

C. Stippich¹
S. Heiland¹
V. Tronnier²
A. Mohr¹
K. Sartor¹

Klinische funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT): Physiologische Grundlagen, technische Aspekte und Anforderungen für die klinische Anwendung

Functional magnetic resonance imaging: Physiological background, technical aspects and prerequisites for clinical use

Zusammenfassung

Leistungsfähige Gradientensysteme und ultraschnelle Echo-Planar-Imaging (EPI-)MR-Sequenzen ermöglichen heute die nicht-invasive Messung und Abbildung von Hirnfunktionen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung in klinisch vertretbaren Untersuchungszeiten. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) erschließt damit der Radiologie und Neuroradiologie ein neues diagnostisches Feld mit einem Paradigmenwechsel von der rein morphologischen Abbildung von Hirnstrukturen hin zur Messung und Visualisierung von Hirnfunktionen. Auch wenn die fMRT bereits erfolgreich bei neurochirurgischen, neurologischen, psychiatrischen, neuropädiatrischen und Schmerzpatienten eingesetzt wurde, kann die Untersuchungsmethode derzeit noch nicht als klinisch-diagnostisch etabliert angesehen werden. Voraussetzung ist die Entwicklung praktikabler Stimulationssysteme, standardisierter Untersuchungsprotokolle und medizinisch zugelassener Auswertungsprogramme. Außerdem werden die Vermittlung von Spezialkenntnissen an diagnostisch tätige Ärzte und die Schulung des medizinisch-technischen Assistenzpersonals eine Schlüsselrolle bei der Weiterentwicklung der klinischen fMRT einnehmen. Diese Arbeit gibt einen Überblick über die neurophysiologischen Grundlagen der fMRT und über die Anforderungen an Messtechnik und Datenauswertung im Hinblick auf klinische Anwendungen. Die klinische Bedeutung der fMRT wird am Beispiel der prächirurgischen Diagnostik bei Patienten mit Hirntumoren dargestellt.

Schlüsselwörter

fMRT · Klinische Anwendung · Neuroradiologie · Operation · Hirntumor

Summary

The advent of powerful gradient systems and ultrafast echo-planar imaging (EPI) offers the opportunity to use magnetic resonance imaging to measure and to localize brain function with high spatio-temporal resolution in clinically feasible scanning times. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) opens up a new diagnostic field in radiology and neuroradiology with a change from pure morphological brain imaging to the measurement and visualization of brain function. Despite its successful application in neurosurgical, neurological, psychiatric, neuroepidemiological and pain patients fMRI has not yet reached the status of an established clinical diagnostic procedure. To this end special stimulation systems, standardized fMRI protocols and medically approved software, all dedicated to clinical application, are necessary. The training and teaching of doctors and radiographers will also be crucial for the progress of clinical fMRI. This paper gives an overview of the neurophysiological background, the technical requirements and the data processing strategies that are relevant for the clinical application of fMRI. Presurgical fMRI in patients with brain tumors is used as an example for the clinical relevance of the method.

Key words

fMRI · Clinical application · Neuroradiology · Operation · Brain tumor

Institutsangaben

¹Abteilung Neuroradiologie, Neurologische Klinik

²Neurochirurgische Klinik, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

Korrespondenzadresse

Dr. med. C. Stippich · Neurologische Klinik, Abteilung Neuroradiologie, Ruprecht-Karls-Universität · Im Neuenheimer Feld 400 · 69120 Heidelberg · Tel.: + 49 6221 567566 · Fax: + 49 6221 564673 · E-mail: Christoph-stippich@med.uni-heidelberg.de

Bibliografie

Fortschr Röntgenstr 2002; 174: 43–49 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 1438-9029

Einleitung

Die gezielte Aktivierung funktionell bedeutsamer Hirnregionen, sogenannter „funktioneller Areale“, führt zu einem erhöhten Energiebedarf der aktivierten Neuronen und dadurch zu einer lokalen Durchblutungssteigerung. Diese lässt sich mit der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) nichtinvasiv mit hoher räumlicher Auflösung messen [1], wobei das Blut als intrinsisches Kontrastmittel dienen kann [2]. Während sich die fMRT in den Neurowissenschaften schnell etablieren konnte, wurde sie wegen der schwierigen Anwendbarkeit im klinischen Umfeld bislang nur selten genutzt. Die Entwicklung neuer, sehr leistungsfähiger Gradientensysteme und der Einsatz ultraschneller Echo-Planar-Imaging (EPI) MR-Sequenzen erlaubt heute jedoch die Untersuchung des gesamten Gehirns in klinisch vertretbaren Zeiträumen. Hieraus ergeben sich neue Optionen in klinischer Diagnostik und Forschung. Gleichzeitig erschließt sich der Radiologie und Neuroradiologie ein neues diagnostisches Feld mit einem Paradigmenwechsel von der rein morphologischen Abbildung von Hirnstrukturen hin zur Messung und Visualisierung von Hirnfunktionen.

Diese Arbeit soll einen Überblick über die physiologischen Grundlagen der fMRT, die messtechnischen Möglichkeiten und die Prinzipien der Datennachverarbeitung in Hinblick auf klinische Anwendungen geben. Die klinische Bedeutung dieser noch relativ jungen Untersuchungsmethode wird am Beispiel der prä-chirurgischen fMRT-Diagnostik bei Patienten mit Hirntumoren dargestellt.

fMRT: Physiologische Grundlagen, Messtechnik und Datennachverarbeitung

Physiologische Grundlagen

Im Gegensatz zu elektrophysiologischen Verfahren wie der Elektroenzephalographie (EEG) oder der Magnetoenzephalographie (MEG) [3] kann die fMRT nicht die (elektromagnetische) Aktivität von Nervenzellen direkt messen. Vielmehr wird die Hirnaktivität indirekt abgebildet, indem man die durch neuronale Aktivität hervorgerufenen lokalen Durchblutungsänderungen misst [1,4,5]. Dies gilt für alle funktionell magnetresonanztomographischen Techniken und erklärt deren im Vergleich zu elektro-physiologischen Verfahren begrenztes zeitliches Auflösungsvermögen. Die fMRT bietet aber eine hohe räumliche Auflösung [6], die der in gewissen Grenzen frei wählbaren Größe der Bild-Volumenelemente (Voxel) entspricht, und sie benötigt keine aufwendigen, (Dipol-)Modell basierten Berechnungen zur Quellenlokalisation. Vorteile der fMRT gegenüber nuklearmedizinischen Verfahren wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) [7] oder Einzel-Photonen-Emissions-Computer-Tomographie (SPECT) [8], die ebenfalls indirekte Messungen von Hirnaktivierung mit niedrigerer räumlich-zeitlicher Auflösung erlauben (Glukose- oder Sauerstoffmetabolismus, Durchblutungsänderung), sind ihre Nichtinvasivität, die fehlende Strahlenexposition, die beliebig häufige Wiederholbarkeit und die breitere Verfügbarkeit leistungsfähiger Magnetresonanztomographen.

