



seit 1558

Simulation der Auswirkung von Veränderungen der
anisotropen elektrischen Leitfähigkeit im Gewebe des
menschlichen Gehirns auf die Elektroenzephalographie

Diplomarbeit

zur Erlangung des akademischen Grades

Diplom-Physiker

eingereicht im Sommer 2009

an der Physikalisch-Astronomischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena

von

Thomas Jochmann

geboren am 21. Juni 1985 in Saalfeld

betreut durch

Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach (1. Gutachter)

Medical Physics Group

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. rer. nat. habil. Eckhart Förster (2. Gutachter)

Institut für Optik und Quantenelektronik

Friedrich-Schiller-Universität Jena

Dr.-Ing. Daniel Güllmar

Medical Physics Group

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Universitätsklinikum Jena

Tag der Verleihung des Diploms:

Diese Arbeit entstand im Rahmen einer Diplomarbeit für das Fach Physik in der Medical Physics Group (www.mrt.uni-jena.de) am Institut für Interventionelle und Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums der Friedrich-Schiller-Universität Jena. Fachlich unterstützt wurde sie zusätzlich von Herrn Prof. Dr.-Ing. Jens Haueisen von der Technischen Universität Ilmenau und dem Biomagnetischen Zentrum des Jenaer Universitätsklinikums.

Fassung vom 16. Juni 2009, gesetzt mit L^AT_EX.

Ich veröffentliche diese Arbeit unter der Lizenz der Creative Commons (Namensnennung 3.0 Deutschland). Es ist Ihnen gestattet, dieses zu Werk vervielfältigen, verbreiten und öffentlich zugänglich zu machen, sowie Abwandlungen bzw. Bearbeitungen des Inhaltes anzufertigen. Bedingung dafür ist, dass bei der Verwendung mein Name genannt wird.

Der vollständige Lizenzvertrag befindet sich unter <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/de/legalcode>.



Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht den Einfluss von Gewebeveränderungen durch Tumoren, Ischämien und Ödeme auf die Ausbreitung elektrischer Felder im Gehirn und damit auf die Elektroenzephalographie (EEG). Die Ergebnisse erklären Beobachtungen aus jüngeren Tierstudien und erlauben Vorhersagen für Messungen beim Menschen.

Das EEG-Vorwärtsproblem wurde mit der Finiten-Elemente-Methode in einem Teilvolumen eines vereinfachten menschlichen Kopfmodells gelöst. Dafür wurde ein Instrumentarium zusammengestellt, welches alle Phasen, von der Modellkonstruktion, über die Vergitterung bis hin zur automatisierten Auswertung, umfasst. Mit ihm lassen sich auch andere Volumenleiterprobleme lösen – etwa zur Simulation des Herzmuskels. In dem mit Leitfähigkeitstensoren beschriebenen, in mehrere Millionen einzelne Partivolumina unterteilten Modell wurden in Abhängigkeit typischer Krankheitsbilder in der Großhirnrinde und in der weißen Hirnsubstanz der Betrag und die Anisotropie der elektrischen Leitfähigkeit angepasst. Stromdipolquellen repräsentieren in unserem Modell die neuronale Aktivität. Sie wurden an verschiedenen Stellen im Kortex sowohl tangential als auch radial zur Kopfoberfläche positioniert.

Die simulierten elektrischen Potentiale weisen wegen der gestörten Anisotropie des Gewebes, und damit der Leitfähigkeit, in fast allen Fällen einen Anstieg der Magnitude an der Oberfläche auf – selbst im Fall der Ischämie, bei der die Leitfähigkeit rapide abfällt. Aus einem Dipol in einer Furche (Sulcus) resultieren höhere Oberflächenpotentiale als durch einen auf einem Hügel (Gyrus) liegenden, sich viel näher an der Oberfläche befindenden Dipol, und zwar dann, wenn die Leitfähigkeit des darunter liegenden Gewebes sehr gering wird, wie es bei realen anämischen Infarkten der Fall ist. Dies ist mit dem Wegfall der Anisotropie und dem „Shunting-Effekt“ zu erklären.

Die Ergebnisse zeigen, dass pathologische Veränderungen bei der Evaluierung von EEG-Signalen und vor allem bei einer EEG-basierten Analyse der Quellen stets beachtet werden müssen. Pauschale Vorhersagen können jedoch nicht ohne Berücksichtigung der Geometrie erfolgen, da sie einen massiven Einfluss auf die Stromdichteverteilung hat. Die Amplitudenänderung durch eine Blutung sollte für die Überwachung von Patienten mit akutem Risiko eines Hirnödems in Betracht gezogen werden. Die Kenntnisse über die auf Grund von Krankheiten veränderte Ausbreitung elektrischer Felder ist auch von hoher Bedeutung für die tiefe Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation), einer Therapiemethode für Parkinson-Patienten.

Abstract

The impact of tissue disorders caused by tumors, ischemia or vasogenous edema on the propagation of electrical fields has been evaluated. Hereby explanations for the results of recent studies on animals are offered and the effect on measurements on humans can be predicted.

The EEG forward problem was solved within a subvolume of a simplified model of the human head, using the finite elements method. Therefor a toolbox that covers all steps including model construction, mesh generation, calculation and data analysis has been composed. Within this framework, also other volume conductor problems, for example of the hearth muscle activity, can be solved. In the gray and white matter the anisotropic conductivity tensors where altered as the concerned diseases would do. Current dipoles represent the neural activity in the model. They were placed at different positions in gyri and sulci and aligned radially and tangentially to the surface.

The simulated electric potentials on the scalp show a strong impact on the magnitude in almost all cases, even for the ischemia, where the conductivity is very low. Remarkably, due to the "shunting effect" and the lapse of anisotropy the signal amplitude of a radial dipole in a sulcus is higher than the signal of a gyrus when both are having an ischemic area underneath.

The results show that pathological changes have to be considered when evaluating EEG signals, especially when doing source localizations. Predictions cannot be made without considering the geometry, which has a strong impact on the current density distribution and can even lead to stronger signals from sources in a sulcus than from a gyrus. The effect of the magnitude change by a vasogenous edema has to be taken into account for the use of monitoring of patients at acute risk of vasogenous edema. Knowing the propagation of the electric field changed by diseases is also highly important for the technique of deep brain stimulation, which is used in the treatment of Parkinson's disease.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungs- und Formelverzeichnis	VIII
Medizinisches Glossar	XI
I Grundlagen	1
1 Einleitung: Bedeutung von Simulationen der elektrischen Feldausbreitung	2
2 Historische Entwicklung der Auswertung bioelektrischer Gehirnsignale	8
3 Neurophysiologie und -anatomie des Bioelektromagnetismus	13
3.1 Bau und Funktion des Schädels	13
3.2 Struktureller Aufbau des menschlichen Gehirns	14
3.3 Entstehung bioelektrischer Signale	14
3.4 Elektrische Leitfähigkeit von biologischem Gewebe	19
3.5 Gewebefehlernordnungen durch pathologische Veränderungen	24
4 Bildgebende Verfahren zur Darstellung elektromagnetischer Kenngrößen	26
4.1 Gewebestrukturuntersuchung mittels Computertomographie (CT) . . .	27
4.2 Gewebestrukturuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT)	27
4.3 Kartographierung der elektrischen Leitfähigkeit des Kopfes	29
4.4 Messung der Oberflächenpotentiale mittels Elektroenzephalographie (EEG)	32
4.5 Rückschlüsse auf die Aktivität mittels Elektrischer-Quellen-Analyse (ESA)	34
5 Elektromagnetische Feldausbreitung in biologischem Gewebe	35
5.1 Die Maxwellgleichungen im quasistationären Fall	35
5.2 Stromdichte und Stromquellendichte	36
5.3 Allgemeines Ohm'sches Gesetz	37
5.4 Die Poissongleichung für anisotrope Medien	37
5.5 Neumann'sche und Dirichlet-Randbedingungen	39
5.6 Physikalische Darstellung bioelektrischer Quellen	39

6 Numerische Behandlung von Problemen der Elektrodynamik	41
6.1 Algebraische Formulierung des Vorwärtsproblems	42
6.2 Finite-Elemente-Methode (FEM)	43
II Methodik	47
7 Entwicklung eines Volumenleiter-Kopfmodells	49
7.1 Akquise der Modellparameter	49
7.2 Physiologische und anatomische Annahmen	50
7.3 Auswahl und Modellierung von Pathologien	53
7.4 Modellierung der Hirnaktivität	55
8 Numerische Feldberechnung	56
8.1 Auswahl des numerischen Lösungsverfahrens	56
8.2 FEM-gerechte Generierung des Volumenleitermodells	58
8.3 Simulation der Vorwärtslösung	64
8.4 Berechnung der Stromdichteverteilung	64
8.5 Parameteroptimierung	64
III Ergebnisse	70
9 Validierung des Simulationssystems	71
9.1 Überprüfung des Vergitterungsalgorithmus	71
9.2 Mathematische Positivität der Tetraedrisierung	71
9.3 Berücksichtigung der Modellgeometrie	72
9.4 Visuelle Kontrolle der Tensordaten	72
9.5 Vergleich numerischer und analytischer Lösungen	73
9.6 Ergebnisse bei unterschiedlichen Netzauflösungen	74
10 Simulierte Stromdichteverteilungen und Oberflächenpotentiale	77
IV Diskussion und Ausblick	85
Anhang	i
A Ausgewählte Quelltextbeispiele	ii

Abbildungsverzeichnis	iv
Tabellenverzeichnis	vi
Literaturverzeichnis	vii
Veröffentlichungen	xix
Danksagung	xx
Eidesstattliche Erklärung	xxii

Abkürzungs- und Formelverzeichnis

Abkürzungen

BEM	Randelementmethode (engl. Boundary Elements Method), auch: Method of Moments (MoM)
BOLD	Blood Oxygen Level Dependency (engl. Beschreibung der MR-Abhängigkeit von der Blutoxygenierung)
CAD	Computergestütztes Konstruieren (engl. Computer Aided Design)
CT	Computertomographie
CTI	Leitfähigkeitstensor-Bildgebung (engl. Conductivity-Tensor-Imaging)
CSF	Cerebrospinale Flüssigkeit, auch <i>Liquor</i> oder <i>Hirnwasser</i>
DBS	Tiefenhirnstimulation (engl. Deep Brain Stimulation)
DGL	Differentialgleichung
DTI	Diffusionstensor-Bildgebung (engl. Diffusion Tensor Imaging)
DWI	Diffusionsgewichtete-(MR-)Bildgebung (engl. Diffusion Weighted Imaging)
DSI	Diffusionsspektrum-Bildgebung (engl. Diffusion Spectrum Imaging)
ECoG	Elektrokortikogramm (engl. Electrocorticogramm)
EEG	Elektroenzephalographie/Elektroenzephalogramm
EIT	Elektrische Impedanz-Tomographie
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
ESA	Elektrische-Quellen-Analyse (engl. Electrical Source Analysis)
FDM	Finite-Differenzen-Methode (engl. Finite Differences Method)
FEM	Finite-Elemente-Methode (engl. Finite Elements Method)
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (engl. fMRI)
IPSP	Inhibitorisches postsynaptisches Potential
MEG	Magnetoenzephalographie/Magnetoenzephalogramm
MPRAGE	Spezielle Messsequenz in der MR-Bildgebung. Schnelle, T1-gewichtete, dreidimensionale Gradientenecho-Sequenz (engl. Magnetization Prepared RApid Gradient Echo)

MR	Magnetresonanz (engl. Magnetic Resonance)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (engl. für MRT)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie (engl. MRI)
NMR	Nukleare Magnetresonanz
PDGL	Partielle Differentialgleichung
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
RMS	Quadratischer Mittelwert (engl. Root Mean Square)
SPECT	Einphotonen-Emissions-Computertomographie (engl. Single Photon Emission Computer Tomography)
TMS	Transkranielle Magnetstimulation

Formelzeichen

$\hat{\mathbf{A}}$	Gesamtsteifigkeitsmatrix (engl. <i>stiffness matrix</i>)
$\vec{\mathbf{B}}$	Magnetische Flußdichte
C	Elektrische Stromquellendichte
δ	Delta-Distribution
$\vec{\mathbf{D}}$	Dielektrische Verschiebung
$\underline{\mathbf{D}}$	Diffusionstensor
$\vec{\mathbf{d}}$	Dipolmoment
$\vec{\mathbf{e}}_i$	i-ter Einheitsvektor
$\vec{\mathbf{E}}$	Elektrische Feldstärke
$\vec{\mathbf{H}}$	Magnetische Feldstärke
I	Elektrische Stromstärke
$\hat{\mathbf{I}}$	Zeilenvektor der Quellterme für die Finite-Elemente-Methode
$\vec{\mathbf{j}}$	Elektrische Stromdichte
ν	Frequenz
Φ	elektrisches Potential
$\vec{\mathbf{r}}$	Ortsvektor
ρ	Elektrische Ladungsdichte
$\hat{\mathbf{R}}$	Dreh- oder Rotationsmatrix
$\underline{\sigma}$	elektrischer Leitfähigkeitstensor
U	Elektrische Spannung

Mathematische Notation

x	Skalar
\vec{x}	Vektor
\underline{x}	Tensor zweiter Stufe
\hat{x}	Matrix
\hat{x}^T	Transponierte von \hat{x}
\hat{x}^{-1}	Inverse von \hat{x}
\cdot	Skalarprodukt
\times	Vektorprodukt
∇	Nablaoperator $\left(\nabla = \left(\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z}\right)\right)$ zur Darstellung der Differentialoperatoren Divergenz, Gradient und Rotation gemäß dem Nablakalkül
Δ	Laplaceoperator $\left(\Delta f = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 f}{\partial z^2}\right)$

Konventionen

Dipolkonfiguration 1, kurz (1) Radialer Dipol in der Kortexschicht auf einem Gyrus

Dipolkonfiguration 2, kurz (2) Radialer Dipol in der Kortexschicht in einem Sulcus

Dipolkonfiguration 3, kurz (3) Tangentialer Dipol in der Kortexschicht

Medizinisches Glossar

Axon Ausläufer aus einer Nervenzelle, welcher Signale an andere Neuronen, aber auch an Muskelfasern oder Drüsenzellen weiterleitet

Dendriten baumartige Ausläufer einer Nervenzelle, Signalempfänger

Gyrus Auswölbung der gewundenen Hirnoberfläche

Hämorrhagischer Hirninfarkt Schlaganfall mit Einblutung in das Hirngewebe

Hypoxie Sauerstoffunterversorgung

Ischämischer Hirninfarkt durch eine Minderdurchblutung in den arteriellen Hirngefäßen verursachter Schlaganfall

Kortex Großhirnrinde (lat. Cortex cerebri)

Nervenfaser Überbegriff sämtlicher Ausläufer und Fortsätze aus dem Zellkörper eines Neurons

Nekrose Absterben von biologischem Gewebe

Neuron Nervenzelle

Ödem Allgemein: Flüssigkeitsanlagerung im Gewebe; hier speziell Hirnödem – Anlagerung von Blutserum im Zellzwischenraum des Hirngewebes

pathologisch krankhaft, krankheitsbezogen

Sulcus Furche in der gewundenen Hirnoberfläche

Synapse Schnittstelle zwischen zwei Neuronen bzw. deren Ausläufern

Voxel dreidimensionales Volumenelement, abgeleitet von **Volumenpixel**

I

GRUNDLAGEN

KAPITEL 1

Einleitung: Bedeutung von Simulationen der elektrischen Feldausbreitung

Es ist nicht das Wissen,
sondern das Lernen, nicht das
Besitzen, sondern das
Erwerben, nicht das Dasein,
sondern das Hinkommen, was
den größten Genuß gewährt.

(Carl Friedrich Gauß)

Die circa eine Billion (10^{12}) Nervenzellen des menschlichen Gehirns kommunizieren mit Hilfe elektrischer Hirnströme [THOMPSONS 2001]. Diese entstehen durch Ionen-transport längs der Nervenfasern, welche gemäß den Gesetzen der Elektrodynamik elektromagnetische Felder induzieren, die in den Raum propagiert werden (vgl. Kapitel 3 zur Neurophysiologie und -anatomie des Bioelektromagnetismus). Um Rückschlüsse auf die Funktion, vor allem aber auch auf die Dysfunktion des Gehirns zu ziehen, werden die nach außen propagierten Felder bereits seit vielen Jahren mit Hilfe der *Elektroenzephalographie* (EEG) [BERGER 1929] und der *Magnetoenzephalographie* (MEG) [COHEN 1968] untersucht (vgl. Kapitel 2 zur historischen Entwicklung der Signalauswertung). Deren Interpretation bedarf genauer Kenntnis über die Ausbreitung der Felder von den neuronalen Quellen bis an die Außenseite des Kopfes. Diesen Ausbreitungsvorgang versucht man mit Computersimulationen vorherzusagen [SCHERG et al. 2002]. Dabei handelt es sich physikalisch um ein so genanntes *Volumenleiterproblem*, welches durch die elektrische Leitfähigkeit $\underline{\sigma}$ charakterisiert wird [HALLEZ et al. 2007]. Die Leitfähigkeit ist ein Tensor zweiter Stufe. Dies bedeutet, dass der spezifische elektrische Widerstand $\rho = 1/\sigma$, den Ladungsträger beim Durchströmen des Gewebes

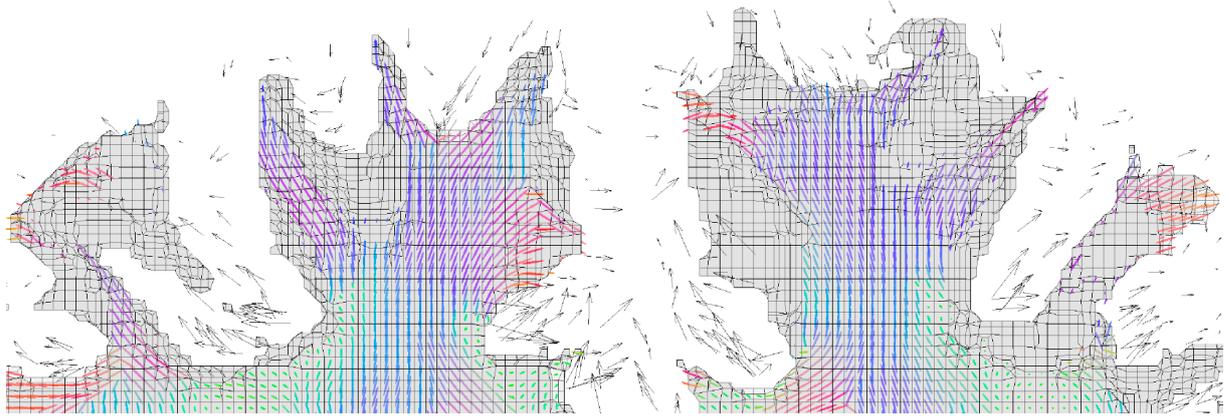


Abbildung 1.1: Die Vektorpfeile zeigen Betrag und Richtung der Verschiebung des berechneten Ortes der neuronalen Quellen, wenn man die Anisotropie entweder berücksichtigt oder ignoriert. Sie zeigen sowohl in Furchen hinein, als auch aus Furchen heraus. Die zu Grunde liegende anisotrope elektrische Leitfähigkeit ist in Form von Tensorellipsoiden in Abhängigkeit der Richtung farblich visualisiert. Bei der Berechnung der Auswirkung anisotroper Strukturen auf die Lokalisierung der Quellen lässt sich wegen der Komplexität der dreidimensionalen Geometrie keine einheitliche Systematik erkennen. (Bildquelle: [GÜLLMAR 2008])

erfahren, im Allgemeinen abhängig von der Richtung dieses Stroms ist [JACKSON 1998]. Im einfachsten Fall ist die Leitfähigkeit isotrop, also in allen Richtungen gleich. Dies trifft unter anderem auf das Hirnwasser zu [GUTIÉRREZ et al. 2004]. An vielen anderen Stellen beobachtet man jedoch anisotrope Leitfähigkeiten [RUSH 1962]. Das liegt daran, dass die Messungen der Leitfähigkeit makroskopische Maßstäbe betrachten. Am Beispiel von Nervengewebe wird somit über zahlreiche Bündel von Nervenfasern gemittelt. Wenn die mikroskopischen Strukturen in biologischem Gewebe eine Orientierung vorweisen, dann wird makroskopisch eine *anisotrope* elektrische Leitfähigkeit determiniert [TUCH et al. 2001]. Diese Leitfähigkeit kann sich sowohl in ihrem Betrag als auch im Grad ihrer Anisotropie krankheitsbedingt verändern [HAEMMERICH et al. 2009]. Damit variiert auch die Ausbreitung des Feldes und das EEG weicht von seiner ursprünglichen Form ab [HAUEISEN et al. 2002, WOLTERS et al. 2006].

In sämtlichen jüngeren Untersuchungen wurden die Volumenleiter-Kopfmodelle meist nicht mehr nur mit elliptischen Schalen modelliert [HUERTA und GONZALEZ 1983], sondern auf Basis realer Topographien erstellt – akquiriert mit modernen, schnittbildgebenden Verfahren wie Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (vgl. Kapitel 4 über Bildgebende Verfahren zur Darstellung elektromagnetischer Kenngrößen) [RULLMANN et al. 2009, WOLTERS et al. 2006, HAUEISEN et al. 2002]. Wegen der Komplexität der zu Grunde liegenden Geometrien lässt sich dabei in den Signalabweichungen jedoch keine Systematik erkennen. Zuletzt konnte dies durch Güllmar [GÜLLMAR 2008] am

Gehirn eines Kaninchens gezeigt werden (vgl. Abbildung 1.1). Ziel der vorliegenden Diplomarbeit ist es daher, einen Beitrag zur Lösung des Problems dieser Uneindeutigkeit der Signalabweichungen zu leisten. Dafür wurden realistische Szenarien abstrahiert und synthetische, semi-realistische Kopfmodelle entwickelt. In diesen Modellen untersucht diese Arbeit die Einflüsse krankhafter Gewebeveränderungen auf die Ausbreitung der elektrischen Feldkomponente und entwickelt ein Instrumentarium zur Darstellung und Berechnung der Feldausbreitung in Volumenleitermodellen (vgl. Teil II zur Methodik). Es lässt sich neben den nachfolgend dargestellten Szenarien auch zur Simulation in jeglicher anderer Materie – andere Organe, allen voran das Herz, andere Lebensformen oder gar gänzlich leblose Gegenstände – anwenden, sofern die elektrischen Quellen der *quasistationären Näherung* genügen (vgl. Kapitel 5 zur Elektrodynamik). Dies ist möglich, da eine numerische Vorgehensweise vorgeschlagen wird, mit der die Problematik analytischer Lösungen umgangen werden kann (vgl. Kapitel 6 über die numerische Behandlung von Problemen der Elektrodynamik).

Zwei Forderungen sollten die Vereinfachungen der komplexen Geometrie realer Hirnstrukturen genügen: Die resultierenden Ergebnisse sollten möglichst eindeutig sein, was sich mit sehr einfachen Modellen erreichen lässt, sich aber auch auf Szenarien an echten Gehirnen übertragen lassen, was eine gewisse Realitätsnähe der Modelle erfordert. Die damit erzielten Ergebnisse erklären Beobachtungen aus jüngeren Tierstudien [DE CRESPIGNY et al. 1999, TÉTRAULT et al. 2008] und erlauben Vorhersagen für Messungen beim Menschen (vgl. Teil III mit den Ergebnissen). Die Wirkung auf die elektroenzephalographisch abgegriffenen Oberflächenpotentiale lässt sich unmittelbar bestimmen und damit mittelbar auch der Einfluss auf die inverse Rechnung, also der Analyse der Potentiale hinsichtlich ihrer erzeugenden neuronalen Quellen.

Die hier entwickelte Methode hat für zahlreiche Anwendungsfelder eine hohe Praxisrelevanz, denn die Untersuchung bioelektrischer Signale des Gehirns spielt in vielen Wissenschaftszweigen eine Rolle – allen voran steht die Medizin, der diese auch entsprungen ist. Die klassischste aller Messungsmethoden bioelektrischer Hirnsignale, Hans Bergers Elektroenzephalographie (EEG) [BERGER 1929], ist auch 80 Jahre nach ihrer Erfindung nahezu in ihrer Urform ein Standardverfahren für viele Anwendungsgebiete. Neben der Medizin wird diese Methode in der Psychologie, der Biologie und der Linguistik eingesetzt. Sie alle profitieren bei der Interpretation von Hirnprozessen nicht zuletzt von der hohen Zeitauflösung des EEG (oder des MEG), vor allem im Gegensatz zur funktionellen Magnetresonanztomographie [MASUHR und NEUMANN 2007]. Auch die Tatsache, dass EEG-Messungen verhältnismäßig kostengünstig sind, trägt erheblich zur Verbreitung bei. Ebenso interdisziplinär wie die Anwendergruppe von Hirnstro-

manalysen ist die Forschergemeinde, die die dazu nötigen Instrumentarien entwickelt. Neben den Vertretern der jeweiligen Anwender-Wissenschaft findet man hier vor allem Ingenieure der Elektrotechnik, Informatiker, Physiker und Mathematiker.

In der Medizin hat sich die klassische Elektroenzephalographie zu einer zentralen Untersuchungstechnik in der Neurologie und Psychiatrie entwickelt. Durch sie lässt sich beispielsweise die Schwere einer Epilepsie beurteilen, da man bestimmte Fehlsignale – die sogenannten „Spikes“ – mit ihr quantifizieren kann. In der Schlafforschung gibt eine Analyse der gerade dominierenden Signalfrequenzen – unterteilt in α -, β -, γ - und δ -Wellen – Einblick in das aktuelle Stadium und die Tiefe des Schlafes [MASUHR und NEUMANN 2007].

Beim topographischen EEG lassen sich aus der örtlichen Potentialverteilung auf der Kopfoberfläche auch räumliche Aussagen zu den Pathologien treffen [WALTER und SHIPTON 1951]. Da die Form des EEG-Signals jedoch wesentlich vom Betrag und der Anisotropie der elektrischen Leitfähigkeit abhängt [HAUEISEN et al. 2002, WOLTERS et al. 2006], wird in dieser Arbeit die Auswirkung auf die topographische Verteilung untersucht, wenn sich die Leitfähigkeit pathologisch verändert.

Neben der Erfassung von Fehlsignalen und Signalfrequenzen erlaubt die moderne Rechentechnik die Analyse von weiteren Eigenschaften elektrischer Quellen [SCHERG et al. 2002]. Zum einen kann die Ausbreitung der elektromagnetischen Felder von den Orten ihrer Entstehung in der so genannten Vorwärtsrechnung simuliert werden [HALLEZ et al. 2007]. Zum zweiten kann aber auch das dazu inverse Problem, die Rückwärtsrechnung, simuliert werden [GRECH et al. 2008]. Letzteres ist allerdings in der Berechnung ungleich komplexer. Denn hier muss ausgehend von einer EEG-Messung auf Stärke, Ort und Orientierung der signalerzeugenden Quellen geschlossen werden. Die Verfahren zur Lokalisation von pathologischen Zentren im menschlichen Gehirn gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Planung und Durchführung neurochirurgischer Eingriffe. Noch heute ist es zum Beispiel üblich, starke epileptische Störzentren chirurgisch zu entfernen oder deren Nervenverbindungen zu durchtrennen. Je genauer diese Zentren lokalisiert werden können, desto geringer ist die Schädigung funktionstüchtigen Gewebes [RULLMANN et al. 2009].

Parallel zur Neurochirurgie existieren weitere Anwendungsbereiche für das im Rahmen dieser Diplomarbeit entwickelte Verfahren. So wird gegenwärtig auf dem Gebiet der Gehirn-zu-Computer-Schnittstellen (Brain-Computer-Interfaces, BCI) intensiv geforscht. Die Forschung baut auf den beschriebenen Quell- und Signalanalysen auf [WOLPAW

et al. 2002]. Die Anwendungsszenarien sind zahlreich, darunter die Fernsteuerung von Maschinen durch Gedanken oder verbesserte Lügendetektoren.

Simuliert werden außerdem nicht nur intrinsische Quellen, sondern auch künstlich eingebrachte. Bei der tiefen Hirnstimulation (engl. Deep Brain Stimulation, DBS) werden ins Gehirn implantierte Elektroden von einem Signalgeber, populär bekannt unter der Bezeichnung „Hirnschrittmacher“, derart gesteuert, dass deren Feld die störende Aktivität, wie sie etwa bei Parkinsonpatienten zu finden ist, mindert [POEWE 2009, ZABEK et al. 2008, BUTSON et al. 2007]. Bereits im Vorfeld die ideale Elektrodenposition berechnen zu können, bewahrt auch in diesem Fall vor größerem Schaden bei dem dafür erforderlichen invasiven Eingriff.

Eine weitere, seit langem intensiv verfolgte Fragestellung bezieht sich auf die rasche und zweifelsfreie Unterscheidung zwischen einem akuten ischämischen oder hämorrhagischen Infarkt, also zwischen Blutmangel und Blutung [CHALELA et al. 2007]. Beide Fälle weisen äußerlich identische Symptome auf, müssen aber genau gegensätzlich behandelt werden. Da das unterschiedlich durchblutete Gewebe unterschiedliche elektrische Leitfähigkeiten aufweist, beschäftigt sich die Forschung zurzeit mit der Erarbeitung valider Methoden zur Messung der Impedanz als Bestandteil diagnostischer Verfahren [ABASCAL et al. 2008, GONCALVES et al. 2003]. Hier knüpft die vorliegende Diplomarbeit an. Sie analysiert die elektrischen Potentiale bei rein passiver Messung, also ohne ein äußeres Feld zu applizieren. Dies erlaubt Aussagen zur Anwendung und zum Einsatz von EEG zur Infarktdiagnose.

Schließlich leistet das hier vorgestellte Verfahren auch einen Beitrag zur Quellenlokalisierung bei vorhandenen Gehirntumoren und anderen krankhaften Veränderungen im Gehirn, wie man sie etwa bei Schizophrenie- oder Tumorpatienten findet [HAEMMERICH et al. 2009]. Um die Genauigkeit und die Sicherheit für die operationsvorbereitende Planung zu erhöhen, müssen Veränderungen der Orientierung und des Betrags der Leitfähigkeiten des Gehirngewebes berücksichtigt werden [RULLMANN et al. 2009]. In der vorliegenden Arbeit wird eine Methode entwickelt, die genau das zu leisten vermag. Sie zeigt, wie sich unter bestimmten krankhaften Veränderungen in verschiedenen Szenarien die Feldverteilung ändert. Damit lassen sich zurückliegende experimentelle Beobachtungen erklären und Prognosen für hypothetische Gewebeveränderungen erstellen.

Die Arbeit ist in vier Hauptteile gegliedert. In Teil I werden zunächst in den Kapiteln 2 bis 6 die Grundlagen für die zu leistenden Berechnungen dargelegt. Er beginnt mit einem kurzen historischen Rückblick (Kapitel 2), stellt sodann die Neurophysiologie

und -anatomie des Bioelektromagnetismus dar (Kapitel 3), erläutert die Grundlagen der bildgebenden Verfahren zur Darstellung elektromagnetischer Kenngrößen (Kapitel 4) und erörtert schließlich die elektromagnetische Feldausbreitung in biologischem Gewebe (Kapitel 5) sowie die numerische Behandlung von Problemen der Elektrodynamik (Kapitel 6). Daran schließt sich der Methodenteil (Teil II) an. Nach einem zusammenfassenden Abriss der Vorgehensweise, wird in Kapitel 7 zur Modellierung der Hirnaktivitäten ein semi-realistisches Volumenleiter-Kopfmodell entwickelt. In Kapitel 8 wird dann die numerische Feldberechnung beschrieben. Im dritten Teil werden schließlich die Ergebnisse präsentiert, indem zunächst in Kapitel 9 die Validierung der Simulationssysteme vorgenommen wird, um dann in Kapitel 10 die simulierten Feldverteilungen vorzustellen. Im abschließenden vierten Teil werden die Ergebnisse diskutiert, mögliche Anwendungsfelder dargelegt und weitere Forschungsperspektiven aufgezeigt.

Historische Entwicklung der Auswertung bioelektrischer Gehirnsignale

Fortschritt = Die Verwirklichung von Utopien.

(Oscar Wilde)

Bis in die Anfangsjahre des 20. Jahrhunderts beschränkte sich die Hirnforschung im Wesentlichen auf Gehirne von Tieren, Verstorbenen und Patienten mit starken Hirnschädigungen.

Mit den Entdeckungen des Jenaer Professors Hans Berger in den Jahren 1924 bis 1926 wurde dann eine neue Phase, vielleicht sogar eine neue Epoche der Hirnforschung eingeleitet. Berger, der seit 1902 an der Hirnrinde von Hunden und Katzen forschte, gelang es bei einer Eröffnung (Trepanation) des Schädels eines Patienten, direkt von der Großhirnrinde (Kortex) elektrische Potentiale abzuleiten [BORCK 2005]. Das erste Elektroenzephalogramm (EEG) – der Name leitet sich vom griechischen Wort „encephalon“ für Gehirn ab – und damit die Möglichkeit nichtinvasiver Messungen von Gehirnströmen an lebenden, gesunden Menschen war damit geschaffen [BERGER 1929]. Die Öffentlichkeit feierte die Entdeckung der „Zickzackkurve der menschlichen Seele“ – Rückschlüsse auf Charakter- und Persönlichkeitsmerkmale schienen greifbar [BORCK 2005].

Im heutigen Sprachgebrauch bezeichnet man die von Berger entwickelte Technik als Elektrokortikogramm (ECoG), um sie von den üblicherweise auf der Kopfhaut durchgeführten Messungen zu unterscheiden. Wichtige Vorarbeiten zur Entwicklung dieser Technik leisteten Richard Caton, der 1875 „kontinuierliche spontane elektrische Aktivität“ der Hirnoberfläche beschrieb und Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky, der

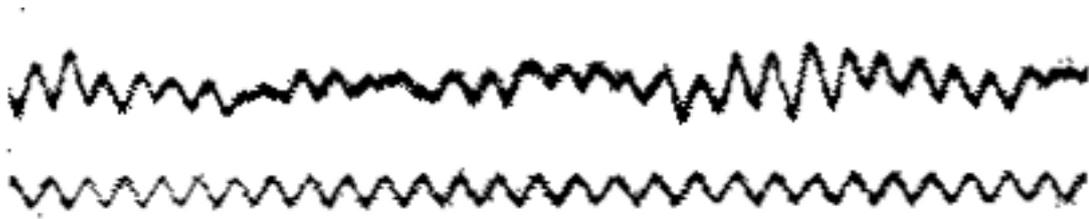


Abbildung 2.1: Ein frühes EEG, gemessen von Hans Berger. Die obere Kurve ist das tatsächliche Signal $U(t)$, die untere dient als Referenz mit einer Frequenz von 10 Hz. [BERGER 1929]

1912 ein dem EEG ähnliches Verfahren unter der Bezeichnung „Electrocerebrogram“ an Tieren anwandte [SWARTZ und GOLDENSOHN 1998]. Dass Nervenreizleitung, als eines der ältesten Probleme der Biophysik, auf elektrischer Energie basiert, ist seit dem späten 18. Jahrhundert bekannt. Alessandro Volta erklärte seinerzeit die Beobachtungen Luigi Galvanis an Fröschen, bei denen eine ans Rückenmark angeschlossene Batterie Muskelzuckungen verursachte [HEIMBURG 2009].

In der weiteren Entwicklung der Messung von Gehirnströmen entdeckte Hans Berger schon früh den Einfluss von Herzrhythmus und Atemfrequenz auf das EEG. Gegenüber seinen ersten Aufzeichnungen (vgl. Graphik 2.1) schloss er diese bald in seine Messungen mit ein [BERGER 1929].

Bereits 1936 war das EEG Bestandteil klinischer Anwendungen. In Massachusetts entstand das erste EEG-Labor und Gibbs und Jasper erkannten charakteristische Signale bei Epileptikern [GIBBS et al. 1937, PENFIELD und JASPER 1954]. Nicht minder wichtig war Jaspers Beitrag zur Standardisierung der Elektrodenpositionen [JASPER 1958], die notwendig geworden war, weil in der Zwischenzeit ein EEG aus weit mehr als nur einem Kanal bestand. Erst mit der Standardisierung wurde es möglich, verschiedene Messungen miteinander zu vergleichen. Sein „10-20-System“¹ (dargestellt in Abbildung 4.2) ist noch heute das Standardverfahren [MASUHR und NEUMANN 2007].

Der von William Grey Walter 1936 eingeführte Schritt zum mehrkanaligen, topographischen EEG, also dem Kartographieren der Potentiale auf der Kopfoberfläche, ermöglichte nun auch orts aufgelöste Rückschlüsse auf das darunter liegende Gewebe.

¹Jaspers „10-20-System“ standardisiert die Positionierung der Elektroden unter Berücksichtigung unterschiedlicher Kopfgrößen. Die Abstände sind stets Prozentangaben – die Namensgebenden 10 % und 20 %. Die Strecken werden zwischen jeweils zwei bestimmten, anatomisch markanten Stellen, wie etwa dem Punkt zwischen den Augen, abgetragen.

Mit ihm brachte er den Beweis abnormaler elektrischer Aktivität in Gebieten um einen Tumor [WALTER und SHIPTON 1951].

Eine neue Qualität der Messung, Darstellung und Analyse des EEGs wurde mit dem Einsatz leistungsfähiger Computertechnik möglich. Statt auf meterlangen Papierbahnen wurden die Kurven nun digital gespeichert und angezeigt. Damit war es beispielsweise auch möglich, Rechenautomatismen zur Mustererkennung oder Signalfilterung anzuwenden. Im Grundprinzip blieb das EEG jedoch bis heute unverändert. In der Neurologie und Psychiatrie des 21. Jahrhunderts ist es noch immer eine zentrale Untersuchungstechnik [MASUHR und NEUMANN 2007].

Hirnströme induzieren – wie jeder elektrische Strom (vgl. Gleichung 5.1) – stets ein magnetisches Feld. Mit der 1968 entwickelten *Magnetoenzephalographie* (MEG) werden diese Felder ähnlich dem EEG gemessen [HAMALAINEN et al. 1993].

Die Beschaffenheit des EEG- und MEG-Signals hängt neben der Konfiguration der Quellen nur vom Gewebe ab, das bei der Fortleitung der elektromagnetischen Signale von den Quellen bis an die Oberfläche durchdrungen werden muss [HALLEZ et al. 2007]. Bahnbrechend für die Charakterisierung des Gewebetyps war die Entwicklung schnittbildgebender Verfahren wie der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) in den 1970er und 1980er Jahren. Letzteres stellt für die Forschung das wertvollere Instrument dar, da es nicht wie das CT mit einer hohen Röntgendosis arbeitet [GUMPRECHT et al. 2006]. Bei Einhaltung der Grenzwerte für die spezifische Absorptionsrate (SAR) konnte bisher keine schädigende Wirkung beobachtet werden [GUISASOLA et al. 2002]. Einen Nobelpreis erhielten die Erfinder beider Techniken (Godfrey Hounsfield und Allan M. Cormack für die CT, 1979; Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield für die MRT, 2003). Einen standardmäßigen Einsatz in der Diagnostik erfuhren beide Verfahren allerdings erst mit der Erfindung von Hochleistungsrechnern in den 1990er Jahren. In den 1970er und 1980er Jahren wurde aufgrund der beschränkten Rechnerkapazität die Geduld der Probanden arg strapaziert, dauerte doch eine Aufnahme damals etwa acht Stunden. Für die Bildverarbeitung verstrichen weitere 72 Stunden [MANSFIELD et al. 1979]. Demgegenüber stehen heute wenige Minuten für die Aufnahme, die Bilderzeugung erfolgt „live“ [WEISHAUPT 2006].

Um die von der Unschädlichkeit des MRT weniger überzeugten Patienten nicht unnötig zu verunsichern, ist im heutigen Sprachgebrauch die vom englischen Nuclear Magnetic Resonance (NMR) herrührende Bezeichnung Kernspinresonanz zugunsten von Magnetresonanz in den Hintergrund getreten – klingt dieser Begriff doch viel weniger nach Kernkraft und nuklearer Katastrophe.

Die Entwicklung von MRT und CT war – wie erwähnt – aufgrund der spezifischen Art der Bildgebung und den damit zusammenhängenden Datenmengen erst mit der Verfügbarkeit rechenstarker Computer möglich. Deren Bedeutung war schließlich bei der Computertomographie sogar namensgebend. Das 77 Jahre zuvor entwickelte Röntgenverfahren mit der gerade entdeckten Röntgenstrahlung durchleuchtete stets in eine Richtung, integriert also über alle Elemente orthogonal zur Bildebene. Bei der Computertomographie kreisen die Röntgenquelle und der Detektor um das Objekt. Rechnerbasiert wird nun mit Hilfe der so genannten Radontransformation aus der Vielzahl von Bildern aus verschiedenen Richtungen ein dreidimensionales Bild errechnet [KALENDER 2005]. Bei der MR-Technik sind es vor allem die Fouriertransformationen der phasen- und frequenzkodierten Bildinformationen, die bei den anfallenden großen Datenmengen nur mit modernen Computern zu bewältigen sind [CROOKS et al. 1978].

