

KARL ZILLES

Bildgebende Verfahren: Neue Perspektiven in der Hirnforschung

Der Blick in das lebende Gehirn:

Wie bildgebende Verfahren die Hirnforschung verändern

Am Anfang der Erforschung der Struktur-Funktionsbeziehungen im Gehirn des Menschen standen sorgfältige klinische Beobachtungen an Patienten und die postmortale Untersuchung ihrer Gehirne. So entdeckte z. B. schon 1861 der französische Neurologe Pierre-Paul Broca¹ bei einem Patienten mit einer durch Schlaganfall ausgelösten Läsion in der linken vorderen Hirnhälfte einen plötzlichen Verlust des Sprechvermögens. Häufiger findet man aber, dass nach einem Schlaganfall, der eine vergleichbare Region der linken Hemisphäre des Gehirns betrifft, nach einem anfänglichen Verlust des Sprechvermögens wieder eine Funktionserholung eintritt. Das Gehirn ist also unter bestimmten Umständen, die wir bis heute noch keineswegs ausreichend verstehen, in der Lage, sich von einem solchen Ereignis ganz oder teilweise zu erholen. Oft sind auch die durch Schlaganfälle verursachten Hirnläsionen so ausgedehnt, dass eine ausreichend genaue Zuweisung des Funktionsausfalls zu einer beispielsweise zytoarchitektonisch definierten Hirnregion überhaupt nicht durchführbar ist. Ein schwerwiegenderes Argument ergibt sich weiterhin aus der Tatsache, dass es bei Beobachtungen von Hirnläsionen im Einzelfall immer unbekannt bleibt, in welchem Maße die Funktionserholung auf die völlige oder teilweise Restitution der betroffenen Stelle im Gehirn zurückzuführen ist oder sogar durch neue, kompensatorische Leistungen anderer Hirnregionen ermöglicht wurde. Das heißt, dass es trotz aller Bedeutung, die die Zuordnung von Funktionsausfall und zerstörter Hirnregion für unsere Kenntnisse von der Lokalisation von Hirnprozessen hat,² immer unklar bleibt, ob tatsächlich die beobachtete Leistung nur von der betroffenen Region des Gehirns abhängig ist. Aus der Beobachtung von Patienten können wir also viel über die Hirnläsion und ihre Folgen lernen, aber vergleichsweise wenig über die funktionelle Bedeutung bestimmter Hirnregionen beim Gesunden. Um diese grundlegenden Fragen beantworten zu können, muss es eine Möglichkeit zur nicht invasiven Untersuchung der Hirnfunktion und ihrer Zuordnung zu bestimmten, makroskopisch-anatomisch oder mikroskopisch-architektonisch (Abb. 1) definierbaren und zwischen den Individuen erheblich variierenden Hirnregionen geben.³

Die Einführung der bildgebenden Verfahren, wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), hat in den letzten beiden Jahrzehnten eine neue Ära der Hirnforschung eröffnet, da sie die oben beschriebene Problematik lösen kann. In der Zeit vor den bildgebenden Verfahren konnten Untersuchungen

¹ Vgl. Broca (1861).

² Vgl. Kleist (1934).

³ Vgl. Amunts und Zilles (2001), Bodegård *et al.* (2001) sowie Zilles *et al.* (2002b).

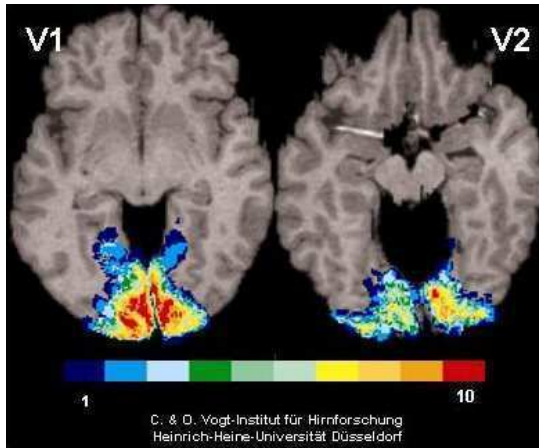


Abb. 1: Zytoarchitektonische Karten (*probability maps*) der mikroskopisch bestimmten primären (V1) und sekundären (V2) visuellen Hirnrindenareale des Menschen in einem mit MRT visualisierten Referenzgehirn. Durch nichtlineare elastische Transformation werden die anatomischen Strukturen von zehn individuellen Gehirnen in die des Referenzgehirns umgewandelt. Dann können die verschiedenen Hirnkarten des visuellen Kortex im Referenzgehirn überlagert und damit die interindividuelle Variabilität in einem gemeinsamen Referenzraum sichtbar gemacht werden. Die Farbskala zeigt, wie viele individuelle Gehirne mit ihrem entsprechenden Hirnrindenareal in einer Volumeneinheit (Voxel) des Referenzgehirns lokalisiert sind. Rote Voxel zeigen somit, dass ein Hirnrindenareal an dieser Stelle mit höchster Wahrscheinlichkeit (> 90 Prozent) im Referenzgehirn (und z. B. in jedem an das Referenzgehirn angepassten Patientengehirn) zu finden ist, blaue Voxel markieren die geringste Wahrscheinlichkeit (< zehn Prozent).

nur am toten Gehirn eines Menschen – mit oder ohne Erkrankung des Gehirns – nach einer Obduktion durchgeführt werden, oder es konnten an Patienten während neurochirurgischer Operationen in der Umgebung eines Hirntumors einzelne Hirnareale elektrisch stimuliert werden, um die dadurch ausgelösten Effekte zu beobachten und der stimulierten Hirnregion als Funktion zuzuweisen. Durch die bildgebenden Verfahren ist es erstmals möglich, nicht nur die Anatomie des lebenden Gehirns des Menschen mit einer räumlichen Auflösung von < 1 mm sichtbar zu machen, sondern auch spezifische funktionelle Prozesse bestimmten Hirnregionen bzw. Netzwerken von Regionen zuzuweisen. Diese Untersuchungsmöglichkeiten unterscheiden sich fundamental von allen früheren Untersuchungen des Gehirns, denn sie gestatten es nicht nur, gestörte neuronale Mechanismen bei Erkrankungen in allen Verlaufsstadien zu analysieren, sondern auch die Struktur-Funktionsbeziehungen im Gehirn des *gesunden* Menschen aufzuklären, das heißt, unter Bedingungen zu forschen, bei denen neurologische, psychiatrische oder sonstige Erkrankungen das Gehirn noch nicht verändert und noch keine unübersehbaren kompensatorischen Mechanismen ausgelöst haben. Damit ist es beispielsweise auch erstmals möglich, die *Dynamik der Hirnstruktur und -funktion in longitudinalen Untersuchungsreihen* wiederholt an

demselben Patienten oder derselben gesunden Kontrollperson in Abhängigkeit von allen denkbaren Einflussfaktoren (z. B. Altern, Training, Erkrankung, Therapie) zu analysieren.