Bei gezielter Aktivierung von Neuronen erhöht sich lokal der Energiebedarf im funktionellen Areal, vor allem aufgrund prä-synaptischer Aktivität. Dieser wird im Wesentlichen durch oxi-

dative Glykolyse gedeckt. Gleichzeitig kommt es zu einer Dilatation der zuführenden Arteriolen und einem hiermit verbundenen Anstieg der Durchblutung im nachgeschalteten Kapillarbett. Dabei steigt der Blutfluss im Vergleich zum Sauerstoffverbrauch überproportional an (mismatch zwischen CBF und CMRO₂). Hieraus resultiert ein relativer Anstieg der Blutoxygenierung im venösen Schenkel des Kapillarbett und in den drainierenden Venen. Während Fox u. Raichle [9] eine neurovaskuläre Entkopplung als ursächlich ansahen, geht man heute eher von einer noch nicht vollständig verstandenen hochspezifischen neurovaskulären Kopplung aus, die sich allein durch die Relation von Blutfluss und Metabolismus nicht ausreichend erklären lässt [10]. Die lokale Durchblutungssteigerung beruht mehr auf einer Erhöhung der Flussgeschwindigkeit als auf einem Anstieg des Blutvolumens im Kapillarbett. Folglich wird vermehrt Deoxyhämoglobin ausgewaschen. Der Abfall der relativen Deoxyhämoglobinkonzentration stellt die Grundlage der Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Kontrast basierten fMRT dar [11]. Malonek u. Grinvald [12] beobachteten jedoch einen initialen Anstieg der Deoxyhämoglobinkonzentration während der ersten Sekunden funktioneller Aktivierung. Dieses Phänomen wird kontrovers diskutiert [13], ist möglicherweise Folge einer Sauerstoffaus-schöpfung, bevor die o.g. Kompensationsmechanismen greifen, und kann zu einem kurzzeitigen Abfall des BOLD-Signals in der fMRT führen [14]. Die gezielte Aktivierung funktioneller Areale geht also nach einer kurzen Übergangsphase mit folgenden lokalen hämodynamischen Veränderungen einher, die die fMRT in hoher räumlicher Auflösung messen kann:

- Anstieg des regionalen zerebralen Blutflusses,
- Anstieg des regionalen zerebralen Blutvolumens,
- Anstieg des relativen Anteils an Oxyhämoglobin, bzw. Abfall des relativen Anteils an Deoxyhämoglobin im kapillären und venösen Blut.

Messtechnik

Alle MR-tomographischen Verfahren, die Hirnaktivität messen, basieren auf einer der oben genannten hämodynamischen Veränderungen. Je nachdem, auf welcher der genannten Veränderungen die Messtechnik beruht, unterscheidet man drei unterschiedliche Verfahren:

Messung des rCBV-Anstiegs durch Bolus-Tracking

Dieses Verfahren bildete die Grundlage für die ersten MR-tomographischen Untersuchungen der Hirnfunktion, die von Belliveau et al. durchgeführt wurden [1]. Für die funktionellen Messungen wird dabei die Perfusions-MRT (Bolus Tracking) verwendet, mit der sich verschiedene zerebrovaskuläre Parameter berechnen lassen [15]. Durch zweimalige Perfusions-MRT – einmal mit, einmal ohne Aktivierung – kann die Änderung des zerebralen Blutvolumens gemessen werden. Eine räumliche Darstellung der aktivierten Areale wird durch Subtraktion der beiden CBV-Parameterbilder erreicht. Obwohl inzwischen die Perfusions-MRT durch den Einsatz des EPI auch in mehreren Schichten möglich ist, konnte sich diese Technik in der fMRT nicht durchsetzen. Der Grund dafür liegt in der Kontrastmittelinjektion, die für die Messungen notwendig ist: Aufgrund der Dosisbegrenzung können die Messungen nicht beliebig oft wiederholt werden. Das Verfahren hat jedoch eine Bedeutung bei der Bestimmung der zerebralen Reservekapazität [16].

Messung des rCBF-Anstiegs mit Spin-Tagging

Während beim Bolus-Tracking ein externes Kontrastmittel verwendet wird, dient beim Spin-Tagging das arterielle Blut als intrinsisches Kontrastmittel. Dabei werden außerhalb der interessierenden Hirnregion in den zuführenden Gefäßen durch einen Hochfrequenzpuls die Spins invertiert oder gesättigt. Die auf diese Weise markierten Spins im Blut strömen dann in die Hirnkapillaren ein, wo es zu Wechselwirkungen mit Wasserspins im Extravasalraum und dadurch zu einer Signalreduktion kommt, aus der man den zerebralen Blutfluss berechnen kann [17]. Inzwischen existieren zahlreiche MR-Techniken, die zum Spin-Tagging eingesetzt werden; je nachdem, ob die Invertierung der Spins kontinuierlich oder in Pulsen durchgeführt wird und welche Subtraktionsschemata man verwendet, spricht man von EPI-STAR (Echo Planar Imaging using Signal Targeting with Alternating Radiofrequency), FAIR (Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery) oder QUIPSS (Quantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction). Durch Vergleich von Spin-Tagging Messungen unter Stimulation und Ruhe kann man direkt die Blutflussänderung bestimmen, die aus der Stimulation resultiert. Nachteil ist jedoch, dass die durch den Sättigungs- bzw. Inversionspuls bewirkte Signaländerung bei den klinisch verwendeten Feldstärken (bis 1,5 T) sehr gering ist und die Parameterbilder des CBF daher stark verrauscht sind. Daher werden Spin-Tagging Methoden bisher vor allem in der tierexperimentellen fMRT bei hohen Feldstärken (4,7 T und mehr) angewandt.

