

Vorstellungsbericht

JENS FRAHM

(Vortrag in der Plenarsitzung am 21.10.2005)

Vom Kernmoment zum Gedankenblitz – Magnetresonanz – Tomografie des Gehirns



Jens Frahm, Professor der Physikalischen Chemie an der Georg-August-Universität Göttingen, o. Mitglied der Göttinger Akademie seit 2005

Nachdem ich mich als knapp 18-jähriger Abiturient im niedersächsischen Oldenburg doch gegen die Musik und Germanistik und für die Naturwissenschaften entschieden hatte, begann ich im Herbst 1969 ein Studium der Physik in Göttingen. Spannend wurde dieses Studium damals allerdings erst in der Endphase, während der Diplom- und der Doktorarbeit, die mich unter Anleitung von Professor Hans Strehlow am neugegründeten Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in die nuklearmagnetische Resonanz (NMR) einführten – und zwar in ihrer Anwendung auf dynamische Probleme in Lösungsmittelgemischen. Wenn auch in völlig anderen Umständen, hat mich die NMR seit der Promotion 1977 bis heute nicht losgelassen. Sie ist dabei so einfach, dass sie sich in einem einzigen Satz beschreiben lässt: die NMR beobachtet Hochfrequenzsignale (UkW-Signale), die Atomkerne mit einem magnetischen Dipolmoment (Kernspin) aussenden, wenn sie in einem starken Magnetfeld (z.B. 3 Tesla entsprechend der 60.000-fachen Erdmagnetfeldstärke) mit einem kurzen Radiowellenimpuls (typisch 1/1000 Sekunde) im UKW-Bereich (123 MHz) angeregt werden. Das eigentliche Messinstrument besteht

also aus einem ausreichend großen Magneten zur Aufnahme des Untersuchungsobjektes sowie einem UKW-Sender mit einer geeigneten Antenne, die den anregenden Impuls aussendet und die zurückgesandten Signale aus dem Untersuchungsobjekt aufnimmt.

Atomkerne mit einem resultierenden Kernspin gibt es viele. Besonders vorteilhaft ist jedoch der Kern des einfachsten Atoms: das Proton des Wasserstoffatoms. Dies liegt einerseits an der höchsten NMR-Empfindlichkeit, andererseits an der größten biologischen Häufigkeit des Wasserstoffatoms. In der Tat war ich bereits als junger Wissenschaftlicher besonders fasziniert von den Möglichkeiten der NMR in der Biologie – stimuliert auch durch das Institutsumfeld, in dem zunehmend biologische Fragen mit neuen physikalischen Methoden gestellt und beantwortet wurden. Für die NMR hatte Paul Lauterbur 1973 eine bildgebende Variante beschrieben, die allerdings lange als wenig realistisch angesehen wurde. Erst zu Beginn der 80er Jahre deuteten erste Pilotsysteme einen möglichen Nutzen an. Die Bildqualität der Magnetresonanz-Tomografie (MRT, auch Kernspin-Tomografie) machte zwar langsam Fortschritte – ein gravierender Nachteil blieb aber die scheinbar unvermeidbar lange Messzeit von mehreren Minuten.

Zu dieser Zeit gelang es uns, eine BMFT-Förderung für das erste MRT-Forschungsprojekt in Deutschland zu erhalten. Wir hatten das große Glück, sehr rasch mehrere entscheidende Verbesserungen zu entwickeln, von denen sich die bekannteste Erfindung – das FLASH-Verfahren – auf die 100-fache Beschleunigung der Bildmessung bezieht. Die Abb. 1 stellt die gemessene Matrix der Rohdaten dem daraus durch zweidimensionale Fourier-Transformation rekonstruierten Bild gegenüber. Der Informationsgehalt beider Bilder ist identisch, sie sind wechselseitig ineinander umformbar. Die Messung der Rohdaten geschieht zeilenweise. Jede Zeile entspricht dem zeitlichen Antwortsignal eines einzelnen NMR-Experimentes mit unterschiedlicher Ortskodierung. Da jeweils die gesamte verfügbare Signalstärke eingesetzt wurde, musste man warten, bis sich das Anfangssignal zumindest teilweise wieder aufgebaut hatte, mindestens etwa 1 Sekunde: 256 Einzelmessungen führen dann zu einer Messzeit von über 4 Minuten.

