



Funktionelle Magnetresonanztomografie des menschlichen Gehirns

Peter Dechent und Jens Frahm

Zusammenfassung

Die bildgebenden Verfahren der Magnetresonanztomografie (MRT) sind nicht nur unverzichtbar für die medizinische Diagnostik, sie haben sich zudem zu wichtigen nicht-invasiven Werkzeugen in der biomedizinischen Forschung entwickelt. Dies gilt insbesondere für die grundlegenden und klinischen Neurowissenschaften. So ermöglicht die funktionelle MRT des menschlichen Gehirns eine detaillierte Charakterisierung kortikaler Systeme und Netzwerke von der primären Sensorik bis zur kognitiven Informationsverarbeitung. Aufgrund der wachsenden Verfügbarkeit geeigneter MRT-Geräte werden entsprechende Ansätze der Hirnbildgebung für Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen zugänglich. Ziel dieses Beitrages ist es daher, die wesentlichen Elemente eines funktionellen MRT-Experimentes zu erläutern – von der Übersetzung der eigentlichen Fragestellung in ein geeignetes Stimulationsparadigma über die Aufnahme hämodynamisch vermittelter MRT-Signale als Korrelate neuronaler Aktivitätsänderungen bis hin zu Aspekten der Datenauswertung und Visualisierung. Letztendlich verspricht das Verfahren die reduktionistische Vorgehensweise in der Neurobiologie durch ein integratives Konzept zu ergänzen und genetische ebenso wie erfahrungsabhängige Einflüsse mit der Funktion des Gehirns zu verbinden.

Abstract

Functional magnetic resonance imaging of the human brain

Apart from its leading role in diagnostic imaging of the central nervous system, magnetic resonance imaging (MRI) has evolved into an important research tool in both basic and clinical neuroscience. Functional MRI of the human brain offers a detailed characterization of cortical networks ranging from primary sensory processing to cognition. In view of the increasing availability of suitable MRI systems for neuroscientists across multiple disciplines, the purpose of this contribution is to discuss the key elements of a typical functional MRI experiment – the design of a paradigm that properly translates the actual question into an MRI-compatible stimulus protocol, the recording of hemodynamically mediated MRI signals that correlate with changes in neural activity, and specific challenges of data acquisition and analysis. The approach promises to complement molecular and cellular neurobiology by an integrative concept that links genetic and experience-dependent information to function of the intact brain.

Key words: MRI; human brain; brain function; functional mapping

Bildgebende Verfahren in der Hirnforschung

Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Einblicke in die Funktionsweise des menschlichen Gehirns fast ausschließlich aus Läsionsstudien sowie mit Hilfe intrakortikaler Ableitungen elektrischer Signale und ebensolcher Stimulationen gewonnen. Systematische wissenschaftliche Studien waren daher durch die Verfügbarkeit geeigneter Patienten einerseits und die Invasivität der verwendeten Methoden andererseits erheblich eingeschränkt. Erst mit der Entwicklung nicht-invasiver und insbesondere bildgebender Verfahren konnte die Erforschung des

intakten menschlichen Gehirns in den vergangenen zwei Jahrzehnten entscheidend vorangetrieben werden.

Erste eindrucksvolle Ergebnisse wurden seit Beginn der 80er Jahre mit der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) erzielt, obwohl das Verfahren nur über eine begrenzte räumliche (lineare Bildelemente von etwa 5–8 mm) und zeitliche Auflösung (etwa eine Minute) verfügt. Zudem führt die Notwendigkeit, ein kurzlebiges radioaktives Präparat zu verabreichen, zu einem erheblichen radiochemischen Aufwand und einer Strahlenbelastung, die einen uneingeschränkten Einsatz bei gesunden Versuchspersonen verhindert. Die besondere Chance der PET-

Technik liegt dagegen in ihrer hohen Sensitivität und der Möglichkeit, mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen eine molekular oder zellulär spezifische Bildgebung zu erreichen.

Parallel zur PET-Technik hat sich in den vergangenen 20 Jahren die Magnetresonanztomografie (MRT) zum wichtigsten Verfah-

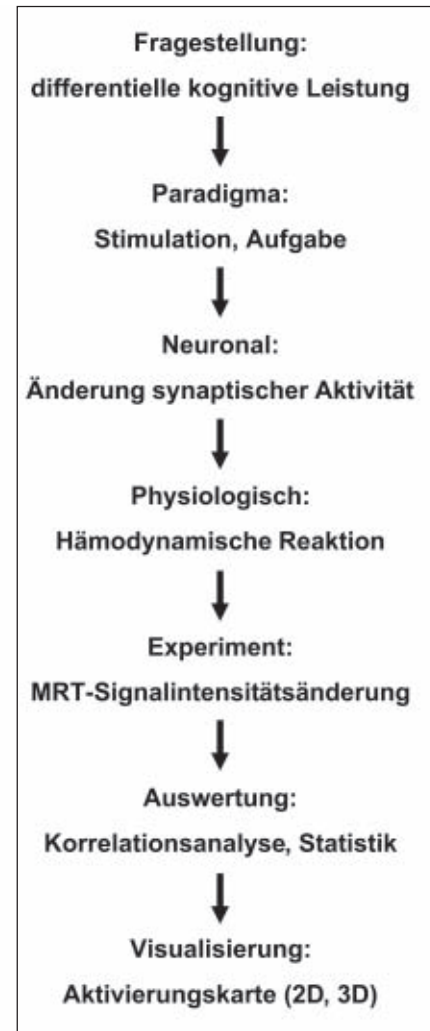


Abb. 1: Schema eines fMRT-Experimentes.

ren der diagnostischen Bildgebung entwickelt. Komplementär zu Röntgentechniken stellt die MRT nicht die Knochen, sondern die Verteilung des Wassers in den Körpergeweben dar und bietet einen exzellenten Weichgewebekонтраст. Zu Beginn der 90er Jahre hat man zudem entdeckt, dass sich bestimmte Messvarianten nutzen lassen, um Hirnfunktionen bildlich darzustellen: genauer gesagt, die mit ihnen verbundenen regionalen Änderungen des Blutflusses und der Sauerstoffversorgung im Gewebe. Die folgenden Abschnitte beschreiben zunächst die wesentlichen Grundlagen des Standardver-

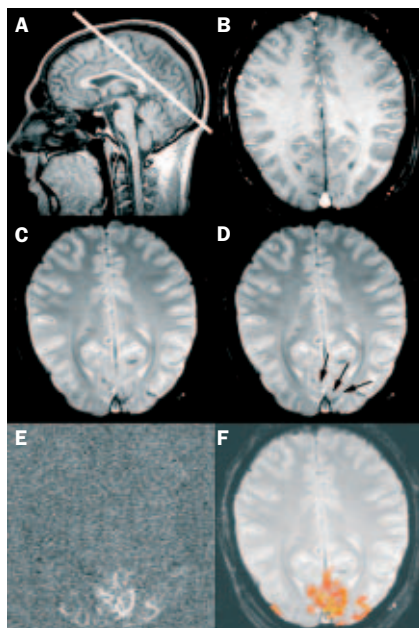


Abb. 2: Die Elemente eines fMRT-Experimentes (hier: visuelle Stimulation mit einem Schachbrettmuster im Vergleich zu einem grauen Bild) betreffen: (A) die Wahl eines Volumens (hier: eine Schicht durch den okzipitalen Kortex), (B) die MRT-Darstellung der Anatomie, (C) die Aufnahme einer dynamischen Zeitserie von MRT-Bildern während der Kontrollbedingung und (D) während der Stimulationsbedingung (Pfeile: Bereiche mit erhöhter Signalintensität im okzipitalen Kortex), (E) eine Grauwert-Karte der berechneten Korrelationskoeffizienten (hell: hoch korreliert, grau: nicht korreliert, dunkel: entgegengesetzt korreliert) und (F) die Überlagerung einer farbkodierten Karte der statistisch signifikanten Aktivierungen mit einem geeigneten Referenzbild.

fahrens der funktionellen MRT (fMRT), das auf dem sogenannten BOLD-Kontrast beruht (BOLD = *blood oxygenation level dependent*). Anschließend werden einige Bedingungen und Probleme diskutiert, die bei der praktischen Durchführung einer fMRT-Untersuchung unbedingt Beachtung verdienen. Die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanz-Verfahren werden in einem Exkurs dargestellt.