Für eine regelrechte Revolution bei der weiteren Entschlüsselung des Gehirns sorgte die Entwicklung der *funktionellen* Magnetresonanztomographie (fMRT). Mit ihr lässt sich erkennen, an welchen Stellen Sauerstoff verstoffwechselt wird. Damit kann man Aktivierung von Hirnregionen [KWONG et al. 1992] darstellen. Die Zeitauflösung ist bei diesem Verfahren jedoch sehr gering. Durch eine kombinierte Messung von fMRT zusammen mit EEG kann die Aussagekraft beider Verfahren erhöht werden: Das EEG liefert hochaufgelöste Zeitverläufe zu den fMRT-Bildern und die mittels fMRT lokalisierten aktivierten Regionen grenzen die mögliche Lage von elektrischen Quellen ein [LIU et al. 1998].

Mit der MR-basierten Bildgebung des gerichteten Diffusionsverhaltens lassen sich seit den 1990er Jahren auch Rückschlüsse auf die Lage und Orientierung von Nervenfasern ziehen [BASSER et al. 1994a, BASSER et al. 1994b]. Dies hat auch Einfluss auf das EEG, denn stark orientierte Fasern weisen auch eine elektrische Leitfähigkeit auf, die nicht in alle Richtungen gleich ist – die skalare Leitfähigkeit wird zum Leitfähigkeitstensor [NICHOLSON und FREEMAN 1975]. Eine zufriedenstellende Lösung, die Leitfähigkeit des Kopfes zu kartographieren, liegt bis heute nicht vor, ist aber Gegenstand intensiver Forschung. Die ohnehin durch Oberflächenströme stark fehlerbehafteten, klassischen Vierpolmessungen [GIELEN et al. 1984] leiden beispielsweise selbst bei frisch entnommenem Gewebe darunter, dass sich die Zellstruktur in kürzester Zeit verändert – und mit ihr die Leitfähigkeit [OSYPKA und GERSING 1995, AKHTARI et al. 2006]. Moderne Ansätze lassen den Kopf unversehrt, mitunter werden noch externe Felder angelegt und beispielsweise Wirbelströme induziert, deren Antwort gemessen wird. Mit hohen Erwartungen wird auch der Versuch betrieben, vom Diffusionsverhalten des Wassers (akquiriert mittels MRT) mit so genannten „Cross Property“-Relationen auf die Leitfä-

higkeit zu schließen [TUCH et al. 2001]. Versuche, diese zu validieren, führten noch zu keiner Übereinstimmung, auch deshalb, weil es keine zuverlässigen Referenzmessungen gibt [AKHTARI et al. 2006].

Neben der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie war ein weiteres Verfahren erst mit der Verfügbarkeit von hoher Rechenleistung möglich: das numerische Rückschließen von den EEG-Signalen auf die zu Grunde liegenden elektrischen Quellen [HALLEZ et al. 2007]. Es handelt sich um die Lösung sehr rechenintensiver, so genannter inverser Probleme [GRECH et al. 2008, SCHERG et al. 2002].

Beim zur Signalanalyse umgekehrten Fall – wenn das Gehirn externen Feldern ausgesetzt ist – interessiert man sich dafür, wie künstlich applizierte Felder das Gewebe durchdringen und Bereiche des Gehirns stimulieren oder hemmen. Erste Experimente gab es bereits 1894: Spulen, die den Kopf umgaben, induzierten starke Wechselfelder in den Probanden und lösten damit Lichtempfindungen (so genannte Phosphäne) aus. Aus diesen ersten Experimenten hat sich die transkranielle Magnetstimulation (TMS) entwickelt [BARKER et al. 1985]. Im Rahmen dieses Verfahrens werden die Felder heute wesentlich dosierter appliziert. Durch die selektive Hemmung einzelner Areale erlaubt das Verfahren Rückschlüsse auf deren Funktion [BARKER et al. 1985]. Neben der selektiven Hemmung einzelner Areale findet auch die gezielte Stimulation, etwa im Rahmen der tiefen Hirnstimulation (Deep Brain Stimulation, DBS) therapeutische Anwendung. Dabei werden zur Stimulation fehlgesteuerter Hirnregionen Elektroden in das Gehirn implantiert, die von einem Impulsgeber im Oberkörper kontrolliert werden, welcher populär „Hirnschrittmacher“ genannt wird. Die Parkinson-Krankheit wird damit seit einigen Jahren erfolgreich therapiert [POEWE 2009, BUTSON et al. 2007]. In der klinischen Erprobung befindet sich die tiefe Hirnstimulation unter anderem auch bei Epilepsie, Depression und dem Tourette-Syndrom [ZABEK et al. 2008, BUTSON et al. 2007]. Sowohl die Wirkung als auch die Nebenwirkungen dieser Methoden hängen davon ab, wie gut es gelingt, ein äußeres Feld so anzulegen, dass es möglichst nur auf die Zielregion wirkt.

Damit hängt der Erfolg der vorgenannten Methoden letztlich von der genauen Kenntnis über das Verhalten der Ausbreitung elektromagnetischer Felder im Gewebe des Gehirns ab. Bei der Ermittlung idealer Parameter kommen Simulationsberechnungen bereits zum Einsatz. Diese Verfahren weiter zu optimieren ist seit Jahrzehnten Gegenstand der Forschung. Mit den Erkenntnissen über die Auswirkungen verschiedener krankhafter Gewebeveränderungen liefert die vorliegende Diplomarbeit dazu ihren Beitrag.

Neurophysiologie und -anatomie des Bioelektromagnetismus

Wenn das Gehirn des Menschen so einfach wäre, dass wir es verstehen könnten, dann wären wir so dumm, dass wir es trotzdem nicht verstehen könnten.

(Jostein Gaarder)

Die bei der Modellierung wichtigen Eigenschaften der elektrischen Quellen und der Leitfähigkeit haben biologische Ursachen. Diese sollen im Folgenden erläutert werden.

3.1 Bau und Funktion des Schädels

Die Hauptfunktion des Schädels liegt im Schutz des von ihm umhüllten Gehirns und der angegliederten Sinnesorgane sowie der oberen Atem- und Speisewege [WURZINGER 2006].

Der knöcherne Schädel unterteilt sich in Gesichtsschädel und Hirnschädel, welcher sich wiederum aus Schädelbasis und Schädeldach zusammensetzt [WURZINGER 2006]. Die Knochen von Augen-, Nasen-, und Mundhöhle bilden zusammen mit dem Jochbein, dem Nasenbein und den beiden Kiefern das Gesichtsskelett. Die 29 Knochen des menschlichen Schädels greifen nahtähnlich ineinander. An den flächigen Teilen des

Schädeldachs ist der Knochen dreilagig: Eine schwammförmige, fetthaltige Spongiosa-Schicht wird nach innen und nach außen mit einer sehr dichten Kompakta-Schicht bedeckt (siehe Abbildung 3.1b und Abbildung 3.8) [WURZINGER 2006].

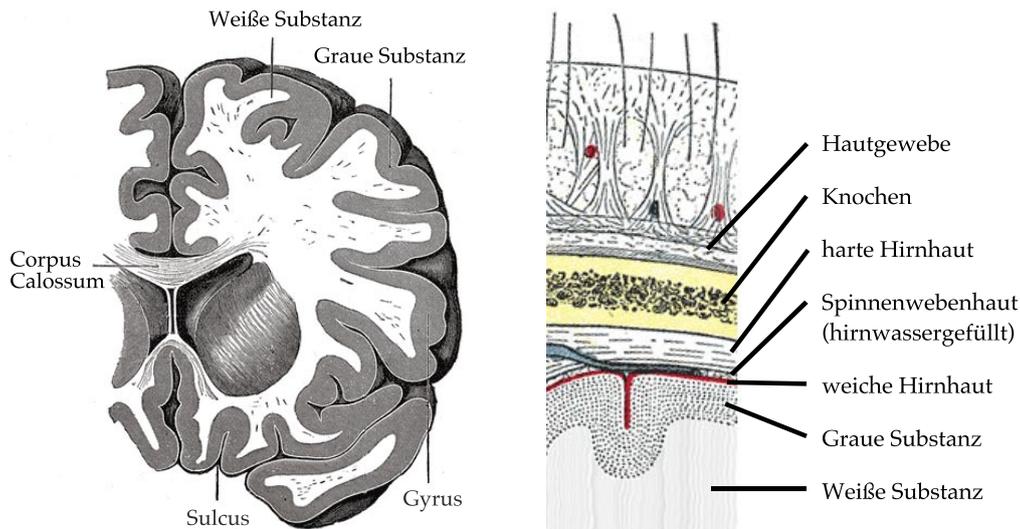
3.2 Struktureller Aufbau des menschlichen Gehirns

Das Gehirn als Denk-, Empfindungs- und Kontrollzentrum des menschlichen Körpers ist schützend eingebettet zwischen Schädelbasis und Schädeldach und wird von drei Hirnhäuten umgeben [WURZINGER 2006]. Angrenzend an den Schädel befindet sich die harte Hirnhaut. Darunter liegt die gekammerte Spinnenwebenhaut, welche mit Hirnwasser, dem so genannten Liquor gefüllt ist, welches auch Zerebrospinale Flüssigkeit (CSF) genannt wird. Direkt auf den Hirnwindungen liegt die innere, weiche Hirnhaut (vgl. Abbildung 3.1b [GREENSTEIN und GREENSTEIN 2000]).

Umschlossen vom Großhirn befindet sich das Zwischenhirn, dem sich Mittelhirn und Rautenhirn anschließen. Letzterem sitzt das Kleinhirn auf. Das Großhirn, geteilt in rechte und linke Gehirnhälfte gliedert sich in die äußere Großhirnrinde und das innere Großhirnmark [WURZINGER 2006]. Auf Grund ihrer Farbe nennt man die Rinde auch graue Substanz und das Mark weiße Substanz. Deren Oberfläche ähnelt der Form einer Walnuss: Die Hügel heißen Gyri (Singular: Gyrus), die Furchen Sulci (Singular: Sulcus) (vgl. Abbildung 3.1a) [GREENSTEIN und GREENSTEIN 2000].

3.3 Entstehung bioelektrischer Signale

Das Gehirn besteht aus circa 10^{12} Nervenzellen – den so genannten Neuronen – deren Aufgabe die Verarbeitung und Weiterleitung von Signalen ist [THOMPSONS 2001]. Ihre Form und Größe variiert, aber die grundlegenden Teile sind identisch: Der Zellkörper, genannt Soma, enthält den Zellkern. Vom Soma gehen Dendriten aus, die sich mehrfach verzweigen und darauf ausgelegt sind, Informationen anderer Nervenzellen zu empfangen (vgl. Abbildung 3.3) [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006]. Ausgehende Signale übertragen die Axone, deren verzweigte Enden Synapsen bilden, mit denen sie sich mit anderen Neuronen verbinden [WURZINGER 2006]. An dieser Schnittstelle übertragen die Neurotransmitter das Signal vom präsynaptischen zum postsynaptischen Neuron chemisch [KILOH et al. 1981]. Auf der postsynaptischen Seite werden die Neurotransmitter von den Rezeptoren auf der Zellmembran empfangen (vgl. Abbildung 3.3). Bei Kontakt mit den ligandengesteuerten Kanälen ändert sich die Ionendurchlässigkeit der



(a) Frontale Schnittebene durch das Gehirn

(b) Vergrößerter Ausschnitt mit den äußeren Schichten des Gehirns, axiale Schnittebene

Abbildung 3.1: Schematischer Querschnitt durch das Gehirn; dargestellt werden unter anderem die graue und weiße Substanz, die Gyri und Sulci, sowie das Corpus Callosum, welches beide Hirnhälften miteinander verbindet. [GRAY 1918, Abb. 743 und 1196]

Membran. Im Ruhezustand besteht wegen der unterschiedlichen Ionenkonzentrationen eine Potentialdifferenz zwischen dem Zellinneren und dem Extrazellulärraum [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006]. Dieses kann sich auf zwei Arten verändern:

Beim **exzitatorischen postsynaptischen Potential (EPSP)**, welches Signale weiterleiten lässt, verursachen die Neurotransmitter das *Einfließen* positiver Ionen. Die Potentialdifferenz zwischen Intra- und Extrazellulärraum ändert sich dadurch von -70 mV auf -40 mV (vgl. Abbildung 3.2).

Andere Neurotransmitter sorgen für eine Blockierung der Signalweiterleitung und lösen ein **inhibitorisches postsynaptisches Potential (IPSP)** aus. Dabei erfolgt ein *Ausfließen* positiver Ionen und damit verbunden eine Vergrößerung der Potentialdifferenz.

An der postsynaptischen Zelle wird über die exzitatorischen und inhibitorischen Potentiale von zahlreichen präsynaptischen Neuronen integriert. Beim Überschreiten eines Schwellwerts wird dann wiederum durch die Öffnung spannungsgesteuerter Kanäle im Zellkörper selbst ein Aktionspotential ausgelöst, welches sich dann über das Axon ausbreitet [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006], wie es in Abbildung 3.3 noch einmal übersichtlich dargestellt wird.

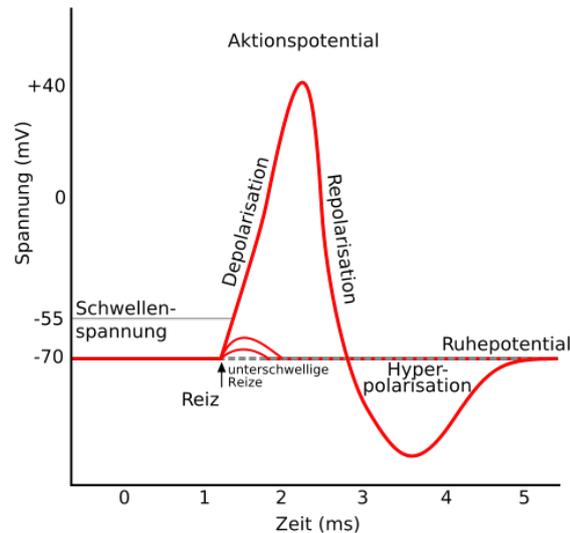


Abbildung 3.2: Zeitlicher Verlauf der Spannung zwischen Intra- und Extrazellulärraum bei einem Aktionspotential

Schon im 18. Jahrhundert erkannte man, dass die Nervenreizleitung maßgeblich elektrisch funktioniert [HEIMBURG 2009]. In der jüngeren Literatur widmet man sich zwar auch Effekten wie der Temperatur- und Volumenänderung von Nervenzellen während ihrer Erregung (Solitonen-Modell), doch scheinen diese vor allem für die hier getätigten Simulationen von eher nachrangiger Bedeutung zu sein [HEIMBURG 2009]. Bereits seit 1912 ist bekannt, dass der Nervenpuls kein rein elektrisches Phänomen ist [WILKE und ATZLER 1912].

Das bekannteste Modell zur Erklärung der Ausbreitung von Nervenpulsen ist das von Hodgkin und Huxley [HODGKIN und HUXLEY 1952], 1963 dotiert mit dem Nobelpreis. Wenn es auch einige Phänomene, wie etwa die Wirkweise von Anästhetika, nicht erklärt und aus der Hodgkin-Huxley-Gleichung folgt, dass auf Grund dissipativer Komponenten in der Gleichung eine messbare Wärme auftreten müsste, man diese aber nicht beobachtet, so liefert das Hodgkin-Huxley-Modell eine gute Näherung für den Prozess der Ionenverschiebungen in den Zellstrukturen [HEIMBURG 2009]. Die Kalium-, Natrium- und Chlorionen sind die Ladungsträger des elektrischen Stroms und damit die Erzeuger äußerlich gemessener Felder [HODGKIN und HUXLEY 1952]. Das Modell, wenn auch als a-posteriori-Erklärung einer Messung der Ausbreitung von Aktionspotentialen in Tintenfischaxonen ohne wirkliche Vorhersagekraft, ist das übliche Modell, um die Verschiebung dieser Ionen zu beschreiben und zu berechnen, sowie damit Nervenleitungsvorgänge zu simulieren.

Zwischen dem Zellinneren und dem Extrazellulärraum liegt ein Konzentrationsunter-

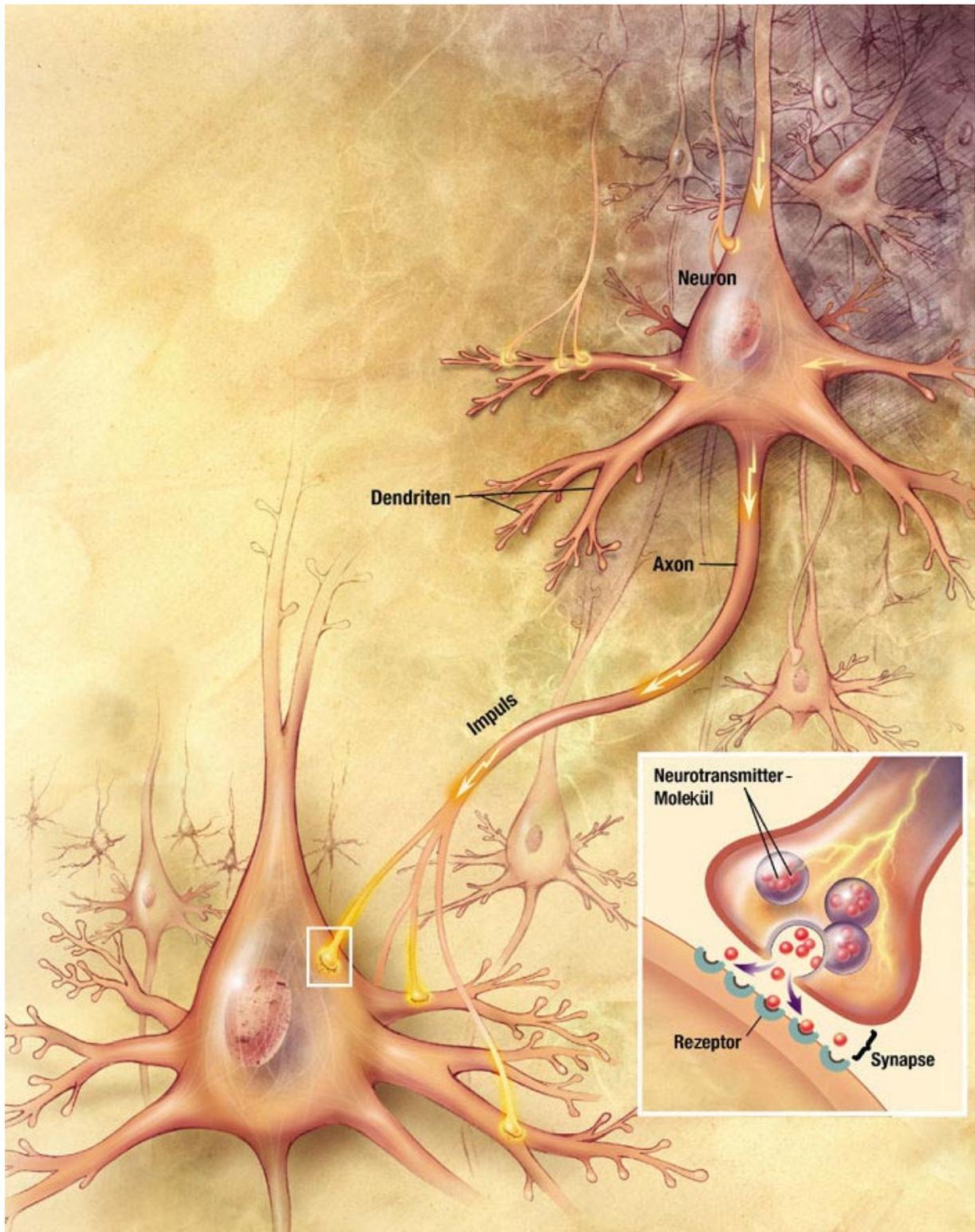


Abbildung 3.3: Schema von Bau und Funktion der synaptischen Signalübertragung zwischen Neuronen. Die Neurotransmitter der Synapsen aktivieren die ligandengesteuerten Ionenkanäle und können damit den Zellkörper entweder laden (EPSP) oder entladen (IPSP). Ab einem Schwellwert verursachen dessen spannungsgesteuerte Ionenkanäle ein neues Aktionspotential, welches über das Axon weitergeleitet wird.

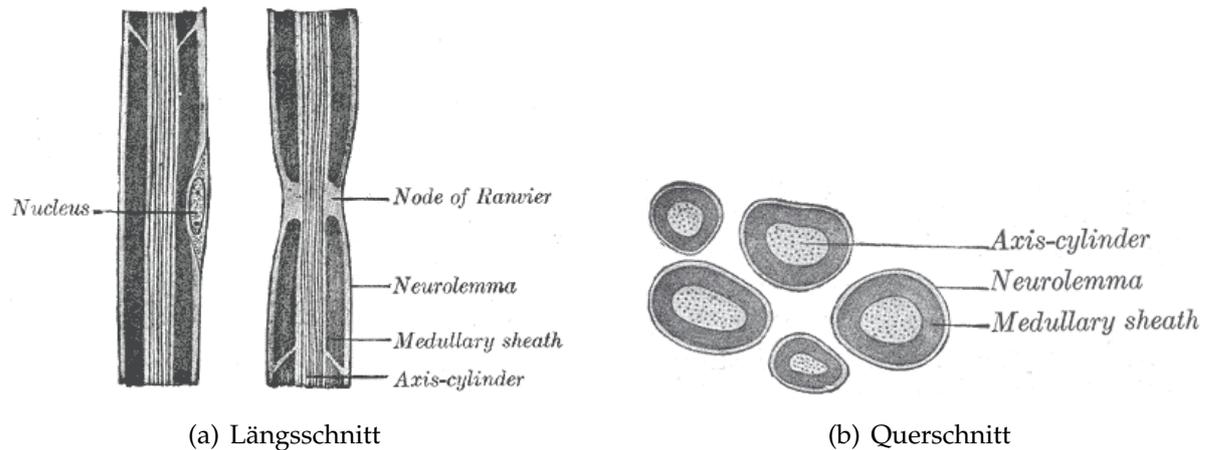


Abbildung 3.4: Myelinisierte, zylinderförmige Ausläufer eines Neurons, umgeben von isolierenden, myelinscheiden-bildenden Zellen. Zwischen diesen liegen die Ranvier'schen Schnürringe. Neurolemma bezeichnet die äußerste Schicht der umhüllenden Gliazellen. [GRAY 1918, Abb. 631 und 632]

schied bei den Kalium-, Chlor- und Natriumionen vor [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006]. Dadurch ergibt sich eine Spannungsdifferenz (Nernst-Potential). Dieses Ruhepotential, beschrieben durch die Goldman-Hodgkin-Katz-Gleichung liegt bei -70 mV zwischen dem negativeren Zellinneren und dem Zellzwischenraum [NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA 1993]. Die Zellmembran besteht aus einer Lipidschicht, in welche spezielle Proteine eingelassen sind, die so genannten Ionenkanäle. Diese sind jeweils nur für bestimmte Ionen durchlässig und es ist bisher nahezu unverstanden, wie genau sie aktiviert werden [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006]. Man kann jedoch beobachten, dass sie nach einem Spannungssprung leitend werden, weshalb die Ionen durch die Kanäle fließen. Über die Zellwand bilden sie dann einen Kondensator, der sich transient auflädt. Dessen Feld wiederum aktiviert die benachbarten Ionenkanäle – der Nervenimpuls wird fortgeleitet. Auf Grund der Depolarisierung tritt an diesen Stellen ein Mangel an positiven Ionen im Extrazellulärraum und ein Überschuss im Zellinneren auf. Beide resultieren in Ausgleichsströmen längs der Nervenfasern, welche die elementaren Quellen des EEG-Signals darstellen [NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA 1993].

Für eine beschleunigte Fortleitung erhalten manche Ausläufer eine zusätzliche Isolierung, abgebildet in Abbildung 3.4. Diese Myelinscheide genannte mehrlagige Schicht wird von speziellen Gliazellen, den Oligodendrocyten oder den Schwann-Zellen gebildet. Dazwischen liegen die Ranvier'schen Schnürringe. Auf Grund der hohen Nervenleitungsgeschwindigkeit in den myelinisierten Stellen scheint der Nervenimpuls von Schnürring zu Schnürring zu „springen“ [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006].

Ein einziges Neuron erzeugt nur eine sehr geringe Menge elektrischer Aktivität, welche

an der Kopfoberfläche nicht messbar ist, da sie von benachbarten Neuronengruppen überlagert wird. Ist ein großes Ensemble von Neuronen gleichzeitig aktiviert und kommt es zu konstruktiver Überlagerung der Signale, so erreichen diese Felder die Oberfläche und erzeugen damit das EEG-Signal [HALLEZ et al. 2007]. Diese überlagerte elektrische Aktivität kann als Stromdipol simuliert werden [DE MUNCK et al. 1988], dessen elektrisches Feld bis an die Oberfläche dringt, wo das korrespondierende Potential von Elektroden abgegriffen werden kann [NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA 1993].

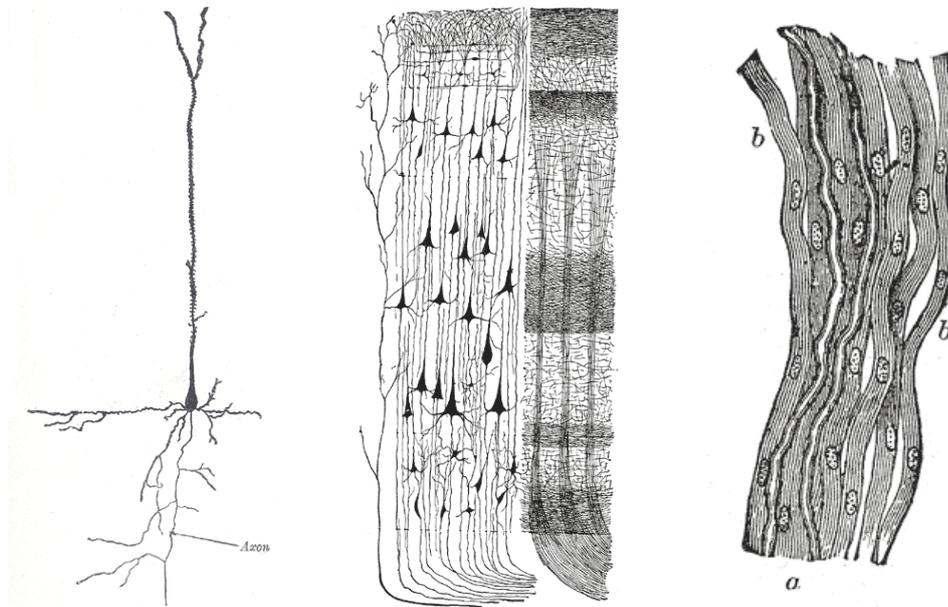
Das aktiv erzeugte Aktionspotential erreicht zwar hohe Amplituden von etwa 70 bis 110 mV, doch diese werden nur über eine Dauer von etwa 0,3 ms gehalten (vgl. Abbildung 3.2) [HALLEZ et al. 2007]. Eine zeitliche Überlappung vieler benachbarter Neuronen wird dadurch sehr unwahrscheinlich und schließt die Aktionspotentiale als Ursache für das EEG-Signal bereits aus Plausibilitätsgründen aus. Hinzu kommt, dass der elektrische Widerstand, welchen die Ionen beim Fluss durch den extrazellulären Raum erfahren, sowie die Kapazitäten, die sich an der Oberfläche der Membranen aufbauen, gemeinsam elektronisch wie ein RC-Glied¹ wirken, welches wegen seiner Tiefpasseigenschaften hohe Frequenzen herausfiltert. Die postsynaptischen Potentiale hingegen wirken über 10 bis 20 ms und können sich daher wesentlich besser überlagern. Ihre Amplitude beträgt allerdings nur etwa 0,1 bis 10 mV [HALLEZ et al. 2007, BAILLET et al. 2001].

Notwendig für eine konstruktive Überlagerung ist neben der zeitlichen Überlappung auch eine parallele Orientierung. Dies ist in der grauen Substanz im Kortex gewährleistet, wo die so genannten *Pyramidenzellen* zueinander parallele Dendritenbäume aufweisen [HALLEZ et al. 2007]. Diese stehen orthogonal auf der Oberfläche des Kortex. Dies wird in Abbildung 3.5 dargestellt. Einige physikalische Größen und deren Größenordnung im menschlichen Gehirn sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

3.4 Elektrische Leitfähigkeit von biologischem Gewebe

Die im zurückliegenden Kapitel beschriebenen elektrischen Quellen der Hirnaktivität erzeugen elektrische Felder, die sich durch das Gewebe ausbreiten. Diese Ausbreitung hängt im wesentlichen von der elektrischen Leitfähigkeit σ des zu Grunde liegenden Mediums ab (siehe Kapitel 5). Bei der Berechnung der Felder muss daher jedem

¹RC-Glieder sind elektronische Schaltungen, die aus einem ohmschen Widerstand (R - engl. *resistor*) und einem Kondensator (C - engl. *capacitor*) aufgebaut sind. In erster Linie ist damit das Tiefpass-Frequenzfilter gemeint, welches tiefe Frequenzen „passieren“ lässt und hohe Frequenzen herausfiltert.



(a) Einzelne Pyramidenzelle

(b) Senkrecht orientierte Pyramidenzellen im Kortex; unten biegen die Dendriten in die weiße Substanz ein

(c) Nervenbündel mit a) myelinisierten und b) nicht-myelinisierten Fasern

Abbildung 3.5: Pyramidenzellen in der grauen Substanz. Durch ihre parallele Ausrichtung können sich die in den Fasern erzeugten Felder konstruktiv überlagern. Sie stehen orthogonal auf der Oberfläche des Kortex. An der Schwelle zur weißen Substanz erfahren sie oftmals einen Knick. [GRAY 1918, Abb. 627, 635 und 754]

Raumpunkt seine elektrische Leitfähigkeit zugewiesen werden [PURSULA et al. 2000]. Dreidimensionale Leitfähigkeitsverteilungen, in denen man die Ausbreitung elektrischer Felder simuliert, nennt man Volumenleiter.

3.4.1 Tensordarstellung der makroskopischen Anisotropie

Die räumliche Auflösung in Volumenleitermodellen ist aus zwei Gründen begrenzt. Zum einen liefert die Bildgebung nicht beliebig hochaufgelöste morphologische Informationen, zum anderen limitiert die Rechenleistung der zur Simulation benutzten Computer, wie fein ein Modell des Gewebes unterteilt werden kann. Es ist daher bei der Berechnung unvermeidlich, aber auch sinnvoll, dass Angaben der Leitfähigkeit stets eine Mittelung über die Mikrostruktur des betrachteten Volumenelements darstellen. Gemittelt wird über winzige Kapillaren oder Nervenstränge, welche wiederum aus noch viel kleineren Zellen bestehen [RUSH 1962, GIELEN et al. 1984], ebenso wie über das schwammförmige Knochengerüst [AKHTARI et al. 2002].

Bedingt durch die Geometrie der Mikrostruktur innerhalb eines Voxels beobachtet man, dass die Leitfähigkeit nicht in allen Richtungen den gleichen Betrag aufweist, sie also nicht *isotrop*, sondern *anisotrop* ist [RUSH 1962, GIELEN et al. 1984]. In diesem Fall ist es nicht mehr möglich, den Leitfähigkeitstensor mit einem einzigen skalaren Wert zu beschreiben [JACKSON 1998]. Die Leitfähigkeit, als Tensor zweiter Stufe, kann mit Hilfe einer 3×3 -Matrix beschrieben werden. Wenn die Eigenvektoren dieser Matrix parallel zu den Achsen des Koordinatensystems verlaufen und wenn die Leitfähigkeit symmetrisch ist, sich also bei einem Vorzeichenwechsel der angelegten Spannung betraglich nicht verändert, dann lässt sich die Matrix auf eine Diagonalmatrix reduzieren. Die Hauptachsenelemente beschreiben die skalare Leitfähigkeit entlang der kartesischen Achsen, wie der folgenden Gleichung 3.1 zu entnehmen ist.

$$\underline{\sigma} = \begin{pmatrix} \sigma_x & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_y & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_z \end{pmatrix} \quad (3.1)$$

Modellhaft kann man diesen Tensor mit einem triaxialen Ellipsoid darstellen, dessen Halbachsen von den drei Hauptachsenelementen bestimmt werden (Abbildung 3.6). Der Fall isotroper Leitfähigkeit wird dann durch drei identische Werte dargestellt und aus dem Tensorellipsoid wird eine Kugel. In biologischem Gewebe beobachtet man

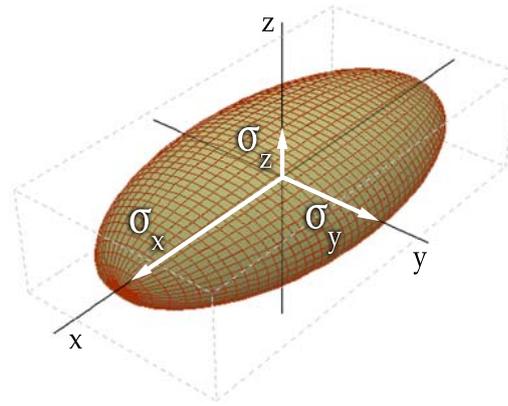


Abbildung 3.6: Anisotroper Leitfähigkeitstensor, dargestellt als triaxiales Ellipsoid. Die Halbachsen repräsentieren die elektrischen Leitfähigkeiten in der jeweiligen Richtung.

oft eine zweidimensionale Anisotropie, bei der also zwei der Hauptachsenelemente den gleichen Wert annehmen. Das Ellipsoid ist dann ein Rotationsellipsoid mit einer transversalen und einer longitudinalen Leitfähigkeit. Ist $\sigma_{transversal}$ größer als $\sigma_{longitudinal}$ (Linsenform), nennt man sie mathematisch korrekt „abgeplattet“, im umgedrehten Fall (Zigarrenform) „verlängert“.

Im Kopf treten vor allem an drei Gewebekonstellationen Anisotropien auf: An den myelinisierten Nervenfaserbündeln in der weißen Substanz, dargestellt in Abbildung 3.7, in der grauen Substanz, verursacht durch die parallele Anordnung der Pyramidenzellen (Abbildung 3.5) und bei relativ grober Betrachtung auch im dreischichtigen Schädelknochen. Auf Grund des höheren Flüssigkeitsanteils in der Spongiosa wird darin eine bis zu 10-fach größere elektrische Leitfähigkeit als in der massiven, mineralienreichen Kompakta gemessen [HALLEZ et al. 2007, LAI et al. 2005, GUTIÉRREZ et al. 2004, GONCALVES et al. 2003]. Tangential zur Schädeldecke verlaufendele elektrische Signale breiten sich also – gemäß dem Prinzip des geringsten Widerstands in Parallelschaltungen – überwiegend in der Spongiosa aus. Signale, die radial (also orthogonal zur Schädeldecke) durch den Knochen dringen, können die Kompakta nicht vermeiden und erfahren daher einen höheren elektrischen Widerstand (analog einer Reihenschaltung). Moderne Bildgebungsmethoden und die mittlerweile zur Verfügung stehenden Rechenkapazitäten erlauben es aber, die drei Schichten separat isotrop zu behandeln (vgl. Abbildung 3.8).

3.4.2 Frequenzabhängigkeit der elektrischen Leitfähigkeit

Die Leitfähigkeit von biologischem Gewebe ist frequenzabhängig [GABRIEL S 1996, GIELEN et al. 1984]. Drei voneinander unabhängige Phänomene sind für die Leitfähigkeit

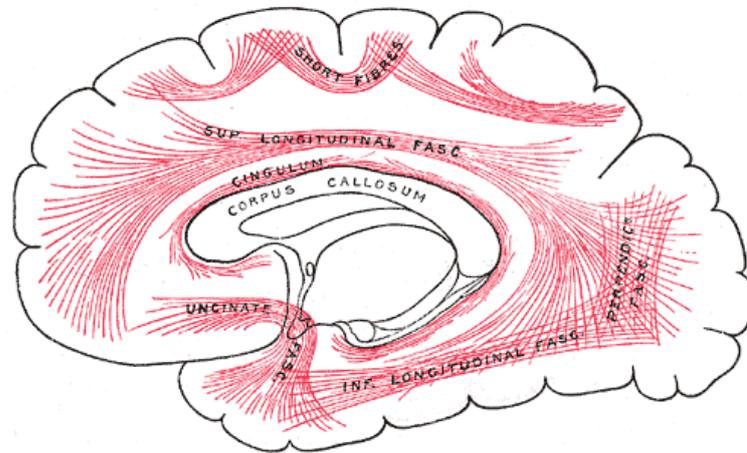


Abbildung 3.7: Schematischer Verlauf gebündelter Nervenbahnen in der weißen Substanz. Neben den Strängen, die sich quer durch das Gehirn bahnen, gibt es auch solche, die lediglich benachbarte Gyri miteinander vernetzen, genannt „U-Fibres“ [GRAY 1918, Abb. 751].

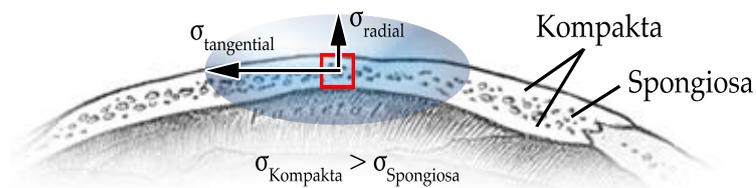


Abbildung 3.8: Dargestellt ist ein axialer Schnitt durch einen Schädelknochen mit eingezeichneten Leitfähigkeitstensoren; jede Schicht für sich weist eine isotrope Leitfähigkeit auf. Da diese in der mittleren, der Spongiosaschicht, erheblich größer ist als in den Kompaktaschichten, resultiert bei einer Mittelung über alle drei Schichten eine anisotrope Leitfähigkeit.

Tabelle 3.1: Ausgewählte physikalische Größen und deren Größenordnung im Gehirn

	Formelzeichen	Einheit (SI-System)	Größenordnung
Elektrische Oberflächenpotentiale	Φ	V	$(1 \dots 200) \mu V$
Frequenz der Hirnwellen	ν	Hz	$(0 \dots 10^3) Hz$
Elektrische Leitfähigkeit	σ	S/m	$(10^{-2} \dots 10^1) S/m$
Summierte Dipolstärke	$ \vec{d} $	Am	ca. $10^{-9} Am$

verantwortlich. Je nach Frequenz kommen sie unterschiedlich stark zur Geltung:

α -Dispersion Ionendiffusion (bei etwa 10 Hz)

β -Dispersion Polarisierung der Zellmembranen (ab etwa 10^3 Hz)

γ -Dispersion Polarisierung der H_2O -Moleküle (ab etwa 10^9 Hz)

Da Hirnströme Frequenzen kleiner 100 Hz aufweisen, kommt eine Polarisierung der Wassermoleküle nicht in Betracht. Die α - und β -Dispersionen ergeben sich in guter Näherung aus der Modellierung des Gewebes als ein Geflecht aus Kondensatoren und Ohm'schen Widerständen [HALLEZ et al. 2007, GABRIEL S 1996]. Die Widerstände sind jene, die die extra- und intrazellulären Ströme erfahren. Die Kapazitäten bilden sich entlang der undurchlässigen Zellwand aus. Typische Phänomene von RC-Gliedern, wie etwa die Wirkung als Tiefpass, werden beobachtet und können damit erklärt werden.

3.5 Gewebefehlernordnungen durch pathologische Veränderungen

3.5.1 Gehirntumor

Tumoren sind unkontrolliert wachsende Gewebewucherungen und häufig Absiedelungen von Primärtumoren aus anderen Körperregionen. Wenn sich der Primärtumor aus Hirn- oder Hirnanhangsgewebe bildet, spricht man von einem Gehirntumor. Gutartige Tumoren entwickeln keine Metastasen in andere Organe. Da Tumoren oft tief im empfindlichen Hirngewebe wachsen, sind sie schwer zu entfernen und bilden vor allem

deswegen eine Gefahr, weil der Schädel ihrem Wachstum Grenzen setzt (→ Druckanstieg) und sie funktionierendes Hirngewebe verdrängen. Die Folgen reichen von Störungen der Hirnleistungen bis zur Bedrohung lebenswichtiger Funktionen [WURZINGER 2006].

Die aus willkürlich wuchernden Zellen bestehenden Tumoren haben keine gerichteten Strukturen, jedoch intakt arbeitende Zellverbände. Die Leitfähigkeit ist daher isotrop. Jüngsten Beobachtungen zu Folge liegt ihr Betrag wesentlich über dem des vom Tumor verdrängten Gewebes [HAEMMERICH et al. 2009].

3.5.2 Ischämischer Hirninfarkt

Ischämische Hirninfarkte sind Schlaganfälle auf Grund plötzlicher Minderdurchblutung (Ischämie) des Gehirns. Wegen des folgenden Sauerstoff- und Glucosemangels sterben die Hirnzellen der betroffenen anämischen Region ab (Infarkt). Ursächlich ist meist eine arterielle Gefäßverstopfung, selten auch eine venöse Störung des Blutabflusses [WURZINGER 2006]. In Folge der Nekrose sinkt der Volumenanteil des Extrazellulärraums gegenüber dem Intrazellulärraum. Dadurch wird die Flüssigkeit der Zellzwischenräume in viele kleine Teilvolumen isoliert (schnell nachweisbar auf Grund der dann reduzierten Diffusion mittels diffusionsgewichteter MR-Bildgebung (DWI)). Weil dadurch die in der Flüssigkeit befindlichen Ionen in ihrer Strömung gehemmt werden, sinkt auch die elektrische Leitfähigkeit [SUROWIEC et al. 1985].

