

Jürgen Vieth

Die Magnetoenzephalographie (MEG) erlaubt eine Art dreidimensionales „brain-mapping“ mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung (räumlich höher als beim EEG). Die neuen Vielkanalgeräte (37 Kanäle) lassen kurze und simultane Ableitungen zu. Der anatomische Rahmen für die georteten Quellen ist meist ein NMR-Bild. Viele Validierungsuntersuchungen zeigten die gute Ortbarkeit von Hirnläsionen. Der zur Zeit noch hohe Preis (4,5 Millionen DM) macht vor einem Routineeinsatz die weitere klinisch-diagnostische Relevanz-Prüfung notwendig. Dies betrifft die beiden Haupteinsatzgebiete mit rein funktionellen Läsionen bei epileptischen Herden – im Rahmen der prächirurgischen Diagnostik – und bei transitorischen ischämischen Attacken (TIA).

# Biomagnetische Vielkanaluntersuchungen am Gehirn

## Grundlagen und Stand der Anwendungen

**D**ie an der Schädeloberfläche registrierbaren biomagnetischen Felder zeigen wie die elektrischen Felder die elektrische Funktion von Nervenzellen mit hoher zeitlicher Auflösung. Die Quellen dieser Aktivität lassen sich jedoch mit dem Magnetoenzephalogramm (MEG) deutlich besser dreidimensional lokalisieren als mit dem Elektroenzephalogramm (EEG). Da die MEG-Felder etwa zehnmillionenfach schwächer sind als der Erdmagnetismus, können sie nur mit einem hochempfindlichen supraleitenden Magnetometer, dem SQUID (Supra Conducting Quantum Interference Device), in einem gegen magnetische Störungen abgeschirmten Raum mit ausreichender Qualität erfaßt werden (siehe bei 6 und bei 10).

Obwohl das MEG schon seit 1968 (1) bekannt ist, wird es zur Zeit nur in wenigen Zentren angewendet. Technologisch ist zwar – nach der Anwendung von 1-Kanal-, 5-Kanal- und 7-Kanal-Geräten – ein hoher Entwicklungsstand mit echten Vielkanalgeräten (37 Kanäle) (Siemens, Erlangen und Biomagnetic Technologies Inc., San Diego, CA, USA) erreicht worden. Bei der Auswertung

aber fehlt – im Anschluß an die grundlegenden Untersuchungen – immer noch der große Durchbruch. Und bei der klinischen Anwendung müssen abhängig vom Stand der Auswertung die erforderlichen klinischen Relevanzprüfungen erst noch erfolgen, bevor das MEG Bestandteil einer Routinediagnostik sein kann.

### Unterschiede zwischen MEG und EEG

Zwar sind die Ströme der Nervenzellen die Ursache sowohl der magnetischen als auch der elektrischen Felder des Gehirns, die magnetischen Felder werden jedoch durch den intrazellulären Stromfluß erzeugt, während das EEG als Spannungsabgriff der extrazellulär zurückfließenden Ströme entsteht. Ein Vorteil des MEG gegenüber dem EEG ist die berührungsfreie und absolut nicht invasive Messung. Dadurch fällt auch die zeitraubende Positionierung der Meßpunkte (beim

EEG: Elektroden) weg. Beim Vielkanalgerät wird dieser Vorteil noch deutlicher, da alle Meßspulen gleichzeitig plaziert werden können.

Da die gemessenen Magnetfelder – im Gegensatz zum EEG – nur vernachlässigbar gering durch unterschiedliche Gewebs-Leitfähigkeiten zwischen Quelle und Ableitort beeinflusst und verzerrt werden, ist bei der Bestimmung von Quellen das MEG dem EEG überlegen. Zur Zeit wird allerdings unter Benutzung künstlicher Stromdipole erneut diskutiert, wie hoch die räumliche Fehlerabweichung bei MEG und EEG ist (2, 11, 25, 26).

