

Effekte lang anhaltender, willkürlicher Hyperventilation auf Blutgase, Hirnperfusion  
und Bewusstsein:

Eine funktionelle Magnetresonanztomographie-Studie mit  
Arterial-Spin-Labeling-Technik

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereiches Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Torsten Hendrik Sassinek

aus Gießen

Gießen (2010)

Aus dem Bender Institute of Neuroimaging  
der Justus-Liebig-Universität Giessen  
Otto-Behaghel-Str. 10H  
35394 Gießen

Direktor: Prof. Dr. Dieter Vaitl

Erstgutachter: Prof. Dr. Dieter Vaitl

Zweitgutachter: Frau Prof. Dr. Elke R. Gizewski

Betreuung: Dr. Ulrich Ott

Tag der Disputation: 17.01.2011

**„Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt.“**

Albert Einstein, 14.03.1879 - 18.04.1955, Physiker und Nobelpreisträger

# Inhalt

1	Theoretischer Teil .....	7
1.1	Einleitung.....	7
1.2	Physiologische Wirkungsweise der Atmung.....	8
1.2.1	Anatomie.....	9
1.2.2	Die Physiologie des alveolären Raumes.....	11
1.2.3	Neuronale Regulation .....	12
1.2.4	Biochemische Zusammenhänge.....	16
1.2.5	Der pH-Wert.....	22
1.2.6	Puffer .....	23
1.2.7	Azidose und Alkalose.....	25
1.2.8	Kompensation.....	27
1.3	Die Durchblutung des Gehirns und ihre Messung mit Arterial Spin Labeling (ASL) .....	35
1.3.1	Die physiologischen Grundlagen .....	35
1.3.2	Messung der Hirndurchblutung .....	41
1.4	Hyperventilation.....	50
1.4.1	Definition.....	50
1.4.2	Hyperventilationsassoziierte Symptome .....	51
1.4.3	Hyperventilation als ausgelöster Effekt .....	51
1.4.4	Veränderungen unter Hyperventilation .....	55
1.4.5	Negative Effekte von Hyperventilation .....	59
1.5	Die Hyperventilation in der Psychologie .....	61
1.5.1	Das Hyperventilationssyndrom .....	61
1.5.2	Hyperventilation als Provokationstest bei Panikpatienten.....	65
1.5.3	Die Hypofrontalitätshypothese .....	66
1.5.4	Hyperventilation als Mittel zur Bewusstseinsveränderung .....	69

1.6	Hypothesen .....	87
1.6.1	Hirnregionen und Durchblutung .....	89
1.6.2	Zeitliche Einordnung von Veränderungen des Bewusstseins .....	90
2	Methode .....	91
2.1	Vorläuferstudie an der medizinischen Hochschule Hannover (MHH) .....	91
2.2	Stichprobe .....	92
2.3	Messverfahren.....	93
2.3.1	Physiologische Messparameter .....	93
2.3.2	ASL-Messung .....	96
2.4	Versuchsablauf.....	97
2.4.1	Verarbeitung der MRT-Daten.....	99
2.4.2	„Realignment“ und „Reslicing“ .....	99
2.4.3	Festlegung von Auswertungsstrategien .....	102
2.4.4	Fragebögen.....	112
3	Ergebnisse .....	114
3.1	Physiologische Messparameter.....	114
3.1.1	Blutgaswerte .....	114
3.1.2	Atmungskurven .....	122
3.2	ASL-Messung.....	123
3.2.1	Auswertung der gesamten Zeitreihe .....	123
3.2.2	Auswertung der Regionen .....	125
3.3	Fragebögen .....	129
3.3.1	PCI.....	130
3.3.2	OAVAV .....	132
4	Diskussion.....	134
4.1	Partialdrücke, Elektrolyte und Atemfrequenzen.....	135
4.1.1	Der Kohlendioxid-Partialdruck und der pH-Wert .....	135
4.1.2	Der Sauerstoff-Partialdruck.....	136

4.1.3	Desoxyhämoglobin-Fraktion .....	137
4.1.4	Natrium und Kalium .....	137
4.1.5	Kalzium .....	139
4.1.6	Chlor .....	140
4.1.7	Atemfrequenz.....	140
4.1.8	Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 1a .....	141
4.1.9	Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 1b .....	141
4.2	Zerebraler Blutfluss für das gesamte Gehirn und Regionen.....	142
4.2.1	Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 2a .....	142
4.2.2	Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 2b .....	144
4.2.3	Bewusstseinsveränderungen und Hirndurchblutung.....	145
4.2.4	Zeitliche Einordnung von Veränderungen des Bewusstseins .....	147
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	148
5	Zusammenfassung.....	150
6	Summary.....	151
7	Literaturverzeichnis .....	152
8	Anhang.....	159
	Anhang A: Realignmentparameter der Probanden aus Strategie 1.....	159
	Anhang B: Realignmentparameter der Strategie 2 nach dem Ersetzen der mit Artefakten belasteten Volumen .....	163
	Anhang C: CBF-Verläufe in den einzelnen regions-of-interest.....	168
	Anhang D: Blutwert-Dokumentation .....	193
	Blutgase .....	193
	Elektrolyte .....	195
	Erklärung .....	197
	Danksagungen .....	198

# 1 Theoretischer Teil

## 1.1 Einleitung

Hyperventilation, von dem griechisch Begriff *ὑπέρ* „über“ sowie dem lateinischen Ausdruck *ventilare* „fächeln“, bedeutet vereinfacht eine „über die Stoffwechselbedürfnisse gesteigerte Atmung“ (Klinke & Silbernagl, 2003) mit charakteristischen Auswirkungen auf die biochemische Zusammensetzung des Blutes. Dabei liegt besonderer Schwerpunkt auf einem Sinken des Kohlendioxidpartialdruckes unter den normalen Wert (Stocchetti, 2005). Diese vermehrte Atmung führt zu mehreren Symptomen, die in der Literatur der drei Bereiche Medizin, Psychologie und Psychotherapie zu finden sind (vgl. Meuret, 2005, Morschitzky, 2000). Dabei tritt die Hyperventilation in der medizinischen Literatur meist als sekundäres Zeichen eines anderen Körperprozesses, und somit als Symptom, auf. Ein Einsatz einer induzierten Hyperventilation im Rahmen der Therapie der Schädel-Hirn-Trauma-Patienten wird diskutiert (Stocchetti, 2005).

In der Psychologie wird die Position der übersteigerten Atmung als bidirektional verstanden (Ley, 1999). So führen akute Stressoren wie Angst, Panik oder Stress zu einer unwillkürlichen Hyperventilation. Umgekehrt kann eine willentlich gesteigerte Atmung eine Panik auslösen (vgl. Comer & Sartory, 2001).

In der Psychotherapie gewann die Hyperventilation als Methode in den Siebziger Jahren an Bedeutung. Mehrere voneinander unabhängige Formen wie das Holotrope Atmen oder das Rebirthing nach Orr wurden entwickelt. In diesem Kontext führt eine übersteigerte Atmung zu einem veränderten Bewusstseinszustand. Diese Verfahren sind wissenschaftlich kaum erforscht, die Effekte auf das Bewusstsein dagegen wurden z.B. von Grof (1987) detailliert beschrieben und eingeordnet. Wissenschaftlich etwas besser untersucht, sind die Folgen von Hyperventilation im Rahmen von Yoga-Übungen (Brown & Gerbarg, 2005a).

Die Erfahrungen von Panikpatienten und freiwillig hyperventilierenden Klienten unterscheiden sich dabei grundlegend. Während die Panikpatienten die Überatmung als unangenehm empfinden und in Panik geraten können (Comer & Sartory, 2001), machen die freiwilligen Klienten häufig ekstatische Erfahrungen mit z.T. religiösem Charakter. Zudem werden Zustände tiefster Entspannung und Transzendenz beschrieben. Die ursächlich gleichen biochemischen Verschiebungen führen demnach zu unterschiedlichen Erfahrungen, was an Vorerfahrungen, Erwartungen, Bewertungen und dem Setting liegen kann (Grof, 1987).

Die erlebten Effekte der Hyperventilation stehen wahrscheinlich in Zusammenhang mit einer Veränderung der Hirnaktivität (Naga Venkatesha Murthy, Janakiramaiah, Gangadhar, & Subbakrishna, 1998, Naganawa, 2002). Diese ist durch eine hyperventilationsassoziierte Veränderung der Gehirndurchblutung, namentlich der Vasokonstriktion durch Kohlendioxidverlust, bedingt (Poeck, Hacke, & Poeck-Hacke, 2001). Als Folge der Durchblutungs-minderung kann eine Minderung der Aktivität entstehen (Klinke & Silber-nagl, 2003, Morschitzky, 2000). Besonders betroffen scheinen Frontalhirn und Teile des Parietallappens zu sein (Posse, 1997). Die Aktivitätsminderung des Frontalhirns geht nach Vaitl et al. (2005) und Dietrich (2003) mit dem Auftreten veränderter Bewusstseinszustände einher.

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Bewusstseinsveränderungen und ihre Zusammenhänge mit quantitativen Veränderungen der Hirndurchblutung während willkürlicher, lang anhaltender Hyperventilation mittels der ASL-MRT-Technik (Arterial Spin Labeling, zu deutsch Blutbolusmarkierung) zu untersuchen. Damit knüpft diese Arbeit an eine Studie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) an, in der der Zusammenhang zwischen Hyperventilation, biologischen Effekten und psychologischen Erfahrungen untersucht wurde (Passie, in Vorbereitung). Es soll untersucht werden, ob im MRT Bewusstseinsveränderungen auftreten, und wie sich biologische Parameter und die Durchblutung des Gehirns verändern. Zudem soll geprüft werden, ob bestimmte Hirnareale stärker auf eine Hyperventilation reagieren als andere.

Zunächst wird die Physiologie der Atmung und der Gehirndurchblutung dargestellt, danach die Anwendung der Hyperventilation als Therapieform beschrieben. In diesem Rahmen werden mehrere Studien vorgestellt, die einen Zusammenhang zwischen Hyperventilation, Hirndurchblutung und Bewusstseinsveränderungen diskutieren. Im Anschluss wird die in dieser Studie verwendete ASL-Technik vorgestellt. Nach der Erläuterung des methodischen Vorgehens der vorliegenden Studie werden die gewonnenen Ergebnisse vorgestellt und diskutiert.

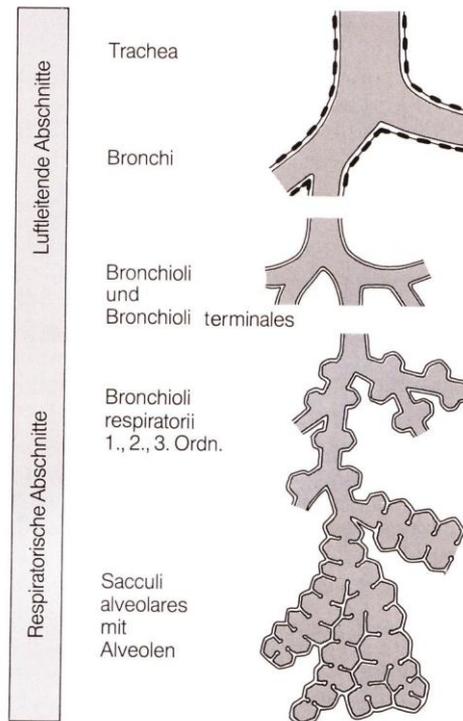
## **1.2 Physiologische Wirkungsweise der Atmung**

Die physiologischen Aspekte der Hyperventilation sind vielschichtig und beruhen auf mechanischen, neuronalen und biochemischen Vorgängen. Wie in Kapitel 1.4.3 ausführlich besprochen, kann eine verstärkte alveoläre Belüftung Zeichen eines metabolischen Auslösers sein oder umgekehrt über die im Weiteren beschriebenen Regelkreisläufe (Kapitel 1.2.8) metabolische und psychische Effekte verursachen (Kapitel 1.4.2). Die Mechanismen dahinter soll dieses Kapitel beleuchten.

Die Erklärung der an einem Atemzug beteiligten Muskelgruppen, der Lunge selbst, und der einzelnen Druckprozesse füllen ganze Lehrbücher, und folglich würde eine ausführliche Erklärung den Rahmen dieser Arbeit sprengen. An dieser Stelle kann nicht mehr als eine kurze Einführung in die Anatomie (Kapitel 1.2.1), die Physiologie der Atmung (Kapitel 1.2.2), die neuronalen Hintergründe (Kapitel 1.2.3) und die biochemischen Grundlagen des Atemvorganges (Kapitel 1.2.4) gegeben werden. Im weiteren Verlauf wird der Säure-Basen-Haushalt in Kapitel 1.2.6 näher beleuchtet, um dadurch die Effekte einer Hyperventilation auf die Physiologie des Menschen erklären zu können. Zudem erscheint eine Beschreibung der Physiologie der Hirndurchblutung (Kapitel 1.3.1) als wesentlicher Aspekt des Versuches mit Blick auf die ASL-Messung unverzichtbar (Kapitel 1.3.2).

### **1.2.1 Anatomie**

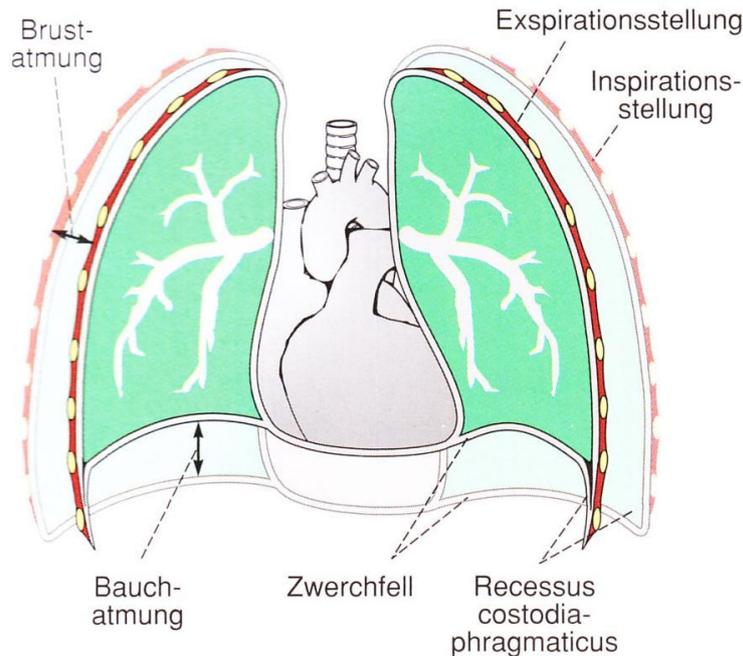
Die Lunge schließt sich an die zwei Bronchien an, die von der Luftröhre (Trachea) abgehen. Diese zwei luftleitenden Elemente verzweigen sich nun in der linken und in der rechten Brust dichotom, was bedeutet, dass sich ein Grundstamm immer in zwei kleinere Folgestämme aufteilt. Diese Aufteilung schreitet fort von den zwei Hauptbronchi zu zehn Segmenten auf der rechten Brustseite und zu neun auf der Linken, was auf den vom Herz in Anspruch genommenen Raum zurückzuführen ist. Ab den Segmentbronchi teilen sich die luftleitenden Bronchiolen bis zu ihrer kleinsten Unterart, den Bronchioli terminales, auf. Dann beginnen die Luft austauschenden Anteile der Lunge mit den Bronchioli respiratorii und den einzelnen Alveolen (vgl. Schiebler, 2003).



**Abbildung 1: Eine schematische Aufteilung der der luftleitenden Wege bis zu den luftaustauschenden Abschnitten der Lunge (Schiebler, 2003).**

Die Lungenoberfläche hat durch die einzelnen Lungenbläschen laut Benninghoff (2003) eine Gesamtfläche von ca. 120-160 m<sup>2</sup>. Hier findet sich auch die Blut-Luft-Schranke, eine für den Gasaustausch entscheidende Trennwand. Sie besteht aus dem Lungenepithel, den Endothelgefäßen der Blutgefäße und dem Surfactant, einer beweglichen Phospholipid-Schutzschicht, die von den Alveolarepithelzellen gebildet wird (Horn & Krüger, 2003). Wesentlich an dieser Trennwand ist vor allem ihre Dicke von 0,5 - 1 µm durch die Sauerstoff (O<sub>2</sub>) und Kohlendioxid (CO<sub>2</sub>) diffundieren können. Für frische Luft sorgt die Atmung, tauscht die kohlendioxidreiche Luft aus der Lunge mit der sauerstoffreichen Luft der Umgebung aus und erhält einen Diffusionsgradienten aufrecht.

Ein Atemzug kann entweder durch Brust- oder durch Bauchatmung zu Stande kommen. Im Falle der Brustatmung wölbt sich der Brustkorb und erzeugt einen Sog an der Innenseite der Brustwand der sich über den folgenden Pleuraspalt hinweg fortsetzt. Der luftleere Spalt rückt mit der von den Luftwegen abgewandten Seite nach und zieht so auch die Lunge auseinander.



**Abbildung 2: Verlagerung von Thoraxwand und Zwerchfell bei der Atmung (Golenhofen, 2004).**

Fällt der Zug der Muskeln weg, der die Rippen von außen hebt, dann verebbt auch die treibende Kraft der Lungendehnung und die Retraktionskräfte gewinnen wieder die Oberhand. Die Lunge zieht sich zusammen und treibt einen Teil der in ihr vorhandenen Luft hinaus (vgl. Schiebler, 2003). Bei der Bauchatmung zieht das Zwerchfell die Lunge tiefer. Es kommt auch hier zu einer Dehnung der Lunge, aber tendenziell eher nach unten.

### 1.2.2 Die Physiologie des alveolären Raumes

Der Partialdruck beschreibt den Teildruck eines Gases als Anteil am Gesamtdruck (Mortimer, 2001). So hat z.B. Sauerstoff in Frischluft einen Anteil von ca. 21%. Bei einem Gesamtluftdruck von 760mmHg, was 101,3kPa entspricht, bedeutet das laut Pschyrembel (1998) einen Sauerstoffpartialdruck ( $pO_2$ ) von 150 - 160mmHg, oder 20 - 21kPa.

Im Alveolarraum der Lunge liegt jedoch keine Frischluft vor. Pro Atemzug von etwa 500ml Frischluft „versanden“ ca. 150ml in den luftleitenden Wegen und nur 350ml erreichen die Alveolen. Das bedeutet, dass pro Atemzug von den 3l Alveolarluft 350ml ausgetauscht werden. Der Ventilationskoeffizient liegt nach Golenhofen (2004) somit bei ca. 12%.

In der Lunge herrscht ein BTPS-Zustand. Das ist die Abkürzung für „body temperature, atmospheric pressure, water saturated“. Es herrscht also ein Atmosphärischer Druck bei Körpertemperatur unter Wasserdampfsättigung (vgl. Klink & Silbernagl, 2003).

Durch die Umrechnung der Eigenschaften von Frischluft auf Alveolarluft ergibt sich ein  $pO_2$  von 100mmHg, was 13,3% in dem Gemisch entspricht. Der Kohlendioxidpartialdruck ( $pCO_2$ ) liegt wie in den Arterien bei 40mmHg und damit bei 5,3% (Golenhofen, 2004).

Einer der wesentlichen Stützpfiler des Gastransportes und des Austausches ist die Diffusion. Diese ist definiert als Transport eines Stoffes ohne die Hilfe von Kanälen durch eine semipermeable Membran. Erst dieser Vorgang erlaubt einen Austausch der an der Atmung beteiligten Gase und wird darum hier kurz erläutert. Für alle Vorgänge der Diffusion, in der Körperperipherie wie auch in der Lunge, gilt das Diffusionsgesetz nach Fick (Schmidt, Lang, & Thews, 2005):

$$\dot{M} = K \times \frac{F}{d} \times \Delta P$$

Dabei steht  $\dot{M}$  für die transportierte Stoffmenge pro Zeit. K ist der Diffusionskoeffizient. F bedeutet die gasaustauschende Fläche, also die alveoläre Oberfläche mit ca. 80m<sup>2</sup>. Die oben beschriebenen 120 - 160m<sup>2</sup> kommen nicht voll zum Tragen, da sie einen physiologisch nur unter Hochleistungen (über eine zusätzliche Rekrutierung minderperfundierter Areale) erreichten Wert angeben. Die Dicke der Grenzschicht d die zu überwinden ist, also in der Lunge bei der Alveolen-Kapillarschranke ca. 0,5 - 1µm. Dabei ist  $\Delta P$  die Partialdruckdifferenz zwischen den beiden Kompartimenten. Diese Formel angewendet auf die Lunge ergibt, dass in Sekundenbruchteilen der Gasaustausch zwischen dem Blut und dem Alveolarraum statt findet. Die Durchblutungszeit dagegen liegt bei ca. 1s. Der Austausch ist also nicht durch die Diffusion, sondern durch den Blutfluss limitiert. Man spricht von einer Flusslimitierung.

### 1.2.3 Neuronale Regulation

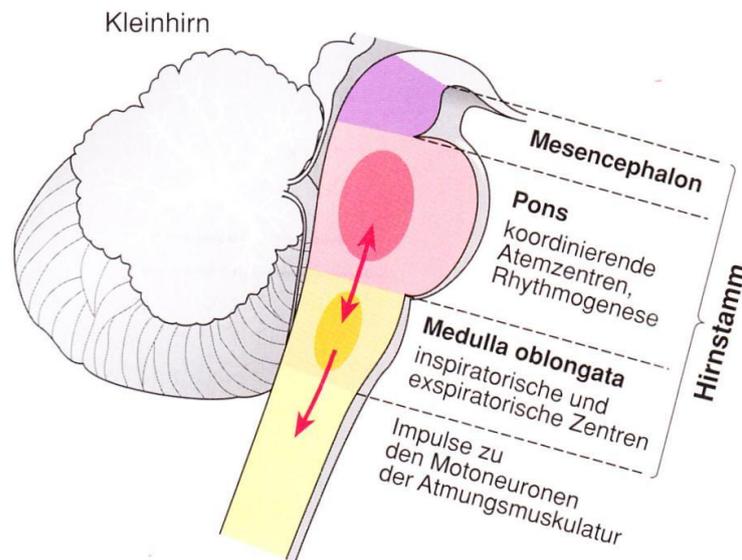
Die Regulation der Atmung findet im Kopf statt und stellt eine Doppelposition dar (vgl. Golenhofen, 2004).

Zum einen läuft Atmung selbstständig ab. Es ist kein Gedanke als Antrieb nötig, was die Atmung autonom macht. Die Atmung gehört also zum einen zu dem so genannten autonom-vegetativen System.

Zum anderen kann die Atmung aber durchaus willentlich beeinflusst werden wie z.B. beim tiefen Luftholen oder gewollten Luftanhalten. Auch Sprechen und Singen sind atemabhängige, willentliche Handlungen, wobei die Töne der Sprache durch die Stimmbänder erzeugt werden, welche den ausgeatmeten Luftstrom regulieren.

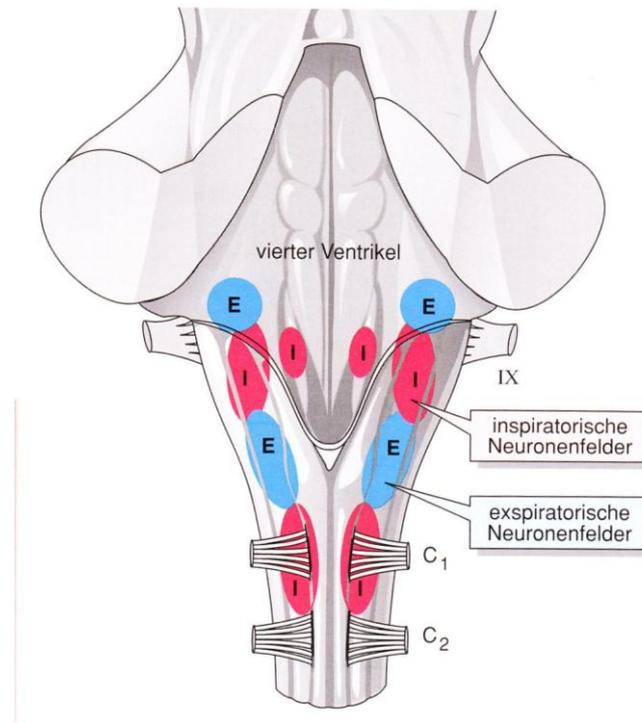
Grundlage dieser Doppelposition ist ein ausgeklügeltes neuronales System.

Neuronal betrachtet, findet Atmung vorrangig im Rückenmark in Höhe des Kleinhirns, oder aber bewusst, statt. Dabei ist das Rückenmark andauernd mit verschiedenen Arealen aktiv an der Regulation der Atmung beteiligt.



**Abbildung 3: Schematische Darstellung zur Lage der Atemzentren im Hirnstamm (Golenhofen, 2004).**

In der Medulla oblongata, dem distalen Hirnstamm, liegt das so genannte Atemzentrum. Dieses neuronale Netzwerk gehört zur Formatio reticularis, einem komplex und individuell aufgebautem Neuronennetzwerk, das sich nach Trepel (2005) diffus durch den Hirnstamm erstreckt. Zu diesem Begriff des Atemzentrums gehören mehrere kleine Neuronenfelder, in denen sich die für die Inspiration zuständigen Areale mit denen der Expiration abwechseln (Schmidt et al., 2005).

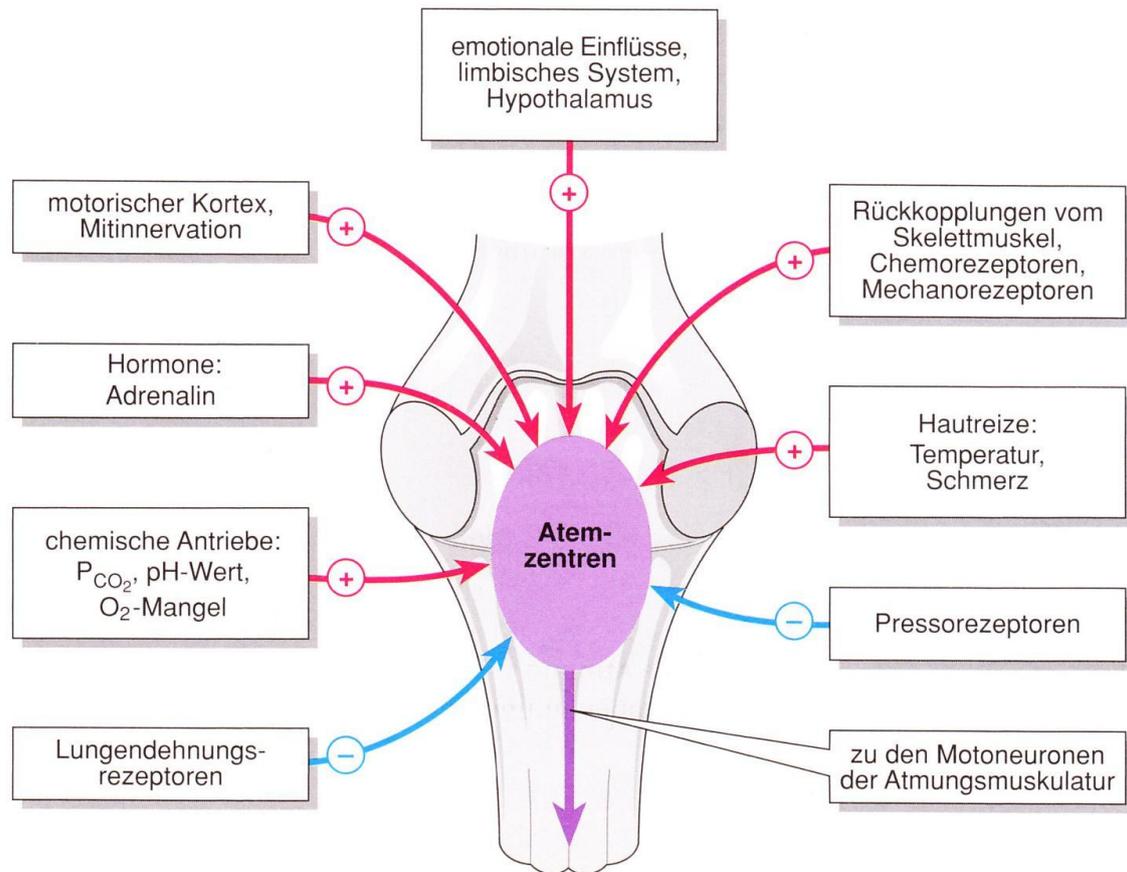


**Abbildung 4: Dorsale Aufsicht auf die Rautengrube und Medulla oblongata (Hirnstamm). Lage inspiratorischer (I, rot) und expiratorischer Neuronengruppen (E, blau). C1 und C2: Nervenwurzeln der ersten Zervikalsegmente (Golenhofen, 2004).**

Von diesen Kernarealen gehen Impulse zu den jeweiligen Motorneuronen der Atemmuskulatur. Dabei kommt es zu einem rhythmischen Wechsel der Aktivität. Das liegt zum einen daran, dass ein aktiviertes inspiratorisches Areal über Kollaterale und Interneurone die entgegenwirkenden expiratorischen Neurone hemmt.

Zum anderen nehmen die vom Nervus vagus aufgenommenen Reize der Lungendehnung zu, was im Atemzentrum zu einer Hemmung der Inspirationsareale führt. Diese Unterdrückung der Hemmung lässt dann eine Aktivität der expiratorisch wirkenden Neurone zu.

Der Regulationsprozess geht über diese reflektorisch stattfindende Tätigkeit hinaus. Die Physiologie hat Hinweise auf Areale, die für die zentrale Rhythmogenese verantwortlich sind und auch weitere Reize wie die Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid verarbeiten.



**Abbildung 5: Synoptische Darstellung der wichtigsten Einflüsse auf die Atmung nach Golenhofen (2004). Das  $P_{CO_2}$  dieser Abbildung entspricht dem Kohlendioxidpartialdruck. Nach Deetjen et al. (1999) werden die chemischen Antriebe von peripher und von zentral gemessen. Die Rückkoppelung findet als Signal der Tiefensensibilität über Muskelspindeln und Golgi-Rezeptoren statt.**

Diese Informationen bezieht das neuronale Netzwerk über die Messmöglichkeiten des Glomus caroticum in der so genannten Karotisgabel und über das Glomus aorticum an der Aorta. Diese Glomuli sind durch ihre besonders gute Durchblutung bestens geeignet, um die Konzentrationen von Sauerstoff, Kohlendioxid und Wasserstoff-Ionen ( $H^+$ -Ionen) zu ermitteln. Wesentlich sind dafür vor allem die Typ-I-Glomuszellen (Klinke & Silbernagl, 2003), welchen vor allem die Kontrolle der  $O_2$ -Konzentration zugeschrieben wird. Diese Sensorzellen messen den Sauerstoffpartialdruck ab 110mmHg abwärts, was folglich zu einer beständigen Aktivität führt, da ein  $pO_2$  von 95 - 100mmHg die Norm darstellt. Nimmt dieser Druck ab, reagiert die Zelle mit einer Depolarisation ihrer Membran und daraus folgend mit der Ausschüttung von Neurotransmittern. Die Hauptrolle kommt dem ATP, dem Adenosintriphosphat, zu. Dieses Energieträger-Molekül aktiviert unspezifische Kationenkanäle und erregt dadurch die afferenten Nervenfasern. Dopamin zählt bei diesem

Prozess als Kotransmitter, welcher der Modulation dient. Die Messfähigkeit für Kohlendioxid und die Protonen-Konzentration ist wahrscheinlich auf eine Ansäuerung des Zellzytosols zurückzuführen. Durch eine Funktionsänderung von Kalium ( $K^+$ )- und Kalzium ( $Ca^{2+}$ )-Ionenkanälen kommt es schließlich zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration. Eine solche Steigerung erlaubt eine erleichterte Exozytose, eine Ausschüttung der Transmitterstoffe aus ihren Vesikeln. Dabei hilft das Kalzium den Vesikeln bei dem Prozess des Andockens und der Verschmelzung mit der Zellmembran.

Die gemessenen Werte erreichen über den neunten und zehnten Hirnnerv, den Nervus Glossopharyngeus und den Nervus vagus, den Hirnstamm (Schmidt et al., 2005).

Der Hirnstamm selbst enthält zusätzlich Sensoren, die den Liquor, das Hirnwasser, untersuchen. Dieser wird aus dem Blut über den Plexus choroideus filtriert und enthält dieselben Partialdrücke, was durch die guten Diffusionseigenschaften von Kohlendioxid verursacht wird. Die genaue Lokalisation dieser Messzellen ist noch unbekannt (Deetjen, Speckmann, Benndorf, 1999 & Deetjen-Speckmann, 1999). Sicher ist aber, dass die Antworten auf Veränderungen des  $CO_2$ -Partialdrucks und der Konzentration der  $H^+$ -Ionen im Wesentlichen hier generiert werden.

Zusätzlich werden die Atemzentren von den Nervenbahnen des Hypothalamus laut Trepel (2005) im Zwischenhirn angesteuert. In diesem Anteil des Gehirns werden die Signale der Hirnrindengebiete umgeschaltet und ausgewertet. Der Thalamus kann das Atemzentrum in der Medulla oblongata ansteuern und beeinflussen. Hier wird der Atem über das Bewusstsein angehalten oder in anderer Weise moduliert.

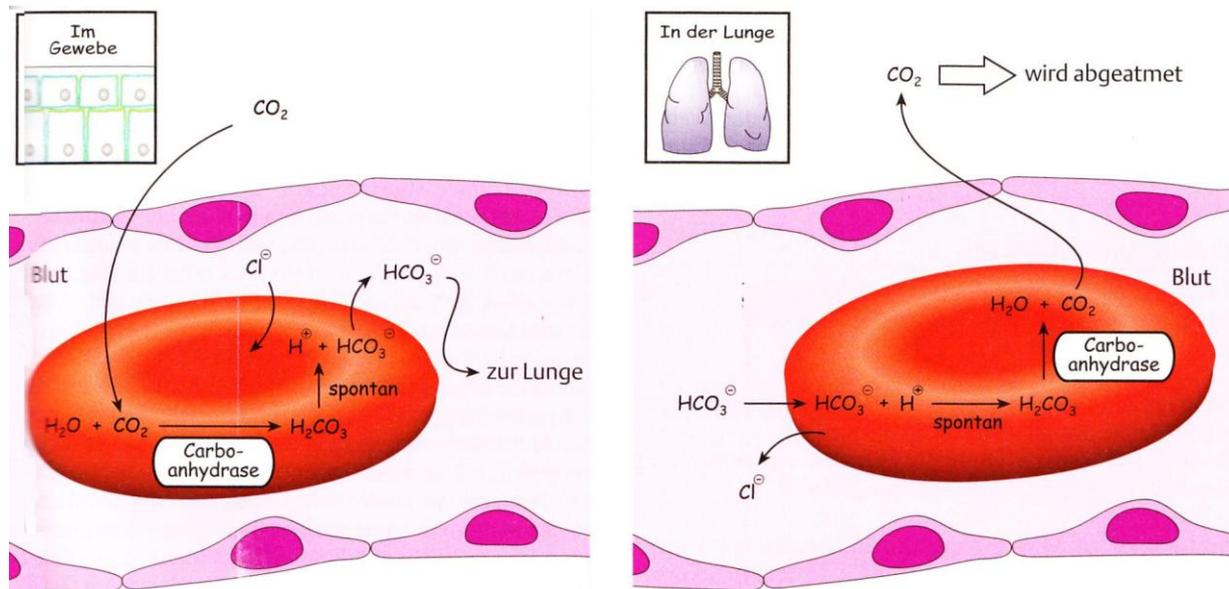
Während die Sensorik von den Hirnnerven IX und X gemessen wird, obliegt die Weitergabe der ausführenden Impulse vor allem dem Nervus phrenicus. Dieser entsteht zu Beginn seines Verlaufs aus einem Nervennetz, dem Plexus cervicalis, in das die Spinalnerven C1 bis C4 und Th1 einmünden. Hier entstehen aus den verschiedenen Spinalnerven, die in diesem Netz Anteile miteinander austauschen, die peripheren Nerven. Der für die Atmung wichtige Nervus phrenicus entsteht aus den Spinalsegmenten C3 - C5 und versorgt als einziger Nerv das Zwerchfell motorisch und sensorisch (ebd. 2005). Ein Ausfall dieses Nerven im Rahmen einer Querschnittslähmung bedeutet eine Unfähigkeit einzuatmen.

#### **1.2.4 Biochemische Zusammenhänge**

Die Atmung ist ein wesentliches Instrument bei der Homöostase. Dieser Begriff beschreibt die Aufrechterhaltung des inneren Milieus und zielt speziell auf die Regulation des pH-Wertes und des  $CO_2$ -Partialdruckes ab (vgl. Golenhofen, 2004). Über das Enzym Carboanhydrase, welches in den Erythrozyten zu finden ist, ist der Zusammenhang zwischen Kohlendioxid und dem pH-Wert gegeben.

In der Peripherie entsteht  $\text{CO}_2$  im Rahmen der Energieversorgung der Zelle über aerobe Glykolyse. Dieses kann dann durch die Zellmembran in das Blutplasma und weiter in den Erythrozyten diffundieren. Genau betrachtet läuft dieser Vorgang so ab:

In der zellulären Peripherie entsteht mittels der Carboanhydrase aus einem Molekül Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) und einem Molekül  $\text{CO}_2$  ein Molekül Kohlensäure ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Dieses zerfällt spontan zu einem  $\text{H}^+$ -Ion und einem Bicarbonat-Ion ( $\text{HCO}_3^-$ ).



**Abbildung 6: Darstellung des Effektes der Erythrozyten-Carboanhydrase im Gewebe und in der Lunge nach Horn & Krüger (2003).**

Über den so genannten Hamburger-Shift kann ein Chlor-Ion ( $\text{Cl}^-$ ) des Blutes für ein aus dem Erythrozyten tretendes Bicarbonation in das rote Blutkörperchen einwandern. Dadurch wird der ganze Prozess elektrisch neutral, was Voraussetzung für ein Fortlaufen des Prozesses ist (vgl. Klinke & Silbernagl, 2003).

In den feinen Lungengefäßen kann die Carboanhydrase ihren Prozess in umgekehrter Richtung ablaufen lassen wie in der obigen Abbildung dargestellt.  $\text{CO}_2$  wird über die Diffusion der Blut-Luft-Schranke abgeatmet und so aus dem Fließgleichgewicht entfernt. Über den Enzymprozess rückt dann das Kohlendioxid aus dem Bicarbonat-Ion nach und der in der Peripherie abgelaufene Prozess arbeitet nun in umgekehrter Richtung. Dabei werden Chlor-Ionen aus dem Erythrozyten entlassen, um Bicarbonat-Ionen aufnehmen zu können. Das Proton wird für den chemischen Prozess zu Kohlensäure verarbeitet und so kann erneut Kohlendioxid und Wasser entstehen.

Grundlage für diesen Prozess ist das Fließgleichgewicht des  $\text{CO}_2$ . Die Carboanhydrase als ein Enzym, und somit ein Beschleuniger einer natürlich ablaufenden Reaktion, reagiert auf

die Zunahme des Kohlendioxids im Gewebe und auf die Abnahme in der Lunge. Sie erhält die Verhältnisse von Bicarbonat-Ionen und Kohlendioxid aufrecht.

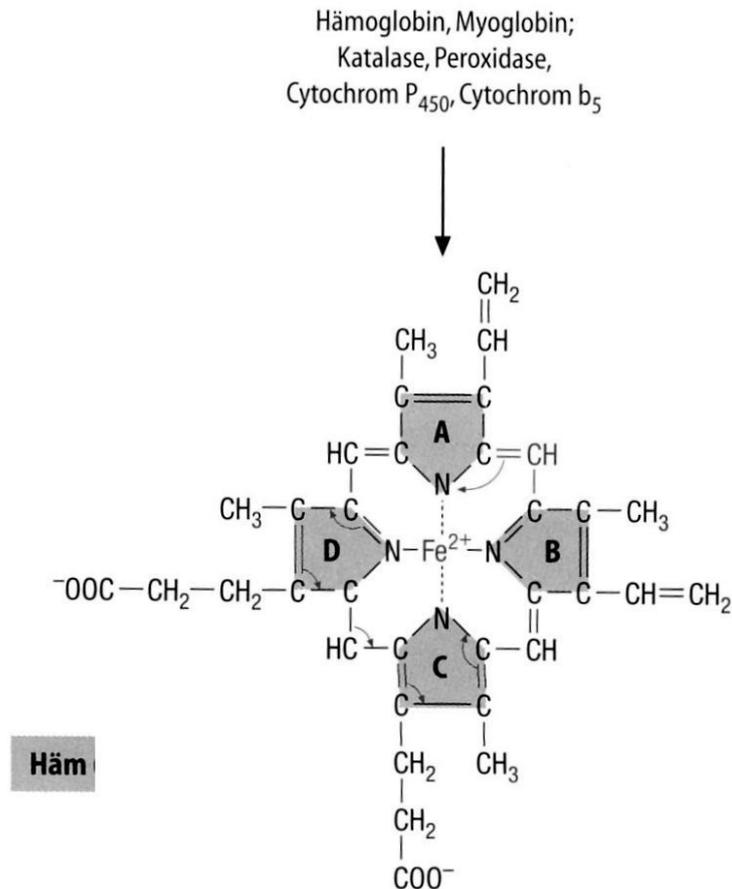
Durch die Carboanhydrase liegen je nach Quelle 80 - 90% des im Körper entstehenden  $\text{CO}_2$  als Bikarbonat-Ionen vor. Die restlichen Anteile verteilen sich auf 5 - 10% die frei im Blut gelöst sind, und 5 - 10% sind in den Erythrozyten an das Hämoglobin gebunden vorliegen. Das Kohlendioxid zeigt zudem geringe Tendenzen an Aminogruppen zu binden wie zum Beispiel an dem Hämoglobin (Hb), wo die Proteinkomponenten zu Carbaminohämoglobin umgewandelt werden können (Schmidt et al., 2005).

Die Protonen, die mit dem Bicarbonat aus der Kohlensäure entstehen und sich nun in den Erythrozyten befinden, werden abgepuffert. Sie binden bevorzugt an desoxygeniertes Hämoglobin, da hier ein Histidin-Molekül an Stelle 146 der Betakette mit einem Proton belegbar ist (Schmidt et al., 2005). Dieser Vorgang wird im Folgenden noch näher beleuchtet. Wesentlich ist vor allem, dass der Erythrozyt trotz aller Ionen, die er durch die Carboanhydrase puffern muss, seinen pH (-Wert) von 7,2 kaum senkt. Über die multiplen Austauschprozesse bleibt folglich der Blut-pH-Wert relativ konstant. Das liegt vor allem an den in das Häm des Hämoglobin (siehe folgende Abbildung) eingearbeiteten Histidin-Anteilen, die auch zur Bindung des Sauerstoffes benötigt werden. Dadurch kann ein Erythrozyt, der seinen Sauerstoff abgegeben hat, hervorragend Protonen abpuffern. Dieser Effekt ermöglicht in Kombination mit der Carboanhydrase einen schnellen Abtransport des Kohlendioxids aus dem Gewebe.

Alternativ zu den bevorzugten Histidin-Molekülen kann das  $\text{CO}_2$  auch an die Ammoniak ( $\text{NH}_3$ )-Gruppen anderer Aminosäuren im Hämoglobin binden. Dabei entsteht eine so genannte Carbaminoverbindung, wie bei dem oben beschriebenen Hämoglobin.

Die Fähigkeit des Hämoglobins bei der Sauerstoffabgabe Protonen und Kohlendioxid aufzunehmen, ist als Christiansen-Douglas-Haldane-Effekt bekannt. Die Abkürzung Haldane-Effekt ist geläufiger (vgl. Klinke & Silbernagl, 2003). Durch diesen Zusammenhang ist es den roten Blutkörperchen möglich, Sauerstoff in der Peripherie des Körpers abzuladen, und zeitgleich das Kohlendioxid von dort zu entfernen.

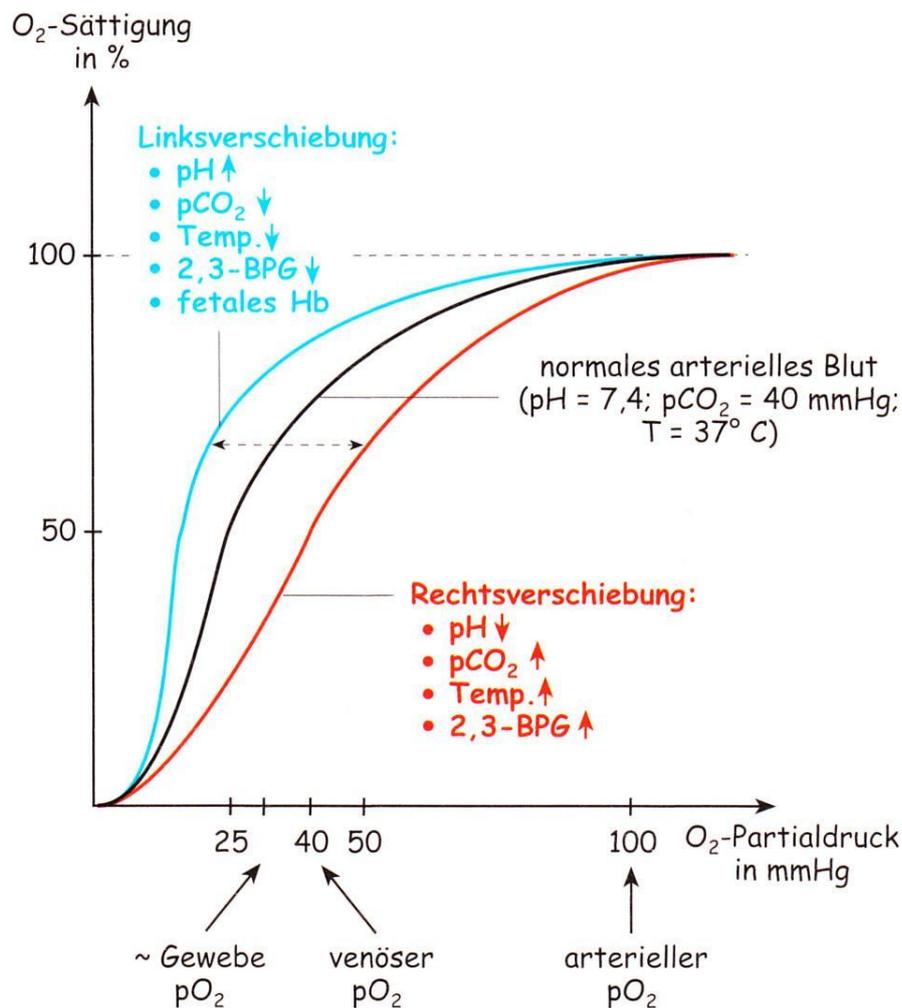
Neben dem Kohlendioxid spielt Sauerstoff eine wesentliche Rolle. Seine Löslichkeit ist im Blutplasma etwa zwanzigmal schlechter als die für Kohlendioxid. Der Mensch verfügt in Form von Hämoglobin über ein perfekt angepasstes Trägermolekül. Ohne Hämoglobin wäre das Blut in der Lage nur ca. 3ml  $\text{O}_2$  pro Liter Plasma aufzunehmen. Das Hämoglobin steigert diesen Wert laut Golenhofen (2004) auf ziemlich genau 200ml Sauerstoff pro Liter Blutplasma. Für diese Effizienzsteigerung sind 160g/l Hb nötig. Dieser Wert ist in der Medizin von entscheidender Bedeutung für die Diagnose einer Anämie.



**Abbildung 7: Darstellung des Häm (Modifiziert nach Löffler, Petrides, & Löffler-Petrides, 2003). Ein Erythrozyt enthält ca.  $3 \times 10^8$  Hb-Moleküle, die jeweils aus vier Porphyrin-Teilen (Häm) und vier Protein-Teilen (Globin) bestehen (Horn & Krüger, 2003).**

Jedes Häm besitzt ein in der Mitte eingelagertes Eisenatom. Dieses ist über die vier Stickstoffatome seines umgebenden Porphyrin-Moleküls koordinativ fixiert. Mit der fünften Bindungsstelle verankert das Eisenatom sich und seinen fixierten Ring an einem Histidin-Molekül der Polypeptidkette, die den Globinanteil des Hämoglobins ausmacht. Die letzte Bindungsstelle des Eisenatoms ist dem Sauerstoff vorbehalten. Weil Hämoglobin aus vier Untereinheiten aufgebaut ist, besitzt es vier Bindungsstellen. Der Sauerstoff lagert sich in einer spezifischen Reihenfolge an diese Bindungsstellen an. Zuerst wird  $\alpha_1$ , dann  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  und zuletzt  $\beta_2$  besetzt (vgl. Schmidt et al., 2005). Diese Reihenfolge zeigt, dass die Bindungsstellen eine Affinität zum Sauerstoff haben, welche unterschiedlich groß ist. Die Grundlage bildet das Prinzip der Kooperativität. Das erste Sauerstoffmolekül muss in dem Häm mehr Salzbindungen (z.B. zwischen Tyrosin und Valin) lösen als die folgenden. Die Globinkette wird beweglicher und gibt die folgenden Bindungsstellen frei. Mit steigender

Anzahl gebundener Sauerstoffmoleküle steigt auch die Affinität zunächst an, sinkt dann jedoch wieder ab. Dieses Verhalten kann man grafisch darstellen.



**Abbildung 8: Darstellung der Sauerstoffbindungskurve (Horn & Krüger, 2003).**

Die Affinität des Sauerstoffes kann anhand des Sauerstoff-Partialdruckes des Blutes im Verhältnis zur prozentualen Sättigung des Blutes aufgezeigt werden. Die obige Grafik ist als Sauerstoffbindungskurve bekannt (vgl. Klinke & Silbernagl, 2003, Golenhofen, 2004). Für einen sehr geringen Partialdruck nahe Null steigt die Bindungskurve nur schwach an, wird aber sehr schnell steiler, bis zu einem Maximum im Bereich 10 - 40mmHg. Im Folgenden wird die Kurve wieder flacher und nähert sich einer 100%igen Sättigung an, was bei ca. 100mmHg (wie im alveolären Raum) weitgehend erfüllt ist. In den Lungengefäßen wird daher eine Sättigung von ca. 97% erreicht.

Der Halbsättigungsdruck, bei dem 50% aller Hämoglobinbindungsstellen belegt sind, liegt mit 25mmHg bei einem kleinen Wert. Das venöse Blut mit einem pO<sub>2</sub> von 40mmHg verfügt, wie in der Grafik dargestellt, über eine Sättigung von ca. 75%. Unter Extrembedingungen, wie

maximaler Ausnutzung des Blutes im arbeitenden Muskel, können bis zu 90% des Sauerstoffes abgegeben werden. Darunter wird der Wert nicht sinken, da die antreibende Kraft hinter den Austauschprozessen die oben beschriebene Diffusion ist.

Die Sauerstoffbindungskurve zeigt zusätzlich die Möglichkeiten einer Links- oder Rechtsverschiebung durch äußere Einflussfaktoren (Schmidt et al., 2005). Diese Verschiebbarkeit erleichtert die Abgabe von Sauerstoff an den richtigen Orten, und erleichtert seine Aufnahme in der Lunge. Die vier Verschiebungsfaktoren sind, wie in der obigen Abbildung dargestellt:

- $p\text{CO}_2$
- pH-Wert
- Temperatur
- Die Konzentration an 2,3-Bisphosphoglycerat (BPG)

Eine Rechtsverschiebung bedeutet eine leichtere Abgabe des gebundenen Sauerstoffes, da bei gleichem Partialdruck ein größerer Anteil in gelöstem Zustand vorliegt. Die Verschiebung wird ermöglicht durch einen steigenden  $p\text{CO}_2$  und einem sinkenden pH-Wert, des Weiteren durch einen Temperaturanstieg und einen Anstieg der 2,3-Bisphosphoglycerat-Konzentration. Dies sind Hinweise auf Arbeit im menschlichen Körper. So steigt die Temperatur durch die Restenergie, die als Abfallprodukt in der Atmungskette bei der Glukoseverarbeitung entsteht. Sportler kennen das Phänomen, dass arbeitende Muskeln (und folglich Glukose verarbeitende Muskeln) warm werden, was folglich Kühlung und somit Schwitzen verlangt, um die Muskelproteine nicht zu verkochen und ausfällen zu lassen. Der Kohlendioxidpartialdruck steigt durch die vermehrt ablaufende Glykolyse, und der pH-Wert sinkt durch Laktat, das durch die anaerobe Glykolyse aus Pyruvat entsteht. Die 2,3-Bisphosphoglycerat-Konzentration ist in Erythrozyten sehr hoch. Diese Phosphatverbindung entsteht bei einem Nebenweg der Glykolyse und senkt die  $\text{O}_2$ -Affinität. Diese Erleichterung der Sauerstoffabgabe erreicht das 2,3-Bisphosphoglycerat durch eine Vernetzung der beiden Betaketten des desoxygenierten Hämoglobins mit folgender Stabilisierung der quartären Struktur des Moleküls in der T(Tense)-Form. Der Schluss der verschiedenen Salzbindungen in der Globinkette greift in die Kooperativität der Bindungsstellen ein und macht das Molekül starrer.

Eine Linksverschiebung bedeutet eine erschwerte Abgabe des Sauerstoffes an das Gewebe. Dieses wird erreicht durch eine niedrige Temperatur und das Absinken saurer Metabolite (Alkalisierung). Ein Abfall des  $p\text{CO}_2$  und ein Abfall des 2,3-BPG führen zu demselben Effekt.

Wesentlich sind von diesen vier Einflussgrößen vorrangig der pH- und der Kohlendioxidwert. Der Einfluss von pH-Wert und  $p\text{CO}_2$  auf die Sauerstoffaffinität zum Hämoglobin wird

auch unter dem Begriff Bohr-Effekt geführt (Deetjen et al., 1999). Er begünstigt den Gasaustausch in der Lunge sowie den Gasaustausch im Gewebe. Dabei fällt die entscheidende Rolle der Zunahme an Protonen zu, über die durch die Carboanhydrase das Kohlendioxid einwirkt.

### 1.2.5 Der pH-Wert

Dieser Wert steht für den negativen dekadischen Logarithmus der H<sup>+</sup>-Ionen-Konzentration. Als Formel bedeutet das:

$$\text{pH} = -\log [\text{H}^+]$$

An einem Beispiel erläutert: Ein pH-Wert von 7 bedeutet, dass sich 10<sup>-7</sup> mol/l Protonen in dem Liter Lösung befinden. Dieser Wert gilt als neutral, weil hier die Lösungskonzentration von OH-Ionen und Protonen ausgeglichen ist.

Steigt die Anzahl der Protonen, dann wird der Exponent der Formel kleiner und es resultiert ein niedrigerer pH-Wert. Diese Senkung lässt den pH „sauer“ erscheinen. Umgekehrt bedeutet eine Abnahme der vorhandenen Protonen um den Faktor 10 einen pH-Wert der um 1 größer ist. Ein solcher pH ist basischer als ein Wert von 7.

Der Zusammenhang zwischen dem pH-Wert und dem Kohlendioxidpartialdruck ergibt sich aus dem Massenwirkungsgesetz. Diese chemische Grundformel muss nach [H<sup>+</sup>], also der Konzentration der Protonen, aufgelöst werden. Nach Umstellungen erhält man nach Löffler et al. (2003) die Zwischenformel

$$[\text{H}^+] = K \times [\text{HA}]/[\text{A}^-]$$

K steht dabei für die Dissoziationskonstante. Nun können die Ionen der Carboanhydrase eingesetzt und der negative Logarithmus angewendet werden. Es ergibt sich:

$$-\log [\text{H}^+] = -\log K - \log [\text{CO}_2] / [\text{HCO}_3^-]$$

Nun kann mit Hilfe der obigen Formel, der pH-Definition, diese Formel noch einmal umgestellt und angeglichen werden. Der pK (-Wert) dieses Systems ist in entsprechenden Listen festgehalten. Dabei handelt es sich um ein Maß für die Säure- oder Basenstärke. Der pK-Wert beschreibt einen Zustand, in dem die Hälfte eines Moleküls in protonierter und deprotonierter Form vorliegt (Horn & Krüger, 2003).

Es ergibt sich die Henderson-Hasselbalch-Gleichung:

$$\text{pH} = 6,1 + \log[\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$$

Mit diesem Konstrukt lässt sich der Zusammenhang zwischen pH-Wert, Bikarbonat und Kohlendioxid erkennen. Zusätzlich lässt sich ein pH-Wert von 7,4 für arterielles Blut berechnen (vgl. Deetjen et al., 1999).

### 1.2.6 Puffer

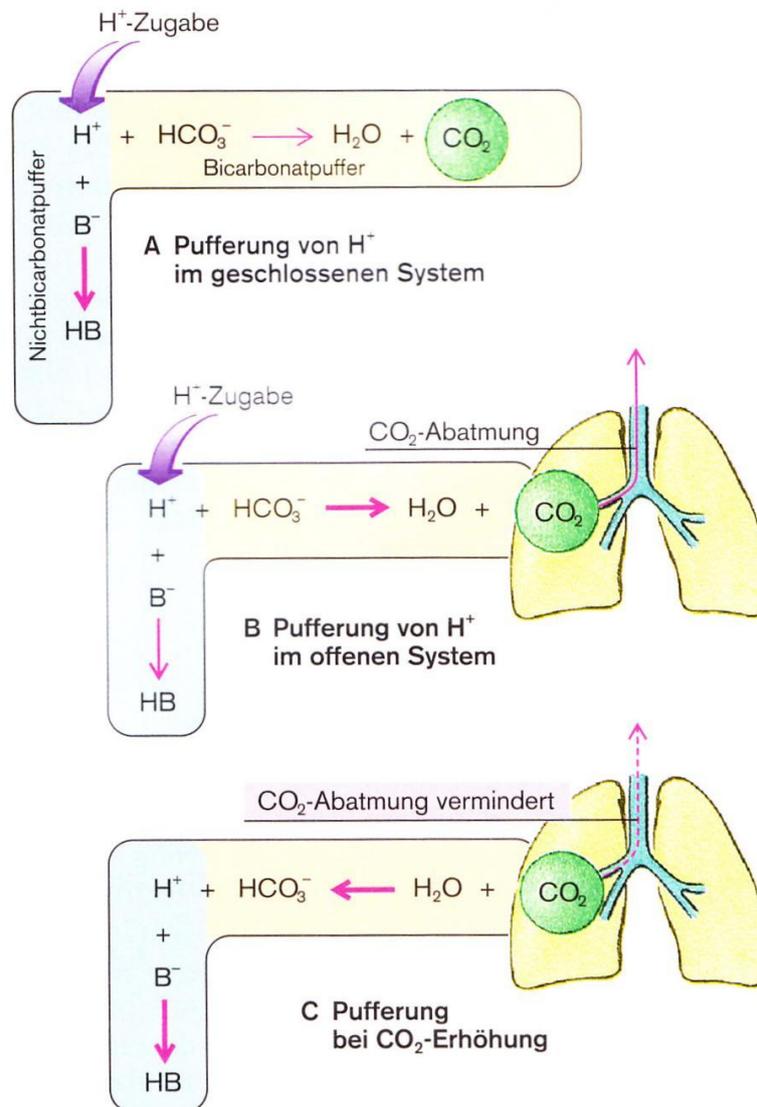
Das Blut eines gesunden Menschen besitzt einen pH-Wert von sehr genau 7,4. Um Schwankungen gegenüber möglichst gewappnet zu sein, besitzt das Blut Puffersysteme. Dieser Begriff beschreibt Moleküle, die anfallende Protonen aufnehmen oder abgeben können. Der Mensch benutzt drei Puffersysteme, deren maximale Wirkung in verschiedenen pK-Wertbereichen liegt.

Der Phosphatpuffer ( $\text{H}_2\text{PO}_4^- \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$ ) ist vor allem aktiv bei einem pK von 6,8 zuständig für eine physiologische Pufferung (Klinke & Silbernagl, 2003). Er spielt vor allem intrazellulär eine Rolle, und ist extrazellulär kaum vorhanden. Die in den Zellen, mit Ausnahme der Erythrozyten, vorhandenen Phosphate beteiligen sich (z.B. ATP, Kreatinphosphat, Nukleinsäuren und Phosphatide). Zudem dient dieser Puffer in Form anorganischer Phosphate der Protonenausscheidung im Harn, die später näher erläutert wird.

Der Proteinpuffer arbeitet ebenfalls hauptsächlich intrazellulär (ebd., 2003). Zu jeder Aminosäure gehört eine Amino- und eine Carboxylgruppe, die zur Pufferung genutzt werden kann. Mehrere Aminosäuren besitzen zusätzliche Seitenketten mit der Fähigkeit zur Protonenaufnahme und -abgabe. Die pK-Bereiche der einzelnen Gruppen sind sehr unterschiedlich und ergeben erst durch die richtige Kombination mehrerer Aminosäuren in einem Plasma-Protein einen Wirkungsbereich um 7,4. Besonders Histidin mit einem pK von 6,5 hat in Plasma nennenswerte Pufferqualität (Horn & Krüger, 2003).

Ungefähr die Hälfte aller Puffer des Extrazellularraumes stellt der Bikarbonatpuffer dar (Löffler et al., 2003). Dieses Molekül wurde bereits im Rahmen der Carboanhydrase eingeführt. Unter den Puffern ist es deshalb sehr wichtig, weil es sich um ein so genanntes offenes Puffersystem handelt. Trotz eines pK von 6,1 ist seine Pufferfähigkeit sehr ausgeprägt. Das liegt daran, dass  $\text{CO}_2$  über die Lunge abgeatmet werden kann und nun weitere Bicarbonatmoleküle und Protonen in Richtung des Kohlendioxids nachrücken (Klinke & Silbernagl, 2003). In diesem Falle bleibt ein durch metabolischen Protonenanstieg verursachter pH-Wert-Abfall erhalten, weil zusätzlich Bicarbonat bei dieser Reaktion verbraucht wird. Umgekehrt wird bei einer Unfähigkeit Kohlendioxid abzuatmen ein Stau entstehen, der über das Fließgleichgewicht zurück auf die Konzentration von Bicarbonat und Protonen wirkt. In einem solchen Fall kommt es zu einem Anstieg dieser Moleküle.

Der menschliche Organismus weiß sich in diesem Falle zu helfen. So können die einzelnen Puffersysteme untereinander kommunizieren und Protonen miteinander austauschen (vgl. Löffler et al., 2003):



**Abbildung 9: Pufferung bei Zugabe (oder Bildung) von Protonen und bei Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes.  $B^-$  entspricht den Nicht-Bicarbonatpufferbasen. Die Pufferfähigkeit des Bicarbonat / Kohlendioxidssystems ist bei Protonenzugabe größer, wenn das im Körper gebildete  $CO_2$  über die Lunge abgegeben werden kann (offenes System, B), als wenn es im Organismus verbleibt (geschlossenes System, A). C zeigt eine verhinderte Abatmung von  $CO_2$ , was über das Fließgleichgewicht Bicarbonat entstehen lässt. Die Gesamtkonzentration der Pufferbasen bleibt konstant, da parallel ein Nicht-Bicarbonatpuffer gebunden wird (nach Klinker & Silbernagl, 2003).**

Bei einer respiratorischen Veränderung, die einen steigendem  $pCO_2$  zur Folge hat, entstehen folglich Protonen und Bicarbonat in gleichem Maße. Die Protonen können jedoch von den

anderen Puffern abgefangen werden und es entsteht so viel Bicarbonat wie Protonen anderweitig aufgefangen werden (Klinke & Silbernagl, 2003).

Dieser Zusammenhang ist von Bedeutung für die Medizin. Anhand der Bicarbonatkonzentration lässt sich bei einer Azidose (einer Säuerung des Blutes verursacht durch Protonen) feststellen, ob die Ursache metabolischer Natur ist (also im Organismus verursacht wird) oder respiratorisch begründet ist (also durch eine Veränderung der Atmung). Bei der metabolischen Azidose ist die Bicarbonatkonzentration erniedrigt, bei einer respiratorischen Azidose erhöht.

Die Gesamtheit aller Puffer ergibt die Gesamtpufferbasenkonzentration mit einem Wert von ca. 48mmol/l (Deetjen et al., 1999). Zusätzlich existiert in der Physiologie noch der Begriff des „Base Excess“, kurz BE oder auch Basenüberschuss genannt. Damit ist eine Abweichung der Gesamtkonzentration der Pufferbasen beschrieben. Bei 37°C und einem pCO<sub>2</sub> von exakt 40mmHg wird gemessen, wie viel Säure nötig ist, um einen pH-Wert von genau 7,4 per Titration zu erreichen (Golenhofen, 2004). Dieser Istwert liegt idealer Weise wie der Sollwert bei 48mmol/l und ergibt so einen BE-Wert von + / - 0. Als physiologisch werden BE-Werte im Bereich von + / - 2,5mmol/l angesehen.

In der klinischen Blutanalyse wird zudem das Standard-Bicarbonat bestimmt. Es handelt sich hierbei um die Bicarbonatkonzentration unter festgelegten Bedingungen. Da ca. die Hälfte aller Puffermöglichkeiten durch dieses Molekül beschrieben ist, liegt das Standard-Bicarbonat bei 24mmol/l.

### **1.2.7 Azidose und Alkalose**

Nachdem der Begriff des Puffers erklärt und die Funktionsweise des Enzyms Carboanhydrase besprochen wurde, sind die Grundlagen gelegt für die Begriffe Azidose und Alkalose sowie ihre Ausgleichsmöglichkeiten. Die Azidose wurde im letzten Absatz vereinfacht als eine Säuerung des Blutes, also eine Senkung des pH-Wertes beschrieben. Diese Aussage wird nun etwas verfeinert. Eine Säuerung des Blutes ist als Azidämie beschrieben, wird aber häufig Azidose genannt. Im eigentlichen Sinne bedeutet eine Azidose nur einen Überschuss an H<sup>+</sup>-Ionen. Die Alkalose oder Alkaliämie stellt nun das Gegenstück zu einer solchen Situation dar: eine Erhöhung des pH-Wertes.

Steigt in einer Zelle die Protonenkonzentration, werden zwei Systeme aktiv. Zum einen besitzt jede Zelle einen pH-empfindlichen K<sup>+</sup>-Kanal. Die Zelle kann damit ihre Ladung konstant halten und für jedes entstehende Proton ein Kalium ausschleusen.

Zum anderen wird ein in der Zellmembran verankerter Na<sup>+</sup> / H<sup>+</sup>-Antiporter aktiviert. Ein solcher Antiporter beruht darauf, dass er zwei auf verschiedenen Seiten einer Trennwand vorhandene Ionen in einem konstanten Verhältnis zueinander die Seite tauschen lässt. In

diesem Fall wird ein Proton ausgeschleust unter Aufnahme von Natrium in die Zelle. Das in die Zelle eingetretene  $\text{Na}^+$ -Ion wird nun mittels der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase weiter transportiert. Bei diesem Molekül handelt es sich um einen energieverbrauchenden Antiporter, der das Natrium wieder aus der Zelle entfernt und zurück in das Plasma gibt. Umgekehrt nimmt die Zelle Kalium wieder auf. Insgesamt kommt es demnach zu einem Austausch von Protonen und Kalium (Schmidt et al., 2005).

Dieser Zusammenhang ist vor allem zum medizinischen Verständnis der so genannten „Hyperkaliämischen Azidose“ von Bedeutung. Eine alkalische Infusionslösung kann eine Hyperkaliämie lindern.

### ***Ursachen von Alkalose und Azidose***

Zu Azidose und Alkalose kann es aus mehreren Gründen kommen, die sich aber in zwei Gruppen einteilen lassen: respiratorische und metabolische Ursachen. Das liegt an den bereits erläuterten Zusammenhängen von Kohlendioxid und Protonen im Blut.

Eine metabolischen Ursache für eine Azidose kann sich zum Beispiel durch den Diabetes mellitus ergeben, bei dem vermehrt Ketosäuren entstehen. Auch eine gesteigerte Laktat-Bildung im Rahmen von schwerer körperlicher Arbeit führt zu einer Azidose (vgl. Klink & Silbernagl, 2003).

Neben diesen beiden Punkten besteht eine Reihe weiterer Ursachen, die jedoch nicht seltener sind. So entsteht eine Retentionsazidose bei einem Nierenversagen durch die Unfähigkeit Protonen auszuscheiden (siehe weiter unten). Eine Subtraktionsazidose entsteht durch einen Verlust an Bikarbonat bei Diarrhoe oder ausgelöst durch eine Gallen- oder Pankreasfistel (Pschyrembel, 1998) .

Eine respiratorische Azidose ist durch eine primäre Steigerung (über 45mmHg) des Kohlendioxidpartialdruckes gekennzeichnet. Diese wirkt sich auf die Protonenkonzentration aus. Ein solcher Zustand des gesteigerten arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes heißt auch Hyperkapnie. Ursächlich kann eine unzureichende alveoläre Belüftung sein, die durch Störungen des zentralen Atemantriebs, des Muskelapparates, der Thoraxbeweglichkeit oder der zuführenden Nerven begründet ist. Auch Asthma bronchiale kann zur respiratorischen Azidose führen (Deetjen et al., 1999).