Funktionelle Magnetresonanztomografie

Der erstmalig von Ogawa et al. (1990) am Gehirn der Ratte beschriebene BOLD-Kontrast bezieht sich auf MRT-Bilder, die mit einem Gradientenechosignal aufgenommen werden, und spiegelt Veränderungen in der intravaskulären Konzentration des Desoxyhämoglobins wider. Im Gegensatz zum

Komplex aus Sauerstoff und Hämoglobin ist Desoxyhämoglobin ein paramagnetisches Molekül, das die MRT-Eigenschaften der benachbarten Wassermoleküle beeinflusst und wie ein endogenes Kontrastmittel wirkt. Beispielsweise führen erhöhte Desoxyhämoglobinkonzentrationen – etwa nach einer kurzen Anoxie oder einem Anhalten des Atems – zu einer MRT-Signalreduktion in venösen Gefäßen und unmittelbar benachbartem Hirngewebe. Ein durch eine veränderte Hirnfunktion erzeugter positiver BOLD-Kontrast, insbesondere ein MRT-Signalanstieg bei visueller Stimulation, wurde erstmals 1992 von mehreren Arbeitsgruppen beschrieben (Bandettini et al. 1992; Blamire et al. 1992; Frahm et al. 1992; Kwong et al. 1992). Seitdem hat sich dieser Ansatz aufgrund seiner einfachen Anwendung und hohen Sensitivität zusammen mit der Echo-Planar-Tomografie als schneller Bildgebungssequenz für die Mehrzahl der fMRT-Anwendungen durchgesetzt.

Ebenso wie die elektromagnetischen Signaländerungen einer Elektroenzephalogramm (EEG)-Aufzeichnung vermitteln die hämodynamischen Antworten der fMRT nur ein indirektes Korrelat veränderter Hirnaktivität. Das Schema in der Abbildung 1 verdeutlicht, dass zunächst die wissenschaftliche Fragestellung in ein geeignetes Stimulationsparadigma übersetzt werden muss, welches auf neuronaler Ebene zu einer re-

gionalen Änderung der synaptischen Aktivität führen sollte. Dieser Wechsel zwischen zwei Hirnfunktionszuständen erzeugt mittels neurovaskulärer Kopplungsmechanismen einen Stimulus-bedingten BOLD-Kontrast, der sich bezüglich der zugrundeliegenden Desoxyhämoglobinkonzentration als das Ergebnis metabolischer (erhöhter Sauerstoffverbrauch = mehr Desoxyhämoglobin) und physiologischer Prozesse (stark erhöhter Blutfluss = viel weniger Desoxyhämoglobin) ergibt. In der Tat führt eine erhöhte Hirnaktivität in der Regel zu einer Netto-Reduktion der Desoxyhämoglobinkonzentration und damit zu einem fMRT-Signalanstieg entsprechend einer positiven BOLD-Antwort. Schließlich erfordert die dynamische Aufzeichnung von Signaländerungen in einer fMRT-Bildserie, die fortlaufend während mehrfacher Stimulus-Wechsel gemessen wird, eine Nachverarbeitung der eigentlichen Bilddaten. Sie beinhaltet in der Regel eine zeitliche Korrelation des Paradigmas mit den dynamischen BOLD-Signalen sowie eine statistische Bewertung und Visualisierung der Ergebnisse als zwei- oder dreidimensionale Karte der Hirnaktivitätsänderungen.

Die Abbildung 2 veranschaulicht den praktischen Ablauf eines einfachen fMRT-Experimentes. Zunächst wird das interessierende Hirnvolumen, in diesem Beispiel eine einzelne Schicht durch den okzipital gelegenen visuellen Kortex ausgewählt (2A) und

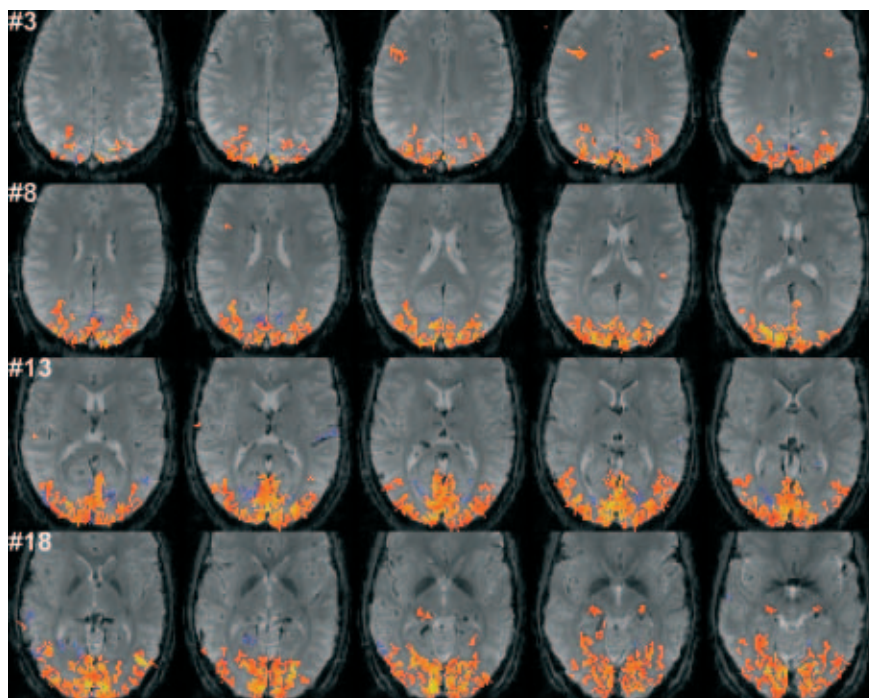


Abb. 3: Das Ergebnis eines fMRT-Experimentes zur funktionellen Charakterisierung des visuellen Systems (20/22 Schichten, räumliche Auflösung 2x2x2 mm³, Messzeit 4.5 Minuten) zeigt Aktivierungen (rot) und Deaktivierungen (blau).

mit konventionellen anatomischen MRT-Aufnahmen dokumentiert (2B). Dieses Volumen wird dann mit einer Repetitionszeit von etwa 2-3 s für üblicherweise einige Minuten aufgenommen, wodurch man einen dynamischen Rohdatensatz von MRT-Bildern erhält. Zeitgleich werden der Testperson visuelle Stimuli für jeweils einige Sekunden (entsprechend einiger sequentieller MRT-Bilder) präsentiert. Da die BOLD-fMRT lediglich Änderungen der Hirnaktivität identifiziert, müssen mindestens zwei verschiedene Stimuli miteinander verglichen werden: hier sind es ein schwarz-weiß-invertierendes Schachbrettmuster (Stimulationsbedingung) und ein grauer Bildschirm (Kontrolle). Eine absolute Quantifizierung von Hirnaktivität ist mit der fMRT nicht möglich.

