

1. Stunde: Funktionelle Organisation und Einteilung des Cortex

Der Cortex (genauer Cortex cerebri) bildet die äußere Neuronen-reiche Schicht des Großhirns (Telencephalons) und ist ein Teil der grauen Substanz. Während der Embryonalentwicklung weitet sich der vordere Abschnitt des Neuralrohrs zu drei primären Hirnbläschen (Vorderhirnbläschen = Prosencephalon; Mittelhirnbläschen = Metencephalon; Rautenhirnbläschen = Rhombencephalon). Als seitliche Ausstülpungen bilden sich am Prosencephalon die Endhirnbläschen (Telencephalon). Diese nehmen schnell an Größe zu und bedecken als paarige Hemisphären weitestgehend alle anderen Hirnabschnitte (daher auch die Bezeichnung Mantel, Pallium). Bei der Ausreifung wandern die Zellen zur Oberfläche hin, so dass es im Bereich des Cortex zu einer Umkehr von grauer Substanz (außen) und weißer Substanz (innen) kommt. (Vergleiche Rückenmark: graue Substanz innen, weiße Substanz außen). Die graue Substanz bedeckt daher als Rinde das innen liegende Marklager. Die deutliche Massenzunahme der Rinde führt schließlich zur Auffaltung und der Ausbildung der Gyri und Sulci. Dadurch liegen nur etwa 1/3 der Oberfläche an der Außenseite, während sich 2/3 in der Tiefe der Sulci befinden.

Integrative Leistung des Cortex beruht auf der Verrechnung und dem Abgleich aller Sinnessysteme. Damit ist bereits Säugern wie Ratten und Katzen ein intelligentes Verhalten möglich, aber erst bei den Affen kommt es zu einer massiven Entwicklung corticaler Schaltkreise. Die notwendige Oberflächenvergrößerung wird durch Faltung der Oberfläche (Gyrierung, gyrencephale Gehirne) erzielt. Die weniger komplexen Cortices niedrigerer Säuger, wie z.B. Ratten und Mäuse, weisen hingegen keine derartige Faltung in Gyri und Sulci auf (lissencephale Gehirne). Die massive Entwicklung des Cortex beim Menschen beruht vor allem auf der Ausdehnung der polymodalen Assoziationsareale, die sich evolutionär aus den primären sensorischen und motorischen Arealen entwickelt haben.

Der Cortex besitzt eine Schichtstärke von 1,3-4,5 mm und aufgrund seiner charakteristischen Faltungen (Gyri und Sulci) beträgt seine Gesamtoberfläche ca. 2200 cm². Das corticale Volumen beträgt etwa 600 cm³. Anatomisch wird eine Unterscheidung in einzelne „Lappen“ vorgenommen (*Lobus frontalis*, *Lobus parietalis*, *Lobus temporalis*, *Lobus occipitalis*). Verdeckt unter der Oberfläche liegen der *Lobus insularis* sowie der teilweise auch aufgeführte *Lobus limbicus*.

Aus funktioneller Sicht wird der Cortex in primäre sensorische Areale, primär motorische Areale, sekundäre (unimodale) sensorische und motorische Areale und polymodale Assoziationsareale unterteilt. Primäre und sekundäre sensorische Areale antworten hochspezifisch auf nur eine Sinnesmodalität. Sekundäre sensorische Areale sind immer noch hauptsächlich einer spezifischen Sinnesmodalität zugeordnet, vollziehen aber auch bereits eine erste Verrechnung unterschiedlicher Sinnesmodalitäten. Die polymodalen Assoziationsareale sind mit höheren kognitiven Funktionen betraut.

Der Cortex weist einen schichtförmigen Aufbau (Laminierung) aus sechs Schichten auf (*L. molecularis*, *L. granularis externa*, *L. pyramidalis externa*, *L. granularis interna*, *L. pyramidalis interna*, *L. multiformis*). Die Stärke der einzelnen Schichten variiert innerhalb der verschiedenen kortikalen Regionen. So ist z.B. im primären motorischen Cortex die Schicht IV sehr schwach ausgeprägt oder fehlt vollständig (agranulärer Cortex = Brodmann Areale 4, 6, 8), während sie in den primären visuellen Arealen sehr stark entwickelt ist. Entwicklungsgeschichtlich ältere Abschnitte wie der Paläocortex und der Archicortex (z.B. Hippokampus) weisen einen abweichenden Aufbau bestehend aus nur 3 Schichten auf (*L. molecularis* [st. *moleculare*], *L. pyramidale* [st. *pyramidale*], *L. multiformis* [st. *oriens*]). Basierend auf zellmorphologischen Charakteristika hat Brodmann den Cortex in 52 Felder unterteilt, die bis heute Anwendung finden.

Diese decken sich jedoch nicht unbedingt mit der funktionellen Spezialisierung der unterschiedlichen Areale.

Der häufigste neuronale Zelltyp sind die Pyramidenzellen (80% aller Neurone), die exzitatorisch wirken und Glutamat ausschütten. Da die Aktionspotentiale der Pyramidenzellen keine ausgeprägten Nachhyperpolarisationen aufweisen, können diese Neurone mit Frequenzen von bis zu 100 Hz Aktionspotentiale generieren. Sternzellen sind meist inhibitorisch und schütten vor allem den inhibitorischen Transmitter GABA aus. Lokal sind Pyramidenzellen durch Axon-Kollaterale untereinander verschaltet. Der Großteil (90%) ihrer Axone zieht als Assoziationsfasern in andere corticale Areale oder als Kommissurenfasern zu contralateralen corticalen Feldern. Nur wenige Axone ziehen als Projektionsfasern zu subkortikalen Bereich des ZNS (z.B. Hirnstamm, Rückenmark). Diese Axone der Pyramidenzellen sind die einzigen Fasern, die den Cortex verlassen. Die Sternzellen sind als Interneurone in lokale Schaltkreise integriert und projizieren nur innerhalb des Cortex.

Funktionelle Untereinheiten vor allem der primären sensorischen Areale sind corticale Module und Kolumnen, die z.B. hoch-spezifisch Informationen von nur einem Auge bzw. nur einem Punkt innerhalb des Sehfeldes verarbeiten (siehe corticale Verarbeitung der visuellen Informationen). Der Informationsfluss erfolgt unter Einbeziehung aller sechs corticalen Schichten: Sinnesspezifische Eingänge werden zunächst über thalamische Fasern vor allem in die Schicht IV projiziert (glutamaterge Synapsen). Die weitere Verarbeitung folgt in der Regel der Sequenz:

Schicht IV – Schichten II, III – Schicht V – Schicht VI – Schicht IV

Zusätzlich erfolgen unspezifische thalamische Projektionen in Schicht I, während aus Schicht VI corticothalamische Rückprojektionen entstammen. Projektionen in ipsilaterale Assoziationsareale erfolgen aus den Schichten II und III über die Assoziationsfasern bzw. zu contralateralen Arealen über die Kommissurenfasern. Corticale Ausgänge in subkortikale Regionen erfolgen aus den Schichten V/VI (Projektionsfasern).