Die historisch erste, in der Hirnforschung eingeführte bildgebende Technik ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET).⁴ Bei dieser Methode macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass während der Durchführung einer bestimmten Aufgabe oder bei einem bestimmten Stimulus die dadurch aktivierten Hirnregionen, d. h. deren Nervenzellen, ihren Stoffwechsel erhöhen müssen, um den lokal gesteigerten Anforderungen nachkommen zu können. Dies geschieht durch verstärkte Sauerstoffaufnahme und verstärkte Aufnahme von Glukose aus dem Blut. Beide Prozesse sind nur möglich, wenn es lokal begrenzt in den aktivierten Regionen zu einem erhöhten Blutfluss kommt. Mit der PET ist es möglich, nach Injektion von mit Positronenemitter (^{18}F) radioaktiv markierter Desoxyglukose ($[^{18}\text{F}]$ desoxyglucose), die über dieselben Transportmechanismen in die Nervenzelle aufgenommen wird wie die natürliche Glukose, die durch neuronale Aktivität lokal erhöhte Glukoseaufnahme zu messen und mit tomographischen Verfahren sichtbar zu machen. Physikalisch liegt der Tomographie dabei das Phänomen der Kollision emittierter Positronen mit Elektronen und der dabei entstehenden γ -Strahlung zu Grunde, deren Ausgangsort durch Detektoren im PET-Scanner und mathematische Rekonstruktion ermittelt werden kann. Orte der erhöhten Anreicherung von Positronenstrahlern sind dabei – wegen der oben geschilderten Physiologie – auch die Orte erhöhter neuronaler Aktivität. Ebenso ist es möglich, den lokal erhöhten Blutfluss durch Injektion von radioaktiv markiertem Butanol ($[^{15}\text{O}]$ butanol) oder Wasser ($[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$) in das Blut darzustellen (Abb. 2). Die PET erlaubt es daher, ohne invasive Eingriffe wie die Eröffnung des Schädels, erhöhte Hirnaktivität mit ausreichender Genauigkeit bestimmten Hirnregionen zuzuweisen.

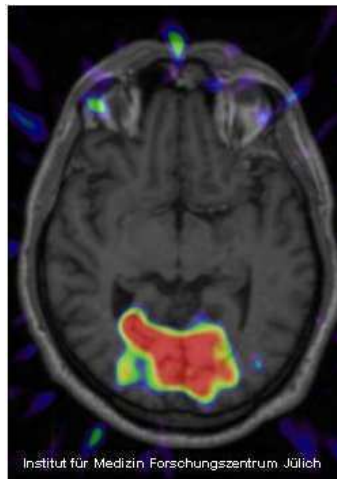


Abb. 2: Bei Flickerlicht aktivierte, visuelle Regionen der menschlichen Hirnrinde; mit PET sichtbar gemacht.

⁴ Vgl. Raichle (1983).

Der PET folgte vor ca. 20 Jahren als weiteres bildgebendes Verfahren die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT).⁵ Mit dieser Methode kann nicht nur die Anatomie des gesamten Gehirns sichtbar gemacht werden und z. B. Tumore oder entzündliche Veränderungen bei multipler Sklerose in ihrer Lage und Ausdehnung dargestellt werden, sondern es ist auch möglich, die lokale funktionelle Aktivität des Gehirns zu visualisieren. Dabei macht man sich wie bei der PET die physiologische Tatsache zu Nutze, dass lokal aktive Hirnregionen während der Aktivität stärker durchblutet werden müssen und die Nervenzellen vermehrt Sauerstoff aus dem Blut aufnehmen bzw. Kohlendioxyd ins Blut abgeben. Der gesunde Proband bzw. der Patient befindet sich dabei in einem so genannten MRT-Scanner in einem starken statischen Magnetfeld (heute meist zwischen 1,5 und 3 Tesla). Durch das statische Magnetfeld wird in einem protonenreichen Gewebe wie dem Gehirn eine messbare Magnetisierung erreicht. Dabei werden die *Spins* der Elektronen entsprechend der Boltzmann-Verteilung ausgerichtet. Da darüber hinaus keine Wechselwirkung mehr stattfindet, könnte auch nichts gemessen werden, wenn der Patient nur im statischen Magnetfeld des Scanners liegt. Deshalb wird ein polarisierter elektromagnetischer Hochfrequenzpuls exakt mit der Larmor-Frequenz der *Spins* und senkrecht zum statischen Hauptfeld gesendet. Durch einen Hochfrequenzpuls werden die magnetischen Momente aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt. Wenn der Hochfrequenzpuls abgeschaltet wird, kehren die *Spins* wieder in ihre Gleichgewichtslage zurück. Dabei senden sie elektromagnetische Strahlung mit der Larmor-Frequenz aus, die mit Hilfe einer Spule nach dem Faraday-Gesetz gemessen werden kann. Da die Abnahme des Signals gewebspezifisch variiert werden kann, wird ein Bildkontrast erzeugt, der Gewebsstruktur-Inhomogenitäten erkennen lässt (z. B. in so genannten T1-gewichteten Bildern); d. h., die anatomische Struktur des Gehirns wird sichtbar. Bei der funktionellen MRT (fMRT) macht man sich die Zeitkonstante des exponentiellen Signalabfalls (den so genannten T2*-Parameter) beim Abschalten des Hochfrequenzpulses zu Nutze, da die angewendeten so genannten EPI-Sequenzen sensitiv gegenüber Änderungen der magnetischen Eigenschaften im Gewebe sind, wie sie durch den Sauerstoff/Kohlendioxyd-Austausch aktivitätsabhängig auftreten. Tauscht der eisenhaltige Blutfarbstoff Hämoglobin den an ihn gebundenen Sauerstoff gegen Kohlendioxyd aus, so wird er zum Desoxyhämoglobin. Dieses Molekül ist paramagnetisch. Dadurch wird die T2*-Zeit verkürzt, d. h. das MR-Signal reduziert. Dieser BOLD (*blood oxygen level dependent*)-Effekt (in den 1990er Jahren entdeckt⁶) kann in der fMRT gemessen und bestimmten Hirnregionen, in denen während der Aktivierung dieser physiologische Prozess stattfindet, zugeordnet werden. Da das fMRT-Verfahren ohne Injektion von radioaktiven Substanzen auskommt und völlig nicht invasiv ist, hat die fMRT weitgehend, wenn auch nicht vollständig, die Aktivierungsstudien mit PET verdrängt.