Die metabolische Alkalose beschreibt einen Anstieg der körpereigenen Basenkonzentration, bzw. einen Abfall der Säuren. Zum einen kann dieser Zustand in Form der Additionsalkalose entstehen, bei der überhöht Bikarbonat oder Laktat zugeführt wird. Zum anderen existiert die so genannte Subtraktionsalkalose. In so einem Fall verliert der Körper beispielsweise seinen Mageninhalt samt Magensäure durch vermehrtes Erbrechen. Deshalb beginnt der Körper mit einer Nachproduktion aus Kohlensäure nach dem bereits bekannten Prinzip und entlässt das

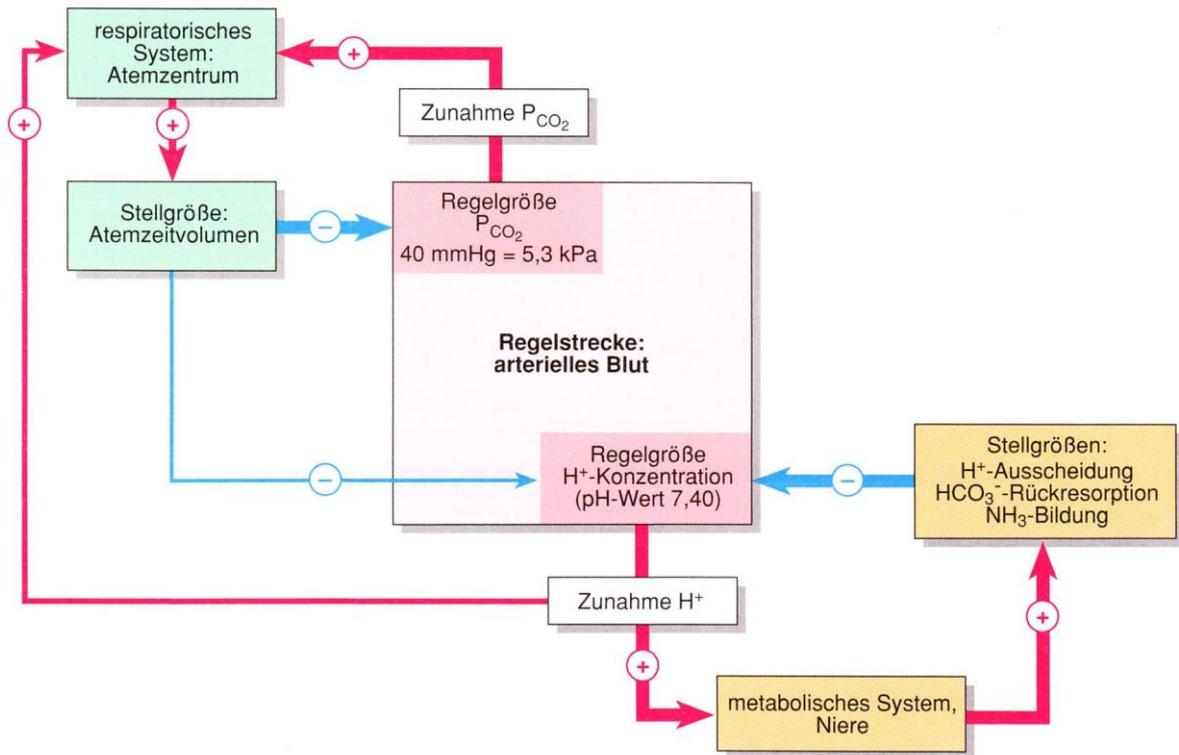
entstehende Bikarbonat in das Blut sowie die Protonen in das Magenlumen. So kann Erbrechen eine Alkalose auslösen (ebd., 1990).

Auch ein vermehrter Verlust der Protonen über die Niere ist denkbar, die ursächlich in einem Hyperaldosteronismus oder einer Hypokaliämie begründet sein kann. Das Hormon Aldosteron erlaubt in der Niere eine Retention, eine Wiederaufnahme, von Natrium und Wasser unter einer gesteigerten Ausschüttung von Kalium und Protonen. In massiv gesteigerter Form bedeutet dies eine Hypokaliämie und eine metabolische Alkalose (Schmidt et al., 2005).

Eine respiratorische Alkalose schließlich ergibt sich durch eine Hyperventilation. Dabei ist nicht einfach eine vermehrte, jedoch unproduktive Atmung gemeint, sondern vorrangig eine vermehrte Abatmung von  $\text{CO}_2$ . In ihrer Folge kommt es zu einer Hypokapnie, also einem Mangel an Kohlendioxid im Blut. Über den bereits erklärten Zusammenhang von Kohlendioxid und  $\text{H}^+$ -Ionen kommt es schließlich zu einem Mangel an Letzteren.

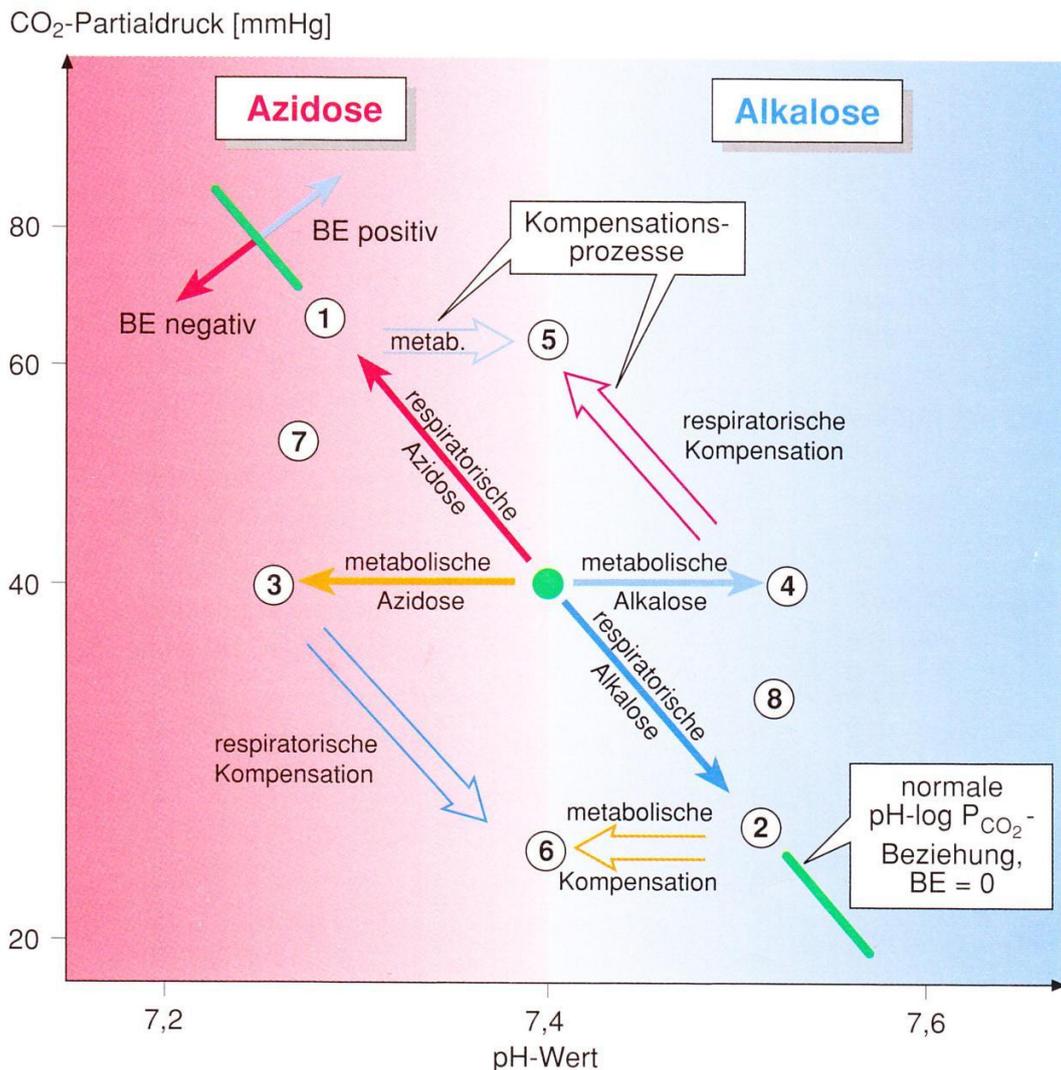
### **1.2.8 Kompensation**

Durch diese verschiedenen möglichen Ursachen kann es zu Verschiebungen des Blut-pH-Wertes kommen, auf die der Körper reagiert. Sobald sich eine Azidose oder Alkalose einstellt, werden Ausgleichssysteme aktiviert. Dies geht wie folgt vor sich:



**Abbildung 10: Regulationsprozesse für den arteriellen  $\text{CO}_2$ -Partialdruck und den arteriellen pH-Wert. Durch Doppelregelung des pH-Wertes durch das metabolische System der Niere und das respiratorische System sind die beiden Regulationsprozesse miteinander verknüpft (Golenhofen, 2004).**

Vereinfacht lässt sich nach der obigen Abbildung sagen, dass eine metabolische Ursache über respiratorische Möglichkeiten kompensiert wird und umgekehrt. Die Abläufe, die im Blut des Menschen stattfinden, lassen sich grafisch sehr gut erläutern.



**Abbildung 11: Schema zur Regulation des Säure-Basen-Haushalts des Blutes. Beispielhaft sind verschiedene Störungen eingetragen: 1.: rein respiratorische Azidose, 2.: rein respiratorische Alkalose, 3.: rein metabolische Azidose, 4.: rein metabolische Alkalose, 5.: kompensierte respiratorische Azidose oder kompensierte metabolische Alkalose, 6.: kompensierte respiratorische Alkalose oder kompensierte metabolische Azidose, 7.: Kombination einer respiratorischen und metabolischen Azidose, 8.: Kombination einer respiratorischen und metabolischen Alkalose (Golenhofen, 2004).**

In dieser Darstellung ist die Abhängigkeit von Protonenkonzentration und Kohlendioxid-Partialdruck in Abhängigkeit von der primären Verschiebung zu sehen. Nach dem Fließgleichgewicht der Carboanhydrase-Reaktion ergibt sich als Ausgangspunkt sämtlicher Verschiebungen im Koordinatensystem:  $\text{pH} = 7,4$ ;  $\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ .

Die obige Abbildung zeigt deutlich die Ausgleichsmöglichkeiten einer Verschiebung.

So kann zum Beispiel die Ketoazidose eines Diabetikers durch eine Hyperventilation ausgeglichen werden, oder eine respiratorische Azidose ausgelöst durch Asthma bronchiale kann metabolisch kompensiert werden.

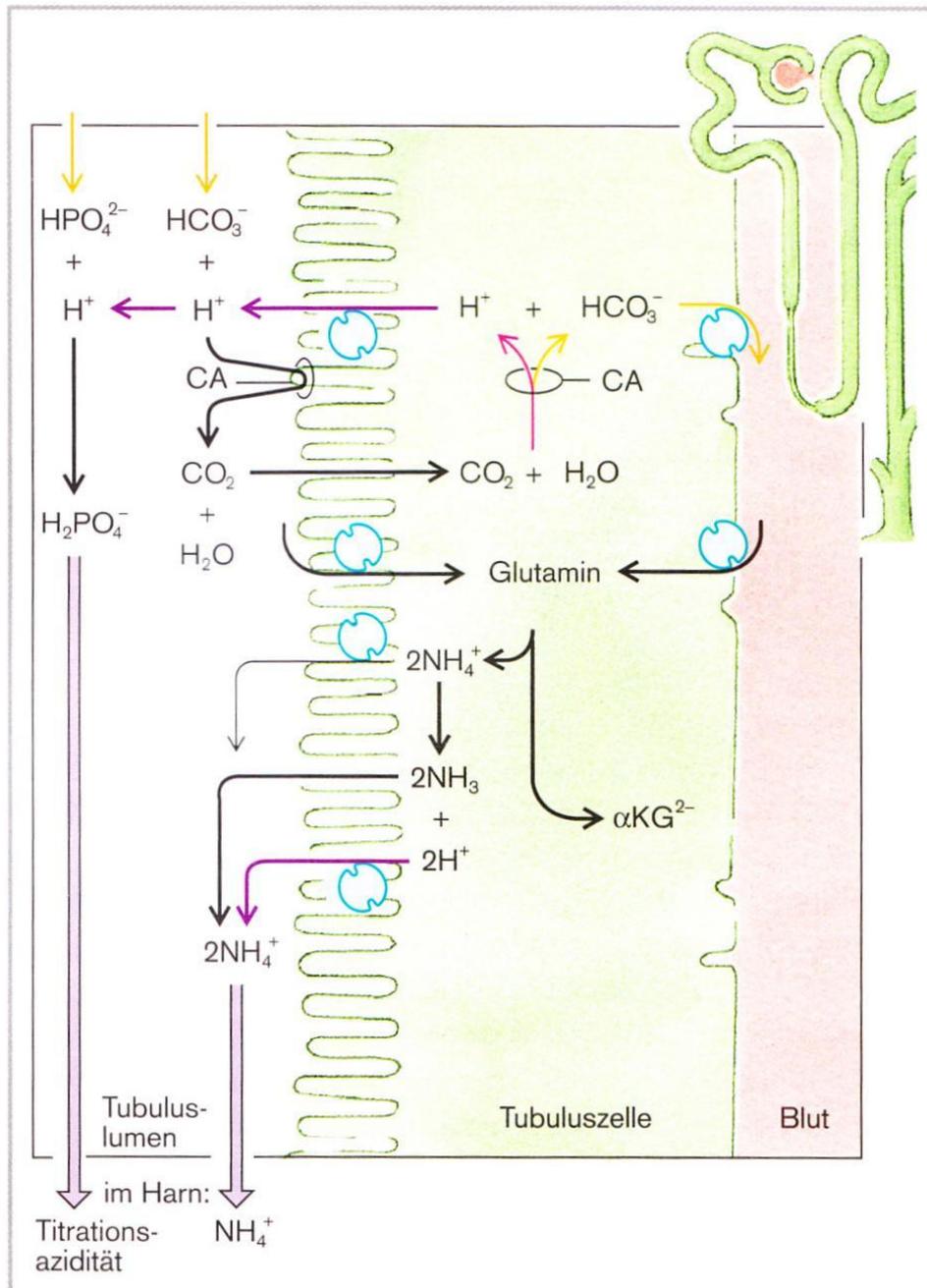
### ***Kompensation über die Lunge***

Die respiratorischen Möglichkeiten, den pH-Wert zu verändern, beruhen auf einer Alterierung der Atmung. Das Spektrum reicht dabei von Hypo- bis zu Hyperventilation. Die metabolischen Möglichkeiten haben wir bisher nicht näher beleuchtet. Der menschliche Körper hat zur Bearbeitung der Protonenkonzentration drei wesentliche Organe. Die Lunge und ihre Funktion wurden bereits beschrieben. Die zweite Möglichkeit zur Kompensation des Blut-pH-Wertes stellt die Niere dar, die dritte die Leber.

### ***Kompensation über die Niere***

Dabei kann die Niere Bicarbonat aus dem so genannten Primärharn zurück resorbieren. Bei normaler Stoffwechsellage werden 100% des Bicarbonates wieder aufgenommen. Dabei bedient sich die Niere der Carboanhydratasereaktion, die im Tubuluslumen aus den  $H^+$ -Ionen des Harns und dem gewünschten Bikarbonat Kohlendioxid entstehen lässt. Dieses diffundiert durch die Zellmembran der Tubuluszellen hindurch. Hier findet die Reaktion dann umgekehrt statt und es entstehen über den Zwischenschritt der Kohlensäure erneut Bikarbonat und Protonen. Während das Bikarbonat auf der basalen (also blutseitigen) Zellseite in den Blutstrom entlassen wird, bemüht sich die Zelle das Proton mit einem Natrium-Antiporter wieder abzugeben. Dabei wird ein Natrium-Ion aufgenommen und das  $H^+$ -Ion kann sich wieder im Primärharn an das nächste Bikarbonat-Molekül binden (vgl. Golenhofen, 2004).

Die Niere vereint in sich mehrere Möglichkeiten. Mittels der bereits beschriebenen Puffersysteme kann die Niere zudem Protonen ausscheiden. Etwa 30% der 100mmol Protonen, welche täglich ausgeschieden werden, stellt der Phosphatpuffer zur Verfügung. Den größten Anteil bewältigt mit 60% das Ammoniak-Ammonium-System ( $NH_3+H^+ \leftrightarrow NH_4^+$ ).



**Abbildung 12: Renale Mechanismen der Protonenausscheidung und Bikarbonat-Resorption.** Die in das Tubuluslumen sezernierten  $\text{H}^+$ -Ionen binden sich an Bikarbonat und können als Kohlendioxid resorbiert werden. Zusätzlich binden sich die Protonen an den bereits beschriebenen Phosphatpuffer im Primärharn. Zudem ist der obig erwähnte Bikarbonat-Natrium-Antiporter abgebildet. Zusätzlich ist der im Folgenden beschriebene Gewinn von Ammoniak aus Glutamin bis zu dessen Veränderung zu Ammoniumionen über eine Protonenbindung bildlich veranschaulicht (nach Klinke & Silbernagl, 2003).

Der Rest wird laut Schmidt et al. (2005) gebunden an Harnsäure ausgeschieden. Der Ausscheidungsprozess in der Niere ist ebenso einfach wie funktional. Das Ammoniak-

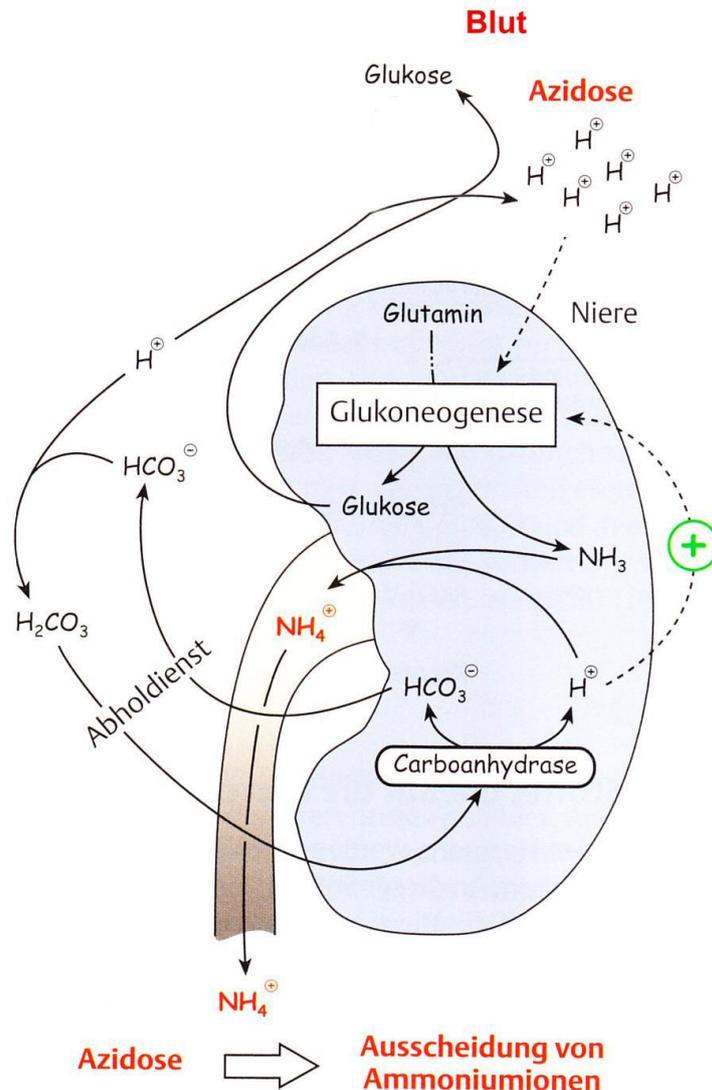
Molekül diffundiert in den Primärharn, der sich im Tubulussystem befindet und verbindet sich dort mit einem Proton zu Ammonium. Allerdings ist die Zellmembran nur für Ammoniak permeabel. Daher kann das Ammonium nicht aus dem Primärharn heraus diffundieren. Im Abschnitt der so genannten Henle-Schleife existiert ein Ko-Transporter, der es dem Körper erlaubt, Ammonium aufzunehmen und es im Nierenmark als Gradient für Harnkonzentrationsprozesse anzusammeln (Schmidt et al., 2005).

Die Protonen im Tubulus für die Ammonium-Aufnahme kann die Niere über einen anderen Prozess sezernieren. Dafür bedarf es der basal liegenden  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Unter Energieeinsatz wird Natrium aus der Zelle gepumpt und im Antiport Kalium-Ionen in die Zelle geholt (siehe Azidose und Alkalose). Dieser Gradient liefert die Energie, mit der die Zelle Natrium aus dem Tubuluslumen bzw. dem darin enthaltenen Primärharn zieht. Dies funktioniert über einen Antiport mit Protonen. Das Kalium verlässt die Zelle über einen einfachen Kanal wieder und gelangt zurück in das Blut (vgl. Deetjen et al., 1999).

Die Protonen in der Zelle können aus zwei Quellen entstammen. Zum einen kann es aus Kohlensäure gewonnen werden. Zum anderen kann dieses Proton entstehen, wenn die Glutaminase aus Glutamin Glutamat und Ammoniak synthetisiert.

Über die beschriebenen Möglichkeiten kann sich die Niere an die Leistung der Leber anpassen und zusätzlich eigenständig auf eine Alkalose und Azidose reagieren.

Der Ammoniak-Ammonium-Puffer arbeitet über das Enzym Glutaminase. Sie ist in den Zellen des proximalen Tubulus zu finden und verarbeitet Glutamin zu Ammoniak und Glutamat. Paarweise können die transportierenden Glutamat-Moleküle vor Ort zu Glukose umgewandelt werden.



**Abbildung 13: Darstellung der metabolischen Leistung der Niere zur Ausscheidung von Ammoniumionen (Modifiziert nach Horn & Krüger, 2003).**

Eine Azidose stimuliert, eine Alkalose hemmt die Enzym-Tätigkeit. Aufgrund des pK-Wertes von ca. 9 für  $\text{NH}_3$  ergibt sich für den Blut-pH-Wert von 7,4, dass vierzigmal mehr Moleküle in Form des Ammonium vorliegen, statt als Ammoniak. Dieser wirkt vor allem im Gehirn neurotoxisch.

### ***Kompensation über die Leber***

Das dritte beteiligte Organ ist die Leber. Die Niere scheidet nach Schmidt et al. (2005) 2/3 der Protonen als Ammoniak aus. Dafür benötigt sie die Aminosäure Glutamin, welche speziell von der Leber reguliert wird. Diese Aminosäure besitzt eine gebundene  $\text{NH}_2$ -Gruppe in ihrer Strukturformel. Über die erwähnte Glutaminase kann diese Gruppe hydrolytisch, also unter Einbau eines  $\text{H}_2\text{O}$ -Moleküls, gelöst werden. Darüber entsteht eine Ammoniak-Gruppe,

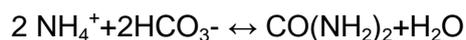
die Aminosäure Glutamat sowie ein Proton. Die Leber-Glutaminase ist für den Körper von wesentlicher Bedeutung. Denn Körperzellen in der Peripherie benutzen das im Mitochondrium vorliegende Enzym Glutamin-Synthetase, um an das Glutamat eine anderweitig als Abfallprodukt entstandene  $\text{NH}_3$ -Gruppe abgeben zu können und so den Stickstoff in Richtung Leber entsorgen zu können. In der Leber kann die Glutaminase dann diesen Prozess in umgekehrter Richtung verwenden, um den Stickstoff zu lösen und ihn für weitere Syntheseleistungen einzusetzen (Horn & Krüger, 2003).

Wenn Glutamin, Glutamat oder Ammoniak aus der Peripherie per Blutzirkulation in der Leber ankommen, besitzt diese mehrere Möglichkeiten, die je nach Stoffwechsellage und Situation beschränkt werden (vgl. Deetjen et al., 1999).

Zum einen kann die Leber vermehrt Glutamin über den Blutstrom weiter zur Niere schicken und dort die Produktion von Ammoniak ankurbeln. Sie kann zusätzlich bei der Umkehrreaktion von Glutamat nach Glutamin ein Proton binden und es Richtung Niere in den Blutfluss entlassen (Löffler et al., 2003).

Zum anderen kann sie aus Glutamin den Ammoniak lösen und ihn anderweitig einsetzen, wobei Glutamat entsteht. Der Ammoniak kann über die Aspartat-Aminotransferase oder die Alanin-Aminotransferase an andere Aminosäuren weiter gegeben werden (vgl. Horn & Krüger, 2003).

Alternativ zu diesen Möglichkeiten stellt die Leber Harnstoff her. Dabei werden zwei Ammonium-Moleküle mit zwei Bikarbonaten verbunden und per Nierenausscheidung entsorgt:



Durch diese Fülle an Möglichkeiten ist die Leber in der Lage auf eine Azidose oder eine Alkalose adäquat zu reagieren. Bei einer Azidämie kann die Leber den Harnstoffzyklus zurück fahren, bei dem wie beschrieben Bikarbonat äquimolar zu Ammonium verbraucht wird. Als Ausgleich folgt eine Steigerung der Glutaminsynthese mit anschließendem Transport via Blut zur Niere. Hier wird die renale Glutaminase laut Schmidt et al. (2005) durch die Azidose verstärkt angetrieben. So entsteht mehr Ammonium und der Körper verliert Protonen. Die Leber kann dieses System noch verstärken, indem sie aus Glutamat Glutamin synthetisiert und somit Protonen verbraucht (Löffler et al., 2003).

Im Falle einer Alkalose wird die Leber vermehrt Harnstoff herstellen und durch diesen Schritt Bikarbonat verbrauchen. Die renale Glutaminase reagiert auf die Alkalose und spart Protonen ein.

Die hier beschriebenen Ausgleichsprozesse über Lunge, Niere und Leber werden in Bezug auf den Zustand und die Effekte der Hyperventilation in Kapitel 1.4 näher erläutert. Zuvor

sollen einige der Grundlagen der Hirndurchblutung näher erläutert werden, um den Zusammenhang zwischen den Partialdrücken der Blutgase und der Durchblutung näher zu beschreiben. Da diese Gase von der Atmung abhängig sind, wird in Kapitel 1.4 zudem der Zusammenhang von Hirndurchblutung und Hyperventilation erläutert.

### **1.3 Die Durchblutung des Gehirns und ihre Messung mit Arterial Spin Labeling (ASL)**

In diesem Kapitel sollen die physiologischen Hintergründe der zerebralen Perfusion und ihre Regulation näher beleuchtet werden. Im Folgenden wird dann die Messung der Durchblutung mittels moderner Bildgebung erläutert. In Zuge dessen wird die relativ neue Methode des Arterial Spin Labeling (ASL) mit ihren technischen Voraussetzungen beschrieben.

#### **1.3.1 Die physiologischen Grundlagen**

In der vorliegenden Untersuchung wird eine Veränderung der Hirndurchblutung unter Hyperventilation untersucht. Der zerebrale Blutfluss ist das Ergebnis eines überaus komplexen Zusammenspiels verschiedener Regulationssysteme, die bis heute nicht alle genau geklärt sind.

Für die Durchblutung des Gehirns existieren weit auseinander liegende Werte. Das Gehirn wird mit etwa 750 - 900ml Blut pro Minute versorgt, was ca. 15% des Herzzeitvolumens von ca. fünf Litern entspricht (Golenhofen, 2004). Dabei sei die graue Substanz des Gehirns (der Nervenzellanteile) ca. fünfmal mehr durchblutet als die weiße Substanz (die Nervenleitungen). Nach den Messungen von Wang (2003) ist die Durchblutung in einem Durchschnitt von fünf Erwachsenen für die graue Substanz in Ruhe mit 57,7 +/- 12,5ml/100g/min bestimmt worden, und liegt etwa doppelt so hoch wie die Durchblutung der weißen Substanz mit 25 +/- 9,4ml/100g/min. Für das gesamte Gehirn wurde ein Wert von 50,7 +/- 11,7ml/100g/min ermittelt, was sich mit den Angaben von Golenhofen deckt. Laut Poeck et al. (2001) beträgt der zerebrale Blutfluss 60 - 80ml/100g Gewebe und Minute. Nach Floyd (2003) liegt der CBF im Durchschnitt bei 53,6 +/- 6,8ml/100g Gewebe/Minute. Die graue Substanz wird mit 68,6 +/- 8,98ml/100g Gewebe/Minute angegeben, die weiße Substanz mit 39,6 +/- 7,78ml/100g Gewebe/Minute.

Dieser zerebrale Blutfluss dient der konstanten Energieversorgung des Gehirns in Form von Glukose, die zu 95% zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O abgebaut wird. Nur kurzzeitig kann das Gehirn anaerob Energie gewinnen. Dieser Vorgang arbeitet unter schlechterer Energieausbeute und unter Anhäufung von saurem Laktat.

Um diesen zerebralen Blutfluss genau berechnen zu können, kann man sich nach Poeck et al. (2001) der Formel

$$CBF = CPP / CVR$$

bedienen. So entspricht der zerebrale Blutfluss (cerebral blood flow = CBF) dem zerebralen Perfusionsdruck (cerebral perfusion pressure = CPP) dividiert durch den zerebralen Gefäßwiderstand (cerebral vessel resistance = CVR). Diese Formel ist ein Äquivalent des Ohmschen Gesetzes  $U=R \cdot I$ .

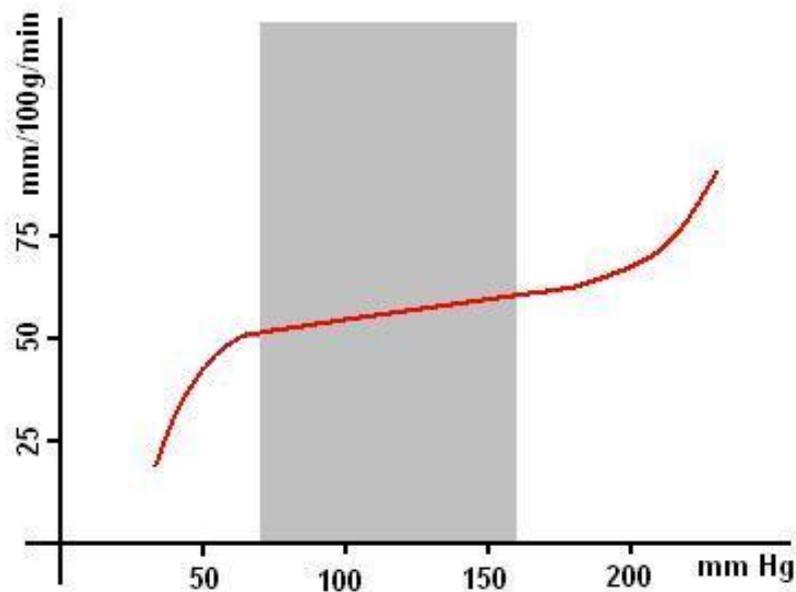
Für das Gehirn bedeutet diese Formel eine Abhängigkeit der Durchblutung zum einen vom Druck zum anderen vom Gefäßwiderstand.

Zum ersten Punkt, dem CPP, ist zu sagen, dass der Perfusionsdruck in etwa dem mittleren arteriellen Blutdruck (middle arterial blood pressure = MAB) abzüglich des intrazerebralen Drucks (intra cranial pressure = ICP) entspricht. Unter Berücksichtigung dieses Hintergrundes ergibt sich die Formel

$$CBF = (MAB - ICP) / CVR$$

Zum zweiten Punkt, dem CVR, sind die Hintergründe komplexer: In den Widerstand spielen mehrere Faktoren hinein. Seine Regelung, und somit die Durchblutung, erfolgt zum einen autonom, zum anderen chemisch und zusätzlich neuronal. Diese Regelmöglichkeiten wirken auf die glatten Muskelfasern ein, welche konzentrisch jedes Hirngefäß umgeben.

So arbeitet nach Delank & Gehlen (2006) bei einem Blutdruck zwischen etwa 70mmHg und 160mmHg eine Autoregulation, die konsequent den Druck des Körpers auf das Gehirn anpasst.



**Abbildung 14: Veranschaulichung des Autoregulationsbereichs. Eigene Darstellung.**

Es ist bekannt, dass bei Hypertonikern dieser Bereich nach oben hin verschoben ist (ebd., 2006). Außerhalb der Autoregulationsgrenzen greift der Körper auf Methoden zurück, die im Anschluss an die Autoregulationsmechanismen erklärt werden.

### ***Autoregulation des Widerstandes***

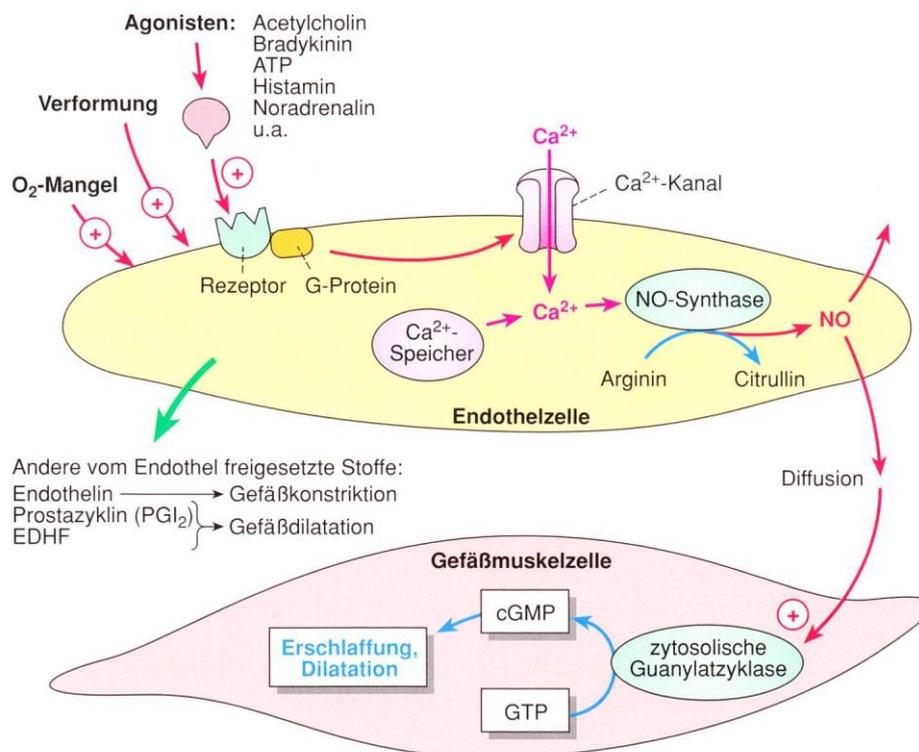
Ein Teil der Autoregulation ist durch den Bayliss-Effekt gekennzeichnet. Dieser Effekt ist auch als lokal-mechanische Regulation bekannt. Dabei reagiert die glatte Gefäßmuskulatur, die sich radiär außerhalb der Endothelzellen erstreckt und somit das Gefäß konzentrisch umfasst, auf Veränderungen in der Dehnung des Gefäßes. Sie steigert daraufhin automatisch ihre Anspannung, um dem Dehnungsreiz entgegenwirken zu können (vgl. Poeck et al., 2001, Golenhofen, 2004). Umgekehrt kann sich die Muskulatur bei einem Nachlassen des Druckes entspannen und so den Widerstand annähernd konstant belassen. So können orthostatische Dysregulationen, in Blutdruckanstiegen resultierende körperliche Anstrengungen kompensiert werden. Auch eine kurzfristige Abnahme des Druckes über Extrasystolen des Herzens kann ausgeglichen werden.

Die wesentlichste Kontrolle des Widerstandes liegt in der lokal-chemischen Regulation, bei der metabolische Faktoren die Hirndurchblutung genau einstellen können. Eine bedeutende Rolle kommt dabei vor allem den Kaliumionen und den Protonen zu. Das Kalium ist der wesentlichste funktionsabhängige Faktor, da jedes Aktionspotential einer Nervenzelle durch seine Depolarisation für eine Verschiebung der Kaliumionen vom intrazellulären Raum in den interstitiellen Raum sorgt. Folglich sind laut Klinke & Silbernagl (2003) arbeitende

Gehirngebiete kaliumreicher und somit besser durchblutet. Die Kaliumionen erlauben eine schnelle Regulation von der Außenseite der Hirngefäße her.

Die Protonen gehören wie auch Adenosin (ein Abbauprodukt des ATP) zu den metabolischen Faktoren. Ihre Bildung hängt von Sauerstoff-Bedarf und Angebot ab. Beide wirken als Feinregulatoren des Muskeltonus der Endothelzellen (Deetjen et al., 1999).

Die Protonen entstehen über die Carboanhydrase aus Kohlendioxid, welches bei der Verstoffwechslung von Glukose entsteht. Wie bereits beschrieben, verwendet das Gehirn für seine Leistung vor allem Glukose, obwohl es im Gegensatz zu Muskeln nicht über einen eigenen Speicher verfügt. Es benötigt also eine konstante Zufuhr. In besonderen Umständen wie einem Zuckermangel können auch Ketonkörper verstoffwechselt werden, so z.B. nach mehrtägigem Fasten. Über die Diffusionsmöglichkeit des Kohlendioxids können die Protonen die Blut-Hirn-Schranke überwinden, und folglich aus dem aktiven Gewebe und dem Liquor über die Diffusion abtransportiert werden, obwohl die Schranke den Transport von Elektrolyten blockiert.



**Abbildung 15: Beteiligung des Gefäßendothels an der lokalen Regulation der Durchblutung durch Bildung von Stickoxid (NO) nach Golenhofen (2004).**

Wesentliche Bedeutung der Widerstandsregulation kommt auch dem Endothel der Gehirngefäße zu. Es hat einen direkten Einfluss auf die Durchblutung über freisetzbare Stoffe wie z.B. Endothelin (führt zu Vasokonstriktion) sowie Prostazyklin (führt zu einer

Gefäßdilatation). Durch verschiedene Auslöser kann die Endothelzelle, wie in der obigen Abbildung beschrieben, beeinflusst werden. Zum einen reagieren die Zellen auf Sauerstoffmangel, zum anderen entsteht durch das fließende Blut eine Schubspannung und somit eine Verformung der Endothelzelle, die in der Folge zu ihrer Aktivierung führt. Außerdem reagieren die Zellen über Rezeptoren auf Hormone (Noradrenalin) und Stoffe der lokalen Regulation wie z.B. Bradykinin und Histamin. All diese Faktoren führen über G-Proteine zu einem Einstrom von Kalzium-Ionen in die Zelle. Diese triggern den Ausstoß von Kalziumionen aus internen Speichern, was einen schnellen Anstieg der Kalziumionen intrazellulär begründet. Dieser führt zur Aktivierung der endothelialen NO-Synthase, welche Stickstoffmonoxid unter Abbau von Arginin zu Citrullin herstellt. Dieses sehr kurzlebige Gas diffundiert zu den Gefäßmuskelzellen, die das Blutgefäß umfassen. Hier löst es über die zytosolische Guanylatzyklase einen Anstieg des zyklischen GMPs (Guanosinmonophosphat) aus, was wiederum zu einer Erschlaffung der Muskelzelle führt. Versuche von Katona (2006) belegen einen negativen Zusammenhang zwischen Blutflussgeschwindigkeit und Stickstoffmonoxid-Konzentration. Die Flussgeschwindigkeit des Blutes hängt von zwei Faktoren ab: dem Tonus der zerebralen Widerstandsgefäße und dem Durchmesser der großen Gefäße. Der Durchmesser wird wie oben beschrieben über das NO dilatiert. Die zerebrovaskuläre Reaktionsfähigkeit, also die Empfindlichkeit der Gefäßantwort in Form einer Tonusveränderung, scheint in hypertensiven Menschen herabgesetzt zu sein und korreliert mit einem Mangel an Stickstoffmonoxid (Katona, 2006).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch Sympathikus und Parasympathikus eine Rolle beim Tonus der hirngefäßumgebenden Muskeln spielen. Jedoch in geringerer Masse als dies bei den extrakraniellen Gefäßen der Fall ist (Liebsch, 2001).

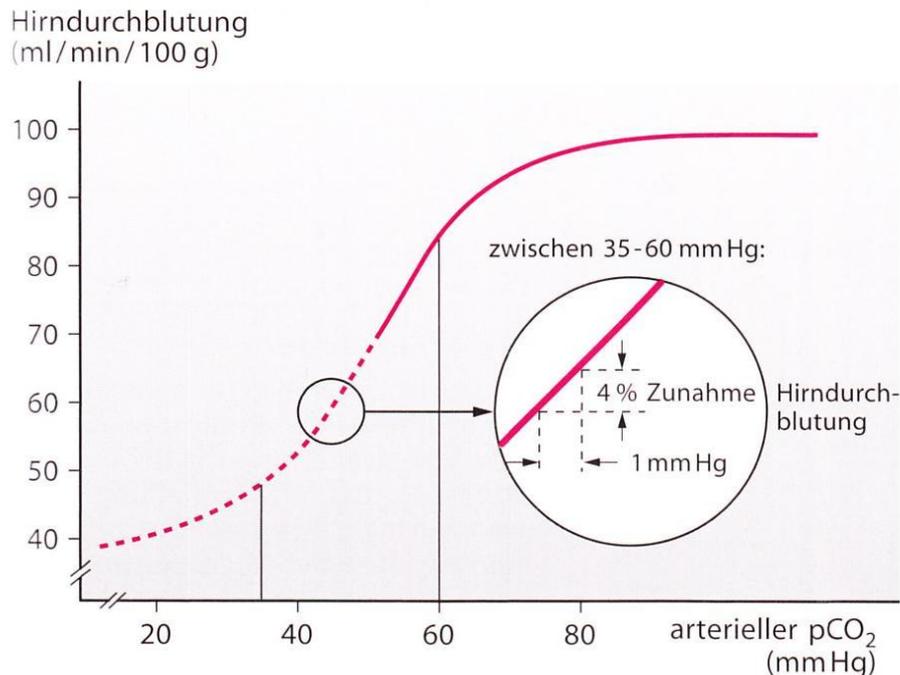
Die genannten Regelmöglichkeiten wirken, wie beschrieben, in ihrer Endstrecke auf die glatten Muskelfasern ein, welche konzentrisch jedes Hirngefäß umgeben. Alle Einzelfaktoren haben einen Anteil an der Regulation des Gesamtwiderstandes und somit des zerebralen Blutflusses, welchen sie im Rahmen der Autoregulation versuchen konstant zu halten.

Unterhalb der Autoregulationsgrenze von 70mmHg steigt der Blutdruck des Kreislaufes an (MAP), da der intrakranielle Druck (ICP) für das Gehirn nicht einfach zu beeinflussen ist. Oberhalb von 160mmHg werden Widerstandsgefäße geöffnet und es kommt zu einer flussbedingten Verminderung des Druckes (vgl. Liebsch, 2001).

### ***Die besondere Position des Kohlendioxids***

Für die Untersuchung des zerebralen Blutflusses ist eine Verdeutlichung der Rolle des Kohlendioxids an den Gehirngefäßen erforderlich. Das CO<sub>2</sub> wirkt gefäßerweiternd über einen Einstrom in die glatten Gefäßmuskelzellen. Es senkt den intrazellulären pH-Wert und reagiert so ohne Verarbeitung durch die Endothelzelle.

Eine Verdopplung des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes führt über die Protonen annähernd zu einer Verdopplung der Durchblutung. Dabei besteht im Bereich zwischen 25mmHg und 60mmHg eine quasi-lineare Abhängigkeit, die bei einer 4%igen Steigerung des Blutflusses auf eine Erhöhung des arteriellen  $\text{pCO}_2$  um 1mmHg schließen lässt.



**Abbildung 16:  $\text{CO}_2$ -Reaktivität der Hirndurchblutung: Im Bereich zwischen 25mmHg und 60mmHg besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen  $\text{pCO}_2$  und Hirndurchblutung, die sich in 4%iger Zunahme pro 1mmHg ausdrückt. Nach Poeck et al. (2001), welcher dieses Modell an künstlich perfundierten Gehirnen von Katzen entwickelte.**

Für den Bereich unter 35mmHg sinkt der Einfluss des Kohlendioxids. Dabei wird für die totale Abwesenheit von Kohlendioxid eine Hirndurchblutung von etwa 35ml/min/100g Gewebe erreicht. Der Blutfluss kann also unter Hyperventilation auf ca. 2/3 des Normwertes fallen. Es wurden auch schon Werte von 10ml/min/100g Gewebe gemessen (Diringer, 2002).

Im Rahmen traumatischer Gehirnverletzungen wird von anästhetischer Seite eine Hyperventilation (im Sinne einer Hypokapnie) verwendet, um nach der Monroe-Kellie-Doktrin das zerebrale Blutvolumen und in Folge den intrakraniellen Druck zu reduzieren. Die Monroe-Kellie-Doktrin besagt, dass der intrakranielle (bedeutet „im Schädel“) Inhalt in seinem Volumen  $V_C$  konstant bleibt, da der Schädel aus unverschieblichem Knochen besteht. Dabei besteht der Inhalt aus drei Anteilen: Gehirn, Blut und Hirnwasser. Die Summe dieser drei Kompartimente muss immer konstant sein, auch wenn sich deren Relation verschieben kann.

$$V_C = V_{\text{Gehirn}} + V_{\text{Blut}} + V_{\text{Hirnwasser}}$$

Bei einem Hirnödem als Beispiel steigt das Volumen des Gehirns. Um Schäden für das Gehirn zu vermeiden, wird Hyperventilation eingesetzt, um die Durchblutung zu reduzieren und so Platz für eine Schwellung zu erhalten. Dabei wird ein  $p\text{CO}_2$  - Zielwert von 30mmHg anvisiert (vgl. Stocchetti, 2005, Gleixner, Müller, & Wirth, 2007). Im Rahmen schwerer postischämischer Ödeme wird auf eine Hyperventilation zu Gunsten einer Trepanation verzichtet. Bei einem solchen Eingriff wird ein Teil der knöchernen Schädeldecke entfernt, um dem Ödem Platz zu bieten. Ziel ist in einem solchen Falle vor allem die lebensgefährliche Einklemmung zu verhindern. Steigt durch ein Ödem der Druck intrakraniell an und übersteigt ein gewisses Mass, dann drückt das Ödem Teile des Mittelhirns in das Tentorium cerebelli, was das Mittelhirn in seiner Funktion versagen lässt. Bei noch höheren Drücken wird Hirnmasse durch das Foramen magnum nach kaudal gepresst, was Hirnstamm und Kleinhirn betrifft. Dadurch fallen ihre Funktionen wie z.B. Atmung und Kontrolle des Herzschlags aus (Trepel, 2005, Mummenthaler & Mattle, 2006).

Im Rahmen der Hirndurchblutung und ihrer Abhängigkeit von  $\text{CO}_2$  sei kurz auf das Inverse-Steal-Phänomen hingewiesen (Delank & Gehlen, 2006), bei dem in einem Zustand der Hypokapnie ein ischämischer Hirnareal durch seine vasoparalytische Gefäßdilatation verstärkt durchblutet wird. Die Ursache dafür liegt in einer Konstriktion der alternativen, nicht ischämischen Arterien des Gehirns begründet. Dieses Phänomen bedeutet einen Vorteil einer leichten Hypokapnie (und folglich einer Hyperventilation) durch eine bessere Blutversorgung eines Infarktgebietes.

Die genauen Auswirkungen einer Hyperventilation sind in Kapitel 1.4.4 beschrieben. Nachdem die Physiologie der Durchblutung vorgestellt wurde, wird im Folgenden zunächst die Messung des zerebralen Blutflusses vorgestellt.

### **1.3.2 Messung der Hirndurchblutung**

Zur Detektion der Gehirndurchblutung und ihrer Beurteilung existieren seit Jahren Methoden wie Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Die Möglichkeit einer genauen quantitativen Untersuchung des Blutflusses (in ml/min/100g Gewebe) ist jedoch erst seit kurzer Zeit möglich. Im Folgenden soll diese neue Technik mit Namen Arterial Spin Labeling (ASL) und ihre Grundlagen kurz vorgestellt werden.

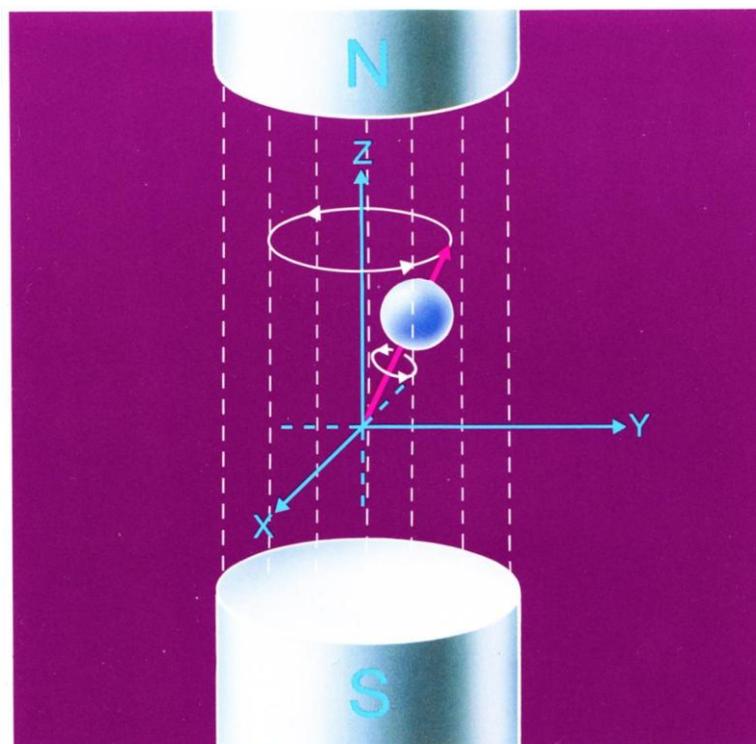
In der medizinischen Diagnostik wird der Blutfluss des Gehirns in der Frage von Hirnblutungen und Hirninfarkten (über Embolien) als Goldstandard mit dem CT untersucht. Für den vorliegenden Fall ist diese Methode nicht geeignet. Trotz ihres Vorteils, Gewebedichten anhand der Hounsfield-Einheiten exakt bestimmen zu können, überwiegen die Nachteile. Dies betrifft vor allem die Anwendung von Röntgenstrahlen und die Nutzung

so genannter Tracer zur Gefäßdarstellung. Bei Tracern handelt es sich um radioaktive Isotope der Elemente Fluor, Kohlenstoff, Stickstoff oder Sauerstoff. Diese exogenen Kontrastmittel können eine allergische Reaktion (z. B. Bradykardie, Larynxödem, Bronchospasmus) auslösen. Aus diesem Grund sind sie nicht für alle Probanden geeignet (Novelline, 2007).

Für eine Messung der Durchblutung im Rahmen psychologischer Studien ist in erster Linie der Magnetresonanztomograph von Interesse.

### ***Der Magnetresonanztomograph (MRT)***

Der MRT nutzt die Eigendrehimpulse der Protonen und Neutronen, so genannte spins, aus. Dieser Begriff entstammt der Quantenmechanik und überschreibt die kleinste Einheit eines Drehmoments, verbunden mit einem magnetischen Moment. Das Atom Wasserstoff besteht nur aus einem Proton, und ist elementarer Bestandteil der Moleküle Wasser und Fett. Diese machen den Großteil des menschlichen Körpers aus.



**Abbildung 17: Die Präzessionsbewegung in einem Koordinatensystem nach Schild (1997).**

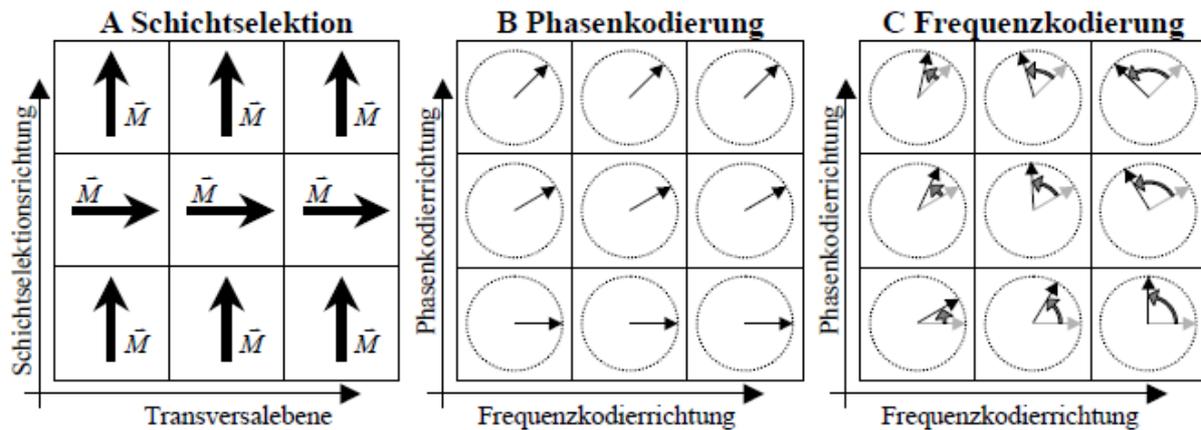
Zunächst werden alle spins des Körpers in ein Hauptmagnetfeld eingebracht. Unter Verwendung von Funkwellen mit der magnetischen Eigenfrequenz des Wasserstoffatoms (Lamorfrequenz) werden die spins mit Energie geladen und standardmäßig um  $180^\circ$  zu dem Hauptmagnetfeld ausgelenkt (invertiert). Die spins verlieren ihre Energie über zwei verschiedene Effekte (siehe unten) wieder und geben sie ab, was in einer in der Nähe

befindlichen Spule eine Spannung entstehen lässt. Diese ist ein Abbild der aufsummierten spins aller Wasserstoffmoleküle in grader Linie vor einer Spirale, in der Spannung induziert wird.

Der erste Effekt der Energieabgabe entsteht über Spin-Gitter-Wechselwirkungen. Dabei wird die angelegte Energie an die Atome der Umgebung abgegeben (Kroll, 2004). Die Zeit, nach der 63% der spins sich wieder zum Hauptmagnetfeld ausgerichtet haben, also ihre Energie über Nachbaratome abgeben konnten, wird T1-Relaxationszeit genannt. Kann ein Gewebe seine Energie gut abgeben und ist folglich die T1-Relaxationszeit kurz, so wirkt das Gewebe hyperintens. Blut braucht etwa zehnmal länger als andere Gewebe (etwa eine Sekunde) und wirkt dadurch hypointens. Dieser Vorgang der Energieabgabe verläuft exponentiell (Volz, 2003).

Der zweite Effekt der Energieabgabe entsteht über Wechselwirkungen unter den einzelnen spins. Es kommt zu einer Dephasierung des makroskopisch messbaren Magnetfeldes. Dieser Effekt heißt Spin-Spin-Relaxation oder T2-Relaxationszeit. Durch die gegenseitige Auslöschung kommt es schnell zu einem Verfall des makroskopisch messbaren Signals. Flüssigkeiten erscheinen im T2-gewichteten Bild heller als Fettgewebe, weil hier weniger Spin-Spin-Wechselwirkungen stattfinden und die Dephasierung daher länger dauert (vgl. Reimer, 2000).

Um eine Ortsauflösung in bestimmte Raumelemente, genannt Voxel, vornehmen zu können, benötigt eine Fourier-Analyse des mit der Spule gemessenen Spannung-Verlaufs drei Gradienten für die einzelnen Raumrichtungen (vgl. Bongers, 2004). Mit angelegten Magnetfeldern werden die Voxel nach Schicht, Phase und Frequenzkodierung unterschieden.



**Abbildung 18:** Die drei Teilschritte der Ortskodierung der MR-Bildgebung. Die kleinen Quadrate stellen unterschiedliche Regionen innerhalb der Messprobe dar. Die Pfeile verdeutlichen die Richtung der Spinnpakete, die so definiert sind, dass jedem Spinnpaket eine unterschiedliche Phase zugeordnet werden kann. Durch die Schichtselektion (A) wird nur die Magnetisierung einer Schicht in die Transversalebene gekippt. Bei der Phasenkodierung (B) wird den Spins in Abhängigkeit ihres Ortes entlang der entsprechenden Richtung eine charakteristische Phase aufgeprägt. Die dazu orthogonale Frequenzkodierung sorgt während der Datenauslese für eine ortsabhängige Larmofrequenz (Günther, 1999).

Ein Nachteil des MRT entsteht über den Mangel an definierten Einheiten wie bei dem CT die Hounsfield-Einheiten. Deshalb stützt sich eine Auswertung des entstandenen Bildes immer auf Kontraste und Signalunterschiede der verschiedenen Gewebe zueinander. Außerdem ist ein MRT-Bild in der klinischen Anwendung teurer als ein CT. Zudem kann die Dauer der Untersuchung länger sein.

Ein Vorteil des MRT liegt in seiner besseren Auflösung und der besseren Differenzierbarkeit der Gewebestrukturen. Zusätzlich ermöglicht der Magnetresonanztomograph funktionelle Aufnahmen (Novelline & Heuck, 2007). Diese sind mit einem CT nicht möglich.

### ***Funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT)***

Funktionelle Aufnahmen verbildlichen mit Hilfe zweier grundlegender Effekte neuronale Aktivität. Aktive Neurone verbrauchen Sauerstoff aus dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen der Kapillaren ihrer Umgebung. Dieser Effekt wird als BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependent) bezeichnet und beschreibt den Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und Sauerstoffkonzentration der nahen Kapillaren. Er beruht darauf, dass oxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch und Desoxyhämoglobin diamagnetisch ist. Als Folge der veränderten Sauerstoffsättigung des Blutes durch neuronale Aktivität wird als zweiter Effekt der regionale Blutfluss gesteigert. Diese Reaktion tritt 1-5 Sekunden nach dem Auslöser mit einem Durchblutungsmaximum nach 4-5 Sekunden auf. Diesem schließt sich

ein kurzer Abfall der Durchblutung unter das Durchschnittsniveau an („undershoot“). Diese Veränderungen wirken sich auf das lokale (im Millimeterbereich) Magnetfeld aus und verändern lokal die T2-Relaxationszeit. Eine Zunahme der Durchblutung senkt das Desoxyhämoglobin, was eine messbare Verminderung der Suszeptibilität in diesem Areal zur Folge hat. Mit bestimmten MRT-Sequenzen lässt sich dies messen (Sidaros, 2002).

Es ist nach Wong (1997) zu erwähnen, dass Hirnregionen mit einer großen BOLD-Veränderung nicht zwangsläufig auch eine große Veränderung des Blutflusses aufweisen. Dennoch korrelieren Blutfluss und BOLD-Werte miteinander. Deutlich wird dieser Zusammenhang an den Post-Stimulationsphasen, in denen bei den BOLD-Messungen der undershoot als kurzer negativer Signalverlauf gemessen wird. Dieser Effekt kann auf einen in Relation stehenden, zeitgleichen Flussabfall zurückgeführt werden.

Das fMRT erlaubt eine indirekte Darstellung neuronaler Informationsverarbeitung und von mentaler Aktivität, was sie für die Untersuchung psychologischer Prozesse prädestiniert. Es ermöglicht eine Messung der kurzfristigen Durchblutungsveränderungen und somit eine Untersuchung schneller Hirnprozesse oder repetitiver Vorgänge (Hund-Georgiadis, 2003). Diese Methode verfügt über ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Ein Nachteil besteht darin, die Veränderungen des Sauerstoffs bei neuronaler Aktivität zu beobachten, ohne allerdings die Baseline der Durchblutung zu kennen. In Folge dessen erscheinen Veränderungen relativ und liegen nicht in Maßeinheiten vor. Zudem kommen langsame Prozesse (langsamer als eine Sekunde) mit BOLD-Messungen nicht gut zur Darstellung und sind durch ein schlechtes Signal-zu-Rausch-Verhältnis überschattet (Wang, 2003). Ein Grund für die schlechte Darstellung liegt in so genannten MRT-Drifts, welche im Tomographen entstehen. Ein anderer Grund ist durch die Anfälligkeit der BOLD-Messung auf minimale Bewegungen gegeben (Wang, 2004).

### ***Das Prinzip der Blutbolusmarkierungstechnik (Arterial Spin Labeling)***

Neuere Techniken des funktionellen MRT erlauben eine gute Darstellung langsamer Prozesse bei gleichzeitiger Möglichkeit einer absoluten Quantifizierung des Blutflusses. Grundlage dieser Methode ist die Markierung eines Blutbolus, ohne auf exogene Tracer zurückgreifen zu müssen. Wesentliches Element dabei ist eine Inversionsschicht, in der das Blut magnetisch markiert wird, und nach einer gewissen Transitzeit ( $\Delta t$ ) in eine stromabwärts gelegene Ausleseschicht strömt. Dabei gibt es zwei Untergruppen: Die kontinuierliche (CASL) und die gepulste ASL (PASL) (Weber, 2004, Gill, 1999).

Eine kontinuierliche ASL markiert für drei bis vier Sekunden einen Blutbolus, welcher über den Blutfluss das unmarkierte Blut in der Ausleseschicht ersetzt.

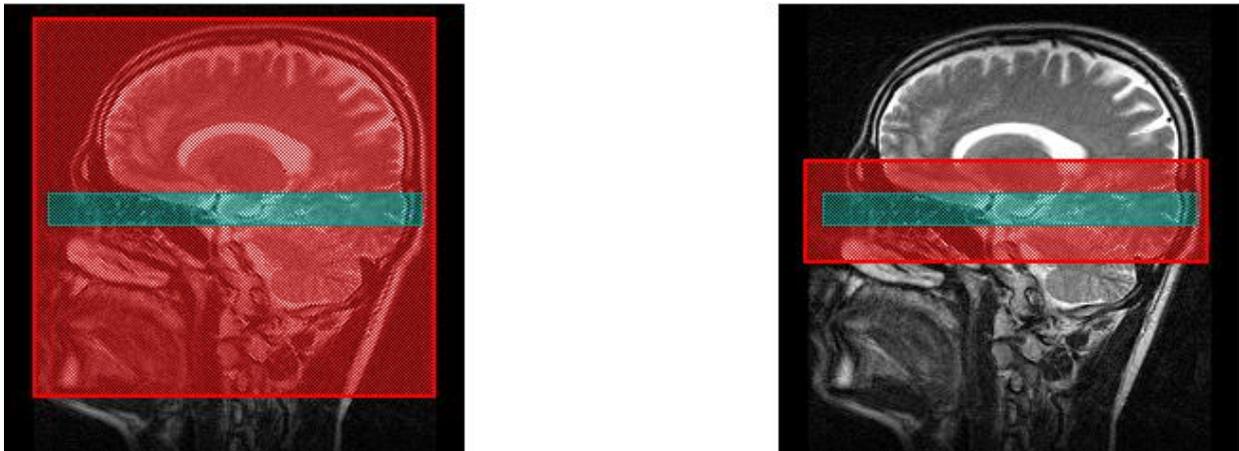
Die gepulste ASL verwendet dagegen nur einen kurzen, 10ms dauernden, Hochfrequenzpuls. Für diese Technik werden zwei Bilder gemacht. Eines mit dem einfließenden markierten Blutbolus nach einer inflow time (TI), und ein Kontrollbild ohne jedwede Markierung. Eine Subtraktion beider Aufnahmen ergibt idealerweise das Signal des markierten Blutboluses (Wong, 2000). Durch die Subtraktion ist der Unterschied allerdings nur etwa ein Prozent des Signals der Kontrollaufnahme groß, weshalb bei der gepulsten Methode eine Mittelung über 50 Messungen (also 100 Bilder) empfohlen wird, was die Messzeit auf etwa fünf Minuten erhöht (Weber, 2004). Es liegt demnach ein schlechtes Signal-Rausch-Verhältnis vor (Günther, 2005).

Die Gewinnung eines klaren Differenzbildes bei der Anwendung einer endogenen Markierung wird durch den Magnetisierungstransfereffekt erschwert. Protonen der fest gebundenen Proteinmoleküle reagieren über eine größere spektrale Breite in ihrer Resonanzfrequenz als die Wasserprotonen (Weber, 2004). Bei der Sendung des Schichtselektionsgradienten reagieren nicht nur die freien Protonen in der gewünschten Schicht, sondern auch in einer breiteren Schicht die gebundenen Protonen. Diese kann bis in die Ausleseschicht hineinragen. Da die T<sub>2</sub>-Relaxationszeit der gebundenen Wasserstoffprotonen unter einer Millisekunde liegt, ergibt sich zwar in der Auslese kein direktes Störsignal, aber die Magnetisierung wird zu einem Teil von freien Protonen wieder aufgenommen. Daher kann auch Gewebe in der Ausleseschicht markiert sein, mit der Konsequenz, dass fälschlicherweise eine Überperfusion erfasst wird. Diese verschwindet nicht bei der Subtraktion und bildet einen Störfaktor in der absoluten Quantifizierung.

Um den Magnetisierungstransfereffekt zu minimieren, wurden mehrere Methoden entwickelt wie z.B. EPISTAR (Echo Planar Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency), PICORE (Proximal Inversion with a Control for Off Resonance Effects) und FAIR (Flow Alternated Inversion Recovery). Eine wesentliche Komponente dieser drei Methoden bildet die EPI (Echo Planar Imaging). Dieser Begriff beschreibt eine Multi-Gradienten-Echo-Technik. Ihr Vorteil liegt in einer schnellen Auslese bei gutem Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Kroll, 2004).

Die gebräuchlichste Technik stellt FAIR dar. Eine globale Inversion invertiert sämtliche Spins des Sichtfeldes (vgl. Wong, 1997, Weber, 2004, Scheffler, 2003). Wie bei den anderen beiden Methoden wird auch hier über einen 180° -Hochfrequenzpuls markiert und nach einer Zeit TI mit einer EPI ausgelesen. Dieses erste Bild ist das so genannte „tag“ (markierte)-Bild. Für das „control“ (Kontroll)-Bild wird dann nur in der Ausleseschicht ein 180° -Hochfrequenzpuls-Invertierung gesetzt und nach der Verzögerungszeit TI das Bild per EPI ausgelesen. Durch die Subtraktion der beiden Bilder verbleibt in der Ausleseregion kein Signal außer der mit dem Blut einströmenden Markierung.

Venöses Blut erscheint bei FAIR signalreich, da das gesamte Sichtfeld markiert wurde und die Flussrichtung des Blutes unerheblich wird. Folglich lässt sich bei dieser Technik venöses Blut nicht von arteriellem unterscheiden.



**Abbildung 19: FAIR-Markierungstechnik.** Es werden bei der Markierungsaufnahme alle Protonenspins im Volumen invertiert (rot). Nach der Zeit  $T_I$ , in der die markierten Spins in das Kapillarnetz fließen, wird das Signal in der Ausleseschicht (grün) detektiert. Die Kontrollaufnahme erfolgt nach der Invertierung der Ausleseschicht, so dass bei der Differenzbildung beider Aufnahmen das Signal des stationären Gewebes heraus fällt. Die Inversionsschicht der Kontrollaufnahme (rot) wird in der Regel doppelt so groß wie die Ausleseschicht (grün) gewählt, um ein homogenes Inversionsprofil zu gewährleisten. Die FAIR-Markierungstechnik stellt nicht nur arterielles, sondern auch venöses Blut dar (Kroll, 2004).

### ***QUIPPS (QUantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction)***

Die mit FAIR gewonnenen Daten können weiterhin von Fehlern bereinigt werden. So liegt eine wichtige Quelle für systematische Fehler in der Zeit ( $\Delta T$ ), die zwischen Markierung und der Ankunft der Markierung in der Ausleseschicht vergeht. In dieser Zeit entsteht ein gewisser Anteil  $T_1$ -Zerfall, was einen Einfluss auf die gemessene Menge markierten Blutflusses hat. Mit QUIPPS lassen sich diese systematischen Fehler umgehen und zusätzlich absolute Quantifizierungen vornehmen. Dieses primär mathematische Modell wurde von Buxton (1998) entwickelt. Es macht die Quantifizierung abhängig von der Transitzeit ( $\Delta t$ ) und der zeitlichen Länge  $\tau$  ( $T$ ) des markierten Blutbolus. Es wird angenommen, dass der Blutbolus in seiner Form gleichmäßig fließt. Zusätzlich sollte vor der Transitzeit  $\Delta T$  kein markiertes Blut die Ausleseschicht erreicht haben.

Bei dieser Technik wird ein zusätzlicher Sättigungspuls nach einer Zeit  $T_{I1}$  in der Ausleseschicht bei tag- und control-Bild eingesetzt. Dadurch wird ein Teil des einströmenden, markierten Blutbolus "abgeschnitten", und die Transitzeit  $\Delta T$  auf null gesetzt. Das Bild wird nach einer Zeit  $\Delta T_I$  gewonnen ( $\Delta T_I = T_{I2} - T_{I1}$ ) und ist, weil der Blutbolus über die

Ausleseschicht hinausragt, weder von der Transitzeit  $\Delta T$  noch von der Länge des Blutbolus Tau abhängig.

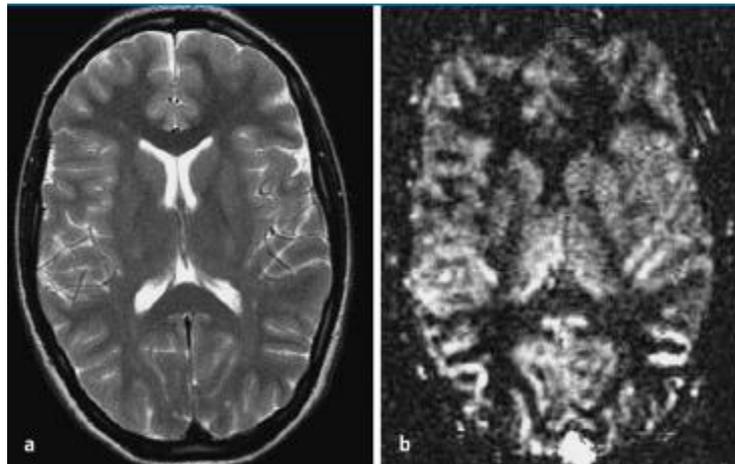
### ***QUIPSS II (QUantitative Imaging of Perfusion using a Single Subtraction, second Version)***

In QUIPSS II wird wie in QUIPPS ein zusätzlicher Sättigungspuls angewendet. Dieses mal nach einer Zeit  $T_{I1}$  auf die Markierungsschicht (Wong, 1997). Nur das Blut, das in dieser Zeit die Markierungsschicht verlassen hat, kann ein Signal erzeugen. Zudem ist die zeitliche Länge des Blutbolus bekannt ( $T_{I1}$ ). Wie Wong (1998) zeigen konnte, ist auch dieses Modell unabhängig von  $\Delta T$  und Tau. Dies macht eine absolute Quantifizierung möglich. Zusätzlich ist das Perfusions-Verhältnis von grauer Substanz zu weißer Substanz mit dieser Technik genauer und sie lässt dem Signal mehr Zeit zu einem Austausch mit dem Gewebe im Sinne einer Diffusion.

Diese Technik ist mit FAIR kombinierbar, und liefert für PASL-Verfahren ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis. Die Methode kann auch mit CASL eingesetzt werden. Die gepulste FAIR-Technik bietet jedoch den Vorteil, dass die Markierungsschicht näher an die Ausleseschicht gelegt werden kann. Dadurch wird die Gewinnung der Bilder beschleunigt, und der  $T_1$ -Zerfall der Markierung ist kleiner.