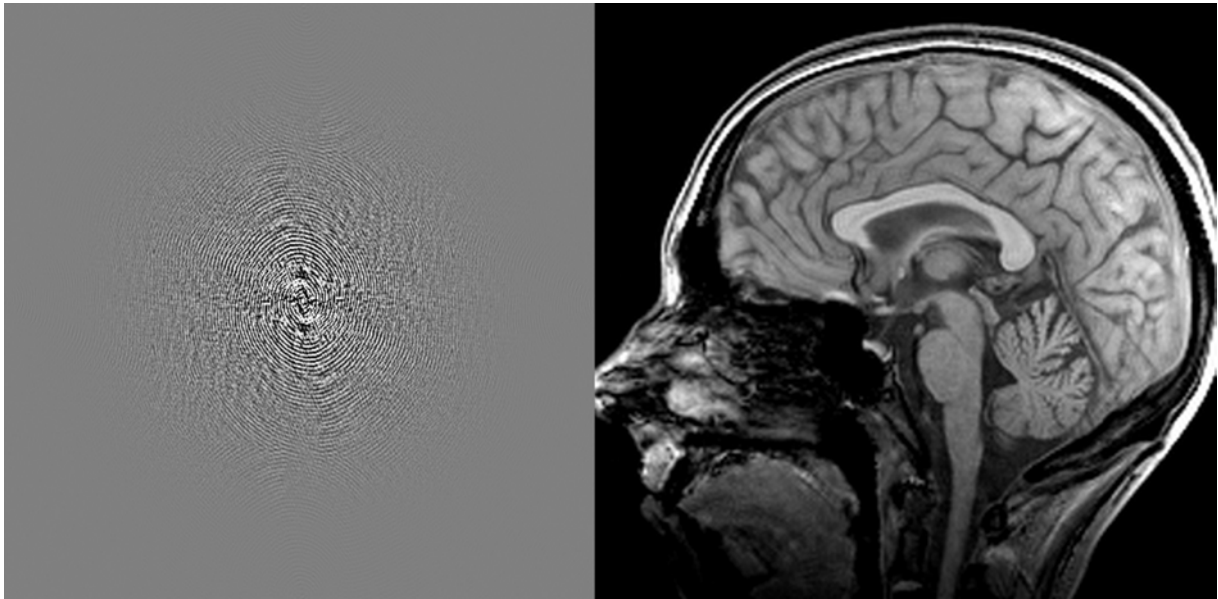


Abb. 1: Magnetresonanz-Tomografie: Rohdaten und rekonstruiertes Bild

Das FLASH-Verfahren regt dagegen nur einen kleinen Teil des Signals mit einem viel schwächeren UKW-Impuls an, so dass ein größerer Anteil des Signals zur unmittelbaren Fortsetzung mit der nächsten Einzelmessung erhalten bleibt. Gleichzeitig wird statt des als zunächst vorteilhaft erkannten Spin-Echo-NMR-Signals ein sogenanntes Gradienten-Echo zur Messung benutzt, das dieses Vorgehen überhaupt erst möglich macht. Damit lässt sich die Zeit für eine Einzelzeilenmessung auf etwa 5-10 Millisekunden reduzieren, die Messzeit eines Bildes entsprechend auf 1-2 Sekunden. Das Konzept des FLASH-Verfahrens löste ab 1985 eine nachhaltige Revolution in der Entwicklung der MRT aus: heute benutzen 40% aller MRT-Messungen die Lehren des zugrunde liegenden Patentes – von schnellen Einzelbildern mit Atemanhalten über dynamische Kontrastmittel-Aufnahmen zur Darstellung der Gewebepfusion sowie EKG-synchronisierte Filme des schlagenden Herzens zu hochaufgelösten dreidimensionalen Bildern des Gehirns und seiner Gefäße.

