20. October 2009

Lehrerfortbildung in Magdeburg

Zwischen Gen und Umwelt – wie Ererbtes und Erlerntes das Verhalten steuern

Organisation:
PD Dr. Constanze Seidenbecher
Leibniz-Institut für Neurobiologie
Neurochemie/Molekularbiologie
Brenneckestr. 6
39118 Magdeburg
Tel.: +49 391 626 3218
Fax: +49 391 616 160
eMail: seidenc@ifn-magdeburg.de

Liegt Intelligenz in den Genen?

Lehrerweiterbildung

Magdeburg, 20. Oktober 2009

Eckart D. Gundelfinger
Leibniz-Institut für Neurobiologie
Magdeburg

NWG Neurowissenschaftliche Gesellschaft

Gibt es **die** Intelligenz?
oder
Wie viele 'Intelligenzen' gibt es?

- Allgemeine Intelligenz –
  Charles Spearman: "g"-Faktor (IQ-Test)
  = allgemeine kognitive
  Fähigkeiten
- Soziale Intelligenz
- Emotionale Intelligenz
- Allgemein: **Begabung**
  - Kreativität
  - Einseitige Begabung

Welche Faktoren bestimmen die Intelligenz?

- **Vererbung**
  - **Gene**
  - **epigenetische Faktoren**

- **Umwelteinflüsse**
  - **Familie / familiäres Umfeld**
  - **Erziehung / Schule**
  - **andere Umwelteinflüsse**

Wie viel Einfluss haben die Gene?

- Verhaltensgenetik
  - Zwillingsstudien
  - Adoptionsstudien

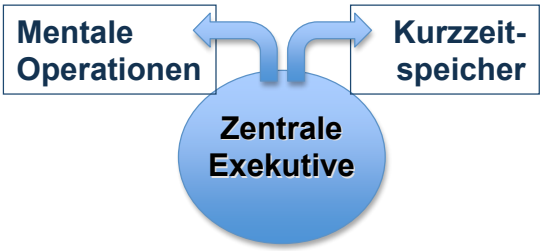
- Nimmt im Alter sogar noch zu (**aktive Genom-Umwelt-Beziehung**)

Formen von Intelligenz

- **Kristalline I.** – Wissen von der Wirklichkeit, also Wortbedeutungen, mathematische oder physikalische Gesetzte, Geschichte, Zeitgeschehen

- **Fluide I.** – Fähigkeit durch Kombination und Anwendung von Wissen, Schlussfolgerungen zu ziehen, Hypothesen zu bilden und dadurch neue kognitive Herausforderungen zu bewältigen (korreliert am besten mit dem **Arbeitsgedächtnis**)

Das Arbeitsgedächtnis



- Die Effektivität des Arbeitsgedächtnisses korreliert mit dem IQ

- Die Koordination des Arbeitsgedächtnisses erfolgt im präfrontalen Kortex

Welche neurobiologischen Faktoren bestimmen die Effizienz des Arbeits-gedächtnisses bzw. die Intelligenz?

- Schnellere Verarbeitung, **geringerer Energieverbrauch** (*neural efficiency*-Hypothese)
- Übertragungseffizienz von elektrischen Signalen – also vermutlich die **Leitungsgeschwindigkeit von Axonkabeln**
- Effektivität und **Zahl von Synapsen** – also Kontaktstellen zwischen Nervenzellen; Effizienz der Verschaltung (*Pruning*)
- Die Astrozyten (**Gliazellen**)

Das menschliche Gehirn hat...

- ca. 10^{11} Nervenzellen (100 Milliarden)
- etwa 10 x mehr Gliazellen (u.a. Astrozyten)
- Leitungsbahnen (Axone) mit einer Länge von ca. 10^6 km
- etwa 10.000 Kontaktstellen (Synapsen) pro Nervenzelle
- also: ca. 10^{15} Synapsen (=1.000.000.000.000.000)
- während der Hirnentwicklung werden >10^8 neue Synapsen pro Minute gebildet (19./20. Woche)

1) Isolierung der Axonkabel:
Myelinscheiden sorgen für hohe Leitungsgeschwindigkeit

2) Synapsen
Die Bedeutung von Synapsen für die Kommunikation im Gehirn

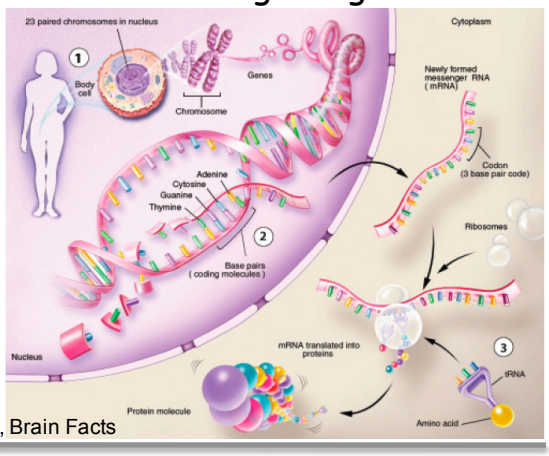
3) Astrozyten – eine steile Karriere
vom Nervenkitt zum 'Integrator'

Wie beeinflussen die Gene Hirnentwicklung und –funktion?

Spiegel online

Das Gehirn entwickelt sich über einen längeren Zeitraum hinweg.

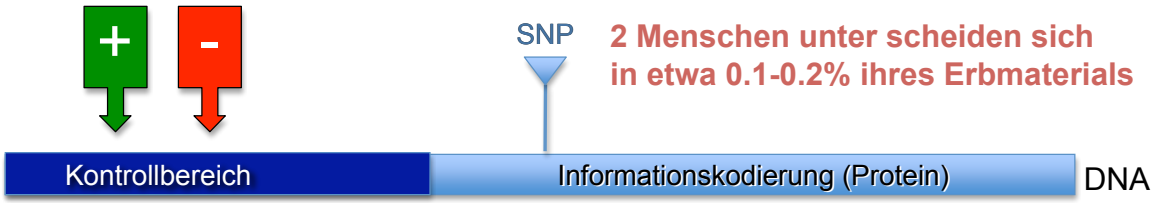
- genetisches Programm
- zelluläre Interaktionen
- Zusammenspiel des Organismus mit seiner Umgebung



SfN, Brain Facts

Gene, Allele, Mutationen, Polymorphismen

(kleines 1x1 der Molekulargenetik)



- **Gene** haben Kontrollbereiche, die ihre Ablesung überwachen und kodierende Bereiche, die die genetischen Information enthalten. In der Regel hat jede Zelle 2 Kopien (**Allele**) eines Gens.
- Veränderungen oder Ausfall von Genfunktionen werden als **Mutation** bezeichnet.
- **Polymorphismen** sind häufig (>1%) in der Bevölkerung vorkommende Genveränderungen mit in der Regel keinen oder geringen Auswirkungen auf die Genfunktion. Sie tragen in ihrer Gesamtheit aber entscheidend zu Unterschiedlichkeit von Individuen bei.

Der epigenetische Code

1) DNA-Methylierung

2) Histon-Acetylierung und Chromatinstruktur

INTELLIGENZ – genetische Assoziation-studien (Zwillings- und Adoptionsstudien)