### ***Q2TIPS (QUIPSS II, Thin Pulse Saturation)***

Der Vorteil von QUIPSS II gegenüber QUIPPS liegt in der Möglichkeit mehrschichtiger Aufnahmen (vgl. Wong, 1998). Bei QUIPPS würden nahe gelegene Schichten durch die Sättigungsimpulse beeinflusst werden. Eine Methode der Umsetzung ist durch Q2TIPS gegeben (Luh, 1999). Für diesen Ansatz mehrschichtiger Aufnahmen werden "stromabwärts" gelegene Schichten später gemessen. Der markierte Blutbolus wird durch mehrere dünne Sättigungsimpulse „zerschnitten“. Diese Impulse haben den Vorteil, dass sie ein schärferes Schichtprofil, und damit eine präzisere Boluslänge erzeugen. Eine Folge ist die höhere Genauigkeit der ermittelten Blutflusswerte im Vergleich zu QUIPSS II. Eine Voraussetzung dieser Methode stellt die Bildaufnahmegeschwindigkeit dar, die höher als die Flussgeschwindigkeit des Blutbolus sein muss, da sonst die Magnetisierung des Blutbolus zerstört werden würde.



**Abbildung 20: Q2TIPS am Beispiel einer 20-jährigen gesunden Probandin: T2-gewichtetes MRT-Bild (a) und Parameterbild der Q2TIPS-Sequenz (b) für den relativen zerebralen Blutfluss. In der grauen Hirnsubstanz findet sich ein deutliches Signal, während das Signal in der weißen Hirnsubstanz nur gering über dem Signal des Hintergrundrauschens liegt (Weber, 2004).**

### ***Aktualität und Anwendung der ASL-Technik***

Die steigende Bedeutung der ASL-Technik zeigt sich deutlich in Vorträgen und Beiträgen großer Tagungen wie z.B. der ESMRMB (European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology) und den Entwicklungen von Konzernen wie Siemens. So gab der Konzern am 22.05.07 bekannt zusammen mit den Forschern der Universität Pennsylvania an einer kommerziellen ASL-Lösung zu arbeiten.

Mehrere medizinische Anwendungsmöglichkeiten von ASL-Messungen und Blutflussbestimmungen im Bereich von Schlaganfällen, Epilepsien, Morbus Alzheimer sowie zerebralen Tumoren wurden von Weber (2004) aufgezeigt. Anhand des Morbus Parkinson konnte der Zusammenhang zwischen fokaler Veränderung der neuronalen Aktivität und einer Änderung des zerebralen Blutflusses bei psychiatrischen und biologischen Erkrankungen als Verminderung der kortikalen Perfusionswerte festgestellt werden.

Zudem wurde der Einsatz von ASL-Techniken in pädiatrischen Krankheitsfällen eingehend geprüft (Wang, 2003). Neben dem Vorteil des Verzichts auf Strahlung und Invasivität in dieser suszeptiblen Altersgruppe wurden Veränderungen im zerebralen Blutfluss gesunder Kinder im Vergleich zu kranken Kinder gefunden. Kinder reagieren aus mehreren Gründen Besonders gut auf diese Technik. Zum einen ist bei ihnen das Signal-zu-Rausch-Verhältnis besser, was auf den verstärkten Blutfluss des kindlichen Gehirns zurückzuführen ist. Zum anderen ist der Anteil an Wasser im kindlichen Gehirn größer als in dem Erwachsener mit folglich stärkerem Gleichgewichtsmagnetisierungssignal und verlängerter T1-Zeit über die verminderte Möglichkeit der Wasserstoffprotonen ihre Energie an das Gewebe abgeben zu können.

Ein Problem der ASL-Technik für medizinische Anwendungen bedeutet das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis, was selbst bei längeren Messungen eine reduzierte Verlässlichkeit medizinischer Aussagen zur Folge hat. Zusätzlich limitiert die T1-Zerfallszeit die Anwendbarkeit von ASL.

Für psychologische Untersuchungen langsamer Prozesse wie im vorliegenden Fall, ist die ASL-Technik das Mittel der Wahl. Zusätzlich kann die Untersuchungszeit durch die Nutzung der Q2TIPS-Mehrschichtaufnahme klein gehalten werden. Ein weiterer Vorteil liegt in dem Verzicht auf Röntgenstrahlung bei dieser Untersuchung. Den größten Vorteil bietet die Möglichkeit exakte Untersuchungen der kortikalen Perfusion durchführen zu können (vgl. Wang, 2005).

Diese können mit neuronaler Aktivität in Verbindung gebracht werden. Zum einen sind Auswirkungen neuronaler Prozesse messbar und langsame neuronale Abläufe örtlich zu detektieren. Zum anderen lassen sich Auswirkungen der Durchblutung auf neuronale Aktivitäten untersuchen.

## **1.4 Hyperventilation**

Die Hyperventilation stellt einen besonderen Fall der Atmung dar, welche über mehrere, z.T. nicht einheitliche Definitionen erklärt wird. Das Erscheinungsbild und die direkten Folgen einer Hyperventilation zeigen ein breites Spektrum. So sind auch die organischen Ursachen einer gesteigerten Atmung breit gefächert. Zudem sind negative Folgen einer Hyperventilation beschrieben.

### **1.4.1 Definition**

Eine Hyperventilation ist definiert durch eine über die Bedürfnisse hinaus gesteigerte Atmung, in deren Folge die alveolären und arteriellen Kohlendioxidwerte sinken (Golenhofen, 2004). Dabei existiert im Sprachgebrauch Verwirrung, da Hyperventilation oft nur als Senkung des Kohlendioxidpartialdruckes unter 40mmHg, eigentlich definiert als Hypokapnie, beschrieben wird (Stocchetti, 2005). Die Aspekte der gesteigerten Ventilation werden bei der Hypokapnie jedoch nicht berücksichtigt. Im Blut führt die Hyperventilation zu einer respiratorischen Alkalose mit Folgen für den Gesamtorganismus wie z.B. einer Verschiebung des Blut-pH-Wertes (Renz-Polster & Aries, 2006).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Ventilation zum einen größer ist, als der Stoffwechsel des Körpers es verlangt, und zum anderen der CO<sub>2</sub>-Partialdruck sinkt, mit entsprechenden Folgen für den Organismus.

### 1.4.2 Hyperventilationsassoziierte Symptome

Die Liste der induzierten Effekte ist lang und lässt sich in verschiedene Bereiche einteilen. Ursächlich ist dabei für viele Erscheinungsformen die entstehende respiratorische Alkalose. So werden z.B. über den Verlust an Wasserstoff-Ionen Bindungsstellen an Eiweißen frei, an die vor allem Kalzium als positives Ion bindet. Die Folge ist eine Übererregbarkeit der Muskulatur (Tetanie). Entstehende Krämpfe sind Ursache für den Begriff Hyperventilationstetanie (Pschyrembel, 1998). Der Sauerstoffpartialdruck steigt an, der des Kohlendioxids fällt ab. Der Organismus reagiert auf diese verschiedenen Auslöser in mehreren Ebenen (vgl. Morschitzky, 2000, Renz-Polster & Aries, 2006, Hermann & Radvila, 1999).

Auf **neuromuskulärer Ebene** sind beschrieben: Parästhesien (Kribbeln, „Ameisenlaufen“), Gefühllosigkeit, Muskelschmerzen, Zittern, Verkrampfungen der Hände (zur so genannten „Pfötchenstellung“= karpopedaler Spasmus), Kribbeln um den Mund herum mit einer Zuspitzung der Lippen.

Der **zerebralen Ebene** sind zuzuordnen: Sehstörungen, Ohrenrauschen, Ohnmacht, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schwindel.

Auf **vegetativer Ebene** entstehen: Müdigkeit und Schläfrigkeit, Störungen der Konzentration, kalte Hände und Füße als Folge einer Veränderung der Durchblutung, Schwitzen, Harndrang, Vergesslichkeit.

Zur **psychischen Ebene** gehören: Das Gefühle „auf Wolken zu gehen“, ein Unwirklichkeitsgefühl, Bewusstseinsstörungen, veränderte Bewusstseinszustände (auch ASC genannt; Altered State of Consciousness), Angst und Panik, Euphorie.

Symptome auf **thorakaler Ebene** stellen dar: Druckgefühl auf Herz und Brust, Herzschmerzen, Herzrasen, Atemnot und das Gefühl nicht richtig atmen zu können, Husten, Aufstoßen.

### 1.4.3 Hyperventilation als ausgelöster Effekt

Die Hyperventilation kann als Bestandteil der Regelprozesse von Atmung und Blutgasen (wie in Kapitel 1.2.8 beschrieben) auftreten. Bestimmte Erkrankungen verursachen innerhalb dieses Regelkreislaufs eine Veränderung, die durch eine Hyperventilation als respiratorische Kompensation ausgeglichen werden können (Golenhofen, 2004). Diese Veränderung findet vor allem durch eine Modulation des Atemantriebes statt. Er bestimmt unbewusst die Atemfrequenz und die Atemtiefe und gleicht so metabolische Veränderungen aus.

Der bekannteste Auslöser in der Physiologie für eine gesteigerte alveoläre Belüftung im Sinne einer Hyperventilation stellt die metabolische Azidose dar, wie in Kapitel 1.2.7 erklärt.

Durch unterschiedliche Prozesse des Körpers kann es zu einer Anreicherung an sauren Metaboliten und Protonen im Blut kommen, welche den Atemtrieb steigern. Eine assoziierte Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes führt über die in Kapitel 1.2.5 beschriebenen Zusammenhänge ebenso zu einer verstärkten Atmung. Für die Medizin ist die Hyperventilation aus diesem Grund in erster Linie ein Hinweis auf einen Prozess des Körpers, der Protonen entstehen lässt.

Grundsätzlich kann die Azidose in drei Kategorien unterschieden werden (Klinke & Silbernagl, 2003):

- Die Additionsazidose,
- die Subtraktionsazidose und
- die Retentionsazidose.

Dabei entstehen in der Additionsazidose endogen zusätzliche saure Metabolite oder sie werden exogen zugeführt. Im Gegensatz dazu kommt es bei der Subtraktionsazidose zu einem Bikarbonatverlust mit in der Regel gastrointestinalen Ursachen wie Erbrechen, Diarrhoe oder Verluste über Fisteln und Sonden. Selten kommt es zu renalen Verlusten. Eine Retentionsazidose entsteht bei verminderter Fähigkeit der Niere zur Ausscheidung von Säuren (Klinke & Silbernagl, 2003, Renz-Polster & Aries, 2006).

### ***Diabetes mellitus***

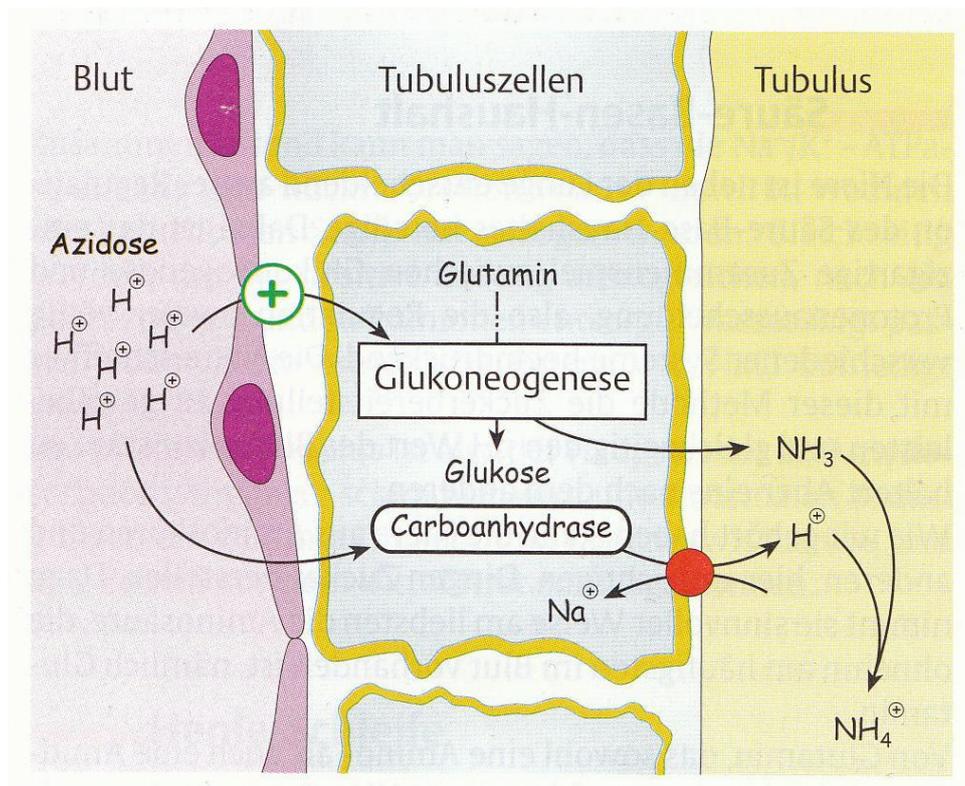
Die häufigste Störung der Wasserstoffionen-Konzentration und damit des pH, der nach bereits erklärten Zusammenhängen über die Atmung gegenreguliert wird, ist die Additionsazidose, ausgelöst durch Diabetes mellitus (vgl. Klinke & Silbernagl, 2003).

Bei der Zucker-Krankheit entsteht je nach Typ ein relativer oder absoluter Mangel an Insulin (Horn & Krüger, 2003). Dieses körpereigene Enzym wird in den so genannten B-Zellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) hergestellt, und ist das einzige Enzym mit der Möglichkeit die Einlagerung und Speicherung von Zucker in verschiedenen Muskel- und Fettzellen des Körpers zu fördern. Bei einem Glukosemangel im Blut, und somit in den Zellen, kommt es in den Muskeln zu einem Energiemangel, welcher den Körper zu Proteolyse und Lipolyse zwingt (Löffler et al., 2003).

Bei der Proteolyse handelt es sich um einen Abbau von Proteinen, vor allem im Muskelgewebe, mit dem Ziel C3-Körper zu erhalten und diese im Citrat-Zyklus zur benötigten Glukose umzuwandeln. In Folge dessen steigt der Harnstoffspiegel durch die Nebenprodukte des Abbaus der einzelnen Aminosäuren. Die verschiedenen Aminosäuren werden bei ihrem Abbau fast alle transaminiert, was zur Entstehung von Ammoniak führt. Die Leber versucht diesen für das Gehirn toxischen Stoff über den Harnstoffzyklus zu entgiften (Deetjen et al., 1999). Insgesamt erfordert dieser Prozess drei ATP-Moleküle und ein CO<sub>2</sub>-

Molekül pro  $\text{NH}_3$ -Molekül. Bei der Entgiftung wird also Kohlendioxid unter Energieaufwand verbraucht.

Neben der Leber ist die Niere wesentlicher Teil der Glukoneogenese, für die sie die Aminosäure Glutamin abbauen und so Glutamat und Ammoniak entstehen lassen kann. Bei diesen Vorgängen, die schon in Kapitel 1.2.8 beschrieben wurden, verbraucht neben der Lunge die Niere Protonen aus dem Blut. Das erlaubt ihr im Rahmen einer Azidose Zucker herzustellen, wobei Harnstoff als Nebenprodukt entsteht wie auf der folgenden Abbildung zu sehen ist.



**Abbildung 21: Glukoneogenese der Niere unter azidotischer Stoffwechsellaage.**

Durch die Bildung des Harnstoffes verlässt zusätzlich ein Proton den Körper. Bei einem Diabetiker steigen die Harnstoffwerte an und sind folglich ein Marker für eine solche Erkrankung (Horn & Krüger, 2003).

Die Lipolyse beschreibt den bei einem Diabetes erhöhten Fett-Abbau, bedingt durch den Insulinmangel. Insulin ist das einzige Hormon mit der Fähigkeit die Triacylglycerin-Biosynthese zu fördern und so die Speicherform Fett anzulagern. Bei einem Energiemangel bezieht die Leber als Organ der hauptsächlichen Glukoneogenese ihre Energie aus der Oxidation dieser Fette. Dieser Abbau lässt neben den drei Fettketten ein Glycerin und drei Acetyl-CoAs entstehen. In Hungerzeiten entsteht viel Acetyl-CoA und es bildet sich aus zwei Molekülen ein Acetoacetyl-CoA. Dieses kann dann noch ein drittes Acetyl-CoA anbinden und

es entsteht das Beta-Hydroxy-Beta-Methylglutaryl-CoA, welches wie das Acetoacetyl-CoA zu den Ketonkörpern gehört (Horn & Krüger, 2003). Der Abbau erfolgt in der Peripherie durch die Eingabe in den Citratzyklus. Acetoacetat kann allerdings spontan zu Aceton und Kohlendioxid zerfallen. Bei einem Diabetiker staut sich Acetyl-CoA vor dem Citratzyklus an. Der Normwert der Ketonkörper liegt bei ca. 2mg/dl Blut. Bei der diabetischen Ketoazidose steigt dieser Wert auf bis zu 100mg/dl an. In Hungerperioden kann der Mensch einen großen Teil seines Energiebedarfs, vor allem des Gehirns, mit Ketonkörpern decken. Bei einem Diabetiker kann es zu einem lebensbedrohlichen ketoazidotischen Koma durch die angestauten sauren Ketonkörper kommen (Renz-Polster & Aries, 2006).

### **Laktatanstau**

Additionsazidosen können aber auch durch einen vermehrten Anfall von Laktat entstehen (Golenhofen, 2004). Bei einer kurzfristigen Steigerung der Muskelaktivität, wie bei einem Sprint, entsteht Laktat über anaerobe Glykolyse, da der Körper so schnell nicht den Sauerstoff für die aerobe Glykolyse nachliefern kann. Bei diesem Vorgang wird in den Muskeln der energetisch schlechte Weg der Umwandlung von Pyruvat zu Laktat über das Enzym Laktatdehydrogenase gewählt. Das entstehende Molekül ist sauer und verändert nach seiner Abgabe aus der Muskelzelle in das Blut den pH-Wert im Sinne einer Azidose, da es als Milchsäure zusammen mit einem Proton abgegeben wird. Das Laktat wird im Zuge des Cori-Zyklus in der Leber wieder zu Glukose umgewandelt. Durch längere körperliche Anstrengungen kann sich Laktat anstauen.

Generell kann Laktat nicht nur über Muskelanstrengung entstehen, sondern auch bei Gewebhypoxie im Allgemeinen. Möglich sind aus diesem Grund auch Gewebenekrosen, eine Sepsis oder ein Schockzustand. Zusätzlich kann eine Additionsazidose durch eine Intoxikation begründet sein. Salizylate oder Alkohole wie Ethylenglykol oder Methanol sind Beispiele für Stoffe, die zu einer Laktatazidose führen. Eine weitere Ursachengruppe bilden angeborene Stoffwechseldefekte mit einem erhöhten Anfall organischer saurer Metabolite. Abschließend sei hier die seltene Möglichkeit einer Additionsazidose über eine übermäßige Zufuhr von Ammonium oder Kalziumchlorid erwähnt (Renz-Polster & Aries, 2006).

### **Bikarbonatverluste**

Die Subtraktionsazidose erfordert einen Bikarbonatverlust über eine Diarrhoe oder ein Ileostoma. Erbrechen führt dann zu einer Azidose, wenn der Verlust an Duodenalsekret den Verlust an Magensäure überwiegt. Selten stellen sich renale Verluste im Rahmen der "Renal-tubulären Azidose" Typ II ein. Diese Erkrankung ist, nach derzeitigem Stand der Forschung, X-chromosomal vererbt und beruht auf einer Verminderung der Bikarbonatrückresorption im proximalen Tubulus sowie einer Kaliurese. Klinisch kommt es zu

einer hyperchlorämischen, hypokaliämischen Azidose (Renz-Polster & Aries, 2006, Pschyrembel, 1998).

Eine medikamentöse Therapie mit Carboanhydrasehemmstoffen hemmt dieses Enzym in den Tubuluszellen der Niere. So entfällt die Möglichkeit Bikarbonat und Protonen aus dem Blut an den Primärharn abzugeben. In Folge dessen sinkt der pH-Wert des Blutes durch die sich anstauenden Protonen ab.

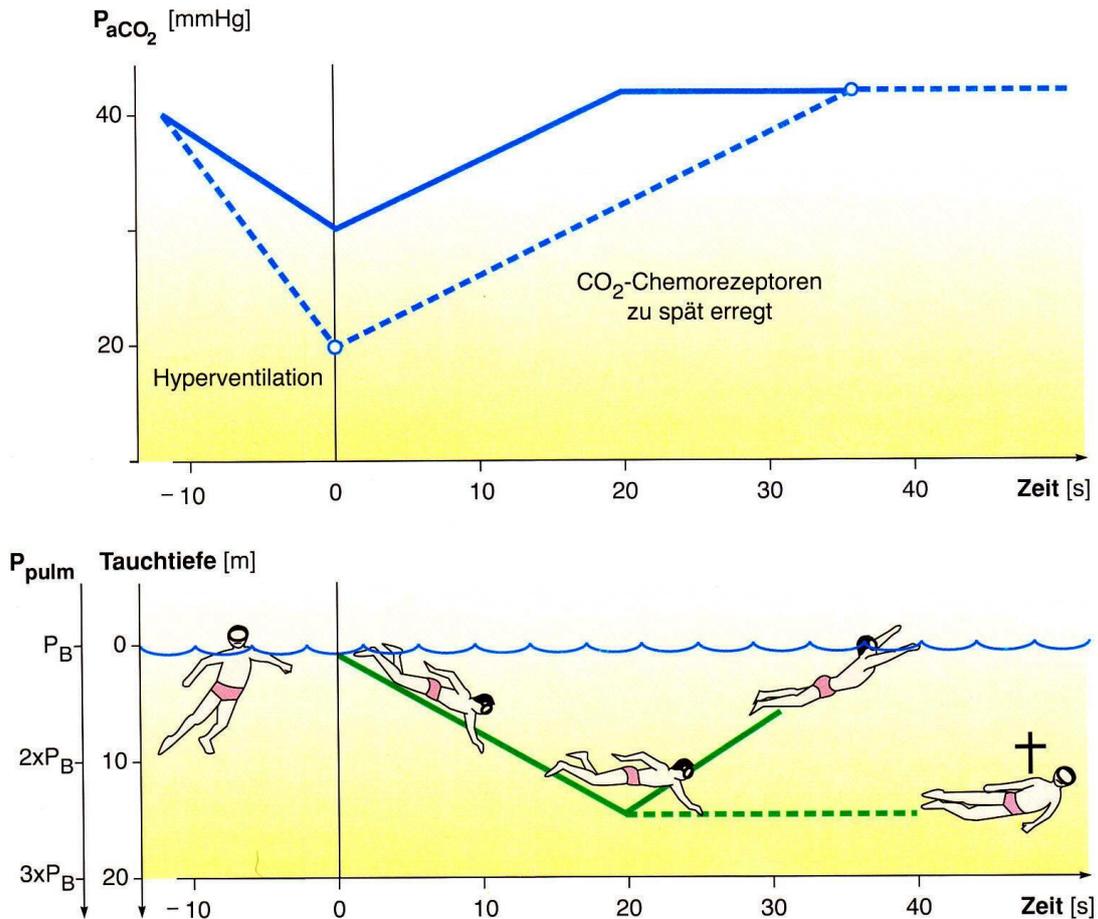
### **Nierenausfälle**

Die Retentionsazidose tritt bei verminderter Ausscheidung von Säuren in der Niere auf. Ursächlich kann eine „renal-tubuläre Azidose“ Typ I zu Grunde liegen (Renz-Polster & Aries, 2006). Dieser Typ wird autosomal-dominant vererbt, und führt zu einem Nachlassen der H<sup>+</sup>-Ionen-Konzentration im distalen Tubulus der Niere. Wie bei Typ I ist die Folge eine hyperchlorämische, hypokaliämische Azidose. Daneben ist aber auch ein schweres oder akutes Nierenversagen möglich. Dabei werden wenige bis keine Protonen in den Urin abgegeben, wie in Kapitel 1.2.8 beschrieben. Sie sammeln sich im Körper an. Gleichzeitig ist die Bikarbonatrückresorption im Sinne einer Subtraktionsazidose vermindert. Zusätzlich können durch Nekrosen in den nicht durchbluteten Nierenarealen saure Stoffwechselprodukte anfallen und folglich eine Additionsazidose beteiligt sein. Die Niere kann im Rahmen des Säure-Basen-Haushaltes den Urin bis auf einen pH-Wert von 6,0 konzentrieren, in Extremfällen sogar bis zu 4,0 (Golenhofen, 2004). Dabei wird im Harn der Großteil der Wasserstoff-Ionen an Phosphat gepuffert transportiert.

#### **1.4.4 Veränderungen unter Hyperventilation**

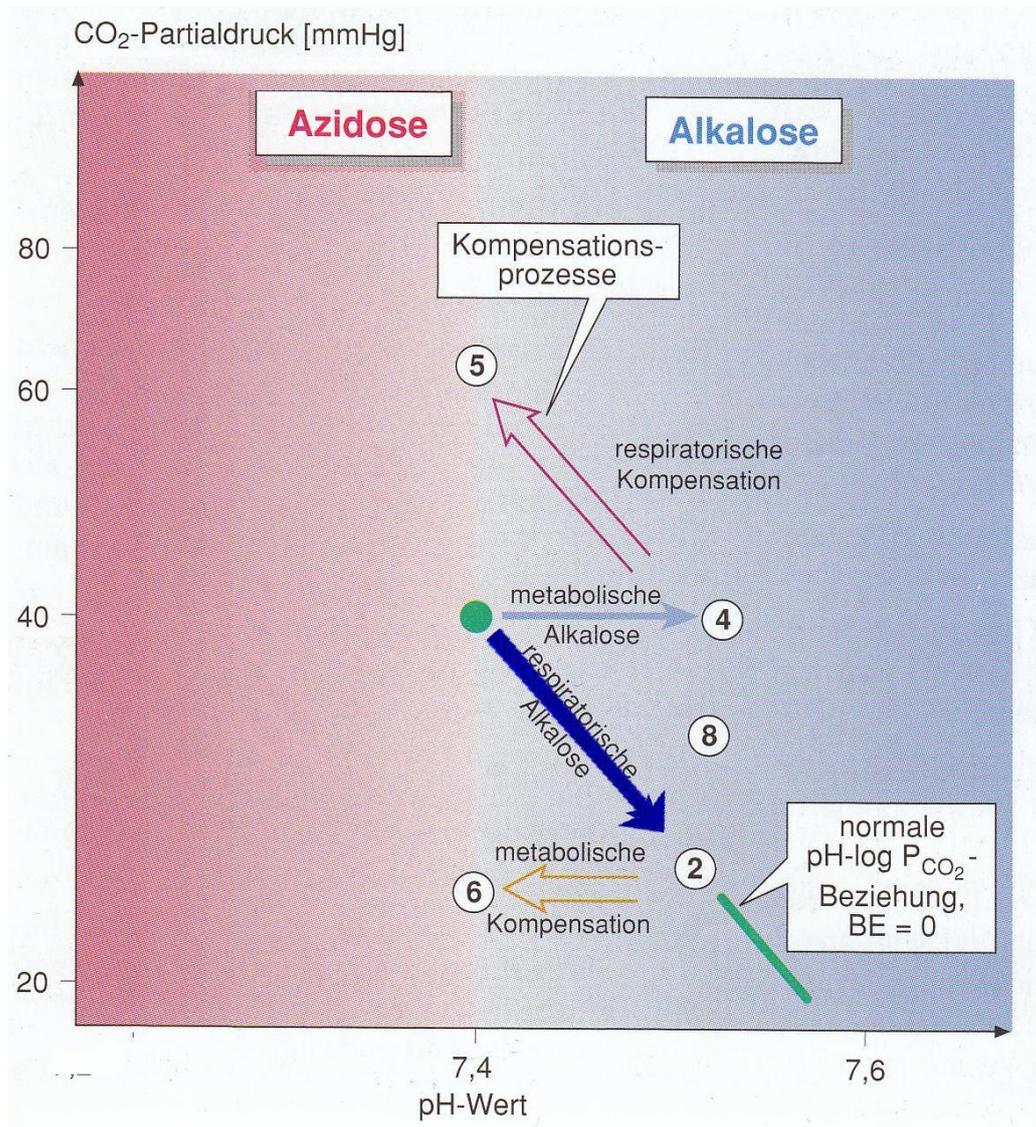
Eine Hyperventilation kann nicht nur induzierte Folge eines metabolischen Auslösers sein, sondern kann umgekehrt auch Effekte auslösen, wie in Kapitel 1.2.8 erläutert. Die vorgestellten Regelmechanismen greifen dabei in anderer Weise.

Neben der vermehrten Arbeit der beteiligten Muskelgruppen hat eine Hyperventilation erhebliche Auswirkungen auf die Hirnzentren, welche die Blutgase messen und verwalten. Eine lang anhaltende Hyperventilation setzt die Kohlendioxid-Sensoren außer Kraft und lässt sie verspätet reagieren. Dieser Effekt ist aus dem Tauchsport bekannt, wo eine Hyperventilation vor dem Tauchgang die Aktivität der Kohlendioxidensoren so sehr verzögern kann, dass bereits eine Sauerstoffverarmung eingesetzt hat und der Taucher ohnmächtig wird, bevor er das Gefühl bekommt, auftauchen zu müssen. Dieser Effekt kann einen Taucher ertrinken lassen. Die Darstellung von Deetjen et al. (1999) zeigt eindrucksvoll, dass eine zehnmündige Hyperventilation bis auf einen pCO<sub>2</sub> von ca. 20mmHg vor dem Tauchgang die Chemorezeptoren fast 15 Sekunden später reagieren lässt.



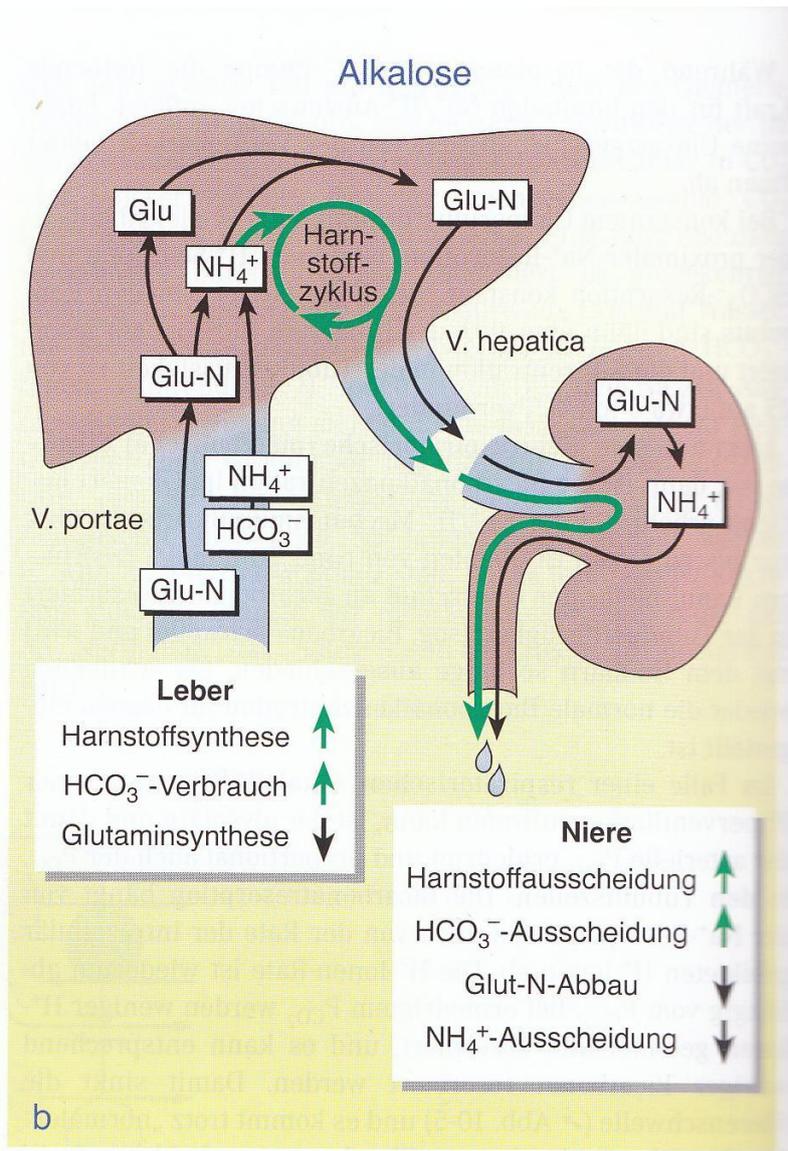
**Abbildung 22: Tieftauchen mit Atemanhalten. Bei zu starker Hyperventilation vor dem Tauchen (gestrichelte Kurven) wird der kritische  $pCO_2$ , der das empfindlichste Signal für das rechtzeitige Auftauchen darstellt, zu spät erreicht.  $P_B$  = Barometerdruck,  $P_{Pulm}$  = intrapulmonaler Druck,  $P_{aCO_2}$  = Kohlendioxidpartialdruck (Deetjen et al., 1999).**

Für den pH-Wert des Blutes sind die Auswirkungen von Hyperventilation groß. Über die Carboanhydrase wirkt sich eine respiratorische Alkalose auf die Protonenkonzentration aus. Das zieht Effekte nach sich, die um einen metabolisch organisierten Ausgleich bemüht sind, um die verschiedenen Organe des Körpers vor Schaden zu bewahren. Zusätzlich soll den Enzymen des Blutes weiterhin ein idealer pH-Wert geboten werden, um die durch sie beschleunigten Abläufe ungehindert ablaufen zu lassen. Die folgende Abbildung verdeutlicht die Effekte einer Hyperventilation noch einmal.



**Abbildung 23: Auf den Zustand der Hyperventilation angepasste Darstellung von Abbildung 11. Der dick gezeichnete blaue Pfeil stellt die hyperventilationsbedingte Hypokapnie dar. Durch das starke Absinken des pH-Wertes werden ebenso starke Ausgleichsprozesse vom Körper eingesetzt, mit dem Ziel das Blutmilieu konstant zu halten.**

Zum Ausgleich der Blutgasverschiebungen und der assoziierten pH-Wert-Veränderungen wird die Niere vermehrt den Harnstoff der Leber ausscheiden und Bicarbonat nicht rückresorbieren (vgl. Schmidt et al., 2005). Über diesen Schritt werden alkalische Reserven des Körpers ausgeschieden. Zusätzlich mit dem extrazellulären pH-Wert steigt auch der intrazelluläre pH an, was die Zellen in ihren enzymatischen Aktivitäten beeinflusst. Die Niere beginnt mit einer Reaktion auf eine andauernde Hyperventilation nach etwa zwei Stunden (Stocchetti, 2005).



**Abbildung 24: Bei Alkalose wird in der Leber vermehrt Bikarbonat zur Harnstoffsynthese verbraucht, während die Glutaminsynthese gedrosselt ist. In der Niere wird unterstützend solange Bikarbonat ausgeschieden, bis die erhöhte Bikarbonatkonzentration in Plasma und Ultrafiltrat wieder unter die Nierenschwelle abgesunken ist. Gleichzeitig ist die H<sup>+</sup>-Elimination über den Ammoniakmechanismus weitgehend gedrosselt.**

Die verschiedenen Puffersysteme sind um einen schnelleren Ausgleich bemüht. Der Basenüberschuss wie auch die Standard-Bicarbonatkonzentration bleiben aber auf Grund ihrer Messdefinition konstant. Die Herzfrequenz des Hyperventilierenden reagiert nach Berichten von Agadzhanian (2003) schon ab der ersten Minute. Diese Anpassung an die besondere physiologische Situation bildet sich innerhalb der ersten zwei Minuten nach Ende der Hyperventilation fast vollständig zurück.

Die Hyperventilation führt nach Stocchetti (2005) zu einem geringen Anstieg des intrathorakalen Druckes. Eine solche Druckerhöhung stimuliert die Barorezeptoren des Karotis-Sinus. Diese Rezeptoren aktivieren über Nervenleitungen den Nucleus tractus solitarius, welcher wahrscheinlich über eine parasympathische Aktivierung zu einer Senkung der Herzfrequenz führt (vgl. Fokkema, 1999). In der Praxis überwiegt die Steigerung der Herzfrequenz diesen eher hypothetischen Prozess, was am ehesten auf das Überwiegen der körperlichen Leistung gegen die zu vernachlässigende Drucksteigerung entspricht.

Ebenfalls Auswirkungen auf das Gehirn hat der Tonusanstieg der Gehirngefäße, welcher über den Mangel an Kohlendioxid ausgelöst wird. In Folge dessen nimmt die Durchblutung ab (Stocchetti, 2005, Sviderskaya & Bykov, 2006). Das Gehirn reagiert wegen seiner ausgeprägten Autoregulation besonders sensibel auf Blutgasveränderungen.

In Folge der verminderten Durchblutung steigt die Glukoseausschöpfung des Gehirns. Bei einem Abfall unter 25mmHg pCO<sub>2</sub> muss nach Erkenntnissen von Gottsein, Zahn, Held, Gabriel, Textor, & Berghoff (1976) mit ungünstigen metabolischen Auswirkungen gerechnet werden. Die Durchblutung ist dann für eine ungehindert ablaufende Sauerstoffaufnahme zu weit abgesunken, woraufhin das Gehirn mit anaerober Glykolyse beginnt. Dadurch steigt die Produktion von Laktat und Pyruvat an (Posse, 1997). Der Plasmaspiegel der Glukose verändert sich kaum durch die Hyperventilation. Allerdings berichten Läderach & Straub (2001) von einem signifikanten Anstieg 20 Minuten nach Beendigung der Hyperventilation. Am ehesten handelt es sich hier um einen Reboundeffekt.

In BOLD-fMRT-Messungen führte Hyperventilation zur Messung geringerer Signale von frontalen, parieto-occipitalen, und occipitalen Anteilen (Posse, 1997). Der Thalamus (wie das gesamte Striatum), die Insel und das Kleinhirn zeigten sich weniger von einem Signalabfall betroffen. Im EEG zeigt sich unter Hyperventilation eine Verlangsamung der Gehirnwellen, vor allem in den biparietalen Anteilen des Gehirns (Sviderskaya & Bykov, 2006).

Zusätzlich zu den hier genannten physiologischen Veränderungen kommt es durch die Hyperventilation zu einer Beeinflussung der Durchblutung mehrerer Organe. Diese wird im Einzelnen im nächsten Abschnitt behandelt.

#### **1.4.5 Negative Effekte von Hyperventilation**

Der beobachtete Tod eines hyperventilierenden psychiatrischen Patienten führte zu einer Diskussion Ende der 80er Jahre (Bouras, Kartsounis, & Bridges, 1987). Eine von Kollegen vorgeschlagene Autopsie des Toten mit dem Ziel die Todesursache zu klären, wurde nie veröffentlicht und wahrscheinlich nie durchgeführt. Ein Teil der Meinungen ging davon aus, dass die berichtete Hyperventilation möglicherweise nicht die Ursache, sondern vielmehr die Konsequenz einer Erkrankung sei. Diskutiert wurden neben chronischen Schmerzen und

einer Minderperfusion der Herzmuskeln auch Migräne und Lungenerkrankungen (Chambers, Gardner, & Bass, 1987). Auch das „Neuroleptische Maligne Syndrom“ wurde in Betracht gezogen (Park, Jones, & O'Donnell, 1987). Bei diesem beobachteten Fall handelte es sich um den zweiten Fall eines hyperventilationsassoziierten Todes nachdem 1966 ein Todesfall unter willkürlicher Hyperventilation publiziert wurde (Bates, Adamson, Pierce, & Rock, 1966). In Deutschland ereignete sich 1988 ein Todesfall in Wiesbaden ("Rebirthing", 2005). Unter der nach Neill, Pantley, & Nakornchai (1981) veröffentlichten Annahme, dass willkürliche Hyperventilation die Sauerstoffversorgung des Herzens gefährden könnte, wurden von medizinischer Seite lange keine Versuche und Untersuchungen mit dieser Sonderform des Atmens unternommen.

Neuere Untersuchungen ergaben eine nachgewiesene Reduktion des Blutflusses in weiten Teilen des Organsystems unter einer Hypokapnie. Darunter befinden sich Organe wie die Leber und die Haut (Barker, Hyatt, & Clarke, 1991). Zusätzlich liegen Publikationen vor, die im Rahmen einer Hypokapnie eine Minderperfusion der Skelettmuskeln (Gustafsson, Sjoberg, & Lewis, 1993) und von Teilen des Magen-Darm-Traktes (Goodman, Valadka, & Gopinath, 1999, Fujita, Sakai, & Ohsumi, 1989) beschreiben. Auch die Beobachtungen von Neill et al. (1981) für das Herz konnten bestätigt werden (Kazmaier, Weyland, & Buhre, 1998). Neben der verminderten Durchblutung über die Koronar-Gefäße muss das Herz im Rahmen einer Hyperventilation eine höhere Leistung bringen, wie von Agadzhanian (2003) in einer Studie mit 135 Teilnehmern festgestellt. Blutdruck und Herzfrequenz stiegen um mehr als 30% des Ausgangswertes an.

Die Richtlinien zum Management traumatischer Hirnverletzungen (wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben) empfehlen in den ersten 24 Stunden nach der Verletzung von einer Hyperventilation abzusehen, weil der zerebrale Blutfluss (CBF) bereits reduziert ist und zusätzlich kompromittiert werden könnte (vgl Stocchetti, 2005, Imberti, 2002).

Als Hinweis auf einen Langzeiteffekt von maschinell induzierter Hyperventilation verweist Stocchetti (2005) auf einen Versuch von Muizelaar, Marmarou, & Ward (1991). Bei diesem wurden Patienten mit traumatischen Gehirnverletzungen (und einem eingeschränkten Bewusstsein gemessen an einem Glasgow Coma Scale von 4 - 5) für fünf Tage hyperventiliert, um den intrakraniellen Druck zu senken. Das Ergebnis ergab ein schlechteres Resultat für das Patientenkollektiv mit einem Kohlendioxidpartialdruck von 25mmHg statt dem Zielwert von 35mmHg der Kontrollgruppe. Mehrere Faktoren sind hier jedoch kritisch zu betrachten. So war die Hyperventilation in der Kontrollgruppe extrem knapp gehalten und die Gruppen waren beide nicht sehr groß. Zudem war bei keinem der Teilnehmer der intrakranielle Druck erhöht.

## **1.5 Die Hyperventilation in der Psychologie**

In der Psychologie kommt der Hyperventilation in mehrfacher Hinsicht Bedeutung zu. Ihr wird das Hyperventilationssyndrom zugerechnet, dass mit seinen Auslösern und Effekten zwischen Medizin und Psychologie steht. Diese Erscheinungsform der Hyperventilation tritt ungewünscht und mit starken psychischen Affekten auf. Sie ist dabei vorwiegend durch Ängste vor körperlichen Missempfindungen ausgelöst, die wiederum durch die Hyperventilation begründet sind. Die Ätiologie, sowie die im Rahmen des Hyperventilationssyndromes auftretenden physiologischen und psychologischen Effekte werden in Kapitel 1.5.1 näher beschrieben. Im Anschluss wird in Kapitel 1.5.2 die mögliche Anwendung der Hyperventilation als Provokationsmittel bei Panikpatienten beschrieben. Ihr therapeutischer Einsatz im Rahmen dieser Panikstörung führt schliesslich zu der in Kapitel 1.5.4 genau beschriebenen Nutzung willkürlicher Atemtherapie als Mittel der Selbsterfahrung und als Therapieverfahren.

### **1.5.1 Das Hyperventilationssyndrom**

Uneinigkeit besteht in Medizin und Psychologie über das Hyperventilationssyndrom. So wird es im ICD-10 (International Classification of Diseases) zur psychogenen Hyperventilation und somit als „somatoforme, autonome Funktionsstörung des respiratorischen Systems“ (F45.33) verstanden. Das amerikanische DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) führt das Syndrom als Begleiterscheinung bei Panikstörungen auf. Manche Quellen sprechen auch von einem internistischen Krankheitsbild, da es Ursache eines Notrufes sein kann und zudem der Betroffene mit funktionellen Beschwerden zu Hausarzt und Internist tendiert (Hermann & Radvila, 1999).

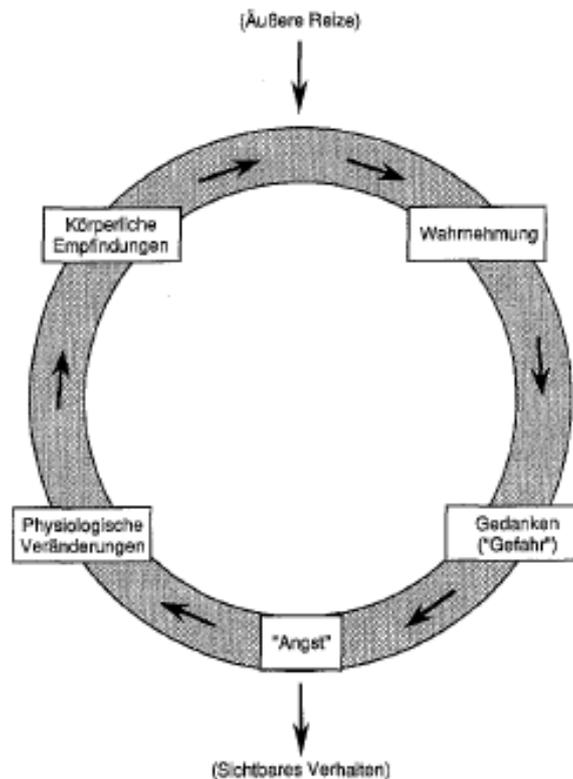
Nach klinischen Erfahrungen sind mehr Frauen als Männer betroffen. Laut Morschitzky (2000) sind Frauen dreimal so häufig betroffen (was sich mit den Erfahrungen der Universitätsklinik Gießen deckt), nach Hermann & Radvila (1999) soll der Anteil der Geschlechter in etwa ausgeglichen sein. Das Syndrom tritt bevorzugt im frühen zweiten und dritten Lebensjahrzehnt auf (Morschitzky, 2000).

Grundsätzlich sind verschiedene Ursachen und Verläufe zu beobachten. So werden Angst (wie z. B. durch eine Prüfungssituation), Aufregung, Wut und Stress sowie jede Form von Belastungssituationen als Trigger beschrieben (Morschitzky, 2000, Comer & Sartory, 2001). In diesem Fall handelt sich um ein durch psychische Auslöser verursachtes verstärktes Atmen mit in Folge auftretenden Krampfanfällen. Dieser Umstand sorgte für den synonym verwendeten Begriff der Hyperventilationstetanie, da der Kohlendioxidabfall das ionisierte Blutkalzium an frei gewordene Bindungsmöglichkeiten von Proteinen binden lässt (Stocchetti, 2005). Das folgende Ungleichgewicht in den elektrischen Ladungen sorgt für eine Steigerung der Kontraktionsbereitschaft in den Muskeln. Deshalb führen auch kleine

Potentiale der Nervenbahnen zu großen Muskelkontraktionen. Die Konsequenz ist eine Übererregbarkeit von Muskeln, genannt Tetanie (Morschitzky, 2000).

Seltener sind organische Ursachen beschrieben, wie Läsionen des Hirnstammes, Schädel-Hirn-Trauma, Enzephalitis, starke Schmerzen oder eine Zwerchfellreizung im Rahmen einer Hepatitis (Renz-Polster & Aries, 2006). Zudem kann eine Hypoxie im Rahmen von Höhenkrankheit, Schock oder Sepsis auftreten. Auch werden überempfindliche Kohlendioxid-Rezeptoren als Auslöser für Hyperventilationen angenommen (Davison, Neale, & Hautzinger, 1998), da ein erhöhter Anteil an Kohlendioxid in der Atemluft zu einer Panikattacke führen kann.

Wenn panikanfällige Menschen hyperventilieren, bemerken sie ihre abnorme Atmung und geraten in Panik. Sie glauben in Gefahr zu sein und geraten in Todesangst (vgl. Comer & Sartory, 2001, Renz-Polster & Aries, 2006). Nicht wahrgenommene Gefühle können so eine Hyperventilation induzieren und Symptome hervorrufen. Diese werden wahrgenommen und verstärken die Angst und folglich die Hyperventilation. Es entsteht eine sich aufschaukelnde Angst-Symptom-Spirale, wie auf der folgenden Abbildung gezeigt.



**Abbildung 25: Der „Teufelskreis“ der Angstanfälle nach Margraf & Ruhmland (1996). Wenn der Körper durch eine Missinterpretation körperliche Symptome als Gefahr versteht, entsteht Angst. Diese lässt den Körper physiologische Veränderungen durchlaufen (z.B. durch Hyperventilation), die dann wiederum negativ interpretiert werden (Meuret, 2005).**

Bei den angesprochenen Akut-Symptomen bildet sich ein breites Bild ab. Beschrieben sind Atemnot, Druck auf der Brust, Harndrang, Herzklopfen und Herzrasen, Herzschmerzen, Gefühllosigkeit, Kribbeln und Zittern in Händen, Füßen und um den Mund herum, kalte Hände und Füße, Muskelschmerzen, Druckgefühl in Kopf und Oberbauch, Übelkeit, Sehstörungen und Schwindel. Von psychologischer Seite sind zu erwähnen: das Gefühl auf Wolken zu gehen, Panik und Todesangst.

Typisch für akute Anfälle sind die oben erwähnten Karpal- und Pedalspasmen, die zur so genannten „Pfötchenstellung“ führen. Diese Spasmen sind schmerzhafte Muskelkrämpfe, die dann zu der speziellen Finger- und auch Zehenhaltung führen. Zum Notruf führt wegen der Tetanie und ihres erschreckenden Bildes oft die Unfähigkeit des Laien, die Hyperventilationstetanie von einem epileptischen Anfall zu unterscheiden. Auch die Unfähigkeit der Betroffenen sich selbst aus diesem Stadium zu befreien, ist ein Grund den Notruf zu alarmieren. Für den Notarzt wird eine Rückatmung in eine Tüte empfohlen (Renz-

Polster & Aries, 2006). Alternativ wird eine Sedierung des Betroffenen mit 5 - 10mg Diazepam oder mit Valium vorgeschlagen. Diese Handlung wirkt in doppelter Hinsicht beruhigend. Zum einen wirken die Medikamente dämpfend und angstlösend, zum anderen entsteht ein Placeboeffekt über die reine Handlung als solche. Abgeraten wird dagegen von einer Kalziumgabe, da es sich bei der Hyperventilationstetanie ja nur um einen relativen Mangel handelt. Wenn sich die Atmung wieder beruhigt, bestünde die Gefahr einer Hyperkalzämie.

Die Diagnose eines Hyperventilationssyndromes ist schwierig, weil sie durch die Symptome einer Neurose oder einer anderweitigen Somatisierungsstörung überlagert sein kann (Agadzhanian, 2003).

Differentialdiagnostisch kommen Asthma bronchiale, Hysterie oder ein tatsächlicher epileptischer Anfall sowie eine Lungenembolie in Frage. Folglich umfasst ein diagnostisches Minimalprogramm eine Blutgasanalyse ( $p\text{CO}_2$  und Bikarbonat erniedrigt,  $p\text{O}_2$  und pH-Wert meist erhöht) und ein EKG (um eine akute Rechtsherzbelastung durch eine in 5 - 10% letale Lungenembolie auszuschließen). Anamnestisch kann ein Hinweis auf eine Angststörung oder eine Konversionsneurose bestehen (Renz-Polster & Aries, 2006, Hermann & Radvila, 1999).

Ein chronisches Hyperventilationssyndrom zeigt ein anderes Bild. Die beschriebenen Beschwerden sind vage und vielfältig. Zu den Leitsymptomen zählen nach Hermann & Radvila (1999) Schwindelgefühle (kein Dreh- oder Schwankschwindel, der an Erkrankungen des Innenohres denken lässt), thorakale Beschwerden wie Herzschmerzen (Angina pectoris), kalte Extremitäten sowie weiterhin psychische Symptome wie Angst, Nervosität und Müdigkeit, die nicht selten zu kardiologischen, neurologischen und psychiatrischen Abklärungen führen, da die Patienten einem Hinweis auf eine psychologische Ursache misstrauen (vgl. Morschitzky, 2000).

Ein Hinweis auf einen Patienten mit chronischem Hyperventilationssyndrom gibt sich über einen konstant, und somit auch in der anfallsfreien Zeit, erniedrigten  $p\text{CO}_2$ , zumeist mit Werten unter 35mmHg (Hermann & Radvila, 1999).

Was einen Hyperventilationsversuch als diagnostisches Mittel angeht, divergieren die Meinungen. Laut Comer & Sartory (2001) verspüren Menschen mit einer ursächlichen Panikstörung in einem solchen Versuch tatsächlich größere Angst als Nichtbetroffene. Dagegen beschreibt Hermann & Radvila (1999) die Symptome als nicht reproduzierbar, da der Organismus der Betroffenen an eine chronische respiratorische Alkalose gewöhnt ist und metabolische Kompensationsmechanismen verstärkt ausgeprägt sind. Der Hyperventilationstest scheint allerdings mehrere Symptome auslösen zu können, die mit einer Hyperventilation nicht direkt assoziiert sind. Eine induzierte Stresssituation scheint

zudem bei den Probanden in fast gleicher Intensität Symptome auslösen zu können (Hornsveld, 1990).

Im Rahmen einer kognitiv-verhaltenstherapeutischen Therapie werden die Betroffenen eingehend über ihre Neigung aufgeklärt, ungefährliche Körperbeobachtungen zu missdeuten. Dabei wird die Hyperventilation als harmlose Reaktion des Körpers auf Stress vermittelt. Coping-Strategien werden vermittelt. Zudem wird unter sorgsamer Überwachung und mit Hilfe des Therapeuten Hyperventilation angewendet, um die auftretenden Effekte richtig interpretieren zu können, sowie den Zustand an sich zu verstehen und im weiteren Verlauf kontrollieren zu lernen (vgl. Comer & Sartory, 2001). Diese Möglichkeit, das Hyperventilationssyndrom anzugehen, scheint in ihrer Nachhaltigkeit und im subjektiven Erleben einer pharmakologischen Lösung in Form der oralen Gabe von 100mmHg bis 150mg eines trizyklischen Antidepressivums überlegen zu sein. Benzodiazepine sind wegen ihres Suchtpotentials nicht zur dauerhaften Anxiolyse und folglich zur Durchbrechung der Angst-Symptom-Spirale zu verwenden (Hermann & Radvila, 1999).

### **1.5.2 Hyperventilation als Provokationstest bei Panikpatienten**

Die Hyperventilation wird in der Psychologie gerne als Therapie und Provokationstest für Patienten mit Panikstörungen angewendet. Betroffene fühlen unter einer verstärkten Atmung größere Angst als Nichtbetroffene, was auf die kognitive Fehlinterpretation körperlicher Signale zurückgeführt wird (Comer & Sartory, 2001). Die entstehende Panik ist relativ spezifisch für die Panikpatienten. Dies könnte nach Davison et al. (1998) andeuten, dass die Hyperventilation als auslösender Reiz eine Form körperlicher Abnormalität oder eine Diathese bei den Patienten mit dieser Störung aktiviert. Die ausgelösten physiologischen Reaktionen gleichen sich, aber die Selbstberichte der Hyperventilierenden über die erlebte Angst unterscheiden sich. Zusammengefasst wird der Panikpatient eine Hyperventilation als viel bedrohlicher wahrnehmen, als ein Hyperventilierender ohne Panikstörung.

Die Entwicklung der Panik folgt dabei dem Schema der aus Abbildung 24 bekannten Angstspirale.

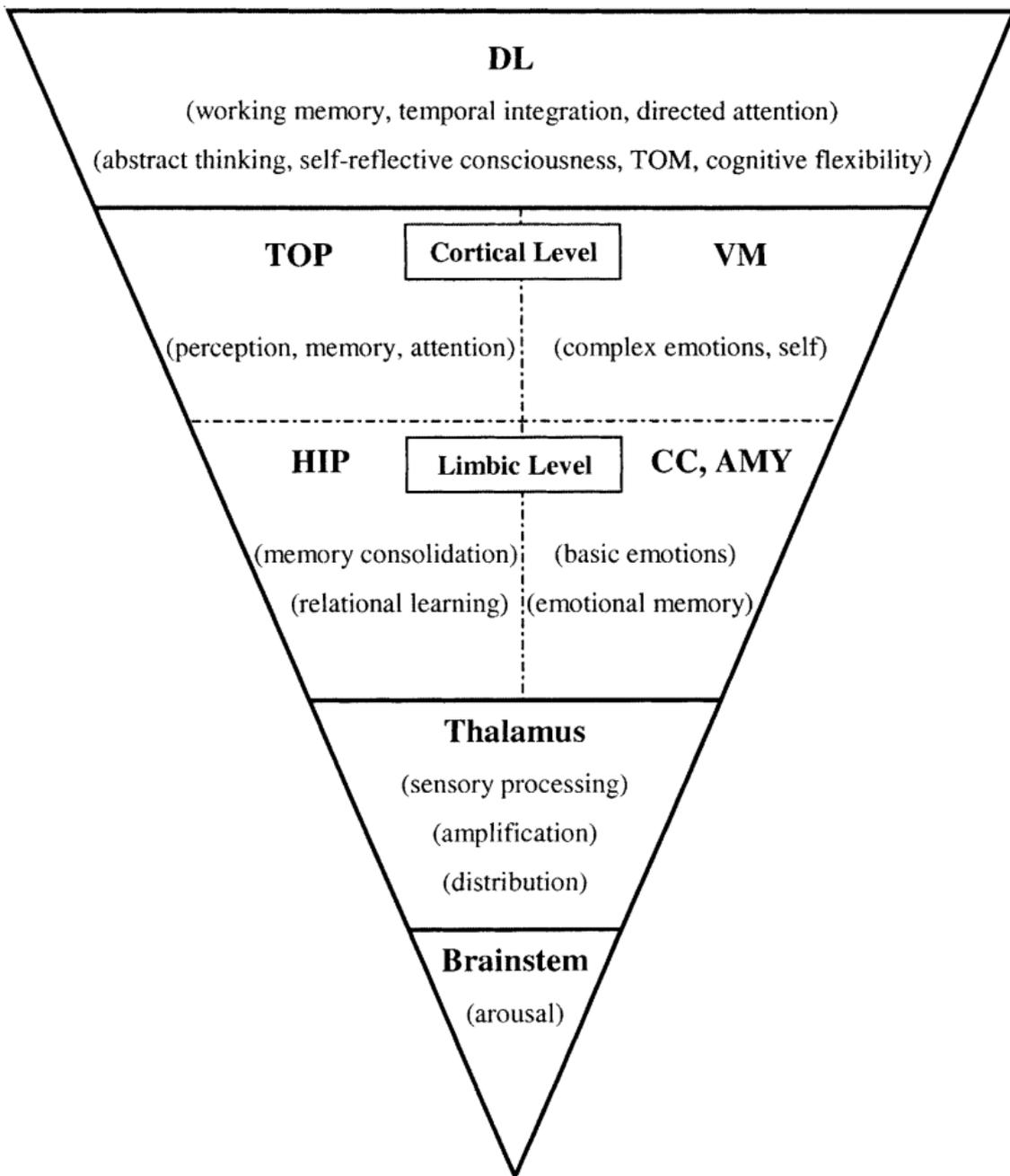
Bei einem positiven Atemtest ist eine Konfrontationstherapie möglich. Der Klient wird dabei zu Beginn über die allgemeine Natur von Panikattacken aufgeklärt. Speziell vermittelt wird die Neigung, die körperlichen Empfindungen zu missdeuten (Comer & Sartory, 2001, Meuret, 2005). Die Klienten führen dann immer wieder Hyperventilationsübungen durch, wobei sie auf körperliche Symptome, Kognitionen und Angstniveau achten. Im Verlauf der Therapie werden die erlebten Symptome dabei als immer weniger bedrohlich erlebt, und das Angstniveau sinkt ab. Es findet eine Uminterpretation statt (Margraf & Ruhmland, 1996).

### **1.5.3 Die Hypofrontalitätshypothese**

Die als Folge der Hyperventilation auftretenden Veränderungen der Wahrnehmung, auch als ASC (Altered State of Consciousness) beschrieben, resultierten in verschiedenen Erklärungsmodellen. So sahen beispielsweise Sviderskaya und Bykov (2006) ein Nachlassen der parietalen Aktivität in EEGs bei Hyperventilationen als Grundlage einer sensorischen Deprivation an. Diese solle eine „innere Wahrnehmung“ erst ermöglichen. Besser etabliert ist ein Modell mit dem Namen Hypofrontalitätshypothese, das im Folgenden vorgestellt werden soll (Es sei an dieser Stelle kurz angemerkt, dass Sviderskaya und Bykov (2006) dem Frontalhirn durchaus eine Beteiligung an den veränderten Bewusstseinszuständen zugestehen).

Dieses Modell setzt am Frontalhirn als höchste Ebene kognitiver Funktionen an. Dies bedeutet nach Dietrich (2003) nicht zwangsläufig, dass im Frontalhirn der „Sitz des Bewusstseins“ liegt. Dennoch erfüllt dieser Teil des Gehirns assoziierte Funktionen.

Im Rahmen der Kognition gehört zum Tätigkeitsprofil des Frontalhirns das Abrufen und die Enkodierung des Arbeitsgedächtnis (und somit die Planung und Verfolgung von Handlungen) sowie Handlungsplanung und Durchführung unter Berücksichtigung von Motivation und ethischen Grundwerten (Ullsperger & von Cramon Y., 2006, Trepel, 2005). Die Auswahl und Anpassung von Verhaltensmustern wird ebenfalls dem Frontalhirn zugerechnet, zumal Schädigungen des präfrontalen Kortex zu schwersten Persönlichkeitsveränderungen führen können. Dieser Gehirnteil arbeitet mit Selbstkonzept und Reflexion sowie zudem mit abstrakten Denkvorgängen. Die beschriebene Verhaltensanpassung geht dabei auf dopaminerge Projektionen des Mittelhirns zurück (Thier, 2006, Karnath, Thier, & Karnath-Thier, 2006). Auch Zeitgefühl, Aufmerksamkeit und abstraktes Denken werden in diesem Teil des Gehirns angesiedelt. Bei anderen Läsionen sind Teile des Gedächtnisses betroffen (Ullsperger & von Cramon Y., 2006). Zudem wird über eine Minderung intellektueller Fähigkeiten berichtet (Trepel, 2005).



**Abbildung 26: Die Hierarchie des Bewusstseins nach Dietrich (2003). Keine neuronale Ebene ist alleine ausreichend für eine Veränderung. Jedoch tragen nicht alle Ebenen gleich viel zum Bewusstsein bei. Schäden auf jeder Ebene werden Veränderungen im Bewusstsein bewirken, aber je tiefer die Ebene, desto fundamentaler die Veränderung. Ein ausgereiftes Bewusstsein benötigt einen modulierenden dorsolateralen Teil des präfrontalen Kortex.**

**Abkürzungen: DL = dorsolateraler Teil des präfrontalen Kortex; TOP = Temporaler, occipitaler und parietaler Teil des Kortex; VM = ventromedialer Teil des präfrontalen Kortex; HIP = Hippocampus; CC = Gyrus cingulus; AMY = Amygdala; TOM = Theory of Mind**

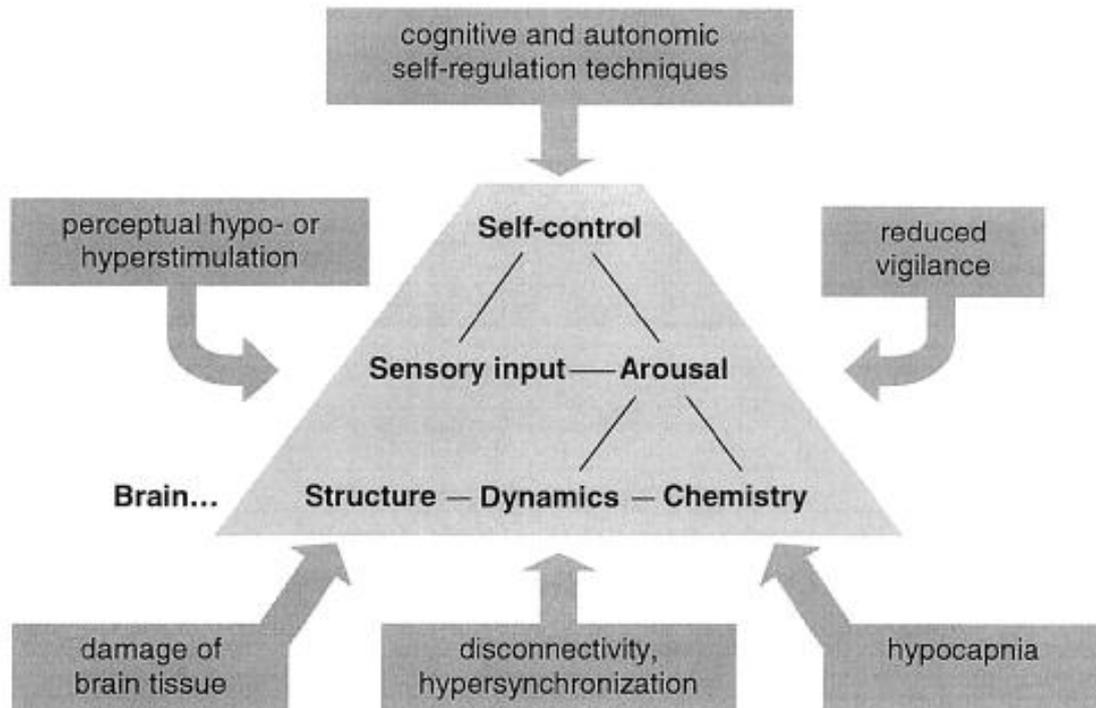
Ein Ausfall dieser kognitiven Funktionen führt nach Dietrich zu einer Veränderung des Bewusstseins im Sinne eines ASC.

Für die Effekte von Meditation und dazugehörigen Anpassungen der Atmung ergaben Studien mit neuronaler Bildgebung eine dorsolaterale Aktivierung, was auf den ersten Blick einer Hypofrontalitätshypothese widerspricht (Dietrich, 2003). Paradoxe Weise werden während der Meditation im EEG Alphawellen sichtbar, was für ein Nachlassen der Aktivität und einer Entspannung des Probanden spricht.

Ein Vergleich verschiedener Bewusstseinsveränderungen wie Träume, Hypnose, Meditation und drogeninduzierte Zustände durch Dietrich (2003) führte zur Theorie der Hypofrontalität. Die genannten Zustände führen zu Effekten, die im Normalfall durch das Frontalhirn reguliert werden. Eine vorübergehend verminderte Aktivität des Frontalhirns bei den genannten Zuständen erklärt nach Dietrich (2003) die entstehenden Effekte. Die einzelnen Erfahrungen unterscheiden sich dabei nach den ausfallenden neuronalen Netzwerkanteilen.

Wie oben beschrieben, geht Dietrich (2003) nicht speziell von einer Hyperventilation als Induktionsmethode aus. Er beschreibt Atemtechniken bei Meditationen.

Ein Zusammenhang von Hypofrontalität und Hyperventilation ist durch Vaitl et al. (2005) gegeben. Mehrere Ebenen arbeiten bei neuronaler Aktivität in unterschiedlicher Gewichtung zusammen, wie in der folgenden, hierarchischen Abbildung beschrieben. Die Entstehung eines ASC kann dabei auf jeder dieser Ebenen durch verschiedene Auslöser entstehen. Die Induktion einer Bewusstseinsveränderung über Hyperventilation ist vor allem, wie in der folgenden Abbildung beschrieben, über die Hypokapnie gegeben. Diese wird zum Unteraspekt „Chemistry“ in der Basis der Pyramide gezählt. Zusätzlich verändern sich unter Hyperventilation in geringem Maße die sensorische Reaktion und die Vigilanz des Atmenenden.



**Abbildung 27: Verschiedenen Wege zur Induktion veränderter Bewusstseinszustände. Die Linien in der Pyramide verdeutlichen die starke Abhängigkeit der einzelnen Stufen und Aspekte (Vaitl et al., 2005).**

Kurz zusammengefasst betrachtet Dietrich (2003) die Hypofrontalität als Auslöser von veränderten Bewusstseinszuständen und untersucht die Induktions-Möglichkeiten dieser Hypofrontalität durch Hypnose, Meditation oder Drogen. Vaitl et al. (2005) dagegen differenziert einen ASC als Folge der Veränderung von Hirnaktivität auf mehreren möglichen Ebenen.

Während der genaue Ansatzpunkt der Atmung als ASC-Auslöser Gegenstand neuerer Diskussionen ist, verwenden mehrere Atemtherapien auf dem „freien Markt“ eine bewusste Manipulation des Atems mit dem Ziel außergewöhnliche Erfahrungen zu ermöglichen. Auf diese zum Teil alten, zum Teil erst um die 70er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelten Methoden wird im Folgenden eingegangen.

#### **1.5.4 Hyperventilation als Mittel zur Bewusstseinsveränderung**

In mehreren Kulturen wurde und wird eine Manipulation des Atems eingesetzt um veränderte Bewusstseinszustände zu erzeugen. Beispiele dafür geben unter anderem schamanistische Rituale, die Sufi-Tänze, Gesänge christlicher Gruppen und die Waldläufe mittelamerikanischer Einwohner. Heute finden sich im Bereich der frei zugänglichen

psychotherapeutischen Angebote mehrere Selbsterfahrungs- und Therapieverfahren, die eine Atemmanipulation verwenden.

Im Folgenden werden drei dieser von einander unabhängigen Therapien und die durch ihre Nutzung versprochenen Effekte vorgestellt, und anschließend noch einmal kritisch betrachtet und zusammengefasst. Von Bedeutung (durch Frequentierung und Bekanntheitsgrad) sind für den „freien Markt“ dabei vorrangig das Holotrope Atmen nach Grof, das Rebirthing nach Orr sowie das Sudarshan Kriya Yoga. Die Hintergründe dieser drei Formen sind sehr verschieden. Während sich das Sudarshan Kriya Yoga auf jahrtausende alte Yoga-Techniken beruft, entstammt das Rebirthing der „New-Age-Szene“. Der Atem im Holotropen Atmen hat seine Ursprünge in der klinischen Psychologie und in der Erforschung außergewöhnlicher Bewusstseinszustände als Nachfolger verschiedener bewusstseinsweiternder Drogen.