Eine Domäne der PET bleibt jedoch der Nachweis der Verteilung bestimmter Moleküle im Gehirn (molekulares *Imaging*), z. B. der für die Hirnfunktion mit entscheidenden Transmitterrezeptoren. In diesem Fall werden mit Positronenstrahlern (meist ¹¹C oder ¹⁸F) markierte Moleküle (so genannte Radioliganden oder Radiotracer) verwendet, die möglichst spezifisch nur an einen einzigen Transmitterrezeptortyp binden und somit Orte höherer und niedrigerer Anreicherung eines speziellen Rezeptormoleküls (Abb. 3) voneinander

⁵ Vgl. Lauterbur (1973) und Mansfield (1977).

⁶ Vgl. Belliveau *et al.* (1991).

unterscheidbar sichtbar machen.⁷ Dieses Verfahren kann auch zum Nachweis anderer Moleküle angewendet werden, sofern Liganden zur Verfügung stehen, die molekulspezifische Bindungseigenschaften haben.

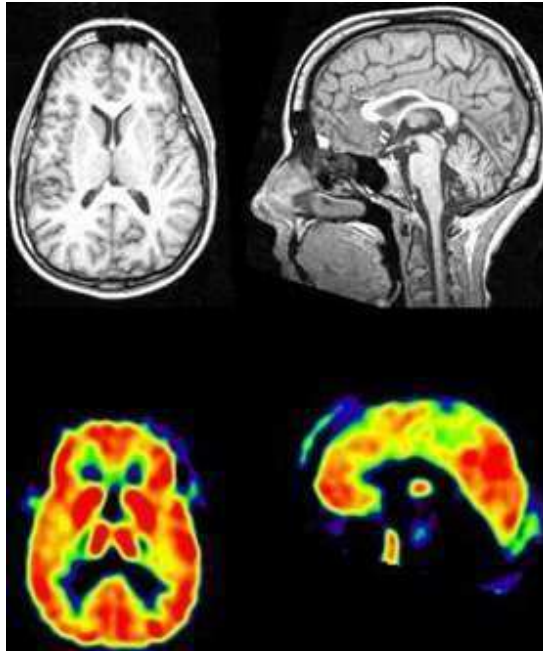


Abb. 3: Molekulares *Imaging* mit PET zur Visualisierung der zerebralen Verteilung des Adenosinrezeptors vom Typ A1 im Gehirn des Menschen. Die oberen Abbildungen zeigen jeweils das entsprechende MRT-Bild (Horizontalschnitt links, Sagittalschnitt rechts), die unteren beiden Abbildungen das entsprechende PET-Bild. Durch Bindung des Positronenstrahlers [¹⁸F]CPPFX, der vom Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich entwickelt wurde, wird der A1-Rezeptor markiert. Damit eröffnen sich vielfältige Möglichkeiten zur Analyse des molekularen Mechanismus bei der Schlafregulation, aber auch weit darüber hinaus bei plastischen Anpassungsvorgängen, z. B. bei degenerativen Hirnerkrankungen.

fMRT und hepatische Enzephalopathie (HE)

Forschungen zur hepatischen Enzephalopathie bilden einen der Schwerpunkte im Sonderforschungsbereich 575 (Sprecher: Prof. Dr. Dieter Häussinger) der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die HE ist eine Folge der Leberdysfunktion bei akuten und chronischen Lebererkrankungen. Dabei kann die Hirnfunktion aufs schwerste kompromittiert werden und es kommt oft zu Persönlichkeitsveränderungen sowie zu Störungen der motorischen Koordination, der Aufmerksamkeit und des Schlafes. Mit PET konnte bei Pa-

⁷ Vgl. Geyer *et al.* (1996).

tienten mit HE eine Veränderung des zerebralen Glukosemetabolismus festgestellt werden. Dabei wurden auch Korrelationen zwischen dem Metabolismus und psychologischen Leistungsmerkmalen ermittelt. Diese werden vor allem auf eine Reduktion des Glukosemetabolismus in parietalen und präfrontalen Hirnregionen zurückgeführt. Untersuchungen zu Transmitterrezeptorveränderungen werden gegenwärtig von meinen Arbeitsgruppen in Düsseldorf und Jülich in Kooperation mit der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Heinrich-Heine-Universität durchgeführt. Weitere Untersuchungen an Gehirngewebe von Patienten, die in fortgeschrittenen Stadien der HE verstorben sind, zeigen schon jetzt, dass bei dieser Erkrankung die Expression zahlreicher Transmitterrezeptoren aus vielen verschiedenen Transmittersystemen gestört ist.

Durch einen relativ einfachen psycho-physischen Test kann das Ausmaß der Hirnkompromittierung bei HE gemessen werden. Während des Tests sehen die Probanden eine initial konstante Lichtquelle. Sie werden aufgefordert, einen Knopf als Signal zu drücken, wenn diese konstante Lichtquelle in Flickerlicht übergeht. Dieser Übergang wird als kritische Flickerfrequenz bezeichnet. Es zeigt sich, dass Patienten mit HE in Abhängigkeit vom Schweregrad der HE und der damit verbundenen Veränderung der Hirnfunktion die kritische Frequenz erst bei niedrigeren Flickerfrequenzen entdecken als gesunde Kontrollpersonen.⁸ Da die diesem Verhalten zu Grunde liegenden neuronalen Mechanismen im Gehirn bisher nicht verstanden waren, führten wir bei Patienten und Kontrollpersonen eine fMRT-Studie mit diesem Flickerlichttest durch.⁹ Alle Patienten litten an klinisch noch nicht manifester HE, d. h., sie gehörten einer Gruppe mit klinisch nicht auffälligen Alterationen des Gehirns an, unterschieden sich aber durch eine leicht erhöhte Ammoniakkonzentration und signifikant erhöhte Bilirubin-, GOT- und erniedrigte Albumin- und Quickwerte von den Kontrollen. Für die vorliegende bildgebende Studie war von besonderem Interesse, dass beim Flickerlichttest die Patienten mit nicht manifester HE signifikant schlechter abschnitten und damit schon in diesem frühen Erkrankungsstadium eine Störung neuronaler Mechanismen zu erwarten war. Die fMRT-Analyse zeigte, dass es zu einer reduzierten Aktivierung der Hirnaktivität im rechten unteren parietalen Kortex kam, einem multimodalen Assoziationsgebiet. Außerdem war die neuronale Interaktion zwischen dem unteren parietalen Kortex und einer Reihe weiterer Hirnregionen im Parietallappen, zingulärem, präfrontalem und höherem visuellen Kortex reduziert. Im Gegensatz dazu kam es zu einer verstärkten Kopplung zwischen dem unteren parietalen Kortex und dem somatosensorischen postzentralen Kortex bei den nicht manifesten HE-Patienten. Diese Befunde zeigen deutlich, dass die HE zu einer weit verteilten Veränderung neuronaler Systeme schon in frühesten Stadien dieser Erkrankung führt und dass es dabei nicht nur zu pathologisch reduzierten Kopplungen zwischen verschiedenen Hirnregionen, sondern auch zu pathologisch verstärkten Kopplungen kommt.

