

## 3 Grundlagen

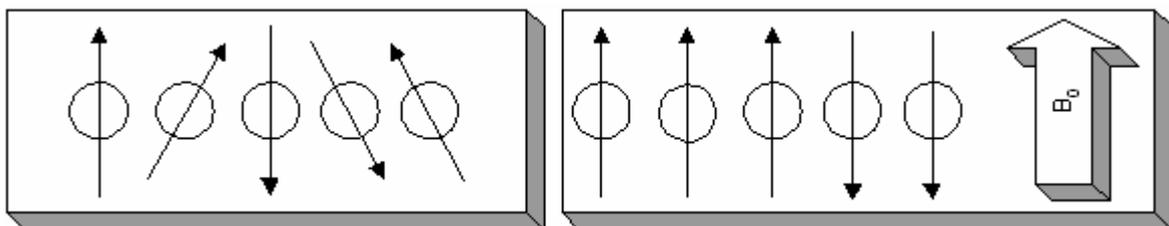
### 3.1 Physikalisch-technische Grundlagen der NMR

#### 3.1.1 Kernspintomographie - physikalische Grundlagen

Grundlage der Aufnahmetechnik ist die Tatsache, dass jedes Teilchen mit Spin  $\neq 0$ , wie z.B. der Kern des Wasserstoffatoms, ein magnetisches Moment besitzt. Aus der Quantentheorie geht hervor, dass sich jedes Teilchen mit Spin, das sich in einem äußeren Magnetfeld befindet, im Gleichgewicht in einem spezifischen Energiezustand ist. Die Anzahl dieser Energiezustände ist abhängig vom Spin und wird über die Formel  $\text{Energiezustandsanzahl} = 2 \cdot S + 1$  berechnet.  $S$  ist dabei der Spin und beträgt für das Wasserstoffatom  $\frac{1}{2}$ . Damit hat das Wasserstoffatom im Magnetfeld zwei verschiedene Energiezustände ( $\frac{1}{2}$ ;  $-\frac{1}{2}$ ). Protonen mit Spin  $\frac{1}{2}$  haben ein entgegengesetzt gerichtetes magnetisches Moment im Vergleich zu Protonen mit Spin  $-\frac{1}{2}$ . Bei Atomen mit gerader Anzahl an Protonen liegen die Spins immer paarweise vor und heben sich gegenseitig auf, das magnetische Moment ist damit Null.

#### 3.1.2 Die Protonenausrichtung

Solange kein äußeres Feld an den Wasserstoffprotonen anliegt, sind die Spins zufällig ausgerichtet und erzeugen ihr eigenes magnetisches Moment (Abb. 3.1a), welches "magnetic dipole moment" genannt wird. Nach Anlegen des äußeren Magnetfeldes richten sich die Protonen entlang dieses Feldes aus, mit einem kleinen Überschuss in Richtung des Magnetfeldes (Abb. 3.1b). Dieser Überschuss erzeugt die Nettomagnetisierung.



a)

b)

**Abbildung 3.1: Protonenausrichtung**

Die Ausrichtung der Protonen ohne Magnetfeld ist statistisch gleich verteilt (a), während in einem angelegten Magnetfeld eine Ausrichtung eines kleinen Überschusses von Protonen entlang diesem stattfindet (b).

#### 3.1.3 Larmorfrequenz

Die Mehrzahl der NMR-relevanten Prozesse lässt sich semiklassisch sehr gut beschreiben. Hierbei wird das Proton als geladenes Teilchen aufgefasst, welches rotiert. Bei Einbringung in

ein magnetisches Feld beginnt das Proton zusätzlich noch um die Achse des Magnetfeldes zu kreisen. Die Frequenz, mit der das Proton diese Bewegung vollzieht, ist proportional zum Magnetfeld und wird mit der Larmor-Frequenz  $\omega$  bezeichnet:

$$\omega = \gamma * B_0 \quad (3.1)$$

wobei  $\gamma$  der gyromagnetische Faktor und  $B_0$  die Stärke des magnetischen Feldes ist.  $\gamma$  ist eine Konstante für die einzelnen Atome. Für das Wasserstoffatom gilt:  $\gamma(H) = 42.6\text{MHz}/\text{Tesla}$

### 3.1.4 Spin Echo, Gradienten Echo

Solange die Protonen entlang  $B_0$  ausgerichtet sind, erzeugen sie zwar ein gemeinsames Magnetfeld in z-Richtung, jedoch ist die Rotation der Protonen gegenseitig außer Phase und damit der Summationseffekt gleich Null. Das bedeutet, dass kein Magnetfeld in x-y-Richtung erzeugt wird. Dies erfolgt durch Einstrahlung eines elektromagnetischen Wechselfeldes  $B_1$  (Radiofrequenz Puls, RFP) mit der Lamorfrequenz.

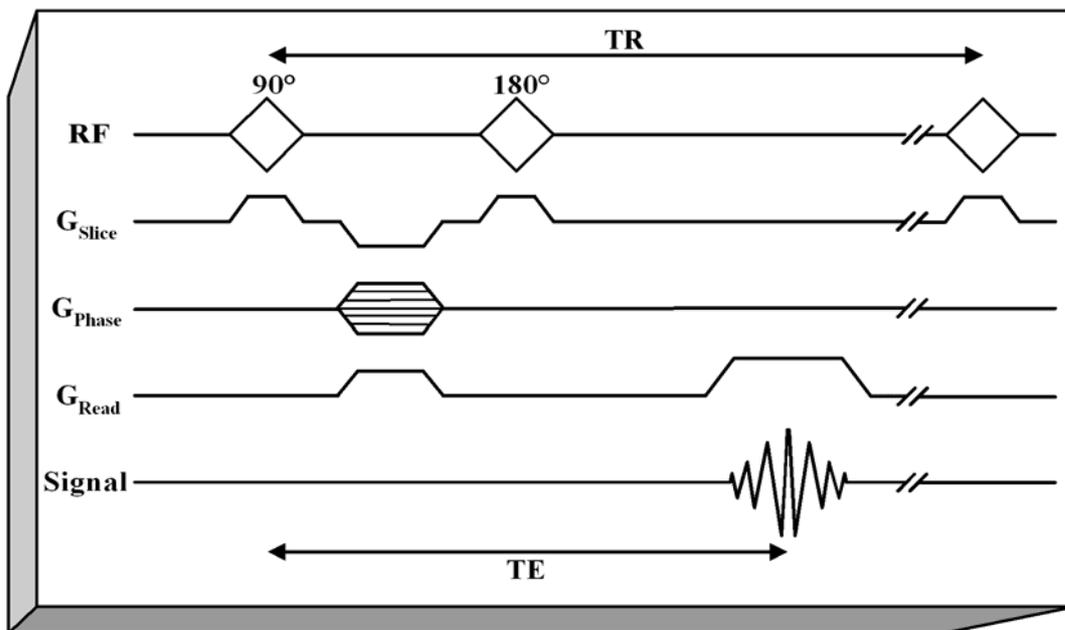
Wird eine Radiofrequenzwelle (RFW) mit der Lamorfrequenz, d.h. der Resonanzfrequenz in die Probe gesendet, dann werden einige Spins ihre Ausrichtung gemäß des äußeren Feldes ändern. Die Magnetisierung wird teilweise oder ganz in die x-y-Fläche gedreht und kann so später detektiert werden, da entlang der z-Achse keine Oszillationen gemessen werden können.