Alle drei Atemtherapien sind als parawissenschaftlich einzustufen. Keine hat als Therapiemethode offizielle Anerkennung erlangt (vgl. Joas, 2008). Dieser Umstand liegt sicher auch in der schlechten wissenschaftlichen Datenlage begründet. Forschungsergebnisse liegen kaum vor, und eine Einordnung der versprochenen bewusstseinsverändernden Effekte steht noch aus.

### ***Das Holotrope Atmen***

Das Holotrope Atmen wurde von Stanislav Grof in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelt. Diese Atemtechnik kombiniert Hyperventilation mit anregender Musik. Zudem werden gezielte Körperarbeit und intuitives Malen eingesetzt. Diese Kombination soll dem Körper ermöglichen, sich von alten Stressbelastungen und traumatischen Prägungen zu befreien. Über die Aktivierung des Unbewussten komme es zu einer Weiterentwicklung des Bewusstseins und außergewöhnlichen Erfahrungen (Weidinger & Maurer, o.J.). In diesen Momenten zeige die Psyche nach Grof (1987) spontane Heilungsaktivitäten.

Um das Holotrope Atmen zu verstehen, ist ein kurzer Blick auf die Person Grofs ebenso von Bedeutung wie die Technik als solche, Kenntnisse über Frequentierung (Häufigkeit der Anwendung) der Technik, ihr Stand in Deutschland und Forschungen zu ihr. Um diese Punkte besser beleuchten zu können, wurde ein Interview mit einer in Deutschland tätigen Therapeutin durchgeführt, das am Ende dieses Kapitels mit freundlicher Genehmigung wiedergegeben wird.

### **Zur Person von Stanislav Grof**

Der 1932 in der Tschechoslowakei geborene Grof studierte Medizin und Philosophie an der Karls-Universität von Prag. Grof wurde Facharzt für Psychiatrie und bildete sich zum Psychotherapeuten weiter. Er experimentierte mit der bewusstseinsweiternden Substanz

LSD in Bezug auf ihre therapeutische Wirksamkeit. 1967 emigrierte Grof in die USA und wurde Leiter der Psychiatrischen Forschungsabteilung des in Baltimore liegenden Maryland Psychiatric Research Center. Von 1973 - 1987 leitete er Seminare im Esalen-Institut in Big Sur, Kalifornien. In dieser Zeit schrieb er mehrere Bücher und entwickelte mit seiner Frau Christina das Holotrope Atmen (von den griechischen Wörtern holos = ganz und trepein = sich in der Richtung von etwas bewegend, folglich „auf Ganzheit abzielend“) als nichtpharmakologische Technik, um das Bewusstsein zu verändern. Dieser Ansatz beruht auf der philosophischen Annahme, dass der Durchschnittsmensch in unserer Kultur seine wahren Fähigkeiten bei weitem nicht ausnutzt.

### **Wurzeln der Therapie**

Das Holotrope Atmen als Therapie sieht sich nicht als eine völlig neue Art der Therapie, sondern als Weiterführung spiritueller Traditionen. Grof untersuchte Atemübungen in mehreren Kulturen und kam zu dem Schluss, dass eine schnellere und effektivere Atmung bei gleichzeitig auf die innerpsychischen Vorgänge gerichtetem Bewusstsein das gemeinsame Merkmal der Übungen ist. Grof experimentierte mit Übungen des Kundalini-Yoga, des Siddha-Yoga, des tibetischen Vajrayana sowie Übungen der burmesisch-buddhistischen und taoistischen Meditation. Verfeinerte Techniken, in denen die Bewusstwerdung der Atmung im Mittelpunkt steht, wie beim Soto-Zen interessierten Grof ebenso wie die Möglichkeit den Atemrhythmus indirekt über Gesänge zu beeinflussen. Solche Techniken fand Grof z.B. beim balinesischen Affengesang oder Ketjak, der Kehlenmusik der Inuit-Eskimo oder in christlichen Gesängen.

### **Durchführung**

Das Holotrope Atmen wird als Einzeltherapie oder als Gruppentherapie in Form von fünftägigen Seminaren angeboten. Dabei ist die Gruppentherapie etwas beliebter, da die ablaufenden Prozesse der einzelnen Teilnehmer katalysieren und unterstützen. So macht nicht nur jeder Teilnehmer seine persönliche Erfahrung, auch die Gruppe macht eine Entwicklung durch (Weidinger & Maurer, o.J.). Die Form der Teilnahme eines Klienten richtet sich dabei nach den Klienten. So wird Personen mit Kontaktschwierigkeiten die Einzeltherapie angeraten.

Der Ablauf des Holotropen Atmens folgt einem festen Schema:

- Die Therapie beginnt mit einem **Vorgespräch**, in dem den Klienten der weitere Ablauf erklärt wird und spezielle Instruktionen ausgegeben werden. Dann werden die Anwesenden in Zweiergruppen aufgeteilt, wobei einer die Rolle des Hyperventilierenden übernimmt, und der andere die Rolle des „Sitters“. Dabei handelt es sich um eine Begleitperson, einen „Hilfstherapeuten“, mit der Aufgabe den liegenden

Hyperventilierenden zu betreuen und ihn vor gefährlichen Bewegungen und Positionen zu schützen. Im weiteren Verlauf sollte möglichst wenig gesprochen werden. Außerdem wird den Klienten nochmals erklärt, dass sich die Erfahrungen nicht zielgerichtet planen lassen, sondern sich die spontan auftretenden Selbstheilungskräfte der Psyche dorthin wenden, wo sie selbst den größten Bedarf sehen.

- Der Hyperventilierende liegt in ruhiger und bequemer Lage. Er versucht sich in dieser Phase zu **entspannen** und seinen körpereigenen Atem-Rhythmus zu erkennen. Der Therapeut benutzt dabei Imaginationen, die er nach der Persönlichkeit des Klienten modifiziert. Das Bewusstsein wird laut Grof (1987) auf das „Hier und Jetzt“ gerichtet. Der Klient soll nicht über Vergangenheit oder Zukunft nachdenken. So könne sich das Material, das zu diesem Zeitpunkt emotional relevant ist, von selbst herausfiltern. Der Klient soll mit vollem Vertrauen und ohne großes Nachdenken sich der Weisheit des Körpers sowie der unbewussten und überbewussten Prozesse überlassen (Grof, 1987, Weidinger & Maurer, o.J.).
- Dann setzt die **therapiebegleitende Musik** ein. Sie erleichtere das Auftreten bestimmter Empfindungen und Emotionen. Den Anfang machen dabei nach Grof (1987) meist archaische Trommelstücke, gefolgt von mongolischen Gesängen bis hin zu dramatischer Filmmusik zum Höhepunkt der Hyperventilation. Dann werden wieder ruhigere Stücke verwendet und die durch die Musik erzeugte Spannungskurve fällt wieder ab. Wesentlich dabei sei vor allem, dass die Musik keine verständlichen Worte enthält oder klaren Rhythmen folgt, die zum Nachdenken verleiten. Vielmehr sollen die inneren, archaischen Teile in den Hyperventilierenden angesteuert werden. In einer Gruppensitzung liegt die gesamte Spielzeit der Musik bei ca. zwei Stunden (vgl. Weidinger & Maurer, o.J.).
- Dann beginnt der Klient mit der **eigentlichen Hyperventilation**, indem er tiefer und effektiver als gewöhnlich atmet. Grof spricht hier von einer organismischen Intuition des Klienten. Ziel sei die Hyperventilation 15-20 Minuten aufrecht zu halten oder abubrechen, wenn die Erfahrungen beginnen.
- Während der Hyperventilation reagiere der Organismus auf die veränderte biochemische Situation und tief sitzende Verspannungen in Form von mehr oder weniger stereotypisierten Mustern kommen an die Oberfläche. Eine Elimination dieser Verspannungen, die das Holotrope Atmen als aufgestaute Energien versteht, könne zum einen stattfinden durch eine Katharsis (gekennzeichnet durch kurze Zuckungen), zum anderen über länger anhaltende Kontraktionen und Spasmen. Diese „Blockaden“ sind nach Grof (1987) von komplexer psychosomatischer Struktur und zeigen seiner Meinung nach einen allgemeinen psychologischen Sinn. Als Beispiel sieht Grof die karpopedalen Spasmen als Zeichen eines tiefen Konfliktes zwischen starken, sich widerstrebenden Handlungsimpulsen, die sich über eine gleichzeitige Anspannung von Streckern und

Beugern der gegensätzlichen Arm- und Handmuskelgruppen äußern würde. Besonders häufig treten nach Grof diese Blockaden in Körperbereichen auf, in denen nach Auffassung der tantrischen Systeme, die Zentren der psychischen Energie im feinstofflichen Körper, die sogenannten Chakras befinden. Mit der Zeit werde die Spannungen abgebaut und trete daher von Sitzung zu Sitzung weniger häufig auf.

- Wenn der **Wendepunkt** in der Atmung erreicht ist (charakterisiert durch eine Lösung der Spannung und evtl. eine Änderung des Atemrhythmus auf zwei oder drei Atemzüge pro Minute), entscheidet der Hyperventilierende wieder frei über seine Atmung, was dazu führen könne, dass die Atemfrequenz rapide bis auf zwei Atemzügen pro Minute abfalle (Grof, 1987). In dieser Phase treten die **psychischen Effekte** auf, die ein weites Spektrum zu haben scheinen und sehr personenspezifisch sind. Sie reichen nach Aussage Grofs von transpersonalen und perinatalen Erfahrungen, sowie Erfahrungen mit religiösem Charakter bis zu einem erneuten Erleben eines Traumas. Grof beschreibt Erfahrungen von Klienten einer zunehmenden Entspannung, einem Gefühl der Ausbreitung und des Wohlbefindens. Manche Klienten hätten ihm auch Visionen von Licht und das Gefühl von Gott durchdrungen zu sein beschrieben.

Für eine genaue Erklärung der Erfahrungsebenen sei an dieser Stelle auf die Diplomarbeit von Joas (2008) verwiesen.

- Die **gezielte Körperarbeit** versucht die Spannungen zu erhöhen, um sie so zu steigern und zu einem Hervorbrechen zu bringen. Dies könne ein unterdrückter Schrei, ein niedergekämpfter Weinkampf oder ein ehemals verhaltenes, unbändiges Gelächter sein. So würden die entstandenen Verkrampfungen einzeln abgebaut werden. Die Körperarbeit wird während und nach der Hyperventilation angewendet.
- Den Abschluss bildet ein **Gespräch** in der Gruppe über die gemachten Erfahrungen. Zudem werden auch **Mandalas gemalt**, um die Erlebnisse festzuhalten.

### **Kontraindikationen**

Grof beschreibt relative und absolute Kontraindikationen für das Holotrope Atmen. Als absolut gelten nach seiner Aussage dabei Herz- oder Schlaganfall, Aneurysma, Arteriosklerose, Bluthochdruck, eine kürzlich stattgehabte Operation sowie Schwangerschaft (Grof, 1987). Als relative Unverträglichkeit für die Therapie definiert er dämpfende Pharmaka, psychopathologische Störungen und Epilepsie.

### **Frequentierung und Zielpersonen**

Da sich zur Ausbreitung, der Anwendungs-Häufigkeit und zu den Zielpersonen dieser Methode wenig Material findet wurde das eingangs bereits angesprochene Interview durchgeführt. Eine systematische Internet-Recherche mit dem Ziel eines Interviews ergab

wiederkehrend einen Hinweis auf eine in Wiesbaden lebende Psychotherapeutin, die auch freundlicherweise für ein Interview zur Verfügung stand. Nachfolgend werden Auszüge des Interviews mit ihr in freundlicher Genehmigung im Wortlaut wiedergegeben

## **Interview**

***Wie viele Facilitators (Atemtherapeuten nach Grof) gibt es in Deutschland? Die Suche im Internet bei [www.breathwork.com](http://www.breathwork.com) liefert insgesamt sieben Anbieter. Ist diese Zahl aktuell oder gibt es noch weitere?***

Es gäbe geschätzte 15 - 20 von den ca. 500 in Amerika ausgebildeten Facilitators in Deutschland. Diese hätten nicht alle eine Internetpräsenz, zumal einige in Kliniken angestellt seien.

***Wird das Holotrope Atmen auch von Personen angeboten, die nicht im Grof Transpersonal Training ausgebildet und zertifiziert sind?***

Diese Angebote gäbe es, was bedauerlich sei. Da jedoch ein hoher Bekanntheitsgrad nötig sei, um im freien Markt bestehen zu können, würden sie nicht auffällig in den Vordergrund treten. Zudem benötige der Praktizierende in Deutschland eine Ausbildung zum Heilpraktiker für Psychotherapie.

***Wie viele Personen nehmen bei Ihnen jährlich an Sitzungen teil (ungefähr)? Wie ist die Tendenz?***

Im Jahr nähmen zwischen 150 – 250 Personen teil. Diese Zahl sei relativ konstant. In 20 Jahren hätten insgesamt über 5000 Personen hyperventiliert. (Bezogen auf die Gesamtzahl der Therapeuten lässt das eine vorsichtige Schätzung von  $(15 * 200 =)$  3000 Klienten pro Jahr zu.) Dabei sei die Frequentierung verschieden. Manche Klienten kämen nur einmal im Jahr, andere in monatlichen Abständen.

***Wie ist der juristische Status des Holotropen Atmens als einer Therapieform? Werden die Kosten von Krankenkassen übernommen?***

Die Kosten einer Therapie mit holotropem Atmen würden in Deutschland vom Staat nicht übernommen werden. In Österreich und der Schweiz sei das Verfahren dagegen anerkannt. Das Holotrope Atmen werde in Deutschland auch in einigen psychosomatischen Kliniken angeboten z.B. in der Heiligenfeld-Klinik in Bad Kissingen oder der Adulaklinik in Obersdorf.

***Welche Eingangsvoraussetzungen müssen Therapeuten als Qualifikation für die Grundausbildung erfüllen? Wie funktionieren die Module in der Ausbildung und das Certification seminar?***

Die Ausbildung werde von Amerika aus gemacht. Eine spezielle Ausbildung sei nicht nötig, da ein Urverständnis der „Inneren Energie“ (vergleichbar mit dem indischen „prana“) in jedem verborgen liege. Dennoch müsse der Therapeut Erfahrung mit dem Holotropen Atmen und zusätzlich psychotherapeutische Erfahrung haben. Ein „Sitter“ (wie oben beschrieben) benötige gar keine Ausbildung. In Deutschland sei zudem die oben angesprochene Ausbildung zum Heilpraktiker für Psychotherapie nötig.

***Haben sich die Zielsetzungen des Holotropen Atmens seit Grof gewandelt, zum Beispiel hin zu einer stärkeren Betonung der spirituellen Aspekte? Stehen die ursprünglichen Ziele, also die Gesundheit und Weiterentwicklung des Bewusstseins, nach wie vor im Mittelpunkt?***

Die Zielsetzung habe sich nicht verändert. Klienten kämen aus Neugier, spirituellem Interesse oder wenn sie mit anderen Therapien an einen toten Punkt gekommen seien. Zudem gäben Klienten eine innere Reinigung oder eine Erweiterung des Bewusstseins als Ziel an. Dennoch sei nicht jeder Klient, der zum Holotropen Atmen käme, mit dieser Therapie heilbar. Diese Klienten würden an andere Therapieansätze verwiesen werden.

***Haben die ursprünglichen Erklärungsansätze (Zusammenhang zwischen körperlichen Spannungen und psychischen Konflikten; System der Chakren; Relevanz von Geburtserfahrungen und früheren Inkarnationen) weiterhin bestand, oder gibt es Veränderungen im Verständnis der Wirkmechanismen des Holotropen Atmens?***

Das Wissen um die innere Energie sei Jahrtausende alt. Alle Theorien (z.B. die des Pranayama) hätten dieselbe Quelle. Das Wissen um Innere Energien gäbe es in jeder alten Kultur. Eine Wandlung sei nicht nötig. Jede Sitzung sei ein spirituelles Tranceereignis, welches auch den pränatalen und transpersonalen Bereich einschließen könne.

***Wie lange lassen Sie Ihre Klienten in der Regel hyperventilieren? Wie sieht das Setting aus?***

Die Hyperventilation werde als schnelleres und tieferes Atmen als gewöhnlich verstanden. Am besten im körpereigenen Rhythmus, der erspürt werde und sich von selbst einstelle. Die Hyperventilation solle aber ca. 20 – 30 Minuten dauern.

Die Atmosphäre sei generell tranceerzeugend gehalten. Dabei sei das Setting nicht für die Richtung der Erfahrungen verantwortlich. Die Innere Energie gehe nicht immer dahin, wo der Klient es wünsche, sondern arbeitete zum Teil an für den Atmenden überraschenden Dingen.

***Welche Art von Musik setzen Sie ein?***

Grundsätzlich werde Musik ohne Worte verwendet. Vorwiegend handle es sich um archaische, das Innere direkt ansprechende Musik, die nicht zum Nachdenken verleite. Diese werde relativ laut eingestellt. Der Ablauf könne z.B. umfassen: Trommeln, Mongolische Gesänge oder dramatische Musik, zum Teil aus Filmen. Der Höhepunkt der Musik liege nach ca. 2 Stunden. Danach würden die Musikstücke sanfter werden und klängen ab.

***Wann und wie wird die Körpertherapie eingesetzt? Nur bei Verspannungen?***

Die Körpertherapie werde nach ca. einer Stunde eingesetzt, um hervorgetretene Blockaden abzubauen, die sich in Form der oben beschriebenen Verspannungen zeigen könnten. Ursächlich seien Konflikte zwischen Bewusstsein und Unterbewusstsein. Beispielsweise Handkrämpfe als Zeichen, jemanden schlagen zu wollen, was aber in der Situation willentlich unterdrückt worden sei.

Der Therapeut verstärke dabei von außen den Druck auf das Areal und erhöhe die Anspannung bis sie zu Tage tritt. Selten könnten Schmerzen auftreten. Im Rahmen der Körpertherapie werde, wie von Grof beschrieben, umarmt, berührt oder festgehalten.

***Kam es während Ihrer Tätigkeit zu medizinischen Notfällen aufgrund der Hyperventilation?***

Medizinische Notfälle seien noch nie aufgetreten. Vor der Therapie würden Kontraindikationen ausgeschlossen werden. Bei Asthmatikern habe es noch nie Komplikationen gegeben.

***Wie lange sind nach Ihren Erfahrungen ungefähr die Atempausen (Atemstillstand) nach der Hyperventilation?***

Atempausen gäbe es nicht. Allerdings könne sich der Atemrhythmus extrem verlangsamen.

***Wie häufig treten Nebenwirkungen (z.B. Tetanie, Kopfschmerz) auf und welcher Art sind sie?***

Nebenwirkungen dieser Art würden im Rahmen des Holotropen Atmens als Blockierungen verstanden werden. Zumal sie bei mehrmaliger Therapie nicht mehr auftreten würden.

***Was sind die üblichen psychischen Effekte? Kommt es zu den von Grof beschriebenen Gefühlen wie Entspannung, Wohlbefinden, einem Gefühl der Ausbreitung, Visionen von Licht, oder dem Gefühl von Gott durchdrungen zu sein werden?***

Absolut alle Effekte seien im Mittelteil einer Sitzung möglich. Diese seien abhängig von der Blockade. Das Spektrum reiche von über Stunden anhaltendem Lachen und Weinen bis hin

zu den von Grof beschriebenen Effekten. Der Atmende könne zudem im Rahmen einer transpersonalen Erfahrung in andere Personen, Figuren und Objekte schlüpfen.

In der Endphase einer Sitzung komme es eher zu den erfragten Effekten.

***Zu welchem Zeitpunkt machen die Klienten tiefer gehende Erfahrungen, eher während der Hyperventilation oder eher in der anschließenden Ausklangphase?***

In der Mittelphase im Anschluss an die eigentliche Hyperventilation würden die oben genannten Effekte beginnen. Diese könnten sich jedoch verändern und gingen bis zum Ende der Ausklingsphase ineinander über. Die Hyperventilation bilde einen „Motor der Erfahrung“, der automatisch zurückführe, wenn die psychisch wirksamen Effekte aufträten. Zu diesem Zeitpunkt werde der Atmende nicht mehr zur Hyperventilation animiert. Diese solle ca. 30 Minuten anhalten. Dabei habe die Erfahrung gezeigt, dass die meisten Klienten nicht so lange intensiv atmen könnten.

***Wie effektiv schätzen Sie das Holotrope Atmen im Vergleich zu anderen Therapien ein? Gibt es Klienten, die Sie an Psychotherapeuten verweisen? Geht es eher um die Behandlung von Störungen oder mehr um die Entwicklung menschlicher Potentiale?***

Das Holotrope Atmen sei eine „starke Therapie“, jedoch kein Wundermittel für alle Leiden. Es biete sich besonders für motivierte Menschen an und verfüge über einen größeren „Erlebnisteil“ als andere Therapien. Dabei sei vor allem die „Sitter“-Erfahrung von Bedeutung, in der ein Teilnehmer in die Rolle des Therapeuten schlüpfe.

Diese Therapie sei nicht nur theoretisch, sondern eine Selbsterfahrung, eine emotionale Aufarbeitung und nicht zuletzt der Weg der natürlichen Energie.

Teilnehmer müssten dabei mit dem Gruppenworkshop verträglich sein. Dies erlaube eine Einzeltherapie im Gruppensetting. Das Gefühl, Gleichgesinnte zu treffen, spiele eine wesentliche Rolle. Wesentlich sei demnach die Fähigkeit sich auf diese Therapie einzulassen, auch im klinischen Setting.

Einzeltherapien gäbe es z.B. für Menschen mit Phobien, aber die Gruppentherapie sei stärker. In dieser Form werde nicht immer Musik verwendet und es würde zuerst mit einem ausführlichen Gespräch begonnen werden.

### **Kritische Stellungnahme zum Interview**

Dieses Interview zeigt beispielhaft das Verständnis des Holotropen Atmens, nach dem jedwede Nebenwirkung als „Verspannung“ verstanden wird. Die Unterscheidung zwischen einer Blockade und einem lebensbedrohlichen Herzinfarkt fällt dabei schwer. Zwar werden nach Aussage der Therapeutin Kontraindikationen zuvor ausgeschlossen, dies wird jedoch nur anamnestisch vorgenommen. Dies bedeutet eine kritisch zu betrachtende Gefährdung

des Hyperventilierenden, sofern dieser vorher nicht körperlich ärztlich untersucht wurde. Gegebenenfalls erscheint ein Belastungs-EKG im Vorfeld sinnvoll, um eine koronare Gefäßkrankheit des Atmenden sicher auszuschliessen.

Eine genaue Festlegung des Zeitpunktes, an dem veränderte Bewusstseinszustände auftreten, scheint schwierig zu sein. Dies ist mit Hinblick auf einen Versuch mit willkürlicher Hyperventilation bedauerlich.

## **Forschung**

Genauere Untersuchungen therapeutischer Effekte des Holotropen Atmens gibt es kaum. Drei Studien wurden durchgeführt, von denen nur eine veröffentlicht wurde (vgl. Rhinewine & Williams, 2007, Joas, 2008). So wurde das Holotrope Atmen von Holmes (1996) mit einer Gruppentherapie verglichen. Dabei zeigte die Atem-Gruppe eine verminderte Todesangst und ein gesteigertes Selbstwertgefühl.

Ein Vergleich mit einer Musiktherapie nach Pressman (1993) (zitiert nach Rhinewine & Williams, 2007) ergab für die Probanden in der Gruppe des Holotropen Atmens einen größeren Grad an veränderten Bewusstseins Erfahrungen. Zudem zeigte die Gruppe eine stärkere Konsistenz der psychiatrischen Verbesserungen.

Eine Nachuntersuchung von 44 Teilnehmern eines internationalen Workshops durch Hanratty (2002) zeigte eine signifikante Reduktion negativer Affekte sowie eine Reduktion psychopathologischer Symptome (zitiert nach Rhinewine & Williams, 2007). Ein positiver Einfluss auf die Stimmung war nicht von Dauer, was für eine Situationsbedingtheit spricht.

## ***Rebirthing nach Orr***

Diese Atemtechnik wurde von Leonard Orr gegen 1977 entwickelt. Der Name leitet sich aus dem Englischen ab und bedeutet ein „Wiedergeboren werden“ oder „sich wie neugeboren fühlen“ (Griebel, 1988). Durch intuitives Atmen und so genanntes „kreisförmiges Atmen“ (Ein- und Ausatmen ohne eine Pause) soll ein Durchleben der Geburt und eines damit einhergehenden Traumas möglich sein. Diese Erfahrung spiele eine zentrale Rolle und spiegele sich aus diesem Grund im Namen wieder. Das Rebirthing wird als Selbsterfahrungstechnik verstanden mit dem Ziel die Einheit von Körper, Geist und Seele wieder herzustellen (Griebel, 1988). Bewusste Energieatmung soll den Geist aktivieren bis alles in Geist und Körper geheilt sei (Orr & Halbig, 1996), und das alte Selbst eines Menschen verwandelt. Orr verband die Eindrücke der von ihm begründeten Atemtechnik mit einer bewussten Lebensführung (wie Fastentage und Fleisch-Abstinenz). Zusätzlich spiele eine positive Lebenseinstellung eine Rolle (z.B. bewusst Entscheidungen treffen, Begonnenes abschließen, Geduld) (Griebel, 1988).

Orr verschaffte dem Rebirthing selbst einen zweifelhaften Ruf durch seine unreflektiert enthusiastische Darstellung in der Literatur und seine unsystematischen Ansätze. Radikale Ideen und Behauptungen (wie der Mensch sei nur sterblich auf Grund von latenten Todessehnsüchten, und er kenne persönlich mehr als 500 Jahre alte Yogis) versagten ihm professionelle Anerkennung.

### **Zur Person**

Leonard Orr wurde Ende der 1930er Jahre in Walton, im Bundesstaat New York geboren. Während des Studiums gab Orr seine ursprünglichen Pläne Pfarrer zu werden auf und schloss sich dem „New Thought Movement“ an. Als Student verbrachte er zum Teil mehrere Stunden täglich in der Badewanne und erfand durch Zufall das Rebirthing. In der Badewanne und unter Nutzung dieser Atemtechnik machte er Geburtserinnerungen. Im Jahre 1967 unternahm er im Rahmen einer depressiven Episode einen Selbstmordversuch (Orr & Halbig, 1996). Orr sah einen Zusammenhang zwischen der kreisförmigen Atmung und dem Wiedererleben und Verarbeiten des Geburtstraumas. Er war der Meinung, mit dieser Technik anderen Leuten bei der Überwindung ihres Geburtstraumas helfen zu können. Eine per kreisförmiger Atmung erreichte Lösung der angesammelten Anspannungen sollte nach seiner Ansicht den Energiekörper eines Menschen reinigen.

Nach Jahren mit Selbstversuchen beschloss Orr seine Atemmethode und die damit verbundenen Erfahrungen nicht nur in Einzelseminaren weiterzugeben, sondern sie in einer Einjahresgruppe zu intensivieren. Mit 24 Personen experimentierte Leonard Orr an einem Wochenende 1974 in einer großen Warmwasserbadewanne mit Schnorcheln und Nasenclips. Für diese Versuche hielten immer zwei Helfer einen atmenden Klienten. Erst später wandte Orr seine Atemmethode auf einer trockenen Unterlage im Liegen an.

Einige engagierte Schüler verbreiteten das Rebirthing im Zuge der „New-Age-Bewegung“ (Ehrmann, 2004). In den 80er Jahren geriet das Rebirthing in die Kritik. Zum einen wurde die Qualifikation mancher Rebirthing-Trainer in Frage gestellt, die zum Teil eine ausreichende Therapeuten-Erfahrung vermissen ließen. Zum anderen starb 1988 in Wiesbaden eine asthmatische Klientin ("Rebirthing", 2005). Die Rebirthing-Trainerin wurde wegen fahrlässiger Tötung und Verstoßes gegen das Heilpraktikergesetz zu neun Monaten Haft auf Bewährung verurteilt. Ein Vorfall im Jahr 2000 im Bundesstaat Colorado endete für einen Zehnjährigen im Koma. Im Zuge dessen wurde Rebirthing in Colorado verboten.

In den 80er Jahren beschäftigte sich Orr immer weniger mit Rebirthing und vermehrt mit der Idee physische Unsterblichkeit zu erreichen (Griehl, 1988). Die Bewältigung von latenten Todeswünschen und die Etablierung des Rebirthing als Reinigungsoption für den Körper

bzw. den Energiekörper würde den Tod als reinigende Kraft überflüssig machen (Orr & Halbig, 1996).

Diese Ansichten wurden von einem Teil seiner Schüler abgelehnt. Es bildeten sich eine Reihe anderer Atemschulen, die zwar Orrs Atemmethode übernahmen, seine Ideologien aber ablehnten. Bekanntheit erlangten vor allem die so genannte „Vivation“. Eine weitere dieser Atemtherapien stellt die „integrative Atemtherapie“ dar, welche einen Zusammenschluss von Teilen des Rebirthing und des Holotropen Atmen nach Grof darstellt.

Bis heute existiert für das Rebirthing keine einheitliche Ausbildung sowie und keine staatlich anerkannte Bezeichnung. Seit 1994 sind die verschiedenen Atemschulen und Rebirthing-Therapeuten jedoch in einer internationalen Vereinigung, der „International Breathwork Foundation“ organisiert (vgl. Ehrmann, 2004).

### **Wurzeln der Therapie**

Das Rebirthing weist Philosophien aus dem Christentum, dem Buddhismus und den Lehren Gorakhnaths auf. Orr selbst beschreibt den Atem und das Verständnis um ihn als Schlüsselfunktion mehrerer mystischer Schulen wie bei den Sufi-Tänzen, sowie den Hindus im Kundalini-Yoga oder im Kriya-Yoga.

### **Durchführung**

Das klassische Rebirthing findet im Einzelsetting statt und dauert in der Regel ein bis zwei Stunden. Dabei liegt der Klient, auch „rebirthee“ genannt, an einem geschützten Ort auf dem Rücken. Die Arme liegen zu beiden Seiten des Körpers und sind wie die Beine ausgestreckt (Griebel, 1988). Begleitet wird der Klient von einem Rebirthing-Trainer. Das Setting ist insgesamt weit weniger ritualisiert als bei dem Holotropen Atmen. Der rebirthee soll sich entspannen und aufmerksam werden. Aus diesem Grunde wird im allgemeinen auf Musik verzichtet (Griebel, 1988). Der Klient soll nun mit geschlossenen Augen intuitiv atmen (Orr & Halbig, 1996). Das bedeutet vor allem den persönlichen Atemrhythmus zu erspüren und dann in diesem kreisförmig zu atmen. Der Atem soll dabei rhythmisch und gleichmässig gehalten werden, wie Wellen, die an einen Strand schlagen. Wesentliche Komponente ist, dass der Atem sich beständig zwischen Einatmen und Austamen bewegt ohne dazwischen zu pausieren. Dieser Zustand wird von Orr auch als „verbundene Atmung“ beschrieben. Die Austamung findet nur durch den Druck des Brustkorbes statt und soll nicht forciert werden. Im Gegensatz zum Holotropen Atmen wird demnach nicht intensiver geatmet.

Im Rahmen der Entspannung werden auftauchende Gefühle, Gedanken und Körperwahrnehmungen distanziert betrachtet, wie bei manchen Meditationsmethoden üblich. Mit wachsender Erfahrung gelingt es den rebirthees immer leichter und schneller sich auf die

psychologischen Effekte der Tiefenatmung einzulassen. Der Trainer nimmt wenig Einfluss auf das Geschehen und sorgt vornehmlich dafür, dass die Atmung in beschriebener Weise durchgeführt wird. Hat der Klient genug Erfahrung mit dem Rebirthing gesammelt, soll er in der Lage sein, ohne Trainer zu arbeiten.

### **Hyperventilation und Rebirthing**

Orr distanziert seine Atemmethode von der Hyperventilation. Sie ist für ihn Symptom einer gehemmten Atmung und findet nach seiner Darstellung „nur deshalb statt, weil der Körper nach Sauerstoff ausgehungert ist.“(Orr & Halbig, 1996). Seiner Meinung nach versucht der Körper sich mit Hyperventilation von der unbewussten Vernachlässigung eines ganzen Lebens zu befreien. So sei Hyperventilation der Geist, die persönliche Lebendigkeit, der Atem, der aus dem Gefängnis eines angespannten, überaktiven Lebens ausbricht (Orr & Halbig, 1996). Nach Günter Griebels Verständnis sei Hyperventilation ein Ausdruck von körperlicher und psychischer Panik und mit den entstehenden körperlichen Effekten wie Tetanie und Parästhesien ein „Freund des Todes“ (Griebel, 1988). Rebirthing dagegen sei Ruhe, Aufmerksamkeit, Integration und Friede. Nach seiner Meinung kann es in den ersten Rebirthing-Stunden zur Hyperventilation kommen, da die Klienten sich nicht sofort trauen sich der für sie unbekanntem, totalen Entspannung nachzugeben. Das Auftreten von Hyperventilationen soll entsprechend seltener auftreten:

„Es ist interessant aber eine Tatsache, dass Menschen die genügend Rebirthing-Sitzungen hinter sich haben, es beim besten Willen nicht mehr schaffen, in eine Hyperventilation zu geraten, obwohl sie genauso intensiv atmen und auch die biochemischen Vorgänge in gleicher Weise ablaufen“ (Orr & Halbig, 1996).

### **Erfahrungen**

Die typische Darstellung der Effekte befasst sich vor allem mit dem erneuten Erleben des Geburtsprozesses. Dieses soll den Atem befreien und eine Veränderung des Atmenden hervorrufen. Es finden sich mehrere Einzelberichte von emotionalen Durchbrüchen und lebensverändernden Erkenntnissen. Insgesamt sind die Erfahrungen jedoch unsystematisch, unreflektiert und schwammig formuliert, so dass der Rebirthing-Methode wissenschaftliche Beachtung fast vollkommen versagt blieb.

Eine systematischere Darstellung findet sich bei Minett (1997) (zitiert nach Joas, 2008). Neben körperlichen Effekten sind emotionale Reaktionen und Beeinträchtigungen des Bewusstseins beschrieben.

### **Körperliche Reaktionen:**

- Spontane Körperbewegungen wie Zusammenrollen, Muskelzuckungen, Zittern

- Automatisierung der Kreisatmung, diese brauche nicht mehr willentlich aufrechterhalten zu werden. Nach einer gewissen Zeit gehe sie wieder in die normale Atmung über.
- Krämpfe unterschiedlicher Dauer in allen Teilen des Körpers
- Veränderte Körperempfindungen (Parästhesien) wie Jucken der Haut, Blubbern, Stechen oder Vibrieren im Körper. Auch sexuelle Empfindungen könnten auftreten.
- Empfinden starker Hitze oder Kälte im Körper
- Schmerzen im Kopf, in den Augen, in der Wirbelsäule oder anderen Körperteilen

### **Emotionale Effekte:**

- Erleben intensiver Emotionen wie Angst, Furcht, Hass, Depression und Verwirrung, aber auch Frieden, Harmonie, Liebe und Glück. Die negativen Gefühle sollen meist zu Beginn einer Sitzung auftreten und später den angenehmeren Empfindungen Platz machen.
- Änderungen in der Qualität des Denkens: Gedanken könnten schneller oder langsamer auftauchen, manchmal gar nicht mehr. Zudem könnten sie irrational, fremdartig oder wirr erscheinen.
- Gefühl der inneren Distanz zu den eigenen Erfahrungen, Einnehmen einer Beobachterposition
- Wahrnehmung von Licht, das aus verschiedenen Körperteilen ströme, Farben, die den Körper leuchten lassen würden
- Hören von Musik, Stimmen oder Geräuschen
- Außerkörperliche Erfahrungen
- Entwickeln übernatürlicher Fähigkeiten wie Hellsichtigkeit, Hellhörigkeit oder die Fähigkeit, das Energiefeld des Körpers wahrzunehmen.

### ***Sudarshan Kriya Yoga***

Diese Unterart des ca. acht Jahrtausende alten Yogas (vgl. Brown & Gerbarg, 2005a) wurde von Sri Sri Ravi Shankar entwickelt. Er ist Gründer der „Art of Living Foundation“, einer nicht auf Profit ausgerichtete Organisation aus freiwilligen Helfern mit Sitz in Bangalore, Indien. Die von Sri Sri Ravi Shankar gelehrt Form des Yoga basiert auf verschiedenen Atemübungen, und wird exklusiv von ihm und autorisierten Mitgliedern der Foundation vermittelt. Der Name Sudarshan Kriya Yoga kommt aus dem Sanskrit und bedeutet übersetzt so viel wie „rechter Blick, reine Handlung“ (Agte & Chiplonkar, 2008). Es ist Teil des pranayama. Dabei wird prana übersetzt als die „Lebenskraft“, oder die „Energie“, was in Zusammenhang mit yama so viel bedeutet wie „Kontrolle der Energie“ oder „Kontrolle des Atems“ (Sovik, 2000 nach Brown & Gerbarg, 2005a, Agte & Chiplonkar, 2008).

## **Geschichte:**

Yoga wird vor allem in Indien seit Jahrtausenden verwendet, um Gesundheit zurückzugewinnen oder zu erhalten, sowie um die Aufmerksamkeit für sich selbst und sein Bewusstsein zu erweitern (Brown & Gerbarg, 2005a). Ursprünglich beschreibt Yoga eine Lebenseinstellung und nicht nur Atemübungen und Meditation. So legt das Sudarshan Kriya Yoga zusätzlich Wert auf eine rein vegetarische Diät und interaktive Diskussionen (Agte & Chiplonkar, 2008). Im westlichen Kulturkreis liegt der Schwerpunkt auf den Atemübungen und den Asanas, speziellen Körperhaltungen des Yoga, die eine gezielte Atmung z.B. in einen bestimmten Lungenflügel erleichtern sollen (Brown & Gerbarg, 2005a). Yoga wird dabei oft als Selbsthilfemethode zum Stressmanagement aufgefasst. Zudem wird ein Abbau an Ängstlichkeit und an Depressionen berichtet (Janakiramaiah, 2000). Folglich sollen Entspannung und Wohlbefinden erreicht und der Geist fokussiert werden.

Grundlagen des Sudarshan Kriya Yoga (SKY) werden in einem 22 Stunden-Kurs von einem trainierten Einweiser vermittelt. Zusätzlich wird zu follow-up Sitzungen geraten, um die Ausführung zu verfeinern oder falls nötig zu korrigieren. Anpassungen werden vorgenommen für Schwangere oder Teilnehmer mit einschränkenden Erkrankungen wie Bluthochdruck, Depressionen, Panikstörungen oder eingeschränkter Lungenfunktionen (Brown & Gerbarg, 2005a).

Diese Art des Yoga werde laut Brown & Gerbarg (2005a) weltweit von mehr als 6 Millionen Menschen angewendet, und bilde ein einzigartiges Werkzeug zur Korrektur von Fehlregulationen im autonomen Nervensystem.

## **Ablauf**

Die Sitzhaltung während des Yoga reicht von aufrechtem Sitzen auf einem Stuhl bis zum Schneidersitz oder Fersensitz. Die Übung wird vorwiegend mit geschlossenen Augen bei nasaler Atmung ausgeführt. Zusätzlich vereint diese Yoga-Unterart in sich die Anwendung weiterer Atemtechniken wie z.B. das abdominelle Atmen oder das Ein- und Ausatmen über verschiedene Nasenlöcher.

Vier Komponenten werden für das SKY angewandt:

- Ujjayi,
- Bhastrika,
- Das Singen der Silbe "Om" und
- Das Sudarshan Kriya, das zyklische Atmen, selbst.

Die Reihenfolge und die Länge der einzelnen Anteile sind fest vorgegeben. Dabei sind Ujjayi und das Singen der Silbe „Om“ mit einer langsamen Atmung verbunden, Bhastrika und Sudarshan Kriya mit einer schnellen Atmung.

### Ujjayi

Den ersten Teil des Zyklus bildet Ujjayi, ein Komplex von Einatmen, Luft anhalten (kumbhak), Ausatmen und erneutem Luft anhalten (kumbhak), der einem vorgegebenen Zeitschema angepasst wird. Dabei bedeutet Ujjayi das „siegreiche Atmen“. Die Besonderheit liegt im künstlich erhöhten Atemwegswiderstand. Die laryngealen Muskeln werden angespannt und die Atmung findet gegen Widerstand beim Ein- und Ausatmen statt. Dreimal zehn Atemzüge werden getätigt, um mit verschiedenen Asanas die einzelnen Anteile der Lunge anzusprechen. An jeden dieser Zyklen schließt sich eine 20sekündige Pause an.

Diese Atemtechnik steigert den Parasympathikus, was sich auf die Herzfrequenz auswirkt. Die Baroreflexe werden verstärkt, die Chemoreflex-Sensitivität lässt nach (Brown & Gerbarg, 2005a). Als Folge kann der Körper höhere Kohlendioxidwerte überstehen. Langes Üben mit dieser Technik erlaubt wahrscheinlich langfristig eine Reduktion der Chemoreflex-Sensitivität (Spicuzza, 2000). MRT-Studien ergaben, dass Atmen gegen Widerstand im Gehirn zu einer Signalverstärkung im Nucleus parabrachialis und im Locus coeruleus führt, was über eine Aktivierung des Vagus erklärt wird (Gozal, 1995). Das kurze Anhalten des Atems verbessert nach Studien von Telles & Desiraju (1991) (nach Brown & Gerbarg, 2005a) die Ausschöpfung des Sauerstoffs. Insgesamt wird durch das Ujjayi eine Tendenz zu Hypoxie und hin zu Hyperkapnie erzeugt.

### Bhastrika

Bhastrika, die zweite Technik, lässt sich mit „Blasebalg-Atmung“ übersetzen und bedeutet ein verstärktes Einatmen und ein schnelles, massives, Ausatmen unter Einsatz der Bauchmuskeln. Circa 30mal pro Minute wird mit dieser Technik durch die Nase geatmet. Die Asanas sehen für die Einatmung eine Handhaltung über den Kopf vor. Beim Ausatmen werden die Arme ähnlich eines Blasebalges gesenkt.

Drei Zyklen mit je 15 - 20 Atemzügen werden von 20sekündigen Pausen begleitet.

Der Atmende erlebe diese Phase als Erregung, die bei Beendigung des Bhastrika in Ruhe umschlage. Im zentralen Nervensystem entsteht Erregung, die im EEG nachweisbar wird, und eine sympathische Aktivierung wird diskutiert (Brown & Gerbarg, 2005a).

### Singen der Silbe „Om“

Den nächsten Schritt der Übung stellt das dreimalige Singen der Silbe „Om“ dar. Die Vibration der Silbe führt wahrscheinlich zu einer Aktivierung des Wernicke-Areals und des Thalamus. Untersuchungen geübter Meditierender ergaben einen gesenkten Metabolismus

und eine gesenkte Herzrate, was Rückschlüsse auf eine Erhöhung des vagalen Tonus erlaubt (Brown & Gerbarg, 2005a).

### Sudarshan Kriya

Den Abschluss bildet das Sudarshan Kriya. Dieses zyklische Atmen verbindet Ein- und Ausatmen in raschem Wechsel. Je nach spezieller Situation und äußeren Einflüssen wird aus drei verschiedenen Rhythmen gewählt. So ist es ein Unterschied ob alleine oder unter Anwesenheit eines Lehrers hyperventiliert wird. Dabei ist die langsame Form etwa so schnell wie eine normale Atmung. Die beiden schnelleren Formen sind eine kontrollierte Form milder Hyperventilation mit ca. 30 Atemzügen für die mittlere Variante und 150 - 180 Atemzügen für die schnelle Variante. Die schnelleren Formen werden dabei als Auslöser einer Vagusreizung und einer Aktivierung des Thalamus diskutiert (Brown & Gerbarg, 2005a) (vgl. Kapitel 1.2.3 und 1.5.3).

Am Ende des Sudarshan Kriya erlebe der Praktizierende eine Benommenheit, gefolgt von einem Gefühl der Schläfrigkeit oder des Einschlafens.

### **Erfahrungen**

In der Arbeit von Joas (2008) werden die folgende Effekte beschrieben, die einer E-Mail-Kommunikation mit P. Gerbag (06.10.2005) entnommen sind. So sei möglich:

- Empfindungen von Entspannung und Frieden
- Veränderungen in der Sinneswahrnehmung, insbesondere visueller Art: Sehen lebhafter Bilder vor Augen
- Verlust des Bewusstseins der eigenen Person
- Lebensverändernde Erfahrungen und Einsichten
- Erleichterung von schweren chronischen Schmerzen
- Wiedererleben von traumatischen Erfahrungen mit und ohne affektiven Belastungen, häufig mit der Konsequenz anhaltender Erleichterung bzw. Lösung
- Intensive ekstatische Hochgefühle
- Das Gefühl, von Wärme und Sicherheit umgeben zu sein
- Begegnungen und Gespräche mit verstorbenen Verwandten

### **Forschung**

Von allen Atemtherapie-Verfahren ist das Sudarshan Kriya Yoga am besten erforscht. Neben den Veröffentlichungen von Richard P. Brown und Patricia L. Gerbag finden sich mehr Publikationen als zu den anderen beiden Atemmethoden. Dennoch sind Studien mit dieser Yogamethode schwer zu interpretieren, da es mehrere Atemtechniken in sich vereint. Die Dokumentation der jeweiligen Atemlage ist individuell und aus diesem Grund schwierig.

Befragungen scheinen während der Hyperventilation fast unmöglich. Zudem liefern die Erfahrungen der Probanden im Umgang mit diesen Techniken schwer zu vergleichende Ergebnisse.

Mehrere Studien belegen die psychologische Nützlichkeit und physiologische Effekte der Yoga-Atmung auf Körper und Geist. So wirkt Yoga laut Janakiramaiah (2000) fast so gut wie Imipramin, ein Antidepressivum. Schon nach einem Monat lassen sich deutliche Effekte nachweisen (Naga Venkatesha Murthy et al., 1998). Zusätzlich besitzt Yoga die Möglichkeit Ängstlichkeit und Stress zu reduzieren. Stattdessen geben die Praktizierenden vermehrt ein Gefühl von Ausgeglichenheit an (Agte & Chiplonkar, 2008). Nach Brown & Gerbarg (2005b) ist Sudarshan Kriya geeignet, um Schlaflosigkeit zu heilen, sowie posttraumatische Belastungsstörungen. Ein Versuch mit 60 Alkoholikern ergab für die Gruppe mit Sudarshan Kriya Yoga Nutzung eine Reduktion der Blutspiegel von ACTH und Kortisol und zudem einen Anstieg von Prolaktin (Vedamurthachar, 2002 nach Brown & Gerbarg, 2005b). Zusätzlich vermutet Brown & Gerbarg (2005b) einen Anstieg von Oxytocin und Vasopressin.

Die Chemorezeptoren des Blutes (vgl. Kapitel 1.2.3) reagieren laut Spicuzza (2000) bei Yoga-Praktizierenden vermindert auf hypoxische und hyperkapnische Reize. Die Yoga-Gruppe zeigte in seinem Versuch in Ruhe eine geringere Atemfrequenz und eine geringere Ventilation pro Minute. Zudem war das expiratorische CO<sub>2</sub> in dieser Gruppe erhöht. Der Versuch von Spicuzza (2000) ergab eine geringere Reaktion auf Reize für die Yoga-Gruppe.

Die im Einzelnen hinter diesen Vorgängen stehenden Grundlagen sind bisher weitgehend unbekannt.

### ***Fazit der Atemtechniken***

Die von den drei vorgestellten Methoden versprochenen Effekte sind kritisch zu betrachten. Zum Teil liegen nur sehr subjektive, kaum reflektierte Beschreibungen der veränderten Bewusstseinsereignisse vor. Diese muten mitunter sehr enthusiastisch und geradezu phantastisch an. Leider unternehmen alle drei Methoden kaum wissenschaftlich fundierte Versuche die beschriebenen Veränderungen zu erfassen und zu katalogisieren. Einzig das Rebirthing teilt in Erfahrungen der neu erlebten Geburt und aller anderen Erlebnisse ein. Untersuchung aller drei Methoden haben grundsätzlich den Nachteil in ihren Aufgaben von den Probanden verschieden umgesetzt zu werden. So unterscheiden sich von Proband zu Proband die physiologischen Parameter (wie Atemtiefe, Atemfrequenz, Blutgasentwicklung, Alter usw.) und die psychologischen (wie Erfahrungsstand, emotionale Ausgangslage und Erwartungshaltung usw.) sehr. Eine Standardisierung erscheint schwierig und wird, wenn vorhanden, auf den pCO<sub>2</sub>-Wert ausgelegt, um die Hyperventilierenden vergleichen zu können.

Neben den wissenschaftlichen Bedingungen unterscheiden sich die vorgestellten Atemtechniken in mehreren Punkten. So steht für das Sudarshan Kriya Yoga im Vergleich weniger der Atem im Mittelpunkt, als vielmehr die mit ihm verbundene Erfahrung der Lebenskraft. Dies wird besonders durch den erläuterten Begriff des pranayama deutlich. Das Holotrope Atmen beruft sich zwar auf alte Methoden, reduziert sie aber auf die Atemübungen. Die Philosophie der von Grof zitierten Ursprünge wird nicht übernommen, oder so miteinander zusammengeführt, dass die Philosophien ein völlig anderes Bild ergeben.

Das Holotrope Atmen fällt unter diesen drei Methoden als die trance-erzeugendste Technik auf. Hier wird mehr Wert auf den Erlebnisfaktor gelegt als im Yoga. Das Rebirthing liegt mit seinen Philosophien und dem Wunsch diese zu vermitteln näher am Sudarshan Kriya Yoga.

Keine der vorgestellten Methoden wird in Deutschland von den Krankenkassen als Leistung angeboten. Es gibt keine speziellen Atemtherapeuten, sondern, wie im Interview zum Holotropen Atmen beschrieben, Heilpraktiker für Psychotherapie mit Zusatzqualifikationen. Diese allerdings dürfen nach juristischer Maßgabe die obigen Methoden anwenden. Kurz hingewiesen sei auf die Angebote des „freien Marktes“, die eine gewisse Dunkelziffer wie auch eine Gesundheits-Gefährdung mit sich bringen.

## **1.6 Hypothesen**

Die beschriebene Literatur liefert mehrere Hinweise, dass Hyperventilation das Bewusstsein verändern kann (Vaitl et al., 2005, Agadzhanian, 2003). Der genaue Zeitpunkt der Bewusstseinsveränderungen ist in den Publikationen nicht einheitlich beschrieben (Grof, 1987, Agadzhanian, 2003). Gleichzeitig existieren zahlreiche Quellen, die einen Zusammenhang von zerebraler Durchblutung und Hyperventilation beschreiben (Stocchetti, 2005, Nöth, 2006, Coles, 2002). Dabei wird nur in wenigen Fällen der Blutfluss genau quantifiziert (Wang, 2003). Ein Zusammenhang zwischen Durchblutung und Bewusstseinszuständen scheint wahrscheinlich (Hornsveld, 1990).

Eine gleichzeitige Bestimmung der physiologischen Parameter (z.B. Blutgaswerte) und der zerebralen Durchblutung ermöglicht eine Untersuchung auf Zusammenhänge mit retrospektiv zeitlich eingeordneten psychologischen Effekten der Hyperventilation. Dabei unterscheidet sich das Setting durch das arbeitende MRT im Vergleich zu dem Setting der beschriebenen Therapiemethoden deutlich (Agte & Chiplonkar, 2008, Grof, 1987).

**Fragestellung: Liegt ein Zusammenhang zwischen Hyperventilation, physiologischen Parametern und Änderungen des zerebralen Blutflusses in Ort (Hirnareal) und Quantität bei Zuständen veränderten Bewusstseins vor, wie beispielsweise in der Hypofrontalitätstheorie beschrieben?**

Hypothesen zur Veränderung der physiologischen Parameter während des Versuchs:

Hypothese 1a: Während der Hyperventilation kommt es zu einem Abfall des Kohlendioxid-Partialdrucks und zu einem Anstieg des Sauerstoff-Partialdrucks und pH-Werts.

Hypothese 1b: Zu Beginn der Ausklangphase führt der reduzierte Atemantrieb zu einem starkem Abfall des Sauerstoff-Partialdrucks.

Die Lautstärke des MR-Tomographen wird vermutlich keinen Einfluss auf die physiologischen Effekte der Hyperventilation haben. Der mögliche Einfluss akustischer Faktoren ist als gering einzustufen. Die rhythmischen Geräusche des arbeitenden MRT geben keinen Hinweis auf eine Störung des mechanischen Atemvorgangs oder der chemischen Reaktionen. Die entnommenen Blutproben erlauben wie auch die aufgezeichneten Atmungskurven eine genaue Beschreibung der Hyperventilationseffekte im Vergleich zur Vorstudie (Kapitel 2.1). Es wird erwartet, dass die Werte der Vorstudie auch im Tomographen erreicht werden. Entsprechend wird für die Blutwerte ein massiver Abfall des Kohlendioxids mit konsekutivem Anstieg des pH-Wertes erwartet. Für die Zeit unmittelbar nach dem Ende der Hyperventilationsphase wird anhand der Vorstudie ein rapider Abfall des Sauerstoffs durch den gesenkten Atemantrieb angenommen. Die geschieht im Sinne eines Rebound-Effektes durch eine verzögerte Reaktion der Chemo-Rezeptoren, wie in Kapitel 1.4.4 beschrieben.

Hypothesen zum zerebralen Blutfluss:

Hypothese 2a: Der gesamte, über alle Hirnareale gemessene Blutfluss nimmt während der Hyperventilation ab.

Hypothese 2b: Es zeigen sich regionale Unterschiede einzelner Hirnareale, wie z.B. zwischen frontalem Cortex und dem limbischen System.

In der vorliegenden Studie sollen die Effekte länger andauernder Hyperventilation auf die Durchblutung untersucht werden. Dabei werden die Veränderung des gesamten Gehirns

untersucht und zusätzlich etwaige Veränderungen einzelner Hirnregionen geprüft. Dies gilt vor allem für das Frontalhirn und das limbische System. Die Darstellung soll dabei in Fünf-Minuten-Blöcken erfolgen, um zum Einen genug Bilder zu einem Wert zusammen fassen zu können, und zum Anderen einen Verlauf nicht zu übersehen.

Die erwarteten Veränderungen sollten groß genug sein, um sie über die noninvasive Methode des ASL zu bestimmen. Bei ausreichend gutem Bildmaterial sollte ein differenzierter Regionenvergleich durchführbar sein, sofern die zu erwartenden Kopfbewegungen nicht zu stark ausfallen. Die Auflösung einzelner Hirnareale zur differenzierten Analyse regionsabhängiger Veränderungen des Blutflusses sollte je nach Größe des Areals technisch möglich sein. Da die psychischen Effekte der Probanden nach den Ergebnissen der Vorstudie differieren können, wird der Blutfluss im einzelnen Fall weniger Aussagekraft haben als der Trend aller Probanden als solches. Im Sinne der Hypofrontalitätshypothese wird vermutlich eine Minderperfusion des frontalen Kortex mit einer Verminderung der willkürlichen Steuerung der Aufmerksamkeit korrelieren. Diese sollte als „Volitional control“ des PCI-Fragebogens erfasst werden können.

### **1.6.1 Hirnregionen und Durchblutung**

Die Auswirkungen von kurzzeitiger Hyperventilation (unter fünf Minuten) auf die Hirnaktivität bestimmter Areale ist in Teilen bekannt. Beschrieben sind Veränderungen für die Aktivität von Frontalhirn und limbischem System (Posse, 1997, Naga Venkatesha Murthy et al., 1998), welche für kurze Hyperventilationen als fMRI-Signalveränderungen dokumentiert sind. Die Untersuchungen zeigen für Kurzzeit-Hyperventilationen eine stärkere Veränderung der Gehirnaktivität für die kortikalen Areale als für das entwicklungsgeschichtlich „ältere“ limbische System. Unter Berücksichtigung der Hypofrontalitätshypothese nach Dietrich (2003), laut der ein Zusammenhang zwischen geringer Frontalhirnaktivität und Bewusstseinsveränderungen besteht, verstehen einige Autoren die Hyperventilation als Verursacher eines Durchblutungsungleichgewichtes. Der stärkere Abfall der kortikalen Durchblutung senkt die Kontrolle stärker ab als die Aktivität des limbischen Systems mit folgender emotionaler Beteiligung (Terekhin, 1996).

#### Hypothese zu Bewusstseinsveränderungen

Hypothese 3: Trotz des eingeschränkten Settings des MRT geben die Probanden an, Bewusstseinsveränderungen zu erleben, wenn auch in geringerer Masse als in der Vorstudie außerhalb des MR-Tomographen.

Die psychologischen Effekte der Hyperventilation sollten trotz der Hintergrundgeräusche des MRT auftreten. Im Falle einer Durchblutungsabhängigkeit des Gehirns als Ganzes oder

einzelner Areale sollte eine Veränderung der Blutflüsse mit einer Veränderung des Bewusstseins korrelieren. Eine geringere Quantität wird vermutlich besonders mit einer Veränderung der PCI-Skalen „Altered State“ und „Altered experience“ des PCI-Fragebogens einhergehen. Die erwarteten psychologischen Effekte könnten vermindert auftreten, falls eine Fixierung der Aufmerksamkeit der Probanden auf die unvermeidbaren akustischen Arbeitsgeräusche des MRT statt findet.

### **1.6.2 Zeitliche Einordnung von Veränderungen des Bewusstseins**

Zusätzliche explorative Fragestellung: Wann treten die stärksten Bewusstseinsveränderungen auf – es soll hier der Versuch einer zeitlichen Einordnung unternommen werden (siehe unten).

Der genaue Zeitpunkt des Auftretens von Bewusstseinsveränderungen ist nicht von außen festzustellen. Erfahrungsberichte und das geführte Interview (Kapitel 1.5.4) lassen darauf schließen, dass der Zeitpunkt der Erfahrungen von Person zu Person unterschiedlich ist, und auch von mal zu mal variieren kann (vgl. Walch, 2007). Um den PCI als Instrument besser einzusetzen und zeitliche Zusammenhänge mit physiologischen Parametern und Blutflussveränderungen untersuchen zu können, wurde ein grob einordnendes Zeitraster angewendet. Da das subjektive Zeiterleben nach Ergebnissen der Vorstudie beeinflusst scheint, wurde in dem Zeitraster zunächst festgestellt, ob die verspürte Veränderung in der Hyperventilations- oder in der Ausklingsphase auftrat. Dann wurde die jeweilige Phase gedrittelt in Anfang, Mitte und Ende, woraufhin die Probanden gemachte Erfahrungen einordnen sollten.

Die Größe der Stichprobe erlaubt bei der zu erwartenden Diversität an Erfahrungen vermutlich nur eine Trendanalyse und keine definitiven Aussagen über die Aktivität einzelner Hirnareale anhand von Erfahrungen und Durchblutung.

## 2 Methode

### 2.1 Vorläuferstudie an der medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Passie (in Vorbereitung) führte an der MHH eine Vorläuferstudie zur Untersuchung hyperventilationsbedingter Veränderungen von physiologischen Werten und psychologischen Aspekten durch. 15 gesunde Probanden hyperventilierten für diesen Versuch 30 Minuten lang auf einer Liege. Die Instruktion sah dabei vor, nach eigenem Ermessen schneller und tiefer als gewöhnlich zu atmen. Nach Ablauf dieser Zeit wurde den Probanden ein Signal gegeben, so dass sie zu ihrem physiologischen Atemrhythmus zurückkehren konnten. Es fand keine weitere Interaktion mit den Probanden in diesem kontrollierten Setting statt. Während dieser beiden Phasen wurde mittels einer transkutanen Sonde (und somit nicht invasiv) ständig der Wert der beiden Blutgase  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$  bestimmt. Zur Ermittlung von Veränderungen des Bewusstseins und der Affektivität wurden die beiden standardisierten psychometrischen Instrumente OAVAV und PCI verwendet, die von den Probanden nach Ablauf der Ruhephase ausgefüllt wurden.

Die Kontrollgruppe nahm mit 10 Probanden unter denselben Bedingungen an dem Versuch teil, wobei keine Instruktion zur Hyperventilation gegeben wurde, und die Probanden folglich normal atmeten. Die Fragebögenantworten wurden in Bezug auf signifikante Unterschiede geprüft.

Die Blutgasanalysewerte zeigten für die HV-Probanden einen exponentiellen Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks bis auf einen, asymptotisch erreichten, mittleren Wert von 15mmHg. In den letzten 10 Minuten der HV-Phase änderte sich der Wert kaum. Im Einzelfall wurden Werte von 10mmHg registriert. Nach Abschluss der HV-Phase stieg der  $\text{CO}_2$ -Partialdruck langsam wieder an. Am Ende der Ruhephase wurde der physiologische Ausgangswert von 40mmHg fast wieder erreicht.

Der transkutan gemessene Sauerstoffpartialdruck zeigte für die HV-Gruppe in der HV-Phase einen geringen Abfall. Nach Abschluss der Hyperventilation sank der Sauerstoffpartialdruck im Durchschnitt bis auf Werte um 50mmHg ab. Im Einzelfall wurden Werte bis unter 30mmHg gemessen.

Der OAVAV-Fragebogenvergleich zeigte signifikante Unterschiede in Bezug auf den Gesamtscore, sowie für die Untergruppe „Angstvolle Ich-Auflösung“. Auch optische Phänomene wurden signifikant oft benannt. Für den PCI-Bogen wurden signifikante Veränderungen in mehreren Skalen festgestellt. Dies gilt für positive Affekte wie Freude

(„Joy“) und Liebe („Love“) genauso wie für negative Affekte wie Angst („Fear“), Trauer („Sadness“), und Wut („Anger“). Die Erregungsdimension („Sexual Excitement“), Zeit- und Körperwahrnehmung („Time sense“, „Body image“), sowie die Aufmerksamkeitsebene („Attention“) zeigten sich in dieser Vorläuferstudie ebenfalls signifikant erhöht im Vergleich zu den Ausgangswerten (Baseline).

Diese Ergebnisse legten einen Zusammenhang zwischen den physiologischen Veränderungen und den psychologischen Zuständen nahe, deren genaue Ätiologie nicht bekannt ist. Eine genaue Untersuchung des zerebralen Blutflusses und seiner Veränderungen über Zeit und Regionen mit Hilfe quantifizierender Methoden beschreibt die Zeilsetzung eines Folgeversuches.

In Kooperation mit Torsten Passie und Dr. Logemann der MHH, sowie der BION-Diplomandin Claudia Joas wurde dieser Folgeversuch mit Einsatz des MRT des „Benders Institute of Neuroimaging“ zur Feststellung der Hirndurchblutung mit Hilfe der noninvasiven ASL-Technik geplant und durchgeführt.

## **2.2 Stichprobe**

An der Studie in Gießen nahmen nach einem Ethikvotum fünf männliche Probanden teil. Die Männer im Alter von 28, 36, 38, 44 und 51 Jahren (M= 39,4 Jahre) wurden von Torsten Passie von der medizinischen Hochschule Hannover (MHH) rekrutiert, wo sie an der Vorläuferstudie und anderen Hyperventilationsversuchen teilgenommen hatten. Alle fünf Probanden praktizieren privat oder beruflich eine Atemtechnik mit Hyperventilationsanteilen. Die Erfahrungen mit Hyperventilation beliefen sich auf 60, 80, 100, 150 und 700 Sitzungen, was einen Durchschnitt von 218 Sitzungen ergibt. Es wurden absichtlich Probanden mit Hyperventilationserfahrungen ausgewählt, in der Hoffnung, dass über Atmung und Hyperventilationseffekte bedingte Kopfbewegungen dieser Probanden möglichst klein ausfallen würden. Größere Bewegungen könnten eine MRT-Messung des zerebralen Blutflusses erschweren oder unmöglich machen.

Alle Probanden wurden vor der Studie von der MHH medizinisch untersucht. Sämtliche Teilnehmer der Studie erhielten zu Beginn einen MRT-Informationsbogen, der einen Fragebogen mit MRT-Ausschlusskriterien beinhaltet. Auf diesem Wege sollten die Probanden auf MRT-Tauglichkeit geprüft, und medizinische Risiken vermieden werden. Für den Fall einer Komplikation im Sinne eines epileptischen Anfalls befanden sich Antiepileptika vor Ort. Jeder Proband erhielt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 100€.

## 2.3 Messverfahren

Zunächst soll die genaue Vorgehensweise zur Dokumentation von Veränderungen auf physiologischer Ebene erklärt werden. Von besonderer Bedeutung sind in diesem Zusammenhang die Erfassung von Blutgasen und Atemfrequenzen. Im folgenden Kapitel wird die Herangehensweise der Messung von Durchblutungsveränderungen des Gehirns mit Hilfe der ASL-MRT-Bilder erläutert. Im Anschluss werden die zur Beobachtung und Dokumentation auftretender Bewusstseinsveränderungen eingesetzten Fragebögen PCI und OAVAV vorgestellt.

### 2.3.1 Physiologische Messparameter

Die Blutproben wurden durch einen Anästhesisten der MHH, Dr. Logemann, zu festen Zeiten entnommen, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

**Tabelle 1: Zeitplan der Versuchsphasen und der Blutentnahmen**

Blutentnahme- Zeitpunkte	Baseline	0 Minuten	15 Minuten	30 Minuten	35 Minuten	45 Minuten	60 Minuten
Phase des Versuchs	Vor dem Versuch	HV-Phase			Ruhephase		

Der Begriff „Baseline“ beschreibt die Blutwerte einer nach dem Legen der Arterie abgenommenen Blutprobe als intrapersonelle Vergleichswerte. Direkt zu Beginn der Hyperventilationsphase wurde die erste Blutabnahme im Rahmen des Versuchs durchgeführt („0 Minuten“ in der „HV-Phase“). Die zweite Abnahme erfolgte nach der Hälfte, die Dritte am Ende der Hyperventilationsphase. Fünf Minuten nach Beginn der Ruhephase wurde die vierte Blutprobe des Versuches entnommen, um auch schnell eintretende Verschiebungen erfassen zu können. Die letzten beiden Entnahmen erfolgten zur Hälfte der Ruhephase und an deren Ende.

Zur Untersuchung der Blutgaswerte wurde den Probanden durch Dr. Logemann ein arterieller Zugang an der nicht dominanten Hand gelegt. Die entnommenen Proben wurden außerhalb des MRT-Raumes in einem von der Firma Siemens bereitgestellten „Rapidlab1200“ analysiert.



**Abbildung 28: Foto des „Rapidlab1200“ im BION.**

Zur diesem Zweck wurden die Proben durch einen Waveguide, einen verkupferten Zugangsschacht, aus der Messkabine transportiert. Dies geschah jeweils zeitnah nach der Entnahme durch den sich im Messraum befindlichen Dr. Logemann. Zusätzlich überwachte Dr. Logemann als Anästhesist mittels eines MRT-tauglichen Überwachungsmonitors sowie des dazugehörigen Fingerclips O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>-Sättigung, Puls und Blutdruck der Probanden.

Das Blut wurde in dem beschriebenen Blutgasanalysator für jede einzelne Probe auf die in der folgenden Tabelle angegebenen Parameter der einzelnen Analysegruppen untersucht.

**Tabelle 2: Die einzelnen untersuchten Parameter werden nach Gruppen dargestellt und ihre Normwerte angegeben. Die Werte in den eckigen Klammern geben die Referenzwerte des Klinikum-Labors der Justus-Liebig-Universität Giessen an. Die runden Klammern werden als Referenzwerte vom Hersteller des Blutgasanalyzers, Siemens, angeführt.**

Analysegruppe	Parameter	Normwerte
Blutgase	pH	[7,36 - 7,44]
	pCO <sub>2</sub>	[35 - 45mmHg]
	pO <sub>2</sub>	[65 - 100mmHg]
	Bikarbonat	[22 - 26mmol/l]
	Base Excess	[-2 - 2mmol/l]
Zellwerte	Hämatokrit	[0,37 - 0,52%]
	Gesamthämoglobin	(12 - 18 g/dl)
	Sättigung	(90 - 95%)
Oxymetrie	Oxyhämoglobinfraktion	( >96%)
	Carboxyhämoglobinfraktion	( <2,0 %)
	Desoxyhämoglobinfraktion	( 0 - 5%)
Elektrolyte	Natrium	[135 - 145mmol/l]
	Kalium	[3,5 - 5mmol/l]
	Kalzium	[1,15 - 1,35mmol/l]
	Chlor	( 95 - 105mmol/l)
Metabolit	Glukose	[60 - 110mg/dl]
Luftdruck	pATm	

### **Parametererläuterung**

Die einzelnen Parameter und ihre Bedeutung sind im folgenden erklärt.

So gibt der pH an, wie „sauer“ das Blut ist (wie in Kapitel 1.2.5 erläutert). Die Parameter pCO<sub>2</sub> und pO<sub>2</sub> stehen für die Partialdrücke von Kohlendioxid und Sauerstoff. Bikarbonat und Base Excess wurden in dem gleichen Kapitel bereits erläutert. Der Hämatokrit gibt den zellulären Anteil in Prozent von 100ml Blut an. Dieser Wert ist von Geschlecht und Alter beeinflusst. Das Gesamthämoglobin umfasst alle Typen von Hämoglobin; Desoxy-, Oxy-, Carboxy- und Methämoglobin. Die Sättigung gibt an, wie viel Prozent des Gesamthämoglobins mit Sauerstoff beladen ist. Sie wird mit der Entfernung von der Lunge über den Bluttransport kleiner bis zu der sauerstoffbedürftigen Peripherie. Der Begriff Oxyhämoglobinfraktion ist definiert als Anteil des Oxyhämoglobins am Gesamthämoglobin. Selbiges gilt für den Begriff der Carboxyhämoglobinfraktion als Anteil des mit Kohlendioxid beladenen Hämoglobins. Die Desoxyhämoglobinfraktion beschreibt oxgenierbares, aber zu diesem Zeitpunkt nicht mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin im Verhältnis zum Gesamthämoglobin. Die Elektrolyte und ihre Funktionen werden in Kapitel 4.1 besprochen. Der Parameter Glukose gibt Aufschluss über den verbrauchten Zucker als Zeichen des Energieumsatzes und der körperlichen Arbeit. Die Abkürzung pATm steht für den Luftdruck,

wobei 760mmHg (torr) dem durchschnittlichen Druck auf Meereshöhe (NN) entspricht. Seine Aufgabe besteht in der besseren Vergleichbarkeit der Proben.

### **2.3.2 ASL-Messung**

Für die in Kapitel 1.3.2 beschriebene „Arterial Spin Labeling“-Technik wurde der 1,5 Tesla Magnetresonanztomograph „Symphony“ der Firma Siemens des „Bender Institute of Neuroimaging“ eingesetzt.