Integrative Leistungen wie Lernen und Denken spielen sich an den apikalen Dendriten der Pyramidenzellen und hier vor allem an deren *spines* (Dornfortsätzen) ab. Diese sind äußerst plastisch und modulierbar und bilden die Grundlage für die synaptische Plastizität und Signalintegration. Eine weitere Voraussetzung ist der extrem hohe Verknüpfungsgrad der Pyramidenzellen untereinander. Eine einzelne Pyramidenzelle wird von tausenden anderen Pyramidenzellen kontaktiert, so dass sich eine erhebliche Signalkonvergenz ergibt. Die exzitatorischen postsynaptischen Potentiale (EPSPs) sind im Cortex sehr lang anhaltend (z.T. einige hundert ms bis hin zu mehr als 1s). IPSPs dauern bis zu 70-150 ms und sind zudem von geringerer Amplitude als EPSPs. Überlagerung und Verrechnung der IPSPs und EPSPs mittels räumlicher und zeitlicher Summation ist die Grundlage der kortikalen integrativen Leistungen und stellt zusammen mit der plastischen Modulation synaptischer Kontakte die Grundlage des Lernens dar.

2. Stunde: Corticale Funktionsprüfung mittels EEG

Die corticale Aktivität lässt sich mittels Elektroden als Potentialschwankungen von der Schädeloberfläche ableiten. Dieses EEG (Elektroencephalogramm) beruht auf den synchronisierten Aktivitätsmustern der apikalen Dendriten der Pyramidenzellen. Postsynaptische Potentiale (EPSP, IPSP) als Folge einer synaptischen Aktivierung führen zu lokalen Potentialveränderungen z.B. in den Dendriten eines Neurons. Diese breiten sich elektrotonisch zum Soma hin aus und dabei kommt es sowohl zu einem intra- als auch einem extrazellulärem Stromfluss. Ist diese Aktivität nicht nur auf ein Neuron beschränkt sondern erfolgt synchronisiert in zahlreichen benachbarten Neuronen, so kommt es zur Summation der extrazellulären Ströme. Der resultierende Gesamtstrom führt am Gewebewiderstand des extrazellulären Raumes zu einem Potentialveränderung (Feldpotential), die mittels extrazellulärer Elektroden gemessen werden kann. Vor allem kortikale Areale sind für die Entstehung deutlicher Feldpotentiale prädestiniert, weil die Pyramidenzellen dicht gepackt und zudem parallel ausgerichtet sind. Werden die Feldpotentiale direkt aus dem Hirngewebe bzw. von der Cortex-Oberfläche abgeleitet, so spricht man vom Elektrocorticogramm (ECG), werden sie nicht-invasiv von der Schädeloberfläche abgeleitet, so spricht man vom Elektroencephalogramm (EEG).

Generiert wird das EEG insbesondere durch die EPSPs in den Dendriten der kortikalen Pyramidenzellen, weil diese die häufigsten Neurone des Cortex darstellen, in der Peripherie des Gehirns liegen und ihre Dendriten zur Cortex-Oberfläche ziehen. Grundlage des EEG sind insbesondere die EPSPs, weil sie länger andauern und größere Amplituden aufweisen als IPSPs. Die Wellenmuster des EEGs spiegeln somit die rhythmischen Aktivitätsphasen der neuronalen Population unterhalb der Ableitelektrode wieder.

Die Aufzeichnung des EEGs erfolgt mittels standardisierter Elektrodenpositionen. Die Ableitung von den einzelnen Positionen erfolgt entweder bipolar, d.h. bezogen auf eine zweite differente Elektrode oder unipolar, d.h. bezogen auf einen Referenzpunkt (z.B. das Ohr) an dem keine Änderungen erwartet werden (indifferente Elektrode). Die abgeleiteten Potentiale weisen Amplituden von bis zu $\sim 100 \mu\text{V}$ auf und lassen sich in charakteristische Frequenzbereiche unterteilen, die jeweils ganz definierten Aktivitätszuständen zugeordnet werden:

α (alpha)-Wellen:	8-13 Hz	(entspannter Wachzustand, Augen geschlossen)
β (beta)-Wellen:	14-30 Hz	(entspannter Wachzustand, Augen geöffnet)
θ (theta)-Wellen:	4-7 Hz	(Übergang Wachzustand zum Schlaf beim Erwachsenen)
δ (delta)-Wellen:	0.5-3 Hz	(Tiefschlaf)
γ (gamma) Wellen:	38-70 Hz	(Lernprozesse, intensive Konzentration, Synchronisation)

Diese Frequenzanteile werden üblicherweise als AC (alternating current)-Ableitung registriert, während die DC (direct current)-Ableitung ein Maß für das mittlere Erregungsniveau des Cortex darstellt (Wach/Schlafzustand, Epileptische Anfälle, *spreading depression*, anhaltende sensorische Reizung etc.).

Diagnostisch kann das EEG außerdem zur Beurteilung von Schlaf- und Narkosestadien, Verletzungen, Intoxikationen, der funktionellen Auswirkung von Tumoren sowie der Feststellung des Hirntodes eingesetzt werden.

Aufgrund der bildgebenden Verfahren (CT, MRT) hat das EEG teilweise an Bedeutung für die Tumordiagnose verloren, dennoch stellt die EEG Ableitung aber ein für den Patienten wenig belastendes Verfahren dar. Die Ableitungen sind problemlos wiederholbar und spielen somit für die

Verlaufdiagnose eine wichtige Rolle. In >90% der Fälle sind bei corticalen Tumoren auch EEG Veränderungen zu erwarten, allerdings ist eine exakte Lokalisation nur selten möglich. Dabei führen oberflächliche Tumoren zu stärkeren Veränderungen als tiefer liegende. Ursache für die EEG Veränderungen ist natürlich nicht der Tumor selbst, sondern die resultierende Reaktion/Funktionsstörung des umliegenden Gewebes. Dabei sind bei corticalen und cortex-nahen Tumoren insbesondere das Auftreten und die Weiterleitung von δ -Wellen zu beobachten, die vor allem bilateral auftreten. Bei Tumoren der Hirnbasis und der hinteren Schädelgrube treten allgemeine EEG Veränderung mit ν - und δ -Wellen auf, während subcorticale, basale Tumoren hingegen typischerweise mit bilateralen reinen ν -Wellen einhergehen. Insbesondere bei temporalen Tumoren sind lokalisierte und vereinzelte Anfallspotentiale wie. z.B. isolierte *spikes* zu beobachten, die eine erhöhte Epilepsieneigung andeuten.

