

Aus der Klinik für Neurologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. Thomas F. Münte

# **Einfluss des intrakraniellen Drucks auf die neurovaskuläre Kopplung im humanen primärsomatosensorischen Kortex: eine funktionelle Nahinfrarotspektroskopie-Studie**

Inauguraldissertation

zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

– Aus der Sektion Medizin –

vorgelegt von

**Julia Thranitz**  
aus Braunschweig

Lübeck 2020

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Georg Royl

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Uwe Kehler

**Tag der mündlichen Prüfung: 1.2.2021**

**Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 1.2.2021**

**– Promotionskommission der Sektion Medizin –**

„The view on reality depends on the instruments,  
scientists believe to understand and thus use.

Instruments they don't understand, they won't use to begin with.“

**Adrian Parsegian**

## Inhaltsverzeichnis

<b>Allgemeine Anmerkungen</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis, Tabellenverzeichnis</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 BOLD-Kontrast in der fMRT . . . . .	2
1.2 fNIRS – Rationale und Anwendung . . . . .	4
1.3 eICP – Störfaktor für die NVC . . . . .	6
1.4 Zielsetzung der Arbeit . . . . .	8
<b>2 Methoden</b>	<b>10</b>
2.1 Vorbereitung . . . . .	10
2.2 Stichprobe . . . . .	10
2.3 Elektrophysiologische Messung . . . . .	11
2.3.1 Neuroanatomische Grundlage der SEP-Ableitung . . . . .	11
2.3.2 Vorbereitung und technische Parameter . . . . .	11
2.3.3 Durchführung und Normwerte . . . . .	13
2.4 fNIRS-Messung . . . . .	14
2.4.1 Messprinzip . . . . .	14
2.4.2 Anwendung des modifizierten LBGs . . . . .	15
2.4.3 Durchführung . . . . .	16
2.5 Atemmanöver . . . . .	16
2.6 Experimentalprotokoll . . . . .	17
2.6.1 Versuchsaufbau . . . . .	17
2.6.2 Versuchsablauf . . . . .	18
2.7 PetCO <sub>2</sub> -Messung . . . . .	20
2.8 Auswertung . . . . .	21
2.8.1 Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI . . . . .	22
2.8.2 SEP-Analyse . . . . .	23
2.8.3 Signifikanztestung der Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI . .	23
2.8.4 Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS- <i>mapping</i> . . . . .	24
2.8.5 PetCO <sub>2</sub> vor und nach den Atemmanövern . . . . .	25

2.9 Eigenanteil und Hinweis auf Hilfe durch andere . . . . .	26
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1 Verteilung und Häufigkeit aktiver Messkanäle . . . . .	27
3.2 Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI . . . . .	28
3.3 Signifikanztestung der Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI . . . . .	30
3.4 Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS- <i>mapping</i> . . . . .	32
3.5 PetCO <sub>2</sub> vor und nach den Atemmanövern . . . . .	34
<b>4 Diskussion</b>	<b>36</b>
4.1 Dropoutrate und SNR . . . . .	36
4.1.1 Bewertung von fNIRS-Signalen bei heterogenem SNR . . . . .	37
4.1.2 Fazit zum SNR . . . . .	39
4.2 Studiendesign . . . . .	40
4.3 Erhöhung des ICPs durch die Atemmanöver . . . . .	41
4.3.1 Physiologie von VMs und ICP-Regulation . . . . .	41
4.3.2 Einfluss von Hyperkapnie auf das fNIRS-Signal . . . . .	42
4.3.3 Anwendung von VMs in dieser Studie . . . . .	43
4.4 Multiphasische Hb-Schwankungen im SI bei VM-induziertem eICP . .	44
4.5 SEPs und NVC . . . . .	46
4.6 Abschwächung der funktionellen oxy- und deoxy-Hb-Antwort bei eICP	47
4.6.1 Vergleich der funktionellen Antworten im humanen MI und SI	47
4.6.2 Mögliche Ursachen der aberranten NVC bei eICP und MNS . .	48
4.6.3 Fazit zur Stabilität der NVC-Antwort im SI . . . . .	51
4.7 Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS- <i>mapping</i> . . . . .	52
4.8 Perspektive zur nichtinvasiven ICP-Bestimmung . . . . .	54
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>55</b>
<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>Anhänge</b>	<b>76</b>

## Allgemeine Anmerkungen

1. Aus Gründen der Lesbarkeit wurde in der vorliegenden Arbeit die gewohnte männliche Sprachform für personenbezogene Substantive und Pronomen (z.B. der Proband) verwendet. Dies soll jedoch keinesfalls eine Geschlechterdiskriminierung oder eine Verletzung des Gleichheitsgrundsatzes zum Ausdruck bringen, sondern im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.
2. Einige Fachbegriffe wurden absichtlich nicht übersetzt, da sie auch im deutschen Fachjargon auf Englisch etabliert sind (z.B. *functional activation maps*) und eine Übersetzung den Sprachfluss im Zusammenhang eher behindern würde. Entsprechende Begriffe sind im Text kursiv hervorgehoben.
3. Abbildungen und Tabellen ohne Quellenangabe wurden von der Autorin für die vorliegende Arbeit selbst erstellt.

## Abkürzungsverzeichnis

- Abb. .... Abbildung  
BH .... Luftanhälften  
BOLD .... *blood oxygenation level dependent*  
CBF .... zerebraler Blutfluss  
CBV .... zerebrales Blutvolumen  
CMRO<sub>2</sub> .... zerebrale metabolische Rate des Sauerstoffverbrauchs  
CO<sub>2</sub> .... Kohlenstoffdioxid  
CPAP .... *continuous positive airway pressure*  
CSF .... zerebrospinale Flüssigkeit  
deoxy-Hb .... Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins  
deoxy-PSO .... deoxy-Hb *poststimulus overshoot*  
DPF .... differenzieller Pfadlängenfaktor  
EEG .... Elektroenzephalographie  
eICP .... erhöhter intrakranieller Druck  
fMRT .... funktionelle Magnetresonanztomographie  
fNIRS .... funktionelle Nahinfrarotspektroskopie  
Hb .... Hämoglobin  
ICP .... intrakranieller Druck  
KI .... Konfidenzintervall  
LBG .... Lambert-Beersches Gesetz  
MAP .... arterieller Mitteldruck  
MI .... primärmotorischer Kortex  
MNS .... Medianusstimulation  
NB .... normales Atmen  
NVC .... neurovaskuläre Kopplung  
o.J. .... ohne Jahr  
O<sub>2</sub> .... Sauerstoff  
oxy-Hb .... Konzentration des oxygenierten Hämoglobins  
pCO<sub>2</sub> .... arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck  
PEEP .... positiv-endexspiratorischer Druck

- petCO<sub>2</sub> ..... endtidaler = endexspiratorischer Kohlenstoffdioxidpartialdruck  
pO<sub>2</sub> ..... arterieller Sauerstoffpartialdruck  
SEP ..... somatosensorisch evoziertes Potenzial  
SI ..... primärsomatosensorischer Kortex  
SNR ..... Signal-Rausch-Quotient  
Tab. ..... Tabelle  
total-Hb ..... Konzentration des Gesamthämoglobins  
V15 ..... Valsalva-Manöver mit 15 mm Hg endexspiratorischem Druck  
V35 ..... Valsalva-Manöver mit 35 mm Hg endexspiratorischem Druck  
VM ..... Valsalva-Manöver

## Abbildungsverzeichnis

1	Neuronale Aktivität und BOLD-Kontrast . . . . .	2
2	Anatomischer Verlauf sensibler Afferenzen zum SI . . . . .	12
3	Elektrodennomenklatur . . . . .	12
4	fnIRS-Messkanalbildung und Signalerfassung . . . . .	15
5	fnIRS-Optodenraster . . . . .	17
6	Versuchsaufbau . . . . .	18
7	Versuchsablauf . . . . .	19
8	Bildschirmpräsentation mit Präsentationssoftware . . . . .	19
9	Mundstück des Beatmungsgeräts . . . . .	20
10	Verteilung und Häufigkeit aktiver Messkanäle in der fnIRS-Messung .	27
11	Einfluss von eICP auf die mittleren Hb-Konzentrationszeitverläufe .	28
12	Mittlere Hb-Konzentrationsschwankungen im linken SI . . . . .	31
13	Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fnIRS- <i>mapping</i> . . . . .	33
14	PetCO <sub>2</sub> vor und nach den Atemmanövern . . . . .	34
15	MAP und Hb-Konzentrationszeitverläufe während der VMs . . . . .	44

## Tabellenverzeichnis

1	Zusammensetzung der Versuchsgruppe . . . . .	10
2	Technische Parameter der SEP-Ableitung . . . . .	13
3	Durchgeführte Experimente vs. Experimente mit $\geq 1$ aktiven Kanal .	22
4	Gepaarter t-Test . . . . .	32
5	Mittlere petCO <sub>2</sub> -Änderungen vor und nach den Atemmanövern . . .	35



## 1 Einleitung

Vaskuläre Signale bilden die Grundlage diverser bildgebender Verfahren, z.B. der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS), da sie als Indikator für zugrundeliegende lokale Hirnaktivität fungieren (Villringer und Dirnagl [1995]). Häufig wird in der Literatur nicht klar zwischen den vaskulären Aktivitätssignalen und den ursprünglichen neuronalen Aktivitätssignalen unterschieden, sondern allgemein von „Aktivierung“ gesprochen, wobei eine genaue Definition beider Begriffe für die Interpretation neurovaskulärer Phänomene von großer Bedeutung ist (Obrig [2002], S.44). In dieser Arbeit meint „Aktivierung“ die durch fNIRS erfassbaren vaskulären Signale, die im Rahmen der neurovaskulären Kopplung (NVC) durch lokale Neuronenaktivierung entstehen.

Obwohl bereits vor mehr als 100 Jahren die ersten neurovaskulären Kopplungsvorgänge beschrieben wurden (Roy und Sherrington [1890]), sind Ursprung, Zweck, zugrundeliegende Mechanismen und beeinflussende Faktoren noch nicht in Gänze verstanden (Leithner und Royl [2014], Hillman [2014], Iadecola [2017], Mathias et al. [2017]). Es wird angenommen, dass diverse Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses (CBF) unter verschiedenen physiologischen Stressoren zusammenwirken (Phillips et al. [2016], Mathias et al. [2017]). Der Ort dieser mediatorgesteuerten Zell-Gefäß-Interaktion wird funktionell-anatomisch als „neurovaskuläre Einheit“ begriffen (Iadecola [2004], Iadecola [2017]).

Etliche Krankheitsbilder mit vaskulärer Komponente weisen eine gestörte NVC auf, z.B. Schlaganfall, arterielle Hyper- bzw. Hypotonie, Schädel-Hirn-Trauma, Alzheimer und Diabetes (Phillips et al. [2016]). Auch bei Rauchern und älteren Menschen zeigen sich veränderte Kopplungsmuster (Phillips et al. [2016]). Bisher gibt es nur wenige mechanistische fNIRS-Studien am Menschen, die pathophysiologische Einflüsse untersucht haben.

Das Messprinzip von fNIRS beruht vor allem auf Konzentrationsänderungen des deoxygenierten Hämoglobins (deoxy-Hb) im Gehirn. Die *Blood oxygenation level dependent* (BOLD) fMRT ist ein bereits klinisch etabliertes Verfahren mit ähnlichem Ansatz und wird beispielsweise zum präoperativen Hirntumor-*mapping* genutzt (Wang et al. [2012], Pak et al. [2017]). Dennoch gibt es offene Fragen im Umgang mit deoxy-Hb-basierter Bildgebung. So könnte z.B. ein erhöhter intrakranieller Druck (eICP) die Aussagekraft von BOLD-fMRTs einschränken (Lindauer et al. [2010a]).

Die folgenden beiden Abschnitte erläutern Grundlegendes zur BOLD-fMRT und zur fNIRS und sollen Einflussfaktoren sowie aktuelle klinische Anwendungsgebiete beider Methoden aufgezeigen.

### 1.1 BOLD-Kontrast in der fMRT

Der BOLD-Kontrast zeigt neuronal verstärkt aktive Areale in der fMRT. Er beruht auf den unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von deoxy-Hb und oxygeniertem Hämoglobin (oxy-Hb) (Berberat et al. [2014]). Abb.1 gibt einen groben Überblick über die Komplexität der vielfältigen und parallel ablaufenden physiologischen Anpassungsvorgänge bei lokaler neuronaler Aktivierung.

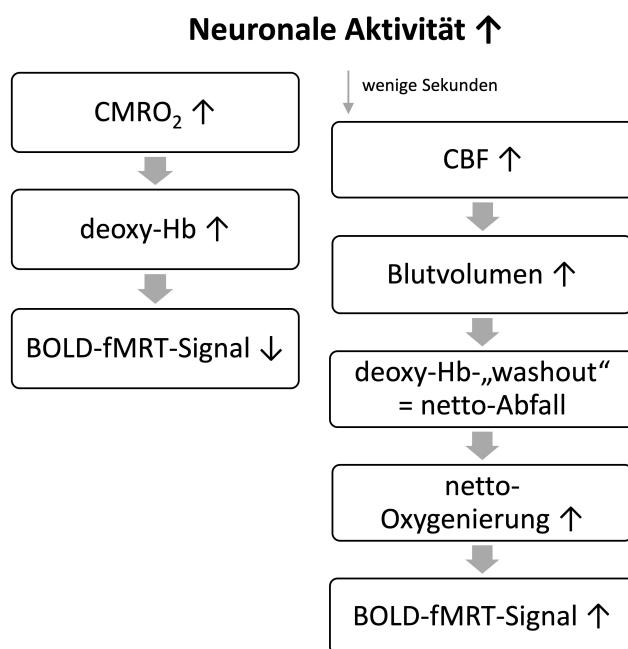


Abbildung 1

Neuronale Aktivität und BOLD-Kontrast. CMRO<sub>2</sub>: zerebrale metabolische Rate des Sauerstoffverbrauchs, CBF: zerebraler Blutfluss, deoxy-Hb: Konzentration des deoxygenierten Hämoglobins, BOLD: *blood oxygenation level dependent*, fMRT: funktionelle Magnetresonanztomographie.

Verstärkte neuronale Aktivität führt zu einer Erhöhung des BOLD-Kontrasts.

Einerseits erhöht sich der zerebrale Sauerstoff-(O<sub>2</sub>)verbrauch (zerebrale metabolische Rate des Sauerstoffverbrauchs, CMRO<sub>2</sub>), sodass deoxy-Hb ansteigt und das BOLD-Signal abnimmt. Andererseits steigt innerhalb weniger Sekunden der CBF etwa doppelt so stark an wie der CMRO<sub>2</sub> (Buxton [2013]), was über den Anstieg des Blutvolumens zu einem relativen deoxy-Hb-Abfall führt, sodass letztendlich die Gesamt-

oxygenierung steigt und das BOLD-Signal lokal zunimmt. Der CBF-Anstieg fungiert somit als Mittler zwischen neuronaler Aktivität und vaskulärer Zufuhr (Hall et al. [2016]).

Das deoxy-Hb ist durch die BOLD-fMRT detektierbar, der CBF und die CMRO<sub>2</sub> hingegen nicht. Der CBF ist definiert als das Blutvolumen, das innerhalb einer Minute durch ein Volumen transportiert wird, geteilt durch die Masse bzw. das Volumen des entsprechenden Gewebekomplexes. Für das menschliche Gehirn (angenommene Dichte = 1 g/ml) gelten Werte von ungefähr 50 ml/100 g pro Minute bzw. 50 ml/100 ml pro Minute = 0,5 ml pro Minute, was bedeutet, dass das zugeführte Blutvolumen nach 2 Minuten dem Volumen des empfangenden Gewebekomplexes entspricht (Buxton [2013]). Die Definition der CMRO<sub>2</sub> ist der O<sub>2</sub>-Verbrauch innerhalb eines Gewebekomplexes in Mol pro Minute, geteilt durch das Volumen des entsprechenden Gewebekomplexes. Im menschlichen Gehirn beträgt die CMRO<sub>2</sub> ca. 1,6 µMol/ml pro Minute = 1,6 mMol pro Minute (Buxton [2013]). Der CBF/CMRO<sub>2</sub>-Quotient  $n$  (Whittaker et al. [2016]) und der CMRO<sub>2</sub>/CBF-Quotient  $\lambda$  (Buxton [2013]) sind indirekte neurovaskuläre Messgrößen, die relative CBF- und CMRO<sub>2</sub>-Änderungen widerspiegeln und deshalb empfindlich gegenüber Schwankungen der *baseline* sind. Eine mögliche Erklärung für das oben erwähnte 2:1 Verhältnis von CBF und CMRO<sub>2</sub> ist ein O<sub>2</sub>-sensing-Mechanismus des Hirngewebes, der bei gleichzeitigem O<sub>2</sub>-Verbrauch den Blutfluss verhältnismäßig stärker steigert, um eine konstante zerebrale O<sub>2</sub>-Konzentration zu gewährleisten (Buxton [2013]). Da dieses Verhältnis die Stärke des BOLD-Kontrasts beeinflusst, führen unterschiedliche Ausgangsniveaus des CBFs (*baseline*-CBF) durch Veränderung der Quotienten  $n$  und  $\lambda$  zu Verzerrungen von Stärke und Dynamik des BOLD-Kontrasts (Whittaker et al. [2016], Buxton [2013]). Faktoren, die den *baseline*-CBF beeinflussen, sind z.B. Nikotin, Koffein und endogene Katecholamine. Auch der arterielle O<sub>2</sub>- und der Kohlenstoffdioxid-(CO<sub>2</sub>)Partialdruck (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>) beeinflussen den CBF (Kim und Ogawa [2012]).

Die BOLD-fMRT wird z.B. in der Demenzforschung (Iadecola [2004], Toth et al. [2017]) oder zum präoperativen *mapping* von Hirntumoren genutzt. Letzteres ist ein klinisch mittlerweile häufig eingesetztes Verfahren, um eloquente Regionen (Sprache, Bewegung, Gedächtnis) präoperativ zu identifizieren und intraoperativ zu schonen (Atlas et al. [1996], Kamran et al. [2014], Sair et al. [2016], Stevens et al. [2016], Pak et al. [2017]). Weiterhin findet die Methode Anwendung in der Strahlentherapiepla-

nung (Liu et al. [2000]), der Diagnostik von Depressionen (Santos et al. [2018]) oder der Penumbra-Bestimmung bei Schlaganfallpatienten (Kroll et al. [2017]).

Der BOLD-Kontrast ist ein aus hämodynamischen Parametern abgeleiteter Wert zur Interpretation neuronaler Aktivität, der durch Signalalterationen zwischen Neuronen und Gefäßen erheblich manipuliert werden kann (Hall et al. [2016]). Sogenannte „non-BOLD“-Effekte können das echte Signal maskieren (Renvall et al. [2014]). Da der BOLD-Kontrast vom Oxygenierungsgrad des Blutes und der *baseline*-CBF abhängig ist, können Zustände, welche das oxy-deoxy-Hb-Verhältnis verändern (z.B. Medikamente, Hypoglykämie, Angst, Stress, Ischämie, eICP, Neurodegeneration) zu einer Kontraständerung beitragen (Ogawa et al. [1990], Buxton [2013], Hall et al. [2016]). Die Anwendungsbeispiele unterstreichen den Stellenwert und das Potenzial BOLD-basierter Bildgebungsverfahren für die Diagnostik, Verlaufsbeurteilung, Therapie und Erforschung diverser neurologischer Erkrankungen mit vaskulärer Komponente. Multimodale Ansätze wie z.B. die Kombination von BOLD-fMRT und fNIRS sind sinnvoll, um die zugrundeliegende neuronale Aktivität nicht ausschließlich deoxy-Hb-basiert zu analysieren.

## 1.2 fNIRS – Rationale und Anwendung

Innerhalb des elektromagnetischen Spektrums ist Gewebe im Wellenlängenbereich von 650–950 nm („biologisches Fenster“) relativ gut durchlässig für Nahinfrarotlicht (Obrig und Villringer [2003]). Als spektrale Methode nutzt fNIRS die hohe Absorptionsrate von oxy- und deoxy-Hb innerhalb dieses Fensters. Vorteilhaft ist im Vergleich zur BOLD-fMRT die platzsparende, nichtinvasive, kostengünstige und kontinuierliche Erfassung („Echtzeitmessung“) von deoxy- und oxy-Hb und den resultierenden Schwankungen der Gesamtkonzentration des Hämoglobins (total-Hb).

Die Methode wird u.a. zur Erforschung der Pathophysiologie von Schlaganfällen, Epilepsien, idiopathischen Kopfschmerzen oder Demenzen genutzt (Obrig [2014], Su et al. [2018], Agbangla et al. [2017], Heilbronner und Münte [2013]). Wie die BOLD-fMRT kann auch die fNIRS zum präoperativen *mapping* bei Hirntumorpatienten genutzt werden (Gallagher et al. [2016], Sato et al. [2012]). In der Schlaganfallrehabilitation ist eine NIRS-getriggerte robotische Hand (Lee et al. [2017]) im Sinne eines *brain-computer-interfaces* (Banville et al. [2017]) und die Verwendung von *real-time* NIRS zum *neurofeedback*-Training bei Dysphagie (Kober und Wood [2014]) in Erprobung.

In der Neu- und Frühgeborenenversorgung ist die Methode besonders beliebt (Liao und Culver [2014], Watanabe et al. [2017], Fister et al. [2018], Gumulak et al. [2017], Roche-Labarbe et al. [2014], Kleiser et al. [2018]), was einerseits mit dem nichtinvasiven Vorgehen und andererseits mit der messtechnisch vorteilhaften anatomischen Unreife der Schädelknochen zusammenhängt. Für das perioperative bzw. intensivmedizinische Monitoring der Hirnoxygenierung beim Erwachsenen (Sørensen [2016], Oddo und Taccone [2015]) konnte bisher nicht ausreichend bewiesen werden, dass aktives fNIRS-Monitoring zur frühzeitigen Registrierung zerebraler Hypoxien das Risiko für Komplikationen wie Schlaganfall, Delirium oder kognitive Dysfunktion relevant senkt (Yu et al. [2018]). Eine mögliche nichtinvasive Bestimmung des intrakraniellen Drucks (ICP) durch NIRS wird diskutiert (Kampfl et al. [1997], Wagner und Pfenninger [2002], Knauth et al. [2017]).

Studien, die einen klinischen Zusatznutzen durch NIRS-Monitoring nicht bestätigen konnten (Büchner et al. [2000], Hiramatsu et al. [2018]), deuten an, dass die Breitbandanwendung der fNIRS noch durch diverse technische Aspekte behindert wird (Hoshi [2016], Kamran et al. [2016], Obrig und Villringer [2003], Sato et al. [2005]). Hierzu zählen u.a. die geringe räumliche Auflösung (bedingt durch die schlechte Definierbarkeit des Probevolumens) und Eindringtiefe, mangelnde vaskuläre Spezifität, unzureichende Differenzierung von intra- und extrazerebralen Oxygenierungsschwankungen, intra- und interpersonelle Variabilität der Probanden, geringe Vergleichbarkeit verschiedener Messprotokolle, Überlagerung des Signals durch physiologische Störsignale (z.B. Schlucken, Muskelaktivität) oder pharmakologische Signalbeeinflussung (Leithner et al. [2010], Takamiya et al. [2017]). Einerseits können Oxygenierungsschwankungen durch fNIRS fälschlicherweise als neuronale Aktivität interpretiert werden, obwohl das Signal systemischen oder extrazerebralen Ursprungs ist, andererseits kann die fNIRS neuronal bedingte Oxygenierungsschwankungen aufgrund von interferierenden systemischen Reaktionen übersehen (Tachtsidis und Scholkmann [2016]). Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass die meisten Ansätze einen Ruhezustand des Gehirns annehmen, von dem ausgehend eine relative Hyper- bzw. Hypooxygenierung gemessen werden kann (Obrig [2002], S.65,68). Dies lässt jedoch keine Aussage über absolute Schwankungen zu, wobei es erste Ansätze gibt, NIRS-Daten zu quantifizieren (Govindan et al. [2016]).

fNIRS ist eine Technik, die aktuell selbst in spezialisierten neurologischen Abteilungen nicht etabliert und z.T. gänzlich unbekannt ist (Obrig [2014]). Es gibt viele Einfluss- und Störgrößen und der Zusatznutzen als unabhängiges Diagnose- und Monitoring-Tool im Vergleich zu bereits etablierten Verfahren wie der fMRT muss genauer evaluiert werden, um beurteilen zu können, ob das klinische Outcome verschiedener neurologischer Erkrankungen durch den routinemäßigen Einsatz von fNIRS verbessert werden kann (Green et al. [2016]). Nichtsdestotrotz hat die Methode aufgrund ihrer vielseitigen Einsatzmöglichkeiten und verhältnismäßig einfachen Durchführung großes Potenzial. In den letzten Jahrzehnten hat sich die fNIRS zu einem vielversprechenden Instrument entwickelt, das viele spannende Forschungsfragen aufwirft.

### 1.3 eICP – Störfaktor für die NVC

Der BOLD-Kontrast ist nicht nur – wie bereits erwähnt – vom *baseline*-CBF abhängig, sondern bildet auch neuronale Aktivität während pathologischer Hirnzustände möglicherweise nicht korrekt ab. Dies zeigte sich sowohl im Tiermodell (Leithner et al. [2010]), als auch im menschlichen Kortex (Sakatani et al. [2003]). Faktoren, die den BOLD-Kontrast modifizieren, ohne zu Änderungen der neuronalen Grundaktivität beizutragen, sind z.B. Apnoe (Garreffa et al. [2003]), Hyperkapnie (Cohen et al. [2002], Jones et al. [2005], Whittaker et al. [2016]), pharmakologische Entkopplung der neurovaskulären Kaskade (Leithner et al. [2010]) oder eICP (Füchtemeier et al. [2010], Lindauer et al. [2010a], Royl [2011], S.60).

Die BOLD-fMRT, welche u.a. zum präoperativen Tumor-*mapping* genutzt wird (Pak et al. [2017], Wang et al. [2012]), zeigte in Hirntumorpatienten in der gesunden Hemisphäre ein signifikant größeres Aktivierungsvolumen als in der vom Tumor betroffenen Hemisphäre (Holodny et al. [2000]). Hierfür werden verschiedene Gründe diskutiert. Ein Verlust der vaskulären Autoregulation im tumorangrenzenden Hirngewebe könnte bei neuronaler Aktivierung einen adäquaten CBF-Anstieg im tumorbegrenzenden intakten Hirngewebe verhindern, sodass der BOLD-Kontrast weniger stark ansteigt (Hall et al. [2016], Holodny et al. [2000], Krings et al. [2002]). Der im betroffenen Areal induzierte CBF-Anstieg variiert außerdem je nach Tumoreigenschaften (Holodny et al. [2000]). Je größer der CBF-Anstieg, desto größer die netto-Oxygenierung und desto stärker das BOLD-Signal (Abb.1). Weiterhin könnte eine durch die Tumormasse bedingte Venenkompression die räumlich exakte Abbildung der gefäßbasierten

neuronalen Aktivität in der fMRT verfälschen. Es käme zu einem verstärkten deoxy-Hb-*washout*, was zu einem relativen deoxy-Hb-Abfall führen und so den Unterschied zwischen deoxy-Hb im Ruhe- und Aktivitätszustand verringern würde (Holodny et al. [2000]). Dies könnte die Validität der deoxy-Hb-basierten BOLD-fMRT während eICP beeinträchtigen (Holodny et al. [2000]). Grad, Volumen, Entität und Entfernung des Tumors vom aktivierten Areal, sowie tumorbedingte Ödembildung, Allgemeinzustand und Alter des Patienten können das BOLD-Signal ebenfalls beeinflussen (Schreiber et al. [2000], Krings et al. [2002], Wang et al. [2012], Pak et al. [2017]). Insgesamt sind allgemeingültige Aussagen zum abweichenden BOLD-Kontrastverhalten bei Hirntumoren jedoch – gerade vor dem Hintergrund an sich irregulär wachsender Tumoren – schwierig zu treffen (Holodny et al. [2000]).