Der wissenschaftliche Schwerpunkt unserer Forschergruppe hat sich im Laufe der Jahre stetig von der reinen Methodenentwicklung zur Optimierung der Verfahren für die Neurobiologie verlagert – und zwar sowohl am Menschen als auch am Versuchstier. In der Tat machen tierexperimentelle Untersuchungen heute fast 2/3 unserer Forschungsarbeit aus. Sie verfolgen in der Regel das Ziel, genetische Erkenntnisse mit den Funktionen des normalen bzw. des erkrankten Nervensystems zu verbinden und neue Therapien zu evaluieren.

Statt einen nur unzureichenden Überblick zu geben, möchte ich im Folgenden in Ergänzung vorangegangener Vorträge und Diskussionen noch einmal zum Thema funktionelle Neurobildgebung Stellung nehmen. Zentrale Bedeutung hat dabei die Tatsache, dass der MRT-Ansatz nicht absolute Hirnaktivität aufzeichnet, sondern relative Unterschiede, die sich beim

Übergang von einem Hirnfunktionszustand zu einem anderen einstellen: insbesondere verzeichnen geeignete MRT-Aufnahmen einen *Signalanstieg* bei *erhöhter* Hirnaktivität. Ursache ist ein stark erhöhter Blutfluss, der zu einer überproportionalen Zunahme des mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins in den roten Blutkörperchen führt. Dieser Effekt wird begleitet durch eine entsprechende Abnahme des unbeladenen – und daher paramagnetischen – Desoxyhämoglobins im Blut, das das NMR-Signal der benachbarten Wasserprotonen stört und daher bei Verringerung zu einem MRT-Signalanstieg führt.

Das typische Experiment zur Darstellung von Hirnfunktionen sieht eine mehrfache Variation der Hirnfunktionszustände (z.B. Licht, Dunkelheit, Licht usw.) bei gleichzeitiger Aufnahme von schnellen MRT-Bildern vor, die mit einer Zeitauflösung im Sekundenbereich den größten Teil des Gehirns abdecken. Die Analyse der Bildserien erfolgt punktweise und berechnet in der Regel eine Korrelation von Stimulationsprotokoll und MRT-Signalverlauf. Der entsprechende Koeffizient wird einer statistischen Bewertung unterworfen, farbkodiert und dem Originalbild überlagert. Mit diesem Ansatz lassen sich klassische Tier-Experimente völlig nicht-invasiv am menschlichen Gehirn verifizieren, etwa zur Organisation des Gesichtsfeldes auf dem Kortex der primären Sehrinde. Am Beispiel der Exzentrizität zeigt Abb. 2, wie foveale bis periphere Anteile des Gesichtsfeldes auf der primären Sehrinde von posterior nach anterior geordnet repräsentiert werden.