3.5.3 Hirnödem

Hirnblutungen, also solche, die im Hirngewebe auftauchen und nicht solche, die darüber liegen und es nach unten drücken, können mehrere Ursachen haben. Blutbahnen können reißen (Aneurysma) oder die Blut-Hirn-Schranke wird – mitunter durch Medikamente (Anästhetika) – zu durchlässig. Die Zellzwischenräume füllen sich dann mit Blutserum, man spricht von einem *Ödem*. Da das Gehirn bedingt durch den harten Schädel kaum Möglichkeiten zur Expansion hat, führt eine solche Blutung unweigerlich zum Druckanstieg, der lebensbedrohlich sein kann. Das blutunterlaufene Gewebe ist anfangs noch funktionstüchtig, kann jedoch auf Grund der mit der Blutung einher gehenden Unterversorgung schnell absterben [WURZINGER 2006].

Bildgebende Verfahren zur Darstellung elektromagnetischer Kenngrößen

Sollen sich auch alle schämen, die gedankenlos sich der Wunder der Wissenschaft und Technik bedienen und nicht mehr davon geistig erfasst haben, als die Kuh von der Botanik der Pflanzen, die sie mit Wohlbehagen frisst.

(Albert Einstein)

Eigenschaften und Geometrie des biologischen Gewebes, welches das in der Arbeit entwickelte Modell abbilden soll, können mit modernen bildgebenden Verfahren nichtinvasiv ermittelt werden. Im Folgenden sollen die wichtigsten Methoden kurz von ihrer technischen Seite vorgestellt werden.

Die primäre Aufgabe der schnittbildgebenden Verfahren ist die Visualisierung unfall- und krankheitsbedingter Formationen wie Knochenbrüche oder -risse, Blutungen, Steine, Flüssigkeitsansammlungen, Verkalkungen und Tumoren. Darüber hinaus gestatten sie aber auch die Bildgebung der Morphologie des gesunden Gewebes – schließlich muss auch dieses von den elektrischen Signalen passiert werden.

4.1 Gewebestrukturuntersuchung mittels Computertomographie (CT)

Dank der Entwicklung der Computertechnik konnte 1972 das klassische Röntgenverfahren von 1895 entscheidend weiterentwickelt werden [GABRIEL 2004]. Im klassischen Röntgen entsteht das Bild durch den Schattenwurf des Objekts zwischen Strahlenquelle und Film (heutzutage auch ersetzt durch digitale Detektoren) in nur einer Richtung. Dabei wird über alle absorbierenden Materialien des Objekts integriert und das Volumen wird auf eine Fläche projiziert. Bei der Computertomographie werden mehrere Bilder aus unterschiedlichen Perspektiven aufgenommen. Diese setzt ein Computer mit Hilfe einer Radontransformation anschließend zu einem dreidimensionalen Datensatz zusammen [KALENDER 2005]. Diesen Vorgang nennt man Rückprojektion. In der Regel setzen sich diese dreidimensionalen Rekonstruktionen aus Einzelschnitten zusammen [BUZUG 2004]. Ein moderner Computertomograph und eine CT-Aufnahme sind in den Abbildungen 4.1a und b darstellt.

Der Kontrast wird von der Absorptionscharakteristik des jeweiligen Gewebes bestimmt. Vor allem mineralhaltige Strukturen – allen voran die Knochen – lassen sich gut abgegrenzt und mit hoher Auflösung darstellen [KALENDER 2005]. Für die Messung am Menschen bestimmte Computertomographen lösen bis etwa $500\ \mu\text{m}$ auf und erkennen damit auch sehr feine Knochenrisse oder kleinste Gefäße [KALENDER 2005]. Der Preis dafür liegt in einer verhältnismäßig hohen Strahlendosis: 2,3 mSv für ein Kopf-CT, das ist die Dosis aus natürlicher Strahlungsexposition über den Zeitraum eines ganzen Jahres. Dem gegenüber steht ein klassischer Schädelröntgen mit einer typischen effektiven Dosis von 0,07 mSv oder 11 Tage natürlicher Strahlung [GUMPRECHT et al. 2006].

4.2 Gewebestrukturuntersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT)

Ab 1982 – zehn Jahre nach der Erfindung der Computertomographie – wird das aus Physik und Chemie bekannte NMR-Prinzip auch in die Medizin überführt [WEISHAUPT 2006]. Bei der Magnetresonanztomographie (Gerät auf Beispielaufnahme abgebildet in Abbildung 4.1c und d) werden die Kernspins der Atome des Körpers in einem statischen und annähernd homogenen, starken Magnetfeld B_0 ausgerichtet. Dieses Feld wird von supraleitenden Spulen erzeugt und hat üblicherweise Werte wie 1,5; 3 oder zunehmend auch 7 Tesla.

Ein von den Sendespulen des Tomographen eingestrahktes Wechselfeld übt ein Moment auf die Protonenspins aus. Wenn die Frequenz ω dieses Feldes der Lamorbedingung $\omega = \gamma \cdot B$ mit $B = B_0 + B_{\text{Gradientenfelder}}$ genügt, kommt es zur Resonanz und die Spins werden angeregt. Außer von dem stoffabhängigen gyromagnetischen Verhältnis γ hängt die Lamorfrequenz nur von der Magnetfeldstärke B ab. Eine große Zahl der Protonenspins im angeregten Volumen wird durch das Wechselfeld in eine definierte Phasenbeziehung gebracht. Das Relaxationsverhalten sowie das Dephasieren dieses Spinensembles sind charakteristische Eigenschaften der verschiedenen Gewebetypen, weshalb eine sehr gute Differenzierung zwischen unterschiedlichen Weichteilstrukturen möglich ist. Wenn die angeregten Spins relaxieren, emittieren sie die vorher aufgenommene Energie mit einem für den jeweiligen Stoff charakteristischen Zeitverlauf. Eine Messung dieses Zeitverlaufs mittels im Tomographen angebrachter Empfängerspulen ermöglicht dann Einblicke in die Morphologie des untersuchten Gewebes [WEISHAUPT 2006].

Überlagert man das statische Feld mit Hilfe zusätzlicher Spulen mit einem weiteren Magnetfeld, können die Resonanzfrequenzen entsprechend der Lamorbedingung durchgestimmt werden. Damit lassen sich spektroskopische Untersuchungen durchführen und Rückschlüsse auf die Bindungsverhältnisse der Atome ziehen [WEISHAUPT 2006].

Der Effekt, dass unterschiedliche Molekülbindungen die Resonanzfrequenz beeinflussen, wird bei der *funktionellen* Magnetresonanztomographie ausgenutzt. Das Hämoglobin transportiert den Sauerstoff im Körper und gibt diesen dort ab, wo Stoffwechselfvorgänge ablaufen. Da es dabei seine magnetischen Eigenschaften verändert (BOLD-Effekt) [KWONG et al. 1992, PAULING und CORYELL 1936], kann man erkennen, an welchen Stellen starker Stoffwechsel und damit rege Hirnaktivität auftritt.

Um die Erzeugung von Schnittbildern – also eine orts aufgelöste Darstellung – zu ermöglichen, muss man die Protonen gezielt in möglichst kleinen Raumvolumen anregen können. Man muss also das Gebiet, in welchem die Lamorbedingung erfüllt wird, eingrenzen. Dies geschieht durch die Überlagerung des statischen Feldes B_0 mit den Gradientenfeldern B_x , B_y und B_z in den drei kartesischen Richtungen. Für eine mehrdimensionale Bildgebung genügt es nicht, diese Felder nur ortsabhängig zu machen. Eine zusätzliche Zeitabhängigkeit der Gradienten mit unterschiedlichsten Sequenzen sorgt daher für eine Orts-, Phasen- und Frequenzkodierung der Spinanregung. Mit Computertechnik werden die Bildformationen nach der Messung mit Hilfe einer Fouriertransformation aus dem Phasenraum (k-Raum) in den Ortsraum überführt und dargestellt [WEISHAUPT 2006].

Mit Auflösungen bis knapp unter einem Millimeter sind hoch aufgelöste MR-Tomographen



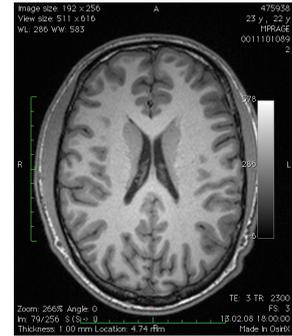
(a) Computertomograph



(b) CT-Aufnahme (aufgenommen von Lucien Monfils)



(c) Magnetresonanztomograph (Photo von Jan Ainali)



(d) MR-Aufnahme (Software: OsiriX 3.5)

Abbildung 4.1: Magnetresonanztomographen und Computertomographen haben nicht nur einen ähnlichen Aufbau: Auch deren Aufnahmen sind von Laien nicht sofort zuzuordnen. Bei genauerem Hinsehen fällt der bessere Weichteilkontrast im MR auf, während im CT der Knochen hervorsticht.

noch etwa zehnfach größer als übliche Computertomographen. Das Verfahren ist zwar laut, aber nach aktuellem Wissensstand nebenwirkungsfrei [GUISASOLA et al. 2002].

4.3 Kartographierung der elektrischen Leitfähigkeit des Kopfes

Wie in den Abschnitten 3.4 und 5.3 ausführlich erläutert, ist die elektrische Leitfähigkeit σ die zentrale Größe, die den Kopf, als Medium für die Ausbreitung elektrischer Felder, charakterisiert [PURSULA et al. 2000].

Diese im Kopfinneren zu bestimmen, ist ein noch nicht zufriedenstellend gelöstes Problem und daher seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung [ZHANG et al. 2008, HALLEZ et al. 2007, TUCH et al. 2001]. Bereits die anscheinend triviale Messung des elektrischen Widerstands R von aus dem Körper entfernten Gewebeproben hat sich als außerordentlich schwierig erwiesen (es gilt $\sigma = \frac{\text{Gewebelänge}}{R \cdot \text{Gewebequerschnitt}}$) [AKHTARI et al. 2006]. Selbst mit der sonst verhältnismäßig robusten Vierpunktmessung¹ treten wegen

¹Bei der Vierpunktmessmethode für elektrische Widerstände wird über zwei Leitungen ein definierter Strom I appliziert und über zwei weitere (hochohmige) Leitungen der Spannungsabfall über dem Widerstand gemessen. Diese Methode ist gegenüber der Messung mit nur zwei Kontakten weniger anfällig gegenüber Leitungs- und Kontaktwiderständen an den stromführenden Zuleitungen. Im Fall anisotroper Leitfähigkeit spielt es eine Rolle, unter welchem Winkel α man misst. Diesen muss man entweder gegen die sichtbare Gewebestruktur messen oder aber durch Rotation der Elektroden bestimmen. Die abfallende Spannung bei vier auf einer Geraden liegenden Elektroden im Abstand

des Flüssigkeitsanteils im Gewebe Oberflächenströme auf [GIELEN et al. 1984]. Nach der Entnahme beginnt das Gewebe abzusterben und ändert damit augenblicklich seine elektrischen Eigenschaften [GABRIEL et al. 1996, SUROWIEC et al. 1985]. Die Zellen quellen auf und verringern den Extrazellulärraum, bis dieser kein zusammenhängendes Volumen mehr darstellt, sondern aus zahlreichen kleinen, voneinander getrennten Einschlüssen besteht. Man beobachtet daher, dass die Leitfähigkeit rapide abfällt [OSYPKA und GERSING 1995, SUROWIEC et al. 1985].

Es ist offensichtlich, dass mit stark invasiven Methoden keine an lebende Patienten angepasste Kartographierung der Leitfähigkeit erfolgen kann. Zahlreiche Ansätze versuchen aus diesem Grund und wegen der oben beschriebenen Probleme die Leitfähigkeit auf anderen Wegen und weniger invasiv zu bestimmen. Manche davon sind berührungslos und damit unanfällig gegen Kontaktprobleme, wie etwa die Magnetinduktionstomographie, bei welcher die durch Wirbelströme verursachte Störung eines magnetischen Anregungswechselfeldes gemessen wird – das alles allerdings mit Auflösungen weit unter den Auflösungen der morphologischen Bildgebung mittels MRT oder CT [OH et al. 2005, MUFTULER et al. 2004, OH et al. 2003]. Das ebenfalls auf einem applizierten externen Feld beruhende Pendant, die elektrische Induktionstomographie leidet unter schlecht definierten Elektroden-Haut-Kontakten. Weitere Verfahren sind das MR-Hall-Effect-Imaging, bei dem die Ladungsträger über Ultraschall zum Schwingen und damit zum Senden gebracht werden [WEN et al. 1998] oder MR-Current-Density-Imaging – ebenfalls unter Verwendung externer Ströme [OZPARLAK und IDER 2005, OH et al. 2003].

Die Anisotropie der elektrischen Leitfähigkeit ergibt sich aus der Mikrostruktur des Gewebes. Aussagen darüber lassen sich entweder durch Plausibilitätsbetrachtungen anhand der Geometrie treffen (zum Beispiel eine orthogonale Ausrichtung zur Kortexoberfläche) oder über die Messung des Wasser-Selbst-Diffusionsverhaltens mittels eines MR-Tomographen und so genannten „Cross-Property“-Relationen. Da in der Vergangenheit gezeigt wurde, dass die Anisotropie der Leitfähigkeit eine beachtliche Rolle bei der Feldausbreitung spielt [WOLTERS et al. 2006, MIRANDA et al. 2003, HAEISEN et al. 2002, ROTH 1992], soll im Folgenden kurz erläutert werden, wie jüngere Methoden die Leitfähigkeitstensoren im Kopf kartographieren.

a beträgt dann $U(\alpha) = \frac{I}{2\pi a \sqrt{\sigma_{\text{longitudinal}} \sigma_{\text{transversal}} (\cos^2 \alpha + \sigma_{\text{transversal}} / \sigma_{\text{longitudinal}} \sin^2 \alpha)}}$ [RUSH 1962]. Weiterhin gilt das Ohm'sche Gesetz.

4.3.1 Zuweisung von Leitfähigkeitsreferenzwerten zu 3D-Datensätzen

Die topographischen Schnittbilder aus einer computertomographischen oder magnetresonanztomographischen Aufnahme lassen sich manuell und mit zunehmender Qualität auch vollautomatisch nach ihrem Gewebetyp segmentieren. Dabei wird jedem Volumenelement ein Gewebecode zugewiesen. Im nächsten Schritt kann man den Volumenelementen je nach Code Tabellenwerte der elektrischen Leitfähigkeit für den jeweiligen Gewebetyp zuweisen, die im Voraus beispielsweise mit der Vierpunktmessmethode bestimmt wurden.

Diese Methode lässt Inhomogenitäten außer Acht und setzt voraus, dass sich die Leitfähigkeiten zwischen dem zu untersuchenden Patienten und dem Lebewesen, an dessen Gehirngewebe die Leitfähigkeit gemessen wurde, kaum unterscheiden.

4.3.2 „Cross-Property“-Relationen zur Ableitung der Leitfähigkeit aus MR-Diffusionstensor-Daten

An Stelle einer direkten Messung der elektrischen Leitfähigkeit verfolgen manche Ansätze die Idee, die Leitfähigkeit aus anderen physikalischen Größen abzuleiten [SEKINO et al. 2003, TUCH et al. 2001]. Einen MR-basierten Einblick in die Gewebemikrostruktur, die weit unter der Auflösungsgrenze normaler topographischer Messungen liegt, liefert die MR-basierte Messung der Selbst-Diffusion des Wassers. Heutige Methoden, wie die Diffusionstensorbildgebung [BASSER et al. 1994a], berücksichtigen dabei auch die Diffusionsrichtung.

Auf mikroskopischer Ebene diffundieren die Wassermoleküle auf Grund der Brown'schen Molekularbewegung. Ein Konzentrationsgefälle ist dafür nicht nötig. Die Diffusion kann entweder frei sein, wie es im Liquor der Fall ist, oder gewissen Grenzen unterliegen. Dazu zählen Zellmembranen, Makromoleküle oder das Geflecht des Knochens. Die Bewegung kann in allen Richtungen gleich sein, also isotrop, oder aber richtungsabhängig, also anisotrop, wie im Fall gebündelter Nervenfasern.

Das richtungsabhängige Diffusionsverhalten wird statt mit einem skalaren Diffusionskoeffizienten durch einen Diffusionstensor angegeben. Dieser lässt sich mit einer 3×3 -Matrix beschreiben. Deren drei reelle Eigenwerte $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3 > 0$ (per Definition) sind drei zueinander orthogonale Eigenvektoren zugeordnet. Diese spannen modellhaft ein triaxiales Ellipsoid auf, dessen Halbachsen die Eigenwerte widerspiegeln.

Bei komplexeren Strukturen innerhalb eines Voxels weist das Tensormodell Schwächen auf. Das Paradebeispiel sind Kreuzungen von Nervenbahnen, bei denen der Tensor eine Mittelung über beide Faserstränge darstellt und damit mit keinem von beiden zur Deckung gebracht werden kann. (Zeit-)Aufwändigere Messungen ermöglichen die Aufnahme des Diffusionsspektrums in allen Richtungen und unter mehreren Diffusionszeitkonstanten – so genannte Diffusionsspektrum-Bildgebung (DSI) [WEDDEN et al. 2005]. Vereinfacht und schneller ist das Messen und Darstellen ohne Variation der Amplituden der Diffusionsgradienten mit der Q-Ball-Bildgebung. Besonders im Bereich der Traktographie führt die DSI zu beeindruckenden Ergebnissen [HAGMANN et al. 2008].

Mit der Diffusionstensorbildgebung kann die Ausrichtung der Nervenfasern im Gehirn abgebildet werden [LE BIHAN et al. 2001a]. Die elektrischen Leitfähigkeitstensoren haben Messungen [AKHTARI et al. 2006] und theoretischen Überlegungen [TUCH et al. 2001] zufolge die gleichen Eigenvektoren wie die Diffusionstensoren. Es gibt daher Ansätze, aus den Diffusionstensoren die Leitfähigkeitstensoren direkt abzuleiten [SEKINO et al. 2003, TUCH et al. 2001], doch konnten diese bei bisherigen Messungen nicht validiert werden [AKHTARI et al. 2006].

Vor allem in Ermangelung einer praktikablen Alternative wird insbesondere David Tuchs Verfahren trotz der mangelnden Validierung angewendet². Das liegt nicht zuletzt daran, dass Tuchs Methode sehr einfach anzuwenden ist: In guter Näherung ergibt sich der Leitfähigkeitstensor aus dem Diffusionstensor multipliziert mit einem Koeffizienten.

4.4 Messung der Oberflächenpotentiale mittels Elektroenzephalographie (EEG)

Das Elektroenzephalogramm, wie es seit den 1950ern aufgezeichnet wird, wird selbst in den jüngsten Lehrbüchern (Duale Reihe Neurologie von 2007 [MASUHR und NEUMANN 2007]) noch als die „wichtigste apparative Untersuchungsmethode in der Epilepsie-Diagnostik“ bezeichnet. Mit ihr untersucht man Störungen, wie sie vor allem durch tumoröse, traumatische und entzündliche Hirnprozesse, Ischämien und Intoxikationen verursacht werden.

Technisch basiert es auf der Messung von elektrischen Potentialen mittels Oberflächen-elektroden auf der Kopfhaut. Diese Potentiale werden im Kortex durch konstruktiv

²derzeit 72 Zitationen laut <http://www.isiknowledge.com>

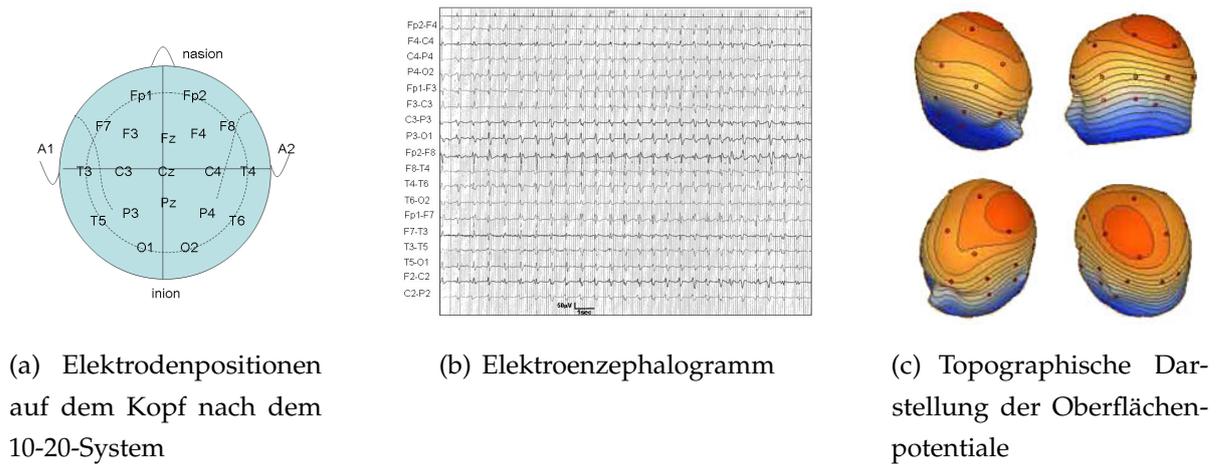


Abbildung 4.2: Elektroenzephalographie. An definierten Elektrodenpositionen (a) werden die elektrischen Potentiale gemessen und als Elektroenzephalogramm aufgetragen. Dieses lässt sich topographisch auf die dreidimensionale Kopfoberfläche projizieren.

aufsummierte neuronale Aktivität generiert (ausführlich erklärt in Kapitel 3). Zur Vergleichbarkeit verschiedener Messungen werden die Elektroden standardisiert positioniert (siehe Abbildung 4.2a, sowie die Erklärung in Fußnote 1 auf Seite 9). Für klassische, routinemäßige EEGs verwendet man in der Praxis meist 24 Kanäle. Für die im nächsten Abschnitt beschriebene Quellenlokalisierung umspannt man den Kopf aber meist umfangreicher und dichter – unter Verwendung von mitunter 256 Elektroden.

Man unterscheidet zwei grundlegende Prinzipien zur Aufzeichnung der Potentialdifferenzen: Die **Referenzableitung**, bei der die Differenzen aller einzelnen Elektroden gegenüber einer frei gewählten Bezugselektrode gemessen werden und die **bipolare Ableitung**, bei der die Spannungen zwischen verschiedenen Elektrodenpaaren aufgezeichnet werden.

Die klassische Darstellung des EEG zeigt übereinander sämtliche Elektrodenpotentiale als Funktion von der Zeit (Abbildung 4.2b). Mit moderner 3D-Graphik kann man diese jedoch auch topographisch auf der Kopfoberfläche darstellen (Abbildung 4.2c). Medizinisch wesentlich interessanter und mathematisch, physikalisch und computertechnisch ungleich anspruchsvoller ist die Analyse dieser Oberflächenpotentiale hinsichtlich ihrer erzeugenden Quellen [SCHERG et al. 2002].

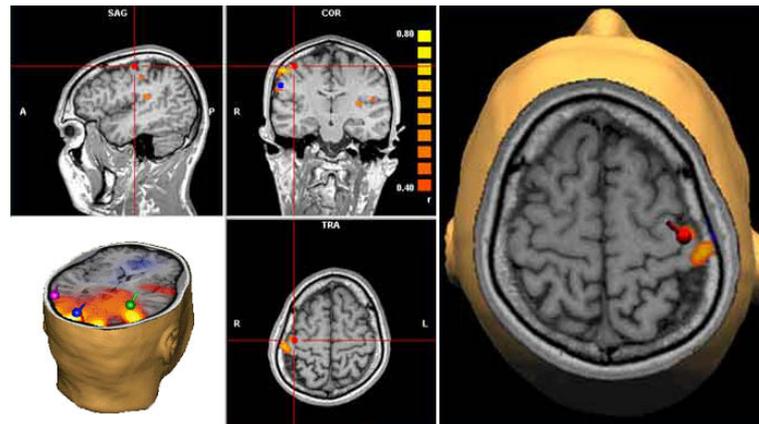


Abbildung 4.3: Einige mittels der Software BESA (<http://www.besa.de>) erzeugte Bilder einer EEG-Datenanalyse verbunden mit der Software Brainvoyager (<http://www.brainvoyager.com>). Die Gebilde in Form einer halben Hantel zeigen die Dipolpositionen, sowie deren Ausrichtung. Das Bild rechts zeigt eine mit fMRT-Aufnahmen korrelierte Analyse.

4.5 Rückschlüsse auf die Aktivität mittels Elektrischer-Quellen-Analyse (ESA)

Als sehr anspruchsvoll erweist sich die Problemstellung der Zurückverfolgung der außerhalb des Kopfes gemessenen Felder zu den Quellen im Kopfinneren, denn das zu lösende inverse Problem ist je nach Annahme der Randbedingungen entweder hochgradig über- oder unterbestimmt [GRECH et al. 2008].

Neben der nötigen Kenntnis der Leitfähigkeitsverteilung liegt die Schwierigkeit vor allem in der Wahl geeigneter Randbedingungen (beispielsweise durch eine Korrelation mit fMRT-Aufnahmen, siehe Abbildung 4.3). So sind die Probleme wahlweise mathematisch über- oder unterbestimmt, wenn man entweder nur einzelne (Dipol-)Quellen erlaubt („diskrete Quellen“), oder aber jedes Voxel des Kortex eine unterschiedlich starke Quelle enthält („verteilte Quellen“) [GRECH et al. 2008].

Die prinzipielle Vorgehensweise ist das wiederholte Vorwärtssimulieren einer gewissen Einschränkungen unterliegenden Quellenverteilung, welche geschickt mit jedem Schritt variiert wird, bis das von ihr erzeugte Feld dem gemessenen gleicht [GRECH et al. 2008].

Elektromagnetische Feldausbreitung in biologischem Gewebe

Die Physik erklärt die Geheimnisse der Natur nicht, sie führt sie auf tieferliegende Geheimnisse zurück.

(Carl Friedrich von Weizsäcker)

Die Ausbreitung biologisch erzeugter elektrischer Felder im Kopf lässt sich mit den Methoden der klassischen Elektrodynamik beschreiben. Nachfolgend werden die physikalischen Gesetzmäßigkeiten erläutert, die den Simulationen der Arbeit zu Grunde liegen. Sofern keine anderen Quellen angegeben sind, orientiert sich das folgende Kapitel an dem Review von Hallez et. al [HALLEZ et al. 2007].

5.1 Die Maxwellgleichungen im quasistationären Fall

Im Frequenzbereich der vom EEG aufgenommenen Signale ist es nicht möglich, dass sich Ladungen im leitfähigen Extrazellulärraum anhäufen [PLONSEY UND HEPPNER 1967]. Die Latenzen der Signalausbreitung sind verschwindend gegenüber der Änderung der elektrischen Quellen und daher sind die vom EEG aufgezeichneten Signale zu einem Zeitpunkt exakt die resultierenden Felder der gerade aktiven Quellen und nicht etwa Felder von bereits abgeklungenen Quellen, deren Signal einen lang andauernden Weg bis zu den Elektroden hatte. In jedem Moment für sich kann man das Problem als statisch behandeln. Man spricht dann von einer *quasistatischen Näherung* [WOLTERS et al. 2007b]. Die allgemeinen Maxwellgleichungen vereinfachen sich dann zu

$$\nabla \times \vec{\mathbf{E}} = -\frac{\partial \vec{\mathbf{B}}}{\partial t} \quad \xrightarrow{\frac{\partial \vec{\mathbf{B}}}{\partial t}=0} \quad \nabla \times \vec{\mathbf{E}} = 0 \quad (5.1a)$$

$$\nabla \times \vec{\mathbf{H}} = \vec{\mathbf{j}} + \frac{\partial \vec{\mathbf{D}}}{\partial t} \quad \xrightarrow{\frac{\partial \vec{\mathbf{D}}}{\partial t}=0} \quad \nabla \times \vec{\mathbf{H}} = \vec{\mathbf{j}} \quad (5.1b)$$

$$\nabla \cdot \vec{\mathbf{D}} = \rho \quad (5.1c)$$

$$\nabla \cdot \vec{\mathbf{B}} = 0. \quad (5.1d)$$

5.2 Stromdichte und Stromquellendichte

Die Stromdichte $\vec{\mathbf{j}}(\vec{\mathbf{r}})$ mit der Einheit A/m^2 ist ein Vektorfeld, dessen Divergenz den Namen *Stromquellendichte* C trägt und wie folgt definiert ist:

$$\nabla \cdot \vec{\mathbf{j}} = C = \lim_{G \rightarrow 0} \frac{1}{G} \oint_{\partial G} \vec{\mathbf{j}} d\vec{\mathbf{f}}. \quad (5.2)$$

Dabei ist f ein Flächenelement der geschlossenen Oberfläche G . Ist das Innere eines infinitesimalen Volumens stromquellenfrei, so hebt sich der Fluss durch die Kugeloberfläche genau auf. So gilt im gesamten Extrazellulärraum

$$\nabla \cdot \vec{\mathbf{j}} = 0. \quad (5.3)$$

Den Abfluss positiv geladener Ionen an den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen kann man als Stromsenke an einem Punkt $\vec{\mathbf{r}}_{Senke}$ bezeichnen [NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA 1993]. Die zugehörige singuläre Stromquellenverteilung unter Verwendung der δ -Distribution und des Stroms I lautet $-I\delta(\vec{\mathbf{r}} - \vec{\mathbf{r}}_{Senke})$ und das Integral aus Gleichung 5.2 ergibt den Wert $-I$. Dem gegenüber steht der Zufluss positiver Ladungen am Zellkörper bei $\vec{\mathbf{r}}_{Quelle}$ (vgl. Abbildung 5.1). Wegen der Ladungserhaltung ist die Quelle betragsgleich mit der Senke und Gleichung 5.2 liefert den Wert I . Zusammenfassend stellt sich die Stromquellendichteverteilung dieser einfachen Konfiguration wie folgt dar:

$$\nabla \cdot \vec{\mathbf{j}} = I\delta(\vec{\mathbf{r}} - \vec{\mathbf{r}}_{Quelle}) - I\delta(\vec{\mathbf{r}} - \vec{\mathbf{r}}_{Senke}). \quad (5.4)$$

Diese Darstellung nennt man Feynman-Dipol.

5.3 Allgemeines Ohm'sches Gesetz

Die Formel, die beschreibt, wie ein elektrisches Feld \vec{E} bei einer (anisotropen) Leitfähigkeit (Proportionalitätskonstante) $\underline{\sigma}$ eine Stromdichte \vec{j} hervorruft, ist das Ohm'sche Gesetz. Es ist eine Umformung einer der drei fundamentalen Materialgleichungen und lautet für ruhende, lineare (feldgrößenunabhängige) und räumlich und zeitlich homogene Medien wie folgt:

$$\vec{j} = \underline{\sigma} \cdot \vec{E}. \quad (5.5)$$

Die elektrische Leitfähigkeit trägt die Einheiten $A/(Vm) = S/m$ und hat wegen der niedrigen Frequenzen der Hirnaktivität keine induktiven oder kapazitiven Anteile. Für isotrope Medien lässt sie sich mit einem Skalar (eindimensionaler Wert) beschreiben. In diesem einfachen Fall ist die Stromleitung proportional und in gleicher Richtung zum verursachenden elektrischen Feld. Im allgemeinen Fall, also neben der Anisotropie auch bei Verletzung der weiter oben genannten Bedingungen der Linearität und Ortsunabhängigkeit ist die Leitfähigkeit ein Tensor zweiter Stufe mit $\underline{\sigma} \in \mathbb{R}^{3 \times 3}$. Während dies bei Materialien mit Schichtstrukturen auf atomarer Ebene, wie etwa Graphit, bereits bei mikroskopischer Betrachtung der Fall ist, sind in biologischen Geweben die Anisotropien für gewöhnlich nur makroskopischen Mittelungen über gerichteten Mikrostrukturen geschuldet.

So wie der Leitwert der Kehrwert des Widerstands ist, ist die Leitfähigkeit, die auch „spezifischer Leitwert“ genannt wird, der Kehrwert des spezifischen Widerstands. In einer Richtung gilt dann

$$\sigma = \frac{I}{U} \cdot \frac{l}{A} = \frac{\text{Stromstärke}}{\text{Spannung}} \cdot \frac{\text{Probenlänge}}{\text{Probenquerschnitt}}. \quad (5.6)$$

5.4 Die Poissongleichung für anisotrope Medien

Das in den Maxwellgleichungen eingeführte elektrische Feld \vec{E} ist die Ursache eines skalaren Potentialfelds Φ mit der Einheit Volt (V). Es gilt

$$\vec{\mathbf{E}} = -\nabla\Phi. \quad (5.7)$$

Kombiniert man diese Relation mit dem Ohm'schen Gesetz und Gleichung 5.2, so folgt die Poissonsgleichung in allgemeiner Form.

$$\nabla \cdot (\underline{\sigma}\nabla\Phi) = -\lim_{G \rightarrow 0} \frac{1}{G} \oint_{\partial G} \vec{\mathbf{j}} d\vec{\mathbf{f}} = -C \quad (5.8)$$

und mit der in Gleichung 5.4 definierten Stromquellendichteverteilung

$$\nabla \cdot (\underline{\sigma}\nabla\Phi) = -I\delta(\vec{\mathbf{r}} - \vec{\mathbf{r}}_{Quelle}) + I\delta(\vec{\mathbf{r}} - \vec{\mathbf{r}}_{Senke}). \quad (5.9)$$

Zu beachten ist die Bedingung der quasistationären Näherung, in der das Faraday'sche Gesetz (Gleichung 5.1a) das Ergebnis Null liefert, also die Rotation über dem elektrischen Feld verschwindet.

$$\nabla \times \vec{\mathbf{E}} = 0 \quad (5.10)$$

Ausgeschrieben in kartesischen Koordinaten und unter Berücksichtigung von Anisotropien und Symmetrien wird Gleichung 5.9 zu

$$\begin{aligned} \nabla \cdot (\underline{\sigma}\nabla\Phi) &= \sigma_{11} \frac{\partial^2\Phi}{\partial x^2} + \sigma_{22} \frac{\partial^2\Phi}{\partial y^2} + \sigma_{33} \frac{\partial^2\Phi}{\partial z^2} \\ &+ 2 \left(\sigma_{12} \frac{\partial^2\Phi}{\partial x\partial y} + \sigma_{13} \frac{\partial^2\Phi}{\partial x\partial z} + \sigma_{23} \frac{\partial^2\Phi}{\partial y\partial z} \right) \\ &+ \left(\frac{\partial\sigma_{11}}{\partial x} + \frac{\partial\sigma_{12}}{\partial y} + \frac{\partial\sigma_{13}}{\partial z} \right) \frac{\partial\Phi}{\partial x} \\ &+ \left(\frac{\partial\sigma_{12}}{\partial x} + \frac{\partial\sigma_{22}}{\partial y} + \frac{\partial\sigma_{23}}{\partial z} \right) \frac{\partial\Phi}{\partial y} \\ &+ \left(\frac{\partial\sigma_{13}}{\partial x} + \frac{\partial\sigma_{23}}{\partial y} + \frac{\partial\sigma_{33}}{\partial z} \right) \frac{\partial\Phi}{\partial z} \\ &= -I\delta(x - x_2)\delta(y - y_2)\delta(z - z_2) + I\delta(x - x_1)\delta(y - y_1)\delta(z - z_1) \end{aligned} \quad (5.11)$$

Über diese Gleichung lassen sich nun die Potentiale von einer gegebenen Stromquellendichteverteilung berechnen. Auf Grund der vorausgesetzten Linearität überlagern sich Potentiale verschiedener Quellen additiv.

5.5 Neumann'sche und Dirichlet-Randbedingungen

Beim Übergang (Stromfluss) zwischen zwei Gebieten mit unterschiedlicher Leitfähigkeit gelten gewisse Randbedingungen [HALLEZ et al. 2007].

Da an der Grenzfläche zwischen den Zonen keine Ladungen entstehen, muss der von der einen Seite auf die Grenzfläche zufließende Strom gleich dem auf der anderen Seite von der Grenzfläche wegfließenden Strom sein. Mit dem Flächennormaleneinheitsvektor \vec{e}_n lässt sich diese Bedingung durch die Neumann'sche Randbedingung

$$\vec{J}_1 \cdot \vec{e}_n = \vec{J}_2 \cdot \vec{e}_{n'} \quad (5.12)$$

ausdrücken.

Weiterhin sei wegen der niedrigen Leitfähigkeit von Luft ausgeschlossen, dass Ladungen die Kopfoberfläche nach außen verlassen. Damit gilt die homogene Neumann'sche Randbedingung.

$$\vec{J}_1 \cdot \vec{e}_n = 0 \quad \left| \begin{array}{l} \\ \text{an der Oberfläche} \end{array} \right. \quad (5.13)$$

Abgesehen von den Übergängen zur Luft sollen die Potentiale stetig verlaufen und somit der Dirichlet-Randbedingung genügen.

$$\Phi_1 = \Phi_2 \quad \left| \begin{array}{l} \\ \text{für innenliegende Übergänge} \end{array} \right. \quad (5.14)$$

5.6 Physikalische Darstellung bioelektrischer Quellen

Das elektrische Potential einer beliebigen Ladungsverteilung kann im Fernfeld mit einer Taylorreihenentwicklung angegeben werden, die Multipolentwicklung genannt wird und deren Glieder jeweils von einem von der Ladungsverteilung erzeugten Moment abhängen.

$$\Phi = \Phi_{Monopol} + \Phi_{Dipol} + \Phi_{Quadrupol} + \dots \quad (5.15)$$

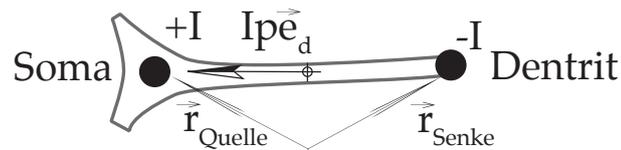


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung eines Stromdipols in den Pyramidenzellen

Wegen der Ladungserhaltung entfällt die nullte Ordnung. Das Potential eines Oktupolmoments fällt mit $1/r^7$ ab und kann daher ebenso wie alle weiteren Ordnungen außer Acht gelassen werden. Die verbleibenden beiden Momente können auch auf biologischer Basis plausibel gemacht werden.

Die in Gleichung 5.2 eingeführten Quellen und Senken repräsentieren elektrische Nervenaktivität der Pyramidenzellen auf mikroskopischer Ebene. Bei der Aktivierung kommt es zu einem Abfluss positiv geladener Ionen an den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen (Stromsenke). Dem gegenüber steht der Zufluss positiver Ladungen am Zellkörper (Quelle). Durch den Strom I zwischen Quelle und Senke im Abstand p und dem Einheitsvektor \vec{e}_d wird das Dipolmoment \vec{d} definiert (vgl. Gleichung 5.16 und Abbildung 5.1). Wegen der parallelen Ausrichtung in den Pyramidenzellen ist es möglich viele kleine Quellen mit einem einzigen, dafür großen, Dipol zu beschreiben [DE MUNCK et al. 1988]. Umgekehrt ist es leider auch dieser Sachverhalt, der es so schwierig macht, die Ausbreitungsfläche einer aktiven Hirnregion zu bestimmen [HARA et al. 1999].

$$\vec{d} = I \cdot p \vec{e}_d = d_x \vec{e}_x + d_y \vec{e}_y + d_z \vec{e}_z \quad (5.16)$$

Das Quadrupolmoment hat zwei Ursachen. Ein fortschreitendes Aktionspotential verursacht eine Depolarisationwelle im Axon, die eine Repolarisation nach sich führt. Beide sind durch einen Dipol darstellbar: Dicht beieinander und gegensätzlich orientiert, also ein Quadrupol. Die zweite Möglichkeit gegensätzlicher Dipole findet man in den Furchen des Kortex, wo sich die Quellen gegenüber stehen [FAUGERAS et al. 1999].

Im Gegensatz zum magnetischen Feld erfährt das elektrische Feld durch den Schädel eine hohe Dämpfung. Das Quadrupolmoment wird dort deswegen meist außer Acht gelassen. Auch in dieser Arbeit werden daher sämtliche Quellen als reiner Stromdipol simuliert.

Numerische Behandlung von Problemen der Elektrodynamik

Mathematik ist nicht alles, aber ohne Mathematik ist alles nichts.

(Hans-Olaf Henkel)

Die Felder der neuronalen Quellen sollen in einem anisotropen, komplexen Volumenleitermodell berechnet werden. Hierbei liegen nur für sehr simple Geometrien (beispielsweise Kugelschalen) analytische Lösungen vor. Das Vorwärtsproblem muss daher numerisch approximiert werden, wofür nachfolgend geeignete Herangehensweisen und das theoretische Fundament vorgestellt werden sollen.