Stimulus oder Aufgabe: Mechanismen der Hemisphärendominanz

Seit Broca 1861 mit seiner Entdeckung einer Sprachregion gleichzeitig die Spezialisierung (Dominanz, Lateralisierung) der linken Hirnhälfte für diese Funktion gezeigt hatte, sind die Unterschiede zwischen rechter und linker Hemisphäre Gegenstand vieler wissen-

⁸ Vgl. Kircheis *et al.* (2002).

⁹ Vgl. Zafiris *et al.* (2004).

schaftlicher Studien, aber auch populärer Spekulationen geworden. Es konnten inzwischen zahlreiche anatomische¹⁰ und funktionelle Rechts-Links-Unterschiede nachgewiesen werden; die Mechanismen, die im menschlichen Gehirn zur Lateralisation führen, blieben weitgehend unbekannt. Insbesondere ist bisher die grundlegende Frage unbeantwortet geblieben, ob die funktionelle Dominanz einer Hemisphäre durch den spezifischen Stimulus oder durch die gestellte kognitive Aufgabe determiniert oder von beiden Faktoren völlig unabhängig ist.

Beobachtet man in der PET oder fMRT während des Sprechens oder des Identifizierens von Buchstaben die lokale Hirnaktivität, so wird man u. a. eine Aktivierung des unteren Frontalhirnbereiches der linken Hemisphäre, der so genannten Broca-Region, aber nicht der rechten Hemisphäre erkennen. Erfordern jedoch neuropsychologische Tests, die gleichzeitig die Aktivität mehrerer verschiedener Sinnesmodalitäten beanspruchen, eine erhöhte Aufmerksamkeit von Versuchspersonen, so kommt es zu einer stärkeren Aktivität der rechten als der linken Hemisphäre. Diese sehr globalen Tests weisen auf eine Spezialisierung der Hirnhälften auch beim Gesunden hin. Neuere Untersuchungen z. B. zur räumlichen Aufmerksamkeit – die Probanden mussten beurteilen, ob eine durch einen Strich in zwei Hälften geteilte Linie unsymmetrisch oder genau symmetrisch geteilt war – zeigen, dass in diesem Fall für die Realisierung der notwendigen räumlichen Aufmerksamkeit ein umschriebenes Gebiet im Parietal-(Scheitel-)Lappen der rechten Hemisphäre aktiviert ist.¹¹ Diese Untersuchung, die durch weitere Beobachtungen anderer Funktion ergänzt werden kann, zeigt, dass es nicht nur für die Sprache, sondern auch für viele andere Hirnleistungen eine jeweils spezifische Hemisphärendominanz gibt. Gleichzeitig ergibt sich aber die grundsätzlich wichtige Frage, ob diese Hemisphärendominanz durch die Art des Stimulus oder durch die gestellte kognitive Aufgabe determiniert ist.

Wir führten deshalb vor kurzem eine Untersuchung durch,¹² bei der ein exakt gleicher Stimulus mit zwei unterschiedlichen kognitiven Aufgaben kombiniert wurde. 16 rechts-händige, gesunde Personen wurden im MRT-Scanner hinsichtlich ihrer Hirnaktivität untersucht, während ihnen deutsche Substantive präsentiert wurden, die alle aus vier Buchstaben bestanden, z. B. *Haus, Baum, Dorf, Mond* usw. Der zweite oder dritte Buchstabe in jedem Wort war rot gefärbt, die anderen Buchstaben schwarz. Der Proband wurde also mit Wörtern stimuliert, die hinsichtlich der Wortlänge und der Färbung eines Buchstabens völlig vergleichbar waren. Er hatte nun anhand dieser Stimuli zwei Aufgaben zu lösen. Die erste bestand darin zu identifizieren, ob der rot gefärbte Buchstabe z. B. ein „A“ ist, die zweite darin zu entscheiden, ob der rot gefärbte Buchstabe rechts oder links der Wortmitte steht. Die erste Aufgabe ist damit ein Test für sprachliche Leistungen, da hier ein bestimmter Buchstabe erkannt werden musste. Der zweite Test dagegen erfordert räumliche Aufmerksamkeit, um die Position des Buchstabens in Bezug zur Wortmitte identifizieren zu können. Erwartungsgemäß kam es bei der ersten Aufgabe zu einer Aktivierung im Bereich der Broca-Region in der linken Hemisphäre, da es sich um eine sprachliche Aufgabe handelte (Abb. 4). Bei der zweiten Aufgabe dagegen kam es zu einer Aktivierung im so genannten vorderen und hinteren parietalen Kortex der rechten Hemisphäre (Abb. 4).

¹⁰ Vgl. Amunts *et al.* (2003).

¹¹ Vgl. Fink *et al.* (2001).

¹² Vgl. Stephan *et al.* (2003).

