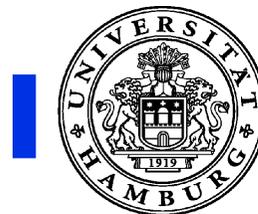


Physiologische Korrelate des BOLD-Signals

Tobias Sommer-Blöchl,
Institut für Systemische Neurowissenschaften

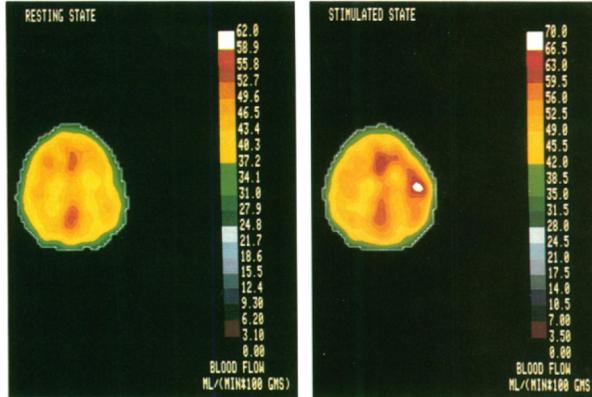


Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

BOLD-Effekt

Ruhe

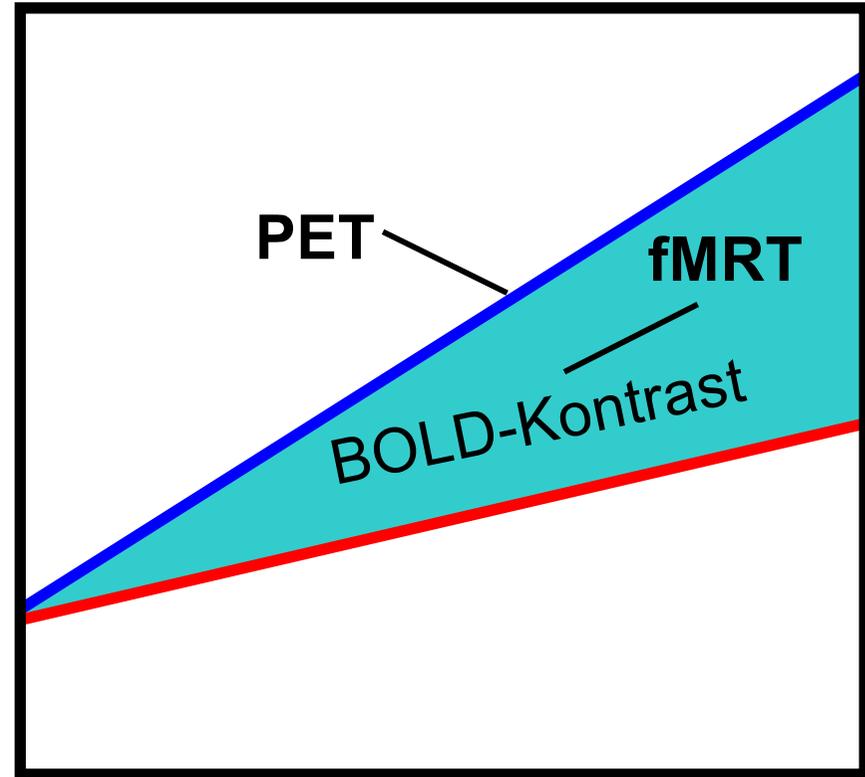
Aktivität



CBF
(+29%)



CBF & Glukoseverbrauch



O₂-Verbrauch (CMRO₂)

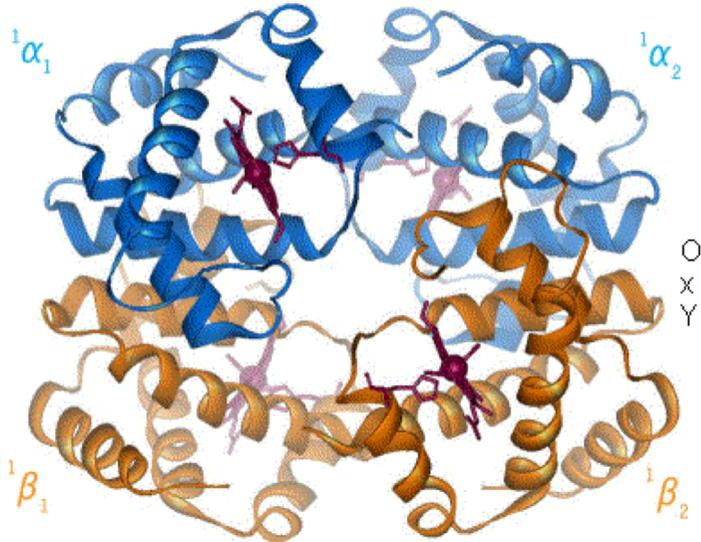
Neuronale Aktivität →

⇒ *Uncoupling* von CBF und CMRO₂

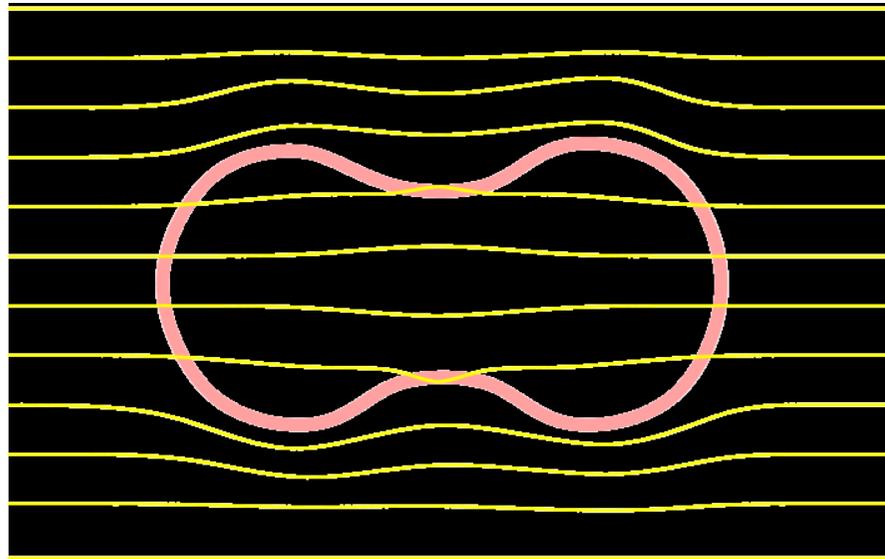
„funktionelle Hyperämie“

⇒ O₂-Konzentration steigt in
aktivierten Arealen

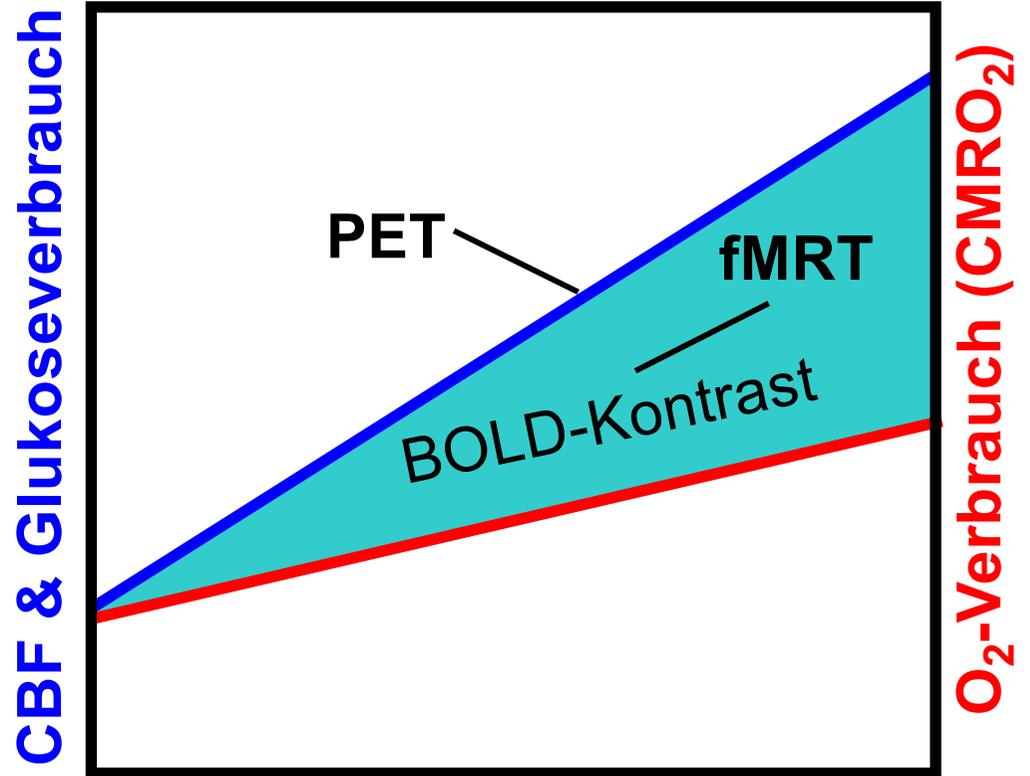
BOLD-Effekt



Desoxy-HB in Hoch-Magnetfeld



Feldhomogenität ↓ ⇒ MR-Signal ↓



Neuronale Aktivität →

- ⇒ *Uncoupling* von CBF und $CMRO_2$
- „funktionelle Hyperämie“
- ⇒ O_2 -Konzentration steigt in aktivierten Arealen

