

MRT-UNTERSUCHUNGEN ZUM EINFLUSS VON
KOFFEIN AUF DIE ZEREBRALE PHYSIOLOGIE
MIT HILFE DER SUSZEPTIBILITÄTSGEWICHTETEN
BILDGEBUNG (SWI)

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Katharina Helm

geboren am 11. September 1983 in Osterburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach, Jena
2. PD Dr. med. Ralf Schlösser, Jena
3. Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding, Magdeburg

Tag der öffentlichen Verteidigung:

7. Dezember 2010

Meinen Eltern gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

3D	Dreidimensional
a	maximale Signaländerung
AIR	Automated Image Registration
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
Ant. Caud. V.	Vv. nuclei caudati anterior
Ant. Sept. V.	Vv. septi pellucidi anterior
A-Rezeptoren	Adenosinrezeptoren
ΔB	Differenz aus $\vec{B}_{int} - \vec{B}_{ext}$
b	Dynamik des Signalabfalls
B_0	Stärke des Magnetfeldes in Tesla
\vec{B}_{ext}	externe Feldverteilung
\vec{B}_{int}	interne Feldverteilung
BMI	Body Mass Index
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
$\Delta\chi$	magnetischer Suszeptibilitätsunterschied zur Umgebung
$\Delta\chi_{do}$	Suszeptibilitätsunterschied zwischen vollständig oxygeniertem und desoxygeniertem Blut
χ_{ext}	magnetische Suszeptibilität des von außen auf den eingebrachten Körper wirkenden Magnetfeldes
χ_{int}	magnetische Suszeptibilität eines Körpers
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CBF	Cerebral Blood Flow
CMRO ₂	Sauerstoffmetabolismus
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DAI	Diffuse Axonale Verletzung
EPI	Echoplanar Imaging
FA	Flipwinkel
FOV	Field of View

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

fMRI	funktionelle Magnetresonanzbildgebung
Fe ²⁺	Eisenion
γ	Gyromagnetisches Verhältnis
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
GM	graue Substanz
G_{phase}	Phasenkodiergradient
G_i -Protein	inhibierendes Guaninnucleotid-bindendes Protein
G_s -Protein	stimulierendes Guaninnucleotid-bindendes Protein
GRE	Gradientenecho
G_{read}	Frequenzkodiergradient
G_{slice}	Schichtselektionsgradient
Hb	Hämoglobin
Hct	Hämatokrit = Blutzellvolumen/Gesamtblutvolumen
HF-Puls	Hochfrequenz-Puls
HWZ	Halbwertszeit
IDL	Interactive Data Language
M.	Morbus
m	Magnetquantenzahl
\vec{M}_z	Längsmagnetisierung
Lat. Atr. V.	Vv. atrii laterales
mIP	Minimalwertprojektion
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
MP-RAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
ω_0	Lamorfrequenz
O ₂	Sauerstoff
OEF	Sauerstoffextraktion
Φ	Winkel der Polarkoordinate
PET	Positronen-Emissionstomographie
Phs	Phase
ppm	parts per million
p-Wert	Signifikanzwert des t-Tests
R	Radius
r	Radius der Polarkoordinate
r^2	Bestimmtheitsmaß
RF-Puls	Radiofrequenz-Puls
ROI	Region of Interest
ΔS	Signaländerung
SHT	Schädelhirntrauma
SPSS	Superior Performance Software System
SWI	Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

θ	Verkipfungswinkel der Venen im Magnetfeld bzw. Winkel zwischen Zylinderachse und dem B_0 -Feld
T	Tesla
Thal. Str. V.	Vv. thalamostriatae superiores
TE	Echozeit
TR	Repetitionszeit
t-Test	Hypothesentest zur Signifikanzbeurteilung
V.	Vena
Vv.	Venae
Voxel	Volumenelement
x -Gradient	Frequenzkodiergradient
Y	Blutoxygenierung
y -Gradient	Phasenkodiergradient
z -Gradient	Schichtselektionsgradient
WM	weiße Substanz
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Zusammenfassung	1
2 Grundlagen	4
2.1 Physikalische Grundlagen	4
2.1.1 MR-Tomographie	4
2.1.2 Basis-Puls-Sequenzen	11
2.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)	12
2.1.4 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung	14
2.1.5 BOLD-Effekt	15
2.1.6 Magnetische Eigenschaften des Blutes	18
2.1.7 Ermittlung der Blutoxygenierung	21
2.2 Koffein	23
2.2.1 Pharmakologie	24
2.2.2 Wirkmechanismus	26
2.2.3 Wirkung auf das ZNS	30
2.2.4 Toleranz, Abhängigkeit, Entzugserscheinungen	32
2.2.5 Koffein und SWI	33
2.3 SWI in der klinischen Anwendung	34
3 Ziele	40

INHALTSVERZEICHNIS

4	Material und Methoden	42
4.1	Probanden	42
4.2	Messaufbau	44
4.3	Datenerhebung	46
4.3.1	Messablauf für die SWI-Studien	46
4.3.2	Ermittlung der Blutoxygenierung	47
4.3.3	Messablauf für die fMRT-Messung	47
4.4	Datenauswertung	50
5	Ergebnisse	55
5.1	SWI: Abhängigkeit vom Koffeinkonsum	55
5.2	SWI: Abhängigkeit von der Koffeindosis	60
5.3	SWI: Abhängigkeit von der Feldstärke	62
5.4	Blutoxygenierung	66
5.5	Koffein in der fMRT	67
6	Diskussion	71
6.1	SWI: Abhängigkeit vom Koffeinkonsum	71
6.2	SWI: Abhängigkeit von der Koffeindosis	75
6.3	SWI: Abhängigkeit von der Feldstärke	76
6.4	Blutoxygenierung	77
6.5	Koffein in der fMRT	78
6.6	Koffein in der klinischen Anwendung	80
7	Schlussfolgerungen	83
	Literaturverzeichnis	85
	Anhang	i
1	Probandeninfo	i
2	Lebenslauf	vi
3	Danksagung	viii
4	Ehrenwörtliche Erklärung	x

1 Zusammenfassung

Die Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) ist eine neuartige Methode der Magnetresonanztomographie (MRT), die in der Lage ist, Änderungen der Blutoxygenierung in Venen zu detektieren und diese Gefäße bis in den Submillimeterbereich darzustellen. Koffein als Vasokonstriktor führt dazu, dass der zerebrale Blutfluss (CBF) sinkt, was zu einer Senkung des Sauerstoffgehalts in den Venen führt. Daraus resultiert ein Verlust des Blood-Level-Dependent-Signals (BOLD). Ziel dieser Arbeit war es, den Zeitverlauf und die Magnitude der relativen BOLD-Signaländerung nach Koffeingabe zu detektieren. Außerdem sollte die Änderung der Blutoxygenierung nach Koffeingabe mit Hilfe der SWI nichtinvasiv ermittelt werden. Auch der Einfluss von Koffein auf funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)-Studien sollte eruiert werden. Schließlich wurde die klinische Anwendung des Koffeins und der SWI näher betrachtet.

Zunächst wurde die Änderung des SWI-Signals in Abhängigkeit vom Koffeinkonsum untersucht. Bei zwei Gruppen, die aus 12 koffeinkonsumierenden und 15 koffeinabstinenten Probanden bestanden, wurde dafür der BOLD-Signalverlauf nach einer Koffeingabe von 200 mg bei einer Feldstärke von 1,5 T für etwa 1 h beobachtet. Um die Abhängigkeit der SWI von der Koffeindosis zu erfassen, wurden acht der 27 Probanden erneut gemessen, wobei die gegebene Koffeinkonzentration auf 100 mg verringert wurde. Ein Proband wurde ein weiteres Mal bei 50 mg untersucht. Für die Untersuchung der SWI bei unterschiedlichen Feldstärken wurden Daten von einem Probanden nach einer Koffeingabe von 200 mg bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 T, 3 T und 7 T erhoben.

ZUSAMMENFASSUNG

Für die Änderung der Blutoxygenierung nach Koffeingabe wurden bei sechs Probanden drei kortikale Venen nativ und im Verlauf nach Koffeingabe pixelweise als Regions of Interest (ROI) markiert und mit Hilfe des Phasenwertes aus den ROIs, dem Verkippungswinkel (θ) und dem Hämatokrit (Hct) eines jeden Probanden die Blutoxygenierung Y berechnet. Schließlich wurde der Einfluss von Koffein sowohl auf das BOLD-Signal als auch die Dynamik bei fMRT-Studien untersucht. Dafür wurden zwei Probanden vor und nach Koffeingabe einem visuellen Stimulus ausgesetzt und dabei fMRT-Messungen erhoben.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die SWI in Abhängigkeit vom Koffeinkonsum eine signifikant höhere Signaländerung bei koffeinabstinenten Probanden gegenüber koffeinkonsumierenden Probanden zeigte. Auch konnte die Dynamik der Koffeinwirkung erfasst werden. Diese kann mit einer Monoexponentialfunktion beschrieben werden und folgt der linearen Pharmakokinetik. In Abhängigkeit von der Koffeindosis konnte kein signifikanter Unterschied eruiert werden, vielmehr war die SWI in der Lage, minimale Änderungen in der Gefäßarchitektur, die durch eine geringe Koffeindosis von 50 mg hervorgerufen werden können, zu detektieren. Die Variation der Feldstärke zeigte keinen nennenswerten Einfluss auf das BOLD-Signal. Die Veränderung der Blutoxygenierung und der SWI-Signaländerung korrelierten miteinander, die Koffeingabe führte in beiden Fällen zu einem Verlust sowohl der Oxygenierung als auch des SWI-Signals. In der fMRT konnte dargestellt werden, dass sich durch Koffeingabe die Dynamik der Aktivierungsmuster verändert. Schließlich konnte die klinische Bedeutung von Koffein und der SWI als einer hochauflösenden MR-Methode dargestellt werden. Dabei wurde die Verwendung von Koffein bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie dem M. Parkinson und dem M. Alzheimer und bei zerebralen Schäden wie dem Schädelhirntrauma, untersucht. Die klinische Anwendung der SWI zur Detektion von Gefäßmissbildungen und Blutungen, aber auch bei Ablagerungen von Blutprodukten und zur Auffindung von geschädigtem Gewebe wurden aufgezeigt.

Zukünftige Untersuchungen sollten die eigenen experimentellen Versuche mit Koffein auf klinische Untersuchungen erweitern, um den therapeutischen Nutzen des Neurosti-

ZUSAMMENFASSUNG

mulators zu explorieren. Auch sollten absolute BOLD-Signaländerungen erfasst werden, in dem die absolute Änderung des CBFs gemessen wird. Es sollte näher untersucht werden, ob das vor der Untersuchung konsumierte Koffein den Einfluss hochregulierter A_{2A} -Rezeptoren überdeckt und somit zu einem verringerten nativen CBF führt oder ob eine geringere Sensibilität der A_{2A} -Rezeptoren bei den Konsumierenden eine geringere Senkung des CBFs verursacht.

2 Grundlagen

2.1 Physikalische Grundlagen

2.1.1 MR-Tomographie

In der MRT werden für die Bildgebung die Protonen der Wasserstoffatome verwendet. Diese Protonen besitzen zwei Eigenschaften, die von Bedeutung sind. Zum einen rotieren sie ähnlich einem Kreisel um ihre eigene Achse. Dieser Eigendrehimpuls wird auch als Spin bezeichnet. Zum anderen verhalten sie sich wie kleine Magnete, so dass ihre Ausrichtung durch das Anlegen eines Magnetfeldes oder die Einwirkung von elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden kann.

Im MR-Tomographen liegt ein statisches Magnetfeld vor, welches von Elektromagneten, Permanentmagneten oder supraleitenden Spulen erzeugt wird. Die Magnetfeldstärke liegt für den klinischen Gebrauch zwischen 0,1 und 3,0 Tesla (T), häufig werden 1,5 T verwendet. Werden die Protonen in ein starkes Magnetfeld gebracht, führen sie aufgrund ihrer quantenmechanischen Eigenschaften eine Präzessionsbewegung mit einer charakteristischen Frequenz, der Larmorfrequenz, aus. Diese ist exakt proportional zur Stärke des Magnetfeldes B_0 und kann mit der Larmor-Gleichung

GRUNDLAGEN

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.1)$$

errechnet werden. Dabei sind

ω_0	die Lamorfrequenz in $\frac{\text{rad}}{\text{s}}$
γ	das gyromagnetische Verhältnis, eine Konstante, die für jedes Element einen typischen Wert besitzt - für Protonen ist $\gamma = 2,6752 \cdot 10^8 \frac{\text{rad}}{\text{T}\cdot\text{s}}$
B_0	die Stärke des Magnetfeldes in Tesla [T].

Die Spins der Protonen können sich durch die Einwirkung des Magnetfeldes in zwei Richtungen ausrichten, parallel oder antiparallel. Die parallele Ausrichtung ist energetisch günstiger, so dass sich eine größere Anzahl von Spins entsprechend der Boltzmann-Verteilung parallel ausrichtet (siehe Abb. 2.1) und sich damit eine makroskopische Magnetisierung ausbildet.

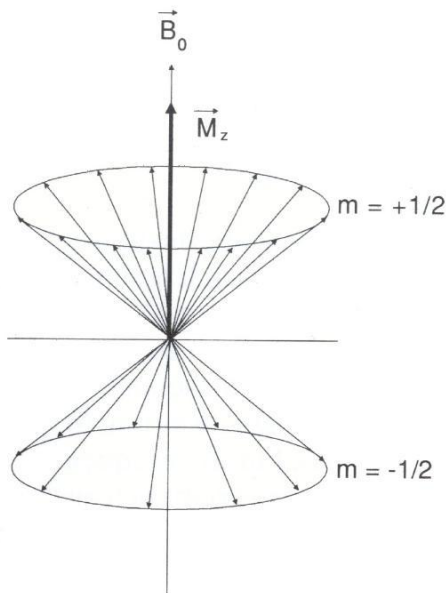


Abbildung 2.1: Verteilung der Spins entlang des äußeren Magnetfeldes. Der parallele Zustand mit der Magnetquantenzahl $m = +1/2$ ist energetisch günstiger als der antiparallele Zustand $m = -1/2$. Eine größere Anzahl an Spins richtet sich parallel aus. Die Summe aus paralleler und antiparalleler Anordnung ergibt die Längsmagnetisierung \vec{M}_z . Nach: G. Brix. Physikalische Grundlagen. In: Reiser und Semmler 1992.

GRUNDLAGEN

Die parallele Längsmagnetisierung \vec{M}_z der Spins kann beeinflusst werden, indem die Protonen mit einem Hochfrequenzimpuls (HF- oder RF-Impuls) angeregt werden. Dabei wird das System mit einer elektromagnetischen Welle, die von einem Radiosender erzeugt wird und deren Resonanzfrequenz der Larmorfrequenz entspricht (63,8 MHz bei 1,5 T??), stimuliert. Bei senkrechter Einwirkung des Wechselfeldes kann man die Längsmagnetisierung aus der z-Achse, der Ausrichtung des Hauptmagnetfeldes B_0 , heraus kippen. Diese Auslenkung kann genau 90° betragen, so dass die gesamte Magnetisierung \vec{M}_z in die xy-Ebene geklappt wird. Da jedoch das Magnetfeld B_0 jederzeit auf die Protonen einwirkt, präzediert der Summenvektor M_{xy} , der in der xy-Ebene liegt, weiterhin um das äußere Magnetfeld.

Die Bewegung des Magnetisierungsvektors M_{xy} wirkt wie ein elektrischer Generator und induziert in der Empfangsspule des Magnetresonanz-Scanners eine Wechselspannung, das MR-Signal (Weishaupt et al. 2001).

Nach Abschalten des Hochfrequenzimpulses beginnen die Spins, sich wieder in Richtung des B_0 -Magnetfeldes auszurichten (Longitudinale Relaxation [T_1 -Relaxation]). Gleichzeitig beginnen sie in der Transversalebene zu dephasieren (Transversale Relaxation [T_2 -Relaxation]):

- Longitudinale Relaxation: Die Spins unterliegen Wechselwirkungen mit dem umliegenden Gewebe. Nach Abschalten des HF-Impulses relaxieren angeregte Protonen in die energetisch günstigere parallele Ausrichtung zurück. Die transversale Magnetisierung \vec{M}_{xy} nimmt langsam ab, dafür baut sich die longitudinale Magnetisierung \vec{M}_z wieder auf. Dieser Prozess ist mit der Abgabe von Energie an das umliegende Gewebe verbunden (Weishaupt et al. 2001). Abb. 2.2 stellt das Verhalten der Spins während der T_1 -Relaxation dar.

Die T_1 -Zeit ist die charakteristische Zeit für ein Gewebe, in der sich die Längsmagnetisierung auf das $(1 - \frac{1}{e})$ -fache (63%) der Längsmagnetisierung im Gleichgewichtszustand aufgebaut hat.

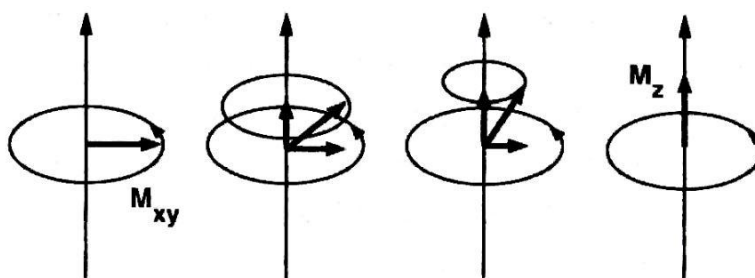


Abbildung 2.2: T_1 -Relaxation: Zurückkippen der angeregten Spins in den parallelen Zustand, indem Energie an die Umgebung abgegeben wird. \vec{M}_z : Längsmagnetisierung, M_{xy} : transversale Magnetisierung. Aus: Weishaupt et al. 2001.

- Transversale Relaxation: Die Spins beeinflussen als kleine Magneten gegenseitig minimal ihre Magnetfeldstärke. Dabei kommt es zum Energieaustausch unter den Spins, jedoch nicht an die Umgebung. Die Präzessionsfrequenz, die von der Magnetfeldstärke abhängig ist, verändert sich, so dass die Spins unterschiedlich schnell präzessieren. Dadurch zerfällt die Phasenkohärenz, es kommt zur Dephasierung (Weishaupt et al. 2001). Dieser Zusammenhang wird in Abb.2.3 deutlich. Nach einer für Gewebe charakteristischen Zeit, der T_2 -Zeit, ist nur noch die $\frac{1}{e}$ -fache (37%) Anzahl der Spins in Phase.

Einen weiteren Einfluss auf die Spindephasierung haben zeitlich konstante Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 . Diese werden durch die Maschine selbst, von dem Körper des Probanden, sowie durch Suszeptibilitätsinhomogenitäten erzeugt und bewirken eine zusätzliche Dephasierung, so dass das Signal nicht mit T_2 , sondern rascher mit der Zeitkonstanten T_2^* zerfällt.

Der Vorgang von Anregung und Messung des Signals mit entsprechend empfindlichen Empfangsspulen muss für die Bildgebung viele Male wiederholt werden. Die Zeit, die zwischen zwei Anregungen verstreicht, wird als Repetitionszeit (TR) bezeichnet. Zwischen Anregung und Messung vergeht ein Zeitraum, der Echozeit (TE) genannt wird.

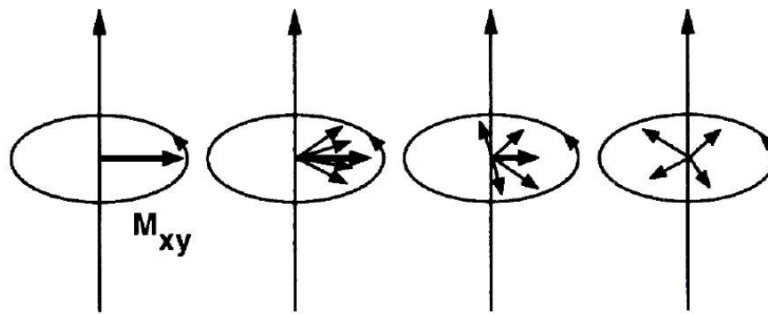


Abbildung 2.3: T_2 -Relaxation: Dephasierung des Spins und damit verbundene Verkleinerung des Summenvektors der Transversalmagnetisierung (M_{xy}) und des messbaren Signals. Aus: Weishaupt et al. 2001.

Während die TR den T_1 -Kontrast bestimmt, bestimmt die TE den T_2 -Kontrast. Wird die Repetitionszeit kurz gewählt, ist wenig Zeit für die Spins, sich wieder in der Ausgangsposition anzuordnen. Bei der nächsten Anregung geben nur Gewebe ein starkes Signal, deren T_1 -Zeit kurz im Vergleich zu TR ist. Sie erscheinen im Bild hell, andere Gewebe dunkel (Abb. 2.4, kurze TR). Man bezeichnet diese Bilder als T_1 -gewichtet. Bei langer Repetitionszeit gelangen alle Spins wieder in die Ausgangsposition und die T_1 -Zeit hat keinen Einfluss auf den Bildkontrast (Abb. 2.4, lange TR).

Für einen T_2 -Kontrast werden lange Echozeiten verwendet, da nur dann die Unterschiede in den T_2 -Zeiten der Gewebe deutlich werden. Gewebe mit kurzer T_2 -Zeit haben bis zur Messung ihr Signal verloren und erscheinen im Bild dunkel (Abb. 2.5, kurze TE). Spins anderer Gewebe mit längerer T_2 -Zeit sind dagegen noch nicht vollständig außer Phase geraten und geben noch ein Signal, sind also hell im Bild (Abb. 2.5, lange TE). Durch eine Kombination von Repetitions- und Echozeiten, erhält man unterschiedliche Wichtungen. Diese sind in Tabelle 2.1 dargestellt. Die Bildgebung mittels Magnetresonanz nutzt die Tatsache, dass sich die Gewebe im Körper in den spezifischen Merkmalen T_1 -, T_2 -Zeit und der Protonendichte unterscheiden. Diese drei Eigenschaften bestimmen den Bildkontrast (Weishaupt et al. 2001).

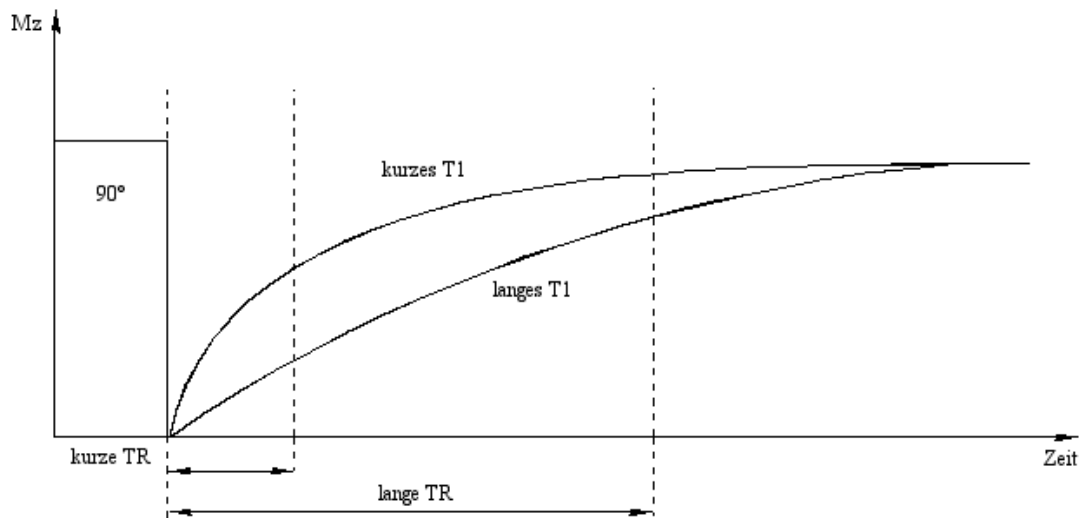


Abbildung 2.4: *TR und der T_1 -Kontrast: Bei kurzem TR weist ein Gewebe mit kurzem T_1 schon wieder eine große Längsmagnetisierung auf und sendet viel Signal, während ein Gewebe mit langem T_1 noch wenig Signal gibt. Bei langem TR haben beide Gewebe eine ähnlich große Magnetisierung aufgebaut und senden etwa gleich viel Signal. Nach: Weishaupt et al. 2001.*

	TE kurz (< 30 ms)	TE lang (> 60 ms)
TR kurz (< 600 ms)	T_1 -Wichtung	T_1 - und T_2 -Wichtung (keine klinische Anwendung)
TR lang (> 1500 ms)	Protonendichte gewichtet	T_2 -Wichtung

Tabelle 2.1: *Zusammenhang zwischen TR und TE und der resultierenden Wichtung der MR-Bilder. Für die genannten Zeitangaben ist zu beachten, dass TE immer kleiner als TR ist.*

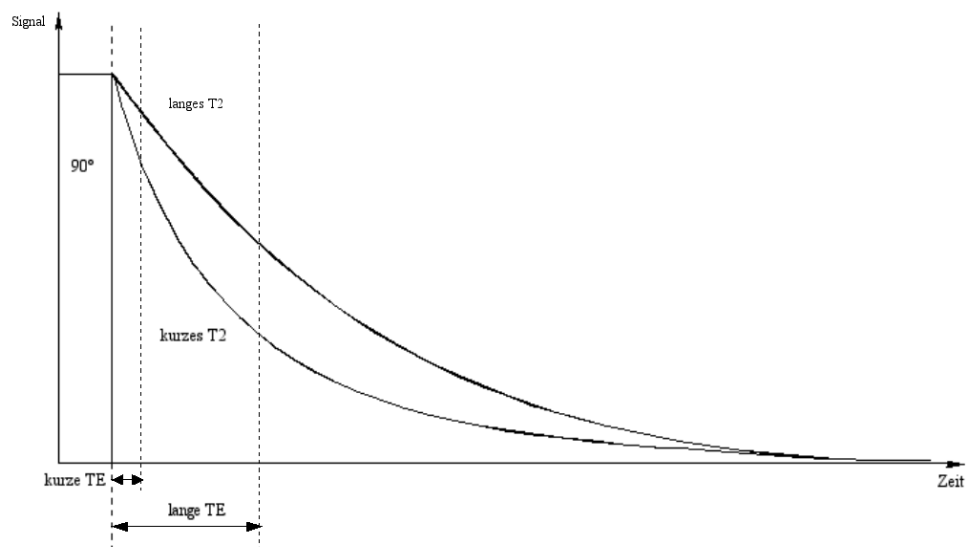


Abbildung 2.5: *TE und der T₂-Kontrast: Bei sehr kurzem TE ist nur ein geringer Signalabfall bei beiden Geweben zu erkennen, bei längerer TE zeigen sich deutliche Unterschiede: Ein Gewebe mit kurzem T₂ verliert rasch Signal und wird rasch dunkel, ein Gewebe mit langem T₂ bleibt länger hell. Nach: Weishaupt et al. 2001*

GRUNDLAGEN

Um die MR-Signale den einzelnen Volumenelementen (Voxeln) zuordnen zu können, wird mit Gradientenspulen, die ein linear ortsabhängiges Magnetfeld erzeugen, eine Ortskodierung erzeugt. Der z -Gradient liegt bei der Anregung an und stellt sicher, dass nur eine einzelne Schicht in z -Richtung des Körpers die passende Larmorfrequenz besitzt, also nur die Spins dieser Schicht ausgelenkt werden (Schichtselektionsgradient). Der y -Gradient orthogonal zum ersten wird nach der Anregung kurz eingeschaltet und bewirkt eine kontrollierte Dephasierung der Spins, so dass in jeder Bildzeile die Präzession der Spins eine andere Phasenlage hat (Phasenkodiergradient). Der x -Gradient wird während der Messung rechtwinklig zu den beiden anderen geschaltet; er sorgt dafür, dass die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben, also eine andere Larmorfrequenz senden (Frequenzkodiergradient). Alle drei Gradienten zusammen bewirken also eine Kodierung des Signals in drei Raumebenen. Das empfangene Signal gehört zu einer bestimmten Schicht des Körpers und enthält eine Kombination aus Frequenz- und Phasenkodierung, die der Computer mit einer Fourier-Transformation in ein zweidimensionales Bild umrechnen kann.

2.1.2 Basis-Puls-Sequenzen

Die in der klinischen Routine am häufigsten verwendete Sequenz ist die Spinecho-Sequenz. Dabei erfolgt die Anregung immer mit einem 90° -HF-Impuls. Danach zerfällt die transversale Magnetisierung mit T_2^* . Die Spins richten sich wieder in Richtung Magnetfeld aus. Nachdem die Hälfte der TE verstrichen ist, wird ein 180° -HF-Impuls gesendet. Dieser kehrt die Reihenfolge der dephasierten Spins um. Alle Spins treffen sich wieder in Phase und ein Echo kann registriert werden, nachdem die zweite Hälfte der TE verstrichen ist. Abb. 2.6 stellt diesen Vorgang schematisch dar. Bei der Gradientenecho-Sequenz werden nur die Gradientenspulen zum Erzeugen eines Echos verwendet. Dafür werden die Spins durch einen HF-Impuls angeregt, der kleiner als 90° sein kann (α). Der Frequenzkodiergradient wird zunächst mit negativer Polarität eingeschaltet, so dass es

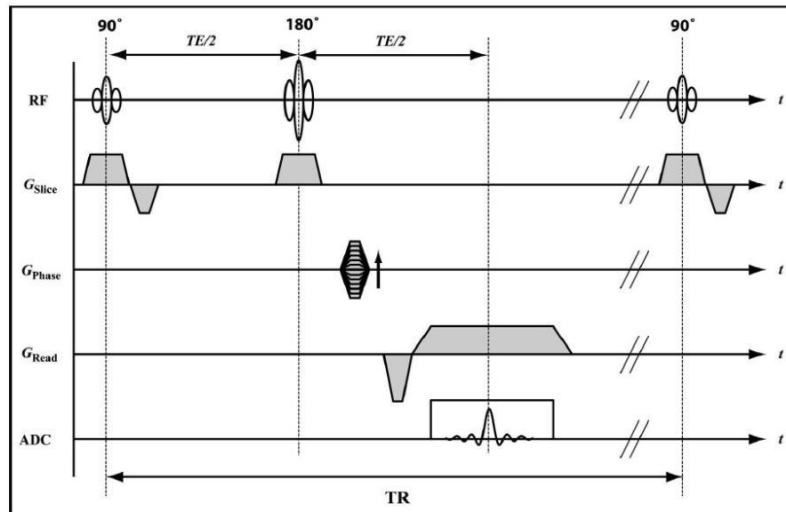


Abbildung 2.6: Spinecho-Sequenz: Nach der Erregung mit einem 90° -Puls erfolgt nach halber TE ein refokussierender 180° -Impuls. Beide sind schichtenselektiert (G_{Slice}). Das Echo (ADC) erfolgt nach weiterer halber TE und wird in Phase (G_{Phase}) und Frequenz (G_{Read}) ausgelesen. Aus: Sedlacik 2007.

zur Dephasierung der Spins kommt. Daraufhin wird ein positiver Rephasierungsgradient geschaltet, der das Echo erzeugt (Abb.2.7). Da bei der Gradientenecho-Sequenz der zeitraubende 180° -HF-Impuls entfällt, können kurze TR erreicht werden und somit eine schnellere Bildaufnahme erfolgen. Jedoch können durch diesen Wegfall statische Feldinhomogenitäten nicht ausgeglichen werden, so dass das Signal mit T_2^* zerfällt. Je höher die TE gewählt wird, desto stärker wird dieser T_2^* -Kontrast. Dies macht man sich unter anderem in der SWI zu nutze.