Das Ergebnis ist eine Spiralbewegung aus der z-Achse in die x-y-Fläche. Dieser Vorgang tritt nur dann auf, wenn die Frequenz des RFP identisch ist mit der Larmor-Frequenz des rotierenden Protons. Nur in diesem Fall entsteht Resonanz. Nach dem RFP sind die Protonen dann in Phase sowie nach  $B_1$  ausgerichtet und erzeugen die sogenannte transversale Magnetisierung. Die Dauer des Einstrahlungspulses und die Stärke von  $B_1$  bestimmen die Größe des Winkels, mit der die Longitudinal-Magnetisierung gedreht wird. D.h., ein  $90^\circ$ -Puls dreht die Magnetisierung vollständig in die x-y-Ebene. Durch Inhomogenitäten im Magnetfeld sowie durch die Einwirkung der Gradienten kommt es zur Dephasierung dieser Magnetisierung. Um die Dephasierung aufzuheben, wird ein  $180^\circ$ -Puls eingestrahlt, der das Vorzeichen der Transversalkomponente der Magnetisierung umkehrt. Da die Drehrichtung der Magnetisierung beibehalten wird, rephasieren die magnetischen Momente. Die hierfür benötigte Zeit entspricht der Dauer zwischen  $90^\circ$ -Puls und  $180^\circ$ -Puls. Das entstehende Signal bezeichnet man als Spinecho (Abb 3.2). Beim Gradientenecho wird demgegenüber auf den refokussierenden  $180^\circ$  Puls verzichtet. Meist wird ein Anregungspuls mit einem Flip-Winkel unter  $90^\circ$  verwendet (Abb 3.3). Das Zeitintervall zwischen dem Anregungspuls und dem Signal bezeichnet man als Echozeit (TE). Wird eine solche Sequenz mehrfach wiederholt, so wird die Dauer zwischen

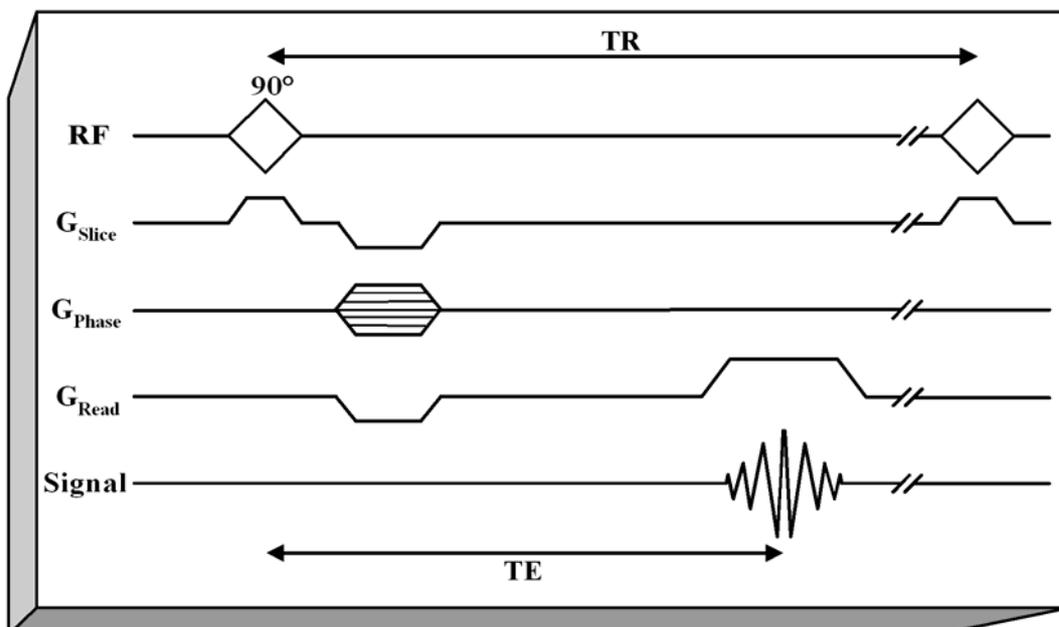
## Grundlagen

Anregungspuls der ersten Sequenz und dem Anregungspuls der nächsten Sequenz als Repetitionszeit (TR) bezeichnet.

Nach der Ausschaltung der RFW verändert sich die longitudinale Magnetisierung in Richtung ihres Ausgangswertes. Die Zeit zwischen dem letzten Anregungspuls einer Sequenz und dem ersten der nachfolgenden Sequenz, in der sich also die longitudinale Magnetisierung „erholt“, wird als Erholungszeit oder „recovery time“ bezeichnet.



**Abbildung 3.2: Spinechosequenz**  
Schematische Darstellung einer Spinechosequenz.

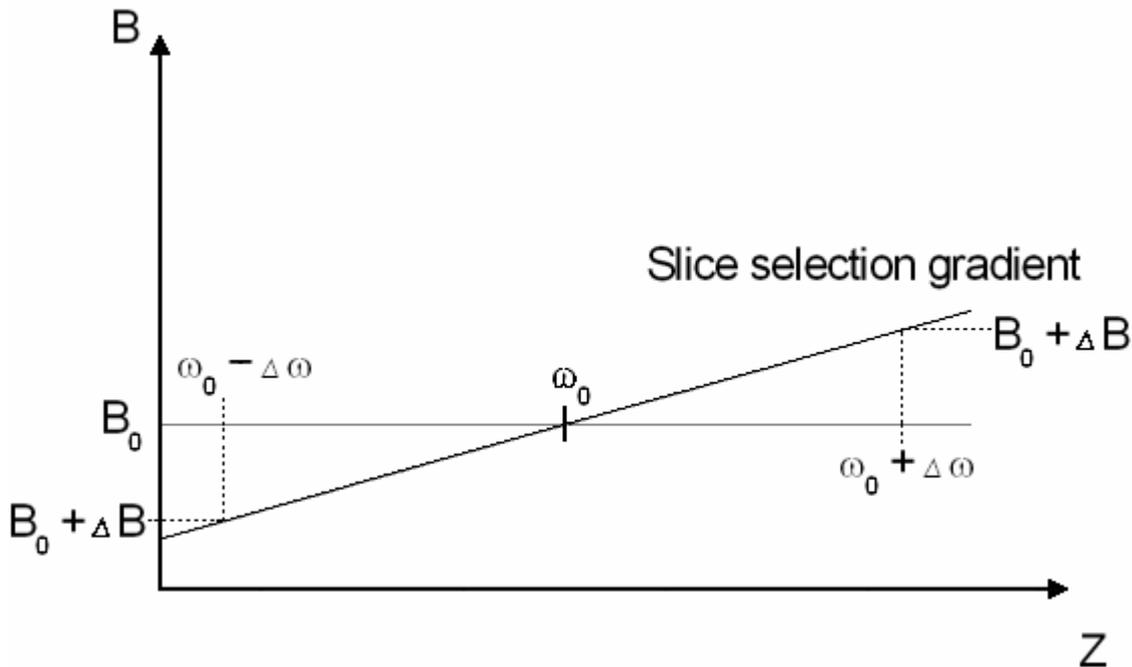


**Abbildung 3.3: Gradientenechosequenz**  
Schematische Darstellung einer Gradientenechosequenz. Der Flip-Winkel des Anregungspulses kann auch deutlich unter 90° liegen.

### 3.1.5 Bilderzeugung

#### 3.1.5.1 MRI: „Räumliche Kodierung“

Die Bilderstellung im Tomographen benötigt eine räumliche Kodierung in drei Dimensionen. In den meisten Fällen ist eine Dimension bereits durch die Schichtwahl festgelegt (Z-Achse). Diese Schichtwahl ermöglicht der Gradient  $G_z$ . Das Magnetfeld  $B_0$  ist dabei nicht homogen, sondern regional unterschiedlich (Abb. 3.4).



**Abbildung 3.4: Schichtselektion**

Darstellung der Schichtauswahl im Magnetfeld  $B$ . Nur die Spins der Schicht, in der die Resonanzfrequenz  $\omega_0$  beträgt, werden angeregt.

Wie oben beschrieben, werden nach der Larmor-Gleichung nur Protonen einer bestimmten Frequenz angeregt. Da das Magnetfeld die Frequenz beeinflusst, werden nun durch einen RFP nur noch die dazu passenden Protonen angeregt. Da dies in der Praxis eine unendlich dünne Schicht wäre, verwendet man eine bestimmte Bandbreite an RFPs, die durch die Auswahl der Schichtdicke determiniert ist.

Vergleichbar wird beim Auslesen (z.B. in x-Richtung) ein Gradient angelegt, so dass das ausgelesene Signal eine Überlagerung verschiedener Frequenzen darstellt. Zur Kodierung in y-Richtung wird dann jeweils ein weiterer sogenannter Phasenkodiergradient geschaltet, so dass sich pro Bildzeile die Phase des Signals ändert. In einfachen Spinecho- bzw. Gradientenecho Sequenzen werden pro Anregung eine Zeile der Bildmatrix gefüllt. Nach einer Wiederholzeit TR wird die nächste Zeile aufgenommen. Die Datenmatrix enthält dann die sogenannten Rohdaten (s. 3.1.6.2).