BOLD-Effekt

- 1) Neuronale Aktivierung erhöht O₂-Konzentration
- 2) Oxyhämoglobin erhöht MRT-signal

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
 Vol. 89, pp. 5675–5679, June 1992
 Neurobiology

Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation

KENNETH K. KWONG[†], JOHN W. BELLIVEAU[†], DAVID A. CHESLER[†], INNA E. GOLDBERG[†],
 ROBERT M. WEISSKOFF[†], BRIGITTE P. PONCELET[†], DAVID N. KENNEDY[†], BERNICE E. HOPPEL[†],
 MARK S. COHEN[†], ROBERT TURNER[‡], HONG-MING CHENG[§], THOMAS J. BRADY[†], AND BRUCE R. ROSEN[†]

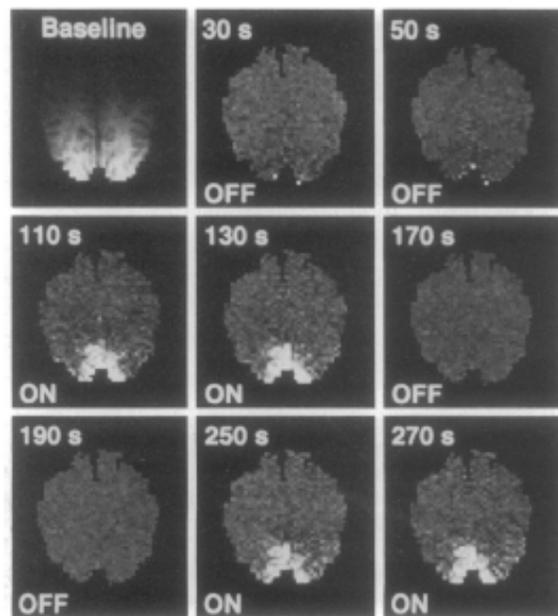
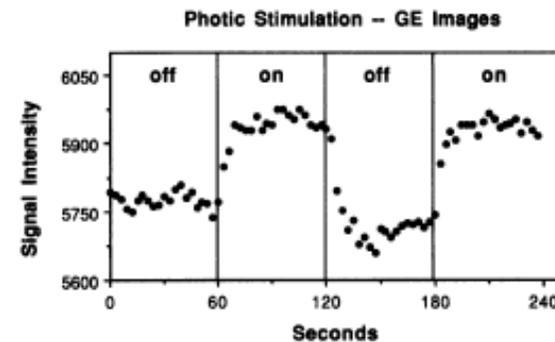
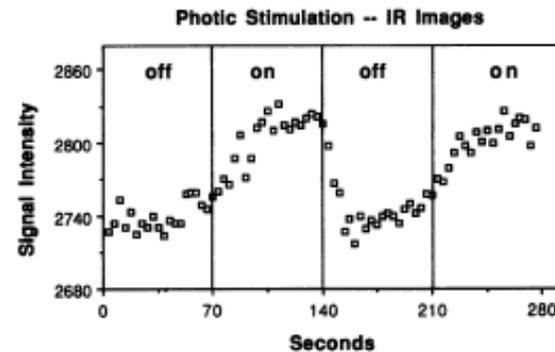
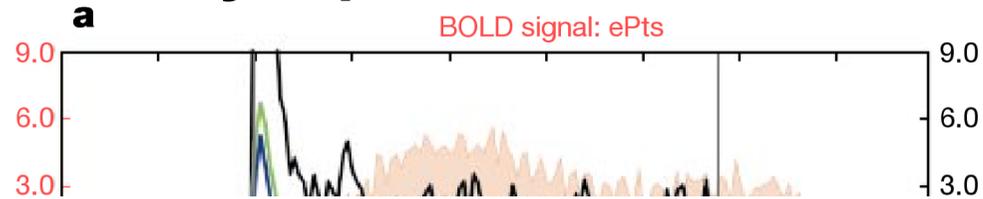


FIG. 1. Noninvasive, real-time MRI mapping of V1 activation during visual stimulation. Images are obliquely aligned along the calcarine fissures with the occipital pole at the bottom. Images were acquired at 3.5-s intervals using an IR sequence (80 images total). A

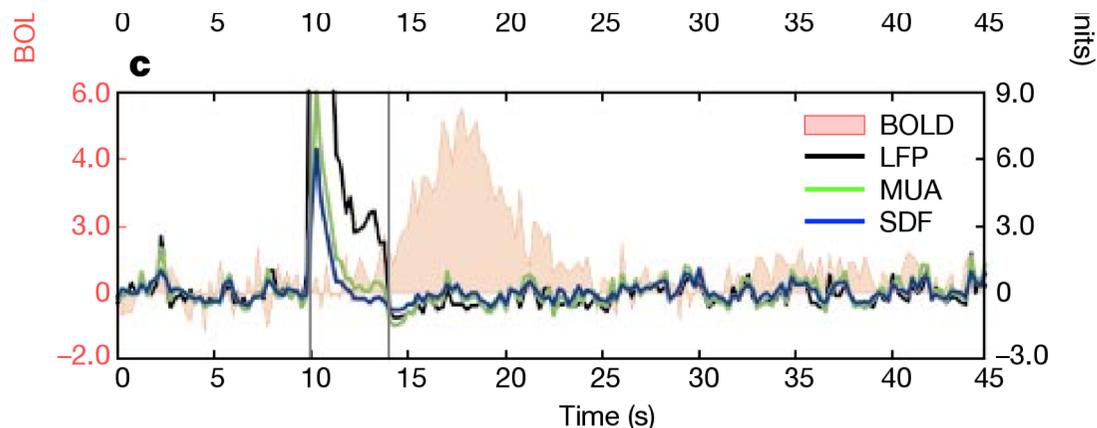
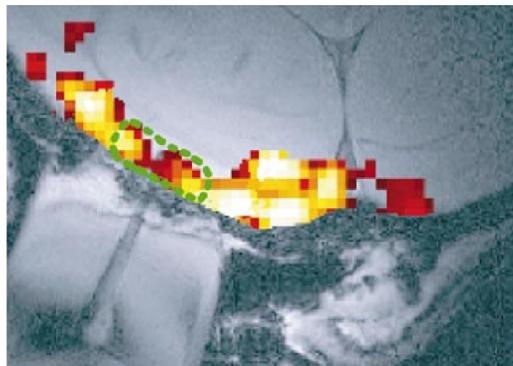


Aktionspotentiale vs. Synaptische Aktivität I



Kritische Frage:

BOLD-Signal reflektiert hauptsächlich mittleren Input (Synaptische Aktivität \approx LFP) oder Output (Spiking Aktivität/Aktionspotentiale \approx MUA) eines neuronalen Ensembles?



\Rightarrow BOLD-Signal korreliert signifikant stärker mit synaptischer Aktivität als mit Aktionspotentialen ($.52 > .45$) (Logothetis et al., 2001)

fMRI-Signal bei optogenetisch induzierter neuronaler Aktivität

⇒ nach viraler Infektion von Prinzipalneuronen mit Kanal-Rhodopsin Stimulation des motorischen Cortex durch Licht

⇒ 7-Tesla fMRT, 0.5mm³

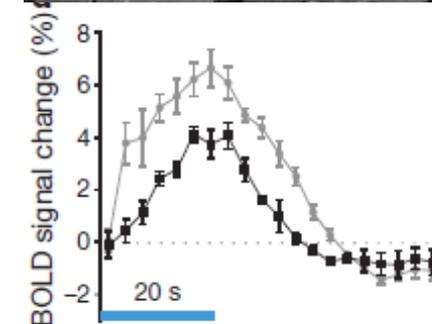
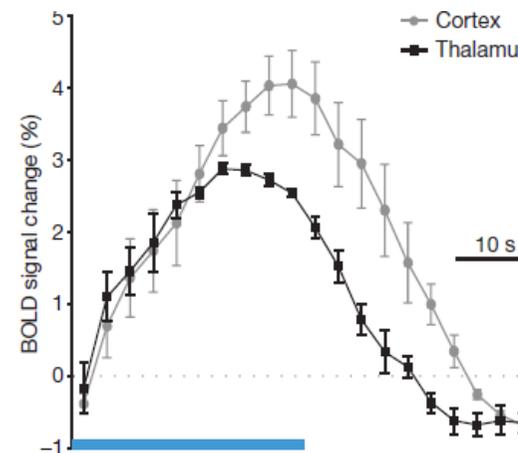
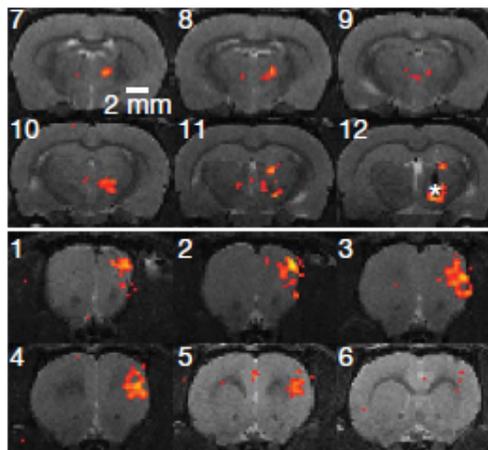
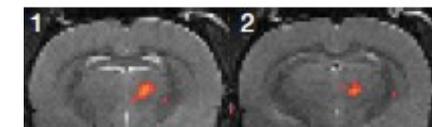
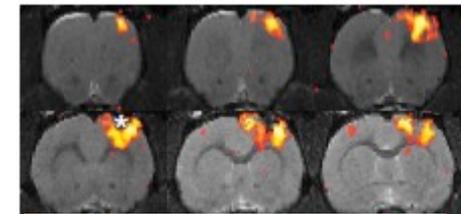
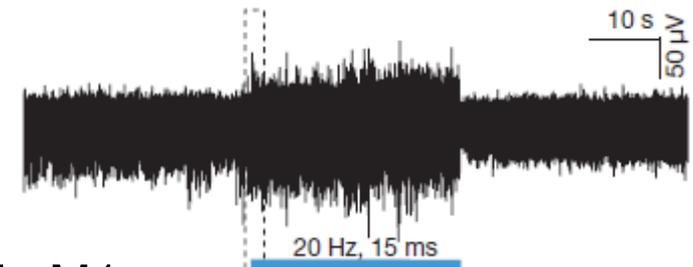
⇒ Korrelation von BOLD und Spikes

