleich von 17 und 19 Elektroden bei LORETA-Berechnungen nach dem klassischen P300-Paradigma keine signifikanten Unterschiede feststellen, was aber an der doch geringen Differenz liegen könnte. Bei Untersuchungen, die als Berechnungsprogramm für die Quellenlokalisationen „Epifokus“ benutzen, wirkte sich eine Erhöhung der Elektrodenzahl (von 31 auf 63) positiv auf die räumliche Aussagefähigkeit hinsichtlich epileptischer Läsionen aus, noch höhere Elektrodenzahlen (123) verbesserten dieses Ergebnis nicht wesentlich (Lantz et al., 2003).

Zur weiteren Verbesserung der Validität wurde bei Bokura bei einer Versuchsperson ein MR-Bild mit EEG-Elektroden gemacht, um die Elektrodenposition exakt zu überprüfen. Zwar legt das 10-20-System eindeutig die Position der Elektroden fest, jedoch ist es trotzdem schwierig, bei einer großen Menge an Elektroden die vorgegebenen Positionen genau zu treffen (Sgouros et al., 2001). Der kaum zu realisierende Idealfall wäre eine Koregistrierung von fMRI und EEG mit einer hohen Elektrodenzahl bei der Durchführung von Paradigmen der Inhibition. Das hätte den Vorteil sowohl der exakten Feststellung der Elektrodenpositionen als auch der besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse bei demselben Test mit derselben Versuchsperson zwischen den beiden Methoden und unterschiedlichen Elektrodenzahlen.

5.5 Vergleich mit fMRI

Reine fMRI-Studien errechnen eine weit höhere Anzahl an aktivierten Gebieten. Dies liegt zu einem Teil an der zeitlichen Summation der Aktivierung. Zum anderen postulieren die meisten Untersucher dieser Methode die These eines umfassenden Systems der Aufmerksamkeitsverarbeitung. Die in diesem Zusammenhang als aktiviert angesehenen frontalen Kortextareale liegen bei den meisten Autoren an der Außenseite des inferioren und mittleren frontalen Gyrus (Garavan et al., 1999, Rubia et al., 2001, Liddle et al., 2001, Durston et al., 2002). Entsprechende Ergebnisse in dieser Studie ergaben sich v.a. bei den Berechnungen mit den starken Regularisationsparametern, allerdings in mittleren und superioren frontalen Gyri. In den Anordnungen mit über 40 Elektroden ohne Regularisierung lag das Maximum der Differenzaktivierung im superioren frontalen Gyrus und zwar mittelliniennah. Dieses Gebiet wird von einigen Autoren (Liddle et al., 2001, Durston et al., 2002) noch zusätzlich zu den inferior davon

gelegenen als aktiv erwähnt, bei Liddle (2001) sogar als das am zweitstärksten aktive, aber nie näher betrachtet oder in ein postuliertes System der Inhibition integriert. Der aktivierte laterale präfrontale Kortex, der in vielen fMRI-Studien als wesentlich betont wird, liegt uneinheitlich bei manchen Autoren auf der linken, rechten oder beiden Seiten. Unabhängig davon, welche Seite als dominierend angesehen wird, können meist beidseits aktivierte Bereiche gefunden werden, so dass hier keine eindeutige Linie aus den fMRI-Studien hervorgeht. EEG-Studien zufolge sind aktive präfrontale Areale eher links lokalisiert (Bokura et al., 2001, Kiefer et al., 1998). In der jetzigen Studie finden sich Areale beidseits in der Nähe der Mittellinie und beidseits an der Außenseite der Konvexität, wenn die stark regularisierten Daten zugrunde liegen. Die Unterschiede in der Lateralisierung der einzelnen Studien konnte bislang nicht erklärt werden.

In den meisten der genannten fMRI-Studien ist auch der anteriore cinguläre Kortex mitaktiviert (Carter et al., 1998, 2000, Häger et al., 1998, Liddle et al., 2001, Rubia et al., 2001, Durston et al., 2002). Bei Liddle (2001) ist der ACC im Gegensatz zu den bisherigen EEG-Studien von Fallgatter et al. (2002) in gleicher Weise wie in der Nogo-Bedingung auch in der Go-Bedingung aktiv. In der vorliegenden Studie wurde im Vergleich der Bedingungen (Nogo gegen Go) eine Aktivierung des ACC (oder naher umliegender Bereiche) nur in den Elektrodenanordnungen, die stark durch manuelle Selektion reduziert wurden, gefunden. Erst bei starker Regularisierung wurde auch bei größerer Elektrodenzahl eine signifikante Aktivität des ACC errechnet. Die fehlende Aktivierung des ACC in den unregularisierten Anordnungen mit vielen Elektroden könnte natürlich auch daran liegen, dass durch die bessere Datenlage bei mehr Elektroden zwar eine Aktivierung des ACC während der Nogo-Bedingung detektiert wurde, aber auch während der Go-Bedingung, so dass kein signifikante Vergleichsaktivierung berechnet werden konnte. Dagegen steht dann aber das Ergebnis der Regularisierung dieser Anordnungen, bei denen der ACC wieder signifikant aktiviert ist. Ebenfalls schwierig einzuordnen ist der Vergleich der unregularisierten Nogo-Bedingungen zwischen 61 und 21 Elektroden: Eine signifikante Mehraktivierung des ACC bei 21 Elektroden und andererseits eine signifikante Mehraktivierung des superioren frontalen Gyrus bei 61 Elektroden sprechen für deutliche Unterschiede in der Verarbeitung der Daten der beiden Anordnungen.

Dass der ACC in die Inhibitionsreaktion integriert ist, kann aus den häufigen Aktivierungen auch in dieser Studie abgeleitet werden, auch wenn einige widersprechende Ergebnisse gefunden wurden. Über die Stellung des ACC innerhalb des Systems der Aufmerksamkeitsregulation und Verarbeitung der Inhibition vor dem Hintergrund der fMRI-Studien kann aber keine endgültige Aussage gemacht werden.

Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studie im Vergleich mit den fMRI-Untersuchungen, so geht eindeutig eine hohe Elektrodenzahl in Kombination mit einer starken Regularisierung als kongruenteste Variation hervor.

5.6 Probleme in der Vergleichbarkeit

Die gezogenen Vergleiche zwischen den Studien müssen allerdings durch einige Tatsachen noch eingeschränkt werden.

Zum einen bleibt ein Unterschied zwischen der indirekten Messung metabolischer Parameter (fMRI und PET) und der direkten Messung neuronaler Aktivität (EEG) bestehen: Verfahren mit metabolischen Veränderungen haben trotz aller Verfeinerung der Methoden immer eine schlechtere zeitliche Auflösung als elektrophysiologische Untersuchungen. Ein großer Fortschritt war die Einführung der ereigniskorrelierten Scans, die das fMRI vom schwieriger interpretierbaren Blockdesign der Paradigmen befreite. Eine höhere zeitliche Auflösung ist aufgrund der technischen und vor allem methodischen Zwänge nicht zu erreichen, so dass ein Vergleich zwischen EEG und dem fMRI immer unvollkommen sein muss.