Der Unterschied zwischen EPI und der konventionellen Bildgebung liegt in der Phasen-Kodierung innerhalb einer ausgewählten Schicht. Wenn ein Gradient über die angeregte Schicht angelegt wird, kann die Spin-Frequenz als eine Funktion der Position aufgefasst werden. Die Pixelgröße bzw. räumliche Auflösung eines MR-Bildes hängt von dem Produkt (bzw. dem Integral) der Bildgradientenamplitude und der Dauer ihres Bestehens ab. Die Pixelgröße ist bestimmt durch:

$$\frac{1}{g * G * t} \quad (3.2)$$

wobei  $g$  die Larmor-Konstante ist (4258Hz/Gauss),  $G$  die Gradientenamplitude (für gewöhnlich Gauss/cm) und  $t$  die Dauer, in welcher der Gradient geschaltet ist (ON- Zeit).

### 3.1.5.2 K-Raum

Der K-Raum ist eine digitale Repräsentation der MRT-Rohdaten vor der Fourier-Transformation [Twi83; Twi85; Lju83; Bro82]. Im konventionellen MRT wird der K-Raum Zeile für Zeile bestimmt. Im einfachen Fall einer  $T_1$ -Messung wird ein 90-Grad-Puls angewandt, während die Schicht mittels des Gradienten  $G_z$  ausgewählt wird. Der 180-Grad-Puls wird initiiert und anschließend  $G_y$  geschaltet. Nach der Zeit  $TE$  wird das Echo empfangen und währenddessen der read-out-Gradient angelegt ( $G_x$ ). Das empfangene Signal wird digitalisiert und füllt nun eine Zeile in unserem K-Raum. Zum Füllen dieser Zeile müssen die einzelnen Pixel digitalisiert werden. Die dafür benötigte Zeit berechnet sich aus dem „Sampling Intervall“ ( $\Delta T_s$ ) und der Anzahl  $N_x$  der Bildpunkte in jeder Zeile (Auflösung des Bildes in x-Richtung):

$$T_s = N_x * \Delta T_s \quad (3.3)$$

Die Zeitspanne liegt dabei im Millisekundenbereich. Jede weitere Zeile wird unter Veränderung des Phase-encoding-Gradienten  $G_y$  aufgenommen und so sukzessive der K-Raum gefüllt. Zwischen der Aufnahme von zwei Zeilen vergeht dabei immer die Zeit  $TR$ .

Die Dauer der Messung wird also in allererster Linie durch die Zeit bestimmt, welche zum Füllen der Zeilen benötigt wird. Die dargestellte Füllung des Datenraumes ist der Grund, weshalb sich Bewegungsartefakte hauptsächlich in der Phase-encoding-Richtung niederschlagen. Mittels Fourier-Transformation können die so aquirierten Daten in ihre spektralen Äquivalente umgewandelt werden. Das Ergebnis ist eine 2D-Matrix von MRT-Daten, die ein MR-Bild darstellt.

Die Signalposition im K-Raum ist das Integral der Gradientenamplitude und der oben dargestellten ON-Zeit (Zeit in welcher der Gradient geschaltet ist):

$$k_i(t) = \gamma \int_{t_0}^{t_1} G_i(t) dt, \quad (3.4)$$

dabei gibt  $k_i$  die Position im K-Raum entlang der i-Achse an,  $G_i(t)$  ist die Gradientenamplitude entlang der i-Achse, als eine Funktion der Zeit,  $\gamma$  kennzeichnet die Larmor-Konstante und  $t$  ist die Gradienten-ON-Zeit. Wenn das Gradienten-Zeit-Produkt sich erhöht, dies geschieht, wenn das Signal in höhere K-Werte kodiert wird, steigt die Bildauflösung an. Um ein MR-Bild beliebiger Auflösung zu erstellen, müssen demnach die MR-Daten über einen korrespondierenden Bereich des K-Raumes ermittelt werden.

Weil ein einzelner Erregungsschritt benötigt wird, um eine separate Datenzeile zu bestimmen, hängt die insgesamt benötigte Bildgebungszeit zum einen von der Zeit zwischen den Erregungen (TR) ab, zum anderen von der Anzahl der Datenzeilen, die aufgenommen werden müssen. Letzteres ist also von der gewünschten Auflösung sowie vom Field of view abhängig.

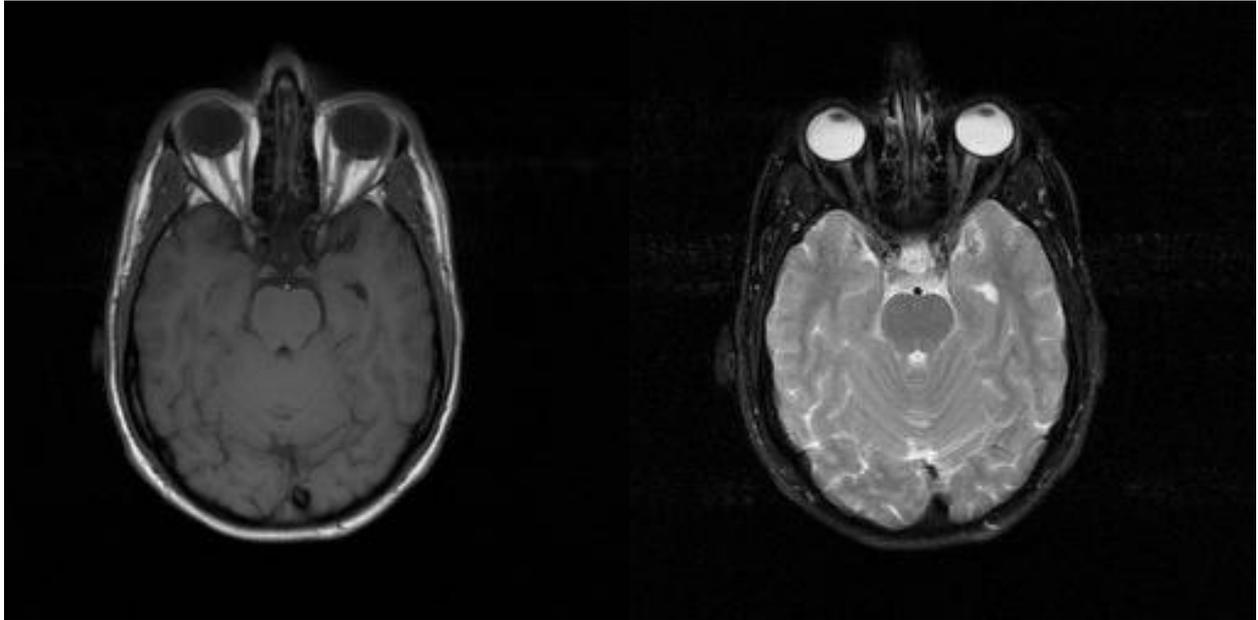
### 3.1.5.3 Relaxation

Sobald der RFP ausgeschaltet ist, werden die Protonen wieder entlang des ursprünglichen Magnetfeldes relaxieren. Dabei werden sie die hohen Energiezustände verlassen und sich nach dem ursprünglichen Magnetfeld  $B_0$  ausrichten.  $T_1$  ist die Zeitkonstante, die angibt, wie lange die neue Ausrichtung entlang  $B_0$  dauert und wird als longitudinale Relaxation bezeichnet.  $T_2$  ist eine Zeitkonstante, die charakterisiert, mit welcher Rate das Magnetfeld, welches durch den RFP in x-y-Richtung erzeugt wurde, die Phasenkohärenz verliert. Sie beschreibt damit das Absinken der transversalen Komponente auf ihren ursprünglichen Wert. Die beiden Vorgänge sind unabhängig voneinander und daher ist die  $T_1$ -Zeit auch unabhängig von der  $T_2$ -Zeit.

Dabei gilt immer  $T_2 \leq T_1$ .

Die Messung dieser Zeiten stellt die Grundlage der Bilderzeugung dar. Entsprechend der gewählten Messart werden die Bilder als  $T_1$ - bzw.  $T_2$ - gewichtet, bezeichnet.