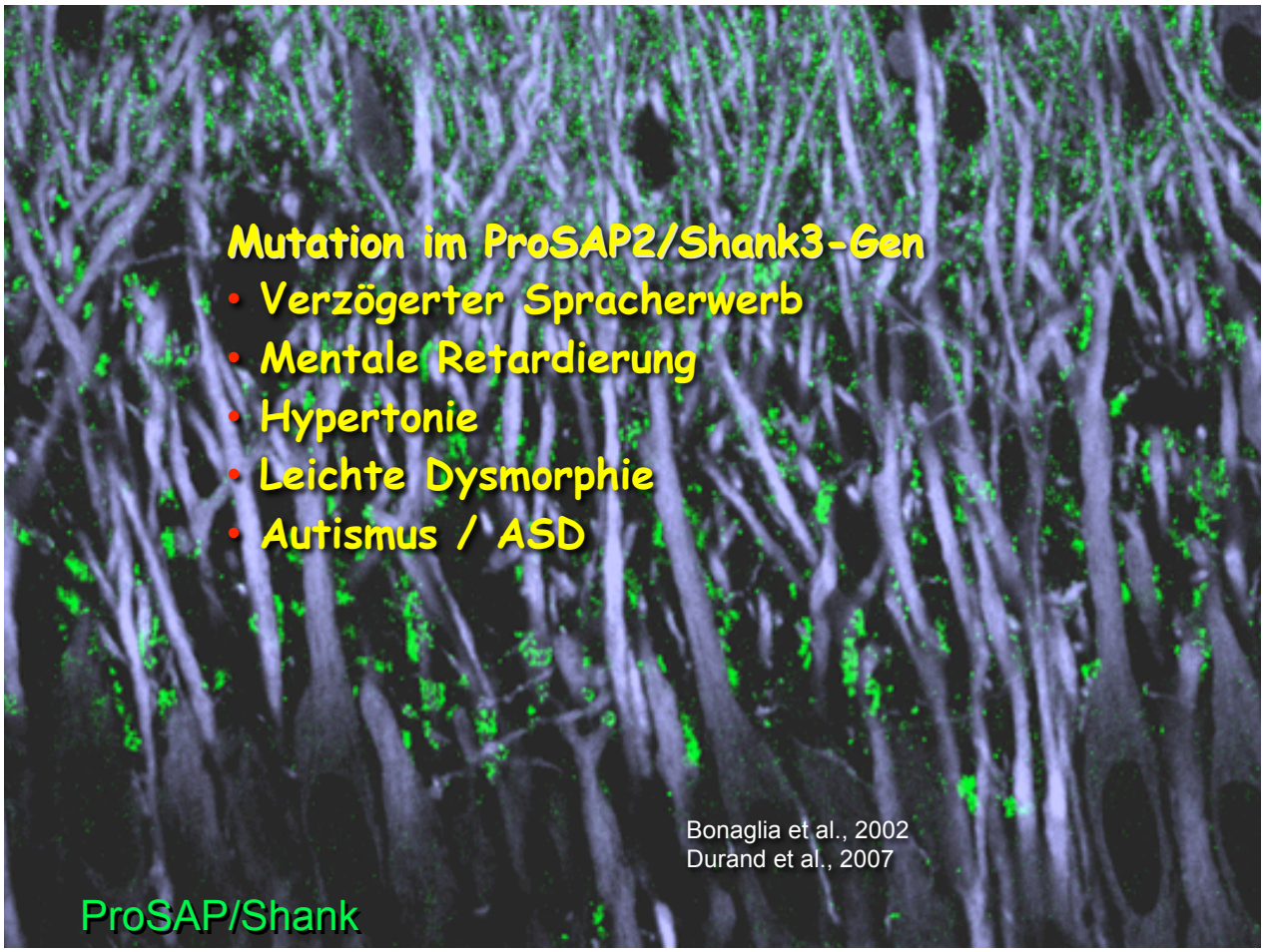
Eineiige Zwillinge weisen einen Korrelationskoeffizienten von 0,67 – 0,78 auf (Amelang und Bartussek, 1998; Asendorpf, 2004). Dabei gehen allerdings gemeinsame vorgeburtliche, geburtliche und früh-nachgeburtliche Prägungsprozesse mit ein. Epigenetik!

Zwischen dem IQ von früh adoptierten Kindern und dem ihre Adoptiveltern besteht eine Korrelation von 0,09 und 0,15, während zwischen dem IQ dieser Kinder und dem ihrer biologischen Eltern, die sie nie gesehen haben, eine Korrelation von 0,4 besteht.

Neubauer & Stern (2007); G. Roth, Bremen

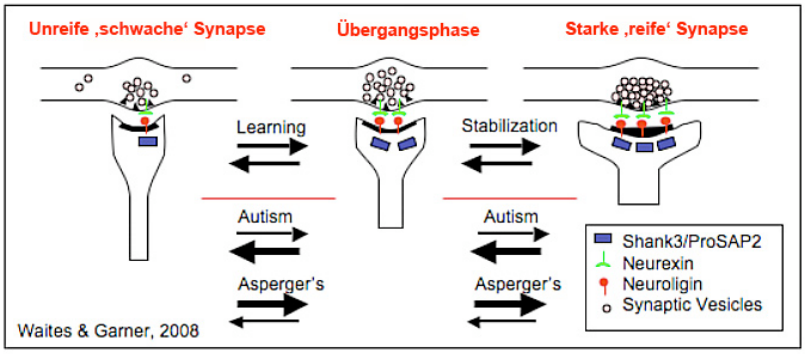
Kandidaten für 'Intelligenz-Gene'

- **Hirnentwicklung**
  - ASPM / abnormal spindle-like microcephaly associated
  - Microcephalin
  - MSX1 (Homeobox-Gen)
- **Neurotransmitter-Stoffwechsel & Synapsenfunktion**
  - Dysbindin (DTNBP1)
  - BDNF
  - COMT, DRD4, MAOA (Dopamin-Signalweg)
  - CHRM2 (Acetylcholin-Rezeptor)
- **Stoffwechsel, allgemein**
  - FADS2 (Lipidstoffwechsel)

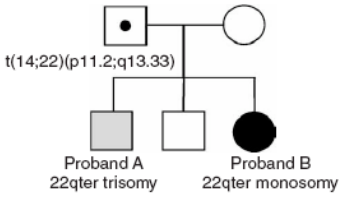


Das *ProSAP2*-Gen: die Gendosis entscheidet...

...wie effizient Synapsen 'lernen' können



Familie ASD3



Asperger Syndrom 'Superschlau'

Autismus / Geisitige Behinderung / Sprachschwäche

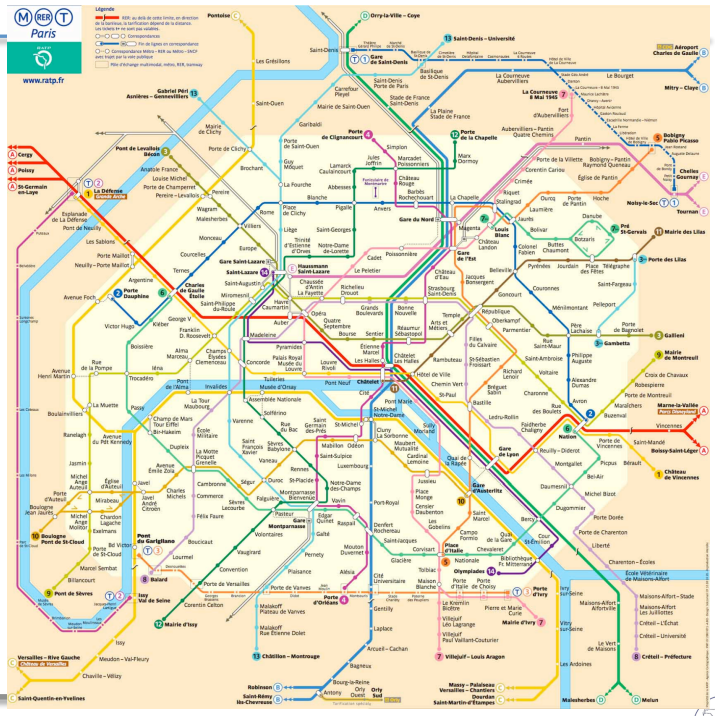
(Durand et al., 2007)

Warum ist es so schwierig den Einfluss einzelner Gene zu messen?

- Die Suche nach 'Intelligenz-Genen' ergibt statistische IQ-Änderungen um wenige Punkte
- Ein riesiges Netzwerk von Genen/Proteinen liegt den Hirnfunktionen zugrunde
- Viele wichtige Funktionen sind mehrfach abgesichert

Riesige Protein- und Signalnetzwerke kontrollieren das Geschehen an den Synapsen

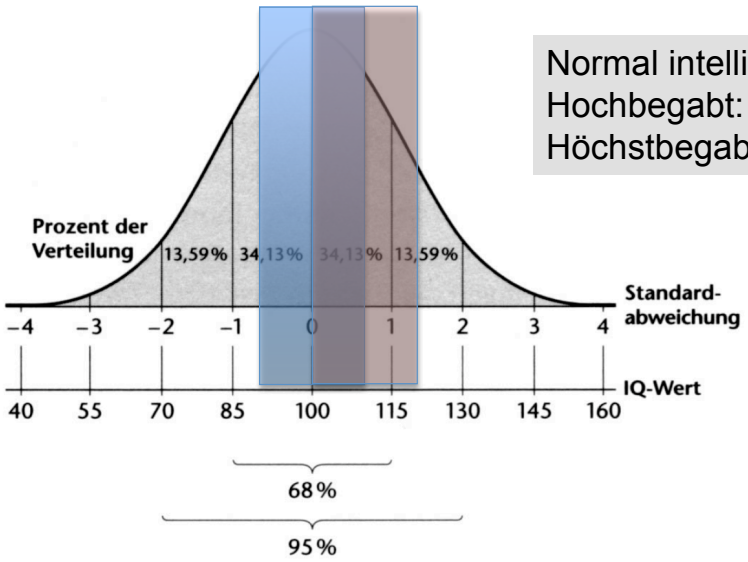
Vergleichbar mit dem Streckenplan der Pariser Metro