Barbiturat Intoxikation ist gekennzeichnet von unregelmäßigen hochamplitudigen EEG Wellen, die nur einzelne isolierte langsame Wellenanteile aufweisen. In den vorderen Hirnabschnitten zeigt sich eine ausgeprägte β -Aktivität und es treten vermehrt ν - und δ -Wellen auf. Das Ausmaß der Bewußtseinsstörung spiegelt sich in der Verlangsamung der Grundaktivität wieder. Nach plötzlichem Entzug kann nach 2-3 Tagen die Epilepsie-Neigung erhöht sein, was sich durch Dysarrhythmie, paroxysmale Ausbrüche und einzelne *spikes* oder *spike-wave* Komplexe ausdrückt. Nach einigen Tagen normalisiert sich das EEG wieder. Die β -, ν - und δ -Wellen verschwinden und auch der α -Rhythmus wird wieder besser ausgeprägt.

Relevant ist eine EEG Ableitung ferner in Verbindung mit ereigniskorrelierten/evozierten Potentialen. Neben der Überprüfung der Intaktheit der Signaltransduktion und Transformation sowie der Projektion (Läsionen) in die corticalen Areale, sind auch je nach Sinnessystem demyelinisierende Erkrankungen, Wurzelläsionen oder spinale Erkrankungen aufspürbar.

Analog zum EEG beruhen die ereigniskorrelierten Potentiale nicht auf der Impulsaktivität der Nervenfasern, sondern spiegeln die dendritischen postsynaptischen Potentiale in den Projektionsbahnen bzw. den primären Projektionsarealen und der folgenden Verarbeitung wider. Dabei entspricht die primäre Komponente der Aktivität im primären Projektionsareal (und ist im wesentlichen auf dieses beschränkt), während die sekundären Komponenten auf der folgenden Auswertung in den sekundären und den Assoziationsarealen beruhen.

3. Stunde: Epilepsie

Ein epileptischer Anfall ist gekennzeichnet durch eine synchronisierte Aktivität corticaler Neurone, die plötzlich und ohne erkennbare vorausgehende Ursache auftritt. Je nach Art des Anfalls kann es dabei zu Muskelkrämpfen, sensorischen Missempfindungen oder geistiger Abwesenheit kommen. Vom Krankheitsbild der Epilepsie wird dann gesprochen, wenn ein Patient innerhalb eines längeren Zeitraumes (6 Monate) wiederholte epileptische Anfälle erleidet. Es wird davon ausgegangen, dass ca. 0.6-0.8 % der Bevölkerung an Epilepsie leiden, d.h. in der BRD etwa 600.000 Menschen.

Da die zerebralen Störungen die mit Epilepsie einhergehen zu charakteristischen Veränderungen im EEG führen, nimmt diese diagnostische Methode einen wichtigen Stellenwert ein. Zu diesen Veränderungen zählen EEG Spitzen, Spitze-Welle (*spike-wave*) Komplexe oder *spreading depression* Episoden während derer das EEG für einige Minuten komplett erlischt (negative DC-Potential Verschiebung tritt auf). Relevant für die Diagnostik ist zunächst der Nachweis der Epilepsie Bereitschaft (Provokation durch 4-20 Hz Photostimulation oder Hyperventilation) sowie die eindeutige Klassifizierung des Anfallstyps sowie der betroffenen Hirnareale. Auch kann bei fokalen Anfällen mittels EEG Diagnostik ein möglicher Epilepsie-Herd identifiziert werden.

Unterschieden werden verschiedenste Anfallsformen. Je nach Ausdehnung der involvierten corticalen/cerebralen Areale werden fokale, partielle oder generalisierte Anfälle unterschieden. Bei einem generalisierten Anfall ist von Anfang an die gesamte Hirnrinde betroffen. Ein zunächst fokaler oder partieller Anfall kann sich aber durchaus zu einem sekundär generalisierten Anfall entwickeln. Bleibt das Bewusstsein erhalten wird der Anfall als einfach bezeichnet, geht es verloren oder ist merklich eingetrübt so handelt es sich um einen komplexen Anfall. Ein generalisierter Anfall führt immer zu einem Verlust des Bewusstseins. Je nach Schwere des Anfalls und der Ausprägung der Bewusstlosigkeit wird hier auch zwischen „*petit mal*“ und „*grand mal*“ (*generalisierter klonisch-tonischer Anfall*)“ unterschieden. Gefolgt wird ein schwerer generalisierter Anfall in der Regel von einer Schlafphase (Terminalschlaf).

Weiterhin wird unterschieden, ob der Anfall von Muskelkrämpfen begleitet ist (konvulsiver Anfall) oder nicht (nicht konvulsiver Anfall). Ein idiopathischer Anfall erfolgt ohne erkennbare Ursache, während ein symptomatischer Anfall erkennbare Hirnschäden (Vergiftung, Tumor, Narbengewebe) als Ursache hat. Häufig eilt eine Aura einem epileptischen Anfall voraus. Dabei handelt es sich um verschiedenste sensorische Störungen oder Halluzinationen (visuelle Phänomene, Taubheitsgefühle, empfundene Gerüche oder Geschmäcker).

Üblicherweise dauert ein epileptischer Anfall – je nach Anfallsart – einige wenige Sekunden bis hin zu einigen Minuten, weil sich der Anfall selbst terminiert (z.B. durch das Auftreten einer *spreading depression* Episode). In seltenen Fällen können jedoch anhaltende oder intermittierende generalisierte Anfälle auftreten. Dieser Zustand wird als *status epilepticus* bezeichnet. Er führt zu irreversiblen Hirnschäden und kann lebensbedrohlich sein. Daher muss der Anfall mittels geeigneter Pharmaka (Antikonvulsiva aus der Gruppe der Benzodiazepine) terminiert werden. Diese Substanzen potenzieren durch Bindung an den GABA_A Rezeptor die Wirkung von GABA und verstärken somit die Inhibition.

Epileptische Anfälle können auch durch geeignete Stimulationsmuster erzeugt werden. In Japan löste die Kindersendung Pokémon aufgrund schneller Farb- und Hell-Dunkel-Wechsel bei mehr 600 zumeist kindlichen Zuschauern (ohne epileptische Vorgeschichte), epileptische Anfälle aus; ~1/3 von ihnen wurde zur Beobachtung stationär im Krankenhaus aufgenommen. Deutlich abgegrenzt von der Epilepsie werden Gelegenheitsanfälle, da sie singuläre Ereignisse darstellen.

Dazu gehören Fieberkrämpfe bei Kindern, isolierte Anfälle nach Drogenentzug/Alkoholentzug, akuter Erkrankungen oder Schädel/Hirnverletzung, oder Anfälle die ausschließlich aufgrund bestimmter Ereignisse auftreten (Schwangerschaftsvergiftung, Drogenmissbrauch, Schlafentzug, Infektionen des Zentralnervensystems).