### Quellenlokalisierung

Bei der MEG-Auswertung werden zunächst, wie beim EEG-„brain mapping“ durch Interpolation der Signale der vielen Meßpunkte Isokonturkarten hergestellt. Um die Quelle dann jedoch zu orten, ist ein Modell erforderlich. Wenn bekannt ist, daß es sich um eine fokale Aktivität handelt, wird als Modell üblicherweise das des Einzelstromdipols benutzt (24). Da hierbei jedoch die Aktivität nur punktförmig bestimmt wird, müssen bei Hinweisen auf

Abteilung für experimentelle Neuropsychiatrie (Leiter: Prof. Dr. med. Jürgen Vieth) an der Neurologischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg

Mehrfach- oder für ausgedehnte Quellen andere Modelle benutzt werden (Mehrdipol-Modell, Stromdichteverteilung). Sie sind jedoch noch in der Prüfung (9, 12).

Da das MEG jedoch kein „Bild“ des Gehirns liefert, müssen die Lokalisations-Koordinaten noch in einen anatomischen Rahmen eingepaßt werden, der in der Regel aus dem ebenfalls nicht invasivem Kernspinresonanz-Tomogramm (MRI) besteht, oder – falls ein Computertomogramm (CT) ohnehin benötigt wird – auch aus diesem (19).

### Anwendungsbereiche (Pilotuntersuchungen)

Außer bei der Epilepsie (Übersicht siehe bei 14, 18, 21) wurde das MEG bisher in der Neurologie bei einer ganzen Reihe von Pilotuntersuchungen eingesetzt. So wurde bereits am peripheren Nerven das Summen-Aktionsfeld (7) und am Nacken das Magneto-Medullogramm (4) erfolgreich nach Reizung des Nervus medianus nachgewiesen.

Auch akustisch evozierte Hirnstamm-Magnetfelder wurden bereits

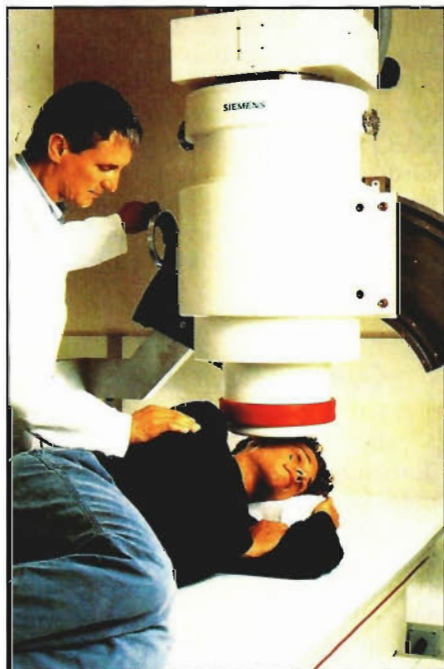


Abbildung 2: Siemens KRENikon®, 37-Kanal-Biomagnetismus-System in einer magnetischen Abschirmkammer während der Positionierung an der Schläfe eines Patienten (Photo: Siemens).