Zusammenfassung

- Intelligenz ist zu ca. 50% genetisch bedingt. Der Einfluss der Gene nimmt im Alter sogar noch zu.
- Eine Reihe von 'Intelligenz'-Genen ist an der Hirnentwicklung beteiligt bzw. für die Synapsenfunktion und den Neurotransmitter-Stoffwechsel verantwortlich.
- Häufig sind solche Gene an vererbten Erkrankungen des ZNS wie Schizophrenie, Manisch-depressive Erkrankung und/oder Autismus/ASD beteiligt oder verursachen bei Mutation geistige Behinderung.
- Die Vererbung ist 'polygen' und diese Komplexität macht es schwierig 'Intelligenz'-Gene eindeutig zu identifizieren

Schlussbemerkung: Verteilung der Intelligenzleistung (IQ)



Normal intelligent: IQ 85-115 (68%)
Hochbegabt: IQ >115 (14%)
Höchstbegabt: IQ >135 (1%)

Neubauer & Stern (2007)
Gerhard Roth, Bremen

Was ist Intelligenz eigentlich?

Intelligenz – (lat.: intelligentia "Einsicht, Erkenntnisvermögen", intellegere "verstehen") bezeichnet im weitesten Sinne die geistige Fähigkeit zum Erkennen von Zusammenhängen und zum Finden von Problemlösungen.

Intelligenz kann auch als die Fähigkeit, den Verstand zu gebrauchen, angesehen werden. Sie zeigt sich im vernünftigen Handeln. In der Psychologie ist Intelligenz ein Sammelbegriff für die kognitiven Fähigkeiten des Menschen, also die Fähigkeit, zu verstehen, zu abstrahieren und Probleme zu lösen, Wissen anzuwenden und Sprache zu verwenden.

Wikipedia Deutsch

Von „klugen“ und „dummen“ Mäusen

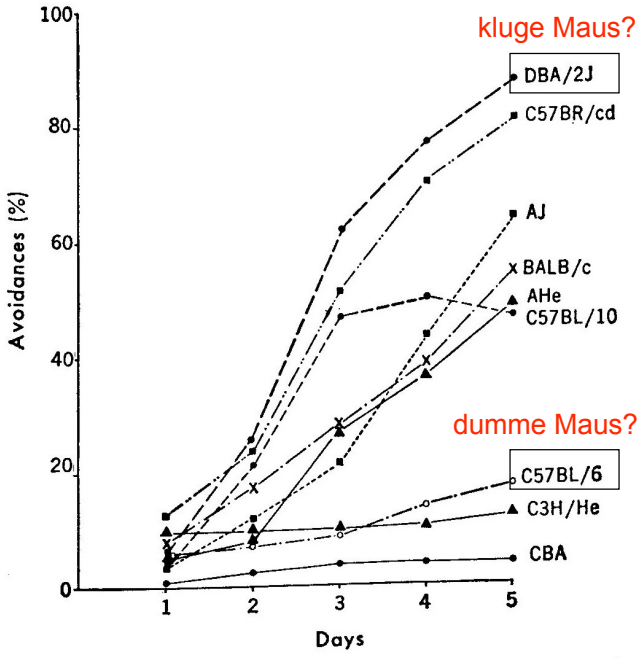
PD Dr. Wolfram Wetzel, IfN Magdeburg

Lernen und Gedächtnis werden beeinflusst von:

- sensorischen Funktionen
- motorischer Leistung
- sensomotorischer Integration
- Aufmerksamkeit und Vigilanz
- Emotion und Motivation
- biologischen Rhythmen
- allgemeiner Erregbarkeit
- Zustandsabhängigkeit

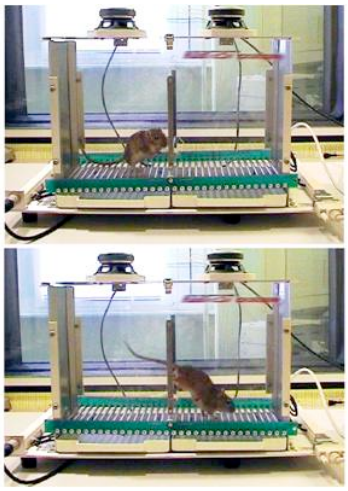
“The mind is a charioteer driving twin horses of reason and emotion. Except cognition is a smart pony, and emotion an elephant .”
(C. Camerer and G. Loewenstein 2006)

Shuttle-box avoidance conditioning of different strains of mice (Bovet et al. 1969)

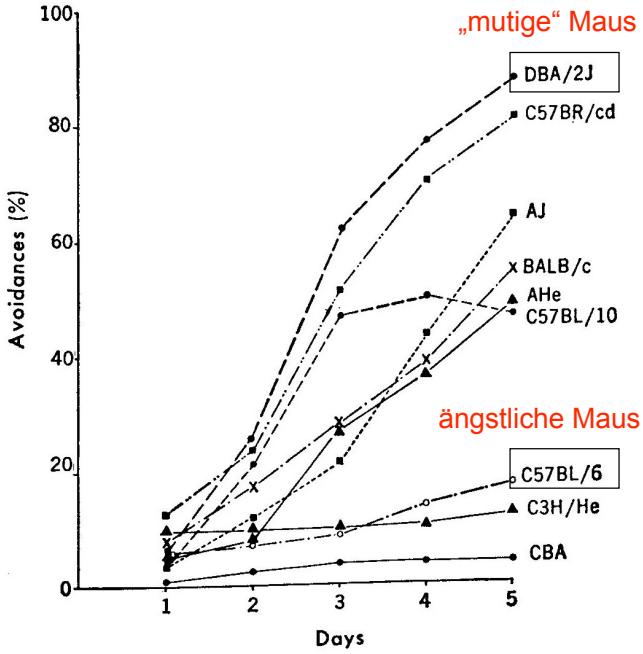


Shuttlebox-Lernapparatur für Nagetiere

Mäuse lernen, nach einem Tonsignal auf die andere Seite zu springen, um einem elektrischen Fußreiz auszuweichen (Vermeidungs- oder Avoidance-Reaktion, links im Bild angegeben in %). Frage: sind DBA-Mäuse klüger als C57-Mäuse?



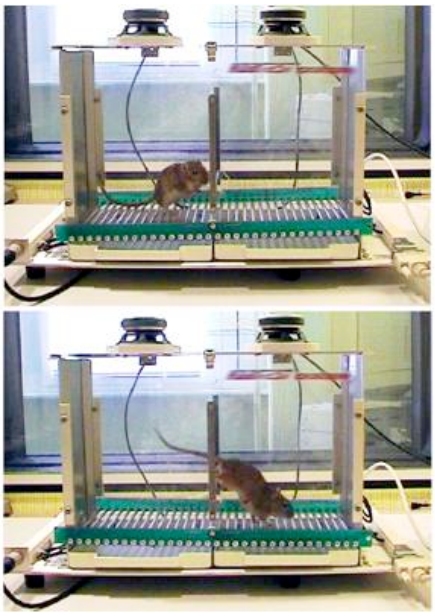
Shuttle-box avoidance conditioning of
different strains of mice (Bovet et al. 1969)



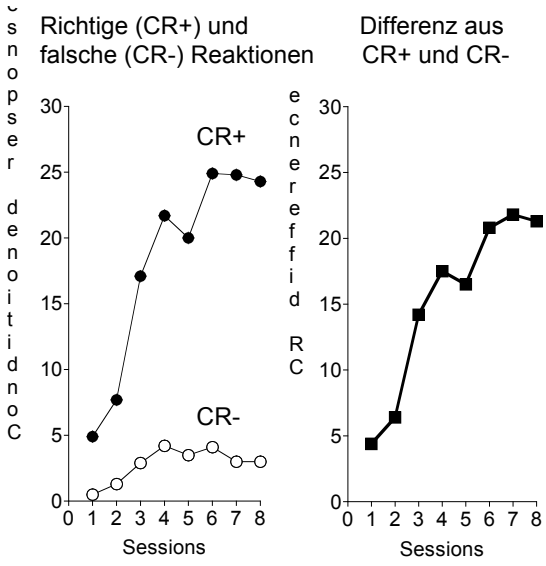
Radial maze test:
Im Radial maze test (räumliches lernen mit Futterbelohnung) sind C57-Mäuse besser als DBA-Mäuse.