⇒ **aber** lokale Verschaltungen: auch synaptische Aktivität in M1

⇒ im Projektionsgebiet, dem Thalamus, auch fMRT Signal

⇒ bei Infektion und optischer Stimulation des Thalamus

BOLD-Signal auch in M1



⇒ Kausaler Zusammenhang zwischen Stimulation spezifischer Neurone und Anstieg des BOLD-Signals

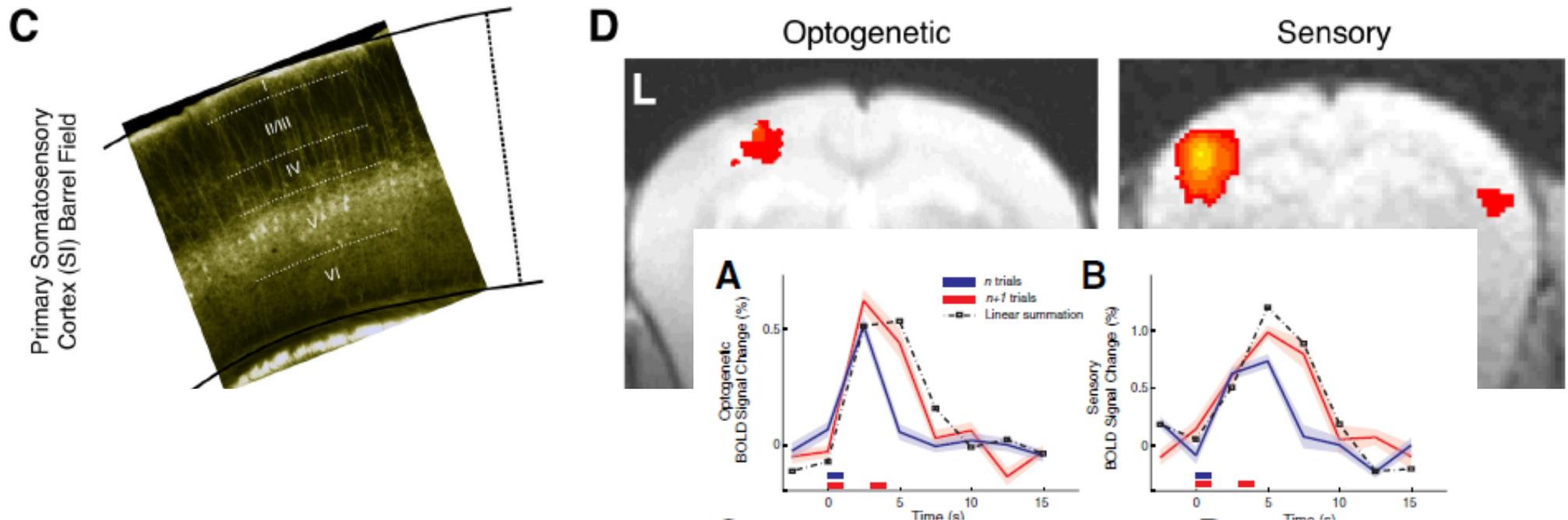
(Lee et al. 2010)

fMRI-Signal bei optogenetisch induzierter neuronaler Aktivität

⇒ nach viraler Infektion von Layer V Pyramiden Neuronen mit Kanal-Rhodopsin

Stimulation des primären somatosensorischen Kortex durch Licht

⇒ 9.4-Tesla fMRI, 0.2 x 0.2 x 0.5mm³

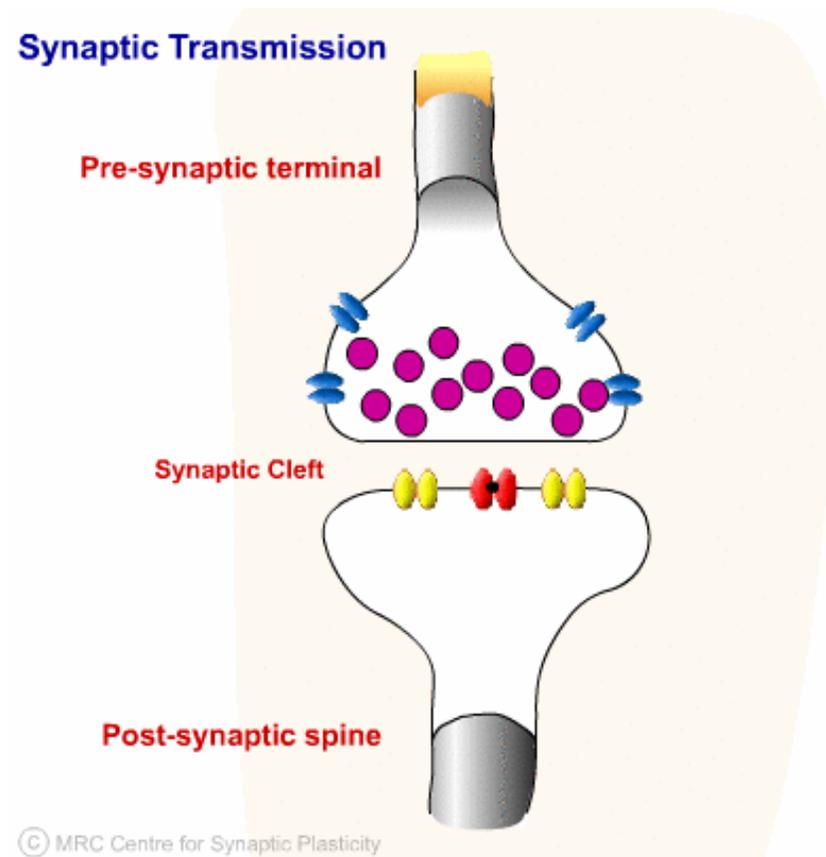


⇒ Lineare kausale Beziehung zwischen Stimulation spezifischer Neurone und Anstieg des BOLD Signal

⇒ proportional zur kummulativen neuronalen Aktivität (MUA und LFP Signal)

(Kahn et al. 2011)