Abb. 3.5 zeigt ein typisches  $T_1$ - bzw.  $T_2$ - gewichtetes Bild.



**Abbildung 3.5: Relaxation**

Die Bilder zeigen typische Aufnahmen der T<sub>1</sub>-Wichtung (links) sowie der T<sub>2</sub>-Wichtung (rechts).

Wie in Abb. 3.5 erkennbar, besitzen unterschiedliche Gewebe auch verschiedene T<sub>1</sub>- und T<sub>2</sub> Zeiten und stellen sich damit in den Bildern mit ungleicher Signalstärke dar. Tabelle 3.1 gibt einen Überblick über wichtige Gewebe und ihre Signalstärke.

	T <sub>1</sub> -gewichtet	T <sub>2</sub> -gewichtet
Signalreich	Fett	Liquor, Ödeme, Flüssigkeit
intermediär	Knochenmark, Muskulatur	Fett, Knochenmark
Signalarm	Liquor, Ödeme, Flüssigkeit	Muskulatur, Verkalkungen

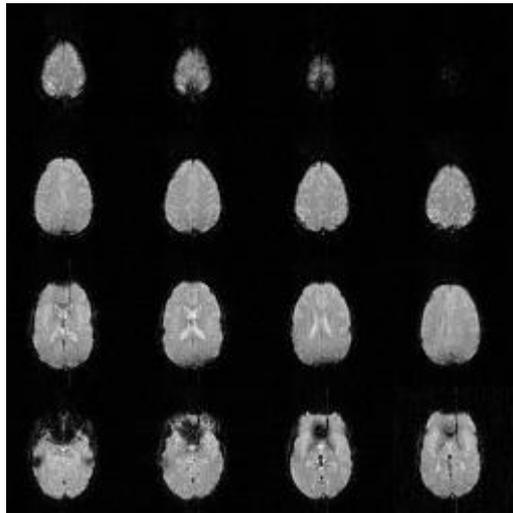
**Tabelle 3.1: Gewebedarstellung**

Signalverhalten der unterschiedlichen Gewebearten.

### 3.1.5.4 Echo-Planar Imaging (EPI)

Ein wesentlicher Gesichtspunkt des fMRI ist die hohe zeitliche Auflösung. Während die konventionell verwendeten Aufnahmetechniken die Daten für ein Bild aus einer Serie von diskreten Signalmustern zusammenfügen, erfolgt beim EPI die Bildakquisition nach einer einzigen Hochfrequenzanregung. Spezielle EPI-Techniken gestatten dabei Aufnahmen in der Größenordnung von 100 ms. Die starken Gradientensysteme ermöglichen zusätzlich Aufnahmen mit kurzen TE-Zeiten. Dies hat eine vorteilhafte Auswirkung auf die Bildqualität in der MRT.

Mit der hier verwendeten EPI-Sequenz wurden 16 Schichten in 1.88 Sekunden akquiriert. Abb. 3.6 zeigt eine entsprechende Aufnahme.



**Abbildung 3.6: EPI-Aufnahme**

In der Gesamtaufnahme für einen Zeitpunkt wurden die Einzelbilder abgespeichert. Jedes dieser Einzelbilder besteht aus einer Matrix von 64 x 64 Bildpunkten.

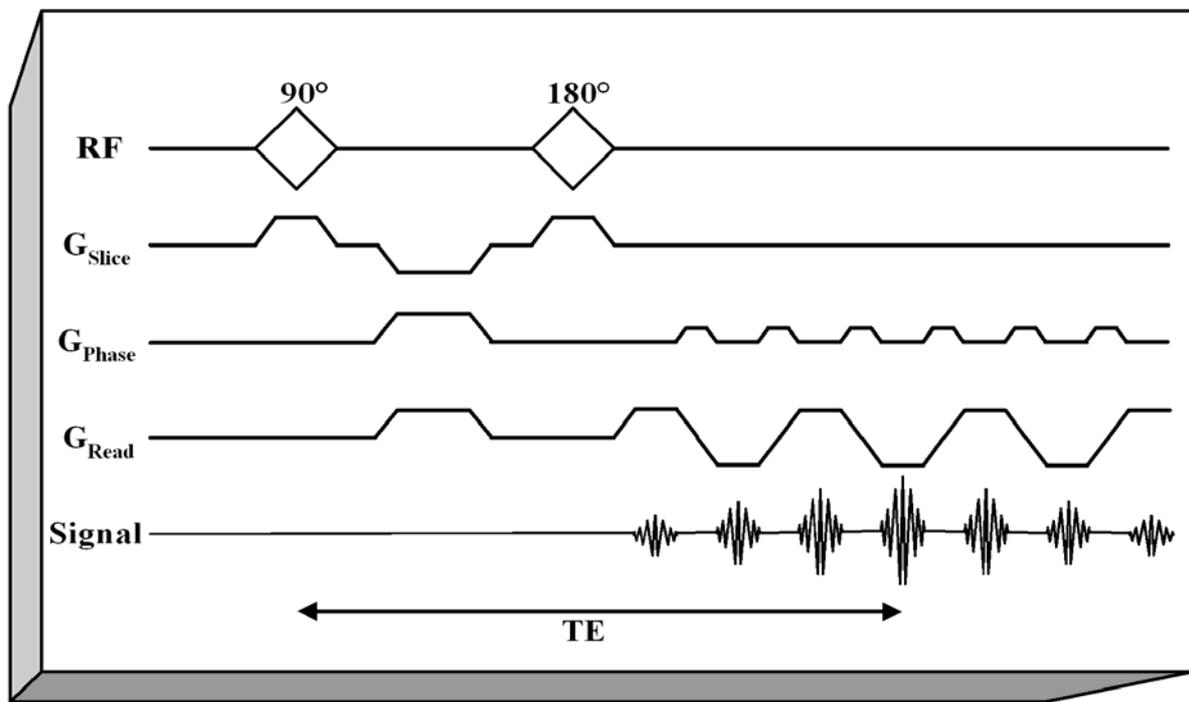
Der dabei erzielte Geschwindigkeitsvorteil liegt im Vergleich zu SpinEcho-Aufnahmen im Bereich von ca. drei Zehnerpotenzen. Bei EPI werden sehr große Gradienten benutzt. Ein Gradient von über 2.5 Gauss/cm ist typisch, aber es werden auch bis zu 5 Gauss/cm in den Tomographen erreicht. Mit fünffacher Gradientenamplitude sinkt die Kodierungsdauer um das Fünffache. Dies bedeutet im vorliegenden Fall eine Reduzierung auf 125 msec. Das menschliche Gehirn hat eine T2-Zeit von ca. 100ms bei typischer Feldstärke. Eine wesentlich längere Zeitdauer wird hier bereits problematisch. Das Wesentliche dabei ist, dass die Gradienten keine derart hohen Amplituden erreichen können und somit die Amplitudenanstiegszeit ein wichtiger Bestandteil der Auslesezeit wird. Darüber hinaus würde die Pause des MR-Signals während des Auslesens zu Artefakten in Form von Verwischungen und Unschärfen im Bild führen [Far90]. Aus diesen Gründen werden in den meisten EPI-Untersuchungen auch Voxelgrößen zwischen 1.5 und 4mm verwendet.

Obleich es eine Reihe von Variationen innerhalb dieser Aufnahmetechnik gibt, liegt allen doch eine spezielle Form der räumlichen Kodierung (spatial encoding) zugrunde.