Messung der Blutoxygenierung mit der Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) Technik

Der BOLD-Kontrast beruht darauf, dass oxygeniertes und deoxygeniertes Blut unterschiedliche magnetische Eigenschaften haben [18]. Anders als das paramagnetische Deoxyhämoglobin beeinflusst das diamagnetische Oxyhämoglobin ein äußeres Magnetfeld nicht. Deoxygeniertes Hämoglobin führt zu Verzerrungen in einem von außen angelegten Magnetfeld, die einen Signalabfall bei Verwendung stark susceptibilitätsgewichteter MR-Sequenzen (T_2^*) bewirken. Wird nun eine Hirnregion gezielt aktiviert, kommt es, wie erwähnt, nach einem anfänglichen Anstieg der relativen Deoxyhämoglobinkonzentration im Blut sehr schnell zu einer Reduktion der relativen Deoxyhämoglobinkonzentration durch den überproportional hohen Einstrom oxygenierten Blutes. Dies spiegelt sich in einer Abnahme der lokalen Feldinhomogenität und damit einer Zunahme des BOLD-Signals auf T_2^* -gewichteten MR Sequenzen wider. Der initiale Signalabfall durch deoxygeniertes Hämoglobin ist normalerweise nur so kurz vorhanden, dass er nicht signifikant zum BOLD-Signal beiträgt.

BOLD-Messungen können prinzipiell mit allen stark T_2^* -gewichteten MR-Sequenzen durchgeführt werden. In den Anfangsjahren der BOLD-Technik wurden vor allem FLASH (Fast Low Angle Shot) Sequenzen verwendet [4]. Dabei benötigt man eine hohe Echozeit ($TE > 40$ ms), um eine ausreichende T_2^* -Gewichtung zu erreichen, außerdem einen niedrigen Pulswinkel ($\alpha < 20^\circ$), um Einflüsse durch das ungesättigte, in die Schicht einfließende Blut auf das Signal zu vermeiden (Inflow-Effekt). Nachteil dieser Sequenz ist jedoch, dass die Zahl der Schichten limitiert ist (maximal 1–5 Schichten). Auch können selbst mit sehr niedrigem Pulswinkel die störenden Inflow-Effekte nie ganz eliminiert werden. Inzwischen werden die FLASH Sequenzen mehr und mehr von Gradienten-Echo oder auch Spin-Echo Echo Planar Imaging

(EPI) Sequenzen abgelöst [19]. Mit ihnen können deutlich mehr Schichten bei vertretbaren Untersuchungszeiten aufgenommen werden, so dass je nach Fragestellung entweder das ganze Gehirn mit Schichtdicken ab etwa 4 mm oder eine speziell interessierende Region mit noch dünneren Schichten erfasst werden kann. Nachteil der EPI-Sequenzen ist jedoch, dass in der Nähe von luftgefüllten Strukturen (äußerer Gehörgang, Nasennebenhöhlen) und von Knochen-Weichteil-Übergängen (Schädelbasis) starke Bildverzerrungen und Signalauslöschungen auftreten.

Die BOLD-Technik hat sich zur fMRT beim Menschen gegenüber den beiden anderen beschriebenen Verfahren durchgesetzt und kann derzeit als Standard bezeichnet werden. Vorteil der BOLD-Technik ist, dass sie einfach anzuwenden ist, keine speziellen Sequenzen und kein Kontrastmittel benötigt. Nachteilig ist allerdings der relativ geringe Signalunterschied zwischen aktiviertem und nicht-aktiviertem Zustand, der bei 1,5 Tesla je nach Art und Intensität der Stimulation zwischen etwa 1% und 8% liegt. Mit höheren Feldstärken steigen zwar die maximal erreichbaren BOLD-Signale [20], doch können auch dann aktivierte Hirnregionen nur durch eine aufwendige statistische Analyse von nicht-aktivierten Regionen abgegrenzt werden.

Untersuchungsdesigns für die BOLD-fMRT

Mit der fMRT kann keine spontane Hirnaktivität gemessen werden. Vielmehr ist die gezielte Stimulation sogenannter „funktioneller Systeme“ erforderlich, die dann zu einer Aktivierung der beteiligten Hirnregionen führt. Weitverbreitet sind Untersuchungen während motorischer [21,22], visueller [23] oder akustischer [24] Stimulation (letztere beiden werden häufig auch zur Untersuchung kognitiver Leistungen verwendet), jedoch wurden auch somatosensible [25,26], olfaktorische [27] und galvanische [28] Reize erfolgreich appliziert. Die BOLD-Signale werden mit statistischen Tests (z.B. general linear model, t-test, Frequenzanalyse, Korrelationsanalyse) aus den Grauwertänderungen in jedem Bildelement (Pixel) über die Zeit in Abhängigkeit von der jeweiligen Stimulation berechnet [29]. Hierbei besteht zwischen der gewählten Voxelgröße und der Höhe des messbaren BOLD-Signals ein proportionaler Zusammenhang.