2.1.3 Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)

Die funktionelle Magnetresonanz-Bildgebung stellt seit Anfang der 90er Jahre ein neuartiges Verfahren dar, mit deren Hilfe es möglich ist, kortikale Reaktionen auf externe Reize in einer hohen räumlichen Auflösung zu detektieren. Bei diesen Messungen

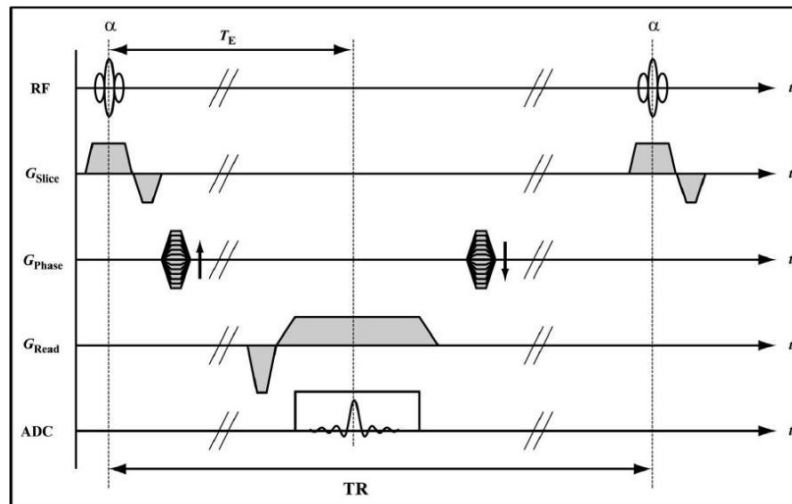


Abbildung 2.7: Gradientenecho-Sequenz: Die Schicht (G_{Slice}) wird durch einen bestimmten HF-Impuls angeregt, der einen Flipwinkel $0^\circ < \alpha < 90^\circ$ aufweisen kann. Das Signal ist dann phasenkodiert (G_{Phase}) und das Echo (ADC) wird nach einer kurzen Dephasierung (negatives G_{Read}) nur durch den Frequenzkodiergradienten (G_{Read}) nach TE erzeugt. Aus: Sedlacik 2007.

ist die lokale Oxygenierung des Blutes der entscheidende Messparameter, der durch BOLD-Signaländerungen aufgezeigt werden kann. Durch zerebrale Stimulation, etwa durch einen visuellen Reiz in Form eines alternierenden Schachbrettmusters, wird der Sauerstoffmetabolismus (CMRO_2) der Zellen gesteigert. In Folge neurovaskulärer Kopplung kommt es zur Dilatation der Arterien, so dass der CBF gesteigert wird. Es wird dadurch mehr O_2 an die Zellen transportiert, als von diesen metabolisiert werden kann. Demzufolge erhöht sich der Gehalt an oxygeniertem Hämoglobin im venösen Schenkel des Kapillarbettes, so dass der Anteil an paramagnetischem desoxygeniertem Blut sinkt. Damit verringern sich auch die in der Umgebung auftretenden Magnetfeldinhomogenitäten. Dies führt zu einem geringeren Signalverlust in der T_2^* gewichteten Bildgebung, da die Protonenspins langsamer dephasieren.

2.1.4 Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung

Die suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung ist eine räumlich hochaufgelöste 3D-Gradientenecho-Sequenz. Sie macht sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von Geweben zunutze und reagiert dabei sensibel auf innere, d.h. in den Geweben vorhandene Suszeptibilitätsinhomogenitäten, die in zwei Effekten resultieren: einer Phasenverschiebung des MR-Signals und damit verbunden einer verstärkten T_2^* -Relaxation.

Abhängig davon, ob ein Stoff dia- oder paramagnetisch ist, wird die magnetische Feldverteilung im Inneren des Stoffes abgeschwächt bzw. verstärkt. Im Magnetfeld ändern sich die Bahnen der Elektronen und damit ihr Drehimpuls. Eine Änderung des Drehimpulses ist mit einer Änderung des magnetischen Dipolmoments des Atoms verbunden. Diamagnetische Stoffe, die kein Dipolmoment besitzen, erhalten von einem äußeren Magnetfeld ein induziertes Dipolmoment. Aufgrund der Lenz'schen Regel ist dieses dem äußeren Feld entgegengesetzt. Damit ist der Wert der resultierenden magnetischen Suszeptibilität χ negativ und die magnetische Feldverteilung im Inneren des Stoffes abgeschwächt. Die magnetische Suszeptibilität eines Körpers χ_{int} ist somit kleiner als die magnetische Suszeptibilität χ_{ext} des von außen auf den eingebrachten Körper wirkenden Magnetfeldes (Abb.2.8a). Paramagnetische Stoffe hingegen besitzen ein Dipolmoment, welches ohne den Einfluss eines äußeren Magnetfeldes aufgrund der thermischen Bewegung in alle räumlichen Richtungen verteilt ist, so dass die mittlere Magnetisierung gleich null ist. Gelangen diese Stoffe in ein magnetisches Feld, richten sich die Dipole dementsprechend aus und verstärken somit das Feld im Inneren des Stoffes. Damit ist der Betrag der magnetischen Suszeptibilität χ positiv. Die magnetische Suszeptibilität eines Körpers χ_{int} ist demnach größer als die magnetische Suszeptibilität χ_{ext} des von außen auf den eingebrachten Körper wirkenden Magnetfeldes (Abb.2.8b). Die für diese Arbeit relevanten Suszeptibilitätsunterschiede treten in den zerebralen Gefäßen auf. Oxygeniertes Blut, wie es in arteriellen Gefäßen vorhanden ist, besitzt diamagnetische, desoxygeniertes venöses Blut paramagnetische Eigenschaften. Nähere Angaben hierzu finden sich in Kapitel 2.1.6. Da der Großteil des menschlichen Gewebes und somit auch das zerebrale

GRUNDLAGEN

Parenchym vorwiegend diamagnetische Eigenschaften besitzt, kann ein Suszeptibilitätsunterschied nur zwischen venösen Gefäßen und umliegendem Gewebe detektiert werden. Abb.2.9 zeigt die Suszeptibilität des menschlichen Gewebes als Ausschnitt des Suszeptibilitätsspektrum.

Die beiden Effekte der Phasenverschiebung und der T_2^* -Relaxation bilden die Grundlage für den Blood-Oxygenation-Level-Dependent-Effekt (BOLD) (Ogawa et al. 1990), der in Kapitel 2.1.5 näher erläutert wird.

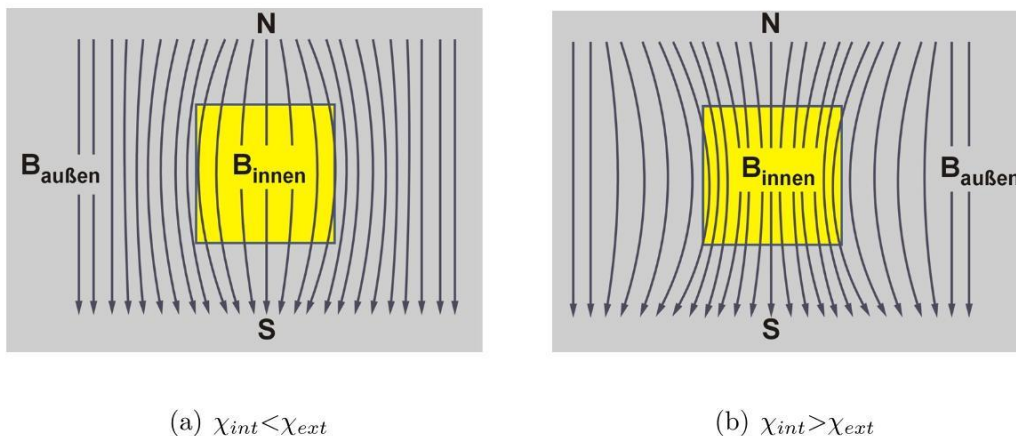


Abbildung 2.8: Änderung des inneren Magnetfeldes in Abhängigkeit von der Suszeptibilität zweier Stoffe. Werden diamagnetischere Stoffe mit $\chi_{int} < \chi_{ext}$ in ein Magnetfeld gebracht, wird dieses abgeschwächt (a), werden paramagnetischere Substanzen mit $\chi_{int} > \chi_{ext}$ eingebracht, wird das innere Magnetfeld verstärkt (b). Aus: Nick et al. 2007.

2.1.5 BOLD-Effekt

Der Begriff des BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent)-Effekts wurde von Ogawa et al. 1990 eingeführt. Er beruht auf dem Suszeptibilitätsunterschied zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut und besagt, dass das MR-Signal vom Oxygenierungsgrad des venösen Blutes abhängt. Je geringer der Sauerstoffgehalt in den Venen ist, desto schwächer ist das MR-Signal und desto stärker ist der BOLD-Kontrast. Physiologische

SUSCEPTIBILITY SPECTRUM

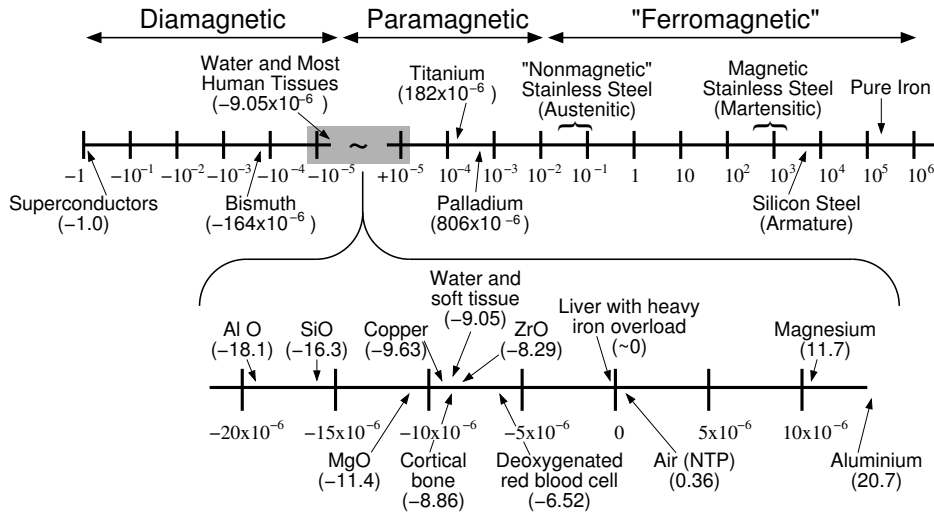


Abbildung 2.9: Suszeptibilitätsspektrum. Diamagnetische Stoffe besitzen eine Suszeptibilität von < 0 , bei paramagnetischen Stoffen ist sie > 0 . Aus: Schenck et al. 1996.

Parameter, wie die Blutoxygenierung Y oder der Hämatokritwert (Hct), beeinflussen den Suszeptibilitätsunterschied zwischen umliegendem Parenchym und venösem Blut:

$$\Delta\chi = \chi_{do} \cdot Hct \cdot (1 - Y). \quad (2.2)$$

Der Suszeptibilitätsunterschied zwischen vollständig desoxygeniertem und vollständig oxygeniertem Blut wird mit χ_{do} bezeichnet und beträgt $\chi_{do} = 4\pi \cdot 0,18 \text{ ppm}$ (Weisskoff und Kiihne 1992). Die interne (\vec{B}_{int}) und die externe (\vec{B}_{ext}) Feldverteilung eines unendlich langen Zylinders, der als Modell eines venösen Gefäßes dient, berechnet sich folgendermaßen (Springer 1994):

$$\vec{B}_{int} = \left(1 + \frac{\chi_{ext}}{3} + \frac{\Delta\chi}{6} \cdot (3 \cdot \cos^2\theta - 1) \right) \cdot \vec{B}_0, \forall r < R. \quad (2.3)$$

$$\vec{B}_{ext} = \left(1 + \frac{\chi_{ext}}{3} + \frac{\Delta\chi}{2} \cdot \sin^2\theta \cdot \frac{a^2}{r^2} \cdot \cos 2\phi \right) \cdot \vec{B}_0, \forall r > R. \quad (2.4)$$

GRUNDLAGEN

Abbildung 2.10 demonstriert das Modell eines Zylinders schematisch, und Abbildung 2.11 zeigt exemplarisch die Feldverteilung für einen Zylinder, parallel und senkrecht zu B_0 . Der Radius des Zylinders wird mit R bezeichnet, θ ist der Winkel zwischen Zylinderachse und dem B_0 -Feld, r und Φ definieren in diesem Fall die Polarkoordinaten. χ_{ext} bezeichnet die externe magnetische Suszeptibilität und $\Delta\chi$ den Suszeptibilitätsunterschied zwischen äußerer und innerer Feldverteilung.

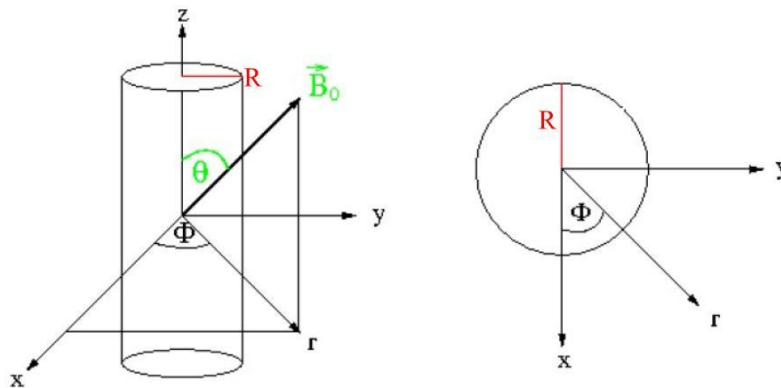


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung eines langgestreckten Zylinders mit dem Radius R als Modell eines Blutgefäßes im Magnetfeld \vec{B}_0 . Rechts im Bild ist die Aufsicht von oben zu erkennen. θ bezeichnet den Winkel zwischen Gefäßachse und Magnetfeld, Φ den Winkel zwischen der x -Achse und dem Vektor \vec{r} .

Die Dephasierung der Spins auf Grund dieser perivaskulären Feldgradienten führt in T_2^* gewichteten Sequenzen (GRE, EPI) zu einer extravaskulären Signalreduzierung im Betragsbild, sowie zu Inhomogenitäten im Phasenbild. Durch beide Effekte können venöse Gefäße mit Durchmessern von wenigen $100\ \mu\text{m}$ in Voxel von $1\ \text{mm}^3$ (Reichenbach 2002) in den SWI-Bildern nachgewiesen werden.

In den arteriellen zerebralen Gefäßen ist das Blut fast vollständig oxygeniert und unterscheidet sich in seiner Suszeptibilität nicht vom umliegenden Gewebe, so dass kein extravaskulärer Signalverlust auftritt. Gibt das Hämoglobin den Sauerstoff ab und gelangt dadurch in den desoxygenierten Zustand, ändern sich seine magnetischen Eigenschaften,

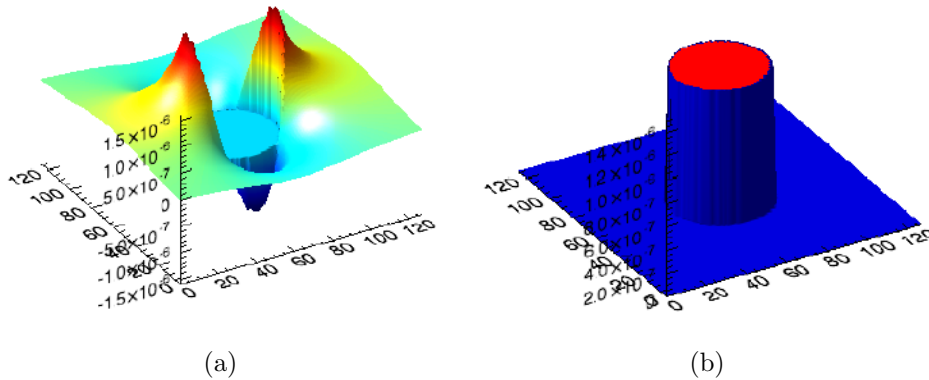


Abbildung 2.11: Die Feldverteilung eines Zylinders parallel (a) und senkrecht (b) zum Hauptmagnetfeld. Modifiziert nach: Reichenbach 2002.

so dass venöses Blut paramagnetischer als das umliegende Gewebe wird. Die Suszeptibilität zum umliegenden Parenchym wird größer und Magnetfeldinhomogenitäten bilden sich aus (Abb.2.8b), die einen zusätzlichen Signalverlust induzieren und hypointens in der MR-Bildgebung abgebildet werden. Da der BOLD-Kontrast und der damit verbundene Venenkontrast stark von der Blutoxygenierung abhängt, können durch gezielte Modifikationen von γ funktionelle bzw. physiologische Aussagen abgeleitet werden. Die Blutoxygenierung kann durch verschiedene Substanzen variiert werden. Ogawa et al. 1990 veränderten den Sauerstoffgehalt, indem sie Anästhetika und Gasgemische verabreichten. Rauscher et al. 2005 nutzten den vasodilatatorischen Effekt des Carbogens an den zerebralen Arterien aus (Abb.2.12), wohingegen in dieser Arbeit der vasokonstriktive Effekt des Koffeins genutzt wurde, um den BOLD-Effekt zu modulieren (Abb.5.1).

2.1.6 Magnetische Eigenschaften des Blutes

Das Blut versorgt den Körper mit Sauerstoff, Nährstoffen, Elektrolyten und Wasser und führt Stoffwechselendprodukte ab. Es besteht zu etwa 55% aus Plasma. Die übrigen 45% des Blutes werden durch die Blutzellen, zu denen neben Erythrozyten noch Leukozyten und Thrombozyten gehören, gebildet. Erythrozyten tragen etwa 40% zum gesamten

GRUNDLAGEN

liegt also im diamagnetischen Zustand vor (vgl. Abb. 2.14 rechts). Wird der Sauerstoff abgegeben, ändert sich die Konfiguration des Elektronensystems und damit auch die magnetische Eigenschaft des Eisenions. Die sechs 3d-Elektronen verteilen sich so auf die fünf 3d-Orbitale, dass vier ungepaarte Elektronen übrig bleiben. Das desoxygenierte Hämoglobinmolekül ist also paramagnetisch (Abb.2.14 Mitte).

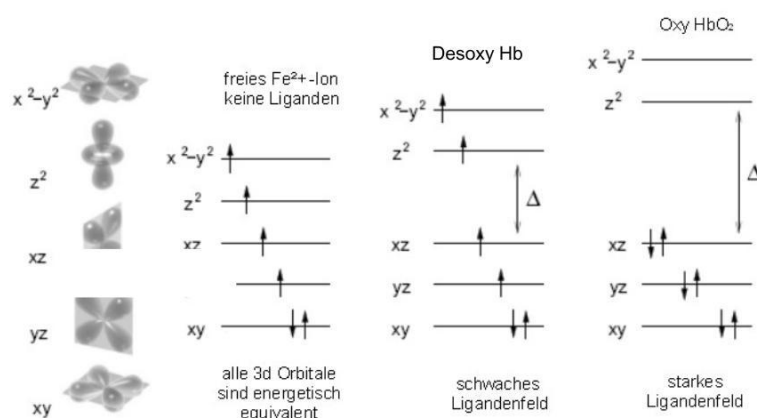


Abbildung 2.14: *Energiediagramm der elektronischen 3d-Orbitale von Fe^{2+} für verschiedene Liganden. In Abwesenheit von Liganden sind alle Orbitale energetisch gleich (links). Die Liganden des Desoxy-Hämoglobinmoleküls beeinflussen die Energie der Orbitale, daher liegen die Elektronen ungepaart vor (Mitte). Oxygeniertes Hämoglobin zeigt eine viel höhere Energielücke Δ , deshalb müssen die Elektronen der z^2 - und der x^2-y^2 -Orbitale mit den yz - und xz -Elektronen paaren (rechts). Aus: Sedlacik 2007.*

Die Suszeptibilität von roten Blutkörperchen wurde von Plyavin und Blum 1984 bestimmt. Sie ermittelten Werte von -9,19 ppm und -6,7 ppm für oxygenierte bzw. desoxygenierte Erythrozyten. Obwohl das einzelne Desoxyhämoglobinmolekül paramagnetisch ist [$\chi \approx +0,2 \cdot 10^{-6}$ (Schenk 1996)], sind die Erythrozyten mit desoxygeniertem Hämoglobin aufgrund der Verdünnung der Hämoglobinmoleküle im Zellplasma diamagnetisch.

2.1.7 Ermittlung der Blutoxygenierung

Durch die vasokonstriktorische Wirkung des Koffeins wird der Blutfluss verringert, was zur Folge hat, dass die Oxygenierung des Blutes nach Koffeingabe absinkt. Zahlreiche Studien haben sich damit beschäftigt, wie stark der zerebrale Blutfluss (CBF) nach Koffeingabe absinkt und haben damit indirekt auf die Änderung der Blutoxygenierung geschlossen. So haben z.B. Liu et al. 2004 und Cameron et al. 1990 eine Änderung des CBFs von 24-30% nach einer Koffeingabe von 200-250 mg ermittelt.

Liu et al. 2004 ermittelten diese Werte, indem das Signal des Arterial-Spin-Labeling-Unterschieds des magnetisch markierten Blutstroms berechnet wurde.

Cameron et al. 1990 hingegen nutzten die PET (Positronen-Emissions-Tomographie), um die Veränderung des CBF zu ermitteln.

Für diese Arbeit sollte die Änderung des O₂-Gehalts nach Koffein direkt mit Hilfe der SWI eruiert werden. Um die Blutoxygenierung Y bestimmen zu können, muss die Formel Gl.2.2 zunächst nach Y umgestellt werden:

$$Y = 1 - \frac{\Delta\chi}{\chi_{do} \cdot Hct}. \quad (2.5)$$

Als nächstes lässt sich mit Hilfe von $\Delta\chi$ aus der Formel 2.2 die Differenz zwischen interner und externer Feldverteilung bestimmen:

$$\Delta B = \frac{\Delta\chi}{2} \cdot \left(\cos^2\theta - \frac{1}{3} \right) \cdot B_0. \quad (2.6)$$

Diese stellt man nach $\Delta\chi$ um.

GRUNDLAGEN

$$\Delta\chi = \frac{2 \cdot \Delta B}{B_0 \cdot (\cos^2\theta - \frac{1}{3})}. \quad (2.7)$$

Dabei beschreibt θ den Verkippungswinkel der möglichst parallel zur z -Achse liegenden Venen im Magnetfeld, B_0 die Stärke des Hauptmagnetfeldes und ΔB die Differenz ($B_{int} - B_{ext}$). Die Differenz ΔB kann man wiederum mit folgender Formel berechnen, welche die Phasendifferenz zwischen einem venösen Gefäß und dem umgebenden Gewebe beschreibt:

$$\Delta\Phi = -\gamma \cdot \Delta B \cdot TE. \quad (2.8)$$

Diese Formel muss nach ΔB umgestellt werden und man benötigt die Echozeit TE sowie die Konstante des gyromagnetischen Verhältnisses $\gamma = 2,6752 \cdot 10^8 \frac{\text{rad}}{\text{T}\cdot\text{s}}$. Der Winkel $\Delta\Phi$ aus Formel 2.8 wird durch den Phasenwert (Phs) gebildet, welcher nach der Datenrekonstruktion im Integer-Format vorliegt. Das Integer-Format beschreibt einen Datentyp, der ganzzahlige Werte speichert. Es muss noch die Umrechnung aus dem Integer-Format in den Wertebereich von $-\pi$ bis $+\pi$ nach folgender Formel erfolgen:

$$\Delta\Phi = \left(\frac{Phs}{2^{15} - 1} - 0,5\right) \cdot 2\pi. \quad (2.9)$$

Führt man die Gleichungen 2.5 bis 2.9 zusammen, erhält man eine Gleichung für Y :

$$Y = 1 + \frac{2\Delta\Phi}{\gamma \cdot TE \cdot B_0 \cdot (\cos^2\theta - \frac{1}{3}) \cdot \chi_{do} \cdot Hct}. \quad (2.10)$$

Setzt man nun den Phasenwert aus den ROIs der zerebralen Venen, den Verkippungswinkel (θ) und den Hämatokrit (Hct) eines jeden Probanden in diese Formel ein, kann man die prozentuale Sauerstoffsättigung des Blutes ($0 < Y < 1$) von kleinen Venen im Gehirn in vivo mittels einer räumlich hochaufgelösten 3D-Gradientenechosequenz

bestimmen (Haacke et al. 1995a).

2.2 Koffein

Koffeinhaltige Getränke erfreuen sich wegen ihrer stimulierenden Wirkung weltweit großer Beliebtheit. Rund 80 % der in Deutschland lebenden Erwachsenen trinken jeden Tag mindestens zwei Tassen Kaffee. Dies ergibt einen jährlichen Verbrauch von ca. 150 Litern Kaffee für jeden Bundesbürger, der die Menge an Wasser, Bier, schwarzem Tee oder Wein bei weitem übertrifft (Bödding 2006) (Abb.2.15). Der Konsum von Kaffee wird nur in Dänemark, den Niederlanden und in den skandinavischen Ländern übertroffen, wobei Schweden mit einem Pro-Kopf-Verbrauch von vier Tassen täglich der Spitzenreiter ist (Fredholm et al. 1999).

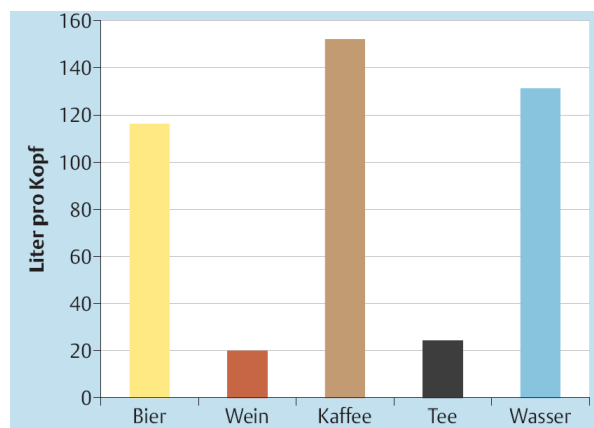


Abbildung 2.15: *Getränkekonsum in Deutschland 2004. Bemerkenswert ist, dass der Pro-Kopf-Verbrauch an Kaffee den von Wasser übersteigt. Aus: Bödding 2006.*

2.2.1 Pharmakologie

Auf Geheiß Johann Wolfgang von Goethes gelang es Ferdinand Runge (1794-1832) 1819 in Jena, Koffein aus Kaffeebohnen zu isolieren. Es handelt sich dabei um ein weißes, geruchloses, bitter schmeckendes, kristallines Pulver. Koffein gehört zusammen mit Theophyllin und Theobromin zu den Methylxanthinen (Abb.2.16). Im wesentlichen sind es

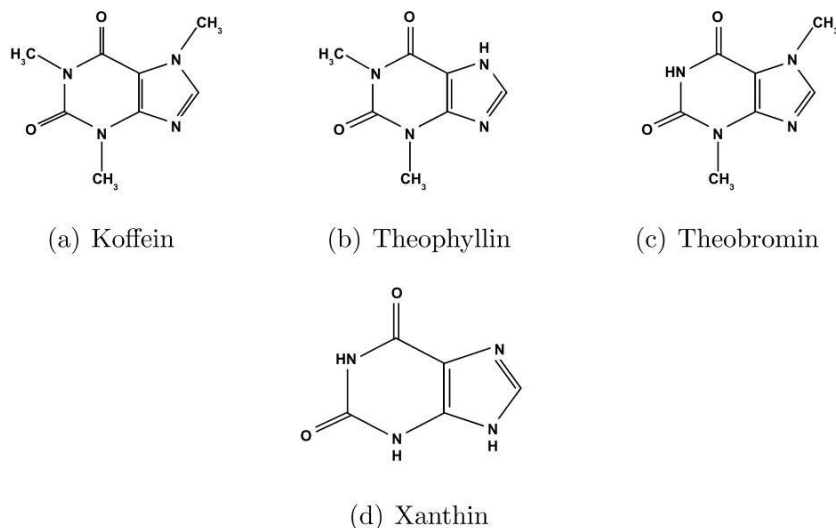


Abbildung 2.16: Strukturformel des Koffeins (a), Theophyllins (b), Theobromins (c) und Xanthins (d). Aus: Feldman et al. 1996.

vier Pflanzen, die der Mensch als Koffeinlieferant nutzt (Forth et al. 2001). Dazu gehören die Rötengewächse *Rubiaea Coffea Arabica* und *Coffea Robusta*, deren Früchte die Kaffeebohnen liefern. Eine Tasse Kaffee enthält ca. 100 mg Koffein (Tab. 2.2). Auch die Theacea *Camellia sinensis*, die Teepflanze, liefert Koffein. In einer Tasse Grünen bzw. Schwarzen Tee befinden sich etwa 50 mg. Schließlich erhält man auch aus der Sterculiaceae *Cola nitida*, der Kolanuss und *Theobroma cacao*, der Kakaoschote, Koffein. Ein Glas eines Colagetränks enthält etwa 40 mg, eine Tasse Kakao 5-10 mg Koffein. Theophyllin und Theobromin kommen in diesen Genussmitteln in Spuren vor. Koffein wird jedoch nicht nur in Form eines Genussmittels konsumiert. Auch zahlreiche klinische Therapien basieren auf der Verwendung dieses Methylxanthins (Bödding 2006, Forth et al. 2001,

GRUNDLAGEN

Produkt	Menge	Koffeingehalt in mg	
		Durchschnitt	Varianzbereich
Kaffee	150 ml	100	50-150
Tee (Schwarz/Grün)	150 ml	50	25-90
Colagetränke	333 ml	40	35-55
energy drinks (z.B.Red Bull)	250 ml	80	
Kakao	150 ml	5	2-20
Halbbitterschokolade	100 g	90	50-110
Vollmilchschokolade	100 g	15	3-35
rezeptfreie Schmerzmittel (z.B. Aspirin [®] forte)	je Tablette	50	
rezeptfreie Stimulantien (z.B. Merck Coffeinum N 0,2g)	je Tablette	200	

Tabelle 2.2: Koffeingehalt von Getränken und Nahrungsmitteln. Nach: Julien1997.

Nehlig et al. 1992). So wird Koffein z.B. bei Frühgeborenen mit Apnoe und Bradykardie eingesetzt, um hypoxische Nervenschäden zu vermeiden.

William Withering hat nicht nur die Wirkung des *Digitalis purpurea* treffend beschrieben, sondern auch den bronchodilatatorischen Effekt des Koffeins bei Asthmatikern erkannt. Aufgrund dieser Wirkung wird heute das strukturell ähnliche Theophyllin bei Asthma bronchiale eingesetzt.