**Abbildung 29: Foto des 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen „Symphony“ der Firma Siemens im BION.**

Die Verarbeitung der Daten erfolgte dabei über mehrere Schritte, die in den Kapiteln 2.5.1 und 2.5.2 ausführlich beschrieben sind.

#### ***Einstellungen***

Von jedem Probanden wurde eine Planungssequenz (10 Sekunden) zur Erfassung der Position des Kopfes), sowie eine anatomische Aufnahme (MPRAGE, ca. 6 Minuten) angefertigt. Zusätzlich wurden Gleichgewichtsmagnetisierungsbilder (M0-Bilder) vor und nach der MRT-Messung hergestellt, um die verschiedenen Hirnbestandteile wie graue und weiße Substanz unterscheiden zu können. Die ASL-Messung schreibt 24 Bilder (Volumen) pro Minute mit jeweils 8 Schichten. Jede Schicht, in aufsteigender Reihenfolge aufgenommen, hat eine Dicke von 8mm, auf die eine 2mm Lücke folgt. Diese 24 Volumen stellen die Summe der „tag“ und „control“ Bilder dar. Nach der Subtraktion verbleiben folglich 12 Bilder pro Minute. Auf 70 Minuten ergibt das 1680 Volumen und 840 Subtraktionsbilder. Die gemessenen Signale werden für jede Schicht in einer 64x64-Matrix angelegt.

Die ASL-Sequenz wurde von Jiongjong Wang, einem Research Assistant Professor am Department of Radiology der University of Pennsylvania und führendem Spezialisten für ASL-Techniken und Sequenzen, entwickelt. Aus diesem Grund orientieren sich die einzelnen Parameter wie Repetitionszeit (TR) und Echozeit (TE) an Erfahrungen aus mehreren Vorstudien der University of Pennsylvania.

### ***Rohdaten und bewegungskorrigierte Bilder***

Zusätzlich zu den Rohdaten werden von dem MR-Tomographen parallel zu jeder ASL-Messung Berechnungen der Bewegungskorrekturen durchgeführt. Diese Funktion des Tomographen führt neben der Speicherung der gewünschten Rohdaten zu einer Echtzeit-Bewegungskorrektur (motion correction) innerhalb gewisser Grenzen. Die entstehenden Bilder werden getrennt von den Rohdaten in einem eigenen Ordner angelegt. Zu große Bewegungen zwischen den Volumen führen zu einem Abbruch der bewegungskorrigierten Bildserie. Die über die Hyperventilation entstehenden atemabhängigen Bewegungen sorgen für einen Abbruch der internen Bewegungskorrektur. Lediglich Proband 5 erfüllt die Voraussetzungen dieser Daten-Vorverarbeitung.

Ein Vergleich der Rohdaten mit den korrigierten Daten des Probanden zeigt, dass im Zuge des späteren realignments (siehe unten) von den vorkorrigierten Bildern mehr Voxel (und somit Information) erhalten bleiben. Aus diesem Grund wird im weiteren Verlauf für Proband 5 auf die korrigierten Bilder zurückgegriffen.

## **2.4 Versuchsablauf**

Die eintreffenden Versuchspersonen wurden vom Versuchsleiter begrüßt, der ihnen das Team vorstellte. Nach einer kurzen örtlichen Begehung wurde den Probanden ein Informationsblatt zum Versuchsablauf ausgehändigt, sowie ein MRT-Informationsbogen mitsamt den enthaltenen Fragen zur MRT-Tauglichkeit. Die Probanden bestätigten per Unterschrift eine Abwesenheit jeglicher Ausschlussfaktoren. Im Anschluss folgte eine erste Probemessung. Diese ca. sechs-minütige Messung diente zum einen der Akquirierung der Hirn-Anatomie für die spätere Auswertung, und zum anderen dazu, die Probanden an die Örtlichkeiten und die Geräuschkulisse des MRT zu gewöhnen. Bei dieser Probemessung, wie auch der späteren Hauptmessung, wurden die Probanden mit schallgedämmten Kopfhörern und einem Signalknopf ausgestattet. Der Kopf wurde mittels eines kleinen Vakuumkissens möglichst bewegungsarm in der Kopfspule gelagert (vgl. Naganawa, 2002).

Nach Abschluss dieser ersten Messung wurde den Probanden einzeln in einem ruhigen Zimmer von Claudia Joas zunächst der PCI-Fragebogen, dann der OAVAV-Bogen vorgelegt. Zusätzlich wurde ein allgemeiner Befindlichkeitsfragebogen ausgegeben, mit dem Ziel Baseline-Daten zu erhalten. Im Anschluss daran folgte ein erstes Interview in Form eines

halbstrukturierten Gespräches. Für nähere Informationen sei auf die Diplomarbeit von Frau Joas verwiesen.

Im Anschluss folgte die durch den Anästhesisten Dr. Logemann vorgenommene arterielle Punktion unter lokaler Anästhesie an dem nicht dominanten Arm. Anschließend wurde der Proband für die Hauptmessung im MRT vorbereitet. Im Zuge dessen wurden die Hautleitfähigkeitselektroden und der Fingerclip für den Überwachungsmonitor befestigt. Der nötige Computer zur Erfassung der Leitfähigkeit befand sich außerhalb des MRT und erhielt die Signale der Sonden über ein durch einen Schacht in die Kupferversiegelung eingebrachtes Kabel.

Zusätzlich zu den verschiedenen Bildaufnahmemöglichkeiten (Anatomie, ASL-Bilder, usw.) bietet das „Symphony“-MRT von Siemens die Möglichkeit per Atemgurt die Atmungsfrequenz zu kontrollieren. Dieser Gurt wurde über den Rippen des Probanden plaziert mit dem Ziel über seine Dehnung eine Messung der Atemexkursionen zu ermöglichen.

Des Weiteren wurden Kopfhörer und Signalknopf angebracht und bereitgelegt. Ein Vakuumkissen wurde für eine möglichst bewegungsarme Lagerung des Kopfes in der Kopfspule eingesetzt (vgl. Naganawa, 2002). Als Schutz gegen Kälte während der 70minütigen Messung wurde den Probanden angeboten, die Beine in eine Decke einzuschlagen. Zusätzlich wurden in Anbetracht der Messdauer aus Gründen der Bequemlichkeit eine Knierolle und ein Kissen für den Rücken verwendet. Zur Messung des Pulses und einer Abschätzung der Blutgasverhältnisse wurde ein Fingerclip an dem Mittelfinger des nicht dominanten Arms angesetzt. Dieser wurde mit einem MRT-tauglichen Patientenmonitor der Firma Datex-Ohmeda, Typ S/5, verbunden.

Nach der Anlage aller Messgeräte verließen alle beteiligten Personen mit Ausnahme des Anästhesisten den Raum. Dieser entnahm während der funktionellen Messung zu den fest vereinbarten Zeiten (wie in Tabelle 1 in Kapitel 2.3.1 beschrieben) möglichst störungsfrei die arteriellen Blutproben und transportierte sie über einen Waveguide aus dem MRT-Raum hinaus. Die Proben wurden zeitnah mit einem Blutgasanalysator „Rapidlab 1200“ der Firma Siemens ausgewertet und für eventuelle Nachmessungen in einem Kühlschrank vor Ort auf Eis gelegt.

Den Anfang dieser Messung bildete jeweils eine zehn-minütige Phase, zu deren Beginn die Probanden aufgefordert wurden ruhig zu liegen und sich zu entspannen. Zu Beginn der Hyperventilationsphase wurde der Probande per Gegensprechanlage durch den Versuchsleiter instruiert, mit der Hyperventilation zu beginnen. Die gesamte Hyperventilationsphase hindurch wurde die Atemfrequenz überwacht. Ließ ein Proband mit seiner Atemfrequenz nach, so wurde er durch die Gegensprechanlage aufgefordert weiterhin

zu hyperventilieren. Nach 30 Minuten endete die Hyperventilationsphase. Zu Beginn der folgenden 30-minütigen Ruhephase wurden die Probanden instruiert, mit der Hyperventilation nachzulassen und sich zu entspannen. Um Störeinflüsse gering zu halten wurden die Probanden nur zu den festgelegten Zeitpunkten angesprochen und, wenn nötig, zum weiteren Hyperventilieren angesprochen.

Nach Abschluss der Ruhephase wurden die Probanden von den Messgeräten befreit. Im Kontrollraum wurde den Probanden der arterielle Zugang entfernt. Die Versuchsteilnehmer wurden kurz nach ihrem Befinden gefragt und dann direkt weiter in den ruhigen Nebenraum des ersten Interviews geschickt.

Zunächst füllten die Teilnehmer erneut die Fragebögen PCI und OAVAV aus. Das folgende Interview nahm über die Werte des PCI vorrangig Bezug auf Skalen die Abweichungen um mehr als zwei Punkte aufwiesen. Für die aufgetretenen Bewusstseinsveränderungen wurde der Auftrittszeitpunkt erfragt und nach Möglichkeit angegeben. Der Befindlichkeitsfragebogen wurde erneut ausgegeben.

Schließlich wurden die Probanden noch einmal nach ihrem Befinden befragt und nach Erhalt der Bezahlung entlassen. Die gesamte Dauer eines Versuchsdurchgangs betrug ca. 2,5 Stunden.

#### **2.4.1 Verarbeitung der MRT-Daten**

Die Auswertung der MRT-Datensätze erfolgte über mehrere Schritte, die im Folgenden einzeln beschrieben sind. Nach einer Vorverarbeitung wurden die im Versuch gewonnenen Daten für zwei Strategien mit unterschiedlicher Zielsetzung eingesetzt. Die erste Strategie diente der Auswertung der gesamten Zeitreihe, mit dem Ziel den zerebralen Blutfluss insgesamt beurteilen zu können. Die Zweite befasst sich dagegen mit den einzelnen Hirnregionen und ihren individuellen Veränderungen.

#### **2.4.2 „Realignment“ und „Reslicing“**

Die statistische Analyse geht davon aus, dass jedes Voxel eines Bild einer Serie den selben Ort im aufgenommenen Gehirn repräsentiert. Kleine Bewegungen des Kopfes im MRT entstehen dessen ungeachtet über Pulsschlag und Atmung. Sie sind unvermeidbar. Diese Verschiebungen lassen ein Voxel durch das Gehirn „wandern“. Folglich entstehen durch Ortsverschiebungen scheinbare Aktivitätsveränderungen eines biologischen Hirnareals. Zudem verschlechtert sich das Signal-Rausch-Verhältnis und die statistische Aussage wird schlechter. Aus diesem Grund werden alle späteren Volumina auf das Erste, das Referenzvolumen, repositioniert. Das „Realignment“ beschreibt demnach eine dreidimensionale Korrektur der Einzelbildanordnung.

Das Realignment der Volumen im Analyze-Format wurde mit SPM5 unter Matlab 2007b durchgeführt. Die erzeugten Daten wurden auf die Transformationsparameter mit Excel geprüft (drei Translationen, drei Rotationen). Die folgende Tabelle gibt für jeden Probanden jeweils den Wert maximaler Verschiebung vom Referenzvolumen aus an. Die Translation wird über die Richtungsparameter x, y und z beschrieben. Die Rotation des Kopfes ist angegeben über die drei englisch benannten Rotationsachsen „Roll“, „Pitch“ und „Yaw“.

**Tabelle 3: Realignment-Parameter; maximale positive und negative Abweichung ( $\Delta$ ) eines Volumens zum Referenzbild in Translation und Rotation.**

Proband	Maximum	$\Delta x$ [mm]	$\Delta y$ [mm]	$\Delta z$ [mm]	$\Delta$ Pitch[°]	$\Delta$ Roll[°]	$\Delta$ Yaw[°]
1	Positiv	0,53	8,01	30,45	9,28	0,80	0,69
	Negativ	-3,04	-3,53	-0,42	-4,44	-2,23	-3,03
2	Positiv	0,02	7,60	7,69	19,27	0,60	0,47
	Negativ	-2,51	-0,83	-3,37	-0,05	-3,95	-1,89
3	Positiv	1,47	10,27	11,80	17,45	0,98	2,36
	Negativ	-0,28	-0,79	-2,35	-0,30	-0,93	-0,34
4	Positiv	1,69	4,89	7,50	9,01	2,65	0,84
	Negativ	-0,38	-3,86	-3,93	-3,19	-0,09	-0,80
5	Positiv	0,58	1,32	2,05	2,78	0,48	0,50
	Negativ	-0,26	-0,49	-1,04	-0,20	-0,29	-0,41

Die einzelnen Verläufe der Probanden sind in Anhang A als mit „Excel“ erstellte Grafiken angefügt und einzusehen. Kritische Grenzwerte nach den Kriterien von Wang (2008) sind als gepunktete Linien eingetragen (siehe Kapitel 2.4.3), welche für diesen Versuch zu Grenzwerten von 4mm bzw. 4° Abweichung führten. Die dargestellten Verläufe unterscheiden sich zwar im Einzelnen, zeigen jedoch nach 10 Minuten fast alle eine große Bewegung in Rotation und Translation. Diese Verschiebung ist auf den Beginn der Hyperventilationsphase zurückzuführen. Für die verstärkte Atmung verändern die Hyperventilierenden die Haltung des Kopfes. Anschließend stabilisiert sich die Lage meist in einer neuen Position und es treten nur noch vereinzelt stärkere Bewegungen auf.

Im Zuge des Realignments lässt sich die korrigierte Serie neu anlegen. Bei diesem Schritt, dem „Reslicing“ werden die gestapelten Bilder neu geschnitten und überflüssige Ränder entfernt. Bei allen Probanden führen Verschiebungen und Drehbewegungen dazu, dass sich der Kopf aus dem vorher definierten Messbereich bewegte. Für einzelne Gehirnbereiche liegen darum nicht über die gesamte Zeit alle Bilder vor. Bei dem Reslicing bleiben nur Voxel erhalten, die in allen Bildern vorhanden sind. Das bedeutet, dass wenn ein Voxel in einem Bild nicht erfasst wurde, es anschließend in allen realignierten Bildern fehlt. In der folgenden Abbildung sind die Ausfälle bei den einzelnen Probanden zu sehen.

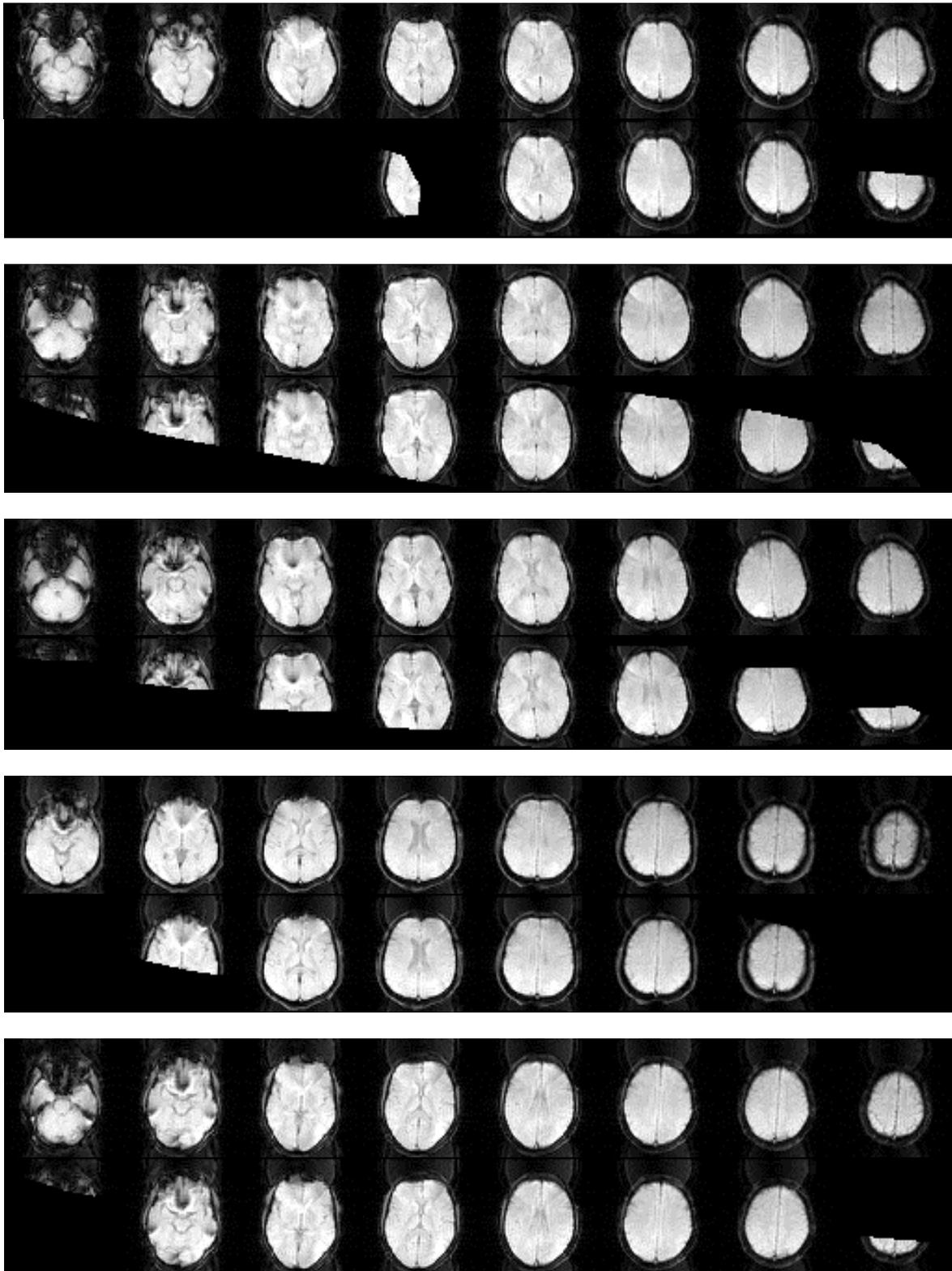


Abbildung 30: Dargestellt ist jeweils das erste Bild der gesamten Messung vor dem Realignment (oben) und nach dem Reslicing (jeweils darunter) für jeden Probanden und alle acht Schichten.

### **2.4.3 Festlegung von Auswertungsstrategien**

Aufgrund der Ausfälle mehrerer Voxel (und teilweise der obersten und untersten Schicht) durch die Bewegung ist nicht in allen Fällen, mit Ausnahme des fünften Probanden, eine Auswertung der gesamten Datenreihe (an einem Stück) sinnvoll. Aus diesem Grund werden die gewonnenen Daten nach zwei Strategien verarbeitet, die sich in ihrer Zielsetzung unterscheiden. Eine Strategie befasst sich mit einer Auswertung der gesamten Zeitreihe. Eine zweite Strategie gilt einer Auswertung der gewonnenen Daten nach Regionen mit dem Ziel, eine genaue Dokumentation des Blutflusses einzelner Areale zu ermöglichen.

#### ***Auswertung der gesamten Zeitreihe***

Ziel ist die Darstellung des globalen Blutflusses über die gesamte Zeitreihe. Hierbei enthalten die Zeitreihen über den gesamten Versuch nur die durchgängig erhaltenen Schichten, so dass eine Normalisierung und Aufschlüsselung nach Regionen nicht möglich ist. Die Durchblutung kann jedoch über die Dauer des gesamten Versuchs beurteilt werden.

#### **Auswahl und Vorbereitung der M0-Bilder**

Das Skript zur Auswertung der ASL-Daten benötigt für die Quantifizierung des Blutflusses ein M0-Bild. Dieses wird zur Berechnung des absoluten Blutflusses benötigt, Der Parameter M0 beschreibt die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung eines Voxels, das vollständig mit arteriellem Blut gefüllt ist (Kroll, 2004). Dieser Wert kann über Gewebevoxel errechnet werden.

Für die Auswertung wurde das M0-Bild mit der geringsten Abweichung von dem ersten EPI-Bild bestimmt, indem ein Realignment aller M0-Bilder auf dieses Referenzbild vorgenommen wurde. Die von „SPM5“ unter „Matlab 2007b“ ausgegebenen Realignment-Parameter wurden in eine Excel-Datei importiert, um das M0-Bild mit der geringsten Abweichung zu identifizieren. Die Rotationsangaben wurden zu diesem Zweck von der Einheit Rad in Grad konvertiert ( $\ast 180 / \text{Pi}$ ). Die Beträge der sechs Transformationsparameter wurden addiert und das mit der niedrigsten Summe der Abweichungen ausgewählt. Im folgenden Schritt wurde das ausgewählte M0-Bild mit „SPM5“ segmentiert. Dieser Vorgang erstellt Bilder der einzelnen Gehirnbestandteile (graue und weiße Substanz, sowie zerebrospinale Flüssigkeit) und unterscheidet sie mit vorangestellten Kodierungen im Volumennamen voneinander.

#### **Maske für das Hirnvolumen**

Für die Auswertung nach dem ASL-Skript sollte zusätzlich eine Maske verwendet werden, um die Auswertung des Blutflusses auf das Hirnvolumen zu begrenzen und so Artefakte außerhalb der Messregion zu ignorieren. Aus diesem Grund wurde das erste Volumen nach dem Realignment in „FSL“ (unter „Vmware“) mit dem „Brain Extraction Tool“

(„BET Version 2.1“) bearbeitet. Dieses Werkzeug entfernt alle Voxel in der Matrix die unter einem gewissen threshold liegen. Idealerweise sollte nur das Gehirn, dessen Werte über dem threshold liegen, zurückbleiben. Die resultierenden Bilder wurden als komprimierte Bilder im Nifti-Format ausgegeben.

### **Ersetzen stark abweichender Bildpaare**

Stark abweichende Volumen können einen Mittelwert über mehrere Volumen beeinträchtigen. Um solche verdächtigen Volumen („odd volumes“) aufzuspüren wurde das Programm „FACT“ von Bertram Walter des BION in Giessen verwendet. Dieses Artefakttool liefert eine Liste mit jenen Bildern, die nur sehr gering mit einem Durchschnittsbild korrelieren. Für diesen Schritt wurden die ursprünglichen DICOM-Daten mit „MRIConvert“ ins Nifti-Format konvertiert, bevor das Artefaktprogramm unter „Vmware“ eingesetzt wurde. Die ausgegebenen Bilder mit geringer Korrelation wurden mit ihren jeweils zugehörigen Control- bzw. Label-Bildern durch das vorhergehende Bildpaar ersetzt. Die gemäß „FACT“-Odd-Liste korrigierten Bilder wurden erneut mit „SPM5“ realigned.

### **ASL-Skript**

Das ASL-Skript von Wang wurde um die Ausgabe der Anzahl von Ausreißern („outlier“) erweitert. Zusätzlich wurde ein Dialog ergänzt, der erlaubt eine Maske auszuwählen. Sowohl die Daten mit „FACT“-Korrektur, als auch die nicht korrigierten Daten wurden mit dem ASL-Skript ausgewertet. Die Ausgabe-Dateien des ASL-Skriptes wurden in Excel-Dateien übertragen und die Verläufe für den CBF sowie für die Anzahl der Ausreißerwerte erstellt. Zusätzlich wurden Verläufe der relative Anzahl von Ausreißern (in Prozent) gegenüber dem gesamten Suchvolumen erstellt. Dieses Gesamtvolumen der jeweiligen Masken wurde mit einem kurzen Matlab-Programm berechnet.

Die Darstellung des globalen CBF-Verlaufs wurde für die fünf Personen über 5-Minuten-Blöcke gemittelt. Wie im Kapitel 1.3.2 beschrieben benötigt ein aussagekräftiges Bild eine Mittelung von ca 100 Bildern. Ein 5-Minuten-Block entspricht einer Zusammenfassung von 120 Volumen zu einem Blockbild wie in der folgenden Tabelle beschrieben. Die zehn minütige Baseline ist daher zwei Blöcke groß. Hyperventilationsphase und Ausklingsphase umfassen mit je 30 Minuten jeweils sechs Blöcke.

**Tabelle 4: Einteilung der gewonnenen Volumen in 5-Minuten-Blöcke**

Block	Bedingung	Von Volumen	Bis inkl. Volumen
1	Baseline	1	120
2	Baseline	121	240
3	Hyperventilation	241	360
4	Hyperventilation	361	480
5	Hyperventilation	481	600
6	Hyperventilation	601	720
7	Hyperventilation	721	840
8	Hyperventilation	841	960
9	Ausklangphase	961	1080
10	Ausklangphase	1081	1200
11	Ausklangphase	1201	1320
12	Ausklangphase	1321	1440
13	Ausklangphase	1441	1560
14	Ausklangphase	1561	1680

Die CBF-Bilder wurden zusätzlich mit „Vmware“ in 4D-Dateien konvertiert. Der entstandene Film wurde mit FSL-View durchgesehen.

Zusätzlich zu den unkorrigierten und den „FACT“-Daten wurde eine Auswertung mit geglätteten Daten („Smoothing“) vorgenommen. Die M0-Bilder wurden für diesen Schritt ebenfalls geglättet. Das Smoothing dient der Abschwächung einzelner hoher oder tiefer Werte im Vergleich zur Umgebung des Voxels. Auch diese Ergebnisse wurden mit Excel dargestellt.

### ***Auswertung nach Regionen***

Stark mit Bewegungen belastete Teile der Zeitreihe wurden ausgeklammert, um ein möglichst großes realigntes Volumen zu erhalten und qualitative Aussagen treffen zu können. Um eine einzelne Hirnregion beurteilen zu können, muss zuvor eine Normalisierung der erhaltenen Bilder durchgeführt werden. Zu diesem Zweck sollten mindestens sechs Schichten eines Probanden vollständig verfügbar sein. Dieses Kriterium erfüllt lediglich Proband 5 für die gesamte Zeitreihe. Für die anderen Probanden musste im Rahmen der Zielsetzung eine Begrenzung auf einen Teil der Zeitreihe vorgenommen werden. Die stärksten Bewegungen treten zu Beginn der Hyperventilationsphase auf. Danach folgen deutlich geringere Bewegungen. Aus diesem Grund lag es nahe, vom Ende des Versuches zum Beginn hin die Zeitserie zu erweitern, bis mehr als eine Schicht kranial oder kaudal Ausfälle der gewonnenen Daten aufwies.

## Beschränkung der Zeitserien

Zunächst wurde der Zeitpunkt lokalisiert, ab dem die Bewegungen deutlich nachlassen, und eine qualitative Analyse möglich wird. Für diesen Schritt wurden zunächst die Original-DICOM-Daten mit „MRIConvert“ ins Nifti-Format konvertiert. Anschliessend wurde mit einem Programm von Dr. Bertram Walter des BION in Giessen eine Bewegungskorrektur vorgenommen, bei der das neue Referenzvolumen dieser Strategie eingestellt werden kann. Das ursprüngliche „Realignment“-Referenzvolumen war, wie in Kapitel 2.5.1 beschrieben, das erste Volumen des Versuches. Dieses kann für diese Strategie nicht verwendet werden, da es vor den starken Bewegung zu Beginn der Hyperventilationsphase liegt. Das neue Referenzvolumen wurde mit Hilfe des vorliegenden Programmes aus 20 Volumen ausgewählt, die im hinteren Abschnitt des Versuches lagen (um die Volumen bei 75% der Versuchsdauer herum, inmitten der Ausklangphase). Das so bestimmte Volumen wies die höchste Korrelation mit dem Mittel der 20 Volumen auf, was ein „Realignment“ verbessern sollte.

Die vom Programm für die erste Strategie erzeugte realignte Zeitreihe wurde mit „FSL-View“ unter Linux vom Ende her nach vorne überprüft, ab welchem Zeitpunkt die zweite oder siebte Schicht von Ausfällen betroffen war. Sobald Ausfälle in einer der beiden Schichten auftraten, wurde der Beginn des nächsten Fünf-Minuten-Blocks (siehe Tabelle 5) als Beginn der verwertbaren Daten verwendet.

Nach der visuellen Inspektion wurden in einem zweiten Schritt die Kriterien angewandt, die von Wang (2008) für absolute, noch tolerierbare Bewegungen angegeben werden. Diese Kriterien wurden angepasst auf die verwendete 10mm Schichtdicke. Wang ließ bei einer Schichtdicke von 7,5mm absolute Abweichungen bis zu 3mm zu. Das entspricht einer Abweichung von 40% der gesetzten Schicht. Auf eine Schichtdicke von 10mm umgerechnet entspricht das 4mm. Selbiges gilt für die Rotation in der Einheit Grad, weshalb Rotationen bis 4° toleriert werden.

Auf eine Anwendung der Grenzwerte für relative Bewegungen wurde verzichtet, da kleine Bewegungsartefakte zwischen Volumen bedingt durch die Atmung recht häufig erscheinen und zu große Ausfälle bzw. Ersetzungen mit sich gebracht hätten. Die visuelle Inspektion und die Anwendung von Grenzwerten für Bewegung und Rotation führt zu folgenden Startzeitpunkten.

**Tabelle 5: Festlegung der Startzeitpunkte**

Proband	Visuelle Inspektion	Absolute Bewegungen	Effektives Startvolumen	Effektiver Startblock
1	841	961	961	9
2	601	601	601	6
3	601	601	601	6
4	601	961	961	9
5	1	1	1	1

Eine Ausnahme wurde für Proband 2 gemacht. Zu Beginn der Ausklangphase tritt eine Rotation von mehr als 4° auf, die noch toleriert wurde. Es fehlen aus diesem Grund in der zweituntersten Schicht wenige Voxel posterior. Der Verlust erscheint jedoch zu gering um den Anfangszeitpunkt einen Block nach hinten zu verlegen.

### **Ersetzen der durch Artefakte belasteten Volumen**

Die entstandenen gekürzten Zeitserien wurden mit „SPM5“ auf die Startbilder des neu festgelegten Startblockes realignt (siehe Anhang). Diese resultierenden Bilder wurden mit „MRIconvert“ ins Nifti-Format konvertiert und wiederum mit dem „FACT“-Programm von Bertram Walter auf abweichende Volumen hin untersucht (analog zu Strategie 1, siehe dort). Im Falle von Proband 1 waren bereits das erste und zweite Volumenpaar von einer zu starken Abweichung betroffen und wurden mit dem dritten Volumenpaar ersetzt um den Block zu erhalten.

Zusätzlich wurden die Bewegungswerte dieses Realignments anhand der Kriterien von Wang überprüft (siehe oben). Für diesen Schritt wurden die Bewegungswerte von Label- und Control-Bildern gemittelt und eine Liste aller absoluten Abweichungen von mehr als 4mm bzw. 4° ausgegeben.

Diese gesetzten Grenzwerte wurden bei den Proband 1 (2 mal), Proband 2 (27 mal, wobei 2 Volumen bei zwei Parametern betroffen waren und nur einmalig ersetzt werden mussten) und Proband 3 (4 mal) überschritten.

Für die Ersetzung der betroffenen Volumenpaare, wurden die Nummern der Volumen, die die Wang-Kriterien verfehlten, mit den Odd-Volumes des „FACT“-Tools zusammengeführt. Bei diesem Schritt wurde auf die unterschiedliche Zählung der Programme geachtet. Doppelnennungen eines Volumen in der odd-volumes-„FACT“-Liste und der Wang-Kriterien-Liste wurden entfernt.

Nach dem Ersetzen der betroffenen Volumenpaare verblieben bei dem ersten und zweiten Probanden zwei bzw. sieben problematische Volumen mit relativen Bewegungen oberhalb

der Grenzwerte in einem der hinteren Blöcke (siehe Anhang). Die entsprechenden Volumen wurden in einem zweiten Lauf durch die vorhergehenden Bilder ersetzt.

Diesem Schritt folgte ein erneutes Realignment. Eine erneute Überprüfung der Grenzwerte ergab für Proband 1 eine erneute Überschreitung des relativen Grenzwertes, welche am Ende der Messung liegt. Zudem überschritten bei Proband 1 einige Volumen den 4 mm-Grenzwert in z-Richtung, weil das erste Referenzvolumen in dieser Strategie durch eines ersetzt worden war, das etwas höher lag, so dass der Abstand zu den folgenden tief liegenden Volumen die 4mm-Schwelle überstieg. Eine problematische Situation ergab sich am Ende der Messung. An dieser Stelle wurde die 4mm-Schwelle durch eine Kopfbewegung in x-Richtung übertreten. Ein Ersetzen der Bildpaare wäre ohne Erfolg geblieben, da er die entstandene Stufe nur weiter verschoben hätte. Aus diesem Grund wurde entschieden, den letzten Fünf-Minuten-Block des Probanden 1 bei der Auswertung ausschließen.

Im Falle von Proband 2 verminderte sich die Anzahl der relativen Bewegungen oberhalb der festgelegten Schwelle von sieben auf drei. In allen drei Fällen wanderte der relative Sprung durch ein Ersetzen ein Volumenpaar weiter. Da die Gefahr bestand diese relativen Stufen weiter zu schieben wie bei Proband 1 oben beschrieben, und gewonnene Volumen durch ihre Vorgänger immer wieder ersetzt werden müssten, wurde auf einen weiteren Ersetzungsschritt verzichtet.

### **Anwendung des ASL-Skripts**

Analog zu Strategie1 wurde das ASL-Skript verwendet, um die korrigierten Bilder auszuwerten, und CBF-Bilder zu erzeugen. Das ASL-Skript von Wang gab auch in dieser Strategie die Anzahl der Ausreißer, welche über dem threshold lagen aus. Außerdem wurde erneut eine BET-Maske ausgewählt. Die Ausgabe-Dateien des ASL-Skriptes wurden in Excel-Dateien übertragen und die Verläufe für den CBF erstellt.

### **Koregistrierung und Normalisierung**

Mit „SPM5“ wurde das erste korrigierte EPI-Bild im Analyze-Format auf die jeweilige Anatomie des Probanden registriert. Die resultierenden Transformationsparameter wurden auf die CBF-Bilder angewandt. Dabei wird nur eine Schätzung vorgenommen und keine neuen Bilder geschrieben, da die Transformationsparameter in die „HDR“-Dateien des Analyze-Formates geschrieben werden.

Anschließend wurden die anatomischen Aufnahmen der Probanden mit „SPM5“ auf das T1-Template (Standardhirn) normalisiert und die Parameter auf die koregistrierten CBF-Bilder angewandt. Die resultierenden CBF-Bilder befinden sich im Standardraum.

### **Blockweise Berechnung des CBF für Regions-of-Interest**

Die resultierenden, normalisierten CBF-Bilder wurden mit „fslmerge“ unter „Vmware“ in einen 4D-Datensatz zusammengefasst. Analog zu Strategie 1 ist dieser unter „fslview“ einsehbar.

Zusätzlich wurde das Programm „fslmaths“ (ebenfalls unter „Vmware“) verwendet um Teile der Zeitreihe zu einem Mittelbild zu verrechnen. Jedes dieser Mittelbilder wurde angepasst an die Blockeinteilung über 60 CBF-Volumen gemittelt. So entsteht für jeden Block ein repräsentierendes Bild.

### **Masken für Regions-of-Interest (MARINA)**

Zur genauen Beurteilung bestimmter einzelner Hirnareale, der „Regions Of Interests“ (ROI), wurde ein von Dr. Bertram Walter entwickeltes Programm verwendet. „MARINA“ (MAsks for Region of INterest Analysis ) erlaubt die Erstellung, Glättung und Editierung von Masken. Entsprechend dem Programm wurden Gruppenmasken (Frontal, Limbic, Occipital, Insula and central region) und Subregionsmasken erstellt.

**Tabelle 6: übergeordnete Masken (frontal, occipital, limbisch, centralinsula) und enthaltene Subregionen**

Group	Region	Subregion
Frontal	Lateral surface	Superior frontal gyrus
		Middle frontal gyrus
		Inferior frontal gyrus, opercular part
		Inferior frontal gyrus, triangular part
	Medial surface	Superior frontal gyrus, medial
		Supplementary motor area
		Paracentral lobule
	Orbital surface	Superior frontal gyrus, orbital part
		Superior frontal gyrus, medial orbital
		Middle frontal gyrus, orbital part
		Inferior frontal gyrus, orbital part
		Gyrus rectus
		Olfactory cortex
Temporal lobe	Lateral surface	Superior temporal gyrus
		Heschl gyrus
		Middle temporal gyrus
		Inferior temporal gyrus
Parietal lobe	Lateral surface	Superior parietal gyrus
		Inferior parietal, but supramarginal and angular gyrus
		Angular gyrus

Group	Region	Subregion	
Parietal lobe	Lateral surface	Supramarginal gyrus	
	Medial surface	Precuneus	
Occipital lobe	Lateral surface	Superior occipital gyrus	
		Middle occipital gyrus	
		Inferior occipital gyrus	
	Medial and inferior surface	Cuneus	
		Calcarine fissure and surrounding cortex	
		Lingual gyrus	
		Fusiform gyrus	
Limbic lobe	Temporal pole	Superior temporal gyrus	
		Middle temporal gyrus	
	Anterior cingulate and paracingulate gyri		
	Median cingulate and paracingulate gyri		
	Posterior cingulate gyrus		
	Hippocampus		
	Parahippocampal gyrus		
	Central region and Insula	Central region	Precentral gyrus
			Postcentral gyrus
			Rolandic operculum

Group	Region	Subregion
Central region and Insula		Insula
Sub cortical gray nuclei		Amygdala
		Caudate nucleus
		Lenticular nucleus, putamen
		Lenticular nucleus, pallidum
		Thalamus

Da die erstellten Masken eine andere Größe besitzen als die gewonnenen CBF-Bilder wurden die Masken mit dem Programm „MRlcro“ zur weiteren Verarbeitung auf die gleiche Größe reskaliert. Mit „fslstats“ unter „Vmware“ konnte unter Verwendung der gewonnenen, reskalierten Masken die mittlere Durchblutung für Regions-of-Interests berechnet werden.

Für jede der ROI wurde eine Befehlsdatei erzeugt, um die Mittelwerte zu berechnen, und um die Ergebnisse in Textdateien ausgegeben.

### **Korrektur der CBF-Ausreißer**

Das ASL-Skript von Wang sieht vor, bei der Berechnung des zerebralen Blutflusses alle Werte auszuschließen, die kleiner als -40ml/100g Gewebe/min oder größer als 150ml/100g Gewebe/min sind. Bei der Mittelung der Werte innerhalb der Masken wurde diese Korrektur ebenfalls durchgeführt.

Hierzu wurden die gewonnenen 4D Datensätze mit „fslmaths“ unter „Vmware“ gefiltert. Das bedeutet, dass Werte <-40ml/100g Gewebe/min und Werte >150ml/100g Gewebe/min durch eine Null ersetzt wurden. Im Anschluss wurde mit „fslstats“ unter „Vmware“ der Mittelwert aller Voxel mit einem Wert ungleich Null (nonzero) für alle Volumen berechnet.

### **Verläufe der Durchblutung in den Regions-of-Interest**

Die mit Hilfe des Programms „gnuplot“ aus diesen Textdateien erstellten Darstellungen aller Hirnregionen für die fünf Probanden befinden sich im Anhang C. Da manche Probanden sich

im Laufe des Versuchs bewegten, ergibt sich vor allem für die kranial und kaudal randständigen Areale nicht immer ein CBF-Wert. Sollten Teile des gewünschten Gebietes fehlen, ergibt sich ein verminderter Mittelwert für den Blutfluss

#### **2.4.4 Fragebögen**

Im Rahmen des Versuches wurden die gleichen Fragebögen als psychologische Instrumente eingesetzt wie in der Vorstudie, um eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen. Es handelt sich um die Fragebögen OAVAV und PCI, welche dazu entwickelt wurden veränderte Bewusstseinszustände zu erfassen.

##### ***OAVAV-Fragebogen***

Der verwendete OAVAV-Fragebogen setzt sich aus 94 Items für fünf Dimensionen zusammen, welche als Akronym dem Fragebogen seinen Namen geben. Er setzt sich als psychometrisch verbesserte Version des älteren APZ (Abnorme Psychische Zustände)-Fragebogens zusammen (Deetjen et al., 1999) und erfasst die fünf folgenden Dimensionen (jeweils von zwei Beispielen begleitet):

Ozeanische Selbstentgrenzung (OSE)

- „Alle Dinge schienen sich zu einem einzigen Ganzen zu vereinen.“
- „Ich fühlte mich körperlos.“

Angstvolle Ich-Auflösung (AIA)

- „Ich fühlte mich dunklen Mächten ausgeliefert“
- „Ich fühlte mich wie eine Marionette“

Visionäre Umstrukturierung (VUS)

- „Ich sah Dinge, von denen ich wusste, dass sie nicht wirklich waren.“
- „Manche Nebensächlichkeiten hatten eine besondere Bedeutung.“

Auditorische Wahrnehmungsveränderung (AVE)

- „Ich hörte ganze Sätze, ohne dass ich wusste, woher sie kamen.“
- „Ich hörte ganz leise etwas, von dem ich nicht sagen konnte, was es war.“

Vigilanzreduktion (VIR)

- „Ich fühlte mich am Rande der Bewusstlosigkeit.“
- „Meine Gedanken und Handlungen waren verlangsamt.“

### **PCI-Fragebogen**

Bei dem zweiten eingesetzten Fragebogen handelt es sich um den PCI-Fragebogen (Phenomenology of Consciousness Inventory) nach Pekala (1991). Dieses psychologische Instrument misst in 53 Items 12 Dimensionen des Bewusstseins, wie in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei besitzen fünf Dimensionen zwei bis drei assoziierte Subdimensionen.

**Tabelle 7: Dimensionen und assoziierte Subdimensionen des PCI-Fragebogens**

Dimension	Subdimension
Positive affect	Joy
	Sexual excitement
	Love
Negative affect	Anger
	Sadness
	Fear
Altered experience	Body image
	Time sense
	Perception
Imagery	Meaning
	Amount
	Vividness
Attention	Direction
	Absorption
Self-Awareness	
Altered state of awareness	
Internal dialogue	
Rationality	
Volitional control	
Memory	
Arousal	

Verwendet wurde die deutsche Übersetzung des PCI-Fragebogens nach Ulrich Ott (1999).

## **3 Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung dargestellt. Zunächst werden die Verläufe der physiologischen Parameter beschrieben. Im Anschluss daran werden die Ergebnisse der ASL-Messungen für beide Strategien vorgestellt. Den Abschluss bildet die Darstellung der Ergebnisse der eingesetzten Fragebögen PCI und OAVAV.

### **3.1 Physiologische Messparameter**

Über die gesamte Dauer des Versuchs hinweg wurden physiologische Messungen von Atmung und Blutgasen durchgeführt. Die wichtigsten Veränderungen wurden zusammengefasst und im Folgenden dargestellt.

#### **3.1.1 Blutgaswerte**

Die Blutproben wurden nach der in Kapitel 2.3.1 vorgestellten Tabelle 2 analysiert. Dabei wird auf den Verlauf der Blutgas-Parameter im Folgenden explizit eingegangen. Eine tabellarische Darstellung der einzelnen Parameterverläufe ist im Anhang zu finden. Bedingt durch einen technischen Fehler des Blutgasanalysators sind die Werte von Proband 1 nicht für alle Zeitpunkte und Parameter vollständig dokumentiert.

## pH-Wert

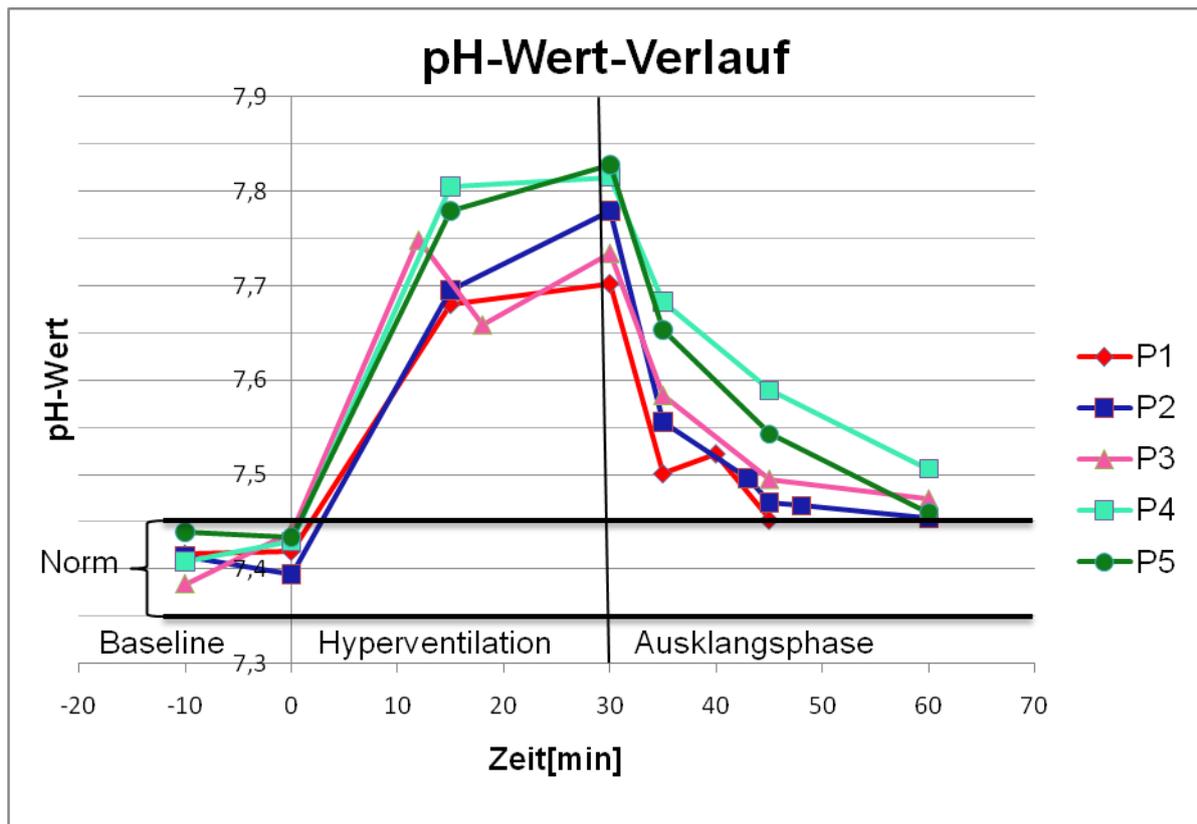


Abbildung 31: pH-Werte im Verlauf.

Die gewonnenen Werte zeigen einen eindeutigen Verlauf. Bei allen Probanden steigt der pH-Wert durch die Hyperventilation auf Werte über 7,7, wobei zu Beginn der Hyperventilation der größte Teil der Veränderung erfolgt. Bis zum Ende dieser Phase scheint asymptotisch eine maximale Verschiebung erreicht zu werden. Nach dem Ende der Hyperventilation tritt eine Normalisierung ein. Auch bei diesem Vorgang liegt die größte Veränderung im ersten Teil, in diesem Fall der Ausklangsphase. Im weiteren Verlauf flachen die vorhandenen Kurven ab, erreichen jedoch bis zu 30 Minuten nach der Hyperventilation nicht wieder den physiologischen Normalbereich.

## Kohlendioxid-Partialdruck

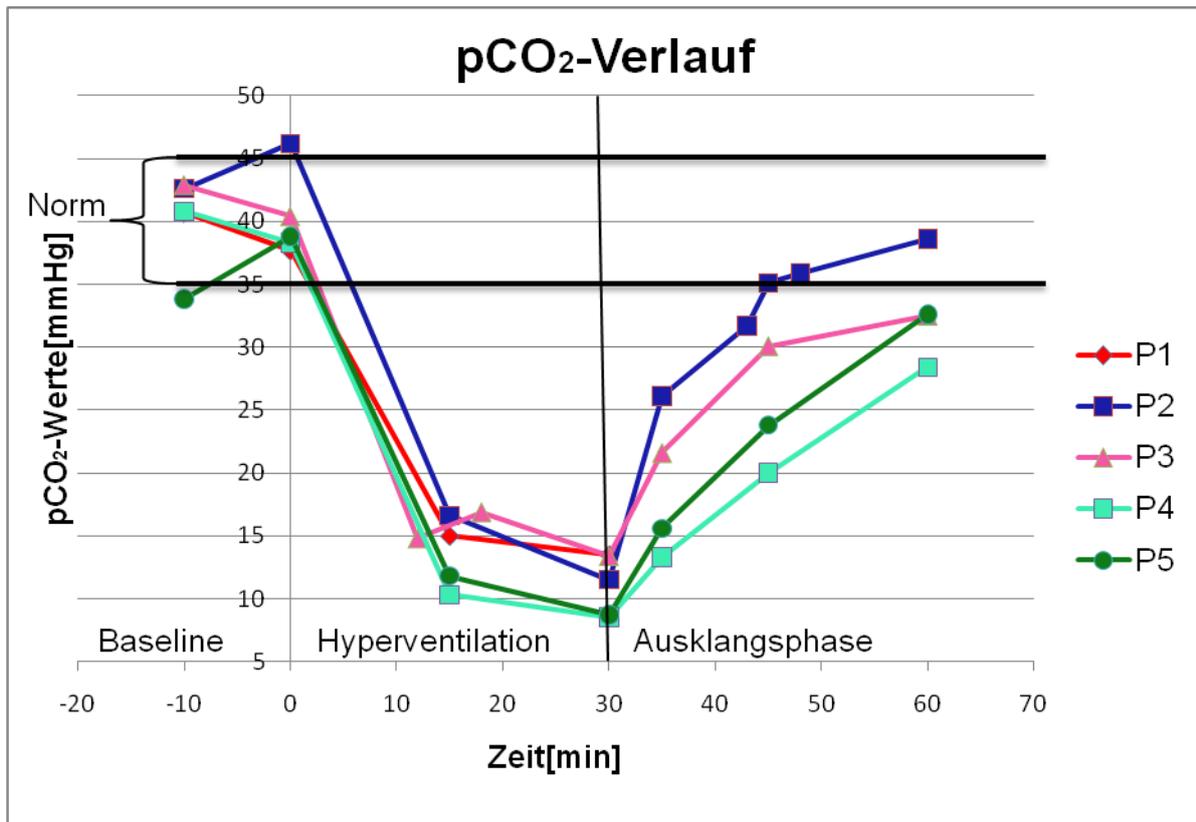
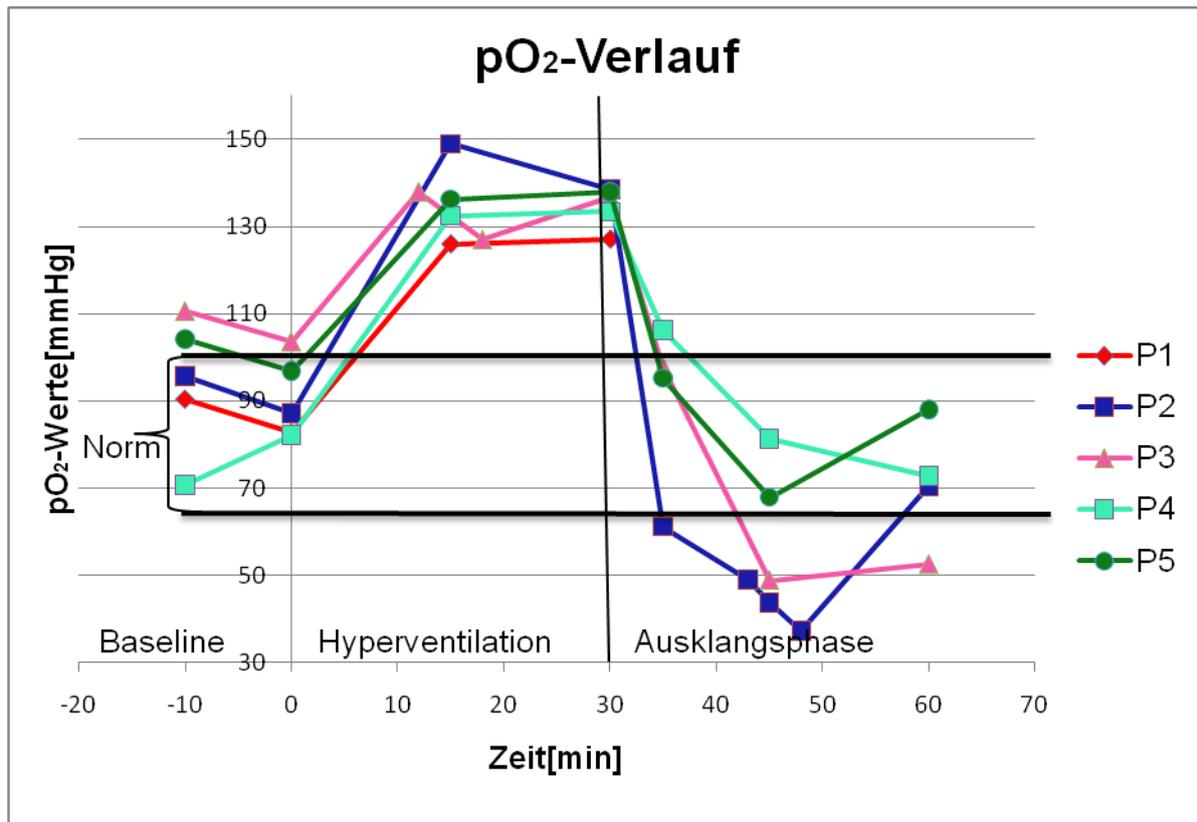


Abbildung 32: Kohlendioxidpartialdruck (pCO<sub>2</sub>) im Verlauf.

Der im Verhältnis zum pH-Wert stehende pCO<sub>2</sub> zeigt einen entgegen gesetzten Verlauf. Nach Beginn der Hyperventilation sinken die Werte bei allen Probanden schnell ab. Nach der Hälfte der Hyperventilationsphase haben alle Probanden Werte unter 20mmHg erreicht, was die Hälfte des im menschlichen Körper vorhandenen Kohlendioxidpartialdruckes darstellt. Die gemessenen Werte sinken im weiteren Verlauf weniger ab, erreichen jedoch für zwei Probanden Werte unter 10mmHg. Mit der Ausklangsphase steigt der Kohlendioxidpartialdruck wieder an. Ähnlich dem pH-Wert sind auch 30 Minuten nach der Hyperventilation bei den meisten Probanden noch keine Normalwerte erreicht.

## Sauerstoff-Partialdruck



**Abbildung 33: Sauerstoffpartialdruck (pO<sub>2</sub>) im Verlauf.**

Die Hyperventilation hat zudem Konsequenzen für den Sauerstoffpartialdruck. Dieser steigt an und erreicht im Schnitt Werte von etwa 135mmHg. Im Einzelfall wurden Werte um 150mmHg gemessen.

Nach Beginn der Ausklangphase sinken die Sauerstoff-Werte rapide ab, und fallen bei zwei Probanden weit unter den Normwert. Zum Ende der Ausklangphase erreichen die meisten Probanden wieder ihre Normwerte.

## Desoxyhämoglobin

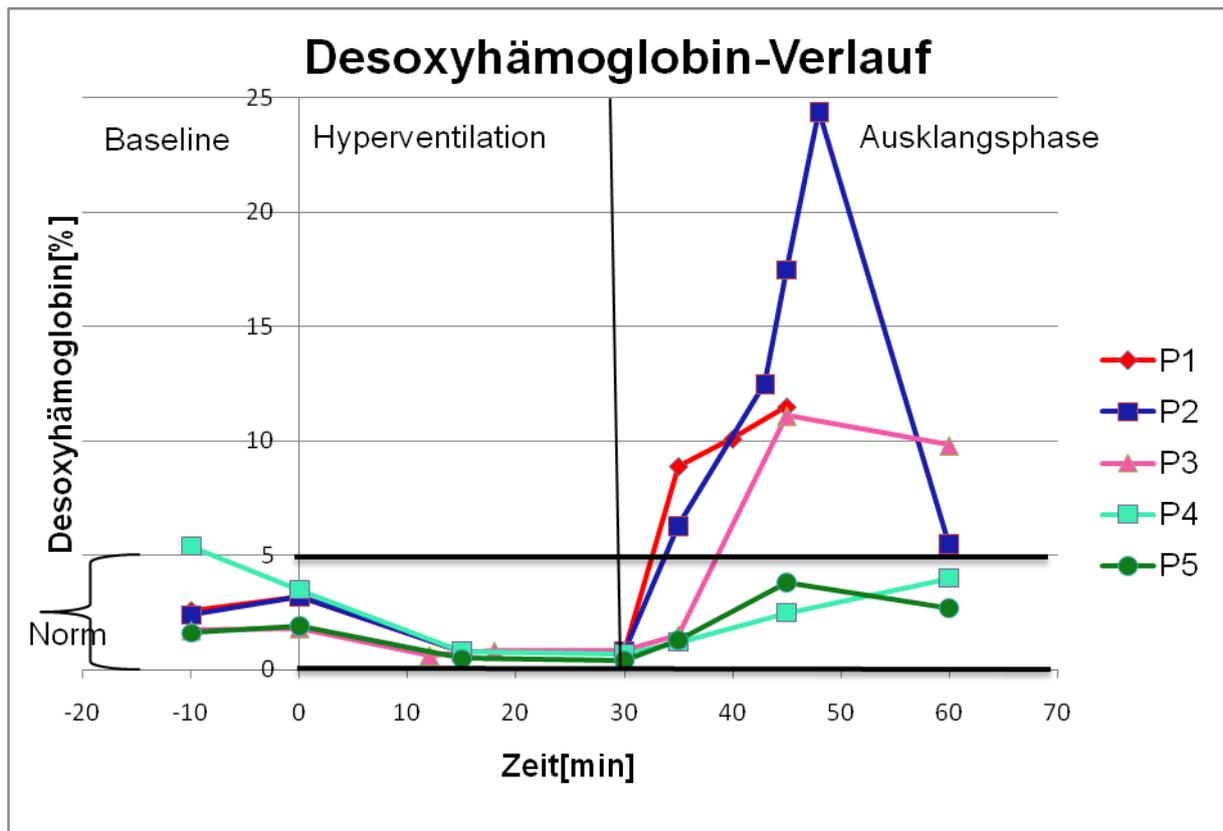


Abbildung 34: Desoxyhämoglobin im Verlauf.

Dieser Wert zeigt in Prozent die Menge an Hämoglobin an, welche nicht mit Sauerstoff gesättigt ist. Unter der Hyperventilation sinken die dokumentierten Werte gegen Null ab. In den ersten Minuten der Ausklangphase steigen die Desoxyhämoglobin-Fraktionen der einzelnen Probanden an. Der beobachtete Anstieg verläuft individuell unterschiedlich stark. Drei der Probanden erreichen Werte bis zum Doppelten des Normbereiches. In drei der dokumentierten vier Fälle zeigt sich in der zweiten Hälfte der Hyperventilation eine Umkehr des Trends. Zwei Probanden haben nach 30 Minuten die Normwerte noch nicht wieder erreicht.

### Elektrolyt-Veränderungen

Die gewonnenen Proben wurden zusätzlich zu den Blutgasen auf die vier Elektrolyte Natrium ( $\text{Na}^+$ ), Kalium ( $\text{K}^+$ ), Chlor ( $\text{Cl}^-$ ) und Kalzium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) untersucht. Elektrolyte können auf Vorgänge im Körper hinweisen. Die Parameter von Proband 1 sind nicht bis zum Ende aufgezeichnet. Eine vollständige tabellarische Darstellung der einzelnen Elektrolytwerte findet sich im Anhang.

## Natrium

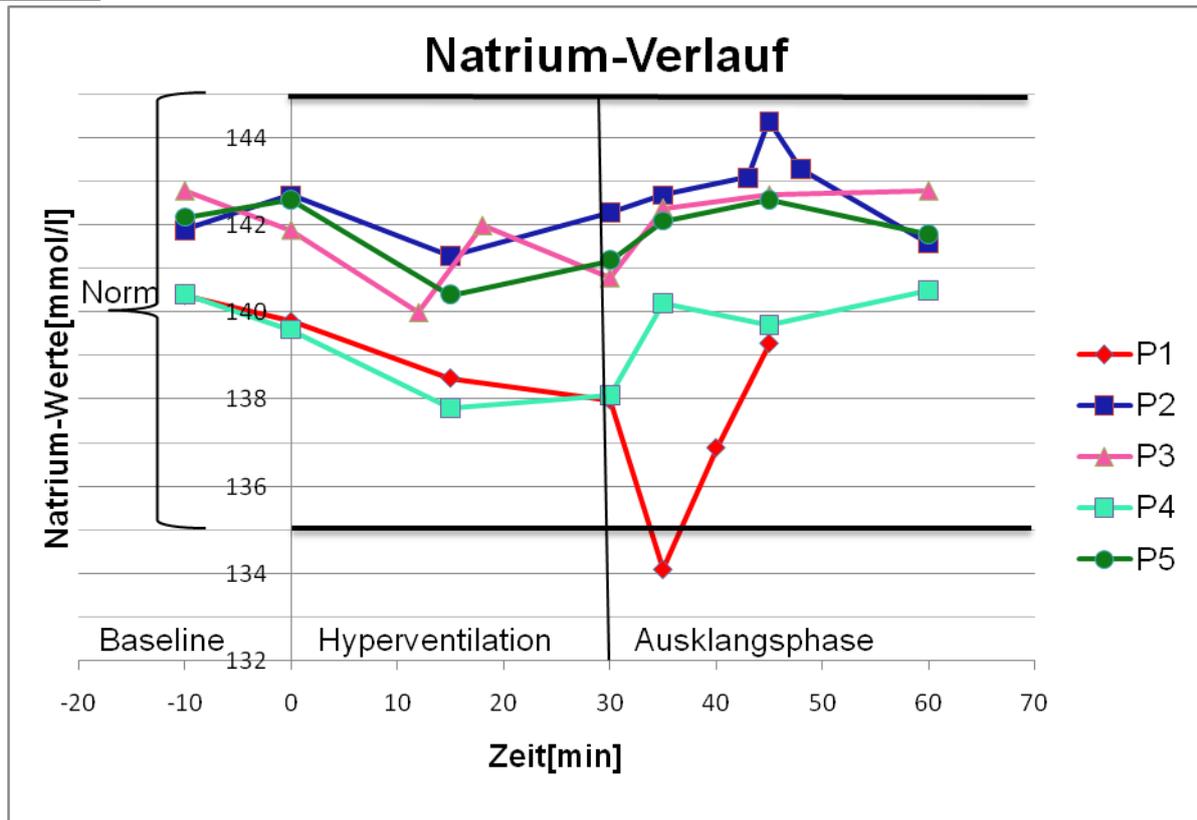


Abbildung 35: Natrium im Verlauf.

Insgesamt fallen die Veränderungen der gemessenen Werte klein aus. Bis auf einen dokumentierten Messpunkt bewegen sich die Verläufe in den Grenzen der definierten Norm. Die in diesem Versuch erfassten Natrium-Werte sinken zunächst tendenziell ab. Die Werte am Beginn der Ausklangphase sind im Vergleich zu den Messungen in der Mitte der Hyperventilationsphase wieder angestiegen. Am Ende des Versuchs erreichen alle Probanden ungefähr ihren Ausgangswert.

## Kalium

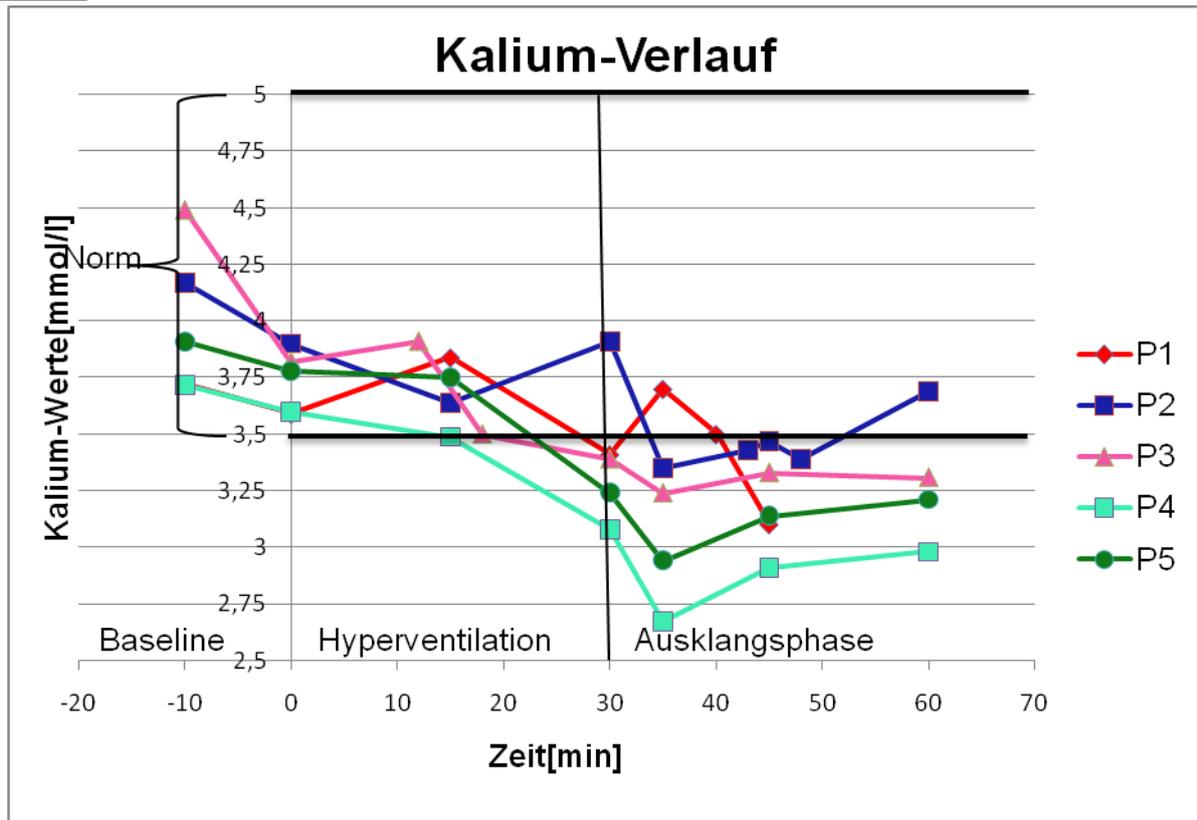
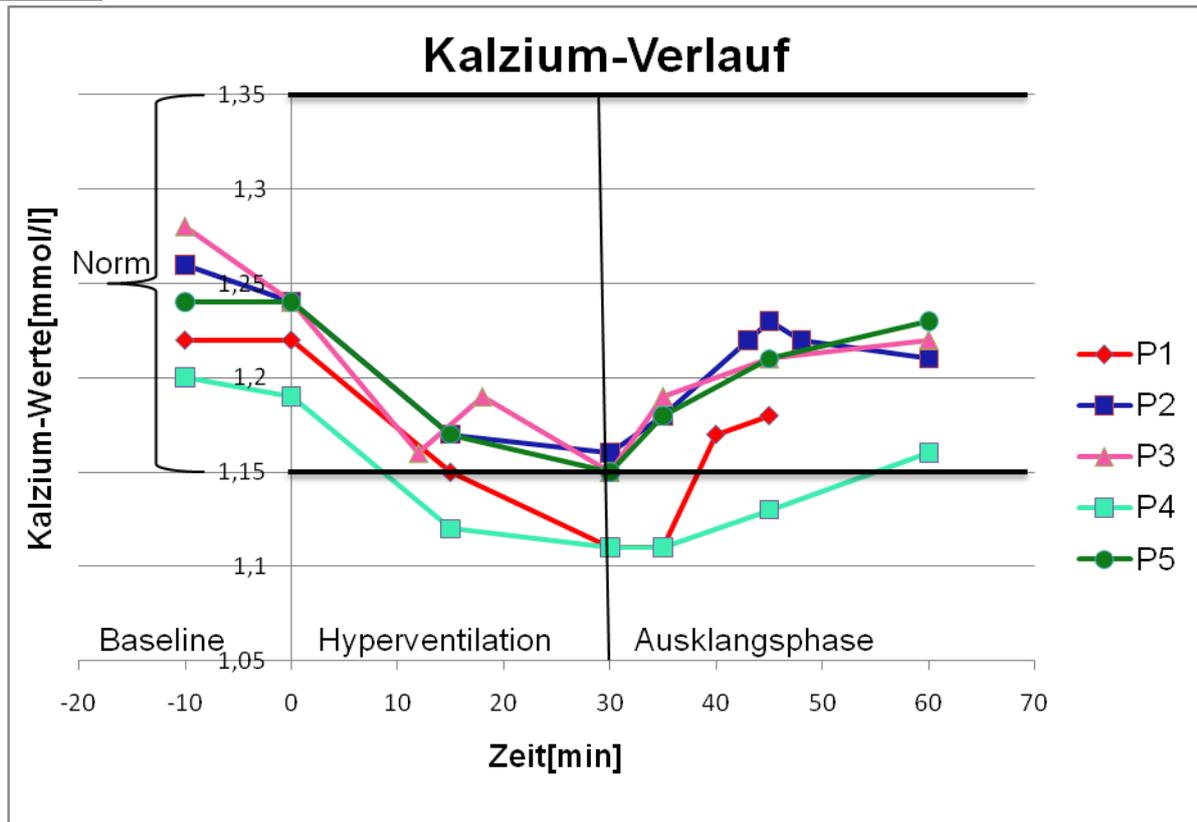


Abbildung 36: Kalium im Verlauf.