Prinzipiell können drei verschiedene Untersuchungsdesigns unterschieden werden. Beim „Block Design“ werden mehrere Wiederholungen von Stimulations- und Ruhephasen oder von verschiedenen Stimulationsphasen während einer fMRT-Messung durchgeführt. Gleiches gilt für das „parametrische Design“, das eine Sonderform des Block Designs darstellt. Während einer Messung werden Frequenz, Dauer oder Stärke desselben Stimulus variiert, bei komplexen Paradigmen auch verschiedener Stimuli. Beide Designs erlauben keine Beurteilung zerebraler Aktivierung, die durch einen einzigen Stimulus hervorgerufen wird. Vielmehr bilden sie die Aktivierung ab, die sich aus der Summe aller während einer Stimulationsphase applizierten Stimuli ergibt. Die zeitliche Auflösung der BOLD-fMRT im Block-Design entspricht daher der gewählten Dauer einer Stimulationsphase (typischerweise zwischen ca. 20 und 60 Sekunden). Im Gegensatz hierzu erlaubt das „ereigniskorrelierte Design“ die Untersuchung der Hirnaktivierung auf Einzelreize hin [30]. Dies gelingt durch die Mittelung der BOLD-Signale auf einen oft wiederholt dargebotenen Reiz und ggf. auch auf eine sich anschließende Aufgabe (z.B. Bewegung des Zeigefingers auf einen visuell dargebotenen Reiz hin). Hierfür ist ein zusätzlicher technischer Auf-

wand erforderlich, der es erlaubt sowohl auf die applizierten Reize als auch auf die individuelle Antwort zu triggern. Mit dieser Technik gelingt es, die zeitliche Auflösung der fMRT deutlich zu verbessern.

Voraussetzungen für klinische fMRT-Anwendungen

Jede klinische Anwendung der fMRT erfordert ein der jeweiligen Fragestellung angepasstes Stimulationsschema (Paradigma) und Untersuchungsprotokoll, das einen geeigneten Kompromiss aus klinisch vertretbaren Untersuchungszeiten, geringer Artefaktanfälligkeit, guter Signalausbeute und robuster Lokalisation funktioneller Areale bietet und auch bei Patienten mit vorbestehenden neurologischen Defiziten anwendbar ist [26,31]. Da derzeit noch praktikable, kommerziell erhältliche Stimulationssysteme, standardisierte Untersuchungsprotokolle und für medizinische Anwendungen zugelassene Auswertungsprogramme fehlen, sollte jeder Untersucher seinen eigenen Standard definieren, damit außer Probanden auch Patienten erfolgreich untersucht werden können. Besonders zur Erstellung anspruchsvollerer Untersuchungsprotokolle, die zum Beispiel zur Untersuchung sprachassoziierter [32] oder kognitiver Hirnleistungen erforderlich sind, ist daher eine enge Zusammenarbeit mit neuropsychologisch geschulten Experten unbedingt zu empfehlen. In jedem Fall muss vor jeder klinischen fMRT-Untersuchung eine genaue Dokumentation relevanter neurologischer Defizite vorliegen, um Fehlinterpretationen zu vermeiden. Auch sind ein individuelles Training und eine Anpassung der Stimulation an die Fähigkeiten der Patienten unabdingbar. Der hierfür erforderliche Zeitaufwand übersteigt die reine Scanzeit in den meisten Fällen. Er schwankt nach unseren Erfahrungen mit etwa 150 Patienten für die prächirurgische fMRT-Diagnostik zwischen 20 Minuten und zwei Stunden, je nach Leistungsfähigkeit. Bei Verwendung optimierter und standardisierter Protokolle [26,31] können fMRT-Untersuchungen selbst problemlos in klinische Routineabläufe integriert werden. Ein komplettes somatotopes Mapping des motorischen Homunculus (Fuß-, Hand- und Zungenbewegungen) dauert weniger als 10 Minuten, die vollautomatisierte taktile Untersuchung des somatosensiblen Homunculus ca. 15 Minuten und die Durchführung vier verschiedener Sprachproduktionsaufgaben knapp 20 Minuten. Die Nachverarbeitung und Interpretation klinischer fMRT-Daten einschließlich 3D-Überlagerung und Datenexport zu einem Neuronavigationssystem nimmt dann allerdings wieder je nach Protokoll selbst bei teilautomatisierter Auswertung, Verwendung eines schnellen Auswertungsprogramms und eines leistungsfähigen Rechners ein bis vier Stunden in Anspruch, so dass als Zeitaufwand für eine prächirurgische fMRT-Diagnostik vom Patiententraining auf Station bis zum Datenexport zum Neuronavigator je nach Patient derzeit zwischen etwa 1,5 und 6 Stunden veranschlagt werden sollten (Abb. 1).

Datennachverarbeitung

Für die Nachverarbeitung von fMRT-Daten steht eine Reihe frei verfügbarer und kommerzieller Software zur Verfügung, die auf fast allen gängigen Rechnerplattformen installiert werden kann. Unseres Wissens hat bislang keines dieser Programme eine Zulassung für medizinische Applikationen, so dass klinische fMRT-Untersuchungen zunächst noch im Rahmen wissenschaftlicher Studien durchgeführt werden müssen. In der Regel werden die vom MR-Imager erzeugten Bilddaten entweder direkt oder nach Konversion in ein allgemeines Datenformat (z. B. DICOM) auf ei-