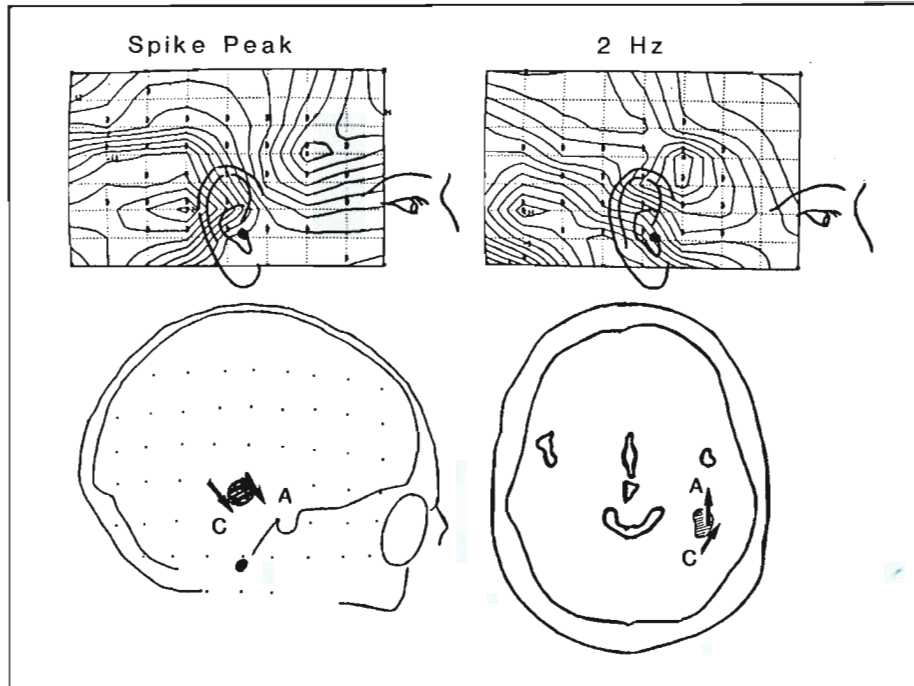


Abbildung 1: Einkanal-MEG-Ableitung. Lokalisation von Einzel-Stromdipolen interiktualer magnetischer Hirnaktivität bei Patienten (AGA) mit komplex partiellen Anfällen bei einem rechts temporalen Angiom (gestricheltes Gebiet). Dipol A: Zur Zeit der Spitze des gemittelten epileptischen Spikes. Dipol B: Beim Frequenzwert von 2 Hz der Deltawellen-Aktivität. Die berechneten Dipole wurden in Schemata des Kopfes eingesetzt, die von Röntgenbildern erhalten wurden (aus 18)

abgeleitet (8), allerdings mit relativ großem Aufwand (Aufaddierungsrate 16 000 und optimaler Abschirmung [nur in Berlin]), da diese Felder sehr schwach sind. Ein routinemäßiger Einsatz erscheint daher unwahrscheinlich.

Wir selbst konnten zeigen, daß transitorische ischämische Attacken (TIA) noch nach über einer Woche nach dem Ergebnis lokalisierbar sind (15), und daß im Zusammenhang mit epileptischen Anfällen langsame und ausgiebige Magnetfeldänderungen auftreten (21, 22).

Auf Untersuchungen zur Lokalisation von Projektionsgebieten von Sinnesafferenzen kann nicht weiter eingegangen werden. Hier liegen viele Studien vor, die allerdings alle nur durch die Kenntnis der anatomischen Verbindungen validiert wurden (siehe bei 14 und 23).

### Klinische Validierung der Quellenlokalisierung

Da das MEG in der Lage ist, physiologische oder pathologische

fokale elektrische Aktivität genau zu lokalisieren, ist der klinische Einsatz dort besonders interessant, wo Hinweise auf morphologische Läsionen fehlen. Daher mußte die Methode vorher an Fällen validiert werden, bei denen Hirnläsionen mit epileptischer oder langsamer pathologischer Aktivität durch CT oder MRI morphologisch nachgewiesen wurden. Derartige umfangreiche Validierungen struktureller und morphologisch nachgewiesener Läsionen liegen von der Gruppe in Rom (siehe bei 13) und von unserer Gruppe vor (15, 17).

Bei unseren Validierungen mit einem Einkanal-MEG-Gerät (seit 1987 mit Model 601 von B.T.I., San Diego, CA, USA), konnten wir auch in den meisten unserer 22 Fälle in der Nähe oder dicht neben den nachgewiesenen Läsionen (Tumor, Zyste, Angiom, Narbe, Hirninfarkt, Hirnblutung) die Dipollokalisierungen interiktualer Spike-Aktivität oder langsamer Läsions-Aktivität finden. Ein Beispiel zeigt *Abbildung 1*. Ausnahmen waren zu tiefe Quellen (Thalamus) oder offenbar multi-

fokale Quellen (15, 17). Eine Anwendung bestand dann in der Lokalisation rein funktioneller vorübergehender neurologischer Ausfälle (TIA).

Nachdem uns seit 1989 ein echtes Vielkanal-Gerät mit 37 Kanälen (Siemens KRENIKON® [10]) zur Verfügung steht, haben wir auch hiermit Validierungen vorgenommen. Das uns im Klinikum zur Verfügung stehende Gerät ist in *Abbildung 2* zu sehen. Zu diesem Zeitpunkt konnten wir auch erstmalig die spontane Aktivität im magnetisch geschirmten Raum mit 37mal kürzerer Ableitzeit als vorher und mit dem Erhalt der Simultanaktivität untersuchen. Verbindet man fortlaufend bestimmte Dipole (zum Beispiel alle zehn msec) durch eine Linie, kann man die zeitlich/räumliche Anordnung der Dipole als Dipolpfade darstellen. Bei diesem Vorgehen fanden sich bei zehn Patienten mit Hirninfarkten und Blutungen die vielen analysierten Dipolpfade immer in der Nähe der nachgewiesenen Läsionen (15, 17).