Möglicherweise ist ein erhöhter intrakranieller Druck dafür verantwortlich, dass neuronale Aktivität in der BOLD-fMRT bei Patienten mit Hirntumoren nicht korrekt abgebildet wird (Füchtemeier et al. [2010]). Dies kann zu Missinterpretationen führen und eine unnötig aggressive Resektion von funktionalem Kortex (bei falsch-positivem BOLD-Signal), oder eine mangelhafte Tumorresektion (bei falsch-negativem BOLD-Signal) nach sich ziehen (Holodny et al. [2000]). Eine besondere Rolle scheint der Verlust der vaskulären Autoregulation bei eICP zu spielen. Passend hierzu zeigte eine fNIRS-Studie an Schädeltraumapatienten, dass bei  $eICP > 25 \text{ mm Hg}$  die regionale zerebrale  $O_2$ -Sättigung signifikant niedriger war als bei Patienten mit  $eICP < 25 \text{ mm Hg}$  (Kampfl et al. [1997]). Nach einer 3-minütigen künstlichen Hyperoxigenierung zeigten die Patienten mit  $eICP < 25 \text{ mm Hg}$  einen signifikanten Anstieg der regionalen zerebralen  $O_2$ -Sättigung, der bei Patienten mit  $eICP > 25 \text{ mm Hg}$  nicht beobachtbar war. Der arterielle  $pO_2$ ,  $pCO_2$  und die periphere  $O_2$ -Sättigung waren in beiden Gruppen vergleichbar (Kampfl et al. [1997]). Hieran wird deutlich, dass die zerebrale Mikrozirkulation bei eICP gestört zu sein scheint. Der Einfluss von chronischem (z.B. bei Hirntumoren) oder akutem eICP (z.B. bei traumatischen Hirnverletzungen) auf das fMRT-Signal sollte genauer untersucht werden, um den neurologischen Funktionsstatus betroffener Patienten in Zukunft vor Beginn einer Therapie richtig einschätzen zu können.

## 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Bisherige fNIRS-Studien am Menschen nutzten vor allem visuelle Stimulationsparadigmen (Villringer et al. [1993]), passive taktile Stimulation (Roche-Labarbe et al. [2014], Verriotis et al. [2016]) oder motorische Willkürbewegungen zur Aktivierung des primärmotorischen Kortex (MI) (Drenckhahn et al. [2015], Rosner und Barlow [2016], Tanaka et al. [2014], Knauth et al. [2017]). In Tierversuchen konnte durch elektrische Stimulation eine Aktivierung im primärsomatosensorischen Kortex (SI) mittels fMRT (Royl [2002], S.68) und optischer Spektroskopie (Leithner et al. [2010], Lindauer et al. [2010b]) nachgewiesen werden. Nur wenige fNIRS-Studien haben bisher NVC-Vorgänge im humanen SI während Medianusstimulation (MNS) untersucht (Niederhauser et al. [2008], Takeuchi et al. [2009], Tanosaki et al. [2001]).

Diese Arbeit konzentrierte sich auf eICP als Störfaktor für die NVC im menschlichen SI. Tierversuche zeigten, dass die ICP-erhöhende Infusion zerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) eine Amplitudenreduktion – und bei sehr hohen ICP-Leveln sogar eine Umkehr – der deoxy-Hb-Schwankungen während SI-Aktivierung bewirkt (Füchtemeier et al. [2010]). Knauth et al. [2017] bestätigten eine Amplitudenreduktion des funktionellen deoxy-Hbs im menschlichen MI während *finger tapping* und Valsalva-Manöver(VM)-induziertem eICP. Ein funktionelles deoxy-Hb-basiertes fNIRS-*mapping* war bei eICP nicht mehr möglich (Knauth et al. [2017]). Es wäre analog zu erwarten, dass sich bei SI-Stimulation und eICP die physiologische Abnahme des lokalen deoxy-Hbs im kontralateralen SI reduziert. Diese mechanistische fNIRS-Studie analysierte lokale Schwankungen der zerebralen Hämodynamik unter somatosensorisch evozierten Potenzialen (SEP) des Nervus medianus, mit besonderem Augenmerk auf VM-induzierten Konzentrationsschwankungen des Hämoglobins (Hb). Durch die VMs wurde der ICP transient angehoben (Haykowsky et al. [2003], Knauth et al. [2017]), um in gesunden Probanden einen pathologischen Hirnzustand zu imitieren. Die Aufzeichnung von reproduzier- und vergleichbaren Medianus-SEPs ermöglichte die unabhängige Analyse vaskulärer und elektrophysiologischer Parameter. Die SEPs gewährleisteten außerdem eine konstante neuronale Aktivierung, ohne dass aktive Mitarbeit der Probanden erforderlich war, was eine Voraussetzung für den potenziellen Einsatz der fNIRS am bewusstlosen Patienten darstellt.

Die zentralen Fragestellungen der vorliegenden Untersuchung lauten:

1. Führt MNS bei normaler Atmung zu einer typischen hyperoxygenierenden NVC-Antwort (oxy-Hb-Anstieg, deoxy-Hb-Abfall) im kontralateralen humanen SI?
2. Führt VM-induzierter eICP während MNS zu einem von 1. abweichenden Antwortmuster?
3. Kommt es bei MNS unter eICP-Bedingungen zu einer Entkopplung von vaskulären und neuronalen Prozessen im kontralateralen humanen SI?
4. Ist mit einem Modell für oxy- bzw. deoxy-Hb-basiertes fNIRS-*mapping* die korrekte Identifizierung der aktivierten kontralateralen Hemisphäre während MNS möglich?

Eine Entkopplung von vaskulären und neuronalen Prozessen würde die Aussagekraft und Verlässlichkeit des deoxy-Hb-basierten BOLD-Kontrasts bei eICP infrage stellen. Dies hätte Implikationen für die Interpretation bisheriger funktioneller Bildgebungsmethoden des Gehirns.

## 2 Methoden

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (vgl. Anhänge) und nach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki (64. WMA General Assembly, Oktober 2013, Fortaleza, Brasilien) durchgeführt.

### 2.1 Vorbereitung

Die Probandenrekrutierung erfolgte an der Universität zu Lübeck. Eine Kurzbeschreibung der Studie wurde per E-Mail verschickt, woraufhin interessierte Personen detailliertere Informationen erhielten. Am Versuchstag wurde jedem Teilnehmer noch einmal ausführlich der Ablauf erklärt. Es wurde nach der körperlichen Verfassung gefragt und darüber informiert, dass das Tragen der Versuchsapparatur zu kurzfristig anhaltendem Kopfschmerz führen und die Messung jederzeit abgebrochen werden kann. Vor der schriftlichen Einwilligung hatten die Probanden Gelegenheit, Fragen zu stellen.

### 2.2 Stichprobe

Die Stichprobe umfasste 75 Personen (mittleres Alter = 23,5 Jahre, Variationsbreite = 18–47 Jahre) ohne gravierende neurologische oder pulmologische Vorerkrankungen.

Tab.1 zeigt die Zusammensetzung der Versuchsgruppe.

Tabelle 1

Zusammensetzung der Versuchsgruppe. n = 75, ♀: weiblich, ♂: männlich, R: Rechtshänder, L: Linkshänder, h: hellhaarig (blond, rot, hellbraun), d: dunkelhaarig (schwarz, dunkelbraun).

Geschlecht	47 ♀	28 ♂
Händigkeit	66 R	9 L
Haarfarbe	53 h	22 d

In Studien mit optischer Hb-Messung im somatosensorischen Kortex und elektrischer Vorderpfotenstimulation an Ratten waren die Stichproben mit n = 15 (Füchtemeier et al. [2010]) und n = 24 (Leithner et al. [2010]) verhältnismäßig klein. Diese Studien nutzten ein kraniales Knochenfenster zur invasiven optischen Messung, was einen größeren Signal-Rausch-Quotienten (*signal to noise ratio*, SNR<sup>1</sup>) als bei nichtinvasiver

<sup>1</sup>SNR = Verhältnis von Nutzsignal zu Rauschsignal.

transkranialer Signalerfassung zur Folge hatte. Erwartungsgemäß fiel die Stichprobe für einen ausreichend großen SNR in dieser Studie deshalb deutlich größer aus als in den Tierversuchen. Die Versuchsgruppen in anderen MNS-fNIRS-Studien waren ebenfalls kleiner ( $n = 10$  bei Tanosaki et al. [2001],  $n = 12$  bei Niederhauser et al. [2008],  $n = 18$  bei Takeuchi et al. [2009]). Allerdings bedingte die Untersuchung des zerebralen Blutflusses bei VM-induziertem eICP in dieser Studie im Vergleich zur Untersuchung bei normaler Atmung eine größere Schwankungsbreite der Messwerte, weshalb eine höhere Teilnehmerzahl erforderlich war. Bei der Planung wurde von einem ähnlichen Stichprobenumfang wie in dem vergleichbaren Versuchsprotokoll bei Knauth et al. [2017] ( $n = 45$ ) ausgegangen. Dass die Stichprobe mit  $n = 75$  letztlich doch größer ausfiel, lag an den unterschiedlichen Stimulationsparadigmen (MNS vs. *finger tapping*) und an der relativ hohen Dropoutrate (vgl. 4.1).

## 2.3 Elektrophysiologische Messung

### 2.3.1 Neuroanatomische Grundlage der SEP-Ableitung

Der Lemniscus medialis führt Fasern der epikritischen Sensibilität und ist an der Generierung kortikaler SEPs maßgeblich beteiligt. Abb.2 zeigt den Verlauf sensibler Afferenzen zum SI. Rechtsseitige MNS bewirkt eine Aktivierung des linken SIs, da der Fasciculus cuneatus auf Höhe der Medulla oblongata nach kontralateral kreuzt.

### 2.3.2 Vorbereitung und technische Parameter

Die während der Messung durchgeführten Medianus-SEPs wurden nach klinischem Standard mit einem ISIS-IOM-System (OSIRIS Neurostimulator, Software: Neuro-Explorer 4.4.9.0, INOMED, Emmendingen, Deutschland) aufgezeichnet. Der Stimulationsblock war über dem Karpaltunnel befestigt. Die Bestimmung der motorischen Schwelle erfolgte individuell, indem so stark stimuliert wurde, dass sich der Musculus abductor pollicis brevis sichtbar kontrahierte. Daraufhin wurde der Strom um weitere 3–4 mA erhöht, um einen supramaximalen Reiz zu erzeugen (Buchner et al. [2014], S.179). Auf die Kopfvermessung nach dem 10-20-System für Elektroenzephalographie (EEG) (Hummel [2020], S.763, Abb.3) folgte die punktuelle Reinigung der Kopfhaut mit Abrasivpaste. Zwei EEG-Napfelektroden wurden dann über dem Gyrus postcentralis als zentrale SEP-Ableitelektroden bei CP3 und CP4 (Legende Abb.3) mit Elektrodenpaste und ca.  $3 \times 3$  cm großen Pflasterstücken fixiert. Die Referenz-

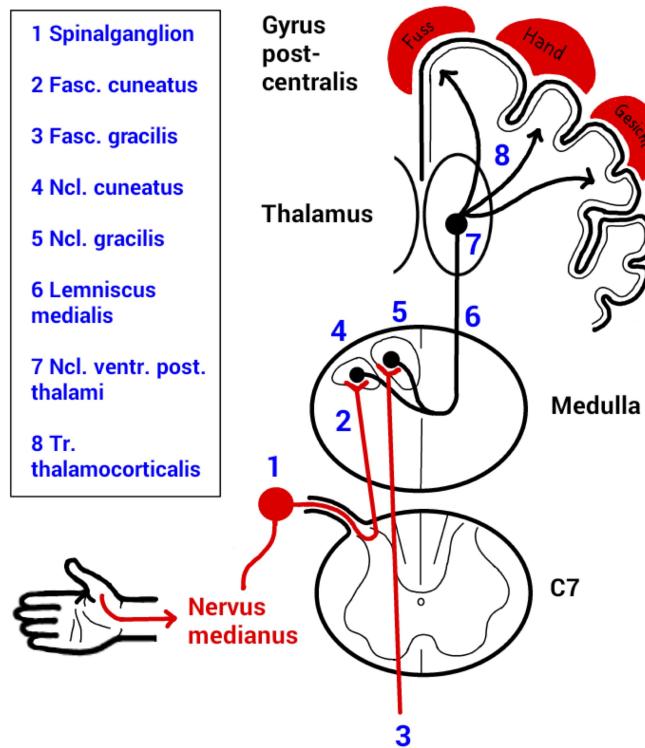


Abbildung 2

Anatomischer Verlauf sensibler Afferenzen zum SI. Rechtsseitige MNS führt zu Aktivität im linken SI. SI: primärsomatosensorischer Kortex (lokalisiert im Gyrus postcentralis), MNS: Medianusstimulation, Fasc.: Fasciculus, Ncl.: Nucleus, ventr.: ventralis, post.: posterior, Tr.: Tractus, C7: Segment des siebten Spinalnervs, Medulla: Medulla oblongata.

Quelle: frei adaptiert nach Stöhr [2005], S.31 und Trepel [2017b], S.230

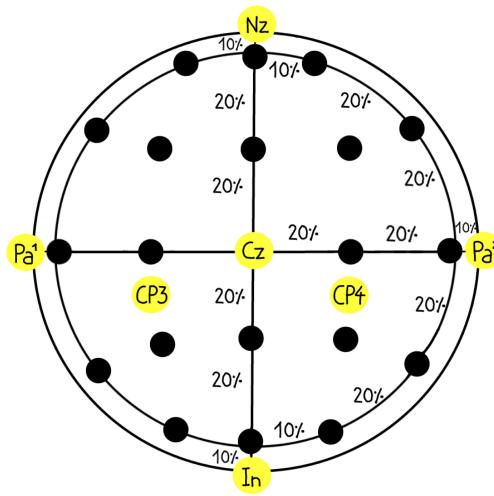


Abbildung 3

Elektrodennomenklatur. Nz: nasion, In: inion, Pa<sup>1</sup>: links präaurikulär, Pa<sup>2</sup>: rechts präaurikulär, Cz: Kreuzungspunkt aus [(Nz bis In [cm]) : 2] und [(Pa<sup>1</sup> bis Pa<sup>2</sup> [cm]) : 2]. CP3 (repräsentiert die rechte Hand) und CP4 (repräsentiert die linke Hand) befanden sich jeweils 3 cm okzipital und 7 cm lateral von Cz. Quelle: frei adaptiert nach Hummel [2020], S.763

elektrode war mittig auf der Stirn und die Erdung am Handgelenk – einige Zentimeter proximal des Stimulationsblocks – befestigt. Der Stimulationsblock war mit der Stimulationseinheit (MNS-Triggerung) und die Elektroden mit der EEG-Einheit (Potenzialableitung) des Systems verbunden. Die kleinamplitudigen evozierten Einzelpotenziale (0,1–10  $\mu$ V, Vogel [2006], S.128) wurden summiert, gemittelt und verstärkt, um die elektrische Hintergrundaktivität während der Stimulation relativ zu verringern. Für die Auswertung erfolgte die Zwischenspeicherung der SEPs auf der Festplatte des systemeigenen Computers. Tab.2 listet die technischen Parameter der SEP-Ableitung auf.

Tabelle 2

Technische Parameter der SEP-Ableitung. SEP: somatosensorisch evoziertes Potenzial.

Parameter	Wert	Einheit
mittlere motorische Schwelle	10,8 (Variationsbreite 7–25)	[mA]
Impedanzen	$\leq 5$	[k $\Omega$ ]
Dauer einer Stimulation	20	[s]
Summationen pro Stimulation	60–80	[Anzahl]
Pause zwischen Stimulationen	$\geq 40$ bzw. 100	[s]
Stimulationsfrequenz	4,3	[Hz]
Impuls	Rechteck	[Typ]
Impulsdauer	0,2	[ms]
Abtastrate	10.000	[Hz]
Messpunkte pro 20 s	800	[Anzahl]
Zeitauflösung	0,1	[ms]
Verstärkung	100	[einheitenlos]
<i>high-pass</i> -Filter	30	[Hz]
Bandsperr- / <i>notch</i> -Filter	5–600	[Hz]

### 2.3.3 Durchführung und Normwerte

Vor Beginn eines Experiments erfolgte eine Probestimulation (200 Summationen) mit einer Reproduktion des charakteristischen Maximums N20.<sup>2</sup> Zeigten sich hierbei

<sup>2</sup>N20 = erstes afferentes kortikales Potenzial, das kontralateral zum Reizort über dem SI (Area 3B des Gyrus postcentralis) abgeleitet werden kann (Buchner [2014b], S.39).

stark verrauschte oder unplausible Werte, wurde die Fixierung der Elektroden überprüft, was die Signalqualität der SEP-Aufzeichnung in den meisten Fällen verbessern konnte. Die Teilnehmer hielten die zu stimulierende Hand während der Messung ruhig in ihrem Schoß. Bewegungen – insbesondere Kiefer- und Kopfbewegungen sowie häufiges Schlucken – sollten vermieden werden, um Störsignale zu minimieren. Die Stimulationen während des Experiments wurden manuell gestartet und gestoppt, ohne Geräteeinstellungen oder die Elektrodenpositionen zu verändern. Um eine fortlaufende Summation von Einzelpotenzialen zu gewährleisten, erfolgte während der VMs kurzzeitig eine Anpassung des Artefaktfensters an die stärkeren Störsignale.

Die mittlere N20-Latenz betrug während der Probestimulationen 19,2 ms ( $n = 75$ ), was dem Normbereich entspricht. Vor allem verlängerte Latenzen  $> 22,3$  ms können auf Pathologie hinweisen (Buchner [2014a], S.185). Die N20-Amplitude betrug bei allen Probanden mindestens 1,0  $\mu$ V. Die Angabe von Normwerten der N20-Amplitude ist in der Literatur aufgrund der Abhängigkeit vom Alter (Vogel [2006], S.150) und von der Reizstärke (Stöhr [2005], S.42–43) uneinheitlich. Werte von  $1,96 \pm 0,85$   $\mu$ V (Range = 0,6–5,0, Stöhr [2005], S.62) gelten als normal.

## 2.4 fNIRS-Messung

### 2.4.1 Messprinzip

Es wurde ein optisches Topographie-System (ETG-4000, Hitachi Medical Corporation, Tokio, Japan) im *continuous wave* fNIRS-Modus verwendet. Dieser erfasst im Gegensatz zur *frequency domain*- oder *time-resolved*-fNIRS relative Konzentrationsänderungen von deoxy-, oxy- und total-Hb (Kamran et al. [2016]). Das Messprinzip ist in [Abb.4](#) dargestellt. Für die Berechnung von oxy- und deoxy-Hb nutzte die integrierte Software ein modifiziertes Lambert-Beersches-Gesetz (LBG, Kamran et al. [2016]). Im spektralen Bereich von 650–950 nm weist die Absorption von Hb die größte Sensitivität für relative Konzentrationsschwankungen des Hämoglobins auf (Obrig [2002], S.14, Obrig und Villringer [2003], Strojnik und Paez [2013]). Der SNR ist am höchsten, wenn bei 692 und 830 nm gemessen wird (Sato et al. [2004]). Das ETG-4000 maß bei 695 nm (deoxy-Hb) und 830 nm (oxy-Hb) mit einer Abtastfrequenz von 10 Hz. Das total-Hb entspricht dem zerebralem Blutvolumen (CBV) und wurde durch Addition berechnet:

$$\text{total-Hb} = \text{deoxy-Hb} + \text{oxy-Hb}$$

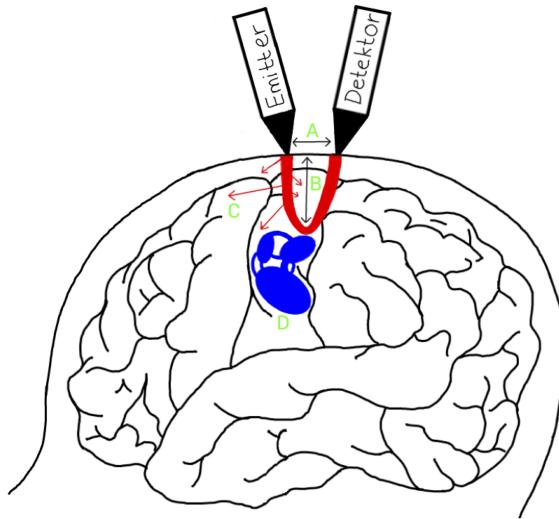


Abbildung 4

fNIRS-Messkanalbildung und Signalerfassung. fNIRS: funktionelle Nahinfrarotspektroskopie. A: Emitter-Detektor-Abstand (3 cm beim ETG-4000), B: Eindringtiefe, C: Streuung, D: neuronale Aktivität im Kortex (blau). Je ein Emitter und ein Detektor bilden auf halber Strecke zueinander (1,5 cm) einen virtuellen Messkanal (rot). Quelle: frei adaptiert nach Kamran et al. [2016]

#### 2.4.2 Anwendung des modifizierten LBGs

Das LBG besagt, dass Licht auf dem Weg durch ein Medium in Abhängigkeit von der Intensität des eingestrahlten Lichts, der zurückgelegten Weglänge und der Konzentration des durchdrungenen Stoffes abgeschwächt wird.

$$\Delta A_{(\lambda)} = \epsilon_{(\lambda)} \cdot c \cdot d$$

$\Delta A_{(\lambda)}$ : Abschwächung bei bestimmter Wellenlänge,  $\epsilon_{(\lambda)}$ : wellenlängenabhängiger Extinktionskoeffizient,  $c$ : Konzentration des durchdrungenen Stoffes,  $d$ : Weglänge.

In einfachen Medien (z.B. klare Flüssigkeiten in Laborküvetten) ist vernachlässigbar, dass  $\Delta A_{(\lambda)}$  nicht nur durch Absorption, sondern auch durch Streuung beeinflusst wird. Dies gilt nicht für komplexe Medien (z.B. menschlicher Kopf), in denen eingestrahlte Photonen durch Dichteunterschiede unterschiedlich stark abgelenkt werden, sodass  $d$  trotz gleicher Einstrahlintensität variiert. Daher beinhaltet das modifizierte LBG (Kamran et al. [2016], Obrig und Villringer [2003], Royl [2002], S.43) statt  $d$  den wellenlängenabhängigen differenziellen Pfadlängenfaktor (*differential pathlength factor*, DPF).

$$\Delta A_{(\lambda)} = \epsilon_{(\lambda)} \cdot c \cdot DPF_{(\lambda)}$$

Der DPF berücksichtigt Absorption und Streuung im untersuchten Gewebe (Obrig und Villringer [2003], Royl [2002], S.44). Er ist eine Annäherung an die natürlichen Streuungsverhältnisse, jedoch ist er altersabhängig und variiert zwischen verschiedenen Hirnregionen (Kamran et al. [2016]). Weiterhin wird von einem homogenen Medium mit gleichmäßig verteilten Konzentrationsschwankungen – d.h. konstanter Streuung – ausgegangen (Obrig und Villringer [2003]). Oxygenierungsschwankungen müssen damit groß genug sein, um insgesamt eine Absorptionsänderung zu bewirken (Obrig und Villringer [2003]). Daher weist auch das modifizierte LBG noch Schwächen auf und führt zu der Messung einer partiell verzerrten fokalen Oxygenierung (Obrig und Villringer [2003]).

#### 2.4.3 Durchführung

Das fNIRS-Gerät wurde 30 Minuten vor Versuchsbeginn zur Erwärmung der Laser-Optoden eingeschaltet. Die Befestigung der Optoden erfolgte nach dem in [Abb.5](#) gezeigten Schema. Diese Anordnung bedeckte beide Hemisphären, insbesondere die Gyri postcentrales bzw. die SIs (Sato et al. [2006]). Die Optodenbündel verliefen spannungsfrei vom Gerät zum Kopf des Probanden und die SEP-Elektroden waren stets exakt positioniert (Legende [Abb.5](#)). Die Signale der Messkanäle wurden vor jeder Messung durch einen systemeigenen *autogain* überprüft und ggf. durch erneute Optodenausrichtung ([Abb.4](#)) verbessert.

#### 2.5 Atemmanöver

Gegen einen Widerstand auszuatmen erhöht kurzzeitig den ICP (Brimiulle et al. [1997], Knauth et al. [2017]). Um verschiedene Niveaus von ICP zu erzeugen, führten die Probanden daher während des Experiments die folgenden vier Atemmanöver aus: NB = Normales Atmen, BH = Luftanhalten mit 0 mm Hg endexspiratorischem Druck, V15 = schwaches VM mit 15 mm Hg endexspiratorischem Druck, V35 = starkes VM mit 35 mm Hg endexspiratorischem Druck. Zur Bestimmung der endexspiratorischen Drucklevel während der VMs wurde ein selbstkonstruiertes Valsalva-Messgerät verwendet. Der Zylinder einer Einwegspritze (10 ml) war über einen Schlauch mit einem Blutdruckmanometer verbunden, dessen Skala die Probanden lesen konnten (Canova et al. [2011], Kowallick et al. [2014]). Die Probanden atmeten nach tiefem Luftholen in das offene Ende des Zylinders (Mundstück) aus. Um den Zieldruck (V15 = 10–20 mm

Hg, V35 = 30–40 mm Hg, d.h. Toleranzbereich von jeweils 10 mm Hg) für die Dauer des Manövers zu halten, war eine gute Abdichtung des Mundstücks erforderlich, weshalb alle Probanden vor Messbeginn die Durchführung der VMs üben mussten.