Manche analgetischen Kombinationspräparate, wie etwa Aspirin[®] forte, enthalten neben dem eigentlichen Analgetikum Acetylsalicylsäure auch Koffein (Tab.2.2). Dieser Zusatz ist umstritten. Manche Pharmakologen betrachten die verstärkte schmerzhemmende Wirkung als sinnvoll, andere lehnen sie aufgrund möglicher Nachteile, wie etwa eines erhöhten Missbrauchspotentials, ab (Bödding 2006, Forth et al. 2001).

Koffein kann eventuell als Prophylaktikum in der M. Parkinson-Behandlung von Nutzen sein. Studien haben gezeigt, dass es eine inverse Korrelation zwischen dem Koffeinkonsum und der Inzidenz des M. Parkinson gibt (Bödding 2006, Chen et al. 2001). Eventuell ist

dies auf die Kolo-kalisierung von Adenosinrezeptoren und Dopaminrezeptoren, die funktionell interagieren, zurückzuführen (Fredholm et al. 1999).

Bei oraler Aufnahme wird Koffein schnell im Gastrointestinaltrakt absorbiert, nach etwa 45 min ist es fast vollständig aufgenommen (Bonati et al. 1982, Julien 1997, Feldman et al. 1996). Aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaft diffundiert es leicht durch Zellmembranen, so dass das Verteilungsvolumen in etwa dem des Körperwassers entspricht. Auch eine Barriere in Form der Blut-Hirn-Schranke (Lachance et al. 1983) oder der Plazenta-Schranke gibt es nicht (Ikeda et al. 1982, Kimmel et al. 1984). Die Halbwertszeit (HWZ) des Koffeins hängt stark vom Alter, aber auch von Interaktionen mit anderen Substanzen ab. Bei Erwachsenen beträgt sie 2,5-4,5 h (Forth et al. 2001), bei Neugeborenen liegt sie jedoch bei 80 ± 23 h (Aranda et al. 1977, Le Guennec und Billon 1987). Bei Rauchern wird die HWZ um 30-50 % reduziert (Hart et al. 1976, Joeres et al. 1988, Murphy et al. 1988). Ursache dafür ist der Abbau von Koffein am Hämprotein Cytochrom P 450. Die Aktivität des Enzyms variiert von Mensch zu Mensch und wird durch bestimmte Substanzen beeinflusst. Polyzyklische Kohlenwasserstoffe, die u.a. in Tabakrauch vorkommen, können dieses Enzym induzieren. Umgekehrt wirken z.B. Östrogene als Inhibitoren des Cytochrom P 450, so dass durch die Aufnahme von Kontrazeptiva die HWZ des Koffeins in etwa verdoppelt wird (Patwardhan et al. 1980). In der Leber wird Koffein durch oxidative Demethylierung und Hydroxylierung fast vollständig abgebaut; nur etwa 1-2 % verlassen den Körper unverändert (Feldman et al. 1996). Bei dem Abbau wird jedoch keine Harnsäure gebildet, so dass auch Gichtkranke problemlos Kaffee konsumieren können (Bödding 2006, Forth et al. 2001).

2.2.2 Wirkmechanismus

Für die Methylxanthine sind bisher drei Wirkmechanismen bekannt, die sich über ein weites Konzentrationsspektrum verteilen. In Abb. 2.17 sind diese zusammenfassend dargestellt. Zunächst wurde entdeckt, dass Koffein Calcium aus dem sarkoplasmatischen

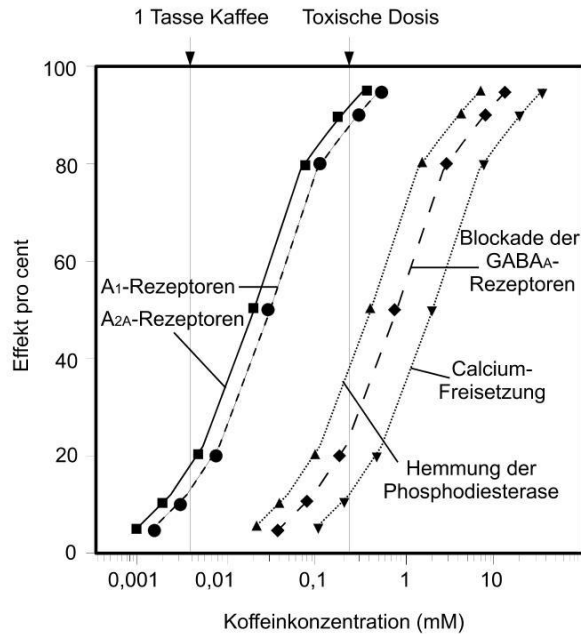


Abbildung 2.17: *Wirkmechanismen von Koffein in Abhängigkeit von der Koffeinkonzentration. Nach: Fredholm et al. 1999.*

Retikulum in das Zytoplasma freisetzen kann (Nehlig et al. 1992, Forth et al. 2001, McPherson et al. 1991). Dadurch gelangen z.B. glatte und Skelettmuskelzellen zur Kontraktion. Diese Änderungen des Calciumspiegels treten jedoch erst bei einer toxischen Koffeinkonzentration von mindestens $250 \mu\text{mol}$ auf (Nehlig et al. 1992). Durch täglichen Kaffeegenuss erreicht man gewöhnlich einen Koffeinspiegel von weniger als $100 \mu\text{mol}$ (siehe Abb. 2.17).

Zahlreiche Studien beschreiben die Hemmung der Phosphodiesterasen als einen weiteren Wirkmechanismus von Koffein, wodurch der Abbau von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) gehemmt wird (Smellie et al. 1979, Fredholm 1980, Nehlig und Debry 1994). cAMP ist ein Botenstoff, der für viele Zellvorgänge erforderlich ist. So aktiviert er z.B. die Proteinkinase A, ein Schlüsselenzym des Energiestoffwechsels. Ein erhöhter cAMP-Spiegel kann zu einer vermehrten Wirkung von Catecholaminen wie Adrenalin führen. Die Hemmung der Phosphodiesterase tritt erst bei toxischen Koffeinkonzentrationen auf (siehe Abb.2.17).

GRUNDLAGEN

Der einzige bislang bekannte Wirkmechanismus, der schon bei täglichem Kaffee- oder Teegeuss auftritt, beruht auf der Blockade der Adenosinrezeptoren (Fredholm 1980). Adenosin ist ein Purinnukleosid, d.h. es besteht aus einem Ribosezucker und der Purinbase Adenin. Strukturell ist es dem Koffein sehr ähnlich (Abb.2.18). Meist liegt Adenosin

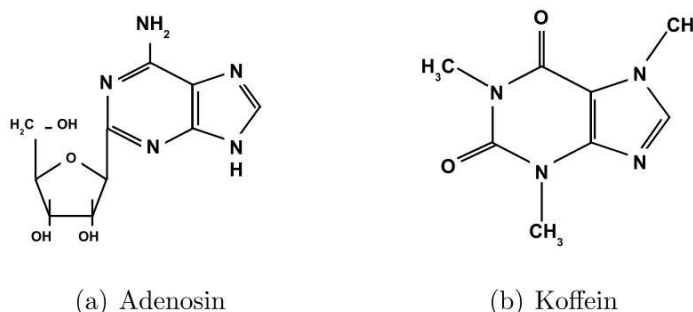


Abbildung 2.18: Strukturformel von Adenosin und Koffein. Nach Julien 1997.

als Nukleotid in der phosphorylierten Form als Adenosinmonophosphat (AMP), welches über Adenosindiphosphat (ADP) in Adenosintriphosphat (ATP) übergeführt wird, vor (Feldman et al. 1996) und spielt dadurch eine große Rolle im zellulären Energiemetabolismus (Feldman et al. 1996, Schulte 2004). Durch intrazellulären Energieverbrauch, beispielsweise bei Nerven- oder Muskelaktivität, werden diese Adenosinphosphate dephosphoryliert und das entstandene Adenosin aus der Zelle transportiert.

Der Ursprung extrazellulären Adenosins liegt nicht nur in intrazellulär abgebautem ATP. Auch extrazelluläres ATP, welches dort als Transmittersubstanz fungiert, wird zu Adenosin abgebaut (Schulte 2004). Es spielt jedoch quantitativ eine geringere Rolle (Fredholm et al. 1999).

Adenosin wird vor allem dann vermehrt gebildet, wenn der Organismus unter metabolischen Stress und Sauerstoffmangel gerät. Die vasodilatative Wirkung (siehe unten) sorgt dafür, dass in dem betroffenen Gebiet der Blutfluss und damit die Sauerstoffzufuhr verbessert wird (Feldman et al. 1996, Schulte 2004). Adenosin beeinflusst eine Reihe physiologischer Vorgänge in der Peripherie. Es führt zu Vasodilatation der Koronarien, Relaxation der gastrointestinalen Muskulatur, Hemmung der Thrombozytenaggregation und Stimulation der Triglyzeridbildung in den Fettzellen (Feldman et al. 1996). Im

GRUNDLAGEN

zentralen Nervensystem bewirkt Adenosin eine Dilatation der arteriellen Gefäße. Außerdem reguliert es als Neuromodulator den Transmitterhaushalt. Es hemmt durch die Bindung an Adenosinrezeptoren die Freisetzung zahlreicher neuronaler Überträgerstoffe, wie Noradrenalin, Dopamin, Acetylcholin, Glutamat und GABA. Adenosin führt als Autakoid somit eine zentralnervös dämpfende Funktion aus (Julien 1997). Die vielfältigen Effekte von Adenosin auf den Organismus werden durch vier pharmakologisch verschiedenartige Rezeptoren vermittelt: die Adenosin A_1 , A_{2A} , A_{2B} und A_3 Rezeptoren. Diese gehören zur Gruppe der G-Protein gekoppelten Rezeptoren. Nur die A_1 - und die A_{2A} -Adenosinrezeptoren werden durch die Koffeinwirkung beeinflusst und sollen hier besprochen werden. Adenosin bindet an A_1 -Rezeptoren, diese sind in der Signaltransduktion mit einem inhibierenden G_i -Protein, einem Botenstoff, gekoppelt. Dieses hemmt die Adenylatzyklase und senkt den cAMP-Spiegel oder führt zu einer erhöhten Offenwahrscheinlichkeit von K^+ -Kanälen. Auf diesem Weg hemmt Adenosin zahlreiche Neuronen im Gehirn (Nehlig et al. 1992). Außerdem wird durch den niedrigen cAMP-Level der Sympathikotonus gesenkt und das Herz negativ chronotrop und ionotrop beeinflusst (Forth et al. 2001) (Abb.2.19). A_2 -Rezeptoren sind in der Signaltransduktion mit einem stimulierenden G_s -Protein gekoppelt und aktivieren dadurch die Adenylatzyklase und erhöhen die cAMP-Konzentration (Nehlig et al. 1992). Von besonderer Bedeutung ist der A_{2A} -Rezeptor, da er Ansatzpunkt für die durchgeführten Untersuchungen darstellt. Adenosin dilatiert arterielle zerebrale Gefäße über die Bindung an A_{2A} -Rezeptoren (Abb.2.19).

Die Lokalisation der Adenosinrezeptoren kann durch Autoradiographie mit Hilfe radioaktiver Substanzen ermittelt werden (Feldman et al. 1996). A_1 -Rezeptoren können in fast allen Hirnregionen lokalisiert werden, mit hoher Dichte im Hippocampus, zerebralen und zerebellaren Kortex und im Thalamus. Geringere Konzentrationen findet man im Striatum und im Nucleus accumbens (Feldman et al. 1996). A_2 -Rezeptoren sind nicht so weiträumig im Gehirn verteilt. Oft sind sie mit dopaminreichen Gebieten kolokalisiert und interagieren antagonistisch (Fredholm et al. 1999). Sie sind im dorsalen Striatum,

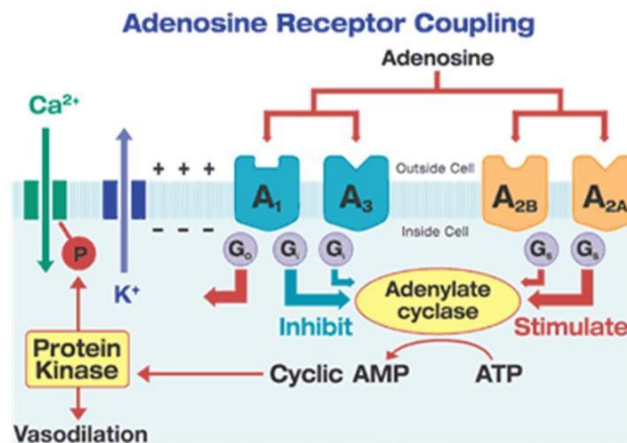


Abbildung 2.19: Adenosinrezeptorbindung: Adenosin bindet an verschiedene Subtypen des A-Rezeptors. Dabei wird entweder ein hemmendes G_i -Protein aktiviert, welches zu einer Hemmung der Adenylatzyklase mit darauffolgender Senkung des cAMP-Spiegels und dementsprechender Hemmung der neuronalen Aktivität führt. Wird ein stimulierendes G_s -Protein aktiviert, steigt der cAMP-Spiegel an und es kommt über Proteinkinasenaktivierung zur Vasodilatation. Aus: Aderis-Pharmaceuticals 2003.

im Nucleus accumbens und im Tuberculum olfactorium zu finden (Fredholm et al. 1999, Feldman et al. 1996). A_{2A} -Rezeptoren befinden sich an peripheren und zentralen Blutgefäßen, Thrombozyten und im ZNS.

2.2.3 Wirkung auf das ZNS

Durch die Hemmung der A_1 -Rezeptoren wirkt das Koffein der inhibitorischen Eigenschaft des Adenosins auf die neuronale Transmission entgegen. Die Aktivität verschiedener Neurone, wie die noradrenergen und acetylcholinergen, wird dadurch angeregt. Auch werden durch Koffein mehr Neurotransmitter, so z.B. Serotonin, Dopamin und Noradrenalin (Bickford et al. 1985, Hadfield und Milio 1989, Daly et al. 1993) gebildet. Dies ist wahrscheinlich die Ursache für die große Beliebtheit koffeinhaltiger Getränke. Durch die erhöhte Konzentration dieser neurostimulierenden Substanzen fühlt man sich bei

GRUNDLAGEN

moderatem Genuss von etwa 200-400 mg/d leistungsstärker, wacher und aufmerksamer, Müdigkeit wird unterdrückt und der Schlaf stellt sich erst verzögert ein (Griffiths et al. 1990, Nehlig et al. 1992, Feldman et al. 1996, Julien 1997). Auch eine koffeininduzierte Stimulation des Sympathikus trägt zur erhöhten Leistungsbereitschaft und Vigilanz bei und wirkt gleichzeitig positiv chronotrop und inotrop am Herzen.

Zunächst wirkt Koffein auf die Großhirnrinde, da sie empfindlicher gegenüber dieser Substanz ist. Das Rückenmark wird nur bei toxischen Dosen ab etwa 4000 mg stimuliert (Julien 1997).

Seine Wirkung als milder positiver Verstärker entfaltet Koffein wahrscheinlich nicht auf direktem Weg, sondern eher dadurch, dass es die hemmende Modulation zurücknimmt, die Adenosin auf die dopaminerge Aktivität der Belohnungszentren im limbischen System ausübt.

Die erhöhte geistige Aktivität kann über längere Zeit die intellektuelle Leistungsfähigkeit fördern, ohne dabei die intellektuelle oder motorische Koordination zu beeinflussen, wie dies durch Gebrauch von anderen neuronalen Stimulanzen, wie etwa Kokain oder Amphetaminen, der Fall ist (Julien 1997).

Die psychogene Aktivitätssteigerung kann unter Umständen bei höheren Dosen ab etwa 1000 mg zu Nervosität, Zittern, Kurzatmigkeit, Schlafstörungen, Erregungs- und Angstzuständen führen (Nehlig et al. 1992, Julien 1997). Vor allem Personen, die wenig oder kein Koffein zu sich nehmen, scheinen suszeptibler auf die angstausslösenden Wirkungen des Koffeins zu sein. Patienten mit Angstzuständen und Panikattacken reagieren selbst auf niedrige Koffeindosen empfindlicher.

Durch die Hemmung der A_{2A} -Rezeptoren führt Koffein zu einer Hemmung der cAMP-Synthese und damit zur Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße. Durch Koffeingabe wird der Blutfluss um 20-30% verringert. Zahlreiche Studien haben die dadurch verursachte Reduktion des zerebralen Blutflusses untersucht und beschrieben (Mathew und Wilson 1985b, Cameron et al. 1990, Dager et al. 1999, Laurienti et al. 2003, Blaha et al. 2007).

2.2.4 Toleranz, Abhängigkeit, Entzugserscheinungen

Chronischer Koffeinkonsum ist oft mit Gewöhnung und Toleranzentwicklung verbunden, was nach Abbruch der Einnahme zu Entzugserscheinungen führen kann.

Die Anzahl der A_1 -Rezeptoren wird bei chronischem Koffeingebruch erhöht. Dieser Effekt ist auf die Hemmung der Adenosinwirkung und nicht auf eine Regulierung auf Transkriptionsebene zurückzuführen. Außerdem reagieren die vermehrten Rezeptoren sensibler auf das Adenosin, so dass sich eine Toleranz gegenüber der Koffeinwirkung ausbildet (Fredholm et al. 1999). Diese Effekte sind wesentlich schwächer am A_{2A} -Rezeptor ausgebildet. Dort wird eine verringerte Zellantwort durch die veränderte Wirkung des G_s -Proteins oder der Adenylatzyklase bewirkt, jedoch nicht durch Änderungen in der Rezeptoranzahl (Fredholm et al. 1999).

Die Gewöhnung des kardiovaskulären Systems an die Koffeinwirkung ist nachgewiesen worden (Feldman et al. 1996, Fredholm et al. 1999). Schon innerhalb weniger Tage ist die Wirkung von Koffein auf Blutdruck und Herzfrequenz schwächer. Auch der diuretische Effekt des Koffeins wird nach kurzer Zeit adaptiert (Nehlig et al. 1992).

Schwieriger ist die Beurteilung der psychischen Toleranzentwicklung (Fredholm et al. 1999). Generell geht man davon aus, dass das zentrale Nervensystem keine adaptive Wirkung gegenüber der Koffeinwirkungen zeigt (Nehlig et al. 1992). Die meisten Konsumenten gewöhnen sich eher an die negativen Wirkungen wie Zittern und Unruhe, die anfänglich auftreten können, als an die positiven psychostimulierenden Effekte (Satel 2006).

Julien 1997 geht davon aus, dass die entwickelte Toleranz pharmakokinetisch und pharmakodynamisch bedingt ist. Eine weitere Ursache könnte eine herabgesetzte Empfindlichkeit der Rezeptoren für Koffein sein. Die Gabe von Koffein ruft bei chronischen Konsumenten eine geringere Schlafstörung als bei Abstinente hervor (Feldman et al. 1996). Dies kann zum einen an der veränderten Empfindlichkeit der Rezeptoren gegenüber Koffein und Adenosin und der höheren Rezeptordichte liegen, zum anderen kann aber auch eine interindividuell unterschiedliche Sensibilität auf das Methylxanthin die

Ursache sein (Feldman et al. 1996).

Koffeinabstinenz kann bei regelmäßig konsumierenden Personen zu Entzugserscheinungen führen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Kopfschmerzen, Müdigkeit, Beeinträchtigungen von Konzentration und psychomotorischen Leistungen, in manchen Fällen kann es sogar zu Angstzuständen und Depressionen kommen (Griffiths et al. 1990, Silverman et al. 1992, Höfer und Bättig 1994, Feldman et al. 1996, Schuh und Griffiths 1997). Diese Entzugserscheinungen treten meist innerhalb von 12-24 h nach dem letzten Koffeinkonsum auf und sind nach etwa 20-48 h am stärksten. Auch hier sei wieder auf individuelle Unterschiede hingewiesen, da solche Erscheinungen auch schon nach 3-6 h auftreten und über Monate dauern können (Nehlig et al. 1992, Phillips-Bute und Lane 1997). Koffein gehört laut Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) 2000 nicht zu den Drogen im eigentlichen Sinne. Die Daten über Koffeintoleranz, Abhängigkeit und Entzugserscheinungen sind zu ungenau, um damit psychische Erkrankungen klassifizieren zu können. Das Manual verweist jedoch auf psychische Erkrankungen, die durch Koffeinaufnahme hervorgerufen werden können. Dazu zählen Koffeinvergiftung, koffeininduzierte Angststörung und koffeininduzierte Schlafstörung.

2.2.5 Koffein und SWI

In dieser Arbeit wurde der Einfluss des Koffeins auf den Oxygenierungsgrad der zerebralen Gefäße mit Hilfe der Suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung untersucht.

Durch die Hemmung der A_{2A} -Rezeptoren an den zentralen Arterien kommt es zu einer Vasokonstriktion (Nehlig et al. 1992). Dies hat eine Drosselung des Blutflusses zur Folge. Die Hirntätigkeit bleibt jedoch gleich oder erhöht sich sogar durch den stimulierenden Effekt des Koffeins ein wenig. Die Sauerstoffextraktion muss demnach angepasst werden, so dass aus dem verringerten Angebot an Blut mehr Sauerstoff abgegeben werden muss (Cheng und Parrish 2009). Daraus resultiert eine erhöhte Konzentration an desoxygeniertem Hämoglobin in den Venen nach Koffeingabe. Aufgrund des BOLD-Effekts

nimmt das MR-Signal ab und der Kontrast zwischen venösem Blut und umliegendem Parenchym wird größer (Reichenbach 2002).

2.3 SWI in der klinischen Anwendung

Die SWI-Bildgebung wurde für diese Untersuchung genutzt, da sie nicht nur im Stande ist, die venöse Gefäßarchitektur darzustellen, sondern auch geringe Veränderungen des zerebralen Blutflusses, die durch allgemein gebräuchliche Mengen an Koffein hervorgerufen werden können, zu detektieren. Ferner ist diese MR-Methode im Stande, Modifizierungen in der Blutoxygenierung zu eruieren. Weiterhin ist es mit dieser Methode auch möglich, sowohl venöse Gefäßmissbildungen als auch Blutungen (Reichenbach et al. 1997, Thomas et al. 2008), bzw. Blutprodukte wie Desoxyhämoglobin, Methämoglobin, Ferritin und Hämosiderin darzustellen. Auch Eisen- und Kalziumablagerungen (Vymazal et al. 1999, Thomas et al. 2008), wie sie z.B. bei neurodegenerativen Erkrankungen auftreten können, können detektiert werden. Desweiteren kann man sie für die Tumorsuche (Barth et al. 2003) einsetzen und kann sie sich bei der Suche nach gefährdetem Gewebe in Folge eines Schlaganfalls (Wycliffe et al. 2004, Thomas et al. 2008), bei vaskulärer Demenz oder nach einem Trauma (Tong et al. 2003, Tong et al. 2004, Thomas et al. 2008) als nützlich erweisen.

Venöse Gefäßanomalien wie z.B. Teleangiektasien oder Kavernome sind Gebilde mit niedriger Fließgeschwindigkeit, die sich schwierig mit einer T_2 -Bildgebung darstellen lassen, da diese besonders für kleine Gefäße mit hoher Fließgeschwindigkeit geeignet ist. Die SWI-Bildgebung wird jedoch nicht durch den geringen Blutfluss beeinträchtigt, so dass sie hochsensibel auf venöse Gefäßmissbildungen reagiert und Gefäßstrukturen darstellen kann, die für die konventionelle T_2 -Bildgebung unsichtbar sind (Reichenbach et al. 1997). Abb.2.20 und Abb.2.21 stellen dieses Phänomen dar. Auch arteriovenöse Fehlbildungen können durch SWI besser detektiert werden (Essig et al. 1999).

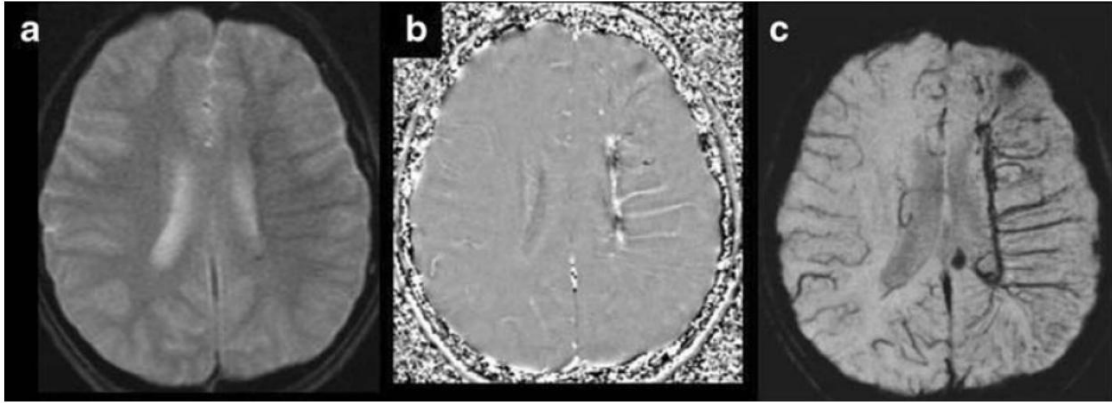


Abbildung 2.20: *Entwicklungsbedingte stark ausgeprägte venöse Malformation in der linken Hemisphäre. (a) Die axiale Routine-Gradienten-Echo-Sequenz (GRE) zeigt kaum eine Abnormalität, (b,c) die Phasen- und Minimalwertprojektion-SWI-Daten (mIP) demonstrieren gut die Malformation. Aus: Thomas et al. 2008.*

Es ist schwierig, kleine venöse Gefäße von kleinen Blutungen und Thromben in der SWI zu unterscheiden, da sich die Signale ähnlich verhalten. Diese Einschränkung der SWI kann jedoch z.B. durch SWI-Messung vor und nach Kontrastmittelgabe limitiert werden, da sich die Signalintensität bei Blutungen oder Thromben nicht ändern würde (Haacke et al. 1995a). Um den Kontrast zu verstärken, wäre eine Modifikation des CBF z.B. durch Koffeingabe hilfreich. Wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, kommt es durch die Gabe des Vasonkonstriktors zu einer kontrastverstärkenden Abschwächung des MR-Signals um etwa 20 %. Zukünftige Untersuchungen könnten diesen kontrastverstärkenden Einfluss untersuchen und eruieren, ob dadurch die Kontrastmittelgabe mit den entsprechenden Nebenwirkungen bei bestimmten MR-Untersuchungen obsolet würde. Durch Thrombembolie oder Arteriosklerose hervorgerufene zerebrovaskuläre Ischämie führt zu einem akuten Schlaganfall mit oder ohne Blutung. SWI ist eine besonders sensible Methode, Blutungen und damit auch die eingeblutete Region bei einem Schlaganfall darzustellen. Thrombembolien können auch die Suszeptibilität verändern, indem sie sowohl den CBF verringern und damit den Anteil des desoxygenierten Hämoglobins erhöhen, als auch zu einer Poolbildung des desoxygenierten Blutes führen. SWI kann also genutzt werden, um das betroffene Gefäßgebiet zu lokalisieren und, was noch wichtiger

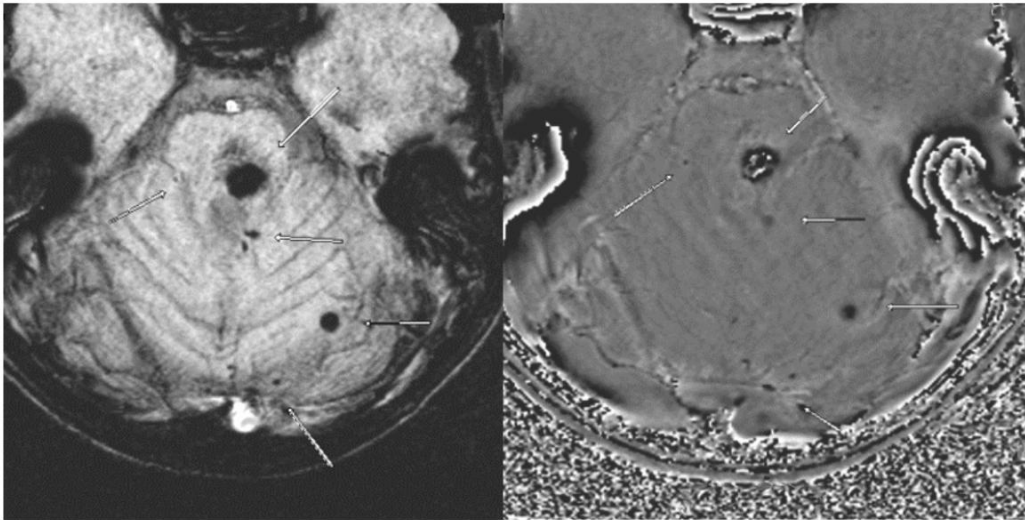


Abbildung 2.21: *Multiple Kavernome, durch die Pfeile markiert, im Modulus- und im Phasenbild. Vorteil der SWI ist die hohe Detailauflösung u. geringe Artefaktanfälligkeit im Schädelbasisbereich. Bilder freundlicherweise überlassen von Prof. Dr. Hans-Joachim Mentzel, Friedrich-Schiller-Universität Jena.*

ist, eine Aussage darüber zu treffen, ob es bei einem Infarkt zu einer Blutung gekommen ist oder nicht (Wycliffe et al. 2004).

Zahlreiche neurodegenerative Erkrankungen manifestieren sich in einem abnormalen Eisengehalt in zerebralen Strukturen. Eisenansammlungen findet man bei Morbus Huntington, Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Multipler Sklerose, Amyotropher Lateralsklerose, chronischer Blutung, Hirninfarkt, Anämie, Thalassämie, Hämochromatose, Hallervorden-Spatz-Syndrom, Down-Syndrom, AIDS etc. (Sehgal et al. 2005). Es wird vermutet, dass auch Kalzifikationen bei Morbus Parkinson eine Rolle spielen (Paterakis et al. 2000). Auch bei bestimmten angeborenen neurometabolischen Erkrankungen wie z.B. dem Morbus Fahr, können Kalziumablagerungen dargestellt werden (Tong et al. 2007). Zukünftige Untersuchungen des nicht an Hämoglobin gebundenen Eisens im Körper und des Kalziums mit der SWI-Methode könnten nicht nur zu einem besseren Verständnis der Erkrankungen führen, sondern auch Vorhersagen über Folgen und Ausgang treffen.