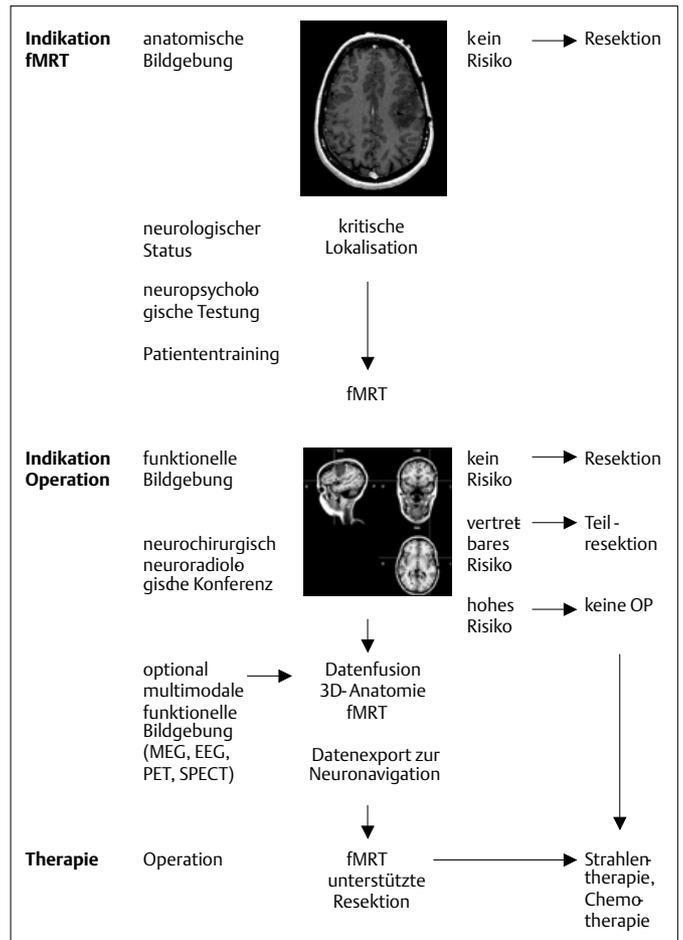


Abb. 1 Ablaufschema für die prächirurgische fMRT: Nach der Indikationsstellung zur fMRT erfolgt eine detaillierte Erhebung des neurologischen und neuropsychologischen Status, um das Patiententraining optimal anpassen zu können und Fehlinterpretationen der fMRT-Daten zu vermeiden. Nach Durchführung der fMRT wird im Rahmen der neurochirurgisch-neuroradiologischen Besprechung die Operationsindikation unter Berücksichtigung des Risikos für operationsbedingte neurologische Defizite geprüft. Bei Indikation zur OP erfolgt die Auswahl relevanter fMRT-Daten für die Operationsplanung und für die Neuronavigation. Im Anschluss werden die ausgewählten fMRT-maps auf den anatomischen 3D-Navigationsdatensatz überlagert und zum Neuronavigator exportiert.

nen Auswertungsrechner exportiert und dort weiterverarbeitet. Dies impliziert auch, dass fMRT-Untersuchungen derzeit in den meisten Fällen nicht online am MR-Tomographen beurteilt werden. In jüngster Zeit bieten jedoch verschiedene Hersteller Auswertungshilfen für fMRT-Untersuchungen in der mitgelieferten Software an, die ein Realtime-Image-Processing mit simultaner Datenakquisition, Rekonstruktion und Bildverarbeitung erlauben. Hierdurch kann die Aktivierung funktioneller Areale online am MR-Tomographen beobachtet werden. Die Durchführung, Auswertung und Interpretation klinischer fMRT-Untersuchungen sollte in den Händen erfahrener Untersucher mit Spezialkenntnissen und von geschultem Personal liegen, da eine leichtfertige Anwendung dieser vielversprechenden Technik auch zur Gefährdung von Patienten führen könnte. Die im Folgenden dargestellten Mindestanforderungen sollte jede Auswertungssoftware für fMRT-Daten erfüllen.

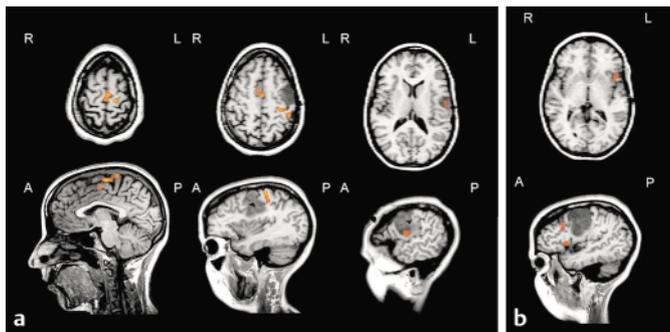


Abb. 2 Beispielfall für die prächirurgische fMRT sensorimotorischer (a) und sprachassoziierter (b) Hirnfunktionen bei einer 31-jährigen rechtshändigen Patientin mit einem links frontalen Astrozytom-Rezidiv WHO Grad II in – nach anatomischen Kriterien – vermutlich kritischer Lokalisation zum motorischen Sprachzentrum (Broca) und zur Zentralregion (primärer motorischer Kortex). Nach der ersten Operation passagere Sprachstörung und Armparese rechts (Kraftgrad 4/5). Überprüfung der Operationsindikation vor Zweitoperation mit der fMRT. (a) Somatotopes mapping während selbstgetriggelter Fuß- (linke Spalte), Hand- (mittlere Spalte) und Zungenbewegungen (rechte Spalte). Bei Zungenbewegung Aktivierung im unteren Tumoranteil. Ausreichender Abstand der Hand- und Fußrepräsentationen vom Tumor. Scanzeit 3 · 2 Minuten. (b) Sprachassozierte Aktivierung während Wortgenerierungsaufgaben. Ausreichender Abstand zwischen dem „Broca-Sprachzentrum“ und der vorderen Tumorgrenze. Scanzeit 5 Minuten. Auswertung: BrainVoyager®, Orange Bildpunkte repräsentieren die funktionelle Aktivierung der BOLD-fMRT. fMRT-gestützte Diagnostik: Indikation zur OP nach Rücksprache mit der Patientin wegen möglicher Störung der Zungenmotorik. Nur geringes Risiko einer schwerwiegenden bleibenden Beeinträchtigung wegen der bihemisphärischen Repräsentation für die Zungenmotorik. Im postoperativen Verlauf keine zusätzlichen neurologischen Defizite.

Ein Nachverarbeitungsschritt, der bei der BOLD-Technik immer angewendet werden sollte, ist die Bildabgleichung (alignment) mit Bewegungskorrektur [33]. Wegen der geringen Signalunterschiede können sich schon kleinste Bewegungen auf das resultierende Aktivierungsbild auswirken, gerade dann, wenn es sich um regelmäßige, mit der Stimulation korrelierte Bewegungen handelt. Diese können durch eine Kopffixierung alleine nicht verhindert werden. Hajnal et al. [34] haben gezeigt, dass schon Bewegungen um einen Bruchteil der Ausdehnung eines Bildpunkts (kleiner als 1 mm) zu scheinbaren Aktivierungen führen, die in Wirklichkeit auf die Bewegung zurückzuführen sind. Auch erhöht sich die Sensitivität durch die Bewegungskorrektur. Außerdem sollte eine geeignete zeitliche und räumliche Glättung der Rohdaten erfolgen, um Artefakte zu unterdrücken und damit die Qualität der Daten für weitere Verarbeitungsschritte anzuhoben. Zur Auswertung von Gruppendaten (Patienten- oder Probandenkollektive) empfiehlt sich eine Option zur räumlichen Normalisierung, mit der individuelle Datensätze auf einen Referenzdatensatz [35,36] angepasst werden können [37]. Dies erleichtert die Beurteilung genereller Hirnaktivierungsmuster und den Vergleich verschiedener Kollektive miteinander. Bei der Darstellung der Ergebnisse der fMRT in Aktivierungs-Maps ergibt sich ein weiteres Problem: Aufgrund der für EPI typischen Verzerrungen können die mit der fMRT bestimmten Aktivierungsareale nicht einfach einer anatomischen MR-Sequenz mit hohem Bildkontrast überlagert werden. Vielmehr sollte als anatomisches MR-Bild ebenfalls eine EPI-Aufnahme verwendet werden, um Fehllokalisationen zu vermeiden. Ist eine Überlagerung