Als Nachweis der Epilepsie dient das EEG. Dabei sind auch außerhalb eines Anfalls u.U. typische Anzeichen der erhöhten Anfallsbereitschaft zu beobachten (isolierte Spikes, hochamplitudige/steile Wellen, *spike and wave* Muster). Die Auswertung des EEGs gibt ferner Klarheit über den Initiierungsort eines Anfalls sowie die Einbeziehung der verschiedenen corticalen Areale. Auch liefert das EEG Muster erste Hinweise auf die Art des Anfalls. Absence Anfälle sind durch ein 3-Hz Wellen Muster charakterisiert, während tonische Anfälle/Phasen mit hochfrequenter, hochamplitudiger irregulärer Aktivität einher gehen und für klonische Anfälle/Phasen bursts von hochamplitudigen Wellen charakteristisch sind.

Ursache der Epilepsie ist einerseits ein Ungleichgewicht von exzitatorischen und inhibitorischen Einflüssen, die zur Hypererregbarkeit führen und andererseits eine abnorme synchronisierte Aktivität größerer neuronaler Verbände. Als Resultat kommt es in den betroffenen neuronalen Netzwerken zu Krampfanfällen. Ursächlich können hier genetische Effekte sein, die zu Funktionsstörungen an Na^+ und Ca^{2+} Kanälen, NMDA und AMPA Rezeptoren oder GABA Rezeptoren führen. Insbesondere bei Temporallappen Epilepsie spielt die Hippokampus-Formation häufig eine zentrale Ursache bei der Entstehung der Anfälle. Zelluläre Veränderungen im Hippokampus (Ammonshornsklerose) führen zum Untergang von Pyramidenzellen in den Subfeldern CA1, 3 und 4, während Interneurone und Gliazellen erhalten bleiben. Dabei kommt es zur Ausbildung neuer, aberranter synaptischer Verbindungen durch die Neurone der überlebenden Nervenzellen sowie zur Bildung von Glia-Narben. Das Resultat sind veränderte Netzwerkeigenschaften.

Eine Behandlung kann mit Antiepileptica erfolgen (z.B. Valproinsäure, Carbamazepin), diese vermindern die Erregbarkeit des Gewebes indem sie vermutlich spannungsgesteuerte Na^+ (Carbamazepin, Valproinsäure) oder Ca^{2+} Kanäle blockieren (Carbamazepin) oder die Wirkung von GABA potenzieren (Carbamazepin). Die Auswahl der pharmakologischen Therapie richtet sich nach dem Anfallstypus: z.B. fokal (Carbamazepin), primär generalisiert (Valproinsäure). Bei nicht ausreichender Wirksamkeit können zusätzliche Pharmaka verabreicht werden, die das GABAerge System stimulieren sollen (z.B. Gabapentin). Als letzter Ausweg bietet sich bei fokaler pharmakoresistenter (refraktärer) Epilepsie auch ein chirurgischer Eingriff an. Derartige Pharmakoresistenzen treten bei ca. 1/3 der betroffenen Patienten auf und sind insbesondere bei Temporallappen Epilepsie aufgrund sklerotischer Veränderungen der Hippokampus-Formation verbreitet.

4. Stunde: Schlaf- und Wachheit

Unser Schlaf/Wachrhythmus entspricht periodischen Änderungen der Aktivität zahlreicher corticaler und subcorticaler Neuronenpopulationen. Kontrolliert werden diese Aktivitätsänderungen durch endogene Schrittmacher (innere Uhren). Diese generieren eine Periodik, die in etwa der Dauer eines Tages entspricht (Zirkadiane Rhythmus). Ein einzelnes „Schlafzentrum“ existiert nicht, vielmehr sind zahlreiche verschiedenste Regionen an der Kontrolle des Schlaf/Wachrhythmus beteiligt.

Unterschieden werden folgende Phasen: Wachzustand, Schlafstadien I, II, III und IV sowie der REM Schlaf. Die Schlafphasen I bis IV werden auch als orthodoxer Schlaf oder non-REM Schlaf bezeichnet und somit dem REM Schlaf (paradoxe Schlaf) gegenübergestellt. Der Übergang vom Wachzustand sowie die Schlaftiefe und die einzelnen Schlafphasen lassen sich mit Hilfe des EEGs bestimmen. Die Frequenz des EEGs nimmt mit zunehmender Schlaftiefe des orthodoxen Schlafes ab, während die Amplitude der EEG Oszillationen zunimmt (was die vermehrte Synchronisation der neuronalen Aktivität widerspiegelt: synchronisiertes EEG). Der Übergang in die Schlafphase I ist gekennzeichnet durch das Ausbleiben der α -Wellen und das Auftreten von ν -Wellen. Schlafstadium II ist geprägt von Schlafspindeln und K-Komplexen. Im Schlafstadium III treten schließlich δ -Wellen auf, die im Stadium IV – dem Tiefschlaf – ihre maximale Amplitude erreichen. Mit zunehmender Schlaftiefe sinkt zudem der Muskeltonus, die Herzrate nimmt ab und auch der Gefäßtonus und der mittlere arterielle Blutdruck werden vermindert, ebenso die zerebrale Durchblutung und die Atemfrequenz.

Im REM Schlaf hingegen ist das EEG hochgradig desynchronisiert und ähnelt dem Wachzustand. Daher die Bezeichnung „paradoxe Schlaf“. Dennoch ist die Schlaftiefe besonders tief, der Muskeltonus zeitweise völlig erloschen. Gelegentlich treten rasche ungerichtete Augenbewegungen auf, die dieser Schlafphase den Namen „*Rapid Eye Movement*“ einbrachten. Auch zeigen verschiedenste vegetative Funktionen deutliche Veränderungen. Die Herzrate, der Blutdruck und die Atemfrequenz nehmen zu und auch die Hirndurchblutung steigt wieder auf das Normalniveau an. Der REM-Schlaf ist die Phase des Schlafes, in der vor allem bewusst geträumt wird.

Ein Schlafzyklus bestehend aus der Abfolge der einzelnen Schlafstadien dauert ca. 90 min. und wird mehrfach pro Nacht durchlaufen (3-5 Zyklen). Dabei nehmen im Laufe der Nacht die Schlaftiefe ab und die Dauer des REM Schlafes zu. Das morgendliche Aufwachen erfolgt in der Regel aus der letzten REM-Schlafphase, daher ist häufig die Erinnerung an das Geträumte noch so präsent. Das Schlafbedürfnis ist abhängig von den individuellen Verhältnissen aber auch vom Lebensalter. Zwingend erforderlich sind die ersten beiden Schlafzyklen (Kernschlaf). Ergänzt wird dieser Abschnitt durch den so genannten Füllschlaf, der von vermehrten REM Phasen und geringerer Schlaftiefe gekennzeichnet ist. Mit dem Alter nehmen sowohl die erforderliche Schlafdauer als auch die Schlaftiefe ab (vor allem der Tiefschlaf, Phase IV). Dafür erhöht sich wieder leicht der relative Anteil des REM Schlafes.

Schlafentzug kann nur für wenige (2-3) Tage ertragen werden. Danach treten Halluzinationen, Sinnestäuschungen bis hin zu epileptischen Anfällen auf. Bei Entzug des REM Schlafes versucht der Körper vermehrt REM Schlaf nachzuholen. Die im REM Schlaf verbrachten Zeiten sind erhöht und auch die Zeit bis zum Eintreten der REM-Schlafphase wird verkürzt.