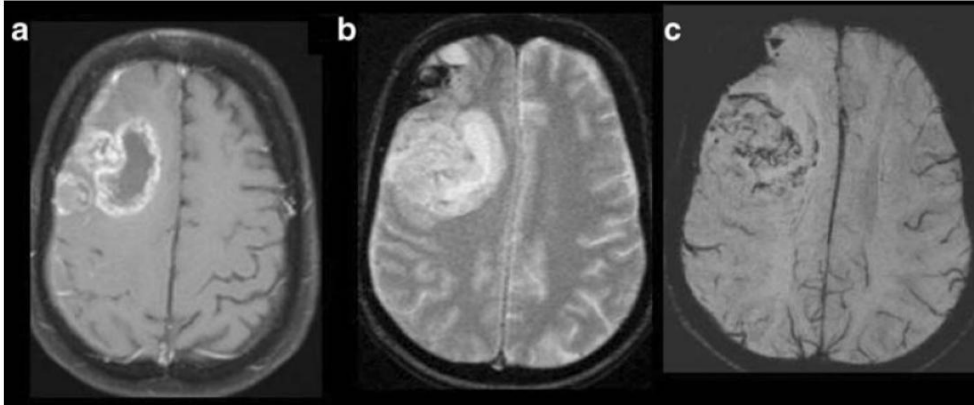


Abbildung 2.22: *Glioblastoma multiforme.* (a) Das kontrastmittelverstärkte fett-unterdrückte axiale T₁-gewichtete Bild zeigt das nekrotische, heterogen verstärkte Gebiet im rechten Frontallappen. (b) Axiale 2D GRE. (c) mIP SWI. Die tumoröse Neovaskularität und Blutungen können mit der SWI besser dargestellt werden. Aus: Thomas et al. 2008.

Bisherige Tumoraufnahmen wurden mit Hilfe von kontrastmittelverstärkter T₁-gewichteter Bildgebung eruiert. Tumore können durch die Aufnahme des Kontrastmittels gut dargestellt werden, jedoch gestaltet sich die Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und -vaskularisation schwierig. Die SWI-Sequenz sorgt für einen erhöhten Kontrast und eine bessere Erkennung von venöser Vaskularisierung und Blutung im Tumor, die mit konventionellen Methoden nicht darzustellen sind (Sehgal et al. 2005). Aus Abb.2.22 wird deutlich, welchen Vorteil die SWI in der Unterscheidung von tumorös vaskularisiertem Gewebe zum umgebenden Parenchym bietet. Abb.2.23 zeigt ein Bild der tuberösen Hirnsklerose (Mb. Bourneville-Pringle), einer autosomal-dominanten Erkrankung, die mit Fehlbildungen und Tumoren des Gehirns einhergeht.

Auch bei Traumapatienten verspricht die SWI-Methode einen besseren Nachweis einer intrakranieller Blutung im Vergleich zu konventionellen MR-Methoden (Kuzma und Goodman 2000). Die diffuse axonale Verletzung (DAI) ist eine Form der Traumaverletzung, die durch Scherkräfte vorwiegend in der weißen Substanz verursacht wird. Die SWI ist sensibler als konventionelles MRI um vermutete DAI-Läsionen bei Kindern zu diagnostizieren (Tong et al. 2003, Tong et al. 2004). Abb. 2.24 zeigt ein Beispiel für eine

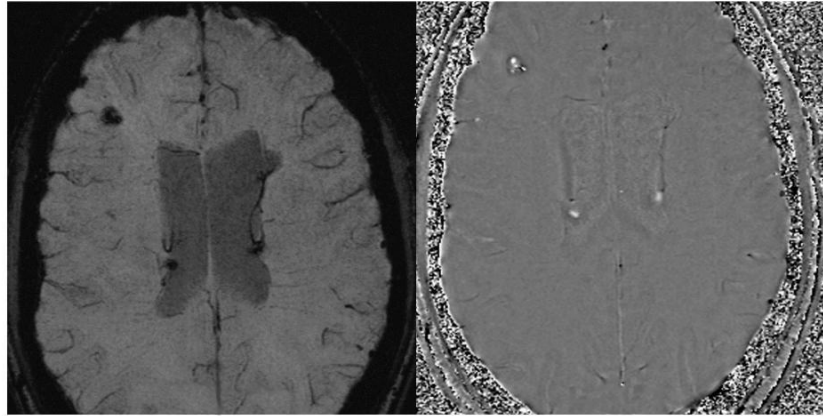


Abbildung 2.23: *Tuberöse Hirnsklerose (Mb. Bourneville-Pringle) mit subependymalen verkalkenden Knötchen u. subkortikalen Tubera in der SWI-Darstellung (links) und als Phasenbild (rechts). Aus: Thomas et al. 2008.*

DAI nach Schädel-Hirn-Trauma.

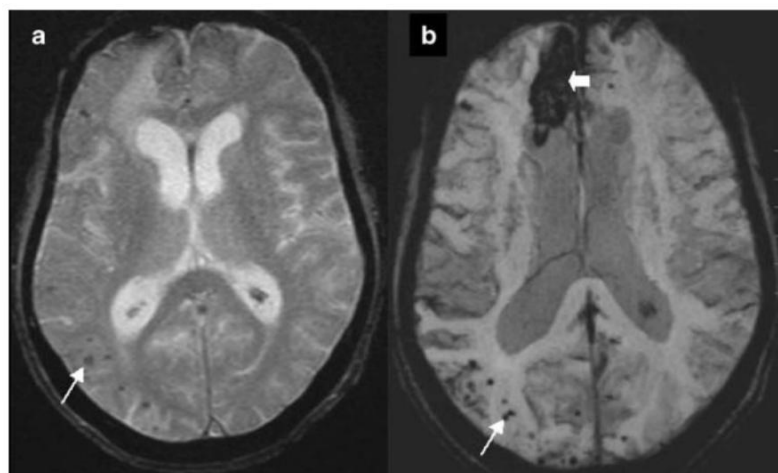


Abbildung 2.24: *Schädel-Hirn-Trauma. (a) Axiale 2D GRE, (b) SWI mIP. Multiple Mikroblutungen am Übergang zwischen grauer und weißer Materie (dünner Pfeil) deuten auf eine diffuse axonale Verletzung (DAI) hin. In der SWI ist außerdem ein Hämatom im rechten Frontallappen zu sehen (dicker Pfeil). Aus: Thomas et al. 2008.*

3 Ziele

Die Suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung (SWI) ist eine neue BOLD-MR-Methode, die in der Lage ist, venöse Gefäße im Bereich von wenigen hundert μm zu erfassen. Diese Methode wurde das erste Mal 1997 von Reichenbach (Reichenbach et al. 1997) beschrieben. Durch eine spezielle Datenakquisition und Bildbearbeitung erhält man ein Magnitudenbild, welches sehr sensitiv venöses Blut, Blutungen und Eisenablagerungen darstellt. Aus diesem Grund ist die SWI eine Methode, die schon jetzt in der klinischen Untersuchung ihre Anwendung findet. Zahlreiche, erst kürzlich erschienene Forschungsarbeiten zeigen die Fortschritte der SWI in der klinischen Anwendung. So wurden jüngst Untersuchungen zur Applikation der SWI bei zerebralen Mikrohämmorrhagien nach Schädelhirntrauma (Akiyama et al. 2009), bei M. Alzheimer (Axer et al. 2009) und bei Malaria (Nicherson et al. 2009) veröffentlicht. Auch zerebrale kavernöse Malformationen u.a. Gefäßmalformationen können mit dieser Methode gut detektiert werden (Souza et al. 2008, Palma et al. 2009). Desweiteren wird die SWI zur Tumorsuche eingesetzt (Rauscher et al. 2005, Sentürk et al. 2009).

Auch Koffein ist Gegenstand zahlreicher und weitgreifender Forschungsinhalte. So untersuchten Alsene et al., Davis et al., Satel und Attwood et al. die zentrale Wirkung des Methylxanthins bei Angstzuständen (Alsene et al. 2003), bei Müdigkeit (Davis et al. 2003), als Suchtmittel (Satel 2006) sowie bei moderaten und regelmäßigen Kaffeekonsumenten (Attwood et al. 2007). Die pharmakologische Wirkung von Koffein wurde z.B. von Piriawat et al., Kaasinen et al. und Chen et al. untersucht. Dabei wurde die neuro-

ZIELE

protektive Wirkung von Koffein sowohl nach einem Schlaganfall (Piriyawat et al. 2003), als auch bei M. Parkinson (Chen et al. 2001, Kaasinen et al. 2004) diskutiert. Der Einfluss von Koffein auf fMRT-Studien wurde von Mulderink et al., Laurienti et al. und Liu et al. untersucht (Mulderink et al. 2002, Laurienti et al. 2003, Liu et al. 2004).

Ziel dieser Arbeit ist es, die hoch sensitive Reaktion der SWI auf minimale BOLD-Signaländerungen in venösen Gefäßen, die durch den vasokonstriktiven Effekt von Koffein hervorgerufen werden, zu detektieren. Die kontrastverstärkende Wirkung des Koffeins sollte dabei zunächst von der Abhängigkeit des Koffeinkonsums untersucht werden. Daraufhin sollte die SWI in Abhängigkeit von der applizierten Koffeindosis erfasst werden. Auch die Abhängigkeit der SWI von der akquirierten Feldstärke war von Interesse. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war die nichtinvasive Bestimmung der Blutoxygenierung nach Koffeingabe mit Hilfe der SWI. Des weiteren war der Einfluss von Koffein auf fMRT-Studien, die auf einer Änderung des BOLD-Signals basieren, von Interesse. Schließlich sollte der klinische Nutzen sowohl des Methylxanthins bei neurodegenerativen Erkrankungen und akuten Hirnschäden als auch der SWI bei Hirnblutungen, degenerativen Läsionen des neuronalen Systems, bei Tumordetektion und bei zentralvaskulären Schädigungen näher beleuchtet werden.

4 Material und Methoden

4.1 Probanden

Für die Untersuchungen der SWI in Abhängigkeit vom Koffeinkonsum wurden zwei verschiedene Probandengruppen ausgewählt. Es handelte sich dabei um junge, gesunde Erwachsene, die entweder regelmäßig Koffein konsumieren oder vollständig koffeinabstinent sind. Tab.4.1 gibt einen Überblick über die genauen Daten der Probanden. Einschlusskriterium für die Konsumenten war ein Koffeinkonsum von mindestens 200 mg pro Tag in Form von Kaffee, Tee oder Colagetränken über einen Zeitraum von mindestens sechs bis acht Wochen. Dies entspricht etwa zwei Tassen Kaffee, vier Tassen Schwarz- bzw. Grüntee oder 1,5l Cola (Tab.2.2).

Die Probanden wurden darüber informiert, welche Wirkung die Koffeingabe im Rahmen der Untersuchung auf den Organismus hat und welche Wechselwirkungen mit anderen

	Konsumenten	Abstinente
Anzahl	12 (6 f, 6 m)	15 (7 f, 8 m)
Alter (a)	25±3	24±3
Gewicht(kg)	69±15	72±9

Tabelle 4.1: *Demographische Probandendaten als Mittelwert mit Standardabweichung.*

MATERIAL UND METHODEN

Pharmaka auftreten können. Auf etwaige Kontraindikationen mit anderen Medikamenten wurde hingewiesen.

Darüber hinaus wurde auf die Ernährungsgewohnheiten der Probanden eingegangen. Es wurde dokumentiert, wann die letzte Mahlzeit stattgefunden hat und woraus diese bestand. Der Zeitpunkt der letzten Koffeinaufnahme wurde dokumentiert.

Die koffeinkonsumierenden Probanden wurden vor dem Untersuchungstag darauf hingewiesen, am Morgen des Versuchstages Koffein in gewohnter Form zu sich zu nehmen, im Verlauf des Tages jedoch darauf zu verzichten. Dies sollte verhindern, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung Akkumulationsvorgänge stattfinden können oder die Probanden in ein leichtes Stadium des Entzugs geraten können. Die Teilnehmer wurden vor der Messung durch einen Radiologen über eventuelle Risiken einer MRT-Messung aufgeklärt und bei Kontraindikation abgewiesen. Auch wurden die Probanden vor der Untersuchung aufgefordert zu miktieren, um die Wahrscheinlichkeit eines Versuchsabbruches durch erhöhten Harndrang zu verringern. Die Messungen wurden immer zur gleichen Tageszeit in den Nachmittagsstunden durchgeführt, um ähnliche Voraussetzungen in Bezug auf die Resorption des Koffeins zu schaffen.

Bei einem Teil der Probanden wurden weitere Messungen durchgeführt, um die SWI in Abhängigkeit von der gegebenen Koffeindosis und der akquirierten Feldstärke zu untersuchen. Dafür wurden acht der 27 Probanden bei halbierter Koffeindosis noch einmal untersucht, ein Proband zusätzlich bei geviertelter Dosis. Außerdem wurde ein Proband erneut bei Feldstärken von 3 T und 7 T und voller Dosis gemessen. Schließlich wurde bei zwei Probanden eine fMRT-Studie durchgeführt, um den Einfluss von Koffein auf die funktionelle Bildgebung zu demonstrieren.

Die Versuchspersonen gaben ihr schriftliches Einverständnis, die MR-Untersuchung mit oraler Koffeingabe in Tablettenform durchführen zu lassen. Das Versuchprotokoll ist durch die Ethik-Kommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena anerkannt worden.

MATERIAL UND METHODEN

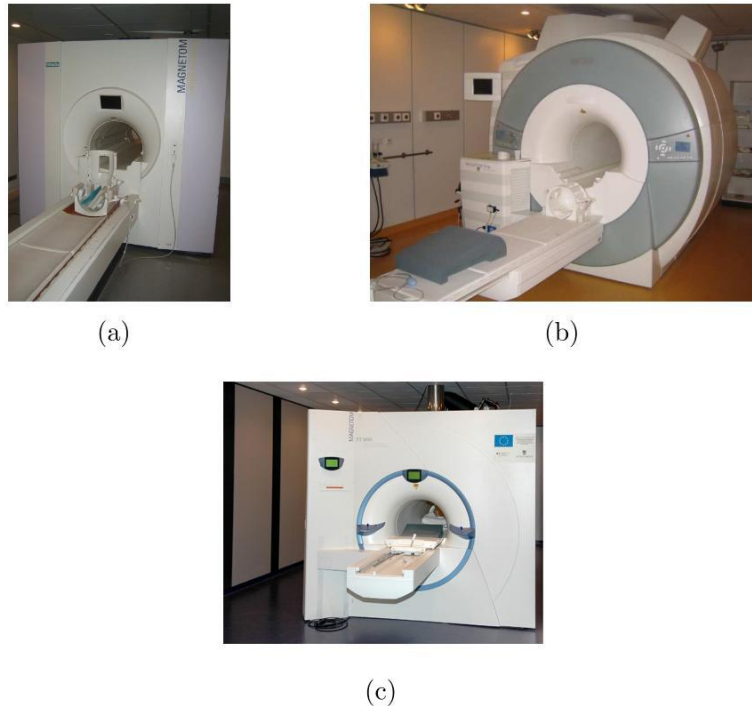


Abbildung 4.1: *Magnetom Vision mit 1,5 T (a), Tim Trio mit 3 T(b) und Ultrahochfeld-Kernspintomograph mit 7 T (c).*

4.2 Messaufbau

Für diese Arbeit wurden Daten sowohl am 1,5 T-System *Magnetom Vision plus* (Siemens, Erlangen) und am 3 T-System *Tim Trio* (Siemens, Erlangen) an der Friedrich-Schiller-Universität Jena als auch an einem 7 T *Ultrahochfeld Kernspintomographen* (Siemens, Erlangen) des Leibnitz-Institut für Neurobiologie Magdeburg erhoben (Abb.4.1). Das *Magnetom Vision* wurde für die Probandenmessung verwendet, sowohl am *Tim Trio* als auch am *Ultrahochfeld-Tomographen* wurden Vergleichsmessungen für die SWI in Abhängigkeit von der Feldstärke durchgeführt. Die fMRT-Daten wurden am *Tim Trio* erhoben. Aus Tab.4.2 werden die Sequenzparameter der 3D-Gradientenecho-Sequenz für die drei Tomographen ersichtlich. Die Daten wurden mit Hilfe einer Kopfspule erhoben. Bei 1,5 T und bei 7 T wurde dafür eine 1-Kanal-Sende-/Empfang-CP-Kopfspule verwendet, bei 3 T wurde eine reine 12-Kanal-Empfangsspule eingesetzt, wobei die Spins mit der

MATERIAL UND METHODEN

B0:	1.5 T	3 T	7 T
TE/TR/FA:	40 ms/57 ms/20°	20 ms/57 ms/20°	8.7 ms/25 ms/25°
Matrix:	512×256×38	512×256×40	512×256×96
FOV:	256×192×76 mm ³	256×192×80 mm ³	256×192×96 mm ³
Akquirierungszeit:	9:15 min	9:44 min	8:39 min
Bandbreite:	80 $\frac{\text{Hz}}{\text{pixel}}$	50 $\frac{\text{Hz}}{\text{pixel}}$	100 $\frac{\text{Hz}}{\text{pixel}}$
Spule:	1-Kanal-Spule	12-Kanal-Spule	1-Kanal-Spule

Tabelle 4.2: Sequenzparameter für alle drei Feldstärken.

Körperspule angeregt wurden. Die Probanden wurden mit Gehörschutz gegen den hohen Geräuschpegel im Scanner versehen und erhielten einen ca. zwei Meter langen Plastikschlauch, durch den sie später die Koffeinlösung zu sich nehmen sollten. Anschließend wurden die Versuchsteilnehmer bequem auf die Liegefläche des MR-Gerätes gelagert. Über ein Infrarotkabel wurde der Sensor des Pulsoxymeters an einem Finger der linken Hand befestigt und kontrolliert, ob Puls und Sauerstoffsättigung ordnungsgemäß angezeigt werden. Während der Messungen wurden damit physiologische Parameter wie Puls und Sauerstoffsättigung mit Hilfe eines Monitors (MAGLIFE C. von Bruker, Ettlingen) überwacht. Der Kopf wurde seitlich mit Keilkissen fixiert, um Bildartefakte durch Nickbewegungen so gering wie möglich zu halten. Die Kopfspule wurde geschlossen und die Probanden mit Hilfe eines lasergesteuerten Justierungskreuzes plaziert. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Probanden mit der zu messenden Region direkt in den homogenen Bereich des Magneten positioniert wurden.

4.3 Datenerhebung

4.3.1 Messablauf für die SWI-Studien

Das gleiche Messprotokoll wurde für die SWI-Studien in Abhängigkeit vom Koffeinkonsum, von der Koffeindosis und von der akquirierten Feldstärke verwendet, lediglich die Koffeindosis, bzw. die Feldstärke wurde für die jeweilige Studie angepasst.

Dabei wurde zunächst von dem Probanden ein Lokalisierungsdatensatz erhoben, um daran das Messvolumen der folgenden Sequenzen zu planen. Diese Sequenz hat eine geringe Auflösung, aber auch eine sehr geringe Aufnahmezeit von wenigen Sekunden. Anhand der Lokalisationsdaten wurden die SWI-Sequenzen justiert und die Sequenzparameter aus Tab.4.2 eingestellt.

Danach wurde der native SWI-Scan mit transversaler Orientierung durchgeführt. Daraufhin wurde dem Probanden eine in ca. 50 ml Wasser aufgelöste Koffeintablette mit einer Konzentration von 200 mg, 100 mg oder 50 mg Koffein (Coffeinum N 0,2 g; Merck dura GmbH, Darmstadt) durch den Plastikschlauch zu trinken gegeben, ohne dass der Proband die zuvor eingestellte Messposition verlassen musste. Durch diese Anordnung wurden Veränderungen der Magnetfeldhomogenität, des Shimming und der Partialvolumeneffekte verringert, die das BOLD-Signal erheblich verändern würden und so die Auswertung der Daten vor und nach Koffeingabe erschweren würden. Außerdem konnten so später die Daten der verschiedenen SWI-Messungen miteinander verglichen werden. Die SWI-Messungen wurden anschließend über 60 min fortgeführt. Bei einer Dauer von 9,15 min pro SWI-Scan ergaben sich 4-5 Scans nach Koffeingabe. Zwischen den SWI-Scans erfolgte ein MP-RAGE-Scan mit einer Messdauer von etwa 10 min. Der Zeitpunkt der anatomischen MP-RAGE-Messung wurde variiert. Zunächst erfolgte sie nach dem ersten SWI-Scan post Koffein. Im Laufe der Auswertung zeichnete es sich jedoch ab, dass die stärkste Signaländerung in diesem unmittelbaren Zeitraum nach der Koffeingabe auftrat. Daraufhin wurde der anatomische Scan zu späteren Zeitpunkten zwischen

den SWI-Messungen akquiriert.

Da es sich bei dem MP-RAGE um einen anatomischen Scan handelt, wurde er von einem Radiologen auf eventuelle Pathologien hin untersucht.

Schließlich wurde von sechs Probanden eine Blutprobe direkt nach der Messung entnommen und im Labor der Hämatokrit bestimmt.

4.3.2 Ermittlung der Blutoxygenierung

Neben der Darstellung der venösen Gefäßarchitektur und Quantifizierung der Signaländerung durch Veränderung physiologischer Parameter, bietet die SWI die Möglichkeit, die Änderung der Blutoxygenierung nichtinvasiv zu ermitteln.

Dazu wird neben dem aus den Blutabnahmen ermittelten Hämatokrit auch noch der Phasenwert der Messungen benötigt. Hierfür wurden im MRICRO-Programm (Rorden 2007) bei sechs Probanden drei kortikale Venen pixelweise markiert, die möglichst parallel zum Hauptmagnetfeld B_0 lagen. Der Phasenwert aus den ROIs, der Verkippungswinkel (θ) und der Hämatokrit (Hct) eines jeden Probanden wurde in Gl. 2.10 eingesetzt und die prozentuale Sauerstoffsättigung des Blutes ($0 < Y < 1$) von kleinen Venen im Gehirn bestimmt.

4.3.3 Messablauf für die fMRT-Messung

Für die fMRT-Untersuchung wurden zwei Probanden an einem 3 T-Gerät gemessen. Es wurde hierfür eine Echoplanar Imaging (EPI)-Parameter gewählt. Diese besitzt eine sehr schnelle Akquisitionszeit und ist dadurch sehr gut für die funktionelle Bildgebung geeignet. Als visueller Stimulus wurde ein alternierendes Schachbrettmuster gewählt.

Bei den Probanden handelte es sich um eine männliche Person im Alter von 24 Jahren (Proband A) und eine weibliche Person im Alter von 22 Jahren (Proband B). Der

MATERIAL UND METHODEN

B0:	3 T
TE/TR/FA:	35 ms/3 s/90°
Matrix:	128 × 128 × 25 (7/8 <i>Partial Fourier</i>)
FOV:	256 × 256 × 50 mm ³
Bandbreite:	1260 $\frac{\text{Hz}}{\text{pixel}}$
Spule:	12-Kanal Matrixspule

Tabelle 4.3: *Messparameter für die fMRT-Studie.*

männliche Proband war zum Zeitpunkt der Messung koffeinabstinent, wohingegen die weibliche Person regelmäßig Koffein zu sich nahm.

Die Versuchspersonen wurde bequem im 3T-Scanner gelagert. Sie erhielten Kopfhörer, über die sie die Aufforderungen des Versuchsleiters vernehmen konnten. Außerdem dienten sie dem Gehörschutz. Der Kopf wurde in der Spule mit Keilkissen fixiert. An der Kopfspule befand sich ein Spiegel, der den visuellen Stimulus von einer Mattscheibe direkt in das Sichtfeld der Testperson projizierte. Als visueller Stimulus diente ein quadratisches alternierendes Schachbrettmuster, welches aus einem Schwarz-Weiß-Muster mit schwarzem Hintergrund und einem roten Fixierpunkt in der Mitte bestand. Dieses wurde von einem Rechner außerhalb des Untersuchungsraums ausgelöst und über einen Beamer auf die Mattscheibe projiziert. Zunächst erfolgte der Lokalisierungsscan, an dem das Messvolumen bestimmt wurde. Von Interesse für diese fMRT-Studie war der visuelle Kortex im Okzipitallappen. Aus Abb. 4.2 wird deutlich, welcher Bereich des Gehirns durch das fMRT-Experiment stimuliert wurde. Nach der Lokalisierung wurde der native SWI-Scan akquiriert. Die Messparameter sind in Tab.4.3 dargestellt. Anschließend wurde die native fMRT-Messung durchgeführt. Das Paradigma bestand aus 5 „An/Aus“-Perioden, wobei je 45 s der Stimulus und je 45 s der schwarze Hintergrund zu sehen war. Nachdem diese fMRT-Sequenz durchgeführt worden war, erhielt der Proband die Koffeindosis von 200 mg durch das gleiche Schlauchsystem wie bei den SWI-Messungen. Nach 45 min erfolgte eine zweite fMRT-Sequenz mit dem gleichen Paradigma der ersten fMRT-Messung.

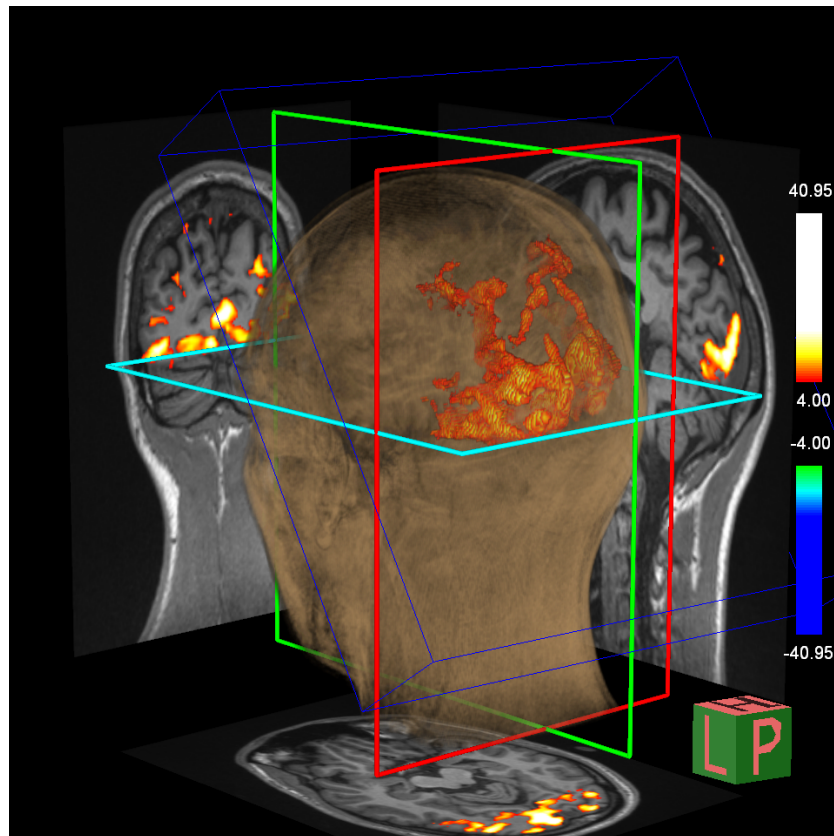


Abbildung 4.2: *Darstellung der aktivierten Lokalisation durch das fMRT-Eperiment. Die 3-D-Darstellung zeigt, dass durch den visuellen Stimulus des alternierenden Schachbrettmusters Teile des Okzipitallappens erregt werden. Auch in den sagittalen, frontalen und coronaren Schichtebenen wird dies deutlich.*

4.4 Datenauswertung

Zur Datenauswertung wurde die Programmierumgebung Interactive Data Language (IDL, ITT Visual Information Solutions 2006) verwendet. IDL ist eine arrayorientierte Programmiersprache, in der vielfältige Funktionen der Datenvisualisierung und Datenverarbeitung integriert sind.

IDL wurde für diese Arbeit genutzt, um die gemessenen Daten zu registrieren, zu rekonstruieren, abzuspeichern, zu segmentieren und statistisch auszuwerten. Für die Registrierung von Hirnaufnahmen innerhalb eines Objekts wurde das Modell eines starren Körpers benutzt, um die Aufnahmen so ohne Verzerrungen aufeinander zu registrieren. Um die Daten zu rekonstruieren, wurde mittels IDL eine Verarbeitungsroutine erstellt. Aus den gemessenen Rohdaten wurden die SWI-Datensätze berechnet. Hierfür wurden die gespeicherten k-Raum-Daten zunächst in das IDL eingelesen. Mit der Schnellen-Fourier-Transformation wurden die Magnitude und die Phase rekonstruiert. Phasensprünge wurden durch homodyne Filterung schichtweise korrigiert. Anschließend wurden die SWI-Daten durch vierfache Multiplikation der Magnitude mit einer Phasenmaske (Haacke et al. 2004, Reichenbach et al. 1998) berechnet.

Danach erfolgte mit Hilfe eines Histogrammes eine automatische Skalierung der MR-Daten. Abschließend wurden die SWI-Daten im „analyze integer Format“ abgespeichert. Im nächsten Schritt wurden die T_1 - und SWI-Daten mit Hilfe der *Automated Image Registration* (AIR) (Woods et al. 2007) koregistriert. Die 3D-Daten wurden mit einem 3D-Gauss-Filter weichgezeichnet, um scharfe Kanten und Sprünge in den Aufnahmen zu reduzieren. Danach wurde manuell an Hand des Histogramms die Schwelle für das Realignment festgelegt. Das Realignment ist eine Korrektur der Daten, minimale Bewegungen der Probanden während der Untersuchung zu kompensieren. In dieser Arbeit wurden die AIR-Protokolle in das IDL-Skript integriert, um die gemessenen und eingelesenen Datensätze optimal aufeinander abzustimmen. Dies ermöglicht, die Auswertungen der einzelnen SWI-Datensätze untereinander vergleichen und die Segmentierung durchführen zu können.

MATERIAL UND METHODEN

Danach wurden die bearbeiteten Daten abgespeichert und die Bilddaten angezeigt, um zu kontrollieren, ob sichtbare Missregistrierungen aufgetreten sind.

Die Bilddaten jeder Messung post Koffein wurden so auf die native Messung räumlich orientiert und koregistriert, um sie mit geeigneten Programmen weiter zu verarbeiten und auszuwerten.

Für die qualitative Analyse wurden nach der Datenrekonstruktion verschiedene Regionen im Gehirn mittels Region of Interests (ROIs) definiert. Die Definition der ROIs erfolgte einerseits mittels Segmentierung von Gewebe im IDL-Programm, andererseits im *MRIcro*-Programm (Rorden 2007).

Da es sich bei der SWI um eine nichtinvasive räumlich hochaufgelöste Darstellung der venösen Gefäßarchitektur handelt, umfasst das für diese Arbeit untersuchte Gebiet die tiefen zerebralen Venen und kleinen kortikalen Venen. Außerdem wurden ROIs in die beiden Seitenventrikel gelegt. Bei den markierten Regionen handelt es sich im speziellen um

- *Vv. internae cerebri dexter et sinister,*
- *Vv. nuclei caudati anteriores dexter et sinister,*
- *Vv. septi pellucidi anteriores dexter et sinister,*
- *Vv. thalamostriatae superiores dexter et sinister,*
- *Vv. atrii laterales dexter et sinister,*
- *kortikale Venen,*
- *Ventriculi laterales.*

MATERIAL UND METHODEN

In Abb. 4.3 sind die tiefen Hirnvenen schematisch dargestellt. Abb. 4.4 zeigt ein anatomisches Präparat der zerebralen Venen am Dach des dritten Ventrikels.