Die EPI- Sequenz ermöglicht es, den beschriebenen K-Raum mittels einer einzelnen Anregung zu füllen. Abb. 3.7 zeigt eine solche Sequenz. Dabei wird das Frequency encoding und Phase encoding innerhalb einer Sequenz durchgeführt. Das Frequency encoding geht wie bisher vonstatten. Nachdem die erste Zeile eingelesen wurde, wird noch der Gradient  $G_y$  zugeschaltet. Dies bewirkt durch die Veränderung des Magnetfeldes innerhalb der Schicht, dass die nun

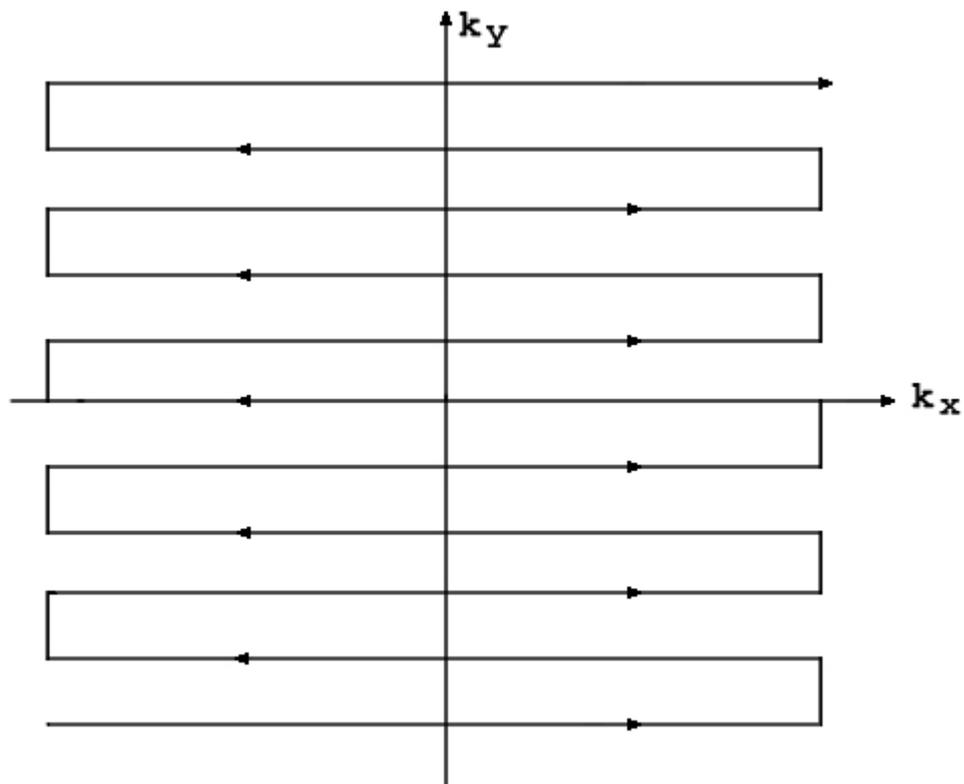
## Grundlagen

akquirierten Daten zu einem anderen Teil der Schicht gehören. Der Gradient  $G_y$  wird dabei so gesteuert, dass Daten der aufgenommenen Schicht zeilenweise erhalten werden. Der K-Raum wird dabei ebenfalls zeilenweise gefüllt, wie Abb. 3.8 zeigt.



**Abbildung 3.7: EPI-Sequenz**

Mittels dieser Sequenz kann der K-Raum durch nur eine Anregung gefüllt werden (Einzelheiten im Text).



**Abbildung 3.8: K-Raum Füllung**

Die Füllung des K-Raumes durch die oben angegebene Sequenz (Abb. 3.7) (Einzelheiten im Text).

### 3.1.5.5 Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)

Die physiologischen Effekte, die zu messen sind, bewegen sich bei 1.5 Tesla-Geräten in einer prozentualen Signaländerung von 1-4%. Aus diesen Gründen muss der Signalqualität besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Die SNR ist dabei eine Funktion von:

- transversaler Magnetisierung (Puls, Sequenz und Kontrast)
- Bildgebungszeit (bzw. der Zeit, die zum Akquirieren des Signals benötigt wird)
- Bandbreite
- Feldstärke
- RF-Spulen, Stärke und Sensitivität
- Voxel-Volumen.

Das Echo-Planar-Imaging hat den Vorteil, dass die gesamte Magnetisierung für das Signal zur Verfügung steht, da das Bild nach einer Anregung aufgenommen wird. Der sich daraus ergebende Geschwindigkeitsvorteil wird mit Nachteilen in der Bandbreite erreicht. Während die konventionelle MR-Bildgebung Empfängerbandbreiten von ca. 32 kHz verwendet, sind bei der EPI-Bildgebung Bandbreiten von 300 kHz typisch. Damit sinkt auch die SNR um über 2/3.

EPI – Vorteile:

- extrem schnelle Messungen aufgrund der schnellen Datenaufnahme,
- geringere Anfälligkeit gegenüber Bewegungsartefakten,
- ermöglicht Messung von Diffusion / Perfusion,

EPI – Nachteile:

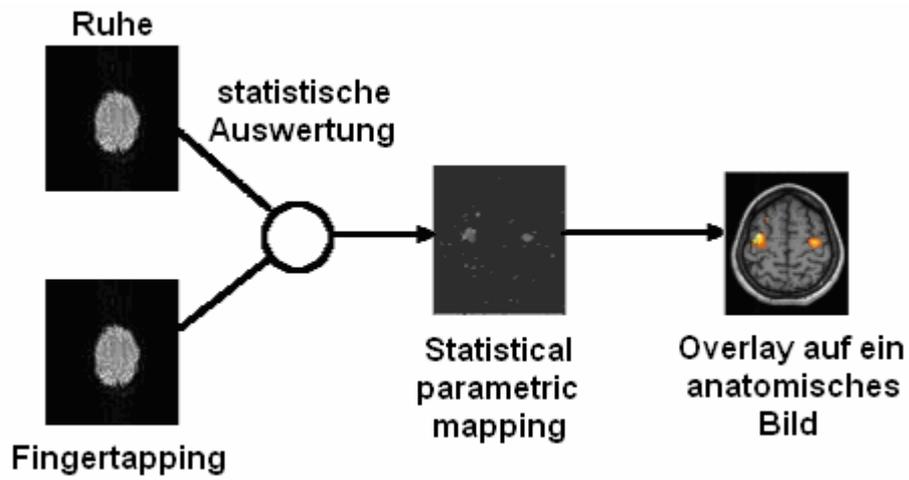
- Suszeptibilitätsgradienten führen zu Bildverzerrungen und Artefakten bis hin zur Signalauslöschung (Suszeptibilitätsartefakte),
- geringeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu Spin-Echo-Sequenzen,
- die Rohdatenmatrix ist in ihrer Größe beschränkt,
- hohe Anforderungen an die Hardware, besonders an das Gradientensystem,
- Erreichen physiologisch tragbarer Grenzen (hohe Lautstärke, Nerveninduktion durch Gradientenschaltungen).

### 3.2 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)

Seit der Einführung neuer Techniken in den 90'er Jahren konnten Untersuchungen der Funktionsweise des Gehirns in einer erheblich gesteigerten Qualität durchgeführt werden. Die heute benutzten Grundlagen wurden bereits im vergangenen Jahrhundert gelegt. 1861 konnte gezeigt werden, dass die cerebrale Durchblutung bei Aktivität lokal zunimmt (Broca).

Die Basis für die topographische Zuordnung funktioneller Hirnareale wurden dann durch Kety in Zusammenarbeit mit Sokoloff in den frühen 60er Jahren gelegt. Dabei untersuchten sie nicht nur die lokale Perfusion, sondern auch den Glucosemetabolismus in aktivierten Hirnarealen. Diese Arbeiten stellten die Grundlage für die Positronenemissionstomographie (PET) dar. Um bei diesem Verfahren die kortikale Aktivierung nachzuweisen, wird sowohl die Perfusionsänderung als auch die Glucoseaufnahme gemessen. Als Hounsfield im Jahre 1973 das Prinzip der Computertomographie vorstellte, wurde die Tomographie auf die PET übertragen. Durch Untersuchungen in den Folgejahren wurden immer zuverlässigere anatomische Zuordnungen aufgezeigt. Das erste fMRI des Gehirns wurde im Jahre 1991 von Belliveau aufgenommen [Bel91]. Es wurde eine chemische Substanz appliziert, welche den MRI-Kontrast erhöhte. In der anschließenden Untersuchung wurde gezeigt, dass die visuelle Stimulation das Blutvolumen im primären visuellen Kortex erhöht [Bel91, Ros91].