Bei einem Vergleich eines gemittelten Bildes aus der Kontroll- (2C) und Stimulationsphase (2D) sind bereits Signalerhöhungen in den mit Pfeilen markierten Bereichen des visuellen Kortex zu erkennen. Für die genaue Kartierung entsprechender Areale bietet sich aufgrund der zeitlichen Charakteristik der MRT-Signaländerungen eine (Kreuz-) Korrelationsanalyse an, die das Stimulationsparadigma als Rechteckfunktion mit dem MRT-Intensitätsverlauf in jedem Bildpunkt vergleicht und eine Grauwert-Karte der Korrelationskoeffizienten erzeugt (2E). Nach einer statistischen Bewertung (Baudewig et al. 2003) werden die Bildpunkte mit signifikanten Signaländerungen farb-kodiert und vorzugsweise dem Originalschnittbild überlagert (2F). Um der hämodynamisch verzögerten BOLD-Antwort Rechnung zu tragen (siehe unten), wird die Referenzfunktion bei der Berechnung der Korrelationskarte in der Regel um 2-4 s verschoben. Als Erweiterung dieses einfachen Ansatzes kann die Rechteckfunktion darüber hinaus mit einer geeigneten hämodynamischen Antwortfunktion gefaltet werden. Dies führt insbesondere bei ereigniskorrelierten Paradigmen, die aus einer Folge sehr kurzer und schnell aufeinanderfolgender Stimuli bestehen, zu einer verbesserten Sensitivität.

Mit dem beschriebenen Grundkonzept ist es möglich, nicht nur eine einzelne Schicht, sondern gleichzeitig weite Teile des Gehirns funktionell zu untersuchen. Beispielsweise zeigen die Abbildungen 3 und 4 eine umfassende Beteiligung des okzipitalen und parietalen Kortex an der visuellen Informationsverarbeitung. Obwohl die Darstellung der Ergebnisse als zweidimensionale Aktivierungskarte die häufigste Form der Visualisierung ist, erschwert sie in vielen Fällen, beispielsweise bei gekippter Schichtfüh-

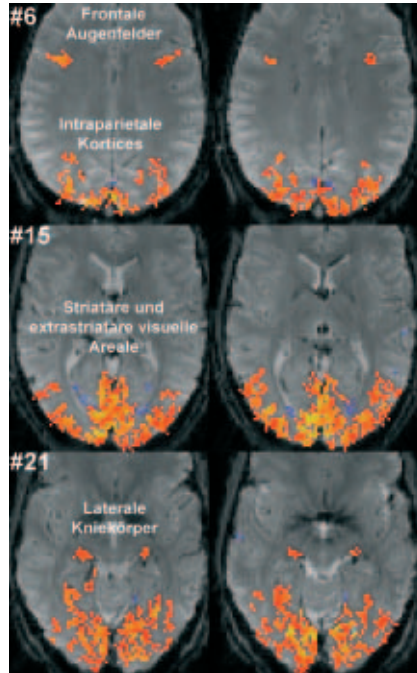


Abb. 4: Ausgewählte Schichten aus Abb. 3 zeigen außer striären und extrastriären visuellen Arealen die lateralen Kniekörper, in denen die visuelle Information von den optischen Trakten auf die Sehstrahlungen übertragen wird, die frontalen Augenfelder, die die motorische Steuerung von Augenbewegungen vermitteln und den Intraparietalkortex, der an Prozessen wie der räumlichen Wahrnehmung, Navigation und mentalen Rotation beteiligt ist.

rung, die genaue anatomische Zuordnung eines aktivierten Areals. In solchen Fällen können die funktionellen Daten, wie in Abbildung 5 illustriert, mit einem dreidimensionalen anatomischen Datensatz koregistriert und aus allen drei Raumrichtungen betrachtet werden. Die Abbildung 6 stellt mit der Segmentierung des Gehirns und an-

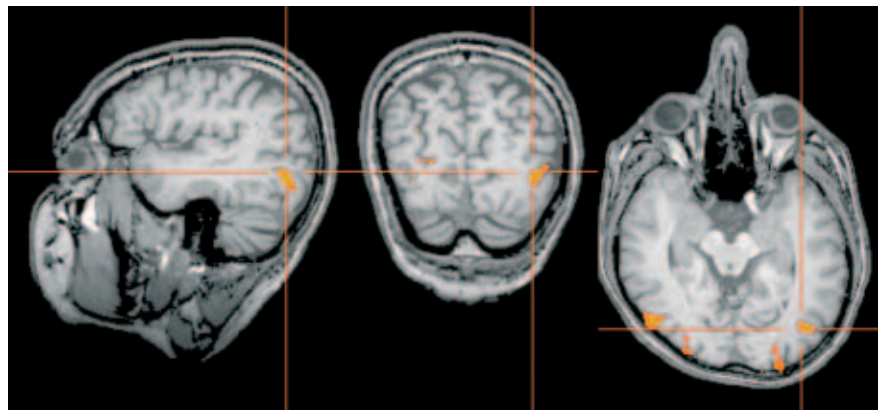


Abb. 5: Koregistrierung der zweidimensional gemessenen Aktivierungen (hier: das extrastriäre bewegungssensitive visuelle Areal V5) mit einer dreidimensionalen MRT-Aufnahme der Anatomie.

schließender Extrahierung der Kortexoberfläche (6B) einen weiteren Verarbeitungsschritt dar. Um allerdings die Projektion der funktionellen Daten auf die komplexe Faltung der Hirnoberfläche zu vermeiden, kann die Kortexoberfläche mathematisch „entfaltet“ und in eine flache Karte der Hirnwindungen und -furchen mit überlagerten Aktivierungen überführt werden (6C).

Als weitere Option zur Auswertung der funktionellen Ergebnisse bietet sich eine Gruppenanalyse an. Dabei sind jedoch interindividuelle Unterschiede sowohl in der Hirnanatomie als auch bei der Ausführung des Paradigmas – vorzugsweise bei höheren kognitiven Aufgaben – zu berücksichtigen. Auch die Transformation der individuellen Hirnanatomie in ein standardisiertes Koordinatensystem bedingt bereits einen Informationsverlust durch räumliche Ungenauigkeiten und Filterungen.

Mechanismen

Trotz vielfältiger Anwendungen der fMRT sind die exakten Mechanismen der Übertragung neuronaler Aktivitätsänderungen in eine hämodynamische Reaktion noch nicht vollkommen verstanden. Dies trifft auch auf die zentrale Frage nach dem Ursprung der von der fMRT beobachteten BOLD-Antwort zu: Ist eine Membrandepolarisation am Axon oder eine synaptische Übertragung der eigentliche Auslöser?