Schlafkontrolle

Durchtrennung des Rückenmarks distal der Medulla oblongata (Encephale isolé) hat keinen Einfluss auf den Wach/Schlafrhythmus, Abtrennung des Hirnstamms vom Mittelhirn (Cerveau

isolé) führt hingegen zum koma-ähnlichen Schlaf. Im Bereich des Hirnstamms liegt die *Formatio reticularis*, die entscheidend am Zustandekommen von Wachzuständen beteiligt ist. Ihre Zerstörung führt zum Verlust des Wach/Schlafrhythmus, während ihre elektrische Stimulation den Grad der Wachheit steigert (aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem, ARAS).

Kontrolliert wird der Schlaf dennoch durch die Interaktion verschiedenster Neuronenpopulationen. Ein einzelnes „Schlafzentrum“ existiert nicht. Wesentlichen Einfluss auf die Rhythmogenese des Schlafes nimmt der *nucleus suprachiasmaticus* des Hypothalamus. Dieser Kern erhält über Kollaterale des *tractus opticus* (*tractus retinohypothalamicus*) retinale Informationen über die Helligkeit unserer Umgebung, welche die periodischen Aktivitätsschwankungen der SCN-Neurone modulieren. Aber auch von sich aus generieren die SCN Neurone einen periodischen Rhythmus, der etwa der Dauer eines Tages entspricht (zirkadiane Rhythmik). Durch enge Interaktion der SCN Neurone mit der Zirbeldrüse wird bei Dunkelheit von dieser Melatonin freigesetzt. Melatonin dämpft im ZNS die Erregbarkeit, trägt durch seine inhibitorische Wirkung auf den Hypothalamus zur Schlafeinleitung bei und senkt die Körpertemperatur. Zudem hilft es, die zirkadiane Rhythmik der SCN Neurone mit der Umgebung (Hell/Dunkel Rhythmus) zu synchronisieren. Erhebliche Schlafprobleme treten auf, wenn es zur Desynchronisation der Umwelteinflüsse und der endogenen Schrittmacher kommt (z.B. Jetlag oder Schichtarbeit). Diese können gegebenenfalls durch Einnahme von Melatonin oder bewussten Aufenthalt im Sonnenlicht gemildert, und so die Re-Synchronisation erfolgreich beschleunigt werden.

Ausgehend von der *formatio reticularis* erfolgen retikulär-thalamische Projektionen und weiter führende unspezifische corticale Projektionen die zu Wachzuständen beitragen (Projektionen in corticale Schichten I und II). Mittels cholinerg, glutamaterger und adrenerger Neurone kann die *formatio reticularis* Einfluss auf den thalamischen und corticalen Aktivitätszustand nehmen. Elektrische Reizung der *Formatio reticularis* löst eine Weckreaktion aus, desynchronisiert das langsame EEG, erhöht den Muskeltonus und senkt die Schwelle spinaler Reflexe. Daher wird dem Hirnstamm eine Rolle als aktivierendes System zugesprochen, das durch aufsteigende Bahnen das Aktivitätsniveau erhöht (ARAS: aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem). Die aktivierenden Impulse der *formatio reticularis* werden zunächst auf thalamische Neurone umgeschaltet und von dort in den Cortex projiziert (diffuse Projektion in Schichten I, II). Diese Aktivierung der thalamischen Neurone (leichte Depolarisation) ermöglicht die getreue Übertragung der sensorischen Informationen im Wachzustand. In Abwesenheit des stimulierenden retikulären inputs (non-REM Schlaf) hyperpolarisieren die thalamischen Neurone leicht und generieren nun ihrerseits rhythmische Oszillationen (die zu kortikalen Delta Wellen beitragen).

Eine Hemmung des ARAS wird durch Adenosin erreicht, das während der Wachphase akkumuliert und als schlaffördernde Substanz gilt. Ein Antagonist der Adenosin Rezeptoren ist Coffein, daher die stimulierende Wirkung. Wesentlich für das Zustandekommen des Schlafes ist die Ausschüttung von Serotonin aus den medullären Raphekernen. Neurone des *Nucleus tractus solitarii* tragen zur der Entstehung des orthodoxen Schlafes bei, indem sie durch Hemmung des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) das Wachheitsniveau senken. Einen weiteren Beitrag leisten Teile des basalen Vorderhirns sowie der Hypothalamus. Das cholinerge System scheint an der Auslösung des REM Schlafes beteiligt zu sein. Der Wechsel von non-REM zu REM Schlaf wird über die wechselseitige Inhibition der cholinergen Neurone und der serotonergen/noradrenergen Neuronenpopulationen des Hirnstamms erreicht.

5. Stunde: Lernen und Gedächtnis

Molekulare Grundlage des Lernens sind Veränderungen der synaptischen Effizienz an bereits bestehenden Synapsen sowie die Ausbildung neuer oder das Auflösen bereits bestehender synaptischer Kontakte innerhalb komplexer neuronaler Netzwerke.

Die einfachste Form des Lernens ist die Habituation, d.h. die Anpassung an einen wiederholt auftretenden, als unwichtig empfundenen Reiz (z.B. Verkehrslärm). Die Habituation ist eine Anpassungsreaktion des neuronalen Netzwerkes, das diesen Reiz verarbeitet. Damit ist sie klar von der Adaptation abzugrenzen, die auf der Ebene eines Rezeptors stattfindet und bei anhaltender Reizung zu einer Erhöhung der Reizschwelle führt.

Verantwortlich für die dauerhafte Speicherung von Information ist das Langzeitgedächtnis. Unterschieden werden ein prozedurales Gedächtnis, das Verhaltensweisen speichert (implizites Gedächtnis), und ein deklaratives Gedächtnis, das Wissensinhalte speichert (episodisches und semantisches Gedächtnis). Im prozeduralen Gedächtnis können Erfahrungen ohne Mitwirkung des Bewusstseins gespeichert werden. Beispiele hierfür sind die Konditionierung (Pawlow'scher Hund), Prägung (Studien von Konrad Lorenz an Graugänsen), aber auch das Lernen von Erfahrungen und Fertigkeiten (Binden einer Krawatte). Im deklarativen Gedächtnis hingegen werden unter Mitwirkung des Bewusstseins abstrakte Wissensinhalte gespeichert, die auch bewusst wiedergegeben werden können.