Heute wird der Begriff fMRI fast ausschließlich für Methoden benutzt, die mit sehr schnellen MRI-Scans arbeiten. In der Regel werden mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie Gehirnfunktionen untersucht. Diese werden zeitlich und räumlich visualisiert. Dies geschieht durch die Messung von Signaländerung zwischen den einzelnen Bildern, z.B. durch den BOLD-Effekt. Durch die Messung von Änderungen wird bereits der funktionelle Charakter dieser Methode unterstrichen. Somit ist sie besonders dann geeignet, wenn den gemessenen Signalschwankungen verschiedene Stimuli zuzuordnen sind. fMRI hat dabei ein gutes zeitliches und ein hervorragendes örtliches Auflösungsvermögen. Die Abb. 3.9 visualisiert noch einmal das grundsätzliche Vorgehen bei der funktionellen Bildgebung.



**Abbildung 3.9: funktionelle Bildgebung**

(schematisch), nach „Spm short course“ (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/course/>)

### 3.3 Physiologische Grundlagen

#### 3.3.1 BOLD Effekt

Das Grundprinzip der Gewinnung von Energie in unseren Zellen beruht auf der Oxidation. Vereinfacht dargestellt ist dies die Verbindung von Wasserstoff (H) mit Sauerstoff (O<sub>2</sub>). Bei dieser Reaktion werden große Mengen an Energie freigesetzt, die zu 40% für die Bildung von Adenosintriphosphat (ATP) eingesetzt wird und zu 60% als Wärme abgegeben wird. ATP wird für alle energieverbrauchenden Prozesse des Körpers direkt oder indirekt benötigt. Daraus ergibt sich der oben dargestellte Zusammenhang des erhöhten Verbrauchs an O<sub>2</sub>. Dieser wird dem Hämoglobin des Blutes entzogen. Oxyhämoglobin wird zu Deoxyhämoglobin reduziert. Bei starker neuronaler Aktivität sinkt damit der Oxyhämoglobingehalt und es steigt der Deoxyhämoglobingehalt [Mag99].

Diesem Prozess folgt nach einer Latenzzeit von ca. 2s eine starke Steigerung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und aufgrund der Flexibilität der Gefäßwände auch eine Steigerung des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV) [Fri00; Bux98; Vil97]. Diese verhält sich grob proportional zum gesteigerten Glucoseverbrauch der Zelle, übersteigt jedoch den O<sub>2</sub> Bedarf [Fox86, Fox88].

Astrocyten scheinen bei diesen Vorgängen eine bedeutende Rolle zu spielen, da sie bei der Rückgewinnung von Neurotransmittern maßgebend sind. Sie nehmen Glutamat aus dem extrazellulären Raum auf und wandeln es in Glutamin um. Da Astrozyten sowohl Synapsen als auch Kapillaren umhüllen, bedeutet die Ausschüttung von exzitatorisch wirkendem Glutamat einen Reiz für die Astrozyten zur Aufnahme von Glucose aus dem Blut. Möglicherweise ist dieser Reiz der für die vermehrte Durchblutung entscheidende, während dem erhöhten O<sub>2</sub>-Bedarf kaum eine den Blutfluss tangierende Rolle zukommt. Eine alternative Sichtweise ist, dass der Blutfluss lediglich den Bedarf der Neuronen an O<sub>2</sub> deckt. Der oben beschriebene Unterschied zwischen der O<sub>2</sub>-Aufnahme und der vermehrten Durchblutung könnte nach dieser Theorie mit dem Charakter der O<sub>2</sub>-Aufnahme zu erklären sein. Da die O<sub>2</sub>-Aufnahme nur durch passive Diffusion erfolgt, sinkt sie mit steigender Flussgeschwindigkeit des rCBF [Bux97; Hyd98].

Diesen beiden Hypothesen widerspricht allerdings die Tatsache, dass es weder bei Hypoxie noch bei Hypoglykämie zu einer Veränderung des Blutflusses kommt [Min00; Pow96]. Eventuell sind noch ein oder mehrere Stoffwechselprodukte der Neuronen beteiligt, die mittels Diffusion ins Blut abgegeben werden. Konkret konnte ein Zusammenhang mit Nitritoxid nachgewiesen

## Grundlagen

werden, da sich nach einer Blockierung dieser Rezeptoren die Schwankungen im Blutfluss verringerten [Cho97].

Auch ohne den kausalen Zusammenhang genau zu kennen, ist festzuhalten, dass während fokaler Hirnaktivität in der entsprechenden Region mehr Oxyhämoglobin vorhanden ist als in Ruhe. Diese Erkenntnis bildet die Grundlage des „blood-oxygenation-level-dependent-contrast“ (BOLD) [Oga90] (Abb. 3.10, Tab. 3.2).

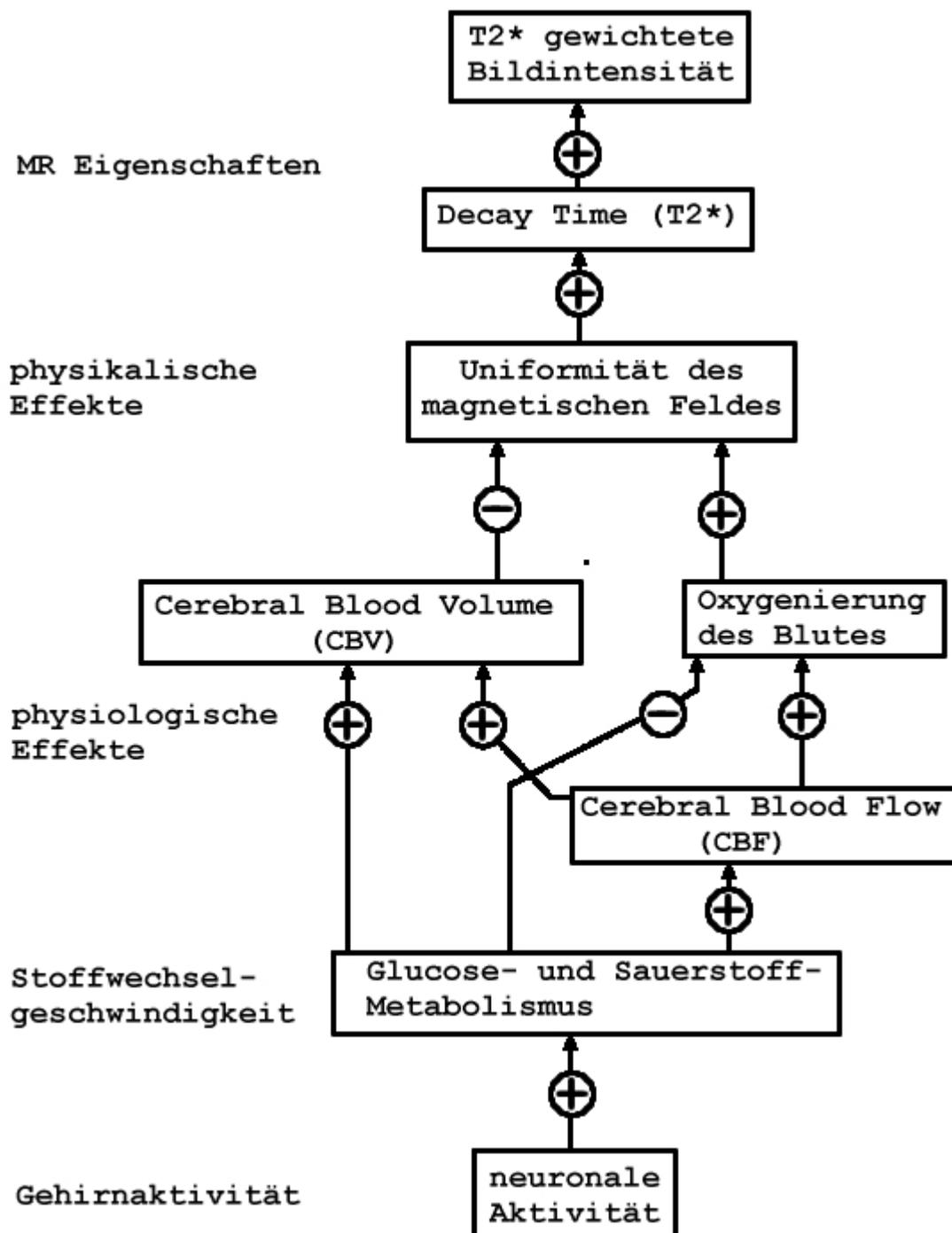


Abbildung 3.10: BOLD Schema

Schematische Darstellung der bekannten Bestandteile des gemessenen BOLD-Effektes (Einzelheiten im Text).