Erste wichtige Hinweise lieferten Messungen des Blutflusses in Kombination mit der Aufzeichnung von *single-unit* Aktivitäten (Aktionspotentiale) und lokalen Feldpotentialen (synaptische Aktivität) am zerebellären Kortex der Ratte (Mathiesen et al. 1998). Darauf aufbauend untersuchten Logothetis et al. (2001) gleichzeitig *multi-unit* Aktivitäten, lokale Feldpotentiale und

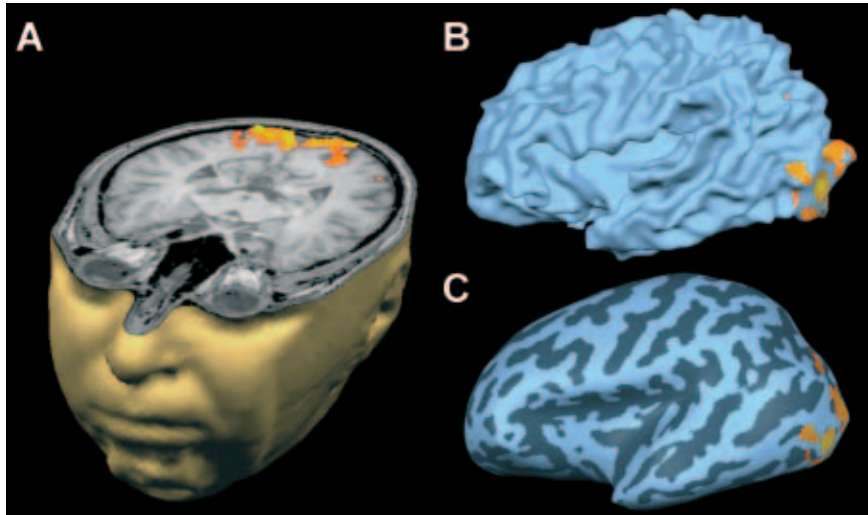


Abb. 6: Erweiterte Darstellungen der (A) koregistrierten funktionellen und anatomischen Daten (hier: der Intraparietalkortex) durch eine (B) Segmentierung und (C) anschließende Entfaltung des Gehirns, die nur noch der Oberfläche der grauen Hirnsubstanz entspricht (hellblau: Hirnwindungen, dunkelblau: Hirnfurchen).

BOLD fMRT-Signale an anästhesierten Affen während visueller Stimulation. Sie konnten zeigen, dass die zeitliche Entwicklung der hämodynamischen Reaktion besser mit derjenigen der lokalen Feldpotentiale und damit synaptischer Übertragung korreliert, als mit der Charakteristik von *multi-unit* Aktivitäten. Somit korrespondiert die in der fMRT üblicherweise dargestellte Hirnaktivität eher mit der Verarbeitung eingehender Informationen als der Übermittlung ausgehender Signale – unabhängig davon, dass in den meisten Fällen beide Aspekte eng miteinander gekoppelt sind.

Dieses Konzept wird durch Untersuchungen am Menschen mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) und gleichzeitiger fMRT unterstützt (Baudewig et al. 2001a; Bestmann et al. 2003). Die TMS moduliert in Abhängigkeit von der Intensität die elektrische Hirnaktivität im Kortex – beispielsweise im primär motorischen Areal (M1) – durch die externe Applikation sehr kurzer (etwa 200 μ s), aber intensiver Magnetfeldpulse (etwa 2 Tesla). In Abbildung 7 werden Aktivierungskarten bei überschwelliger repetitiver TMS (rTMS) von M1 mit Auslösung einer Fingerbewegung mit den Ergebnissen bei unterschwelliger rTMS ohne periphere Muskelaktivität verglichen. Während überschwellige rTMS die primären motorischen und somatosensorischen Areale (M1/S1) sowie das supplementäre motorische Areal (SMA) aktiviert, führt die unterschwellige Stimulation zu reduzierter Aktivierung im SMA und zu keiner Aktivierung in M1/S1. Diese Beobachtung deutet darauf hin, dass nicht die in M1/S1 erzeugten Ak-

tionspotentiale oder ihre Modulation durch unterschwellige rTMS eine hämodynamische Reaktion auslösen, sondern nur die im SMA über kortiko-kortikale Faserverbindungen eingehenden Informationen, die eine synaptische Übertragung erfordern.

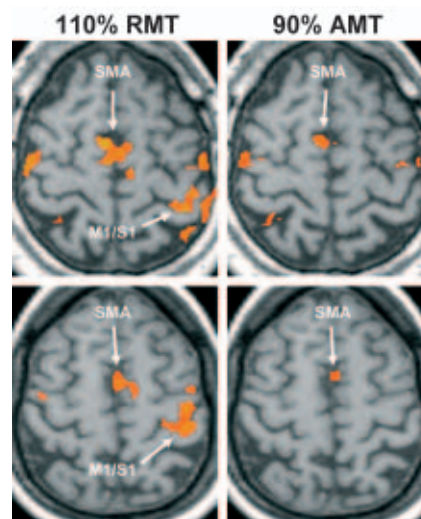


Abb. 7: Die Kombination der fMRT mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) über dem primären motorischen Handareal führt bei überschwelliger Stimulation (links: 110% RMT) zu Aktivierungen der primären motorischen und sensorischen Areale (M1/S1) sowie des supplementären motorischen Areals (SMA). Im Gegensatz dazu aktiviert eine unterschwellige Stimulation (rechts: 90% AMT) nicht M1/S1, sondern nur das axonal verbundene SMA. Verändert aus Bestmann et al. (2003).

In physiologischer Hinsicht entspricht eine positive BOLD-Antwort, d.h. ein fMRT-Signalanstieg in Reaktion auf eine neuronale Aktivitätsänderung, einer Verringerung der absoluten Konzentration an Desoxyhämoglobin in den lokalen Mikrogefäßen. Die zugrunde liegenden Mechanismen, ebenso wie ihre jeweiligen zeitlichen Charakteristika, sind weiterhin Gegenstand vor allem tierexperimenteller Untersuchungen und theoretischer Modellierungen. Übereinstimmung besteht darin, dass eine funktionell bedingte Änderung der Hirnaktivität regionale Änderungen des Sauerstoffverbrauchs, des (arteriellen) Blutflusses und des (venösen) Blutvolumens verursacht. Offenkundig kommt es zunächst zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch, also einer verstärkten Produktion von Desoxyhämoglobin, dem mit kurzer Latenz eine überproportionale Erhöhung des Blutflusses folgt. Dieser Effekt bedingt ein Überangebot an oxygeniertem Hämoglobin und wäscht somit einen Teil des Desoxyhämoglobins aus dem venösen Schenkel der Mikrozirkulation aus. Zeitlich verzögert folgt dem erhöhten Blutfluss eine Zunahme des Blutvolumens, was wiederum eine Erhöhung der Desoxyhämoglobin-Konzentration in betroffenen Bildelementen zur Folge hat. In der Summe überwiegt im gesunden Gehirn der Einfluss des Blutflusses und die damit verbundene Abnahme der Desoxyhämoglobin-Konzentration. Die zu erreichende zeitliche und räumliche Auflösung der BOLD-fMRT hängt daher maßgeblich von der zeitlichen Entwicklung der einzelnen Mechanismen ab.

Zeitliche Auflösung

Die Abbildung 8 verdeutlicht die zeitliche Entwicklung der hämodynamischen Antwortfunktion am Beispiel einer einfachen visuellen Stimulation. Der initial erhöhte Sauerstoffverbrauch ist mit den üblicherweise verwendeten fMRT-Verfahren nicht zu detektieren. Ob sich seine Existenz durch einen kurzen Signalabfall – also eine negative BOLD-Antwort – tatsächlich nachweisen lässt, wird in der Literatur zudem kontrovers diskutiert. Stattdessen zeigt sich in der Regel als Antwort auf einen 10 s Stimulus ein um etwa 2 s verzögerter, durch die lokale Blutflusserhöhung verursachter Signalanstieg, der sein Maximum nach etwa 10 bis 15 s erreicht (8A). Nach Beendigung der Stimulation fällt das BOLD-Signal wiederum mit einer erheblichen Latenz zunächst bis unter die ursprüngliche Basisintensität ab bevor es nach etwa 60 s auf den Ausgangswert zurückkehrt (Fransson et al. 1998). Der