Glutamerge Synapsen



Glutamat = Glu

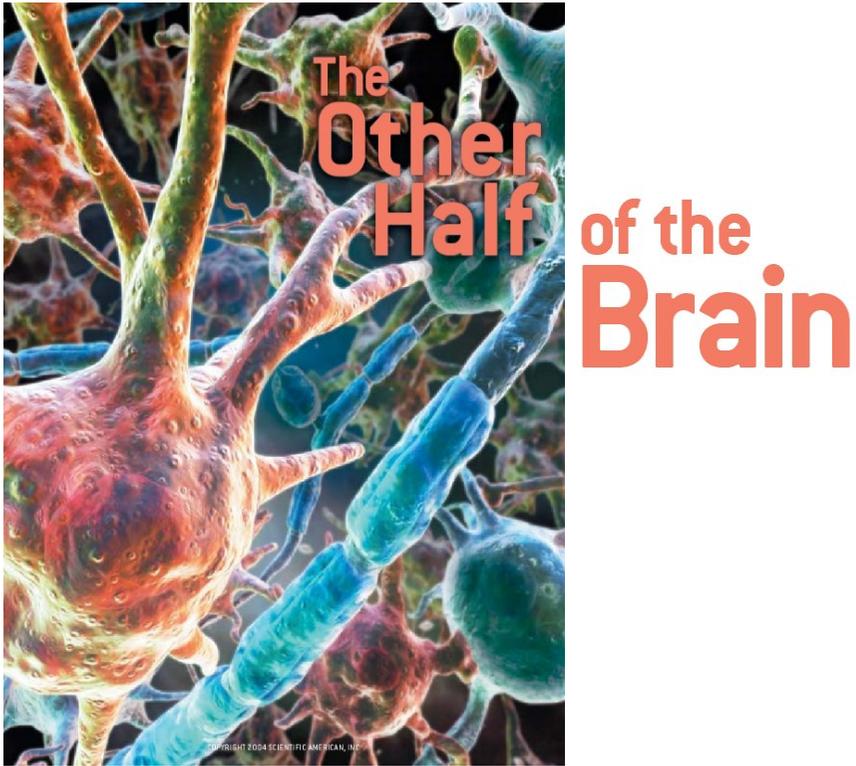
Glutamin = Gln

⇒ Glu und GABAerge Synapsen: > 90% der Kortex-Neurone

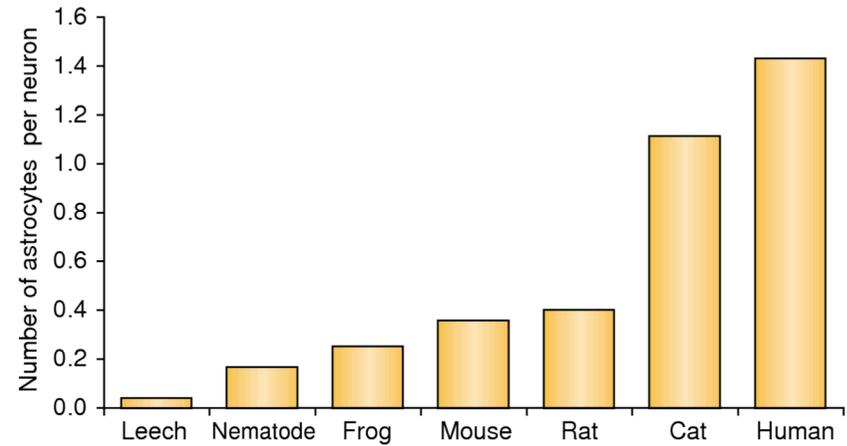
⇒ Verhältnis Glu zu GABA 5:1

⇒ Glu-Neurone: Großteil des kortikalen Glukoseverbrauchs (80%)

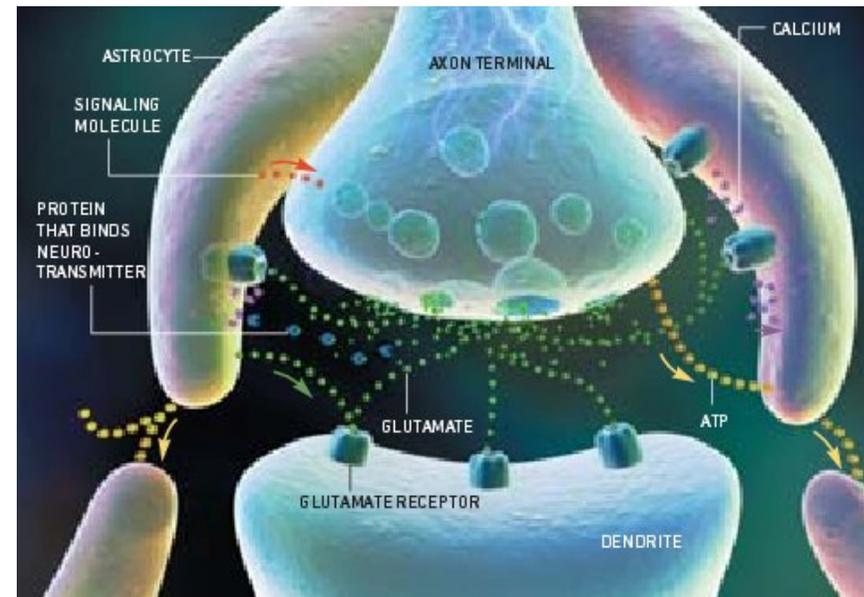
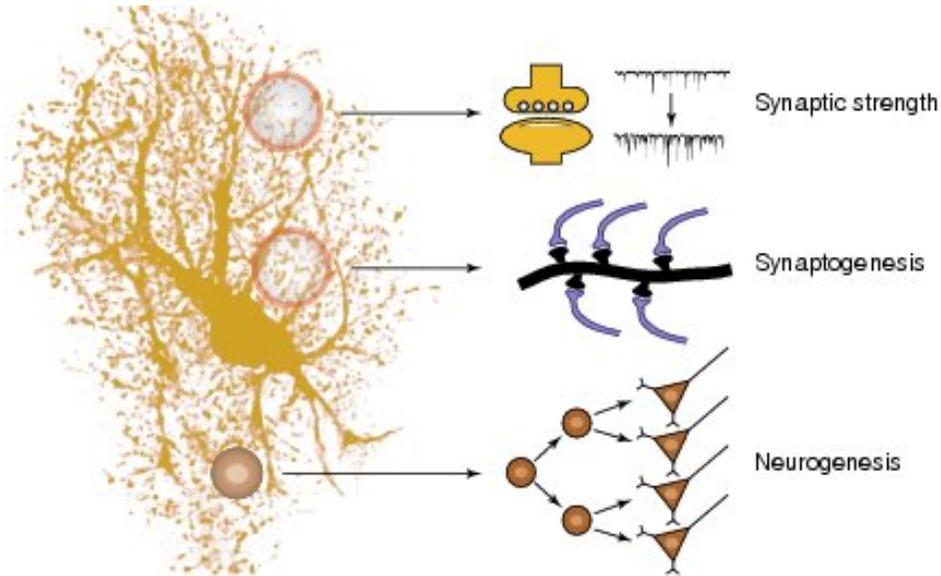
⇒ Glu wird durch Aufnahme in Astrozyten inaktiviert