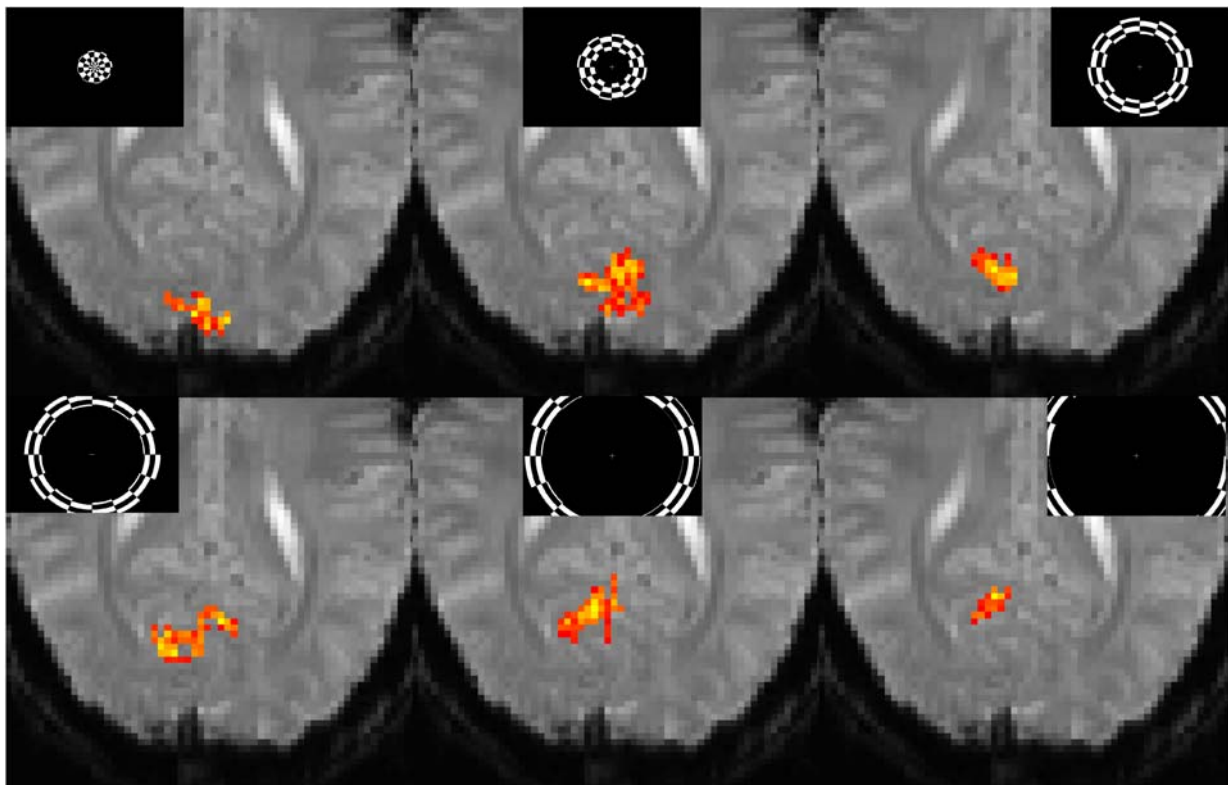


Abb. 2: Funktionelle Magnetresonanztomografie des Gehirns: foveale bis periphere Stimulationen des Gesichtsfeldes (kleine Bilder) und resultierende Aktivierungskarten der geordneten kortikalen Repräsentationen auf der primären Sehrinde

Aktuelle Fragen der funktionellen Neurobiologie betreffen weitergehende Aspekte der kognitiven Informationsverarbeitung. Dazu zählen neben spezifischen Aspekten der visuellen Wahrnehmung (z.B. Farbsehen, Bewegungssehen, Tiefenwahrnehmung bzw. Stereoskopie, Neuheit) und höheren kognitiven Leistungen (z.B. Sprache, Lernen, Gedächtnis) vor allem modulatorische Einflüsse durch Prozesse wie Aufmerksamkeit. Allerdings wird bereits bei scheinbar einfachen Aufgabenstellungen sehr deutlich, dass die experimentelle Fragestellung und entsprechende Datenanalyse sehr sorgfältig überlegt werden müssen. Ein eindrucksvolles Beispiel betrifft die Somatotopie des primären motorischen Kortex. Die Abb. 3 zeigt in einer Seitenansicht des Gehirns vor der Zentralfurche diejenige Hirnrinde, in der von oben bis unten – im rechten Bildteil schematisch angedeutet – die Bewegungen unterschiedlicher Körperregionen angeordnet sind. Uns interessiert dabei insbesondere die Frage, ob innerhalb des Handareals auch die