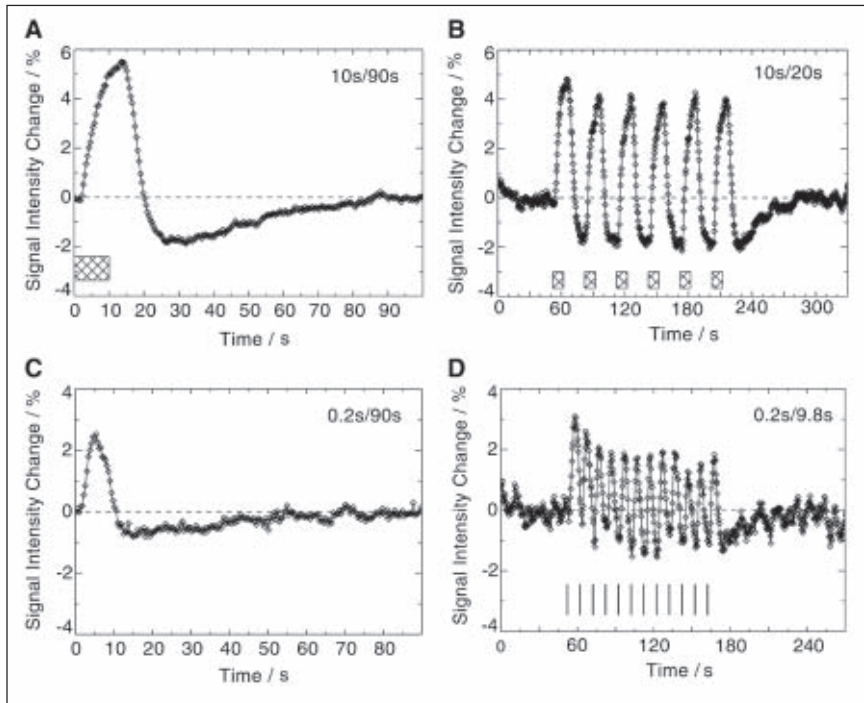


Abb. 8: Die zeitliche Charakteristik der hämodynamischen Antwortfunktion für eine visuelle Stimulation (schraffierte Boxen) mit unterschiedlich langen Stimulations- und Kontrollbedingungen: (A) 10 s Stimulation mit 90 s bzw. (B) 20 s Kontrolle, (C) 0.2 s Stimulation mit 90 s bzw. (D) 9.8 s Kontrolle. Verändert aus Fransson et al. (1998) und (1999).

post-Stimulus undershoot-Effekt wird aufgrund von Kontrastmittelstudien am Nagergehirn zumeist als ein anhaltend erhöhtes Blutvolumen bei bereits normalisiertem Blutfluss verstanden. Allerdings können Beiträge durch einen ebenfalls nachhaltig erhöhten Sauerstoffverbrauch nicht ausgeschlossen werden.

Ein qualitativ gleiches Bild der BOLD-Antwort ergibt sich auch bei erheblich verkürzter Stimulusdauer (8C) (Fransson et al. 1999). Vor allem die relativ lang andauernden negativen Signalkomponenten müssen bei der Planung eines fMRT-Experimentes sowie beim Design eines geeigneten Stimulationsparadigmas beachtet werden. So verdeutlichen die Abbildungen 8B und 8D, dass die für ein ausreichend gutes Kontrast-Rausch-Verhältnis notwendigen Wiederholungen der Stimulations- und Kontrollperioden einen gewissen zeitlichen Abstand erfordern, um eine physiologische Trennung der beteiligten Hirnfunktionszustände zu gewährleisten. Daraus ergibt sich, dass viele neuropsychologische Standardtests nicht ohne weiteres in ein fMRT-taugliches Stimulationsparadigma übersetzt werden können.

Die nur begrenzte zeitliche Auflösung der fMRT wird zum Teil durch ihre Fähigkeit kompensiert, auch BOLD-Reaktionen auf

sehr kurze und/oder einmalige Reize zu detektieren. Diese Empfindlichkeit kann insbesondere durch die Ableitung eines EEG-Signals während der fMRT-Messung für eine räumlich hochaufgelöste Darstellung einzelner kortikaler (pathologischer) Ereignisse genutzt werden. Die Abbildung 9 zeigt mögliche Anwendungen der kombinierten EEG-fMRT am Beispiel eines Epilepsie-Patienten, der auch zwischen den generalisierten Anfällen Epilepsie-typische Muster im EEG aufweist. Derartige interiktale EEG-Veränderungen wurden während einer kontinuierlichen fMRT-Messung (im Ruhezustand ohne Stimulation) aufgezeichnet und nach der Untersuchung für eine Korrelationsanalyse mit den fMRT-Daten verwendet. Auf diese Weise konnte ein eng umschriebenes Gebiet in der Inselregion des Patienten mit den EEG-synchronen Aktivitätsänderungen identifiziert werden. Inwieweit dieses Areal die eigentliche Quelle der epileptischen Aktivität oder nur ein Projektionsgebiet darstellt, verbleibt eine zu klärende Frage (Baudewig et al. 2001b).

Räumliche Auflösung

Die Wahl der räumlichen Auflösung für ein fMRT-Experiment ist oft von entscheidender Bedeutung. Sie hat direkten Einfluss auf

das Signal-Rausch-Verhältnis, den funktionellen Kontrast und die durch Suszeptibilitäten verursachten Signalauslöschungen und Verzerrungen. So kann ein großes Bildelement, d.h. eine schlechte räumliche Auflösung, zu falsch-positiven Aktivierungen aufgrund von Partialvolumeneffekten mit nicht-aktivierter Hirnsubstanz führen oder in der Nähe von Gewebe-Luft-Übergängen erhebliche Signalauslöschungen verursachen. Auch die Verringerung der Auflösung durch räumliches Filtern der Daten im Rahmen der Nachverarbeitung sowie durch eine Transformation in standardisierte Koordinatensysteme führt zu einer weiteren Verschlechterung der Spezifität der beobachteten Aktivierungen und ihrer Kongruenz mit der Hirnanatomie.

Im Allgemeinen werden fMRT-Untersuchungen mit einer räumlichen Auflösung von 2-4 mm Kantenlänge in der Bildebene und 2-6 mm Schichtdicke verwendet. Damit ist bei Einzelmesszeiten eines fMRT-

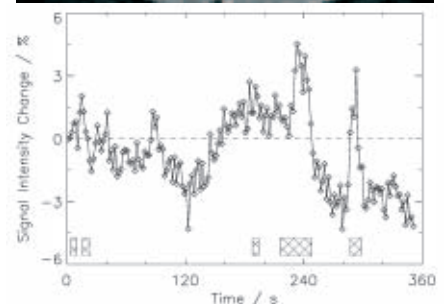
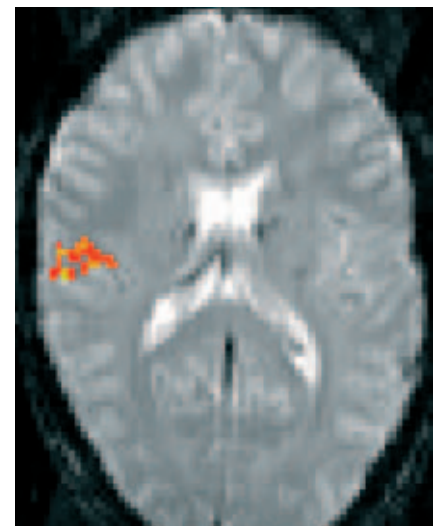


Abb. 9: Die Kombination der fMRT mit EEG-Messungen an einem Patienten mit generalisierter Epilepsie ergibt (oben) ein Areal kortikaler Aktivität in der Inselregion, das (unten) durch eine Korrelation mit den im EEG identifizierten Epilepsie-typischen Mustern (schraffierte Boxen) berechnet wurde. Verändert aus Baudewig et al. (2001b).