Bei jedem Probanden wurden die ROIs der kortikalen Venen in mindestens zwei Venen im frontalen und zwei Venen im parietalen Kortex gelegt (Abb. 4.5). Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik- und Analyse-Software von SPSS 14.0 für Windows. Der die Signifikanz bezeichnende p-Wert wurde mit Hilfe des t-Tests nach Student ermittelt. Um den t-Test anwenden zu können, muss von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden, so dass zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Test durchgeführt wurde. Diese Test gibt Auskunft darüber, ob eine Stichprobe normalverteilt ist.

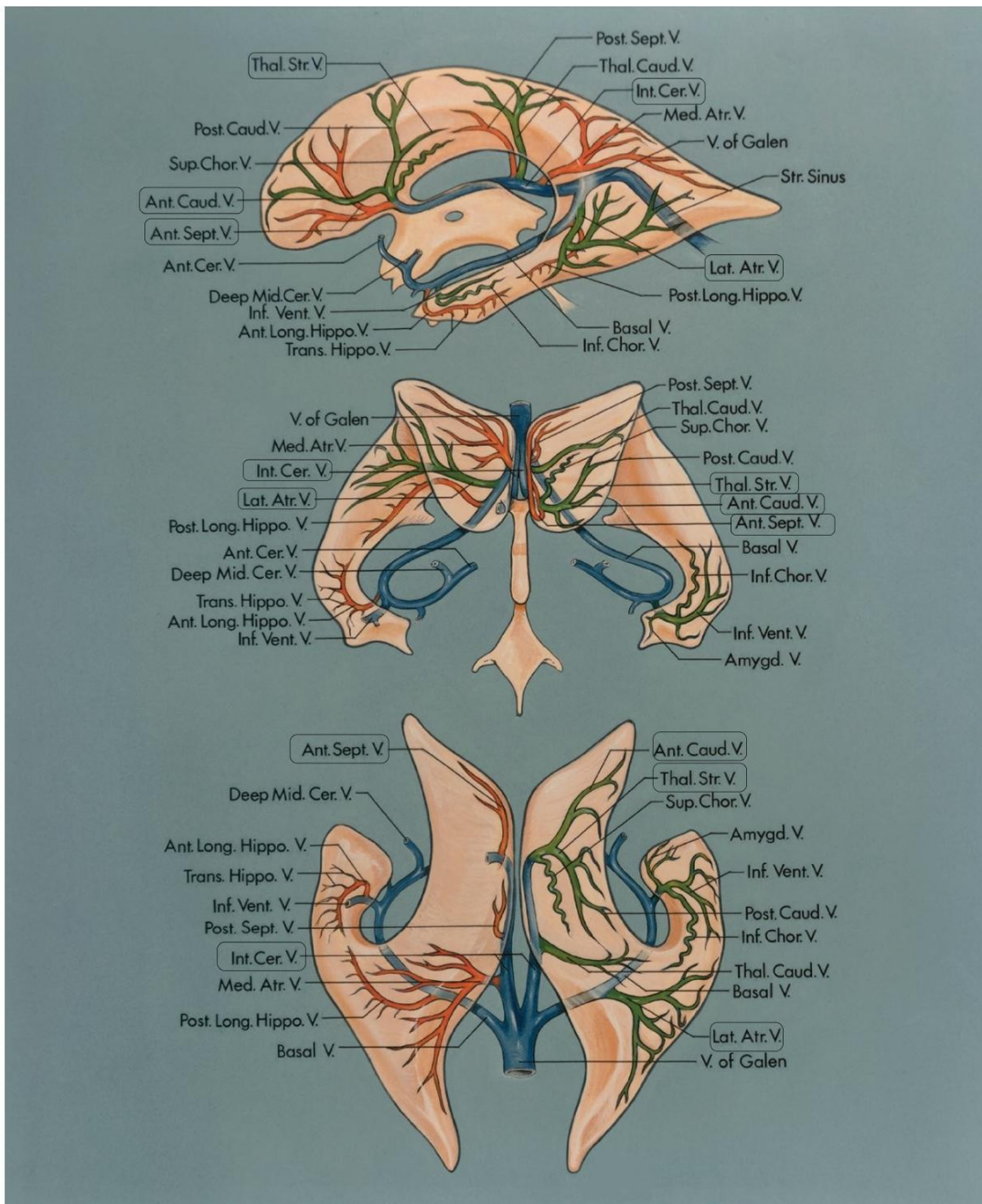


Abbildung 4.3: Darstellung der tiefen Hirnvenen. Umrandet sind die in Betracht gezogenen Gefäße. Es handelt sich dabei um *Vv. internae cerebri dexter et sinister (Int. Ver. V.)*, *Vv. nuclei caudati anterior dexter et sinister (Ant. Caud. V.)*, *Vv. septi pellucidi anterior dexter et sinister (Ant. Sept. V.)*, *Vv. thalamostriatae superiores dexter et sinister (Thal. Str. V.)*, *Vv. atrii laterales dexter et sinister (Lat. Atr. V.)* und kortikale Venen. Nach: Rhoton 2002.

MATERIAL UND METHODEN

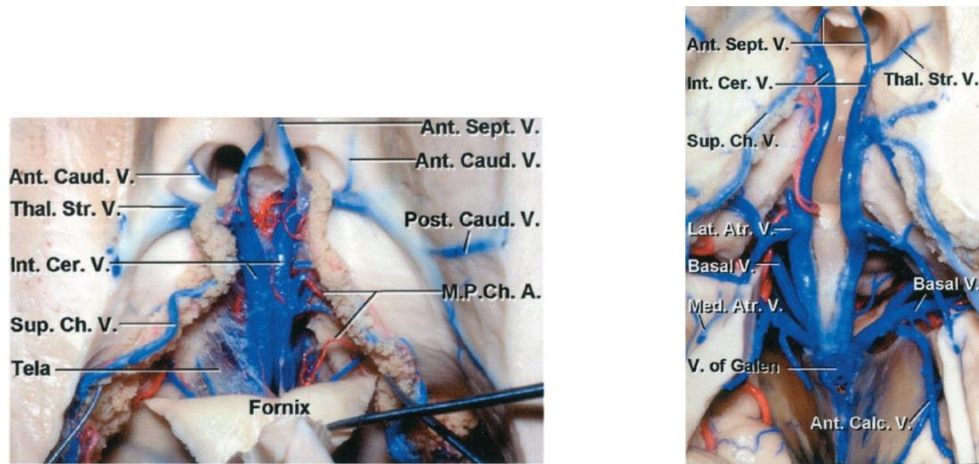


Abbildung 4.4: Präparat der zerebralen Venen am Dach des dritten Ventrikels. Aus: Rhoton 2002.

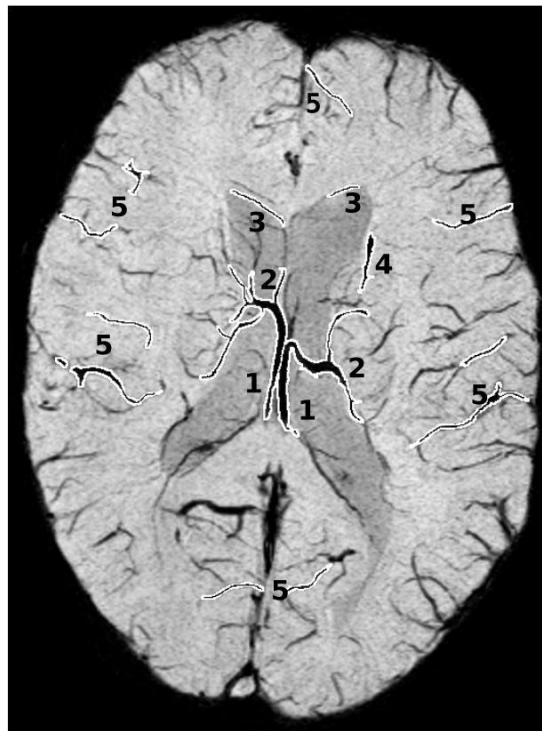


Abbildung 4.5: Schematische Darstellung der Lokalisation der ROIs (weiß umrandet). Zu erkennen sind Vv. internae cerebri dexter et sinister (1), Vv. atrii laterales dexter et sinister (2), Vv. septi pellucidi anteriores dexter et sinister (3), V. thalamostriata dexter (4) und kortikale Venen (5).

5 Ergebnisse

5.1 SWI: Abhängigkeit vom Kaffeekonsum

Abb. 5.1 zeigt die qualitative Auswertung der SWI-Datensätze für die Messung in Abhängigkeit vom Kaffeekonsum. Es handelt sich dabei um Minimumintensitätsprojektionen (mIP) der SWI-Daten jeweils eines Probanden aus der koffeinabstinenten und der konsumierenden Gruppe nativ und 40 min post Koffein, sowie eine Subtraktionskarte.

Erkennbar ist ein koronarer Schnitt des Zerebrums auf Höhe der Seitenventrikel. Die tiefen Hirnvenen sowie die kortikalen Venen sind in beiden Gruppen zu erkennen. Betrachtet man die native Darstellung und die Darstellung 40 min post Koffein so wird deutlich, dass der Kontrast der venösen Gefäße in beiden Gruppen nach der Koffeingabe zunimmt, da sich die Venen verdunkeln. Weiterhin ist zu erkennen, dass die Änderung des Venenkontrasts stärker bei dem abstinenten Probanden ausgeprägt ist. Die Subtraktionsdarstellung, bei der die Daten der nativen Messung und der Messung post Koffein voneinander subtrahiert wurden, verdeutlicht dies. Es sind mehr helle Pixel bei dem Abstinenzler zu erkennen, die eine höhere Signaländerung anzeigen. Bei dem Abstinenzler liegt die etwa bei 20 %, bei dem Konsumenten verändert sich das Signal um etwa 15 %. Die Intensitäten der anderen Strukturen, wie die der weißen und grauen Substanz sowie

ERGEBNISSE

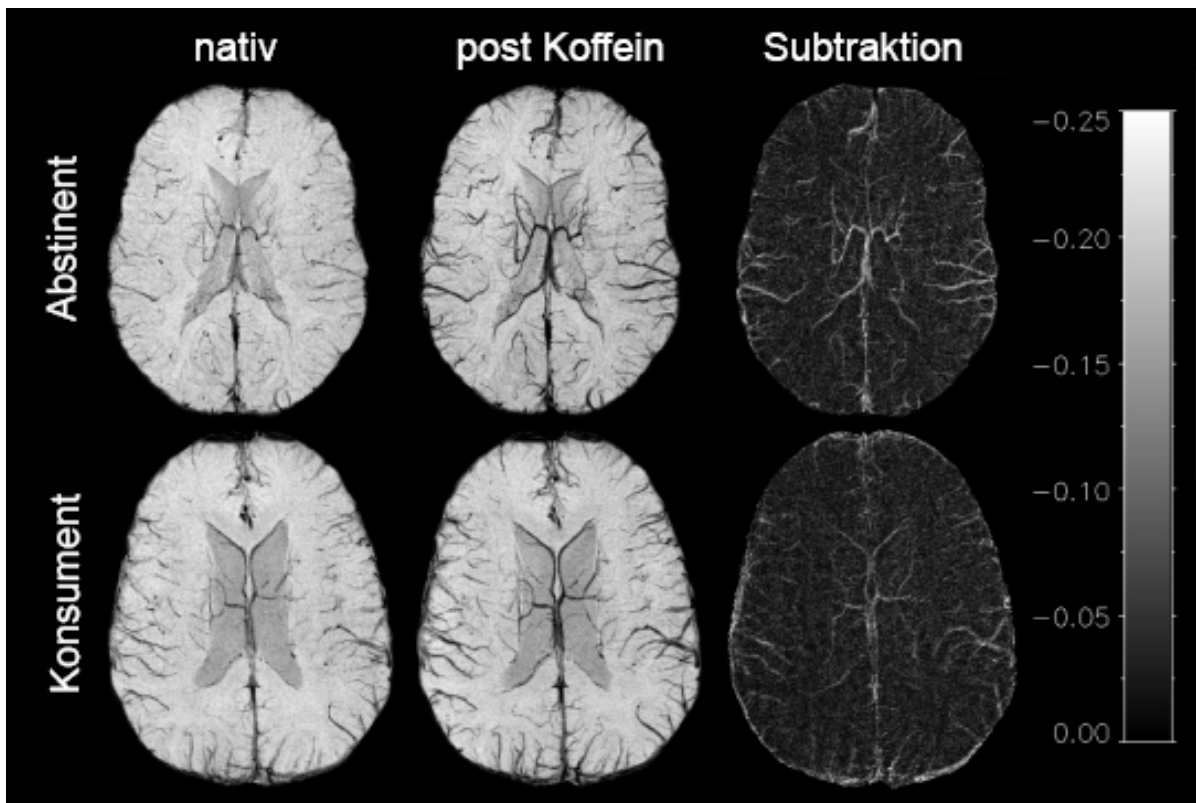


Abbildung 5.1: *Minimumintensitätsprojektion (mIP) über eine 15 mm dicke Schicht von SWI-Daten bei 1,5 T (links Nativmessung, Mitte 40 min nach Koffeingabe). Die rechte Spalte zeigt die Differenz zwischen den Daten vor und nach Koffeingabe als eine Mittelwertprojektion über den selben Schichtstapel. Die Daten eines Koffeinabstinenten sind in der oberen Reihe dargestellt, darunter die eines Koffeinkonsumenten.*

ERGEBNISSE

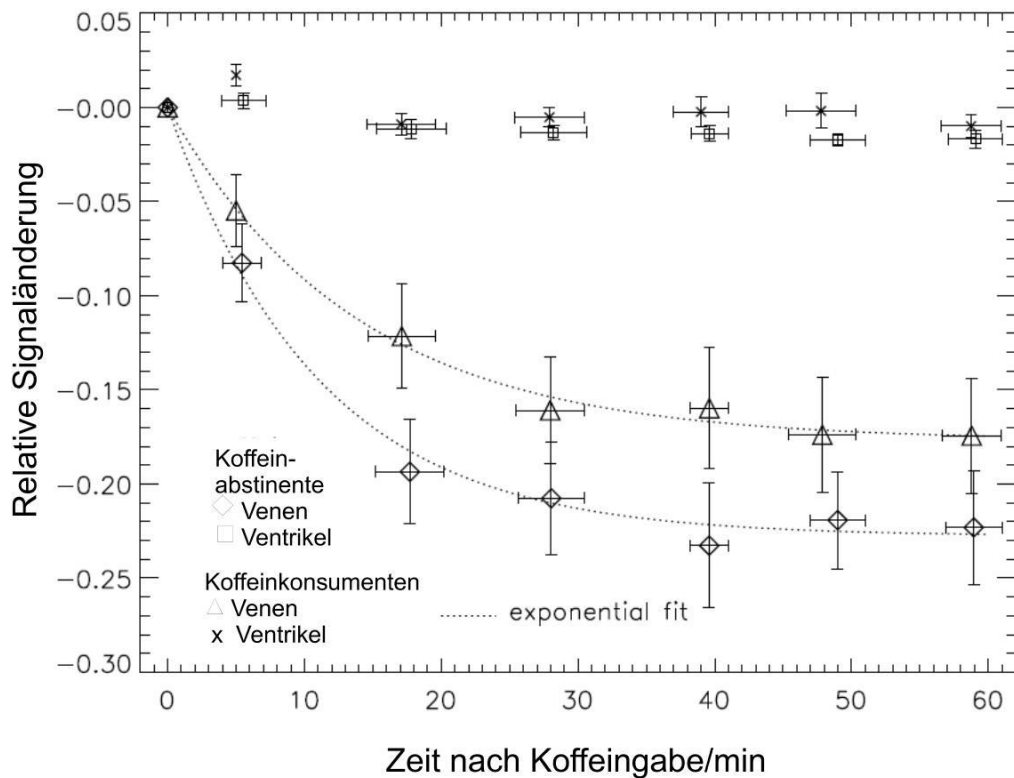


Abbildung 5.2: Zeitverlauf der Signaländerung bei 1,5T gemittelt über alle ROIs aller Probanden jeder Gruppe. In beiden Gruppen erreicht die Signaländerung nach 40-50 min post Koffeingabe ein Minimum. Die y-Fehlerbalken bezeichnen den mittleren Standardfehler der Probanden jeder Gruppe, d.h. die Normalabweichung geteilt durch \sqrt{n} , also die Anzahl der Probanden. Die x-Fehlerbalken zeigen die Normalabweichung der Zeitpunkte an, die in einem Zeitpunkt gemittelt wurden. Weiterhin ist die exponentielle Kurvenanpassung für die Signaländerung der Venen dargestellt.

der Ventrikel, verändern sich nicht signifikant um mehr als 5%.

Um diese Ergebnisse zu quantifizieren, wurden alle Signalwerte der venösen ROIs aller Probanden gemittelt. Die Ergebnisse sind nach den Gruppen getrennt in Abb. 5.2 dargestellt. Aufgetragen ist die relative Signaländerung des MR-Signals in den ROIs der venösen Gefäße über den Zeitverlauf. Der Wert für die Signaländerung beider Gruppen zum Zeitpunkt $t=0$ wurde bei 0 festgelegt, um die Daten der Gruppen relativ zueinander vergleichen zu können. Weitere Erläuterungen dazu sind im Kapitel 6 zu finden.

Das MR-Signal ΔS nimmt im Laufe der ersten 30 min nach Koffeingabe ab und erreicht

ERGEBNISSE

Gruppe	Maximale Signaländerung(%)	p-Wert
Koffeinabstinent	-22,7±8,3	0,021
Koffeinkonsument	-16,5±6,5	
Graue Substanz	-2±1,1	
Weiße Substanz	-2±1,2	
Ventrikel (t=40 min)	-1±1,8	
200 mg	-17,6±7,6	0,356
100 mg	-19,2±10,1	

Tabelle 5.1: Zusammenfassung der Messwerte nach $t=40$ min post Koffein.

ein Minimumplateau nach 40-50 min, welches bis zum Ende der Messung beibehalten wird. Die maximale Signaländerung zum Zeitpunkt des Plateaus ist bei den Abstinente größer als bei den Konsumenten. Sie beträgt bei Koffeinabstinenten -22,7% mit einer Standardabweichung von $\pm 8,3\%$ und bei Konsumenten $-16,5\% \pm 6,5\%$. Diese Daten wurden zunächst mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung geprüft. Dabei ergab sich ein p-Wert $> 0,05$ (0,714), so dass von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden und die statistische Auswertung mit Hilfe eines t-Testes nach Student (einseitig, ungepaart, ungleiche Varianzen) erfolgen konnte. Der t-Test ergab eine mittlere Differenz von 6,2% und einen t-Wert von 2,16 bei einem p-Wert von 0,021. In Grauer Substanz, Weißer Substanz und den Ventrikeln beträgt die Signaländerung gemittelt über alle Probanden 40-50 min nach Koffeingabe $-2 \pm 1,1\%$, $-2 \pm 1,2\%$ bzw. $-1 \pm 1,8\%$, wie aus Tab. 5.1 ersichtlich.

Aus Abb.5.2 wird deutlich, dass sich die Pharmakokinetik der Koffeinabsorption linear verhält. Arbeiten von Urso und Mitarbeitern 2002 bestätigen dies. Daher wurde eine Exponentialfunktion dem gemessenen Zeitverlauf des MR-Signals angepasst, mit deren Hilfe der Signalverlauf in den Venen unter Koffeinwirkung gut beschrieben werden kann.

$$\Delta S(t) = a \cdot (e^{-t/b} - 1). \quad (5.1)$$

Das Bestimmtheitsmaß (r^2), das die Güte des Fits an die Messwerte beschreibt, war 0,993 für Abstinente und 0,995 für Konsumenten, d.h., dass die Signalgleichung 5.1 den

ERGEBNISSE

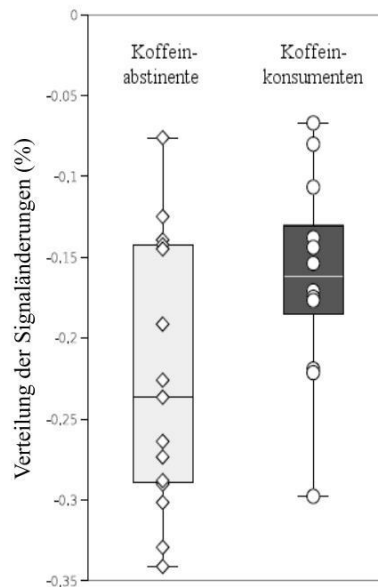


Abbildung 5.3: Boxplot der Verteilung der Signaländerungen koffeinabstinerter und koffeinkonsumierender Probanden bei $1,5 T$, Daten gemittelt für jeden Probanden bei einem Zeitpunkt von 40-50 min post Koffein.

	r^2	a	b
Abstinente	0,993	$0,228 \pm 0,070$	$10,9 \pm 9,6$ min
Konsumenten	0,995	$0,177 \pm 0,078$	$13,8 \pm 9,8$ min

Tabelle 5.2: Parameter für die exponentiale Funktion (GL.5.1). R^2 ist das Bestimmtheitsmaß, a die maximale Signaländerung und b beschreibt die Dynamik des Signalabfalls.

gemessenen Signalverlauf sehr gut beschreibt. Alle Parameter sind in Tab. 5.2 zusammengefasst. Die Dynamik des Signalabfalls (b) war bei den Abstinerten ein wenig schneller als bei den Konsumenten, jedoch ist die Normalabweichung der Zeitkonstanten relativ groß. Der Parameter a beschreibt die maximale Signaländerung, welche sich gut mit der gemessenen Signaländerung beider Gruppen zum Zeitpunkt 40-50 min nach Koffeingabe deckt.

Der Boxplot in Abb.5.3 stellt den graphischen Vergleich zwischen den relativen Signaländerungen der beiden Gruppen dar. Zu erkennen ist auch hier, dass die mittlere Signaländerung bei den Abstinerten größer ist als bei den Konsumenten. Desweiteren lässt

sich ablesen, dass die Werte bei den koffeinabstinenten Probanden stärker gestreut sind als bei den Konsumierenden.

5.2 SWI: Abhängigkeit von der Koffeindosis

Um die Abhängigkeit des SWI-gewichteten MR-Signals von unterschiedlichen Koffeindosen zu untersuchen, wurden acht der 27 Probanden erneut mit halbierter Dosis gemessen. Die quantitative Auswertung der Daten ergab, dass die maximale Signalverringerng nicht linear mit der Koffeindosis einhergeht. Die asymptotisch verlaufende Signaländerung bei einer Dosis von 100 mg verläuft fast identisch mit der bei 200 mg, wie aus Abb.5.4 zu entnehmen ist. Die maximale Signaländerung beträgt bei halbierter Dosis $-19,2 \pm 10,1\%$ im Vergleich zur vollen Dosis $-17,6 \pm 7,6\%$. Der t-Test (einseitig, gepaart) ergab einen nicht signifikanten Unterschied bei einem t-Wert von 0,38 und einem p-Wert von 0,356 (siehe Tab.5.1).

Ein abstinenter Proband wurde erneut bei einer Dosis von 50 mg gemessen, um zu eruieren, ob das Signal bei einem Viertel der Ausgangsdosis ähnliche Werte wie bei voller bzw. halber Dosis annimmt. Auch hier erhielt man noch eine maximale Signaländerung von 15%.

Bemerkenswert ist, dass der unmittelbare Signalverlust nach Koffeingabe bei allen drei Dosen auftritt und bei der ersten Messung nach der Verabreichung schon bei etwa 10% liegt. Abb.5.4 stellt die Zusammenhänge für die Person dar, die mit allen drei Dosen untersucht wurde.

Abb.5.5 zeigt die qualitative Auswertung der SWI-Datensätze für die Messung in Abhängigkeit von der Koffeindosis. Es werden die Minimumintensitätsprojektionen eines Probanden bei den verabreichten Koffeindosen von 50 mg, 100 mg und 200 mg nativ und

ERGEBNISSE

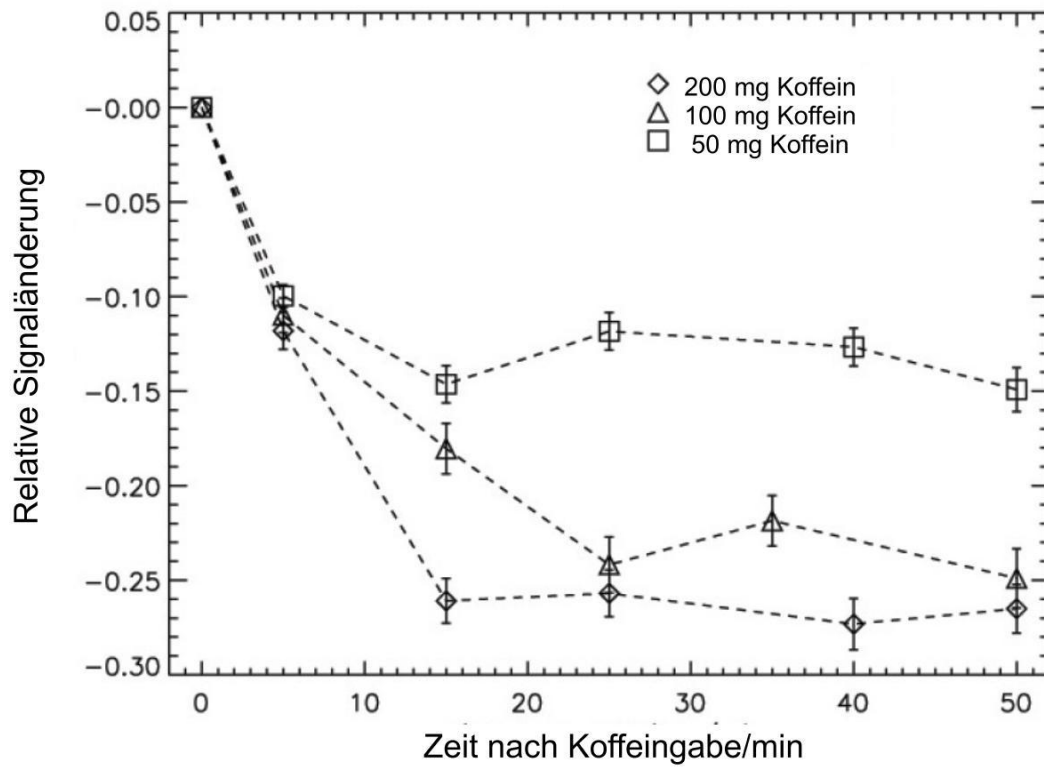


Abbildung 5.4: Vergleich der Signaländerung nach Gabe verschiedener Koffeindosen bei einem Probanden bei 1,5 T. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler, also die Standardabweichung geteilt durch \sqrt{n} der Anzahl der ROIs ($n=10$) des Probanden.

post Koffein, sowie deren Subtraktionskarten, dargestellt. Es ist zunächst zu erkennen, dass sich der Kontrast der Venen nach der Koffeingabe bei allen drei Dosen verstärkt. Dies ist sowohl aus der Darstellung post Koffein, als auch aus der Subtraktionskarte der jeweiligen Dosis ersichtlich. Vergleicht man nun die Kontraständerungen zwischen voller und halber Dosis (rechte und mittlere Spalte), ist kaum ein Unterschied festzustellen. Sowohl die Post-Koffein-Darstellung als auch die Subtraktionskarte sehen fast identisch aus. Erst bei dem Viertel der Ausgangsdosis (linke Spalte) kann ein Unterschied in der Kontraständerung festgestellt werden. Besonders deutlich wird dies in der Subtraktionskarte.

5.3 SWI: Abhängigkeit von der Feldstärke

Die SWI-Bilder eines Probanden, dessen Signaländerung bei 1,5 T, 3 T und 7 T untersucht wurde, sind in Abb.5.6 dargestellt. Bei allen drei Feldstärken wird die Wirkung des Koffeins auf die zerebralen Gefäße deutlich, was sich durch eine ähnliche Signaländerung nach der Koffeingabe zeigt. Das 7 T-Bild wird zu einem geringen Teil durch arterielle Pulsation und Suszeptibilitäartefakte, die durch die frontalen und nasalen Sinus entstehen, beeinträchtigt. Dadurch wird die Bildqualität in der frontalen Hirnregion gemindert. Trotzdem sind die Bilder, die am 7 T-Gerät mit der Ein-Kanal-Spule aufgenommen wurden, von guter Qualität. Wie Deistung und Mitarbeiter 2008 zeigten, ist die SWI B1-Feld insensitiv, was bei solch hohen Feldstärken wichtig ist.

Die quantitative Analyse der koffeininduzierten Signaländerung in venösen Gefäßen eines Probanden ist in Abb.5.7 dargestellt. Durch Adaptation der TE von 40 auf 20 und 8,7 ms bei 1,5 T, 3 T und 7 T konnten die Zeitverläufe der Messungen annähernd gleich gewählt werden. Auch in dieser Graphik wird deutlich, dass die Feldstärke keinen Einfluss auf die Änderung des Signals nimmt.