Es gibt verschiedene Methoden, um Partielle Differentialgleichungen (PDGLn) diskretisiert zu lösen – jeweils mit unterschiedlichen Vor- und Nachteilen. Eine gute Zusammenfassung befindet sich in dem Review von Hans Hallez [2007], an dem sich auch die folgenden Ausführungen orientieren. In der Elektrodynamik haben sich einige wenige Verfahren etabliert. So ist die Methode der Finiten Differenzen (FDM) sehr gut für reguläre, äquidistante Gitter geeignet [HALLEZ et al. 2007]. Will man komplexe und vereinzelt filigrane Strukturen darstellen, muss man die Auflösung jedoch stark erhöhen – und damit den Rechenaufwand. Eine weitere Methode, die vor allem bei der Quellenrekonstruktion Verwendung findet, ist die Randelementmethode (BEM, vom englischen „Boundary Elements Method“) [HALLEZ et al. 2007]. Bei ihr wird die zu lösende Differentialgleichung in eine Randintegralgleichung umgewandelt. Allerdings erlaubt diese Methode keine Berücksichtigung von Anisotropien – genau deren Einfluss soll aber unter anderem untersucht werden. Die vorliegende Arbeit greift deshalb auf die

Finite-Elemente-Methode (FEM) zu. Mit der durch diese Methode gebotenen Möglichkeit unregelmäßiger Vergitterung kann man sowohl die schwierigen Geometrien, wie die der Hirnwindungen, abbilden, als auch das Gitter an Stellen hoher Feldgradienten (bei großen Sprüngen der Leitfähigkeit und um die Quellen) feiner auflösen.

6.1 Algebraische Formulierung des Vorwärtsproblems

Das EEG-Vorwärtsproblem beinhaltet das Finden des elektrischen Potentials $g(\vec{r}, \vec{r}_{Dipol}, \vec{d})$ an einer Elektrode auf der Kopfoberfläche am Punkt \vec{r} , hervorgerufen von einer Quelle mit dem Dipolmoment \vec{d} am Ort \vec{r}_{Dipol} . Bei den geringen Feldstärken, wie sie von biologischen Quellen verursacht werden, verhalten sich die Felder linear. Das resultierende Feld mehrerer Quellen ist daher deren Summe.

$$\Phi(\vec{r}) = \sum_i g(\vec{r}, \vec{r}_{Dipol}, \vec{d}_i) = \sum_i g(\vec{r}, \vec{r}_{Dipol}, \vec{e}_{d_i}) d_i \quad (6.1)$$

Die Quellen können außerdem zeitlich veränderlich sein. Für N Elektroden, p Dipole und T diskrete Messzeitpunkte folgt dann

$$\hat{\Phi} = \begin{bmatrix} \Phi(\vec{r}_1, 1) & \cdots & \Phi(\vec{r}_1, T) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \Phi(\vec{r}_N, 1) & \cdots & \Phi(\vec{r}_N, T) \end{bmatrix} = \underbrace{\begin{bmatrix} g(\vec{r}_1, \vec{r}_{Dipol_1}, \vec{e}_{d_1}) & \cdots & g(\vec{r}_1, \vec{r}_{Dipol_p}, \vec{e}_{d_p}) \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ g(\vec{r}_N, \vec{r}_{Dipol_1}, \vec{e}_{d_1}) & \cdots & g(\vec{r}_N, \vec{r}_{Dipol_p}, \vec{e}_{d_p}) \end{bmatrix}}_{=\hat{G}(\{\vec{r}_j, \vec{r}_{Dipol_i}, \vec{e}_{d_i}\})} \underbrace{\begin{bmatrix} d_{1,1} & \cdots & d_{1,T} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ d_{N,1} & \cdots & d_{N,T} \end{bmatrix}}_{=\hat{D}}. \quad (6.2)$$

Zur Beschreibung realer Bedingungen wird auf Gleichung 6.2 noch ein Rauschen \hat{n} addiert [HALLEZ et al. 2007].

$$\hat{\Phi} = \hat{G}\hat{D} + \hat{n} \quad (6.3)$$

Oft gaußverteilt angenommen handelt es sich tatsächlich eher um frequenzabhängiges, also „farbiges“ Rauschen.

6.2 Finite-Elemente-Methode (FEM)

Die Finite-Elemente-Methode ist ein numerisches Verfahren zur Lösung partieller Differentialgleichungen mit Randbedingungen, in unserem Fall also der Poissongleichung (Gleichung 6.4a) mit Neumann'schen (6.4b und c) und Dirichlet-Randbedingungen (6.4d).

$$\nabla \cdot (\underline{\sigma} \nabla \Phi) = -C \quad (6.4a)$$

$$\vec{J}_1 \cdot \vec{e}_n = \vec{J}_2 \cdot \vec{e}_n' \quad (6.4b)$$

$$\vec{J}_1 \cdot \vec{e}_n = 0 \quad \left| \begin{array}{l} \text{an der Oberfläche} \end{array} \right. \quad (6.4c)$$

$$\Phi_1 = \Phi_2 \quad \left| \begin{array}{l} \text{für innenliegende Übergänge} \end{array} \right. \quad (6.4d)$$

Ein gebräuchlicher Ansatz zur Lösung von (Gleichung 6.4a) mit der FEM ist die Galerkin-Methode [JOHNSON 1995]. Dabei wird die Poissongleichung mit einer Testfunktion $\psi \in C_0^\infty(K)$ multipliziert. Anschließend integriert man über das komplette Volumen K – hier also den kompletten Kopf. Unter Nutzung der Green'schen Identität gilt

$$\int_K dK \nabla \psi \cdot (\underline{\sigma} \nabla \Phi) = \int_{\partial K} \psi \underline{\sigma} \nabla \Phi \cdot d\vec{S} - \int_K dK \psi \cdot (\nabla \underline{\sigma} \nabla \Phi) \quad (6.5)$$

und unter Verwendung der homogenen Neumann'schen Randbedingung folgt die „schwache Formulierung“ des Vorwärtsproblems [HALLEZ et al. 2007]:

$$- \int_K dK \nabla \psi \cdot (\underline{\sigma} \nabla \Phi) = \int_K dK \psi C \quad (6.6)$$

Dies lässt sich in einer anderen Schreibweise kürzer darstellen. Seien $(v, w) = \int_K dK vw$ und $a(u, v) = -(\nabla v, \underline{\sigma} \nabla u)$, dann wird die obige Gleichung zu

$$a(\Phi, \psi) = (C, \psi). \quad (6.7)$$

Wenn man nun das Volumen K in diskrete Elemente endlicher („finiter“) Größe unterteilt (sehr beliebt sind Tetraeder), dann berechnet man die Potentiale $\{\Phi_i\}_{i=1}^n$ an den Knoten

dieser Elemente.

$$\Phi(x, y, z) = \sum_{i=1}^n \Phi_i \psi_i(x, y, z) \quad (6.8)$$

Die linear unabhängigen Testfunktionen ψ_i verschwinden überall, außer am Ort ihres korrespondierenden Knotens, wo sie den Wert 1 annehmen.

Durch Substitution von Gleichung 6.8 in Gleichung 6.7 erhält man n Gleichungen mit n Unbekannten.

$$a\left(\sum_{i=1}^n \Phi_i \psi_i, \psi_j\right) = \sum_{i=1}^n \Phi_i \cdot a(\psi_i, \psi_j) = (C, \psi_j) \quad (6.9)$$

Wegen der beschriebenen Form der Testfunktionen, besteht jede der Gleichungen aus einer Linearkombination von nur Φ_i und den jeweiligen Nachbarelementen. Die Gesamtsteifigkeitsmatrix $\hat{\mathbf{A}} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ mit $A_{ij} = a(\psi_i, \psi_j)$ ist also sehr dünn besetzt. Mit dem Zeilenvektor $\hat{\mathbf{I}} \in \mathbb{R}^{n \times 1}$ für die Quellterme folgt

$$\hat{\mathbf{A}} \cdot \hat{\Phi} = \hat{\mathbf{I}}. \quad (6.10)$$

Die Matrizen dieses Gleichungssystems sind sehr groß, weshalb man zum Lösen auf iterative Algorithmen für große, dünn besetzte Systeme zurückgreift. Einer der gebräuchlichsten Lösungsalgorithmen ist das Verfahren der konjugierten Gradienten mit möglicher Vorkonditionierung. Eine schnellere Methode nennt sich „algebraic multigrid“ und bietet vor allem bei Verwendung von Multiprozessor-Umgebungen erhebliche Geschwindigkeitsvorteile [WOLTERS et al. 2002].

6.2.1 Diskretisierung des Raums

Für die Anwendung der Finiten-Elemente-Methode muss das beobachtete Volumen in viele kleine Teile endlicher Größe unterteilt werden. Der Vorgang der Vergitterung hat erheblichen Einfluss auf die Lösung und beschäftigt ganze Arbeitsgruppen von Mathematikern. Der schließlich für die Vergitterung in dieser Arbeit genutzte Algorithmus ist Bestandteil der Software COMSOL Multiphysics (COMSOL GmbH, Göttingen, <http://www.comsol.com>) und nicht quelloffen. Vielen Algorithmen zu Grunde liegt das Prinzip der Delaunayvergitterung. Mit der Vorstellung dieser soll ein Einblick in die Materie der Netzgenerierung vermittelt werden.

Vor allem beim Übergang zu inversen Problemen sind Löser und Vergitterer idealerweise miteinander verbunden. Nach einem Lösungsdurchlauf werden die Stellen mit starken Feldgradienten feiner vergittert und der Löser wird erneut aufgerufen. Dieser Vorgang nennt sich *adaptive Gitterverfeinerung*, beziehungsweise *adaptive mesh-refinement*.

Delaunayvergitterung

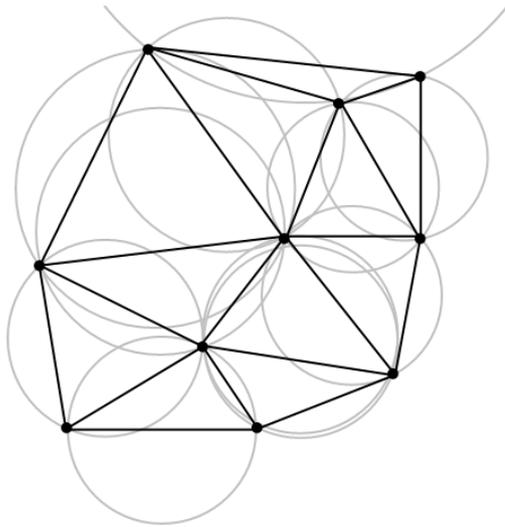
Zu Beginn benötigt man eine zu vernetzende Punktwolke. Dies kann ein regelmäßiges Gitter sein, doch um die Stärken der FEM auszuspielen, wählt man die Punktdichte an Stellen schwieriger Geometrie oder resultierender hoher Feldgradienten feiner. Ursprünglich wurde die Methode für Fälle im \mathbb{R}^2 beschrieben. Der Anschaulichkeit halber sind die folgenden Erklärungen ebenfalls zweidimensional. Beim Übergang in den \mathbb{R}^3 wird dann aus einem Umkreis eine Umkugel und entsprechend aus einem Dreieck ein Tetraeder.

Die wesentliche Eigenschaft dieser Methode ist die Erfüllung der Umkreisbedingung von allen Dreiecken: Im Umkreis eines Netzdreiecks dürfen keine weiteren Punkte des Netzes enthalten sein (Abbildung 6.1a). Dies hat zur Folge, dass die Innenwinkel der Dreiecke möglichst groß sind, also der kleinste Innenwinkel über alle Dreiecke maximiert wird. Dadurch werden Rundungsfehler minimiert.

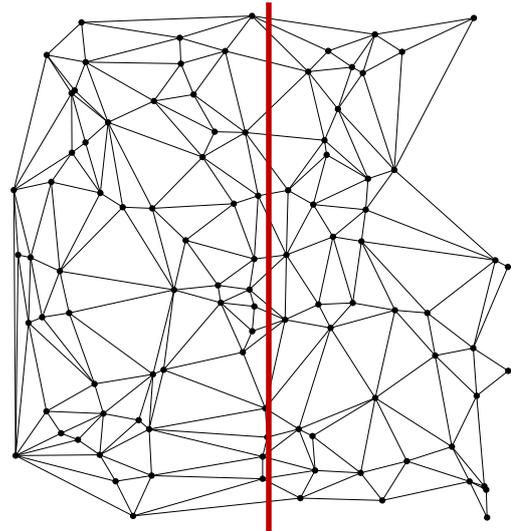
Gerade bei regelmäßigen Gittern ist die Delaunay-Triangulation nicht eindeutig. Der Vergitterer kann sich dann beliebig aussuchen, welche drei Punkte zu einem Dreieck verbunden werden. Die Vergitterung nach Delaunay erfolgt konvex (vgl. Abbildung 6.1b). Dadurch werden auch Elemente erzeugt, die gar nicht Bestandteil des Modellvolumens sind. Diese überflüssigen Elemente kann ein Algorithmus, der die Oberflächen des ursprünglichen Modells kennt, entfernen. In Abbildung 6.1b wird gezeigt, wie ein konvexes Gitter durch das Entfernen einiger außenliegender Elemente konkav wird.

6.2.2 Modellierung des Dipols

Es existieren mehrere Ansätze, den Dipol auf die Geometrie des Gitters zu übertragen. Vor- und Nachteile der verschiedenen Methoden sind noch immer Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Eine Möglichkeit der Dipolmodellierung ist das Setzen konstanter Potentiale auf die Knoten im Umfeld des Dipols. Die Werte der Potentiale an diesen Knoten berechnet man anhand des idealen Dipolfelds in homogenen Medien. Es ist offensichtlich, dass es daher zu fehlerbehafteten Ergebnissen führt, wenn das Umfeld des Dipols nicht homogen ist. Daher ist bereits bei der Vergitterung zu beachten, dass die möglichen Orte der Quellen so hoch aufgelöst sind, dass eine hinreichende Anzahl an Knoten bereits in einem so kleinen Umfeld liegt, dass noch keine Gebietsgrenzen überschritten werden [MAKTABI 2008]. Numerisch von Vorteil hat sich die Anwendung des Prinzips von St. Venant [HORGAN und KNOWLES 1983] erwiesen. Beim so genannten



(a) Umkreisbedingung bei der Delaunay-Triangulierung. Kein Kreis enthält weitere Punkte außer den drei Dreieckspunkten, die den Kreis aufspannen.



(b) Linker Teil: Konvexität bei der Delaunay-Triangulierung. Rechter Teil: Konkave Vergitterung

Abbildung 6.1: Vergitterung einer Punktwolke nach Delaunay

„blurred dipole“ wird die Quelle noch auf die benachbarten Knoten ausgebreitet [LEW et al. 2009, WOLTERS et al. 2007c, WOLTERS et al. 2002].

III

METHODIK

Abriss der Vorgehensweise

Wie in der Einleitung ausgeführt, ist es das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit, Erkenntnisse über den Einfluss bestimmter pathologischer Gewebeveränderungen auf die resultierenden elektrischen Signale an der Kopfoberfläche zu gewinnen. Nachdem im ersten Teil der Arbeit die Grundlagen für die Beschäftigung mit diesem Problem gelegt und diskutiert worden sind, geht es im zweiten Teil darum, Methoden vorzustellen und weiterzuentwickeln, mit deren Hilfe die komplexe Problematik bearbeitet werden kann. Das methodisch zu lösende Problem bezieht sich auf die Simulation eines pathogenen Zustandes, d.h. es soll simuliert werden, wie Felder einer im Kortex sitzenden, als Dipol angenäherten, neuronalen Quelle im Kopf bis an die Oberfläche propagieren.

Der erste Schritt ist dabei die Entwicklung eines geeigneten Volumenleitermodells (Kapitel 7), welches hinreichend einfach ist, um die resultierenden Potentiale noch erklären zu können, aber auch detailgetreu genug, um die Ergebnisse auch auf realistische Szenarien übertragen zu können. Bei Tumoren beobachtet man eine Veränderung der elektrischen Leitfähigkeit. Die von schnittbildgebenden Verfahren, wie CT oder MRT, sichtbar gemachte Schädigung der Gewebestruktur lassen eine Änderung der Leitfähigkeit auch bei Ischämien, Ödemen und anderen Krankheiten stark vermuten. Das Volumenleitermodell wird durch eine ortsabhängige Verteilung des Leitfähigkeitstensors $\underline{\sigma}$ charakterisiert. Das Modell soll diese Verteilung krankheitstypisch wiedergeben. Ort und Ausbreitung der Krankheit lehnen sich dabei an deren übliches Auftreten an. Anschließend wurden neuronale Quellen geeignet und vielseitig modelliert, um sie dann auf diese unterschiedlichen Konfigurationen anzuwenden.

Da Probleme dieser Komplexität keine analytischen Lösungen besitzen, musste die Lösung numerisch gefunden werden (Kapitel 8). Die in einer CAD-Umgebung konstruierten Modelle wurden tetraedrisch vergittert. In der Softwareumgebung SCIRun [SCIRUN 2009] wurde das elektrische Potential aller Gitterknotenpunkte mittels der Methode der finiten Elemente (FEM) unter Verwendung eines Konjugierte-Gradienten-Lösers mit Jacobi-Vorkonditionierer berechnet. Interpretiert wurde dann das elektrische Potential an der Oberfläche und die Stromdichteverteilung durch das Modell. Vorab wurde der Einfluss numerischer Parameter, vor allem bei der Vergitterung, evaluiert.

Entwicklung eines Volumenleiter-Kopfmodells

Im Kapitel 3 wurde der anatomische Aufbau von Gehirn und Schädelknochen beschrieben. Einige – medizinisch keinesfalls unrelevante – Feinheiten können bei der Feldberechnung jedoch ignoriert werden. So sind etwa die Hirnhäute sehr dünn und da sie sich sehr gleichmäßig an die benachbarten Oberflächen anschmiegen, kann ihr Einfluss auch durch leichte Variation der Leitfähigkeiten der angrenzenden Gebiete ausgedrückt werden. Weiterhin ist es bewusst nicht erwünscht, die Geometrie mit maximaler Realitätsnähe abzubilden. Simulationen an Modellen, die auf echten Gehirnen basieren, hat es in der jüngeren Vergangenheit bereits gegeben [GÜLLMAR et al. 2006]. In den Ergebnissen von Güllmar et. al. ließ sich jedoch nicht eindeutig interpretieren, wie sich die komplexe Geometrie auf die Felddausbreitung auswirkt. Aus diesem Grund wird hier eine andere Vorgehensweise gewählt. Es wird ein approximatives, synthetisches Modell konstruiert, das der Simulation zugrunde gelegt wird.

7.1 Akquise der Modellparameter

Die vorliegende Arbeit versucht gewissermaßen einen Spagat: Mit möglichst klaren, einfachen geometrischen Strukturen soll ein Modell geschaffen werden, dessen Ergebnis eindeutige Interpretationen zulässt. Damit diese Interpretationen jedoch auch eine Aussagekraft auf die Situation am Menschen haben, mussten Parameter gefunden werden, die denen in einem echten Gehirn ähneln. Dazu wurden mittels eines Magnetresonanztomographen Aufnahmen eines menschlichen Gehirns gemacht. Verwendet wurde eine *MP-RAGE*-Sequenz („magnetization-prepared rapid-acquired gradient

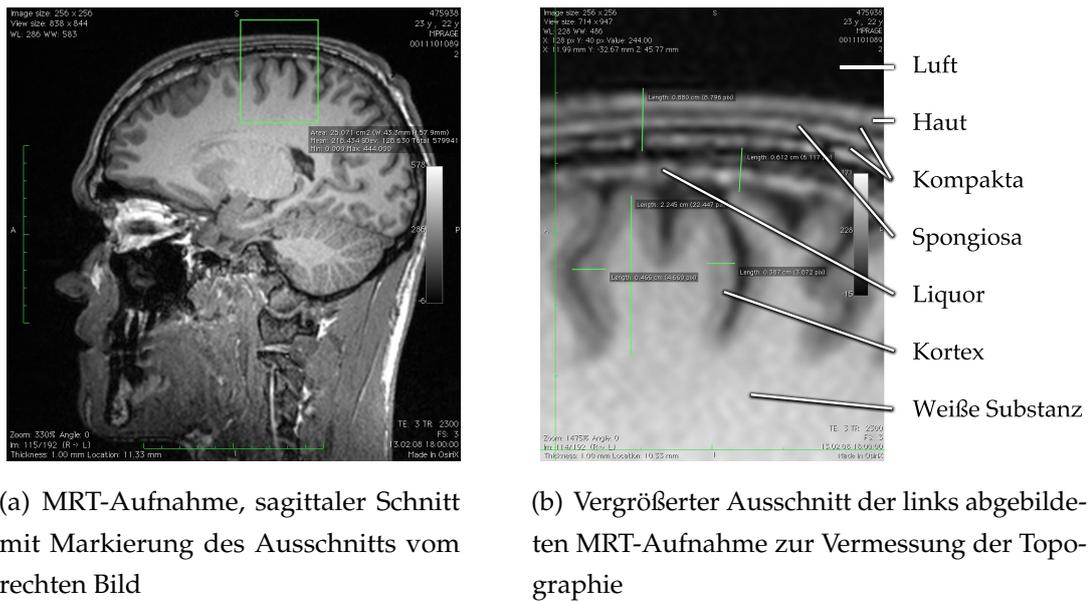


Abbildung 7.1: MRT-Aufnahme zur Parameterbestimmung. Bei einem gesunden Probanden wurden Aufbau und Größe der zu modellierenden Strukturen bestimmt. (MP-RAGE-Sequenz, sagittaler Schnitt, Siemens Trio 3T)

echoes“)¹ [BRANT-ZAWADZKI et al. 1992]. Hierbei handelt es sich um eine T_1 -gewichtete, dreidimensionale Gradientenechosequenz, welche eine morphologische Darstellung des kompletten Gehirns in dünnen Schichten ermöglicht. Eines dieser Schnittbilder ist in Abbildung 7.1a dargestellt. Ein Ausschnitt mit vergleichsweise einfacher Geometrie wurde gefunden und dann mit der Software *OsiriX 3.5* (<http://www.osirix-viewer.com/>) hinsichtlich der Anordnung und Größe der vorkommenden Strukturen vermessen (Abbildung 7.1b). Dabei wurde auch entschieden, welche Gewebetypen vom Modell erfasst werden sollen. Diese sind in der Abbildung beschriftet.

7.2 Physiologische und anatomische Annahmen

Berücksichtigt werden sechs gesunde Gewebetypen, aufgelistet mit ihrer elektrischen Leitfähigkeit in Tabelle 7.1. Nicht berücksichtigte Gewebeschichten, wie etwa die Hirnhaut, dürften keinen nennenswerten Einfluss auf die Feldausbreitung und damit auf das Ergebnis haben, da sie verschwindend dünn sind.

Die **weiße Substanz (WM)** besteht überwiegend aus orientierten, myelinisierten Nervenbahnen. Für die zur Schädelmitte laufenden Bahnen wird eine Anisotropie der elektrischen Leitfähigkeit von $\sigma_{longitudinal} : \sigma_{transversal}$ von 5:1 angenommen. In den sehr

¹Die Aufnahmen erfolgten an einem SIEMENS Trio 3T (SIEMENS AG, Erlangen).

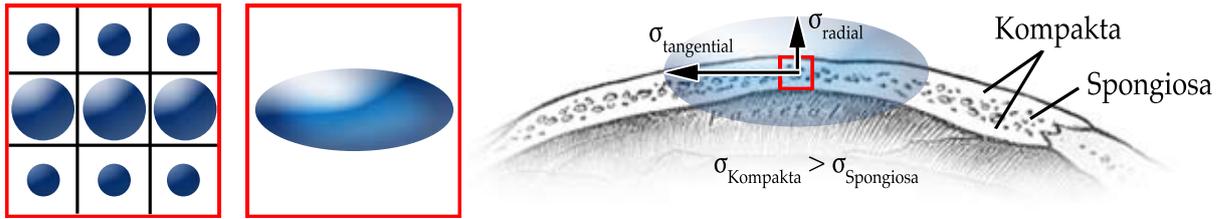


Abbildung 7.2: Querschnittszeichnung durch einen Schädelknochen und zugehörige Leitfähigkeitstensenoren in Ellipsoiddarstellung. Da in der mittleren Schicht (Spongiosa) die Leitfähigkeit erheblich größer ist, resultiert bei einer Mittelung über alle drei Schichten eine anisotrope Leitfähigkeit.

stark orientierten „U-Fibres“ – den Bündeln, die benachbarte Gyri miteinander vernetzen – wurde, basierend auf den Messungen von Nicholson [NICHOLSON 1965], die Anisotropie auf 10:1 gesetzt.

In der **grauen Substanz (GM)** befinden sich die so genannten Pyramidenzellen, welche man für die Generatoren der außerhalb des Kopfes gemessenen Signale hält. Diese parallel angeordneten Zellen stehen geometrisch stets orthogonal auf der Kortexoberfläche. Hier geht – in Analogie zu den Arbeiten von Haueisen [HAUEISEN et al. 2002] – eine Anisotropie von 2,5:1 in das Modell ein.

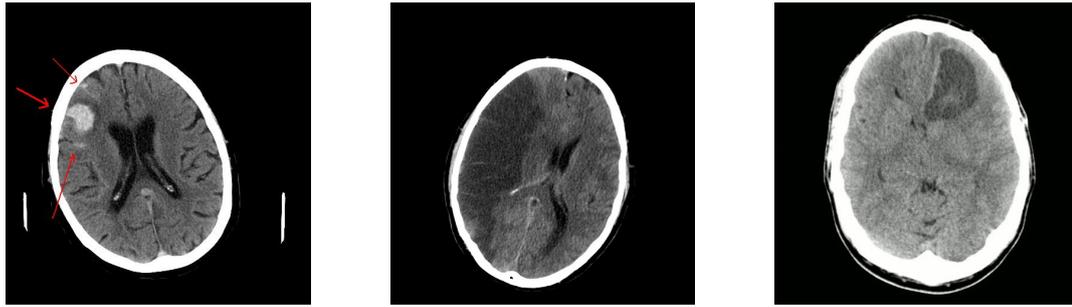
Keine Anisotropie weist hingegen die **cerebrospinale Flüssigkeit (CSF, auch: Liquor)** auf. Der Trivialname „Hirnwasser“ verrät die Hauptsubstanz. Zahlreiche freie Ionen sorgen jedoch dafür, dass die CSF 35-fach besser leitet als Leitungswasser (1,79 S/m gegenüber ca. 0,05 S/m) [GUTIÉRREZ et al. 2004, WIKIPEDIA 2009].

In der Vergangenheit modellierte man den **Schädel** meist mit nur einer Schicht. Eigentlich besteht dieser aber aus zwei schlecht leitenden, massiven Kompakta-Schichten und einer dazwischen liegenden, besser leitenden Schwammschicht, der Spongiosa. Für sich betrachtet, weisen alle drei Schichten isotrope Eigenschaften auf, doch in der Summe ergibt sich eine Anisotropie, schematisch dargestellt in Abbildung 7.2. War diese Herangehensweise der stark limitierten Rechenleistung vergangener Tage geschuldet, so sind heute Modellauflösungen möglich, die alle drei Schichten separat beinhalten. Auch das hier entwickelte Modell enthält daher drei Schichten für den Schädel.

Die abschließende **Hautschicht** leitet isotrop und wesentlich besser als der Schädel mit 0,33 S/m. Die darüber liegende **Luft** hingegen leitet so schlecht, dass sie erst gar nicht in das Modell integriert wird.

Tabelle 7.1: Übersicht der für die Berechnungen verwendeten Werte der elektrischen Leitfähigkeit, sowie einige Vergleichswerte. Die Verhältnisse wurden – sofern nicht weiter angegeben – aus den angegebenen Leitfähigkeiten berechnet. Die Angaben für Ischämien und Ödeme beruhen auf Annahmen.

	Anisotropieverhältnis		Elektrische Leitfähigkeit	
	$\sigma_{longitudinal} : \sigma_{transversal}$		σ [S/m]	
Skalp [LAI et al. 2005]	1:1		0,33	
Schädel [AKHTARI et al. 2002]				
Kompakta	1:1		0,010	
Spongiosa	1:1		0,025	
Liquor [GUTIÉRREZ et al. 2004]	1:1		1,79	
Tumor [HAEMMERICH et al. 2009]	1:1		0,33	
Ischämie	1:1		0,05	
Ödem	1:1		0,667	
			$\sigma_{longitudinal}$	$\sigma_{transversal}$
Graue Substanz [HAUEISEN et al. 2002]	2,5:1		0,57	0,23
Weißer Substanz	Volume Constraint nach [WOLTERS et al. 2006]			
„U-Fibres“	10:1 [NICHOLSON 1965]		0,65	0,065
Rest	5:1		0,41	0,0818
Vergleichswerte bei 300 K [WIKIPEDIA 2009]				
Wasser (rein)	1:1		$5 \cdot 10^{-6}$	
Leitungswasser	1:1		$5 \cdot 10^{-2}$	
Meerwasser	1:1		≈ 5	
Kupfer	1:1		$6 \cdot 10^7$	



(a) Intracerebrale Blutung (CT-Aufnahme von Lucien Monfils via Wikimedia Commons)

(b) Ischämischer Infarkt, sichtbar an der Abdunklung links (CT-Aufnahme von Lucien Monfils via Wikimedia Commons)

(c) Tumor (Glioblastom) sichtbar an der Abdunklung rechts (CT-Aufnahme von Luca Lorenzi via Wikimedia Commons)

Abbildung 7.3: Die CT-Aufnahmen zeigen Lage und Ausmaße ausgewählter gewebeverändernder Krankheiten.

7.3 Auswahl und Modellierung von Pathologien

Mehrere unterschiedlich wirkende Krankheiten in der weißen Substanz und im Kortex wurden ausgewählt, untersucht (Abbildung 7.3) und modelliert (Abbildung 7.4). Die qualitativen Aussagen sind leicht auf andere Krankheiten zu überführen, falls bekannt ist, wie diese das Gewebe verändern und damit die Leitfähigkeit beeinflussen.

Tumoren fielen in die Auswahl, weil sie häufig eine Ursache von Epilepsien sind und die Diagnostik von Epileptikern eines der Haupteinsatzgebiete des EEG ist. Blutungen treten in zwei gegensätzlichen Formen auf. Zum einen schleichend, wie bei vasogenen Ödemen, welche beispielsweise dann auftreten, wenn zu viel Anästhetika verabreicht wurden – also genau dann, wenn der Patient seine Beschwerden nicht melden kann [TÉTRAULT et al. 2008]. Mit der Simulation soll gezeigt werden, ob der Einfluss auf das EEG-Signal groß genug ist, damit EEG-basierte Methoden für eine Patientenüberwachung in Frage kommen können. Der gegensätzliche Fall ist bei einer akuten Blutung aus einem verletzten Gefäß. Die äußeren Symptome gleichen leider denen eines Blutmangels durch ein verstopftes Gefäß. Diese beiden Fälle müssen genau gegensätzlich und vor allem möglichst schnell behandelt werden, um bleibende Schäden zu verhindern oder zu minimieren. Eine Möglichkeit der schnellen Erkennung wird bereits seit Jahren intensiv gesucht. Ob sich das EEG zur schnellen Unterscheidung hämorrhagischer und ischämischer Infarkte eignet, soll daher ebenfalls simuliert werden.

Will man die Anisotropie des Leitfähigkeitstensors verringern, dann betrifft das, in der

Darstellung als Ellipsoid veranschaulicht, auch das Ellipsoid-Volumen $V = \frac{4}{3}\pi abc$, denn Produktfolgen werden maximal, wenn sich ihre Elemente dem geometrischen Mittel nähern. Dieser Auswirkung wurde durch die Verwendung der so genannten „Volume Constraints“ Rechnung getragen [WOLTERS et al. 2006].

7.3.1 Tumor

Die aus willkürlich wuchernden Zellen bestehenden Tumoren haben keine gerichteten Strukturen, jedoch intakt arbeitende Zellverbände. Die Leitfähigkeit ist daher isotrop. Jüngsten Beobachtungen zu Folge liegt ihr Betrag wesentlich über dem des vom Tumor verdrängten Gewebes [HAEMMERICH et al. 2009]. Angenommen wurden hier $0,33 \text{ S/m}$ und der Radius wurde auf 2 cm gesetzt.

7.3.2 Blutung (Vasogenes Ödem, hämorrhagischer Hirnschlag)

Eine sich ausbreitende intracraniale Blutungen, wie beim Riss kleiner Gefäße, oder ein vasogenes Ödem, wenn die Blut-Hirn-Schranke nicht korrekt arbeitet, führt dazu, dass Blut(serum) in den Extrazellulärraum dringt. Dementsprechend erhöht sich dort auch die elektrische Leitfähigkeit. Weil sich der Extrazellulärraum dabei auch ausweitet, wird angenommen, dass die ursprüngliche Anisotropie weitestgehend verschwindet. Simuliert wurde eine Ausweitung von einem Radius von 1 cm auf bis zu 4 cm. Dargestellt wird damit der Zeitpunkt *vor* einer etwaig eintretenden Nekrose des betroffenen Gewebes.

7.3.3 Ischämischer Hirnschlag

Bei einem ischämischen Hirninfarkt stirbt das betroffene Gewebe in Folge einer akuten Minderdurchblutung ab. Der Volumenanteil des Extrazellulärraums wird dabei gegenüber dem des Intrazellulärraums soweit eingeschränkt, dass keine zusammenhängenden Gebiete mehr vorhanden sind, sondern nur voneinander isolierte Partialvolumina. Die Leitfähigkeit fällt daher – auf Grund der eingeschränkten Strömungsmöglichkeit der Ionen – massiv ab und verliert ihre Anisotropie, die sie durch die länglichen Zellzwischenräume hatte. Die Ausbreitung erfolgt schrittweise von 1 cm bis auf 4 cm.

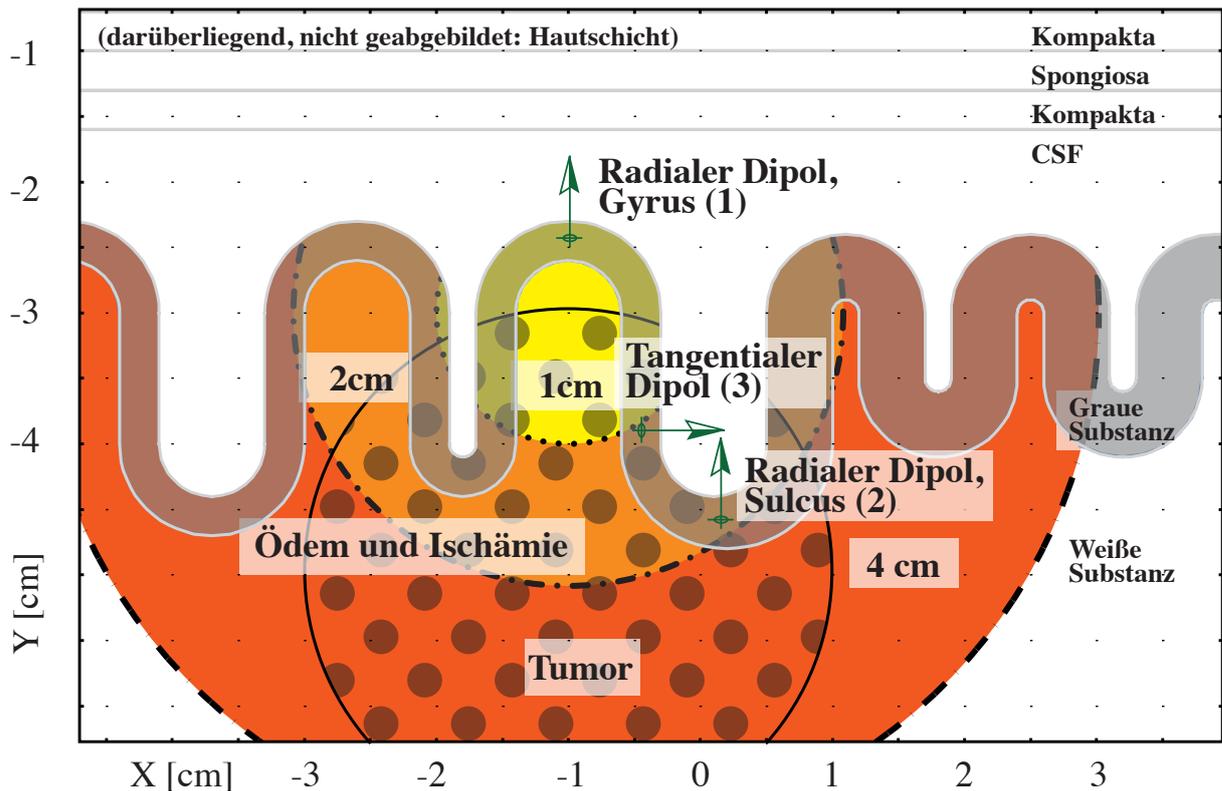


Abbildung 7.4: Schematischer Querschnitt durch das dreidimensionale Modell bei $z = 0$ (Ausschnitt). Dieser Querschnitt ist in z -Richtung extrudiert. Die pathogenen Gebiete sind kugelförmig.

7.4 Modellierung der Hirnaktivität

Wie im Abschnitt 3.3 zur Entstehung bioelektrischer Signale erklärt, sind die vom EEG erfassten Signale den Überlagerungen von Quellen im Kortex geschuldet. Diese Überlagerung vieler benachbarter Nervenaktivitäten lässt sich mit einem einzigen Dipol ausdrücken [HARA et al. 1999]. Die Grundlagen dazu sind im Abschnitt 5.6 mit dem Titel „Physikalische Darstellung bioelektrischer Quellen“ dargelegt.

Zur Schaffung klarer zu interpretierender Ergebnisse wird das resultierende Potential von stets nur einer einzigen Quelle während eines Zeitpunkts simuliert. Die Quellen erhalten drei signifikante Positionen im Kortex: radial auf einem Gyrus (1), radial in einem Sulcus (2) und tangential dazwischen (3). Sie stehen der Anatomie entsprechend orthogonal auf der Kortexoberfläche. Als Betrag wurde ein Wert von 1 nA/m angenommen [LEW et al. 2009, WOLTERS et al. 2007a, WOLTERS et al. 2007c].

Numerische Feldberechnung

Wenn man berechnen möchte, wie sich elektrische Felder von ihren Quellen durch das leitfähige Medium ausbreiten, muss man die Poissongleichung, eingehend erklärt in Abschnitt 5.4, lösen.

$$\nabla \cdot (\underline{\sigma} \nabla \Phi) = - \lim_{G \rightarrow 0} \frac{1}{G} \oint_{\partial G} \vec{j} d\vec{f} \quad (8.1)$$

Nur für sehr wenige Fälle – meist vergleichsweise einfache mit hoher Symmetrie – liegen analytische Lösungen dieser partiellen Differentialgleichung vor. Ein seltenes Beispiel einer analytischen Lösung, die auf diesem Gebiet verwendet wird, ist der Fall homogener Kugelschalen [ARY et al. 1981]. Auf eine analytische Lösung für das hier entwickelte Modell braucht man nicht zu hoffen – das Problem *muss* numerisch behandelt werden.

8.1 Auswahl des numerischen Lösungsverfahrens

Im Kapitel 6 wurden Vor- und Nachteile der üblichen numerischen Lösungsverfahren gegenübergestellt. Das in Kapitel 7 entwickelte Modell weist in der weißen Substanz über weite Teile vollkommene Homogenität bezüglich der elektrischen Leitfähigkeit auf. Gleichzeitig grenzt sie aber an die engen Krümmungen des Kortex an. Weiterhin sind wegen des großen Leitfähigkeitsunterschieds zwischen Liquor und seinen Nachbargebieten verhältnismäßig große Feldgradienten zu erwarten. An solchen Stellen führt eine bessere Auflösung zu niedrigeren numerischen Abweichungen. Die wesentlichste Forderung an ein Lösungsverfahren liegt in der Möglichkeit, anisotrope Leitfähigkeiten

einbinden zu können. Die Finite-Elemente-Methode (FEM) mit Tetraedern als Basiselementen scheint dafür die geeignetste zu sein und ist daher hier das Mittel der Wahl. Die algebraische Formulierung des Problems lautet

$$\hat{\Phi} = \hat{G}\hat{D} + \hat{n}, \quad (8.2)$$

und wurde in Kapitel 6 hergeleitet. Ebenfalls dort beschrieben ist die Vorgehensweise bei der Aufstellung des linearen Gleichungssystems, welches die Quellterme im Zeilenvektor \hat{I} mit den Potentialen $\hat{\Phi}$ durch die Gesamtsteifigkeitsmatrix \hat{A} in Relation setzt,

$$\hat{A} \cdot \hat{\Phi} = \hat{I}. \quad (8.3)$$

Sowohl für die Aufstellung der Matrizen, als auch für die Lösung des linearen Gleichungssystems existieren bereits etablierte Automatismen. Zwei kostenlose Softwarelösungen haben sich für Simulationen an biologischem Gewebe etabliert: *SCIRun – Problem Solving Environment* vom Scientific Computing Institute in Utah [SCIRUN 2009] und *NeuroFEM*¹, das Ergebnis einer Zusammenarbeit mehrerer Forschungsinstitute². Letzteres beinhaltet keine Visualisierung, die Berechnung ist jedoch – gerade im Bereich der *inversen Probleme* – sehr fortgeschritten. SCIRun hingegen besitzt sehr mächtige Graphikfunktionen, die vor allem bei der Interpretation der Stromdichteverteilung von Relevanz sind. Außerdem ermöglicht die graphische Benutzeroberfläche die Organisation und Steuerung komplex verzweigter Rechenmodul-Abläufe. Mittlerweile wurde SCIRun um die Möglichkeit erweitert, Berechnungen über NeuroFEM auszuführen.