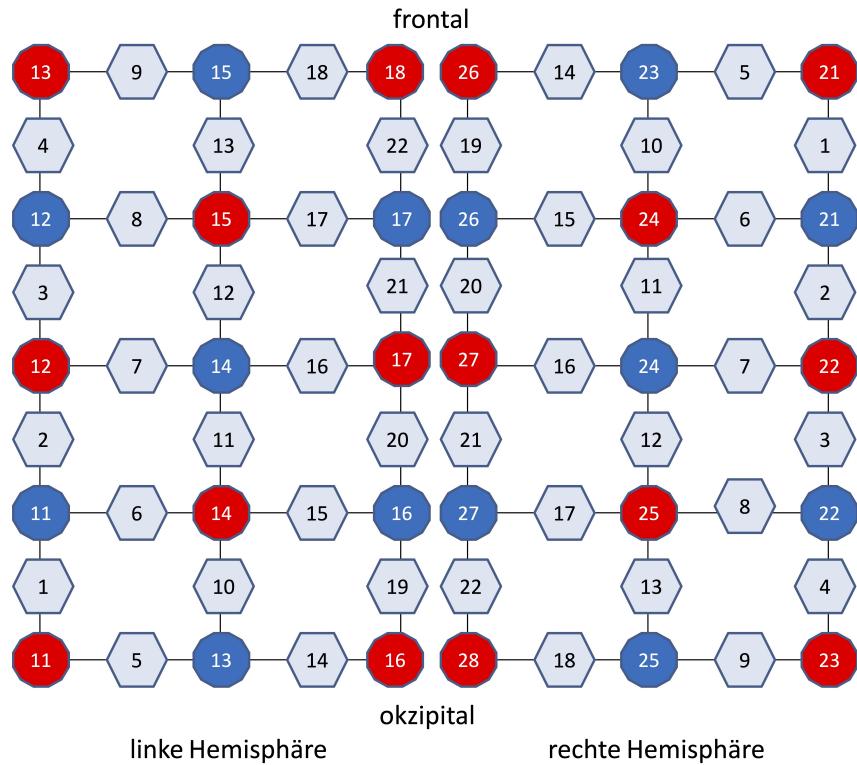


Abbildung 5

fNIRS-Optodenraster. fNIRS: funktionelle Nahinfrarotspektroskopie. Roter Kreis: Emitter, blauer Kreis: Detektor, blaues Sechseck: virtueller Messkanal. 30 Optoden (16 Emitter, 14 Detektoren, je 3 cm Abstand) wurden in zwei  $3 \times 5$  Rastern  $\approx 14 \times 19$  cm an einer elastischen fNIRS-Optodenhaube befestigt. Die Zahlen entsprechen der Optodennummerierung des fNIRS-Geräts. Die EEG-Elektroden CP3 und CP4 lagen zwischen Optode 16 + 17 (linkshemisphäral) und 27 + 27 (rechts-hemisphäral). Die virtuellen Messkanäle (22 pro Hemisphäre) befanden sich mittig zwischen den Emittoren und Detektoren. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

## 2.6 Experimentalprotokoll

### 2.6.1 Versuchsaufbau

Die Messungen fanden in einem reizarmen Raum des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, statt. Der Versuchsaufbau ist in [Abb.6](#) skizziert. Es wurde darauf geachtet, dass der Proband bequem saß und kein Druck oder Zug durch die angebrachten Kabel verursacht wurde.

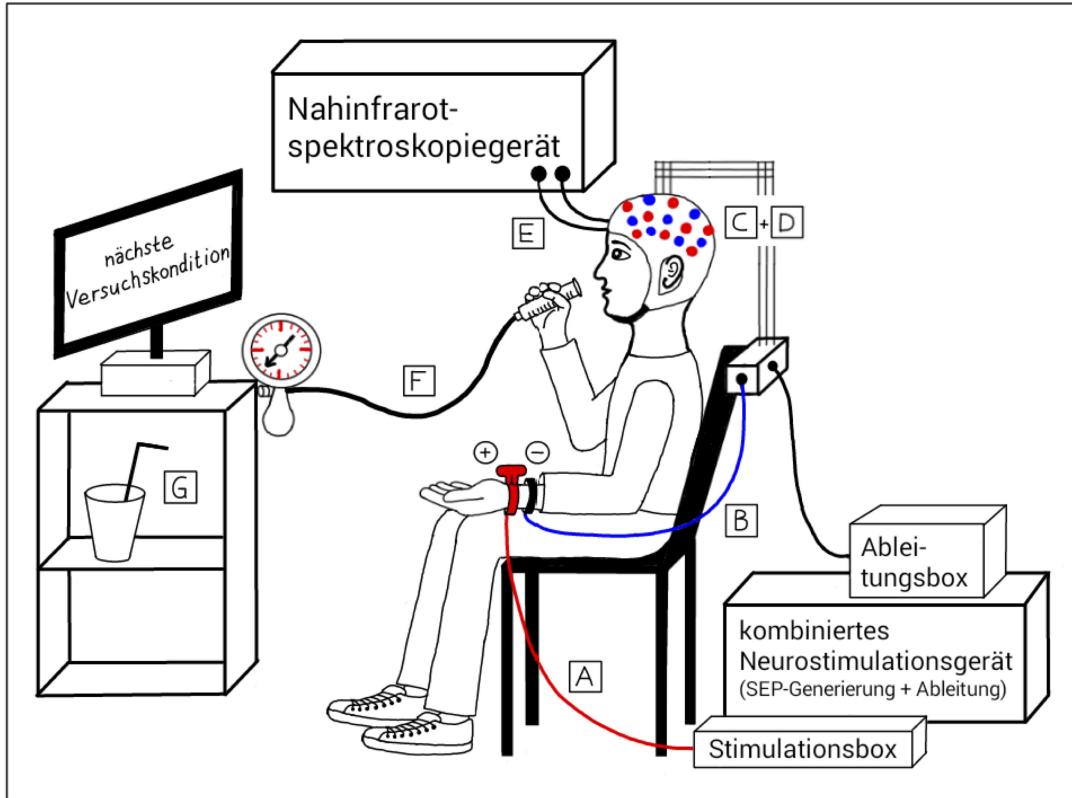


Abbildung 6

Versuchsaufbau. A: Stimulationsblock (rot) verbunden mit Stimulationsbox, B: Erdung (blau), C: Elektroden CP3 (linkshemisphäral) und CP4 (rechtsphäral) für die Ableitung der somatosensorisch evozierten Potenziale (SEPs), D: Referenzelektrode (Stirn), E: Optodenbündel verbunden mit Nahinfrarotspektroskopiegerät, F: Valsalva-Messgerät, G: Wasser. Die Optodenhaube war mit 15 Optoden (8 Emitter, 7 Detektoren) pro Hemisphäre bestückt (Abb.5). Die endexspiratorischen Drucklevel bei V15 und V35 wurden mithilfe von F kontrolliert. Die Stimulationen konnten manuell gestartet und gestoppt werden. Die jeweils nächste Kondition wurde durch eine Präsentationssoftware angezeigt. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

## 2.6.2 Versuchsablauf

Der Versuchsablauf ist in Abb.7 dargestellt. Jede Versuchskondition dauerte 20 s, mit Ausnahme von NB (5 Minuten). Um die Rückkehr zur Ruhekondition sicherzustellen, folgte auf jede Kondition eine Erholungsphase von  $\geq 40$  s (nach V35 und MNS + V35  $\geq 100$  s). Zu Beginn und am Ende jeder Messung erfolgte eine fünfminütige Ruhemessung bei normaler Atmung. Es wurde fünf Mal eine MNS durchgeführt, bevor der randomisierte Hauptteil begann, in dem jede Kondition (außer NB) in zufälliger Reihenfolge insgesamt genau fünf Mal aufgerufen wurde. Es war möglich, dass die gleiche Kondition mehrfach hintereinander ausgewählt wurde. Bei sieben Konditionen mit je fünf Wiederholungen ergaben sich 35 Konditionen im Hauptteil. Die Randomisierung

erfolgte durch Presentation® Software (Version 17.2, Neurobehavioral Systems, Inc. [NBS], Berkeley, USA). Zwei Beispiele der Bildschirmpräsentation während des Experiments sind in Abb.8 gezeigt.

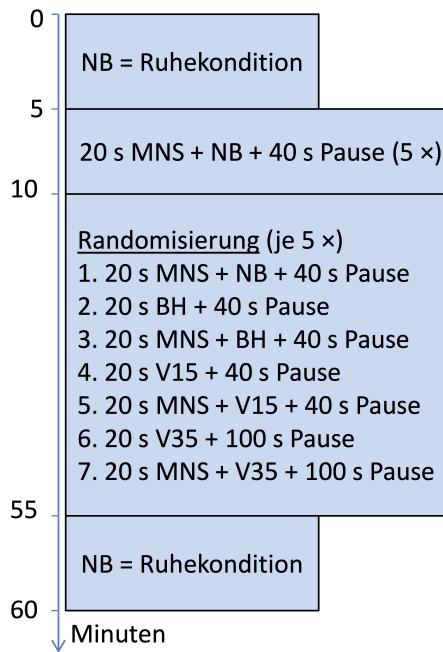


Abbildung 7

Versuchsablauf. NB: normale Atmung, MNS: Medianusstimulation, BH: Luftanhalten, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg endexspiratorischem Druck, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg endexspiratorischem Druck, s: Sekunden. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

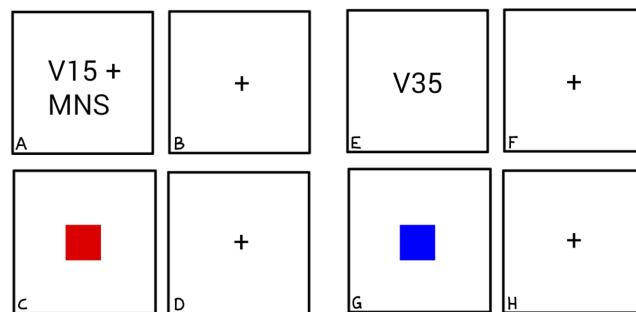


Abbildung 8

Bildschirmpräsentation mit Präsentationssoftware. A–D: Anzeigen für V15 + MNS (Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg + Medianusstimulation), E–H: Anzeigen für V35 (Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg). Dem Probanden wurde die Kondition angezeigt (A/E). Die Kondition wurde gestartet und die Vorbereitungszeit begann (2 s, B/F). Ein akustisches Signal markierte Beginn und Ende einer jeden Kondition. Während der Ausführung der Kondition war ein Quadrat (rot: Manöver mit MNS, blau: Manöver ohne MNS) eingeblendet (C/G). Sobald es verschwand, begann die Erholungsphase (D/H), in der die Probanden schluckweise Wasser trinken durften und die bei Bedarf individuell verlängert werden konnte (i.d.R. waren nicht mehr als 5–15 s zusätzlich nötig).

Es wurde auf die genaue Einhaltung des Experimentalprotokolls geachtet. Erklärte sich ein Proband einverstanden, wurde die Messung an einem neuen Tag mit MNS auf der anderen Seite wiederholt. Diese zusätzlichen Messungen wurden für die Bildgebungsanalyse genutzt (vgl. 3.4), gingen aber nicht in die Analyse der Hb-Konzentrationszeitverläufe ein (vgl. 3.2).

## 2.7 PetCO<sub>2</sub>-Messung

Um beurteilen zu können wie Hyperkapnie die gemessenen Oxygenierungsschwankungen beeinflusst, wurden ergänzende Experimente zur Messung des endtidalen (endexspiratorischen) CO<sub>2</sub>-Partialdrucks (petCO<sub>2</sub>) vor und nach den Atemmanövern durchgeführt. Eine kalibrierte Evita XL Beatmungsmaschine (Drägerwerk Co.KGaA, Moislinger Allee 53–55, Lübeck, Deutschland) im *continuous positive airway pressure*(CPAP)-Modus mit nichtassistierter Spontanatmung, Raumluft (21% O<sub>2</sub>) und einem positiven endexspiratorischen Druck (PEEP) von 0 mm Hg diente als CO<sub>2</sub>-Sensor. Fünf Probanden (3 ♂, 2 ♀, Alter = 23–46 Jahre) absolvierten den in 2.6.2 erläuterten Versuchsablauf ohne MNS und ohne Aufzeichnung der zerebralen Oxygenierung durch fNIRS. Während des Experiments atmeten die Teilnehmer über das Mundstück des Beatmungssystems ein und aus (Abb.9). Bei BH behielten die Probanden das Mundstück im Mund. Beim ersten Ausatemzug in das Mundstück registrierte der CO<sub>2</sub>-Sensor das petCO<sub>2</sub>. Für V15 und V35 unterbrachen die Teilnehmer die Atmung über das System, um über das Valsalva-Messgerät (vgl. 2.5) das erforderliche endexspiratorische Drucklevel aufzubauen. Eine Verfälschung des petCO<sub>2</sub>s während der VMs durch Vermischung mit CO<sub>2</sub> aus der Raumluft verhinderten die Probanden durch Abdichtung des Mundstücks mit dem Daumen. Der petCO<sub>2</sub> wurde direkt vor und nach jeder Kondition von dem Beatmungsgerät abgelesen und dokumentiert. Aufgrund der verzögerten Reaktionszeit des Sensors auf petCO<sub>2</sub>-Schwankungen war für den Wert nach einer Kondition eine Mittelung über zwei Atemzüge nötig.

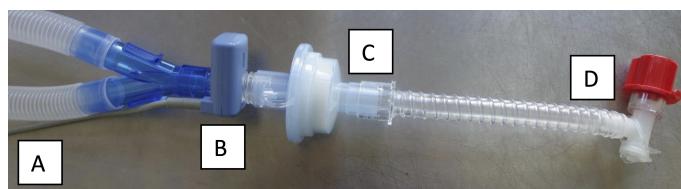


Abbildung 9

Mundstück des Beatmungsgeräts. A: Verbindungsschläuche zum Beatmungsgerät, B: Sensor für den endtidalen Kohlenstoffdioxidpartialdruck, C: Atemfilter, D: Mundstück.

## 2.8 Auswertung

Die Auswertung erfolgte mit selbstgeschriebenen Skripten mit dem Programm Matlab® R2018a (The MathWorks, Inc., USA). Vor verschiedenen Gruppenanalysen wurde jedes Experiment einzeln analysiert. Die VMs führten bei der Messung der zerebralen Oxygenierung zu erheblichem Rauschen, d.h. zu einer Abnahme des SNRs. Daher wurden für jedes Experiment die gemittelten Zeitverläufe von oxy-, deoxy- und total-Hb während MNS + NB ( $10 \times 20$  s) in den 22 Messkanälen der aktivierten kontralateralen Hemisphäre begutachtet und der SNR bewertet. Alle Kanäle mit einer typischen NVC-Antwort wurden als aktiv bezeichnet. Nur Experimente mit robuster NVC-Antwort und hohem SNR in  $\geq 1$  aktiven Messkanal gingen in die Gruppenanalysen ein.

Die gezielte Analyse ausgewählter Kanäle ist gängige Praxis in der fNIRS-Forschung, wobei die Definition der typischen Antwort häufig unklar ist. Dies liegt u.a. daran, dass sich je nach Kortexareal unterschiedliche Antwortmuster reproduzieren. Für oxy-Hb ist die Amplitude im MI z.B. deutlich höher als im SI und im visuellen Kortex, während die *time-to-peak* in den drei Regionen ungefähr gleich ist ( $6,76 \pm 0,2$  s, Hong und Nguyen [2014]). Kamran et al. [2016] sprechen in diesem Zusammenhang von einer „dynamischen Variation der kanonischen hämodynamischen Antwort“ und geeigneten Parametern zur einheitlichen Bewertung von fNIRS-Antworten (z.B. *magnitude of initial dip*, *time-to-peak*, *time-to-undershoot*, *magnitude of undershoot*). *Statistical Parametric Mapping* (Friston et al. [1998]) ist eine Methode, die spezifisch nach definierten Hb-Verlaufsmustern sucht. Sie wurde ursprünglich für die fMRT konzipiert und später für fNIRS weiterentwickelt (NIRS-*Statistical Parametric Mapping*, Ye et al. [2009]). Sie unterteilt die Hb-Kurven in zwei Gammafunktionen (*first peak: main response*, *second peak: undershoot after response*) und berechnet die resultierende hämodynamische Antwort durch lineare Kombination beider Kurven (Kamran et al. [2016]). Obwohl viele Methoden zur fNIRS-Signalextraktion vorgeschlagen wurden (Kamran et al. [2016]), sind die angewendeten Auswahlkriterien für aktive Messkanäle oft uneinheitlich. Die *time-to-peak* nach Stimulationsbeginn sollte 5–6 s und die Gesamtdauer eines hämodynamischen Aktivierungszyklus sollte 26–30 s betragen (Kamran et al. [2016]).

Obrig [2002] (S.55) definiert eine typische fNIRS-Antwort als oxy- und total-Hb-Anstieg bei gleichzeitigem deoxy-Hb-Abfall. Darauf basierend wurde in dieser Studie ein Kanal als aktiv eingestuft, wenn er folgende Kriterien erfüllte:

1. Oxy- und total-Hb-Anstieg bei gleichzeitigem deoxy-Hb-Abfall
2. Schwankungen von  $\geq 1,5$  Standardabweichungen (Konfidenzintervall (KI)  $\pm 95\%$ )
3. Schwankungen liegen innerhalb des Messintervalls (20 s)
4. Keine abrupten Schwankungen im Kurvenverlauf

Mehrere aktive Kanäle in einem Experiment wurden vor weiteren Gruppenanalysen gemittelt. Kumulativ fanden sich in allen durchgeführten Experimenten 143 aktive Kanäle (106 links-, 37 rechtshemisphäral). Tab.3 zeigt die Anzahl der durchgeführten Experimente und die Anzahl der Experimente mit mindestens einer robusten Stimulationsantwort. Die relativ hohe Dropoutrate wird in 4.1 diskutiert.

Tabelle 3

Durchgeführte Experimente vs. Experimente mit  $\geq 1$  aktiven Kanal. Die Daten beziehen sich auf die Kondition MNS + NB (Medianusstimulation + normale Atmung). Anzahl der Teilnehmer\*, Anzahl der Experimente mit mindestens einer robusten Stimulationsantwort\*\*. 38 von 75 Probanden nahmen zwei Mal am Experiment teil (MNS rechts und links). Von insgesamt 113 durchgeführten Experimenten gingen 64 Experimente in die Gruppenanalysen ein (Dropoutrate 43 %).

	$\geq 1$ aktiver Kanal	kein aktiver Kanal	
MNS rechts	44	31	75 *
MNS links	20	18	38
	64 **	49	113

### 2.8.1 Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI

Die Auswertung der Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI erfolgte für jede Kondition nach folgendem Schema:

1. Subtraktion des *baseline*-Werts (11 s vor Konditionsbeginn)
2. Mittelung aller *baseline*-korrigierten Kurven einer Kondition eines Experiments
3. Mittelung aller gemittelten Kurven einer Kondition über alle Probanden (n = 44)
4. Graphische Darstellung in einem KI von  $\pm 95\%$

Für die Darstellung von NB wurden pro Experiment aus insgesamt 10 Minuten NB vier Intervalle à 66 s extrahiert und nach obigem Schema zweifach gemittelt. Die VMs induzierten großamplitudige Konzentrationsschwankungen der globalen Hirnoxygenierung (Wu et al. [2015]). Um kleinamplitudige funktionelle Hb-Schwankungen von globalen Schwankungen zu differenzieren, erfolgte eine Subtraktionsanalyse. Für jedes Experiment wurden die gemittelten Kurven der Atemmanöver von den gemittelten Kurven der Atemmanöver mit gleichzeitiger MNS subtrahiert (z.B. [MNS + V15] - V15).

### 2.8.2 SEP-Analyse

Jedes Experiment beinhaltete 25 SEPs (Abb.7). Erst wurden die Mittelwerte aller SEPs der gleichen Kondition innerhalb eines Experiments bestimmt. Diese Mittelwerte wurden dann für jede Kondition über alle Experimente mit rechtsseitiger MNS ( $n = 44$ ) gemittelt. Um eine Verzerrung aufgrund individueller Messunterschiede (z.B. Impedanz, Alter, motorische Schwelle) zu vermeiden, erfolgte eine Normierung der Amplituden, indem die gemittelte SEP-Kurve einer Kondition durch die maximale Amplitude aller Konditionen des jeweiligen Probanden geteilt wurde. Aufgrund technischer Probleme speicherte das Gerät bei 12 der 64 Messungen mit  $\geq 1$  aktiven Kanal (Tab.3) insgesamt 17 SEPs trotz regelhafter Stimulation während des Experiments nicht ab. Sie wurden daher für jedes Experiment durch die Mittelung aller korrekt gespeicherten SEPs einer Kondition ersetzt. Der Durchschnittswert der SEPs einer Kondition fungierte als Ersatz für das fehlende SEP. Von den insgesamt 1.600 SEPs ( $64 \times 25$ ) waren 98,9 % nicht von Aufzeichnungsfehlern betroffen.

### 2.8.3 Signifikanztestung der Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI

Die Messgröße (Hb-Konzentrationszeitverläufe) war stetig bzw. metrisch. Die Mittelwerte für Stichproben  $n > 30$  verteilen sich annähernd normal (Bortz und Schuster [2010b], S.126), sodass hier ( $n = 44$ ) von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte. Zur Darstellung von zentraler Tendenz und Variabilität (Bortz und Schuster [2010a], S.44) wurden die gemittelten Hb-Verläufe und SEP-Amplituden bei rechtsseitiger MNS für jede Kondition in Box-Whisker-Plots dargestellt. Ein gepaarter t-

Test<sup>3</sup> erfolgte zum Vergleich der zentralen Tendenzen (Bortz und Schuster [2010b], S.117), um den Einfluss von VM-induziertem eICP auf die funktionelle NVC-Antwort während MNS zu bewerten. Einfacher ausgedrückt lautete die Frage: Besteht ein signifikanter Unterschied der mittleren Hb-Konzentrationen zwischen MNS + NB und MNS + Atemmanöver?

Die Testungen erfolgten in einem Zeitfenster (Sekunde 9–20 jeder Kondition) mit dem Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ . Die resultierenden p-Werte wurden einer Bonferroni-Korrektur unterzogen ( $p \times 4$  bei vier Testungen pro Entität), wobei Testungen mit  $p < 0,05/0,0005$  als statistisch signifikant/hochsignifikant galten. Auf eine zusätzliche Bewertung anhand der t-Statistik wurde zugunsten des p-Werts verzichtet (Hemmerich [o.J.], Bortz und Schuster [2010b], S.125). Daher werden die in Tab.4 der Vollständigkeit halber aufgeführten t-Werte nicht weiter besprochen. Zusammengefasst prüfte der gepaarte t-Test, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den mittleren deoxy-, oxy- und total-Hb-Amplituden während NB und eICP-Bedingungen besteht.

#### 2.8.4 Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS-*mapping*

Die bisherigen Analysen zeigten den Effekt von Atemmanövern auf die zerebralen Hb-Konzentrationen während MNS in einer vorher definierten *region of interest*. Der Kontrast, der durch MNS-getriggerte Hb-Schwankungen über die gesamte gemessene Hemisphäre erzeugt wurde, blieb unberücksichtigt. Daher wurde untersucht, ob sich die durch MNS aktivierte Hemisphäre anhand von oxy- und deoxy-Hb-basiertem fNIRS-*mapping* bestimmen lässt.

Bei 16 Probanden mit robusten oxy- und deoxy-Hb-Signalen während MNS + NB im linken und rechten SI wurden die Werte aller 44 Messkanäle linear auf eine Bildmatrix (*functional map*) mit 90 Pixeln ( $5 \times 9$  Pixel pro Hemisphäre) interpoliert. Für jedes Pixel erfolgte ein gepoolter Zweistichproben-t-Test<sup>4</sup> (Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) für unabhängige/ungepaarte Stichproben (Bortz und Schuster [2010b], S.120). Dieser vergleicht – unter der Annahme von gleichen (gepoolten), aber unbekannten Varianzen – die Differenzen der Mittelwerte zweier Stichproben (Hemmerich [o.J.]). In diesem Fall wurde die t-Statistik genutzt, um einen Kontrast zu generieren. Die

<sup>3</sup>Synonym: *paired/repeated measures t-test*, (Zweistichproben-)t-Test für abhängige/verbundene Stichproben (Hemmerich [o.J.], Glück [o.J.]).

<sup>4</sup>Synonym: *unpaired/independent measures t-test*, *unrelated/uncorrelated scores t-test*, homoskedastischer t-Test (Hemmerich, [o.J.]).

ser Kontrast verbildlichte den Unterschied zwischen der Differenz der mittleren oxy- bzw. deoxy-Hb-Konzentrationsänderung während einer *baseline* vor Stimulationsbeginn (Ruhezustand, Sekunde -7 bis -2) und während MNS + Atemmanöver (Sekunde 0–20 der Stimulation). Vor der Anwendung des t-Tests auf die Pixel wurden die mittleren oxy- und deoxy-Hb-Amplituden während der *baseline* und während MNS + Atemmanöver (NB, BH, V15, V35) berechnet und die Subtraktionsanalyse für BH, V15 und V35 (vgl. 2.8.1) durchgeführt. Anschließend berechnete Matlab die t-Werte unter Berücksichtigung der zugelassenen Freiheitsgrade (Hemmerich [o.J.], Bortz und Schuster [2010b], S.121). Zur optimalen Kontrastierung der Hb-Signale erfolgte die Festlegung der kritischen t-Werte basierend auf einer visuellen Varianzanalyse der interpolierten Pixel manuell (oxy-Hb:  $t > 2$  für MNS rechts,  $t > 1,5$  für MNS links, deoxy-Hb:  $t > 5$  für MNS rechts und links). Ab  $t > 1$  ( $> 3$ ) wurden Pixel für oxy-Hb (deoxy-Hb) rot (blau) dargestellt, ab  $t < 1$  ( $< 3$ ) begann entsprechend der Skalierung der t-Statistik eine farbliche Abstufung zu weiß ( $t < 0$ , [Abb.13](#)). Die t-Werte der einzelnen Pixel wurden abschließend über alle Experimente ( $n = 16$ ) gemittelt. Gemäß der getesteten Modalitäten (oxy-Hb, deoxy-Hb, MNS rechts, MNS links) wurden für jedes Atemmanöver vier *functional maps* angefertigt.

Das folgende Schema fasst die Analyse zusammen:

1. Subtraktionsanalyse der oxy- und deoxy-Hb-Konzentrationszeitverläufe ( $[\text{MNS} + \text{Atemmanöver}] - \text{Atemmanöver}$ )
2. Berechnung der mittleren oxy- und deoxy-Hb-Amplitude während der *baseline* und während MNS + Atemmanöver
3. Durchführung eines gepoolten t-Tests für jedes Pixel
4. Mittelung der t-Werte für jedes Pixel über alle Datensätze ( $n = 16$ )
5. Farbkodierung und graphische Darstellung als *functional maps*

### **2.8.5 PetCO<sub>2</sub> vor und nach den Atemmanövern**

Erhöhte petCO<sub>2</sub>-Werte sind ein Indikator für ein erhöhtes CO<sub>2</sub>-Aufkommen im Körper, da das überschüssige CO<sub>2</sub> im Blut abgeatmet werden muss. Ein erhöhter pCO<sub>2</sub>-Wert (Hyperkapnie) ist ein Einflussfaktor der zerebralen Oxygenierung (Cohen et al. [2002], Jones et al. [2005], Whittaker et al. [2016]). Um zu beurteilen wie stark der petCO<sub>2</sub> durch die einzelnen Atemmanöver (NB, BH, V15 und V35) anstieg, wur-

den für jeden Teilnehmer die petCO<sub>2</sub>-Werte vor und nach einem Atemmanöver und der Wert vor dem nachfolgenden Atemmanöver dokumentiert, gemittelt und separat graphisch dargestellt. Anschließend wurden die gemittelten Werte für jedes Atemmanöver über alle Probanden (n = 5) gemittelt. Die Darstellung der mittleren absoluten [mm Hg] und relativen [%] petCO<sub>2</sub>-Änderungen erfolgte in Box-Whisker-Plots (KI ± 95%), in denen sowohl der Unterschied zwischen den Werten vor und nach einem Atemmanöver, als auch der Unterschied zwischen den Werten vor dem folgenden und dem durchgeführten Atemmanöver abgebildet wurde.