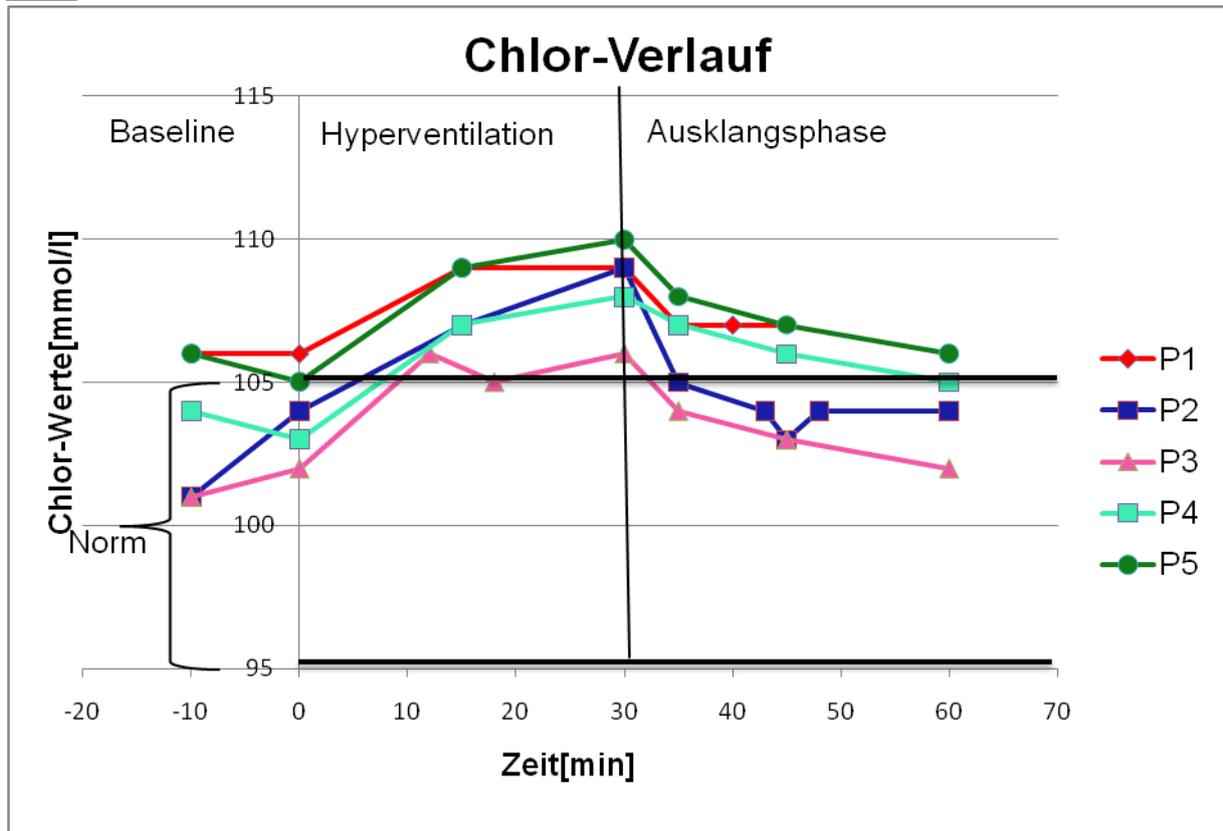
Der Kalium-Wert zeigt über die Dauer der Hyperventilation hinweg einen stetigen Abfall. Bei allen Probanden werden Werte unterhalb des normalen Bereichs erreicht. Erst in der Mitte der Ausklangphase scheinen sich die Werte zu stabilisieren und wieder zu steigen. Dennoch wird bei drei Probanden bis zum Ende der Ausklangphase weder der Ausgangswert noch der Normbereich wieder erlangt.

## Kalzium



**Abbildung 37: Kalzium im Verlauf.**

Der Abfall des Kalziums erfolgt bei allen Probanden am deutlichsten im ersten Teil der Hyperventilation. Bei Beginn der Ausklangphase sind die gemessenen Werte am unteren Ende des Normalbereichs und z. T. darunter. Es folgt ein Anstieg, der bis zum Ende des Versuchs die Ausgangswerte noch nicht ganz wieder erreicht hat.



**Abbildung 38: Chlor im Verlauf.**

Die Chlor-Ionen zeigen während der Hyperventilation einen Anstieg. Alle Probanden verlassen den Normbereich und erreichen Werte bis zu 110mmHg. Auch bei diesem Parameter liegt der größte Anteil des Anstieges im ersten Teil der Hyperventilation. Mit dem Beginn der Ausklangsphase sinken die Werte rasch ab und die Abweichungen klingen schließlich langsam aus.

Der beschriebene Anstieg ist wahrscheinlich zum Teil durch die Ausschüttung der Erythrozyten bedingt. Wie in Kapitel 1.2.4 dargestellt werden mittels Hamburger-Shift Bikarboan-Ionen in das rote Blutkörperchen geholt und parallel Chlor-Ionen in das Blut entlassen.

### 3.1.2 Atmungskurven

Die Atemexkursionen der einzelnen Probanden wurden über die gesamte Versuchsdauer mit Hilfe eines Atemgurtes dokumentiert. In der folgenden Grafik wird die Atemfrequenz pro Minute und Proband grafisch dargestellt.

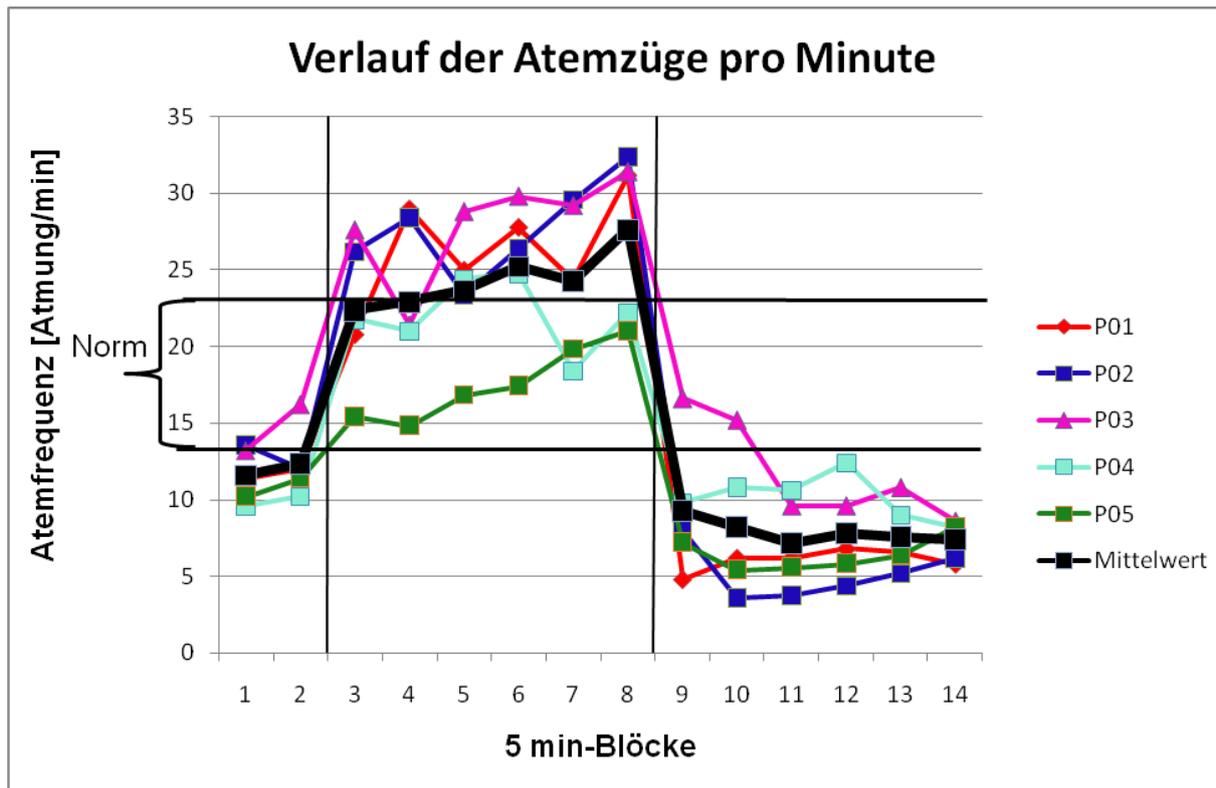


Abbildung 39: Atemzüge (pro Minute) im Verlauf.

Diese Darstellung zeigt deutlich den Anstieg der Atemfrequenz über die Norm an. Auch der Abfall in der Ausklingsphase ist für alle Probanden mehr oder weniger ausgeprägt. Deutlich demarkiert sich zudem der Anstieg der Atemfrequenz im letzten Block der Hyperventilationsphase. Dieser ist vermutlich artifiziell bedingt durch den Hinweis auf die verbleibende Zeitdauer der HV („Noch fünf Minuten“). In Folge dessen atmeten die Probanden noch einmal kräftiger. Eine Ausnahme bildet Proband 5, der sich von dem Hinweis kaum beeinflussen ließ und auch keinen nennenswerten Anstieg zeigt. Dieses Artefakt findet sich auch in der Outlierkurve wieder (siehe Kapitel 3.2.1).

### 3.2 ASL-Messung

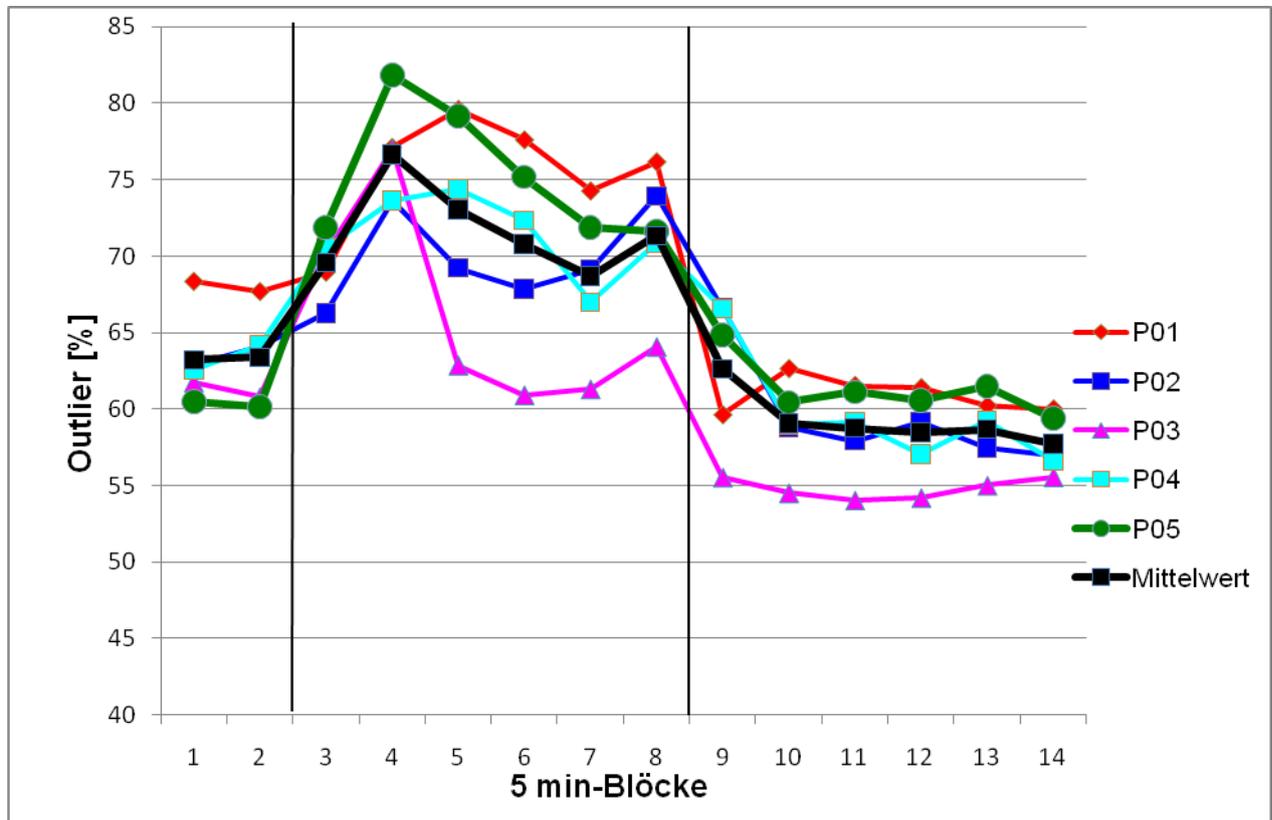
Die Auswertung erfolgte, wie beschrieben, nach zwei Zielsetzungen. Zunächst werden die Ergebnisse der gesamten Zeitreihe dargestellt. Es folgt der Vergleich nach Regionen.

#### 3.2.1 Auswertung der gesamten Zeitreihe

Diese Auswertung mit dem Ziel das Gehirn mit seinen Durchblutungsveränderungen für die Dauer des gesamten Versuches zu beobachten, weist in Bezug auf die Hyperventilation Komplikationen auf. Durch die starken atemabhängigen Bewegungen und den Verlust der Atmungskontrolle (siehe Kapitel 3.3.1, „volitional control“) gelingt es den meisten Probanden nicht, die Bewegungen in dem MR-Tomographen minimal zu halten und so die von Wang

vorgestellten Richtwerte einzuhalten. Folglich besteht die Gefahr, dass die Bewegungen die gemessenen Werte verfälschen.

Eine prozentuale Untersuchung wie viele Voxel in ihren Werten über oder unter den von Wang festgelegten Grenzwerten liegen, wurde in der folgenden Grafik dargestellt.



**Abbildung 40: „Outlier“ (in Prozent) im Verlauf.**

Der durchschnittliche Wert in Ruhe ergab pro Proband einen Prozentsatz von ca 60%. Dieser Prozentsatz beschreibt Daten, welche physiologisch höchst unwahrscheinlich und nicht zu erwarten sind. In der HV-Phase werden zum Teil bis zu 90% erreicht. Am Ende der Hyperventilationsphase ist bei einigen Personen ein zweiter Anstieg des Outlier-Anteils zu bemerken, der offenbar auch für einen Anstieg des berechneten CBF verantwortlich zu machen ist. Es handelt sich vermutlich, wie bei den gemessenen Atemzügen pro Minute, um ein Artefakt, dass durch den Hinweis auf die verbleibende Zeitdauer der HV zustande kam („Noch fünf Minuten“). Die Probanden atmeten noch einmal kräftiger (siehe Kapitel 3.1.2). Der Anstieg der Outlier korreliert zeitlich mit dem erneuten Anstieg der Atemfrequenz. Auch hier bildet Proband 5 eine Ausnahme und auch zeigt keinen nennenswerten Anstieg.

Für die weitere Datenbearbeitung wurden die CBF-Bilder mit fslmerge unter vmware in 4D-Dateien konvertiert. Diese konnten mit Hilfe von FSL-View abgespielt und durchgesehen werden. Während der HV-Phase sind in vielen Bildern starke Kontraste (große weiße oder

schwarze Flächen) von Hirnstrukturen zu erkennen, die offenbar auf Verschiebungen der Label- und Control-Bilder zueinander zurückzuführen sind. In der Ausklangphase sind derartige Artefakte deutlich seltener zu beobachten.

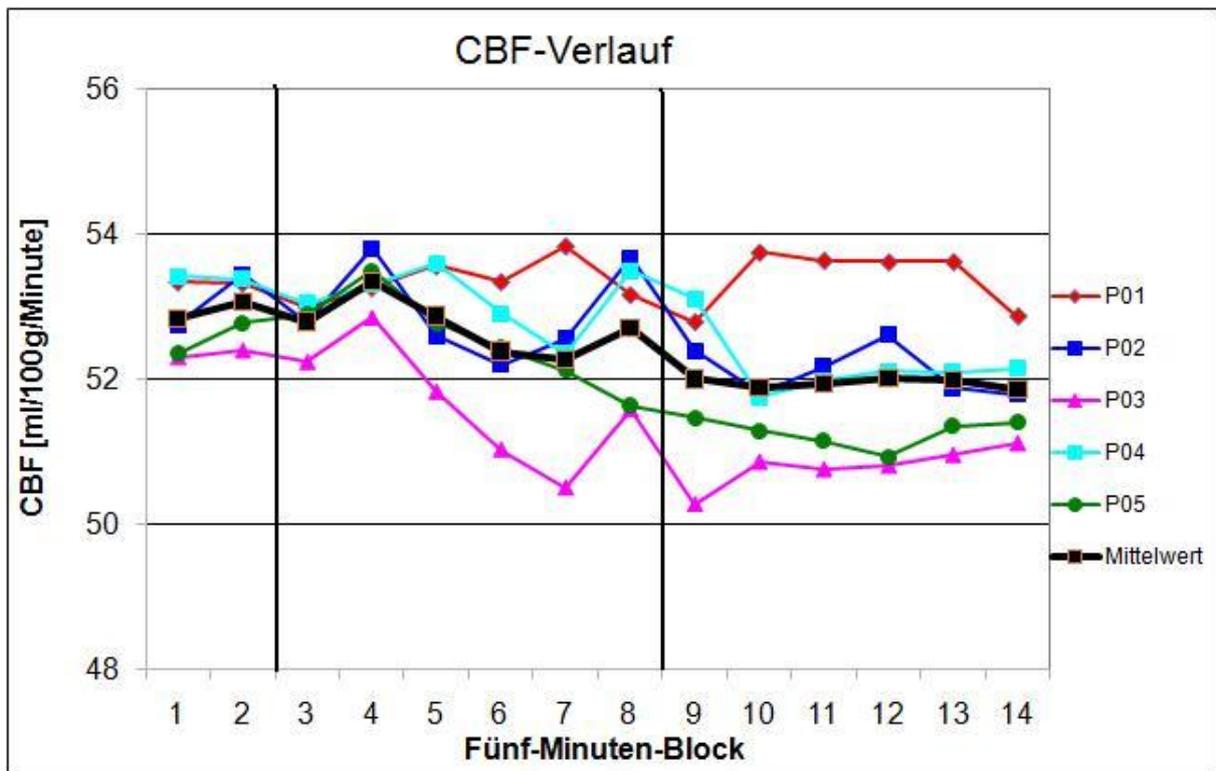


Abbildung 41: Zerebraler Blutfluss (CBF [ml/100g Gewebe/Minute]) im Verlauf.

In der Ruhephase vor Beginn der Hyperventilation liegen die CBF-Werte aller Probanden zwischen 52 und 54ml/100g/min. Erst im zweiten Block der Hyperventilation (Block 4) stellen sich Veränderungen ein. Diese werden in Block 5 wieder aufgehoben und im Trend bis zum Ende der Hyperventilation sogar umgekehrt. Eine Ausnahme bildet Proband 1 dessen Gehirndurchblutung leicht zunimmt. Von Block 7 auf Block 8 zum Ende der Hyperventilation ergibt sich für drei der Probanden noch einmal Veränderungen wie in Block 4. Diese sind am ehesten durch den Hinweis auf die verbleibende Zeitdauer zu erklären. Der CBF zeigt nach Beginn der Ruhephase bis auf Proband 1 zunächst keine großen Veränderungen. Die Verläufe scheinen zunächst im Trend weiter wie in der Hyperventilationsphase zu verlaufen. Erst nach Block 10 zeigt sich ein leichter Anstieg des CBF. Alle Probanden haben zum Ende der Ruhephase ihre Ausgangswerte nicht wieder erreicht.

### 3.2.2 Auswertung der Regionen

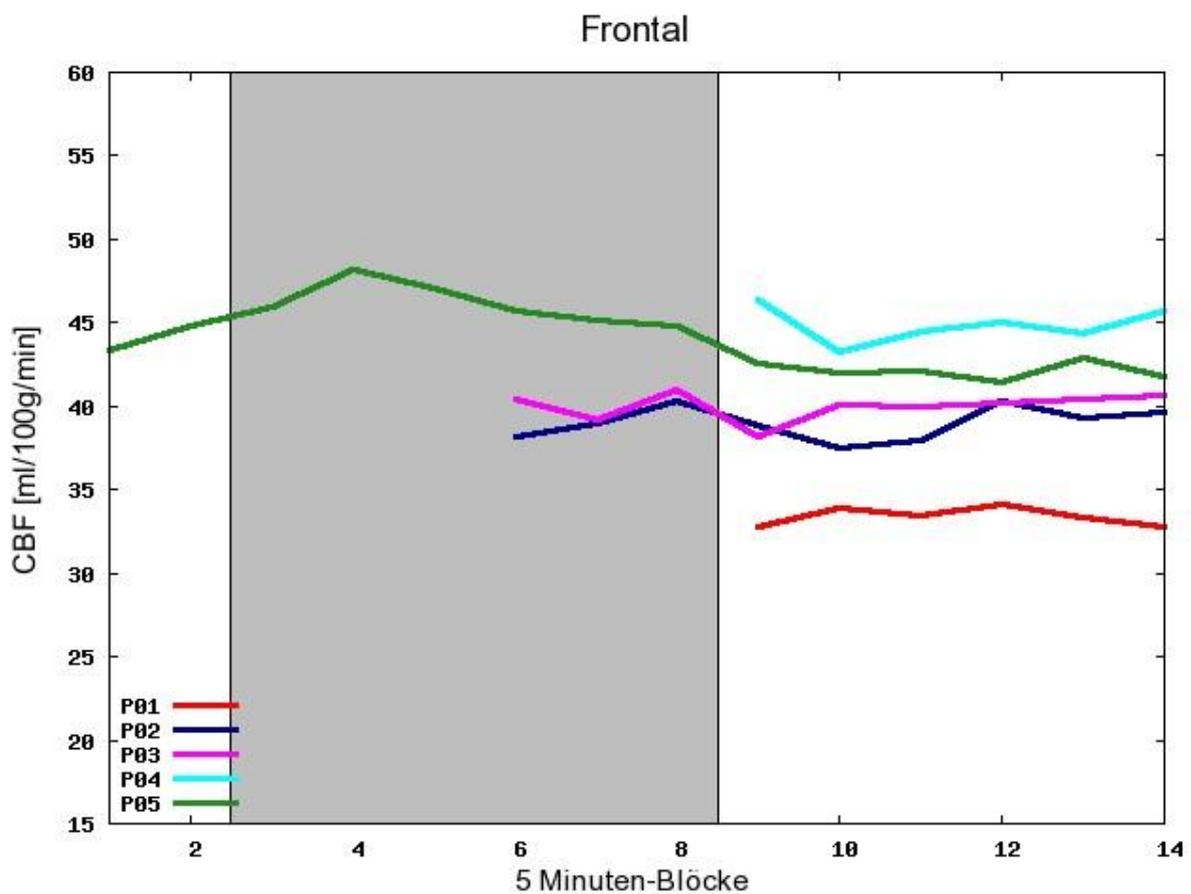
Die Darstellung der Regionen orientiert sich an der in Kapitel 2.5.2 vorgestellten Tabelle 6. Mit Hilfe des Programms „gnuplot“ wurden überregionale Grafiken erstellt („Frontal“,

„Occipial lobe“, „Limbic lobe“ und „Insula and central region“). Eine Darstellung aller einzelnen Regionen befindet sich im Anhang.

Der Fokus soll in diesem Kapitel auf den zusammengefassten Regionen liegen, um die zum Teil sehr kleinen Subregionen zu einem Gesamtbild verarbeiten zu können. Dabei wird für jede Darstellung zunächst der Verlauf von Proband 5 beschrieben, da für diesen Teilnehmer CBF-Werte für die gesamte Versuchsdauer verwertbar sind (siehe Kapitel 2.5.2).

### **Frontal**

Im Rahmen der Hypothese 2b liegt besonderes Augenmerk auf dem Frontalhirn und seinen Durchblutungsveränderungen.



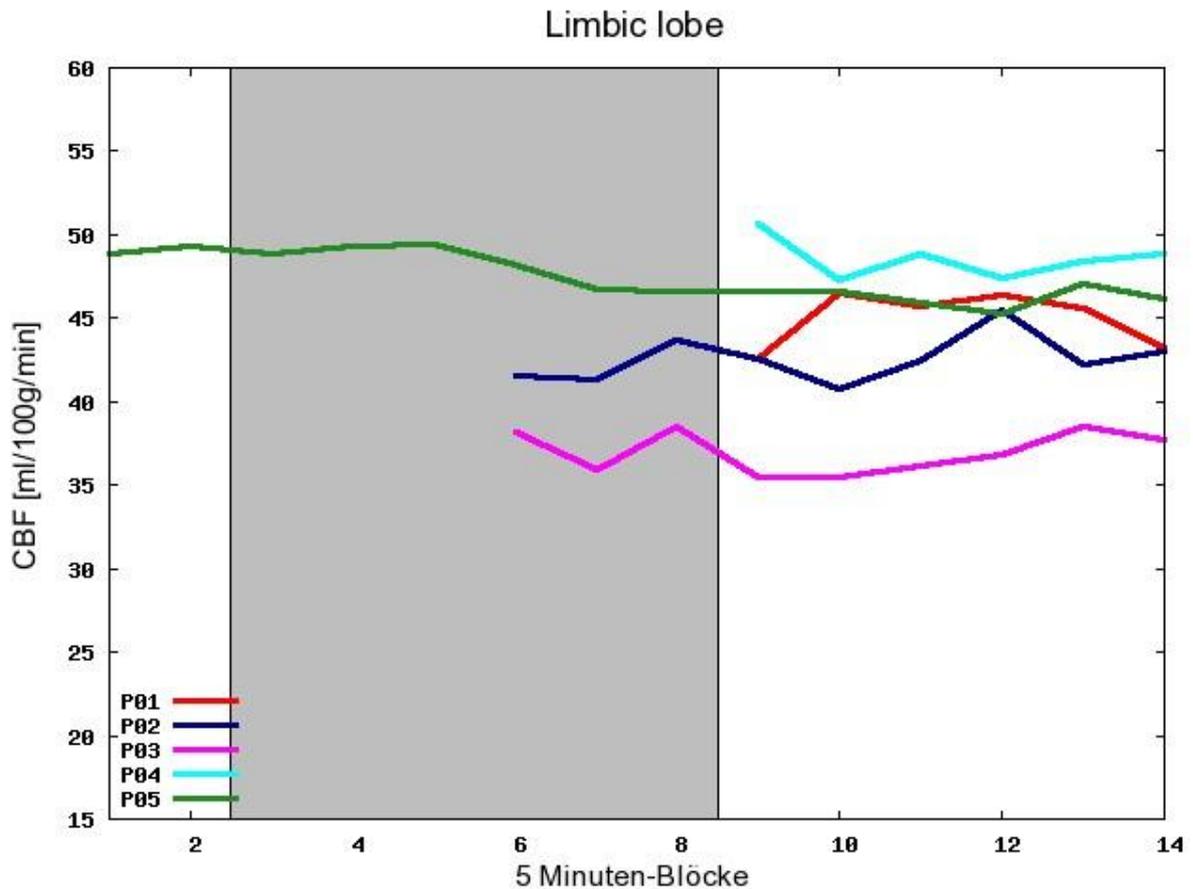
**Abbildung 42: Frontaler zerebraler Blutfluss (CBF [ml/100g Gewebe/Minute]) im Verlauf.**

Der Verlauf von Proband 5 zeigt in den ersten 10 Minuten der Hyperventilation einen Anstieg von ca. 5ml/100g/min. Zum Ende der Hyperventilationsphase sinken die Werte etwas ab. In der Ruhephase fallen die Werte unter den Ausgangswert. Für die anderen Probanden liegen z.T. keine Werte für die Hyperventilationsphase vor. Bei den Probanden 2 und 3 zeigt sich mit dem Beginn der Ruhephase ein leichter Abfall der Durchblutung. Für Proband 4 ist dieser

Abfall zu erahnen. Zum Ende der Ruhephase steigt die frontale Durchblutung der Probanden 2,3 und 4 in ihrer Tendenz wieder an.

### **Limbic lobe**

Das limbische System ist, wie auch das Frontalhirn, ein wesentlicher Anhaltspunkt der Hypofrontalitätshypothese. Aus diesem Grund soll der Verlauf der Durchblutung hier skizziert werden.



**Abbildung 43: Zerebraler Blutfluss (CBF [ml/100g Gewebe/Minute]) des limbischen Systems im Verlauf.**

Für Proband 5 zeigt sich ein geringer Abfall der Durchblutung zum Ende der Hyperventilation. Für die Probanden 2 und 3 stellt sich ein ca. 3ml/100g/min Anstieg der Durchblutung zum Ende der Hyperventilation dar. Die Durchblutung verläuft in der Ruhephase sehr unterschiedlich. Für die Probanden 2, 3, 4 und 5 kommt es nach einem leicht verminderten Durchblutungsverlauf zum Ende der Ruhephase zu einem leichten Anstieg. Für Proband 1 verläuft die Durchblutung nach Beginn der Ruhephase tendenziell entgegengesetzt. Sie nimmt zunächst zu, fällt aber am Ende wieder ab.

## Occipital lobe

Die occipitalen Hirnregionen werden mit den optischen Phänomenen der Hyperventilation in Verbindung gebracht.

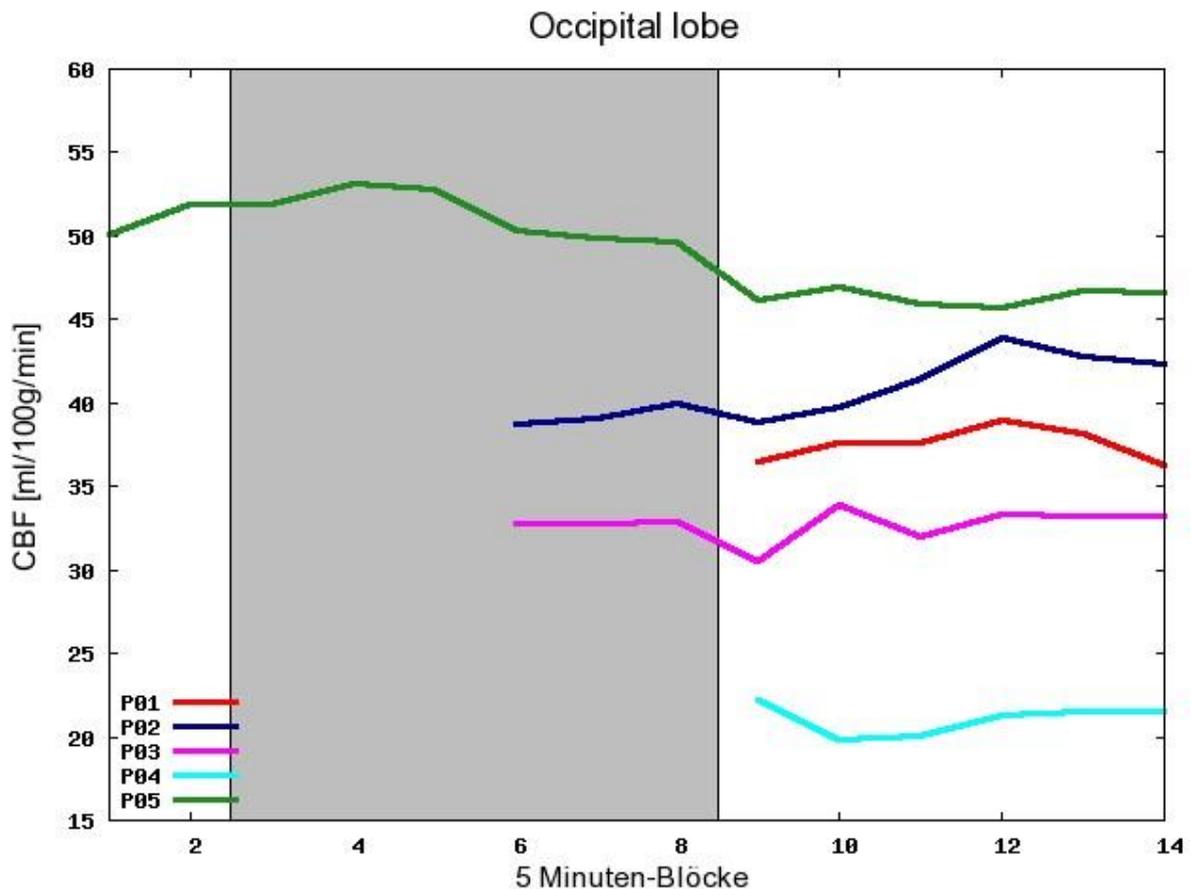
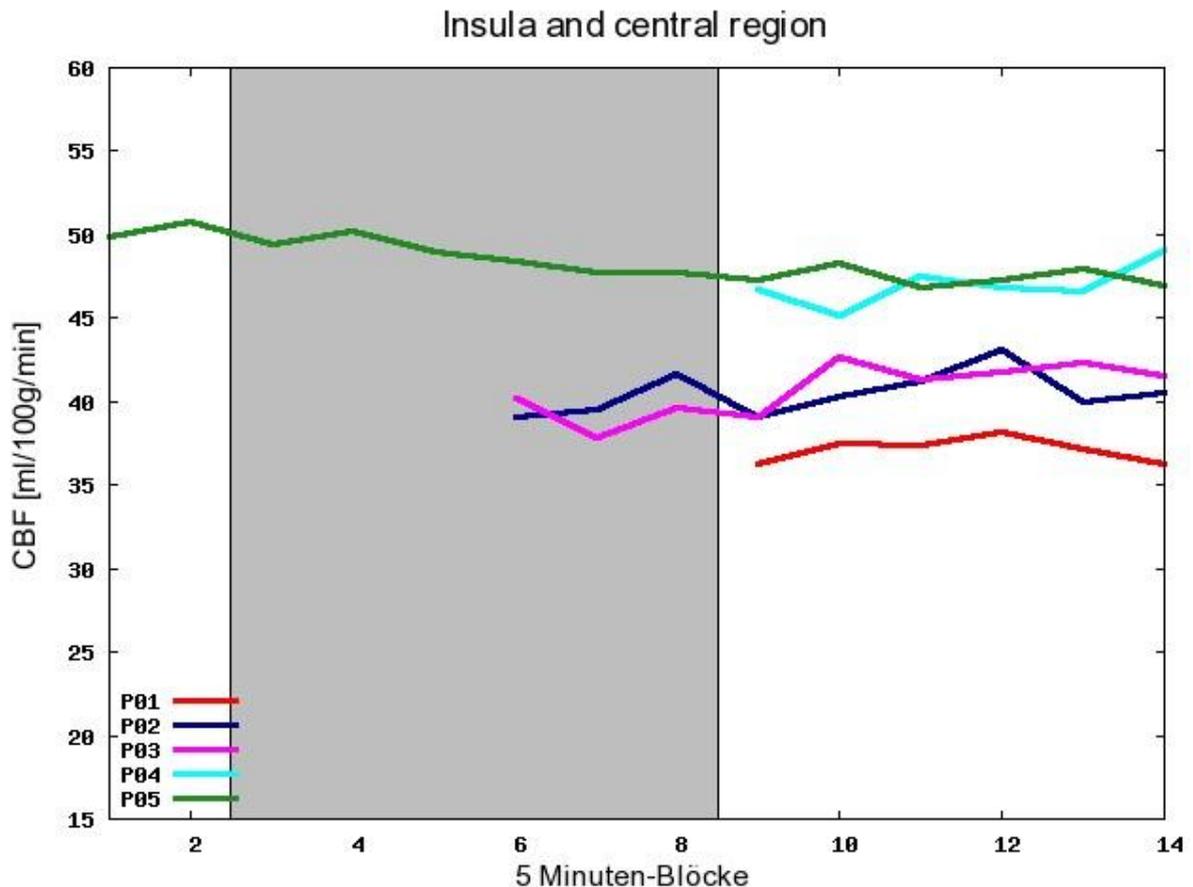


Abbildung 44: Occipitaler zerebraler Blutfluss (CBF [ml/100g Gewebe/Minute]) im Verlauf.

Für Proband 5 zeigt die Durchblutung zunächst einen leichten Anstieg um ca. 3ml/100g/min, gefolgt von einem Abfall der Durchblutung in den ersten Blöcken der Ruhephase bis auf ca. 45ml/100g/min. Für die Probanden 1, 2 und 4 stellt sich über den Verlauf von Block 10 bis Block 12 ein Anstieg der Durchblutung dar.

## Insula and central region

Diese Darstellung ist im Wesentlichen eine Zusammenfassung der Durchblutungsveränderungen der Gyri post- und precentralis, sowie der Insel. Diese Regionen sind von Bedeutung für Bewegungen und somatosensible, sowie viszerosensible, Empfindungen des Körpers.



**Abbildung 45: Zerebraler Blutfluss (CBF [ml/100g Gewebe/Minute]) von Insel und Zentralregion im Verlauf.**

Die Durchblutung von Proband 5 zeigt einen Abfall von ca. 4ml/100g/min der über den Verlauf der Hyperventilation in die Ruhephase hinein reicht. Die CBF-Werte der Probanden 2 und 3 verlaufen für die Ruhephase tendenziell ansteigend. Wie für Proband 1 sinken sie von Block 12 bis Block 14 am Ende der Ruhephase ein wenig ab.

### 3.3 Fragebögen

Die Probanden füllten vor dem Versuch und danach jeweils den OAVAV-Fragebogen und den PCI-Fragebogen aus. Beide gelten als standardisierte Verfahren zur Bestimmung von ASCs. Mit ihnen werden Ausmaß und Qualität der veränderten Bewusstseinszustände erfasst. Das zweifache Ausfüllen der Fragebögen erlaubt einen Vergleich der Bedingungen des Versuchs. Zusätzlich lassen sich die beiden gewonnenen Fragebögenergebnisse direkt mit den Ergebnissen der Voruntersuchung in Hannover vergleichen. Für eine ausführliche Darstellung der statistischen Auswertung der Fragebogen-Daten wird auf die Diplomarbeit von Claudia Joas (2008) verwiesen.

### 3.3.1 PCI

Eine statistische Auswertung der Fragebogen-Antworten nach Mittelwert, Standardabweichung und mittlerem Rang zeigte Ergebnisse, wie in der folgenden Grafik dargestellt. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0.05$  gewählt.

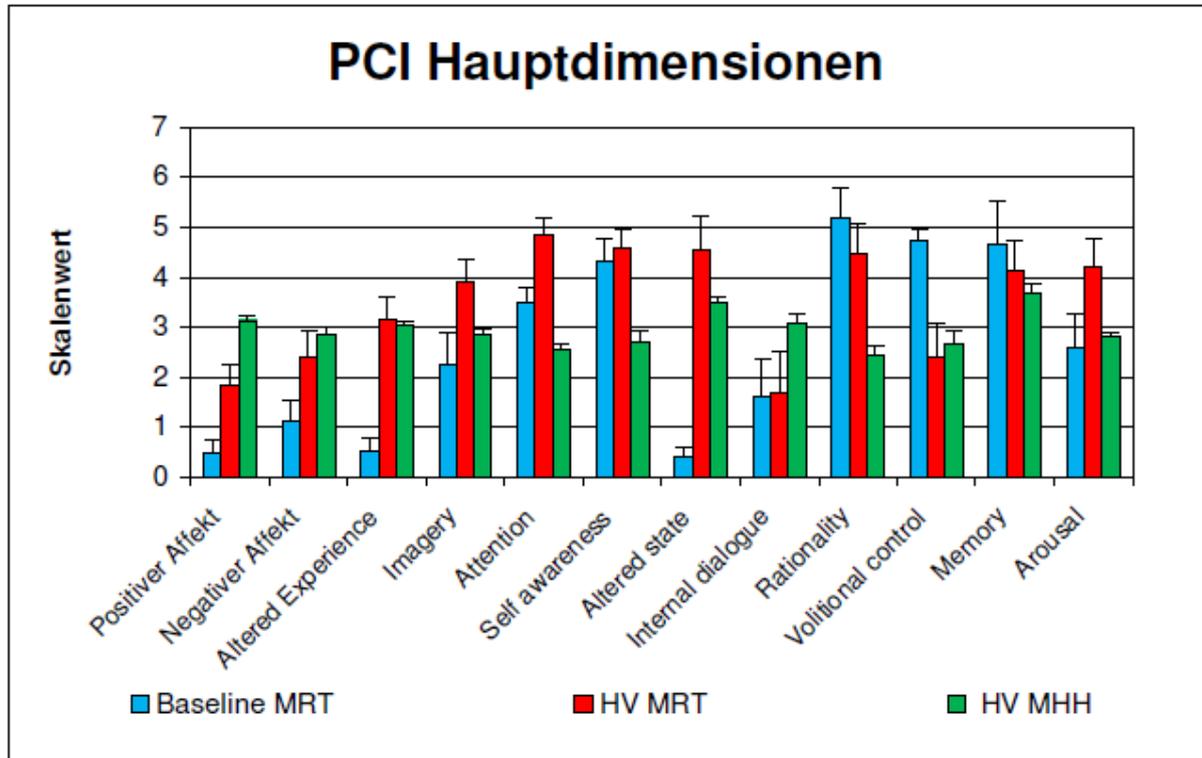
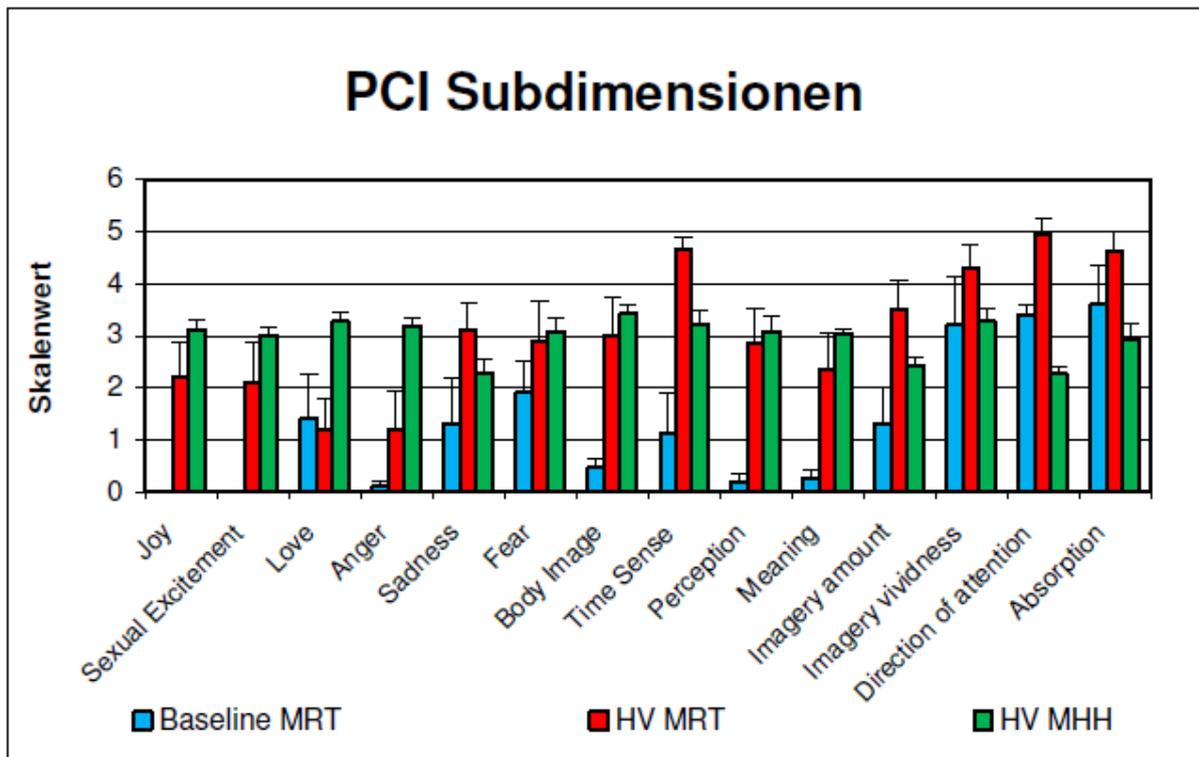


Abbildung 46: Skalenmittelwerte der Hauptdimensionen des PCI für alle drei Versuchsbedingungen unter Angabe des Standardfehlers.

Einem Teil dieser Hauptdimensionen werden Subdimensionen zugeordnet. So gehören zu der Hauptdimension „Positiver Affekt“ die Unterdimensionen „Joy“, „Sexual Excitement“ und „Love“. Zu der Gruppe „Negativer Affekte“ werden „Anger“, „Sadness“ und „Fear“ gezählt. Die Gruppe „Altered Experience“ beinhaltet „Body Image“, „Time sense“, „Perception“ und „Meaning“. Die Hauptdimension „Imagery“ setzt sich zusammen aus „Amount“ und „Vividness“. Als letzte Hauptdimension mit Subdimensionen umfasst „Attention“ „Direction“ und „Absorption“.



**Abbildung 47: Mittelwerte der Subskalen des PCI für alle drei Versuchsbedingungen mit Angabe des Standardfehlers.**

Einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur Baseline-Messung vor der Hyperventilation zeigt die Hauptdimension „Positiver Affekt“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ), als auch die Subdimension „Joy“ ( $Z=-2.03$ ;  $p=.031$ ). Gleichzeitig erscheint auch das Gesamtergebnis der Gruppe „Negativer Affekt“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ) signifikant erhöht. Ebenfalls signifikant erhöht ist die Hauptdimension „Altered Experience“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ) mit all ihren Unter-Dimensionen. Zusätzlich zeigt die Hauptdimension „Attention“ ( $Z=-2.03$ ;  $p=.031$ ), wie auch ihre Subdimension „Direction“ ( $Z=-2.03$ ;  $p=.031$ ), einen signifikanten Anstieg an. Weitere signifikante Unterschiede sind in den Hauptdimensionen „Altered state“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ), „Volitional control“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ) und „Arousal“ ( $Z=-2.04$ ;  $p=.031$ ) gegeben. Dabei fällt die „Volitional control“ signifikant ab.

Die Probanden gaben demnach im Vergleich zur Baseline an, signifikant mehr positive als auch negative Affekte erlebt zu haben. Im Vergleich zur Ausgangsbedingung wurden deutliche Bewusstseinsveränderungen beschrieben. Diese äußerte sich in einer Erweiterung der Körpergrenzen („Body Image“,  $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ), einem veränderten Zeiterleben („Time Sense“,  $Z=-2.03$ ;  $p=.031$ ) und einer veränderter Wahrnehmung der Aussenwelt („Perception“,  $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ). Zudem änderte sich die Bedeutungszuschreibung von Wahrnehmungen („Meaning“,  $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ). Die Probanden beschrieben eine

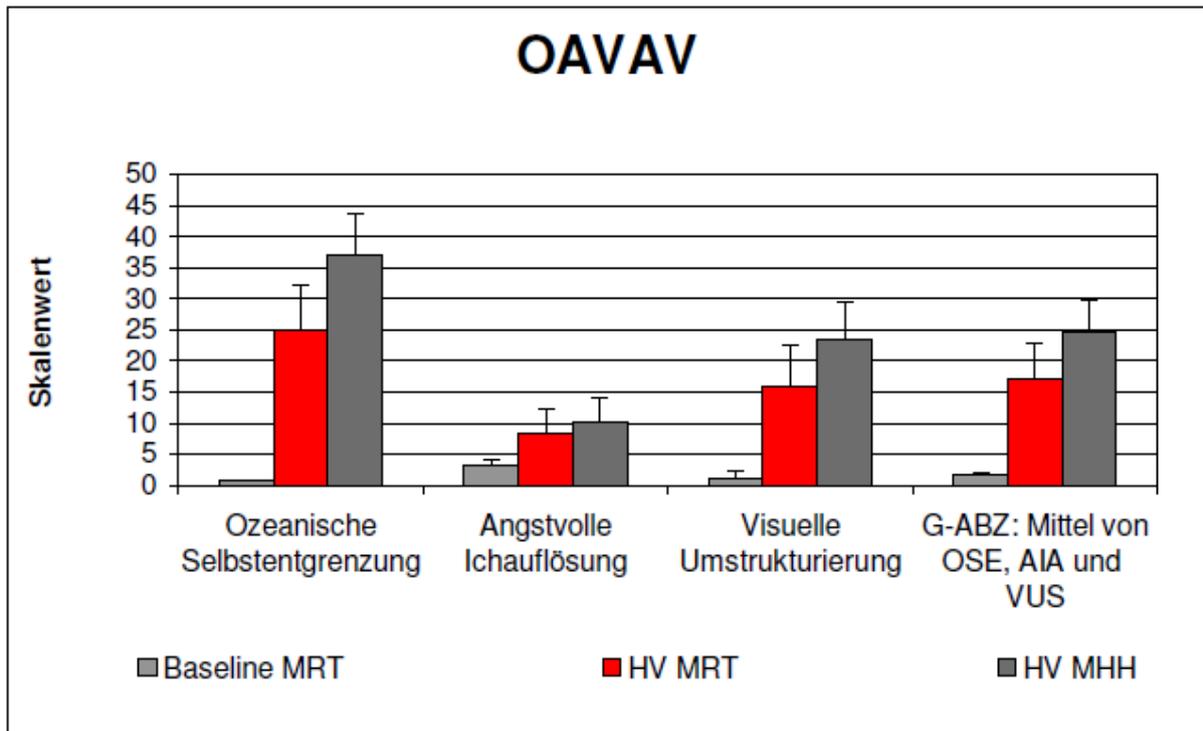
Veränderung ihrer Aufmerksamkeit, mit einer stärkeren Wendung nach innen als vor der Hyperventilation. Zusätzlich gaben die Probanden an, einen veränderten Bewusstseinzustand erlebt zu haben. Die Richtungskontrolle ihrer Aufmerksamkeit nahm mit andauernder Hyperventilation weiter ab. Zudem beschrieben die Probanden eine stärkere Muskelanspannung als in der Baseline („Arousal“,  $Z=-2.04$ ;  $p=.031$ ). Alle anderen Dimensionen zeigten zwar Veränderungen an, diese erwiesen sich statistisch jedoch als nicht signifikant.

Im Vergleich mit den Skalenwerten der Vorstudie der MHH zeigten sich die Skalenwerte für „Joy“ ( $U=21.50$ ;  $p=.084$ ), „Sexual excitement“ ( $U=23.00$   $p=.115$ ), „Love“ ( $U=6.00$ ;  $p=.002$ ) und „Anger“ ( $U=12.00$ ;  $p=.013$ ) vermindert. Im Gegensatz dazu waren im MRT die Werte für „Time Sense“ ( $U=6.00$ ;  $p=.002$ ), „Imagery Amount“ ( $U=18.50$ ;  $p=.049$ ), „Imagery Vividness“ ( $U=15.50$ ;  $p=.027$ ), „Direction of Attention“ ( $U=0.00$ ;  $p=.000$ ) und „Absorption“ ( $U=7.00$ ;  $p=.003$ ) signifikant erhöht. Für eine genauere Analyse der Skalenwerte beider Studien sei auf die Arbeit von Joas (2008) verwiesen.

### **3.3.2 OAVAV**

Dieser Fragebogen als zweites Messinstrument besteht aus den fünf bereits benannten Skalen. Von diesen gelten drei als stimulusunabhängige Dimensionen. Bei ihnen handelt es sich um die drei Skalen „Ozeanische Selbstentgrenzung“, „Angstvolle Ichauflösung“ und „Visuelle Umstrukturierung“. Veränderungen in diesen Dimensionen gelten als universelle Aspekte von ASCs. Aus diesem Grund wurden diese drei Dimensionen und der Gesamtwert („G-ABZ“) untersucht. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p \leq 0.05$  gewählt.

Für die Bestimmung der Skalenwerte wurden die Items einer Skala in ihren Ausprägungen addiert und durch die Item-Anzahl dividiert. Der Gesamtwert wurde über die Addition der drei verwendeten Skalen dividiert durch ihre Anzahl errechnet.



**Abbildung 48: Skalenwerte des OAVAV: Gegenüberstellung aller drei Bedingungen und Vergleich der Gesamtwerte.**

Signifikante Veränderungen zeigen sich für die Dimensionen „Ozeanische Selbstentgrenzung“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ), „Visuelle Umstrukturierung“ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ) und für den Gesamtscore G-ABZ ( $Z=-2.02$ ;  $p=.031$ ). Die Skala „Angstvolle Ichauflösung“ ( $Z=-1.75$ ;  $p=.063$ ) zeigt zwar einen Anstieg gegenüber der Baseline, verfehlt jedoch knapp das Signifikanzniveau.

Im Vergleich zur Baseline gaben die Probanden an, unter der Hyperventilation vermehrt Gefühle von Einheit und Transzendenz sowie starke visuelle Veränderungen erlebt zu haben. Auch die globale Bewusstseins einschätzung zeigt eine Veränderung unter Hyperventilation, auch wenn die angstvollen Elemente knapp nicht signifikant erscheinen.

Unter Berücksichtigung der in der Vorstudie der MHH gemessenen Werte zeigt die obige Darstellung einen Trend der Bedingungen an. So liegen die Baseline-Werte in allen drei Dimensionen annähernd am Nullwert. Die Ergebnisse des Hyperventilationsversuchs im MRT fallen deutlich höher aus, reichen jedoch nicht an die Werte der Vorstudie der MHH heran.

## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen einer 30minütigen Hyperventilation, physiologischen Effekten und quantitativen Durchblutungsveränderungen des Gehirns sowie psychischen Auswirkungen zu prüfen. Dabei wurde zunächst der Frage nachgegangen, welche Einflüsse eine 30 Minuten anhaltende Hyperventilation auf die Physiologie des Menschen hat. Zur Klärung dieser Fragestellung wurden den Probanden arterielle Blutproben zu festen Zeiten entnommen und auf bestimmte Blutwerte untersucht. Die Veränderungen von Sauerstoff-Partialdruck, Kohlendioxid-Partialdruck, Desoxyhämoglobin-Fraktion und pH-Wert wurden dokumentiert und zur Verdeutlichung in graphische Darstellungen übertragen. Die Normwerte wurden zur Hervorhebung der zum Teil drastischen Veränderungen unter dem Versuch deutlich markiert. Zusätzlich wurden als weitere Beobachtungsparameter die Veränderungen der Elektrolyte bestimmt und graphisch präsentiert. Ferner wurden die Atemzugfrequenzen der Probanden registriert und in Form einer Grafik aufgearbeitet.

Der zerebrale Blutfluss als zweiter Interessenfokus wurde während des gesamten Versuchs mit Hilfe der ASL-Technik registriert. Für die Auswertung der gewonnenen Daten wurden zwei Vorgehensweisen gewählt: Zum einen wurden die Veränderungen des zerebralen Blutflusses über die gesamte Zeitreihe bestimmt. Zum anderen wurden die individuellen Durchblutungsänderungen einzelner Regionen berechnet. Von besonderer Bedeutung waren für die Fragestellung z. B. der frontale Cortex und das limbische System.

Zur Untersuchung mehrerer Aspekte auftretender Bewusstseinsveränderungen wurden die Fragebögen PCI und OAVAV sowie ein ergänzendes Interview eingesetzt. Mit Hilfe eines sechsteiligen Zeitrasters wurde der Zeitpunkt des Auftritts retrospektiv ermittelt. Unter Verwendung der gewonnenen Informationen wurden die Zeitpunkte des häufigsten Auftretens der einzelnen Fragebogen-Dimensionen in Form von Diagrammen dargestellt. Für einzelne Darstellungen sei nochmals auf Joas (2008) verwiesen.

Der Versuch, einen zeitlichen Zusammenhang der Bewusstseinsveränderungen mit den Hirndurchblutungsdaten zu untersuchen, scheiterte einerseits an der geringen zeitlichen Spezifität des Auftretens der relevanten Bewusstseinsdimensionen, andererseits an den Schwierigkeiten, die bei der Auswertung der Hirndurchblutungsdaten aufgrund der starken Bewegungen der Probanden im MRT auftraten.

Im vorliegenden Kapitel werden die in Kapitel 3 vorgestellten Ergebnisse diskutiert.

## 4.1 Partialdrücke, Elektrolyte und Atemfrequenzen

Um die Fülle der Ergebnisse in diesem Kapitel besser diskutieren zu können, werden zunächst der Kohlendioxid-Partialdruck und der pH-Wert besprochen. Im Anschluss folgt die Besprechung des Sauerstoff-Partialdruckes und der Desoxyhämoglobin-Fraktion. Im weiteren Verlauf wird näher auf die Ergebnisse der einzelnen Elektrolyte eingegangen. Den Abschluss der physiologischen Ergebnisse bildet die Diskussion der Atemfrequenz.

### 4.1.1 Der Kohlendioxid-Partialdruck und der pH-Wert

Die Verläufe des Partialdruckes von Kohlendioxid und der pH-Wert zeigen deutlich den bekannten Zusammenhang (siehe Kapitel 1.2.5). Der Partialdruck fällt bis auf unphysiologische 10mmHg ab. Durch seine Abhängigkeit steigt der pH-Wert bis auf 7,8 an. Deutlich wird dieser Zusammenhang zusätzlich daran, dass die Probanden mit dem kleinsten Kohlendioxid-Partialdruck auch den höchsten pH-Wert erreichen. Die bildlichen Darstellungen verdeutlichen die Schwere der Abweichung zum körpereigen regulierten Normbereich. Bis zum Ende der Ruhephase werden noch keine Normwerte erreicht, was auf langanhaltende Effekte für den Körper schließen lässt.

In der Ruhephase steigt der Kohlendioxidpartialdruck über Stoffwechselfvorgänge wieder an, erreicht wie der pH-Wert 30 Minuten nach Ende der Hyperventilation aber noch nicht den Normbereich. Dieses Ergebnis belegt einen andauernden Effekt der Hyperventilation auf die Physiologie. Der pH-Bereich von 7,36 bis 7,44 ist von Bedeutung für mehrere Enzyme des Körpers. In Umgebungen mit abweichendem pH-Wert fällt die Leistung dieser Reaktionsbeschleuniger deutlich ab (Horn & Krüger, 2003). Die Konsequenzen der dokumentierten pH-Abweichung über mehr als eine Stunde für den menschlichen Körper lassen sich nur erahnen.

Sowohl der Verlauf in der Phase der Hyperventilation, als auch der Verlauf der Ruhephase, deuten ein asymptotisches Verhalten an. Die Veränderungen zu Beginn einer Phase sind demnach am gravierendsten. Ein Wert von ca. 10mmHg scheint kaum unterschritten werden zu können. Ein mögliche Erklärung wäre, dass diese 10mmHg Kohlendioxid-Partialdruck auf dem Blutweg zur Körperperipherie entstehen und von dem Gewebe in die arterielle Blutbahn eintreten, obwohl das Kohlendioxid so weit wie möglich abgeatmet wurde. Eine alternative Erklärung könnte durch das Erreichen eines Äquilibrium-Zustandes mit der Luft in den Atemwegen gegeben sein. In diesem Fall würde kein Diffusionsgradient bestehen, da der Kohlendioxidanteil der Alveolarluft nicht weiter senkbar wäre.

Die erfassten Verläufe des Partialdruckes von Kohlendioxid und des pH-Wertes bestätigen die im Rahmen der Vorstudie des MHH beschriebenen Verschiebungen (Passie, in Vorbereitung).

Der Schlüssel zur Kompensation der Alkalose liegt in der Niere. In diesem Zustand bedient sich die Niere der Möglichkeit, das überschüssige Bikarbonat über den Harn auszuscheiden und Protonen im Körper zu behalten. Eine weitere Regulationsmöglichkeit ergreift die Niere über so genannte B-Zwischenzellen des Sammelrohres, welche gezielt Bicarbonat sezernieren können (Golenhofen, 2004).

#### **4.1.2 Der Sauerstoff-Partialdruck**

Der Sauerstoff-Partialdruck steigt in der Hyperventilationsphase auf unphysiologische Werte an. Durch die Hyperventilation steigt der Sauerstoff-Partialdruck in der Alveolarluft von den vorherrschenden 100mmHg (Volumenanteil der Alveolarluft: 13,3%) auf wasserdampfgesättigte Frischluft-Werte von 150mmHg, was einem Volumenanteil von 20,5% entspricht (Golenhofen, 2004).

Dieser Anstieg geschieht insbesondere über die Abatmung des Kohlendioxid (Schmidt et al., 2005). Neben dem Kohlendioxid spielen andere Gase eine Rolle, welche durch den gesteigerten alveolären Luftumsatz in ihren prozentualen Luftanteilen sinken.

Bemerkenswert ist bei der Anpassung des Blutes an die veränderten Werte des Alveolarraumes, dass das Hämoglobin bei einem Sauerstoff-Partialdruck von 100mmHg zu über 98% besetzt ist. Ein weiterer Anstieg auf die dokumentierten 150mmHg Druck ist demnach nicht über das Hämoglobin möglich, sondern muss über das im Blut frei gelöste Gas erfolgen (Buchner, 2010).

Ein Vergleich der beiden Partialdrücke ergibt, dass die Probanden mit den höchsten gemessenen Sauerstoff-Werten nicht die tiefsten Kohlendioxid-Partialdrücke aufweisen.

Während des Versuches fiel auf, dass sich trotz sorgfältigst durchgeführter Blutabnahme kleinere Gasbläschen in den Proben befanden. Denkbar wäre demnach eine Bläschenbildung im Sinne einer Desorption, sobald sich ein Kontakt mit Raumluft und vor allem Raumdruck (in der kurzen Zeit vor Anlage eines Probenverschlusses) ergeben hat. Diese Beobachtung erinnert an die Taucherkrankheit (auch Dekompressionskrankheit oder Caisson-Krankheit genannt). Hier kommt es durch das zu schnelle Auftauchen und die daraus resultierenden, äußeren Druckveränderungen im Blut zu einer Gasübersättigung (vgl. Hennessy & Hempleman, 1977, Klinke & Silbernagl, 2003).

Wesentliche Bedeutung fällt auch dem schweren Abfall des Sauerstoff-Partialdrucks zu Beginn der Ruhephase zu. Zur gleichen Zeit findet sich der größte Anstieg des Kohlendioxid-Partialdrucks. Diese Vorgänge sind erklärlich durch einen Ausfall der Chemozeptoren, wie in Kapitel 1.2.3 beschrieben (vgl. Deetjen et al., 1999, Trepel, 2005). Im Sinne von Hypothese 1b (Kapitel 4.1.9) kann der Körper (und an dieser Stelle insbesondere das Gehirn) erst nach einer kurzen Latenzzeit auf den Abfall des Sauerstoffes reagieren. Aus diesem Grunde fallen

die Werte der Probanden im Sinne eines Rebound-Effektes zum Teil auf unter 65mmHg ab, bis ein Atemantrieb geschaffen ist. Da der primäre Atemantrieb in Form der Kohlendioxidkonzentration durch die Hyperventilation ausgefallen ist, richtet sich die unwillkürliche Atmung nach der Sauerstoffkonzentration, von der das Gehirn einen Überschuss vermutet (Buchner, 2010, Golenhofen, 2004). In Folge dessen fällt die gemessene Atemfrequenz ab (siehe Kapitel 3.1.2).

#### **4.1.3 Desoxyhämoglobin-Fraktion**

Der Verlauf des Desoxyhämoglobins sinkt in der Zeit der Hyperventilation gegen 0% ab. Dies ist durch die verstärkte Oxygenierung des Blutes zu erklären. Der steigende Sauerstoffpartialdruck treibt den Sauerstoff in die Hämoglobin-Bindung. Durch den Bohr-Effekt (Kapitel 1.2.4) wird die Abgabe des Sauerstoffs aus der Bindung des Hämoglobins an das Gewebe erschwert (Horn & Krüger, 2003). Primär wird der gelöste Sauerstoff vom Gewebe aufgenommen. Umgekehrt ist davon auszugehen, dass die Abgabe des Sauerstoffes aus der Hämoglobinbindung in der Ausklangphase durch den schnell sinkenden pH-Wert beschleunigt abläuft.

In der Ausklangphase steigt der prozentuale Anteil an nicht mit Sauerstoff gesättigten Hämoglobin zum Teil über die Normwerte an. Bei drei der Probanden erreicht das Desoxyhämoglobin über 10%. Dieser Verlauf ist auf den beschriebenen Sauerstoffmangel des Blutes und somit des Körpers in der Ausklangsphase zurückzuführen.

#### **4.1.4 Natrium und Kalium**

Natrium ist vor allem extrazellulär vorhanden und ein wesentliches Elektrolyt der Blutbahn. Es bildet bei vielen Vorgängen den Partner des in den Zellen vorliegenden Kaliums. Aus diesem Grund kann ein Absinken des Wertes bei gleichzeitigem Anstieg des Kaliums für Arbeitsvorgänge der Zellen sprechen. Der korrigierende Anstieg der Natrium-Werte noch in der Hyperventilationsphase legt die Vermutung nahe, dass ausgleichende Prozesse aktiv werden.

Im Vergleich zum Natrium scheinen für den Verlauf der Kaliumwerte Ausgleichsprozesse erst viel später zu greifen. Während die Natriumwerte sehr stabil im Normalbereich liegen, sinkt der Kaliumwert bei allen Probanden unter die Norm ab. Folgen einer Hypokaliämie können EKG-Veränderungen sein, sowie Adynamie bis zu Paresen, abgeschwächte Reflexe, Obstipation und Nephropathien (Herold, 2009). Diese Manifestationen einer Hypokaliämie beruhen jedoch im Allgemeinen auf einer isolierten Abweichung des Kaliums.

Zusammengefasst scheint der Organismus bevorzugt den für Prozesse des gesamten Körpers wesentlichen Natriumwert stabil zu halten und den Kaliumwert mit einer Latenzzeit

zum Beginn der Ruhephase wieder herzustellen. Besondere Bedeutung kommt dabei möglichen Austauschprozessen der Niere zu.

Eine mögliche Erklärung der beobachteten Prozesse bietet die Macula densa der Niere mit den so genannten juxtaglomerulären Zellen. Diese kontrollieren und regulieren die Natrium-Konzentration des Blutes. Auf einen Abfall reagieren diese Zellen mit einer vermehrten Renin-Ausschüttung. Das so aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System reagiert mit dem vermehrten Einbau von Natrium-Kanälen in die Nierentubulus-Zellen. So können Natrium-Ionen leicht vom Primärharn in die Tubuluszellen wandern.

Zusätzlich werden Natrium-Kalium-ATPasen in die blutseitige Membran eingesetzt. Dieser Transporter tauscht unter Energie-Aufwand drei intrazelluläre Natrium-Ionen gegen zwei extrazelluläre Kalium-Ionen aus.

Im Bereich der Tubuluszellen kommt ein weiterer Effekt zum tragen. Hier erlaubt ein Carrier die gleichzeitige Aufnahme von einem Natrium-Ion und zwei Chlor-Ionen sowie einem Kalium-Ion. Das Kalium-Ion wird über luminalseitige Kalium-Kanäle wieder dem Tubuluslumen zurückgeführt. Folglich resultiert eine Aufnahme von Natrium und Chlor-Ionen. Diese der Harnkonzentrierung dienenden Ionen können über die lokalen Blutgefäße dem Körper erneut zur Verfügung gestellt werden.

Unter Berücksichtigung der Alkalose wird die Glukoneogenese der Niere unterdrückt, wodurch die Synthese an Ammoniak heruntergefahren wird. Dies vermindert die in den Nierentubulus sezernierte Menge an Ammoniak. Die geringere Konzentration kann dann nicht mehr so viele Protonen im Primärharn halten wie üblich. Dieser Effekt führt zusammengefasst bei einer Alkalose zu einer Protonen-Einsparung des Körpers unter einem Abfall der Glukosesynthese (Horn & Krüger, 2003).

Natrium kann in der Blutbahn über die entgegengesetzt arbeitende Ausschüttung von Ammoniak über einen Natrium-Protonen-Antiport ansteigen. Dieses Ammoniak-Molekül wird dann unter Verwendung von Bikarbonat zu Harnstoff weiterverarbeitet. Dieser Schritt arbeitet zusätzlich gegen die Alkalose, reagiert jedoch eher.

Die Stabilität des Kalium-Normwertes ist unter der Hyperventilation zusätzlich erschwert: Über einen Protonen-Kalium-Antiporter können die einzelnen Zellen des menschlichen Körpers bei einem Protonenmangel im Blut die intrazellulären Protonen gegen im Blut befindliche Kalium-Ionen austauschen. Durch die Menge an beteiligten Zellen ist ein merklicher Stabilisierungsversuch des Körpers möglich, mit folglich erniedrigtem Kalium-Blutspiegel.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Hyperventilation als Muskelarbeit Energie in Form von Glukose verbraucht. Die Aufnahme des Energieträgers erfolgt über die Zusammenarbeit

dreier Membrantransporter. Zunächst erlaubt ein Glukose-Natrium-Symporter die Aufnahme von Glukose und Natrium in die Zelle. Das Natrium-Molekül wird über einen Natrium-Protonen-Antiporter aus der Zelle heraustransportiert. Bei diesem Schritt versuchen die Zellen Protonen für den Ladungsausgleich nach intrazellulär zu verschieben. Der dritte Transport über den oben beschriebenen Kalium-Protonen-Antiporter schließlich bringt die Potonen wieder in die Blutbahn zurück, wo unter der Hyperventilation ein Mangel herrscht (Horn & Krüger, 2003).

Diese Zusammenhänge erklären hinreichend die verminderten Kalium-Spiegel in den Blutmessungen.

#### **4.1.5 Kalzium**

Die gemessenen Werte fallen in der ersten Phase der Hyperventilation am stärksten ab. Eine Kompensation lässt sich unter der Hyperventilation nicht feststellen. Insgesamt liegen die Messpunkte zum Ende der Hyperventilation an der Grenze zu einer Hypokalzämie (oder sogar darunter).

Eine solche Abweichung fällt klinisch durch eine erleichterte Nervenerregbarkeit auf (Gleixner et al., 2007). Neben Parästhesien sind verstärkt auslösbare Reflexe prüfbar. Im klinischen Verdachtsfall fallen das Chvostek- und das Trousseau-Zeichen auf (Herold, 2009).

Für den Abfall der Kalziumkonzentration unter der Hyperventilation gibt es eine Erklärung nach Fanconi (1958). Von dem im Blut vorhandenen Kalzium sind 45% an Proteine– vor allem Albumin– gebunden. Unter dem Zustand der Alkalose werden Wasserstoff-Protonen aus den Albuminbindungen abgegeben. Die frei werdenden Bindungsstellen werden von Kalzium-Ionen besetzt, wodurch der Zusammenhang zu einer relativen Hypokalzämie gegeben ist (Stocchetti, 2005). Der dokumentierte Kalziumabfall ist folglich im Sinne einer relativen Verschiebung zu werten.

Mit dem sinkenden pH-Wert in der Ausklangphase erhöht sich die Anzahl der Protonen im Blut. In der Folge besetzen die Protonen wieder Bindungsstellen der Proteine und die Hypokalzämie ist rückläufig. Dennoch benötigt dieser Austausch Zeit. Bis zum Ende der Ausklangphase ist der Blut-Kalzium-Spiegel noch nicht wieder bei seinem Ausgangswert angekommen.

Den Kalzium-Ionen kommt eine wesentliche Bedeutung in den Endothelzellen zu. Wie in Kapitel 1.3.1 beschrieben, werden extrazelluläre Kalzium-Ionen benötigt, um die intrazellulären Speicher zu öffnen. Dies führt dann über das diffundierende Stickstoffmonoxid zu einer Relaxation der Gefäßmuskelzellen. In dem ersten Teil der Ausklangphase wirkt der Sauerstoffmangel zusammen mit dem ansteigenden Kalzium für eine Erschlaffung der Muskelzellen.