Die in dieser Arbeit ausgeführten Vorwärtslösungen konnten bereits mit den in SCIRun integrierten Funktionen zügig verarbeitet werden. Für zukünftige inverse Rechnungen bleibt die Option der Schnittstelle zu NeuroFEM.

¹<https://www.mrt.uni-jena.de/simbio/>

²NeuroFEM entstand im Rahmen von SimBio, einem Gemeinschaftsprojekt von Forschern des Leipziger Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften, des Biomagnetischen Zentrums in Jena, der University of Sheffield, der University of Maribor, dem French National Center for Scientific Research und zahlreichen Industriepartnern.

8.2 FEM-gerechte Generierung des Volumenleitermodells

Folgenden Anforderungen sollte das Modell genügen:

- Leitfähigkeitswerte in Tensorform zur Darstellung der Anisotropie
- Geometriedaten sollen nicht gerastert, sondern auflösungsunabhängig und editierbar, also vektoriell vorliegen
- Berücksichtigung der Geometrie des Modells bei der Vergitterung (Abbildung 7.4), vor allem der Rundungen
- Variable Elementgröße innerhalb des Modells zur Fokussierung der endlichen Rechenleistung auf den numerisch sehr kritischen Bereich um die Quelle
- Unterschiedliche Auflösungsstufen für schnelle Testläufe bei grobem Raster, sowie der Möglichkeit der Evaluierung von Vergitterungseinflüssen

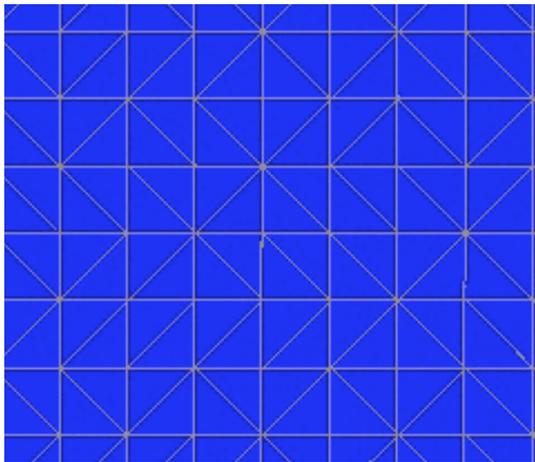
Im Weiteren sollte der Vorgang der Modellgenerierung auch im Nachhinein schnelle Anpassungen für die Optimierung der diversen Parameter erlauben oder einfach hinreichend automatisierbar sein.

8.2.1 CAD-Konstruktion und Vergitterung

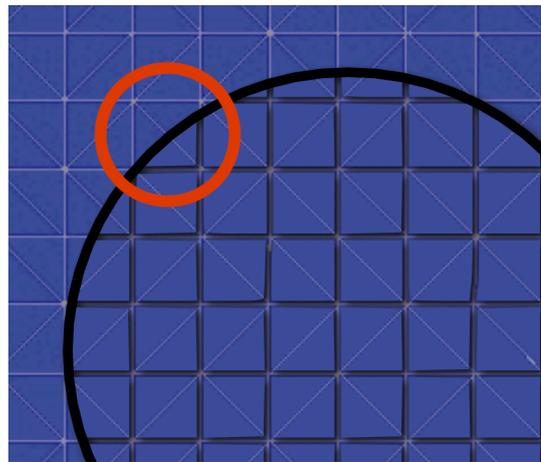
Damit sich bei der Vergitterung die Elemente ideal an die Oberflächen der Gewebegrenzen anschmiegen, muss der Vergitterungsalgorithmus die Geometrie beachten. Beim einfachen Delaunay-Verfahren ist das zum Beispiel nicht der Fall und es ergeben sich sehr kantige Oberflächen, vor allem bei äquidistanten Abständen der Punkte zueinander. In Abbildung 8.1 ist dieser Sachverhalt anschaulich in zwei Dimensionen dargestellt.

Eine führende Softwareumgebung, die sowohl CAD-Funktionen als auch eine intelligente Vergitterung beherrscht, ist COMSOL Multiphysics von der COMSOL GmbH, Göttingen (<http://www.comsol.com>), welches früher in Form einer Toolbox unter dem Namen „FEMLab“ direkt in Matlab integriert war. Hiermit wurde das Modell mit dem gesunden Gewebe konstruiert und vergittert.

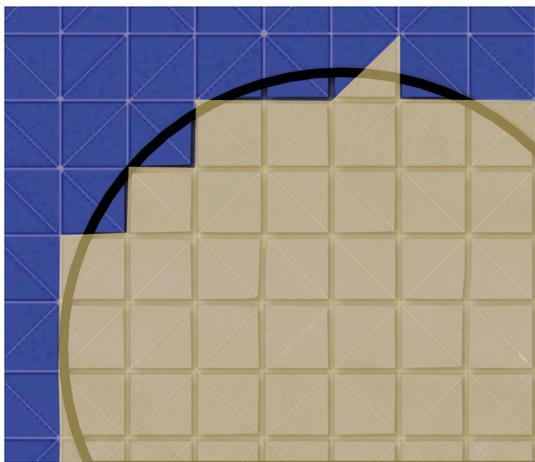
Um klarer zu interpretierende Ergebnisse zu erzeugen, wurde die z-Dimension des Modells voll symmetrisch konstruiert, indem das Modell aus der Extrusion eines zweidimensionalen Querschnitts generiert wurde (zusammen mit der Vergitterung dargestellt in Abbildung 8.2). Die modellierten Pathologien haben eine kugelförmige



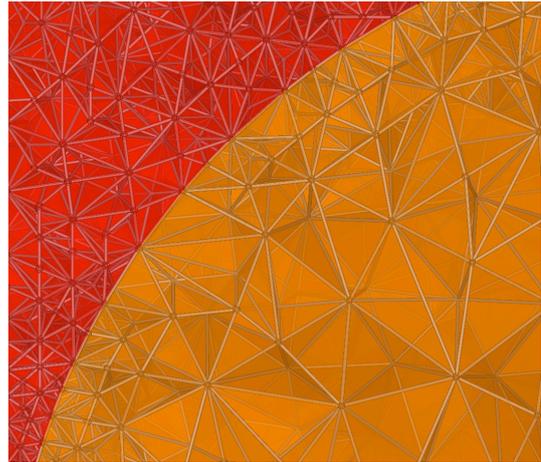
(a) Delaunay-Vergitterung einer homogenen, äquidistanten Punktwolke



(b) Schwarz: Form einer Grenzfläche zwischen zwei Gebieten; rot markiert: ungünstige Aufteilung des Würfels (2D: Quadrats) führt zu rauen Kanten



(c) Kantige Oberflächen bei der Darstellung der Gebietsgrenzen mit dem äquidistanten Gitter



(d) Durch Berücksichtigung der Geometrie bei der Vergitterung schmiegen sich die Elemente an die Oberflächen an und sind an den schwierigen Stellen feiner aufgelöst.

Abbildung 8.1: Darstellung der Vergitterungsproblematik bei krummlinigen Objekten. Bei der Delaunay-Vergitterung (Bilder a bis c) wird nicht berücksichtigt, welche Geometrien mit den Elementen später dargestellt werden sollen. So entstehen unnötig raue Kanten, die selbst bei gleicher Auflösung besser dargestellt werden könnten. In Bild d wurden die CAD-Geometrien mit einem Algorithmus von COMSOL vergittert, der die geometrischen Oberflächen beachtet und die Elemente daran ausrichtet, sowie deren Auflösung anpasst.

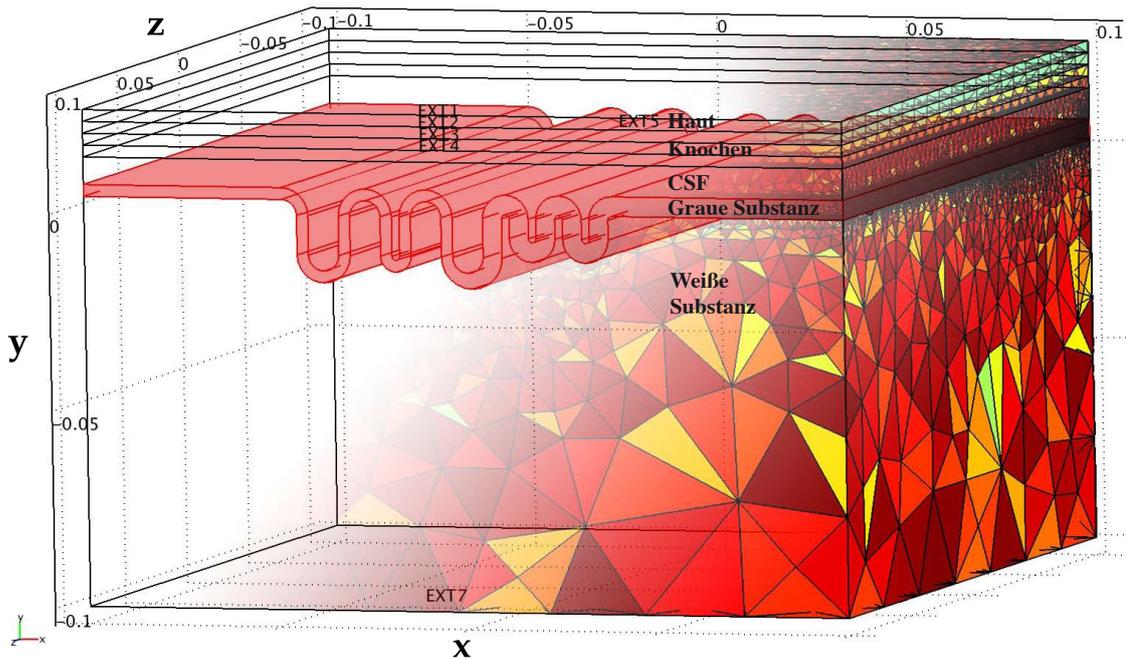


Abbildung 8.2: Geometrie des Modells mit teils hinterlegtem Tetraedergitter in dreidimensionaler Ansicht. Die Gitterelementfarbe ist skaliert an der Elementqualität. Diese lässt sich aus den Feldgradienten über den Elementen ermitteln und gibt Hinweise, welche Stellen feiner aufgelöst werden müssen. Vor einer Rechnung, wenn noch keine Informationen über die Elementqualität vorliegen, hat die Farbe noch keine Aussagekraft. Das hier dargestellte Netz besteht aus 1,86 Millionen Elementen.

Ausbreitung, wobei diese Kugel vom CSF abgeschnitten wird. Das Kugelzentrum liegt bei $z = 0$.

Auswirkungen unterschiedlicher Parameter bei der Vergitterung

Bei der Vergitterung können, neben Parametern für die Berücksichtigung von Krümmungen und der Auflösung kleiner Bereiche, für jedes der sieben Gebiete individuelle Werte für maximale Elementgröße, die Elementvergrößerungsrate und einige weitere Parameter angegeben werden. Es folgen Einstellungen für den Rand, jede Kante und jeden Stützpunkt des CAD-Modells (nicht zu verwechseln mit den Knoten der Gitterelemente). Der Parameterraum umfasst daher insgesamt mehr als 1800 Dimensionen.³ Untersuchungen, wie man diese am besten auf wenige Parameter reduziert und wie sich diese Parameter auf das Ergebnis auswirken, waren nicht Bestandteil der Arbeit. Eine

³Die 1800 Dimensionen ergeben sich aus den sieben Volumengebieten mit jeweils zwei Parametern, 98 Randflächen mit jeweils fünf Parametern, 246 Kanten mit jeweils 4 Parametern, 156 Stützpunkten mit jeweils zwei Parametern und einigen weiteren globalen Vergitterungsparametern.

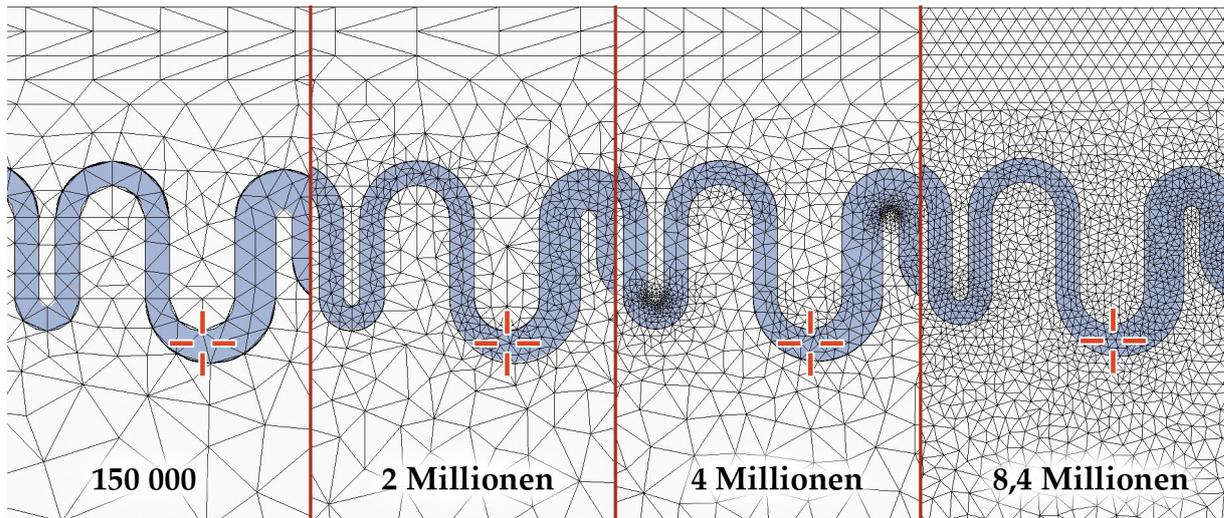


Abbildung 8.3: Ausschnitte von X-Y-Querschnitten unterschiedlich vergitterter Modelle unter Angabe der Elementanzahl. Eine übermäßige Berücksichtigung von Kurven führt zu einer hohen Konzentration von Elementen an engen Biegungen. Die Fadenkreuze markieren den Ort des Sulcusdipols (2). Dort kommt es sogar zu einer leichten Verschlechterung der Auflösung, wenn man dem 2-Millionen-Element-Modell eine feinere Krümmung auferlegt, obwohl sich die Anzahl der Elemente auf 4 Millionen verdoppelt. Während im 2-Millionen-Modell im Schnitt drei Elemente zwischen dem Dipol und dem nächsten Gebiet liegen, sind es beim 4-Millionen-Modell nur 2,5.

eigenständige Diplomarbeit zu diesem Thema, bearbeitet von Marianne Maktabi an der Technischen Universität Ilmenau, deckt dieses Gebiet teilweise ab [MAKTABI 2008].

Die hier verwendeten Parameter wurden daher anhand von Plausibilitätsbetrachtungen gewählt. Für die notwendigen Zeit- und Rechenleistungsressourcen bei Durchführung der Rechnung zählt letztlich nur die Gesamtzahl der Elemente. Die Parameter wurden so gewählt, dass diese „sinnvoll“ verteilt schienen, das heißt Kurven nicht übertrieben aufgelöst werden und der Bereich der Quellen besonders fein ist, ebenso wie die harten Übergänge des Liquors zu seinen Nachbarn.

Eine übermäßige Berücksichtigung von Kurven führt zu einer unnötigen Konzentration von Elementen an engen Biegungen, ohne erkennbaren Nutzen für den Rest des Modells. In der Gegenüberstellung verschiedener Vergitterungsergebnisse in Abbildung 8.3 ist dies gut zu erkennen: An den durch die Fadenkreuze markierten Stellen kommt es sogar zu einer Verschlechterung, wenn man dem 2-Millionen-Element-Modell eine feinere Krümmung auferlegt. Die Elementzahl jedoch verdoppelt sich auf 4 Millionen.

Während man bei der Vorwärtsrechnung weiß, wo die Quelle liegt, kann man dort die Vergitterung feiner wählen. Bei der inversen Rechnung ist das nicht der Fall und eine

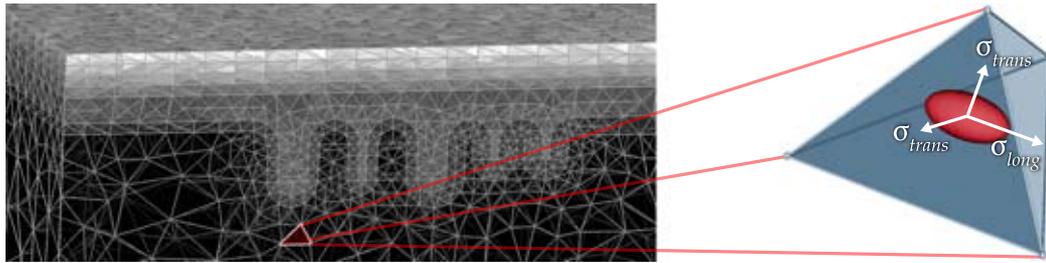


Abbildung 8.4: Querschnitt der X-Y-Ebene des vergitterten Modells. Jeder Zelle des Gitters wird ein Leitfähigkeitstensor zugewiesen, der als Ellipsoid visualisiert werden kann.

variable Gitterdichte kann zu Verzerrungen bei der Lokalisation führen. Mit Hinblick auf diesen zukünftigen Schritt wurde die Netzdichte über die gesamte graue Substanz konstant gewählt und nicht an den drei Quellpositionen verfeinert. Auch die weiße Substanz erhielt eher moderate Werte für die Elementvergrößerungsrate (sichtbar in der rechten Teilabbildung in Abbildung 8.3 beim 8,4-Millionen-Elemente-Netz).

Die Information der Netzaufteilung wurde wie folgt hinterlegt: Eine $4 \times N_{Elemente}$ -Matrix enthielt für jeden der vier Tetraeder-Eckpunkte pro Element eine Ganzzahl, welche die Spalte in einer $3 \times N_{Punkte}$ -Matrix angab, in der die drei kartesischen Komponenten des Punktes lagen.

8.2.2 Befüllen der Gitterelemente mit Tensoren

Für die FEM-Berechnung muss jedem Element eine elektrische Leitfähigkeit zugewiesen werden (Abbildung 8.4). Um Abweichungen durch die numerisch unterschiedliche Behandlung von Tensorwerten und skalaren Werten zu verhindern, werden selbst isotrope Leitfähigkeiten stets als Tensor angegeben – das Ellipsoid wird dann zur Kugel. Zu füllen ist somit eine $9 \times N_{Elemente}$ -Matrix, in der in jeder Spalte die Elemente eines 3×3 -Tensors untereinander stehen. Die Konvention der Reihenfolge lautet $\sigma_{11}; \sigma_{21}; \sigma_{31}; \sigma_{12}; \sigma_{22}; \sigma_{32}; \sigma_{13}; \sigma_{23}; \sigma_{33}$.

Die Zuweisung der entsprechenden Werte erfolgte in mehreren Schritten. Die COMSOL-Software speichert für jedes Gebiet eine ganzzahlige Nummer, welche in Form einer $1 \times N_{Elemente}$ -Matrix zusammen mit den Knoten und Elementen exportiert wurde. Anhand dieser Nummer lässt sich jedes Element einem Gewebetyp zuordnen. Die Zuweisung der Leitfähigkeitstensoren erfolgt ortsunabhängig in einer Schleife über alle Elemente. In der weißen Substanz und im Kortex muss zusätzlich eine Ortsabhängigkeit berücksichtigt werden, da die Tensoren an der Gewebeorientierung ausgerichtet werden sollen. Bewusst

wurde beim Entwickeln des Modells darauf geachtet, dass sich die einzelnen Gebiete mathematisch erfassen lassen. Die Tensoren in der grauen Substanz wurden immer so gedreht, dass sie senkrecht auf die Kortexoberfläche zeigen. In den Kreissegmenten wird der Drehwinkel mit

$$\varphi = -\arctan\left(\frac{y + y_0}{x + x_0}\right) \quad (8.4)$$

ermittelt, wobei zu beachten ist, in welche Richtung der Tensor zeigt, bevor man ihn dreht. Anschließend werden die Tensoren mit Hilfe von Rotationsmatritzen R um diesen Winkel gedreht.

$$\underline{\sigma}_{\text{ausgerichtet}} = \hat{\mathbf{R}}(\varphi) \cdot \underline{\sigma} \cdot \hat{\mathbf{R}}^{-1}(\varphi) \quad (8.5)$$

Erkannt werden diese Stellen mit einer Vielzahl von Fallunterscheidungen.

Bei den modellierten Krankheiten wurde überprüft, ob sich ein Element innerhalb eines bestimmten Radius um den Krankheitsherd befindet und ob es in einem anfälligen Gebiet, also innerhalb der grauen oder weißen Substanz, liegt.

Das damit vollständig generierte, diskrete Tensorfeld, bestehend aus Knoten, Elementen und Tensoren, kann dann aus MATLAB in eine .mat-Datei exportiert werden.

8.2.3 Deklaration der Quellenkonfiguration

Die Definition des Dipols am Ort r_{Dipol} mit dem Dipolmoment \vec{d} erfolgt in MATLAB (Version 7.6, The MathWorks Inc.). Generiert wird eine Datenstruktur (*struct*) in einer für die Simulationsumgebung SCIRun [SCIRUN 2009] verständlichen Form, versehen mit einigen hier nicht weiter erläuterten Metaangaben.

Listing 8.1: Definieren des Dipols

```

1 dipoleOrientation = [1;0;0]; % Richtungsvektor (x;y;z)
2 dipoleStrength = 10^(-9); % Betrag
3 % Deklaration des Dipolmoments unter Normierung des Richtungsvektors
4 dipole.field = dipoleStrength*dipoleOrientation/norm(dipoleOrientation);
5 dipole.node = [-0.0045;-0.007;0]; % Ortsvektor (x;y;z)

```

8.3 Simulation der Vorwärtslösung

Um die wie oben beschrieben generierten Daten des Volumenleiters und der Quellen aufeinander anzuwenden, muss das Gleichungssystem $\hat{\mathbf{A}} \cdot \hat{\Phi} = \hat{\mathbf{I}}$ aus Gleichung 6.10 aufgestellt werden. Dafür werden die Daten in die SCIRun-Umgebung [SCIRUN 2009] importiert.

Aus dem Finite-Elemente-Netz, gefüllt mit den Leitfähigkeitstensoren, wird zuerst die Gesamtsteifigkeitsmatrix gebildet. Zusammen mit dem separat importierten Dipol folgt der Zeilenvektor mit den Quelltermen. Das damit aufgestellte lineare Gleichungssystem wird gelöst, und die erhaltene Information für die elektrischen Potentiale an den Knoten wird mit dem Gitter verschmolzen.

Der gesamte Ablauf ist in Abbildung 8.5 dargestellt.

Zur Auswertung der Potentialverteilungen für die verschiedenen Krankheiten wurden die Potentiale längs einer Geraden auf der Oberfläche miteinander verglichen. Die Schritte von den Potentialen an den Knoten bis zu den Graphen für die Auswertung werden in Abbildung 8.7 visualisiert.

8.4 Berechnung der Stromdichteverteilung

Mit dem Ohm'schen Gesetz (Abschnitt 5.3) und der Poissongleichung (Abschnitt 5.4) kann man bei bekannter Potentialverteilung die Verteilung der Stromdichte berechnen.

$$\vec{\mathbf{j}} = \underline{\sigma} \cdot (-\nabla\Phi) \quad (8.6)$$

In SCIRun erfolgt dies mit den Modulen *CalculateGradients* und *CalculateCurrentDensity* (ebenfalls in Abbildung 8.5 dargestellt).

8.5 Parameteroptimierung

8.5.1 Modellgröße

Die Grundform des Modells, sowie Ort, Orientierung und Stärke der Quellen sind anatomischen und physiologischen Überlegungen geschuldet (vgl. Kapitel 7). Variabel

The screenshot displays the SCIRun graphical user interface (GUI) for solving a linear system. The main workspace shows a network of interconnected blocks representing the computational workflow:

- (1a)** ImportFieldsFromMatlab (Sigma-Tensorfeld importieren) with UI value 7.38.
- (1b)** ImportFieldsFromMatlab (Dipolquelle importieren) with UI value 0.01.
- (2a)** BuildFEMatrix (Steifigkeitsmatrix assemblieren) with UI value 9.06.
- (2b)** ApplyFEMCurrentSource (Quellenmatrix assemblieren) with UI value 6.93.
- (3)** SolveLinearSystem (LGS loesen) with UI value 25.60.
- (3a)** SolveLinearSystem_0 (Parameter settings window) showing methods (Conjugate Gradient & Precond. (SCI), BiConjugate Gradient & Precond. (SCI), Jacobi & Precond. (SCI), MINRES & Precond. (SCI)), target error (1.000e-09), maximum iterations (6466), and a convergence plot.
- (4)** SwapFieldDataWithMatrixEntries (Berechnete Potentiale den Knoten des Feldes zuordnen) with UI value 25.63.
- (5)** ExportFieldsToMatlab (Feld als Matlab-Datei exportieren) with UI value 28.36.
- (6)** CalculateGradients (Gradienten berechnen) with UI value 26.20.
- (7)** CalculateCurrentDensity (Stromdichte berechnen) with UI value 26.52.

A log window (3b) provides details on the solver's performance:

```
Log for SCIRun_Math_SolveLinearSystem_0 -- pid=2202
REMARK: (SCIRun_Math_SolveLinearSystem_0) Linear solver took 16.5416 seconds
Linear solver final residue is 9.92273e-10 after 582 iterations
```

The convergence plot shows the Error (RMS) versus Iteration, with the Current Error (green line) decreasing from approximately -2 to -10, and the Target Error (blue line) constant at approximately -8.5.

Abbildung 8.5: Screenshot der Programmoberfläche von SCIRun. Das abgebildete Netzwerk steuert den kompletten Rechenprogrammablauf (von oben nach unten): Import des Tensorfelds (1a) und der Quellen (1b), Assemblieren der FEM-Matrizen (2a und 2b), Lösen des linearen Gleichungssystems (3) und Zuweisung der Potentialwerte zu den Netzknoten (4). Dieses Potentialfeld wird zum einen exportiert (5) und zum anderen zur Berechnung der Stromdichteverteilung verwendet (6 und 7), welche dann ebenfalls exportiert wird (5). In separaten Fenstern können Parameter gesetzt (3a) und Systemmeldungen zum Lösungsvorgang verfolgt werden (3b).

hingegen sind die Auflösung und das Ausmaß des Modells. Gesucht werden Parameter, bei denen die Oberflächenpotentiale im Bereich über den Quellen mit maximaler Genauigkeit simuliert werden können.

Die höchste Anzahl zu berechnender Elemente wird einzig durch die Ausstattung des Rechensystems festgelegt. Auf einem Macbook Pro mit 2,4 GHz Rechentakt (Core2Duo) und 4 GB Arbeitsspeicher konnte bis zu einer Obergrenze von etwa 5 Millionen Elementen berechnet werden. Auf einem Rechencluster mit 32 Vierkernprozessoren und 128 GB RAM konnte das Modell hingegen auch 8,4 Millionen Elemente umfassen. Die durchschnittliche Auflösung über das gesamte Modell kann also nur erhöht werden, indem das Modellvolumen verkleinert wird. Dabei muss überprüft werden, ab wann die begrenzte Modellgröße Einfluss auf das Simulationsergebnis hat.

Die Bereiche außerhalb der im Modell deklarierten Gebiete stellen für elektrische Ströme eine verbotene Zone dar. Es ist wegen $\sigma = 0$ unmöglich, dass sich ein Strom dahin ausbreitet und man kann den Außenbereich daher als idealen Isolator betrachten. An der Oberfläche ist dies auf Grund der extrem niedrigen Leitfähigkeit von Luft gerechtfertigt. Nach unten und zu den Seiten setzt sich jedoch im Realfall das Gewebe des Kopfes fort, wo die Leitfähigkeit nichtmehr verschwindet. Das Modell hat in x- und z-Richtung eine Ausdehnung von 20 cm und liegt damit in der Größenordnung realer Kopfmaße. Zur Überprüfung des Einflusses der Modellausmaße auf die beobachteten Potentiale wurden Isopotentialflächen $\Phi = const.$ geplottet. Es wurde geschaut, ob die Isopotentialflächen zu den Oberflächenpotentialen an den Raumpunkten über den Quellen – das heißt denen, die später ausgewertet werden sollen – bis über die Modellgrenzen hinaus reichen. Aufwändiger zeigt man die Abhängigkeit von der Modellgröße durch eine Analyse der Änderung der ins Auge gefassten Oberflächenpotentiale, bei Variation der Ausdehnung.

8.5.2 Dipolposition

Bei der Positionierung der Quellen gilt es unbedingt die Vergitterung zu beachten. Die Einleitung des Dipols erfolgt verteilt über die umliegenden Knoten (vgl. Unterabschnitt 6.2.2). Diese Knoten werden konstant mit Potentialen versehen, die das Feld eines Dipols in einem homogenen Medium abbilden. Haben die Nachbarelemente der Zelle, die den Dipol enthält, eine wesentlich andere Leitfähigkeit, so wird die Quelle entweder zu stark oder zu schwach und gegebenenfalls auch verdreht dargestellt. Wegen des Leitfähigkeitssprungs vom Liquor zur grauen Substanz, die die Quellen enthält, ist dies besonders kritisch. Damit sind auch die Resultate jüngerer Studien zum Einfluss

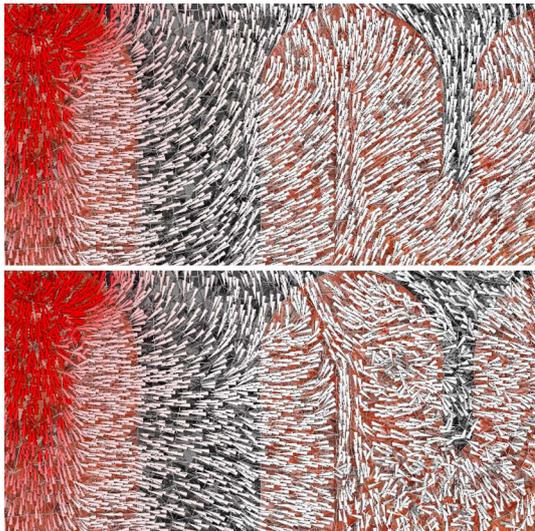
der Vergitterung auf die Vorwärtsrechnung zu erklären [MAKTABI 2008]. Vergitterung und Quellenposition sollten also so gewählt werden, dass ein anderes Gebiet erst über mehrere Elemente dazwischen erreicht werden kann.

In allen in der vorliegenden Arbeit ausgeführten Berechnungen lagen zwischen den Quellen und dem Nachbargebiet mindestens drei weitere Elemente.

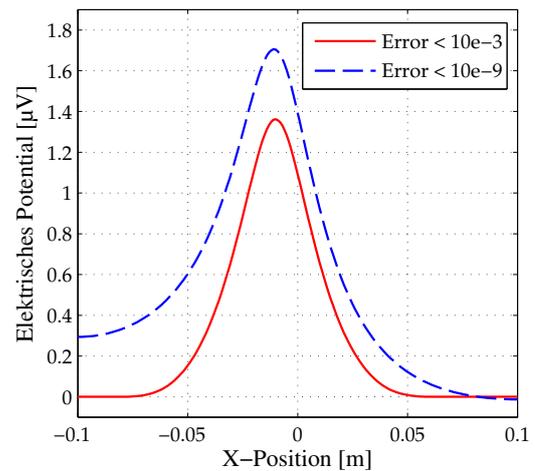
8.5.3 Gleichungssystem-Löser

Gleichungssysteme dieser Größe werden üblicherweise nicht mit *direkten Lösungsalgorithmen*, wie dem Gaußverfahren, behandelt, sondern iterativ. Diese nähern sich der Lösung schrittweise an und brechen ab, sobald die Abweichung aufeinanderfolgender Ergebnisse einen Schwellwert unterschreitet oder eine Höchstzahl an Iterationsschritten erreicht ist. Die hier durchgeführten Berechnungen wurden mit der Methode der konjugierten Gradienten gelöst.

Damit der Berechnungsfehler keinen Einfluss auf die Auswertung hat, wurde eine Abweichung (*Target Error*) $< 1 \cdot 10^{-9} V$ gewählt – also 1/1000 unseres Signals. Die maximale Schrittzahl wurde hinreichend hoch gestellt, um nie erreicht zu werden. Während des Lösens kann man die Konvergenz anhand der Entwicklung des quadratischen Mittels (engl. Root Mean Square, RMS) verfolgen. Für das Modell mit 5 Millionen Elementen genügten stets weniger als 1000 Iterationsschritte. Abbildung 8.6 zeigt exemplarisch die Auswirkung auf die berechnete Stromdichte und das Oberflächenpotential, wenn der Algorithmus bereits bei einem noch wesentlich zu großen Fehler die Rechnung beendet. Eine weitere Erhöhung der geforderten Genauigkeit (über $1 \cdot 10^{-9} V$ hinaus) bringt keinen Nutzen, da EEG-Signale im Bereich von $10^{-6} V$ liegen und der numerische Fehler durch die Vergitterung $\pm 10^{-7} V$ beträgt (vgl. Abbildung 9.4).



(a) Unterschiedliche Stromdichteverteilungen bei Target Error $< 10^{-3}$ (oben) und Target Error $< 10^{-9}$ (unten). Im unteren Bild sind nur die starken Stromdichten um die Quelle korrekt ausgerichtet. In den Raumpunkten, die weiter von der Quelle entfernt sind (und damit eine niedrigere Stromdichte aufweisen), ist die Verteilung willkürlich.



(b) Oberflächenpotentiale bei unterschiedlichen Target Errors

Abbildung 8.6: Darstellung der unterschiedlichen Ergebnisse bei schlecht gewählten Lösungsparametern. Der Schwellwert, ab dem ein iterativer Löser die Rechnung beendet, muss so gewählt werden, dass die Abweichung deutlich unter den untersuchten Signalen liegt.

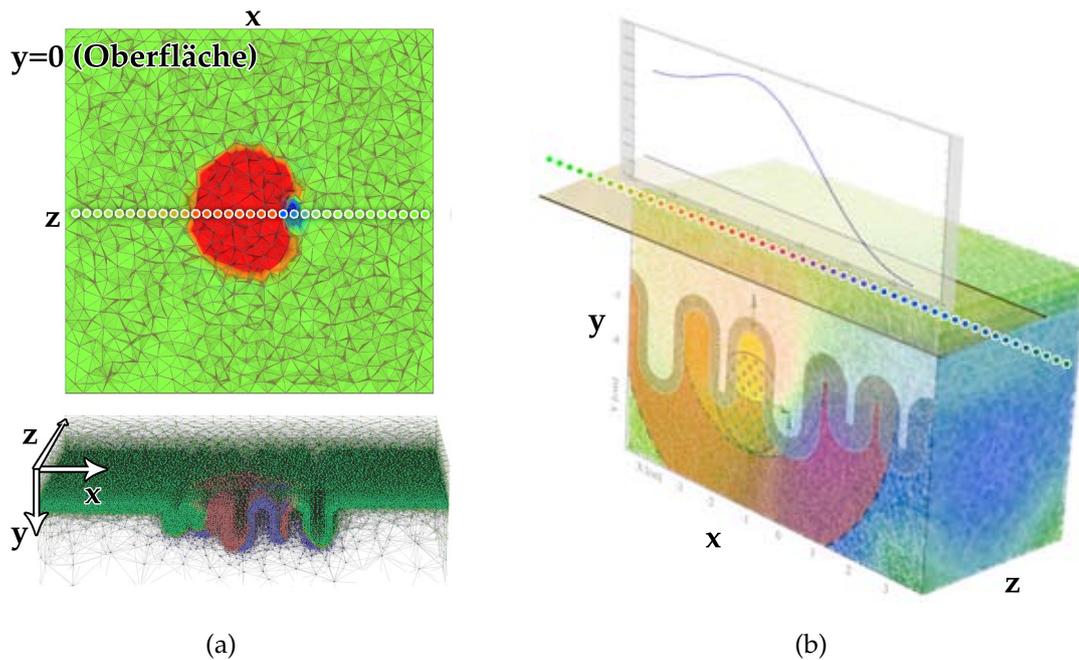


Abbildung 8.7: Veranschaulichung der Datenauswertung. Die berechneten elektrischen Potentiale sind den Knotenpunkten zugeordnet (Teilabbildung a, unten). Der Betrag ist farblich dargestellt: je positiver das Potential, desto röter – je negativer, desto blauer. Die Potentiale an der Oberfläche (Teilabbildung a, oben) wurden in der späteren Auswertung in nur einer Richtung, längs einer Geraden, abgegriffen (gepunktete Linie) und als Graph $(\Phi(x))$ aufgetragen. Um die Potentialverteilung visuell besser erfassen zu können, wurden die Flächen anhand der Knotenpotentiale ebenfalls eingefärbt. Die Teilabbildung b stellt alle Schritte der Datenauswertung vereint dar. Das Modell ist bei $z = 0$ angeschnitten und die Gewebemorphologie wurde halbtransparent auf die Fläche aufgezeichnet.

III

ERGEBNISSE

Validierung des Simulationssystems

9.1 Überprüfung des Vergitterungsalgorithmus

Wie in Unterabschnitt 8.2.1 ausführlich begründet, wurde bei der Netzgenerierung auf einen proprietären Algorithmus von COMSOL Multiphysics zugegriffen, weil er die beste Leistung hinsichtlich ortsabhängig feinerer Vergitterung und Berücksichtigung der Geometrie des als Vektordatensatz (CAD) vorliegenden Modells aufwies. Da dieser nicht quelloffen ist, soll im folgenden dessen Ergebnis überprüft werden.

9.2 Mathematische Positivität der Tetraedrisierung

Die Tetraederelemente werden anhand ihrer Eckpunkte deklariert. Dies sollte im mathematisch positiven Sinn erfolgen, damit das Tetraedervolumen V positiv ist. Mit negativen Volumina können einige FEM-Löser nicht verwendet werden [KATTAN 2002].

$$V = \frac{1}{6} \det \begin{pmatrix} 1 & x_1 & y_1 & z_1 \\ 1 & x_2 & y_2 & z_2 \\ 1 & x_3 & y_3 & z_3 \\ 1 & x_4 & y_4 & z_4 \end{pmatrix} \stackrel{!}{>} 0 \quad (9.1)$$

Alle Volumenelemente wurden überprüft und es konnte gezeigt werden, dass der COMSOL-Algorithmus konsequent im mathematisch positiven Sinn deklariert.

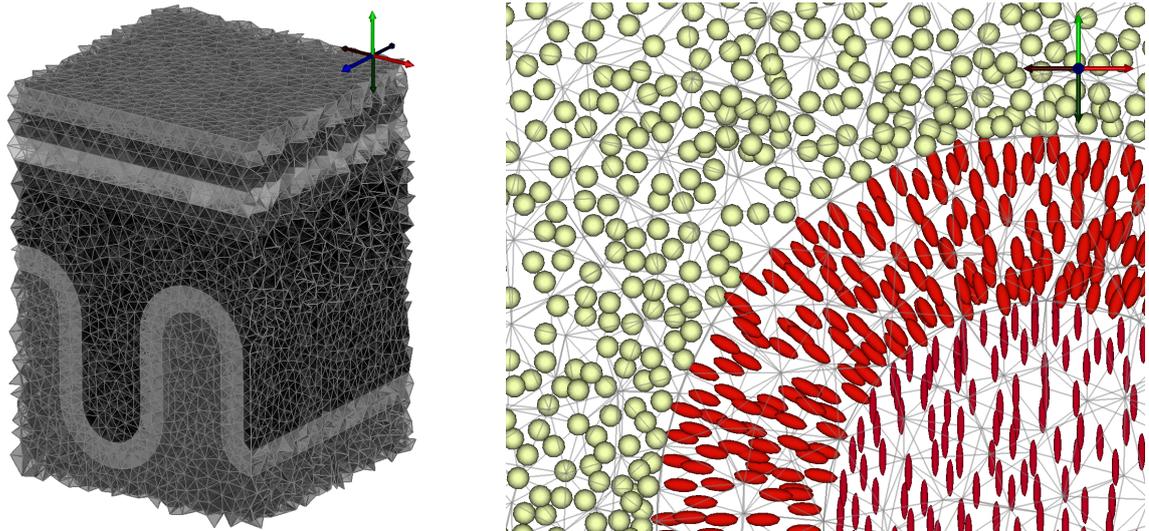
9.3 Berücksichtigung der Modellgeometrie

In Abbildung 8.1 wurde bereits die Problemstellung der Vergitterung von Krümmungen veranschaulicht. Nach der Vergitterung des Modells sollte zunächst überprüft werden, ob sich die Tetraeder an den Rändern der Gebiete den vorgegebenen Grenze-Oberflächen anschmiegen. Dazu wurden die Elementkanten sowie die Flächen (halbtransparent) in einer 3D-Umgebung in SCIRun aufgetragen (Abbildung 9.1a). In dieser kann man durch das Modell in Echtzeit „hindurchfliegen“ und damit das komplette Modell überprüfen.