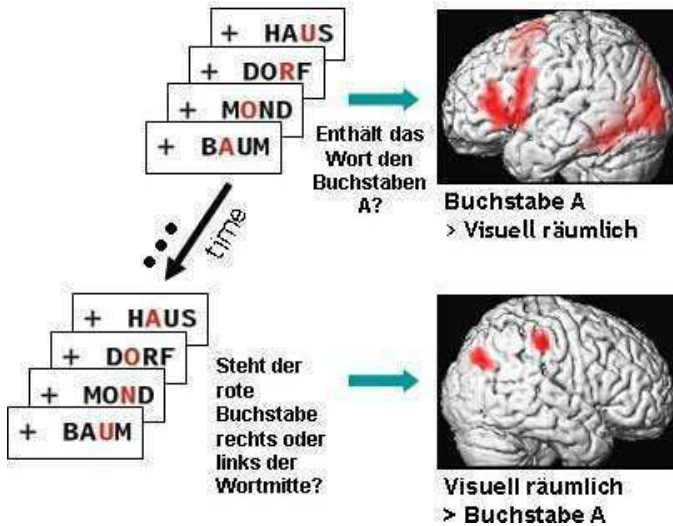


Abb. 4: fMRT-Nachweis der Aktivierung sprachrelevanter Areale in der linken Hemisphäre bei einer Buchstabenidentifizierungsaufgabe (oben) und bei der Aktivierung von Arealen, die der Durchführung von Aufgaben dienen, die visuell räumliche Aufmerksamkeit erfordern (unten). Ergebnisse aus Stephan *et al.* (2003). Weitere Erläuterungen siehe Text.

Die einzige Region, die bei beiden Aufgaben beidseits aktiviert wurde, war der visuelle Kortex, der immer die erste Station in der Hirnrinde bei der Perception visueller Reize (hier die Wortpräsentation) ist. Zusätzlich zu diesen Aktivierungen fand man aber nur bei der sprachlich dominierten Aufgabe Aktivierungen im Bereich des so genannten extrastriären visuellen Kortex (hierarchisch höher stehende visuelle Areale) und in motorischen Hirnrindenregionen sowie in einem Gebiet auf der medialen Hemisphärenseite, d. h. im vorderen zingulären Kortex. Diese Regionen waren bei der sprachlichen Aufgabe aber nur in der linken Hemisphäre aktiviert.

Diese Ergebnisse zeigen zunächst eine klare Dissoziation der Aktivierung zwischen den beiden Hemisphären je nach Aufgabe bei gleichem Stimulus. Die Buchstabenidentifikation führt zu einer starken linkshemisphärischen, aber keiner rechtshemisphärischen Aktivierung (einzige Ausnahme der primär visuelle Kortex). Die Aufgabe zur räumlichen Aufmerksamkeit ruft dagegen eine rechtshemisphärische, aber keine linkshemisphärische Aktivierung hervor. Da die Stimuli bei beiden Aufgaben identisch waren (dieselben Vier-Buchstaben-Wörter mit denselben Färbungen eines Buchstabens), kann die gegensätzliche Hemisphärendominanz nicht durch den Stimulus hervorgerufen worden sein. Somit muss gefolgert werden, dass die Dichotomie der Hemisphärendominanz von einem kognitiven Kontrollmechanismus abhängig ist, der auf spezifische Aufgaben fokussiert ist und die anschließende Informationsverarbeitung steuert. Eine stimulusabhängige Hemisphärendominanz würde man als *Bottom-up*-Mechanismus verstehen können, da eine Funktionskette vom Stimulus über die Netzhaut hin zur Hirnrinde als höchster Stufe in der Verarbeitungs-

hierarchie angenommen werden kann, während die hier gefundene, durch die Art der Aufgabe definierte Hemisphärendominanz als *Top-down*-Mechanismus interpretiert werden muss. Durch diesen Mechanismus wird die tatsächliche wirksame Interaktion zwischen visuellem Kortex und höheren Zentren der Hirnrinde entweder der linken oder der rechten Hemisphäre zugewiesen. Diese Interaktion in einem Netzwerk verschiedener Hirnrindenregionen beruht auf einer von der Aufgabe abhängigen Rekrutierung einzelner Abschnitte der vorhandenen anatomischen Verbindungsstrukturen in der Hirnrinde. Dies bezeichnet man als *effektive Konnektivität*.

Der nächste Schritt in dieser Untersuchung galt daher der Identifikation der Hirnrindengebiete, die die effektive Konnektivität kontrollieren. Dafür mussten die Buchstabenidentifizierungsaufgabe und die visuell-räumliche Aufgabe mit einer Basisbedingung bei identischem Stimulus verglichen werden. Um eine derartige Basisbedingung herzustellen, mussten die Probanden so schnell wie möglich durch Knopfdruck auf das bloße Erscheinen der Vier-Buchstaben-Wörter, d. h. also ohne Durchführung der beiden bisher getesteten kognitiven Aufgaben, reagieren. Die Aktivierung unter Basisbedingung wurde dann einfach von der jeweiligen Aktivierung bei Durchführung einer der beiden kognitiven Aufgaben subtrahiert. Sowohl beim Buchstabenidentifikationstest gegen die Basisbedingung als auch beim visuell-räumlichen Test gegen die Basisbedingung zeigte sich, dass der hintere Teil des vorderen zingulären Kortex unter diesen Bedingungen sowohl in der rechten wie in der linken Hemisphäre aktiv war. Damit war zwar ein weiterer Schritt bei der Identifikation der die Hemisphärendominanz kontrollierenden Hirnregion erfolgt, es war aber noch nicht gezeigt, ob irgendeine Hirnrindenregion *kontextabhängige* Änderungen der Kopplung mit entweder dem linken oder dem rechten vorderen zingulären Kortex zeigt. Um dies nachzuweisen, musste das jüngst entwickelte Verfahren zur Analyse der effektiven Konnektivität angewendet werden. Dieses zeigte, dass nur der linke vordere zinguläre Kortex seinen Einfluss auf die Broca-Region erhöhte, wenn der rote Buchstabe als Buchstabe „A“ identifiziert werden musste; keinerlei Einfluss auf Regionen in der rechten Hemisphäre konnte entdeckt werden. Im Gegensatz dazu aber erhöhte der rechte vordere zinguläre Kortex seinen Einfluss auf die vorderen und hinteren Regionen im rechten parietalen Kortex, wenn die Aufgabe visuell räumliche Aufmerksamkeit erforderte. In diesem Fall konnte kein Einfluss des rechten vorderen zingulären Kortex auf irgendeine Region in der linken Hemisphäre festgestellt werden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die lateralisierte Hemisphärenaktivität durch den vorderen zingulären Kortex gesteuert wird, der jeweils auf der Seite aktiv ist, auf der auch die Hirnrindenregionen liegen, die bei der Ausführung der Aufgabe aktiviert sind. Da bei der Untersuchung der effektiven Konnektivität vom vorderen zingulären Kortex keine weiteren Hirnregionen aktiviert wurden, können indirekte Verbindungen zwischen diesen Regionen unter Einbeziehung zahlreicher weiterer Hirngebiete ausgeschlossen werden. Der rechte oder der linke zinguläre Kortex bestimmt damit die jeweilige Hirndominanz bei visuell räumlichen bzw. verbalen Aufgaben durch einen direkten Zugriff auf die jeweiligen, ipsilateral gelegenen Zielregionen.