Zum anderen benutzt jedes Labor unterschiedliche Tests. Dadurch ist die methodische Vergleichbarkeit stark eingeschränkt. Dass das Ergebnis (z.B. die Amplitude der EKPs) von der Frequenz der Nogo-Bedingungen und dem Schwierigkeitsgrad abhängig ist, ist mehrmals postuliert worden (Kiefer et al., 1998, Durston et al., 2002). Zusätzlich wird aber noch durch Störreize (flanker-test), verschiedene Go-Reize (kongruente und inkongruente Go-Reize bei Carter et al., 2000) und die angesprochene Sinnesmodalität (visuell und auditiv) variiert. Welcher Test die Inhibition am stärksten und vor allem unter möglichst geringer Beteiligung anderer kognitiver Prozesse auslöst, ist noch nicht gut erforscht worden. Wird durch zukünftige Untersuchungen die Korrelation eines Tests mit der Inhibition belegt sein, sind Variationen dieses Tests sinnvoll, um eventuelle Einflussfaktoren auf die Inhibitionsreaktion zu finden. In der heutigen

Situation erschweren die Testvariationen der einzelnen Forschungsgruppen die Vergleichbarkeit und hätten allenfalls dann eine Berechtigung, wenn die verschiedenen Variationen unter ansonsten gleichen Bedingungen systematisch untersucht würden. Trotz der Unterschiede zwischen den einzelnen Tests scheinen die meisten eine Inhibitionsreaktion auszulösen, da in den genannten Studien, einschließlich dieser eingehend beschriebenen, immer das Frontalhirn – wenn auch unter unterschiedlichen Aspekten – im Mittelpunkt der postulierten Inhibitionsreaktion steht. Die weitergehende Frage nach der genauen Lokalisation der Inhibition innerhalb des Frontalhirns konnte aber auch mit dieser Studie nicht beantwortet werden. Einzelne Ergebnisse vorhergehender Studien konnten unter systematisch variierten Bedingungen reproduziert werden, allerdings sind die Ergebnisse nicht geeignet, sich lückenlos in bestehende Modelle der bisherigen Forschung integrieren zu lassen bzw. heute diskutierte Modellvorstellungen widerlegen zu können.

6 Zusammenfassung

Die Verhinderung einer motorischen Antwort ist ein Vorgang, der sich in der Lokalisation der aktivierten Areale im Gehirn deutlich von der Ausführung von motorischen Antworten unterscheidet. Zur Untersuchung dieser beiden Zustände kann man die Inhibition und Exekution von motorischen Antworten durch bestimmte Tests auslösen (Go-Nogo-Paradigmen), wobei in dieser Untersuchung der Continuous Performance Test verwendet wurde, der gleich viele Inhibitions- und Exekutionsreize enthält. Um die während solcher Tests aktivierten Gebiete darstellen zu können, benötigt man eine Methode zur Bilderzeugung bzw. Berechnung: Während das fMRI und das PET die räumliche Komponente besonders gut auflösen können, haben elektrophysiologische Methoden den Vorteil der exakten zeitlichen Zuordnung. Das Problem der eindeutigen dreidimensionalen Lokalisierbarkeit von Quellen der Aktivierung im EEG wird durch Näherungsberechnungen wie LORETA zu lösen versucht. Für die Anwendung von LORETA existiert bisher kein Standard hinsichtlich der Elektrodenanzahl und keine Regel für die Benutzung der „Regularisierung“ genannten Mittelung von Elektroden. Dadurch entstanden die Fragen dieser Untersuchung: Verändern sich die Ergebnisse durch eine unterschiedlichen Elektrodenanzahl oder bei der Verwendung der Regularisierung? Zusätzlich wurde der Einfluss der Berechnung des GFP-Peaks betrachtet, anhand dessen der genaue Zeitpunkt der P300 für die Bildberechnung bestimmt wird. Die aus diesen systematisch variierten Parametern resultierenden Ergebnisse sollten dann mit den Ergebnissen der bisherigen EEG- und fMRI-Studien verglichen werden.

Im Vergleich der Elektrodenzahlen (61, 53, 45, 37, 29, 21) ließ sich eine Einteilung in zwei Gruppen vornehmen: Betrachtet man Anordnungen mit über 40 Elektroden, so ergibt sich eine Aktivierung des superioren frontalen Kortex (BA 6 und 8), während bei einer Anzahl unter 40 Elektroden zentralere Bereiche wie der anteriore cinguläre Kortex aktiv sind. Dies entspricht den Ergebnissen der bisherigen Studien mit 21 Elektroden als Berechnungsgrundlage.

Im Vergleich der Regularisierungen miteinander entstehen inhomogene Ergebnisse. Ohne Regularisierung liegt das einzig signifikant aktivierte Areal im superioren

frontalen Abschnitt (siehe oben), bei niedriger Regularisierung im nicht bzw. schwach signifikanten Bereich. Erst bei hoher Regularisierung von 61 auf 21 resultierende Elektroden lässt sich ein signifikantes Ergebnis erzielen: Sowohl superiore und mittlere frontale Areale als auch zentrale frontale Areale wie der anteriore cinguläre Kortex sind aktiv. In der Zusammenschau mit den Ergebnissen aus den fMRI-Studien scheint diese Parameterzusammenstellung die sinnvollsten Ergebnisse zu erbringen.

Als Grundlage für den Zeitpunkt der LORETA-Berechnungen benutzt man den Peak der GFP. In dieser Untersuchung wurden zwei Möglichkeiten dazu verglichen. Die Unterschiede zwischen dem Gruppenpeak, das ist der gemittelte Peak über alle Probanden, und dem für jede einzelne Person ermittelten Peak sind gering ausgeprägt, v.a. im Vergleich zu den oben genannten Parametervariationen.

Insgesamt lassen sich bei der Verwendung von LORETA mit unterschiedlichen Elektrodenanordnungen und Regularisierungen relativ stark unterschiedliche Ergebnisse erzielen. Die Ergebnisse mit 21 Elektroden und dem CPT konnten bestätigt werden. Vor dem Hintergrund der fMRI-Untersuchungen stellt sich eine große Elektrodenzahl (61) mit einer starken Regularisierung (10^{-3}) als sinnvollste Kombination dar. Einschränkend muss die Verschiedenheit der Paradigmen und die sehr unterschiedliche Berechnungsgrundlage (metabolische versus elektrophysiologische Datengrundlage) erwähnt werden.

Daraus lässt sich postulieren, dass eine Kombination von fMRI und EEG in Zukunft durch einen Ausgleich der Nachteile der beiden Methoden am ehesten zu guten Ergebnissen kommen kann. Durch abgestimmte Studien können durch Vergleiche der beiden Methoden bisherige Schwächen besser erkannt werden.

Abschließend kann man feststellen, dass elektrophysiologische Methoden eine sinnvolle Alternative zu primär bildgebenden Verfahren sind, auch wenn sich nach Anwendung verschiedener Parameter der Quellenlokalisierung Unterschiede ergaben. In der Zusammenschau mit den anderen Studien ließ sich aber eine Parameterkombination finden, die vergleichbare Ergebnisse liefert und damit sich für eine zukünftige Nutzung anbietet.