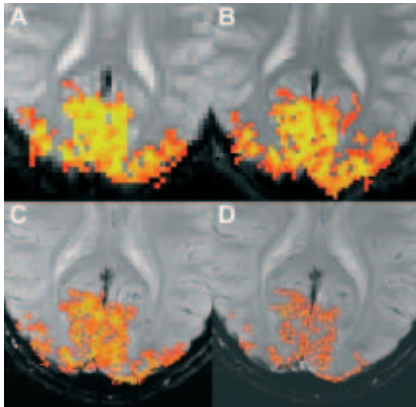


Abb. 10: Der Einfluss der räumlichen Auflösung auf die Spezifität der Aktivierungskarten: (A) 3x3 mm², (B) 2x2 mm², (C) 1x1 mm² und (D) 0.5x0.5 mm² bei jeweils gleicher Schichtdicke (4 mm).

Bildes von unter 100 ms eine Volumenabdeckung großer Teile des Gehirns mit einer zeitlichen Auflösung von 2-3 s möglich (vgl. Abbildungen 3, 7 und 9). Die Vorteile einer höheren räumlichen Auflösung für spezifische Fragestellungen werden in Abbildung 10 deutlich. Die visuellen Repräsentationen in den primären Arealen der Sehrinde leiden bei einer häufig gewählten Auflösung von nur 3x3 mm² (10A) stark unter Partialvolumeneffekten. Die Erhöhung der Auflösung über 2x2 mm² (10B) zu 1x1 mm² (10C) führt zwar zu einer deutlichen Verringerung dieser Problematik, jedoch erst bei 0.5x0.5 mm² (10D), d.h. bei einer Reduktion des Bildelementvolumens um den Faktor 36 im Vergleich zu Abb. 10A, beschränkt sich die Aktivierung weitgehend auf die graue Hirnsubstanz. Der Preis sehr hoher räumlicher Auflösung ist eine Verlängerung der Messzeit für ein einzelnes fMRT-Bild, so dass entsprechende Untersuchungen im Grenzfall auf eine einzelne Schicht begrenzt werden müssen, um eine Zeitauflösung von 2-3 s aufrechtzuerhalten. Neurowissenschaftliche Anwendungen beziehen sich beispielsweise auf Fragen nach der Kodierung einzelner Fingerrepräsentationen im primären motorischen Kortex (siehe unten) oder auf die Untersuchung der augenspezifischen Okulardominanzbanden im primären visuellen Kortex (Dechent und Frahm 2000).

Probleme und Herausforderungen

Die praktische Ausführung eines fMRT-Experimentes ist durch vielfältige technische und physiologische Probleme gefährdet. Insbesondere ist eine intakte neurovaskuläre Kopplung die Voraussetzung dafür,

dass neuronale Aktivitätsänderungen tatsächlich ihre hämodynamische Entsprechung finden. Pharmakologische Modulationen, auch im Zusammenhang mit vasoaktiven Medikamenten bei der Untersuchung von Patienten, die Gabe von Anästhetika etwa bei der Untersuchung von Kindern, oder pathologische Veränderungen bei zerebrovaskulären Erkrankungen sind nur einige Beispiele, bei denen diese Grundlage der BOLD-fMRT in Frage gestellt ist.

In technischer Hinsicht stellen vor allem Stimulus-korrelierte (Kopf-) Bewegungen ein ernstzunehmendes Problem dar, da sie an starken Kontrastgrenzen, etwa zwischen der grauen Hirnsubstanz und der zerebrospinalen Flüssigkeit, falsch-positive Aktivierungen vortäuschen können. Suszeptibilitätsartefakte und geometrische Verzerrungen an den Übergängen zwischen Hirngewebe und luftgefüllten Räumen, beispielsweise in den basalen Anteilen des Gehirns, betreffen die vielleicht schwerwiegendste Herausforderung. Sie wird in Abbildung 11 am Beispiel der Amygdala demonstriert

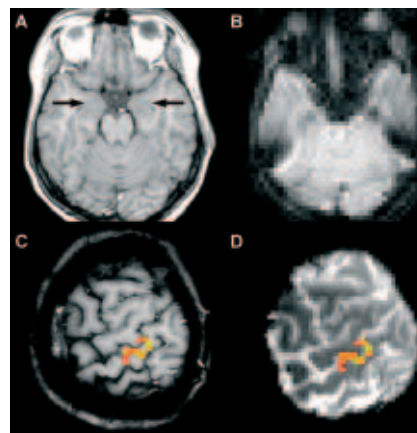


Abb. 11: Suszeptibilitätsartefakte und geometrische Verzerrungen. (A) Während die bilateral lokalisierte Amygdala (Pfeile) in strukturellen MRT-Aufnahmen gut zu erkennen ist, führen (B) Suszeptibilitätsartefakte in dieser Region bei einer in der Literatur verwendeten Auflösung von 3.75x3.75 mm² zu einer völligen Auslöschung in den funktionellen MRT-Bildern. Verändert aus Merboldt et al. (2001). (C) Geometrische Verzerrungen der fMRT-Bilder verschieben die Aktivierungen (hier: Fingerbewegungen im primären motorischen Handareal) bei einer Überlagerung der Aktivierung mit einem anatomischen MRT-Bild fälschlich auf die postzentrale Hirnwindung. (D) Dieses Problem kann nur vermieden werden, wenn die Aktivierungskarte einem gleichermaßen verzerrten Originalbild überlagert wird, so dass die motorische Repräsentation erwartungsgemäß entlang der Zentralfurche erscheint.

(Merboldt et al. 2001), die aufgrund ihrer Beteiligung an der Emotionsverarbeitung immer häufiger im Fokus von fMRT-Studien steht. Da die verantwortlichen makroskopischen Suszeptibilitätseffekte entscheidend vom Volumen der einzelnen Bildelemente abhängen, können Signalauslöschungen wie in der Amygdala-Region (11B) bis zu einem gewissen Grad durch eine Erhöhung der räumlichen Auflösung und/oder eine Verringerung der Schichtdicke vermieden werden. Auf jeden Fall ist es erforderlich, dass entsprechende fMRT-Untersuchungen die Qualität ihrer Ergebnisse durch eine Dokumentation der Originalbilder belegen.

Ein direkt verwandtes Problem sind geometrische Verzerrungen und die sich daraus ergebende räumliche Inkongruenz zwischen fMRT-Bildern (einschließlich der Aktivierungskarten) und hochaufgelösten anatomischen MRT-Bildern. Eine unkritische Überlagerung wie in Abbildung 11C führt dann zu qualitativ falschen Aussagen: hier wurde die motorische Repräsentation der Hand auf die postzentrale Hirnwindung, also in den somatosensorischen Kortex, positioniert. Diese künstliche Verschiebung verschwindet erst, wenn die Aktivierungskarte einem fMRT-Originalbild aus der gleichen Messung überlagert wird (11D).

Für das genaue Ergebnis eines fMRT-Experimentes ist nicht zuletzt das exakte Design des Stimulationsparadigmas von entscheidender Bedeutung. Wie eine scheinbar subtile Änderung zu einem völlig anderen Ergebnis führen kann, ist in Abbildung 12 am Beispiel der Fingersomatotopie im M1 Handareal verdeutlicht. Nach Entfaltung des Kortex im Bereich der Zentralfurche weisen die kortikalen Repräsentationen einzelner Fingerbewegungen bei einer Kontrolle gegen Ruhe große Überlappungen auf (Abbildung 12, obere Reihe). Verwendet man dagegen einen differentiellen Ansatz (Abbildung 12, untere Reihe), in dem einzelne Fingerbewegungen gegen die Bewegung eines anderen Fingers verglichen werden, so erhält man eine somatotopie Anordnung funktionell dominanter Repräsentationen, die vom Daumen (D1) im antero-inferio-lateralen Bereich bis zum kleinen Finger (D5) im postero-superio-medialen Anteil von M1 reichen (Dechent und Frahm 2003). Dieses scheinbar widersprüchliche Ergebnis wird verständlich bei Betrachtung der unterschiedlichen Aufgabenstellungen für Fingerbewegungen: einerseits muss bei Greifbewegungen der Hand die Koordination mehrerer Finger gewährleistet sein, andererseits müssen auch



völlig isolierte Einzelfingerbewegungen wie etwa beim Spielen eines Musikinstrumentes möglich sein.