Fear conditioning test:
Furchtkonditionierung lernen
C57-Mäuse besser als DBA-Mäuse.

Shuttlebox-Lernapparatur: Diskriminierung akustischer Reize

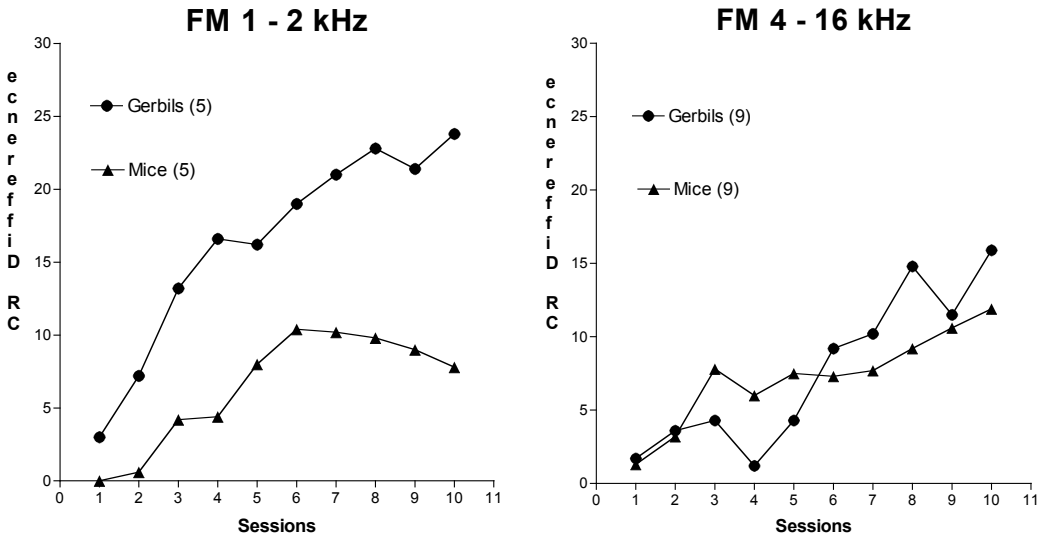


Mäuse lernen 2 Töne zu unterscheiden:
Ton1(+) = springen, Ton2(-) = nicht springen.



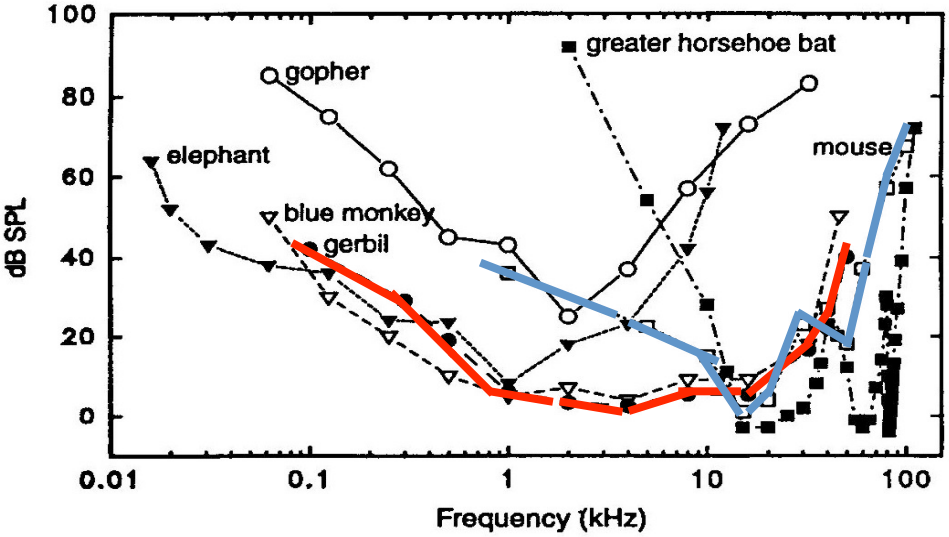
Unterscheidung
tieffrequenter Töne

Unterscheidung
hochfrequenter Töne



Rennmäuse (Gerbils) können tieffrequente Töne, aber nicht hochfrequente Töne, besser unterscheiden als Mäuse.

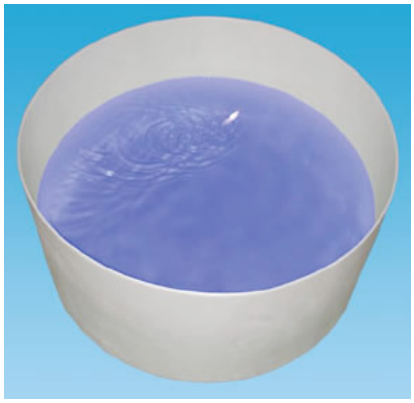
Behavioral audiograms from mammals of varying size
(mouse: Ehret 1974; gerbil: Ryan 1976)



Rennmäuse (Gerbils, rote Kurve) hören im Frequenzbereich um 1 kHz, aber nicht im Frequenzbereich um 10 kHz, besser als Mäuse (blaue Kurve).

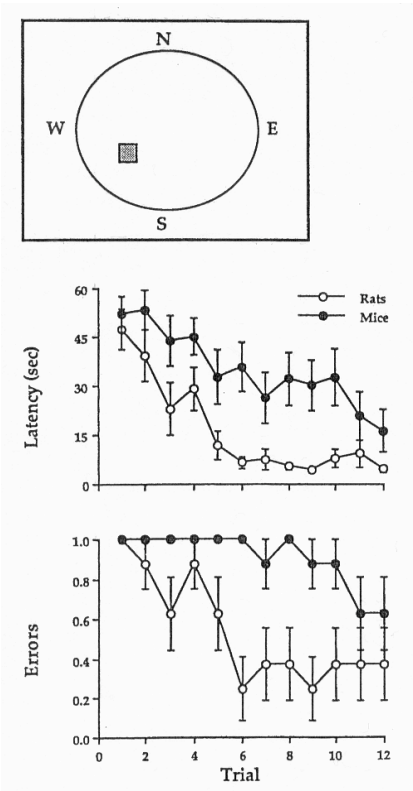
Räumliches Lernen: Einfluß der Motivation

Water maze:
mehr oder weniger aversiv;
das Tier lernt, wo im Wasser-
becken sich eine Insel befindet.



Radial maze:
appetitiv; das Tier lernt,
in welchen Armen sich
das Futter befindet.

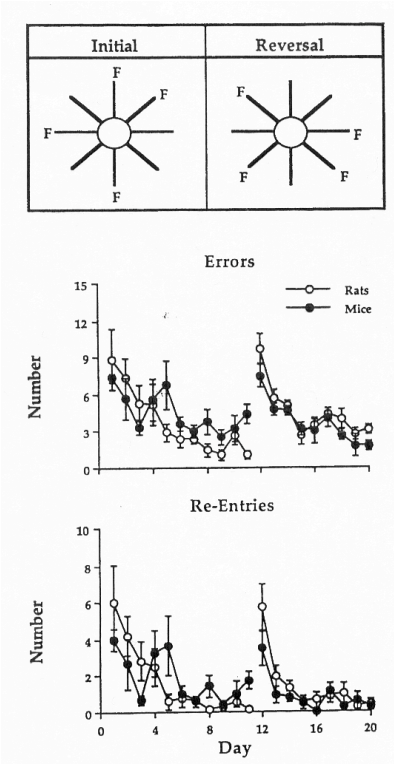
Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes (Whishaw & Tomie 1996)



Water maze:

Im Wasserbecken lernen
Ratten schneller (Latency)
und machen weniger Fehler
(Errors) als Mäuse.