Illusion und Synästhesie als *Top-Down*-Prozess

Determinieren Stimuli aus der uns umgebenden Welt umfassend unsere jeweilige Wahrnehmung? Wie kommen dann illusionäre Wahrnehmungen zustande, d. h. Wahrnehmungen

gen, die normalerweise nicht durch einen bestimmten physikalischen Stimulus determiniert werden? Sind bestimmte illusionäre Wahrnehmungen überhaupt mit der Aktivierung definierbarer Hirnregionen assoziiert?

Diese Fragen können exemplarisch durch eine Analyse der vor allem im Bereich der Kunst viel diskutierten *Synästhesie* mit bildgebenden Verfahren geklärt werden. Es gibt z. B. Menschen, die beim Sehen von Buchstaben und Wörtern, beim Hören von Klängen, beim Berühren von Gegenständen oder beim Riechen und Schmecken gleichzeitig unabweisbare Farbwahrnehmungen haben, die nicht z. B. mit der schwarzen Färbung der Buchstaben übereinstimmen. Zudem variiert die synästhetische Farbwahrnehmung oft in spezifischer Weise mit dem jeweiligen Buchstaben, d. h., beim Lesen des schwarzen Buchstabens „A“ auf weißem Untergrund oder des weißen Buchstabens „A“ auf schwarzem Untergrund wird intensiv die Farbe Rot wahrgenommen. Bei „B“ kann es dann die Farbe Gelb sein usw. Oft kommt es auch vor, dass nicht alle Buchstaben eine Synästhesie hervorrufen. Die Synästhesie kann nicht als ein einfacher Abbildungsvorgang eines Stimulus mit einer bestimmten Modalität im Gehirn angesehen werden, da die Synästhetiker z. B. bei einer Buchstabenidentifikation gleichzeitig eine Farbe intensiv wahrnehmen, obwohl der Buchstabe selbst nicht diese Farbe enthält. Diese Form der Synästhesie bezeichnet man als Buchstaben-Farb-Synästhesie oder graphemische Synästhesie.

Wir untersuchten mit der Methode der funktionellen MRT acht Studierende mit graphemischer Synästhesie.¹³ Es konnte gezeigt werden, dass während der illusionären Wahrnehmung der Farbe trotz fehlendem Farbstimulus genau die Hirnregion (neben anderen Regionen, siehe unten) aktiv war, die auch bei farbigen Stimuli und ihrer Wahrnehmung aktiv ist (Abb. 5a, b).

Die nächste Frage war: Ist das Farbareal in der Hirnrinde das einzige Areal, das während synästhetischer Farbwahrnehmung aktiv ist? Die Antwort ist nein, da weitere kortikale Areale im parietalen Bereich des multimodalen Assoziationskortex¹⁴ und im frontalen Kortex gefunden wurden (Abb. 5c, d), die während der synästhetischen Wahrnehmung aktiv waren. Dies bedeutet, dass möglicherweise vom parietalen Kortex ausgehend – oder von einer anderen, in diesem ersten Analyseschritt noch nicht erkennbaren Hirnregion im Sinne der effektiven Konnektivität (siehe oben) – eine *Top-down*-Modulation der Aktivität des Farbareals stattfindet. Das Gehirn ist damit nicht wie bei der Wahrnehmung tatsächlich farbiger Stimuli einfach eine Art Spiegel der Realität, sondern kann in erheblichem Ausmaß die Wahrnehmungen physikalischer Stimuli modulieren, ja sogar mit Modalitäten anreichern, die der Gegenstand gar nicht besitzt.

Bei einer Probandin fanden wir neben einer graphemischen Synästhesie zusätzlich eine weitere Variante der Synästhesie, die so genannte Wort-Farben-Synästhesie. Die Probandin nahm Farben wahr, wenn Vornamen von Freunden oder verwandten Personen präsentiert wurden, aber nicht, wenn diese Vornamen nicht zu den ihr bekannten Personen passten. Im Fall der Wort-Farben-Synästhesie fanden wir ein weiteres aktiviertes Areal im hinteren Teil der medialen Seite der Hemisphären, d. h. in einem Bereich, den man als hinteren zingulären und retrosplenialen Kortex bezeichnet (Abb. 5e). Interessanterweise ist es genau dieses Areal, das auch bei Nichtsynästhetikern dann aktiviert ist, wenn sie Gesich-

¹³ Vgl. Weiss *et al.* (2001).

¹⁴ Vgl. Grefkes *et al.* (2002).

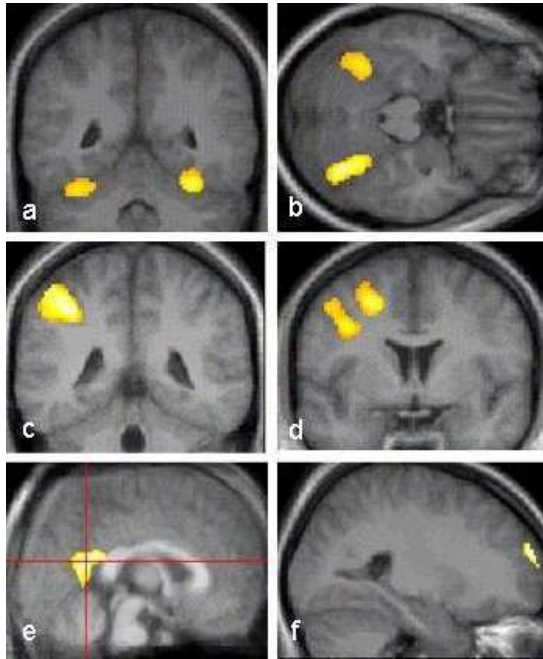


Abb. 5: Ergebnisse der fMRT-Analyse bei Synästhetikern. Abb. 5a (Koronalchnitt) und b (Horizontalschnitt) zeigen die Aktivierung eines identischen, im visuellen Kortex gelegenen Areals V4 sowohl bei synästhetisch als auch bei durch Farben ausgelösten Wahrnehmungen. Abb. 5c und d (Koronalchnitte) zeigen die Hirnrindenareale, die *nur* bei Synästhesie aktiviert sind. Abb. 5e (Sagittalschnitt) lässt Teile des hinteren zingulären und retrosplenialen Kortex erkennen, die dann aktiviert sind, wenn Namen bekannter Personen gezeigt werden und gleichzeitig eine synästhetische Farbwahrnehmung auftritt. Abb. 5f (Sagittalschnitt) zeigt schließlich die Aktivierung eines präfrontalen Areals bei Synästhetikern, wenn der synästhetische, mit einem bestimmten Buchstaben auftretende Farbeindruck und die tatsächliche physikalische Farbe eines Buchstabens nicht übereinstimmen. Dieses präfrontale Areal wird immer bei Entscheidungsaufgaben aktiviert.