Letztendlich gelangt aber nur ein geringer Anteil der an uns herangetragenen Informationen ins Langzeitgedächtnis. Es existieren verschiedene Gedächtnis-Hierarchien, in denen die Information gefiltert, bewertet und gegebenenfalls weitergereicht werden: sensorisches Gedächtnis, Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnis. Die Gesamtheit der sensorischen Informationen gelangt zunächst in das sensorische Gedächtnis, verbleibt hier jedoch weniger als 1 s. Die wesentlichen Merkmale der sensorischen Reize werden encodiert und in das Kurzzeitgedächtnis weitergereicht. Dabei handelt es sich um diejenigen Inhalte, die verbalisiert werden können. Dort verbleiben sie für höchstens einige Minuten. Aufmerksames Wiederholen und Üben (Zirkulation der Information im primären Gedächtnis) steigert die Relevanz der Inhalte und fördert so ihre Übertragung in das Langzeitgedächtnis (sekundäres und tertiäres Gedächtnis). Nicht zu verbalisierende Informationen können direkt vom sensorischen Gedächtnis in das Langzeitgedächtnis überführt werden (Lernen bei Kleinkindern/Tieren). Das Langzeitgedächtnis wird in ein sekundäres und tertiäres Gedächtnis unterteilt. Das sekundäre Gedächtnis speichert die Informationen für Minuten bis Jahre, ermöglicht aber nur einen recht langsamen Zugriff, weil Inhalte die wiedergegeben werden sollen zunächst in das Arbeitsgedächtnis zurück übertragen werden müssen. Das tertiäre Gedächtnis ermöglicht die dauerhafte Speicherung von Informationen (wie z.B. der eigene Name) und bietet einen direkten Zugriff.

Eine wesentliche Rolle für die Etablierung von Inhalten im Langzeitgedächtnis spielt die hippocampale Formation. Diese Erkenntnis beruht auf dem Patienten H.M., dem 1953 aufgrund einer refraktären (pharmakoresistenten) Temporallappen Epilepsie beidseitig große Teile des Hippokampus und der Amygdala sowie Teile der angrenzenden corticalen Rindfelder entfernt wurden. Der Patient wurde dadurch weitgehend anfallsfrei. Allerdings litt er fortan an einer anterograden Amnesie, verfügte aber über ein intaktes Arbeitsgedächtnis. Der Eingriff hatte somit selektiv das explizite Gedächtnis für neue Erfahrungen gestört.

Der Hippokampus erhält über den entorhinalen Cortex (über den perirhinalen und parahippokampalen Cortex sowie über direkte Projektionen) den Informationsfluss der corticalen

Assoziationsareale. Es wird davon ausgegangen, dass er insbesondere die im Cortex als zeitlich und räumlich isoliert vorliegenden Inhalte zu einem Gesamteindruck, d.h. einem Kontext verkettet. Ist diese Verkettung einmal erfolgt, so genügt zur Reproduktion des Gesamteindruckes bereits ein kleiner Ausschnitt oder ein Teilaspekt. Ist der Hippokampus gestört, entfällt diese Fähigkeit. Auch bereits zuvor erlebte Situationen werden wieder als neu empfunden, da kein Kontext besteht.

Als Grundlage für das Lernen vermutete Donald Hebb bereits 1949 die Plastizität des Nervensystems. Er stellte die These auf, dass synaptische Kontakte zwischen benachbarten Neuronen sich festigen, wenn sie vermehrt oder simultan genutzt werden, während nicht genutzte Synapsen sich zurückbilden; diese Theorie der Hebb-Synapsen gilt bis heute. Als molekulare Ursachen für das Lernen werden synaptische Änderungen/Plastizität vermutet. Die wesentlichen Orte des Lernens sind die apikalen dendritischen Synapsen sowie die spines (Dornfortsätze).

Während für das Kurzzeitgedächtnis kurzfristigen Änderungen an Ionenkanälen/synaptischen Strukturen ausreichend sind, erfordert das Langzeitgedächtnis auch morphologische Änderungen. Funktionelle Korrelate sind die synaptische Kurz- und Langzeitplastizität.

Bei der synaptischen Kurzzeitplastizität führt, z.B. bei Reizen die innerhalb von 200 ms an einer Synapse übertragen werden, eine transiente Erhöhung des intrazellulären präsynaptischen Ca^{2+} durch den ersten Reiz zu einer vermehrten Transmitterausschüttung während des zweiten Reizes. Komplexer ist der Mechanismus der Langzeitpotenzierung und der Langzeitdepression, die zu einer für Stunden anhaltenden Modulation der postsynaptischen Antworten führen. Bei der Langzeitpotenzierung (LTP) führt die Ausschüttung von Glutamat zur Stimulation postsynaptischer AMPA Rezeptoren. Die daraus resultierende Depolarisation der postsynaptischen Membran entfernt den Mg^{2+} Block des NMDA Rezeptors, so dass dieser nun ebenfalls aktiviert wird und einen Ca^{2+} Einstrom ermöglicht. Als unmittelbare Konsequenz (frühe Phase der LTP) aktiviert der Ca^{2+} Einstrom eine Ca^{2+} /Calmodulin abhängige Protein Kinase (CaM Kinase), die über Phosphorylierung des AMPA Rezeptors dessen Offenwahrscheinlichkeit steigert und so die postsynaptische Depolarisation potenziert. Gleichzeitig induziert Ca^{2+} die Bildung von Stickstoffmonoxyd (NO), welches als diffusibler, retrograd-wirkender Botenstoff an der präsynaptischen Terminale die Transmitterfreisetzung steigert. Zusätzlich induziert das postsynaptisch erhöhte intrazelluläre Ca^{2+} die späte Phase der LTP, indem es die Genexpression aktiviert und so zur Verstärkung oder Neubildung synaptischer Kontakten führt und den Einbau zusätzlicher Transmitterrezeptoren in die postsynaptische Membran induziert.

Bei der Langzeitdepression hingegen führt die Aktivität einer glutamatergen Synapse über die Aktivierung metabotroper Glutamat Rezeptoren zur Aktivierung einer Proteinkinase, die mittels Phosphorylierung des AMPA Rezeptors dessen Aktivität senkt, so dass die postsynaptischen Antworten und damit die synaptische Effizienz anhaltend vermindert werden.

Die Etablierung von Langzeitpotenzierung oder Langzeitdepression ist abhängig von der Frequenz mit der eine Synapse aktiviert wirkt. Hochfrequente Aktivität führt zu LTP, niederfrequente Aktivität zu LTD. Diese Mechanismen der synaptischen Plastizität können an akuten Hirnschnitt-Präparaten untersucht werden und stellen elektrophysiologische Standardmethoden zur Analyse synaptischer Störungen, z.B. an krankheitsrelevanten Tiermodellen dar.

6. Stunde: Bildgebende Verfahren zur Cortex/Gehirn - Analyse

Zur nicht-invasiven funktionellen und/oder strukturellen Analyse des Cortex bzw. des gesamten Gehirns existiert eine Reihe hochauflösender, bildgebender Verfahren wie z.B. die Computertomographie (CT), die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronen-emissionstomographie (PET) und die Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT). Die Auswahl des geeigneten Verfahrens richtet sich nach der jeweiligen Fragestellung und ist abhängig davon, ob nur strukturelle oder auch funktionelle Aspekte analysiert werden sollen.