Parameteränderungen aufgrund kortikaler Aktivität	
Blutfluß	↑↑↑
O <sub>2</sub> Verbrauch	↑
O <sub>2</sub> Blutsättigung	↑↑
Deoxy-Hemoglobin Gehalt	↓↓
Verzerrung in B <sub>0</sub>	↓↓
Effektive Halbwertszeit (1/T <sub>2</sub> <sup>*</sup> )	↓↓
T <sub>2</sub> <sup>*</sup> gewichtetes Signal	↑↑

**Tabelle 3.2: kortikale Aktivitätsparameter**

### 3.3.2 Physiologische Grundlagen der Wirkungen von Ethanol

Alkohol ist die wohl weit verbreitetste Droge der westlichen Welt. Aufgrund der schädigenden Auswirkungen des akuten als auch chronischen Missbrauchs und deren beträchtlicher Bedeutung war und ist Alkohol Gegenstand der Forschung. Neben wichtigen peripheren Alkoholwirkungen konnte bereits gezeigt werden, dass Ethanol einen Einfluss auf die neuronale Aktivität hat. Es konnte eine Verminderung der Amplituden im somatosensorischen und im visuellen Kortex mittels EEG-Untersuchungen ermittelt werden [Lew70].

Bei der hier verwendeten peroralen Ethanolzufuhr muss mit einer Erhöhung des Blutglucosespiegels gerechnet werden. Dies ist hauptsächlich auf den Effekt des Adrenalins auf die Glykogenolyse der Leber zurückzuführen. Des Weiteren steigen der Blutdruck und die Cortisolkonzentration im Blut an [Ire84]. Ethanol besitzt einen Energiegehalt von 34,1kJ/g, was dem des Fettes entspricht und ca. das Doppelte von Kohlenhydraten und Proteinen darstellt. Der zelluläre Metabolismus wird durch Ethanol und seine Metabolite beeinflusst. Aufgrund exzessiver Alkoholaufnahme kann es zu Veränderungen der intestinalen Mukosa kommen. Es folgt eine veränderte Aufnahme verschiedener Nährstoffe wie Mineralien, Aminosäuren und Glukose. Dies bedingt daraufhin eine Verminderung der Reserven an Aminosäuren und Glykogen. Ethanol verantwortet auch die erhöhte Ausschüttung von Cortisol und Katecholaminen. Im Bezug auf Lipoproteine hat Ethanol in geringen Mengen einen HDL-erhöhenden Effekt. Bei übermäßigem Konsum steigen jedoch auch andere Lipoproteine stark an. Alkohol hat sowohl bei einmaligem als auch bei regelmäßigem Genuss einen blutdrucksteigernden Effekt, der dosisabhängig ist. Der akute Effekt des Alkoholkonsums auf

den Blutdruck wird durch die Ausgangsblutdrucklage bestimmt. Bei gesunden normotonen Probanden ändert sich der arterielle Druck nach einmaliger Alkoholaufnahme in Mengen unter 50 g nur unwesentlich. Bei arterieller Hypertonie ist dagegen nach akuter Alkoholaufnahme eine deutliche Blutdruckveränderung nachweisbar.

Der Blutdruckanstieg kann nach 50 g Alkohol bis zu 10 syst./5 diast. mm Hg erreichen und 60-70 Minuten anhalten. Die Blutdrucksteigerung ist mit einer Zunahme von Herzfrequenz und Herzzeitvolumen verbunden. Der periphere Widerstand verhält sich unterschiedlich und kann teilweise sogar absinken. Pathogenetisch sind für die durch Alkohol ausgelöste Blutdrucksteigerung wahrscheinlich mehrere Mechanismen verantwortlich, unter denen vor allem eine Steigerung der zentralen Sympathikusaktivität und eine gleichzeitige Abschwächung des gegenregulatorischen Barorezeptorenreflexes eine Rolle spielen. Dazu treten weitere Faktoren wie eine erhöhte Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin sowie auch von Renin und Vasopressin hinzu. In jüngster Zeit wird auf eine direkte Wirkung von Alkohol auf die glatte Gefäßmuskulatur hingewiesen, die möglicherweise über einen gesteigerten Einstrom von Kalzium-Ionen in die Zellen vermittelt wird [Liu04].

Untersuchungen mittels „Power spectral Analysis“ zeigten eine breite Erhöhung der alpha-Aktivität, gefolgt von einer progredienten Erhöhung in der theta-Aktivität. Dies korreliert mit dem BOLD-Effekt [Luk86, Luk88, Luk89]. Die wahrscheinlichsten Mediatoren der Gefäßdilatation sind O<sub>2</sub>, Glucose und Stickstoffoxid (NO). Die O<sub>2</sub>- und vor allem die Glucosekonzentrationen scheinen zwar Einfluss zu haben, jedoch deutet vieles darauf hin, dass der gefäßdilatorische Mediator das Stickstoffoxid ist, wodurch auch immer seine Freisetzung ausgelöst wird. Diese These wird vor allem dadurch gestützt, dass es weder bei einer mäßiggradigen Hypoglykämie [Pow96] noch bei Hypoxämie [Min01] zu einer Veränderung des Blutflusses kommt. Bei sehr starken Hypoglykämien dagegen konnte eine Erhöhung der cerebralen Ruhedurchblutung nachgewiesen werden [Ker93; Tal92]. O<sub>2</sub> und auch Glucose können jedoch in einem Zusammenhang mit dem NO stehen und damit ihren Einfluss erklären. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine akute Hypoglykämie den gemessenen BOLD-Effekt beeinflussen kann. Demnach vermindert sich der BOLD-Effekt bei simplen kognitiven Aufgaben und erhöht sich mit zunehmender Komplexität [Ros01].

Darüber hinaus scheint dieser Effekt noch lokal-kortikalen Unterschieden unterworfen zu sein. Für den visuellen Kortex konnte er bereits nachgewiesen werden [Hep99]. Er stellte sich bei einer Verminderung der Blutglucosekonzentration um 2,5mmol/l ein. Erhöhungen der Blutglucosekonzentration steigern den Tonus der glatten Muskulatur der cerebralen Arteriolen. Diesem Effekt wirkt allerdings die Freisetzung von Endothel-abhängigen

Vasodilationsmediatoren entgegen [War02]. Diese Effekte konnten jedoch nur bei unphysiologisch hohen Blutglucosekonzentrationen gemessen werden. Für die geringen Erhöhungen der Blutglucosekonzentration kann deshalb angenommen werden, dass die geringen Schwankungen bei gesunden Probanden zu keiner signifikanten Beeinflussung des BOLD-Effektes führen. Es konnte bisher auch ausgeschlossen werden, dass vasoaktive Metabolite, welche durch die Gehirnaktivität freigesetzt werden, zum Liquor diffundieren, um die pialen Gefäße zu dilatieren [Nga01].

Das vasodilatierende NO wird, nur im Sinne des basalen Gefäßtonus, hauptsächlich aus Endothelzellen ausgeschüttet. Allerdings konnte auch nachgewiesen werden, dass bei Bedarf auch Gliazellen und in noch stärkerem Maße Astrozyten in der Lage sind, vor allem mediatorvermittelt große Mengen NO freizusetzen [Far94]. Dies geschieht als Reaktion auf bestimmte biochemische Reize. Zu den direkten Reizen zählt man ADP (Adenosin-Di-Phosphat), Acetylcholin, Histamine und NMDA (N-methyl-D-aspartat). Im Tierversuch konnte bestätigt werden, dass die Anwendung eines NO-Synthetase-Inhibitors (NG-monomethyl-L-arginin; L-NMMA) die Dilatation von cerebralen Arteriolen, als Antwort auf die Anwendung von ADP [May92] und Acetylcholin [May91; Far91], vermindert. Des Weiteren wurde bei Hasen [Far93] und Ratten [Gat89] gezeigt, dass die Aktivierung des NMDA-Rezeptors ebenfalls die Ausschüttung von NO induziert. Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass die Aktivierung von der neuronalen Beanspruchung abhängig ist und dass das ausgeschüttete NO hauptsächlich aus den aktivierten Neuronen stammt. Die Bedeutung der hier verantwortlichen neuronalen NO-Synthetase konnte auch in einem Experiment mit Ratten spezifisch für den somatosensorischen Kortex nachgewiesen werden [Cho96]. Auch Histamin scheint eine NO freisetzungsvermittelnde Rolle zu spielen [Usu92; Fuj92].