## **2.9 Eigenanteil und Hinweis auf Hilfe durch andere**

Das Konzept und Design der vorliegenden Studie wurde im Rahmen der Themenvergabe dieser Dissertation freundlicherweise von PD Dr. med. Georg Royl zur Verfügung gestellt. Die Organisation, Probandenrekrutierung und Durchführung der Experimente erfolgte selbstständig. Eine Einarbeitung in die Nutzung des fNIRS-Geräts und die Durchführung der ersten Messungen fand mit Dr. med. Martin Knauths Hilfe statt. Die selbstständige Durchführung der elektrophysiologischen Messungen und die Handhabung des SEP-Geräts wurde durch Karola Ernst angeleitet. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung der Messdaten mit Matlab und die Analyse und Interpretation der Ergebnisse erfolgte größtenteils eigenständig unter Anleitung und Hilfestellung von PD Dr. med. Georg Royl. Die Nutzung der Präsentationssoftware mit einem individuellen Skript des Versuchsprotokolls wurde durch Dr. rer. nat. Marcus Heldmann ermöglicht.

### 3 Ergebnisse

Insgesamt 64 Experimente mit relevanter SI-Aktivierung wurden detailliert analysiert (Tab.3). Die Gesamtanzahl der aktiven Messkanäle in den fNIRS-Messungen betrug 143 (106 links-, 37 rechtshemisphäral).

#### 3.1 Verteilung und Häufigkeit aktiver Messkanäle

Abb.10 zeigt die Verteilung und Häufigkeit aktiver Messkanäle während MNS in der fNIRS-Messung in Bezug auf das Optodenraster.

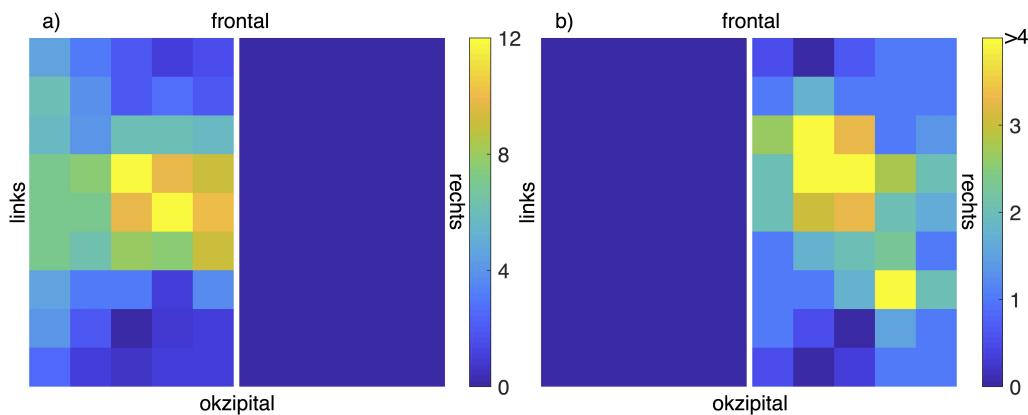


Abbildung 10

Verteilung und Häufigkeit aktiver Messkanäle in der fNIRS-Messung. fNIRS: funktionelle Nahinfrarotspektroskopie. In Grafik a) ist  $n = 44$  (rechtsseitige MNS = Medianusstimulation), in Grafik b) ist  $n = 20$  (linksseitige MNS). Das zur Stimulation kontralaterale Optodenraster ( $3 \times 5$ ) wurde auf eine Bildmatrix mit  $5 \times 9 = 45$  Pixeln interpoliert. Die Farbskala gibt die absolute Anzahl aktiver Kanäle pro errechnetem Pixel wieder. Zur Verbesserung des Bildkontrasts wurden in Grafik b) Pixel mit  $> 4$  aktiven Kanälen in der gleichen Farbe dargestellt. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

Das Hauptzentrum der registrierten vaskulären Aktivität liegt auf beiden Seiten zentral und leicht nach medial zur Mantelkante hin verlagert. Dies entspricht der ungefähren anatomischen Lage des SIs (Trepel [2017b], S.230–231). Die aktiven Kanäle aus Abb.10b wurden für das fNIRS-*mapping* genutzt (vgl. 3.4), gingen aber nicht in die Analyse der Hb-Konzentrationszeitverläufe ein (vgl. 3.2), da die Daten nicht von Abb.10a unabhängigen Probanden gewonnen wurden.

### 3.2 Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI

Abb.11 zeigt den Einfluss von VM-induziertem eICP auf die mittleren lokalen Konzentrationszeitverläufe von deoxy-, oxy- und total-Hb für die verschiedenen Versuchsbedingungen.

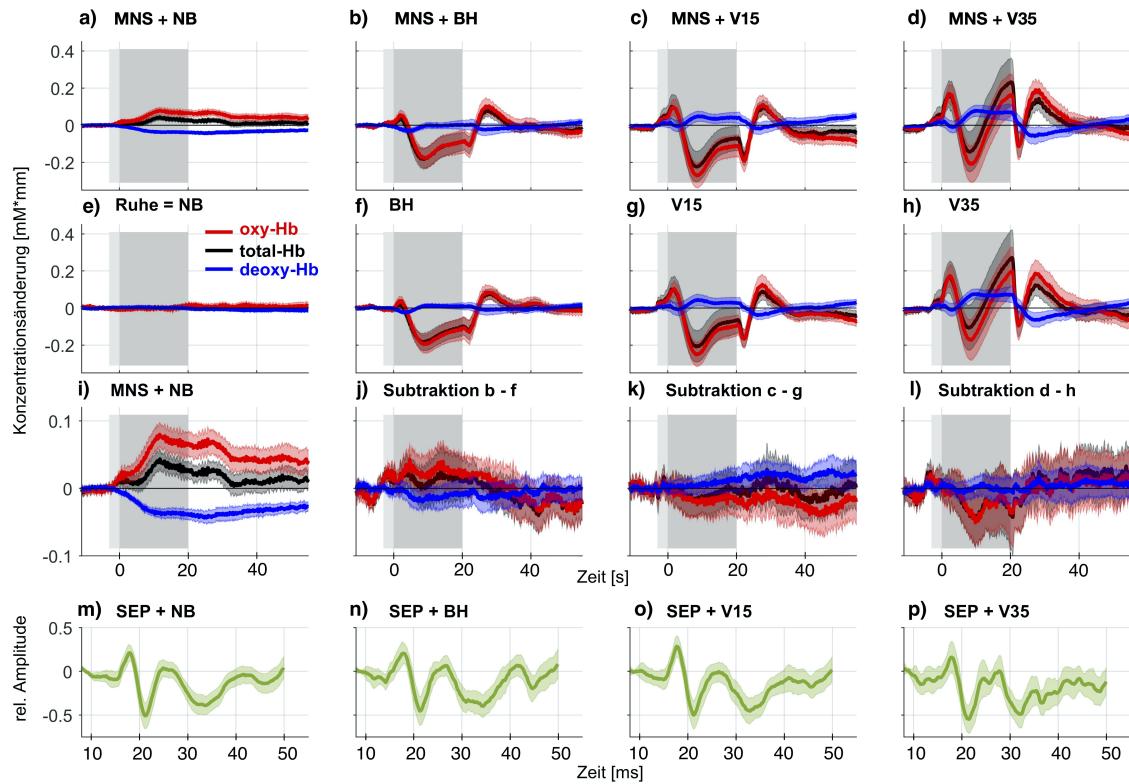


Abbildung 11

Einfluss von eICP auf die mittleren Hb-Konzentrationszeitverläufe. eICP: erhöhter intrakranieller Druck, Hb: Hämoglobin, SI: primärsomatosensorischer Kortex, MNS: Medianusstimulation, SEP: somatosensorisch evoziertes Potenzial, NB: normale Atmung, BH: Luftanhälften, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg, rel.: relative. Dargestellt sind deoxy-, oxy-, und total-Hb (Konzentrationen des deoxygenierten, oxygenierten und Gesamthämoglobins) während linkshemisphäraler SI-Aktivierung ( $n = 44$ , Konfidenzintervall  $\pm 95\%$ , hellgrau: 2 s Vorbereitungszeit, dunkelgrau: 20 s Messintervall). Grafik a) zeigt eine typische hyperoxygenierende Antwort (oxy-Hb↑, total-Hb↑, deoxy-Hb↓), die während der Atemmanöver nicht zu beobachten ist. Stattdessen zeigen sich in Grafik b)–d) großamplitudige multiphasische Hb-Schwankungen, die zeitlich mit den Atemmanövern assoziiert sind und sich bei simultaner MNS in Grafik f)–h) sehr ähnlich darstellen. Durch Subtraktionsanalysen wurden in Grafik j)–l) die funktionellen Komponenten (Differenz der MNS- und Atemmanöver-induzierten Antwort) extrahiert. Grafik i) ist die Vergößerung von Grafik a). Die elektrophysiologisch ableitbare neuronale SI-Aktivität ist bei allen Atemmanövern gleichermaßen vorhanden, sichtbar an den robust ableitbaren SEPs in Grafik m)–p). Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

Die im Folgenden angegebenen Werte wurden direkt aus der von Matlab berechneten Grafik abgelesen. Während MNS + NB ([Abb.11a](#)) zeigt sich eine typische NVC-Antwort (Legende [Abb.11](#)). Oxy-Hb ( $0,08 \text{ mM}^*\text{mm} \pm 0,018 \text{ mM}^*\text{mm}$ ) und total-Hb ( $0,043 \text{ mM}^*\text{mm} \pm 0,013 \text{ mM}^*\text{mm}$ ) erreichen 11,8 s nach MNS-Beginn ihr Maximum. Nach Stimulationsende nähern sich beide Kurven wieder langsam der Nulllinie an. Deoxy-Hb fällt mit Stimulationsbeginn langsam ab, erreicht nach 8,5 s ein Plateau ( $-0,037 \text{ mM}^*\text{mm} \pm 0,007 \text{ mM}^*\text{mm}$ ) und steigt nach der Stimulation ebenfalls wieder langsam bis zur Nulllinie an. Das simultan abgeleitete Medianus-SEP zeigt über dem linken SI einen typischen Verlauf ([Abb.11m](#)).

Während MNS mit simultanen Atemmanövern ([Abb.11b–d](#)) zeigen sich großamplitudige polyphasische Schwankungen für oxy- und total-Hb, deren Amplituden mit Eskalation des Manövers ansteigen. Auf das erste Maximum 2 s nach Atemmanöverbeginn ([Abb.11b](#):  $0,055 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11c](#):  $0,1 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11d](#):  $0,17 \text{ mM}^*\text{mm}$ ) folgt 8 s nach Beginn ein Minimum ([Abb.11b](#):  $-0,18 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11c](#):  $-0,27 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11d](#):  $-0,2 \text{ mM}^*\text{mm}$ ). Bei den VMs folgt diesem Minimum ein weiteres Maximum direkt nach dem Ende des Manövers. Für MNS + V15 zeigt dieses Maximum eine negative ([Abb.11c](#):  $-0,1 \text{ mM}^*\text{mm}$ ), für MNS + V35 eine positive Amplitude ([Abb.11d](#):  $0,2 \text{ mM}^*\text{mm}$ ). Ein zweites Minimum erscheint 2 s nach den Manövern ([Abb.11c](#):  $-0,18 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11d](#):  $-0,11 \text{ mM}^*\text{mm}$ ). Bevor sich oxy- und total-Hb wieder langsam der Nulllinie annähern, zeigt sich 8 s nach Manöverende ein drittes und letztes Maximum, dessen Amplitude mit Eskalation der Manöver ansteigt ([Abb.11b](#):  $0,09 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11c](#):  $0,1 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11d](#):  $0,15 \text{ mM}^*\text{mm}$ ). Deoxy-Hb wird durch die Atemmanöver weniger beeinflusst als oxy- und total-Hb. MNS + BH bewirkt keine relevanten Schwankungen ([Abb.11b](#)), während die VMs einen trägen Anstieg des deoxy-Hbs mit Plateau erzeugen ([Abb.11c](#):  $0,05 \text{ mM}^*\text{mm}$ , [Abb.11d](#):  $0,08 \text{ mM}^*\text{mm}$ ). Deoxy-Hb erreicht 4 s nach dem Ende der Atemmanöver wieder die Nulllinie.

Die Hb-Konzentrationszeitverläufe von korrespondierenden Konditionen ohne MNS ([Abb.11f–h](#)) zeigen sehr ähnliche Zeitverläufe. Die Subtraktionsanalysen<sup>5</sup> bestätigen diesen Eindruck. Für BH ist die NVC-Antwort schon deutlich reduziert ([Abb.11j](#)), für V15 und V35 ist sie nicht mehr abgrenzbar ([Abb.11k–l](#)). Stattdessen zeigen sich unspezifische Hb-Schwankungen, deren Amplituden innerhalb des KIs ( $\pm 95\%$ ) von der Nulllinie kaum zu unterscheiden sind. Die aufgezeichneten Medianus-SEPs sind

<sup>5</sup>Bei NB ([Abb.11e](#)) ist kein Trend der Kurven erkennbar, daher wurde auf die Subtraktion a - e verzichtet, sodass [Abb.11i](#) die Vergrößerung von [Abb.11a](#) darstellt.

für alle Konditionen konstant (Abb.11m–p). Schon bei einem simplen Atemmanöver wie BH lässt sich keine verlässliche NVC-Antwort mehr ableiten, obwohl die neuronale Aktivierung nach wie vor messbar ist. Die erwarteten funktionellen Hb-Konzentrationsschwankungen während V15 und V35 sind vollständig ausgelöscht. Dies deutet darauf hin, dass oxy- und deoxy-Hb neuronale SI-Aktivität bei VM-induziertem eICP nicht korrekt erfassen.

### 3.3 Signifikanztestung der Hb-Konzentrationszeitverläufe im SI

Abb.12 zeigt in Box-Whisker-Plots die mittleren funktionellen deoxy-, oxy- und total-Hb-Amplituden, sowie die mittleren relativen SEP-Amplituden während rechtsseitiger MNS (Sekunde 9–20) im linken SI für die einzelnen Atemmanöver. Vor Erstellung der Plots erfolgte die in 2.8.1 erläuterte Subtraktionsanalyse. Die einzelnen Boxplots zeigen ungefähr mittig liegende Mediane. Die Whisker sind in der überwiegenden Mehrzahl gleich lang, weshalb die Verteilung der mittleren Amplituden für eine Kondition ungefähr symmetrisch ist (Bortz und Schuster [2010a], S.45). Der Median für deoxy-Hb steigt bei Eskalation der Atemmanöver an, für oxy-Hb fällt er ab. Der Median für total-Hb bleibt relativ konstant. Die Varianz der mittleren Hb-Amplituden wird unter Atemmanövereskalation größer, erkennbar an der Längenzunahme der Boxen von NB nach V35. Die Varianz der SEP-Amplituden ist für alle Atemmanöver relativ konstant (für die weitere Besprechung der Boxplots siehe Legende Abb.12). Die Ergebnisse des gepaartenen t-Tests mit Bonferroni-Korrektur sind in Tab.4 aufgeführt. Insgesamt lieferten acht von zwölf Tests signifikante bzw. hochsignifikante Werte (Legende Tab.4).

Zusammengefasst zeigt sich eine signifikante Abschwächung der mittleren deoxy-Hb-Amplitude mit Überschreitung der Nulllinie während MNS-induzierter neuronaler SI-Aktivität bei zunehmender Atemescalation und transientem eICP. Dies unterstützt die Theorie eines deoxy-Hb-Entkopplungsmechanismus.

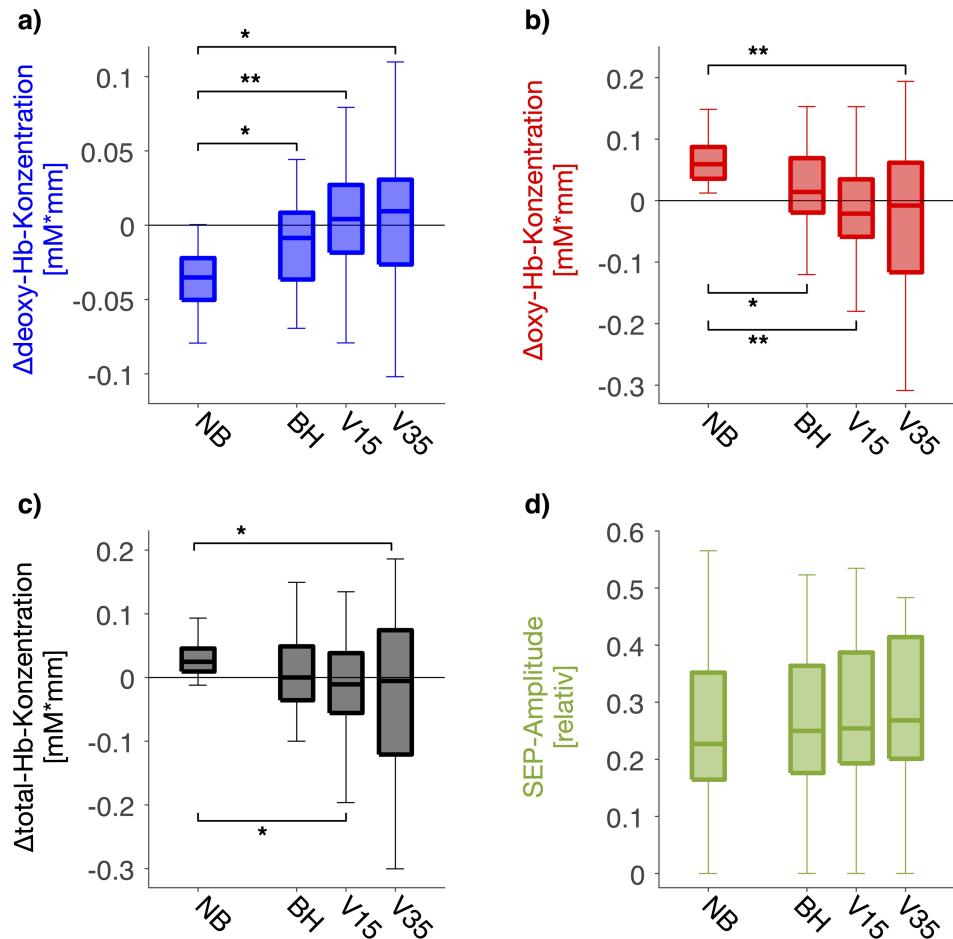


Abbildung 12

Mittlere Hb-Konzentrationsschwankungen im linken SI. Hb: Hämoglobin, SI: primärsomatosensorischer Kortex. MNS: Medianusstimulation, SEP: somatosensorisch evoziertes Potenzial, deoxy-, oxy- und total-Hb: Konzentrationen des deoxygenierten, oxygenierten und Gesamthämoglobins, NB: normale Atmung, BH: Luftanhalten, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg. Die Box-Whisker-Plots ( $n = 44$ ) zeigen die mittleren Amplituden der funktionellen vaskulären Antwort während rechtsseitiger MNS mit simultanen Atemmanövern (Sekunde 9–20). NB: deoxy-Hb (a), oxy-Hb (b) und total-Hb (c) zeigen eine typisch hyperoxygenierende neurovaskuläre Kopplungsantwort (oxy-Hb↑, total-Hb↑, deoxy-Hb↓). Für alle anderen Atemmanöver ist diese Antwort bei signifikanten mittleren Hb-Konzentrationsunterschieden während rechtsseitiger MNS aufgehoben (\*  $p < 0,05$  bzw. \*\*  $p < 0,0005$ , gepaarter t-Test Tab.4). Die Ergebnisse bestätigen die lokalen Hb-Konzentrationszeitverläufe aus Abb.11j–l, die für MNS + BH/V15/V35 ebenfalls keine typische Kopplungsantwort zeigen. Grafik d) zeigt die mittleren relativen Amplituden (absolute Werte) der SEPs ohne relevante Schwankungen zwischen den Konditionen, weshalb auch unter Bedingungen mit erhöhtem intrakraniellen Druck von einer konstanten SI-Aktivierung ausgegangen werden kann. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

Tabelle 4

Gepaarter t-Test. Die Werte basieren auf Abb.12. NB: normale Atmung, BH: Luftanhälften, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg, Hb: Hämoglobin, deoxy-, oxy- und total Hb: Konzentration des deoxygenierten, oxygenierten und Gesamthämoglobins, CBV: zerebrales Blutvolumen. Die p-Werte der zwölf durchgeführten Tests wurden einer Bonferroni-Korrektur unterzogen (Multiplikation mit 4 = korrigierter p-Wert). Fünf Tests ergaben signifikante (\*  $p < 0,05$ ) und drei Tests ergaben hochsignifikante (\*\*  $p < 0,0005$ ) Unterschiede der mittleren Hb-Amplituden. Die Tests von NB vs. BH/V15/V35 ergaben für deoxy- und oxy-Hb ausnahmslos signifikante p-Werte, d.h. für deoxy- und oxy-Hb waren alle Tests signifikant bzw. hochsignifikant, mit Ausnahme von BH vs. V15. Für total-Hb zeigten sich signifikante Unterschiede für NB vs. V15 bzw. V35. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

gepaarter t-Test	korrigierter p-Wert	t-Wert
<b>deoxy-Hb</b>		
NB vs. BH	0,0335 *	27,63
NB vs. V15	0,00001 **	53,97
NB vs. V35	0,0005 *	42,29
BH vs. V15	0,1951	2,03
<b>oxy-Hb</b>		
NB vs. BH	0,0012 *	-39,33
NB vs. V15	0,000004 **	-56,83
NB vs. V35	0,00003 **	-50,95
BH vs. V15	0,1910	-20,38
<b>total-Hb <math>\hat{=}</math> CBV</b>		
NB vs. BH	0,5534	-15,10
NB vs. V15	0,0239 *	-28,92
NB vs. V35	0,0194 *	-29,71
BH vs. V15	1	-0,93

### 3.4 Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS-mapping

Für die oxy- und deoxy-Hb-basierte funktionelle Bildgebungsanalyse mit fNIRS wurden 16 Probanden mit robusten funktionellen Aktivierungsantworten während rechts- und linksseitiger MNS ausgewählt (Abb.13). Es sollte untersucht werden, ob eICP die Sensitivität von oxy- und deoxy-Hb als bildgebende Indikatoren von neuronaler Aktivität herabsetzt.

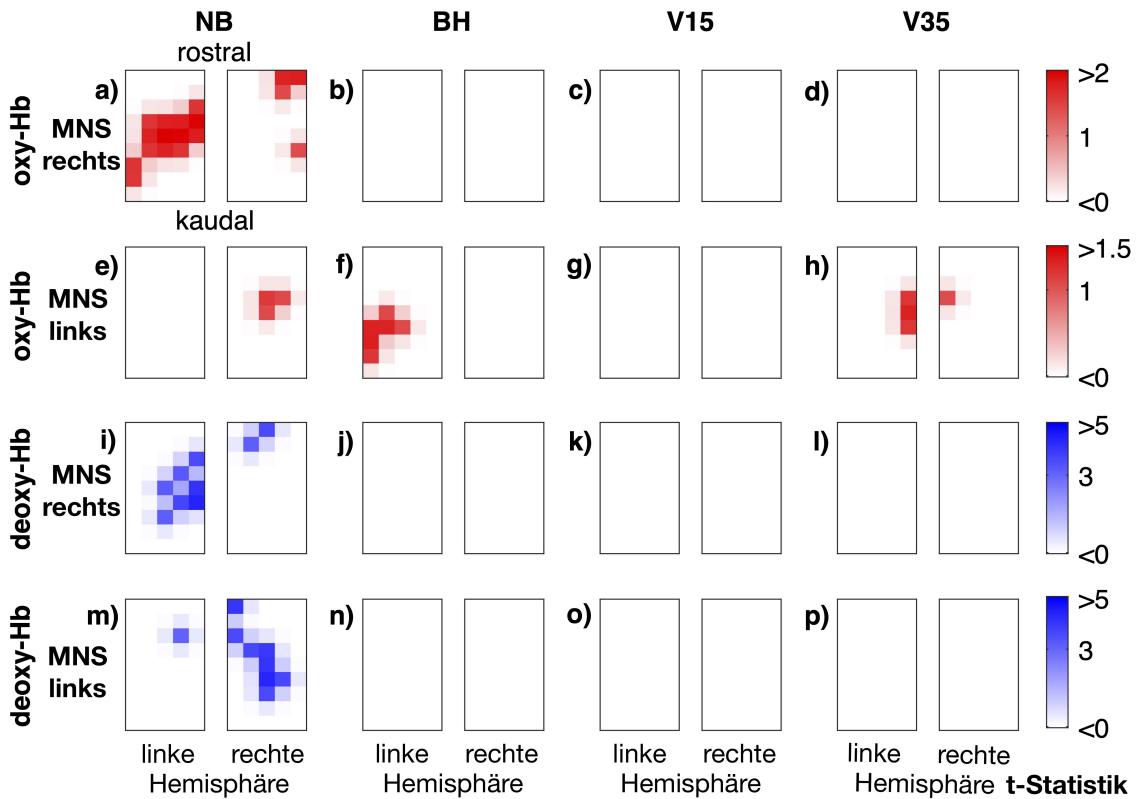


Abbildung 13

Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS-*mapping*. Hb: Hämoglobin, oxy- und deoxy-Hb: Konzentration des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins, MNS: Medianusstimulation, NB: normale Atmung, BH: Luftanhälften, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg. Für jedes Atemmanöver mit simultaner MNS ist eine interpolierte Bildmatrix mit  $5 \times 9 = 45$  Pixeln pro Hemisphäre gemittelt über  $n = 16$  Datensätze dargestellt. Für jedes Pixel wurde ein gepoolter t-Test zum Vergleich der mittleren Hb-Amplituden während MNS (0–20 s) und einer *baseline* vor MNS-Beginn (-7 bis -2 s) durchgeführt. Zeile 1–2: oxy-Hb-basierte *functional maps* während rechtsseitiger (a–d) und linksseitiger (e–h) MNS. Zeile 3–4: deoxy-Hb-basierte *functional maps* während rechtsseitiger (i–l) und linksseitiger (m–p) MNS. Während NB zeigen die oxy- und deoxy-Hb-*maps*, die durch MNS aktivierte Hemisphäre korrekt an (a, e, i, m). Während der anderen Atemmanöver mit erhöhtem intrakaniellen Druck ist bei simultaner MNS kein relevanter Kontrast erkennbar. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

Während NB ist es möglich, mit oxy- und deoxy-Hb-basiertem fNIRS-*mapping* die durch MNS aktivierte kontralaterale Hemisphäre korrekt zu identifizieren. Während BH und VM-induziertem eICP ist dies nicht der Fall. Diese Analyse bekräftigt noch einmal die beschriebenen Hb-Konzentrationszeitverläufe. Eine funktionelle Bildgebung anhand von Hb-Konzentrationsschwankungen während VM-induziertem eICP ist nicht zielführend, da die Sensitivität von oxy- und deoxy-Hb als Indikatoren für neuronale Aktivität bei eICP herabgesetzt ist.