Computertomographie (CT)

Die Computertomographie ist ein reines Röntgenverfahren. Der Unterschied zum klassischen Röntgen ist lediglich die Möglichkeit hochauflösende Schnittbilder und somit 3-dimensionale Modelle von Teilen oder dem gesamten untersuchten Organismus zu erstellen. Beim herkömmlichen Röntgen wird das Untersuchungsobjekt von einer Röntgenquelle durchleuchtet und auf einem Film abgebildet. Dabei entsteht eine 2-dimensionale Projektion des Objektes und die Volumeninformation geht verloren. Die Computertomographie erstellt zahlreiche einzelne Röntgenbilder aus unterschiedlichsten Richtungen, wobei nachträglich aus diesen Daten die durchleuchtete Volumenstruktur rekonstruiert und einzelne beliebige Schnittebenen des Untersuchungsobjektes erstellt werden können.

Die Röntgenstrahlen, die durch das Objekt geschickt werden, werden von mehreren Detektoren gleichzeitig aufgezeichnet. Der Abgleich von ausgesandter und gemessener Strahlungsintensität liefert Informationen über die Absorption innerhalb des Gewebes. Der Absorptionsgrad an jedem Bildpunkt wird dann in Grauwerte umgerechnet und stellt so die Struktur des durchleuchteten Gewebes dar. Weil die Computertomographie ein reines Röntgenverfahren ist, können nur strukturelle Informationen analysiert werden. Möglich ist zwar eine hochauflösende Analyse des untersuchten Objektes und die Erstellung von Schnittbildern und 3-dimensionalen Modellen, eine funktionelle Analyse ist jedoch nicht möglich. Ein weiterer Nachteil der Computertomographie ist die Strahlenexposition, die deutlich höher ist als z.B. bei einer herkömmlichen Thorax-Röntgenaufnahme. Dennoch ist eine Analyse mittels CT unverzichtbar. So ist sie z.B. das ideale Verfahren, um z.B. bei Verdacht eines Schlaganfalls zwischen ischämischen und hämorrhagischen Insulten zu unterscheiden, da im CT intrazerebrale/subarachnoidale Blutungen sehr gut dargestellt werden können.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Magnetresonanztomographie oder Kernspintomographie (MRT, MR, MRI, NMR Tomographie) erlaubt je nach Anwendung sowohl die Darstellung der Struktur als auch die funktionelle Analyse des untersuchten Gewebes. Der Unterschied zur CT und PET ist, dass bei der MRT keine Röntgenstrahlung oder andere ionisierende Strahlung erzeugt oder genutzt wird. Die physikalische Grundlage der Magnetresonanztomographie (MRT) bildet die Kernspinresonanz (*nuclear magnetic resonance*, NMR). Protonen und Neutronen besitzen einen Eigendrehimpuls (Spin), so dass die Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten, sich also wie magnetische Kreisel verhalten. Diese Kreisel sind normalerweise zufällig ausgerichtet. Wird ein Organismus jedoch einem extrem starken Magnetfeld ausgesetzt, so kommt es zur gleichmäßigen Ausrichtung aller Wasserstoffkerne in diesem Feld (feldparallele Ausrichtung). Dieses extrem starke Magnetfeld wird vom Primärmagneten des Tomographen erzeugt, in dessen Öffnung der Patient für die MRT Untersuchung eingebracht wird.

Durch ein zusätzliches senkrecht angelegtes, hochfrequentes Wechselfeld lassen sich die Atomkerne aus der Richtung des statischen Feldes auslenken (kippen). Als Folge der Auslenkung

beginnen die Kerne um die ursprüngliche Feldrichtung zu präzedieren, d. h. die Achse der Spins rotiert um die Feldrichtung des statischen Magnetfelds. Diese Präzessionsbewegung wird von allen angeregten Kernspins mit gleicher Frequenz ausgeführt (Resonanzfrequenz) und resultiert in einer rotierenden Magnetisierung, die über den induzierten Strom in einer Spule gemessen werden kann. Nach Abschalten des hochfrequenten Wechselfeldes nimmt diese Magnetisierung mit einer Abklingzeit ab, die sich für verschiedene Gewebearten charakteristisch unterscheidet und zu verschiedenen Signalstärken (Helligkeiten) im resultierenden Bild führt. Daneben trägt auch der unterschiedliche Gehalt an Wasserstoff-Atomen in verschiedenen Geweben (z. B. Muskel, Knochen) zum Bildkontrast bei.

Die Signalqualität wird von der Feldstärke des primären Magnetfelds bestimmt. Deshalb gibt es einen Trend zu immer höheren Feldstärken, der den Einsatz tiefgekühlter, supraleitender Magnete erfordert. Üblich ist für diagnostische Zwecke heute eine Feldstärke von 5-7 Tesla. Noch höhere Feldstärken (*Ultrahochfeld-Systeme*) werden gegenwärtig nur für Forschungszwecke eingesetzt. Am Forschungszentrum Jülich wird derzeit ein 9,4-Tesla-MR-PET-Hybridsystem für Kopfuntersuchungen etabliert (bis zu 11.7 Tesla in Untersuchungen an Tieren).

Der große Vorteil der MRT gegenüber anderen bildgebenden Verfahren ist die oft bessere Darstellbarkeit vieler Organe. Nerven- und Hirngewebe wird erst durch die MRT-Untersuchung darstellbar, und durch Variation der Untersuchungsparameter kann eine sehr hohe Detailerkennbarkeit erreicht werden. Eine weitere Verbesserung ergibt sich durch Gabe von Kontrastmitteln, so werden z. B. durch eine intensivere Weißfärbung Entzündungsherde oder auch vitales Tumorgewebe besser erkannt.

Je nach Gewichtung kommen die verschiedenen Gewebe in charakteristischer Intensitätsverteilung zur Darstellung. In der T1-Gewichtung erscheint Fett hell und damit auch fetthaltige/-reiche Gewebe (z. B. Knochenmark), Flüssigkeiten hingegen liefern nur schwache Signale. Diese Gewichtung eignet sich daher gut zur anatomischen Darstellung von Organstrukturen und insbesondere nach Kontrastmittelgabe (Gadolinium) zur besseren Abgrenzbarkeit von z. B. Tumoren. In der T2-Gewichtung erscheinen stationäre Flüssigkeiten hell, so dass flüssigkeitsgefüllte Strukturen (z. B. Liquorräume) hervortreten. Dadurch eignet sich diese Gewichtung zur Darstellung von Ergussbildungen und Ödemen sowie z. B. zur Abgrenzung von Zysten gegenüber soliden Geweben. Auch für die Darstellung der ischämischen Zellschwellung bei einem akuten Schlaganfall ist die MRT die Methode der Wahl.

Neben der Strukturuntersuchung ermöglicht die MRT auch funktionelle Studien, indem die Oxygenierung des Hämoglobins gemessen werden kann (oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin zeigen unterschiedliches Relaxationsverhalten und ergeben somit klar zu differenzierende Signale: BOLD [blood oxygen level dependency] Effekt). Damit können der Sauerstoffverbrauch und Änderungen der Durchblutung bildlich dargestellt werden, d.h. aktivierte Hirnareale nach definierter Reizung dargestellt werden.