#### **4.1.6 Chlor**

Der Anstieg der Chlor-Ionen unter der Hyperventilation ist unter anderem auf den Hamburger-Shift der Erythrozyten zurückzuführen (siehe Kapitel 1.2.4). Der über die forcierte Hyperventilation erreichte Kohlendioxid-Mangel des Körpers führt zu einem erhöhten Austritt der Chlor-Ionen aus den Erythrozyten (Abbildung 6). Bei diesem Schritt werden zusätzlich Bicarbonationen des Blutes verbraucht, beziehungsweise durch Chlor-Ionen ersetzt.

Ein weiterer Einflussfaktor ist über die Niere gegeben. Wie für das Natrium beschrieben, existieren im proximalen Tubulusschnitt die Natrium-Kotransporte. Dies fördert die Chlor-Ionen-Rückresorption über eine steigende luminale Negativierung.

Im distalen proximalen Tubulssystem der Niere wirkt ein zweiter Prozess. Hier steigt die Konzentration des Chlors normalerweise passiv an, da eine Rückresorption des Bicarbonat stattfindet. Dieser Schritt bedeutet, dass die Elektronegativität zwischen Tubulslumen und Nieren-Interstitium auf den Chlor-Ionen beruht. Über den elektrischen Konzentrationsgradienten entsteht bei entsprechender Differenz zwischen beiden Seiten ein passiver, interzellulärer Rückresorptionsprozess für einen Teil der Chlor-Ionen. Unter der Hyperventilation versucht der Körper negative Bicarbonat-Moleküle auszuschleiden, was eine Rückresorption im distalen Teil des Tubulssystems erleichtern sollte. Der elektrische Gradient beruht dann auf Chlor und Bicarbonat. Ein passiver interzellulärer Resorptionsprozess ist für Bicarbonat nicht beschrieben. Es ist davon auszugehen, dass fast alle Chlor-Ionen rückresorbiert werden. Dies kann den beobachteten Chlor-Ionen-Anstieg erklären.

Mit dem Beginn der Ausklangphase und dem schnellen Abfall des pH-Wertes kann sich die Chlor-Ionen-Konzentration wieder normalisieren. Chlor-Ionen wandern mit dem Hamburger-Shift in die Erythrozyten. Zusätzlich wird in der Niere kein Bicarbonat mehr ausgeschieden.

#### **4.1.7 Atemfrequenz**

Im Zusammenhang mit den Elektrolyt-Veränderungen zeigt sich, dass eine hohe Atemfrequenz nicht zwangsläufig mit deutlichen Änderungen der Blutwerte einhergeht. Die Probanden 2 und 3 zeigen trotz hoher Atemfrequenz nur geringe Verschiebungen z.B. von Kalium und Kalzium. Umgekehrt zeigen sich für Proband 5 auffällige Veränderungen der Elektrolyte bei z.T. kaum veränderter Atemfrequenz. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Atemtiefe nicht berücksichtigt wird. Eine normofrequente Atmung bei deutlich verstärkter Atemtiefe und folglich höherem Atemvolumen erlaubt der Lunge eine bessere Diffusion der Atemgase (siehe Ficksches Diffusionsgesetz Kapitel 1.2.2).

Die geringen Elektrolyt-Veränderungen der Probanden 2 und 3 sind bei normaler Atemtiefe durch die erhöhte Totraumventilation zu erklären. Die Lunge atmet einen Teil ihrer

abgegebenen Luft wieder zurück, und damit auch einen Teil des Kohlendioxids. In diesem Fall bestand nicht die Möglichkeit die Atemluft mit der Aussenluft komplett auszutauschen. Der Einfluss der Hyperventilation ist dann nicht so tiefgreifend für die Elektrolyte (und den Körper) wie bei normofrequenter Atmung mit höheren Atemvolumina.

#### **4.1.8 Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 1a**

Wie in Hypothese 1a beschrieben kommt es unter der Hyperventilation zu einem Abfall des Kohlendioxidpartialdruckes. Alle fünf Probanden zeigen einen deutlichen Abfall auf unter 15mmHg, zwei fallen sogar auf unter 10mmHg. Der Verlauf des Kohlendioxid-Partialdruckes dokumentiert deutlich die Effektivität der Hyperventilation, auf die die Blutgasverschiebungen zurückzuführen sind. Wie erwartet steigt der pH-Wert deutlich auf 7,7 und zum Teil noch höhere unphysiologische Werte an. Die dokumentierten Verschiebungen des inneren Milieus sind als gravierend für die Enzyme und die metabolischen Prozesse des Körpers einzustufen. Der Sauerstoffpartialdruck beschreibt Anstiege auf ca. 130mmHg. Alle drei Verschiebungen wurden erwartet, überraschen jedoch in ihrer Deutlichkeit.

Obwohl die hohe Geschwindigkeit der ablaufenden Prozesse sowohl bei Beginn der Hyperventilation, als auch bei Beginn der Ausklingsphase erwartet wurde, überrascht die Nachhaltigkeit der Hyperventilation. Selbst 30 Minuten nach Ende der forcierten Atmung sind Kohlendioxid-Partialdruck und pH-Wert noch deutlich beeinträchtigt.

Die Hypothese, dass es während der Hyperventilation zu einem Abfall des Kohlendioxid-Partialdruckes und zu einem Anstieg des Sauerstoff-Partialdruckes und des pH-Werts kommt, wird angenommen.

#### **4.1.9 Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 1b**

Der dokumentierte rapide Abfall des Sauerstoffpartialdruckes wurde erwartet. Der Anstieg des Desoxyhämoglobins und der Abfall der Atemfrequenz belegen den Abfall des Atemantriebes. Die erwartete Stärke des Abfalles unter die Normwerte wurde für zwei Probanden nicht dokumentiert. Dafür erreichten zwei Probanden Sauerstoffpartialdruck-Werte unter 50mmHg, was unter anderen Umständen als lebensbedrohlich eingestuft werden muss. Auffälligerweise bewegt sich der erfahrendste Proband (die meisten Erfahrungen mit Hyperventilation in Stunden) am unteren Ende des Normbereichs. Unter Umständen kann sich der Körper demzufolge auf wiederkehrende Hyperventilationssituationen einstellen.

Der Atemantrieb über Kohlendioxid und pH-Wert scheint für die Probanden abgekoppelt zu sein. Zum Zeitpunkt des deutlichen Sauerstoffmangels ist der Kohlendioxidpartialdruck noch deutlich erniedrigt und kann keinen Atemantrieb auslösen. Erst bei stark erniedrigten Sauerstoffwerten beginnt eine erneute Triggerung der Atemfrequenz.

Die Hypothese, nach der es zu Beginn der Ausklangphase zu einem starkem Abfall des Sauerstoff-Partialdrucks über den reduzierten Atemantrieb kommt, wird angenommen

## **4.2 Zerebraler Blutfluss für das gesamte Gehirn und Regionen**

Die Ermittlung des zerebralen Blutflusses mit der relativ neuen Technik des arterial spin labeling ergab überraschende Ergebnisse. Zunächst werden die Folgen der prolongierten Hyperventilation auf das gesamte Gehirn vorgestellt. Im Anschluss folgt die Deutung der dokumentierten Flüsse für die einzelnen Hirnregionen.

### **4.2.1 Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 2a**

Die Auswertung der gesamten Zeitreihe ergibt einen geringen Abfall des über alle Probanden gemittelten zerebralen Blutflusses (Kapitel 3.2.1). Der Abfall ist mit ca. 1ml/min/100g Gewebe von 53 ml/100g Hirngewebe/min auf 52ml/100g Gewebe/min deutlich kleiner als erwartet. Der individuelle Abfall liegt bei drei der Probanden bei ca. 2ml/100g Gewebe/min.

Zu Beginn der Hyperventilation wurde ein Abfall der zerebralen Durchblutung erwartet. Durch die gesteigerte Menge an vorliegendem Sauerstoff und den abgesenkten Kohlendioxid-Partialdruck sollte weniger Stickoxid durch die Endothelzellen hergestellt werden (Schmidt et al., 2005). Als Folge dieser beiden veränderten durchblutungsregulierenden Faktoren wurde erwartet, dass sich die Muskelzellen um die Endothelzellen der Hirngefäße verengen und den Fluss limitieren (Abbildung 14 in Kapitel 1.3.1). Zusätzlich forciert werden sollte dieser Vorgang durch das von uns als vermindert erfasste Kalium im Blut, sowie den verringerten Blut-Kalzium-Spiegel. Diese beiden Prozesse sollten ebenfalls die Stickoxid-Produktion über die NO-Synthase absenken.

Die gewonnenen Ergebnisse sprechen jedoch für eine relativ konstante Durchblutung. Eine gewisse Gegensteuerung im Rahmen der Autoregulation (ebenfalls Kapitel 1.3.1) kann über den Bayliss-Effekt erklärt werden. Blutdruck und erhöhte Herzfrequenz erzeugen unter der Hyperventilation eine erhöhte Schubspannung. Diese wirkt sich positiv auf die Bildung des Kohlenmonoxids aus, was einen steigenden Blutfluss zur Folge hat. Ebenfalls stabilisierend könnten die Hormone über die zellulären Rezeptoren wirken. Es ist denkbar, dass die Hyperventilation zu einer Ausschüttung an Noradrenalin und Adrenalin führt. Ein drittes Erklärungsmodell ist denkbar über einen Anstieg des Herzminutenvolumens (laut Golenhofen (2004) von 5l auf ca. 20l bei maximaler körperlicher Leistung). Die Herzfrequenz steigt an und das Herz wendet mehr Druck auf. Trotz kleinerem Gefäßdurchmesser der Hirnversorgenden Gefäße bliebe das Volumen für das Gehirn dann annähernd gleich. Zusätzlich von Bedeutung in diesem Model sind arteriovenöse Anastomosen. Diese Gefäße erlauben einen kurzschlussartigen Fluß von Arterie zu Vene unter Umgehung des

Kapillarbettes bei zu hohen Drücken. Zur Schonung der kleinen Gefäße erhöhen die Muskelzellen im Bereich der Arteriolen ihren Tonus. Auf das gesamte Gewebe gerechnet bleibt der Blutfluss konstant, auch wenn das Kapillarbett vermindert durchfloßen wird.

Eine nähere Betrachtung von Kohlendioxid und Protonen als stärksten Faktoren der metabolischen Blutflussregulation ergibt unerwartete Ergebnisse. Die Abatmung des Kohlendioxids erfolgt zum größten Teil innerhalb der ersten fünfzehn Minuten. Um so erstaunlicher ist der zehn Minuten nach Beginn der Hyperventilation gemessene Anstieg der Durchblutung. Es wurde ein Überwiegen der metabolischen Reize gegenüber anderen Regulationsfaktoren wie dem Bayliss-Effekt erwartet. Der von Poeck et al. (2001) beschriebene Abfall der Hirndurchblutung von ca. 4% pro mmHg Kohlendioxid wurde nicht aufgezeichnet. Für die Protonen (bzw. den pH-Wert) gilt ebenfalls, dass die schweren Veränderungen nicht den erwarteten Einfluss hatten. Es scheint nach diesem Ergebnis eine Entkoppelung der Durchblutung von pH-Wert und damit zusammenhängend von dem Kohlendioxid-Partialdruck zu geben.

Eine alternative Erklärung der Ergebnisse wäre eine Stabilisierung der Durchblutung durch lokale Prozesse. Es ist möglich, dass eine gewisse Durchblutung des Gehirns nicht unterschritten werden kann. Durch die Aufrechterhaltung der Elektronegativität der einzelnen Nervenzellen wird Energie verbraucht, auch ohne dass die Zellen an neuronalen Prozessen beteiligt sind. Dieser Energieverbrauch führt zur Ansammlung von Abbauprodukten der Glykolyse. Diese fördern die Blutversorgung.

Der zweite Peak in Block 8 kurz vor Ende der Hyperventilation deutet möglicherweise auf ein Nachlassen der Hyperventilation hin. Zwei der Probanden steigen bereits vorher zwischen Block 6 und 7 in ihrer Durchblutung an. Auch die Anzahl der Atemzüge pro Minute geht bei drei Probanden zu diesem Zeitpunkt zurück. Dieses Nachlassen in der Hyperventilation (und nach der Hypofrontalitätshypothese möglicherweise auch des Willens zur selbigen) stellt möglicherweise einen Selbstschutz des Körpers dar. Das innere Milieu ist zu diesem Zeitpunkt stark beeinträchtigt: Die Elektrolyte sind entgleist, Niere und Leber mit ausgleichenden Prozessen beschäftigt. Das Gehirn verarbeitet ungewohnte Eindrücke (Kapitel 1.4.2 und Kapitel 3.3).

Das Ergebniss der Gehirndurchblutung ist sehr kritisch zu betrachten. Zwei denkbare Effekte könnten das Ergebnis beeinträchtigen. Zum einen ist eine Umverteilung des Blutflusses unter den einzelnen Arealen des Gehirns bei annähernd konstantem Gesamtfluss denkbar (siehe nächstes Kapitel). Zum anderen sind technische Mängel der Messung möglich. Ein direkter Vergleich mit den Outliern (Abbildung in Kapitel 3.2.1) zeigt eine Ähnlichkeit beider Verläufe. Vor allem finden sich in beiden Fällen die beiden gemessenen Peaks zehn Minuten nach Beginn der Hyperventilation und fünf Minuten vor deren Ende. Möglicherweise wurde

die zerebrale Durchblutung für die gesamte Zeitreihe falsch zu hoch gemessen. Ursächlich könnte die Verschiebung der anatomischen Strukturen im dreidimensionalen Raum sein.

Die Hypothese, nach der der gesamte, über alle Hirnareale gemessene Blutfluss während der Hyperventilation abnimmt, muss abgelehnt werden.

#### **4.2.2 Ergebnis im Hinblick auf Hypothese 2b**

Die regionalen Durchblutungsveränderungen erreichen selten die erwartete Intensität. Von besonderer Bedeutung sind die Verläufe des Probanden 5, da hier die Phase der Hyperventilation gut dokumentiert ist. Die Bewegungen dieses Probanden im MRT sind gering, auch wenn die Outlier-Rate nicht kleiner ist als die der anderen Probanden.

Zu Beginn der Hyperventilation findet sich ein Anstieg der Durchblutung für das Frontalhirn. Erst im Bereich des vierten Blockes (zehn Minuten nach Beginn der Hyperventilation) kommt es zu einem Abfall. Dieser hält an bis zum Ende der Hyperventilation zwischen Block 8 und 9. Der erwartete Abfall tritt also auf, ist jedoch weniger stark ausgeprägt als erwartet.

In der Ausklangphase bleibt die Durchblutung aller Probanden annähernd stabil. Ab Block 11 wird für die meisten Teilnehmer ein kleiner Anstieg beschrieben. Es ist im Rahmen der gewonnenen Durchblutungswerte unklar, ob für alle Probanden vorher ein Abfall von einem höheren Niveau statt findet. Diese Annahme bietet eine Erklärungsmöglichkeit für die anhaltenden psychologischen Effekte der Hyperventilation. Drei Probanden zeigen am Ende der Ausklingsphase einen Anstieg, der als eine Rückstellung auf das vorherige Durchblutungsniveau interpretiert werden kann.

Für das limbische System wurde bei Proband 5 ebenfalls ein Abfall der Durchblutung registriert. Dieser trat in der Phase der Hyperventilation später als der Abfall der Durchblutung des Frontalhirns auf. Der Abfall fiel zudem kleiner aus und hielt nicht so lange an wie der des Frontalhirns. Dieser Verlauf gibt möglicherweise einen Hinweis auf die Stabilität der Hirnleistung über den ganzen Versuch. So ist eine kaum eingeschränkte Exzitation der limbischen Neurone als Stabilisator der Perfusion denkbar. Im Vergleich kann der Abfall der Frontalhirndurchblutung als Rückgang der neuronalen Tätigkeit aufgefasst werden. Dieser Befund ist gut mit der Frontalhirnhypothese vereinbar (Kapitel 1.5.3). Die Kontrolle des frontalen Gehirns über das phylogenetisch ältere limbische System fällt weg und die ungehemmt arbeitende Limbik führt zu den beobachteten psychischen Effekten.

In der Ausklingsphase bleibt das Niveau für die aufgezeichneten Probanden annähernd stabil. Ein Anstieg wird erst am Ende der Ausklingsphase festgestellt. Dieser Anstieg über alle Probanden gewertet, findet etwas später statt und verläuft etwas langsamer als im Frontalhirnbereich. Diese Beobachtung kann so gedeutet werden, dass der Körper

zunächst das Durchblutungs niveau des Frontalhirns normalisiert und erst danach auf das weniger eingeschränkte limbische System eingeht.

Die Beobachtungen des Occipitalhirns ergeben für Proband 5 zunächst einen leichten Durchblutungsanstieg in den ersten zehn Minuten der Hyperventilation, der von einem deutlichen Abfall bis zum Beginn der Ausklingsphase (Block 9) gefolgt wird. Der Anstieg der Durchblutung auf ein höheres Niveau um Block 10 herum wird für alle Probanden beobachtet. Dies spricht für einen schnellen Wiederanstieg der Perfusion. Dieser Verlauf bietet eine gute Erklärungsmöglichkeit für die auftretenden Sehstörungen (Kapitel 1.4.2). Es ist unklar, ob der deutliche Abfall oder der rasche Anstieg die optischen Effekte der Hyperventilation auslöst. Denkbar sind beide Modelle. Eine Minderperfusion kann eine unzureichende Verarbeitung der optischen Informationen bedeuten. Umgekehrt kann ein starker Anstieg bei noch nicht ausreichend angestiegenen frontalem Fluss möglicherweise eine ungefilterte oder fehlerhafte Verarbeitung der optischen Wahrnehmung auslösen.

Die Durchblutung der Inselrinde zeigt für Proband 5 einen geringen kontinuierlichen Abfall. Im Bereich von Block 8 zeigt sich ein Anstieg der Durchblutung für drei Probanden, der mit dem peak in der Atmungskurve und dem peak im Verlauf der Outlier korreliert. Möglicherweise ist dieser frühe Anstieg auf ein Nachlassen der Hyperventilation zurückzuführen. Zwischen Block 8 und 9 kommt es zu einem geringen Abfall, auf den ein deutlicher Anstieg folgt. Diese Steigerung der Durchblutung um ca. 2-3ml/100g Gewebe/Minute verläuft rasch. Im Bereich von Block 12-14 sinkt das Durchblutungs niveau wieder etwas ab. Wie für das Occipitalhirn findet möglicherweise ein aktivitätsbedingter Anstieg der Durchblutung über Abbaumetabolite statt, der auf eine verminderte Frontalhirnaktivität zurückzuführen ist. Für diese Theorie spricht, dass mit ansteigender Frontalhirnperfusion die Durchblutung der Insel wieder absinkt.

Die Hypothese, dass sich regionale Unterschiede einzelner Hirnareale, wie z.B. zwischen frontalem Cortex und dem limbischen System zeigen, wird angenommen.

### **4.2.3 Bewusstseinsveränderungen und Hirndurchblutung**

Bei der Verwendung der Fragebögen-Ergebnisse und der Interview-Aussagen ist zu berücksichtigen, dass für diesen Versuch Personen mit Vorerfahrungen mit Hyperventilation ausgesucht wurden. Dies geschah unter der Annahme, dass es diesen Probanden leichter fallen würde atemabhängige Bewegungen im MRT klein zu halten. Es ist also nach Joas (2008) im Hinblick auf die gemachten Erfahrungen zu bedenken, dass keine Zufallsstichprobe an Probanden eingesetzt wurde, sondern Personen mit Vorerfahrungen.

Nach den Interview-Ergebnissen von Joas beschränken sich die Erfahrungen nicht auf einen einzigen Inhalt, sondern erstrecken sich auf mehrere Ebenen mit ganz unterschiedlichen

Elementen. Zusätzlich war nach den Beschreibungen der Probanden in Interviews vor und nach der Hyperventilation festzustellen, dass sich die Erfahrungen sehr individuell gestalten. Neben einer kurzfristigen Stimmungsbeeinflussung erscheint das multiple Ebenen umfassende Erfahrungsspektrum einen langfristigen Effekt zu ermöglichen. In diesem Zusammenhang verweist Joas auf eine Studie von Hanratty (2002) (zitiert nach Rhinewine & Williams (2007) laut der sechs Monate nach einem Atemworkshop psychopathologische Phänomene vermindert auftraten. Für weitere Ergebnisse sei auf die Arbeit von Joas (2008) verwiesen.

Die Auswertung der Fragebögen PCI und OAVAV ergibt deutliche Veränderungen des Bewusstseins. Der PCI erreicht in seinen Hauptdimensionen in mehreren Items die Werte der Vorstudie in Hannover, welche ohne MRT durchgeführt wurde. Von besonderer Bedeutung sind dabei die Skalen „Altered State“ und „Altered Experience“. Dabei fragt „Altered Experience“ die einzelnen Elemente einer Bewusstseinsveränderung ab wie z.B. Wahrnehmung der Außenwelt, Zeiterleben und Körpergefühl. „Altered State“ beschreibt das Ausmaß der erlebten Veränderungen. Beide Skalen fielen nicht wie erwartet vermindert aus, sondern waren im Gegenteil sogar signifikant im Vergleich zur Baseline und fielen stärker aus als in der Vorstudie. Bei näherer Betrachtung der PCI-Subskalen fällt auf, dass alle Untereinheiten von „Altered State“ auffällige Ergebnisse liefern. Die Bewusstseinsveränderungen wirken sich also auf alle Untereinheiten aus. Von Bedeutung im Rahmen der Hypofrontalitätshypothese (Kapitel 1.5.3) ist die PCI-Hauptdimension „Volitional Control“. Diese beschreibt das Ausmaß der willentlichen Kontrolle und Lenkung von Aufmerksamkeit und Denken. Diese Fähigkeit wird dem präfrontalen Kortex zugesprochen, der nach der Hypofrontalitätshypothese durch Beeinträchtigungen diese Kontrolle verliert. Die erreichten Werte lagen signifikant niedriger als die Baseline-Werte, was ebenfalls für das Auftreten von Bewusstseinsveränderungen spricht.

Auch für die PCI-Hauptskalen „Attention“ und „Arousel“ wurden im jetzigen Versuch signifikant höhere Werte erreicht. „Imagery“ erreichte knapp nicht das Signifikanzniveau. Dies lässt den Schluss zu, dass die Geräuschkulisse des MR-Tomographen die auftretenden Erfahrungen nicht einschränkt, sondern im Gegenteil zu fördern scheint. Für die PCI Subdimensionen finden sich im Vergleich zur Vorstudie signifikant höhere Werte in den Skalen „Time Sense“ und „Imagery Vividness“. Für „Imagery Amount“ wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt. Das MRT verändert demnach die Erfahrung der hyperventilierenden Probanden. Es entstehen mehr Bilder, die zudem lebhafter wirken. Das Zeitgefühl wird durch die monotone Geräuschkulisse des MR-Tomographen zusätzlich beeinträchtigt. Möglicherweise spielt auch der Einfluss des starken externen Magnetfeldes auf das elektromagnetische Gehirn eine Rolle.

Ebenfalls von Bedeutung sind die Ergebnisse für die positiven und negativen Affekte, die beide im Vergleich zur Baseline erhöht sind. In den Subdimensionen findet sich diese Veränderung beispielsweise in „Joy“ und „Sadness“ wieder.

Der OAVAV als zweites Instrument ergab für die Skalen „Ozeanische Selbstentgrenzung“, „Angstvolle Ich-Auflösung“ und „Visuelle Umstrukturierung“ nicht ganz die Werte der Vorstudie. Dennoch sind die Ergebnisse im Vergleich zu den Baseline-Werten signifikant erhöht. Die Gesamtskala des OAVAV, der G-ABZ, als Maß für inhaltsunabhängige, globale Bewusstseinsveränderungen zeigte einen signifikanten Anstieg im Vergleich zur Baseline. Auch wenn die Werte der Vorstudie nicht ganz erreicht wurden, spricht auch dieses Ergebnis für eine Veränderung des Bewusstseins.

Die Werte für die Skalen „Angstvolle Ich-Auflösung“ und „Visuelle Umstrukturierung“ des OAVAV ergeben in Zusammenschau mit den PCI-Ergebnissen der negativen und positiven Affekte eine generell gesteigerte Affektivität. Dieses Resultat deckt sich mit den Beschreibungen von Grof (1987), Minett (1997), teilweise auch Brown & Gerbarg (2005b) letztere bezieht sich jedoch vorwiegend auf positive Emotionen. Diese gesteigerte Emotionalität in der Hyperventilation wird nach Joas (2008) neuropsychologisch auf einen Rückgang der frontalen Kontrolle bei konstanter limbischer Aktivität zurückgeführt (vgl. Passie, in Vorbereitung).

Signifikante Veränderungen zeigten sich auch bezüglich der Aufmerksamkeit, die mehr nach innen gewendet war als bei der Vergleichsbedingung. Möglicherweise haben sich die Probanden während der Hyperventilation stärker auf sich selbst konzentriert, um Störeinflüsse von außen, insbesondere die Geräusche des MRT, auszublenden. In Bezug auf die Hyperventilationsbedingung wurde gegenüber der Baseline-Messung signifikant stärkere muskuläre Anspannung berichtet. In der Literatur zum Holotropen Atmen wird angegeben, dass Muskelspannungen bevorzugt im ersten Teil der Sitzung auftreten, sich dann wieder lösen und in tiefer Entspannung münden (Grof, 1987).

Die Hypothese, nach der die Probanden trotz des eingeschränkten Settings des MRT Bewusstseinsveränderungen erleben, wenn auch in geringerer Masse als in der Vorstudie außerhalb des MRT, wird angenommen.

#### **4.2.4 Zeitliche Einordnung von Veränderungen des Bewusstseins**

Die zusätzliche explorative Fragestellung nach dem zeitlichen Auftreten der Bewusstseinsveränderungen mit Hilfe des groben Zeitrasters (Kapitel 1.6.2) gelang. Die meisten Veränderungen traten in den letzten zwei Dritteln der Hyperventilationsphase auf. Im Folgenden kam es zu einem leichten Rückgang. Die Angaben der Probanden scheinen umgekehrt zu dem Verlauf des Kohlendioxidpartialdruckes zu verlaufen. Die

Bewusstseinsveränderungen treten zu den Zeiten des gesenkten Druckes am stärksten auf. Dieses Ergebnis lässt einen Zusammenhang zwischen den psychologischen Prozessen und der Hyperventilation erahnen. Die zerebrale Durchblutung als verbindender Zwischenschritt zeigt dagegen keine deutliche Veränderung und somit keinen deutlichen Zusammenhang mit Bewusstseinsveränderungen und Kohlendioxidpartialdruck. Es ist also fraglich, ob ein Zusammenhang zwischen Bewusstsein und Blutgasen besteht. Es ist auch möglich, dass die geringen Veränderungen der Durchblutung die schweren Bewusstseinsveränderungen ermöglichten.

### **4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit untersuchte Veränderungen von physiologischen Parametern und psychologische Bewusstseinsveränderungen auf eine 30 Minuten andauernde Hyperventilation. Zusätzlich wurde der zerebrale Blutfluss unter der Hyperventilation bestimmt und ein Zusammenhang zwischen Durchblutung und psychologischen Effekten geprüft.

Die Ergebnisse der Blutproben zeigen massive Veränderungen der Homöostase an. Der pH-Wert und der damit verbundene Kohlendioxidpartialdruck beschreiben bemerkenswerte Verschiebungen weit außerhalb der stabilen physiologischen Normwerte.

Die Durchblutung über alle Hirnbereiche überrascht in ihrer Stabilität. Die einzelnen Probanden zeigen über alle Bereiche des Gehirns eine sehr kleine Abweichung der Baseline-Werte. Dieses Ergebnis war bei den schweren Blutgasveränderungen nicht zu erwarten. Die Auswirkungen von pH-Wert und  $p\text{CO}_2$  auf die Autoregulation der Gehirndurchblutung scheinen gering.

Durch die hyperventilationsassoziierten Bewegungen der Probanden konnten nicht alle Schichten von allen Teilnehmern erfasst werden. Aus diesem Grund kann die zerebrale Durchblutung nicht für alle Probanden im gesamten zeitlichen Verlauf angegeben werden.

Die Darstellung einzelner Hirnregionen reagiert sehr empfindlich auf Verschiebungen der Probanden im Raum. Aus diesem Grund wurden die Regions-of-Interest im Interesse einer möglichst langen Darstellung so weit wie möglich vor der Ausklingsphase realignt. Die Bewegung der meisten Probanden stellt hier eine Limitation dar, weshalb nur ein Proband schon in der Hyperventilation erfasst werden konnte. Die Durchblutung des Frontalhirns zeigt einen tendentiellen Abfall, der in seiner geringen Ausprägung überrascht. Die Ergebnisse sind mit der Frontalhirnhypothese gut vereinbar.

Die psychologischen Effekte sind durch die Messung im MRT nicht unterdrückt, fallen jedoch in Teilen unterschiedlich zu einer Provokation ohne MR-Tomographen aus. Die mit PCI und

OAVAV festgestellten Veränderungen korrelieren scheinbar nicht mit den geringen Veränderungen der Hirndurchblutung einzelner Hirnregionen.

Die atemassoziierten Bewegungen der Probanden im MRT stellen eine schwere methodische Beeinträchtigung dar. Die beobachteten Outlier-Zahlen liegen bei allen Probanden sehr hoch, obwohl es sich um erfahrene „Atmer“ handelt, und bedeuten eine mögliche Fehlerquelle. Besonders auffällig ist der parallele Anstieg der Outlierquote mit dem peak des gemittelten CBF-Verlaufes. Diese Parallelität ist wahrscheinlich ein Artefakt, das auf einen Hinweis auf die verbleibende Dauer der Hyperventilationsphase zurückzuführen ist. Sie findet ein Korrelat in dem Anstieg der Atemfrequenzen. Demnach ist die Möglichkeit einer Fehlbestimmung des CBF gegeben. Sollte eine Abhängigkeit der mit ASL messbaren Absolutwerte der Durchblutung von den Outliern bestehen, so ist die ASL-Methode bei langen Messungen (z.B. 30 Minuten) oder Bewegungen nicht verlässlich einsetzbar (vgl. Fasol, 2004). Eine genaue Bestimmung der CBF-Verläufe benötigt dann möglichst kleine Bewegungen der Probanden im MR-Tomographen, was mit Untersuchungen mit Atem- oder Kopfbewegungen nicht vereinbar ist. Für die relativ neue ASL-Technik gilt, dass das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis die Verlässlichkeit der Messwerte limitiert (vgl. Jahng, 2005).

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass mehrere Fragen offen bleiben, zu deren Klärung die Durchführung weiterer Versuche unerlässlich ist. Für diese weiterführenden Untersuchungen mit größeren Stichproben oder untrainierten, unerfahrenen „Atmern“ erscheint aus diesem Grund eine Anpassung der Versuchsanordnung unentbehrlich. Die atemassoziierten Kopfbewegungen müssten reduziert werden. Neben einer besseren Fixation des Kopfes erscheint eine stabilere MRT-Bewegungskorrektur sinnvoll, welche größere Bewegungen besser ausgleichen könnte. Die Verwendung eines MRT mit höherer Tesla-Leistung ergibt vermutlich keine besseren Ergebnisse (vgl. Wang, 2002).

Ein Vergleich zwischen trainierten und unerfahrenen Probanden könnte möglicherweise Unterschiede in den regionalen CBF-Veränderungen bei Hyperventilation aufzeigen. Eine größere Stichprobe würde eine stärkere Aussagekraft haben.

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass Hyperventilation starke Effekte auf die Blutgase hat, und dass das MRT kein Hindernis der psychologischen Erfahrungen darstellt. Der genaue Zusammenhang konnte anhand der zerebralen Durchblutung mit Blick auf die Hypofrontalitätshypothese nicht sicher erfasst werden.

## 5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden Veränderungen von physiologischen Parametern (Blutgase, pH-Wert, Elektrolyte), des Bewusstseins und der zerebralen Durchblutung auf eine willkürliche, 30 Minuten andauernde, Hyperventilation untersucht. Fünf Probanden mit Erfahrung in Hyperventilationstechniken hyperventilierten in einem 1,5 Tesla-MRT, woran sich eine ebenfalls 30 Minuten andauernde Ausklangphase anschloss. Es wurden in regelmässigen Zeitabständen Blutproben entnommen, und über die ganze Zeit mittels einer ASL-Technik die absolute Hirndurchblutung in fünfminütigen Blöcken bestimmt. Bewusstseinsveränderungen wurden mit Hilfe von Fragebögen (PCI und OAVAV) sowie mit halboffenen Interviews erfasst. Es zeigte sich, dass die induzierten Veränderungen der Blutgase und der Elektrolyte schwere Dysregulationen in der Homöostase nach sich zogen, welche sich zum Teil nach der Ausklangphase noch nicht normalisiert hatten. Die Bestimmung der zerebralen Durchblutung mit der ASL-Technik ergab auf das gesamte Gehirn betrachtet über alle Probanden nur eine geringe Reduktion (ca. 4ml/100g Gewebe/Minute). Dabei erwies sich die Technik als nicht bewegungsstabil. Durch atemassoziierte Bewegungen konnten die oberen und unteren Schichten nicht vollständig erfasst werden. In Folge dessen konnte eine Untersuchung bestimmter Regions-of-Interests nicht für alle Probanden über den gesamten Versuchsablauf durchgeführt werden. Lediglich die Darstellung der einzelnen Regionen in der Ausklangphase gelang für alle Probanden. Es wurde eine tendenzielle Abnahme der Durchblutung des Frontalhirns gesehen. Somit ergaben sich Hinweise auf die Richtigkeit der so genannten Hypofrontalitätshypothese. Die Veränderungen des Bewusstseins wurden durch die Hyperventilation im MRT im Vergleich mit einer Vorstudie als nicht vermindert festgestellt. Ein direkter Zusammenhang zwischen zerebraler Durchblutung und der Entwicklung der Blutgase konnte nicht festgestellt werden. Die Autoregulation hielt die CBF-Verläufe im gesamten Gehirn annähernd stabil, während die Untersuchungen der Blutproben eindruckliche Normabweichungen der physiologischen Parameter aufweisen. Die gemessenen CBF-Werte für die einzelnen Regionen zeigen sich sehr heterogen, während die Blutparameter bei allen Probanden sehr homogen verlaufen. Lediglich gemeinsame Trends sind zu erkennen. Auch im Vergleich zwischen den durchgängigen Bewusstseinsveränderungen und den Durchblutungsverläufen der einzelnen Hirnregionen findet sich kein klarer Zusammenhang. Die festgestellten Befunde sind aktuell nicht vollständig zu erklären. Aufschluss könnten weitere Studien mit größeren Probandengruppen liefern. Limitationen sind über die nicht ausreichende Motion-Correction für atemassoziierte Bewegungen und das geringe Signal-zu-Rauschen-Verhältnis der ASL-Technik gegeben.

## 6 Summary

In the following study, changes in physiological parameters (blood gases, pH value, electrolytes), consciousness and of the cerebral blood flow (CBF) caused by an intentional hyperventilation of 30 minutes were analyzed. Five test persons with expert knowledge in hyperventilation were tested in a 1,5 Tesla-MRT during hyperventilation and a 30 minute recuperation period afterwards. Blood samples were taken in regular intervals, and the cerebral blood flow was averaged in five minutes intervals, during the whole experiment. Changes in consciousness and awareness were detected with the help of questionnaires (PCI und OAVAV) and half-structured interviews. The changes of the blood gasses and electrolytes induced severe dysregulations of the homeostasis, which did not completely normalize until the end of the 30 minute recuperation-period. The quantification of the cerebral blood flow of the complete brain in ASL-technique for all test persons showed only a small reduction (4ml/100g tissue/minute). The technique proved to be sensitive to movement caused by the heavy breathing, making it impossible to measure upper and lower layers completely. As a result, certain regions of interest could not be aligned for all test persons. Only during the recuperation period it was possible to picture some regions of interest in all test persons. The blood flow of the frontal cortex tended to decrease. This gives clues to the correctness of the so called "Hypofrontalitätshypothese" (thesis of hypofrontality). The changes in consciousness and awareness due to hyperventilation proved to be not reduced, compared to an earlier study. A direct link could not be detected between the blood flow and the development of the blood gasses. Autoregulation kept the CBF in the brain stable, while the blood samples showed massive deviations of the physiological parameters. The CBF for the individual regions of interest proved very inhomogeneous, while the blood parameters of all test persons showed homogenous results. Only a common tendency was found. There was no certain correlation between the changes in consciousness in all test persons and the blood flow in the regions of interest. These results are not completely explainable at this time. Experiments with larger groups of test persons might bring more findings. Limits to this sort of experiment are due to the insufficient motion correction for breathing induced movements and the small signal-to-noise-ratio of the ASL-technique.

## 7 Literaturverzeichnis

- Agadzhanian, N. A. (2003). Subjective and Neurological Manifestations of Hyperventilation States of Different Intensities. *Human Physiology*, 29, 448–452.
- Agte, V. V., & Chiplonkar, S. A. (2008). Sudarshan Kriya Yoga for Improving Antioxidant Status and Reducing Anxiety in Adults. *Alternative & Complementary Therapies*, 14(2), 96–100.
- Barker, S. J., Hyatt, J., & Clarke, C. (1991). Hyperventilation reduces transcutaneous oxygen tension and skin blood flow. *Anesthesiology*, 75, 619–624.
- Bates, J. H., Adamson, J. S., Pierce, J. A., & Rock, L. (1966). Death after voluntary hyperventilation. *N Engl J Med*, 274, 1371–1372.
- Benninghoff, A. (Ed.) (2003). *Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem* (16., völlig neu bearb. Aufl.). München: Urban & Fischer.
- Bongers, A. (2004). Ortsaufgelöste Messung der Gewebe-Sauerstoffversorgung mittels BOLD-sensitiver MR-Bildgebung. (Inaugural-Dissertation). Ruprecht - Karls - Universität, Heidelberg.
- Bouras, N., Kartsounis, L. D., & Bridges, P. K. (1987). Death associated with hyperventilation. *The Lancet*, (March 14), 635.
- Brown, R. P., & Gerbarg, P. L. (2005a). Sudarshan Kriya Yogic Breathing in the Treatment of Stress, Anxiety, and Depression: Part I – Neurophysiological Model. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11(1), 189–201.
- Brown, R. P., & Gerbarg, P. L. (2005b). Sudarshan Kriya Yogic Breathing in the Treatment of Stress, Anxiety, and Depression: Part II – Clinical Applications and Guidelines. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 11(1), 711–717.
- Buchner, P. (2010). *Atmung*, from <http://teacher.schule.at/peter.buchner/Atmung.html>
- Buxton, R. B. (1998). A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40, 383–396.
- Chambers, J. B., Gardner, W. N., & Bass, C. (1987). Death associated with hyperventilation: Reply. *The Lancet*, (April 18), 925.
- Coles, J. P. (2002). effect of hyperventilation on cerebral blood flow in traumatic head injury: Clinical relevance and monitoring correlates. *Critical Care Medicine*, 30, 1950–1958.
- Comer, R. J., & Sartory, G. (2001). *Klinische Psychologie*. Heidelberg: Spektrum Akad. Verl.
- Davison, G. C., Neale, J. M., & Hautzinger, M. (1998). *Klinische Psychologie*. Weinheim: Beltz PsychologieVerlagsUnion.

- Deetjen, P., Speckmann, E.-J., Benndorf, K., & Deetjen-Speckmann (1999). Physiologie: Mit 76 Tabellen ; plus CD-ROM mit Prüfungsfragen, Glossar, Literatur und allen Abbildungen. München: Urban & Fischer.
- Delank, H.-W., & Gehlen, W. (2006). *Neurologie: 82 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Dietrich, A. (2003). Functional neuroanatomy of altered states of consciousness: The transient hypofrontality hypothesis. *Consciousness and Cognition*, 12, 231–256.
- Diringer, M. N. (2002). Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 96, 103–108.
- Ehrmann, W. (2004). *Handbuch der Atemtherapie*. Ahlerstedt: Param.
- Fanconi, A. (1958). The Ionized, Complexed, and Protein-Bound Fractions Of Calcium In Plasma; An Investigation of Patients with Various Diseases which affect Calcium Metabolism, with an Additional Study of the Role of Calcium Ions in the Prevention of Tetany. *Q J Med.*, 27, 463-494
- Fasol, U. (2004). Kombinierte Perfusions- (spin labeling) und BOLD-Bildgebung am Kopf. 7.Jahrestreffen ISMRM 2004-Deutsche Sektion
- Floyd, T. F. (2003). Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J. Appl. Physiol.*, 95, 2453-2461.
- Fokkema, D. S. (1999). The psychobiology of strained breathing and its cardiovascular implications: A functional system review. *Psychophysiology*, 36, 164–175.
- Fujita, Y., Sakai, T., & Ohsumi, A. (1989). Effects of hypocapnia and hypercapnia on splanchnic circulation and hepatic function in the beagle. *Anesth Analg*, 69, 152–157.
- Gill, B. A. (1999). Multislice Perfusion Imaging With Arteriel Spin Labelling: Applications to Functional MRI (Master-Thesis). McGill University, Montreal, Quebec, Canada
- Gleixner, C., Müller, M., & Wirth, S. B. (2007). Neurologie und Psychiatrie für Studium und Praxis 2007/08: Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges und der mündlichen Examina in den Ärztlichen Prüfungen. Breisach am Rhein: Med. Verlags- und Informationsdienste.
- Golenhofen, K. (2004). Basislehrbuch Physiologie: Lehrbuch, Kompendium, Fragen und Antworten ; mit 11 Tabellen. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Goodman, J. C., Valadka, A. B., & Gopinath, S. P. (1999). Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis. *Crit Care Med*, 27, 1965–1973.
- Gottsein, U., Zahn, U., Held, K., Gabriel, F. H., Textor, T., & Berghoff, W. (1976). Einfluß der Hyperventilation auf Hirndurchblutung und cerebralen Stoffwechsel des Menschen: Untersuchungen bei fortlaufender Registrierung der arterio-hirnvenösen Glucosedifferenz. *Journal of Molecular Medicine*, 54(8), 373–381.

- Gozal, D. (1995). Identification of human brain regions underlying responses to resistive inspiratory loading with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 92, 6607–6611.
- Griebel, G. (1988). *Die Schwingen der Freiheit: Rebirthing Die Wiedergeburt der Lebensfreude*. München: Theta.
- Grof, S. (1987). *Das Abenteuer der Selbstentdeckung – Heilung durch veränderte Bewusstseinszustände*. Reinbeck bei Hamburg: Rowohlt.
- Günther, M. (1999). Nichtinvasive quantitative Perfusionsmessung mittels Magnetresonanztomographie: Arterial-Spin-Labeling (Inaugural-Dissertation). Ruprecht - Karls - Universität, Heidelberg.
- Günther, M. (2005). Single-Shot 3D Imaging Techniques Improve Arterial Spin Labeling Perfusion Measurements. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54, 491–498.
- Gustafsson, U., Sjöberg, F., & Lewis, D. H. (1993). The effect of hypocapnia on skeletal muscle microcirculatory blood flow, oxygenation and pH. *Int J Microcirc Clin Exp*, 12, 131–141.
- Hanratty, P. M. (2002). Predicting the outcome of Holotropic Breathwork Using the High Risk Model of Threat Perception (Dissertation, unveröffentlicht), San Francisco, CA.
- Hennessy, T. R., & Hempleman, H. V. (1977). An examination of the critical released gas volume concept in decompression sickness. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 197, 299–313.
- Hermann, J. M., & Radvila, A. (1999). Funktionelle Atemstörungen: Das Hyperventilationssyndrom. *Deutsches Ärzteblatt*, 96(11), 694–697.
- Herold, G. (2009). *Innere Medizin; Eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln, Herold-Verlag
- Holmes, S. W. (1996). Holotropic breathwork: An experiential approach to psychotherapy. *Psychotherapie*, 33(1), 114–120.
- Horn, F., & Krüger, K. (2003). *Biochemie des Menschen: Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Stuttgart: Thieme.
- Hornsveld, H. (1990). Symptom Reporting During Voluntary Hyperventilation And Mental Load: Implications For Diagnosing Hyperventilation Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 34(6), 687–697.
- Hund-Georgiadis, M. (2003). Determination of Cerebrovascular Reactivity by Means of fMRI Signal Changes in cerebral Microangiopathy: A Correlation with Morphological Abnormalities. *Cerebrovascular Diseases*, 16, 158–165.
- Imberti, R. (2002). Cerebral tissue PO<sub>2</sub> and S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub> changes during moderate hyperventilation in patients with severe traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 96, 97–102.
- Jahng, G. (2005). Human Brain: Reliability and Reproducibility of Pulsed Arterial Spin-labeling Perfusion MR Imaging. *Radiol*, 234(3), 909-916.

- Janakiramaiah, B. N. (2000). Antidepressant efficacy of Sudarshan Kriya Yoga (SKY) in melancholia: a randomized comparison with electroconvulsive therapy (ECT) and imipramine. *Journal of Affective Disorders*, 57, 255–259.
- Joas, C. (2008). Bewusstseinsveränderungen während lang anhaltender, willkürlicher Hyperventilation unter besonderer Berücksichtigung der Aspekte von Set und Setting (Diplomarbeit). Justus-Liebig-Universität, Gießen.
- Karnath, H.-O., Thier, P., & Karnath-Thier (2006). *Neuropsychologie: Mit 24 Tabellen ; [Neu: Glossar]*. Heidelberg: Springer. Retrieved from <http://www.myilibrary.com?id=61792>.
- Katona, E. (2006). Both Nitric Oxide and Endothelin-1 Influence Cerebral Blood Flow Velocity at Rest and after Hyper- and Hypocapnic Stimuli in Hypertensive and Healthy Adolescents. *Kidney Blood Press Research*, 152–158.
- Kazmaier, S., Weyland, A., & Buhre, W. (1998). Effects of respiratory alkalosis and acidosis on myocardial blood flow and metabolism in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology*, 89, 831–837.
- Klinke, R., & Silbernagl, S. (2003). *Lehrbuch der Physiologie: 55 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
- Kroll, A. (2004). Quantifizierung der Perfusion mit Arterial Spin-Labeling Techniken in der Magnetresonanz-Tomographie an Hand eines Perfusionsphantoms (Inaugural-Dissertation). Ruprecht - Karls - Universität, Heidelberg.
- Läderach, H., & Straub, W. (2001). Effects of voluntary hyperventilation on glucose, free fatty acids and several glucostatic hormones. *Swiss Med Wkly*, 131, 19–22.
- Ley, R. (1999). The Modification of Breathing Behavior: Pavlovian and Operant Control in Emotion and Cognition. *Behavior Modification*, 23(3), 441–479.
- Liebsch, R. (2001). *Neurologie: Kurzlehrbuch zum GK 3*. München: Urban & Fischer.
- Löffler, G., Petrides, P. E., & Löffler-Petrides (2003). *Biochemie und Pathobiochemie: Mit 218 Tabellen ; [mit Poster]*. Berlin: Springer. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/ilmenau/toc/351006591.PDF>.
- Luh, W.-M. (1999). QUIPSS II With Thin-Slice T11 Periodic Saturation:: A Method for Improving Accuracy of Quantitative Perfusion Imaging Using Pulsed Arterial Spin Labeling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 41, 1246–1254.
- Margraf, J., & Ruhmland, M. (1996). Das Paniksyndrom und seine psychologische Behandlung. *Naturwissenschaften*, 83, 401–413.
- Meuret, A. E. (2005). Voluntary hyperventilation in the treatment of panic disorder-functions of hyperventilation, their implications for breathing training and recommendations for standardization. *Clinical Psychology Review*, 25, 285–306.
- Minett, G. (1997). *Rebirthing: Heilung für Körper und Seele*. München: Knauer.
- Morschitzky, H. (2000). *Somatoforme Störungen: Diagnostik, Konzepte und Therapie bei Körpersymptomen ohne Organbefund*. Wien: Springer.

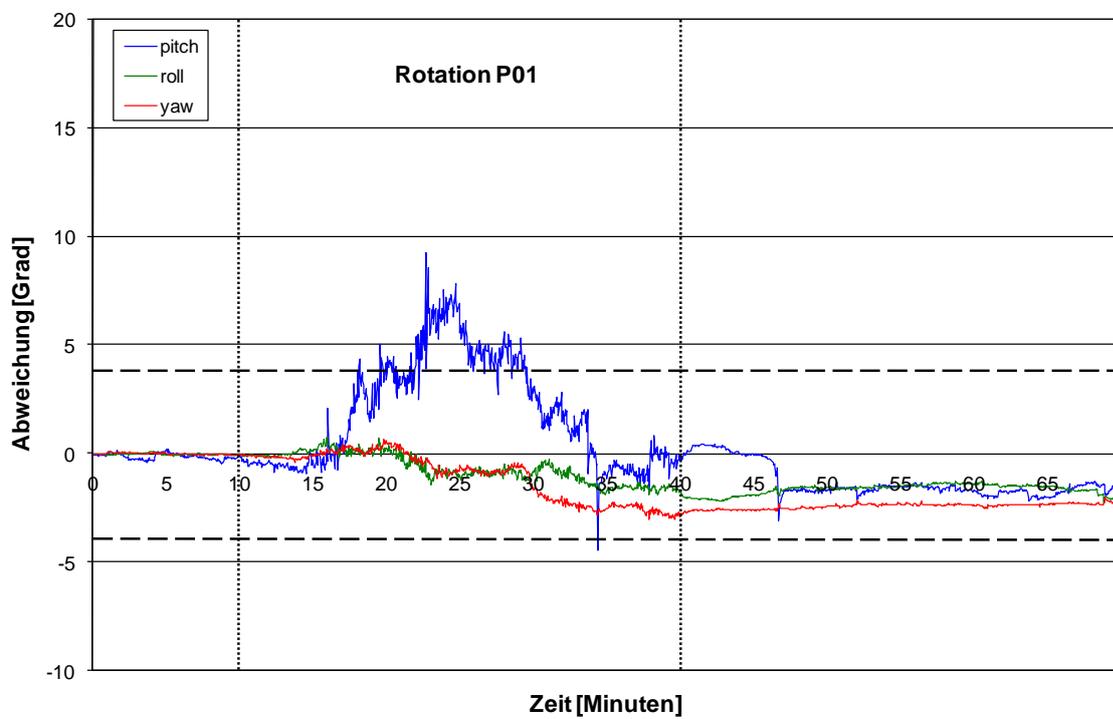
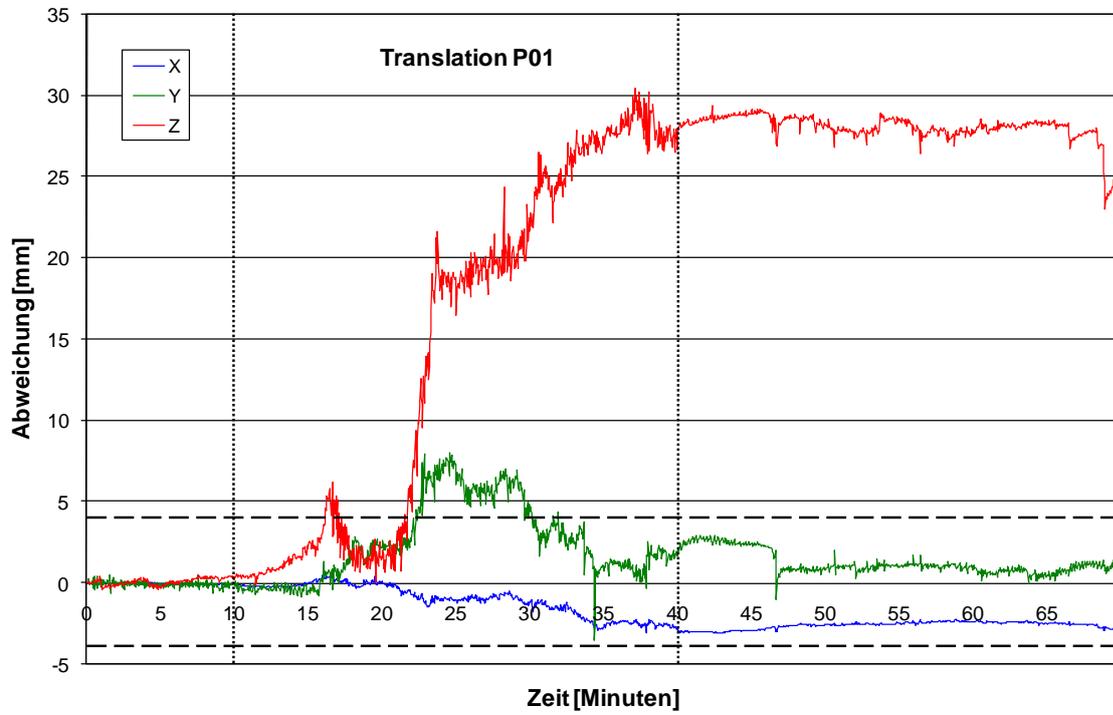
- Mortimer, E. (2001). *Chemie; Das Basiswissen der Chemie*. 8. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme
- Muizelaar, J. P., Marmarou, A., & Ward, J. D. (1991). Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J. Neurosurg.*, *75*, 731–739.
- Mummenthaler, M., & Mattle, H. (2006). *Kurzlehrbuch Neurologie*. Stuttgart: Thieme.
- Naga Venkatesha Murthy, P. J., Janakiramaiah, N., Gangadhar, B. N., & Subbakrishna, D. K. (1998). P300 amplitude and antidepressant response to Sudarshan Kriya Yoga (SKY). *Journal of Affective Disorders*, *50*, 45–48.
- Naganawa, S. (2002). Regional Differences of fMRI Signal Changes Induced by Hyperventilation: Comparison Between SE-EPI and GE-EPI at 3-T. *Journal of Magnetic resonance Imaging*, *15*, 23–30.
- Neill, W. A., Pantley, G. A., & Nakornchai, V. (1981). Respiratory alkalemia during exercise reduces angina threshold. *CHEST*, *80*, 149–153.
- Nöth, U. (2006). Cerebral Vascular Response to Hypercapnia: Determination with Perfusion MRI at 1.5 and 3.0 Tesla Using a Pulsed Arterial Spin Labeling Technique. *Journal of Magnetic resonance Imaging*, *24*, 1229–1235.
- Novelline, R. A., & Heuck, A. (2007). *Squire's Radiologie: Grundlagen der klinischen Diagnostik für Studium und Praxis*. Stuttgart: Schattauer.
- Orr, L., & Halbig, K. (1996). *Das Rebirthingbuch: Die Kunst des Atmens...* Burgrain: KOHA.
- Park, R., Jones, H., & O'Donnell, J. (1987). Death associated with hyperventilation: Reply. *The Lancet*, (April 18), 925.
- Passie, T. (in Vorbereitung) Alterations of Consciousness, Affectivity and Blood Gases During and After Forced and Prolonged Voluntary Hyperventilation.
- Pekala, R. J. (1991). *Quantifying Consciousness: An Empirical Approach*. New York: Plenum Press.
- Poeck, K., Hacke, W., & Poeck-Hacke (2001). *Neurologie: Mit 70 Tabellen*. Berlin: Springer.
- Posse, S. (1997). Regional Dynamic Signal Changes during Controlled Hyperventilation Assessed with Blood Oxygen Level-Dependent Functional MR Imaging. *AJNR: American Journal of Neuroradiology*, *18*, 1763–1770.
- Pressman, T. E. (1993). *The psychological and spiritual effects of Stanislav Grof's Holotropic Breathwork technique: An exploratory study* (Dissertation, unveröffentlicht), San Francisco, CA.
- Pschyrembel, W. (1998). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch: Mit 250 Tabellen*. Berlin: de Gruyter.

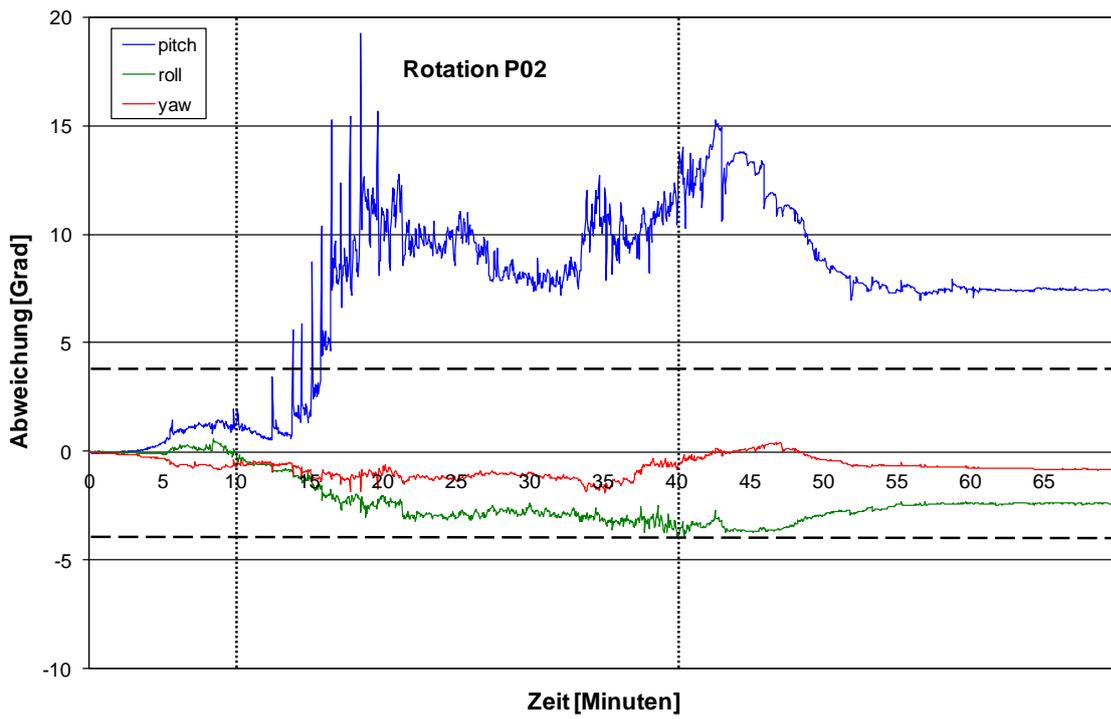
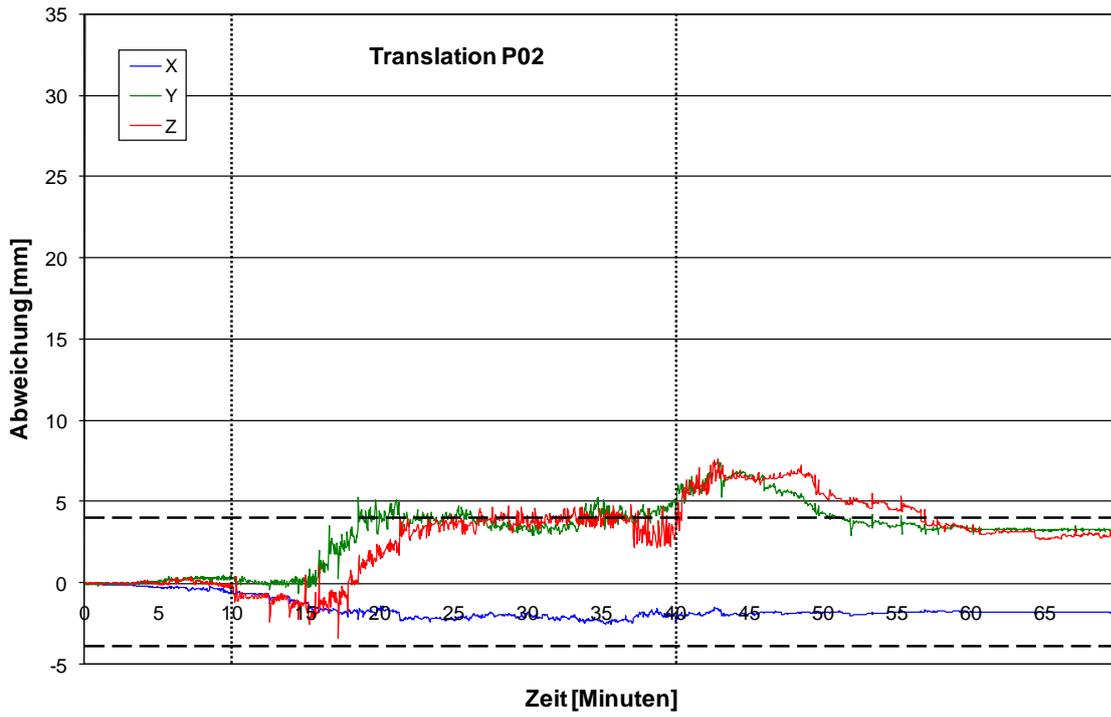
- Rebirthing (2005). "stern"-Artikel, (5). Retrieved from <http://www.stern.de/wissenschaft/mensch/:Mensch-Rebirthing-/546370.html>.
- Reimer, P. (2000). *Klinische MR-Bildgebung: Eine praktische Anleitung*. Berlin: Springer.
- Renz-Polster, H., & Aries, S.-P. (2006). *Basislehrbuch Innere Medizin: Kompakt - greifbar - verständlich : [Online-Zugang + interaktive Extras www.studentconsult.de]*. München: Elsevier Urban & Fischer. Retrieved from <http://www.gbv.de/dms/bs/toc/517105810.pdf> / [http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2849054&prov=M&dok\\_var=1&dok\\_ext=htm](http://deposit.d-nb.de/cgi-bin/dokserv?id=2849054&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm).
- Rhinewine, J. P., & Williams, O. J. (2007). Holotropic Breathwork: The Potential Role of a Prolonged, Voluntary Hyperventilation Procedure as an Adjunct to Psychotherapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 13(7), 771–776.
- Scheffler, K. (2003). *ASL TrueFISP. Works-in-Progress package Version 1.0 For the SIEMENS Magnetom*. Section of Medical Physics, University Hospital Freiburg, Germany.
- Schiebler, T. H. (2003). *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs ; mit 119 Tabellen*. (Arnold, G., Ed.). Berlin: Springer.
- Schild, H. H. (1997). *Made easy MRI*. S.I.: Schering.
- Schmidt, Lang, & Thews (Eds.) (2005). *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie* (27th ed.): Springer.
- Sidaros, K. (2002). *Slice Profile Effects In MR Perfusion Imaging Using Pulsed Arterial Spin Labelling* (Dissertation). Technical University of Denmark, Denmark
- Sovik, R. (2000). The Science of brithing: - The yogic view. *Progr Brain Res*, 122, 491–505.
- Spicuzza, L. (2000). Yoga and chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia. *The Lancet*, 356, 1495–1496.
- Stocchetti, N. (2005). Hyperventilation in Head Injury: A Review. *CHEST*, 127, 1812–1827.
- Sviderskaya, N. E., & Bykov, P. V. (2006). Spatial Organization of EEG Activity during Active Hyperventilation (Cyclic Breath) I. General Patterns of Changes in Brain Functional State and the Effect of Paroxysmal Activity. *Human Physiology*, 32(2), 140–149.
- Telles, S., & Desiraju, T. (1991). Oxygen consumption during pranayamic type of slow-rate breathing. *Indian J Med Res*, 94, 357–363.
- Terekhin, P. I. (1996). The Role of Hypocapnia in Inducing Altered States of Consciousness. *Human Physiology*, 22(6), 730–735.
- Thier, P. (2006). Die funktionelle Architektur des präfrontalen Kortex. In : *Springer-Lehrbuch, Neuropsychologie. Mit 24 Tabellen ; [Neu: Glossar]*. 2., aktualisierte und erw. Aufl., pp. 471–478. Heidelberg: Springer.

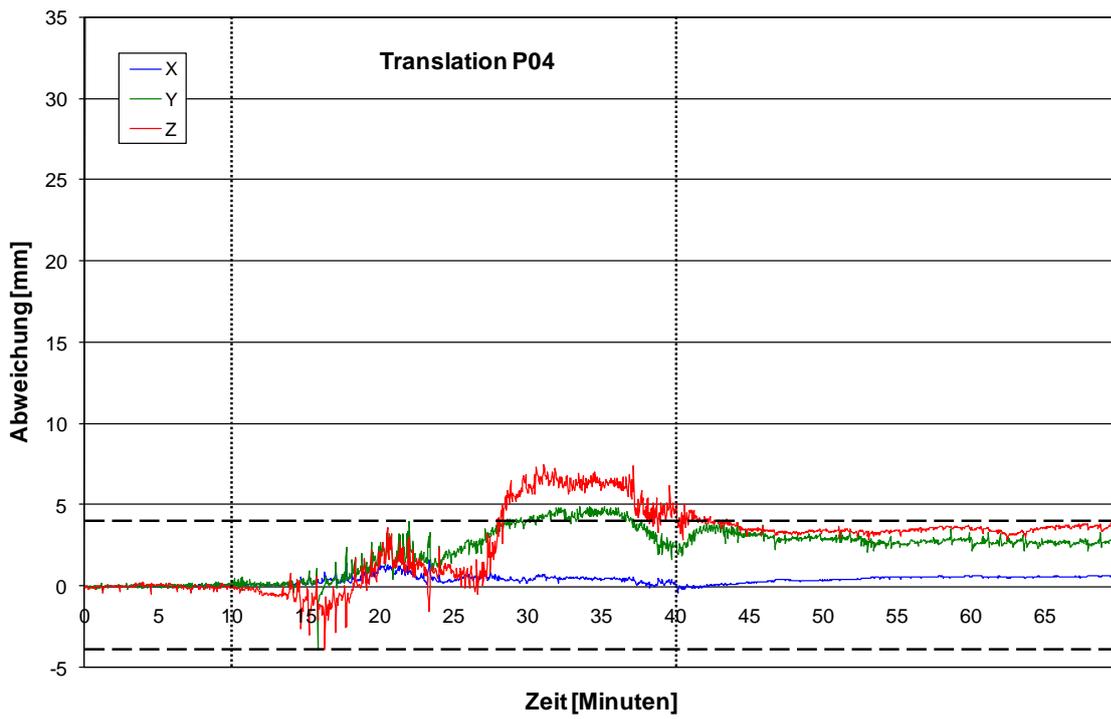
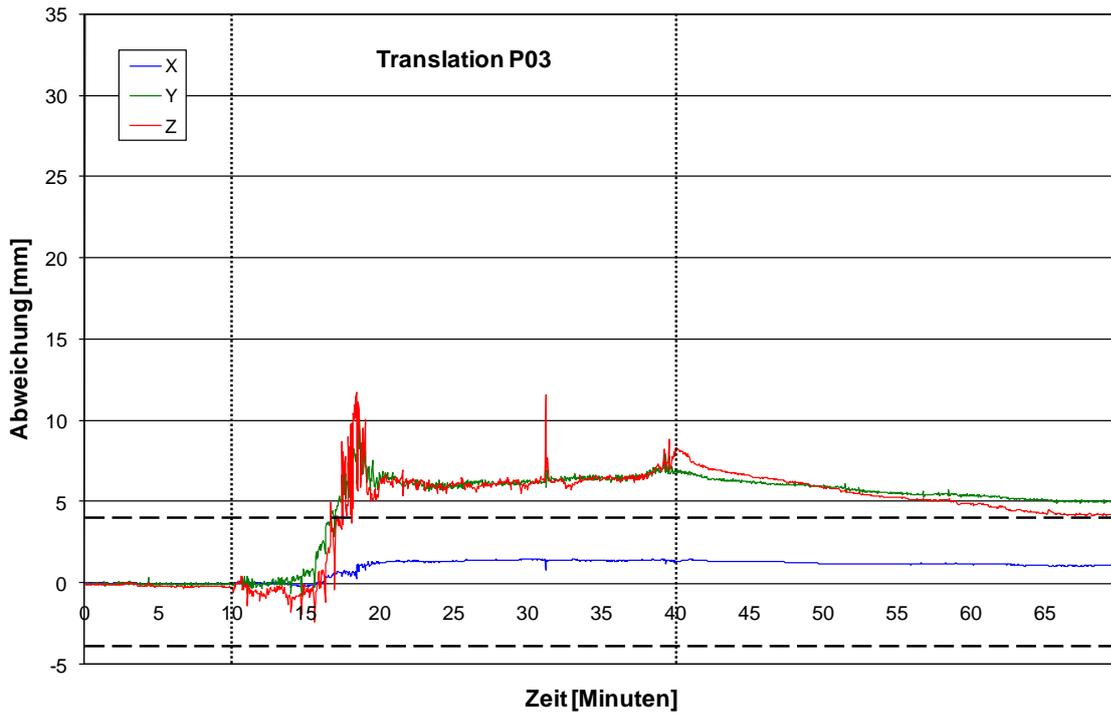
- Trepel, M. (2005). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion ; mit 27 Tabellen*. München: Urban & Fischer.
- Ullsperger, M., & von Cramon Y. (2006). Funktionen frontaler Strukturen. In : *Springer-Lehrbuch, Neuropsychologie. Mit 24 Tabellen ; [Neu: Glossar]. 2.*, aktualisierte und erw. Aufl., pp. 479–488. Heidelberg: Springer.
- Vaitl, D. et al. (2005). Psychobiology of Altered States of Consciousness. *Psychological Bulletin*, 131(1), 98–127.
- Vedamurthachar, A. (2002). Biological effects of Sudarshan Kriya Yoga on alcoholics, Bangalore, India.
- Volz, S. (2003). Automatische und interaktive Instrumenten-Verfolgung und Flussmessungen in der interventionellen Magnetresonanztomographie (INAUGURAL – DISSERTATION). Ruprecht–Karls–Universität, Heidelberg.
- Walch, S. (2007). Dimensionen der menschlichen Seele: Transpersonale Psychologie und holotropes Atmen. Düsseldorf: Patmos.
- Wang, J. (2002). Comparison of Quantitative Perfusion Imaging Using Arterial Spin Labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48, 242–254.
- Wang, J. (2003). Arterial Spin Labeling Perfusion fMRI With Very Low Task Frequency. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49, 796–802.
- Wang, J. (2003). Pediatric Perfusion Imaging Using Pulsed Arterial Spin Labeling. *Journal of Magnetic resonance Imaging*, 18, 404–413.
- Wang, J. (2005). Perfusion functional MRI reveals cerebral blood flow pattern under psychological stress. *PNAS: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(49), 17804–17809.
- Wang, Z. (2008). Empirical optimization of ASL data analysis using an ASL data processing toolbox: ASLtbx. *Magnetic Resonance Imaging*, 26, 261–269.
- Weber, M. A. (2004). Nichtinvasive Messung des relativen zerebralen Blutflusses mit der MR-Blutbolusmarkierungstechnik (arterial-spin-labeling): Physikalische Grundlagen und klinische Anwendungen. *Der Radiologe*, 44, 164–173.
- Weidinger, H. P., & Maurer, A. (o.J.). Aufbruch und Einsicht - Transpersonale und spirituelle Erfahrungen im Holotropen Atmen.
- Wong, E. C. (1997). Implementation of Quantitative Perfusion Imaging Techniques for Functional Brain Mapping using Pulsed Arterial Spin Labeling. *NMR in Biomedicine*, 10, 237–249.
- Wong, E. C. (1998). Quantitative Imaging of Perfusion Using a Single Subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magnetic Resonance in Medicine*, 39, 702–708.
- Wong, E. C. (2000). Turbo ASL: Arterial Spin Labeling With Higher SNR and Temporal Resolution. *Magnetic Resonance in Medicine*, 44, 511–515.