ter oder Stimmen ihnen bekannter Personen sehen oder hören.¹⁵ Die Aktivierung dieses Areals wird aber nicht beobachtet, wenn es sich um Gesichter oder Stimmen handelt, die zu Personen gehören, die dem Probanden nicht bekannt sind. Im Fall der Wort-Farben-Synästhesie muss also ebenfalls von einer *Top-down*-Modulation gesprochen werden.

Der russische Schriftsteller Vladimir Nabokov beschreibt in seiner Autobiographie¹⁶ eine der Situationen, in der seine graphemische Synästhesie mit der physikalischen Realität in Konflikt geriet: Wenn er als Kind mit kolorierten Bauklötzen spielte, auf die ein Buchstabe gedruckt war, beschwerte er sich heftig bei seinen Eltern über die falschen Far-

¹⁵ Vgl. Shah *et al.* (2001).

¹⁶ Vgl. Nabokov (1966).

ben, da die Farbe des Bauklotzes häufig nicht mit der synästhetischen Farbempfindung, die durch den aufgedruckten Buchstaben ausgelöst wurde, harmonierte. Um diesem Konfliktphänomen bei Synästhetikern weiter nachzugehen, führten wir einen Test durch, bei dem farbige Buchstaben präsentiert wurden, deren Farbe nicht mit der durch den spezifischen Buchstaben ausgelösten Farbsynästhesie übereinstimmte. Die Probanden waren sich, wie Vladimir Nabokov, sehr wohl dieses Konfliktes zwischen physikalischer und innerer Welt bewusst. Dies konnte auch objektiv demonstriert werden, da in einem Reaktionszeittest die Zeit, die benötigt wurde, um die physikalische Farbe zu identifizieren, deutlich länger war als die Reaktionszeit bei der Farbidentifikation ohne Konfliktbedingung. In diesem Fall konnte ein Areal in der Hirnrinde identifiziert werden, das im präfrontalen Kortex liegt (Abb. 5f). Von diesem Areal weiß man aus anderen Untersuchungen,¹⁷ dass es eine wichtige Rolle bei Entscheidungsaufgaben spielt. Die Synästhetiker waren also auch hirnphysiologisch unter diesen Bedingungen in einer echten Konfliktsituation.

Ausblick

Die hier gezeigten Beispiele sind nur ein Ausschnitt aus den Arbeiten, die im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich in Kooperation mit dem Institut für Hirnforschung der Heinrich-Heine-Universität ausgeführt werden. Neben diesen, der Grundlagenforschung zuzurechnenden Untersuchungen wird die Bildgebung jedoch vor allem zur Lösung klinisch orientierter Fragestellungen im Bereich der neurologischen und psychiatrischen Forschung eingesetzt. So werden z. B. in Kooperation mit dem Epilepsie-Zentrum Bethel und der Universität Münster mit PET, MRT und molekularem *Imaging* Epilepsiepatienten und epileptisches Hirngewebe aus neurochirurgischen Operationen hinsichtlich der normalen oder veränderten Expression von Transmitterzeptoren untersucht.¹⁸ Ein weiteres Projekt in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Universitätsklinik Köln beschäftigt sich mit der Entwicklung eines bedarfsgesteuerten Hirnschrittmachers bei Tiefenhirnstimulation. Schließlich werden in Zusammenarbeit mit einer Klinischen Forschergruppe (Deutsche Forschungsgemeinschaft) des Universitätsklinikums Aachen bzw. der Neurochirurgischen Klinik der Heinrich-Heine-Universität im Rahmen des kürzlich mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gegründeten Brain Imaging Center West (BICW) im Forschungszentrum Jülich Untersuchungen an Patienten mit Hirntumoren bzw. nach Schlaganfällen mit PET, MRT, funktionellem MRT und molekularem *Imaging* durchgeführt. Diese Beispiele zeigen, wie stark bildgebende Verfahren zu einer intensiven Zusammenarbeit zwischen Grundlagen- und klinisch fokussierter Forschung beitragen können. Die extrem personal- und mittelaufwändigen Entwicklungen im Bereich der MR-Physik hin zu Hochfeldgeräten mit überlegenem Signal-zu-Rausch-Verhältnis, im Bereich der Nuklearchemie hin zu immer spezifischeren molekularen *Tracern*¹⁹ und im Bereich der im Rahmen dieses Beitrags nicht näher geschilderten Magnetenzephalographie (MEG) hin zu dynamischen Analysen der Funktion neuronaler Populationen und ihrer Interaktion²⁰ – um nur einige Beispiele zu nennen – zeigen aber gleichzeitig, dass wirkliche Innovation und international konkurrenzfähige Forschung mit bildgeben-

¹⁷ Vgl. Bechara *et al.* (1988).

¹⁸ Vgl. Boy *et al.* (2002), Zilles *et al.* (2002a) sowie Zilles *et al.* (1999).

¹⁹ Vgl. Meyer *et al.* (2004).