7 Bildanhang

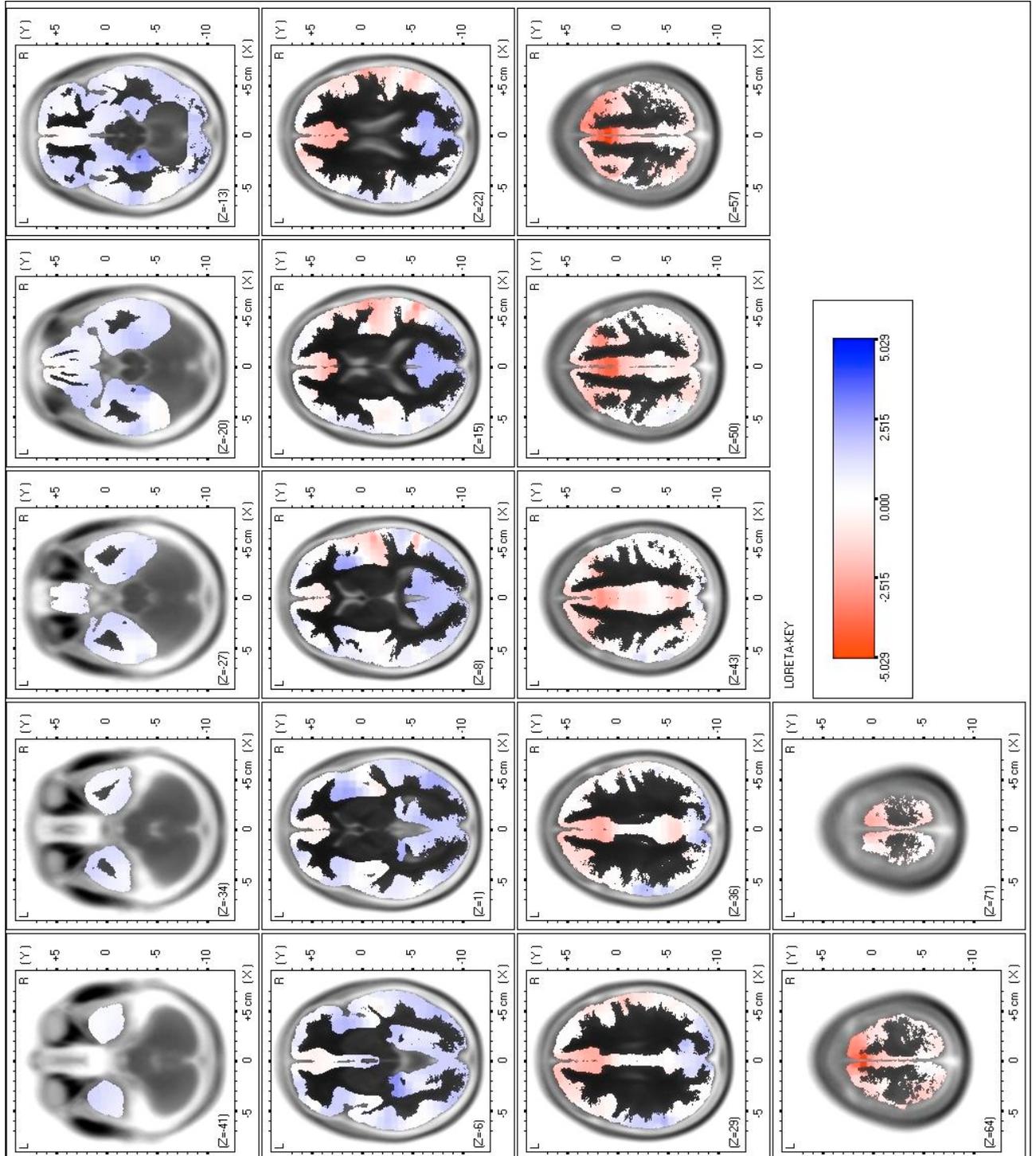


Abbildung 23: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 61 Elektroden und ohne Regularisierung

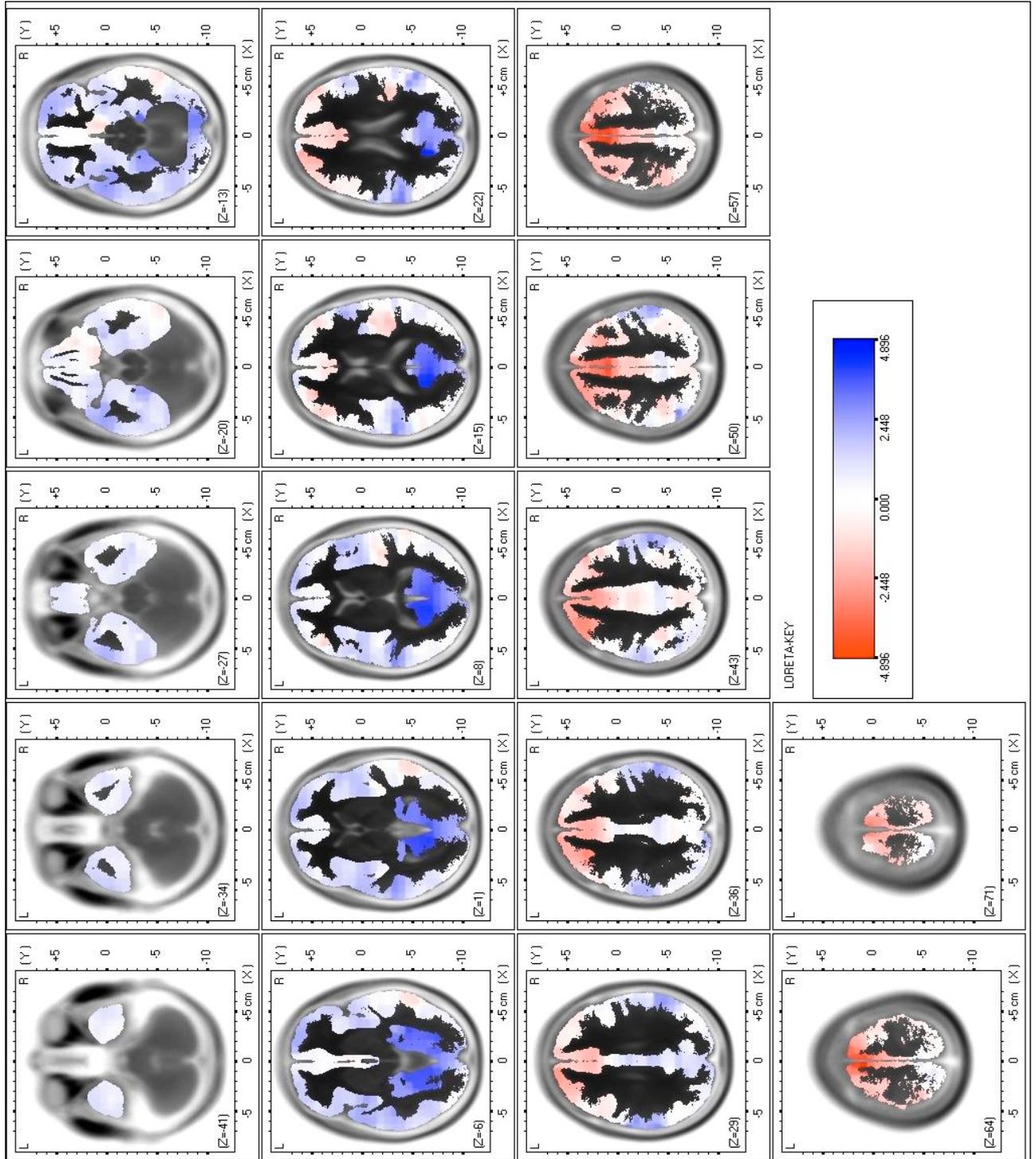


Abbildung 24: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 53 Elektroden und ohne Regularisierung