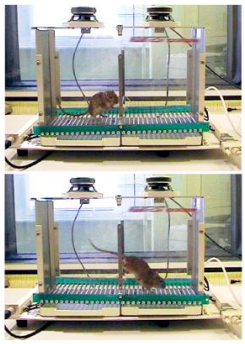
Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes (Whishaw & Tomie 1996)



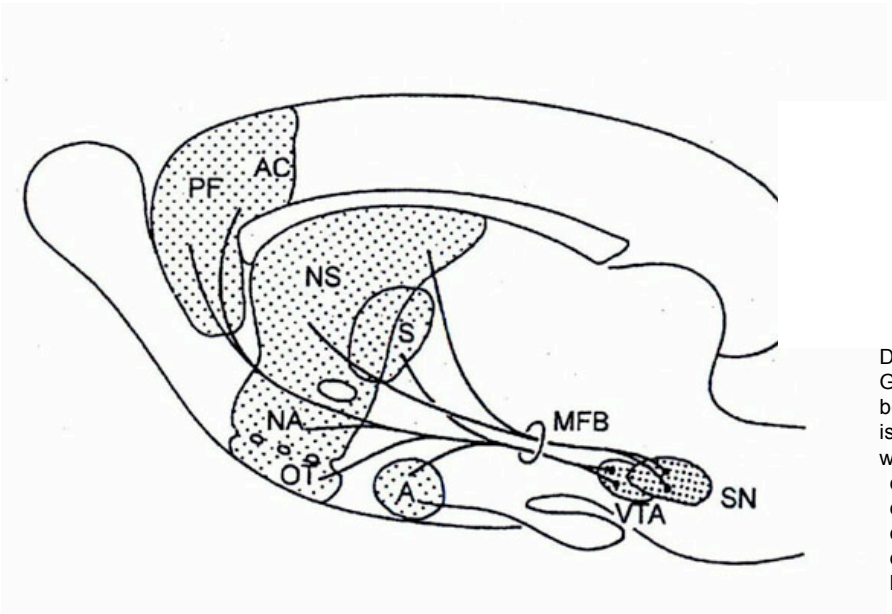
Radial maze:

Im Radiallabyrinth (räumliches Lernen mit Futterbelohnung) lernen Mäuse genauso gut wie Ratten.

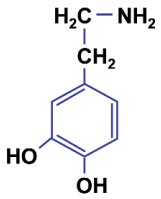
Motivation in Lernexperimenten an Ratten und Mäusen



Futter	Fußschock	Neugier
appetitiv Belohnung	aversiv Bestrafung	weder noch
Entzug =Bestrafung	Vermeidung =Belohnung	



Schematische Darstellung des dopaminergen mesotelenzephalen Systems [Dunnett and Robbins, 1992] (PF:präfrontaler Kortex; AC: vorderer cingulärer Kortex; NS: Striatum; S: Septum; NA: Nucleus accumbens; OT: Tuberculum olfactorium; A: amygdala; MFB: Mediales Vorderhirnbündel; VTA: ventrale tegmentale Area; SN: Substantia nigra).



Das für Lernen und Gedächtnis
besonders wichtige Dopamin
ist Neurotransmitter in vier
wichtigen Bahnsystemen:
das nigrostriatale
das mesolimbische
das mesokortikale
das tuberoinfundibuläre/
hypophysäre System.

Zusammenfassung

Was „klug“ oder „dumm“ ist, ist sehr schwer zu definieren.

Ob eine Maus klug oder dumm ist, ist schwer zu erkennen,
wird durch die Aufgabe bestimmt,
hängt von vielen Faktoren ab.

Wenn die Grundvoraussetzungen (Sinne, Motorik, Aufmerksamkeit u.a.) gegeben sind, dann sind die wichtigsten Faktoren Emotion und Motivation.

Das Belohnungssystem (Neurotransmitter Dopamin) - auch bzw. besonders aktiv beim Vermeiden von unangenehmen Ereignissen - spielt die zentrale Rolle.

Dieses System reguliert die Aufwand-Nutzen-Analyse und damit die Freude am Erfolg.

Mäuse und Menschen sind sehr viel ähnlicher als allgemein angenommen.

Magnetenzephalographie

Grundlagen und Anwendungen

Dr. med. Jens-Max Hopf

Klinik für Neurologie II, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Leipziger Strasse 44, 39120 Magdeburg (jens-max.hopf@medizin.uni-magdeburg.de)

Inhalt

1. Die Methode – Grundlagen – Instrumentierung
2. Vergleich MEG versus EEG
3. Wege der Datenauswertung
4. Beispiele
5. Zusammenfassung
6. Literatur

1. Die Methode – Grundlagen und Instrumentierung

Die Möglichkeit, die magnetische Aktivität des Gehirnes - das Magnetenzephalogramm (MEG) – abzuleiten, gehört zu den relativ jungen Errungenschaften der neurophysiologischen Forschung (Cohen 1968). Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß der Weg zur Meßbarkeit der extrem schwachen magnetischen Hirnaktivität durch physikalisch-technologische Fortschritte, insbesondere im Bereich der Supraleitertechnik erst geebnet werden musste.

Grundsätzlich sind die neurophysiologischen Ursachen der elektrischen (EEG) und magnetischen Hirnaktivität (MEG) identisch und auf exzitatorische oder inhibitorische postsynaptische Potentiale der Neurone zurückzuführen. Als Hauptursache für die außerhalb des Kopfes ableitbaren Magnetfelder gelten die dabei auftretenden gerichteten intrazellulären Ströme, die mit guter Näherung durch einen Stromdipol (current dipole) beschrieben werden

können (Okada 1982). Aufgrund der relativ homogenen Orientierung vieler kortikaler Neuronenverbände, verhält sich der Stromfluß der einzelnen Nervenzellen additiv und tritt somit makroskopisch in Erscheinung („open field“ Situation). Andererseits existieren neuronale Strukturen mit irregulärer Zellorientierung (Thalamuskerne, Kerne der formatio reticularis), in denen sich die individuellen Stromflüsse der Nervenzellen aufheben, so dass kein effektiver makroskopischer Stromfluß resultiert („ closed field“ Situation). Neuronale Aktivität in derartigen Strukturen kann mittels MEG-Ableitungen daher nicht erfasst werden. Wie in Abb. 1A dargestellt, verursacht ein senkrecht zur Kortexoberfläche orientierter Stromdipol (Q) ein Magnetfeld (H), dessen Flussrichtung und Orientierung sich durch die Rechte-Hand-Regel ableiten lässt. Diese besagt, dass, wenn der Daumen der rechten Hand in die Richtung des Stromflusses zeigt, die eingekrümmten Finger in die Richtung des Magnetfeldes (zirkulärer Pfeil) zeigen. Der sich extrakraniell ausbreitende Anteil des magnetischen Feldes kann gemessen und zur Rekonstruktion der Stromquelle genutzt werden (vgl. Abschnitt 3).