### Mischung von fokaler und von Hintergrundaktivität

Bei den Darstellungen von Dipolpfaden während langsamer pathologischer Aktivität entstanden typische Zick-Zack-Linien (siehe *Abbildung 3*), wobei einige Dipole auch deutlich weiter entfernt von der Läsion lagen (15).

Diese Streuung der Dipole ließ uns vermuten, daß die immer auch mehr oder weniger vorhandene Hintergrundaktivität hierfür – wenigstens teilweise – die Ursache sein könnte. Unterstützt wurde diese Annahme durch unseren Befund, daß bei durch Filterung isolierter reiner Alpha-Aktivität Dipolverlagerungen bis zu vier Zentimeter auftreten (9). Den Hauptanteil der Hintergrundaktivität, die Alphawellen, versuchten wir durch eine digitale Filterung mit einer oberen Grenzfrequenz nicht höher als 6 Hz zu vermindern und dadurch, daß wir den Alpha-Blockierungseffekt benutzten und bei geöffneten Augen der Patienten ableiteten.

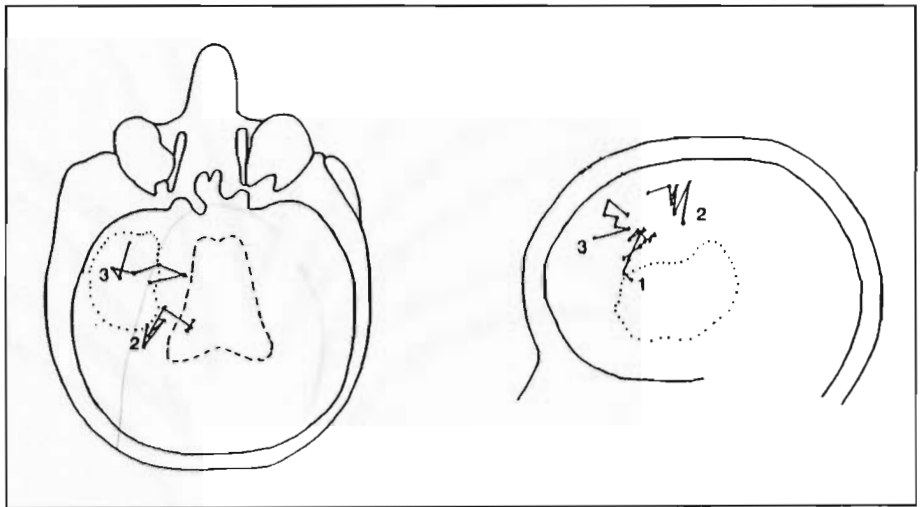


Abbildung 3: 37-Kanal-MEG-Ableitung (Siemens KRENIKON®). Einzel-Stromdipol-Lokalisation abnormer magnetischer Theta-/Deltawellen-Aktivität eines Patienten (ASA) mit einem linksseitigen Hirninfarkt (durch Punktlinien gekennzeichnetes Gebiet). Auswertung von drei typischen Wellenabschnitten. Eintrag der Mittelpunkte in Schemata, die durch MRI-Schnitte erhalten wurden. Die alle 15 msec bestimmten Dipole wurden durch Linien miteinander verbunden (Dipolpfade) (aus 18)

### Abtrennung der Hintergrundaktivität

Zur Trennung von pathologischer und Hintergrund-Aktivität haben wir eine von uns erstmalig angewandte Methode verwendet, die „Dipol-Dichte-Darstellung“ (Dipol-Density-Plot = DDP) (16, 20, 27). Die DDP, eine auf diskrete Raumeinheiten bezogene Mittelwertbildung, extrahiert über die Zeit Konzentrationen von Dipolen. Der Konzentrationseffekt ist ganz deutlich im Vergleich zur einfachen, nicht durch ein Mittelungsverfahren bearbeiteten Darstellung von Dipolpfaden zu

### Diagnostischer Vorteil nur bei rein funktionellen Läsionen

Nach bisherigen Untersuchungen kann man davon ausgehen, daß rein funktionelle Läsionen mit ausreichender Genauigkeit lokalisierbar sind. Berücksichtigt man den zur Zeit noch sehr hohen Anschaffungspreis einer Biomagnetismus-Anlage (4,5 Millionen DM), ist der mögliche diagnostische MEG-Einsatz auch nur bei diesen rein funktionellen Anwendungen gerechtfertigt. Zu diesen rein funktionellen Läsionen gehören die epileptischen Herde, bei denen