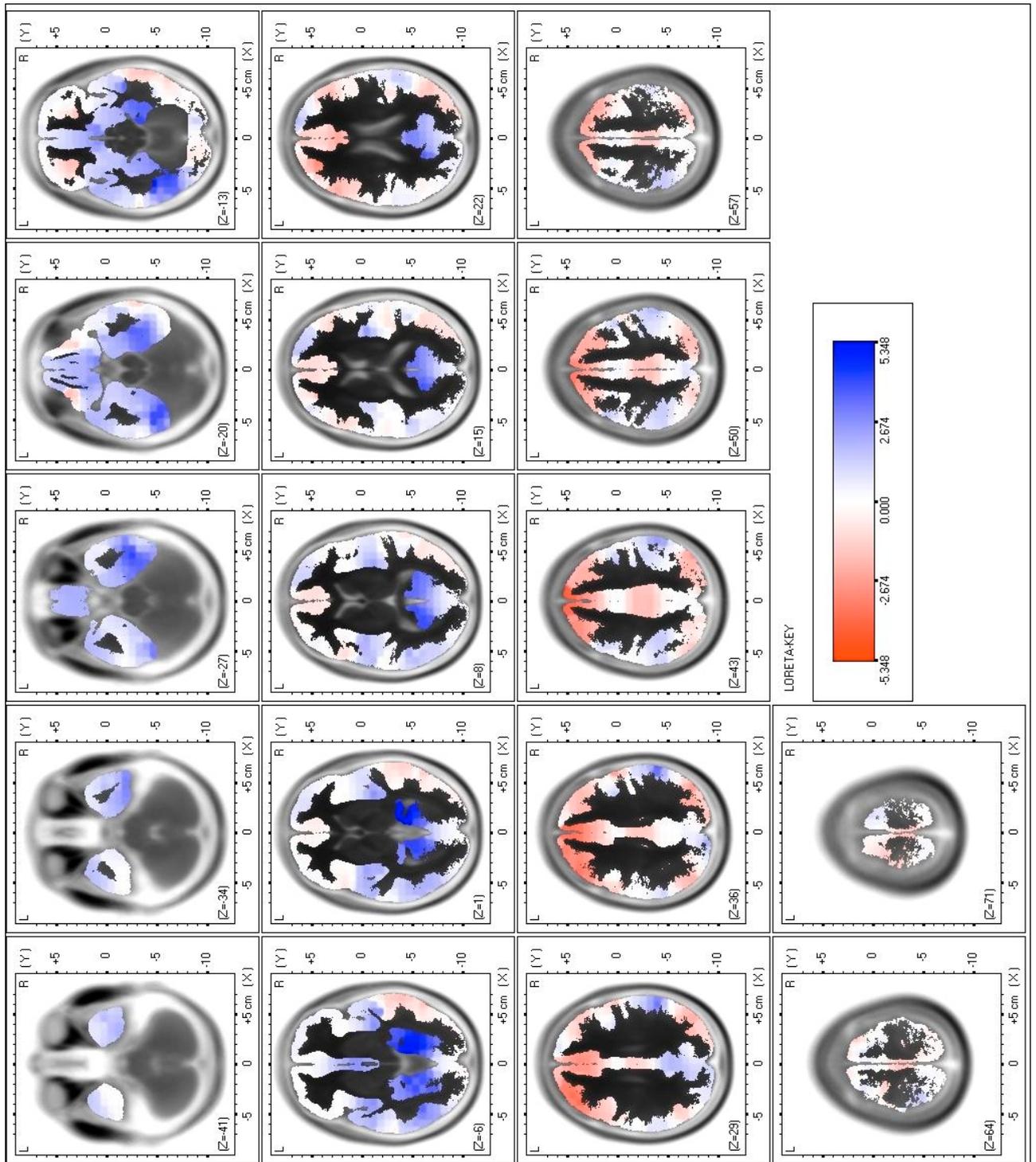


Abbildung 25: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 45 Elektroden und ohne Regularisierung

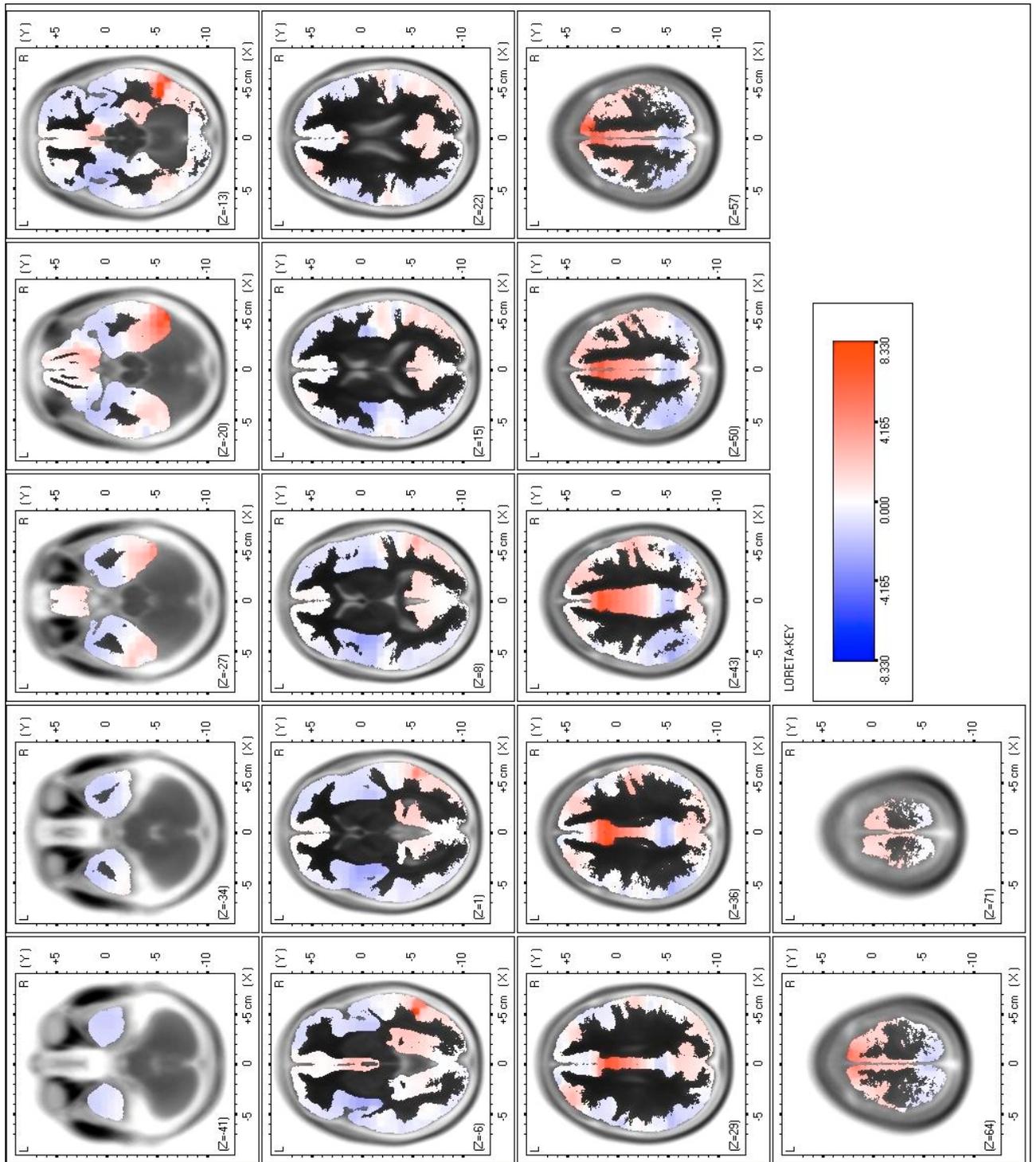


Abbildung 26: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 37 Elektroden und ohne Regularisierung