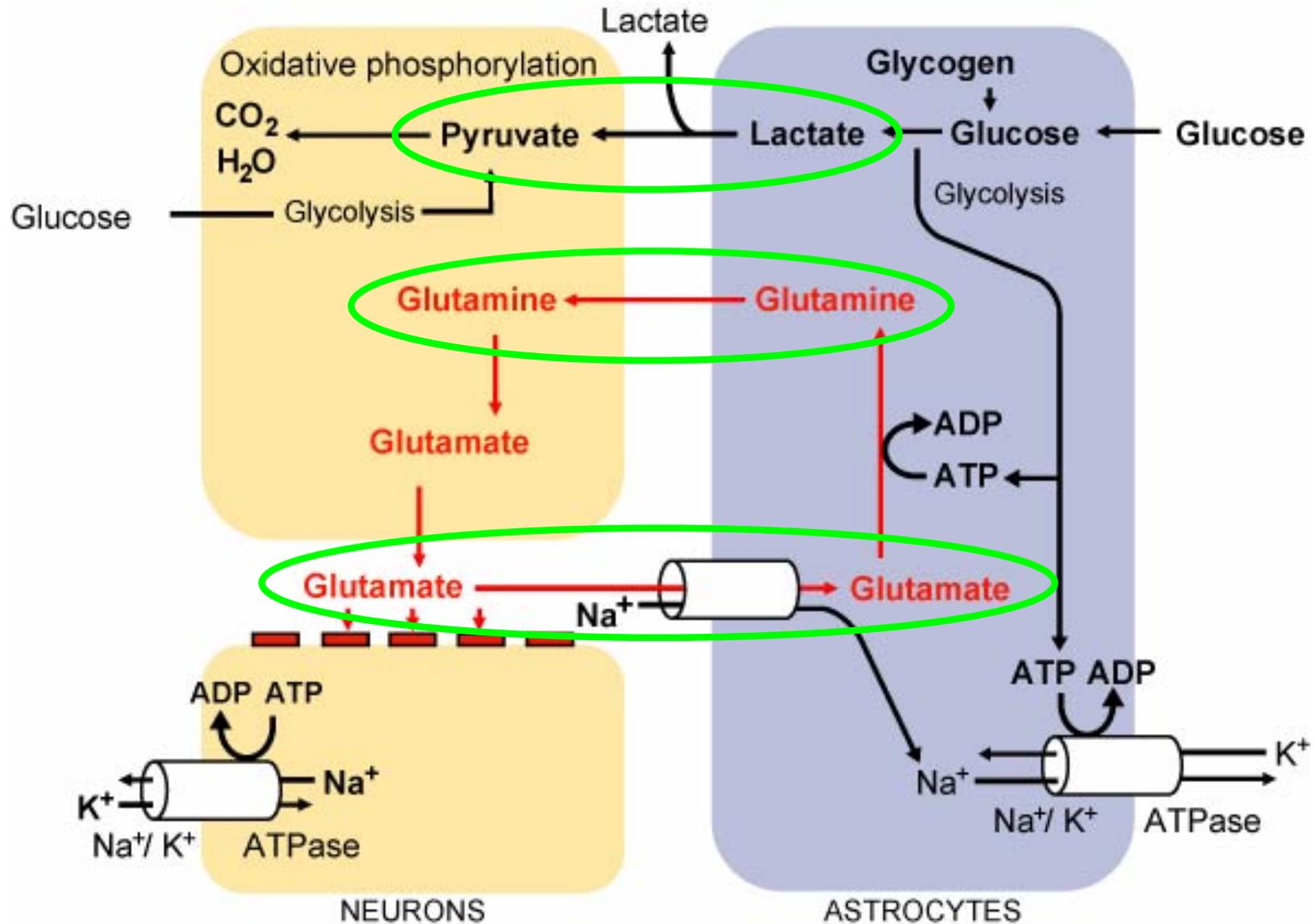
Phylogenetische Entwicklung



Aufgaben von Astrozyten



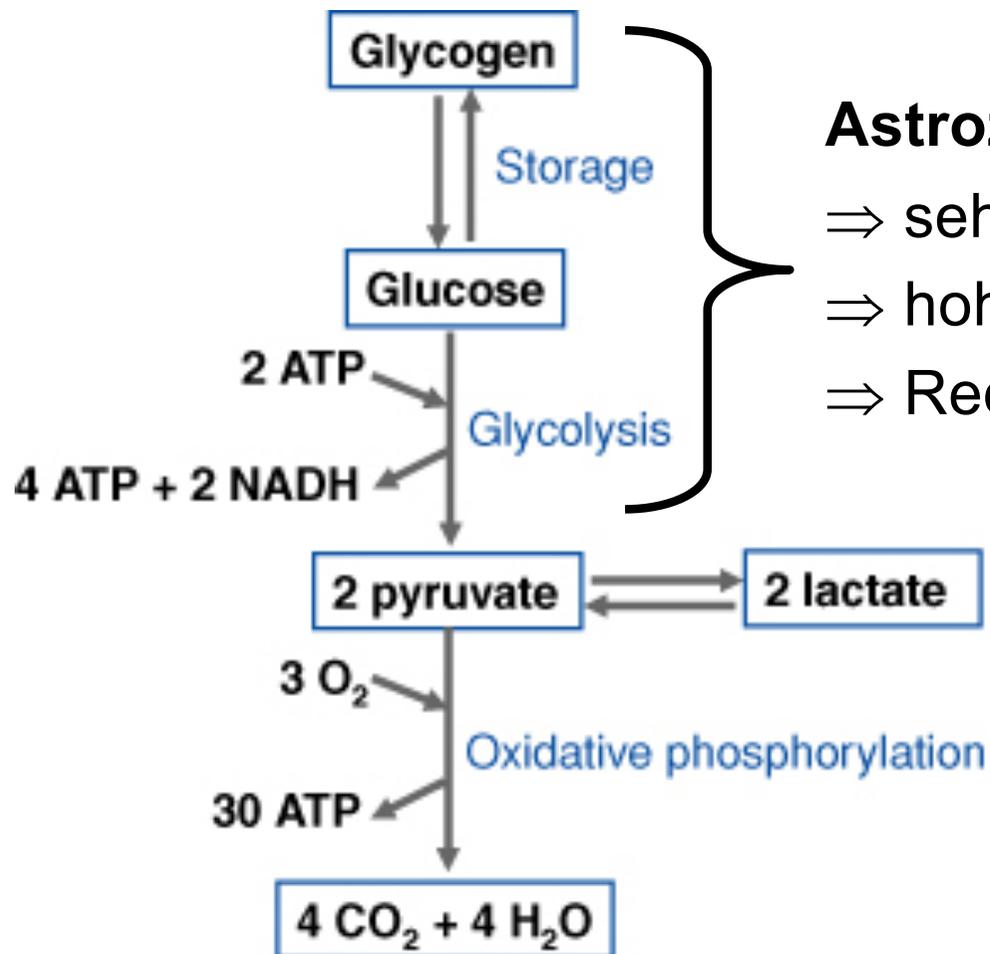
Rolle der Astrozyten für neuronalen Stoffwechsel



Uncoupling von $CMRO_2$ und CBF

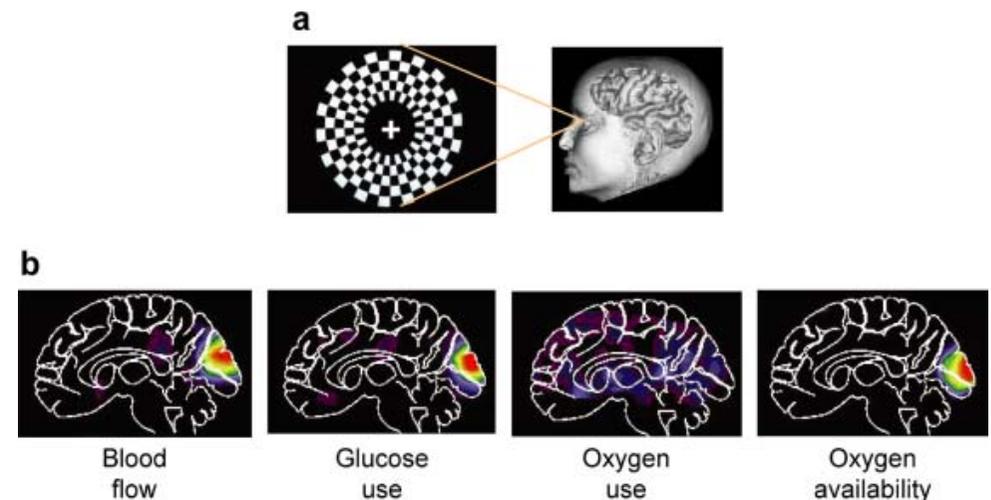
Hypothesen

- i) ausreichend steiler O_2 -Konzentrationsgradient
- ii) zeitliche Trennung von Glykolyse und Oxidativer Phosphorylierung



Astrozyten:

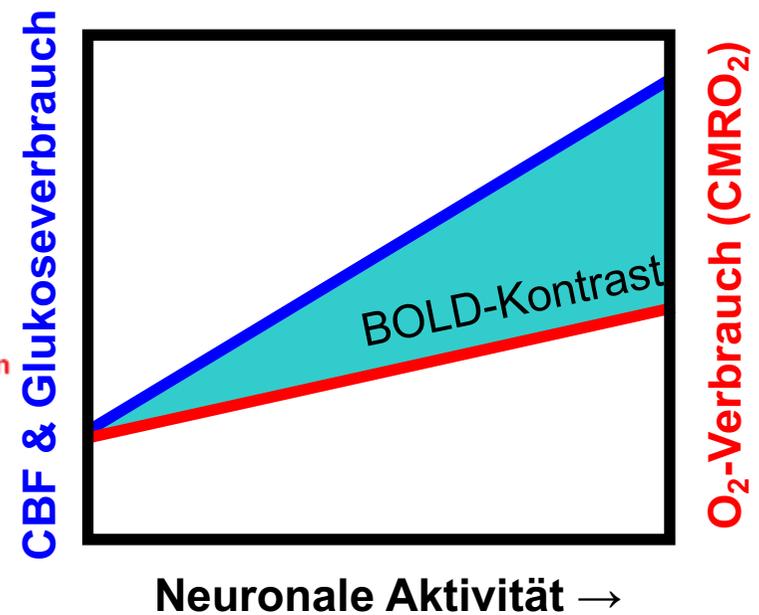
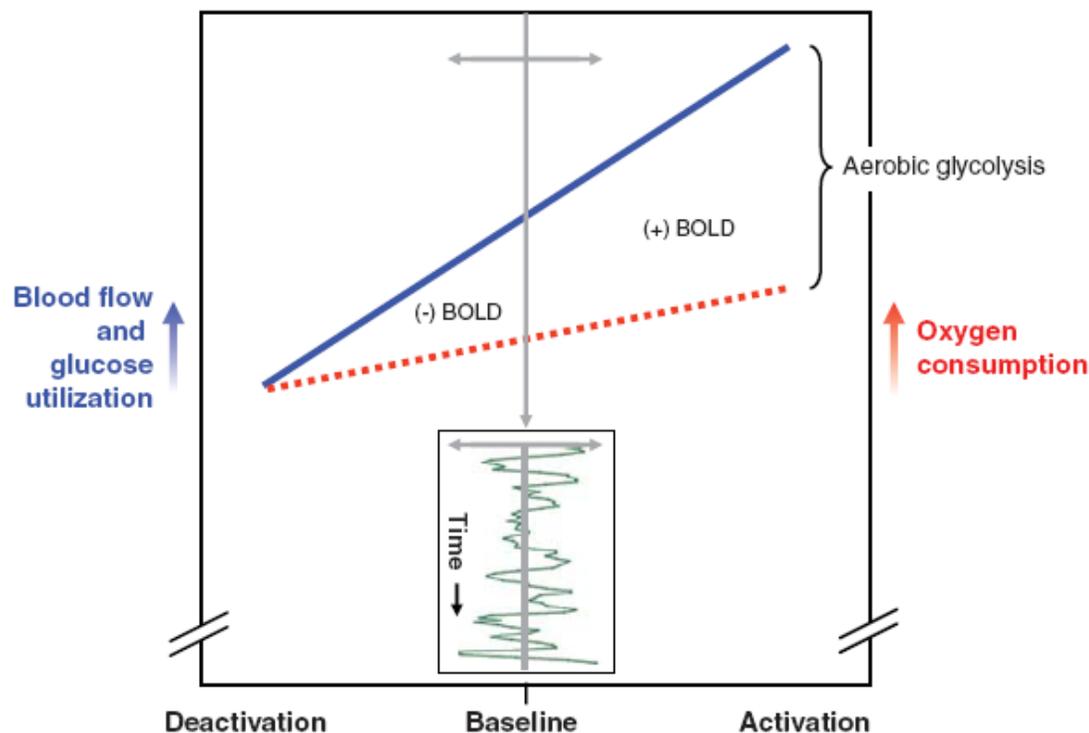
- ⇒ sehr schnell, wenig effizient
- ⇒ hoher Glukoseverbrauch
- ⇒ Reduktionsäquivalente (NADH)