9.4 Visuelle Kontrolle der Tensorarten

Jedem Gitterelement des Volumenleitermodells ist ein Leitfähigkeitstensor zugeordnet. Dessen Grundform kann mittels der drei Hauptachsenelemente angegeben werden. Nach der Ausrichtung an der Geometrie des darzustellenden Gewebes, unter Verwendung von Drehmatritzen, können jedoch auch die Elemente, die nicht auf der Diagonalen liegen, Werte ungleich Null annehmen. In diesem Fall ist die Form des Tensors nicht mehr sofort abzulesen. Um mehr als nur kleine Stichproben überprüfen zu können, wurde daher für jedes Element der korrespondierende Leitfähigkeitstensor als Tensorellipsoid visualisiert (siehe Unterabschnitt 3.4.1 zur Tensorartdarstellung der makroskopischen Anisotropie). Da die Beträge der Leitfähigkeit in den unterschiedlichen Gebieten stark voneinander abweichen, wurde deren Größe normiert. Somit waren die Ausrichtung und der Grad der Anisotropie sofort einsehbar. Zusätzlich wurden die Ellipsoide anhand ihres Volumens vor der Normierung eingefärbt.

Weil innerhalb eines Gebiets die Farbe konstant sein muss, genügt es, das Volumen eines einzigen Elements dieses Gebiets zu überprüfen. Die korrekte Ausrichtung der Tensoren kann rein visuell erfolgen. Eine typische Fehlerquelle ist die falsche Anordnung der neun Elemente der eigentlichen 3×3 -Matrix in der gespeicherten Form als 1×9 -Matrix – denn diese ist bei SCIRun faktisch undokumentiert. Da das Gitter Orte in allen Quadranten des Koordinatensystems belegt, unterläuft auch rasch ein Vorzeichenfehler bei den Winkelfunktionen, welche für die Ausrichtung der Tensoren längs der kreisförmigen Windungen benötigt werden. Beim 3D-Flug durch das Modell fallen diese jedoch in der Entwicklungsphase sofort auf (Abbildung 9.1b).



(a) 3D-Ansicht der Vergitterung (Ausschnitt)

(b) Tensorellipsoide und Gitterkanten im X-Y-Querschnitt (Ausschnitt)

Abbildung 9.1: Visualisierung der Gitterdaten. Um das entwickelte System zur Netzerstellung zu überprüfen, werden das leere Gitter sowie die Tensoren (in Ellipsoiddarstellung) dargestellt. Eine nicht berücksichtigte Gebietsoberfläche würde dadurch ebenfalls sofort auffallen, wie falsch orientierte Tensoren oder solche mit falschem Volumen (und damit Betrag), die dann farblich aus der Reihe fielen.

9.5 Vergleich numerischer und analytischer Lösungen

Die wenigen analytisch lösbaren Quellen- und Leiterkonfigurationen eignen sich zur Validierung des Lösealgorithmus, bevor man ihn auf Probleme anwendet, deren Ergebnisse nicht mehr durch einfache Plausibilitätsbetrachtungen kontrolliert werden können.

Das Potentialfeld einer Dipolquelle lässt sich bei skalarer Leitfähigkeit berechnen durch

$$\Phi(\vec{r}, \vec{r}_{Dipol}, \vec{d}) = \frac{\vec{d} \cdot (\vec{r} - \vec{r}_{Dipol})}{4\pi\sigma \|\vec{r} - \vec{r}_{Dipol}\|^3}. \quad (9.2)$$

Ein im Koordinatenursprung liegender Dipol in z-Richtung verursacht somit das folgende Potential (θ wird vom Ortsvektor und der z-Achse aufgespannt):

$$\Phi(\vec{r}, 0, d\vec{e}_z) = \frac{d \cos \theta}{4\pi\sigma r^2}. \quad (9.3)$$

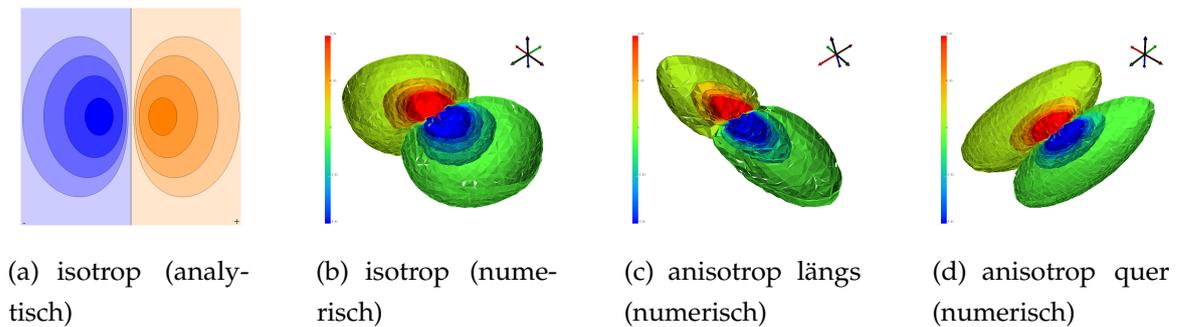


Abbildung 9.2: Isopotentialflächen des elektrischen Potentials eines Dipols. Zum Testen der Simulationsumgebung wurden die Felder numerisch berechnet (b) und mit der analytischen Lösung (a) verglichen. Die Ergebnisse stimmten im Rahmen der numerischen Genauigkeit überein. Gut sichtbar ist die Verzerrung der „Keulen“ im anisotropen Medium (c und d).

Die Simulation solcher Dipole im isotropen und anisotropen Medium sind in Abbildung 9.2 dargestellt.

9.6 Ergebnisse bei unterschiedlichen Netzauflösungen

Wegen der Diskretisierung des Raums und numerischen Abweichungen beim Lösen mit dem FEM-Algorithmus stellt das berechnete Ergebnis stets nur eine Näherung dar. Auch bei Beachtung aller in Unterabschnitt 8.5.2 aufgeführten Punkte für die korrekte Positionierung des Dipols und hinreichender engmaschiger Vergitterung an den Stellen hoher Leitfähigkeitsunterschiede sowie um die Quellen herum wirkt sich die Vergitterung auf die berechneten Potentiale aus.

Bevor man zuverlässige Aussagen über das Ergebnis machen kann, muss man daher untersuchen, wie stabil die Rechnung bei unterschiedlichen Vergitterungen ist. Da Rechenkapazitäten stets endlich sind, muss überprüft werden, ob eine Gitterdichte erreicht wird, die das tatsächliche Ergebnis hinreichend gut annähert. Mitunter lassen sich bei steigender Gitterdichte Konvergenzen erkennen, die eine Extrapolation auf das Ergebnis im Fall eines unendlich hoch aufgelösten Gitters ermöglichen.

Die Abweichungen für verschiedene Netzdichten werden in Abbildung 9.3 exemplarisch an den resultierenden Oberflächenpotentialen eines radialen Dipols in einem Gyrus gezeigt. Das Modell mit nur 140 000 Gitterelementen fällt dabei deutlich aus der Reihe – in ihm ist die Bedingung, dass zwischen dem dipolenthaltenden Element und dem Nachbargebiet mehrere Schritte nötig sind, nicht erfüllt.

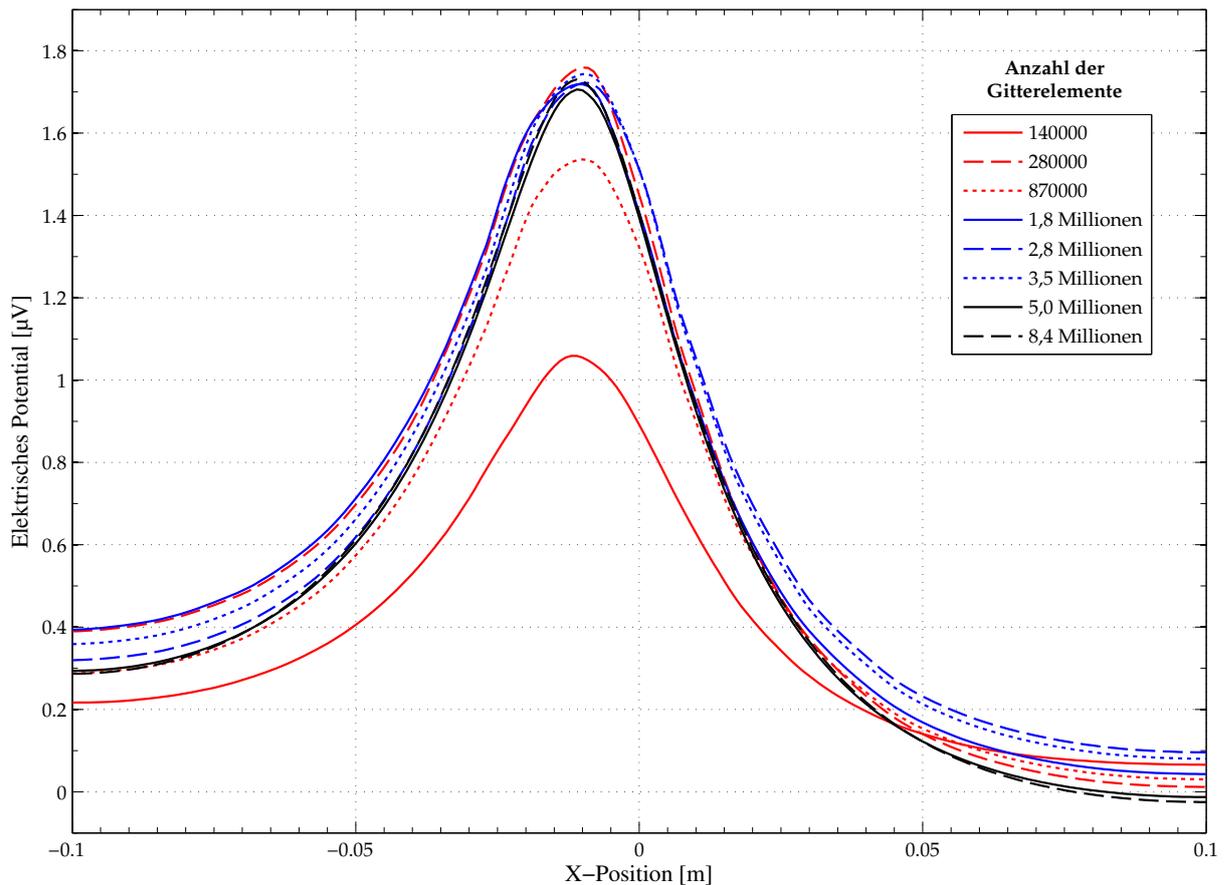


Abbildung 9.3: Vergleich der Oberflächenpotentiale (verursacht durch einen radialen Gyrodipol (Konfiguration 1, vgl. Abbildung 7.4), exemplarisch für den Fall einer Ischämie mit einem Radius von 2 cm (vgl. Abbildung 7.4)) für verschiedene Netzichten. Das Ergebnis weicht bei hinreichend engmaschiger Vergitterung kaum voneinander ab. Hingegen liegt das Maximum der Kurve für das Netz mit nur 140 000 Elementen deutlich unter den anderen. Dieses Netz ist im Umfeld der Quellen zu grobmaschig, um die Quellen korrekt einzuleiten.

Nach Erreichen einer hinreichend hohen Auflösung steigt oder fällt das Potential, aufgetragen als Funktion von der Gitterdichte ($\Phi = f(\text{Gitterdichte})$), nicht monoton, sondern alterniert in einem $1 \cdot 10^{-7} V$ breiten Intervall. Daher kann und muss nicht extrapoliert werden. An den interessanten Stellen, den Extrema (Abbildung 9.3), lag die Abweichung bei weniger als 5% – sofern die Bedingung hinreichend dichter Vergitterung um die Quelle erfüllt war. Das liegt deutlich unter jeder bisher erreichten Messgenauigkeit eines EEGs und weit unter der Größenordnung der beobachteten Signale, sowie deren Amplitudenunterschied bei den verschiedenen Gewebeveränderungen. Das in Abbildung 9.4 aufgetragene Konvergenzverhalten von $\Phi = f(\text{Gitterdichte})$ rechtfertigt die Annahme, dass bei Verwendung eines Modells mit 5 Millionen Gitterelementen keine in Betracht zu ziehenden Abweichungen zu erwarten sind.

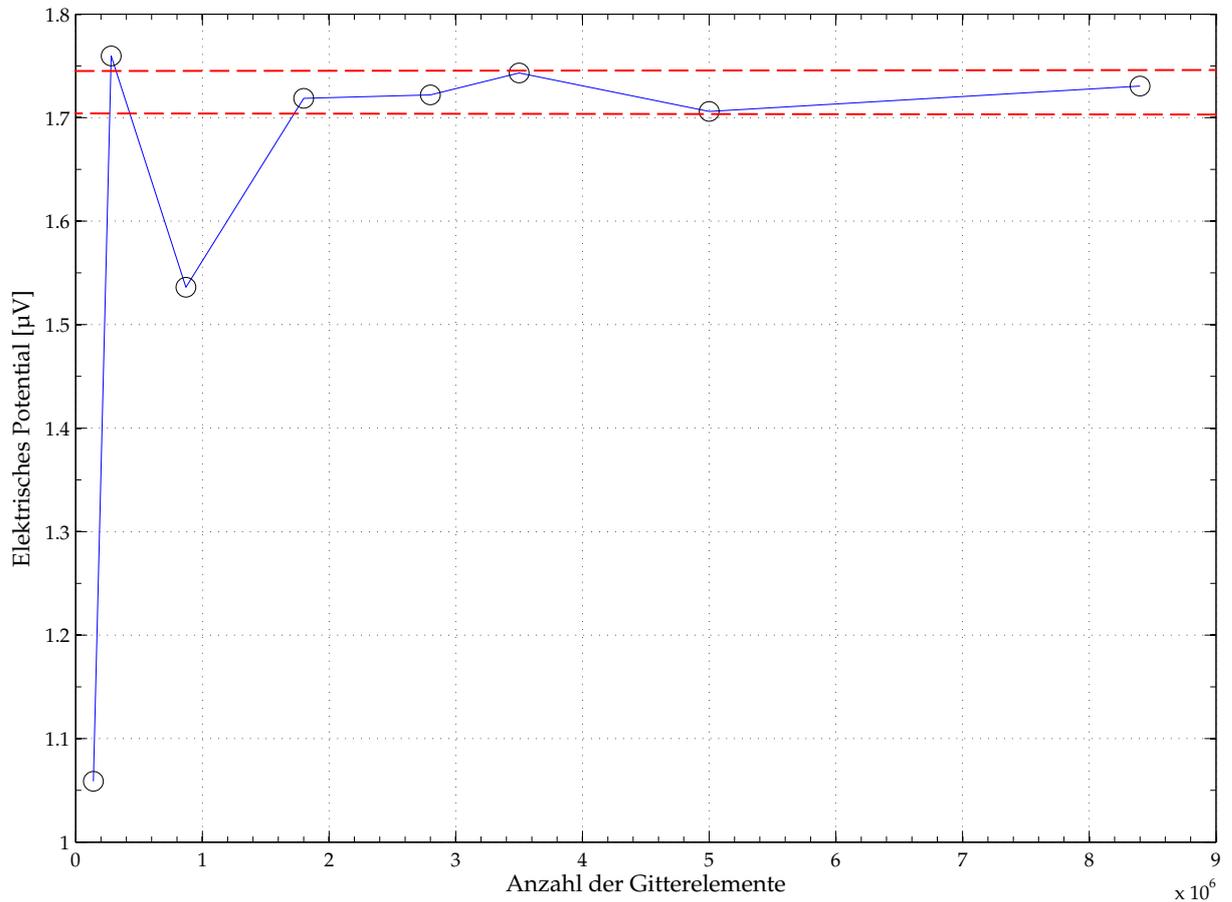


Abbildung 9.4: Darstellung des Konvergenzverhaltens der Maxima der Oberflächenpotentiale aus Abbildung 9.3. Exemplarisch wird gezeigt, dass eine unzureichende Gitterdichte zu einem falschen Ergebnis führt. Gleichzeitig kann man aber auch erkennen, dass ab einer hinreichend hohen Dichte kein Anstieg mehr zu verzeichnen ist – die Kurve beginnt in kleinen Schritten um einen Grenzwert zu alternieren. Rot markiert ist das Intervall, in welchem die tatsächlichen Signale zu erwarten sind – verglichen mit den Signalamplituden ist es vernachlässigbar.

Simulierte Stromdichteverteilungen und Oberflächenpotentiale

Das in Kapitel 7 konzeptionierte und nach Kapitel 8 berechnete Modell wurde mit den in Tabelle 10.1 aufgeführten Parametern in allen pathologischen Gewebezuständen simuliert. In den Abbildungen 10.2 bis 10.4 werden die resultierenden Oberflächenpotentiale von jeweils drei charakteristischen Dipolen, wie in Abbildung 8.7 erläutert, nebeneinander dargestellt. Die Dipolpositionen und -bezeichnungen sind aus Abbildung 7.4 und Abbildung 10.1a ersichtlich. Damit man die Ergebnisse verschiedener Gewebezustände in Relation setzen kann, wurden mehrere in sinnvolle Gruppen gefasst und gemeinsam in einem Diagramm aufgetragen. Das Ergebnis von gesundem Gewebe ist stets als Referenzkurve hinterlegt. Unter den Kurven befindet sich dann – für jeden Gewebezustand einzeln – die jeweilige Stromdichteverteilung in der X-Y-Ebene bei $z = 0$.

Durch die vereinte Darstellung mehrerer Größen in einem Diagramm weisen die Abbildungen der Stromdichteverteilungen eine hohe Informationsdichte auf. Um die verschiedenen Fälle gut miteinander vergleichen zu können erscheint diese Darstellung jedoch sinnvoll. Bei der Interpretation in der anschließenden Diskussion erleichtern vergrößerte Ausschnitte dieser Diagramme das Erkennen der jeweils relevanten Stellen.

Vor allem bei der Analyse der Stromdichteverteilung ist die geometrische Ausrichtung der Tensoren unbedingt zu berücksichtigen (siehe Abbildung 10.1). 10.1a zeigt den gesunden Fall mit stark anisotropen „U-Fibres“ (Anisotropieverhältnis 10:1) und weißer Substanz mit einer Anisotropie von 5:1. Im daneben abgebildeten isotropen Fall (10.1b), sind sämtliche Tensoren des Modells sphärisch und daher als Kugeln abgebildet. Der Betrag sollte dabei nicht verändert werden, die Umrechnung erfolgte nach dem Volume Constraint [WOLTERS et al. 2006]. Der Tumor (10.1c), dessen diffus wucherndes Gewebe

Tabelle 10.1: Verwendete Simulationsparameter und Vergitterungsparameter. Die verwendeten Leitfähigkeiten sind – ebenfalls tabellarisch – auf Seite 52 aufgeführt.

	Wert
Stromdipolstärke	$1 \cdot 10^{-9} \text{ Am}$
Modellmaße	$(0,2 \times 0,126 \times 0,2) \text{ m}$
Schwellwert des CG-Lösers	$\pm 1 \cdot 10^{-9} \text{ V}$
Anzahl Gitterelemente	ca. $5 \cdot 10^6$
Auflösung kleiner Bereiche	0,5
Abschneiden der Netzkurvatur	0,03
Elementvergrößerungsrate	1,1
Netzkurvaturfaktor	1
Maximaler Skalierungsfaktor für Elementgröße	1
Qualitätsoptimierung	Ja
Verfeinerungsmethode	regulär
Maximale Elementgröße (Graue Substanz)	0,0015
Elementvergrößerungsrate (Graue Substanz)	1,3

ebenfalls unorientiert und damit isotrop modelliert wurde, zerstört die „U-Fibres“ weitestgehend. Alle modellierten Dipole zeigen in diesem Fall auf das Tumorgewebe. Auf das in 10.1d dargestellte Ödem (ebenfalls isotrop, aber mit erhöhter Leitfähigkeit) zeigt hingegen nur der Gyrus-Dipol (1). Breitet sich das Ödem weiter aus (10.1e und f) werden sukzessive auch der tangentialer und der Sulcus-Dipol erfasst. Die Ischämie wurde räumlich identisch mit dem Ödem modelliert, jedoch mit verringerter Leitfähigkeit (10.1e und f). Generell muss beachtet werden, wie der Dipol zum pathogenen Zentrum ausgerichtet ist, denn davon hängt der Fluss des elektrischen Feldes durch das betroffene Gewebe maßgeblich ab (vgl. Abbildung 7.4). Die Dipolpositionen sind daher in den Darstellungen der Stromdichteverteilung stets mit hinterlegt.

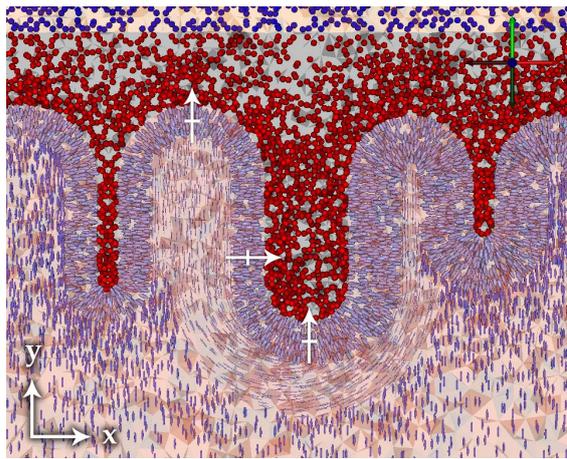
Wie wichtig die Rolle der Anisotropie und die relative Lage des Dipols sind, unterstreicht der Vergleich der Simulationen für isotropes Gewebe mit tumorösem (vgl. Abbildung 10.2). Während bei radialen Dipolen auf einem Gyrus (1) kaum Auswirkungen auf die resultierenden Potentiale an der Oberfläche (10.2a) zu beobachten sind (10.2a, links), fallen die Ergebnisse für tangentialer Quellen (3) und Dipole in einem Sulcus (2) wesentlich differenzierter aus (10.2a, rechts und mitte).

Obwohl die Leitfähigkeit des tumorösen Gewebes mehr als doppelt so hoch wie bei der isotropen weißen Substanz ist, ist die Auswirkung auf die Amplituden bei Sulcus-Quellen (2) nahezu identisch. Das Potentialmaximum hat sich gegenüber dem gesunden, anisotropen Zustand etwa verdoppelt. An der zugehörigen Stromdichteverteilung (10.2b-d) lässt sich der Grund ablesen: Die nicht mehr vorhandenen U-Fibres können die elektrischen Felder weniger gut als im gesunden Zustand ableiten und so werden höhere Spitzenwerte für die Potentiale erzielt. An den Rändern hingegen ist ihr Betrag geringer. Auch im tangentialen Fall (3) ist die wesentliche Änderung dem Wegfall der Anisotropie geschuldet.

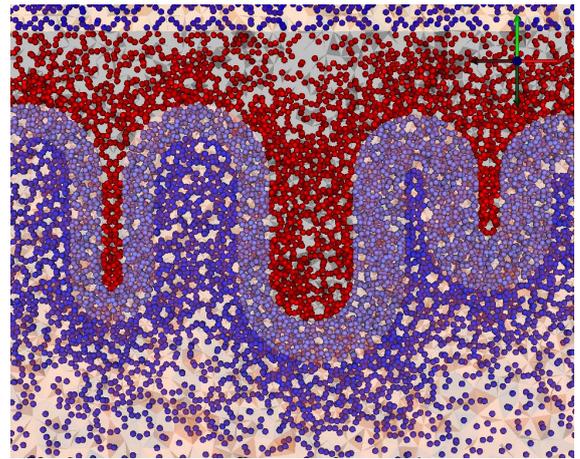
Dass auch bei noch weiterer Erhöhung der Leitfähigkeit (Verdopplung gegenüber dem tumorösen Gewebe) keine gravierenden Auswirkungen auf die Signale radialer Dipole eines Gyrus (1) auftreten, zeigt Abbildung 10.3a für den Fall eines Ödems. Die Ergebnisse radialer Quellen im Sulcus (2) (Abbildung 10.3, mittlere Spalte) sind allerdings differenzierter zu betrachten: Während die radialen Quellen vom Tumor gleich komplett eingeschlossen (Abbildung 10.1c) werden, zeigen die Simulationen für das Ödem, wie sich das Feld ändert, wenn sich die Schädigung ausbreitet (Abbildung 10.1d-f). Erst bei einem Radius von 4 cm zeigt der Dipol nicht mehr am pathogenen Gewebe vorbei – genau dann sieht man auch einen sprunghaften Anstieg. Im tangentialen Fall (3) steigt das Signal sofort an: Selbst bei 1 cm Radius, wenn das Gewebe, in dem sich der Dipol befindet, noch nicht erfasst ist, verdreifacht sich die Signalspitze nahezu. Eine

Ausbreitung bis sehr nah an eine radiale Quelle im Sulcus (2) zeigt hingegen kaum eine Wirkung.

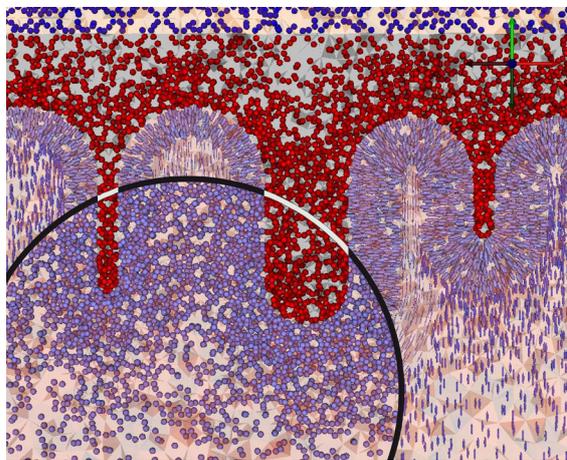
Auch bei einer Ischämie – der Krankheit, die in den Simulationen die größten Auswirkungen von allen simulierten Krankheitsbildern zeigte (vgl. Abbildung 10.4a) – lässt sich kaum ein Einfluss erkennen, wenn der Dipol nicht direkt auf die geschädigte Stelle zeigt (vgl. Abbildung 10.4b gegenüber Abbildung 10.4c). Sobald die Nekrose ihn jedoch umschließt, verzeichnet man einen erheblichen Anstieg, erkennbar am Fall des Dipols im Sulcus (2) ab 4 cm Radius der Ischämie. Generell ähneln die Ergebnisse der Ischämie in allen drei Dipolpositionen denen des Ödems in ihrer Form sehr stark. Der Amplitudenanstieg fällt sogar noch stärker aus, obwohl sich die Leitfähigkeit gegenüber dem gesunden Zustand verringert statt vergrößert. Ein Effekt sticht besonders hervor: Die tief im Sulcus sitzende radiale Quelle (2) weist ein stärkeres Signal auf als die oberflächennahe Quelle auf einem Gyrus (1) (vgl. Abbildung 10.4a, links und mitte). Die Stromdichteverteilung (vgl. Abbildung 10.4c) zeigt, dass sich die Ströme bevorzugt im gut leitenden Hirnwasser ausbreiten. Weil die radiale Quelle auch an den Seiten von CSF umgeben ist, können sich die Ströme dort auch sehr gut zu den Seiten hin ausbreiten. Im Fall der Sulcusquelle schirmt das gering leitende ischämische Gewebe die elektrischen Felder jedoch ab und sie werden – wie in einem Blasrohr – zwischen den Gyri direkt in Richtung der Oberfläche geleitet (vgl. Abbildung 10.4d, links und mitte). Dieser Effekt ist nur bei günstiger Geometrie und den hier sehr niedrig gewählten Leitfähigkeiten in der geschädigten grauen und weißen Substanz zu beobachten.



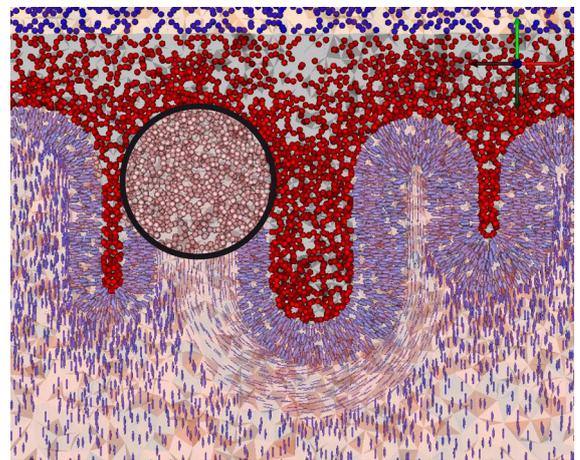
(a) gesundes Gewebe



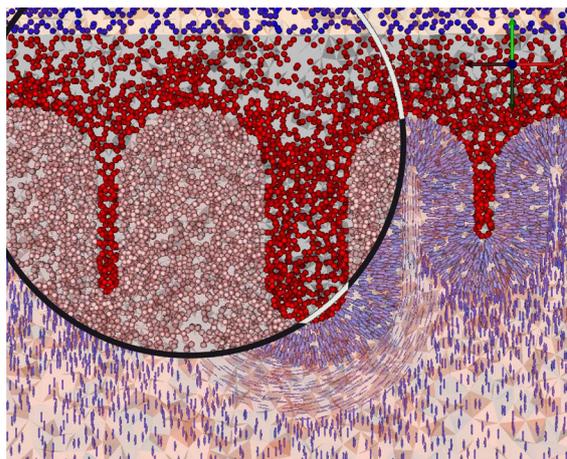
(b) isotropes Gewebe



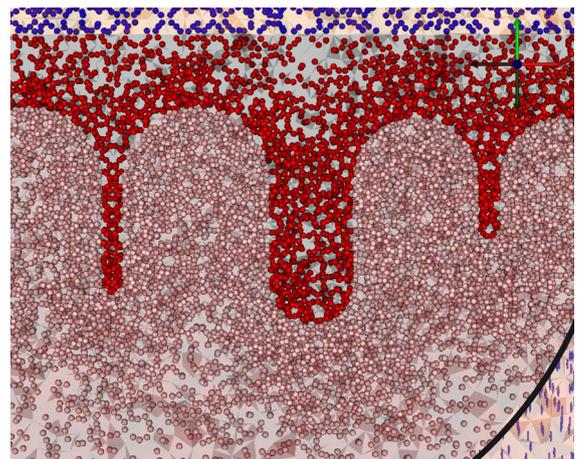
(c) Tumor, Radius 2 cm



(d) Ödem, Radius 1 cm

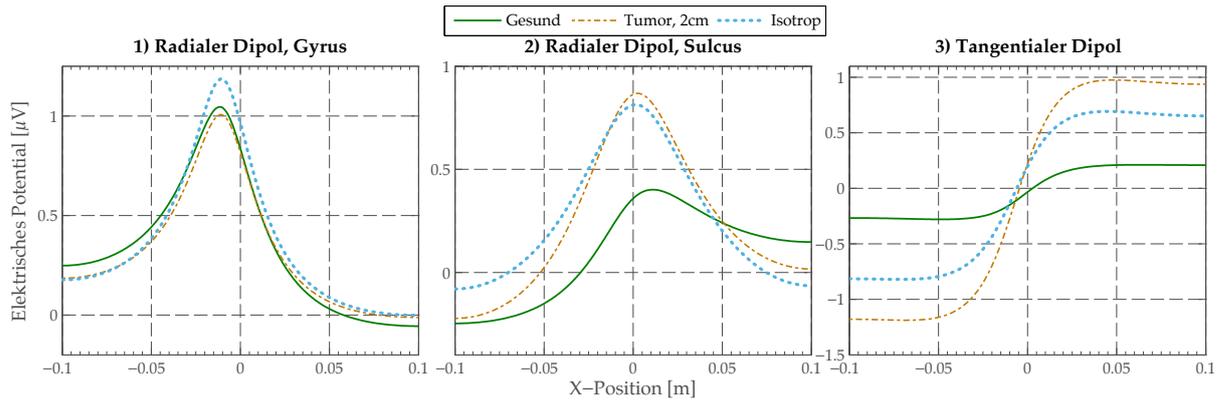


(e) Ischämie oder Ödem, Radius 2 cm

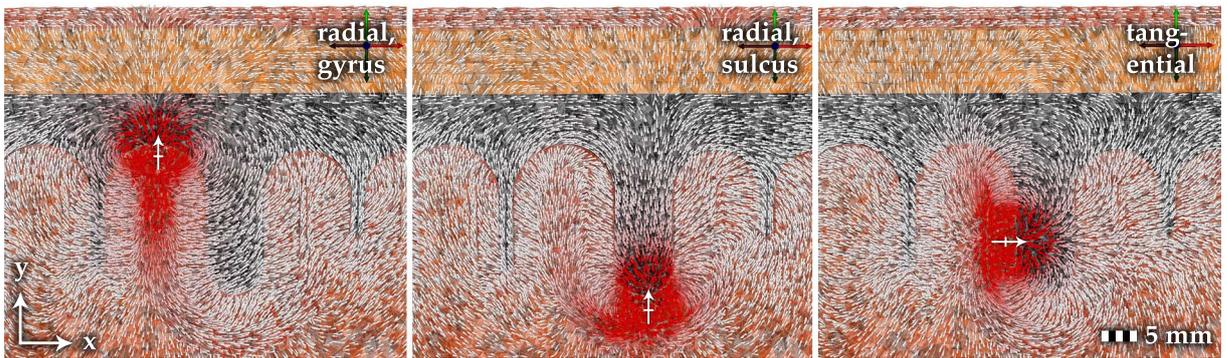


(f) Ischämie oder Ödem, Radius 4 cm

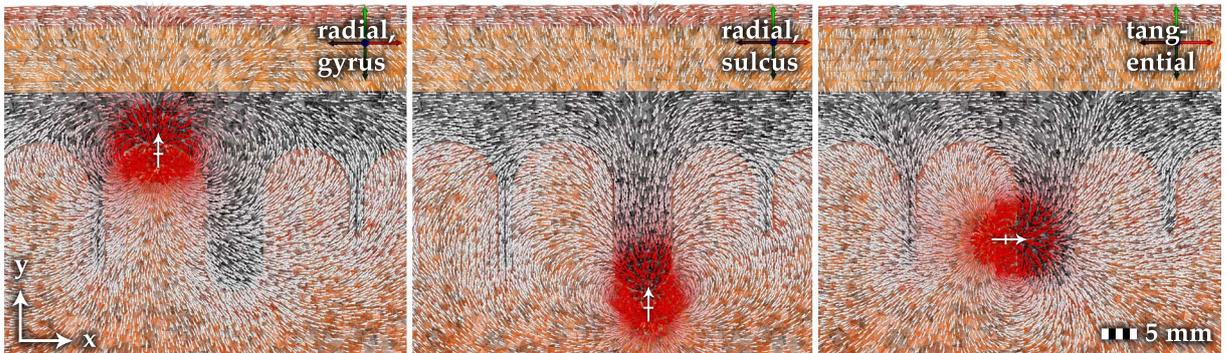
Abbildung 10.1: Leitfähigkeitstensorfelder bei den verschiedenen Gewebezuständen mit eingezeichneten Radien der Krankheiten. Die Krankheiten wirken sich im vorgelegten Modell ausschließlich auf die graue und weiße Substanz aus.



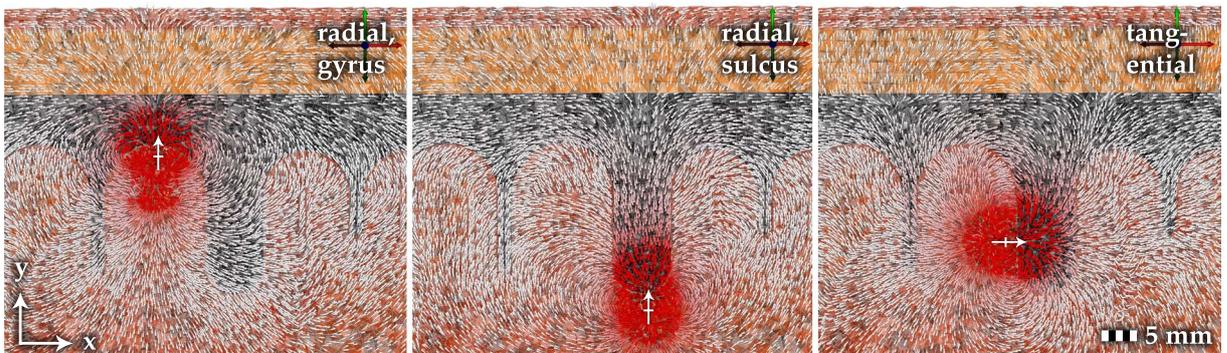
(a) Oberflächenpotentiale im Fall gesunden, isotropen und tumorösen Gewebes



(b) Stromdichteverteilungen in gesundem Gewebe

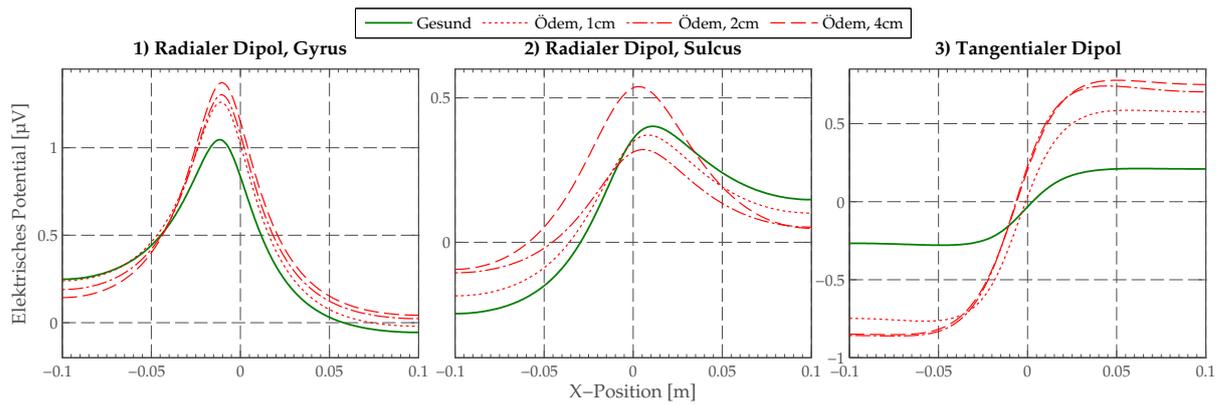


(c) Stromdichteverteilungen in isotropem Gewebe

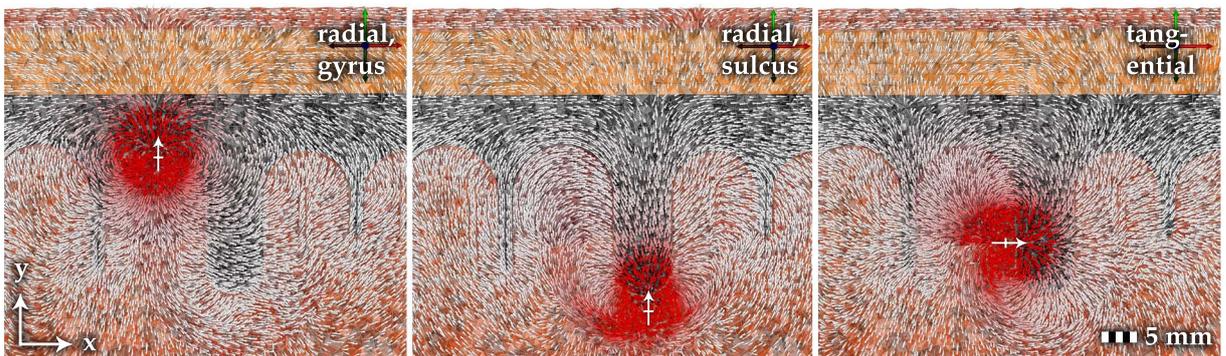


(d) Stromdichteverteilungen um einen Tumor mit 2 cm Radius

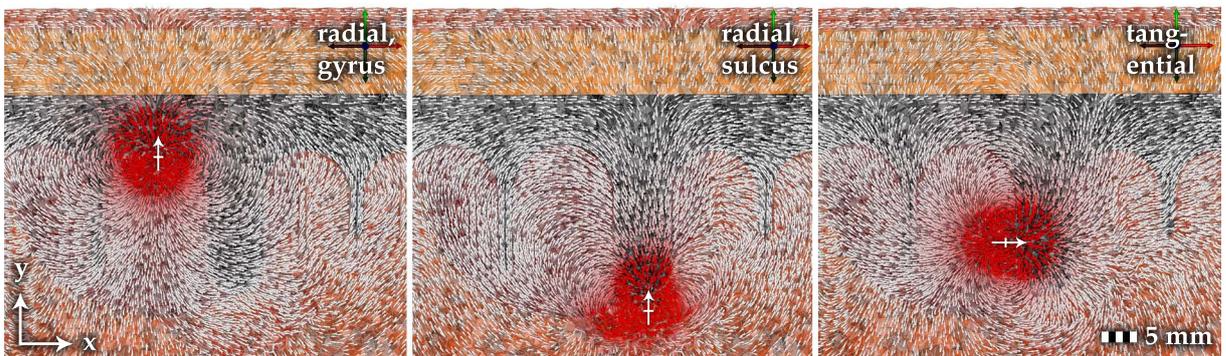
Abbildung 10.2: Simulationsergebnisse für gesundes und tumoröses Gewebe