Nachteile der MRT sind der höhere Anschaffungspreis der MRT-Geräte sowie die längeren Untersuchungszeiten, die der Patient in der beengten Öffnung des Primärmagneten („Röhre“) verbringen muss.

Positronen-Emissionstomographie (PET)

PET ist ein bildgebendes Verfahren, das ebenso wie die CT und MRT Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt. Allerdings ist PET ein nuklearmedizinisches Verfahren, denn es visualisiert die Verteilung einer schwach radioaktiv-markierten Substanz (Radiopharmakon) im Organismus

und erlaubt es somit, biochemische und physiologische Funktionen zu überprüfen und dynamisch zu verfolgen. Damit stellt die PET ein Verfahren der funktionellen Bildgebung dar.

Basierend auf dem Prinzip der Szintigrafie wird dem Patienten ein Radiopharmakon verabreicht, das Positronen emittiert (Beta-plus Zerfall). Durch die Wechselwirkung eines Positrons mit einem Elektron werden zwei hochenergetische Photonen (γ -Strahlung) in genau entgegengesetzte Richtungen ausgesandt. Zur ihrer Detektion verfügt das PET-Gerät über ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren, die Koinzidenzen zwischen je zwei genau gegenüberliegenden Detektoren aufzeichnen. Die räumlich/zeitliche Verteilung dieser registrierten Zerfallsereignisse spiegelt die Verteilung des Radiopharmakons im Körperinneren wider und ermöglicht es, eine Serie von Schnittbildern zu errechnen. Neurologische Anwendung findet die PET insbesondere bei stoffwechselbezogenen Fragestellungen.

Das meist verwendete Nuklid ist das radioaktive Isotop des Fluor (^{18}F). Es wird mit Hilfe eines Zyklotrons hergestellt und kann aufgrund seiner Halbwertszeit von knapp 2 Stunden auch über weite Strecken transportiert werden. Seltener verwendet werden aufgrund deutlich kürzerer Halbwertszeiten ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{82}Rb oder ^{68}Ga . Zur Analyse der cerebralen Stoffwechselaktivität wird das Radionuklid an Glukose gekoppelt. ^{18}F -Fluordesoxyglucose wird zwar zunächst vom Hirngewebe genauso aufgenommen wie Glukose, kann aber im Rahmen der Glykolyse nicht weiter verstoffwechselt werden und reichert sich daher an. Da die Aufnahme von Glukose und somit die Anreicherung von ^{18}F -Fluordesoxyglucose insbesondere in den stoffwechselaktiven Hirnarealen erfolgt, werden eben diese Areale durch eine PET Untersuchung dargestellt. In Reaktion auf definierte sensorische Reize können somit die an der Verarbeitung dieser Reize beteiligten Areale eindeutig identifiziert werden. Auch können auf diese Weise Tumore identifiziert werden, da Tumorzellen eine erhöhte Stoffwechselaktivität und somit Glukosebedarf aufweisen.

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Die SPECT gehört wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zu den funktionellen bildgebenden Verfahren der Nuklearmedizin: die erzeugten Bilder geben vor allem Aufschluss über Stoffwechselabläufe im untersuchten Körper. Die Morphologie des Körpers lässt sich hingegen nur grob beurteilen, da diese in den abgebildeten Stoffwechsellinformationen nicht oder nur teilweise enthalten ist. Auch ist SPECT bezüglich seiner räumlichen Auflösung den anderen Verfahren unterlegen. Neuere Kombinationssysteme wie SPECT/CT erlauben die Kombination der Vorteile der morphologischen und funktionellen Bildgebung. Die daraus resultierenden Fusionsbilder ermöglichen die genaue Zuordnung funktioneller Auffälligkeiten zu den anatomischen Strukturen. Besondere Bedeutung hat dies z.B. bei der Beurteilung von Krebserkrankungen und deren Verlaufsuntersuchungen.

Auch in der SPECT Diagnostik müssen dem Patienten Radionuklide systemisch verabreicht werden. Verwendung finden meist Gamma-Strahler wie $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (Technetium), da andere Strahlungsarten im Gewebe zu kurze Reichweiten haben, um noch außerhalb des Körpers detektierbar zu sein. Diese Gamma-Strahlung wird mittels einer oder mehrerer Kameras detektiert, die um den Körper des Patienten rotieren, um die emittierte Strahlung aus unterschiedlichen Raumrichtungen zu erfassen. Zum Einsatz kommen SPECT Analysen z.B. zur Diagnostik und Differenzierung von Morbus Parkinson und der Abgrenzung gegenüber weiteren degenerativen Hirnerkrankungen, sowie zur Analyse der Epilepsie und der Eingrenzung fokaler epileptischer Herde. Im Vergleich zur PET ist SPECT weniger aufwändig und kostengünstiger. Die Hauptnachteile sind die im Vergleich zur PET geringere räumliche Auflösung und die geringere Sensitivität der Kameras.

Magnetenzephalographie (MEG)

Die neuronale Erregbarkeit generiert elektrische Feldpotentiale, die mittels einer EEG-Ableitung erfasst werden können. Der intrazelluläre Stromfluss aufgrund synchronisierter neuronaler Aktivität führt aber insbesondere in langen Strukturen wie z.B. Axonen auch zur Generierung magnetischer Felder, die mittels MEG erfasst werden können. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der hohen räumlichen Auflösung (viel besser als EEG), mit der neuronale Aktivitätsmuster erfasst werden können.

Mittels hochempfindlicher Detektoren (supraleitende Spulen und SQUIDs [Superconducting Quantum Interference Device]) können diese Magnetfelder berührungsfrei an der Kopfoberfläche gemessen und räumlich lokalisiert werden; die zeitliche Auflösung liegt im Bereich von Millisekunden. Dazu muss die Messung jedoch in der Regel in einer elektromagnetisch abgeschirmten Umgebung erfolgen, um Störeinflüsse von außen zu minimieren, denn die magnetischen Signale des Gehirns betragen nur wenige Femtotesla ($1 \text{ fT} = 10^{-15} \text{ T}$). Die Messung der Magnetfelder ist im Gegensatz zur EEG nicht auf die äußeren Gehirnbereiche beschränkt, und es können auch neuronale Aktivitäten in subkortikalen Strukturen dargestellt werden. Damit kann ein dreidimensionales Modell der lokalen und temporalen Aktivitätsmuster des Gehirns erstellt werden. Bedeutsam ist die MEG z.B., um den Entstehungsort epileptischer Anfälle zu identifizieren oder um komplexe hirnchirurgische Eingriffe z.B. bei Tumoroperationen zu planen.

MEGs sind komplexe und vergleichsweise teure Geräte. Für den Betrieb werden z. B. monatlich ca. 400 l flüssiges Helium zur Kühlung benötigt.