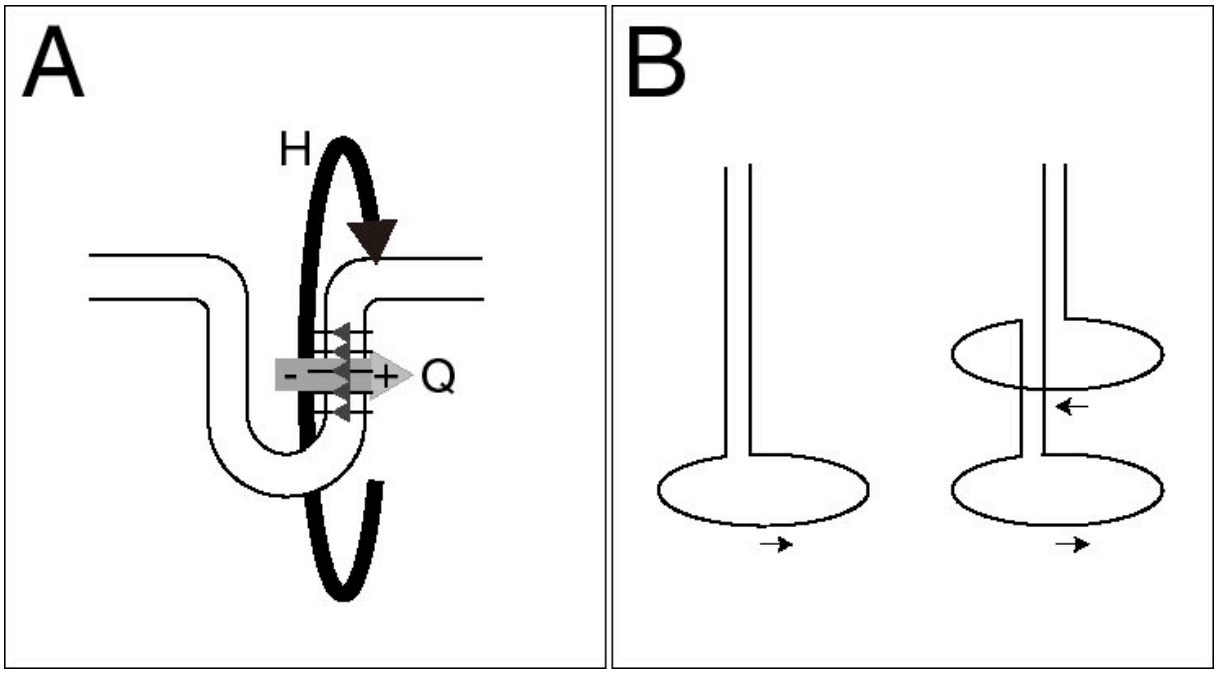


Abb. 1 A) Schematische Darstellung eines senkrecht zur Oberfläche eines Kortexsulcus angeordneten Stromdipols Q (grauer Pfeil). Dieser tritt durch Überlagerung vieler palisadenartig angeordneter Einzelzell-Stromdipole makroskopisch in Erscheinung. Die Flussrichtung des resultierenden Magnetfeldes H (zirkulärer schwarzer Pfeil) kann mittels Rechter-Hand-Regel abgeleitet werden. B) Der extrakranielle Anteil des magnetischen Flusses kann durch Magnetometerspulen (links) oder Gradiometerspulen (rechts) erfasst werden. Die durch Pfeile angegebene Stromrichtung illustriert, dass ferne Magnetfeldquellen (z.B. das Magnetfeld der Erde), die beide Schleifen der Gradiometerspule gleichmässig durchsetzten, zur Auslöschung der in Gegenrichtung induzierten Ströme führt.

Die Messung der hirnmagnetischen Aktivität erfolgt durch Sensoren, die aus mehreren Detektionsspulen sowie daran gekoppelten supraleitenden Quanteninterferometern, sog.

SQUIDs (superconducting quantum interference device), bestehen. Dieser Messanordnung liegt im wesentlichen eine supraleitende Leiterschleife zugrunde, die unter Ausnutzung quantenmechanischer Effekte den extrem schwachen magnetischen Fluss im Gehirn in messbare Spannungswerte umwandelt (für eine ausführliche Darstellung der Instrumentation und zugrundeliegenden theoretischen Konzepte siehe Hämäläinen et al. 1993). Mit SQUIDs können auch zeitlich konstante magnetisch Flussfelder gemessen werden, es handelt sich bei der magnetoelektrischen Wandlung daher nicht um die einfache elektromagnetische Induktion. Man unterscheided hierbei Magnetometer- von Gradiometersystemen (Abb. 1B). Das Magnetometersystem repräsentiert dabei die elementare Meßanordnung, in der eine Sensor-Spule parallel zur Hirnoberfläche ausgerichtet ist (Abb. 1B links). Die im Hirn messbaren Magnetfelder (ca. 10^{-14} bis 10^{-13} Tesla) sind etwa 10^{-9} mal kleiner als das Erdmagnetfeld. Dieses fällt somit als bedeutender Störfaktor ins Gewicht und macht eine aufwendige und kostenintensive Abschirmung des Ableitsystems notwendig. Weniger störanfällig sind Gradiometersysteme, bei denen sich durch eine zweite, in umgekehrter Flussrichtung gekoppelte Spule (Abb. 2B rechts) magnetische Störsignale bis zu einem gewissen Grade aufgeheben. Dies resultiert aus der Tatsache, dass Störfelder im allgemeinen sensorferne Ursachen haben und daher beide Spulen gleichmässig durchsetzten. Duch die gegenläufige Kopplung beider Spulen löschen sich die so induzierten Ströme (im Idealfall) aus.

2. Vergleich MEG versus EEG

Das relativ kostengünstige und leicht abzuleitende EEG bietet wie das MEG einen Zugang zu neuronalen Prozessen mit hoher zeitlicher Auflösung. Wozu dann eigentlich noch MEG-Ableitungen durchführen? In diesem Abschnitt sollen Vorzüge und Nachteile des MEGs im Vergleich zum EEG diskutiert werden. Es wird sich dabei zeigen, dass beide Methoden bis zu einem gewissen Grade komplementäre Ergebnisse liefern und sich durch simultan durchgeführte Ableitungen sinnvoll ergänzen können.

(1) Der erste wesentliche Vorteil des MEGs gegenüber dem EEG besteht darin, dass die niederfrequenten Hirnmagnetfelder Gewebestrukturen, die zwischen der kortikalen Stromquelle und den Sensoren liegen, fast unverändert durchdringen. Diese weitgehende Unabhängigkeit von Volumenleitereigenschaften gilt nicht für das EEG. Hier haben Homogenität und Geometrie verschiedener Volumenleiter-Kompartimente (Liquor,

Schädelknochen, Haut) deutlichen Einfluss und können die ursprüngliche Potentialverteilung erheblich verzerren .

(2) MEG-Ableitungen erfolgen ohne am Kopf angebrachte Elektroden und insbesondere unabhängig von einer Referenzelektrode. Das bei EEG-Ableitungen vorhandene Problem der optimalen Positionierung der Referenzelektrode tritt nicht auf. Damit verbunden ist die Tatsache, dass lokale neuromagnetische Felder wenig von distanten Feldquellen beeinflusst werden und damit prinzipiell eine höhere räumliche Auflösung als das EEG erlauben. Weiterhin ist das v.a. bei DC-Ableitungen im EEG problematische Potentialdriften durch Schwankungen des Übergangswiderstandes nicht vorhanden. Das MEG ist somit elektrischen Ableitungen bei der Erfassung von DC-Antworten überlegen.

(3) Nachteile der Magnetencephalographie liegen in der sehr aufwendigen und kostenintensiven Aufnahme-Technik und Störfeldabschirmung durch eine Kammer aus sog. μ-Metal. Nachteilig ist auch die Notwendigkeit, die Kopfposition relativ zu den Sensoren während der Ableitung konstant zu halten, was über lange Ableitperioden sehr unbequem werden kann und die Lokalisationsgenauigkeit bei der noch zu besprechenden Quellenanalyse einschränken kann.

(4) Eine Besonderheit extrakraniell ableitbarer neuromagnetischer Felder ist, dass diese im wesentlichen nur die Aktivität von kortikalen Stromdipolen reflektieren, die tangential zur Kopfoberfläche orientiert sind. Mit anderen Worten, radiale oberflächennahe Stromdipole erzeugen kein durch die Sensoren messbares Magnetfeld. Mit Blick auf die Kortexanatomie bedeutet dies, dass das MEG durch Aktivität in den Sulci, nicht aber in den Gyri dominiert wird. Demgegenüber reflektiert das EEG radiale und tangentiale Quellen , d.h. in den Gyri und den Sulci lokalisierte Stromdipole, gleichermassen. Hierdurch erklärt sich die im allgemeinen geringere Komplexität neuromagnetischer Felder, was häufig eine eindeutigere Zuordnung zu relevanten Anteilen des Stromquellenkompartments erlaubt. Insgesamt ergibt sich daraus, dass MEG und EEG komplementäre Informationen über zugrundeliegende Stromquellen liefern können, welche durch simultane Ableitung und Kombination bei der Quellenanalyse zu einer Steigerung der Rekonstruktionsgenaugkeit beitragen würden.

3. Wege der Datenauswertung

Die Art der Datenauswertung ist von der experimentellen oder klinischen Fragestellung abhängig. Fragestellungen der kognitiven Neurowissenschaft erfordern üblicherweise eine

ereigniskorrelierte Mittelung der aufgezeichneten MEG- oder EEG-Rohdaten, nachdem Rauschunterdrückung und Artefaktbeseitigung erfolgt sind. Die resultierenden ereigniskorrelierten Magnetfelder oder ereigniskorrelierten Potentiale (EKP) bilden dann die Grundlage für die weitere Quellenanalyse. Die folgenden Beispiele werden diesen Ansatz illustrieren. Im Rahmen epileptologischer Fragestellungen ist jedoch auch eine Quellenanalyse von direkt in den Rohdaten zu findenden epileptischen Entladungen denkbar. Weiterhin existieren verschiedene Möglichkeiten der Datenanalyse in der Frequenzdomäne (z.B. Kohärenz-, Waveletanalysen), auf die hier nicht eingegangen werden soll.