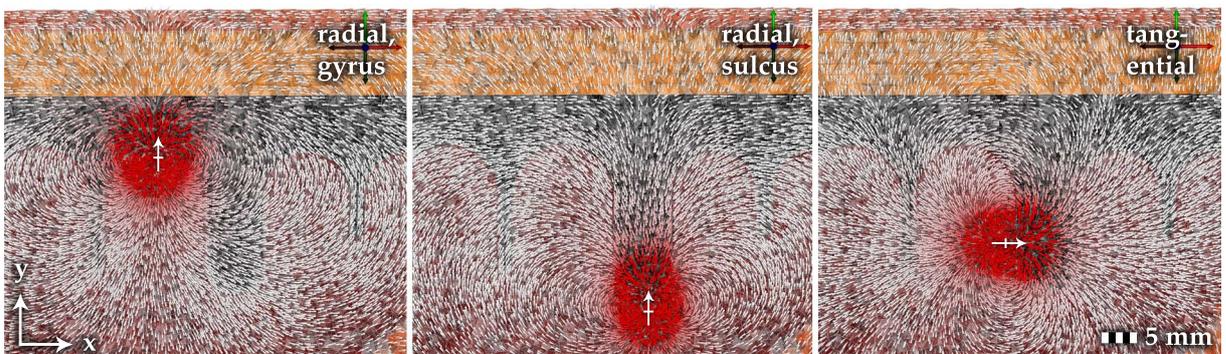
(a) Oberflächenpotentiale im Fall eines vasogenen Ödems (Blutung)



(b) Stromdichteverteilungen um ein vasogenes Ödem (Blutung) mit 1 cm Radius

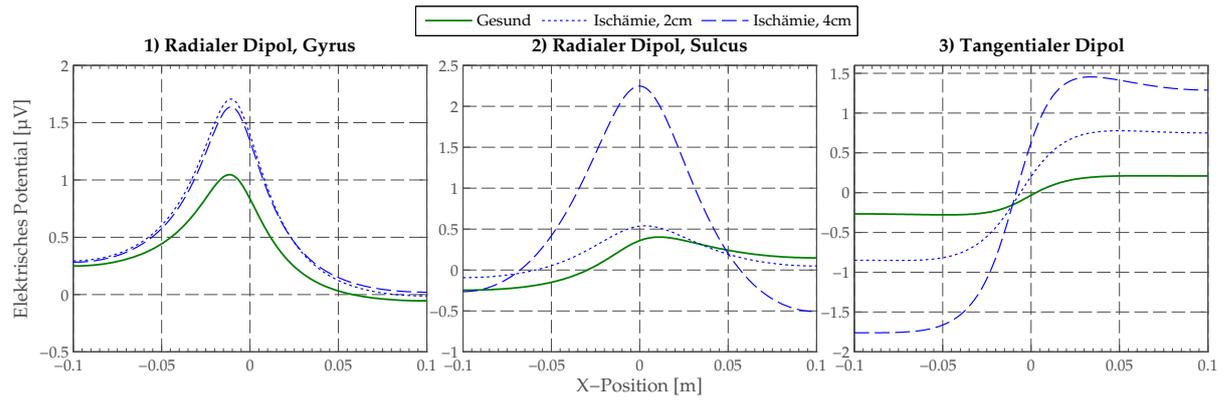


(c) Stromdichteverteilungen um ein vasogenes Ödem (Blutung) mit 2 cm Radius

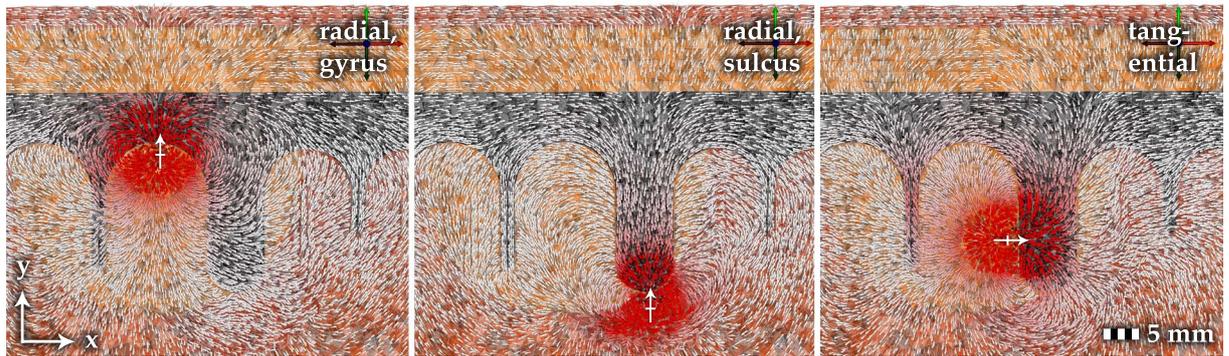


(d) Stromdichteverteilungen um ein vasogenes Ödem (Blutung) mit 4 cm Radius

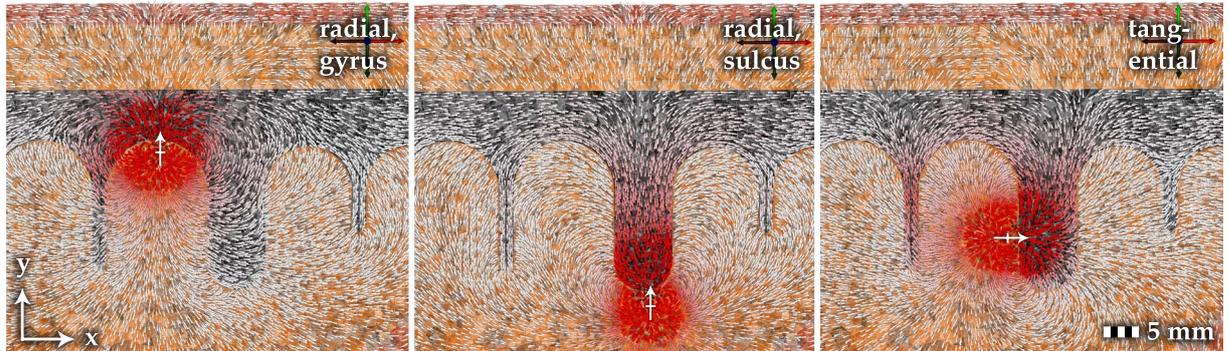
Abbildung 10.3: Simulationsergebnisse für hämorrhagisches Gewebe



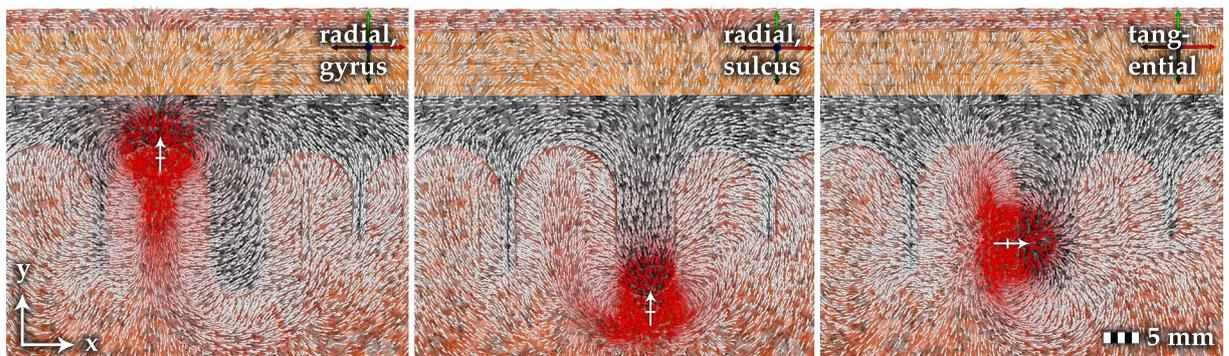
(a) Oberflächenpotentiale im Fall einer Ischämie



(b) Stromdichteverteilungen um ein ischämisches Gebiet mit 2 cm Radius



(c) Stromdichteverteilungen um ein ischämisches mit 4 cm Radius



(d) Zum Vergleich: Stromdichteverteilungen in gesundem Gewebe

Abbildung 10.4: Simulationsergebnisse für ischämisches Gewebe

IV

DISKUSSION UND AUSBLICK

Simulationsinstrumentarium

Zur Durchführung der hier vorgestellten Simulationen wurde ein umfassendes Instrumentarium entwickelt, welches mehrere, zum Teil bereits bestehende, spezialisierte Softwarekomponenten mit im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelten Komponenten verknüpft. Damit existiert nun ein durchgängiger Arbeitsfluss für die Evaluierung elektrischer Potential- und Stromdichteverteilungen in selbst erstellbaren Volumenleitermodellen. Im Zuge der Entwicklung des Arbeitsablaufs zur Modellerstellung wurden auch Lücken in den zugehörigen Dokumentationen der einzelnen Komponenten geschlossen. Um die Anwendung des Modells zu erleichtern, werden im Anhang A einige Schlüsselstellen der Umsetzung als Quelltext vorgestellt.

Wie im Kapitel 8 dargelegt, greift die vorliegende Arbeit zur Lösung der partiellen Differentialgleichung (Poissongleichung) im Volumenleitermodell auf die Finite-Elemente-Methode zurück. Diese erfordert es, den Modellraum zu diskretisieren. Zur rechnerischen Umsetzung des Vergitterungsprozesses benutzt das hier vorgestellte Instrumentarium die kommerzielle Software Comsol Multiphysics (Version 3.5). Diese ist wegen der zahlreichen Importfunktionen für 3D-Daten in anderen Dateiformaten äußerst flexibel hinsichtlich der Implementierung vorhandener Modelle. Die variablen Einstellungsmöglichkeiten bei der Vergitterung ermöglichen eine optimale Anpassung an die vorgegebene Geometrie. Diese proprietäre Softwarelösung bietet außerdem den Vorteil einer nahtlosen Anbindung an das unter Wissenschaftlern stark verbreitete Mathematikprogramm MATLAB.

Neben den Lizenzkosten hat diese proprietäre Softwarelösung den Nachteil, dass man auf nicht quelloffene Algorithmen vertrauen muss. Die Resultate dieser „Black Box“ sind in diesem Fall jedoch hinsichtlich ihrer Korrektheit überprüfbar. Außerdem verfügt COMSOL nicht über die nötigen Funktionen, um reale, mit MRT oder CT akquirierte 3D-Datensätze zu vergittern. COMSOL muss deshalb mit der Software *Simpleware* (<http://www.simpleware.com/>) kombiniert werden. Simpleware erstellt wahlweise CAD-Modelle für COMSOL oder vergittert diese gleich selbst. Simpleware ist separat zu lizenzieren und gehört aufgrund seines noch relativ geringen Verbreitungsgrades nicht zur Standardausstattung universitärer Einrichtungen. Daher sei an dieser Stelle auf das für nichtkommerzielle Zwecke kostenlose TetGen [Si 2007] verwiesen, welches sich auf dem Gebiet der FEM-Simulationen realer Datensätze in den letzten Monaten zunehmend etabliert hat, nicht zuletzt, weil es quelloffen ist.

Die Zuweisung der Leitfähigkeitstensoren erfolgte mit MATLAB. Dabei ist es zwingend

erforderlich, dass sich die Tensoren als Funktion des Ortes darstellen lassen. Hier ist auf die grundsätzliche Schwierigkeit hinzuweisen, dass nicht alle Geometrien analytisch erfassbar sind und selbst wenn man sie analytisch erfassen kann, muss eine Lösung erst einmal gefunden werden. Da es im hier vorgestellten Modell gerade das Ziel war, ein geometrisch schnell zu überschauendes Modell zu konstruieren, war dieses auch vergleichsweise leicht analytisch zu beschreiben. Mit zunehmender Komplexität benötigt man jedoch andere Vorgehensweisen: Für die komplexe Geometrie einer realistisch gewölbten Kortexschicht, deren Tensoren orthogonal auf der Oberfläche stehen, könnte man die Grenzflächen automatisch erkennen und die Tensoren entweder an der Flächennormalen oder längs der Strecke zum nächsten gegenüberliegenden Nachbarn orientieren. Bei realen Datensätzen sollte nach Möglichkeit nicht nur die Morphologie, sondern auch die mikrostrukturelle Ausrichtung des Gewebes entnommen werden, um an dieser die Tensoren zu orientieren. Im Idealfall akquiriert man aus den Schnittbilddaten auch die elektrische Leitfähigkeit. Die hierzu entwickelten Verfahren befinden sich allerdings noch in einem sehr frühen Versuchsstadium [TUCH et al. 2001] und konnten noch nicht zufriedenstellend validiert werden [AKHTARI et al. 2006].

Die Aufstellung und Lösung der Systemgleichung erfolgte ebenso wie die Nachbereitung mit dem Open-Source-Softwarepaket SCIRun [SCIRUN 2009]. Darin sorgt die gute Koordinierbarkeit der einzelnen Arbeitsschritte für eine hohe Produktivität und für die Visualisierung der Ergebnisse stehen bereits zahlreiche integrierte mächtige Werkzeuge zur Verfügung. Da die SCIRun-Umgebung sehr auf die Anwendung bioelektrischer Problemstellungen spezialisiert ist, bemühen sich die Entwickler um Berücksichtigung aktueller Forschungstendenzen auf diesem Gebiet: Stromdichteverteilungen und Einflussmatrizen (engl. „lead field matrix“) können beispielsweise bereits intern berechnet werden. Über Schnittstellen können auch externe Programme eingebunden werden. SCIRun eignet sich insbesondere für die Berechnung einfacher Vorwärtslösungen, findet seine Grenzen allerdings sehr deutlich bei inversen Problemen. Hier sollte man auf Alternativen wie NeuroFEM [WOLTERS und ANWANDER 2003-2007] zurückgreifen. Nicht umsonst ist die Schnittstelle zu diesem Programm in das Softwarepaket integriert.

Eine Schwachstelle der vorgestellten Methodik ist die fehlende Möglichkeit der automatischen Rückkopplung vom Löser auf den Vergitterer. Idealerweise sollte man der Lösung die kritischen Stellen hoher Feldgradienten entnehmen und diese selektiv feiner vergittern können. Das Fehlen dieser automatischen Rückkopplung hat negative Konsequenzen insbesondere für die Lokalisierung unbekannter Quellen (inverse Rechnung). Da dies allerdings nicht Bestandteil der vorliegenden Arbeit war, wurden mögliche Lösungswege nicht verfolgt. Hohe Feldgradienten treten sowohl um die Quellen als

auch dort auf, wo sich die Leitfähigkeit sprunghaft ändert. Diese Orte sind bei der Vorwärtsrechnung bekannt und wurden daher sehr fein aufgelöst, um den numerischen Fehler zu minimieren. Für die Entwicklung einer vollintegrierten Lösungsumgebung mit Rückkopplung ist erneut TetGen in Betracht zu ziehen, da es problemlos in eigene Programme mit eingebunden werden kann. Soll die Berechnung beschleunigt werden – etwa, weil man sie mit veränderlichen Parametern wiederholt durchführen möchte – oder sollen größere Modelle betrachtet werden, so ist eine adaptive Gitteroptimierung unabdingbar. Bei der einmaligen Vorwärtsrechnung in einem Ausschnitt des Kopfes, wie im Fall der vorliegenden Arbeit, musste beim Vergittern jedoch noch nicht die Auflösung bis zur Kapazitätsgrenze des Computersystems ausgereizt werden. Stattdessen wurde die Auflösung in größeren Schritten sukzessive erhöht (140 000 bis 8,4 Millionen Elemente) und aus dem Ergebnis abgeleitet, wann man bereits deutlich über der nötigen Schwelle und damit stets nahe dem Konvergenzwert lag (vgl. Abbildung 9.4). Ab Erreichen einer Mindestauflösung (in diesem Modell resultierend aus circa 1,8 Millionen Elementen, bzw. durchschnittlich fünf Elementen grauer Substanz, die man mindestens schrittweise passieren muss, um vom Gebiet der weißen Substanz in das Gebiet des Liquors zu kommen) beträgt die Abweichung der Oberflächenpotentiale an den Spitzen weniger als 5 % und liegt damit wesentlich unter den beobachteten Effekten durch die Gewebeveränderungen (vgl. Abschnitt 9.6 über die Ergebnisse bei unterschiedlichen Netzauflösungen).

Einordnung der biologischen Annahmen und Grenzen des Modells

Im Volumenleiterproblem sind drei Gruppen von Annahmen frei wählbar. Sie sollten bereits beim Vorgang der Vergitterung berücksichtigt werden:

- a) Geometrische Form des Modells
- b) Leitfähigkeitsverteilung $\underline{\sigma}(\vec{r})$
- c) Quellenkonfiguration $C(\vec{r})$ bzw. $\rho(\vec{r})$

Darauf soll nachfolgend im Einzelnen eingegangen werden.

a) Geometrische Form des Modells

Einer der Ansätze der Arbeit besteht darin, die komplexen Morphologien realer biologischer Strukturen soweit zu abstrahieren, dass die Simulationsergebnisse zu eindeutigen

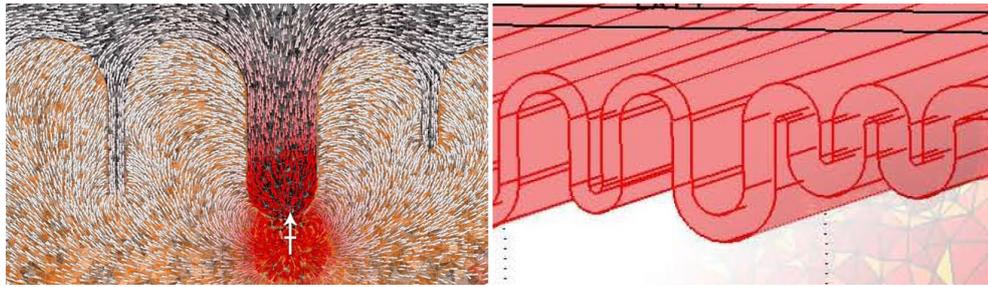


Abbildung 10.5: Die „blasrohrartige“ Wirkung auf Sulcusquellen (linker Teil, vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 10.4c), wenn die Leitfähigkeit von grauer und weißer Substanz sehr niedrig ist, wirkt in diesem Modell nur in zwei Dimensionen. Das Modell wurde aus einem zweidimensionalen Querschnitt extrudiert und hat daher die Form eines Wellblechs (rechter Teil, vergrößerter Ausschnitt aus Abbildung 8.2).

Aussagen führen. Die Herausforderung liegt nun darin, die Vereinfachung nur soweit zu vollziehen, dass Rückschlüsse von den Ergebnissen am synthetischen Modell auf die realen Strukturen noch gerechtfertigt sind. Die in der vorliegenden Arbeit gewählte Lösung für diese Herausforderung basiert auf der Konstruktion eines synthetischen Modells mit Hilfe von geometrischen Grundelementen, die sich den realen Strukturen aus einem Querschnitt durch eine reale MRT-Aufnahme eines menschlichen Gehirns anschmiegen (vgl. Abbildung 7.1 und Abbildung 7.4). Senkrecht dazu wird dieser zweidimensionale Querschnitt extrudiert (vgl. Abbildung 8.2). Dadurch gelingt es, das dreidimensionale Problem zweidimensional auszuwerten. Das dazu entwickelte Instrumentarium erfüllt zwar alle Voraussetzungen für eine dreidimensionale Betrachtung, doch daraus hätten keine weiteren Informationen gewonnen werden können. Man hätte lediglich die Überlagerung der Effekte aus einer weiteren Raumrichtung beobachtet.

Die Form und Größenordnung der Strukturen des Gehirns sind in koronaren (frontalen) Schnitten vergleichbar bis identisch mit denen eines sagittalen Schnitts. Dies wurde im Vorfeld der Modellierung anhand von MR-Aufnahmen bestätigt. Das Modell beschreibt daher sowohl den koronaren als auch den sagittalen Fall. Abweichungen gegenüber einer dreidimensionalen Betrachtungsweise sind vor allem bei den Magnituden zu erwarten. Exemplarisch am Beispiel einer Ischämie (Radius 4 cm) in der zweiten Dipolkonfiguration erkennt man, dass die „blasrohrartige“ Funktion des Sulcus nur zweidimensional auftritt. Hätte man statt der zweidimensionalen Form („Wellblech“) die dreidimensionale Form („Reagenzglas“), wäre der Shunting-Effekt verstärkt, die Amplitude entsprechend höher (vgl. Abbildung 10.5). Die ermittelten Graphen sind daher – auch auf Grund der Unsicherheit bei den Leitfähigkeiten und vor allem der Quellenstärke (siehe unten) – vielmehr als Darstellung von Trends zu verstehen.

b) Leitfähigkeitsverteilung $\sigma(\vec{r})$

Lage und Ausmaße der modellierten Krankheiten orientieren sich an realen, klinischen Beobachtungen [DEREX und NIGHOGHOSSIAN 2008, CHA 2006, LOVBLAD et al. 1998, BAIRD et al. 1997]. Auch sämtliche eingesetzten Werte der elektrischen Leitfähigkeit des gesunden Gewebes und des Tumors basieren auf aktuellen Literaturwerten [HAEMMERICH et al. 2009, DE LUCIA et al. 2007, WOLTERS et al. 2006, LAI et al. 2005, GUTIÉRREZ et al. 2004, HAUSEISEN et al. 2002, AKHTARI et al. 2002]. Die Werte im Fall der Ischämie und der Blutung fußen auf Plausibilitätsbetrachtungen in Anlehnung an das Verhalten der Diffusion, welches in diffusionsgewichteten MR-Aufnahmen beobachtet wird [BAIRD und WARACH 1998, WARACH et al. 1995]. Im Fall eines Ödems ist zu vermuten, dass die Leitfähigkeit einer Zeitabhängigkeit unterliegt, jedoch existieren keine Werte, die den Verlauf ab Beginn eines Infarkts dokumentieren. Zu prüfen wäre beispielsweise, ob die Leitfähigkeit, die bei bluthaltigem Serum ansteigt, wieder abfällt, sobald Nekrose eintritt. Dass jedoch zu Beginn ein Anstieg zu verzeichnen ist, scheint unstrittig. Diesen Anstieg muss man ausnutzen, wenn man ischämische von hämorrhagischen Infarkten differenzieren möchte. Die Simulationen zeigen Ischämie und Ödem aus diesem Grund in einem Moment, in dem sich die Leitfähigkeiten beider stark unterscheiden. Eine hohe Übereinstimmung der eingesetzten Werte mit realen Leitfähigkeiten ist bei den Simulationen nicht zwingend erforderlich. Wichtig ist, dass das Vorzeichen einer Änderung für den jeweiligen Krankheitsfall stimmt, wobei eine Übertreibung sogar von Nutzen sein kann, um Tendenzen des Einflusses überhaupt erst zu erkennen. Eine exakte Quantifizierung des Einflusses der Pathologien auf das Oberflächenpotential und die Stromdichteverteilung kann allerdings mit diesem Modell nicht erreicht werden.

c) Quellenkonfiguration $C(\vec{r})$ bzw. $\rho(\vec{r})$

Neben der Frage der Leitfähigkeit beschäftigen sich neuere Untersuchungen auch mit dem Einfluss der Modellierung des Dipols auf das resultierende Signal [LEW et al. 2009]. Dabei wird untersucht, wie man das singuläre elektrische Potential idealer Dipole am besten auf ein diskretes Gitter mit endlichen Werten abbildet. Die derzeit besten Ergebnisse werden mit dem „Blurred Dipole“ erzielt, der sich auf mehrere benachbarte Elemente ausdehnt. Vor allem bei niedrigen Auflösungen ist die Dipolmodellierung schwierig, wie auch in dieser Arbeit gezeigt werden konnte (vgl. Abbildung 9.4). Da im vorliegenden Modell nur in einem Ausschnitt des Kopfes simuliert wurde, war eine vergleichsweise hohe Auflösung möglich. Die Auswirkung der Verwendung eines einfachen Dipolansatzes (konstante Potentiale an den Knoten im Umfeld um den Dipol)

ist dann geringer und der Berechnungsfehler hat eine Größenordnung weit unter den beobachteten Signalen. Die Stärke des Dipols war in der vorliegenden Arbeit nicht von Relevanz. Die Berechnungen auf Basis der klassischen Elektrodynamik verhalten sich linear und daher können die hier getroffenen relativen Aussagen auf jede beliebige Signalstärke übertragen werden. Es empfiehlt sich trotzdem in den Simulationen einen Betrag anzusetzen, der biologischen Realitäten entspricht. Die Dipolstärke hängt davon ab, wie viele aktive Neuronen sich zu einem Zeitpunkt konstruktiv überlagern. In der Literatur findet man dazu verschiedene Annahmen, die überwiegend von 1 nAm [LEW et al. 2009, WOLTERS et al. 2007a, WOLTERS et al. 2007c] bis 170 nAm [RULLMANN et al. 2009] reichen und zahlreiche Werte dazwischen annehmen [BLEDOWSKI et al. 2006, WOLTERS et al. 2006, HOECHSTETTER et al. 2004, WOLTERS 2002]. In der Arbeit wurde durchgehend mit einem Wert von 1 nAm gerechnet.

Man könnte die Zahl der dargestellten Quellenkonfigurationen weiter erhöhen, in dem man eine einzelne Quelle die komplette Kortexoberfläche abrastern lässt. Dabei kann jedoch nicht zwingend von neuen Erkenntnissen zum Einfluss der Gewebeveränderungen ausgegangen werden, denn die ausgewählten Dipole stellen bewusst die vermutlichen Extremfälle dar.

Interpretation der Simulationsergebnisse und Vergleich mit Beobachtungen aus realen Studien

Alle dargestellten Pathologien haben eine Störung der Gewebeanisotropie gemein, die sich über die Bildgebung der Wasserdiffusion nachweisen und quantifizieren lässt [CHA 2006, JELLISON et al. 2004, LE BIHAN et al. 2001b, SHIMONY et al. 1999, VANGELDEREN et al. 1994]. Es gibt jedoch keine etablierten und genauen Messwerte, wie sich die Anisotropie der elektrischen Leitfähigkeit in diesen Fällen ändert. Wegen der generell hohen Messabweichung bei der Bestimmung realer Leitfähigkeiten hätten die angesetzten, etwaig noch leicht vorhandenen Anisotropien nur scheinbar dargestellt werden können [AKHTARI et al. 2006]. Vor allem auch um die Effekte durch die unterschiedlichen Beträge der Leitfähigkeit von den Auswirkungen der Anisotropie zu differenzieren, wurde an Stelle einer bloßen Minderung der Anisotropie ein vollständiger Wegfall, also eine ideale Isotropie, angesetzt. Vor der Evaluierung der einzelnen Pathologien wurde überprüft, wie sich das Signal beim einfachen Übergang vom anisotropen zum isotropen Fall ändert, ohne dass die Beträge der Leitfähigkeit krankheitsbedingt verändert werden. Die Umrechnung erfolgte nach dem Modell des „Volume-Constraint“ [WOLTERS et al. 2006].

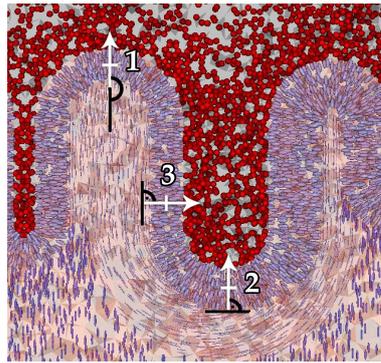


Abbildung 10.6: Orientierung der Dipole relativ zu den „U-Fibres“ in gesundem Gewebe).

Anisotrope und isotrope Modellierung im Vergleich

Der Einfluss der Anisotropie und deren Wegfall wurde in den letzten Jahren sowohl an einfachen als auch an realistischen Modellen untersucht [HALLEZ et al. 2008, COOK und KOLES 2008, GÜLLMAR et al. 2006, WOLTERS et al. 2006, HALLEZ et al. 2005, CHAUVEAU et al. 2003, HAEISEN et al. 2002, WOLTERS 2002]. Die bisher vorliegenden Ergebnisse werden von den Ergebnissen dieser Arbeit bestätigt: Im isotropen Fall sind die Extrema der Potentiale stärker und fokussierter, mitunter auch örtlich leicht verschoben (vgl. Abbildung 10.2a). Beim radialen Sulcusdipol (Dipolkonfiguration 2) ist der Scheitelpunkt in allen Fällen etwa 1 cm gegenüber dem gesunden Zustand verschoben. Die Auswirkung auf tangentiale Quellen (Dipolkonfiguration 3) ist größer als auf radiale (Dipolkonfigurationen 1 und 2). Die hier gezeigten Kurven zeigen auf, dass radiale Quellen eines Sulcus (Dipolkonfiguration 2) um ein Vielfaches sensibler auf Anisotropieänderungen reagieren als solche eines Gyrus (Dipolkonfiguration 1). Die den Potentialverteilungen zu Grunde liegende Konfiguration aus Quelle und Leitfähigkeitsverteilung unterscheidet sich in zwei wesentlichen Hinsichten:

- i) Die relative Lage der stark ausgerichteten „U-Fibres“ zu den Dipolen ist genau um 90° gedreht (vgl. Abbildung 10.6). Wegen der starken Anisotropie der Leitfähigkeit breiten sich die Potentiale bevorzugt längs der Fasern aus (vgl. Abbildung 10.2a). Dadurch werden die erzeugten Potentiale innerhalb der weißen Substanz entweder radial (Gyrus) oder tangential (Sulcus) zur Kopfoberfläche gestreut (vgl. Abbildung 9.2c und d).

Dieser Effekt hängt ausschließlich vom Grad der Anisotropie der „U-Fibres“ in der weißen Substanz ab.

- ii) Während sich das zur Kopfoberfläche hin ausbreitende Feld des Gyrusdipols

(1) im homogenen und gut leitenden Medium der cerebrospinalen Flüssigkeit störungsfrei verbreitern kann, wirken auf den Sulcusdipol (2) die beiden angrenzenden Gyri wie ein „Blasrohr“, durch welches das Potential bis nah an die Oberfläche geleitet wird (vgl. Abbildung 10.4 und den vergrößerten Ausschnitt daraus in Abbildung 10.5). Eine ähnliche Situation wird in der Literatur mit dem „Shunting-Effekt“ beschrieben: Der Strom zwischen zwei Punkten auf der Kopfoberfläche erfolgt nicht entlang ihrer direkten Verbindungsgeraden, sondern wegen der niedrigen Leitfähigkeit des Schädelknochens durch die Hautschicht auf der Oberfläche [RUSH und DRISCOLL 1968]. Der Leitfähigkeitsunterschied zwischen Haut und Kompakta ($(0,33 \text{ S/m}) : (0,010 \text{ S/m} \approx 30)$) ist zwar größer als der zwischen Liquor und grauer Substanz (orthogonal, $(1,79 \text{ S/m}) : (0,57 \text{ S/m} \approx 3)$), jedoch folgen direkt auf die Kortexschicht die U-Fibres, mit einer Leitfähigkeit von nur $0,065 \text{ S/m}$ senkrecht zur Oberfläche.

Die Stärke des „Shunting-Effekts“ hängt vom Verhältnis der Leitfähigkeiten der aneinander angrenzenden Gebiete ab. In diesem Fall betrifft das die Leitfähigkeit der cerebrospinalen Flüssigkeit und die Leitfähigkeit des Kortex, orthogonal zu seiner Oberfläche (vgl. Abbildung 10.2b und c, Dipolkonfiguration 2).

Da sich die untersuchten Krankheiten (Tumor, Ödem, Ischämie) sowohl auf die Anisotropie als auch auf den Betrag der Leitfähigkeit auswirken, wurden Szenarien konstruiert, die einen der beiden Effekte vom anderen separieren. In Abbildung 10.1e und f wird gezeigt, wie dies realisiert wurde: Zuerst wurden die U-Fibres unter der Sulcusquelle (2) unversehrt gelassen, während beide benachbarten Gyri manipuliert wurden. Erst danach wurde das maligne Gebiet auch bis unter die Quelle ausgebreitet. Dabei ergaben sich Unterschiede und Gemeinsamkeiten hinsichtlich der am Modell untersuchten zentralen Größen – Potential- und Stromdichteverteilung – die im folgenden dargelegt werden.

Tumor

Die Auswirkungen eines Tumors auf die Feldverteilungen ähneln den Auswirkungen des isotropen Falls erheblich (vgl. Abbildung 10.2). Dabei haben Tumor und graue Substanz (isotrop) auch fast eine identische Leitfähigkeit. Vom isotropen Modell unterscheidet sich das Tumormodell daher lediglich durch eine etwa verdoppelte Leitfähigkeit in der betroffenen weißen Substanz. Diese hat so gut wie keine Auswirkung auf radiale Sulcusdipole (2). Weil im verwendeten Modell unter dem Gyruddipol (1) noch ein Stück unversehrter Fasern liegt (vgl. Abbildung 10.1c), fällt die Kurve hier niedriger aus, als

im isotropen Fall und liegt sogar noch unter dem gesunden (vgl. Abbildung 10.2a), was mit erhöhter Leitfähigkeit in der grauen Substanz in Kopfrichtung erklärt werden kann.

Die Stromdichteverteilung weist eine erhebliche Änderung im Bereich der U-Fibres gegenüber dem gesunden Modell auf (vgl. Abbildung 10.2b gegenüber d). Eine Dominanz durch einen der beiden oben genannten Effekte kann man daran jedoch noch nicht nachweisen, denn die longitudinale und hier zur Oberfläche senkrechte Leitfähigkeit der gesunden grauen Substanz ist doppelt so groß wie die isotrope Leitfähigkeit des Tumors und damit auch verantwortlich für einen geringeren Shunting-Effekt. Zur weiteren Differenzierung muss der Fall des simulierten Ödems betrachtet werden.

Beim tangentialen Dipol führt die bessere Leitfähigkeit, vor allem in der weißen Substanz, zu einem stärkeren Oberflächensignal. Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Beobachtungen [RUDY et al. 1979].

Bei der Modellierung unberücksichtigt blieb der Vorgang der Massenverschiebung raumfordernder Tumoren. Dabei erzeugt der wuchernde Kern um sich herum eine komprimierte Gewebeschicht [WURZINGER 2006]. Da keine Leitfähigkeitsmessungen an dieser Schicht bekannt sind und unklar ist, wie sehr die Anisotropie dadurch berührt wird, konnte dieser Faktor leider nicht berücksichtigt werden. Insofern können an dieser Stelle nur Vermutungen formuliert werden. So ist bei abgekapselten Tumoren denkbar, dass die Nervenfasern stark komprimiert entlang der Tumoroberfläche verlaufen – die Leitfähigkeitsanisotropie könnte hier sogar noch steigen. Hingegen wuchern bei bestimmten Glioblastomen die Gliazellen sehr diffus und infiltrieren gleichmäßig das Gewebe – dabei kommt es zur Schädigung der Nervenfasern bei schwindender Anisotropie. Dieser Fall wird vom hier vorgestellten Modell sehr gut erfasst.

Ödem

Das Ödem hat eine isotrope Leitfähigkeit von $0,667 S/m$ und damit einen vergleichbaren Wert mit den longitudinalen Werten der U-Fibres ($0,65 S/m$). Außerdem liegt sie leicht über der grauen Substanz ($0,57 S/m$). Bei kleiner Ausdehnung des Ödems in unserem Modell werden die Fasern unter dem Sulcusdipol nicht beeinflusst, dafür jedoch die graue Substanz der benachbarten Gyri (vgl. Abbildung 10.1e). Mit dieser Konstellation konnte der Einfluss des Shunting-Effekts separiert werden. Weil er wegen der leicht erhöhten longitudinalen Kortextleitfähigkeit geringer ausfällt, fallen die Kurven auf einen niedrigeren Wert als im gesunden Zustand (vgl. Abbildung 10.3). Wenn sich

das Ödem weiter bis auf einen Radius von 4 cm und damit bis unter den Sulcusdipol ausdehnt, steigt das Signal hingegen an.

Ein Anstieg deckt sich mit der Beobachtung jüngerer Tierstudien [TÉTRAULT et al. 2008], für welche damit eine Erklärung geliefert wird.

Ischämie

Im Fall der Ischämie kommt es im Gegensatz zum Tumor oder einer Blutung zu einem starken Abfall der Leitfähigkeit. Der Shunting-Effekt ist folglich gegenüber dem gesunden Gewebe verstärkt und tatsächlich kann ein leichter Anstieg für Sulcusdipole (2) verzeichnet werden (vgl. Abbildung 10.4). Er steht jedoch in keiner Relation zur Auswirkung durch den Wegfall der Anisotropie in den U-Fibres. Weil die sehr niedrige Leitfähigkeit das Feld zum Kopfinneren regelrecht abschirmt (vgl. Abbildung 10.1f), kann ein rapider Anstieg an der Oberfläche verzeichnet werden. Auf Gyrusquellen, die direkt über dem Zentrum liegen, trifft dies sofort – auch im Fall einer kleinen Ischämie – zu.

Die Ergebnisse stehen in jeder Hinsicht im Widerspruch zu den Ergebnissen von Studien am realen Objekt [DE CRESPIGNY et al. 1999], die einen Abfall des Signals an der Oberfläche beobachten. Das ist nicht unerwartet, denn die hier getätigten Simulationen können nur den Einfluss veränderter Leitfähigkeiten erfassen. Zusätzlich müsste aber beispielsweise auch die neuronale Aktivität mit eingerechnet werden, denn es ist zwingend davon auszugehen, dass die neuronale Aktivität im ischämischen Gewebe stark vermindert ist. Hingegen hätte eine – auch mangels Kenntnis willkürliche – Änderung des Dipols keinen Nutzen für die Auswertung gebracht und etwa die Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht verbessert. Vielmehr zeigt das Modell, dass die Dipolstärke gesondert untersucht werden muss. Auch dies war nicht Bestandteil dieser Arbeit. Auf eine entsprechende Untersuchung ist insofern verzichtet worden. Ein weiterer Grund für den Amplitudenunterschied kann die geometrische Anordnung des Dipols zur Ischämie sein. Wie erwähnt, schirmt das ischämische Gewebe das Feld nach unten hin ab und verstärkt dadurch das Oberflächenpotential. Im Realfall kann bei komplexer gewundenen Hirnstrukturen die Quelle auch unter dem ischämischen Gebiet sein. Damit würde sie nach außen abgeschirmt werden. Bei der diagnostischen Nutzung des hier vorgelegten Modells ist dies in jedem Fall zu berücksichtigen.

Schlussfolgerungen

Der Einfluss der Anisotropie, vor allem bei tangentialen Quellen, wurde mit der vorliegenden Arbeit ein weiteres Mal bestätigt. Auch konnte gezeigt werden, dass pathologische Gewebeveränderung bei Vorwärts- und Rückwärtsberechnungen unbedingt berücksichtigt werden müssen, da sie einen erheblichen Einfluss sowohl auf tangentielle Quellen als auch auf radiale Quellen in den Sulci haben. Der Einfluss wächst mit dem Fluss des elektrischen Feldes durch das veränderte Gewebe und hängt damit stark davon ab, wie der Dipol zum betroffenen Gebiet ausgerichtet ist. Durch ischämisches Gewebe kann auch das Signal einer radialen Gyrusquelle stark erhöht sein – im vorliegenden Modell um ca. 75 %. Beim Ödem hingegen steigt das Signal nur um etwa 25 % an. Das ist nicht hinreichend groß gegenüber einer hinzukommenden Messabweichung bei der Detektion. Auch die numerische Abweichung bei der Simulation fällt hier bereits ins Gewicht. Bei einem Tumor unter einer radialen Gyrusquelle konnte keine nennenswerte Veränderung beobachtet werden, wohl aber Quellen in einem Sulcus, bei denen das Signal um etwa 100 % erhöht war. Erhöhte Signale führen in der Praxis häufig dazu, dass Quellen bei der Lokalisierung zu nah an der Oberfläche angesetzt werden. Besonders fatal ist dies im Fall verminderter Leitfähigkeit – der Ischämie – und Quellen in einem Sulcus. Hier ist wegen des Shunting-Effekts und der gestörten Anisotropie in den U-Fibres orthogonal zur Quelle das Signal sogar stärker als das der viel näher an der Oberfläche liegenden radialen Quelle auf einem Gyrus.

Im simulierten Modell übersteigen die Signale im Fall eines ischämischen Hirnschlags die Signale bei einem hämorrhagischen Hirnschlag erheblich. Wegen der hohen Unsicherheit über die Quellstärke bei einem ischämischen Infarkt ist dieser Sachverhalt allein jedoch noch nicht geeignet, um beide Fälle mit passiven EEG-Methoden zu differenzieren. Offensichtlich bedarf es doch dem Anlegen einer bekannten externen Quelle.

Bei Patienten, die beispielsweise durch hohe Dosen von Anästhetika akut dem Risiko eines vasogenen Ödems ausgesetzt sind, sollte bei der Rund-um-die-Uhr-Beobachtung der starke Anstieg des Signals tangentialer Quellen als Hinweis auf eine akute Einblutung gewertet werden. Eine schnelle Erkennung der Einblutung und damit eine rasche medizinische Intervention kann das Risiko bleibender Schäden erheblich verringern.

Die gezeigte Wirkweise des Shunting-Effekts und der an den Stromdichteverteilungen ablesbare ablenkende Charakter anisotroper Strukturen unterstreichen die Notwendigkeit, diese beiden Effekte auch beim Einsatz von Elektroden für die tiefe Hirnstimulation zu berücksichtigen.

Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen zwei Folgeschritte unmittelbar nahe: *Erstens* ist es nötig, den Einfluss von Gewebeveränderungen auf die magnetische Feldkomponente und damit auf das MEG zu evaluieren. *Zweitens* muss die inverse Rechnung durchgeführt werden, um zu vergleichen, wie sich Ort, Stärke und Orientierung der lokalisierten Dipole unterscheiden, wenn man in einer Richtung der Rechnung die Gewebeveränderungen ignoriert.

Dieser Diplomarbeit schließt sich eine Promotion an, die das inverse EEG-Problem thematisiert. Die Evaluierung des tatsächlichen Einflusses auf die Quellenanalyse ist – so hofft es der Autor – nur noch eine Frage der Zeit.