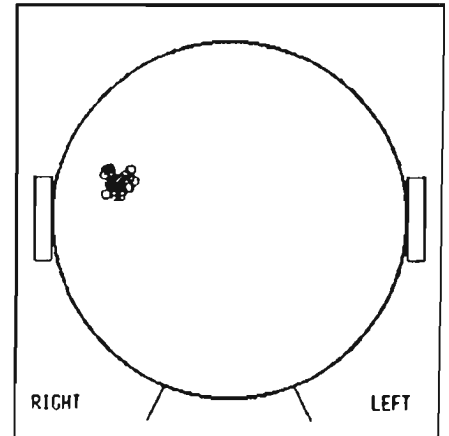
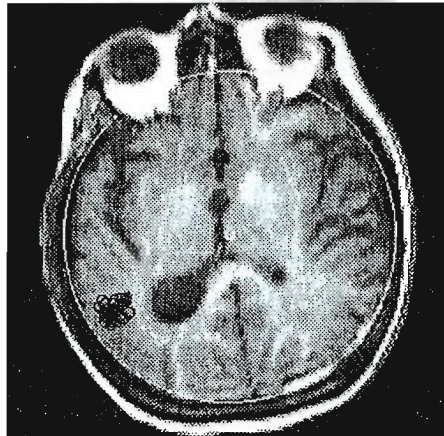
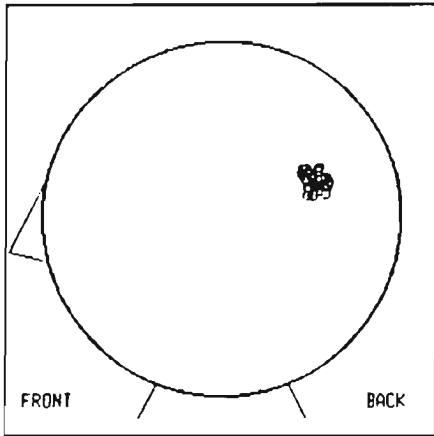
erkennen (*Abbildung 3 und 4*). *Abbildung 4* zeigt ein Beispiel der DDP. Neuerdings wird von uns auch eine kontinuierliche Darstellung angewendet. Sie macht im MR-Bild die unterschiedliche Dichte mit Hilfe von Isokonturlinien deutlich (27).

Legt man nun weniger Wert auf eine akzentuierte und umschriebene Darstellung, können andere Modelle benutzt werden. Der nächste Schritt ist die Anwendung von Mehrdipol-Modellen und die Darstellung von Strom-Dichte-Verteilungen. Wir haben die Benutzung beider Modelle begonnen. Unsere ersten Ergebnisse sind ermutigend.

in CT und MRI keine Läsion zu erkennen ist, und dazu gehören transitorische ischämische Attacken (TIA), bei denen definitionsgemäß keine morphologische Läsion vorhanden ist.

### Transitorische ischämische Attacken (TIA)

So konnten wir erstmalig sowohl mit Hilfe des Einkanal- als auch des Vielkanalgerätes funktionelle Läsionen bei transitorischen ischämischen Attacken (TIA) lokalisieren (15). Hierdurch ist die Möglichkeit eröff-



Abbildungen 4: 37-Kanal-MEG-Ableitung (Siemens KRENikon®). Darstellung fokaler langsamer magnetischer Hirnaktivität mit Hilfe der Dipol-Dichte-Darstellung (DDP) bei einer Patientin (EEA) mit einem temporo/okzipitalen Defekt mit Narbe nach chirurgischer Entfernung eines Plasmozytoms im Jahre 1986. Die DDP ist mit offenen Kreisen eingetragen jeweils in zwei Ebenen in die zur Berechnung benötigte Kugel und in der Mitte in die horizontale Ebene des entsprechenden MRI-Schnittes. Dort ist auch die dem Gehirn angepaßte und zur Berechnung erforderliche Kugel als heller Kreis sichtbar. Analysezeit 23 Sekunden; digitaler Bandpaß: 2 bis 6 Hz; minimales Signal/Rausch-Verhältnis: 3,0; Seitenlänge der Raumeinheit: 1,2 cm; minimale Dipoldichte in einer Raumeinheit: 35 (aus: Unveröffentlichten Ergebnissen, zusammen mit H. Kober und A. Moeger)