Das generelle Ziel der Datenanalyse ist die Rekonstruktion der Konfiguration kortikaler Stromquellen, die der gemessenen Magnetfeldverteilung zugrunde liegen. Dies wird auch als „inverse Lösung“ oder „inverses Problem“ bezeichnet, da die jeweilige Konfiguration der Stromquellen nicht eindeutig vom Magnetfeld bestimmbar ist. Mit anderen Worten, eine jeweils extrakraniell gemessene Feldverteilung kann prinzipiell durch unbegrenzt viele verschiedene Quellenkonfigurationen zustande kommen. Die Lösung dieses prinzipiellen Problems ist in der Regel nicht trivial und erfordert oft sehr hohen rechentechnischen Aufwand. Jedoch kann eine Lösung entscheidend vereinfacht werden, indem bei der Quellenrekonstruktion zusätzlich Informationen über anatomische Gegebenheiten des Volumenleiters sowie die Kortexgeometrie berücksichtigt werden. Derartige Informationen lassen sich von einem hochauflösenden anatomischen MRT-Scan durch Segmentierung notwendiger Strukturen gewinnen. Diese Zusatzinformationen werden dann einen Großteil der anatomisch-physiologisch unplausiblen Quellenkonfigurationen ausschließen. Weiterhin kann, wie schon oben erwähnt, eine Kombination von simultan abgeleiteten MEG- und EEG-Daten die Anzahl alternativer Quellenlokalisationen weiter sinnvoll einschränken.

Zur eigentlichen Quellenanalyse stehen dann mehrer Verfahren zur Verfügung. Zum einen kann die Lokalisation, Orientierung und Stärke von äquivalenten Stromdipolen geschätzt werden. Dieses Berechnungsmodell macht jedoch die Annahme, dass der Feldverteilung relativ wenige und lokalisierte Stromquellen zugrunde liegen, was z.B. bei grossflächigen Aktivierungen des Kortex problematisch wäre. Das Dipolmodell erfordert gewöhnlich eine Reihe von funktionell-anatomisch motivierten Vorab-Informationen über die Anzahl der Quellen und deren ungefähr zu erwartende Lokalisation, um vernünftige Ergebnisse zu liefern. Im Falle einer umschriebenen Aktivierung des somatosensorischen Kortex bei unilateraler Stimulation eines Fingers der Hand liefert das Modell daher ausgezeichnete Ergebnisse.

Eine weitere Methode ist die Berechnung eines Modells mit verteilten Quellen. Hier wird von einer Vielzahl von über den Kortex verteilten Stromquellen ausgegangen und deren jeweiliger Beitrag zum gemessenen Feld als ortsspezifische Stromdichte geschätzt. Dieser auch als Stromdichtemodell bezeichneter Ansatz erfordert im allgemeinen weniger Vorab-Informationen und ist als relativ robuste Methode gut in Experimenten einzusetzen, die hinsichtlich involvierter neuronaler Strukturen explorativen Charakter haben. In einem weiteren Schritt kann dann die Anzahl und grobe Lokalisation der im Stromdichtemodell gefundenen Regionen als Grundlage für eine bessere Schätzung von äquivalenten Einzeldipolen dienen.

4. Beispiele

Im Folgenden soll jeweils an einem Beispiel aus der kognitiven Neurowissenschaft sowie an einem klinischen Beispiel die Analyse und Interpretation von MEG-Daten demonstriert werden.

Im ersten Beispiel handelt es sich um Daten, die im Rahmen der Untersuchung von kortikalen Mechanismen visueller Suchprozesse erhoben wurden. MEG und EEG wurden simultan abgeleitet während die Versuchspersonen eine Folge von visuellen Suchaufgaben absolvierten. Im zeitlichen Abstand von durchschnittlich 1400ms wurden auf einem Computerbildschirm 24 zufällig verteilte, horizontal oder vertikal orientierte, verschieden-farbige Balken präsentiert. Ohne auf weitere Einzelheiten des Experimentalparadigmas einzugehen, bestand die Aufgabe bestand darin, die Orientierung eines Zielobjektes (ein Balken vereinbarter Farbe) zu diskriminieren, welches sich zufällig im rechten oder linken Gesichtsfeld befand. Vorangegangene EKP-Experimente hatten gezeigt, dass derartige Suchprozesse zu einer Modulation des EKPs zwischen ca. 180-280 ms nach Stimulusbeginn führen (Luck und Hillyard 1994). Diese stellt sich als gesteigerte Negativität über occipitalen, parietalen und temporalen Elektroden dar, die kontralateral zum Suchziel liegen. Abb. 2A zeigt ein typisches Beispiel des Kurvenverlaufes sowie der Topographie dieser als N2pc (N2 posterior contralateral) bezeichneten Komponente. Die Ableitung erfolgte von einer occipito-temporalen Elektrode der linken Hemisphäre (TO1).

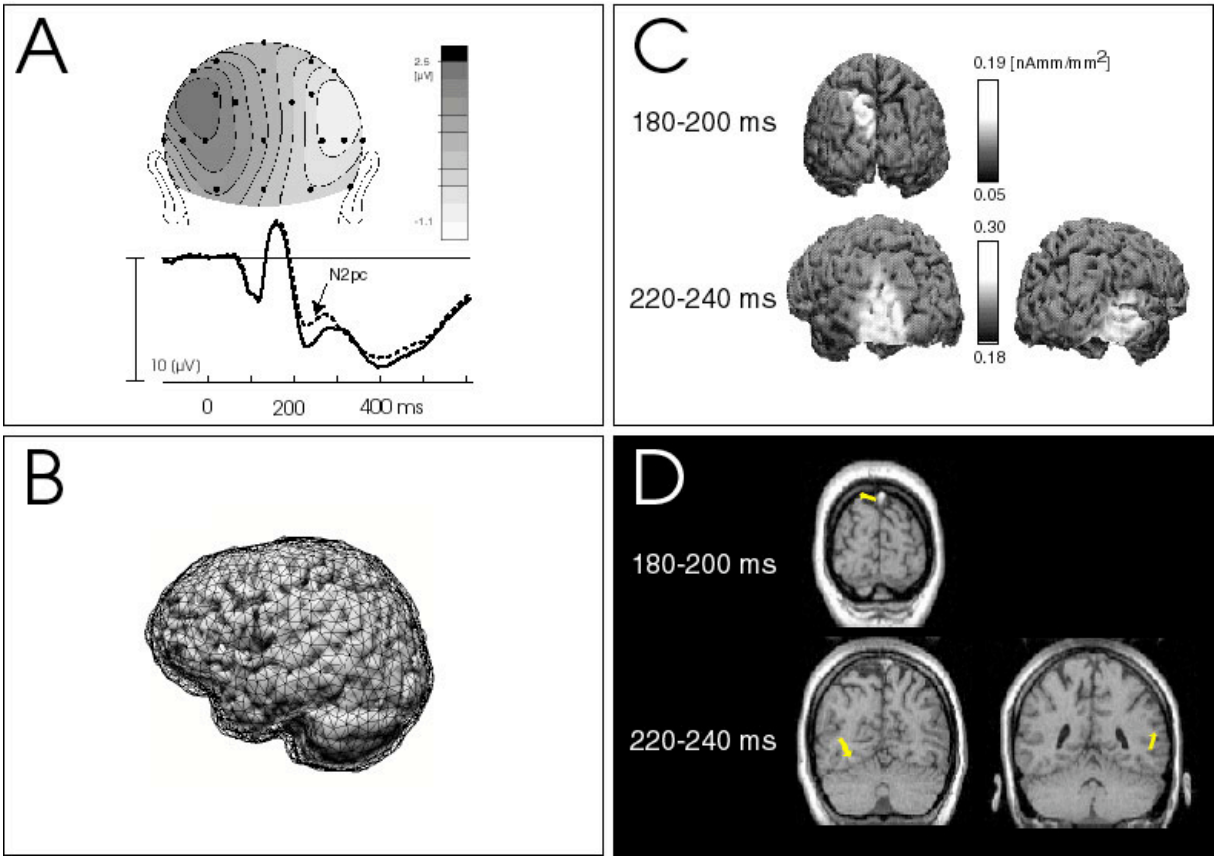


Abb. 2 A) ERP-Topographie und Potentialverlauf an einer occipito-temporalen Ableitelektrode der linken Hemisphäre (TO1). Ein Suchobjekt im rechten Gesichtsfeld (unterbrochene Linie) zeigt einen deutlich negativeren Potentialverlauf (Negativität nach oben abgetragen) als ein Suchobjekt im linken Gesichtsfeld (durchgezogene Linie). B) Realistisches Volumenleitermodell (triangulierte Oberfläche), das durch Segmentierung des äußeren Liquorraumes gewonnen wurde. C) MEG-Stromdichtemodel der N2pc in einem frühen (180-200ms) und einem späteren Zeitfenster (220-240ms). D) Korrespondierende Quellenanalyse unter Verwendung des Modells äquivalenter Einzeldipole.