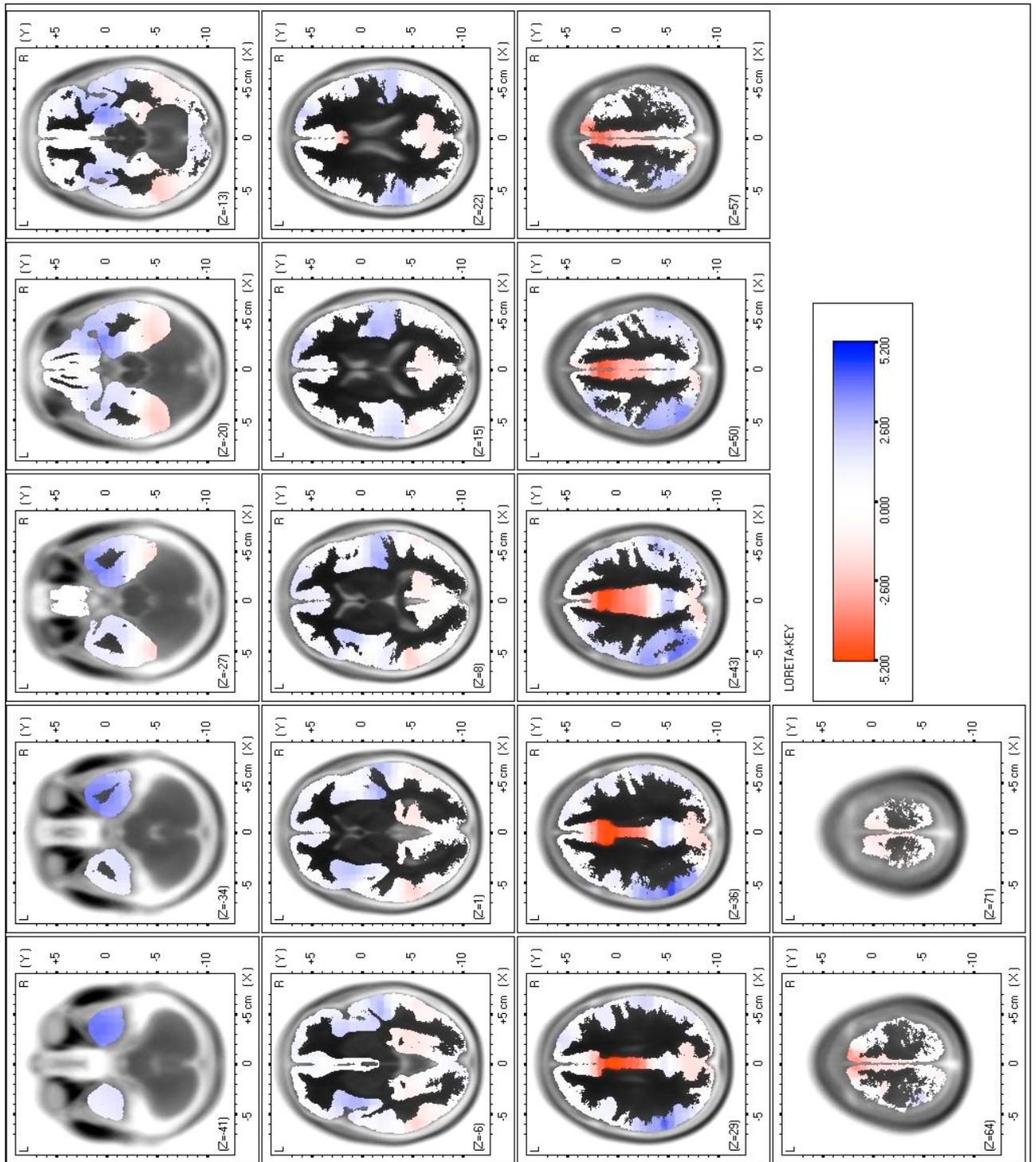


Abbildung 27: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 29 Elektroden und ohne Regularisierung

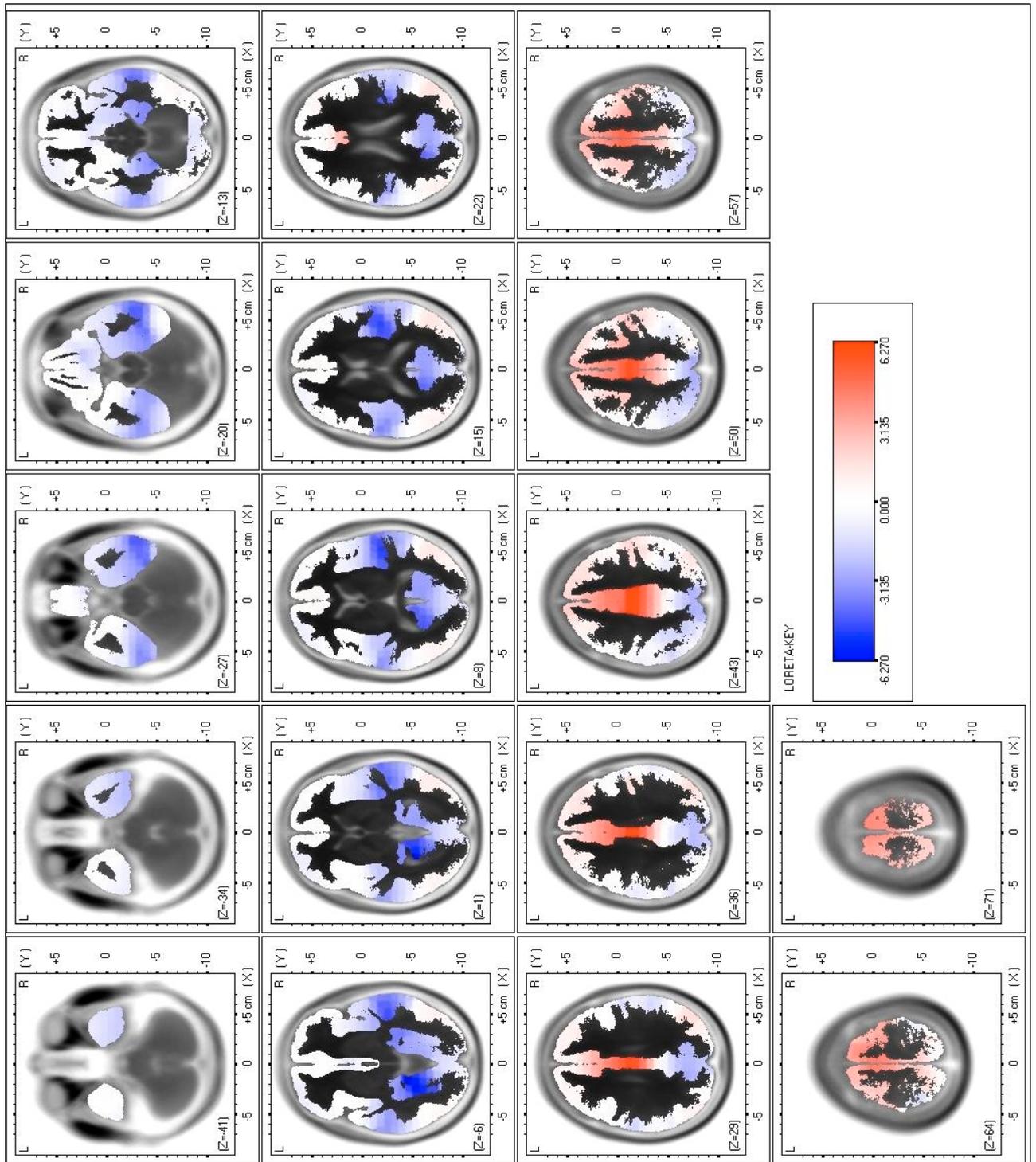


Abbildung 28: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 21 Elektroden und ohne Regularisierung

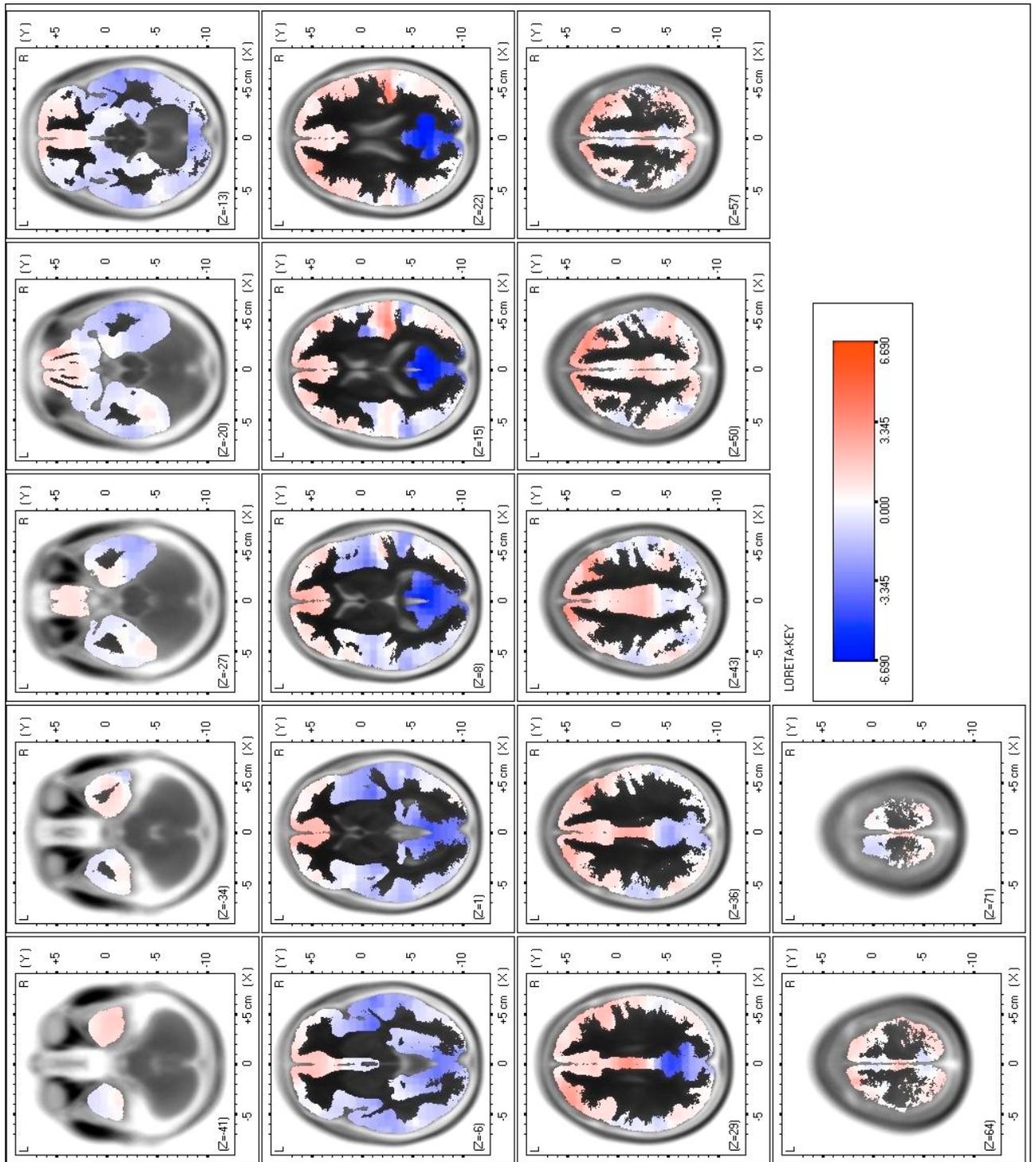


Abbildung 29: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 61 Elektroden und einer Regularisierung von 10^{-5}