### 3.5 PetCO<sub>2</sub> vor und nach den Atemmanövern

Die gemittelten petCO<sub>2</sub>-Werte sind für jede Kondition in Abb.14a dargestellt. Jeder Proband weist bei NB einen unterschiedlichen petCO<sub>2</sub>-Ruhewert auf. Nach den Atemmanövern BH, V15 und V35 steigt der petCO<sub>2</sub> an, normalisiert sich aber wieder vor Beginn der nächsten Kondition. Abb.14b zeigt die mittleren absoluten [mm Hg] und relativen [%] petCO<sub>2</sub>-Änderungen für die einzelnen Atemmanöver gemittelt über alle Probanden als Boxplots. Tab.5 enthält die zugehörigen Werte aus Abb.14b für die einzelnen Vergleiche.

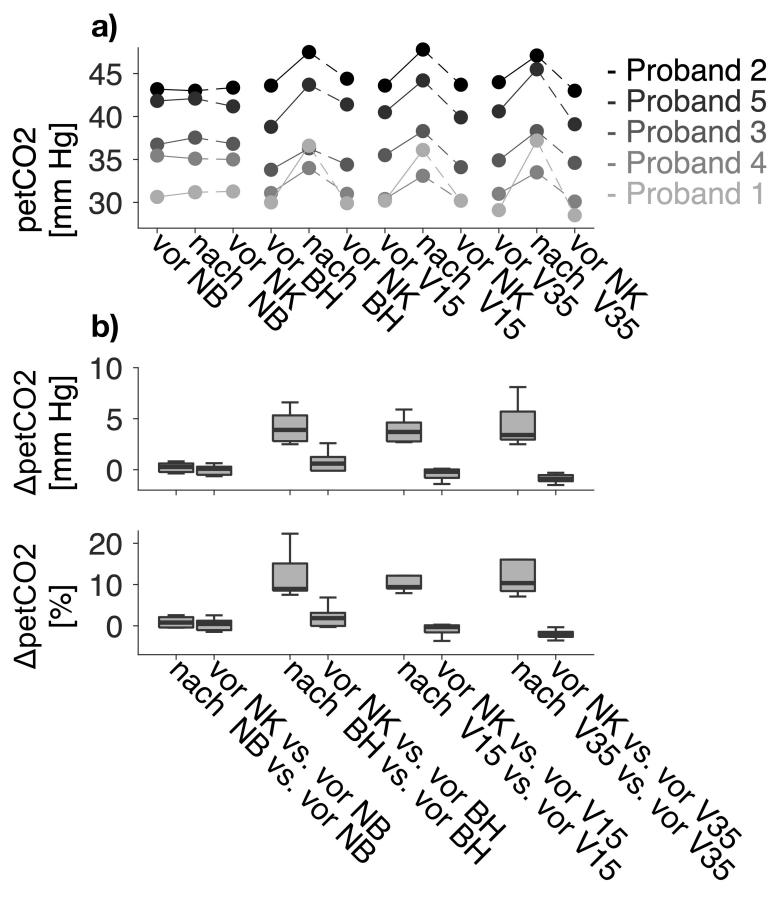


Abbildung 14

PetCO<sub>2</sub> vor und nach den Atemmanövern. PetCO<sub>2</sub>: endtidaler Kohlenstoffdioxidpartialdruck, NB: normale Atmung, BH: Luftanhalten, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg endexspiratorischem Druck, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg endexspiratorischem Druck, NK: nächste Kondition. In zusätzlichen Messungen analog zum Protokoll mit funktioneller Nahinfrarotspektroskopie führten die Probanden (n = 5) die Atemmanöver in randomisierter Reihenfolge aus (vgl. 2.6.2). Nach BH, V15 und V35 zeigte sich ein transienter Anstieg des petCO<sub>2</sub>s bei allen Probanden (Grafik a). Die Werte der absoluten [mm Hg] und relativen [%] petCO<sub>2</sub>-Änderungen (Grafik b) waren für alle Atemmanöver – außer NB – im Vergleich zu den Werten vor dem Manöver um ca. 3–4 mm Hg (9–10 %) höher. Quelle: adaptiert nach Thranitz et al. [2020]

Tabelle 5

Mittlere petCO<sub>2</sub>-Änderungen vor und nach den Atemmanövern. petCO<sub>2</sub>: endtidaler Kohlenstoffdioxidpartialdruck, NB: normale Atmung, BH: Luftanhälften, V15: Valsalva-Manöver mit 10–20 mm Hg endexspiratorischem Druck, V35: Valsalva-Manöver mit 30–40 mm Hg endexspiratorischem Druck, NK: nächste Kondition. Aufgeführt sind die absoluten [mm Hg] und relativen [%] Werte (Konfidenzintervall ± 95 %) aus Abb.14b.

	absolut		relativ	
	[mm Hg]		[%]	
nach NB vs. vor NB	0,3	(0,0–0,5)	0,8	(0,1–1,5)
nach BH vs. vor BH	3,9	(3,1–4,7)	8,9	(5,9–12,0)
nach V15 vs. vor V15	3,7	(3,0–4,4)	9,4	(7,0–11,8)
nach V35 vs. vor V35	3,4	(2,3–4,5)	10,4	(6,1–14,6)
vor NK vs. vor NB	0,1	(-0,2–0,3)	0,5	(-0,3–1,2)
vor NK vs. vor BH	0,6	(0,0–1,2)	1,9	(0,4 –3,3)
vor NK vs. vor V15	-0,2	(-0,5–0,1)	-0,3	(-1,1–0,5)
vor NK vs. vor V35	-0,9	(-1,1– -0,7)	-2,2	(-2,8– -1,6)

Nach BH, V15 und V35 stiegen die Werte der mittleren absoluten Änderung des petCO<sub>2</sub>s im Vergleich zu den Werten vor den Manövern um ca. 3–4 mm Hg an. Dies entspricht einer relativen Änderung von ca. 9–10 %. Vor der nächsten Kondition war im Vergleich zu dem Wert vor dem jeweils durchgeführten Atemmanöver keine relevante petCO<sub>2</sub>-Schwankung zu verzeichnen (± 1 mm Hg bzw. ± 2 %). Dies verdeutlicht, dass die petCO<sub>2</sub>-Werte nach jedem durchgeführten Atemmanöver wieder zu den Ruhewerten zurückkehrten, bevor die nächste Kondition begann.

## 4 Diskussion

Diese fNIRS-Studie untersuchte den Einfluss von VM-induziertem eICP auf lokale Hb-Konzentrationsschwankungen im humanen SI während neuronaler Aktivierung durch MNS. Die zentralen Fragestellungen (vgl. 1.4) lassen sich wie folgt beantworten:

1. Während MNS + NB kommt es zu einer typischen lokal hyperoxygenierenden NVC-Antwort im kontralateralen SI (oxy-Hb↑, deoxy-Hb↓). Das simultane EEG zeigt stabile SEPs als direktes Korrelat neuronaler Aktivität.
2. Während BH, V15 und V35 zeigt sich ein globales und polyphasisches Antwortmuster, das mit Escalation der Manöver (BH→V15→V35) in seiner Amplitude steigt.
3. Durch Subtraktion der Hb-Konzentrationszeitverläufe während BH, V15 und V35 von dem jeweiligen Manöver mit MNS wird die funktionelle Hyperoxygenierung zu einem nicht signifikanten Trend (BH) reduziert bzw. ausgelöscht (V15 und V35). Die parallel aufgezeichneten SEPs während der verschiedenen Manöver sind konstant, was für eine Entkopplung von lokalen Hb-Schwankungen und neuronaler SI-Aktivität während eICP spricht.
4. Mit einem oxy- bzw. deoxy-Hb-basierten fNIRS-*mapping* ist während MNS + NB die Bestimmung der kontralateralen aktivierten Hemisphäre möglich. Während BH, V15 und V35 ist dies nicht möglich. Daher ist die Methode für Messungen im humanen SI während VM-induziertem eICP nicht geeignet.

Im Folgenden werden methodische Aspekte dieser Studie thematisiert und mögliche Konsequenzen der Ergebnisse diskutiert.

### 4.1 Dropoutrate und SNR

Ziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses von eICP auf die physiologische NVC im SI. Die Bewertung dieses Einflussfaktors war abhängig von einer eindeutigen kortikalen Oxygenierungsantwort auf MNS. Konnte diese während Ruhebedingungen (NB) nicht nachgewiesen werden, so hätte eine Analyse bei eICP nicht zur Zielsetzung beigetragen, da kein Vergleich mit Ruhebedingungen und damit keine Aussage bezüglich Veränderungen bei eICP möglich gewesen wäre. Es gingen 64 von 113 Experimenten in die Gruppenanalysen ein, während 49 Experimente unberücksichtigt

blieben, weil die gemittelten Hb-Konzentrationszeitverläufe während MNS + NB keine robuste Oxygenierungsantwort zeigten (Tab.3). Mit 43 % war die Dropoutrate höher als in der zuvor durchgeführten MI-Studie von Knauth et al. [2017] (Dropoutrate 22 %). Auch andere fNIRS-Studien mit neuronaler SI-Aktivierung durch MNS berichteten über erhebliche Dropoutraten (Niederhauser et al. [2008], Tanosaki et al. [2001]) oder z.T. inkonstante und verrauschte vaskuläre Antwortmuster (Takeuchi et al. [2009]).

Natürlich birgt die Vorauswahl von Messdaten basierend auf dem SNR das Risiko einer systematischen Verzerrung (*bias*). Das Experimentalprotokoll beinhaltete zehn Mal die Kondition MNS + NB (Abb.7). Bei einigen Probanden waren dies möglicherweise zu wenig Wiederholungen, um im Mittel einen ausreichenden SNR zu erreichen. Theoretisch hätten zusätzliche bzw. größere Blöcke im Experimentalprotokoll die Anzahl an Experimenten mit eindeutiger Oxygenierungsantwort während MNS erhöhen – d.h. die Dropoutrate senken – können. Aufgrund der anspruchsvollen VMs wurde jedoch auf eine zusätzliche Ausdehnung des 60-minütigen Versuchsprotokolls verzichtet. Stattdessen wurde die Gesamtzahl der durchgeführten Experimente erhöht (113 im Vergleich zu 59 bei Knauth et al. [2017]).

In einer BOLD-fMRT-Aktivierungsstudie mit MNS ergaben sich für den gleichen elektrischen Stimulus in einem Block-Design und in einem *event-related*-Design unterschiedliche kortikale Aktivierungsmuster (Klingner et al. [2011]). Die alternative Nutzung eines *event-related*- oder *mixed block/event-related*-Designs (Petersen und Dubis [2012]) hat somit möglicherweise ebenfalls Einfluss auf den SNR. In der vorliegenden Studie wurde am Block-Design festgehalten, vor allem, um die Vergleichbarkeit des Protokolls mit Knauth et al. [2017] aufrechtzuerhalten.

#### 4.1.1 Bewertung von fNIRS-Signalen bei heterogenem SNR

Für die Bewertung von fNIRS-Signalen ist relevant, ob ein „echtes“ oder „künstliches“ Signal vorliegt. Mit anderen Worten: Ist das Signal durch eine physio- bzw. pathologische Hirnzustandsänderung bedingt oder wird es aufgrund innerer bzw. äußerer Einflüsse nicht korrekt abgebildet? Diese Differenzierung ist wichtig für die korrekte Interpretation, aber in der Realität nicht einfach. Der in dieser Studie beobachtete heterogene SNR ist ein aus anderen fNIRS-Studien bekanntes Phänomen.

Einige Faktoren, die den SNR herabsetzen und zu Signalschwankungen in dieser Studie beigetragen haben könnten, werden nun erläutert.

**Anatomie** Mit zunehmender Weglänge  $d$  steigt gemäß des LBGs die Absorption und die Wahrscheinlichkeit für Streuung (vgl. 2.4.2). Daher sind z.B. die Dicke der Kalotte und Kopfschwarze sowie die Beschaffenheit und Menge der CSF potenzielle Störfaktoren für die Signalerfassung (Moriguchi et al. [2017], Sato et al. [2005], Okada und Delpy [2003a], Okada und Delpy [2003b]). Es ist zu vermuten, dass sich Signale aufgrund von neuroanatomischen, strukturellen und funktionellen Unterschieden innerhalb eines Kortexareals und zwischen verschiedenen Kortexarealen unterscheiden können. Der SNR ist bei heller Behaarung möglicherweise größer (McIntosh et al. [2010], Pringle et al. [1999]), weil dunkle Farbpigmente das einstrahlende Licht stärker absorbieren. Knauth et al. [2017] schlossen ausschließlich hellhaarige Probanden ein. Diese Studie schloss vorwiegend hellhaarige Personen, aufgrund der erleichterten Rekrutierung aber auch einige dunkelhaarige Probanden ein (Tab.1). Eine leichte Beeinflussung des fNIRS-Signals durch die Haarfarbe ist daher in dieser Studie nicht auszuschließen, es bleibt aber fraglich, ob dies relevant zu den beobachteten Signalheterogenitäten im SI beigetragen hat.

**Systemische und extrazerebrale Schwankungen der Hämodynamik** „Künstliche“ Signale lassen sich weiter unterteilen in falsch-positive bzw. falsch-negative Signale (Tachtsidis und Scholkmann [2016]). Die falschen Signale können u.a. durch systemische oder extrazerebrale hämodynamische Schwankungen verursacht sein (Tachtsidis und Scholkmann [2016]). In dieser Studie führten die Probanden wiederholt VMs aus. Es ist möglich, dass kurzfristige systemische Schwankungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der VMs die neurovaskuläre Kopplungsantwort nachgeahmt, abgeschwächt oder maskiert haben. Weiterhin beeinflussen extrakranielle Hautgefäße das fNIRS-Signal (Canova et al. [2011], Kirilina et al. [2012], Hoshi [2016]). Da VMs einen Anstieg des zentralen Venendrucks und einen stärkeren Volumenanstieg in extra- als in intrakraniellen Kompartimenten induzieren (Canova et al. [2011]), ist es möglich, dass extrazerebrale Signalschwankungen während der VMs bei einigen Probanden zu einer Abschwächung des SNRs geführt haben.

**Probandenmerkmale** Die NVC ist sowohl bei neurodegenerativer Alterung (Iadecola [2004], Toth et al. [2017]), als auch bei „gesunder“ Hirnalterung verändert (Kannurpatti et al. [2010], Fabiani et al. [2014], Brugnera et al. [2017]). Diverse Faktoren tragen zu einer aberranten NVC-Antwort im gealterten Gehirn bei (Toth et al. [2017]). Da die Teilnehmer dieser Studie v.a. junge Erwachsene waren, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass altersbedingte NVC-Defizite zu der beobachteten SNR-Heterogenität beigetragen haben. Weiterhin fanden fNIRS-Studien Hinweise darauf, dass geschlechtsspezifische Unterschiede der NVC bestehen (Sakakibara et al. [2016], Cohen et al. [2016]) und Frauen in bestimmten Hirnregionen möglicherweise einen effizienteren NVC-Prozess aufweisen als Männer (Jausovec und Jausovec [2009]). Geschlechtsspezifische NVC-Unterschiede könnten die Ergebnisse dieser Studie ( $n = 75$ , 47 ♀, 28 ♂) beeinflusst haben. Die Hautdurchblutung ist ein indirekter Parameter für kognitive und emotionale Prozesse, da aktive Kognition durch sympathische Vasokonstriktion zu einem verminderten venösen Blutvolumen führt, was das fNIRS-Signal beeinflussen kann (Kirilina et al. [2012]). Auch Schmerz führt – vermittelt über Blutdruckschwankungen – möglicherweise zu einer veränderten NVC (Jeffrey-Gauthier et al. [2013], Uchida et al. [2017]). Einige Probanden gaben aufgrund der verwendeten Optodenhaube Kopfschmerz während der Messung an, sodass eine stress- bzw. schmerzbedingte Komponente des NVC-Signals nicht ausgeschlossen werden kann.

#### 4.1.2 Fazit zum SNR

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass die Eingrenzung der Messdaten auf Experimente mit hohem SNR die Ergebnisse dieser Arbeit nicht verfälscht, sondern – im Gegenteil – die Validität der Beobachtungen erhöht hat. Trotz diverser Störfaktoren können durch die sachgemäße Durchführung von fNIRS (u.a. die Wahl der richtigen Wellenlänge und die exakte Optodenpositionierung) etliche Fehlerquellen dezimiert werden (Strangman et al. [2003]). Zur Reduktion „künstlicher“ Signale wurde ein strenges, bei Knauth et al. [2017] bereits erprobtes Protokoll eingehalten. Dennoch sind standardisierte Algorhythmen zur automatischen NVC-Analyse in klinischen fNIRS-Studien wichtig, um die Validität der Daten zu erhöhen (Phillips et al. [2016]), den Einfluss von Störfaktoren auf die Interpretation des Gesamtsignals zu minimieren und letztlich auch den Vergleich von verschiedenen Studienprotokollen zu ermöglichen.

## 4.2 Studiendesign

Der folgende Abschnitt betrachtet kritisch die Versuchsdurchführung in Bezug auf das verwendete Material und die bei einigen Probanden durchgeführte Zweitmessung. Weiterhin wird der potenzielle Nutzen von zusätzlichem Monitoring während der Messungen diskutiert.

Die Probanden trugen eine vorgefertigte fNIRS-Haube der Firma Hitachi in der Einheitsgröße für Erwachsene. Je nach Kopfform und -größe verursachte diese z.T. ein erhebliches Druckgefühl. Einige Probanden gaben während und nach der Messung vorübergehend Kopfschmerzen an, weshalb in Zukunft die Nutzung einer individuell verstellbaren Optodenhaube zu empfehlen ist. Nach der Messung mit rechtsseitiger MNS fand bei Einverständnis des Probanden an einem anderen Tag eine Wiederholung mit linksseitiger MNS statt. Theoretisch könnte die Zweitmessung bei veränderten Bedingungen stattgefunden haben, was den Bezug beider Experimente zueinander verfälschen würde. Sato et al. [2006] zeigten eine gute Reproduzierbarkeit des fNIRS-Signals (zeitlicher Verlauf der hämodynamischen Antwort und Lage der Aktivitätszentren) eines Individuums nach 6 Monaten. Daher ist der zeitliche Abstand zwischen beiden Messungen eher unproblematisch zu werten.

In dieser Studie erfolgte kein Blutdruck- oder Herzfrequenzmonitoring. Beide Parameter könnten bei weiteren Messungen zusätzliche Informationen über die globale Hämodynamik liefern. Dies ist von besonderer Bedeutung, da VMs global-systemische Schwankungen induzieren, die das fNIRS-Signal beeinflussen können (Tsubaki et al. [2013]). Die temporäre ICP-Erhöhung durch VMs (Brimioulle et al. [1997], Knauth et al. [2017]) ist u.a abhängig von der Dauer, Intensität und Technik des ausgeführten Manövers. Der exakte Nachweis des erreichten ICPs ist durch ein invasives ICP-Monitoring per Sonde möglich (vgl. 4.8), war im Rahmen dieser Studie aber nicht vertretbar. Daher wurde der erreichte endexpiratorische Druck als indirektes Korrelat der ICP-Erhöhung anhand eines Manometers überprüft. Da Luftanhälften zu einem Anstieg des  $\text{pCO}_2$ s führt (Lindholm und Lundgren [2006], Sasse et al. [1996]), sollte das  $\text{petCO}_2$ -Level bei der Interpretation von fNIRS-Signalen berücksichtigt werden (Scholkmann et al. [2013]). In dieser Studie zeigten Messungen des  $\text{petCO}_2$ s keinen anhaltenden Anstieg durch die Atemmanöver (vgl. 3.5). Dennoch ist ein kontinuierliches  $\text{petCO}_2$ -Monitoring für zukünftige Messungen sinnvoll.

### 4.3 Erhöhung des ICPs durch die Atemmanöver

Die Injektion künstlicher CSF in den Subarachnoidalraum von Ratten bewirkte eine ICP-Erhöhung und Reduktion bzw. Umkehr der funktionellen deoxy-Hb-Amplitude im SI (Füchtemeier et al. [2010]). Für das präoperative BOLD-fMRT-*mapping* bedeutet dies, dass aktivierte Areale bei eICP – z.B. durch Hirntumoren – möglicherweise nicht korrekt dargestellt werden (Lindauer et al. [2010a]). Um diesen Effekt am Menschen zu untersuchen, sind abgestufte VMs ein einfaches und nichtinvasives Mittel zur temporären ICP-Erhöhung (Haykowsky et al. [2003], Knauth et al. [2017]). In der klinischen Routine werden VMs z.B. als Interventionsstrategie bei supraventrikulären Tachykardien (Pandya und Lang [2015]) oder in der Ohrenheilkunde (Jellinek [2006]) eingesetzt. Sie stellen eine sichere Methode dar, um die kardiale Funktion oder die Integrität des autonomen Nervensystems zu überprüfen (Pstras et al. [2016]). In dieser Studie waren gelegentlich beobachtete harmlose Nebenwirkungen vorübergehende Kopfschmerzen, Schwindel und leichtes Unwohlsein. Bei jungen, nicht wesentlich vorerkrankten Probanden ist von keinem relevanten Risiko durch VMs auszugehen.

#### 4.3.1 Physiologie von VMs und ICP-Regulation

Während VMs erhöht sich der intrathorakale Druck, was zur Kompression der Vena cava, einem verminderten venösen Rückstrom zum Herzen und einer Verdrängung von CSF in die kranialen Kompartimente führt, sodass der ICP ansteigt (Wostyn et al. [2009]). Da der periphere Venendruck steigt, fallen der systolische Blut- und Pulsdruck ab, wohingegen der mittlere arterielle Druck (MAP) kompensatorisch ansteigt (Porth et al. [1984]). Aufgrund dieser hämodynamischen Schwankungen kommt es während VMs vorübergehend zu einem CBF-Abfall (Greenfield et al. [1984], Seddon et al. [2014]), der in der Regel ab einem ICP von 33 mm Hg signifikant ist (Kety et al. [1948]). Der physiologische ICP liegt beim Erwachsenen etwa bei 18 cm Wassersäule (Lee und Lueck [2014]). Das entspricht etwa 13 mm Hg. Dauerhafter eICP  $\geq$  20 mm Hg ist als intrakranielle Hypertension definiert (Freeman [2015]). Nach der Monro-Kellie-Doktrin ist das Volumen der intrakraniellen Komponenten nach Verschluss der Fontanellen relativ konstant, d.h. bei Zunahme einer Komponente muss eine andere an Volumen verlieren, sonst steigt der ICP (Bershad et al. [2008]). Die ICP-Regulation ist komplex. Einflussgrößen sind u.a. der CBF, das CBV, die Bildung und Absorption von CSF, der zerebrale Perfusionsdruck und der MAP (Wilson [2016]).

#### 4.3.2 Einfluss von Hyperkapnie auf das fNIRS-Signal

Es liegt nahe, dass die durchgeführten Atemmanöver die Konzentration des alveolären CO<sub>2</sub>s erhöhen. Die in dieser Studie zusätzlich durchgeführten petCO<sub>2</sub>-Messungen vor und nach den Atemmanövern bestätigten einen petCO<sub>2</sub>-Anstieg um ca. 10 % (4 mm Hg) durch die Manöver. Daher stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß die beobachteten hämodynamischen Schwankungen im SI durch eine relative arterielle Hyperkapnie (pCO<sub>2</sub>-Erhöhung) beeinflusst worden sind (Tachtsidis und Scholkmann [2016]).

Verschiedene Studien präsentieren Hinweise für eine Abschwächung bzw. Modifizierung der NVC-Antwort bei Hyperkapnie (Jones et al. [2005], Maggio et al. [2014]). Bei einem petCO<sub>2</sub>-Anstieg um 6 mm Hg ist mit einem um ca. 30 % geringeren funktionellen CBF-Anstieg zu rechnen (Whittaker et al. [2016]). Bei einem verminderten Anstieg dieser Größenordnung wäre das fNIRS-Signal während MNS in dieser Studie immer noch detektierbar gewesen ([Abb.11i](#)). Folglich ist die Amplitude der beobachteten hämodynamischen Schwankungen größer als die erwartbare Abschwächung des Signals durch einen petCO<sub>2</sub>-Anstieg um 4 mm Hg.

Weiterhin sprechen die Konzentrationszeitverläufe der fNIRS-Signale ([Abb.11](#)) gegen einen alleinigen CO<sub>2</sub>-Effekt. Zwar könnte die langsame Wiederannäherung von oxy- und deoxy-Hb an die Nulllinie nach den Atemmanövern für ein allmähliches *washout* von kumuliertem arteriellen CO<sub>2</sub> sprechen, jedoch zeigen die beobachteten komplexen multiphasischen Antworten während der Atemmanöver einen zu abrupten Beginn, um plausibel durch Blutgasschwankungen verursacht zu sein. Auch eine allmähliche Akkumulation von arteriellem CO<sub>2</sub> während des Experiments ist als Störfaktor für die erhobenen fNIRS-Signale unwahrscheinlich, da die erhöhten petCO<sub>2</sub>-Werte vor Beginn eines Atemmanövers stets wieder zu *baseline*-Werten zurückkehrten.

Zwar verursacht Luftanhälften eine temporäre Hyperkapnie (Lindholm und Lundgren [2006], Sasse et al. [1996]), jedoch ist in dieser Studie der Einfluss von eICP auf das fNIRS-Signal wahrscheinlich stärker als der Einfluss einer Hyperkapnie. Dennoch sollten zukünftige fNIRS- und fMRI-Studien wie bereits oben erwähnt ein kontinuierliches petCO<sub>2</sub>-Monitoring beinhalten, da nicht nur forcierte Atemmanöver sondern auch normale Sprache zu petCO<sub>2</sub>-Änderungen mit konsekutiven signifikanten Schwankungen der zerebralen Oxygenierung führen kann (Scholkmann et al. [2013]).

#### 4.3.3 Anwendung von VMs in dieser Studie

Zunächst ist zu beachten, dass auch BH – obwohl formal gesehen kein VM – eine leichte Erhöhung des intrathorakalen Drucks und somit wahrscheinlich eine geringe ICP-Erhöhung verursacht (Thomason und Glover [2008], Wu et al. [2015]). Weiterhin muss bei der Interpretation der Ergebnisse die relativ kurze Dauer der VMs (20 s) berücksichtigt werden. Einerseits ist diese Zeitspanne zu kurz, als dass oxy-, deoxy- und total-Hb ein neues Gleichgewicht erreichen könnten, sodass die beobachteten Schwankungen möglicherweise nicht das volle Ausmaß bei eICP widerspiegeln. Andererseits ist nach 20 s eine schnelle Rückkehr zur *baseline* möglich, was ein randomisiertes Versuchsprotokoll mit verschiedenen eICP-Leveln ermöglicht und die Validität der beobachteten Effekte erhöht. Durch eine Subtraktionsanalyse (vgl. 2.8.1) konnte der Effekt der Atemmanöver auf die funktionelle Hb-Antwort bewertet werden. Im Einklang mit den Ergebnissen der vorangegangenen MI-Aktivierungsstudie von Knauth et al. [2017] und der initialen Tierstudie von Füchtemeier et al. [2010] zeigte sich bei eICP eine Reduktion der funktionellen deoxy-Hb-Antwort (Abb.11i-l). Eine in den genannten Studien zeitgleich beobachtete Hyperoxygenierung (oxy-Hb↑, total-Hb↑) ließ sich in dieser Studie nicht reproduzieren (vgl. 4.6.1). Insgesamt ist trotz der genannten Limitationen davon auszugehen, dass VMs ein geeignetes Mittel sind, den Effekt von eICP auf NVC-assoziierte oxy- und deoxy-Hb-Schwankungen im humanen SI zu untersuchen.