Deaktivierung

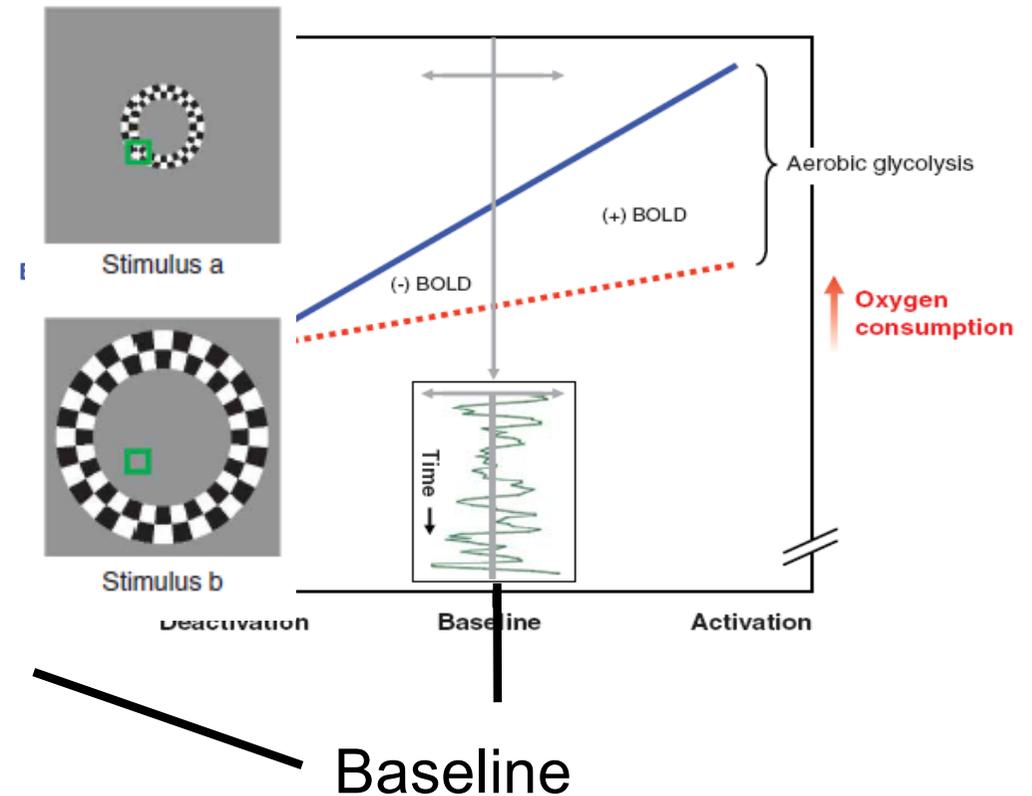
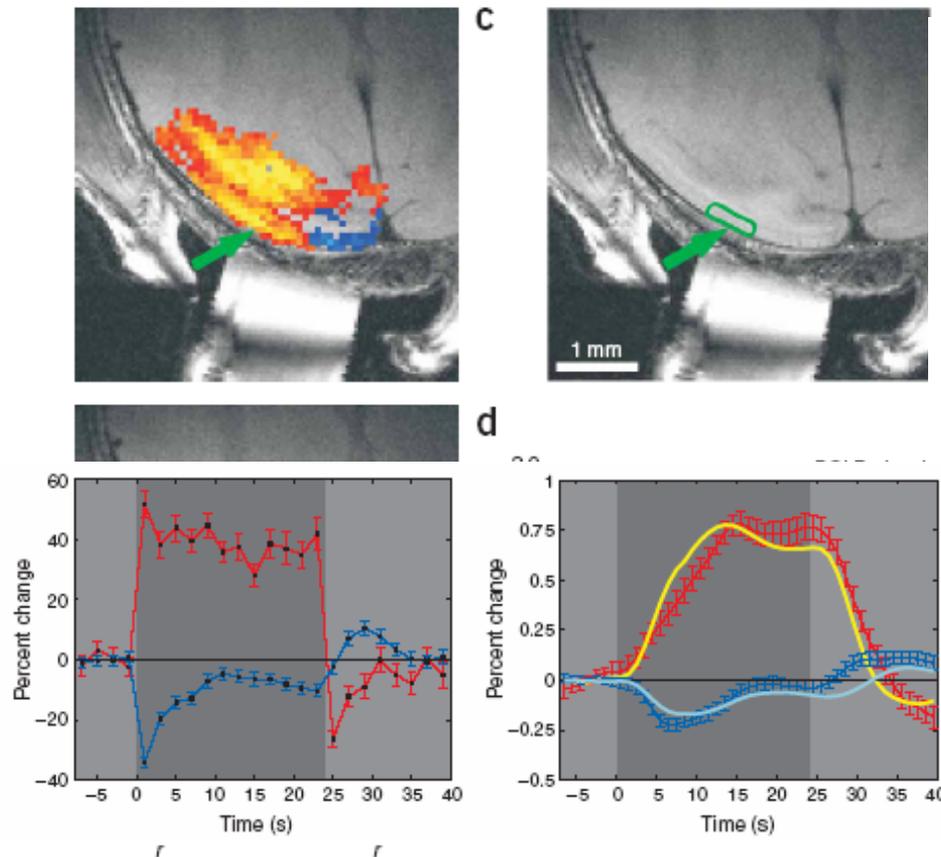
Hypothesen

- i) Verengung der Blutgefäße
- ii) für vollständige Oxidation von 1 mol Glukose 6 mol O_2 : $OGI = 6$
- ⇒ OGI: Verhältnis von Glykolyse zu oxidativer Phosphorylierung
- ⇒ physiologische Baseline: $OGI = 5.3$, OEF ist relativ konstant
- ⇒ aerobe Glykolyse während Ruhe erklärt die Existenz von negativen BOLD-Kontrasten - “Deaktivierungen”



(Raichle & Mintun, 2006)

Elektrophysiologisches Korrelat der Deaktivierung



- ⇒ positive > negative BOLD-Antwort
- ⇒ gesamte Negativierung der BOLD-Antwort korrespondiert mit verminderter neuronaler Aktivität

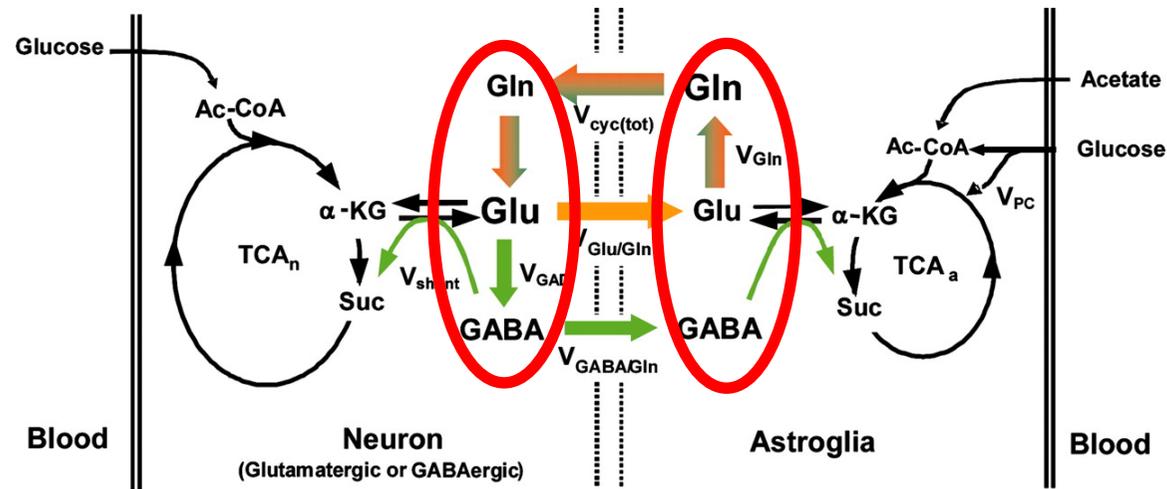
(Pashley et al. 2007)

(Shmuel et al. 2006)

Inhibition

Deaktivierung

- verminderte exzitatorische synaptische Aktivität
- erhöhte inhibitorische synaptische Aktivität: GABA



- ⇒ GABA und Glu sehr ähnlicher Metabolismus
- ⇒ GABA erzeugt Ca²⁺ Propagation in Astrozyten
- ⇒ GABA ca. 25% des Glu-Metabolismus
- ⇒ GABA ca. 10-15% des oxidativen Metabolismus

Inhibition

Unterschiede zu Glutamat

- GABA-Transporter auch an Neuronen, energiearme Wiederaufnahme
 - GABA Enzyme hauptsächlich in Neuronen
 - GABA erzeugt keinen Glykolyse Burst an Astrozyten
⇒ keine direkte neurometabolische Kopplung
 - GABAerge synaptische Übertragung energetisch relativ weniger aufwendig
- aber:**
- GABAerge Interneurone beeinflussen evtl. CBF direkt
 - Inhibition kann energieverbrauchende und –sparende Effekte haben
(Nasrallah et al, 2007; Buzsaki et al., 2007; Caesar et al., 2008; Kocharyan et al., 2008)