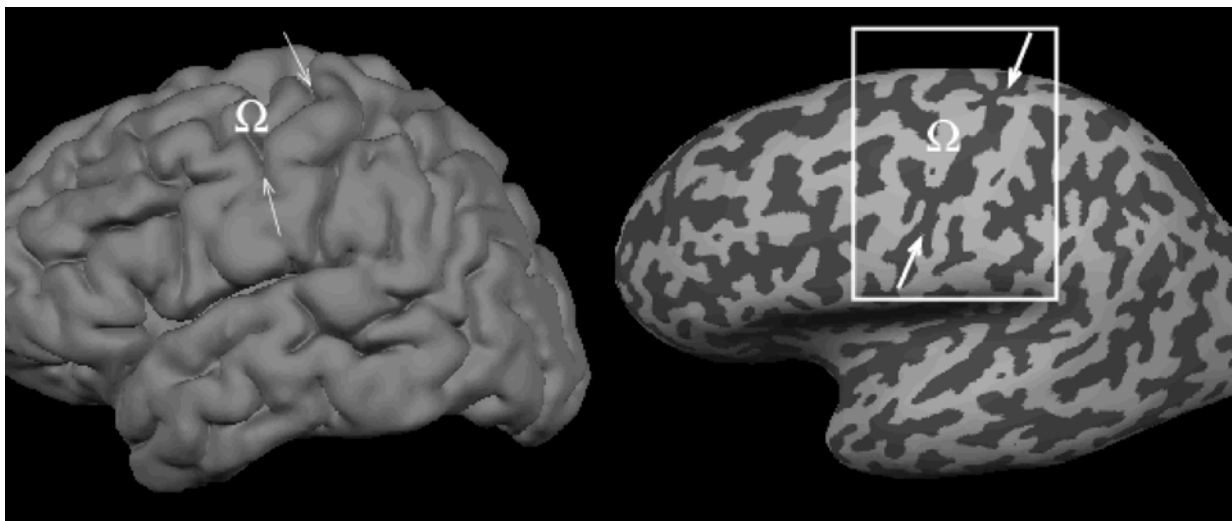


Abb. 3: Segmentierung und Entfaltung des Kortex aus dreidimensionalen MRT-Bildern. Das Omega charakterisiert die Form des Handareals im primären motorischen Kortex

Repräsentationen der einzelnen Finger geordnet sind: diese seit langem bekannte Erkenntnis der Neurophysiologen wurde aufgrund von Ergebnissen der funktionellen MRT zunächst fälschlich verneint. Wir sind der Frage auf zweifache Weise nachgegangen: einerseits mit einem direkten Paradigma, das Fingerbewegungen mit Ruhe vergleicht und dabei die Frage stellt, wo insgesamt Fingerbewegungen kortikal repräsentiert sind, und andererseits mit einem differentiellen Paradigma, das eine bestimmte Fingerbewegung mit einer anderen vergleicht. In letzterem Fall fragt die Aufgabenstellung nach der funktionellen Dominanz einzelner Finger. Die Ergebnisse der Abb. 4 belegen die Realisierung beider Kodierungsprinzipien im Handareal des primären motorischen Kortex – ein im Sinne der Evolution sehr plausibles Ergebnis: sowohl Überlappung für die Ausführung koordinierter Greifbewegungen, als auch funktionelle Schwerpunkte einzelner Finger, z.B. für das Spielen eines Instrumentes.