Die Angleichung des Versuchsprotokolls dieser Studie an das Protokoll der humanen MI-Aktivierungsstudie von Knauth et al. [2017] erlaubte einerseits einen direkten Vergleich der oxy- und deoxy-Hb-Schwankungen im MI und SI während VM-induziertem eICP. Andererseits führte dies zu dem bekannten Phänomen, dass VMs durch die Modulation von CBF und MAP starke globale bzw. systemische extrakranielle Blutflusschwankungen hervorrufen (vgl. 4.1.1, 4.3.1), die das fNIRS-Signal beeinflussen können (falsch-positive bzw. falsch-negative Signale, Tachtsidis und Scholkmann [2016]). Kirilina et al. [2012] zeigten, dass oberflächliche Hautgefäße anteilig zum zerebralen fNIRS-Signal beitragen können, wobei eine fNIRS-Studie mit unterschiedlichen Eindringtiefen während VMs nur einen geringen Signalanteil auf oberflächliche Schichten zurückführen konnte (Tsubaki et al. [2013]). Eine NIRS-Studie mit kombinierter Laser Doppler Flowmetrie zeigte ebenfalls keinen relevanten Einfluss von oberflächlicher vasomotorischer Aktivität auf das kortikale fNIRS-Signal (Aletti et al. [2012]). Ob-

wohl eine geringe Signalbeeinflussung durch extrakranielle Oxygenierungsantworten nicht ausgeschlossen werden kann, sind die hier vorherrschenden fNIRS-Signale am wahrscheinlichsten kortikalen Ursprungs. Diese Studie maß die zerebrale Oxygenierung bei konstanter Eindringtiefe. Zukünftige Messungen sollten bei verschiedenen Eindringtiefen erfolgen, um sicher zwischen kortikalen Signalen und Flusssignalen der Kopfhaut und anderer nichtkortikaler Quellen zu unterscheiden.

#### 4.4 Multiphasische Hb-Schwankungen im SI bei VM-induziertem eICP

Um zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse von Knauth et al. [2017] bei VM-induziertem eICP auch im humanen SI reproduzieren lassen, wurde das Versuchsprotokoll dieser Studie hinsichtlich der Stimulationsmethode modifiziert. Die fNIRS-Antworten von deoxy-, oxy- und total-Hb während VMs und während MNS bzw. *finger tapping* waren in beiden Studien sehr ähnlich, was zeigt, dass die von Knauth et al. [2017] beobachteten Effekte keinesfalls auf den MI beschränkt sind.

VMs induzieren MAP-Schwankungen (vgl. 4.3.1), die stark mit dem Konzentrationszeitverlauf des oxy-Hbs korrelieren (Tsubaki et al. [2013]). Anhand der MAP-Schwankungen lässt sich ein VM in vier Phasen einteilen (Pstras et al. [2016], Abb.15).

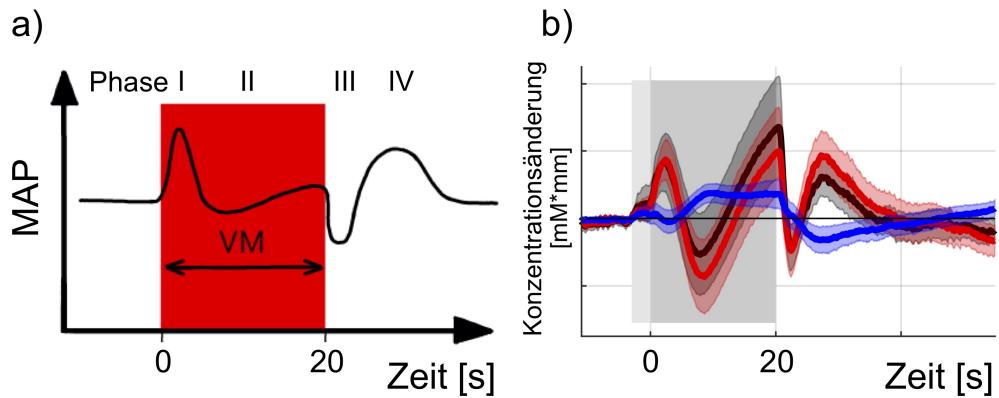


Abbildung 15

MAP und Hb-Konzentrationszeitverläufe während der VMs. MAP: mittlerer arterieller Druck, Hb: Hämoglobin, VM: Valsalva-Manöver. Grafik a) zeigt die Phasen eines VMs und die korrespondierenden MAP-Schwankungen. I: Belastung, II: Belastung und Anpassungsreaktion, III: Entspannung, IV: Erholung. Grafik b) zeigt die Konzentrationszeitverläufe des oxygenierten (rot), deoxygenierten (blau) und gesamten Hbs (schwarz) während der starken VMs (30–40 mm Hg endexspiratorischer Druck) als Ausschnitt aus Abb.11h. Quelle: frei adaptiert nach Pstras et al. [2016] und Thranitz et al. [2020]

Abb.15a zeigt, dass es in Phase I zu einer kurzen MAP-Spitze kommt. Zu Beginn von Phase II fällt der MAP ab und steigt im Verlauf langsam wieder an. Phase III ist mit einem schnellen und scharfen MAP-Tief die spiegelbildliche Umkehrung von Phase I. In Phase IV kommt es zu einem überschießenden MAP mit anschließender Rückkehr zur *baseline*. Jede Phase wird durch verschiedene hämodynamische oder reflexive Mechanismen gesteuert (Pstras et al. [2016]). In Abb.15b ist zu sehen, dass oxy- und total-Hb während der VMs einen MAP-ähnlichen Zeitverlauf aufweisen, wobei deoxy-Hb nur gering ansteigt und in der Erholungsphase einen leichten *undershoot* vollführt. Das Minimum zwischen Phase I und II ist für oxy- und total-Hb stärker ausgeprägt als in Abb.15a. Auch der Hb-Anstieg in Phase II ist stärker ausgeprägt als der MAP-Anstieg und nimmt bei zunehmender Atemmanöverescalation zu (Abb.11f–h). Die Abgrenzung von Phase II und III wird bei zunehmender Atemmanöverescalation ebenfalls immer deutlicher. Passend zu diesen Ergebnissen beobachteten Perry et al. [2014] während VMs in Phase II und III eine moderate Ischämie (oxy-Hb↓, total-Hb↓), gefolgt von einer reaktiven Hyperämie (oxy-Hb↑, total-Hb↑) in Phase IV. Die multiphasische oxy- und total-Hb-Antwort mit drei Maxima und zwei Minima (Abb.11f–h) war fast identisch zu der Antwort bei Knauth et al. [2017]. Deoxy-Hb zeigte einen transienten Abfall zu Beginn und Ende eines Atemmanövers und dazwischen ein Plateau, welches mit zunehmender Atemmanöverescalation – d.h. steigendem ICP – zunahm. In einer früheren fNIRS- (Tsubaki et al. [2013]) und BOLD-fMRT-Studie (Henderson et al. [2002]) wurde über ähnliche Signalverläufe während VMs berichtet. In Anbetracht des multiphasischen Antwortmusters ist es wahrscheinlich, dass nicht nur ICP, sondern auch andere physiologische Schwankungen wie z.B. MAP, pCO<sub>2</sub> und autonome Vorgänge der Durchblutungsregulation für die beobachteten Oxygenierungsschwankungen während der VMs mitverantwortlich sind. Knauth et al. [2017] beschrieben eine Sequenz aus einer kurzfristig überschießenden arteriellen Versorgung, einer ebenfalls kompensatorisch überschießenden regionalen *down*-Regulation des CBVs und einem eICP-induzierten venösen Blutrückstau als mögliche Erklärung für die beobachteten multiphasischen Oszillationen. Zusammenfassend führen VMs neben einer ICP-Erhöhung auch zu anderen systemischen Schwankungen (z.B. MAP), die sich in der zerebralen Oxygenierung widerspiegeln.

#### 4.5 SEPs und NVC

Verschiedene fMRT-MNS-Aktivierungsstudien lieferten heterogene Ergebnisse (Puce et al. [1995], Spiegel et al. [1999], Kampe et al. [2000], Blankenburg et al. [2003]) bezüglich der Detektierbarkeit von neuronaler SI-Aktivität während peripherer Nervenstimulation. Puce et al. [1995] stellten fest, dass ein Motorparadigma insgesamt zu verlässlicheren neuronalen Antworten im sensomotorischen Kortex führt als MNS. Spiegel et al. [1999] konnten in zwei Fällen ( $n = 9$ ) keine funktionelle SI-Aktivität bei MNS nachweisen, wohingegen bei allen Probanden funktionelle MI-Aktivität während aktiver Fingerbewegung registriert wurde. Es ist möglich, dass die hämodynamische Antwort auf MNS von der Stimulationsfrequenz abhängig ist (Kampe et al. [2000]). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass schwache sensorische Stimuli spezifische EEG-Signale provozieren, die zu keinem Anstieg, sondern einem Abfall des BOLD-Signals („fokale Deaktivierung“) führen können (Blankenburg et al. [2003]). Ursache hierfür ist möglicherweise eine durch inhibitorische Interneurone induzierte verminderte neuronale *baseline*-Aktivität (Blankenburg et al. [2003]).

In der vorliegenden Studie führte MNS + NB zu einer Hyperoxygenierung im kontralateralen SI, die nicht bei Stimulation während der Atemmanöver auftrat, obwohl die neuronale Aktivität stets durch SEPs nachweisbar war (Abb.11). Im Vergleich zu *finger tapping* (Knauth et al. [2017]) ist MNS eine objektivere Stimulationsmethode, da die Antwort nicht von der Compliance abhängt. Es gibt nur wenige humane fNIRS-MNS-Aktivierungsstudien im SI. Tanosaki et al. [2001] registrierten nach Stimulation bei vier Probanden ( $n = 10$ ) einen langanhaltenden oxy-Hb-Anstieg. Weitere drei Testpersonen zeigten transiente Antworten und bei drei Probanden war keine funktionelle hämodynamische Antwort extrahierbar. Niederhauser et al. [2008] fanden bei acht von zwölf fNIRS-Messungen eine signifikante funktionelle Aktivierungsantwort im kontralateralen SI. Takeuchi et al. [2009] konnten bei allen Probanden eine hyperoxygenierende fNIRS-Antwort während MNS im kontralateralen SI extrahieren, berichteten aber z.T. von Messungen mit nur mittelmäßigem SNR. Weiterhin traten dort bei der Stimulation mit 10 Hz im Vergleich zu 2 und 5 Hz stärkere hämodynamische Antworten auf, was die Theorie einer frequenzabhängigen NVC-Antwort während MNS unterstützt. Die genannten fMRT- und fNIRS-MNS-Studien zeigen, dass die Signalakquirierung im SI bei MNS teilweise heterogene Ergebnisse liefert, was auch diese Studie bestätigt.

## 4.6 Abschwächung der funktionellen oxy- und deoxy-Hb-Antwort bei eICP

Bei den Atemmanövern und den Atemmanövern mit MNS zeigten sich sehr ähnliche fNIRS-Antworten (Abb.11f–h, Abb.11b–d). Die Subtraktion der oxy- und deoxy-Hb-Kurven bei atemmanöverinduziertem eICP von den Kurven bei atemmanöverinduziertem eICP und simultaner MNS führte zu keiner verlässlichen funktionellen Aktivierungsantwort im kontralateralen SI. Bei BH war noch eine NVC-Antwort ange deutet (Abb.11j), die während der VMs vollständig verschwand (Abb.11k–l). Anders ausgedrückt bestand funktionell kein Unterschied zwischen den reinen Atemmanövern und den mit MNS gepaarten Atemmanövern. Die evozierte neuronale Aktivität war bei allen Manövern konstant, nachweisbar durch die gemessenen SEPs (Abb.11n–p).

### 4.6.1 Vergleich der funktionellen Antworten im humanen MI und SI

Abweichend von den Ergebnissen dieser Studie beobachteten Knauth et al. [2017] bei eICP eine Entkopplung des funktionellen oxy-Hb-Anstiegs und deoxy-Hb-Abfalls im humanen MI. Bei BH war die robuste deoxy-Hb-Antwort auf *finger tapping* im Vergleich zu normaler Atmung vermindert. Bei V15 und V35 zeigte sich keine deoxy-Hb-Antwort mehr, wohingegen die oxy-Hb-Antwort auf *finger tapping* bei allen Atemmanövern gleichermaßen ausgeprägt war (Knauth et al. [2017]). Dies bedeutet eine zunehmend reduzierte deoxy-Hb-Amplitude bei unveränderten oxy- und total-Hb-Amplituden während eICP (Füchtemeier et al. [2010], Lindauer et al. [2010b]).

Der beschriebene Effekt bestätigte sich in der vorliegenden SI-Aktivierungsstudie nicht, da MNS während der Atemmanöver keine verlässliche NVC-Antwort produzierte. Dennoch war die Kopplung zwischen lokalen Hb-Schwankungen und neuronaler SI-Aktivität bei eICP in dieser Studie beeinträchtigt, was die Validität von deoxy-Hb-basierten funktionellen Bildgebungsmethoden wie der BOLD-fMRT bei eICP nach wie vor infrage stellt (Füchtemeier et al. [2010], Leithner et al. [2010], Knauth et al. [2017]). Die Hypothese einer eICP-induzierten deoxy-Hb-Entkopplung sollte nicht verworfen werden. Zur Verifizierung der Ergebnisse dieser Studie wären simultane fNIRS-BOLD-Messungen (Schroeter et al. [2006], Cui et al. [2011], Moriguchi et al. [2017]) sinnvoll. Eine Abschwächung des BOLD-Kontrasts käme einem Anstieg der deoxy-Hb-Konzentration (Abb.1) bzw. einem Abfall der deoxy-Hb-Amplitude im SI während der Atemmanöver gleich, was die Beeinträchtigung der NVC im SI durch VM-induziertem eICP belegen würde.

Weiterhin beobachteten Knauth et al. [2017] ca. 7 s nach *finger tapping* einen leichten deoxy-Hb *poststimulus overshoot* (deoxy-PSO). In dieser Studie näherte sich die deoxy-Hb-Kurve nach der Stimulation ohne überschießende Reaktion langsam wieder der Nulllinie an (Abb.11i). Der deoxy-PSO ist ein Korrelat des aus fMRT-Studien bekannten BOLD *poststimulus undershoots*, dessen Ursprung noch nicht abschließend geklärt ist (Buxton et al. [1998], Mandeville et al. [1999], Frahm et al. [2008], Chen und Pike [2009], Mullinger et al. [2017]). Im Tiermodell nahm die Amplitude des deoxy-PSOs bei eICP ab (Füchtemeier et al. [2010]), was sich im humanen MI bestätigte (Knauth et al. [2017]). In dieser Studie fehlte der deoxy-PSO. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass MNS etwas geringere deoxy-Hb-Schwankungen induzierte als *finger tapping* (vgl. 4.6.2). Deshalb war die vaskuläre Compliance womöglich ausreichend, um Schwankungen ohne überschießende Reaktion auszugleichen. Denkbar wäre ebenfalls, dass neuronale Inhibitionsprozesse im SI stärkere Auswirkungen auf funktionelle Hb-Schwankungen haben als im MI (vgl. 4.6.2). Zwar dokumentierten Füchtemeier et al. [2010] auch im SI einen deoxy-PSO, jedoch kann dort von einem höheren SNR ausgegangen werden, da die fNIRS-Messungen im Gegensatz zu dieser Studie über ein kranielles Fenster erfolgten.

Zusammenfassend reproduzierte diese SI-Aktivierungsstudie trotz der erläuterten Abweichungen zu den Ergebnissen der MI-Aktivierungsstudie von Knauth et al. [2017] sehr ähnliche oxy- und deoxy-Hb-Konzentrationszeitverläufe bei funktioneller Aktivierung und während der verschiedenen Atemmanöver.

#### 4.6.2 Mögliche Ursachen der aberranten NVC bei eICP und MNS

Schon minimal veränderte *baseline*-Bedingungen führten in dieser Studie zu einem fast vollständigen Verlust der MNS-induzierten funktionellen Antworten des oxy- und deoxy-Hbs. Die im Vergleich zum MI weniger robusten deoxy-Hb-Antworten im SI sind ein möglicher Grund dafür, dass MNS zu heterogenen Ergebnissen in fMRT-Studien führte und bisher nur in wenigen fNIRS-Paradigmen genutzt wurde, in denen ebenfalls von Probanden ohne eindeutige funktionelle Oxygenierungsantwort berichtet wurde (vgl. 4.5). Die folgenden Abschnitte diskutieren mögliche Ursachen für die von Knauth et al. [2017] abweichende NVC-Antwort auf MNS bei eICP.

**Neuronale Deaktivierung** Im Gehirn finden sowohl aktivierende, als auch deaktivierende bzw. inhibierende Prozesse statt (Klingner et al. [2011]). Verminderte neuronale Aktivität erzeugt eine negative BOLD-Antwort, d.h. einen deoxy-Hb-Anstieg und einen CBF- und CMRO<sub>2</sub>-Abfall (Shmuel et al. [2002], Shmuel et al. [2006], Hoshi [2016]). Womöglich sind neuronale Prozesse selbst ursächlich für die negative BOLD-Antwort (Mullinger et al. [2014]). Zumindestens scheint die Deaktivierungsantwort durch andere hämodynamische Mechanismen bedingt zu sein als die aktivierende positive BOLD-Antwort (Hoshi [2016]). Klingner et al. [2011] detektierten während MNS neben positiven auch negativen BOLD-Antworten in verschiedenen Kortexarealen, u.a. auch im ipsilateralen SI. Im SI könnten lokale Inhibitionsprozesse die Hämodynamik stärker beeinflussen als im MI. Da einige somatosensorische Reize (z.B. Berührung durch Kleidung) regelhaft unterdrückt werden, ist die Bahnung für neuronale Deaktivierung im SI möglicherweise stärker ausgeprägt als für willkürliche motorische Reize im MI. Weiterhin könnte überlagernde motorische Aktivität während der VMs – z.B. Muskelanspannung durch die Anstrengung (Henderson et al. [2002]) – im MI zu einer relativen Abschwächung der neuronalen SI-Aktivität geführt haben. Dies erscheint jedoch unwahrscheinlich, da die evozierten Potenziale während der Atemmanöver weitgehend konstant waren (Abb.11m–p).

**Neuroanatomische Unterschiede** Die Neuroanatomie des MIs und SIs könnte ebenfalls zu den Unterschieden zu Knauth et al. [2017] beigetragen haben. Der Neokortex besteht aus sechs Schichten (= Laminae). Die bei MNS aktivierten somatosensorischen Afferenzen enden in Lamina IV des SIs. Die motorischen Efferenzen, die beim *finger tapping* aktiviert werden, entspringen in der tieferen Lamina V des MIs. MI und SI sind über Assoziationsfasern verbunden (Trepel [2017a], S.218–220). Die transkranielle fNIRS ist nicht in der Lage, Signale aus einzelnen kortikalen Schichten zu differenzieren wie es in der fMRT möglich ist (Guidi et al. [2016]). Insgesamt ist der Einfluss der zellulären Kortexarchitektur auf die unterschiedlichen Signale im MI und SI eher als gering zu bewerten. Dennoch sollte in Betracht gezogen werden, dass spezifische neuroanatomische Eigenschaften des MIs und SIs bzw. die Interaktionen mit anderen Kortexarealen im Rahmen der Signalprozessierung dazu beitragen könnten, dass *finger tapping* robustere NVC-Signale liefert als MNS.

**Bereitschaftspotenzial** Die funktionelle Amplitude des deoxy-Hbs war während *finger tapping* im MI mit -0,05 mM\*mm (Knauth et al. [2017]) etwas höher als während MNS im SI (-0,037 mM\*mm). Der direkte Vergleich der induzierten neuronalen Aktivitäten in dieser Studie und bei Knauth et al. [2017] ist nicht möglich, da dort keine elektrophysiologische Potenzialableitung erfolgte. Die Beziehung zwischen lokaler neuronaler Aktivität und fMRT-Signal ist über einen großen Bereich hinweg ungefähr linear (Ugurbil [2016]), d.h. je stärker die neuronale Aktivität, desto stärker die hämodynamische Antwort. Drenckhahn et al. [2015] fanden während selbstbestimmten Motoraufgaben eine signifikant stärkere fNIRS-Antwort für deoxy-Hb im supplementär motorischen Kortex (gilt als Ursprung des Bereitschaftspotenzials) als bei extern getriggerte Motoraktivität. Die robustere MI-Antwort bei Knauth et al. [2017] während der Atemmanöver könnte daher auch durch die Miterfassung von Bereitschaftspotenzial-assoziierten Signalen aus dem supplementär motorischen Kortex mitbedingt sein.

**Kortikale Konnektivität** Zusammen werden MI und SI auch als sensomotorischer Kortex bezeichnet. Aktive Fingerbewegung generiert sowohl MI-, als auch SI-Aktivität und MNS erzeugt ebenfalls funktionelle Aktivität in beiden Kortexarealen (Spiegel et al. [1999]). In der fMRT war das aktivierte Volumen in dem zur Stimulationsmethode passenden Areal größer, d.h. bei MNS war das aktive Volumen im SI größer als im MI, bei Fingerbewegung war es im MI größer als im SI (Spiegel et al. [1999]). Anwar et al. [2016] zeigten anhand simultaner fMRT-, fNIRS- und EEG-Messungen, dass zwischen einzelnen Arealen im sensomotorischen Netzwerk während Fingerbewegung ein signifikanter bidirektonaler Informationsfluss besteht. Dies wird als kortikale Konnektivität bezeichnet. Aktive Fingerbewegung löst also in verschiedenen kontralateralen Kortexarealen Aktivität aus (Kansaku et al. [2005], Anwar et al. [2016]) und der MI erhält zusätzlich zu der Information des eigentlichen Stimulus diverse Signale aus anderen Hirnregionen. Möglicherweise ist die kortikale Konnektivität und der Einfluss von Signalen aus anderen Kortexarealen bei Motorparadigmen stärker als bei MNS, weshalb die NVC-Antwort im MI stabiler gegenüber *baseline*-Schwankungen wäre als im SI. Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass auch bei MNS neben dem SI andere Hirnareale mitaktiviert werden, die an der somatosensorischen Signalverarbeitung beteiligt sind (Klingner et al. [2011]).

**Atmung und VMs** Knauth et al. [2017] stellten durch die Subtraktion der Antwort auf BH von der Antwort auf *finger tapping* + BH eine funktionelle Oxygenierungsantwort während BH im MI fest, die unter MNS im SI nur als nichtsignifikanter Trend zu beobachten war. Trotz der Subtraktionsanalyse zur Beseitigung von VM-induzierten hämodynamischen Schwankungen (Tsubaki et al. [2013], vgl. 4.4) wurde mittels fNIRS keine funktionelle SI-Aktivität während der Atemmanöver erfasst. Die SI-Antwort ist damit weniger robust gegenüber veränderter Atmung als die MI-Antwort. Es kann spekuliert werden, dass Unterschiede in der Atmung der Probanden beider Studien zu den beobachteten Unterschieden beigetragen haben. Um diese Möglichkeit in Zukunft zu minimieren, ist ein Atemmonitoring (*paced breathing*) sinnvoll, damit eine gleichmäßige und vergleichbare Ein- und Ausatmung in allen Messungen gewährleistet ist. Weiterhin sollte die Kondition BH nach der Ausatmung beginnen, um die pulmonalen O<sub>2</sub>-Reserven zu verkleinern und Kopfbewegungen bei der tiefen Einatmung zu vermeiden (Handwerker et al. [2007]). Da VMs neben indirekten hämodynamischen fNIRS-Signalschwankungen auch selbst neuronale Aktivität in verschiedenen Hirnregionen induzieren (Henderson et al. [2002]), könnte das erfasste fNIRS-Signal auch durch Interaktionen mit anderen aktivierten Arealen während der VMs beeinflusst sein. Die Durchführung von VMs ist trotz standardisiertem Vorgehen stark von der Versuchsperson abhängig. Interindividuelle Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen von Knauth et al. [2017] und dieser Studie, die zu den beobachteten Unterschieden beigetragen haben, sind daher möglich.

#### 4.6.3 Fazit zur Stabilität der NVC-Antwort im SI

Aufgrund der in dieser Studie beobachteten Dissoziation von lokalen Schwankungen des Hbs und neuronaler SI-Aktivität und der Ergebnisse von Knauth et al. [2017] lässt sich schlussfolgern, dass MNS-induzierte fNIRS-Signale im SI insgesamt weniger robust gegenüber ateminduzierten Schwankungen der *baseline* sind als durch Willkürmotorik induzierte fNIRS-Signale im MI. Dies trägt dazu bei, dass bereits ein leichtes Atemmanöver wie Luftanhalten zu einer fast kompletten Auslöschung von MNS-induzierten Hb-Signalen – sollten sie überhaupt vorhanden sein – führt.

#### 4.7 Oxy- und deoxy-Hb-basiertes fNIRS-*mapping*

Die Analyse eICP-induzierter Hb-Schwankungen während MNS erfolgte in dieser Arbeit zweifach. Zuerst wurden die gemittelten Hb-Konzentrationszeitverläufe aktiver fNIRS-Messkanäle extrahiert und statistischen Tests bezüglich Schwankungen der Hb-Amplituden unterzogen (vgl. 3.2, 3.3). Die zweite Analyse nutzte die Messdaten einer Subgruppe aller Versuchsteilnehmer für eine oxy- und deoxy-Hb-basierte funktionelle Bildgebungsanalyse (fNIRS-*mapping*, vgl. 3.4).

Die 16 ausgewählten Probanden wiesen bei rechts- und linksseitiger MNS bihemisphäral funktionelle Oxygenierungsantworten auf. Aufgrund des heterogenen SNRs und der verhältnismäßig kleinen Stichprobe war keine hochauflösende Bildgebung möglich. Das seitenvergleichende fNIRS-*mapping* zeigte den maximalen Kontrast der funktionellen zerebralen Oxygenierungsschwankungen zwischen der aktivierten, zum Stimulus kontralateralen Hemisphäre und der nicht aktivierten ipsilateralen Hemisphäre. So konnte überprüft werden, ob sich anhand lokaler oxy- und deoxy-Hb-Schwankungen während VM-induziertem eICP die aktivierte Hemisphäre detektieren lässt. Weiterhin sollten die *functional maps* eventuelle Verschiebungen des aktivierte Volumens während eICP darstellen. Eine solche Verschiebung, z.B. durch eine kortikale Blutumverteilung innerhalb der komprimierten arteriovenösen Kompartimente, wäre eine mögliche Erklärung für die beobachteten Amplitudenschwankungen.