Inhibition

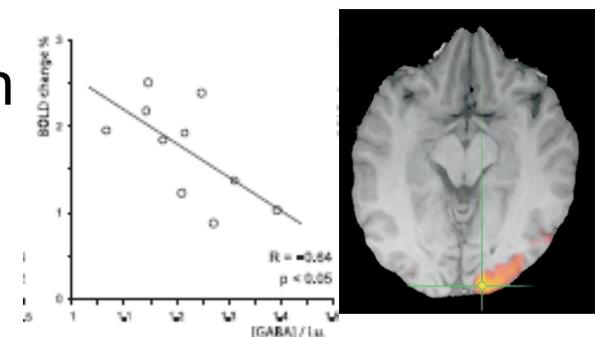
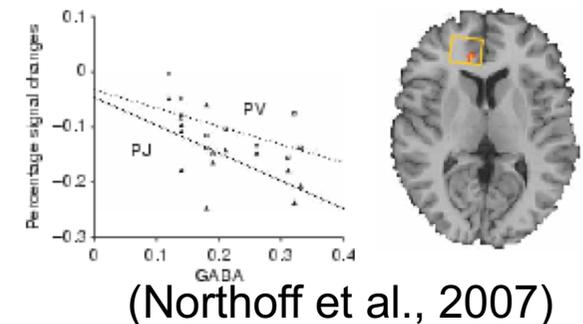
aber:

- GABAerge Interneurone beeinflussen evtl. CBF direkt
- Inhibition kann energieverbrauchende und –sparende Effekte haben (Nasrallah et al, 2007; Buzsaki et al., 2007; Caesar et al., 2008; Kocharyan et al., 2008)

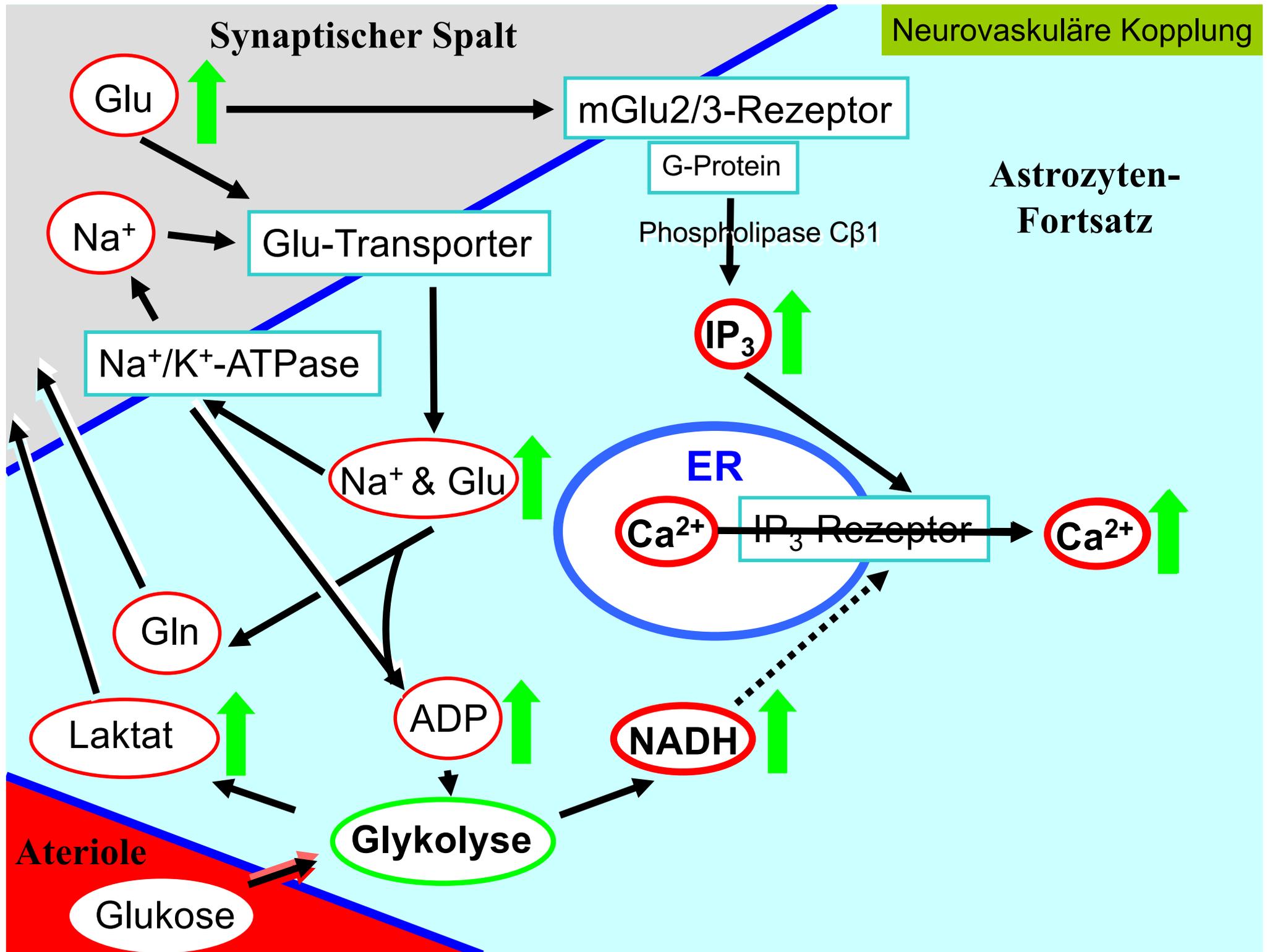
Beispiele:

- je höher die GABA Konzentration
 - im ACC, desto größer die negative BOLD
 - im visuellen Cortex, desto kleiner die positive BOLD-Antwort

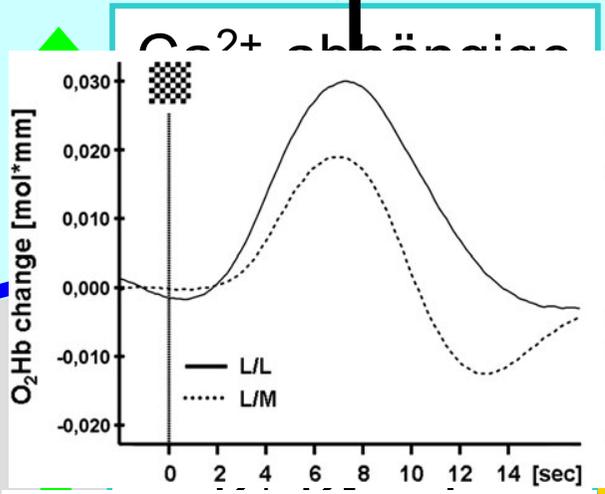
⇒ Studien, die individuelle GABA-Konzentrationen mittels MRS mit BOLD-Antwort korreliert haben, zeigen einen vermindernden Einfluss von GABA



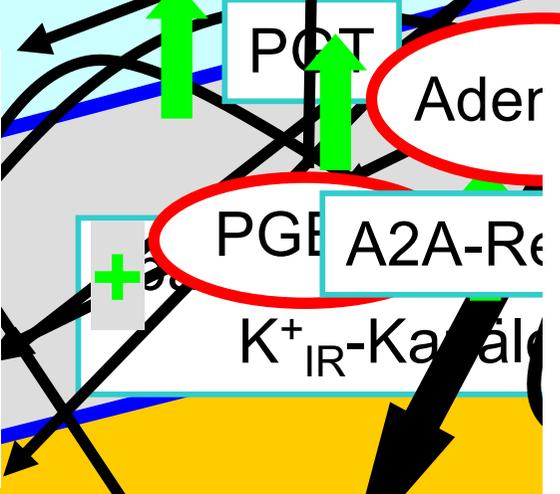
(Muthukumaraswamy et al., 2009; Donahue et al., 2010)



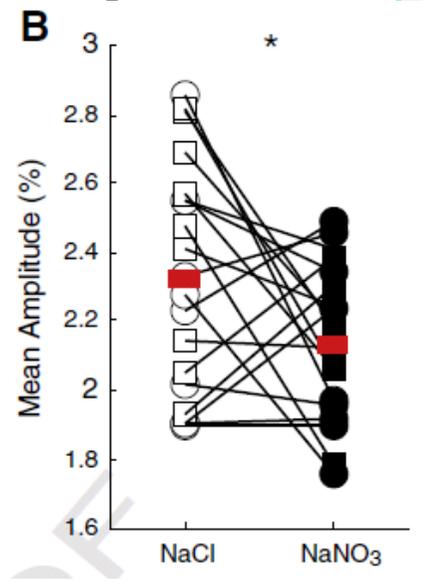
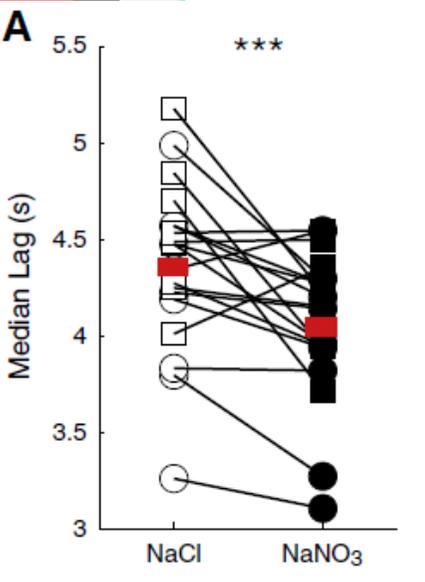
Astrozyten-Endfüßchen