ERGEBNISSE

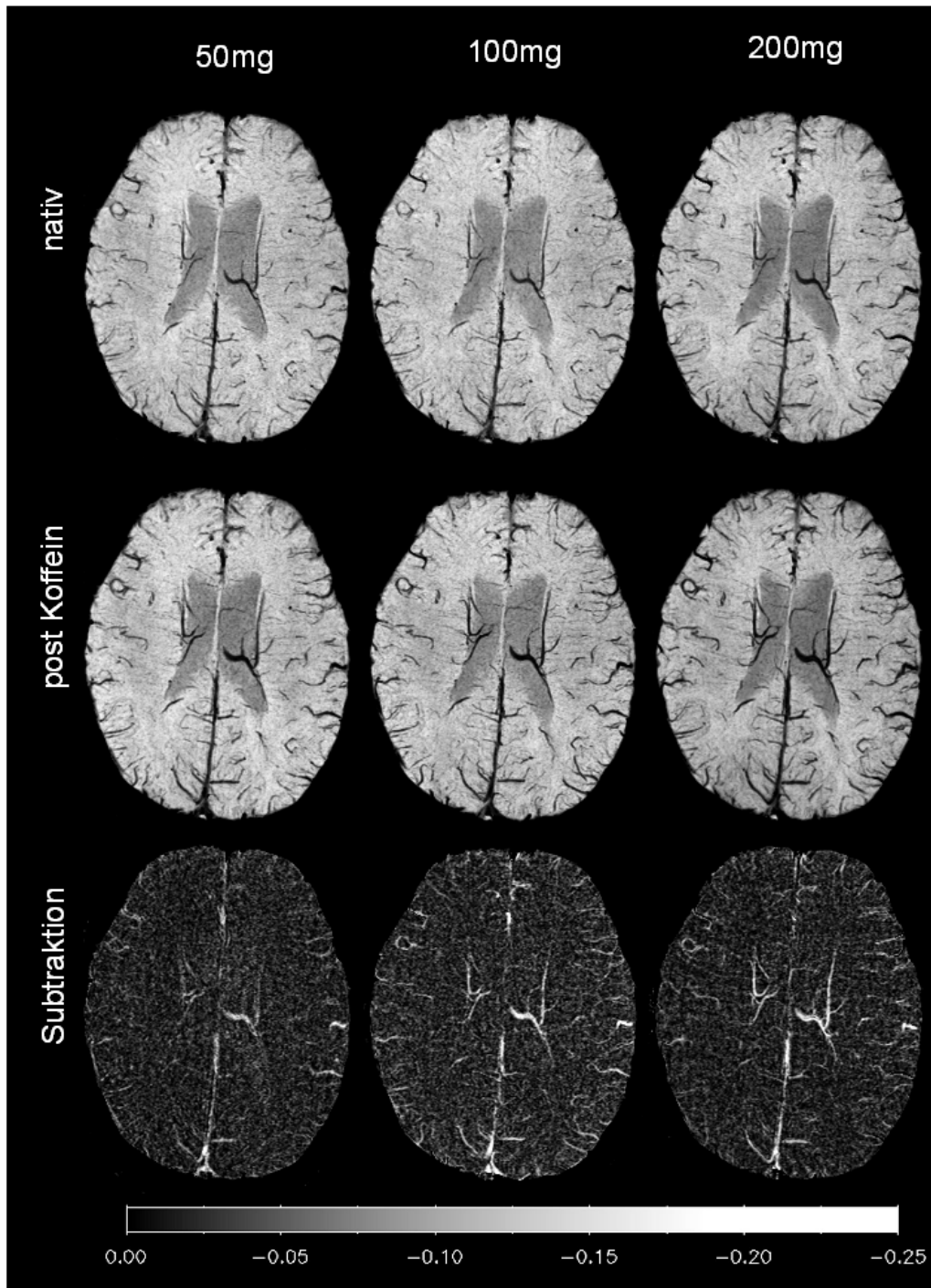


Abbildung 5.5: *Minimumintensitätsprojektion (mIP) eines Probanden über einen 20 mm dicken Schichtstapel von SWI-Daten bei 1,5 T vor und 40 min nach Koffeingabe bei einer Koffeindosis von 50, 100 und 200 mg, sowie die Subtraktionsdarstellung zwischen den Daten vor und nach Koffeingabe als eine Mittelwertprojektion.*

ERGEBNISSE

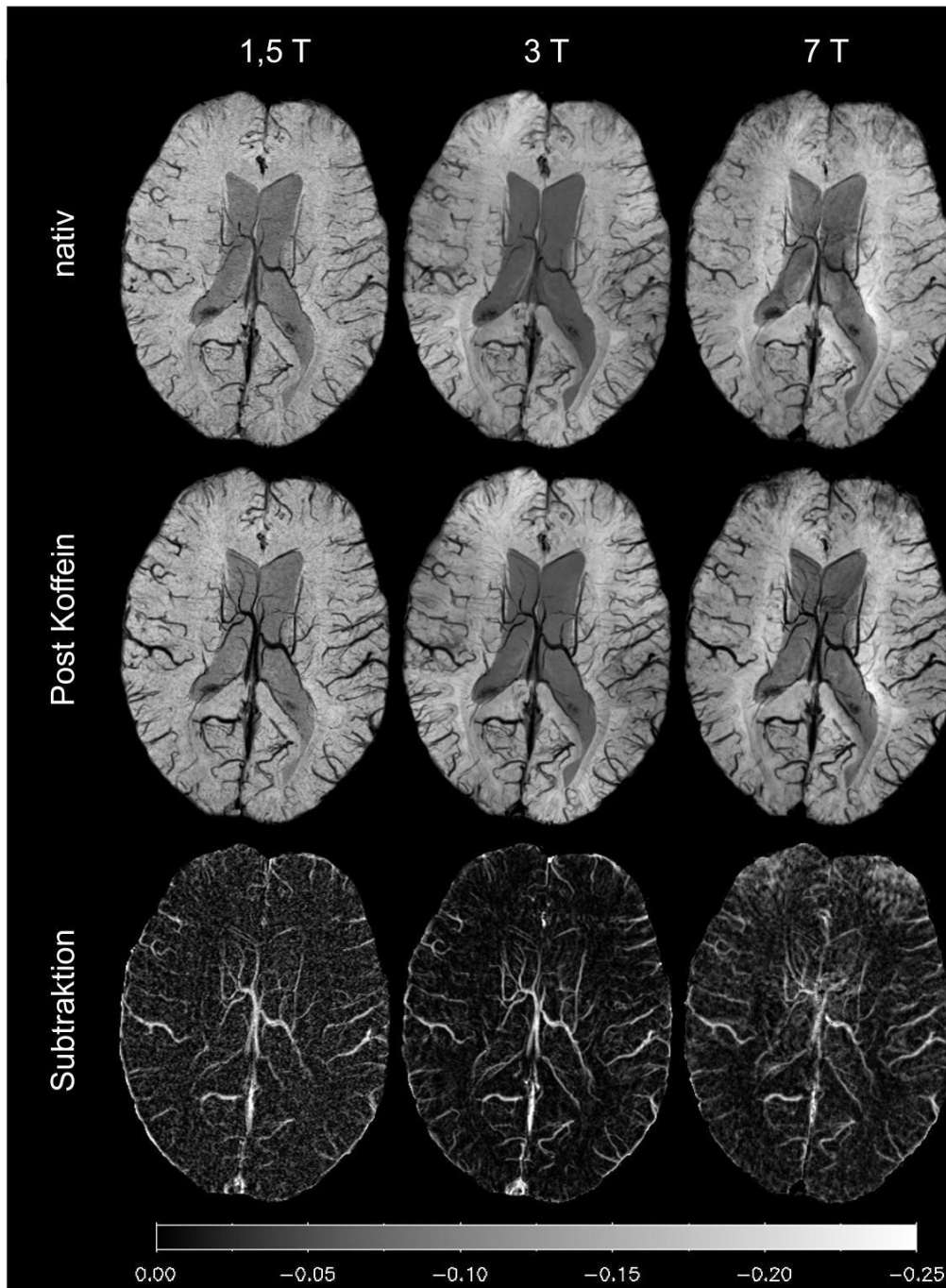


Abbildung 5.6: *Minimumintensitätsprojektion über einen 15 mm dicken Schichtstapel von SWI-Daten bei 1,5 T, 3 T und 7 T eines koffeinabstinenten Probanden bei Koffeingabe von 200 mg, sowie die Subtraktionsdarstellung zwischen den Daten vor und nach Koffeingabe als eine Mittelwertprojektion.*

ERGEBNISSE

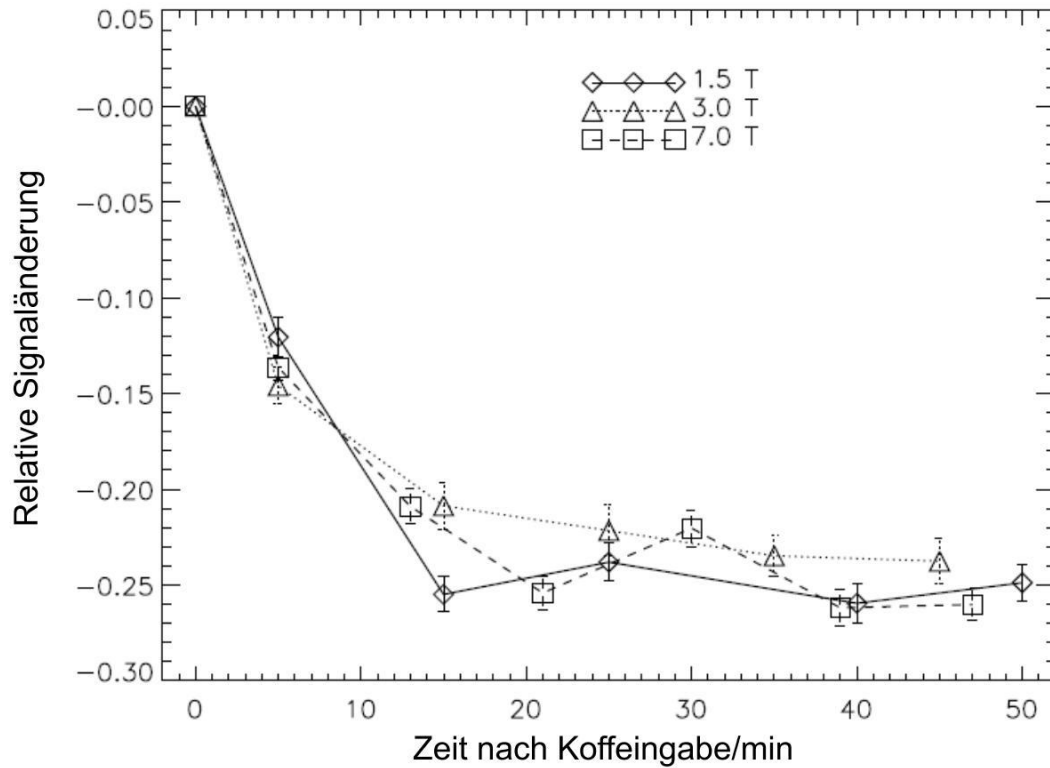


Abbildung 5.7: Quantitativer Vergleich der Signaländerung bei verschiedenen Magnetfeldstärken eines koffeinabstinenten Probanden nach einer Koffeingabe von 200 mg. Die Fehlerbalken zeigen den Standardfehler, (Standardabweichung geteilt durch \sqrt{n} der Anzahl der verwendeten ROIs ($n=10$) des Probanden).

ERGEBNISSE

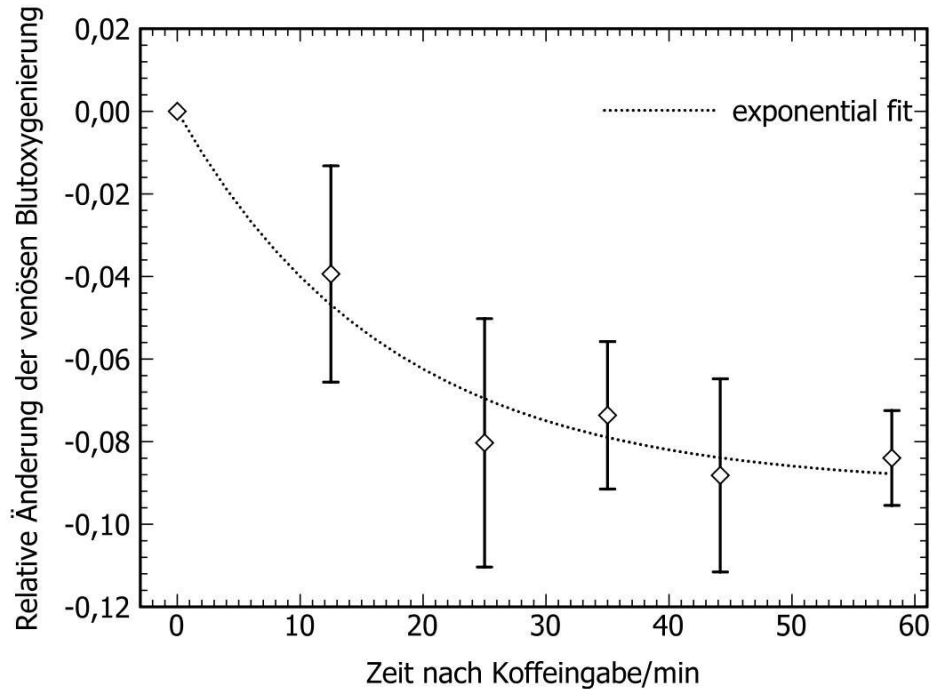


Abbildung 5.8: Graphische Darstellung des Verlaufs der Blutoxygenierung nach einer Koffeingabe von 200 mg gemittelt über die Daten von allen sechs Probanden. Die y-Fehlerbalken bezeichnen den mittleren Standardfehler der Probanden jeder Gruppe, d.h. die Normalabweichung geteilt durch \sqrt{n} , also die Anzahl der Probanden.

5.4 Blutoxygenierung

Die Daten wurden bei einem B_0 -Magnetfeld von 1,5 T und einer TE von 40 ms erhoben. Abb. 5.8 zeigt die Änderungen der Blutoxygenierung nach Koffeingabe gemittelt bei allen Probanden. Die Exponentialfunktion kann auch mit der Gl.5.1 beschrieben werden. Dabei liegt das Bestimmtheitsmaß (r^2) bei 0,961, d.h., dass die Anpassungskurve gut mit den Daten korreliert. Die maximale Änderung der Blutoxygenierung a beträgt $0,091 \pm 0,024$ und die Dynamik des Signalabfalls b liegt bei 17,23 min.

Zum nativen Zeitpunkt befand sich die Oxygenierung im Mittel bei $79,5 \pm 4,5\%$. Nach Koffeingabe reagierten die Probanden mit einer Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße, die eine Senkung der venösen Oxygenierung zur Folge hatte. Diese Senkung er-

ERGEBNISSE

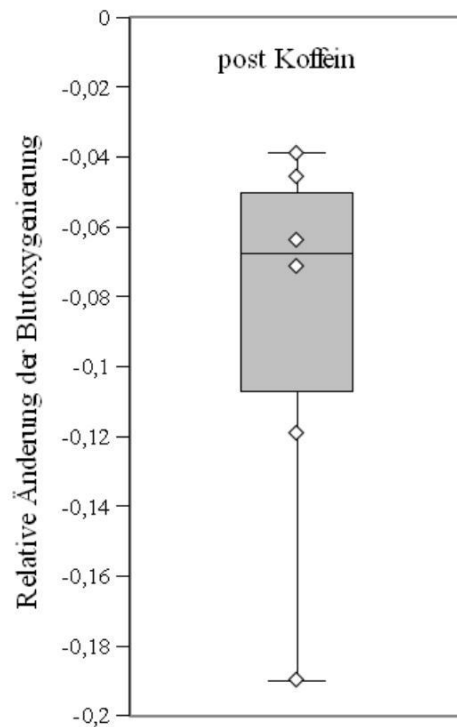


Abbildung 5.9: Darstellung der Änderung der Blutoxygenierung nach einer Koffeingabe von 200 mg als Boxplot.

folgte nicht bei allen Probanden sofort, vielmehr erstreckte sie sich über einen Zeitraum von 15-60 min. Die Änderung der Blutoxygenierung post Koffein beträgt -8,8% bei einer Standardabweichung von 0,057 und einem p-Wert von 0,013 (einseitiger t-Test). In Abb.5.9 sind die Ergebnisse in einem Boxplot zusammengefasst.

5.5 Koffein in der fMRT

Die Abb. 5.10 und 5.11 stellen die Auswertung der fMRT-Messungen der zwei Probanden, von denen jeweils einer abstinent und einer konsumierend ist, vor und 45 min nach Koffeingabe dar. In dem Zeitraum des visuellen Stimulus von 45s steigt das nati-

ERGEBNISSE

ve BOLD-Signal mit einer Verzögerung von 10-20s an, behält dieses Plateau für etwa 7 bzw. 3s bei, um dann innerhalb von 25-30s auf seinen Ausgangswert zurückzufallen. Bei Proband B wird in diesem Zeitraum ein Post-Stimulus-Undershoot von etwa 20s deutlich. Die maximale Signaländerung liegt bei etwa 3% bei Proband A und 2,5% bei Proband B, einer typischen Signaländerung bei fMRT-Studien (Laurienti et al. 2003). Die Koffeingabe scheint einen geringen Einfluss auf die zeitliche Dynamik der BOLD-Antwort zu haben. Das BOLD-Signal steigt bei beiden Probanden geringgradig schneller an, bei Proband A hält das Plateau weniger lang und kehrt auch zügiger zum Ausgangspunkt zurück. Der in der Nativmessung verzeichnete Undershoot bei Proband B ist nach der Koffeingabe nicht zu detektieren, jedoch tritt er nun bei Proband A auf. Die Amplitude der BOLD-Signaländerung wird durch die Gabe des Vasokonstriktors jedoch kaum beeinflusst. Lediglich ein relativer Signalverlust von etwa 3% ist bei Proband A zu verzeichnen.

ERGEBNISSE

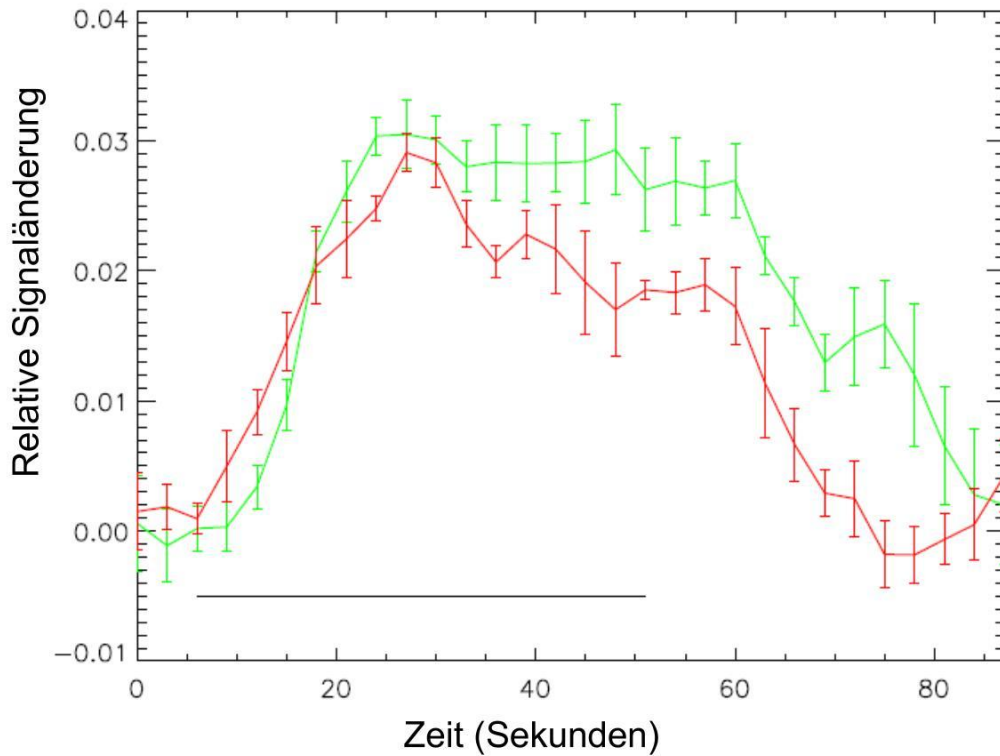


Abbildung 5.10: *Relative BOLD-Signaländerung für Proband A vor (grüne Kurve) und 45 min post Koffein (rote Kurve). Die Fehlerbalken resultieren aus der Anzahl der Messungen. Die Daten wurden aus jeweils fünf „An/Aus“-Perioden, wobei je 45 s der Stimulus und je 45 s der schwarze Hintergrund zu sehen war, gemittelt. Der Querbalken stellt die Dauer des Stimulus dar.*

ERGEBNISSE

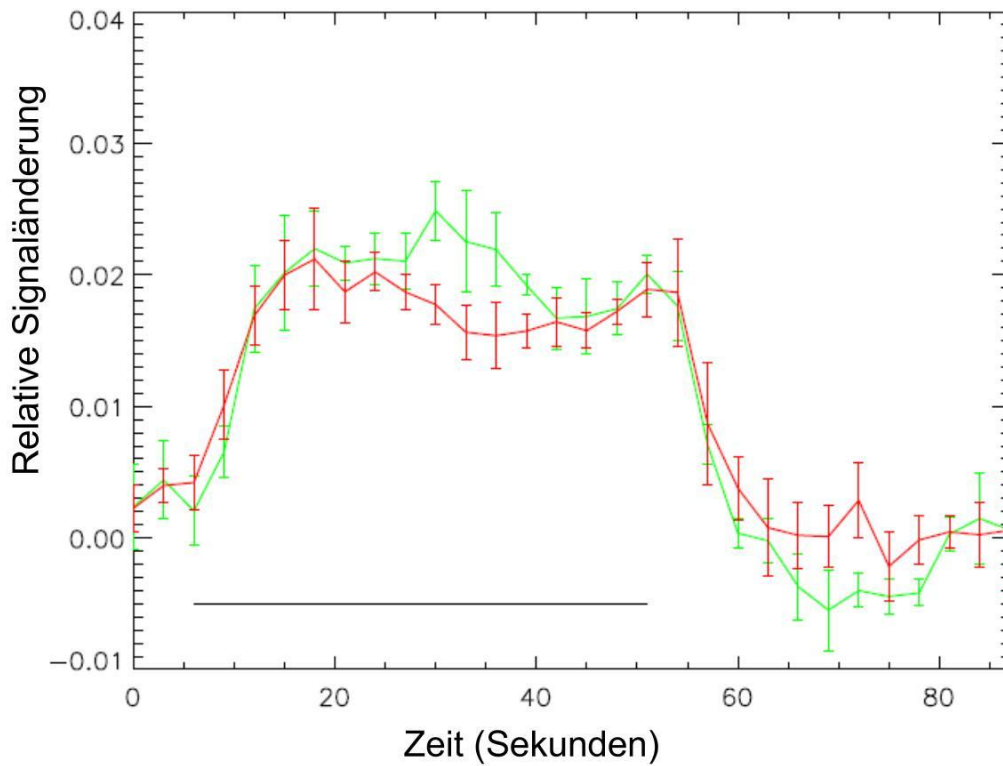


Abbildung 5.11: Relative BOLD-Signaländerung für Proband B vor (grüne Kurve) und 45 min post Koffein (rote Kurve). Die Fehlerbalken resultieren aus der Anzahl der Messungen. Die Daten wurden aus jeweils fünf „An/Aus“-Perioden, wobei je 45 s der Stimulus und je 45 s der schwarze Hintergrund zu sehen war, gemittelt. Der Querbalken stellt die Dauer des Stimulus dar.

6 Diskussion

6.1 SWI: Abhängigkeit vom Kaffeekonsum

BOLD-Signaländerungen, die in zerebralen Venen durch die Gabe einer im Alltag gebräuchlichen Koffeindosis von 200 mg verursacht wurden, konnten mit der SWI detektiert werden. Die Messungen in unserem Versuchskollektiv ergaben, dass diese Signaländerung stärker in der abstinenten als in der konsumierenden Gruppe ausgeprägt ist. Dieses Ergebnis scheint im Widerspruch mit einer Studie von Field et al. 2003 zu stehen, die koffein-induzierte CBF-Änderungen mit Arterial Spin Labeling (ASL), einer Perfusionstechnik, untersuchten. Field et al. 2003 ermittelten in der Gruppe starker Kaffeekonsumenten (>300 mg) eine stärkere CBF-Reduktion, die zu einer stärkeren BOLD-Signaländerung führen würde. Die Arbeitsgruppe untersuchte die Probanden jedoch nach mehr als 30 h Koffeinentzug, zu dem Zeitpunkt, an dem die typischen Entzugserscheinungen wie Kopfschmerzen, Lethargie und verringerte mentale Aufmerksamkeit ihren Höhepunkt erreichen (Silverman et al. 1992). Field et al. 2003 fanden weiterhin einen erhöhten nativen CBF bei den Kaffeekonsumierenden in Folge vermehrter Expression von Adenosinrezeptoren. Diese Ergebnisse sind kohärent mit den Aussagen von Traversa et al. 1994, Johansson et al. 1997 und Varani et al. 2000, die eine Hochregulation der A_{2A} -Rezeptoren bei chronischem Kaffegebrauch vermuteten. Im Entzugsstadium kann daher mehr Adenosin an diese Rezeptoren binden, so dass die Gefäße stark dilatieren

DISKUSSION

und es zu einem untypisch hohen CBF kommt.

Es ist jedoch anzunehmen, dass nicht nur die vermehrte Expression der Adenosinrezeptoren für eine Toleranzentwicklung verantwortlich ist. Es sollten auch andere Einflüsse wie die Verstärkung der Affinität des Rezeptors zu seinem Agonisten, Umbildungen auf der Ebene der G-Proteine bzw. die Kopplung dieser Proteine an den Rezeptor oder die Langzeitbesetzung der Rezeptoren beachtet werden (Kaplan et al. 1993). Wie auch schon im Kap. 2.2.4 benannt.

Im Gegensatz zur Studie von Field et al. 2003 wurden die Probanden in der vorliegenden Arbeit nicht im Entzugsstadium gemessen, da angenommen wurde, dass Koffein Teil der Tagesroutine eines typischen freiwilligen Probanden ist und somit z.B. vor einer MRT-Messung konsumiert würde. Deshalb ging man davon aus, dass der native CBF nicht wie im Entzugsstadium erhöht, sondern eher durch den Anteil des noch vorhandenen Koffeins der letzten Aufnahme gleich oder sogar geringer dem der Abstinenten sein würde. Die Ursachen hierfür sind in der langen Halbwertszeit zu finden, die bei 2,5 bis 4,5 h liegt (Fredholm et al. 1999) und dem möglichen Sättigungseffekt des Koffeins (siehe Kapitel 6.2).

Da in dieser Studie die BOLD-Signaländerung relativ zum Ausgangswert vor Koffeingabe bestimmt wurde, ist nicht ersichtlich, ob der geringere BOLD-Signalverlust bei den Konsumenten auf den noch wirkenden Effekt des morgentlichen Kaffees, der den Einfluss der hochregulierten Rezeptoren überdecken und somit zu einem verringerten nativen CBF führen würde, oder auf eine geringere Senkung des CBFs aufgrund einer geringeren Sensibilität der A_{2A} -Rezeptoren auf Koffein bei Konsumenten zurückzuführen ist. Um das Verhalten des nativen und koffeininduzierten CBFs bei chronischem Kaffeekonsum und damit den Einfluss auf das BOLD-Signal zu bestimmen, müssten absolute CBF-Messungen durchgeführt werden. Es ist außerdem möglich, durch Bestimmung der Koffeinkonzentration im Speichel auf den Gehalt im Serum zu schließen (Lee et al. 1996). Dies würde die Entscheidung erleichtern, ob sich zum Zeitpunkt der MR-Untersuchung noch Koffein im Organismus befindet. Beides war jedoch nicht in dieser Studie vorgesehen und muss in nachfolgenden Studien geklärt werden.

DISKUSSION

Die interindividuell unterschiedlichen Reaktionen auf das Koffein wurden nicht spezifisch untersucht. Die Abhängigkeit der Reaktion von Einflussfaktoren wie dem Body Mass Index (BMI), Alter, Geschlecht, Nicotin-, Alkohol- oder Kontrazeptivagebrauch sollte in Zukunft genauer berücksichtigt und an größeren Studiengruppen untersucht werden, um diese unterschiedlichen Reaktionen besser einschätzen zu können. Das Studiendesign dieser Arbeit stellte jedoch sowohl den chronischen als auch den zuletzt eingenommenen Koffeinkonsum in den Vordergrund, wohingegen die zusätzliche Aufteilung der Probanden in Gruppen entsprechend der Einflussfaktoren die Beurteilung des Konsums erschwert hätte.

Desweiteren erwies sich die Methode, eine in Wasser aufgelöste Koffeintablette mit Hilfe eines Schlauches im Scanner oral aufzunehmen, um die exakte Position des Kopfes zu gewährleisten, als suboptimal. Ein Großteil der Probanden beklagte den unangenehmen Geschmack, der im Verlauf der einstündigen Messung zum Unwohlbefinden beitrug. Außerdem konnten kleine Positionsänderungen durch den Schluckvorgang nicht vermieden werden. Für zukünftige Untersuchungen würde sich eine intravenöse Gabe (Cheng und Parrish 2009) einer den Einflussfaktoren angepassten Koffeindosis anbieten.

Bemerkenswert jedoch ist, dass mit der SWI eine hochsensible MR-Methode zur Verfügung steht, die es möglich macht, die BOLD-Signalunterschiede, die durch Unterschiede im CBF hervorgerufen werden, zu detektieren. Die Tatsache, dass signifikante BOLD-Signalunterschiede zwischen Koffeinabstinenten und -konsumenten auftreten (unabhängig davon, ob sie, absolut betrachtet, sogar größer sein können als in Fig. 5.2 dargestellt) sollte bei dem Versuchsdesign und der Auswertung bei fMRT-Experimenten beachtet werden (siehe Kapitel 6.5).

Neben dem Einfluss des CBFs auf die Signaländerung, haben Dager et al. 1999 die Änderung der Laktatkonzentration im Gehirn als Parameter der metabolischen Reaktion auf akute Koffeineinnahme bei koffeinabstinenten und -konsumierenden Probanden untersucht. Die Autoren verwendeten die Protonen-MR-Spektroskopie und beobachteten das Verhältnis von Laktat zu N-Acetylaspartat bis zu 60 min nach Koffeingabe. Sie detektierten einen signifikanten Anstieg der Laktatkonzentration in Folge der Koffeinaufnahme

DISKUSSION

bei den abstinenten Probanden. Interessanterweise trat das Maximum der Signalantwort auch 50 min nach der Aufnahme auf. Das dynamische Verhalten ist demzufolge sehr ähnlich dem zeitlichen Verlauf der Signaländerung, der bei den SWI-Messungen eruiert wurde.

Die Monoexponentialfunktion in Gl.5.1 beschreibt gut den zeitlichen Zusammenhang der Koffeinabsorption und -wirkung im gemessenen Zeitraum von bis zu einer Stunde nach Koffeinaufnahme (Abb.5.2). Das Modell der linearen Pharmakokinetik, welches die Absorption von oral verabreichtem Koffein beschreibt, trifft demnach auch auf den beobachteten Signalverlauf zu. Es konnten rascher Wirkungseintritt und -verlauf dargestellt werden. Es liegt nahe, dass nach einer gewissen Zeit (>90 min (Mathew et al. 1983)) die Koffeinwirkung nachlässt und damit sowohl der CBF als auch das BOLD-Signal zum ursprünglichen Ausgangswert zurückkehren. Für so einen langen Zeitraum sind jedoch keine MR-Daten erhoben worden, da die HWZ von Koffein die Dauer des Experiments stark verlängert hätte. Die Dynamik des Signalabfalls (b) der Funktion unterscheidet sich leicht in den beiden Gruppen. In der Gruppe der Abstinenten ist der Signalverlust schneller als bei den Konsumenten. Dies kann ein Beleg dafür sein, dass bei Abstinenten die Absorption und die Wirkung des Koffeins schneller eintritt. Jedoch lassen die großen Standardabweichungen sowie die geringe Probandenzahl keine eindeutige Aussage zu. Der Parameter a stimmt gut mit den beobachteten relativen Signaländerungen nach 40-50 min überein.

Die geringen BOLD-Signaländerungen mit ihren weiten Streuungen in GM und WM sowie in den Ventrikeln lassen keine eindeutige Schlussfolgerungen zu. Es scheint, dass die gewählten hochauflösenden SWI-Sequenz-Parameter nicht sensibel genug sind, um BOLD-Signaländerungen, die nur durch die arteriellen Kapillaren hervorgerufen werden, zu erfassen. Trotzdem ist der negative Trend der Signaländerungen in GM und WM mit den Änderungen, die in den Venen hervorgerufen wurden, zu vereinbaren. Selbst unter Verwendung von Carbogen, welches viel stärkere Änderungen in der Blutoxygenierung hervorruft, können nur schwache Signaländerungen in GM und WM gemessen werden (Rauscher et al. 2005).