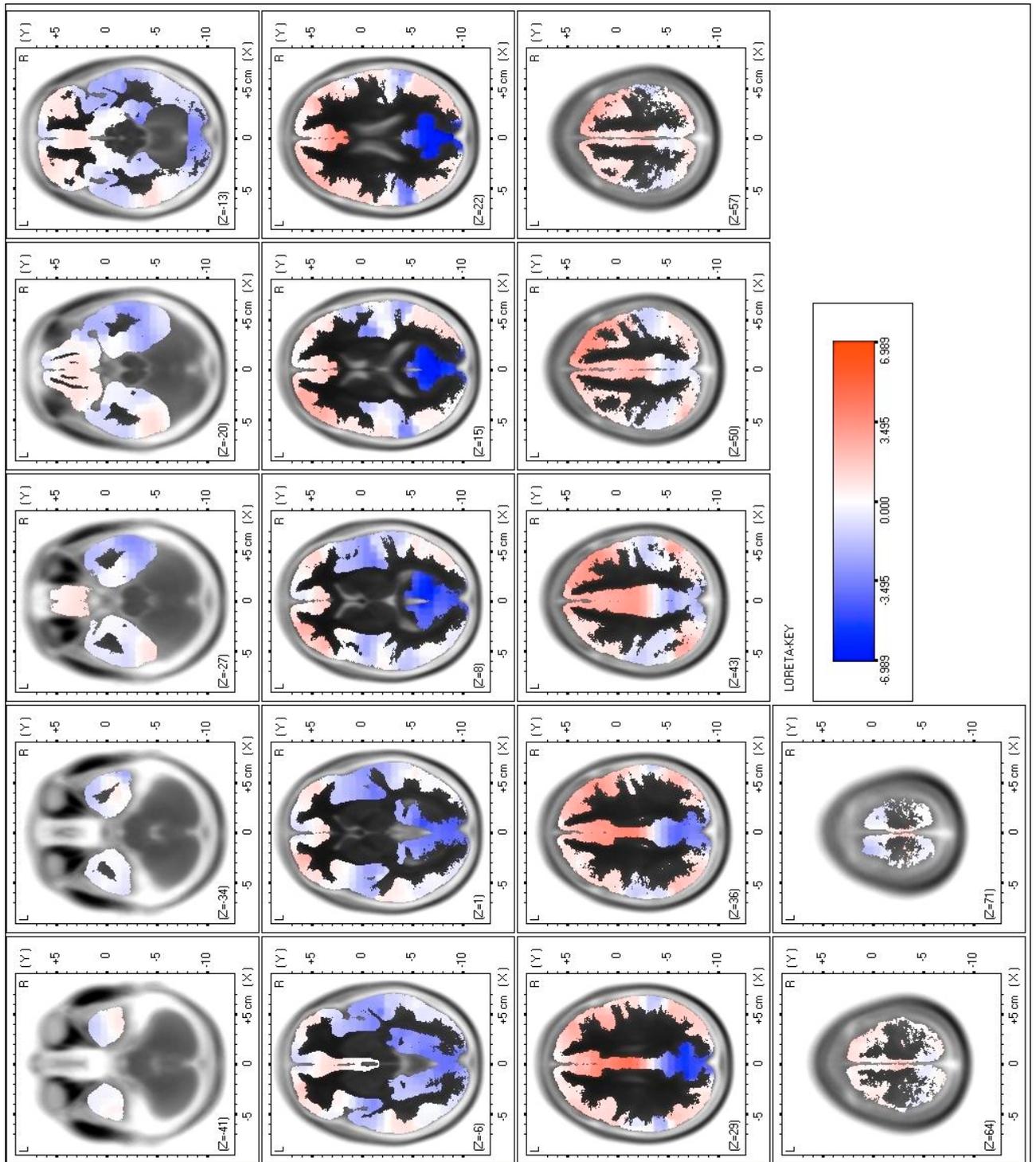


Abbildung 30: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 61 Elektroden und einer Regularisierung von 10^{-4}

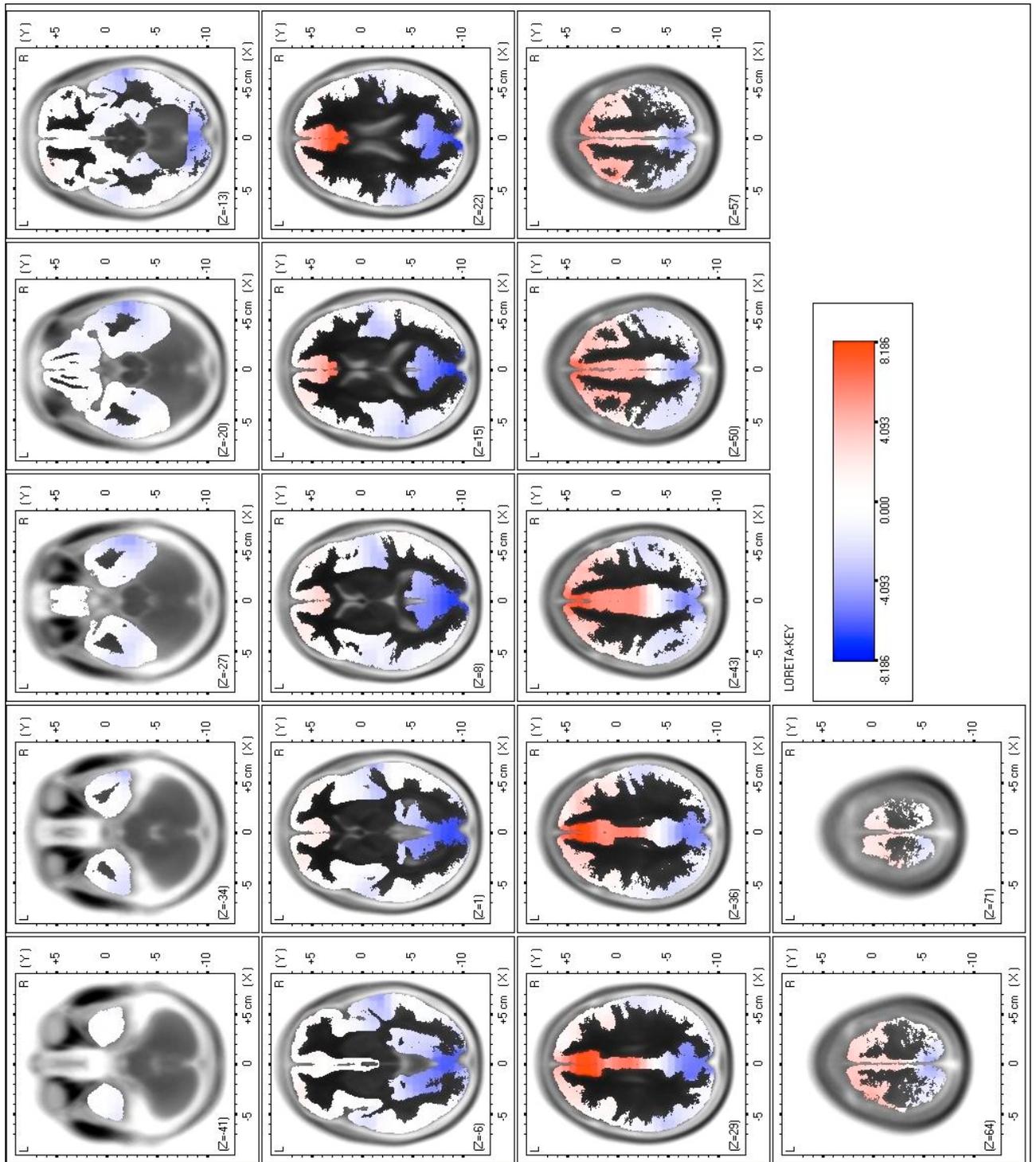


Abbildung 31: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 61 Elektroden und einer Regularisierung von 10^{-3}