Die Analyse bestätigte die zuvor diskutierten Hb-Konzentrationszeitverläufe, da nur während MNS + NB eine eindeutige funktionelle Oxygenierungsantwort mit oxy- und deoxy-Hb-Signalen im jeweils kontralateralen SI auftrat (Abb.13a,e,i,m). Während MNS mit parallelen Atemmanövern (BH, V15, V35) zeigten die *functional maps* weder ein Aktivierungssignal für oxy- noch für deoxy-Hb. Diese „Signalauslöschung“ bei eICP macht eine Verschiebung des Aktivitätszentrums durch Blutverteilungsschwankungen unwahrscheinlich.

Dass oxy- und deoxy-Hb beide nicht in der Lage sind, die kontralaterale aktivierte Hemisphäre während MNS und eICP korrekt zu identifizieren, steht im Widerspruch zu den Ergebnissen der humanen MI-Aktivierungsstudie von Knauth et al. [2017]. Dort wurde bei gleichem Versuchsprotokoll während *finger tapping* ein erhaltenes oxy-Hb-Signal im MI bei abgeschwächtem bzw. aufgehobenem deoxy-Hb-Signal während der Atemmanöver mit eICP festgestellt. Für die Interpretation dieses Unterschieds gelten die gleichen Punkte wie für die Diskussion der Hb-Konzentrationskurven (vgl. 4.6).

Insgesamt vermitteln die Ergebnisse dieser Studie den Eindruck, dass SEPs störanfällige Signale erzeugen als willkürliche Motorpotenziale. Die beobachtete Entkopplung der funktionellen Hb-Konzentrationen von der induzierten neuronalen Aktivität bei eICP spricht dafür, dass oxy- und deoxy-Hb bei eICP die zugrundeliegende neuronale SI-Aktivität nicht korrekt abbilden. Dies stellt die Validität von Hb-basierten zerebralen Bildgebungsmethoden bei eICP in Frage. Ein Beispiel hierfür sind fMRT-Untersuchungen bei Hirntumorpatienten. Dennoch lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nicht direkt auf Patienten mit eICP übertragen. Erstens ist eine Hyperkapnie durch die VMs als möglicher Einflussfaktor auf die gemessenen zerebralen Oxygenierungsschwankungen nicht auszuschließen, was bei Patienten mit krankheitsbedingtem eICP keine Rolle spielen dürfte. Zweitens führen VMs nur zu transientem eICP, während bei Patienten mit pathologischem eICP die Veränderungen permanent über einen längeren Zeitraum bestehen. Die Ergebnisse dieser Arbeit mit VM-induziertem eICP sollten daher in Patienten mit chronischem eICP reproduziert werden.

Frühere Studien (Füchtemeier et al. [2010], Lindauer et al. [2010a], Knauth et al. [2017]) nahmen bereits an, dass deoxy-Hb als Parameter für funktionelle Bildgebungsanalysen bei eICP nicht geeignet ist, da er neuronale Aktivität während eICP nicht zuverlässig abbildet. Eine eICP-bedingte Abschwächung der deoxy-Hb-Amplitude im SI ließ sich in dieser Studie nicht nachweisen. Auch hierfür wären Folgestudien (z.B. simultane fNIRS-fMRT-Messungen) zur Reproduktion der in verschiedenen Studien beobachteten Effekte sinnvoll. Letztlich stellt sich die Frage, ob deoxy-Hb-basierte Bildgebungsmethoden bei Patienten mit chronischem eICP zum *brain mapping* genutzt werden sollten (Lindauer et al. [2010a]) und ob sie in der Lage sind, eloquente Hirnareale in Hirntumorpatienten präoperativ korrekt zu identifizieren (Wang et al. [2012], Pak et al. [2017]). Alternative, von der NVC unabhängige Bildgebungsmethoden bei eICP sind z.B. die navigierte transkranielle Magnetstimulation (Picht et al. [2016]) oder direktes elektrisches intraoperatives *mapping* (Kuchcinski et al. [2015]). Die Ergebnisse dieser Studie geben weiterhin Anlass zur kritischen Auseinandersetzung mit der zunehmenden Erforschung von fNIRS-*brain-computer-interfaces* (Bansville et al. [2017], Shin et al. [2017], Shin et al. [2018]), da die Anwendungen oftmals von einer stabilen und validen NVC-Antwort als Grundvoraussetzung ausgehen und möglicherweise vernachlässigen, dass die Kopplungsvorgänge komplex und von diversen Einflussfaktoren abhängig sind.

#### 4.8 Perspektive zur nichtinvasiven ICP-Bestimmung

Eine klinisch gebräuchliche Methode für das ICP-Monitoring ist die invasive Sondenmessung. Nichtinvasiv kann der ICP bisher nur indirekt, z.B. durch CT, MRT, transkraniellen Ultraschall, mathematische Berechnungen (Lee et al. [2015]) oder Lumbalpunktion (Lee und Lueck [2014]) abgeschätzt werden. Die Studie von Knauth et al. [2017] zeigte während eICP eine reduzierte Amplitude des deoxy-Hbs im humanen MI. Dieser Effekt eröffnete die Perspektive für eine nichtinvasive ICP-Abschätzung mittels fNIRS, was eine bedeutende Verbesserung für die Überwachung von neurologischen Intensivpatienten bedeuten würde. Diese Studie nutzte MNS für die funktionelle Aktivierung, was im Vergleich zu *finger tapping* die aktive Mitarbeit der Probanden überflüssig machte und den theoretischen Einsatz bei Bewusstlosigkeit ermöglicht. In Anbetracht der Ergebnisse dieser Studie ist jedoch zweifelhaft, dass MNS-basiertes fNIRS-Monitoring den ICP zuverlässig erfassen kann. Dennoch ist es sinnvoll, diese klinisch relevante Fragestellung mit robusteren Stimulationsmethoden wie z.B. visuell evozierten Potenzialen in Zukunft weiter zu untersuchen.

## 5 Zusammenfassung

Während zerebraler Neuronenaktivierung kommt es zu einem lokalen Abfall von deoxygeniertem Hämoglobin, was als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet wird und zugleich die Grundlage der *blood oxygenation level dependent* funktionellen Magnetresonanztomographie darstellt. Studien zeigten, dass ein erhöhter intrakranieller Druck den Abfall des deoxygenierten Hämoglobins bei neuronaler Aktivierung vermindert. Diese funktionelle Nahinfrarotspektroskopie-Studie im humanen primärsomatosensorischen Kortex untersuchte die neurovaskuläre Kopplung bei erhöhtem intrakraniellen Druck. Hierzu führten gesunde Probanden während eines Messexperiments verschiedene Atemmanöver zur Erhöhung des intrakraniellen Drucks aus. In randomisierter Reihenfolge wurden dabei Manöver mit Stimulation des N. medianus und solche ohne durchgeführt. Die evozierte neuronale Aktivität wurde mittels EEG aufgezeichnet. Während normaler Atmung und Nervenstimulation war eine typische hyperoxygenierende Antwort zu sehen (oxygeniertes Hämoglobin↑, deoxygeniertes Hämoglobin↓). Hielten die Probanden die Luft an oder führten ein Valsalva-Manöver aus, war diese typische Antwort nicht zu erkennen, obwohl die neuronale Aktivität im kontralateralen primärsomatosensorischen Kortex für alle Versuchskonditionen konstant war. Durch eine funktionelle Bildgebungsanalyse des oxygenierten und deoxygenierten Hämoglobins während Medianusstimulation konnte die aktivierte kontralaterale Hemisphäre bei normaler Atmung, jedoch nicht während der anderen Atemmanöver, korrekt identifiziert werden. Ergänzend durchgeführte Messungen des endtidalen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ergaben einen leichten Anstieg nach den Atemmanövern, der sich vor Beginn der nächsten Kondition wieder normalisierte.

Zusammengefasst zeigte sich, dass ein erhöhter intrakranieller Druck die lokale Erhöhung der Oxygenierung unterdrückt, die normalerweise während neuronaler Aktivierung messbar ist. Dies stellt die Validität von hämoglobinbasierten funktionellen Bildgebungsmethoden wie der breit angewandten *blood oxygenation level dependent* funktionellen Magnetresonanztomographie im humanen primärsomatosensorischen Kortex in Frage. Eigentlich vorhandene neuronale Aktivität kann bei erhöhtem intrakraniellen Druck möglicherweise nicht mehr detektiert werden. Weitere multimodale Studien, z.B. simultane funktionelle Nahinfrarotspektroskopie und Magnetresonanztomographie, sind sinnvoll, um ein umfassenderes Verständnis für die zugrundeliegenden Mechanismen zu erlangen.

## Literaturverzeichnis

- N. F. Agbangla, M. Audiffren, und C. T. Albinet. Use of near-infrared spectroscopy in the investigation of brain activation during cognitive aging: A systematic review of an emerging area of research. *Ageing Research Reviews*, 38:52–66, 2017. doi: 10.1016/j.arr.2017.07.003.
- F. Aletti, R. Re, V. Pace, D. Contini, E. Molteni, S. Cerutti, A. Maria Bianchi, A. Torricelli, L. Spinelli, R. Cubeddu, und G. Baselli. Deep and surface hemodynamic signal from functional time resolved transcranial near infrared spectroscopy compared to skin flowmotion. *Computers in Biology and Medicine*, 42(3):282–289, 2012. doi: 10.1016/j.combiomed.2011.06.001.
- A. R. Anwar, M. Muthalib, S. Perrey, A. Galka, O. Granert, S. Wolff, U. Heute, G. Deuschl, J. Raethjen, und M. Muthuraman. Effective Connectivity of Cortical Sensorimotor Networks During Finger Movement Tasks: A Simultaneous fNIRS, fMRI, EEG Study. *Brain Topography*, 29(5):645–660, 2016. doi: 10.1007/s10548-016-0507-1.
- S. W. Atlas, R. S. Howard, J. Maldjian, D. Alsop, J. A. Detre, J. Listerud, M. D'Esposito, K. D. Judy, E. Zager, und M. Stecker. Functional magnetic resonance imaging of regional brain activity in patients with intracerebral gliomas: findings and implications for clinical management. *Neurosurgery*, 38(2):329–338, 1996. doi: 10.1097/00006123-199602000-00019.
- H. Banville, R. Gupta, und T. H. Falk. Mental Task Evaluation for Hybrid NIRS-EEG Brain-Computer Interfaces. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2017:3524208, 2017. doi: 10.1155/2017/3524208.
- K. Büchner, J. Meixensberger, J. Dings, und K. Roosen. Near-infrared spectroscopy—not useful to monitor cerebral oxygenation after severe brain injury. *Zentralblatt Fur Neurochirurgie*, 61(2):69–73, 2000. doi: 10.1055/s-2000-8262.
- J. Berberat, H. E. Killer, und L. Remonda. What is BOLD? *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 51(1):11, 2014. doi: 10.3928/01913913-20140106-03.

- E. M. Bershad, W. E. Humphreis, und J. I. Suarez. Intracranial hypertension. *Seminars in Neurology*, 28(5):690–702, 2008. doi: 10.1055/s-0028-1105968.
- F. Blankenburg, B. Taskin, J. Ruben, M. Moosmann, P. Ritter, G. Curio, und A. Villringer. Imperceptible stimuli and sensory processing impediment. *Science*, 299(5614):1864, 2003. doi: 10.1126/science.1080806.
- J. Bortz und C. Schuster. Grafische Darstellungen von Merkmalsverteilungen. In *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, S. 39–47. Springer, Berlin, 7. Auflage, 2010a. ISBN 978-3-642-12769-4.
- J. Bortz und C. Schuster. Tests zur Überprüfung von Unterschiedshypothesen. In *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*, S. 117–136. Springer, Berlin, 7. Auflage, 2010b. ISBN 978-3-642-12769-4.
- S. Brimioule, J. J. Moraine, D. Norrenberg, und R. J. Kahn. Effects of positioning and exercise on intracranial pressure in a neurosurgical intensive care unit. *Physical Therapy*, 77(12):1682–1689, 1997. doi: 10.1093/ptj/77.12.1682.
- A. Brugnera, C. Zarbo, R. Adorni, A. Gatti, A. Compare, und K. Sakatani. Age-Related Changes in Physiological Reactivity to a Stress Task: A Near-Infrared Spectroscopy Study. In *H. J. Halpern, J. C. LaManna, D. K. Harrison, B. Epel: Oxygen Transport to Tissue XXXIX*, Band 977 aus *Advances in Experimental Medicine and Biology*, S. 155–161. Springer, Cham, 2017. ISBN 978-3-319-55231-6. doi: 10.1007/978-3-319-55231-6\_21.
- H. Buchner. Normalwerte. In *H. Buchner: Praxisbuch evozierte Potenziale. Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differentialdiagnostische Abgrenzung*, S. 185–187. Thieme, Stuttgart, 2014a. ISBN 978-3-13-175941-2.
- H. Buchner. Somatosensorisch evozierte Potenziale (SEP). In *H. Buchner: Praxisbuch evozierte Potenziale. Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differentialdiagnostische Abgrenzung*, S. 36–48. Thieme, Stuttgart, 2014b. ISBN 978-3-13-175941-2.
- H. Buchner, J. Claßen, W. F. Haupt, E. Kunesch, K. Lowitzsch, V. Milnik, W. Paulus, und M. Stöhr. Empfehlungen für die Ausbildung Evozierte Potenziale - Mindestanforderungen für die Durchführung. In *H. Buchner: Praxisbuch evozierte Potenziale*.

- Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differentialdiagnostische Abgrenzung*, S. 177–184. Thieme, Stuttgart, 2014. ISBN 978-3-13-175941-2.
- R. B. Buxton. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on Progress in Physics. Physical Society (Great Britain)*, 76(9):096601, 2013. doi: 10.1088/0034-4885/76/9/096601.
- R. B. Buxton, E. C. Wong, und L. R. Frank. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39(6):855–864, 1998. doi: 10.1002/mrm.1910390602.
- D. Canova, S. Roatta, D. Bosone, und G. Micieli. Inconsistent detection of changes in cerebral blood volume by near infrared spectroscopy in standard clinical tests. *Journal of Applied Physiology*, 110(6):1646–1655, 2011. doi: 10.1152/japplphysiol.00003.2011.
- J. J. Chen und G. B. Pike. Origins of the BOLD post-stimulus undershoot. *NeuroImage*, 46(3):559–568, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.03.015.
- E. Cohen, W. Baerts, T. Alderliesten, J. Derkx, P. Lemmers, und F. van Bel. Growth restriction and gender influence cerebral oxygenation in preterm neonates. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 101(2):F156–161, 2016. doi: 10.1136/archdischild-2015-308843.
- E. R. Cohen, K. Ugurbil, und S.-G. Kim. Effect of basal conditions on the magnitude and dynamics of the blood oxygenation level-dependent fMRI response. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 22(9):1042–1053, 2002. doi: 10.1097/00004647-200209000-00002.
- X. Cui, S. Bray, D. M. Bryant, G. H. Glover, und A. L. Reiss. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage*, 54(4): 2808–2821, 2011. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.10.069.
- C. Drenckhahn, S. P. Koch, J. Dümmler, M. Kohl-Bareis, J. Steinbrink, und J. P. Dreier. A validation study of the use of near-infrared spectroscopy imaging in primary and secondary motor areas of the human brain. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 49:118–125, 2015. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.006.

- M. Fabiani, B. A. Gordon, E. L. Maclin, M. A. Pearson, C. R. Brumback-Peltz, K. A. Low, E. McAuley, B. P. Sutton, A. F. Kramer, und G. Gratton. Neurovascular coupling in normal aging: a combined optical, ERP and fMRI study. *NeuroImage*, 85 Pt 1:592–607, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.113.
- M. Füchtemeier, C. Leithner, N. Offenhauser, M. Foddis, M. Kohl-Bareis, U. Dirnagl, U. Lindauer, und G. Royl. Elevating intracranial pressure reverses the decrease in deoxygenated hemoglobin and abolishes the post-stimulus overshoot upon somatosensory activation in rats. *NeuroImage*, 52(2):445–454, 2010. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.237.
- P. Fister, D. Robek, D. Paro-Panjan, U. Mazić, und H. Lenasi. Decreased tissue oxygenation in newborns with congenital heart defects: a case-control study. *Croatian Medical Journal*, 59(2):71–78, 2018. doi: 10.3325/cmj.2018.59.71.
- J. Frahm, J. Baudewig, K. Kallenberg, A. Kastrup, K. D. Merboldt, und P. Dechent. The post-stimulation undershoot in BOLD fMRI of human brain is not caused by elevated cerebral blood volume. *NeuroImage*, 40(2):473–481, 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.12.005.
- W. D. Freeman. Management of Intracranial Pressure. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 21(5):1299–1323, 2015. doi: 10.1212/CON.000000000000235.
- K. Friston, P. Fletcher, O. Josephs, A. Holmes, M. Rugg, und R. Turner. Event-Related fMRI: Characterizing Differential Responses. *NeuroImage*, 7(1):30–40, 1998. doi: 10.1006/nimg.1997.0306.
- A. Gallagher, J. Tremblay, und P. Vannasing. Language mapping in children using resting-state functional connectivity: comparison with a task-based approach. *Journal of Biomedical Optics*, 21(12):125006, 2016. doi: 10.1117/1.JBO.21.12.125006.
- G. Garreffa, C. Colonnese, M. A. Macrì, N. Modugno, R. Rocca, V. Calistri, E. De Cesare, E. Venditti, und B. Maraviglia. BOLD signal sign and transient vessels volume variation. *Magnetic Resonance Imaging*, 21(10):1207–1212, 2003. doi: 10.1016/j.mri.2003.08.022.
- O. Glück. Gepaarter t-Test | Statistik - Welt der BWL (Tag des Zugriffs: 28.04.2020). URL <https://welt-der-bwl.de/Gepaarter-t-Test>.

- R. B. Govindan, A. Massaro, T. Chang, G. Vezina, und A. du Plessis. A novel technique for quantitative bedside monitoring of neurovascular coupling. *Journal of Neuroscience Methods*, 259:135–142, 2016. doi: 10.1016/j.jneumeth.2015.11.025.
- M. S. Green, S. Sehgal, und R. Tariq. Near-Infrared Spectroscopy: The New Must Have Tool in the Intensive Care Unit? *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 20(3):213–224, 2016. doi: 10.1177/1089253216644346.
- J. C. Greenfield, J. C. Rembert, und G. T. Tindall. Transient changes in cerebral vascular resistance during the Valsalva maneuver in man. *Stroke*, 15(1):76–79, 1984. doi: 10.1161/01.str.15.1.76.
- M. Guidi, L. Huber, L. Lampe, C. J. Gauthier, und H. E. Möller. Lamina-dependent calibrated BOLD response in human primary motor cortex. *NeuroImage*, 141:250–261, 2016. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.06.030.
- R. Gumulak, L. C. Lucanova, und M. Zibolen. Use of near-infrared spectroscopy (NIRS) in cerebral tissue oxygenation monitoring in neonates. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*, 161(2):128–133, 2017. doi: 10.5507/bp.2017.012.
- C. N. Hall, C. Howarth, Z. Kurth-Nelson, und A. Mishra. Interpreting BOLD: towards a dialogue between cognitive and cellular neuroscience. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1705):20150348, 2016. doi: 10.1098/rstb.2015.0348.
- D. A. Handwerker, A. Gazzaley, B. A. Inglis, und M. D'Esposito. Reducing vascular variability of fMRI data across aging populations using a breathholding task. *Human Brain Mapping*, 28(9):846–859, 2007. doi: 10.1002/hbm.20307.
- M. J. Haykowsky, N. D. Eves, D. E. R. Warburton, und M. J. Findlay. Resistance exercise, the Valsalva maneuver, and cerebrovascular transmural pressure. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(1):65–68, 2003. doi: 10.1097/00005768-200301000-00011.
- U. Heilbronner und T. F. Münte. Rapid event-related near-infrared spectroscopy detects age-related qualitative changes in the neural correlates of response inhibition. *NeuroImage*, 65:408–415, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.066.

- W. A. Hemmerich. t-Test (Tag des Zugriffs: 28.04.2020). URL <https://matheguru.com/stochastik/t-test.html>.
- L. A. Henderson, P. M. Macey, K. E. Macey, R. C. Frysinger, M. A. Woo, R. K. Harper, J. R. Alger, F. L. Yan-Go, und R. M. Harper. Brain responses associated with the Valsalva maneuver revealed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Neurophysiology*, 88(6):3477–3486, 2002. doi: 10.1152/jn.00107.2002.
- E. M. C. Hillman. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1):161–181, 2014. doi: 10.1146/annurev-neuro-071013-014111.
- R. Hiramatsu, M. Furuse, R. Yagi, H. Ohnishi, N. Ikeda, N. Nonoguchi, S. Kawabata, S. Miyachi, und T. Kuroiwa. Limit of intraoperative near-infrared spectroscopy monitoring during endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences*, 24(1):57–63, 2018. doi: 10.1177/1591019917740101.
- A. I. Holodny, M. Schulder, W. C. Liu, J. Wolko, J. A. Maldjian, und A. J. Kalnin. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 21(8):1415–1422, 2000. ISSN 0195-6108.
- K.-S. Hong und H.-D. Nguyen. State-space models of impulse hemodynamic responses over motor, somatosensory, and visual cortices. *Biomedical Optics Express*, 5(6):1778–1798, 2014. doi: 10.1364/BOE.5.001778.
- Y. Hoshi. Chapter 7 - Hemodynamic signals in fNIRS. In *K. Masamoto, H. Hirase, K. Yamada: Progress in Brain Research*, Band 225 aus *New Horizons in Neurovascular Coupling: A Bridge Between Brain Circulation and Neural Plasticity*, S. 153–179. Elsevier, Amsterdam, 2016. ISBN 978-0-444-63704-8. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.03.004.
- S. Hummel. Diagnostische Methoden - EEG. In *A. Hufschmidt, C. H. Lücking, S. Rauer, F. X. Glocker: Neurologie compact. Für Klinik und Praxis*, S. 762–769. Thieme, Stuttgart, 8. unveränderte Auflage, 2020. ISBN 978-3-13-243448-6.
- C. Iadecola. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(5):347–360, 2004. doi: 10.1038/nrn1387.

- C. Iadecola. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96(1):17–42, 2017. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
- N. Jausovec und K. Jausovec. Do women see things differently than men do? *NeuroImage*, 45(1):198–207, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.013.
- R. Jeffrey-Gauthier, J.-P. Guillemot, und M. Piché. Neurovascular coupling during nociceptive processing in the primary somatosensory cortex of the rat:. *Pain*, 154(8):1434–1441, 2013. doi: 10.1016/j.pain.2013.04.042.
- E. H. Jellinek. The Valsalva manoeuvre and Antonio Valsalva (1666–1723). *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(9):448–451, 2006. doi: 10.1258/jrsm.99.9.448.
- M. Jones, J. Berwick, N. Hewson-Stoate, C. Gias, und J. Mayhew. The effect of hypercapnia on the neural and hemodynamic responses to somatosensory stimulation. *NeuroImage*, 27(3):609–623, 2005. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.04.036.
- K. K. Kampe, R. A. Jones, und D. P. Auer. Frequency dependence of the functional MRI response after electrical median nerve stimulation. *Human Brain Mapping*, 9(2):106–114, 2000. doi: 10.1002/(sici)1097-0193(200002)9:2<106::aid-hbm5>3.0.co;2-y.
- A. Kampfl, B. Pfausler, D. Denchev, H. P. Jaring, und E. Schmutzhard. Near Infrared Spectroscopy (NIRS) in Patients with Severe Brain Injury and Elevated Intracranial Pressure. In *H. E. James, L. F. Marshall, H. J. Raulen, A. Baethmann, A. Marmarou, U. Ito, J. T. Hoff, T. Kuroiwa, Z. Czernicki: Brain Edema X*, Band 70 aus *Acta Neurochirurgica Supplements*, S. 112–114. Springer, Wien, 1997. ISBN 978-3-7091-7418-0. doi: 10.1007/978-3-7091-6837-0\_35.
- M. Kamran, C. D. Hacker, M. G. Allen, T. J. Mitchell, E. C. Leuthardt, A. Z. Snyder, und J. S. Shimony. Resting-State Blood Oxygen Level–Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging for Presurgical Planning. *Neuroimaging Clinics of North America*, 24(4):655–669, 2014. doi: 10.1016/j.nic.2014.07.009.
- M. A. Kamran, M. M. N. Mannan, und M. Y. Jeong. Cortical Signal Analysis and Advances in Functional Near-Infrared Spectroscopy Signal: A Review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10:261, 2016. doi: 10.3389/fnhum.2016.00261.

- S. S. Kannurpatti, M. A. Motes, B. Rypma, und B. B. Biswal. Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(4):466–476, 2010. doi: 10.1016/j.mri.2009.12.007.
- K. Kansaku, S. Muraki, S. Umeyama, Y. Nishimori, T. Kochiyama, S. Yamane, und S. Kitazawa. Cortical activity in multiple motor areas during sequential finger movements: an application of independent component analysis. *NeuroImage*, 28(3):669–681, 2005. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.022.
- S. S. Kety, H. A. Shenkin, und C. F. Schmidt. THE EFFECTS OF INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE ON CEREBRAL CIRCULATORY FUNCTIONS IN MAN 1. *Journal of Clinical Investigation*, 27(4):493–499, 1948. doi: 10.1172/JCI101996.
- S.-G. Kim und S. Ogawa. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 32(7):1188–1206, 2012. doi: 10.1038/jcbfm.2012.23.
- E. Kirilina, A. Jelzow, A. Heine, M. Niessing, H. Wabnitz, R. Brühl, B. Ittermann, A. M. Jacobs, und I. Tachtsidis. The physiological origin of task-evoked systemic artefacts in functional near infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 61(1):70–81, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.02.074.
- S. Kleiser, D. Ostojic, N. Nasseri, H. Isler, H. U. Bucher, D. Bassler, M. Wolf, F. Scholkmann, und T. Karen. In vivo precision assessment of a near-infrared spectroscopy-based tissue oximeter (OxyPrem v1.3) in neonates considering systemic hemodynamic fluctuations. *Journal of Biomedical Optics*, 23(6):1–10, 2018. doi: 10.1117/1.JBO.23.6.067003.
- C. M. Klingner, R. Huonker, S. Flemming, C. Hasler, S. Brodoehl, C. Preul, H. Burmeister, A. Kastrup, und O. W. Witte. Functional deactivations: multiple ipsilateral brain areas engaged in the processing of somatosensory information. *Human Brain Mapping*, 32(1):127–140, 2011. doi: 10.1002/hbm.21006.
- M. Knauth, M. Heldmann, T. F. Münte, und G. Royl. Valsalva-induced elevation of intracranial pressure selectively decouples deoxygenated hemoglobin concentration

- from neuronal activation and functional brain imaging capability. *NeuroImage*, 162: 151–161, 2017. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.08.062.
- S. E. Kober und G. Wood. Changes in hemodynamic signals accompanying motor imagery and motor execution of swallowing: a near-infrared spectroscopy study. *NeuroImage*, 93 Pt 1:1–10, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.019.
- J. T. Kowallick, A. A. Joseph, C. Unterberg-Buchwald, M. Fasshauer, K. van Wijk, K. D. Merboldt, D. Voit, J. Frahm, J. Lotz, und J. M. Sohns. Real-time phase-contrast flow MRI of the ascending aorta and superior vena cava as a function of intrathoracic pressure (Valsalva manoeuvre). *The British Journal of Radiology*, 87 (1042):20140401, 2014. doi: 10.1259/bjr.20140401.
- T. Krings, M. H. T. Reinges, K. Willmes, H. C. Nuerk, I. G. Meister, J. M. Gilsbach, und A. Thron. Factors related to the magnitude of T2\* MR signal changes during functional imaging. *Neuroradiology*, 44(6):459–466, 2002. doi: 10.1007/s00234-002-0795-x.
- H. Kroll, G. Zaharchuk, T. Christen, J. J. Heit, und M. Iv. Resting-State BOLD MRI for Perfusion and Ischemia. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 26(2): 91–96, 2017. doi: 10.1097/RMR.0000000000000119.
- G. Kuchcinski, C. Mellerio, J. Pallud, E. Dezamis, G. Turc, O. Rigaux-Viodé, C. Malherbe, P. Roca, X. Leclerc, P. Varlet, F. Chrétien, B. Devaux, J.-F. Meder, und C. Oppenheim. Three-tesla functional MR language mapping: comparison with direct cortical stimulation in gliomas. *Neurology*, 84(6):560–568, 2015. doi: 10.1212/WNL.0000000000001226.
- J. Lee, N. Mukae, J. Arata, H. Iwata, K. Iramina, K. Iihara, und M. Hashizume. A multichannel-near-infrared-spectroscopy-triggered robotic hand rehabilitation system for stroke patients. In *2017 International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR)*, S. 158–163, London, 2017. doi: 10.1109/ICORR.2017.8009239.
- K. J. Lee, C. Park, J. Oh, und B. Lee. Non-invasive detection of intracranial hypertension using a simplified intracranial hemo- and hydro-dynamics model. *Biomedical Engineering Online*, 14:51, 2015. doi: 10.1186/s12938-015-0051-3.