²⁰ Vgl. Tass *et al.* (2003).

den Verfahren, die der Hirnforschung und den auf ihr basierenden klinischen Disziplinen völlig neue inhaltliche Perspektiven ermöglicht haben, nur dann zu erreichen sind, wenn Insellösungen vermieden werden und stattdessen alle Möglichkeiten der Zusammenarbeit zwischen Universitäten und außeruniversitären Forschungszentren genutzt werden.²¹

Literatur

- AMUNTS, K. und K. ZILLES. „Advances in cytoarchitectonic mapping of the human cerebral cortex“, in: T. NAIDICH, T. YOUSRY und V. MATHEWS (Hrsg.). *Neuroimaging Clinics of North America*. Bd. 11. Philadelphia 2001, 151-169.
- AMUNTS, K., A. SCHLEICHER, A. DITTERICH und K. ZILLES. „Broca’s region: Cytoarchitectonic asymmetry and developmental changes“, *Journal Comparative Neurology* 465 (2003), 72-89.
- BECHARA, A., H. DAMASIO, D. TRANEL und S. W. ANDERSON. „Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex“, *Journal of Neuroscience* 18 (1998), 428-437.
- BELLIVEAU, J. W., D. N. KENNEDY JR., R. C. MCKINSTRY, B. R. BUCHBINDER, R. M. WEISSKOFF, M. S. COHEN, J. M. VEVEA, T. J. BRADY und B. R. ROSEN. „Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging“, *Science* 254 (1991), 716-719.
- BODEGÅRD, A., S. GEYER, C. GREFKES, K. ZILLES und P. E. ROLAND. „Hierarchical processing of tactile shape in the human brain“, *Neuron* 31 (2001), 317-328.
- BOY, C., M. HOLSCHBACH, H. HERZOG, A. BAUER, H. H. COENEN und K. ZILLES. „Präoperative Untersuchungen in der Epilepsiechirurgie: GABA- und Adenosinrezeptoren bei pharmakoresistenter, fokaler Temporallappenepilepsie mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET)“, *Klinische Neurophysiologie* 33 (2002), 147-155.
- BROCA, M. P. „Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d’une observation d’aphémie (Perte de la Parole)“, *Bulletins et Memoires de la Société Anatomique de Paris* 36 (1861), 330-357.
- FINK, G. R., J. C. MARSHALL, P. H. WEISS und K. ZILLES. „The neural basis of vertical and horizontal line bisection judgements: an fMRI study of normal volunteers“, *NeuroImage* 14 (2001), 59-67.
- GEYER, S., A. LEDBERG, A. SCHLEICHER, S. KINOMURA, T. SCHORMANN, U. BÜRCEL, T. KLINGBERG, J. LARSSON, K. ZILLES und P. E. ROLAND. „Two different areas within the primary motor cortex of man“, *Nature* 382 (1996), 805-807.
- GREFKES, C., P. H. WEISS, K. ZILLES und G. R. FINK. „Crossmodal processing of object features in human anterior intraparietal cortex: an fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys“, *Neuron* 35 (2002), 173-184.
- KIRCHEIS, G., M. WETTSTEIN, L. TIMMERMANN, A. SCHNITZLER und D. HÄUSSINGER. „Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy“, *Hepatology* 35 (2002), 357-366.
- KLEIST, K. *Gehirnpathologie*. Leipzig 1934.
- LAUTERBUR, P. C. „Image formation by induced local interactions – Examples employing nuclear magnetic resonance“, *Nature* 242 (1973), 190-192.
- MANSFIELD, P. „Multi-planar image-formation using NMR spin-echos“, *Journal Physics C Solid State* 10 (1977), 55-58.

²¹ Vgl. Mazziotta *et al.* (2001).

- MAZZIOTTA, J., A. TOGA, A. EVANS, P. FOX, J. LANCASTER, K. ZILLES, R. WOODS, T. PAUS, G. SIMPSON, B. PIKE, C. HOLMES, L. COLLINS, P. THOMPSON, D. MACDONALD, M. IACOBINI, T. SCHORMANN, K. AMUNTS, N. PALOMERO-GALLAGHER, S. GEYER, L. PARSONS, K. NARR, N. KABANI, G. LE GOUALHER, D. BOOMSMA, T. CANNON, R. KAWASHIMA und B. MAZOYER. „A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM)“, *Philosophical Transactions Royal Society London, Biological Sciences* 356 (2001), 1293-1322.
- MEYER, P. T., D. BIER, M. H. HOLSCHBACH, C. BOY, R. A. OLSSON, H. H. COENEN, K. ZILLES und A. BAUER. „Quantification of cerebral A1 adenosine receptors in humans using [¹⁸F]CPFPX and PET“, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 24 (2004), 323-333.
- NABOKOV, V. *Speak, Memory: An Autobiography Revisited*. New York 1966.
- RAICHEL, M. E. „Positron emission tomography“, *Annual Review of Neuroscience* 6 (1983), 249-268.
- SHAH, N. J., J. C. MARSHALL, O. ZAFIRIS, A. SCHWAB, K. ZILLES, H. J. MARKOWITSCH und G. R. FINK. „The neural correlates of person familiarity; a functional magnetic resonance imaging study with clinical implications“, *Brain* 124 (2001), 804-815.
- STEPHAN, K. E., J. C. MARSHALL, K. J. FRISTON, J. B. ROWE, A. RITZL, K. ZILLES und G. R. FINK. „Lateralized cognitive processes and lateralized task control in the human brain“, *Science* 301 (2003), 384-386.
- TASS, P. A., T. FIESELER, J. DAMMERS, K. DOLAN, P. MOROSAN, M. MAJTANIK, F. BOERS, A. MUREN, K. ZILLES und G. R. FINK. „Synchronization tomography: a method for three-dimensional localization of phase synchronized neuronal populations in the human brain using magnetoencephalography“, *Physical Revue Letters* 90 (2003), 101-104.
- WEISS, P. H., N. J. SHAH, I. TONI, K. ZILLES und G. R. FINK. „Associating colours with people: a case of chromatic-lexical synaesthesia“, *Cortex* 37 (2001), 750-753.
- ZAFIRIS, O., G. KIRCHEIS, H. A. ROOD, F. BOERS, D. HÄUSSINGER und K. ZILLES. „Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study“, *NeuroImage* 22 (2004), 541-552.
- ZILLES, K., M. S. QÜ, R. KÖHLING und E.-J. SPECKMANN. „Ionotropic glutamate and γ -aminobutyric acid receptors in human epileptic neocortical tissue: Quantitative in vitro receptor autoradiography“, *Neuroscience* 94 (1999), 1051-1061.
- ZILLES, K., N. PALOMERO-GALLAGHER, C. GREFKES, F. SCHEPERJANS, C. BOY, K. AMUNTS und A. SCHLEICHER. „Architectonics of the human cerebral cortex and transmitter receptor fingerprints: Reconciling functional neuroanatomy and neurochemistry“, *European Neuropsychopharmacology* 12 (2002a), 587-599.
- ZILLES, K., A. SCHLEICHER, N. PALOMERO-GALLAGHER und K. AMUNTS. „Quantitative analysis of cyto- and receptorarchitecture of the human brain“, in: A. W. TOGA und J. C. MAZZIOTTA (Hrsg.). *Brain Mapping: The Methods*. Amsterdam 2002b, 573-602.