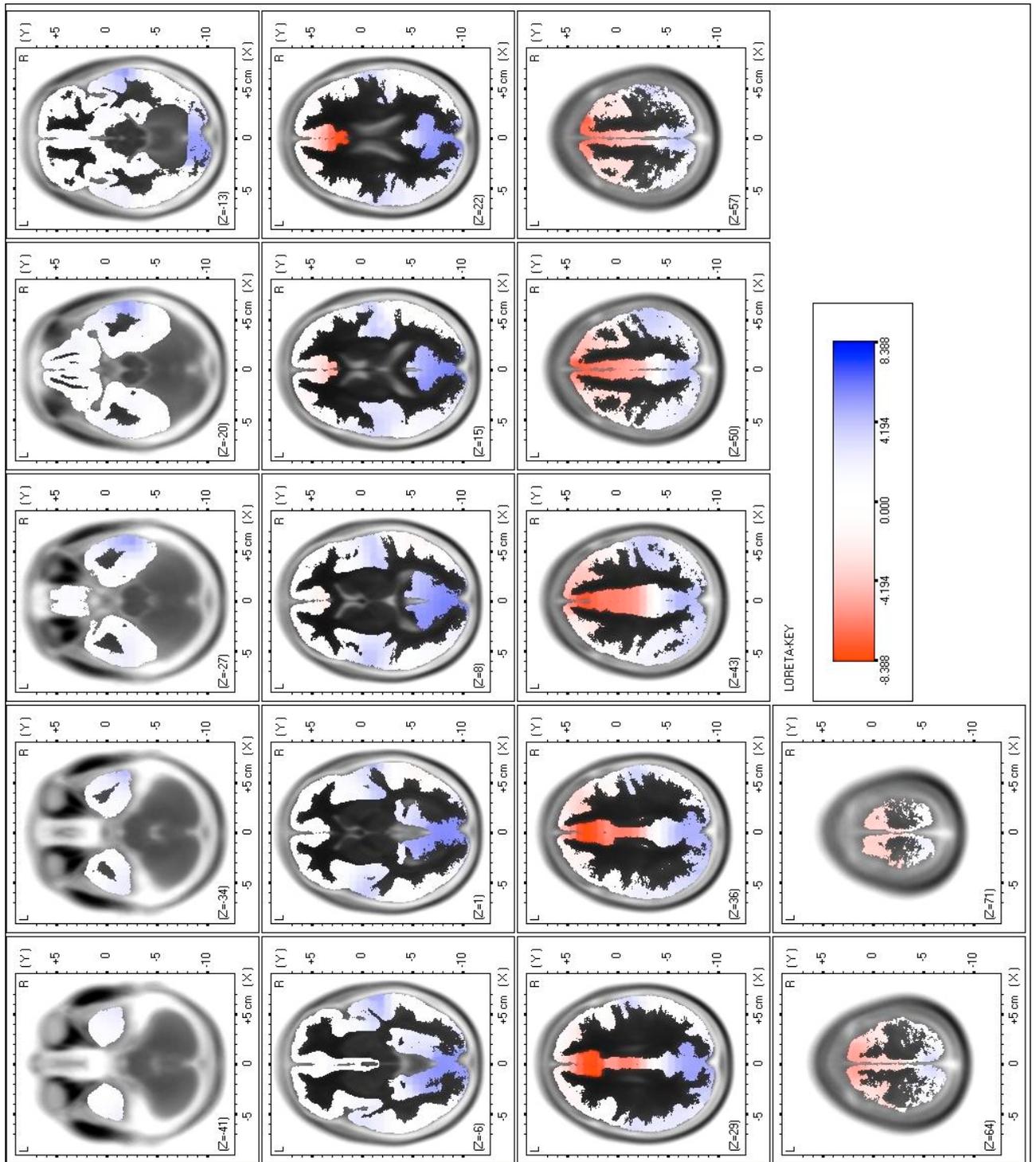


Abbildung 32: Horizontale Schnittbilder bei der Berechnung mit 45 Elektroden und einer Regularisierung von 10^{-3}

8 Literaturverzeichnis

Altenmüller E.: Ereigniskorrelierte Potentiale in: Evozierte Potentiale, Stöhr M., 3. Auflage 1996, Springer Verlag Berlin, Heidelberg

Anderer P., Pascual-Marqui R.D., Semlitsch H.V., Saletu B.: Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA); *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998 März; 108(2): 160-174

Drenckhahn D., Zenker W.: Benninghoff, Anatomie. Makroskopische Anatomie Embryologie und Histologie des Menschen Band 2, 15. Auflage, 1993, Urban und Schwarzenberg Verlag, München, Wien, Baltimore

Bokura H., Yamaguchi S., Kobayashi S.: Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task; *Clinical Neurophysiology* 2001 Dez.; 112(12): 2224-2232

Buchsbaum M.S., Nuechterlein K., Haier R., Wu J., Sicotte N., Hazlett E., Asarnow R., Potkin S., Guich S.: Glucose Metabolic Rate in Normals and Schizophrenics during the Continuous Performance Test assessed by Positron Emission Tomography; *British Journal of Psychiatry* 1990, 156: 216-227

Carter C.S., Braver T.S., Barch D.M., Botvinick M.M., Noll D., Cohen J.D.: Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance; *Science* 1998 Mai 1; 280(5364): 747-749

Carter C.S., Macdonald A.M., Botvinick M., Ross L.L., Stenger V.A., Noll D., Cohen J.D.: Parsing executive processes: strategic vs. evaluative functions of the anterior cingulate cortex; *Proceedings of the National Academy of Science* 2000 Feb. 15; 97(4): 1944-1948

Casey B.J., Trainor R.J., Orend J.L., Schubert A.B., Nystrom L.E., Giedd J.N., Haxby J.V. Noll D.C. Cohen J.D., Forman S.D., Dahl R.E. Papoport J.L.: A developmental functional MRI study of prefrontal activation during performance of a Go-NoGo task; *Journal of Cognitive Neuroscience* 1997; 9: 835-847

Durston S., Thomas K.M., Worden M.S., Yang Y., Casey B.J.: The effect of preceding context on inhibition: an event-related fMRI study; *Neuroimage* 2002 Juni; 16(2): 449-453

Falkenstein M., Hoormann J., Hohnsbein J.: ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition; *Acta Psychologica* 1999 April; 101(2-3): 267-291

Falkenstein M., Koshlykova N.A., Kiroj V.N., Hoormann J., Hohnsbein J.: Late ERP components in visual and auditory Go/Nogo tasks; *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1995 Jan.; 96(1): 36-43

Fallgatter A.J.: Electrophysiology of the prefrontal cortex in healthy controls and schizophrenic patients: a review; *Journal of Neural Transmission* 2001; 108(6): 679-94

Fallgatter A.J., Bartsch A.J., Herrmann M.J.: Electrophysiological measurements of anterior cingulate function; *Journal of Neural Transmission*, 2002 Mai; 129(5-6): 977-88

Fallgatter A.J., Bartsch A.J., Strik W.K., Mueller T.J., Eisenack S.S., Neuhauser B., Aranda D., Herrmann M.J.: Test-retest reliability of electrophysiological parameters related to cognitive motor control; *Clinical Neurophysiology* 2001 Jan.; 112(1): 198-204