### 3.3.3 Neurovaskuläre Wirkung von Ethanol

Der Einfluss, den Ethanol auf die Durchblutung hat, ist von mehreren Faktoren abhängig. Eine Reihe von Studien beschäftigt sich bereits mit den kurzfristigen Effekten von Ethanol auf die Änderungen der Baseline-Durchblutung bzw. der Änderung des Gefäßdurchmessers an kleinen und großen peripheren Gefäßen [Kny92; Alt79, Alt90; Yon92}. Erhöhte Konzentrationen von Ethanol (0.001% bis 10%) zeigten eine dosisabhängige Konstriktion von Arteriolen im Musculus cremaster der Ratte [Alt90] und im check pouch des Hamsters [Yon92] in vivo sowie eine Konstriktion der Aorta [Kny92] in vitro. Im Kontrast dazu wurde eine Gefäßdilatation in den Mesenterialgefäßen der Ratte nachgewiesen [Alt79]. Andererseits wurde eine Vasokonstriktion in den großen Hirngefäßen (Arteria basilaris und Arteria cerebi media) bei Hunden, Schweinen,

Schafen und Pavianen nachgewiesen [Zha93]. Untersuchungen der Arteriolen der Pia mater zeigten eine Gefäßkontraktion [Alt83] bzw. gar keinen Effekt [May95]. Es wird vermutet, dass diese Diskrepanzen von der Größe der Gefäße abhängig ist. Bedeutsamer sind dagegen Hinweise auf eine Vasodilatation im Gehirn des Menschen mittels fMRI [Lev98; Sei00]. Für diese Untersuchung kann jedoch von einer Erhöhung der Ruhedurchblutung im motorischen Kortex ausgegangen werden, da sich dieser Effekt sowohl im visuellen [Lev98] als auch im akustischen Kortex [Sei00] zeigte. Die Frage nach einer veränderten Ruhedurchblutung ist für diese Untersuchung aber weit weniger wichtig als die nach einer mediatorvermittelten Beeinflussung des BOLD-Effektes. Eine veränderte Ruhedurchblutung zeigt sich bei den Messungen durch Abweichungen in der mittleren Signalintensität. Diese wird jedoch nicht betrachtet. Es muss ausgeschlossen sein, dass die Neuronen das Nährstoffüberangebot nur stärker ausnutzen, und die gemessene Signaländerung lediglich darauf zurückzuführen ist, dass die Gefäße durch die Alkoholeinwirkung unsensibler auf endogene Dilatationsmediatoren reagieren. Die Beantwortung dieser Frage wird dadurch kompliziert, dass, wie bereits beschrieben, der genaue Zusammenhang, der zum BOLD-Effekt führt, nicht restlos bekannt ist. Wahrscheinlich ist jedoch, dass die Vasodilatation letztendlich durch Stickoxide bewirkt wird, und dass diese wiederum durch Mediatoren freigesetzt werden. Für die Regulation des cerebralen Gefäßtonus scheint das Endothel kleiner cerebraler Gefäße eine bedeutende Rolle zu spielen. Diese Regulation erfolgt durch die Synthese und Freisetzung von „endothelium-derived relaxing factor“ (EDRF) [Far92; Fur80; Lus93; Mar90].

EDRF konnte als Stickstoffoxid oder nah verwandter Stoff, welcher aus L-Arginin synthetisiert wird, identifiziert werden [Mon88, Mon91; Mye90]. Es gibt viele vasoaktive Substanzen, die zu einer Stimulierung der cerebralen endothelialen Zellen mit einer vermehrten Freisetzung von NO führen. Dies bedingt eine Relaxation der vaskulären Muskulatur durch eine Aktivierung der Guanylatcyclyase [Fur89, Fur84}.

In Tierversuchsstudien wurde der Nachweis erbracht, dass große Mengen Ethanol die endothelabhängige Freisetzung von Stickstoffoxid in Mesenterialarterien [Cri89; Bri94], Aorta [Hat89, Hat93] und in cerebralen Gefäßen [May95] bei Stimulation durch ATP und Acetylcholin verändert. Obwohl nicht endgültig geklärt, gibt es 3 wesentliche Theorien für die Entstehung dieses Effekts, die im Folgenden dargestellt werden:

a) Die Wirkung kommt durch einen direkten Effekt auf endotheliale Rezeptoren und/oder durch Effekte auf die Membranfluidität zustande. Studien haben gezeigt, dass Membranen durch den Einfluss von Ethanol fluider werden. Dies wiederum verhindert Rezeptorenkopplungen und Rezeptor-Mediator vermittelte Membranprozesse, wie z.B. die Synthese und Freisetzung von

NO [Woo88; Chi77]. Unterstützt wird dieses Konzept durch die Feststellung, dass Ethanol zu einer Verminderung der Acetylcholin-induzierten Relaxation und zur Verminderung der Erhöhung von cGMP führt. Diese Effekte sind dagegen durch Natrium Nitroprusside oder Calcium Ionophore A23187 (ein nicht rezeptorvermittelter endothelabhängiger Agonist) nicht beobachtbar [Hat89; Hat93]. Demnach lässt sich vermuten, dass Ethanol keinen Effekt auf NO hat, jedoch die Rezeptoren moduliert. Es verhindert die agonisteninduzierte Synthese und Freisetzung von NO.

b) Ethanol steigert die Produktion von kontrahierenden Substanzen. Durch Studien konnte gezeigt werden, dass Ethanol die Synthese und Freisetzung von Endothelin-1 fördert [Osh93; Kaw91]. Somit ist es möglich, dass Ethanol zu einer Veränderung der Endothel-abhängigen Reaktion der Blutgefäße führt. Da jedoch die Reaktivität der Blutgefäße durch Endothel-unabhängige Agonisten von Ethanol unbeeinflusst bleibt, ist es noch offen, wie die Synthese und Freisetzung des Endothelins durch Ethanol die spezifische Reaktivität der Gefäße in Bezug auf Endothel-abhängige Agonisten verändert.

c) Ethanol vermindert die Ansprechbarkeit von cerebralen Arteriolen durch die Produktion von Sauerstoffradikalen. In einigen Studien wurde vorgeschlagen, dass Ethanol die Erzeugung und Freisetzung eines vom Sauerstoff abgeleiteten freien Radikals induziert [Dav90; Vas98; Stro98; Hon01}. Ältere Studien konnten bereits zeigen, dass solche Radikale zu einer Verminderung der Endothel-abhängigen Antwort in Blutgefäßen führen [Rub88]. Somit ist es möglich, dass eine ethanol-stimulierte Freisetzung von Sauerstoffradikalen die cerebrale Vasodilatation durch einen direkten Effekt auf das NO hemmt.

Es konnte auch dargestellt werden, dass ein vasodilatationsmodulierender Effekt erst ab einer Ethanolkonzentration von mehr als 80mmol/l (3,7g/l) auftritt. Unterhalb dieser Schwelle ist die endotheliale Reaktion auf Mediatoren, welche zu einer NO Ausschüttung und damit zu einer Vasodilatation führen, unverändert [May95]. Die direkte dilatierende Wirkung von Stickoxiden auf cerebrale Gefäße wird dagegen durch Ethanol in keiner Konzentration modifiziert [May95]. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage, um die gemessenen Effekte auch einer veränderten neuronalen Aktivität zuschreiben zu können.

### 3.3.4 Schlussfolgerungen

- Ethanol beeinflusst die Ruhedurchblutung.
- Ethanol beeinflusst in keiner Konzentration direkt die NO-Wirkung.
- Ethanol scheint in der hier verwendeten Konzentration keinen Einfluss auf die Mediatorenausschüttung von NO zu haben.