- S. C. M. Lee und C. J. Lueck. Cerebrospinal fluid pressure in adults. *Journal of Neuro-Ophthalmology: The Official Journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 34(3):278–283, 2014. doi: 10.1097/WNO.0000000000000155.
- C. Leithner und G. Royl. The oxygen paradox of neurovascular coupling. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(1):19–29, 2014. doi: 10.1038/jcbfm.2013.181.
- C. Leithner, G. Royl, N. Offenhauser, M. Füchtemeier, M. Kohl-Bareis, A. Villringer, U. Dirnagl, und U. Lindauer. Pharmacological uncoupling of activation induced increases in CBF and CMRO<sub>2</sub>. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30(2):311–322, 2010. doi: 10.1038/jcbfm.2009.211.
- S. M. Liao und J. P. Culver. Near infrared optical technologies to illuminate the status of the neonatal brain. *Current Pediatric Reviews*, 10(1):73–86, 2014. doi: 10.2174/157339631001140408121507.
- U. Lindauer, U. Dirnagl, M. Füchtemeier, C. Böttiger, N. Offenhauser, C. Leithner, und G. Royl. Pathophysiological interference with neurovascular coupling - when imaging based on hemoglobin might go blind. *Frontiers in Neuroenergetics*, 2, 2010a. doi: 10.3389/fnene.2010.00025.
- U. Lindauer, C. Leithner, H. Kaasch, B. Rohrer, M. Foddis, M. Füchtemeier, N. Offenhauser, J. Steinbrink, G. Royl, M. Kohl-Bareis, und U. Dirnagl. Neurovascular coupling in rat brain operates independent of hemoglobin deoxygenation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30(4):757–768, 2010b. doi: 10.1038/jcbfm.2009.259.
- P. Lindholm und C. E. G. Lundgren. Alveolar gas composition before and after maximal breath-holds in competitive divers. *Undersea & Hyperbaric Medicine: Journal of the Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*, 33(6):463–467, 2006. ISSN 1066-2936.

- W. C. Liu, M. Schulder, V. Narra, A. J. Kalnin, C. Cathcart, A. Jacobs, G. Lange, und A. I. Holodny. Functional magnetic resonance imaging aided radiation treatment planning. *Medical Physics*, 27(7):1563–1572, 2000. doi: 10.1118/1.599022.
- P. Maggio, A. S. M. Salinet, T. G. Robinson, und R. B. Panerai. Influence of CO<sub>2</sub> on neurovascular coupling: interaction with dynamic cerebral autoregulation and cerebrovascular reactivity. *Physiological Reports*, 2(3):e00280, 2014. doi: 10.1002/phy2.280.
- J. B. Mandeville, J. J. Marota, C. Ayata, G. Zaharchuk, M. A. Moskowitz, B. R. Rosen, und R. M. Weisskoff. Evidence of a cerebrovascular postarteriole windkessel with delayed compliance. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 19(6):679–689, 1999. doi: 10.1097/00004647-199906000-00012.
- E. J. Mathias, M. J. Plank, und T. David. A model of neurovascular coupling and the BOLD response: PART I. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 20(5):508–518, 2017. doi: 10.1080/10255842.2016.1255732.
- M. A. McIntosh, U. Shahani, R. G. Boulton, und D. L. McCulloch. Absolute Quantification of Oxygenated Hemoglobin within the Visual Cortex with Functional Near Infrared Spectroscopy (fNIRS). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(9):4856–4860, 2010. doi: 10.1167/iovs.09-4940.
- Y. Moriguchi, T. Noda, K. Nakayashiki, Y. Takata, S. Setoyama, S. Kawasaki, Y. Kunitomo, K. Mishima, K. Nakagome, und T. Hanakawa. Validation of brain-derived signals in near-infrared spectroscopy through multivoxel analysis of concurrent functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 38(10):5274–5291, 2017. doi: 10.1002/hbm.23734.
- K. Mullinger, S. Mayhew, A. Bagshaw, R. Bowtell, und S. Francis. Evidence that the negative BOLD response is neuronal in origin: A simultaneous EEG–BOLD–CBF study in humans. *NeuroImage*, 94:263–274, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.029.
- K. J. Mullinger, M. T. Cherukara, R. B. Buxton, S. T. Francis, und S. D. Mayhew. Post-stimulus fMRI and EEG responses: Evidence for a neuronal origin hypothesis.

- sised to be inhibitory. *NeuroImage*, 157:388–399, 2017. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.020.
- B. D. Niederhauser, B. P. Rosenbaum, J. C. Gore, und A. A. Jarquin-Valdivia. A functional near-infrared spectroscopy study to detect activation of somatosensory cortex by peripheral nerve stimulation. *Neurocritical Care*, 9(1):31–36, 2008. doi: 10.1007/s12028-007-9022-2.
- H. Obrig. *Nahinfrarotspektroskopie des Gehirns*. Med. Habil. Schr., Berlin, 2002.
- H. Obrig. NIRS in clinical neurology - a 'promising' tool? *NeuroImage*, 85 Pt 1: 535–546, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.03.045.
- H. Obrig und A. Villringer. Beyond the visible—imaging the human brain with light. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(1):1–18, 2003. doi: 10.1097/01.WCB.0000043472.45775.29.
- M. Oddo und F. S. Taccone. How to monitor the brain in septic patients? *Minerva Anestesiologica*, 81(7):776–788, 2015. ISSN 1827-1596.
- S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, und D. W. Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24):9868–9872, 1990. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
- E. Okada und D. T. Delpy. Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Applied Optics*, 42(16):2906–2914, 2003a. doi: 10.1364/ao.42.002906.
- E. Okada und D. T. Delpy. Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Applied Optics*, 42(16):2915–2921, 2003b. doi: 10.1364/ao.42.002915.
- R. W. Pak, D. H. Hadjiabadi, J. Senarathna, S. Agarwal, N. V. Thakor, J. J. Pillai, und A. P. Pathak. Implications of neurovascular uncoupling in functional magnetic resonance imaging (fMRI) of brain tumors. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(11):3475–3487, 2017. doi: 10.1177/0271678X17707398.

- A. Pandya und E. Lang. Valsalva maneuver for termination of supraventricular tachycardia. *Annals of Emergency Medicine*, 65(1):27–29, 2015. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.07.012.
- B. G. Perry, J. D. Cotter, G. Mejuto, T. Mündel, und S. J. E. Lucas. Cerebral hemodynamics during graded Valsalva maneuvers. *Frontiers in Physiology*, 5:349, 2014. doi: 10.3389/fphys.2014.00349.
- S. E. Petersen und J. W. Dubis. The mixed block/event-related design. *Neuroimage*, 62(2):1177–1184, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.084.
- A. A. Phillips, F. H. Chan, M. M. Z. Zheng, A. V. Krassioukov, und P. N. Ainslie. Neurovascular coupling in humans: Physiology, methodological advances and clinical implications. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(4):647–664, 2016. doi: 10.1177/0271678X15617954.
- T. Picht, D. Frey, S. Thieme, S. Kliesch, und P. Vajkoczy. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *Journal of Neuro-Oncology*, 126(3):535–543, 2016. doi: 10.1007/s11060-015-1993-9.
- C. J. Porth, V. S. Bamrah, F. E. Tristani, und J. J. Smith. The Valsalva maneuver: mechanisms and clinical implications. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, 13(5):507–518, 1984. ISSN 0147-9563.
- J. Pringle, C. Roberts, M. Kohl, und P. Lekeux. Near Infrared Spectroscopy in Large Animals: Optical Pathlength and Influence of Hair Covering and Epidermal Pigmentation. *The Veterinary Journal*, 158(1):48–52, 1999. doi: 10.1053/tvjl.1998.0306.
- L. Pstras, K. Thomaseth, J. Waniewski, I. Balzani, und F. Bellavere. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples. *Acta Physiologica*, 217(2):103–119, 2016. doi: 10.1111/apha.12639.
- A. Puce, R. T. Constable, M. L. Luby, G. McCarthy, A. C. Nobre, D. D. Spencer, J. C. Gore, und T. Allison. Functional magnetic resonance imaging of sensory and motor cortex: comparison with electrophysiological localization. *Journal of Neurosurgery*, 83(2):262–270, 1995. doi: 10.3171/jns.1995.83.2.0262.

- V. Renvall, C. Nangini, und R. Hari. All that glitters is not BOLD: inconsistencies in functional MRI. *Scientific Reports*, 4:3920, 2014. doi: 10.1038/srep03920.
- N. Roche-Labarbe, A. Fenoglio, H. Radhakrishnan, M. Kocienski-Filip, S. A. Carp, J. Dubb, D. A. Boas, P. E. Grant, und M. A. Franceschini. Somatosensory evoked changes in cerebral oxygen consumption measured non-invasively in premature neonates. *NeuroImage*, 85 Pt 1:279–286, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.035.
- A. O. Rosner und S. M. Barlow. Hemodynamic changes in cortical sensorimotor systems following hand and orofacial motor tasks and pulsed pneumotactile stimulation. *Somatosensory & Motor Research*, 33(3-4):145–155, 2016. doi: 10.1080/08990220.2016.1219711.
- C. S. Roy und C. S. Sherrington. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *The Journal of Physiology*, 11(1-2):85–158, 1890. doi: 10.1113/jphysiol.1890.sp000321.
- G. Royl. *Neurovaskuläre Kopplung im somatosensorischen Kortex der Ratte: Untersuchungen zur zeitlichen Kinetik mittels optischer Verfahren und funktioneller Magnetresonanztomographie*. Med. Diss., Berlin, 2002.
- G. Royl. *Die Rolle des Gehirnblutflusses bei Schlaganfall, Hypothermie und intrakranieller Drucksteigerung*. Med. Habil. Schr., Berlin, 2011.
- H. I. Sair, N. Yahyavi-Firouz-Abadi, V. D. Calhoun, R. D. Airan, S. Agarwal, J. Intrapiromkul, A. S. Choe, S. K. Gujar, B. Caffo, M. A. Lindquist, und J. J. Pillai. Presurgical brain mapping of the language network in patients with brain tumors using resting-state fMRI: Comparison with task fMRI. *Human Brain Mapping*, 37 (3):913–923, 2016. doi: 10.1002/hbm.23075.
- E. Sakakibara, F. Homae, S. Kawasaki, Y. Nishimura, R. Takizawa, S. Koike, A. Kinoshita, H. Sakurada, M. Yamagishi, F. Nishimura, A. Yoshikawa, A. Inai, M. Nishioka, Y. Eriguchi, J. Matsuoka, Y. Satomura, N. Okada, C. Kakiuchi, T. Araki, C. Kan, M. Umeda, A. Shimazu, M. Uga, I. Dan, H. Hashimoto, N. Kawakami, und K. Kasai. Detection of resting state functional connectivity using partial correlation analysis: A study using multi-distance and whole-head probe near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 142:590–601, 2016. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.011.

- K. Sakatani, Y. Murata, C. Fukaya, T. Yamamoto, und Y. Katayama. BOLD functional MRI may overlook activation areas in the damaged brain. In *Y. Katayama: Neurosurgical Re-Engineering of the Damaged Brain and Spinal Cord*, Band 87 aus *Acta Neurochirurgica Supplements*, S. 59–62. Springer, Wien, 2003. ISBN 978-3-7091-6081-7. doi: 10.1007/978-3-7091-6081-7\_13.
- M. A. O. Santos, L. S. Bezerra, A. R. M. R. Carvalho, und A. M. Brainer-Lima. Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 40(4):369–378, 2018. doi: 10.1590/2237-6089-2017-0130.
- S. A. Sasse, R. B. Berry, T. K. Nguyen, R. W. Light, und C. K. Mahutte. Arterial blood gas changes during breath-holding from functional residual capacity. *Chest*, 110(4):958–964, 1996. doi: 10.1378/chest.110.4.958.
- H. Sato, M. Kiguchi, F. Kawaguchi, und A. Maki. Practicality of wavelength selection to improve signal-to-noise ratio in near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 21(4):1554–1562, 2004. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.017.
- H. Sato, Y. Fuchino, M. Kiguchi, T. Katura, A. Maki, T. Yoro, und H. Koizumi. Intersubject variability of near-infrared spectroscopy signals during sensorimotor cortex activation. *Journal of Biomedical Optics*, 10(4):044001, 2005. doi: 10.1117/1.1960907.
- H. Sato, M. Kiguchi, A. Maki, Y. Fuchino, A. Obata, T. Yoro, und H. Koizumi. Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *Journal of Biomedical Optics*, 11(1):014021, 2006. doi: 10.1117/1.2166632.
- Y. Sato, T. Uzuka, H. Aoki, M. Natsumeda, M. Oishi, M. Fukuda, und Y. Fujii. Near-infrared spectroscopic study and the Wada test for presurgical evaluation of expressive and receptive language functions in glioma patients: with a case report of dissociated language functions. *Neuroscience Letters*, 510(2):104–109, 2012. doi: 10.1016/j.neulet.2012.01.011.
- F. Scholkmann, U. Gerber, M. Wolf, und U. Wolf. End-tidal CO<sub>2</sub>: an important parameter for a correct interpretation in functional brain studies using speech tasks. *NeuroImage*, 66:71–79, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.025.

- A. Schreiber, U. Hubbe, S. Ziyeh, und J. Hennig. The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level-dependent contrast enhancement. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 21(6):1055–1063, 2000. ISSN 0195-6108.
- M. L. Schroeter, T. Kupka, T. Mildner, K. Uludağ, und D. Y. von Cramon. Investigating the post-stimulus undershoot of the BOLD signal—a simultaneous fMRI and fNIRS study. *NeuroImage*, 30(2):349–358, 2006. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.09.048.
- F. Seddon, J. Thacker, K. Jurd, und G. Loveman. Effects of Valsalva manoeuvres and the 'CO<sub>2</sub>-off' effect on cerebral blood flow. *Diving and Hyperbaric Medicine*, 44(4):187–192, 2014. ISSN 1833-3516.
- J. Shin, K.-R. Müller, C. H. Schmitz, D.-W. Kim, und H.-J. Hwang. Evaluation of a Compact Hybrid Brain-Computer Interface System. *BioMed Research International*, 2017:6820482, 2017. doi: 10.1155/2017/6820482.
- J. Shin, D.-W. Kim, K.-R. Müller, und H.-J. Hwang. Improvement of Information Transfer Rates Using a Hybrid EEG-NIRS Brain-Computer Interface with a Short Trial Length: Offline and Pseudo-Online Analyses. *Sensors*, 18(6):1827, 2018. doi: 10.3390/s18061827.
- A. Shmuel, E. Yacoub, J. Pfeuffer, P.-F. V. d. Moortele, G. Adriany, X. Hu, und K. Ugurbil. Sustained Negative BOLD, Blood Flow and Oxygen Consumption Response and Its Coupling to the Positive Response in the Human Brain. *Neuron*, 36(6):1195–1210, 2002. doi: 10.1016/S0896-6273(02)01061-9.
- A. Shmuel, M. Augath, A. Oeltermann, und N. K. Logothetis. Negative functional MRI response correlates with decreases in neuronal activity in monkey visual area V1. *Nature Neuroscience*, 9(4):569–577, 2006. doi: 10.1038/nn1675.
- J. Spiegel, J. Tintera, J. Gawehn, P. Stoeter, und R. D. Treede. Functional MRI of human primary somatosensory and motor cortex during median nerve stimulation. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 110(1):47–52, 1999. doi: 10.1016/s0168-5597(98)00043-4.
- H. Sørensen. Near infrared spectroscopy evaluated cerebral oxygenation during anesthesia. *Danish Medical Journal*, 63(12):B5318, 2016. ISSN 2245-1919.

- M. T. R. Stevens, D. B. Clarke, G. Stroink, S. D. Beyea, und R. C. D'Arcy. Improving fMRI reliability in presurgical mapping for brain tumours. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(3):267–274, 2016. doi: 10.1136/jnnp-2015-310307.
- M. Stöhr. Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP). In *M. Stöhr, J. Dichgans, U.W. Buettner, C.W. Hess: Evozierte Potenziale*, S. 21–252. Springer, Berlin, 4. Auflage, 2005. ISBN 978-3-540-01773-8.
- G. Strangman, M. A. Franceschini, und D. A. Boas. Factors affecting the accuracy of near-infrared spectroscopy concentration calculations for focal changes in oxygenation parameters. *NeuroImage*, 18(4):865–879, 2003. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00021-1.
- M. Strojnik und G. Paez. Spectral dependence of absorption sensitivity on concentration of oxygenated hemoglobin: pulse oximetry implications. *Journal of Biomedical Optics*, 18(10):108001, 2013. doi: 10.1117/1.JBO.18.10.108001.
- H. Su, C. Huo, B. Wang, W. Li, G. Xu, Q. Liu, und Z. Li. Alterations in the coupling functions between cerebral oxyhaemoglobin and arterial blood pressure signals in post-stroke subjects. *PLOS ONE*, 13(4):e0195936, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0195936.
- I. Tachtsidis und F. Scholkmann. False positives and false negatives in functional near-infrared spectroscopy: issues, challenges, and the way forward. *Neurophotonics*, 3(3):031405, 2016. doi: 10.1117/1.NPh.3.3.031405.
- A. Takamiya, J. Hirano, Y. Ebuchi, S. Ogino, K. Shimegi, H. Emura, K. Yonemori, A. Shimazawa, G. Miura, A. Hyodo, S. Hyodo, T. Nagai, M. Funaki, M. Sugihara, M. Kita, B. Yamagata, und M. Mimura. High-dose antidepressants affect near-infrared spectroscopy signals: A retrospective study. *NeuroImage. Clinical*, 14: 648–655, 2017. doi: 10.1016/j.nicl.2017.02.008.
- M. Takeuchi, E. Hori, K. Takamoto, A. H. Tran, K. Satoru, A. Ishikawa, T. Ono, S. Endo, und H. Nishijo. Brain cortical mapping by simultaneous recording of functional near infrared spectroscopy and electroencephalograms from the whole brain during right median nerve stimulation. *Brain Topography*, 22(3):197–214, 2009. doi: 10.1007/s10548-009-0109-2.

- H. Tanaka, T. Katura, und H. Sato. Task-related oxygenation and cerebral blood volume changes estimated from NIRS signals in motor and cognitive tasks. *NeuroImage*, 94:107–119, 2014. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.02.036.
- M. Tanosaki, Y. Hoshi, Y. Iguchi, Y. Oikawa, I. Oda, und M. Oda. Variation of temporal characteristics in human cerebral hemodynamic responses to electric median nerve stimulation: a near-infrared spectroscopic study. *Neuroscience Letters*, 316 (2):75–78, 2001. doi: 10.1016/s0304-3940(01)02372-2.
- M. E. Thomason und G. H. Glover. Controlled inspiration depth reduces variance in breath-holding-induced BOLD signal. *NeuroImage*, 39(1):206–214, 2008. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.08.014.
- J. Thranitz, M. Knauth, M. Heldmann, J. Küchler, T. F. Münte, und G. Royl. Elevation of intracranial pressure affects the relationship between hemoglobin concentration and neuronal activation in human somatosensory cortex. *Human Brain Mapping*, S. 1–15, 2020. doi: 10.1002/hbm.24973. Early View.
- P. Toth, S. Tarantini, A. Csiszar, und Z. Ungvari. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 312 (1):H1–H20, 2017. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016.
- M. Trepel. Neokortex. In *M. Trepel: Neuroanatomie. Struktur und Funktion.*, S. 218–220. Elsevier, München, 7. Auflage, 2017a. ISBN 978-3-437-41288-2.
- M. Trepel. Parietallappen. In *M. Trepel: Neuroanatomie. Struktur und Funktion.*, S. 227–233. Elsevier, München, 7. Auflage, 2017b. ISBN 978-3-437-41288-2.
- A. Tsubaki, S. Kojima, A. A. Furusawa, und H. Onishi. Effect of Valsalva Maneuver-Induced Hemodynamic Changes on Brain Near-Infrared Spectroscopy Measurements. In *S. Van Huffel, G. Naulaers, A. Caicedo, D. F. Bruley, D. K. Harrison: Oxygen Transport to Tissue XXXV*, Band 789 aus *Advances in Experimental Medicine and Biology*, S. 97–103. Springer, New York, 2013. ISBN 978-1-4614-7256-8. doi: 10.1007/978-1-4614-7411-1\_14.
- S. Uchida, S. Bois, J.-P. Guillemot, H. Leblond, und M. Piché. Systemic blood pressure alters cortical blood flow and neurovascular coupling during nociceptive

- processing in the primary somatosensory cortex of the rat. *Neuroscience*, 343: 250–259, 2017. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.12.014.
- K. Ugurbil. What is feasible with imaging human brain function and connectivity using functional magnetic resonance imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 371(1705):20150361, 2016. doi: 10.1098/rstb.2015.0361.
- M. Verriotis, L. Fabrizi, A. Lee, R. J. Cooper, M. Fitzgerald, und J. Meek. Mapping Cortical Responses to Somatosensory Stimuli in Human Infants with Simultaneous Near-Infrared Spectroscopy and Event-Related Potential Recording. *eNeuro*, 3(2): 1–15, 2016. doi: 10.1523/ENEURO.0026-16.2016.
- A. Villringer und U. Dirnagl. Coupling of brain activity and cerebral blood flow: basis of functional neuroimaging. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews*, 7(3):240–276, 1995. ISSN 1040-8827.
- A. Villringer, J. Planck, C. Hock, L. Schleinkofer, und U. Dirnagl. Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neuroscience Letters*, 154(1-2):101–104, 1993. doi: 10.1016/0304-3940(93)90181-j.
- P. Vogel. Sensorisch evozierte Potenziale: Allgemeines, sensibel evozierte Potenziale (SEP). In *P. Vogel: Kursbuch Klinische Neurophysiologie: EMG - ENG - Evozierte Potentiale*, S. 127–152. Thieme, Stuttgart, 2. Auflage, 2006. ISBN 978-3-13-128112-8.
- B. P. Wagner und J. Pfenninger. Dynamic cerebral autoregulatory response to blood pressure rise measured by near-infrared spectroscopy and intracranial pressure. *Critical Care Medicine*, 30(9):2014–2021, 2002. doi: 10.1097/00003246-200209000-00010.
- L. Wang, D. Chen, J. Olson, S. Ali, T. Fan, und H. Mao. Re-examine tumor-induced alterations in hemodynamic responses of BOLD fMRI: implications in presurgical brain mapping. *Acta Radiologica*, 53(7):802–811, 2012. doi: 10.1258/ar.2012.120118.
- T. Watanabe, M. Ito, F. Miyake, R. Ogawa, M. Tamura, und F. Namba. Measurement of brain tissue oxygen saturation in term infants using a new portable

near-infrared spectroscopy device. *Pediatrics International: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 59(2):167–170, 2017. doi: 10.1111/ped.13099.

J. R. Whittaker, I. D. Driver, M. G. Bright, und K. Murphy. The absolute CBF response to activation is preserved during elevated perfusion: Implications for neurovascular coupling measures. *NeuroImage*, 125:198–207, 2016. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.023.

M. H. Wilson. Monro-Kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 36(8):1338–1350, 2016. doi: 10.1177/0271678X16648711.

P. Wostyn, K. Audenaert, und P. P. De Deyn. The Valsalva maneuver and Alzheimer's disease: is there a link? *Current Alzheimer Research*, 6(1):59–68, 2009. doi: 10.2174/156720509787313943.

P. Wu, P. A. Bandettini, R. M. Harper, und D. A. Handwerker. Effects of thoracic pressure changes on MRI signals in the brain. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 35(6):1024–1032, 2015. doi: 10.1038/jcbfm.2015.20.

J. C. Ye, S. Tak, K. E. Jang, J. Jung, und J. Jang. NIRS-SPM: statistical parametric mapping for near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*, 44(2):428–447, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.08.036.

Y. Yu, K. Zhang, L. Zhang, H. Zong, L. Meng, und R. Han. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1:CD010947, 2018. doi: 10.1002/14651858.CD010947.pub2.

## Anhänge

### **Ethikvotum**

Die vorliegende humanexperimentelle Studie mit dem Arbeitstitel „Einfluss von Valsalva-Manöver und Hyperventilation auf die neurovaskuläre Kopplung“ ist eine Substudie der Studie „Neurovaskuläre Kopplung bei intrakranieller Hypertension“ (Aktenzeichen 14-024, 12.03.2014). Am 15.03.2017 wurde ein vom Studienleiter PD Dr. med. Georg Royl beantragtes Amendment bezüglich der Valsalva-Experimente mit Medianusstimulation durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck zustimmend zur Kenntnis genommen.

### **Publikation**

Teile dieser Arbeit sind in folgender Publikation enthalten:

J. Thranitz, M. Knauth, M. Heldmann, J. Küchler, T. F. Münte, G. Royl. Elevation of intracranial pressure affects the relationship between hemoglobin concentration and neuronal activation in human somatosensory cortex. *Human Brain Mapping*, S. 1–15, 2020. doi: 10.1002/hbm.24973.

Impact Factor: 4,554 (2018)

5-Year Impact Factor: 5,18 (2018)