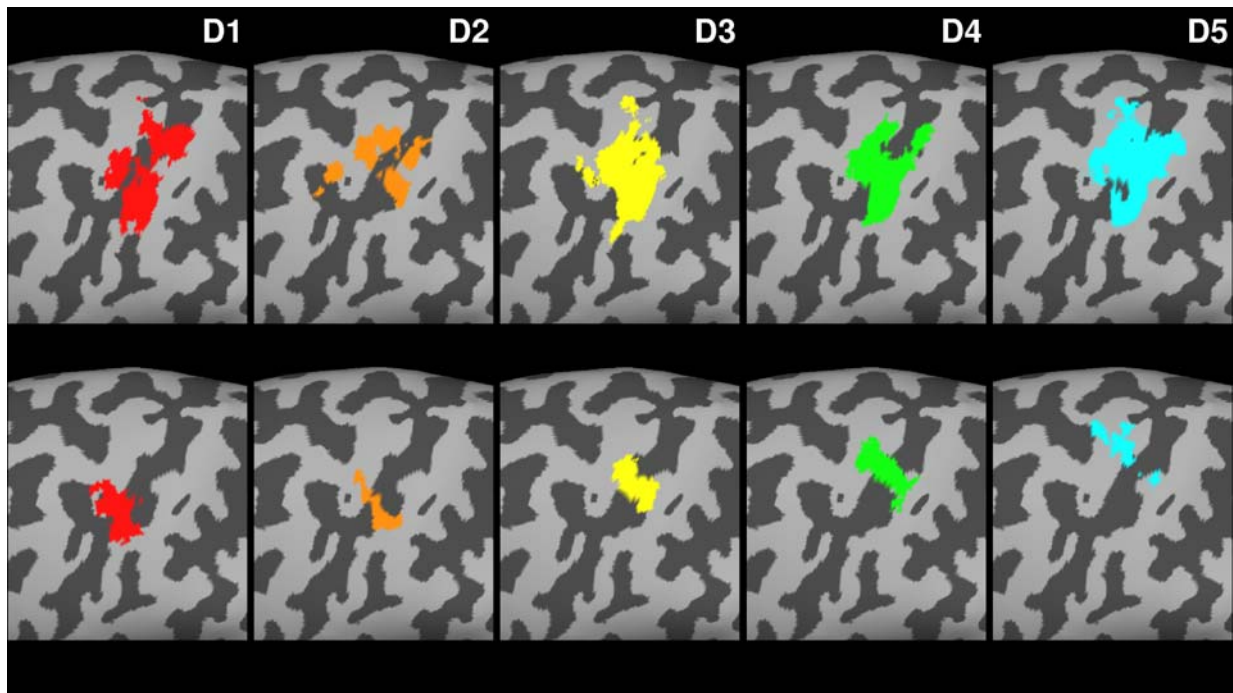


Abb. 4: Funktionelle Magnetresonanztomografie des Gehirns: Repräsentationen einzelner Finger (D1 = Daumen bis D5 = kleiner Finger) im Handareal der primären, Bewegungen kodierenden Hirnrinde: (oben) bei Messung einer Fingerbewegung gegen Ruhe, (unten) bei Vergleich von Bewegungen eines Fingers gegen die Bewegung eines anderen Fingers

Insgesamt ist festzustellen, dass die funktionelle Neurobildgebung von der exakten Definition der Aufgabenstellung und Umsetzung in ein Paradigma bis zur Berechnung der funktionellen anatomischen Karten eine Vielzahl von Ebenen durchläuft, die alle erheblichen Einfluss auf das Endergebnis gewinnen können. In Bezug auf unkritische Anwendungen ist festzustellen: nicht das Bild ist der Übeltäter, sondern der verantwortungslose Interpret. Wir benötigen auch in anderen Bereichen der Naturwissenschaften die Visualisierung des nicht Sichtbaren, die Modelle der Wirklichkeit – zum besseren Verständnis, zur Hypothesenbildung, zur experimentellen Überprüfung. Entscheidend für das Bild in der Wissenschaft ist dabei die untrennbar mit ihm verbundene Abbildungsvorschrift. Nur die genaue Kenntnis des Abbildungsprozesses und seine Benennung zusammen mit dem Bild ermöglichen Reproduzierbarkeit als Voraussetzung von Naturwissenschaft sowie kritische Bewertung und Einordnung.