von funktionellen auf anatomische Datensätze notwendig, sollte nach unserer subjektiven Einschätzung bei manueller Überlagerung von fMRT-maps (EPI) auf T₁-gewichtete anatomische 3D-Datensätze sicherheitshalber immer ein möglicher Lokalisationsfehler von etwa 0,5 cm (!) angenommen werden. Auch halten wir die Festlegung von Resektionsgrenzen in der prächirurgischen Diagnostik anhand von fMRT-Daten für nicht zulässig, da die räumliche Ausdehnung des aktivierten Areals von den gewählten Auswertungsparametern abhängt und daher variabel ist. Hinzu kommt, dass sich die Lage von Hirnstrukturen intraoperativ ändern kann und somit präoperativ gewonnene Daten die intraoperativen Verhältnisse nicht mehr korrekt wiedergeben. Die prächirurgische fMRT kann allerdings wertvolle Hilfen zur Prüfung der Operationsindikation durch Abschätzung der zu erwartenden operationsbedingten neurologischen Defizite, zur Planung des operativen Zugangsweges und – mit den o.g. Einschränkungen – auch zur Orientierung im Operationsgebiet bieten.

Klinische Anwendung der fMRT am Beispiel der prächirurgischen Diagnostik bei Patienten mit Hirntumoren

Neurochirurgische Eingriffe in funktionell bedeutsamen Hirnregionen sind wegen möglicher operationsbedingter neurologischer Ausfälle riskant. Die Resektion perirolandischer Hirntumoren kann durch Schädigung des primären motorischen und somatosensiblen Kortex zu bleibenden Lähmungen und Sensibilitätsausfällen führen. Patienten mit links frontalen oder temporoparietalen Tumoren laufen Gefahr, motorische oder sensorische Sprachdefizite zu bekommen. Die Operationsindikation ist daher bei diesen Patienten äußerst streng zu stellen und sorgfältig gegen alternative Behandlungsstrategien, z.B. eine Strahlentherapie, abzuwägen. Hierfür ist bereits präoperativ die möglichst genaue Kenntnis der räumlichen Lagebeziehung zwischen Hirntumor und funktionellem Areal erforderlich (Abb. 2a, b). Für die Tumorresektion kann die Wahl des geeigneten operativen Zugangsweges und des Ausmaßes der Resektion helfen, eine Schädigung funktionstragender Hirnstrukturen zu vermeiden. Daher wurden zahlreiche bildmorphologische Landmarken zur Identifikation der Zentralregion beschrieben [38], die aber selbst bei gesunden Probanden nur eine Zuverlässigkeit von höchstens 90% erreichen. Bei Patienten mit großen oder stark infiltrativ wachsenden Tumoren sind anatomische Landmarken oft nicht mehr eindeutig identifizierbar. Sensorimotorische Aktivität kann auch außerhalb typischer Landmarken nachweisbar sein und unter dem Einfluss von Hirntumoren ihre Lokalisation und Ausdehnung ändern [39]. Dies gilt auch für sprachrelevante Areale, die im Gegensatz zum sensorimotorischen Kortex bereits beim Gesunden eine hohe anatomische Variabilität aufweisen [40]. Da anatomische Strukturen allein keine zuverlässige Lokalisation eloquenter Hirnareale erlauben, ist vor Operationen an perirolandischen, frontalen oder temporoparietalen Hirntumoren die individuelle Darstellung sensorimotorischer und sprachassoziierter Hirnaktivierung zu fordern. Erste klinische Fallberichte zur Lokalisation sensorimotorischer [41] und sprachrelevanter Hirnfunktionen [42] zeigten, dass die fMRT prächirurgisch relevante Information liefern kann. Die Zuverlässigkeit von fMRT-Lokalisationen konnte durch den Vergleich mit der intraoperativen Elektrokortikographie [43], dem invasiven Wada-

Test [44], der transkraniellen Magnetstimulation [45] und der Magnetoenzephalographie [46] belegt werden.

Schlussfolgerungen

Die funktionelle Magnetresonanztomographie bietet neue Möglichkeiten in klinischer Diagnostik und Forschung. Erfolgversprechende klinische Anwendungen bestehen in der prächirurgischen Diagnostik bei Patienten mit perizentralen [43] und fronto-parietalen Hirntumoren [44], aber auch vor epilepsiechirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen [47,48] und Kindern [49]. Einen weiteren Beitrag kann die fMRT in der Diagnostik neurologischer und psychiatrischer Krankheitsbilder leisten, so zum Beispiel bei Patienten mit Bewegungsstörungen [50] oder mit Schizophrenien [51,52]. Erste experimentelle Studien legen nahe, dass mit Hilfe der fMRT auch pharmakologische Effekte auf Hirnfunktionen gemessen werden können [53]. Sicher lassen sich jedoch die häufig auch als „zerebrale Plastizität und Reorganisation“ bezeichneten zeitlichen und räumlichen Veränderungen von Hirnfunktionen z.B. nach traumatischen Amputationen oder Rückenmarksschädigungen abbilden. Vermutlich kann die fMRT zum besseren Verständnis der Mechanismen akuter und chronischer Schmerzzustände beitragen [54,55]. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, mit Gedächtnisleistungen [56] oder Emotionen [57] assoziierte Hirnaktivierung nachzuweisen.