Ausblick

Die Erforschung der Funktionsweise des menschlichen Gehirns mit Hilfe der fMRT wird sich von der bisherigen Konzentration auf primäre sensorische und motorische Systeme auf die Informationsverarbeitung höherer kognitiver und emotionaler Leistungen und ihren Störungen erweitern. Bereits jetzt zeigen die vielfältigen Untersuchungsmöglichkeiten zunehmend auch in einfachen sensorischen Systemen eine starke Modulation durch Aufmerksamkeitseffekte oder sogenannte *top-down*-Prozesse. Herausforderungen entstehen vor allem durch die größere Komplexität der zu untersuchenden Prozesse, ihre im Gegensatz zu exekutiven Motorfunktionen nur begrenzt überprüfbare Ausführung und den großen Einfluss selbst kleinster Unterschiede in der Wahl des Stimulationsparadigmas. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass wachsende interindividuelle Unterschiede in der strategischen Bearbeitung einer kognitiven Aufgabe die Interpretation der Ergebnisse erschweren werden.

In methodischer Hinsicht wird die durch die Echo-Planar-Messtechnik bedingte Empfindlichkeit gegenüber Suszeptibilitätsprüngen als grundsätzliches Problem weitestgehend bestehen bleiben und vor allem Untersuchungen des ventralen frontalen Kortex, des vorderen Hippocampus und der Amygdala belasten. Verbesserungen sind

Exkurs

Exkurs: Physikalische Grundlagen

Bei den Verfahren der nuklearmagnetischen Resonanz (NMR) wird der Untersuchungsgegenstand oder die Versuchsperson in ein statisches Magnetfeld eingebracht (hier: 3 Tesla = etwa 60.000-faches Erdmagnetfeld). Dadurch richten sich die magnetischen Dipolmomente geeigneter Atomkerne (hier: Wasserstoff) parallel und antiparallel zum statischen Magnetfeld aus. Aufgrund des Besetzungsunterschiedes zwischen den energetisch ungleichen Orientierungen stellt sich eine Gleichgewichtsmagnetisierung in Richtung des statischen Magnetfeldes ein. Dieser Gleichgewichtszustand kann durch einen kurzen Hochfrequenz-Impuls im UKW-Bereich (hier: 123 MHz) gestört werden. Anschließend kehrt die Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand zurück, wobei die Atomkerne ihrerseits ein Radiofrequenzsignal abgeben, das als NMR-Signal aufgezeichnet und weiterverarbeitet werden kann.

Für die Magnetresonanztomografie (MRT) werden räumlich unterscheidbare NMR-Signale durch magnetische Zusatzfelder (Magnetfeldgradienten) erzeugt, die

sowohl während der Hochfrequenz-Anregung als auch während der Datenaufnahme geschaltet werden. Da die Frequenz des NMR-Signals direkt proportional zur Magnetfeldstärke ist, entspricht das durch Fourier-Transformation erhaltene konventionelle NMR-Spektrum bei örtlich variabler Magnetfeldstärke einer eindimensionalen Projektion der Intensität des Untersuchungsobjektes in Richtung des zugeschalteten Gradienten. Aus einer Vielzahl von Einzelmessungen mit veränderter Ortskodierung lassen sich zwei- oder dreidimensionale Bilder des Objektes rekonstruieren.

Die strukturelle Bildgebung stellt die derzeit wichtigste Anwendung der MRT mit etwa 60 Millionen Untersuchungen jährlich dar. Sie profitiert vor allem von den exzellenten Weichgewebekontrasten des Verfahrens sowie einer hohen Sensitivität bei pathologischen Veränderungen. Darüber hinaus weist die MRT eine Vielzahl spezieller Techniken auf, von denen für neurowissenschaftliche Fragen vor allem spektroskopische Untersuchungen des Hirnstoffwechsels, diffusionsbasierende Darstellungen der axonalen Konnektivitäten und individuellen Nervenfaserverläufe sowie funktionelle Kartierungen kortikaler Systeme von Interesse sind.

weniger durch immer höhere Magnetfeldstärken zu erwarten, die diese Probleme linear verstärken, sondern vielmehr durch parallele Bildgebungstechniken wie sie zur Zeit allgemein auf modernen MRT-Systemen

eingeführt werden. Mittelfristig werden zudem fMRT-Untersuchungen mit simultaner EEG-Aufzeichnung an Bedeutung gewinnen: Sie verbinden zwei unabhängige physiologische Korrelate neuronaler

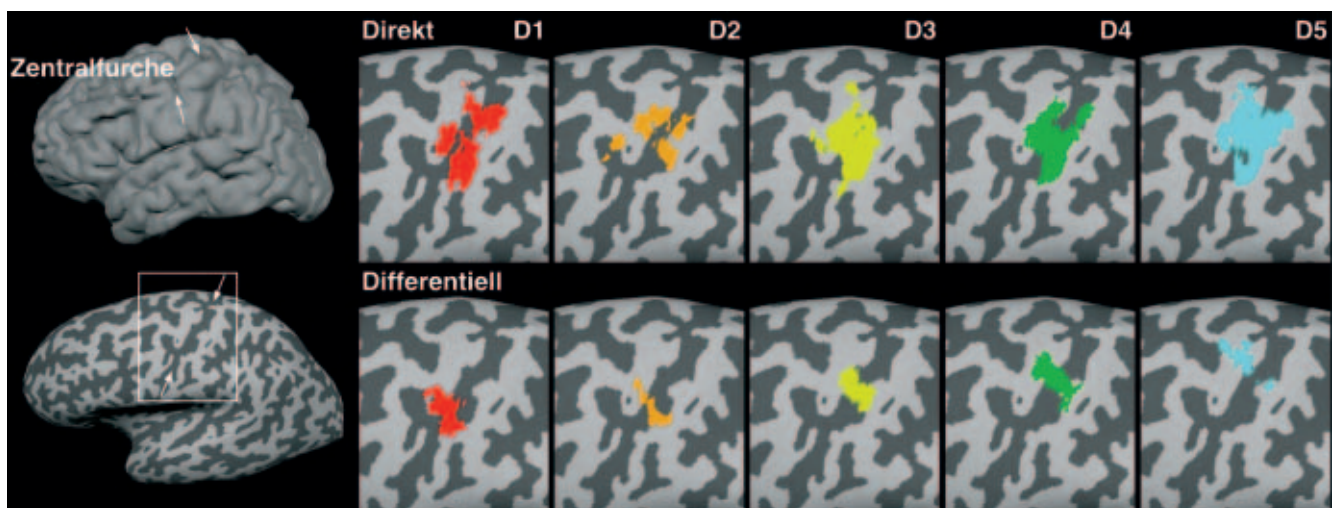


Abb. 12: Fingerrepräsentationen im primären motorischen Handareal (M1) nach Segmentierung und Entfaltung des Gehirns (vgl. Abb. 6). (Oben) Während eine Bewegung gegen Ruhe zu starken Überlappungen führt, ergibt (unten) ein differentieller Vergleich unterschiedlicher Fingerbewegungen eine geordnete somatotopie Reihung von D1: Daumen, D2: Zeigefinger, D3: Mittelfinger, D4: Ringfinger und D5: kleiner Finger. Verändert aus Dechent und Frahm (2003).