Der N2pc-Effekt ist dabei als negative Differenz im Potentialverlauf zu sehen (ca. 180-200ms), wobei das negativere EKP (Strichlinie) durch ein Suchziel im rechten Gesichtsfeld ausgelöst wurde. Die durchgezogene Linie representiert dagegen ein Suchziel im linken Gesichtsfeld. Während der Zeitverlauf und die funktionelle Bedeutung der N2pc durch EKP-Untersuchungen hervorragend aufgeklärt wurde, waren die EKP-Verteilungen hinsichtlich zugrundeliegender neuronaler Quellen schwer zu interpretieren. Aus diesem Grunde erfolgte die Untersuchung der ereignisbezogenen neuromagnetischen Aktivität im N2pc-Zeitbereich, um Generatoren der Komponente genauer zu charakterisieren. Dazu wurden verschiedene Methoden der MEG-Quellenrekonstruktion unter Verwendung eines realistischen Volumenleitermodells angewandt. Das Volumenleitermodell wurde dabei durch Segmentierung eines hochauflösenden anatomischen MRT-Scans gewonnen. Abb. 2B zeigt einen Teil der Segmentierung, in der der äußere Liquorraum (triangulierte Oberfläche) den hier benutzten Volumenleiter darstellt. Zuerst erfolgte die Berechnung eines Stromdichtemodells, dessen Ergebnisse in Abb. 2C dargestellt sind. Im gesamten N2pc-

Zeitbereich konnten drei signifkante Quellenorte gefunden werden. Eine links posterior-parietaler Stromquelle zeigte dabei Aktivität in einem frühen Zeitfenster, während später zwei simultan auftretende inferior-temporale Stromquellen aktiv wurden. Die im Stromdichtemodell gefundene Anzahl der Quellenorte diente im weiteren zur Festlegung der Anzahl von zu schätzenden äquivalenten Einzeldipolen. Das Ergebnis ist in Abb. 3D dargestellt. Insgesamt zeigte sich, dass die Quellenrekonstruktion auf der Basis der MEG-Daten die Existenz von zeitlich und räumlich unabhängigen Quellen der N2pc nahelegt, was in einer gleichwertigen Analyse der ERP-Daten nicht gefunden werden konnte. Zeitverlauf und Konfiguration der im MEG gefundenen Stromquellen ist sehr gut mit derzeigen Vorstellung über neuronale Mechanismen visueller Suchprozesse veeinbar. Man geht hierbei von einer initialen, durch den posterioren parietalen Kortex vermittelten, Phase der Orientierung der visuellen Aufmerksamkeit zum Suchziel hin aus. In einer zweiten Phase erfolgt dann die Feinanalyse der visuellen Attribute des Suchzieles (z.B. Orientierung horizontal oder vertikal), was durch extrastriäre Kortexareale des ventralen visuellen Verarbeitungsstromes erfolgt.

In einem weiteren Beispiel soll exemplarisch eine klinische Anwendungsmöglichkeit im Rahmen der neurochirurgischen Operationsplanung vorgestellt werden. Vor neurochirurgischen Eingriffen stellt sich häufig die Frage nach Richtung und Ausmaß der Verdrängung von funktionell relevantem Hirngewebe durch Tumorwachstum. Die Beantwortung dieser Frage hat oft unmittelbare Relevanz für die Art des operativen Zugangs sowie die Vorgehensweise bei der Resektion, welche bei ausreichender Radikalität eine weitestgehende Funktionserhaltung erzielen soll. Besonders im Falle des Betroffenseins primär sensorischer Kortexareale kann die gute räumliche Auflösung des MEG hilfreich sein. Dies hat im wesentlichen zwei Gründe: (1) Primär sensorische Areale erlauben eine gezielte und umschriebene Stimulation. (2) So ausgelöste neuromagnetische Felder ermöglichen ein einfaches, relativ stark determiniertes und somit genaues Stromquellenmodell. Abb. 3 zeigt z.B. das Ergebnis einer Einzeldipolanalyse der neuromagnetischen Antwort, die durch die somatosensorische Stimulation des rechten (weisses Quadrat) oder des linken Mittelfingers (weisses Dreieck) ausgelöst wurde.

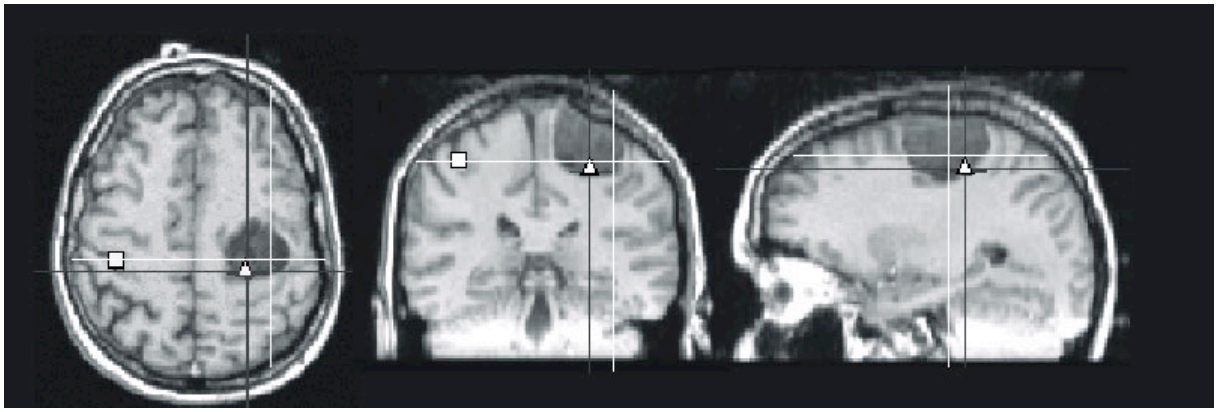


Abb. 3 Dipolanalyse von somato-sensorisch ausgelösten neuromagnetischen Feldern bei einem Patienten mit Hirntumor in der rechten Hemisphäre. Das Quadrat representiert die Dipollokalisation nach Stimulation des rechten Mittelfingers, das Dreieck die entsprechende Lokalisation nach Stimulation des linken Mittelfingers. Im Vergleich zu einer zur gesunden Seite symmetrischen, extrapolierten Normallokalisation in der rechten Hemisphäre (weisses Fadenkreuz) erscheint der Dipol nach posterior, medial und ventral verdrängt.

Vergleicht man die aktuelle Lokalisation des Stromdipoles der rechten, tumortragenden Hemisphäre (weisses Dreieck) mit einer durch Symmetrie zur linken Hemisphäre extrapolierten Normallokalisation (weisses Fadenkreuz), so scheint eine Verdrängung nach posterior-medial und ventral vorzuliegen. Diese veränderte Lagebeziehung wäre offensichtlich durch einfache Inspektion der anatomischen Gegebenheiten nicht ohne Weiteres abzuleiten.
Leider ist die geschilderte Herangehensweise für die Analyse höherer kognitiver Fähigkeiten wie z.B. der Sprache wenig praktikabel, da diese aufgrund ihrer Vielschichtigkeit keine einfache lokalisationsbezogene Implementierung erwarten lassen.

5. Zusammenfassung

Die Magnetenzephalographie ist bis heute – nicht zuletzt wegen des hohen apparativen und finanziellen Aufwandes – im wesentlichen auf Anwendungen in der Grundlagenforschung beschränkt geblieben. Dem EEG in der zeitlichen Auflösung ebenbürtig, erreicht das MEG aufgrund spezieller Eigenschaften eine höhere räumliche Auflösung zugrunde liegender Stromquellen und kann somit genauere Einsichten in zugehörige neuronale Prozesse bieten.

Literatur

Cohen, D. (1968). “Magnetencephalography: evidence of magnetic fields produced by alpha rhythm currents.” Science **161**: 784-786.

Hämäläinen, M., R. Hari, et al. (1993). “Magnetencephalography - theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain.” Reviews of Modern Physics **65**(2): 413-497.

Luck, S. J. and S. A. Hillyard (1994). “Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search.” Psychophysiology **31**: 291-308

Okada, Y. (1982). Neurogenesis of evoked magnetic fields. Biomagnetism: An interdisciplinary approach. S. J. Williamson, G.-L. Romani, L. Kaufman and I. Modena. New York and London, Plenum Press**:** 399-408.