Derzeit kann die fMRT noch nicht als klinisch etabliertes diagnostisches Verfahren angesehen werden, da praktikable Stimulationssysteme, standardisierte Untersuchungsprotokolle und für medizinische Anwendungen zugelassene Auswertungsprogramme fehlen, die eine zuverlässige Interpretation von Patientmessungen und eine zeitsparende, teilautomatisierte Datenauswertung erlauben. Der Entwicklung und Testung klinisch anwendbarer Stimulationseinheiten, standardisierter fMRT-Untersuchungsprotokolle und Auswertungsroutinen wird daher in Zukunft eine wesentliche Bedeutung für die breitere Implementierung dieser vielversprechenden Technik im klinischen Betrieb zukommen. Hierfür ist eine enge Kooperation von geschulten Radiologen und Neuroradiologen mit den klinischen Partnern, Neuropsychologen, Physikern, Ingenieuren und Informatikern erforderlich. Die Durchführung, Auswertung und Interpretation klinischer fMRT-Untersuchungen sollte in den Händen erfahrener Untersucher mit Spezialkenntnissen und von geschultem Personal liegen, da eine leichtfertige Anwendung der fMRT zur Gefährdung von Patienten führen kann. Auch fehlen bislang noch prospektive Studien, die den klinischen Nutzen der fMRT eindeutig belegen. Daher wird der Vermittlung der erforderlichen Spezialkenntnisse an die diagnostisch tätigen Ärzte und der Schulung des medizinisch-technischen Assistenzpersonals eine Schlüsselrolle bei der Weiterentwicklung der klinischen fMRT zufallen.

Literatur

- 1 Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, Buchbinder BR, Weisskoff RM, Cohen MS, Vevea JM, Brady TJ, Rosen BR. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 1991; 254: 716–719
- 2 Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ungerleider L. Functional brain mapping by blood oxygenation level dependent contrast magnetic resonance imaging. *Biophys J* 1993; 64: 803–812
- 3 Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi RJ, Knuutila J, Lounasmaa OV. Magnetoencephalography – theory, instrumentation and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Review of modern physics* 1993; 65: 413–487
- 4 Frahm J, Bruhn H, Merboldt KD, Hänicke W. Dynamic MRI of human brain oxygenation during rest and photic stimulation. *J Magn Reson Imaging* 1992; 2: 501–505
- 5 Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS. Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 1992; 25: 390–397
- 6 Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W. Functional MRI of human brain activation at high spatial resolution. *Magn Reson Med* 1993; 29: 139–144
- 7 Fox PT, Mintun MA, Raichle ME, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC. Mapping the human visual cortex with positron emission tomography. *Nature* 1986; 323: 806–809
- 8 Holman BL, Devous MD. Functional brain SPECT: the emergence of a powerful clinical method. *J Nucl Med* 1992; 33: 1888–1904
- 9 Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 1140–1144
- 10 Kuschinsky W. Regulation of cerebral blood flow. In: Moonen CTW, Bandettini PA (eds). *Functional MRI*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 15–24
- 11 Villringer A. Physiological changes during brain activation. In: Moonen CTW, Bandettini PA (eds). *Functional MRI*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000: 3–14
- 12 Malonek D, Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996; 272: 551–554
- 13 Fransson P, Kruger G, Merboldt KD, Frahm J. Temporal characteristics of oxygenation-sensitive responses to visual activation in humans. *Magn Reson Med* 1998; 39: 912–919
- 14 Menon RS, Ogawa S, Hu X, Strupp JP, Anderson P, Ungerleider L. BOLD based functional MRI at 4 Tesla includes a capillary bed contribution: echo-planar imaging correlates with previous optical imaging using intrinsic signals. *Magn Reson Med* 1995; 33: 453–459
- 15 Heiland S, Sartor K. Magnetresonanztomographie beim Schlaganfall – Methodische Grundlagen und klinische Anwendung. *Fortschr Röntgenstr* 1999; 171: 3–14
- 16 Kikuchi K, Murase K, Miki H, Kikuchi T, Sugawara Y, Mochizuki T, Ikezoe J, Ohue S. Measurement of cerebral hemodynamics with perfusion-weighted MR imaging: comparison with pre- and post-acetazolamide 133Xe-SPECT in occlusive carotid disease. *Am J Neuroradiol* 2001; 22: 248–254
- 17 Detre JA, Leigh JS, Williams DS, Koretsky AP. Perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1992; 23: 37–45
- 18 Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance imaging of rodent brain at high fields. *Magn Reson Med* 1990; 14: 68–78
- 19 Bandettini PA, Wong EC, Jesmanowicz A, Hinks RS, Hyde JS. Spin-echo gradient-echo EPI of human brain activation using BOLD contrast: a comparative study at 1.5 T. *NMR Biomed* 1994; 7: 12–20
- 20 Turner T, Jezzard P, Wen H, Kwong KK, Le Bihan D, Zeffiro T, Balaban RS. Functional mapping of the human visual cortex at 4 Tesla and 1.5 Tesla using deoxygenation contrast EPI. *Magn Reson Med* 1993; 29: 277–279
- 21 Lotze M, Erb M, Flor H, Hülsmann E, Godde B, Grodd W. fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. *Neuroimage* 2000; 11: 473–481
- 22 Grodd W, Hülsmann E, Lotze M, Wildgruber D, Erb M. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Human Brain Mapping* 2001; 13: 55–73
- 23 Goebel R, Khorrám-Sefat D, Muckli L, Hacker H, Singer W. The constructive nature of vision: direct evidence from functional magnetic resonance imaging studies of apparent motion and motion imagery. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 1563–1573
- 24 Binder JR, Rao SM, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, Bandettini PA, Wong EC, Estkowski LD, Goldstein MD, Houghton VM, et al. Functional magnetic resonance imaging of human auditory cortex. *Ann Neurol* 1994; 35: 662–672
- 25 Kurth R, Villringer K, Mackert BM, Schwiemann J, Braun J, Curio G, Villringer A, Wolf KJ. fMRI assessment of somatotopy in human Brodmann