Cox-I Genotyp und Oxygenierung
(Hahn et al., 2011)



20-HETE

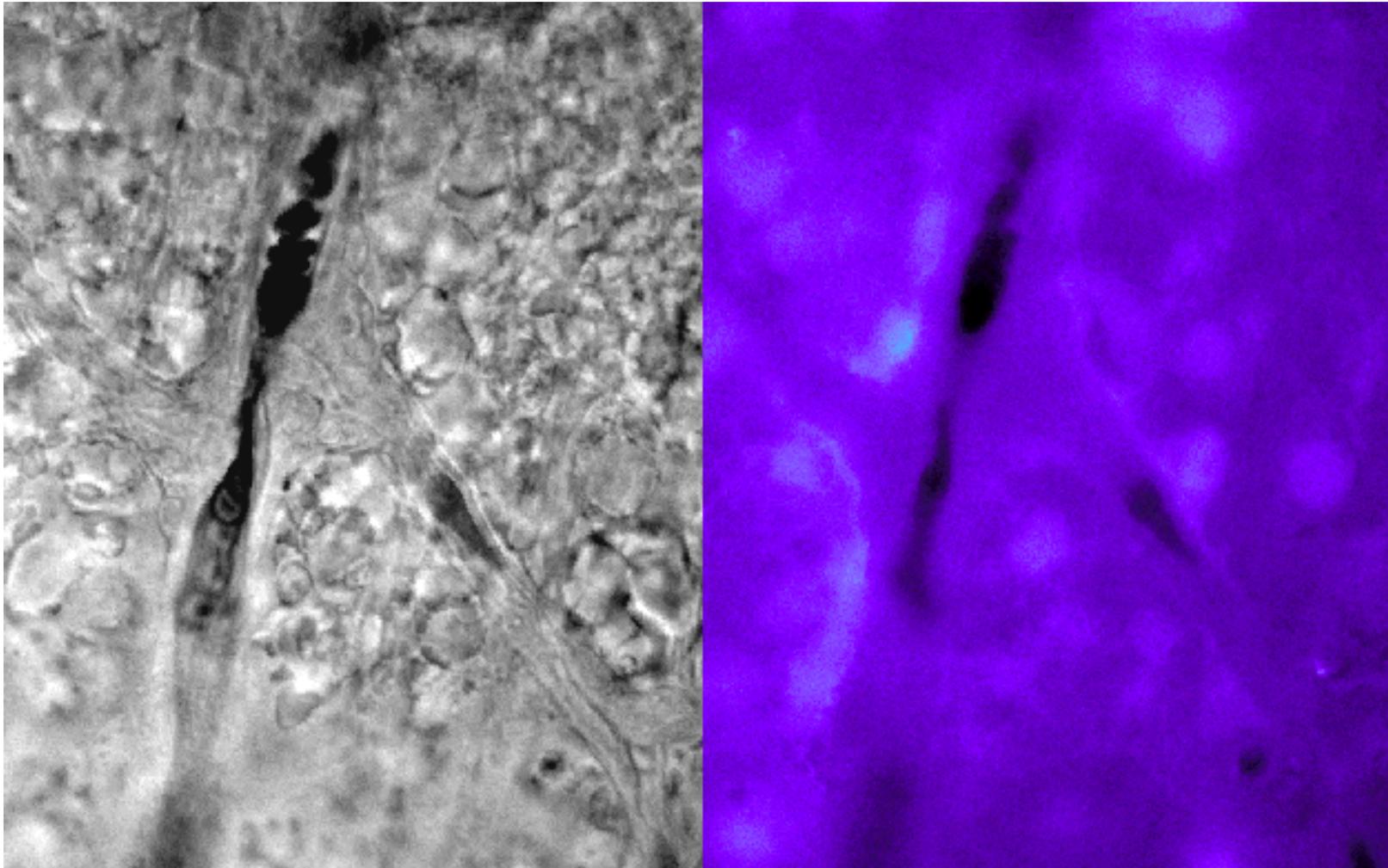


Nitrat-Diät ~großer Salatteller
(Aamand et al. 2013)

Ateriöle

Zusammenfassung

Ca²⁺-Welle führt zu Vasodilatation

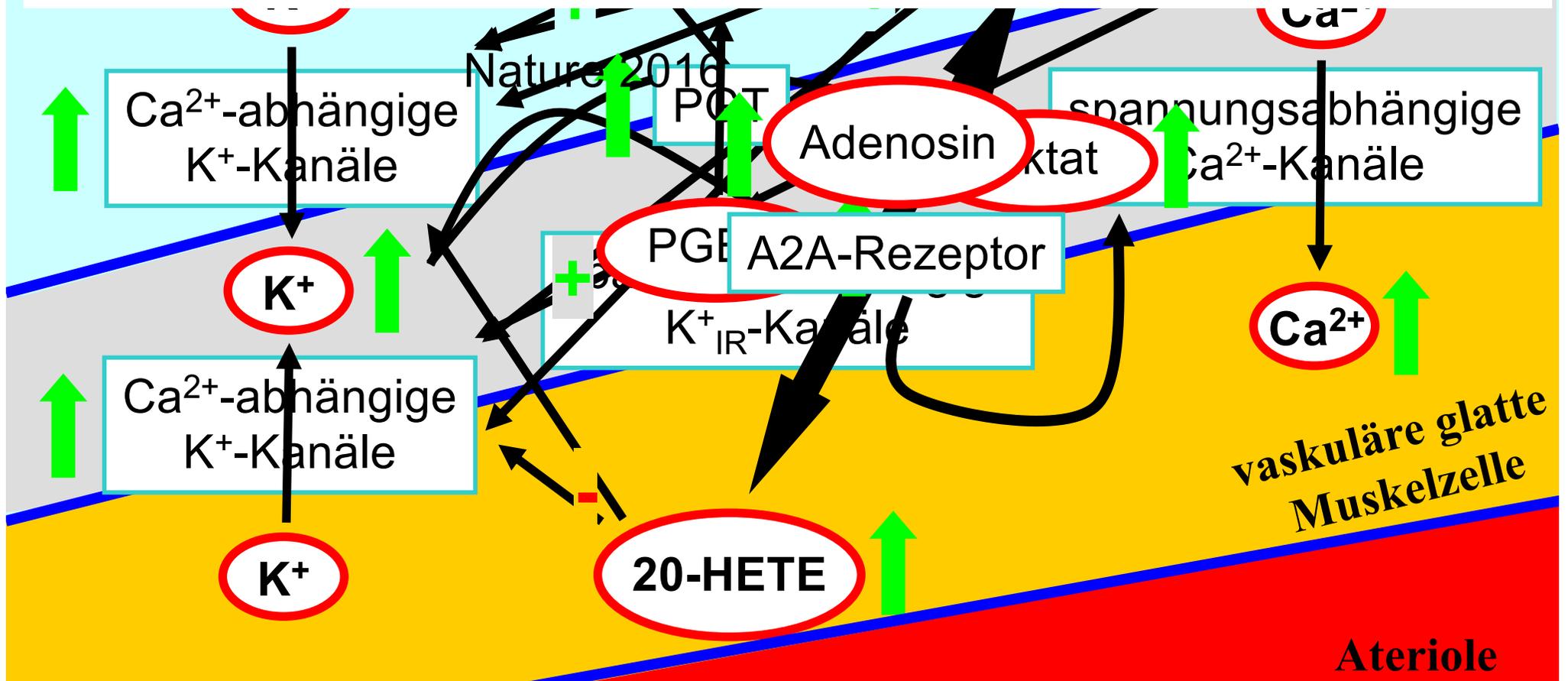


(Metea et al., 2006)

Diskussion der aktuellen Befunde zur neurovaskulären Kopplung, insbesondere der Rolle von Ca^{2+} -Wellen.

Astrocyte calcium signaling: the third wave

Narges Bazargani & David Attwell



Zusammenfassung

⇒ Einleitung: BOLD-Effekt

⇒ O_2 -Verbrauch $<$ CBF- & Glukoseanstieg

⇒ Elektrophysiologisches Korrelat

⇒ Synaptische Aktivität, afferente Prozesse

⇒ Neurometabolische Kopplung

⇒ primär glutamerge Synapsen

⇒ Astrozyten versorgen Neurone mit Glutamat & Laktat

⇒ Korrelat der funktionellen Hyperämie

⇒ aerobe Glykolyse schneller als vollständige Oxidation

⇒ Deaktivierung und Inhibition

⇒ Deaktivierung: Senkung des OGI unter Ruhenniveau

⇒ Inhibition: wahrscheinlich keine Entsprechung im BOLD-Signal

⇒ Neuorvaskuläre Kopplung

⇒ Glu – Astrozyten: Ca^{2+} - Arachidonsäure - Kapillare