Aktivität sowie komplementäre technische Stärken und bieten damit hervorragende Voraussetzungen für neue Einsichten in die raumzeitliche Organisation wesentlicher Hirnfunktionen und ihrer Störungen. Vorhersehbare Anwendungen reichen von der Charakterisierung epileptogener Prozesse bis zur Verfolgung synaptischer Plastizität im Zusammenhang mit Reorganisationsprozessen bei Lernvorgängen oder bei der Rehabilitation nach Hirnverletzungen.

Klinische Anwendungen der fMRT versprechen ein großes Potential für die Diagnostik neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen. Allerdings muss vor allzu schnellen und unkritischen Einsätzen gewarnt werden. Zur Zeit wird die fMRT vielfach in der prächirurgischen Funktionsdiagnostik erprobt, um intaktes Gewebe von der zu entfernenden zerebralen Raumforderung abzugrenzen. Voraussetzung dabei ist, dass für die spezifische Hirnregion ein geeignetes Paradigma vorliegt. Während dies für viele primäre sensorische Areale gegeben ist, gestaltet sich die praktische Umsetzung für Gebiete mit multimodaler kognitiver oder gar unbekannter Kodierung als sehr schwierig bis unmöglich. Psychiatrische Erkrankungen stellen daher für die fMRT ein ebenso lohnendes wie schwieriges Feld dar. Beispielsweise gibt es bisher nur wenige neuropsychologische Testverfahren, die in ein robustes – hämodynamisch kompatibles – fMRT-Stimulationsparadigma übertragen werden konnten oder gar bezüglich der Vergleichbarkeit der Testergebnisse an gesunden Versuchspersonen ausreichend überprüft wurden.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich die wachsende Bedeutung der fMRT für die Hirnforschung vor allem aus der Nicht-Invasivität, dem raumzeitlichen Auflösungsvermögen, der Empfindlichkeit und der großen experimentellen Flexibilität ergibt. Damit begegnet das Verfahren der Erkenntnis, dass sich spezifische kognitive und emotionale Leistungen des Gehirns nicht allein aus den zugrundeliegenden molekularbiologischen Komponenten oder synaptischen Übertragungsmechanismen ableiten lassen, sondern Untersuchungen des intakten Gesamtsystems erfordern. Die reduktionistische Vorgehensweise in der neurobiologischen Grundlagenforschung wird auf diese Weise durch ein integratives Konzept ergänzt, das die genetische Information – über den Schritt geeigneter Tiermodelle – mit der Funktion des Gehirns verbindet.

Literatur

- Bandettini, P.A., Wong, E.C., Hinks, R.S., Tikofsky, R.S. und Hyde, J.S. (1992): Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn. Reson. Med.* 25: 390-397.
- Baudewig, J., Siebner, H.R., Bestmann, S., Ter-gau, F., Tings, T., Paulus, W. und Frahm, J. (2001a): Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neuroreport* 12: 3543-3548.
- Baudewig, J., Bittermann, H.J., Paulus, W. und Frahm, J. (2001b): Simultaneous EEG and functional MRI of epileptic activity: a case report. *Clin. Neurophysiol.* 112: 1196-1200.
- Baudewig, J., Dechent, P., Merboldt, K.D. und Frahm, J. (2003): Thresholding in correlation analyses of magnetic resonance functional neuroimaging. *Magn. Reson. Imaging* 21: 1121-1130.
- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H.R., Rothwell, J.C. und Frahm, J. (2003): Subthreshold high-frequency TMS of human primary motor cortex modulates interconnected frontal motor areas as detected by interleaved fMRI-TMS. *Neuroimage* 20: 1685-1696.
- Blamire, A.M., Ogawa, S., Ugurbil, K., Rothman, D., McCarthy, G., Ellermann, J.M., Hyder, F., Rattner, Z. und Shulman, R.G. (1992): Dynamic mapping of the human visual cortex by high-speed magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 11069-11073.
- Dechent, P. und Frahm, J. (2000): Direct mapping of ocular dominance columns in human primary visual cortex. *Neuroreport* 11: 3247-3249.
- Dechent, P. und Frahm, J. (2003): Functional somatotopy of finger representations in human primary motor cortex. *Hum. Brain Mapp.* 18: 272-283.
- Frahm, J., Bruhn, H., Merboldt, K.D. und Hänikke, W. (1992): Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J. Magn. Reson. Imaging* 2: 501-505.
- Fransson, P., Krüger, G., Merboldt, K.D. und Frahm, J. (1998): Temporal characteristics of oxygenation-sensitive MRI responses to visual activation in humans. *Magn. Reson. Med.* 39: 912-919.
- Fransson, P., Krüger, G., Merboldt, K.D. und Frahm, J. (1999): Temporal and spatial MRI responses to subsecond visual activation. *Magn. Reson. Imaging* 17: 1-7.
- Kwong, K.K., Belliveau, J.W., Chesler, D.A., Goldberg, I.E., Weisskoff, R.M., Poncelet, B.P., Kennedy, D.N., Hoppel, B.E., Cohen, M.S., Turner, R., Cheng, H.M., Brady, T.J. und Rosen, B.R. (1992): Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 5675-5679.
- Logothetis, N.K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T. und Oeltermann, A. (2001): Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 412: 150-157.
- Mathiesen, C., Caesar, K., Akgoren, N. und Lauritzen, M. (1998): Modification of activity-dependent increases of cerebral blood flow by

excitatory synaptic activity and spikes in rat cerebellar cortex. *J. Physiol.* 512: 555-566.

Merboldt, K.D., Fransson, P., Bruhn, H. und Frahm, J. (2001): Functional MRI of the human amygdala? *Neuroimage* 14: 253-257.

Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. und Tank, D.W. (1990): Brain magnetic resonance imaging with contrast depending on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87: 9868-9872.

Kurzbiografien

Peter Dechent: Studium der Biologie in Mainz, Manchester, Stockholm und Göttingen. 2001 Promotion am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Danach Postdoc in der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH. Seit 2004 Leiter der Forschergruppe „MR-Forschung in der Neurologie und Psychiatrie“, ein Gemeinschaftsprojekt des Bereichs Humanmedizin der Georg-August-Universität Göttingen und des Max-Planck-Instituts für biophysikalische Chemie in Göttingen, mit Unterstützung des Landes Niedersachsen.

Jens Frahm: Studium der Physik in Göttingen. 1977 Promotion am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. 1993 Habilitation im Fach Physikalische Chemie und seit 1997 außerplanmäßiger Professor an der Georg-August-Universität Göttingen. Seit 1992 wissenschaftlicher Leiter und Geschäftsführer der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen. Er hat zahlreiche Preise und Auszeichnungen für grundlegende Arbeiten zur Magnetresonanztomografie erhalten und ist z.Z. stellvertretender Sprecher des Zentrums für Neurobiologie des Verhaltens sowie Mitglied des DFG Forschungszentrums Molecular Physiology of the Brain und des Instituts für Multiple Sklerose-Forschung.

Korrespondenzadresse

Dr. Peter Dechent
MR-Forschung in der Neurologie
und Psychiatrie
Bereich Humanmedizin
Georg-August-Universität Göttingen
D-37099 Göttingen
Tel.: ++ 49 (0) 551 3913 140
Fax: ++ 49 (0) 551 3913 243
e-mail: pdechen@gwdg.de