6.2 SWI: Abhängigkeit von der Koffeindosis

Die detektierte Signaländerung bei einer geringen Dosis von 50 mg Koffein (entsprechend einer halben Tasse Kaffee) ist bemerkenswert und demonstriert die Empfindlichkeit der SWI-Methode gegenüber schon geringen Änderungen der Gefäßarchitektur aufgrund der koffeininduzierten Vasokonstriktion. Mit Hilfe der SWI können Modifikationen der Gefäße im Submillimeter-Bereich detektiert werden (Sedlacik et al. 2008). Desweiteren suggeriert die nicht signifikante Signaländerung bei einer Erhöhung der Koffeindosis von 100 mg auf 200 mg, dass ein Sättigungseffekt auftritt und dass eine weitere Erhöhung der Koffeindosis auf z.B. 500 mg zu keinem weiteren Signalverlust führen würde. Wie aus Fig.5.4 deutlich wird, tritt der Sättigungseffekt bei einer Dosis von etwa 100 mg bei einem abstinenten Probanden ein. Auch die Arbeitsgruppe um Mathew 1983 studierte den Einfluss von verschiedenen Koffeindosen auf Änderungen der zerebralen Gefäßstruktur. Die Messungen des CBF bei 250 mg und 500 mg ergaben keinen signifikanten Unterschied. Alle untersuchten Probanden waren reguläre Kaffeekonsumenten, die die Nacht vor der Untersuchung kein Koffein zu sich genommen hatten. Sie standen also nicht wie die konsumierenden Probanden dieser SWI-Studie unter dem Einfluss des morgentlichen Kaffees. Daher kann man davon ausgehen, dass bei einer Dosis von 250 mg der Sättigungseffekt des Koffeins auf die Arterien mit vermehrter Expression der A_{2A} -Rezeptoren schon eingetreten ist. Es scheint daher möglich, dass diese Dosis den gleichen Effekt hat, wie eine 100 mg-Dosis bei konsumierenden Probanden, die morgens vor dem Experiment Koffein konsumiert haben oder abstinenten Probanden, wie es in dieser SWI-Studie der Fall war.

Der schnelle Signalabfall, der bei allen drei Dosen nach etwa 5 min schon 10 % beträgt, demonstriert die rasche Reaktion der Gefäße auf die Koffeinaufnahme. Dieses Resultat

stimmt gut mit den Ergebnissen von Fredholm et al. 1999 überein, die von einer raschen und kompletten Aufnahme des Koffeins über den Gastrointestinaltrakt berichten.

6.3 SWI: Abhängigkeit von der Feldstärke

Die Auswertung der Untersuchungen bei drei verschiedenen Feldstärken zeigt, dass sich die Signaländerung nach Koffeingabe unabhängig von der Stärke des Magnetfelds verhält. Dieses Ergebnis unterstützt die generelle Annahme, dass der T_2^* -Abfall, der durch von Blutgefäßen hervorgerufenen mesoskopischen Feldinhomogenitäten verursacht wird, linear mit der Feldstärke korreliert. Das verstärkte äußere Magnetfeld führt dazu, dass die Spins schneller mit der dem Magnetfeld proportionalen Larmorfrequenz präzessieren und demzufolge schneller dephasieren.

MRT-Untersuchungen am Menschen bei ultrahohen Feldstärken befinden sich noch auf experimenteller Basis. Die Datenqualität der 7 T-Messungen kann noch verbessert werden, indem man optimierte Hardware für die Bildgebung, z.B. eine Mehrkanalspule, verwendet. Die Sequenz kann verbessert werden, indem man die Echozeit, die Repetitionszeit, das Voxelformat (Xu und Haacke 2006), etc. an die Relaxationszeiten von Blut und Gewebe bei 7 T anpasst. In dieser Studie war jedoch die Anpassung der Echozeit für die drei Feldstärken von besonderem Interesse, was in einer identischen BOLD-Sensitivität der SWI-Sequenz bei allen drei Feldstärken resultierte. Die optimalen Echozeiten für die SWI bei 1,5 T, 3 T und 7 T wurden in Deistung et al. 2008 diskutiert.

6.4 Blutoxygenierung

Mit Hilfe der zerebralen Blutoxygenierung Y können Rückschlüsse auf physiologische und pathologische Zustände, wie z.B. Ischämien, Infarktgeschehen oder tumoröse Veränderungen, im Gehirn gezogen werden. Durch den Einfluss des Oxygenierungsgrades des Blutes auf die SWI ist es mit dieser MR-Methode möglich, nichtinvasiv die Sauerstoffsättigung des zerebralen Blutes zu bestimmen, um eventuell zukünftige Pathologien detektieren zu können. Gegenüber Methoden mit niedriger räumlicher Auflösung wie der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), invasiven Katheterisierungen oder teuren und nicht ubiquitär vorhandenen ^{15}O -PET-Untersuchungen hat die nichtinvasive MRT-gestützte Methode ihre Vorteile.

Sedlacik et al. 2008 verwendeten diese Methode, um die Änderung der Blutoxygenierung unter Karbogengabe zu ermitteln. Bei einem Ausgangswert von 55 % stieg in diesem Falle die Sauerstoffsättigung um 20 %. Dies ist auf die vasodilatative Wirkung des Karbogens zurückzuführen. Auch Kutschbach 2007 untersuchte den Einfluss von Karbogen auf die zerebrale O_2 -Sättigung und erhielt ähnliche Werte, die bei etwa 14 % lagen. Sedlacik et al. 2009b untersuchten diese Methode nach Koffeingabe und erhielten eine Senkung der Blutoxygenierung von bis zu 19 %.

Die Blutoxygenierung Y fiel bei den sechs Probanden nach Koffeingabe um $8,8 \pm 5,7$ %. Da Koffein eine vasokonstriktive Reaktion zeigt und den CBF senkt, ist anzunehmen, dass die Sauerstoffextraktion (OEF) steigt, um den erhöhten metabolischen Verbrauch zu kompensieren. Trotzdem kann die OEF keine zu großen Ausmaße annehmen, um die zerebrovaskuläre Physiologie in Balance zu halten. Es ist daher möglich, dass anaerobe Mechanismen auch eine Rolle spielen, um den erhöhten metabolischen Verbrauch zu kompensieren (Cheng und Parrish 2009).

Zu bemerken ist, dass sich die Senkung der Blutoxygenierung nach Koffeinwirkung in relativer Signaländerung und Dynamik ähnlich der Signaländerung der venösen Gefäße verhält und damit den gekoppelten Wirkmechanismus von Vasokonstriktion und daraus folgender Senkung des venösen O_2 -Gehaltes und Verlust des BOLD-Signals aufzeigt.

DISKUSSION

Der Fitparameter b zeigt, dass die Änderung der Blutoxygenierung tendenziell langsamer verläuft als der Abfall des MR-Signals in den Venen. Ein unmittelbarer Vergleich der Anpassungskurve O_2 -Änderung mit der der Signaländerung ist jedoch nicht möglich, da die Werte in unterschiedlichen venösen Gefäßen erhoben wurden und sich das Probandenkollektiv quantitativ zu stark unterschied.

Die Bewegungsartefakte hatten keinen erkennbaren Einfluss auf die Ergebnisse, da für die Berechnung von Y nur kleinste kortikale Venen untersucht wurden. Die Signale in diesen ROIs konnten nur detektiert und ausgewertet werden, wenn sie nicht von Bewegungsartefakten überlagert und somit in allen zeitlich aufeinander folgenden Messungen zu sehen waren.

6.5 Koffein in der fMRT

Zahlreiche Studien befassen sich mit der Wirkung von Koffein auf den BOLD-Effekt und damit auf den Einfluss auf fMRT-Experimente. Als Vasokonstriktor senkt Koffein den CBF im Ruhezustand des Experiments. Mulderink et al. 2002 ermittelten einen CBF-Verlust von 13,2%, Mathew et al. 1985 und Cameron et al. 1990 sogar einen von 20-30%. Diese Reduktion des CBFs resultiert in einer Verringerung des BOLD-Signals, da der Anteil an paramagnetischem desoxygeniertem Hämoglobin im venösen Schenkel und die damit auftretenden Magnetfeldinhomogenitäten steigen. Während der Stimulation steigt der Blutfluss an, was zu einer Steigerung des gesamten BOLD-Kontrastes führt (Mulderink et al. 2002). Dies kann auf den neuronalen Einfluss des Koffeins zurückgeführt werden. An den Nervenzellen hat es über A_1 -Rezeptoren eine stimulierende Wirkung, die zu einer erhöhten neuronalen Aktivität und somit zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch führt. Auch bei Laurienti et al. 2003 führte die Wirkung des Koffeins zu einer Senkung des CBFs bei allen Probanden, es reagierten 47% mit einem erhöhten und 53% mit einem verringerten BOLD-Signal. Es wird also deutlich, dass der Einfluss des

DISKUSSION

Koffeins auf das Gefäßsystem und auf die neuronale Erregung in einer komplexen Beziehung zwischen der zerebralen Durchblutung und den Änderungen des BOLD-Signals resultiert. Eine Arbeit von Stephan und Mitarbeitern (2007) beschrieb eine neurovaskuläre Kopplung, die auf das Ballon-Modell von Buxton et al. (1997) zurückzuführen ist. Dabei geht man davon aus, dass die Sauerstoffextraktion bei neuronaler Erregung linear mit dem Blutfluss gekoppelt ist. Ein verringerter basaler CBF durch Koffeinwirkung würde also in einem verringerten Sauerstoffverbrauch bei neuronaler Aktivierung und demzufolge in einem verringerten BOLD-Signal gegenüber fMRT-Messungen ohne Vasokonstriktorgabe resultieren.

Auch bei unseren Messungen ergab die Verwendung von Koffein keine Steigerung des BOLD-Signals. Dies kann auf die oben erwähnte Komplexität der vaskulären und neuronalen Wirkung zurückzuführen sein. desweiteren wurde die Änderung des CBFs nicht eruiert, so dass es nicht möglich ist, zu ermitteln, ob der unveränderte BOLD-Kontrast auf eine Verringerung des Signals unterhalb der Grundlinie zurückzuführen ist, welches in einer Steigerung des gesamten BOLD-Kontrastes resultieren würde oder ob die vermehrte neuronale Erregung im Ruhezustand diesen Einfluss überdeckt. Die Messung der zwei Probanden kann jedoch nicht dem Anspruch einer fundierten fMRT-Studie genügen, viel mehr sollte mit diesen Messungen auf eine weitere Einflussmöglichkeit des Vasokonstriktors nicht nur als Genussmittel und Therapeutikum, sondern auch als zu beachtenden Forschungsparameter aufmerksam gemacht werden.

Durch die Wirkung von Koffein ist es jedoch möglich, dass die Dynamik der BOLD-Signaländerung verändert wird. Ähnlich wie bei Liu et al. 2004 zeigte sich bei beiden Probanden ein leicht verfrühtes Erreichen sowohl der BOLD-Amplitude als auch der Grundlinie. Dies kann auf den verringerten Ausgangs-CBF zurückgeführt werden, der zu einer beschleunigten Reaktion des CBF führt, welche durch die biomechanische Empfindlichkeit der Arteriolen und damit durch die Beteiligung der glatten Muskulatur und des umgebenden Parenchyms (Behzadi und Liu 2006) zu erklären ist. Vasodilative Substanzen wie z.B. CO₂ führen zu einer Relaxation der glatten Muskulatur, die dann weniger Kraft auf die Arteriolenwand ausübt, so dass diese dilatiert. Das Parenchym wird jedoch

DISKUSSION

aufgrund des gestiegenen intrakraniellen Druckes komprimiert und übt eine größere Kraft von außen auf die Gefäßwand aus, so dass diese in ihrer Dilatation gehemmt wird. Dadurch wird die CBF-Reaktion verlängert. Bei vasokonstriktiven Substanzen wie Koffein zieht sich die glatte Muskulatur zusammen, das umgebende Parenchym wird dadurch entspannt so dass der Druck auf das Gefäß weicht, dieses somit schneller dilatieren kann und der CBF bei neuronaler Stimulation schneller steigt. Da die BOLD-Reaktion von der des CBFs abhängt, beschleunigt sich auch diese.

6.6 Koffein in der klinischen Anwendung

In dieser Arbeit konnte mit Hilfe der SWI gezeigt werden, welchen Einfluss Koffein auf die zerebrale Physiologie hat. Dabei wurde zunächst festgestellt, dass die Wirkung des Koffeins auf die zerebralen Gefäße innerhalb der ersten 10 min beginnt und die maximale Wirkung nach etwa 45 min unabhängig vom Koffeinkonsum der Probanden auftritt. Damit lässt sich die Verwendung von Koffein als Analeptikum z.B. in Kombinationspräparaten gegen Kopfschmerz aus Acetylsalicylsäure und Koffein erklären. In der Fachinformation der Roten Liste wird als Begründung der Kombination der raschere Wirkungseintritt von 19-45 % beschrieben.

Der therapeutische Nutzen des Koffeins wird derzeit in zahlreichen Studien untersucht. Sowohl Untersuchungen über die Anwendung von Koffein bei neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Morbus Alzheimer, Multipler Sklerose, als auch bei akuten Hirnschäden wie dem Schädelhirntrauma oder dem ischämischen Hirninfarkt, gestalten sich als vielversprechend. Wie schon im Kapitel 2.2 beschrieben, liegt das Hauptaugenmerk auf den A_1 - und A_{2A} -Rezeptoren. An diesen Rezeptoren werden adenosinvermittelt vermehrt proinflammatorische Zytokine und Neurotransmitter, so z.B. Glutamat, welches bei übermäßiger Freisetzung (z.B. bei einem Hirninfarkt oder einem Schädelhirntrauma) zu Exzitotoxizität und Apoptose führt, ausgeschüttet. Durch die

DISKUSSION

Hemmung dieser Rezeptoren wirkt Koffein entzündungshemmend und beugt Hirnschäden bei den genannten Erkrankungen vor. Chronische Administration von Koffein führt zu einer Hochregulation der A_1 -Rezeptoren und verstärkt somit den antiinflammatorischen Effekt des Adenosins an diesem Rezeptor. Außerdem führt es zu einer Hemmung der proinflammatorischen und antidopaminergen Wirkung der A_{2A} -Rezeptoren. So haben Kalda et al. (2006) den neuroprotektiven Effekt von Koffein bei M. Parkinson untersucht und festgestellt, dass der inhibierende Einfluss von Adenosin auf die Dopaminausschüttung durch Koffeingabe gehemmt werden kann und sich dadurch die motorische Aktivität der Patienten im fortgeschrittenen Stadium verbessert. Im Tiermodell eruierte die Arbeitsgruppe um Xu (2002) die koffeininduzierte Protektion vor Neurotoxizität und -degeneration mit Koffeinkonzentrationen, die mit der typischen konsumierten Menge vom Menschen vergleichbar sind. Rosso et al. (2008) untersuchten die neuroprotektive Funktion des Koffeins hinsichtlich einer Verbesserung der Kognition bei M. Alzheimer. Für diese Erkrankung sind bis heute nur limitierte Therapieansätze bekannt, die bisher nicht zur Heilung führen. Die Forschung konzentriert sich bei dieser Erkrankung also auf präventive Maßnahmen, von denen chronischer Koffeingebrauch ein vielversprechender Ansatz ist. Rosso und Mitarbeiter konnten zeigen, dass langzeitiger Konsum des Neuromodulators die motorische Aktivität und Kognition der Patienten verbessern konnte. Diese Wirkung ist auf eine Abschwächung der Wirkung und Expression des neurotoxischen β -Amyloids, dem Verursacher der Alzheimerschen Krankheit, zurückzuführen. Auch Patienten mit Multipler Sklerose könnten in Zukunft von der chronischen Wirkung des Koffeins profitieren. Tsutui et al. (2004) eruierten im Tiermodell vermehrte Demyelinisierung, axonale Schädigung und erhöhte Aktivität von Makrophagen bei Mäusen mit fehlenden A_1 -Rezeptoren und fanden im Umkehrschluss eine vermehrte Expression von A_1 -Rezeptoren bei chronischer Koffeingabe, die in einer verminderten Neuroinflammation, verringerten Zytotoxizität und erhaltener Integrität der Myelinscheiden resultierte. desweiteren können die neurotoxischen Schäden eines Schädelhirntraumas (SHT) durch chronischen Koffeingebrauch verringert werden. Li et al. (2008) detektierten am Tiermodell, dass die kontinuierliche Gabe Koffein drei Wochen vor einem SHT zu weniger

DISKUSSION

neurologischen Defiziten, geringeren zerebralen Ödemen, verringerten Entzündungsreaktionen und Apoptosen führt, da die A_1 -Rezeptoren hochreguliert wurden. Bei akuter Koffeingabe wurde der posttraumatische Schaden jedoch erhöht.

In der SWI-gestützten Koffeinstudie konnte der chronische Einfluss von Koffein auf die A_{2A} -Rezeptoren eruiert werden. Es wurde festgestellt, dass chronischer Konsum signifikant zu einer verringerten Senkung des MR-Signals führt, es also auch hier durch die Langzeitwirkung des Koffeins zu Veränderungen der Rezeptorarchitektur kommt. Dieses Phänomen wurde jedoch nicht durch Halbierung der verabreichten Koffeindosis verringert. Dies lässt vermuten, dass entweder schon ab einer Konzentration von 100 mg eine Schwelle der Hochregulierung der Rezeptoren erreicht ist oder aber dass diese Konzentration zu einer vollständigen Vasokonstriktion geführt hat, die durch einer höhere Dosis nicht überboten werden kann (Addicott et al. 2009).

Wie die Lage der aktuellen Literatur zeigt, bietet Koffein als weltweit konsumiertes, sozial akzeptiertes Neurostimulanz, welches bei mäßigem Gebrauch relativ wenig Nebenwirkungen zeigt, vielversprechende Ansätze in der Therapie von neurodegenerativen Erkrankungen. Das Verständnis über das Potential dieser Substanz als Therapeutikum steht erst am Anfang und wird zunächst v.a. durch experimentelle Tierversuche erfasst. Zukünftige Forschungsarbeiten sollten die Wirkung von chronischem Koffeingebruch auf die Adenosin-Rezeptoren weiter ausbauen, um Erkenntnisse auf dem Feld der neurodegenerativen Erkrankungen und eventuell auch bei vaskulären Erkrankungen, die z.B. auf einen Defekt der glatten Muskulatur, an der sich dieser Rezeptor befindet, voranzutreiben und auf klinische Studien übertragen. Dabei sollten jedoch die potentiellen Langzeitwirkungen, die z.B. bei M. Parkinson auftreten können, beachtet werden. So kann u.a. die koffeinvermittelte Vasokonstriktion mit einer L-Dopa-vermittelten Hypotension interagieren oder eine chronische Blockade der A_{2A} -Rezeptoren unerwünschte Nebeneffekte an peripheren Organen hervorrufen.

7 Schlussfolgerungen

Die SWI ist eine neuartige hochauflösende 3D-Gradientenecho-Methode der MR-Bildgebung, die in der Lage ist, das venöse Gefäßsystem bis ins kleinste Detail im Submillimeterbereich darzustellen. Mit ihr können Veränderungen in der Blutoxygenierung, die durch eine Veränderung des CBFs hervorgerufen werden, und dem entsprechend Veränderungen im BOLD-Signal detektiert werden, wie in dieser Arbeit gezeigt wurde. Mit Hilfe des als Kontrastmittel fungierenden Koffeins wurde dieser Effekt noch verstärkt. Dabei wurde festgestellt, dass die SWI in Abhängigkeit vom Koffeinkonsum eine signifikant höhere Signaländerung bei koffeinabstinenten Probanden gegenüber koffeinkonsumierenden Probanden zeigte. Zu beachten ist hierbei der Zeitraum, in dem die letzte Koffeinaufnahme vor der MR-Messung erfolgte. Der morgendliche Kaffeegenuss kann entweder den Einfluss der hochregulierten A_{2A} -Rezeptoren bei koffeinadaptierten Probanden überdecken und somit zu einem geringeren Signalverlust führen. Es ist jedoch auch möglich, dass die Sensibilität dieser Rezeptoren während wochenlangender Koffeineinwirkung nachlässt und dadurch der Einfluss des Koffeins auf CBF-Senkung nachlässt. In dieser Arbeit wurde auch die Dynamik der Koffeinwirkung erfasst. Diese kann mit einer Monoexponentialfunktion beschrieben werden und folgt der linearen Pharmakokinetik. Die SWI in Abhängigkeit von der Koffeindosis konnte keinen signifikanten Signalunterschied nach einer Koffeingabe 100 mg und 200 mg detektieren. Dies lässt einen Sättigungseffekt vermuten, der etwa bei einer Gabe von 100 mg eintritt. Die SWI ist eine hochempfindliche Methode gegenüber minimalen Änderungen in der Gefäßarchitektur,

SCHLUSSFOLGERUNGEN

die schon durch eine geringen Koffeindosis von 50 mg hervorgerufen werden können.

Mit der SWI in Abhängigkeit von der Feldstärke wurde in dieser Arbeit eine unabhängige Wirkung des Koffeins ermittelt. MR-Untersuchungen am Menschen bei Ultrahochfeldstärken befinden sich noch im experimentellem Stadium, so dass eine Datenoptimierung noch erfolgen kann.

Die Änderung der Blutoxygenierung konnte mit der räumlich hochaufgelösten und nichtinvasiven SWI-Methode dargestellt werden. Dabei zeigte sich ein der BOLD-Signaländerung in Dynamik und Ausmaß ähnlicher Signalverlust, der den zusammenhängenden Wirkmechanismus gut darstellt.

In der fMRT konnte gezeigt werden, dass sich durch Koffeingabe die Dynamik der Untersuchung ändert. Sowohl die BOLD-Amplitude als auch der darauffolgende Signalabfall konnten schneller erreicht werden. Es sollte daher bei fMRT-Studien auf den Koffeinkonsum des Probanden geachtet werden.

Im Tiermodell beweist Koffein sowohl als Neuroprotektor als auch als Erreger des Dopaminsystems und der kognitiven Fähigkeiten bei zahlreichen neurodegenerativen Erkrankungen sein therapeutisches Potential, die in künftigen Studien auf klinische Studien ausgeweitet werden sollten.

Die SWI ist eine hochauflösende MR-Methode, die in der Klinik zur Detektion von Gefäßmissbildungen und Blutungen, sowie Ablagerung von Blutprodukten ihre Anwendung findet. Auch bei der Diagnose von neurodegenerativen Erkrankungen erweist sie sich als hilfreich. Weiterhin wird sie bereits zur Auffindung von Tumoren, gefährdetem Gewebe in Folge eines Schlaganfalls, bei vaskulärer Demenz oder nach Traumen verwendet.

Literaturverzeichnis

- Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB, Gay LJ, Schneiter P, Schindler C, Tappy L. 2004. Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr*, 79(1):40–46.
- Adam O, Forth W. 2001. Coffein: Umgang mit einem Genussmittel, das auch pharmakologische Wirkungen entfalten kann. *Deutsches Ärzteblatt*, 98(43):2816–2818.
- Addicott M, Yang L, Peiffer A, Burnett L, Burdette J, Chen M, Hayasaka S, Kraft R, Maldjian J, Laurienti P. 2009. The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate? *Hum Brain Mapp*, 30(10):3102–14.
- Aderis-Pharmaceuticals. 2003. Adenosine Receptor Programs. <http://www.aderis.com/science/programs.htm>.
- Akiyama Y, Miyata K, Harada K, Minamida Y, Nonaka T, Koyanagi I, Asai Y, Houkin K. 2009. Susceptibility-weighted magnetic resonance imaging for the detection of cerebral microhemorrhage in patients with traumatic brain injury. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 49:97–9.
- Alsene K, Deckert J, Sand P, de Wit H. 2003. Association between A_{2A} receptor gene po-

LITERATURVERZEICHNIS

- lymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 28(9):1694–1702.
- Aranda JV, Gorman W, Bergsteinsson H, Gunn T. 1977. Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low-birth-weight infant. *J Pediatr*, 90(3):467–472.
- Association AP. 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- DSM-IV-Text Revision*. Vierte Aufl. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc.
- Attwood AS, Higgs S, Terry P. 2007. Differential responsiveness to caffeine and perceived effects of caffeine in moderate and high regular caffeine consumers. *Psychopharmacology (Berl)*, 190(4):469–477.
- Axer H, Hüge S, Wilhelm C, Axer M, Kunze A, Reichenbach JR, Freesmeyer M, Kohlhase J, Sauer H, Bär KJ. 2009. Hereditary Alzheimer's disease with amyloid angiopathy caused by amyloid precursor protein locus. *Nervenarzt*, 80(1):62–7.
- Barth M, Nöbauer-Huhmann IM, Reichenbach JR, Mlynárik V, Schögl A, Matula C, Trattinig S. 2003. High-resolution three-dimensional contrast-enhanced blood oxygenation level-dependent magnetic resonance venography of brain tumors at 3 Tesla: first clinical experience and comparison with 1.5 Tesla. *Invest Radiol*, 38(7):409–14.
- Bauer A, Holschbach MH, Cremer M, Weber S, Boy C, Shah NJ, Olsson RA, Halling H, Coenen HH, Zilles K. 2003. Evaluation of 18F-CPFPX, a novel adenosine A1 receptor ligand: in vitro autoradiography and high-resolution small animal PET. *J Nucl Med*, 44(10):1682–1689.
- Behzadi Y, Liu TT. 2006. Caffeine reduces the initial dip in the visual BOLD response

LITERATURVERZEICHNIS

at 3 T. *Neuroimage*, 32(1):9–15.

Bendlin BB, Trouard TP, Ryan L. 2007. Caffeine attenuates practice effects in word stem completion as measured by fMRI BOLD signal. *Hum Brain Mapp*, 28(7):654–662.

Beuf O, Briguet A, Lissac M, Davis R. 1996. Magnetic resonance imaging for the determination of magnetic susceptibility of materials. *J Magn Reson B*, 112(2):111–118.

Bickford PC, Fredholm BB, Dunwiddie TV, Freedman R. 1985. Inhibition of Purkinje cell firing by systemic administration of phenylisopropyl adenosine: effect of central noradrenaline depletion by DSP4. *Life Sci*, 37(3):289–297.

Blaha M, Benes V, Douville CM, Newell DW. 2007. The effect of caffeine on dilated cerebral circulation and on diagnostic CO₂ reactivity testing. *J Clin Neurosci*, 14(5):464–467.

Bödding M. 2006. Coffee must be hot as hell, black as the devil, pure as an angel and sweet as love. *Dtsch Med Wochenschr*, 131(51-52):2889–2894.

Bonati M, Latini R, Galletti F, Young JF, Tognoni G, Garattini S. 1982. Caffeine disposition after oral doses. *Clin Pharmacol Ther*, 32(1):98–106.

Buxton RB, Wong EC, Frank LR. 1998. Dynamics of Blood Flow and Oxygenation Changes During Brain Activation: The Balloon Model. *Magn Res in Medi*, 39(6):855–864.

Cameron OG, Modell JG, Hariharan M. 1990. Caffeine and human cerebral blood flow: a positron emission tomography study. *Life Sci*, 47(13):1141–1146.

LITERATURVERZEICHNIS

- Chen JF, Xu K, Petzer JP, Staal R, Xu YH, Beilstein M, Sonsalla PK, Castagnoli K, Castagnoli N, Schwarzschild MA. 2001. Neuroprotection by caffeine and A_{2A} adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 21(10):RC143.
- Cheng Y, Parrish T. 2009. Caffeine's effects on cerebrovascular reactivity and coupling between cerebral blood flow and oxygen metabolism. *Neuroimage*, 44(3):647–652.
- Cornelis MC, El-Sohemy A, Campos H. 2007. Genetic polymorphism of the adenosine A_{2A} receptor is associated with habitual caffeine consumption. *Am J Clin Nutr*, 86(1):240–244.
- Couturier EG, Laman DM, van Duijn MA, van Duijn H. 1997. Influence of caffeine and caffeine withdrawal on headache and cerebral blood flow velocities. *Cephalalgia*, 17(3):188–190.
- Dager SR, Layton ME, Strauss W, Richards TL, Heide A, Friedman SD, Artru AA, Hayes CE, Posse S. 1999. Human brain metabolic response to caffeine and the effects of tolerance. *Am J Psychiatry*, 156(2):229–237.
- Dall'Igna O, Fett P, Gomes M, Souza D, Cunha R, Lara R. 2007. Caffeine and adenosine A_{2A} receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Exp Neurol*, 203(1):241–5.
- Dall'Igna O, Porciúncula L, Souza D, Cunha R, Lara D, Dall'Igna O. 2003. Neuroprotection by caffeine and adenosine A_{2A} receptor blockade of beta-amyloid neurotoxicity. *Br J Pharmacol*, 138(7):1207–9.
- Daly JW. 1982. Adenosine receptors: targets for future drugs. *J Med Chem*, 25(3):197–

207.

- Daly JW, Padgett WL, Secunda SI, Thompson RD, Olsson RA. 1993. Structure-activity relationships for 2-substituted adenosines at A₁ and A₂ adenosine receptors. *Pharmacology*, 46(2):91–100.
- Dassinger M, Dootz H, Grohmann I, Hoffmann K, Kuhlmann A, Löwe M, Pflieger A, Schiel N, Selz C, Sieprath S, Sy K. Rote Liste. <http://www.rote-liste.de>.
- Davis JM, Zhao Z, Stock HS, Mehl KA, Buggy J, Hand GA. 2003. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284(2):399–404.
- Deistung A, Mentzel HJ, Rauscher A, Witoszynskyj S, Kaiser WA, Reichenbach JR. 2006. Demonstration of paramagnetic and diamagnetic cerebral lesions by using susceptibility weighted phase imaging (SWI). *Z Med Phys*, 16(4):261–7.
- Deistung A, Rauscher A, Sedlacik J, Stadler J, Witoszynskyj S, Reichenbach JR. 2008. Susceptibility weighted imaging at ultra high magnetic field strengths: theoretical considerations and experimental results. *Magn Reson Med*, 60(5):1155–68.
- Elliott WH, Elliott DC, Hrsg. 2005. *Biochemistry and molecular biology*. Vierte Aufl. Oxford: Univ. Press.
- Essig M, Reichenbach JR, Schad LR, Schoenberg SO, Debus J, Kaiser WA. 1999. High-resolution MR venography of cerebral arteriovenous malformations. *Magn Reson Imaging*, 17(10):1417–25.
- Feldman R, Meyer J, Quenzer L. 1996. *Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Massa-

LITERATURVERZEICHNIS

chusetts: Sinauer Associates, Inc.

Field AS, Laurienti PJ, Yen YF, Burdette JH, Moody DM. 2003. Dietary caffeine consumption and withdrawal: confounding variables in quantitative cerebral perfusion studies? *Radiology*, 227(1):129–135.

Forth W, Heuscher D, Rummel W. 2001. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. München, Jena: Urban und Fischer Verlag.

Fredholm BB. 1980. Are methylxanthine effects due to antagonism of endogenous adenosine? *Trends in Pharmacological Sciences*, 1(1):129–132.

Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. 1999. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 51(1):83–133.

Grant SJ, E RD. 1982. Methylxanthine activation of noradrenergic unit activity and reversal by clonidine. *European Journal of Pharmacology*, 85(1):105–109.