- area 3b by electrical finger stimulation. *NeuroReport* 1998; 9: 207–212
- ²⁶ Stippich C, Hofmann R, Kapfer D, Hempel E, Heiland S, Jansen O, Sartor K. Somatotopic mapping of the human primary somatosensory cortex by fully automated tactile stimulation using functional MRI. *Neurosci Lett* 1999; 277: 25–28
- ²⁷ Weismann M, Yousry I, Heuberger E, Nolte A, Ilmberger J, Kobal G, Yousry TA, Kettenmann B, Naidich TP. Functional magnetic resonance of human olfaction. *Neuroimaging Clin N Am* 2001; 11 (2): 237–250
- ²⁸ Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, Weiss A, Zink R, Yousry TA, Brandt T. Cerebral functional magnetic resonance imaging of vestibular, auditory and nociceptive areas during galvanic stimulation. *Ann Neurol* 1998; 44: 120–125
- ²⁹ Friston KJ. Statistical parametric mapping and other analyses of functional imaging data. In: Toga AW, Mazziotta JC (eds). *Brain mapping: the methods*. New York: Academic Press, 1996: 363–386
- ³⁰ Dale AM, Buckner RL. Selective averaging of rapidly presented individual trials using fMRI. *Human Brain Mapping* 1997; 5: 329–340
- ³¹ Stippich C, Kapfer D, Hempel E, Heiland S, Sartor K. Robust localization of the contralateral precentral gyrus in hemiparetic patients using the unimpaired ipsilateral hand: a clinical functional magnetic resonance imaging protocol. *Neurosci Lett* 2000; 285: 155–159
- ³² Ackermann H, Wildgruber D, Grodd W. Neuroradiologic activation studies of cerebral organization of language capacities. A review of literature. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1997; 65: 182–194
- ³³ Woods RP, Cherry S, Mazziotta JC. Rapid automated algorithm for aligning and reslicing PET images. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 620–633
- ³⁴ Hajnal JV, Mayers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young JR, Bydder GM. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med* 1994; 31: 283–291
- ³⁵ Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Stuttgart: Thieme, 1988
- ³⁶ Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox PT, Lancaster J. A probabilistic atlas of the human brain: Theory and rationale for its development. *NeuroImage* 1995; 2: 89–101
- ³⁷ Fox PT. Spatial normalization origins: Objectives, applications, and alternatives. *Human Brain Mapping* 1995; 3: 161–164
- ³⁸ Naidich TP, Hof PR, Yousry TA, Yousry I. The motor cortex: anatomic substrates of function. *Neuroimaging Clin N Am* 2001; 11: 171–193
- ³⁹ Wunderlich G, Knorr U, Herzog H, et al. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation. *Neurosurgery* 1998; 42: 18–27
- ⁴⁰ Naidich TP, Hof PR, Gannon PJ, Yousry TA, Yousry I. Anatomic substrates of language: emphasizing speech. *Neuroimaging Clin N Am* 2001; 11: 305–341
- ⁴¹ Jack CR, Thompson RM, Butts RK, Sharbrough FW, Kelly PJ, Hanson DP, Riederer SJ, Ehman RL, Hangiandreou NJ, Cascino GD. Sensory motor cortex: correlation of presurgical mapping with functional MR and invasive cortical mapping. *Radiology* 1994; 190: 85–92
- ⁴² Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional MRI. *J Neurosci* 1997; 17: 353–362
- ⁴³ Yousry TA, Schmid UD, Jassoy AG, Schmidt D, Eisner WE, Reulen HJ, Reiser MF, Lissner J. Topography of the cortical motor hand area: prospective study with functional MR imaging and direct motor mapping at surgery. *Radiology* 1995; 195: 23–29
- ⁴⁴ Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the Wada-test. *Neurology* 1996; 46: 978–984
- ⁴⁵ Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Cosgrove GR, Rosen BR. Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. *Neurology* 1997; 48: 1406–1416
- ⁴⁶ Stippich C, Freitag P, Kassubek J, Sörös P, Kamada K, Kober H, Scheffler K, Hopfengärtner R, Bilecen D, Radü EW, Vieth JB. Motor, somatosensory and auditory cortex localization by fMRI and MEG. *NeuroReport* 1998; 9: 1953–1957
- ⁴⁷ Krings T, Topper R, Reinges MH, Foltys H, Spetzger U, Chiappa KH, Gilsbach JM, Thron A. Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: a functional MRI study. *Neurology* 2000; 54: 524–527
- ⁴⁸ Detre JA, Sirven JI, Alsop DC, O'Connor MJ, French JA. Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring. *Ann Neurol* 1995; 38: 618–624
- ⁴⁹ Hertz-Pannier L, Gaillard WD, Mott SH, Cuenod CA, Bookheimer SY, Weinstein S, Conry J, Papero PH, Schiff SJ, Le Bihan D, Theodore WH. Noninvasive assessment of language dominance in children and adolescents with functional MRI: A preliminary study. *Neurology* 1997; 48: 1003–1012
- ⁵⁰ Bucher SF, Seelos KC, Dodel RC, Reiser M, Oertel WH. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41: 32–40
- ⁵¹ Wenz F, Schad LR, Knopp MV, Baudendistel KT, Flomer F, Schörder J, van Kaick G. Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T: activation pattern in schizophrenic patients receiving neuroleptic medication. *Magn Reson Med* 1994; 12: 975–982
- ⁵² Carter CS, MacDonald 3rd AW, Ross LL, Stenger VA. Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1423–1428
- ⁵³ Breiter HC, Gollub RL, Weisskoff RM, Kennedy DN, Makris N, Berke JD, Goodman JM, Kantor HL, Gastfriend DR, Riorden JP, Mathew RT, Rosen BR, Hyman SE. Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron* 1997; 19: 591–611
- ⁵⁴ Birbaumer N, Lutzenberger W, Montoya P, Larbig W, Unertl K, Topfner S, Grodd W, Taub E, Flor H. Effects of regional anesthesia on phantom limb pain are mirrored in changes in cortical reorganization. *J Neurosci* 1997; 17: 5503–5508
- ⁵⁵ Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 378: 480–484
- ⁵⁶ Petersson KM, Elfgrén C, Ingvar M. A dynamic role of the medial temporal lobe during retrieval of declarative memory in man. *Neuroimage* 1997; 6: 1–11
- ⁵⁷ Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 1998; 20: 947–957