Fallgatter A.J., Brandeis D., Strik W.K.: A robust assessment of the NoGo-
anteriorisation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test; *Brain
Topography* 1997 Summer; 9(4): 295-302

Fallgatter A.J., Eisenack S.S., Neuhauser B., Aranda D., Scheuerpflug P., Herrmann
M.J.: Stability of late event-related potentials: topographical descriptors of motor
control compared with the P300 amplitude; *Brain Topography* 2000 Summer; 12(4):
255-61

Fallgatter A.J., Muller T.J.: Electrophysiological signs of reduced prefrontal response
control in schizophrenic patients; *Psychiatry Research* 2001 Juli 1; 107(1): 19-28

Fallgatter A.J., Strik W.K.: Right frontal activation during the continuous performance
test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects; *Neuroscience Letters*
1997 Feb. 21; 223(2): 89-92

Fallgatter A.J., Strik W.K.: The NoGo-anteriorization as a neurophysiological standard-
index for cognitive response control; *International Journal of Psychophysiology* 1999
Jun; 32(3): 233-238

Garavan H., Ross T.J., Stein E.A.: Right hemispheric dominance of inhibitory control:
An event-related functional MRI study; *Proceedings of the National Academy of
Science* 1999; 96: 8301-8306

Grave de Peralta Menendez R., Gonzalez Andino S., Lantz G., Michel C.M., Landis T.:
Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. I. Method descriptions
and simulations; *Brain Topography* 2001 Winter; 14(2): 131-137.

Häger F., Volz H.P., Gaser C., Mentzel H.J., Kaiser W.A., Sauer H.: Challenging the
anterior attentional system with a continuous performance task: a functional magnetic
resonance imaging approach; *European Archives of Psychiatry and clinical
Neuroscience* 1998; 248(4): 161-170

Iversen S.D., Mishkin M.: Perseverative interference in monkeys following selective lesions of the inferior prefrontal convexity; *Experimental Brain Research* 1970 Nov. 26;11(4): 376-386

Kawashima R., Satoh K., Itoh H., Ono S., Furumoto S., Gotoh R., Koyama M., Yoshioka S., Takahashi T., Takahashi K., Yanagisawa T., Fukuda H.: Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection--a PET study in man; *Brain Research* 1996 Juli 22; 728(1): 79-89

Kiefer M., Marzinzik F., Weisbrod M., Scherg M., Spitzer M.: The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a go/no go task; *Neuroreport* 1998 März 9; 9(4): 765-770

Konishi S., Nakajima K., Uchida I., Sekihara K., Miyashita Y.: No-go dominant brain activity in human inferior prefrontal cortex revealed by functional magnetic resonance imaging; *European Journal of Neuroscience* 1998 März; 10(3): 1209-1213

Konishi S., Nakajima K., Uchida I., Kikyo H., Kameyama M., Miyashita Y.: Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI; *Brain* 1999, 122: 981-991

Kopp B., Mattler U., Goertz R., Rist F.: N2, P3 and the lateralized readiness potential in a nogo task involving selective response priming; *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1996 Juli; 99(1): 19-27

Lantz G., Grave de Peralta Menendez R., Gonzalez Andino S., Michel C.M.: Noninvasive localization of electromagnetic epileptic activity. II. Demonstration of sublobar accuracy in patients with simultaneous surface and depth recordings; *Brain Topography* 2001 Winter; 14(2): 139-147

Lavric A., Pizzagalli D., Forstmeier S., Rippon G.: A double-dissociation of English past-tense production revealed by event-related potentials and low-resolution electromagnetic tomography (LORETA); *Clinical Neurophysiology* 2001 Okt.; 112(10): 1833-1849

Liddle P.F., Kiehl K.A., Smith A.M.: Event-related fMRI study of response inhibition; *Human Brain Mapping* 2001 Feb.; 12(2): 100-109

Pascual-Marqui R.D., Michel C.M., Lehmann D.: Low resolution electromagnetic tomography, a new method for localizing electrical activity in the brain; *Psychophysiology* 1994; 18: 49-65

Pascual-Marqui R.D., Esslen M., Kochi K., Lehmann D.: Functional imaging with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA): a review; *Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology* 2002; 24 Suppl C: 91-95

Poeck, K., Hacke, W.: *Neurologie*, 11. Auflage 2002, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Posner M.I., Dehaene S.: Attentional networks; *Trends in Neurosciences* 1994; 17(2): 75-79

Rosvold H.E., Mirsky A.F., Sarason I., Bransome E.D., Beck L.H.: A continuous performance test of brain damage; *Journal Consult. Psychology* 1956; 20: 343

Rubia K., Russell T., Oyermeier S., Brammer M. J., Bullmore E.T., Sharma T., Simmons A., Williams M.J., Giampietro V., Andrew C.M., Taylor E.: Mapping motor inhibition: Conjunctive brain activations across different versions of Go/No-Go and stop tasks; *Neuro Image* 2001; 13: 250-261

Sgouros S., Seri S., Natarajan K.: The clinical value of electroencephalogram/magnetic resonance imaging co-registration and three-dimensional reconstruction in the surgical treatment of epileptogenic lesions; *Child's Nervous System* 2001 Feb.; 17(3): 139-144

Strik W.K., Fallgatter A.J., Brandeis D., Pascual-Marqui R.D.: Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation; *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998 July; 108(4): 406-413

van Veen V., Carter C.S.: The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies; *Physiological Behaviour* 2002 Dez.; 77(4-5): 477-482

van Veen V., Cohen J.D., Botvinick M.M., Stenger V.A., Carter C.S.: Anterior cingulate cortex, conflict monitoring, and levels of processing; *Neuroimage* 2001 Dez.; 14(6): 1302-1308

Weisbrod M., Kiefer M., Marzinzik F., Spitzer M.: Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task; *Biological Psychiatry* 2000 Jan. 1; 47(1): 51-60

Winterer G., Mulert C., Mientus S., Gallinat J., Schlattmann P., Dorn H., Herrmann W.M.: P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients; *Brain Topography* 2001 Summer; 13(4): 299-313

Danksagung

Herrn Priv.-Doz. Dr. A. Fallgatter verdanke ich die Gelegenheit zur Promotion an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg. Seine konstruktive Kritik, v.a. bezüglich der schriftlichen Ausarbeitung, half wesentlich zum Gelingen. In diesem Zusammenhang danke ich ihm auch für die Erstellung des Referats.

Herrn Dr. phil. M. Herrmann danke ich für die vielen guten Ratschläge, die Einarbeitung in wissenschaftliches Arbeiten und für die Motivation. Durch seine große Hilfsbereitschaft erfuhr meine Promotionsarbeit eine umfassende Betreuung.

Herrn Prof. Dr. med. A. Warnke danke ich für die Erstellung des Korreferats.

Frau I. Gröbner und Frau B. Neuhauser gilt mein Dank bezüglich der aufwändigen Vorbereitungen der Messungen.

Meinen Eltern danke ich für die moralische und finanzielle Unterstützung meiner Ausbildung. Ohne sie wäre sowohl diese Arbeit als auch mein Studium nicht möglich gewesen.

Lebenslauf

Name: Florian Gerhard Metzger
Geburtsdatum: 28. Dezember 1977
Geburtsort: Würzburg
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Religion: evang.-luth.

Schulbildung

Sept. 1984 – Juli 1988 St.-Hedwig-Grundschule Kitzingen
Sept. 1988 – Juni 1997 Armin-Knab-Gymnasium Kitzingen

Zivildienst

Sept. 1997 – Sept. 1998 Bayerisches Rotes Kreuz Kreisverband Kitzingen

Studium

Nov. 1998 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
Sept. 2000 Ärztliche Vorprüfung
Aug. 2001 Erster Abschnitt der Ärztliche Prüfung
Sept. 2003 Zweiter Abschnitt der Ärztliche Prüfung
Nov. 2004 Dritter Abschnitt der Ärztliche Prüfung

Ärztliche Tätigkeit

Seit Jan. 2005 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg

Florian Metzger