Griffiths RR, Evans SM, Heishman SJ, Preston KL, Sannerud CA, Wolf B, Woodson PP. 1990. Low-dose caffeine discrimination in humans. *J Pharmacol Exp Ther*, 252(3):970–978.

Griffiths RR, Woodson PP. 1988. Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology (Berl)*, 94(4):437–451.

Haacke EM, Lai S, Yablonskiy DA, Lin W. 1995a. In vivo validation of the BOLD Mechanism: A Review of Signal Changes in Gradient Echo Functional MRI in the presence of flow. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 6(2):153–163.

LITERATURVERZEICHNIS

- Haacke EM, Li D, Kaushikkar S. 1995b. Cardiac MR imaging: principles and techniques. *Top Magn Reson Imaging*, 7(4):200–17.
- Haacke EM, Lin W, Hu X, Thulborn K. 2001. A current perspective of the status of understanding BOLD imaging and its use in studying brain function: a summary of the workshop at the University of North Carolina in Chapel Hill, 26-28 October, 2000. *NMR Biomed*, 14(7-8):384–388.
- Haacke EM, Xu Y, Cheng Y, Reichenbach JR. 2004. Susceptibility Weighted Imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine*, 52(3):612–618.
- Hadfield MG, Milio C. 1989. Caffeine and regional brain monoamine utilization in mice. *Life Sci*, 45(26):2637–2644.
- Hart P, Farrell GC, Cooksley WG, Powell LW. 1976. Enhanced drug metabolism in cigarette smokers. *Br Med J*, 2(6028):147–149.
- Höfer I, Bättig K. 1994. Cardiovascular, behavioral, and subjective effects of caffeine under field conditions. *Pharmacol Biochem Behav*, 48(4):899–908.
- Holtzman SG, Mante S, Minneman KP. 1991. Role of adenosine receptors in caffeine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther*, 256(1):62–68.
- Ikeda GJ, Sapienza PP, McGinnis ML, Bragg LE, Walsh JJ, Collins TF. 1982. Blood levels of caffeine and results of fetal examination after oral administration of caffeine to pregnant rats. *J Appl Toxicol*, 2(6):307–314.
- ITT-Visual-Information-Solutions. 2006. Interactive Data Language. <http://www.ittvis.com/ProductServices/IDL.aspx>.

LITERATURVERZEICHNIS

- Joeres R, Klinker H, Heusler H, Epping J, Zilly W, Richter E. 1988. Influence of smoking on caffeine elimination in healthy volunteers and in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology*, 8(3):575–579.
- Johansson B, Ahlberg S, van der Ploeg I, Brené S, Lindfors N, Persson H, Fredholm BB. 1993. Effect of long term caffeine treatment on A_1 and A_2 adenosine receptor binding and on mRNA levels in rat brain. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 347(4):407–414.
- Johansson B, Georgiev V, Fredholm BB. 1997a. Distribution and postnatal ontogeny of adenosine A_{2A} receptors in rat brain: comparison with dopamine receptors. *Neuroscience*, 80(4):1187–1207.
- Johansson B, Georgiev V, Lindström K, Fredholm BB. 1997b. A_1 and A_{2A} adenosine receptors and A_1 mRNA in mouse brain: effect of long-term caffeine treatment. *Brain Res*, 762(1-2):153–164.
- Julien R. 1997. *Drogen und Psychopharmaka*, Bd 1. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 169–176.
- Kaasinen V, Aalto S, Någren K, Rinne JO. 2004. Insular dopamine D_2 receptors and novelty seeking personality in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 19(11):1348–1351.
- Kalda A, Yu L, Oztas E, Chen J. 2006. Novel neuroprotection by caffeine and adenosine A_{2A} receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248(1):9–15.
- Kaplan G, Greenblatt D, Kent M, Cotreau-Bibbo M. 1993. Caffeine treatment and withdrawal in mice: relationships between dosage, concentrations, locomotor acti-

LITERATURVERZEICHNIS

- vity and A₁ adenosine receptor binding. *J Pharmacol Exp Ther*, 266(3):1563–72.
- Kimmel CA, Kimmel GL, White CG, Grafton TF, Young JF, Nelson CJ. 1984. Blood flow changes and conceptual development in pregnant rats in response to caffeine. *Fundam Appl Toxicol*, 4(2 Pt 1):240–247.
- Kutschbach C. 2007. Untersuchungen der Wirkung unterschiedlicher CO₂-Konzentrationen im Atemgas auf die zerebrale Physiologie mit Hilfe der SWI [Diplomarbeit]. Jena: Fachhochschule.
- Kuzma B, Goodman J. 2000. Improved identification of axonal shear injuries with gradient echo MR technique. *Surg Neurol*, 53(4):400–2.
- Lachance MP, Marlowe C, Waddell WJ. 1983. Autoradiographic disposition of [1-methyl-14C]- and [2-14C]caffeine in mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 71(2):237–241.
- Laurienti PJ, Field AS, Burdette JH, Maldjian JA, Yen YF, Moody DM. 2002. Dietary Caffeine Consumption Modulates fMRI Measures. *Neuroimage*, 17(2):751–757.
- Laurienti PJ, Field AS, Burdette JH, Maldjian JA, Yen YF, Moody DM. 2003. Relationship between caffeine-induced changes in resting cerebral perfusion and blood oxygenation level-dependent signal. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(8):1607–1611.
- Le Guennec JC, Billon B. 1987. Delay in caffeine elimination in breast-fed infants. *Pediatrics*, 79(2):264–268.
- Lee T, Charles B, Steer P, Flenady V. 1996. Saliva as a valid alternative to serum in monitoring intravenous caffeine treatment for apnea of prematurity. *Ther Drug Monit*, 18(3):288–93.

LITERATURVERZEICHNIS

- Liu TT, Behzadi Y, Restom K, Uludag K, Lu K, Buracas GT, Dubowitz DJ, Buxton RB. 2004. Caffeine alters the temporal dynamics of the visual BOLD response. *Neuroimage*, 23(4):1402–1413.
- Mathew R, Barr D, Weinman M. 1983. Caffeine and cerebral blood flow. *Br J Psychiatry*, 143(1):604–8.
- Mathew RJ, Wilson WH. 1985a. Caffeine consumption, withdrawal and cerebral blood flow. *Headache*, 25(6):305–309.
- Mathew RJ, Wilson WH. 1985b. Caffeine induced changes in cerebral circulation. *Stroke*, 16(5):814–817.
- Matwiyoff N, Gasparovic G. 1994. Comments on Bulk Magnetic Susceptibility Frequency Shifts in Cell Suspensions. *NMR in Biomedicine*, 7(4):195–202.
- McPherson PS, Kim YK, Valdivia H, Knudson CM, Takekura H, Franzini-Armstrong C, Coronado R, Campbell KP. 1991. The brain ryanodine receptor: a caffeine-sensitive calcium release channel. *Neuron*, 7(1):17–25.
- de Mendonca A, Sebastiao A, Ribeiro J. 2000. Adenosine: does it have a neuroprotective role after all? *Brain Res Brain Res Rev*, 33(2):258–74.
- Mulderink TA, Gitelman DR, Mesulam MM, Parrish TB. 2002. On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *Neuroimage*, 15(1):37–44.
- Murphy TL, McIvor C, Yap A, Cooksley WG, Halliday JW, Powell LW. 1988. The effect of smoking on caffeine elimination: implications for its use as a semiquantitative test of liver function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 15(1):9–13.

LITERATURVERZEICHNIS

- Nehlig A, Daval JL, Debry G. 1992. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev*, 17(2):139–170.
- Nehlig A, Debry G. 1994. Effects of coffee and caffeine on fertility, reproduction, lactation, and development. Review of human and animal data. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 23(3):241–256.
- Nicherson JP, Tong KA, Raghavan R. 2009. Imaging Cerebral Malaria with a Susceptibility-Weighted MR Sequence. *Am J Neuroradiol*, in print.
- Nick S, Näther C, Büll L, Lengert A, Ledwig G. 2007. Diamagnetismus und Paramagnetismus. http://www.mmch.uni-kiel.de/Supraleiter/Folien/Theorie/folie_diamagnetismus_und_paramagnetismus.jpg.
- Norris D. 2006. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging*, 23(6):794–807.
- Ogawa S, Lee TM, Barrere B. 1993a. The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation. *Magn Reson Med*, 29(2):205–210.
- Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14(1):68–78.
- Ogawa S, Menon RS, Tank DW, Kim SG, Merkle H, Ellermann JM, Ugurbil K. 1993b. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model.

LITERATURVERZEICHNIS

- Biophys J, 64(3):803–812.
- Palma JA, Zubieta LJ, Dominguez PD, Garcia-Eulate R. 2009. Pneumocephalus Mimicking Cerebral Cavernous Malformations in MR Susceptibility-Weighted Imaging. AJNR Am J Neuroradiol, in print.
- Paterakis K, Karantanas A, Komnos A, Volikas Z. 2000. Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. J Trauma, 49(6):1071–5.
- Patwardhan RV, Desmond PV, Johnson RF, Schenker S. 1980. Impaired elimination of caffeine by oral contraceptive steroids. J Lab Clin Med, 95(4):603–608.
- Phillips-Bute BG, Lane JD. 1997. Caffeine withdrawal symptoms following brief caffeine deprivation. Physiol Behav, 63(1):35–39.
- Piriyawat P, Labiche LA, Burgin WS, Aronowski JA, Grotta JC. 2003. Pilot dose-escalation study of caffeine plus ethanol (caffeinol) in acute ischemic stroke. Stroke, 34(5):1242–5.
- Plyavin' YA, Blum Y. 1984. Magnetic parameters of blood cells and high-gradient paramagnetic and diamagnetic phoresis. Magnetohydrodynamics, 19(4):349–359.
- Rauscher A, Sedlacik J, Barth M, Haacke EM, Reichenbach JR. 2005. Noninvasive Assessment of Vascular Architecture and Function during Modulated Blood Oxygenation Using Susceptibility Weighted Magnetic Resonance Imaging. Magnetic Resonance in Medicine, 54(1):87–95.
- Reichenbach JR. 2002. Entwicklung und Erprobung einer neuen magnetresonanztomo-

LITERATURVERZEICHNIS

- graphischen Methode [Habilitation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität.
- Reichenbach JR, Essig M, Haacke EM, Lee BC, Przetak C, Kaiser WA, Schad L. 1998. High resolution venography of the brain using magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Material in Biology, Physics and Medicine*, 6(1):62–9.
- Reichenbach JR, Haacke EM. 2001. High-resolution BOLD venographic imaging: a window into brain function. *NMR Biomed*, 14(7-8):453–467.
- Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM. 1997. Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*, 204(1):272–277.
- Reiser M, Semmler W. 1992. *Magnetresonanztomographie: mit 253 Tabellen*. Zweite Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: Springer Verlag.
- Rhoton AL. 2002. The cerebral veins. *Neurosurgery*, 51(4 Suppl):159–205.
- Rorden C. 2007. MRicro. www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricro.html.
- Rorden C, Brett M. 2000. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*, 12(4):191–200.
- Rosso A, Mossey J, Lippa C. 2008. Caffeine: neuroprotective functions in cognition and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 23(5):417–22.
- Salomon G, Huang Y. 1976. *Radiologic Anatomy of the Brain*. Berlin: Springer-Verlag.

LITERATURVERZEICHNIS

- Satel S. 2006. Is caffeine addictive?—a review of the literature. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 32(4):493–502.
- Schenck JF. 1996. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys*, 23(6):815–850.
- Schuh KJ, Griffiths RR. 1997. Caffeine reinforcement: the role of withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)*, 130(4):320–326.
- Schulte G. 2004. Adenosin, Adenosinrezeptoren und adenosinrezeptoraktivierte Signalwege. *Biospektrum*, 2(1):159.
- Sedlacik J. 2007. New approaches in susceptibility weighted-MRI to determinate blood oxygenation and tissue oxygenation extraction fraction with high spatial resolution [Dissertation]. Ilmenau: Technische Universität.
- Sedlacik J, Kutschbach C, Rauscher A, Deistung A, Reichenbach JR. 2008. Investigation of the influence of carbon dioxide concentrations on cerebral physiology by susceptibility-weighted magnetic resonance imaging (SWI). *Neuroimage*, 43(1):36–43.
- Sedlacik J, Löbel U, Broniscer A, Patay Z, Hillenbrand CM. 2009a. Attenuation of cerebral venous contrast in susceptibility weighted imaging (SWI) in pediatric patients under general anesthesia [Abstract]. In: *In Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med.*
- Sedlacik J, Rauscher A, Reichenbach JR. 2007. Obtaining blood oxygenation levels from MR signal behavior in the presence of single venous vessels. *Magn Reson Med*, 58(5):1035–1044.

LITERATURVERZEICHNIS

- Sedlacik J, Rauscher A, Reichenbach JR. 2009b. Quantification of Modulated Blood Oxygenation Levels in Single Cerebral Veins by Investigating Their MR Signal Decay. *Z Med Phys*, 19(1):48–57.
- Sehgal V, Delproposito Z, Haacke EM, Tong KA, Wycliffe N, Kido DK, Xu Y, Neelavalli J, Haddar D, Reichenbach JR. 2005. Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 22(4):439–50.
- Sentürk S, Oguz KK, Cila A. 2009. Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted perfusion imaging of intracranial tumors: a study using a 3T MR scanner. *Diagn Interv Radiol*, 15(1):3–12.
- Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. 1992. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N Engl J Med*, 327(16):1109–1114.
- Smellie FW, Davis CW, Daly JW, Wells JN. 1979. Alkylxanthines: inhibition of adenosine-elicited accumulation of cyclic AMP in brain slices and of brain phosphodiesterase activity. *Life Sci*, 24(26):2475–2482.
- Souza J, Domingues R, Cruz L, Domingues F, Iasbeck T, Gasparetto E. 2008. Susceptibility-weighted imaging for the evaluation of patients with familial cerebral cavernous malformations: a comparison with T₂-weighted fast spin-echo and gradient-echo sequences. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1):154–8.
- Spees WM, Yablonski DA, Oswood MC, Ackerman JJ. 2001. Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: magnetic susceptibility, T₁, T₂, T₂^{*}, and non-Lorentzian signal behavior. *Magn Reson Med*, 45(4):533–542.
- Springer S, Hrsg. 1994. *NMR in Physiology and Biomedicine*. Academic Press: San

LITERATURVERZEICHNIS

Diego.

Stephan EK, Weiskopf N, Drysdale PM, Robinson PA, Friston KJ. 2007. Comparing hemodynamic models with DCM. *Neuroimage*, 38(3):387–401.

Tarnopolsky M, Cupido C. 2000. Caffeine potentiates low frequency skeletal muscle force in habitual and nonhabitual caffeine consumers. *J Appl Physiol*, 89(5):1719–1724.

Thomas B, Somasundaram S, Thamburaj K, Kesavadas C, Gupta A, Bodhey N, Kapilamoorthy T. 2008. Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain - a pictorial review. *Neuroradiology*, 50(2):105–16.

Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, Nickerson JP, Wall JC, Shutter LA, Osterdock JC, Haacke EM, Kido D. 2004. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol*, 56(1):36–50.

Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, Shutter LA, Herigault G, Haacke EM, Kido DK. 2003. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology*, 227(2):332–9.

Tong KA, Ashwal S, Obenaus A, Nickerson JP, Kido D, Haacke EM. 2007. Susceptibility-Weighted MR Imaging: A Review of Clinical Applications in Children. *AJNR Am J Neuroradiol*, 29(1):9–17.

Traversa U, Rosati A, Florio C, Vertua R. 1994. Effects of chronic administration of adenosine antagonists on adenosine A₁ and A_{2A} receptors in mouse brain. *In Vivo*, 8(6):1073–8.

LITERATURVERZEICHNIS

- Tsutsui S, Schnermann J, Noorbakhsh F, Henry S, Yong V, Winston B, Warren K, Power C. 2004. A1 adenosine receptor upregulation and activation attenuates neuroinflammation and demyelination in a model of multiple sclerosis. *J Neurosci*, 24(6):1521–9.
- Urso R, Bardi P, Giorgi G. 2002. A short introduction to pharmacokinetics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 6(2-3):33–44.
- Varani K, Portaluppi F, Gessi S, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea P. 2000. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A_{2A} receptors : functional and biochemical aspects. *Circulation*, 102(3):285–9.
- Vymazal J, Righini A, Brooks R, Canesi M, Mariani C, Leonardi M, Pezzoli G. 1999. T₁ and T₂ in the brain of healthy subjects, patients with Parkinson disease, and patients with multiple system atrophy: relation to iron content. *Radiology*, 211(2):489–95.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. 2001. *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildung*. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Honkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer Verlag.
- Weisskoff RM, Kiihne S. 1992. MRI susceptometry: image-based measurement of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood. *Magn Reson Med*, 24(2):375–383.
- Woods B, Clymer B, Kurc T, Heverhagen J, Stevens R, Orsdemir A, Bulan O, Knopp M. 2007. Malignant-Lesion Segmentation Using 4D Co-Occurrence Texture Analysis Applied to Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Breast Image Data. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 25(3):495–501.

LITERATURVERZEICHNIS

- Woods RP, Grafton ST, Holmes CJ, Cherry SR, Mazziotta JC. 1998. Automated image registration: I. General methods and intrasubject, intramodality validation. *J Comput Assist Tomogr*, 22(1):139–152.
- Wycliffe N, Choe J, Holshouser B, Oyoyo U, Haacke E, Kido D. 2004. Reliability in detection of hemorrhage in acute stroke by a new three-dimensional gradient recalled echo susceptibility-weighted imaging technique compared to computed tomography: a retrospective study. *J Magn Reson Imaging*, 20(3):372–7.
- Xu K, Xu Y, Chen J, Schwarzschild M. 2002. Caffeine's neuroprotection against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity shows no tolerance to chronic caffeine administration in mice. *Neurosci Lett*, 322(1):13–6.
- Xu Y, Haacke EM. 2006. The role of voxel aspect ratio in determining apparent vascular phase behavior in susceptibility weighted imaging. *Magn Reson Imaging*, 24(2):155–60.

Anhang

1 Probandeninfo

Als Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Untersuchungen wurden das Tragen von metallischen Gegenständen, wie Herzschrittmacher oder Zahnspangen, Klaustrophobie, Unverträglichkeit von Blutentnahmen, bestehende Kontraindikationen bei Koffeingabe, unzureichender Schlaf, Schwangerschaft, Stillzeit und die Einnahme von Medikamenten, die mit Koffein interagieren könnten, bestimmt und mit Hilfe der Probandeninformation eruiert. Auch die Ernährungsgewohnheiten, insbesondere der Koffeinkonsum, wurden damit erhoben.



Probandenaufklärung für die Untersuchung

Entwicklung und Validierung neuer Methoden zur nichtinvasiven räumlich hochaufgelösten Darstellung der venösen Gefäßarchitektur mittels BOLD-Angiographie

Liebe Probandin, lieber Proband,

Mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) lassen sich nicht nur morphologische sondern auch funktionelle Aussagen treffen. Die BOLD-Angiographie ist so eine Methode unter Nutzung der MRT, mit der man die Durchblutungsverhältnisse vor allem im Gehirn untersuchen kann. Diese Untersuchung möchten wir jetzt bei Ihnen durchführen.

Es ist eine Methode für die bildliche Darstellung der venösen Blutgefäße im Kopf *ohne* Röntgenstrahlung. Die Methode kommt auch *ohne* die Gabe von MR-Kontrastmitteln aus und ist nichtinvasiv. Es werden die Durchblutung des gesunden Hirngewebes, die Lage und Durchgängigkeit der venösen Blutgefäße dargestellt. Wir möchten zusätzlich auch die Durchblutung des Gehirns gezielt durch die Gabe von Koffein beeinflussen und den Effekt auf die gesunden Hirnregionen messen.

Koffein bewirkt eine Verengung der zerebralen Blutgefäße, was bei gleichbleibender oder sogar angeregter Hirnaktivität zu einer erhöhten Sauerstoffextraktion aus dem Blut führt. Diese Änderung wollen wir detektieren.

Koffein wirkt vor allem anregend und sollte bei Herzrhythmusstörungen, Leberzirrhose, Schilddrüsenüberfunktion, Angstzuständen oder Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Zu beachten sind auch Wechselwirkungen mit andern Mitteln wie Beruhigungsmittel, Mittel gegen Allergien, Kopfschmerz- und Fiebermittel, blutdrucksteigernde Mittel, Schilddrüsenhormonen und Asthmamittel. Nebenwirkungen wie Reizbarkeit, Kopfschmerzen und Muskelzittern sind bei der in dieser Studie verwendeten Dosis von 200 mg nicht zu erwarten. Bitte beachten Sie den Fragebogen am Ende dieser Probandeninformation, um eventuelle Kontraindikationen feststellen zu können.

Eine Blutprobe am Ende der MR-Untersuchungen ist notwendig um zusammen mit den Ergebnissen der MR-Messung eine quantitative Aussage über den Blutoxygenierungsgrad treffen zu können. Eine Blutentnahme kann

ein Hämatom, eine Infektion und Schmerzen verursachen. Bitte beachten Sie auch hier den Fragebogen am Ende dieser Probandeninformation.

Ihre Teilnahme an dieser MRT Untersuchung erfolgt selbstverständlich freiwillig. Sie können die Untersuchung jederzeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Folgen abbrechen.

Die Untersuchungsdaten werden von Ihren persönlichen Daten getrennt ausgewertet. Weder Firmen noch Behörden erhalten Einblick in Ihre persönlichen Daten und Untersuchungsbefunde. Lediglich das Gesamtergebnis der Untersuchung wird (ohne Namensnennung) in wissenschaftlichen Zeitschriften und bei Fachtagungen veröffentlicht. Die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz sind gewahrt. Es werden lediglich anonymisierte Daten ohne Namensnennungen weitergegeben.

Während der Untersuchung (auf Klinikumsgelände) besteht ein Versicherungsschutz über die allgemeine Haftpflichtversicherung des Klinikums der FSU. Falls Sie sich zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie unwohl fühlen oder eine Untersuchung abbrechen möchten, bitten wir Sie, dies umgehend einem unserer Mitarbeiter mitzuteilen.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen jederzeit gerne zur Verfügung. Bitte lesen sie noch den beigelegten allgemeinen Aufklärungsbogen zur Magnetresonanztomographie (MRT) und unterschreiben Sie beide bei Einwilligung.

Fragen zur Verträglichkeit von Blutentnahmen.

Vertragen Sie bisherige Blutentnahmen? ja () nein ()
Falls nein, nennen Sie bitte die Gründe:

.....

Fragen zur Kontraindikation der Koffeingabe.

Leiden oder litten Sie jemals unter:

Herzrhythmusstörungen	ja ()	nein ()
Leberzirrhose	ja ()	nein ()
Schilddrüsenüberfunktion	ja ()	nein ()
Angstzuständen	ja ()	nein ()

Fühlen Sie sich gesund?	ja ()	nein ()
Hatten Sie genügend Schlaf?	ja ()	nein ()
Sind Sie schwanger?	ja ()	nein ()
Stillen Sie?	ja ()	nein ()

Fragen zu Wechselwirkungen mit anderen Mitteln.

Welche der hier aufgeführten Mittel nehmen Sie?

Hormonale Schwangerschaftsverhütung ("Anti-Baby-Pille") .	ja ()	nein ()
Cimetidin (gegen Magen-/Darmgeschwüre)	ja ()	nein ()
Disulfiram (Alkoholentwöhnungsmittel)	ja ()	nein ()
Beruhigungsmittel (Barbiturate)	ja ()	nein ()
Beruhigungsmittel vom Benzodiazepintyp	ja ()	nein ()
Rauchen Sie?	ja ()	nein ()
Gyrasehemmer des Chinoloncarbonsäure-Typs (Mittel gegen bakterielle Infektionen)	ja ()	nein ()
Mittel gegen Allergien (Antihistaminika)	ja ()	nein ()
blutdrucksteigernde Mittel (Sympathomimetika)	ja ()	nein ()
Schilddrüsenhormone (Thyroxin)	ja ()	nein ()
Theophyllin (Asthmamittel)	ja ()	nein ()
Substanzen von Typ des Ephedrin (zentral wirkendes Sympathomimetika)	ja ()	nein ()
Schmerz-/Fiebermittel (Paracetamol, Acetylsalicylsäure) ...	ja ()	nein ()
Alkoholhaltige Getränke	ja ()	nein ()
Wann haben Sie zum letzten mal ein alkoholhaltiges Getränk zu sich genommen?		
Um was für ein Getränk handelte es sich? (z.B. Bier, Wein, Likör, Mixgetränke)		
Wieviel haben Sie von dem alkoholhaltigen Getränk zu sich genommen?		
Koffeinhaltige Getränke	ja ()	nein ()
Wann haben Sie zum letzten mal ein koffeinhaltiges Getränk zu sich genommen?		
Um was für ein Getränk handelte es sich? (z.B. star- ker/schwacher Kaffee, Cola, Schwarztee, Grüner Tee, Kakao)		
Wieviel haben Sie von dem koffeinhaltigen Getränk zu sich genommen?		
Nehmen Sie regelmäßig Koffein zu sich?	ja ()	nein ()
Wieviel Koffein nehmen Sie regelmäßig zu sich?		
Wann haben Sie das letzte mal gegessen/getrunken?.....		
Was haben Sie das letzte mal gegessen/getrunken?		
Wieviel haben Sie das letzte mal gegessen/getrunken?.....		

Probandenaufklärung für die Untersuchung

**Entwicklung und Validierung neuer Methoden zur
nichtinvasiven räumlich hochaufgelösten Darstellung der
venösen Gefäßarchitektur mittels BOLD-Angiographie**

Ich,,
habe diese Probandenaufklärung erhalten und gelesen und bin bereit, freiwillig an dieser Untersuchung teilzunehmen. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen dieser klinischen Untersuchung erhobenen Daten in anonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet werden.

.....

(Datum)

.....

(Unterschrift des Probanden/gesetzl. Vertreters)

Ich versichere, daß ich der betreffenden Person die Art und den Zweck der Untersuchung erklärt habe.

.....

(Datum)

.....

(Unterschrift des aufklärenden Arztes)

2 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Katharina Helm geb. Flach
Geburtsdatum	11.09.1983
Geburtsort	Osterburg
Familienstand	verheiratet

Schulbildung

1990– 1994	Grundschule Otto-Grotewohl Pößneck
1994– 2003	Gymnasium Am Weißen Turm Pößneck
2000– 2001	Campion College Gisborne, Neuseeland
2003	Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung

ab Okt. 2003	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena, voraussichtlicher Abschluss Ende 2010
Apr. 2006– Sep. 2006	Promotionsstipendium des IZKF am Institut für Medizinische Physik Jena

ANHANG

Konferenzbeiträge

Helm K, Kutschbach C, Sedlacik J, Reichenbach JR, [Abstract]. 2006. MR-Untersuchungen zum Einfluss von Koffein auf die zerebrale Physiologie mit Hilfe der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI). In: Deutsche Sektion Intl. Soc. Magn. Reson. Med., Hrsg. Jena: 9. Jahrestagung der Deutschen Sektion ISMRM e.V., 9:45-46.

Helm K, Sedlacik J, Reichenbach JR, [Vortrag]. 2007. Caffeine-induced changes in cerebral physiology investigated by SWI (susceptibility-weighted-imaging). In: European Congress of Radiology. Wien, 17(1):156.

Helm K, Kutschbach C Sedlacik J, Mentzel HJ, Kaiser WA, Reichenbach JR, [Vortrag]. 2007. MR-Untersuchungen zum Einfluss von Koffein auf die zerebrale Physiologie mit Hilfe der suszeptibilitätsgewichteten Bildgebung (SWI). In: Mödder U, Hrsg. Röfo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren. Deutscher Röntgenkongress. Berlin: Thieme, 179(1):229.

Helm K, Sedlacik J, Rauscher A, Mentzel HJ, Reichenbach JR, [Abstract]. 2008. Investigation of Caffeine's Impact on Cerebral Physiology Using SWI (susceptibility-weighted-imaging). In: Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med. Toronto, 16:267.

Publikationen in Fachzeitschriften

Sedlacik J, Helm K, Rauscher A, Stadler J, Mentzel HJ, Reichenbach, JR. 2008. Investigations on the effect of caffeine on cerebral venous vessel contrast by using susceptibility-weighted imaging (SWI) at 1.5, 3 and 7 T. Neuroimage, 40(1):11-8.

3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Ich danke Herrn Prof. Dr. rer. nat. med. habil. Jürgen R. Reichenbach für die Vergabe dieses Promotionsthemas, mich in zahlreichen Diskussionen zu fordern und zu fördern und für seine freundliche Unterstützung bei allen Fragen, insbesondere die Möglichkeit, meine Arbeit auf nationalen und internationalen Konferenzen vorstellen zu können.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Dr. rer. nat. Jan Sedlacik für die hervorragende Betreuung, die sowohl in zahlreichen Gesprächen und kritischen Auseinandersetzungen mit der MR-Thematik, aber auch bei fächerübergreifenden Themen, als auch in Unterstützung bei der Datenverarbeitung, ihren Ausdruck fand.

Herrn Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel vom Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie danke ich für die freundliche Unterstützung bei allen klinischen Fragen und die Überlassung von Patientenbildern.

Einen großen Anteil am Gelingen dieser Arbeit verdanke ich der guten Arbeitsatmosphäre in der Arbeitsgruppe Medizinische Physik. Dafür möchte ich allen Arbeitsgruppenmitgliedern danken. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dipl.-Ing. (FH) Andreas Deistung, für die stetige Bereitschaft, alle Fragen zur MR-Technologie zu beantworten, Herrn Dr.-Ing. Daniel Güllmar für die jederzeitige Unterstützung bei den Tücken der Informationstechnik, sowie Herrn Dr. Karl-Heinz Herrmann für die Hilfe bei der Anwendung von \LaTeX .

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Johannes Bernarding möchte ich für die freundliche Zusammenarbeit am 7 T-Hochmagnetfeldtomographen an der Universität Magdeburg danken.

ANHANG

Weiterhin danke ich dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) für die Unterstützung dieser Arbeit mit einem Promotionsstipendium.

Herrn Jörg Müller Hipper möchte ich für die Hilfe beim Feinschliff der Seitengestaltung danken.

Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer danke ich für die ausführliche statistische Beratung und die Erläuterungen des Statistikprogrammes SPSS.

Last not least möchte ich mich sehr herzlich bei meinem Mann Jeffrey Helm und meinen Eltern bedanken. Durch ihre immerwährende Unterstützung und ihr Vertrauen gaben sie mir Kraft und Zuversicht.

4 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr Prof. Reichenbach, Dr. J. Sedlčik, Prof. Dr. H.-J. Mentzel, Prof. Dr. Johannes Bernarding, Dr. A. Rauscher, Dipl.-Ing. A. Deistung, Dr. K.-H. Herrmann, Dr. D. Güllmar, Dipl.-Ing. J. Müller Hipper, Dr. H. Hoyer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, am 28. Juni 2011

Unterschrift des Verfassers