ANHANG

Ausgewählte Quelltextbeispiele

Mitunter sind es die unscheinbarsten Zeilen des Quelltexts, hinter denen die meiste Arbeit steckt. Dann vor allem, wenn deren Inhalt auf Konventionen beruht, die tief in der Dokumentation des jeweiligen Programms versteckt sind oder nur in Mailinglisten und Webforen herausgefunden werden können. Die Niederschrift dieses Abschnitts steht in keiner Relation zum Suchaufwand für die Lösung einiger dieser Probleme. Wenn auch nur ein einziger, der mir im Umgang mit Comsol, Matlab oder SCIRun folgt, davon profitieren kann, dann haben diese Seiten ihr Ziel erreicht.

Listing A.1: Extrahieren der Knoten und Elemente aus einem COMSOL-Gitter

```

1 % In Comsol Multiphysics: Datei -> Exportieren -> FEM-Struktur als 'fem'
2 el = get(fem.fem{1,1}.mesh,'el'); % Extrahieren der Elemente
3 save m5gm2/elements-m5gm2.mat el % Speichern der Elemente
4 p = get(fem.fem{1,1}.mesh,'p'); % Extrahieren der Knoten
5 save m5gm2/nodes-m5gm2.mat p % Speichern der Knoten

```

Listing A.2: Aufbau des Modells für SCIRun aus den COMSOL-Gitterdaten

```

1 model.node = p; % Variable p aus dem obigen Listing
2 % Jede Spalte enthaelt die kartesischen Koordinaten eines Knotens.
3 model.cell = el{1,4}.elem; % el aus dem obigen Listing
4 % Die 4xN-Matrix gibt an, welche Knoten das Element bilden.
5 model.field = el{1,4}.dom; % Weist jedem Gebiet eine ID zu
6 % Hier werden die Tensoraten als 9-zeilige Spalte
7 % spaltenweise aneinandergereiht
8 model.fieldtype = 'scalar'; % Fuer Tensoraten: 'tensor'
9 model.fieldat = 'cell'; % Ort der Felddaten: Zelle oder Knoten

```

Listing A.3: Definieren eines Dipols in Matlab inklusive Metaangaben für SCIRun

```

1 dipoleOrientation = [1;0;0]; % Richtungsvektor (x;y;z)
2 dipoleStrength = 10^(-9); % Betrag
3 % Deklaration des Dipolmoments unter Normierung des Richtungsvektors
4 dipole.field = dipoleStrength*dipoleOrientation/norm(dipoleOrientation);
5 dipole.node = [-0.0045;-0.007;0]; % Ortsvektor (x;y;z)
6 % node und field sind Spaltenvektoren. Mehrere Quellen gibt man an,
7 % indem man diese Vektoren Spalte fuer Spalte aneinander reiht.
8 dipole.fieldbasis: 'ConstantBasis';
9 dipole.fieldbasisorder: 0;
10 dipole.fieldtype: 'Vector';
11 dipole.meshbasis: 'ConstantBasis';
12 dipole.meshbasisorder: 0;
13 dipole.meshdtype: 'PointCloudMesh';
14 dipole.property: [];

```

Listing A.4: Erstellen und drehen eines Tensors (SCIRun-kompatibel)

```

1 sigmaTensor_uFiber = diag([0.065 0.65 0.065]);
2 % Die Leitfaehigkeiten fuer die drei Richtungen stehen als Eigenwerte
3 % auf der Hauptdiagonalen der 3x3-Matrix.
4 Phi = -(atan((y+y0)/(x+x0)));
5 sigmaTensor_aligned = rotMatXY(Phi)*sigmaTensor_uFiber*inv(rotMatXY(Phi));
6 model.field(:,i) = sigmaTensor_aligned(:);
7 % i-te Spalte von model.field beschreibt Tensor im i-ten Gitterelement

```

(Unter Verwendung der nachfolgenden Zeilen zur Erstellung einer Drehfunktion.)

Listing A.5: Rotationsmatrix

```

1 function RotXY = rotMatXY(Phi)
2 % RotXY(Phi) dreht eine Matrix in der X-Y-Ebene um den Winkel Phi.
3
4 RotXY = [ cos(Phi) sin(Phi) 0;...
5          -sin(Phi) cos(Phi) 0;...
6           0         0       1;];

```

Abbildungsverzeichnis

1.1	Dipolshifts	3
2.1	Frühe EEG-Messung von Hans Berger [BERGER 1929]	9
3.1	Schematischer Querschnitt durch das Gehirn	15
3.2	Aktionspotential (Bildquelle: http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/7/7a/Aktionspotential.svg	16
3.3	Neuronen und Synapsen (adaptiert von http://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/a/a6/Chemical_synapse_schema.jpg)	17
3.4	Myelinisierte Zellen	18
3.5	Pyramidenzellen	20
3.6	Tensorellipsoid	22
3.7	Nervenbahnen im Kopf	23
3.8	Leitfähigkeit des Schädelknochens	23
4.1	Medizinische Bildgebungssysteme (Bildquelle b) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/de/5/5a/Sensation16.JPG)	29
4.2	EEG-System (Bildquellen a) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c7/10-20.PNG , b) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/21/Eeg_CJD.jpg , c) BESA-Software, MEGIS GmbH, Gräfelfing)	33
4.3	EEG-Quellenanalyse (BESA-Software, MEGIS GmbH, Gräfelfing)	34
5.1	Dipolschema	40
6.1	Delaunay-Triangulierung (Bildquelle a) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c9/Delaunay_circumcircles.png , b) adaptiert von http://en.wikipedia.org/wiki/File:Delaunay_Triangulation_(100_Points).svg)	46
7.1	MRT-Aufnahme zur Parameterbestimmung	50
7.2	Leitfähigkeit des Schädelknochens	51
7.3	CT-Aufnahmen ausgewählter Pathologien	53
7.4	Querschnitt durch das Modell	55

8.1	Delaunayvergitterung homogener Punktwolken	59
8.2	CAD-Modell und Vergitterung	60
8.3	Vergleich unterschiedlicher Vergitterungsergebnisse	61
8.4	Füllung des FEM-Gitters mit Tensorellipsoiden	62
8.5	SCIRun-Netzwerk	65
8.6	Unterschiedliche LGS-Löser-Genauigkeiten	68
8.7	Visualisierung von Potentialverteilungen	69
9.1	Kontrolle der Gitterdaten	73
9.2	Dipolpotentiale (Bildquelle a) http://upload.wikimedia.org/wikipedia/ commons/6/6b/DipoleContour.jpg	74
9.3	Vergleich unterschiedlicher Gitterdichten.	75
9.4	Konvergenzverhalten	76
10.1	Leitfähigkeitstensorfelder bei den verschiedenen Gewebezuständen mit eingezeichneten Radien der Krankheiten. Die Krankheiten wirken sich im vorgelegten Modell ausschließlich auf die graue und weiße Substanz aus.	81
10.2	Simulationsergebnisse für gesundes und tumoröses Gewebe	82
10.3	Simulationsergebnisse für hämorrhagisches Gewebe	83
10.4	Simulationsergebnisse für ischämisches Gewebe	84
10.5	Blasrohreffekt	89
10.6	Dipolorientierung	92

Tabellenverzeichnis

3.1	Ausgewählte physikalische Größen und deren Größenordnung im Gehirn	24
7.1	Übersicht der für die Berechnungen verwendeten Werte der elektrischen Leitfähigkeit, sowie einige Vergleichswerte. Die Verhältnisse wurden – sofern nicht weiter angegeben – aus den angegebenen Leitfähigkeiten berechnet. Die Angaben für Ischämien und Ödeme beruhen auf Annahmen.	52
10.1	Verwendete Simulationsparameter und Vergitterungsparameter. Die verwendeten Leitfähigkeiten sind – ebenfalls tabellarisch – auf Seite 52 aufgeführt.	78

Literaturverzeichnis

- [ABASCAL et al. 2008] ABASCAL, JUAN-FELIPE P.J., S. R. ARRIDGE, D. ATKINSON, R. HOESH, L. FABRIZI, M. DE LUCIA, L. HOESH, R. H. BAYFORD und D. S. HOLDER (2008). *Use of anisotropic modelling in electrical impedance tomography; Description of method and preliminary assessment of utility in imaging brain function in the adult human head.* *NeuroImage*, 43(2):258–268.
- [AKHTARI et al. 2002] AKHTARI, M., H. BRYANT, A. MAMELAK, E. FLYNN, L. HELLER, J. SHIH, M. MANDELKERN, A. MATLACHOV, D. RANKEN, E. BEST, M. DiMAURO, R. LEE und W. SUTHERLING (2002). *Conductivities of three-layer live human skull.* *Brain Topogr*, 14(3):151–167.
- [AKHTARI et al. 2006] AKHTARI, M., N. SALAMON, R. DUNCAN, I. FRIED und G. MATHERN (2006). *Electrical Conductivities of the Freshly Excised Cerebral Cortex in Epilepsy Surgery Patients; Correlation with Pathology, Seizure Duration, and Diffusion Tensor Imaging.* *Brain Topography*, 18(4):281–290.
- [ARY et al. 1981] ARY, JP, S. KLEIN und D. FENDER (1981). *Location of Sources of Evoked Scalp Potentials: Corrections for Skull and Scalp Thicknesses.* *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, BME-28(6):447–452.
- [BAILLET et al. 2001] BAILLET, S, J. MOSHER und R. LEAHY (2001). *Electromagnetic Brain Mapping.* *IEEE Signal Processing Magazine*, November:14–30.
- [BAIRD et al. 1997] BAIRD, A. E., A. BENFIELD, G. SCHLAUG, B. SIEWERT, K. O. LOVBLAD, R. R. EDELMAN und S. WARACH (1997). *Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging.* *Annals Of Neurology*, 41(5):581–589.
- [BAIRD und WARACH 1998] BAIRD, A. E. und S. WARACH (1998). *Magnetic resonance imaging of acute stroke.* *Journal Of Cerebral Blood Flow And Metabolism*, 18(6):583–609.
- [BARKER et al. 1985] BARKER, A. T., R. JALINOUS und I. L. FREESTON (1985). *Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex.* *Lancet*, 1:1106–1107.

- [BASSER et al. 1994a] BASSER, P J, J. MATTIELLO und D. LeBIHAN (1994a). *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. *Biophys. J.*, 66(1):259–267.
- [BASSER et al. 1994b] BASSER, P.J., J. MATTIELLO und D. LeBIHAN (1994b). *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo..* *J Magn Reson B*, 103(3):247–254.
- [BERGER 1929] BERGER, HANS (1929). *Über das Elektroenkephalogramm des Menschen*. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87:527–570.
- [BLEDOWSKI et al. 2006] BLEDOWSKI, CHRISTOPH, K. COHEN KADOSH, M. WIBRAL, B. RAHM, R. A. BITTNER, K. HOECHSTETTER, M. SCHERG, K. MAURER, R. GOEBEL und D. E. J. LINDEN (2006). *Mental chronometry of working memory retrieval: a combined functional magnetic resonance imaging and event-related potentials approach*. *J Neurosci*, 26(3):821–9.
- [BORCK 2005] BORCK, CORNELIUS (2005). *Hirnströme: eine Kulturgeschichte der Elektroenzephalographie*. Wallstein Verlag.
- [BRANT-ZAWADZKI et al. 1992] BRANT-ZAWADZKI, M, G. GILLAN und W. NITZ (1992). *MP RAGE: a three-dimensional, T1-weighted, gradient-echo sequence – initial experience in the brain*. *Radiology*, 182(3):769–775.
- [BUTSON et al. 2007] BUTSON, CHRISTOPHER R., S. E. COOPER, J. M. HENDERSON und C. C. McINTYRE (2007). *Patient-specific analysis of the volume of tissue activated during deep brain stimulation..* *Neuroimage*, 34(2):661–670.
- [BUZUG 2004] BUZUG, THORSTEN M. (2004). *Einführung in die Computertomographie : mathematisch-physikalische Grundlagen der Bildrekonstruktion*. Springer Verlag.
- [CHA 2006] CHA, S. (2006). *Update on Brain Tumor Imaging: From Anatomy to Physiology*. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(3):475–487.
- [CHALELA et al. 2007] CHALELA, J. A., C. S. KIDWELL, L. M. NENTWICH, M. LUBY, J. A. BUTMAN, A. M. DEMCHUK, M. D. HILL, N. PATRONAS, L. LATOUR und S. WARACH (2007). *Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison*. *Lancet*, 369(9558):293–298.
- [CHAUVEAU et al. 2003] CHAUVEAU, N, X. FRANCERIES, B. DOYON, B. RIGAUD, J. MORUCCI und P. CELSIS (2003). *Effects of skull thickness, anisotropy, and inhomogeneity on forward EEG/ERP computations using a spherical three-dimensional resistor mesh model*. *Human Brain Mapping*, 21(2):86–97.
- [COHEN 1968] COHEN, DAVID (1968). *Magnetoencephalography: Evidence of Magnetic Fields Produced by Alpha-Rhythm Currents*. *Science*, 161(3843):784–786.

- [COOK und KOLES 2008] COOK, MICHAEL J D und Z. J. KOLES (2008). *The effect of tissue anisotropy on the EEG inverse problem*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2008:4563–4566.
- [CROOKS et al. 1978] CROOKS, L. E., T. P. GROVER, L. KAUFMAN und J. R. SINGER (1978). *Tomographic Imaging With Nuclear Magnetic-Resonance*. Investigative Radiology, 13(1):63–66.
- [DE CRESPIGNY et al. 1999] DE CRESPIGNY, A. J., J. ROTHER, C. BEAULIEU, M. E. MOSELEY und M. HOEHN (1999). *Rapid Monitoring of Diffusion, DC Potential and Blood Oxygenation Changes During Global Ischemia: Effects of Hypoglycemia, Hyperglycemia and TTX*. Stroke, 30(10):2212–2222.
- [DE LUCIA et al. 2007] DE LUCIA, M., G. PARKER, K. EMBLETON, J. NEWTON und V. WALSH (2007). *Diffusion tensor MRI-based estimation of the influence of brain tissue anisotropy on the effects of transcranial magnetic stimulation*. Neuroimage, 36(4):1159–1170.
- [DE MUNCK et al. 1988] DE MUNCK, J. C., B. VAN DIJK und H. SPEKREIJSE (1988). *Mathematical Dipoles are Adequate to Describe Realistic Generators of Human Brain Activity*. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 35(11):960–966.
- [DEREX und NIGHOGHOSSIAN 2008] DEREX, L und N. NIGHOGHOSSIAN (2008). *Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 79(10):1093–1099.
- [FAUGERAS et al. 1999] FAUGERAS, O, F. CLEMENT, R. DERICHE, R. KERIVEN, T. PAPADOPOULOU, J. ROBERTS, T. VIEVILLE, F. DEVERNAY, J. GOMES, G. HERMOSILLO, P. KORNPORST und D. LINGRAND (1999). *The Inverse EEG and MEG Problems: The Adjoint State Approach I: The Continuous Case*. Tech rep.
- [GABRIEL et al. 1996] GABRIEL, C, S. GABRIEL und E. CORTHOUT (1996). *The dielectric properties of biological tissues .1. Literature survey*. Physics In Medicine And Biology, 41:2231–2249.
- [GABRIEL 2004] GABRIEL, PHILIP (2004). *Experimentelle Studie zum Vergleich der Bildqualität von axialen Schnittbildern und multiplanaren Reformationen der Computertomographie anhand von Wirbelkörperpräparaten*. Doktorarbeit, Medizinische Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau.
- [GABRIEL S 1996] GABRIEL S, LAU RW, GABRIEL C (1996). *The dielectric properties of biological tissues .2. Measurements in the frequency range 10 Hz to 20 GHz*. Physics in Medicine and Biology, 41.

- [GIBBS et al. 1937] GIBBS, F., E. GIBBS und W. LENNOX (1937). *Epilepsy: a paroxysmal cerebral dysrhythmia*. *Brain*, 60:377–388.
- [GIELEN et al. 1984] GIELEN, F., W. WALLINGA-DE JONGE und K. BOON (1984). *Electrical conductivity of skeletal muscle tissue: Experimental results from different muscles in vivo*. *Medical and Biological Engineering and Computing*, 22(6):569–577.
- [GONCALVES et al. 2003] GONCALVES, S., J. DE MUNCK, J. VERBUNT, F. BIJMA, R. HEETHAAR und F. LOPES DA SILVA (2003). *In vivo measurement of the brain and skull resistivities using an EIT-based method and realistic models for the head*. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 50(6):754–767.
- [GRAY 1918] GRAY, HENRY (1918). *Henry Gray's Anatomy of the Human Body*. im Eigenverlag.
- [GRECH et al. 2008] GRECH, ROBERTA, T. CASSAR, J. MUSCAT, K. CAMILLERI, S. FABRI, M. ZERVAKIS, P. XANTHOPOULOS, V. SAKKALIS und B. VANRUMSTE (2008). *Review on solving the inverse problem in EEG source analysis*. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 5(1):25.
- [GREENSTEIN und GREENSTEIN 2000] GREENSTEIN, BEN und A. GREENSTEIN (2000). *Color Atlas of Neuroscience*. Thieme.
- [GUISASOLA et al. 2002] GUISASOLA, C., M. DESCO, O. MILLAN, F. J. VILLANUEVA und P. GARCIA-BARRENO (2002). *Biological dosimetry of magnetic resonance imaging*. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging*, 15(5):584–590.
- [GUMPRECHT et al. 2006] GUMPRECHT, DETLEF, S. HÄHNEL, C. HAHN und H. HELLER (2006). *Orientierungshilfe für radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen - Empfehlung der Strahlenschutzkommission*. H. HOFFMANN GmbH - FACHVERLAG, Berlin.
- [GUTIÉRREZ et al. 2004] GUTIÉRREZ, D., A. NEHORAI und C. MURAVCHIK (2004). *Estimating brain conductivities and dipole source signals with EEG arrays*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 51(12):2113–2122.
- [GÜLLMAR 2008] GÜLLMAR, DANIEL (2008). *Anisotropic EEG/MEG volume conductor modeling based on Diffusion Tensor Imaging*. Doktorarbeit, Technical University of Ilmenau.
- [GÜLLMAR et al. 2006] GÜLLMAR, DANIEL, J. HAUEISEN, M. EISELT, F. GIESSLER, L. FLEMING, A. ANWANDER, T. R. KNOSCHE, C. H. WOLTERS, M. DUMPELMANN, D. S. TUCH und J. R. REICHENBACH (2006). *Influence of anisotropic conductivity on EEG source reconstruction: investigations in a rabbit model*. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53(9):1841–1850.

- [HAEMMERICH et al. 2009] HAEMMERICH, D, D. J. SCHUTT, A. W. WRIGHT, J. G. WEBSTER und D. M. MAHVI (2009). *Electrical conductivity measurement of excised human metastatic liver tumours before and after thermal ablation*. *Physiol Meas*, 30(5):459–466.
- [HAGMANN et al. 2008] HAGMANN, PATRIC, L. CAMMOUN, X. GIGANDET, R. MEULI, C. J. HONEY, V. J. WEDEEN und O. SPORNS (2008). *Mapping the Structural Core of Human Cerebral Cortex*. *PLoS Biology*, 6(7):e159.
- [HALLEZ et al. 2005] HALLEZ, H, P. VAN HESE, B. VANRUMSTE, P. BOON, Y. D’ASSELER, I. LEMAHIEU und R. VAN DE WALLE (2005). *Dipole Localization Errors due to not Incorporating Compartments with Anisotropic Conductivities: Simulation Study in a Spherical Head Model*. *International Journal of Bioelectromagnetism*, 7:134–137.
- [HALLEZ et al. 2007] HALLEZ, HANS, B. VANRUMSTE, R. GRECH, J. MUSCAT, W. DE CLERCQ, A. VERGULT, Y. D’ASSELER, K. CAMILLERI, S. FABRI, S. VAN HUFFEL und I. LEMAHIEU (2007). *Review on solving the forward problem in EEG source analysis*. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 4(1):46.
- [HALLEZ et al. 2008] HALLEZ, HANS, B. VANRUMSTE, P. VAN HESE, S. DELPUTTE und I. LEMAHIEU (2008). *Dipole estimation errors due to differences in modeling anisotropic conductivities in realistic head models for EEG source analysis*. *Phys Med Biol*, 53(7):1877–94.
- [HAMALAINEN et al. 1993] HAMALAINEN, M., R. HARI, R. J. ILMONIEMI, J. KNUUTILA und O. V. LOUNASMAA (1993). *Magnetoencephalography - Theory, Instrumentation, And Applications To Noninvasive Studies Of The Working Human Brain*. *Reviews Of Modern Physics*, 65(2):413–497.
- [HARA et al. 1999] HARA, J, T. MUSHA und W. SHANKLE (1999). *Approximating Dipoles from Human EEG Activity: The Effect of Dipole Source Configuration on Dipolarity Using Single Dipole Models*. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 46(2):125–129.
- [HAUEISEN et al. 2002] HAUEISEN, J., D. S. TUCH, C. RAMON, P. H. SCHIMPF, V. J. WEDEEN, J. S. GEORGE und J. W. BELLIVEAU (2002). *The Influence of Brain Tissue Anisotropy on Human EEG and MEG*. *NeuroImage*, 15(1):159–166.
- [HEIMBURG 2009] HEIMBURG, THOMAS (2009). *Die Physik von Nerven*. *Physik Journal*, 8:33–39.
- [HODGKIN und HUXLEY 1952] HODGKIN, A. L. und A. F. HUXLEY (1952). *A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve*. *J Physiol*, 117(4):500–544.

- [HOECHSTETTER et al. 2004] HOECHSTETTER, KARSTEN, H. BORNFLETH, D. WECKESSER, N. ILLE, P. BERG und M. SCHERG (2004). *BESA source coherence: a new method to study cortical oscillatory coupling*. Brain Topogr, 16(4):233–8.
- [HORGAN und KNOWLES 1983] HORGAN, C. O. und J. K. KNOWLES (1983). *Recent Developments Concerning Saint-Venant Principle*. Advances In Applied Mechanics, 23:179–269.
- [HUERTA und GONZALEZ 1983] HUERTA, MA und G. GONZALEZ (1983). *The Surface Potentials Produced by Electric Sources in Stratified Spherical and Prolate Spheroidal Volume Conductors*. International Journal of Electronics, 54(5):657–671.
- [JACKSON 1998] JACKSON, JOHN DAVID (1998). *Classical Electrodynamics*. Wiley.
- [JASPER 1958] JASPER, H. H. (1958). *The ten-twenty electrode system of the International Federation*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 10:371–375.
- [JELLISON et al. 2004] JELLISON, BRIAN J., A. S. FIELD, J. MEDOW, M. LAZAR, M. S. SALAMAT und A. L. ALEXANDER (2004). *Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns*. AJNR Am J Neuroradiol, 25(3):356–369.
- [JOHNSON 1995] JOHNSON, CR (1995). *Numerical methods for bio-electric field problems*. The biomedical engineering handbook.
- [KALENDER 2005] KALENDER, WILLI A. (2005). *Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*. Publicis Corporate Publishing.
- [KATTAN 2002] KATTAN, PETER I. (2002). *MATLAB Guide to Finite Elements*. Springer Verlag.
- [KILOH et al. 1981] KILOH, LG, A. MC COMAS, J. OSSELTON und A. UPTON (1981). *Clinical Electroencephalography*. Butterworths.
- [KWONG et al. 1992] KWONG, K. K., J. W. BELLIVEAU, D. A. CHESLER, I. E. GOLDBERG, R. M. WEISSKOPF, B. P. PONCELET, D. N. KENNEDY, B. E. HOPPEL, M. S. COHEN, R. TURNER, H. M. CHENG, T. J. BRADY und B. R. ROSEN (1992). *Dynamic Magnetic-Resonance-Imaging Of Human Brain Activity During Primary Sensory Stimulation*. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 89(12):5675–5679.
- [LAI et al. 2005] LAI, Y, W. VAN DRONGELEN, L. DING, K. HECOX, V. TOWLE, D. FRIM und B. HE (2005). *Estimation of in vivo human brain-to-skull conductivity ratio from simultaneous extra- and intra-cranial electrical potential recordings*. Clin Neurophysiol, 116(2):456–465.

- [LE BIHAN et al. 2001a] LE BIHAN, D., J. F. MANGIN, C. POUPON, C. A. CLARK, S. PAPPATA, N. MOLKO und H. CHABRIAT (2001a). *Diffusion tensor imaging: Concepts and applications*. Journal Of Magnetic Resonance Imaging, 13(4):534–546.
- [LE BIHAN et al. 2001b] LE BIHAN, D., J. F. MANGIN, C. POUPON, C. A. CLARK, S. PAPPATA, N. MOLKO und H. CHABRIAT (2001b). *Diffusion tensor imaging: Concepts and applications*. Journal Of Magnetic Resonance Imaging, 13(4):534–546.
- [LEW et al. 2009] LEW, S., C. WOLTERS, T. DIERKES, C. RÖER und R. MACLEOD (2009). *Accuracy and run-time comparison for different potential approaches and iterative solvers in finite element method based EEG source analysis*. Applied Numerical Mathematics, Applied Numerical Mathematics:(in press).
- [LIU et al. 1998] LIU, A. K., J. W. BELLIVEAU und A. M. DALE (1998). *Spatiotemporal imaging of human brain activity using functional MRI constrained magnetoencephalography data: Monte Carlo simulations*. Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America, 95(15):8945–8950.
- [LOVBLAD et al. 1998] LOVBLAD, KO, H. LAUBACH, A. BAIRD, F. CURTIN, G. SCHLAUG, R. EDELMAN und S. WARACH (1998). *Clinical experience with diffusion-weighted MR in patients with acute stroke*. AJNR Am J Neuroradiol, 19(6):1061–1066.
- [MAKTABI 2008] MAKTABI, MARIANNE (2008). *Diskretisierungsabhängigkeit der Vorwärtslösung in FEM-basierten bioelektrischen Simulation des Kopfes – Untersuchung des Saint Venant Dipolmodellansatzes*. Diplomarbeit, Technische Universität Ilmenau.
- [MANSFIELD et al. 1979] MANSFIELD, P., P. MORRIS, I. PYKETT, R. ORDIDGE und R. E. COUPLAND (1979). *Whole-Body Medical Imaging By Nuclear Magnetic-Resonance (Nmr)*. Annals Of The Royal College Of Surgeons Of England, 61(2):154–154.
- [MASUHR und NEUMANN 2007] MASUHR, K. F. und M. NEUMANN (2007). *Duale Reihe Neurologie*. Thieme.
- [MIRANDA et al. 2003] MIRANDA, P. C., M. HALLETT und P. J. BASSER (2003). *The electric field induced in the brain by magnetic stimulation: A 3-D finite-element analysis of the effect of tissue heterogeneity and anisotropy*. Ieee Transactions On Biomedical Engineering, 50(9):1074–1085.
- [MUFTULER et al. 2004] MUFTULER, L. T., M. HAMAMURA, O. BIRGUL und O. NALCIOGLU (2004). *Resolution and contrast in magnetic resonance electrical impedance tomography (MREIT) and its application to cancer imaging*. Technology In Cancer Research & Treatment, 3(6):599–609.

- [NICHOLSON und FREEMAN 1975] NICHOLSON, C. und J. A. FREEMAN (1975). *Theory Of Current Source-Density Analysis And Determination Of Conductivity Tensor For Anuran Cerebellum*. Journal Of Neurophysiology, 38(2):356–368.
- [NICHOLSON 1965] NICHOLSON, P. (1965). *Specific impedance of cerebral white matter*. Exp Neurol, 13:386–401.
- [NIEDERMEYER und LOPES DA SILVA 1993] NIEDERMEYER, E. und F. LOPES DA SILVA (1993). *Electroencephalography*. Baltimore: Williams and Wilkins.
- [OH et al. 2003] OH, SUK H., J. Y. HAN, S. Y. LEE, M. H. CHO, B. I. LEE und E. J. Woo (2003). *Electrical Conductivity Imaging by Magnetic Resonance Electrical Impedance Tomography (MREIT)*. Magnetic Resonance in Medicine.
- [OH et al. 2005] OH, SUK HOON, B. I. LEE, E. J. Woo, S. Y. LEE, T.-S. KIM, O. KWON und J. K. SEO (2005). *Electrical conductivity images of biological tissue phantoms in MREIT..* Physiol Meas, 26(2):279–288.
- [OSYPKA und GERSING 1995] OSYPKA, M. und E. GERSING (1995). *Tissue impedance spectra and the appropriate frequencies for EIT*. Physiol Meas, 16(3 Suppl A):49–55.
- [OZPARLAK und IDER 2005] OZPARLAK, LEVENT und Y. Z. IDER (2005). *Induced current magnetic resonance-electrical impedance tomography*. Physiol Meas, 26(2):289–305.
- [PAULING und CORYELL 1936] PAULING, LINUS und C. D. CORYELL (1936). *The Magnetic Properties and Structure of the Hemochromogens and Related Substances*. Proc Natl Acad Sci U S A, 22:159–163.
- [PENFIELD und JASPER 1954] PENFIELD, W. und H. JASPER (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the Brain*. Little, Brown and Co., Boston.
- [PLONSEY und HEPPNER 1967] PLONSEY, R und D. HEPPNER (1967). *Considerations of quasistationarity in electrophysiological systems*. Bulletin of Mathematical Biophysics, 29(4):657–664.
- [POEWE 2009] POEWE, WERNER (2009). *Treatments for Parkinson disease—past achievements and current clinical needs*. Neurology, 72(7 Suppl):S65–73.
- [PURSULA et al. 2000] PURSULA, A, J. NENONEN, E. SOMERSALO, E. ILMONIEMI und T. KATILA (2000). *Bioelectromagnetic calculations in anisotropic volume conducters*. Proceedings of Biomag2000, S. 659–662.

- [ROTH 1992] ROTH, B. J. (1992). *How The Anisotropy Of The Intracellular And Extracellular Conductivities Influences Stimulation Of Cardiac-Muscle*. Journal Of Mathematical Biology, 30(6):633–646.
- [RUDY et al. 1979] RUDY, Y, R. PLONSEY und J. LIEBMAN (1979). *The effects of variations in conductivity and geometrical parameters on the electrocardiogram, using an eccentric spheres model..* Circ Res, 44(1):104–11.
- [RULLMANN et al. 2009] RULLMANN, M., A. ANWANDER, M. DANNHAUER, S. WARFIELD, F. DUFFY und C. WOLTERS (2009). *EEG source analysis of epileptiform activity using a 1 mm anisotropic hexahedra finite element head model*. NeuroImage, 44(2):399–410.
- [RUSH 1962] RUSH, S. (1962). *Methods of measuring the resistivities of anisotropic conducting media in situ*. J. Res. Nat. Bur. Stand., 66:217–222.
- [RUSH und DRISCOLL 1968] RUSH, S und D. A. DRISCOLL (1968). *Current distribution in the brain from surface electrodes*. Anesth Analg, 47(6):717–23.
- [SCHERG et al. 2002] SCHERG, MICHAEL, N. ILLE, H. BORNFLETH und P. BERG (2002). *Advanced tools for digital EEG review: virtual source montages, whole-head mapping, correlation, and phase analysis*. J Clin Neurophysiol, 19(2):91–112.
- [SCHMIDT und SCHAIBLE 2006] SCHMIDT, ROBERT F. und H.-G. SCHAIBLE, Hrsg. (2006). *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer Verlag, 6. Aufl.
- [SCIRUN 2009] SCIRUN (2009). *A scientific computing problem solving environment*. Sci. Comput. Imag. Inst. (SCI).
- [SEKINO et al. 2003] SEKINO, MASAKI, K. YAMAGUCHI, N. IRIGUCHI und S. UENO (2003). *Conductivity tensor imaging of the brain using diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. Journal of Applied Physics, 93(10):6730–6732.
- [SHIMONY et al. 1999] SHIMONY, J. S., R. C. MCKINSTRY, E. AKBUDAK, J. A. ARONOVITZ, A. Z. SNYDER, N. F. LORI, T. S. CULL und T. E. CONTURO (1999). *Quantitative diffusion-tensor anisotropy brain MR imaging: Normative human data and anatomic analysis*. Radiology, 212(3):770–784.
- [SI 2007] SI, HANG (2007). *TetGen – A Quality Tetrahedral Mesh Generator and Three-Dimensional Delaunay Triangulator*. <http://tetgen.berlios.de/>.
- [SUROWIEC et al. 1985] SUROWIEC, A., S. S. STUCHLY und A. SWARUP (1985). *Radiofrequency dielectric properties of animal tissues as a function of time following death*. Phys. Med. Biol., 30:1131–41.

- [SWARTZ und GOLDENSOHN 1998] SWARTZ, BARBARA E. und E. S. GOLDENSOHN (1998). *Timeline of the history of EEG and associated fields*. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 106:173–176.
- [THOMPSONS 2001] THOMPSONS, RICHARD F. (2001). *Das Gehirn*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH.
- [TUCH et al. 2001] TUCH, DAVID S., V. J. WEDEEN, A. M. DALE, J. S. GEORGE und J. W. BELLIVEAU (2001). *Conductivity tensor mapping of the human brain using diffusion tensor MRI*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
- [TÉTRAULT et al. 2008] TÉTRAULT, SAMUEL, O. CHEVER, A. SIK und F. AMZICA (2008). *Opening of the blood-brain barrier during isoflurane anaesthesia*. *European Journal of Neuroscience*, 28(7):1330–1341.
- [VANGELDEREN et al. 1994] VANGELDEREN, P., M. H. M. DEVLEESCHOUWER, D. DESPRES, J. PEKAR, P. C. M. VANZIJL und C. T. W. MOONEN (1994). *Water Diffusion And Acute Stroke*. *Magnetic Resonance In Medicine*, 31(2):154–163.
- [WALTER und SHIPTON 1951] WALTER, W G und H. W. SHIPTON (1951). *A new toposcopic display system*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 3(3):281–92.
- [WARACH et al. 1995] WARACH, S., J. GAA, B. SIEWERT, P. WIELOPOLSKI I und R. R. EDELMAN (1995). *Acute Human Stroke Studied By Whole-Brain Echo-Planar Diffusion-Weighted Magnetic-Resonance-Imaging*. *Annals Of Neurology*, 37(2):231–241.
- [WEDEEN et al. 2005] WEDEEN, V. J., P. HAGMANN, W. Y. I. TSENG, T. G. REESE und R. M. WEISSKOFF (2005). *Mapping complex tissue architecture with diffusion spectrum magnetic resonance imaging*. *Magnetic Resonance In Medicine*, 54(6):1377–1386.
- [WEISHAUPT 2006] WEISHAUPT, DOMINIK (2006). *Wie funktioniert MRI?: Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung*. Springer Verlag, 5. Aufl.
- [WEN et al. 1998] WEN, H., J. SHAH und R. S. BALABAN (1998). *Hall effect imaging*. *Ieee Transactions On Biomedical Engineering*, 45(1):119–124.
- [WIKIPEDIA 2009] WIKIPEDIA (2009). *Elektrische Leitfähigkeit* — *Wikipedia, Die freie Enzyklopädie*. [Online; Stand 31. Mai 2009].
- [WILKE und ATZLER 1912] WILKE, E. und E. ATZLER (1912). *Experimentelle Beiträge zum Problem der Reizleitung im Nerven*. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*, 146(6):430–446.

- [WOLPAW et al. 2002] WOLPAW, J. R., N. BIRBAUMER, D. J. MCFARLAND, G. PFURTSCHELLER und T. M. VAUGHAN (2002). *Brain-computer interfaces for communication and control*. *Clinical Neurophysiology*, 113(6):767–791.
- [WOLTERS 2002] WOLTERS, C. (2002). *Influence of Tissue Conductivity Inhomogeneity and Anisotropy on EEG/MEG based Source Localization in the Human Brain*. Doktorarbeit, Fakultät für Mathematik und Informatik an der Universität Leipzig.
- [WOLTERS et al. 2002] WOLTERS, C, M. KUHN, A. ANWANDER und S. REITZINGER (2002). *A parallel algebraic multigrid solver for finite element method based source localization in the human brain*. *Computing and Visualization in Science*, 5:165–177.
- [WOLTERS und ANWANDER 2003-2007] WOLTERS, C. H. und A. ANWANDER (2003-2007). *Neurofem, finite element software for fast computation of the forward solution in eeg/meg source localization*.
- [WOLTERS et al. 2007a] WOLTERS, C. H., H. KOTLER, C. MOLLER, J. HARDTLEIN, L. GRASEDYCK und W. HACKBUSCH (2007a). *Numerical mathematics of the subtraction method for the modeling of a current dipole in EEG source reconstruction using finite element head models*. *Siam Journal On Scientific Computing*, 30(1):24–45.
- [WOLTERS et al. 2007b] WOLTERS, CARSTEN H., H. KÖSTLER, C. MÖLLER, J. HÄRDTLEIN, L. GRASEDYCK und W. HACKBUSCH (2007b). *Numerical mathematics for the modeling of a current dipole in EEG source reconstruction using finite element head models*. Max-Planck-Institut für Mathematik in den Naturwissenschaften, Leipzig, 47.
- [WOLTERS et al. 2006] WOLTERS, C.H., A. ANWANDER, X. TRICOCHÉ, D. WEINSTEIN, M. KOCH und R. MACLEOD (2006). *Influence of tissue conductivity anisotropy on EEG/MEG field and return current computation in a realistic head model: a simulation and visualization study using high-resolution finite element modeling*. *Neuroimage*, 30(3):813–826.
- [WOLTERS et al. 2007c] WOLTERS, C.H., H. KÖSTLER, C. MÖLLER, J. HÄRDTLEIN und A. ANWANDER (2007c). *Numerical approaches for dipole modeling in finite element method based source analysis*. *International Congress Series*, 1300:189–192.
- [WURZINGER 2006] WURZINGER, LAURENZ J., Hrsg. (2006). *Duale Reihe Anatomie*. Thieme.
- [ZABEK et al. 2008] ZABEK, MIROSLAW, M. SOBSTYL, H. KOZIARA und S. DZIERZECKI (2008). *Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report*. *Neurol Neurochir Pol*, 42(6):554–9.

[ZHANG et al. 2008] ZHANG, XIAOTONG, D. YAN, S. ZHU und B. HE (2008). *Noninvasive imaging of head-brain conductivity profiles.. IEEE Eng Med Biol Mag*, 27(5):78–83.

Veröffentlichungen

JOCHMANN, T.; GÜLLMAR, D.; HAUEISEN, J. und REICHENBACH, J. R. (2009).

Simulation of the effect of conductivity changes due to tumors, ischemia and edema in the human brain on the EEG

Konferenzbeitrag für den World Congress of Medical Physics München

JOCHMANN, T. und WENDLER, R. A. (2005).

Erasmus Reinhold – An Vollkommenheit überlegen: die preußischen Tafeln

Buchkapitel, ISBN 3-00-016499-5

Danksagung

Leider lässt sich eine wahrhafte Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken.

(Johann Wolfgang von Goethe)

Mein ganz besonderer Dank gilt ...

- ... Herrn Prof. Dr. Jürgen Reichenbach für die herzliche Aufnahme in seine Arbeitsgruppe und für die stete und engagierte Unterstützung und Betreuung
- ... Dr.-Ing. Daniel Güllmar, auf dessen Anreiz das Thema der Arbeit entstand, für die vielen anregenden Diskussionen und die intensive fachliche Betreuung
- ... Herrn Prof. Dr. Jens Haueisen für den fachlichen Beistand und zahlreiche entscheidende Tipps, sowie für das Ermöglichen der Teilnahme an der International Summer School in Biomedical Engineering
- ... Frau Prof. Dr. Ursula Lehmkuhl für das beherzte Kritisieren und Korrigieren
- ... Herrn Prof. Dr. Wolfgang Helbich für die Korrektur der englischsprachigen Zusammenfassung
- ... Kristin Hansen für das gewissenhafte Redigieren
- ... den Kollegen in meiner Firma, Martin Heyer und Enrico Seise, die mir in den arbeitsreichen Phasen stets den Rücken frei gehalten haben
- ... Christoph Gommel und Konrad Mattheis die mich mit ihrem Appell, Physiker hätten den „Blick für's Ganze“, zum Physikstudium bewogen haben
- ... Johannes Etzrodt, der mir erst die Augen dafür öffnete, dass es für Physiker mit einem Faible für Medizin eine eigene Fachrichtung gibt und ohne den ich all die netten Menschen in der Medical Physics Group wohl nie kennengelernt hätte

- ... Ferdinand Schweser – dafür, dass es im Institut umso lustiger wurde, je länger die Tage wurden
- ... meiner Familie für die ununterbrochene Unterstützung in allen Lebenslagen und insbesondere meinem Vater Siegfried Jochmann, für zahlreiche wertvolle Anregungen und das Aufspüren vieler Tippfehler
- ... meiner Freundin Elisabeth Lehmkuhl für ihre Liebe und all das entgegengebrachte Verständnis in der Zeit vor der Abgabe

Thomas Jochmann
Jena im Sommer 2009

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ort, Abgabedatum

Thomas Jochmann

Seitens des Verfassers bestehen keine Einwände, die vorliegende Diplomarbeit für die öffentliche Nutzung in der Thüringer Universitäts- und Landesbibliothek zur Verfügung zu stellen.

Ort, Datum

Thomas Jochmann