net, eine weitere Folge von Embolien in Hirnarterien nachzuweisen, nämlich klinisch stumm verlaufende TIA, entsprechend klinisch stumm verlaufenden Hirninfarkten. Dadurch ergäbe sich ein weiterer Indikations-Bereich zur prophylaktischen Behandlung von Emboliequellen bei der Schlaganfall-Prophylaxe. Aber weitere klinische Relevanzprüfungen müssen noch zeigen, wie verlässlich klinisch stumme TIA durch das MEG entdeckbar sind. Die reine Ableitezeit beträgt nicht mehr als zehn Minuten. Allerdings müßten die Patienten nach einem Zeitplan laufend nachuntersucht werden (15).

### Epilepsieherde ohne morphologische Läsion

Der zweite erfolgversprechende Einsatz des MEG in der klinischen Diagnostik ist im Rahmen der prä-chirurgischen Diagnostik bei Epilepsiepatienten zu sehen. Hier waren rein funktionelle Epilepsieherde in entsprechenden Fällen nur durch invasive Methoden (Positronen-Emissions-Tomographie (PET); Tiefen- und epikortikale Elektroden) vor einer Operation genau zu orten (3).

Da allerdings für eine chirurgische Therapie von Epilepsien die Lokalisation des Anfallbeginns der iktalen epileptogenen Zone entscheidend ist (5), ist die Ortung der iktalen Aktivität wichtig. Dies bedeutet, daß Ableitebereitschaft bis zum unbekanntem Anfallsbeginn bestehen muß, der Patient also solange

mit seinem Kopf in einer genau zu den Meßspulen fixierten Lage verharren muß. Ohne Pause ist erfahrungsgemäß die fixierte Lage meist nicht länger als eine Stunde zu ertragen. So muß der Ersatz der eventuell notwendigen invasiven elektrischen Registrierungen (epikortikale und Tiefenableitungen) durch das MEG mit einer deutlichen Unbequemlichkeit für den Patienten in Kauf genommen werden (Überblick siehe bei 14, 18, 21).

Es müssen auch hier weitere Relevanzprüfungen zeigen, wie weit das MEG invasives Vorgehen – wie die Stereoenzephalographie – ersetzen kann. Dies würde aber nur möglich sein, wenn geklärt wird, ob und in welchen Fällen die Lokalisation von interiktualer Tätigkeit bei der prä-chirurgischen Diagnostik verwertbar ist.

### Zusammenfassung

Mit der Magnetoenzephalographie (MEG) ist abnorme fokale elektrische Hirnaktivität dreidimensional zu orten. Bei der Quellenlokalisierung ist einerseits die Trennung von Hintergrund- und von pathologischer Aktivität wichtig. Hierzu wurde eine neue Technik, die Dipol-Dichte-

Darstellung empfohlen. Zusätzlich muß mit dem Mehrdipolmodell oder der Stromdichteverteilung das Vorhandensein vielfacher und ausgeglichener pathologischer Quellen erfaßbar werden.

Validierungen gegenüber morphologisch nachgewiesenen Hirnläsionen haben verdeutlicht, daß der Einsatz bei rein funktionellen Störungen gerechtfertigt ist. Hierzu gehören im Rahmen der prä-chirurgischen Diagnostik bei Epilepsiekranken die Ortung von Epilepsieherden und im Rahmen der Schlaganfallprophylaxe die Ortung von klinisch stummen transitorischen ischämischen Attacken (TIA). Bei beiden Gebieten sind jedoch weitere Relevanzprüfungen erforderlich, bevor klar ist, ob das MEG in der Routinediagnostik einsetzbar ist.

Die in Klammern gesetzten Ziffern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis im Sonderdruck, anzufordern über den Verfasser.

#### Anschrift des Verfassers:

Professor Dr. med. Jürgen Vieth  
Leiter der Abteilung für  
experimentelle Neuropsychiatrie  
an der Neurologischen Klinik  
der Universität im Kopfklinikum  
Schwabachanlage 6  
W-8520 Erlangen