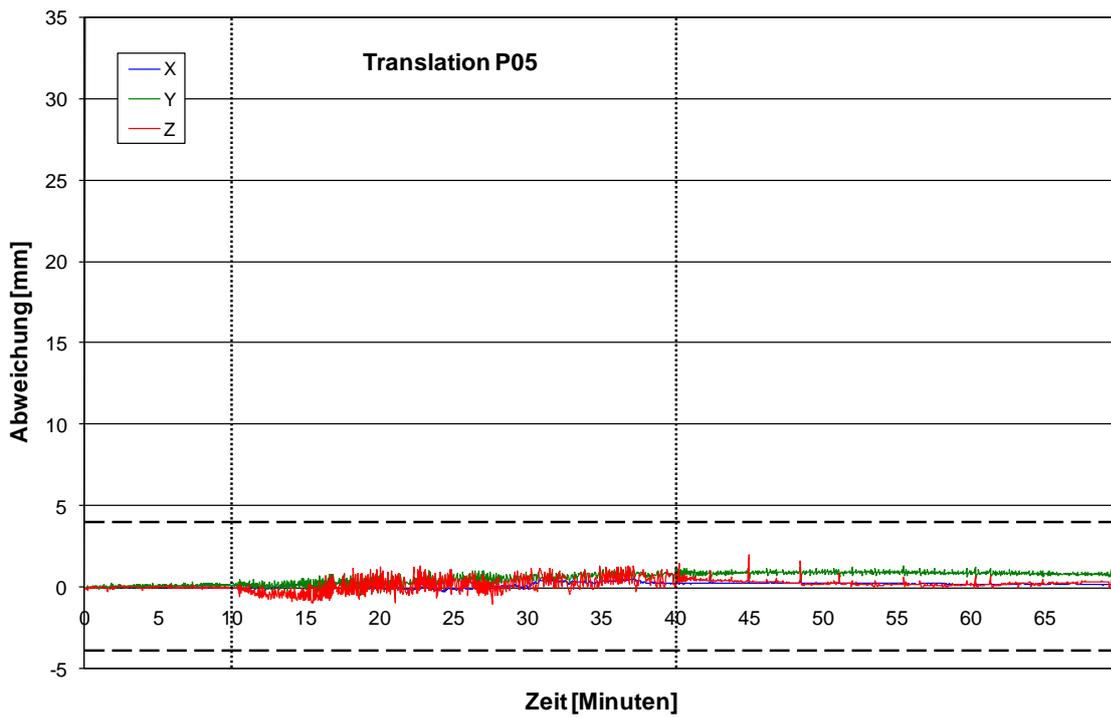
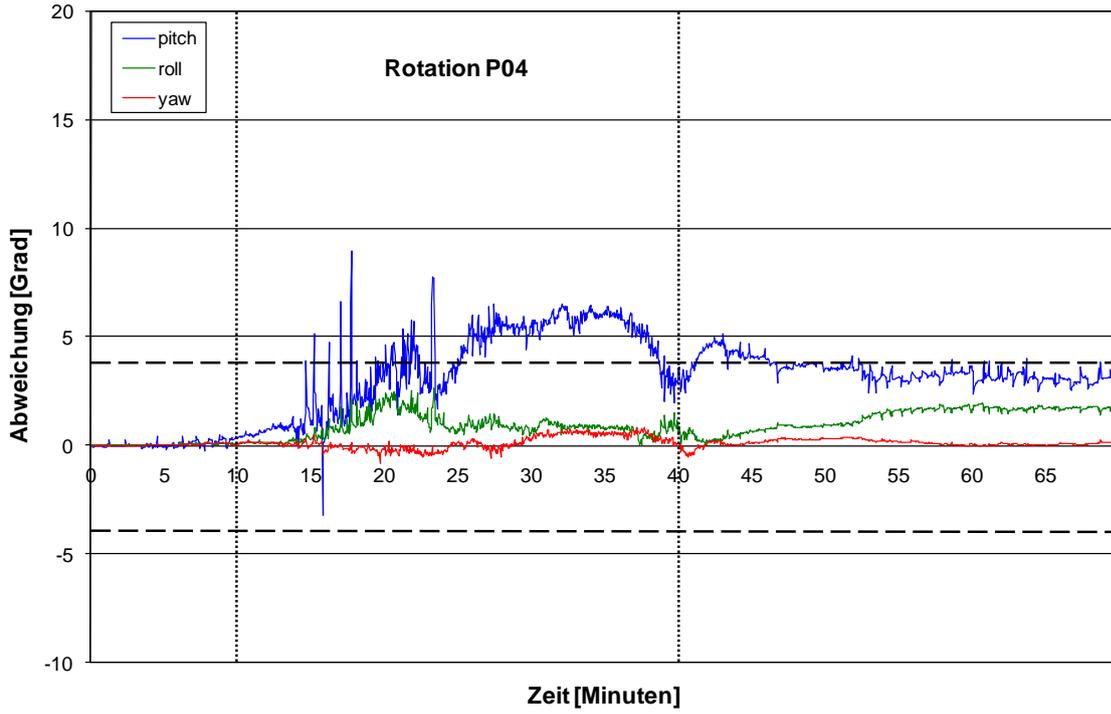
## 8 Anhang

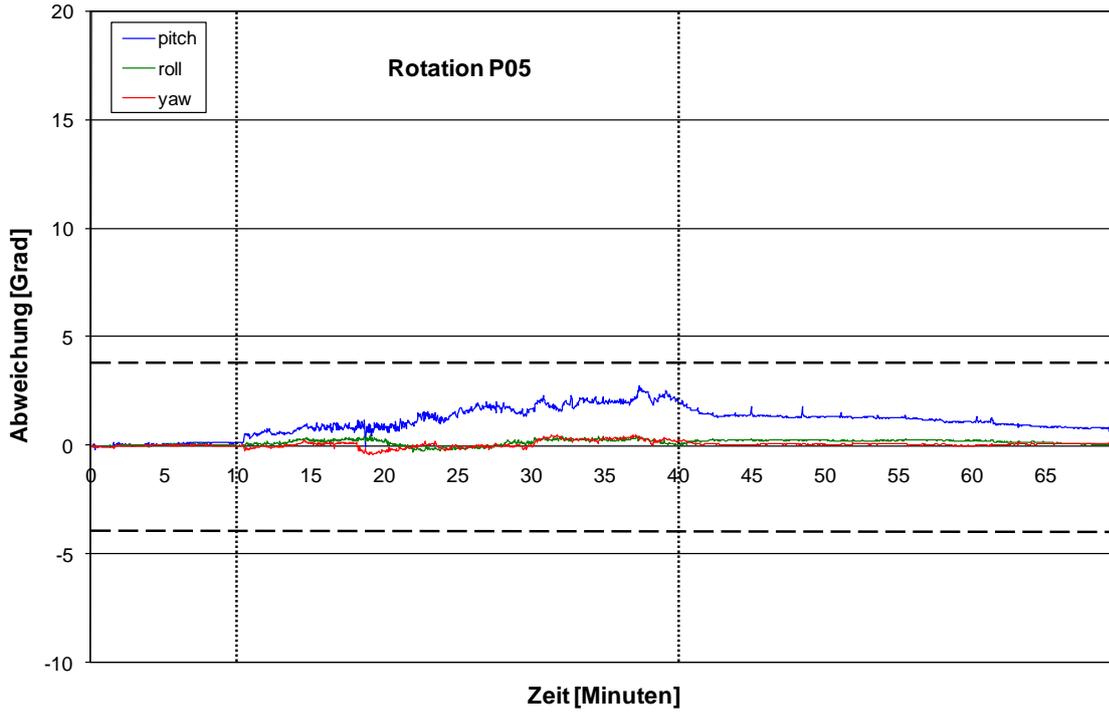
### Anhang A: Realignmentparameter der Probanden aus Strategie 1



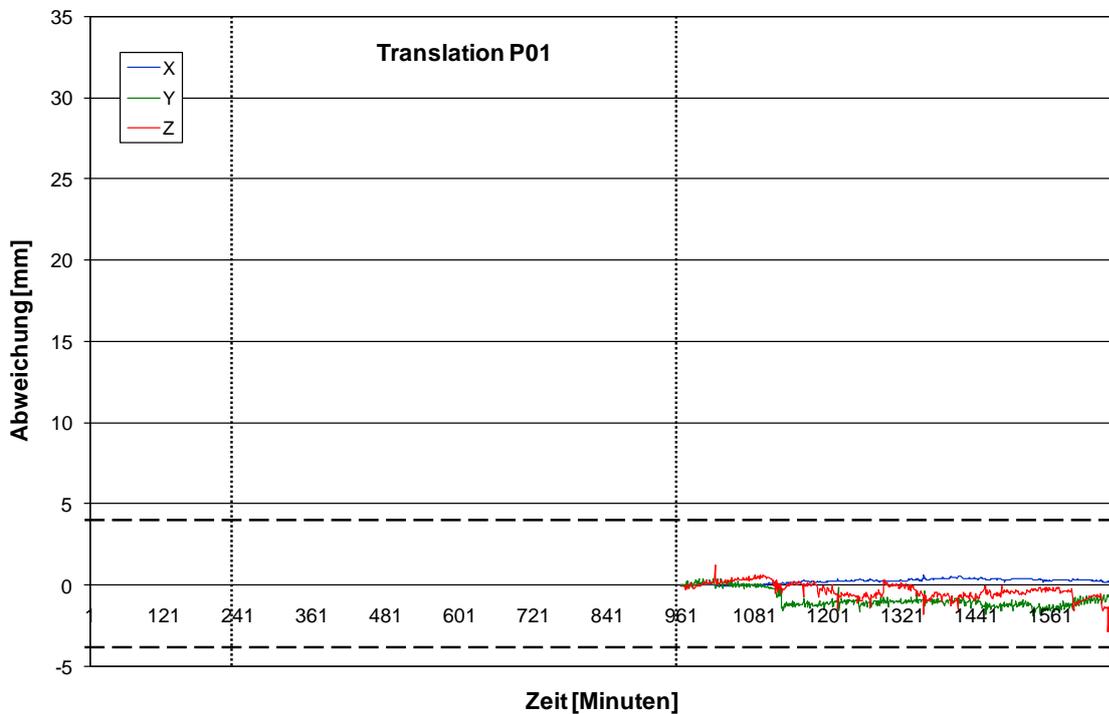


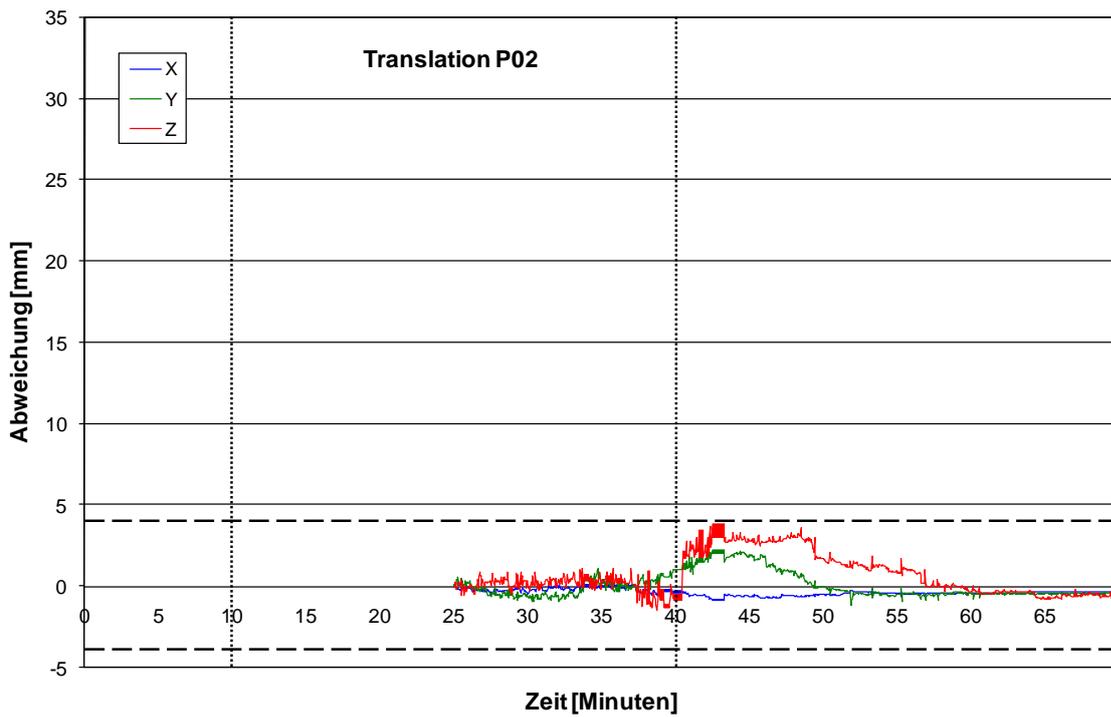
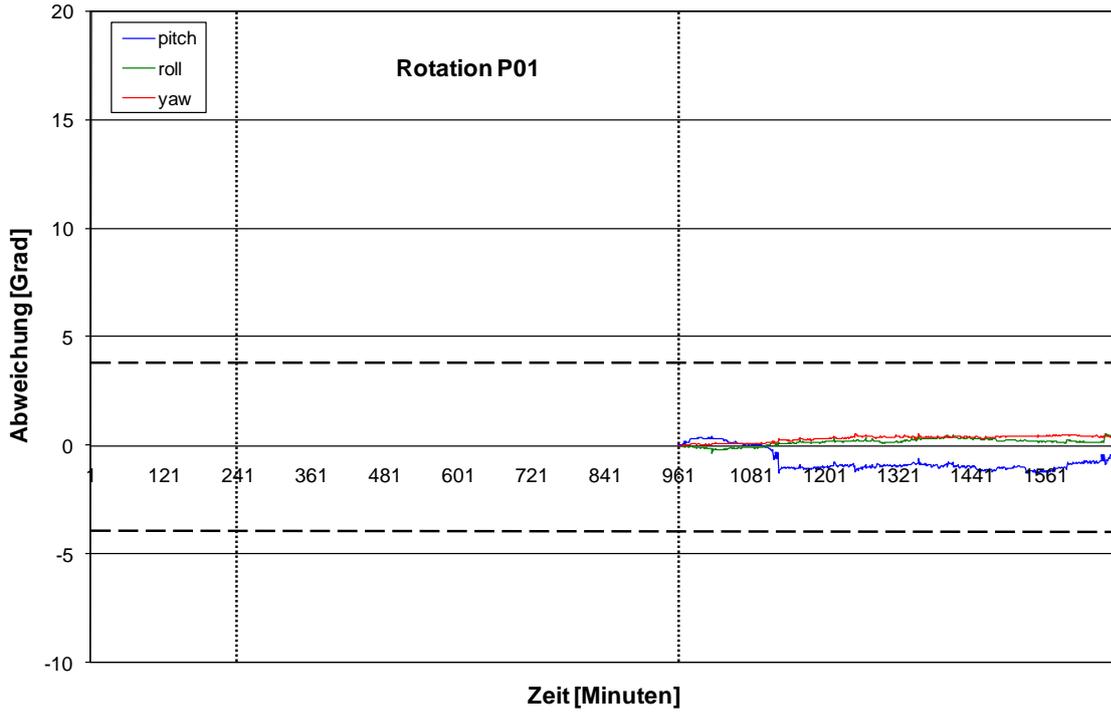


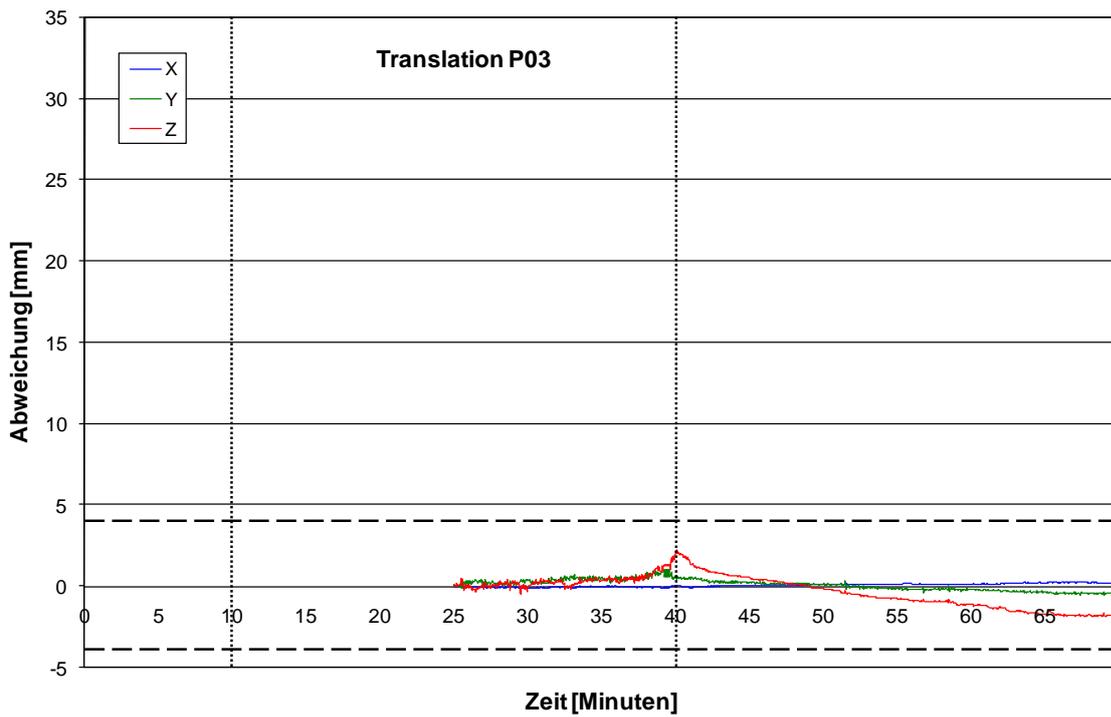
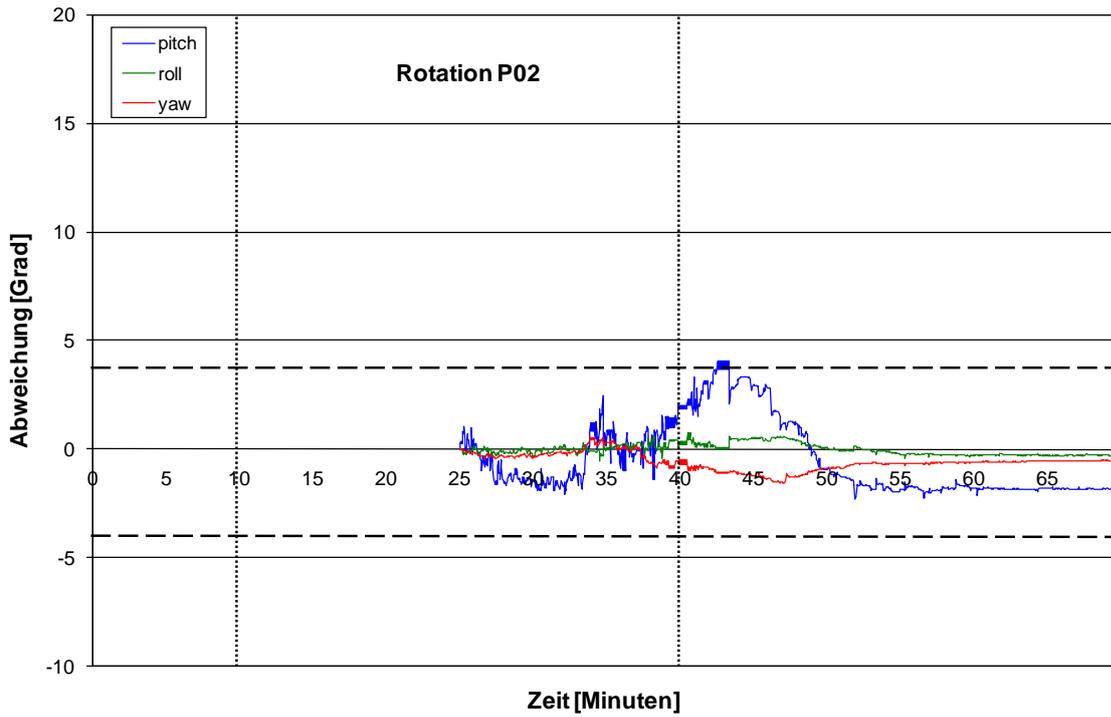


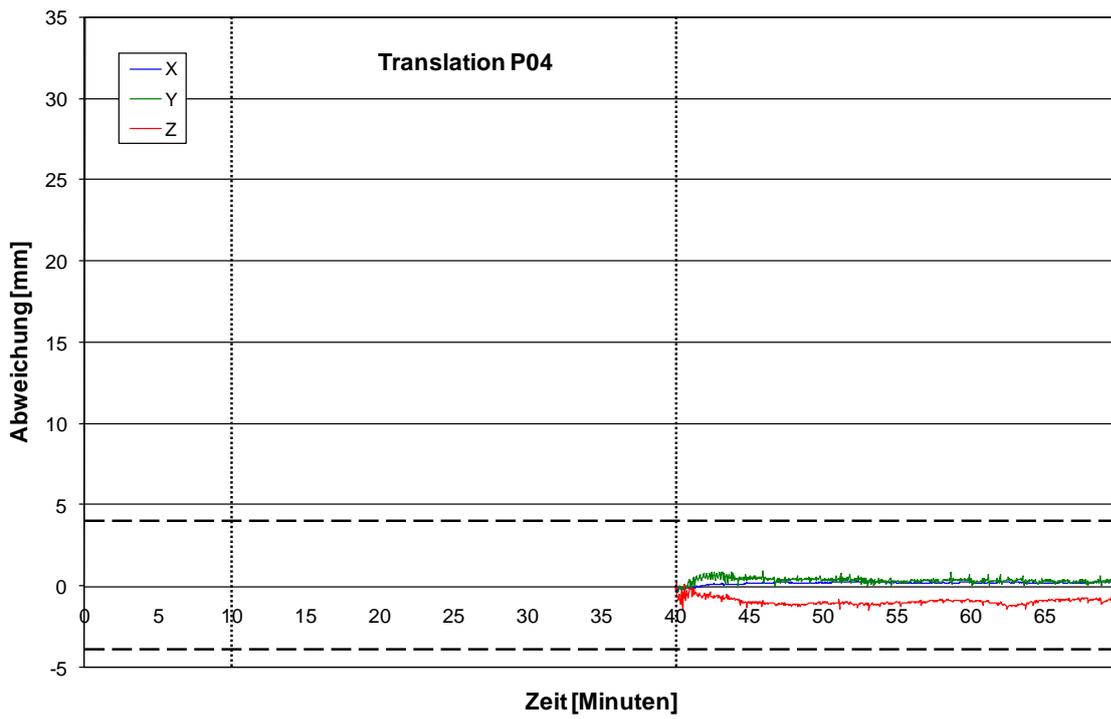
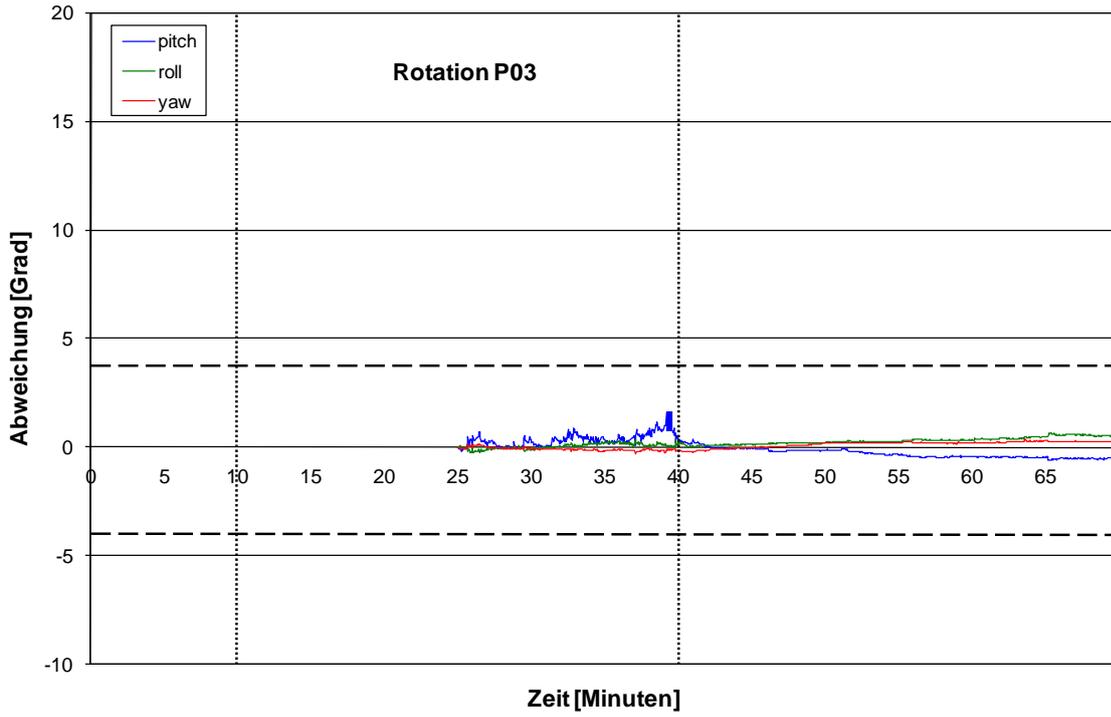


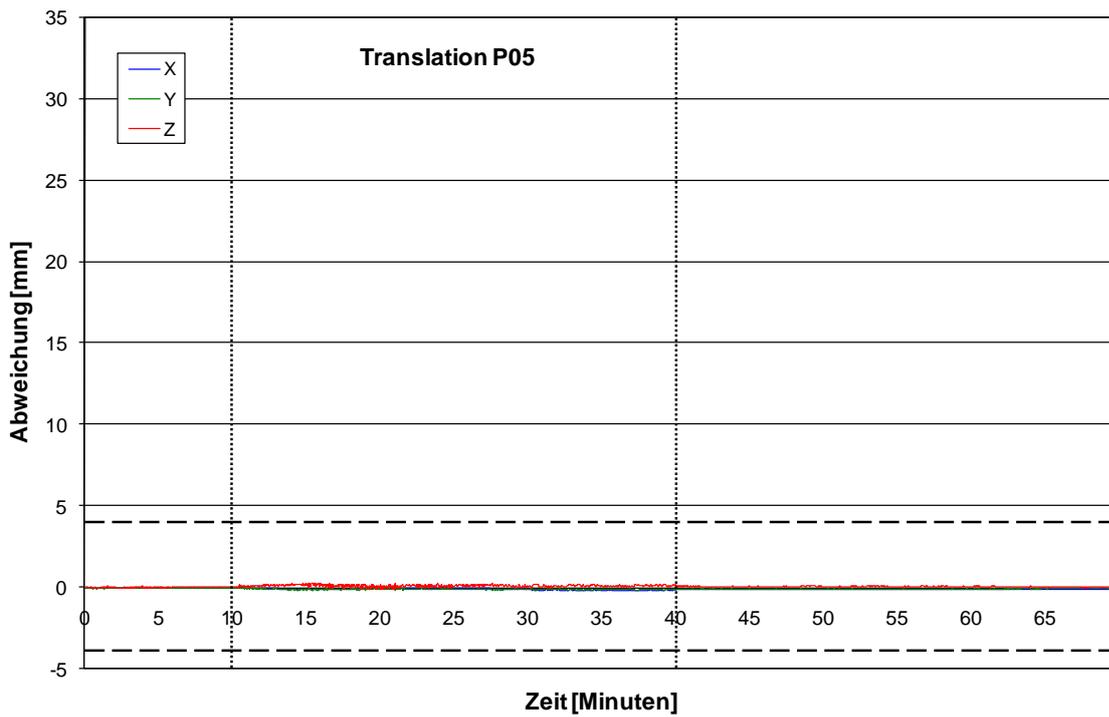
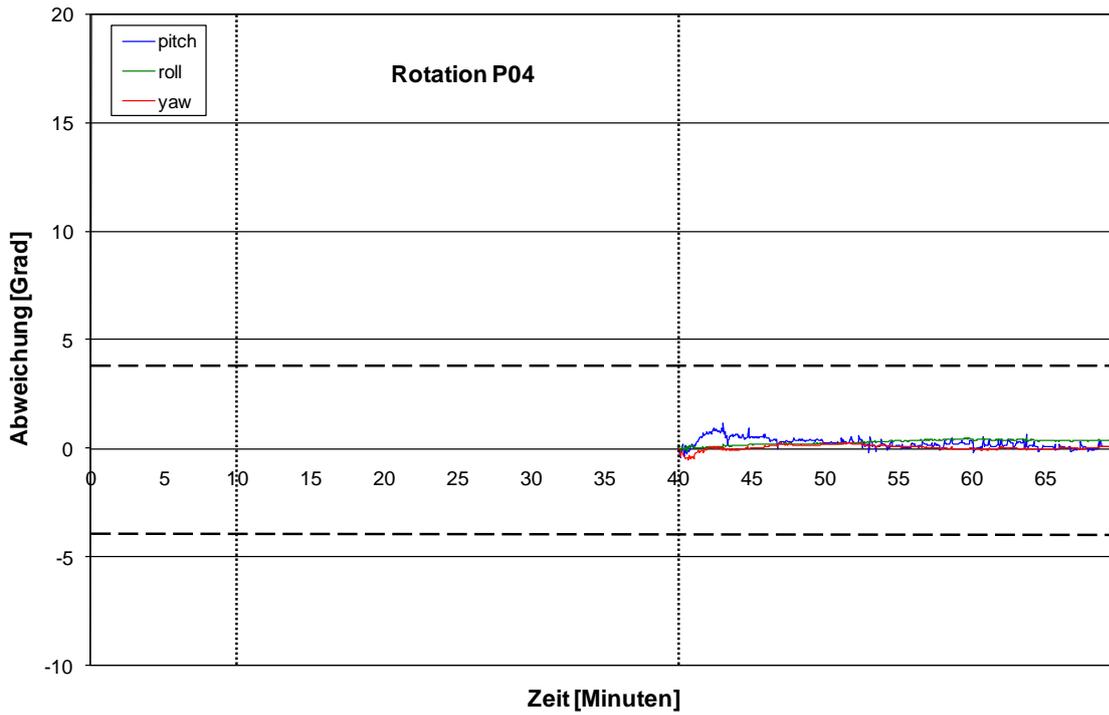
**Anhang B: Realignmentparameter der Strategie 2 nach dem Ersetzen der mit Artefakten belasteten Volumen**

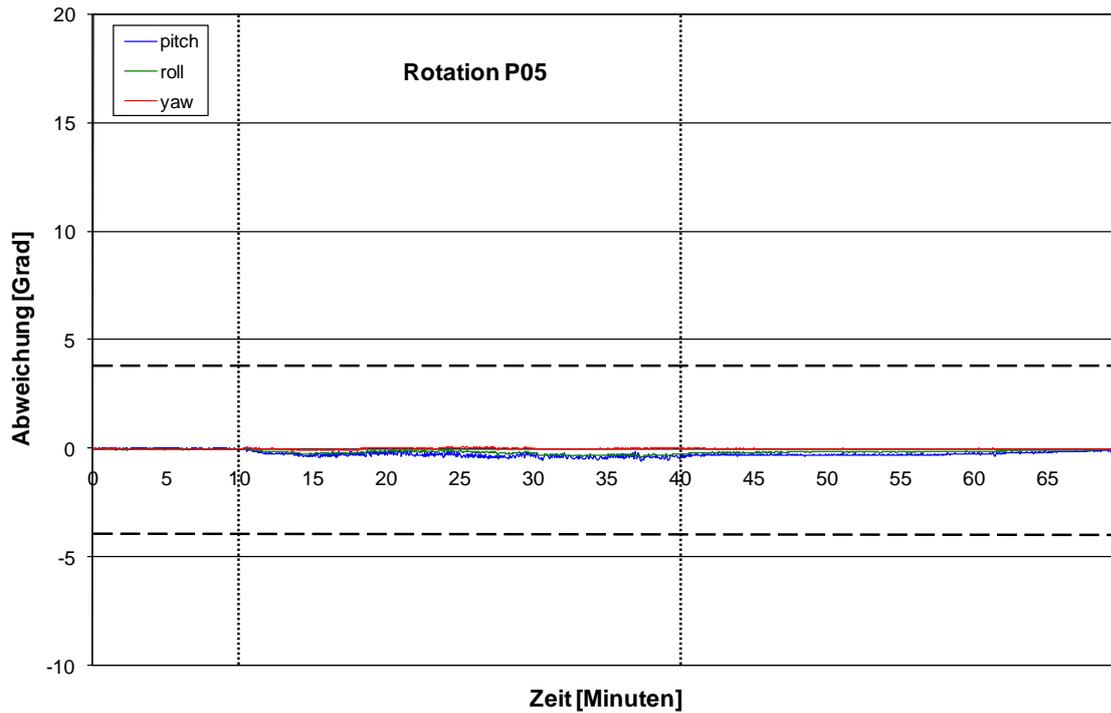






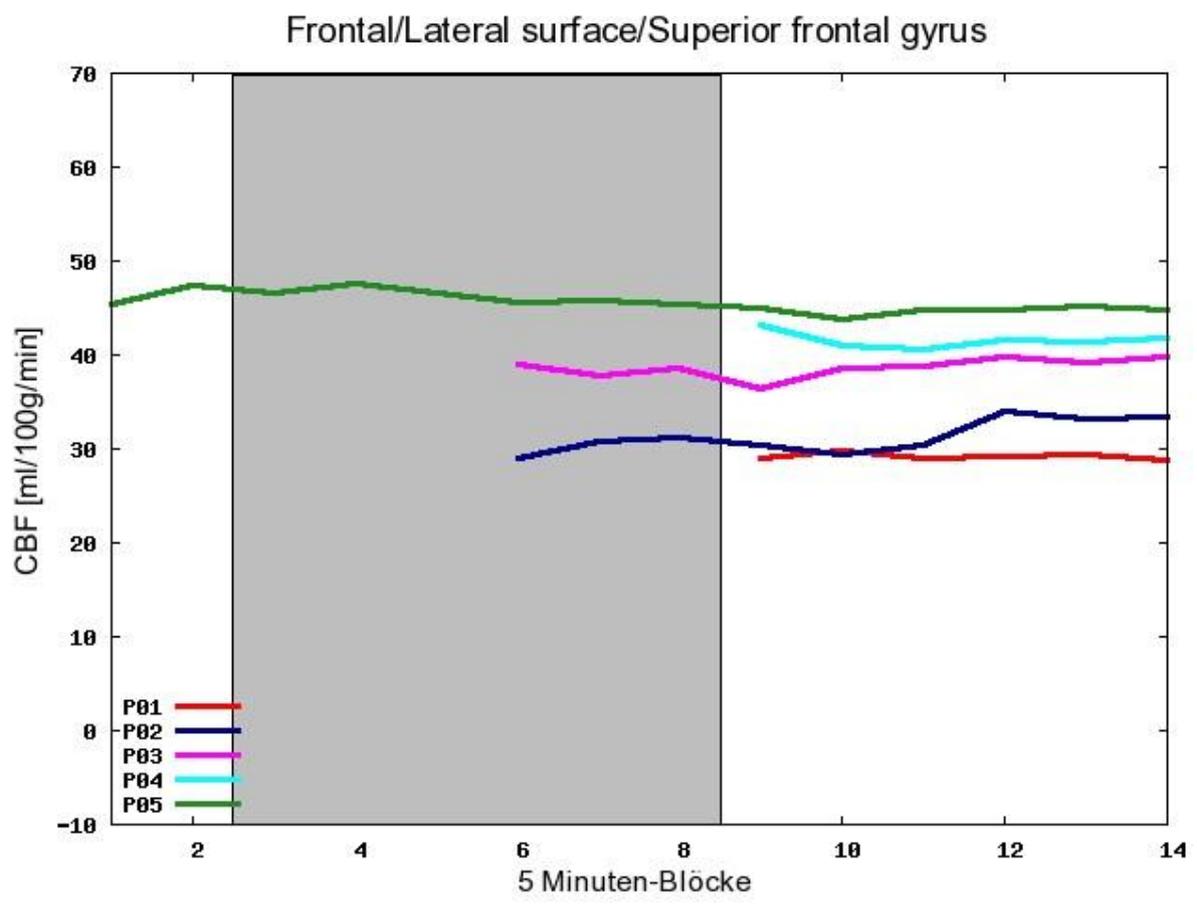
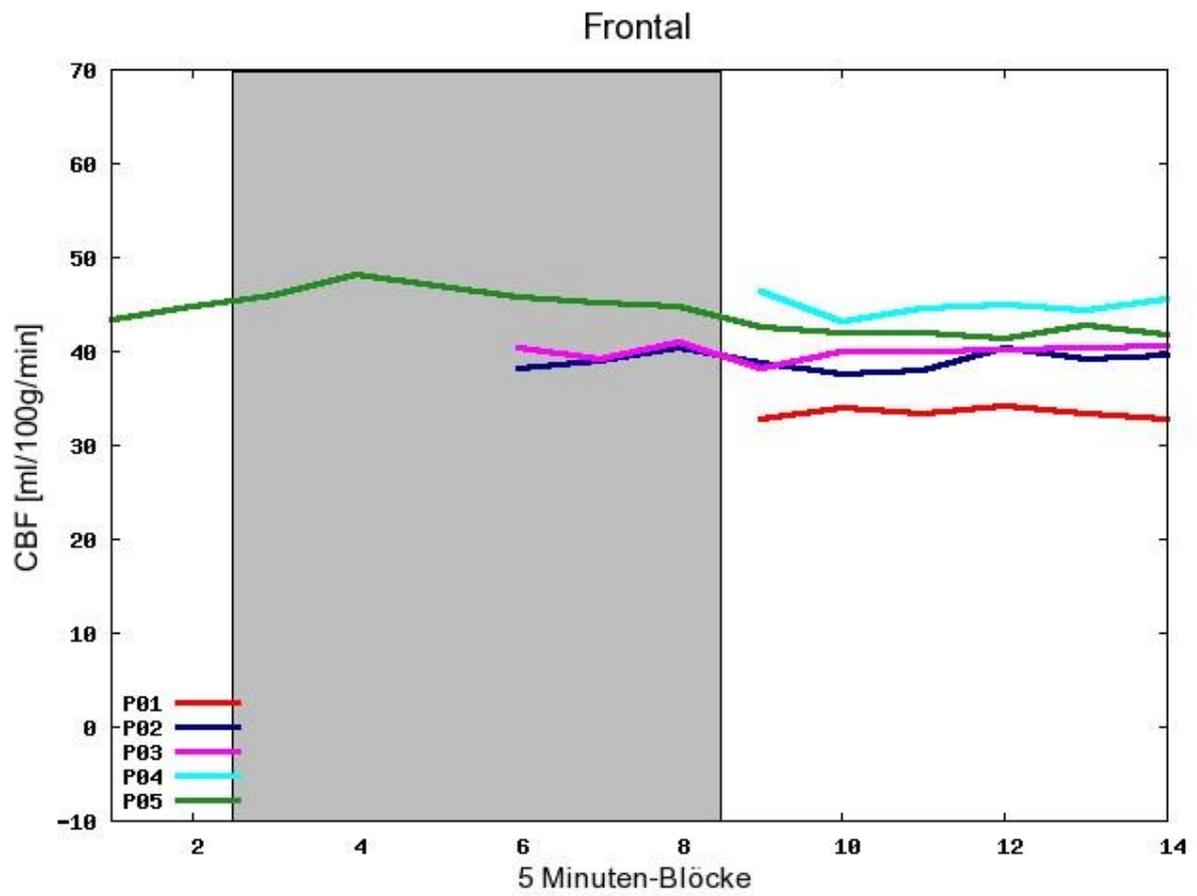




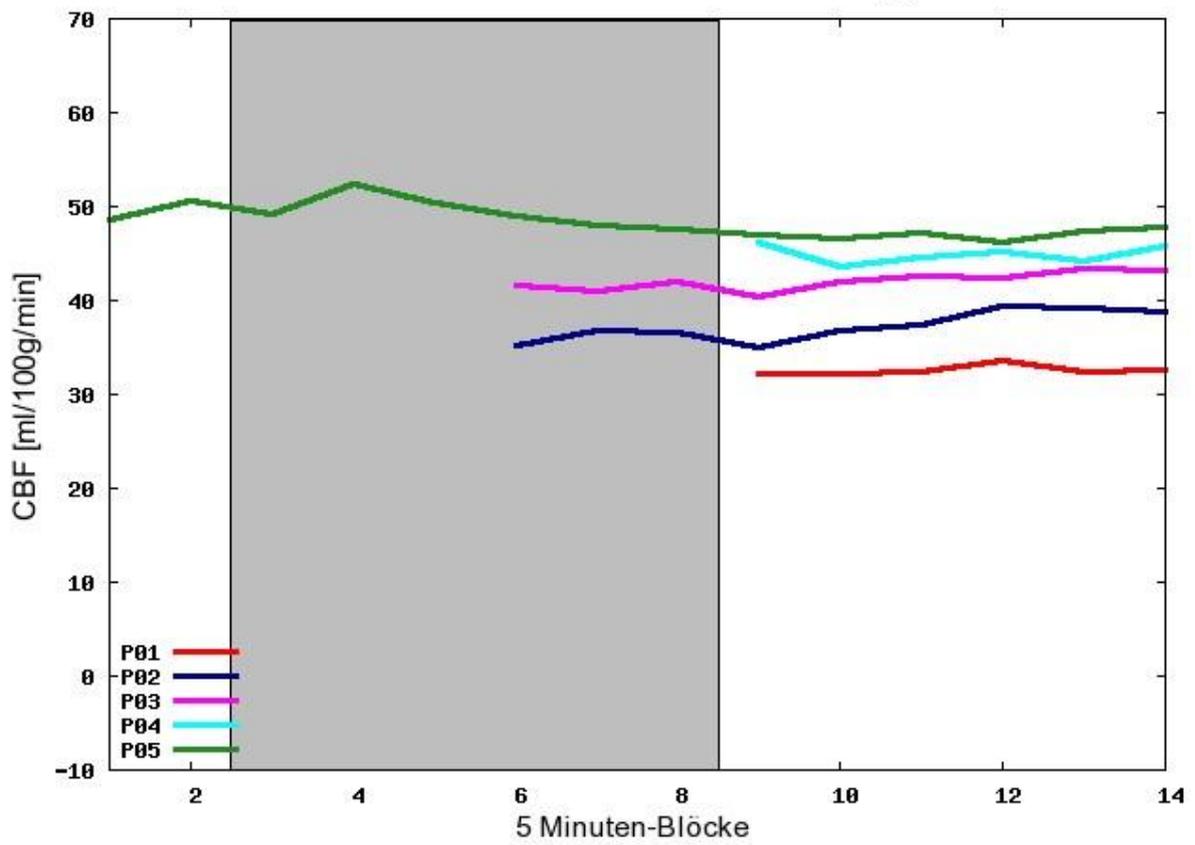


### Anhang C: CBF-Verläufe in den einzelnen regions-of-interest

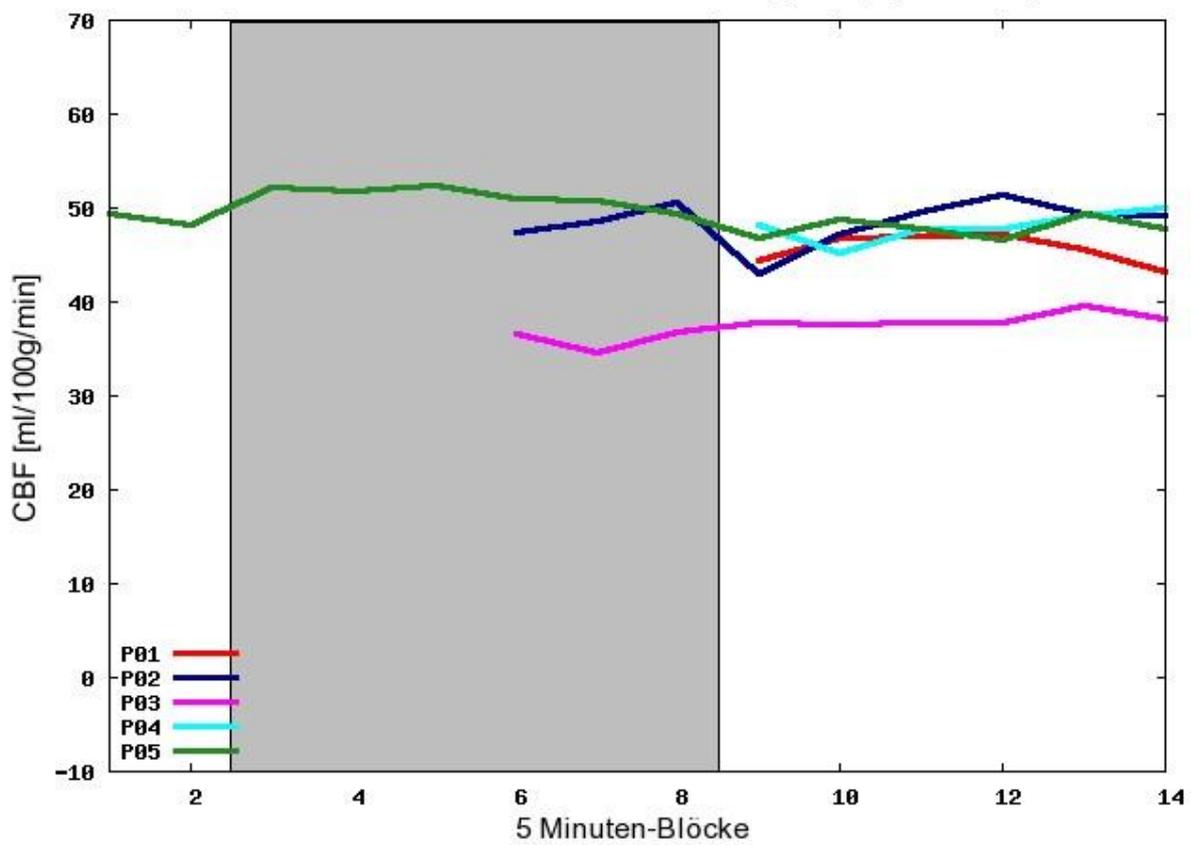
Die Phase der Hyperventilation ist mit der Farbe grau hinterlegt. Nulllinien bedeuten, dass für einen Probanden im jeweiligen Block keine Daten vorliegen. Fehlende Anteile der einzelnen Regions-of-Interest führen zu einem verminderten Durchschnitts-Durchblutungswert. In Folge dessen werden falsch zu niedrige Verläufe dargestellt.



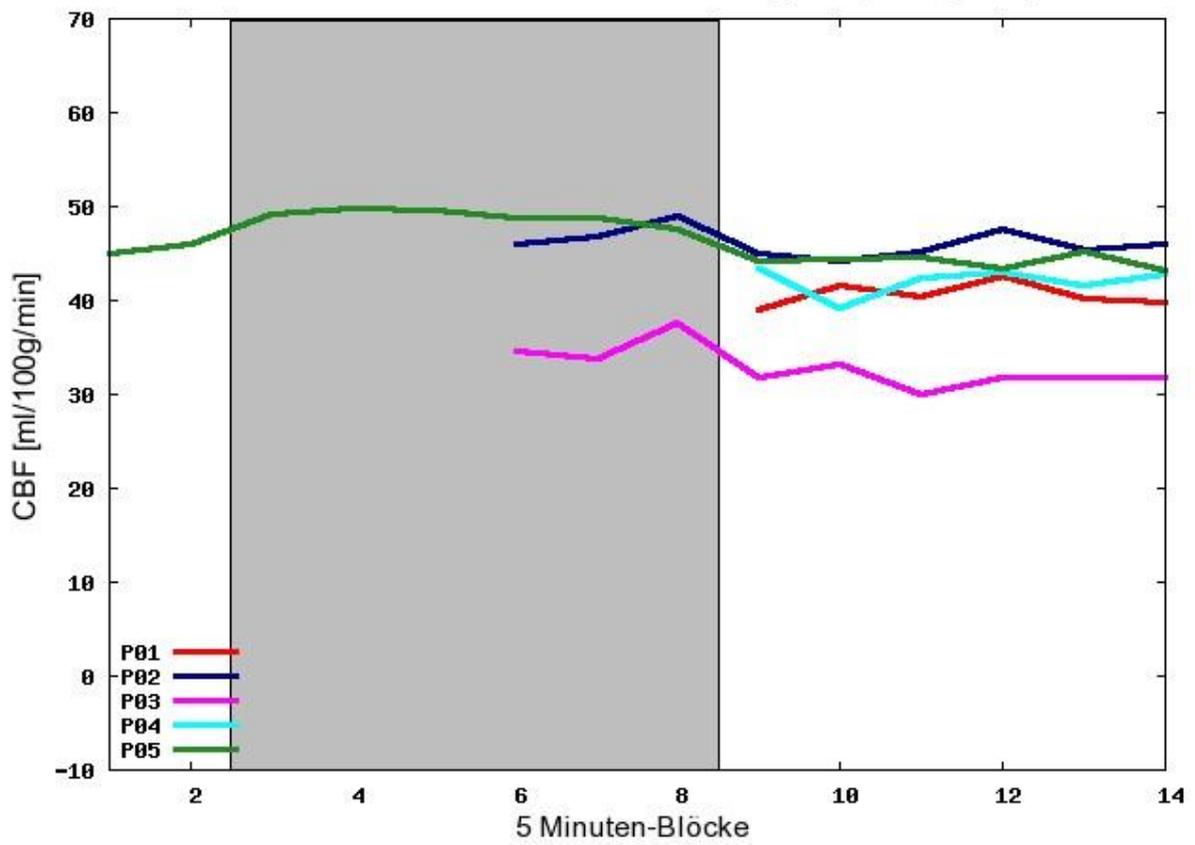
### Frontal/Lateral surface/Middle frontal gyrus



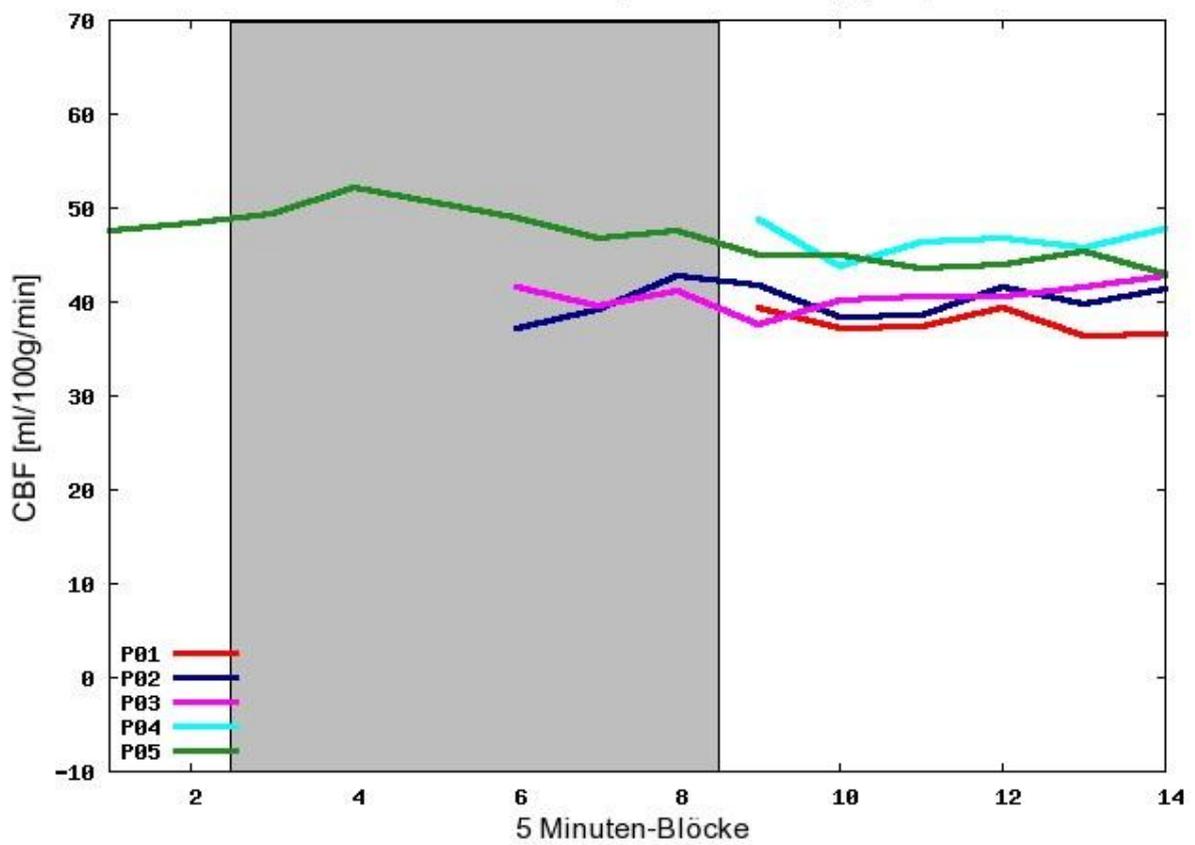
### Frontal/Lateral surface/Inferior frontal gyrus, opercular part



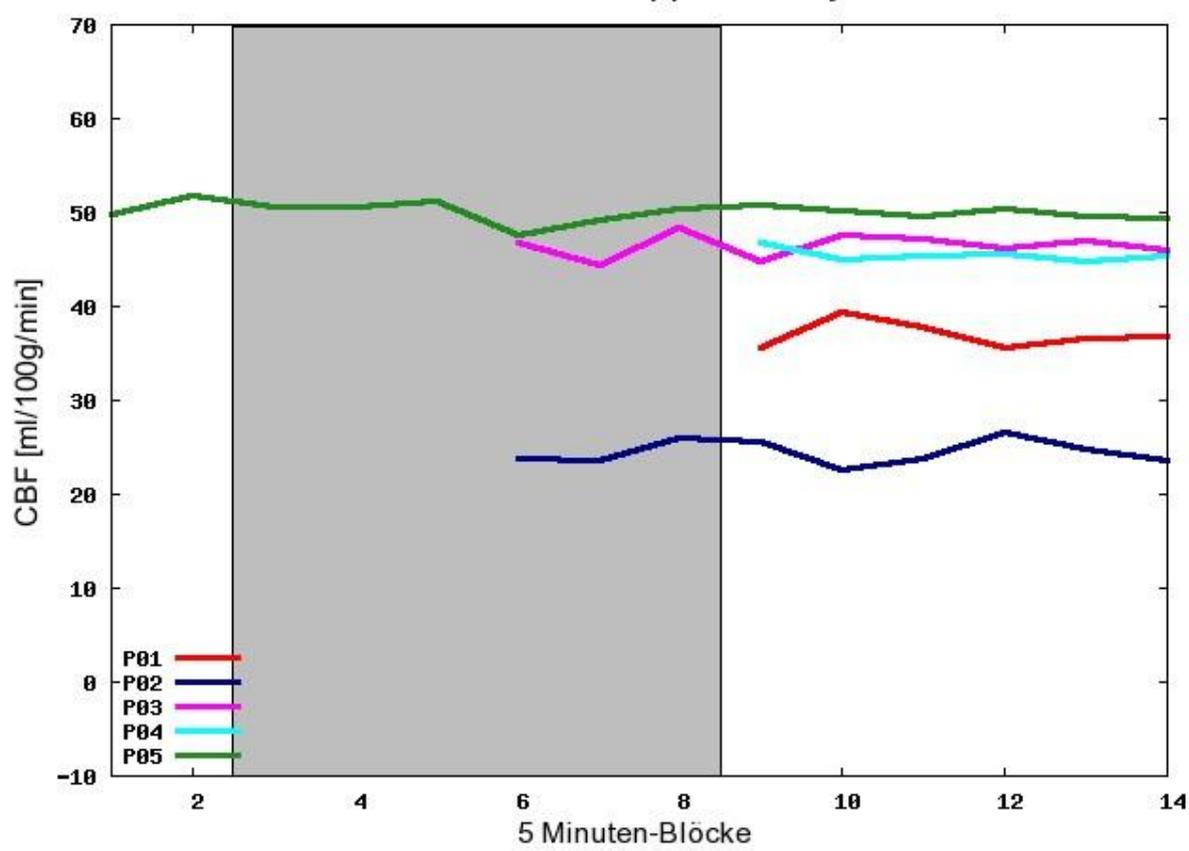
Frontal/Lateral surface/Inferior frontal gyrus, triangular part



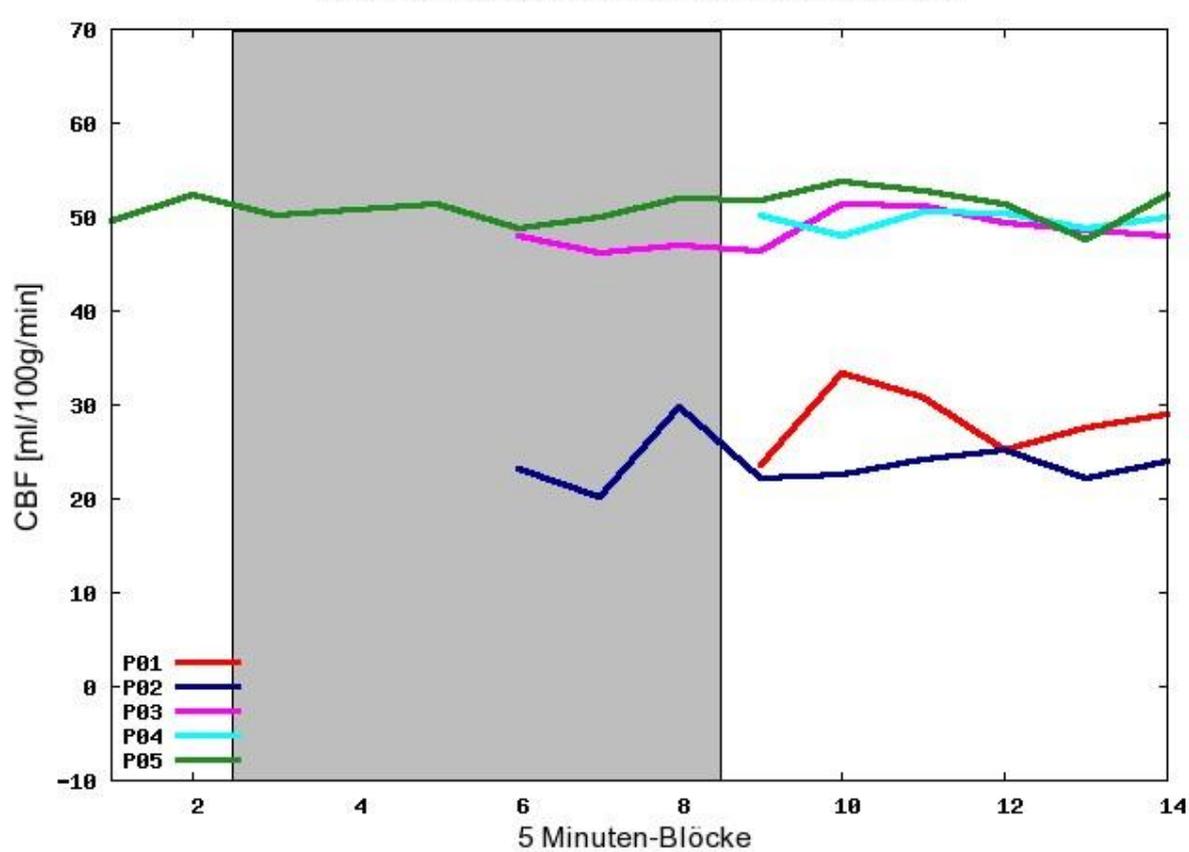
Frontal/Medial surface/Superior frontal gyrus, medial



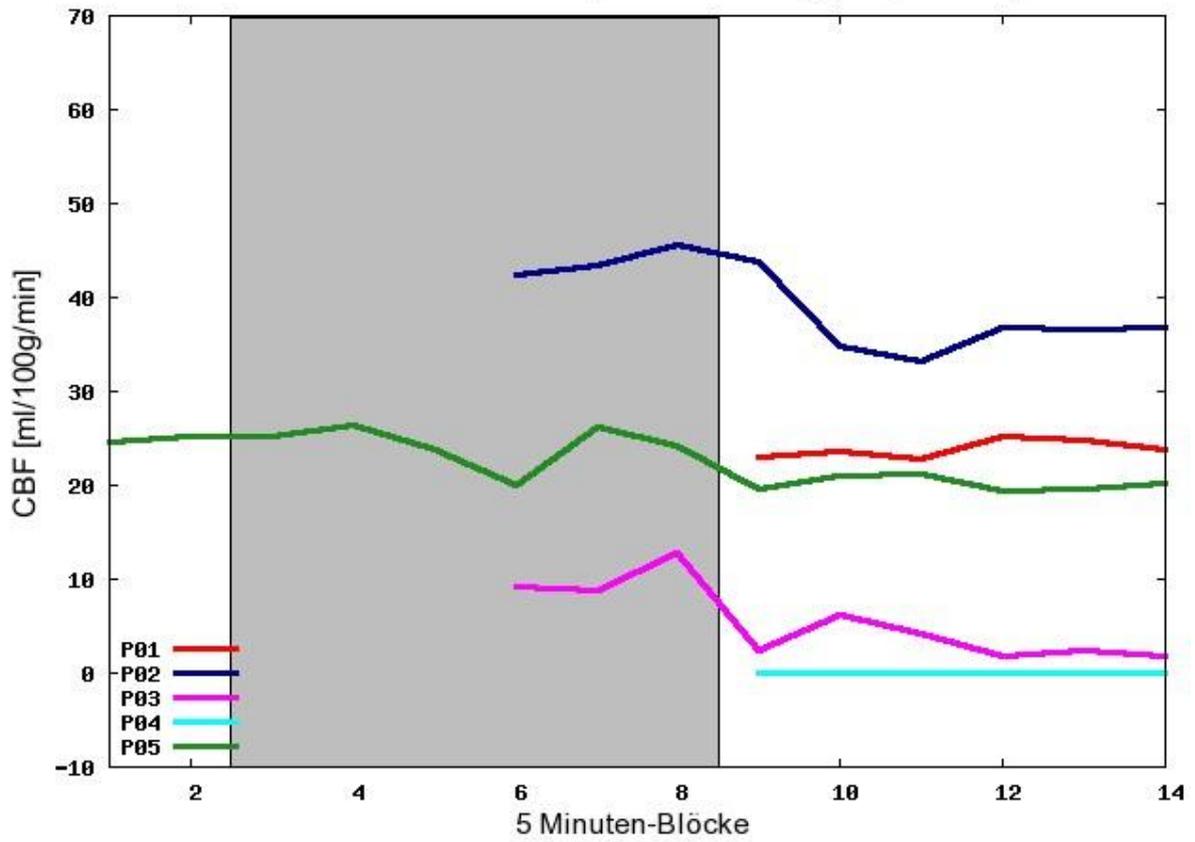
Frontal/Medial surface/Supplementary motor area



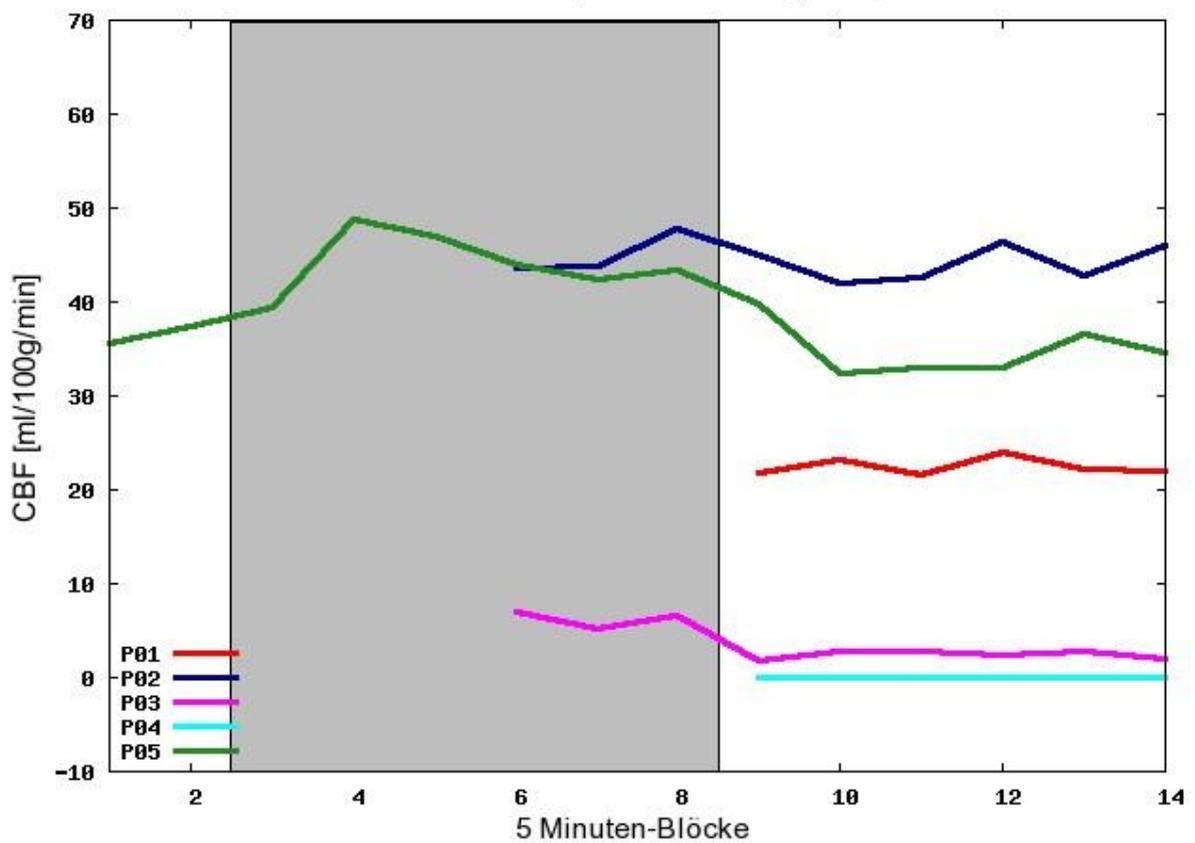
Frontal/Medial surface/Paracentral lobule



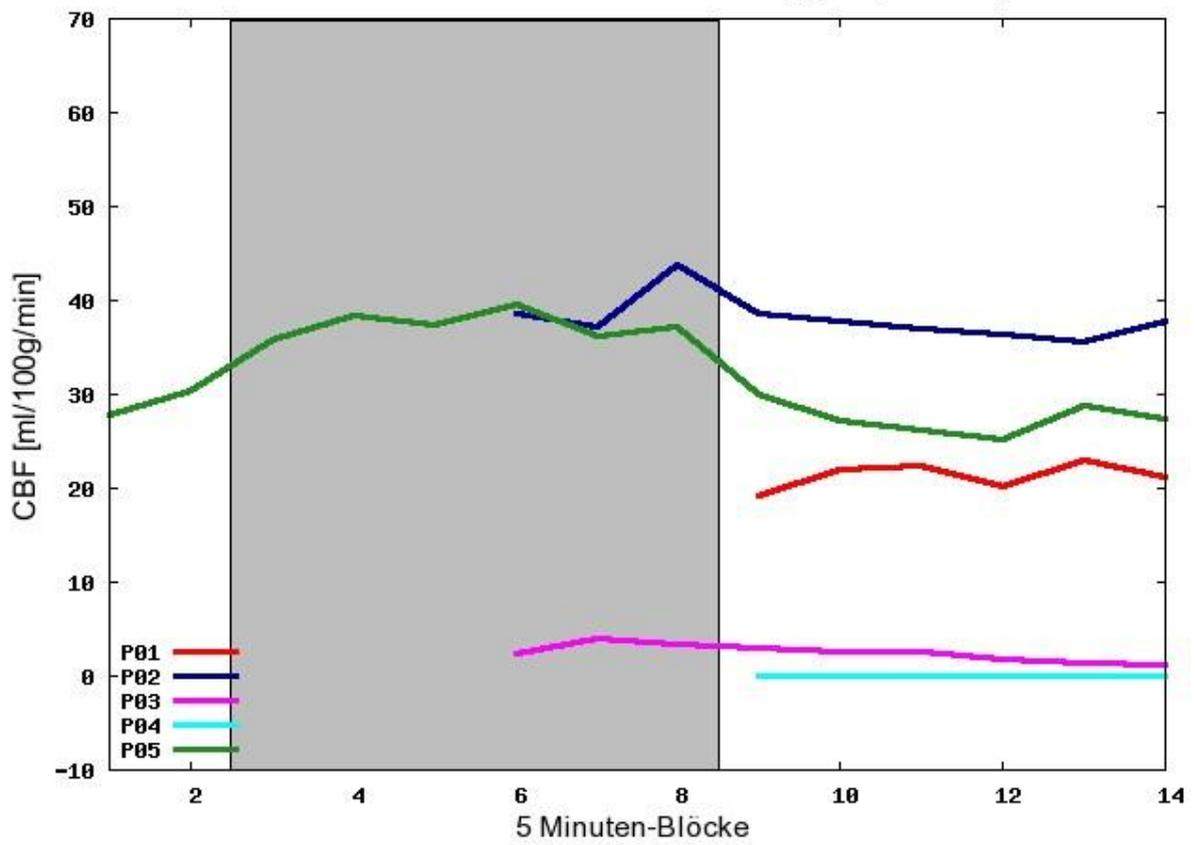
Frontal/Orbital surface/Superior frontal gyrus, orbital part



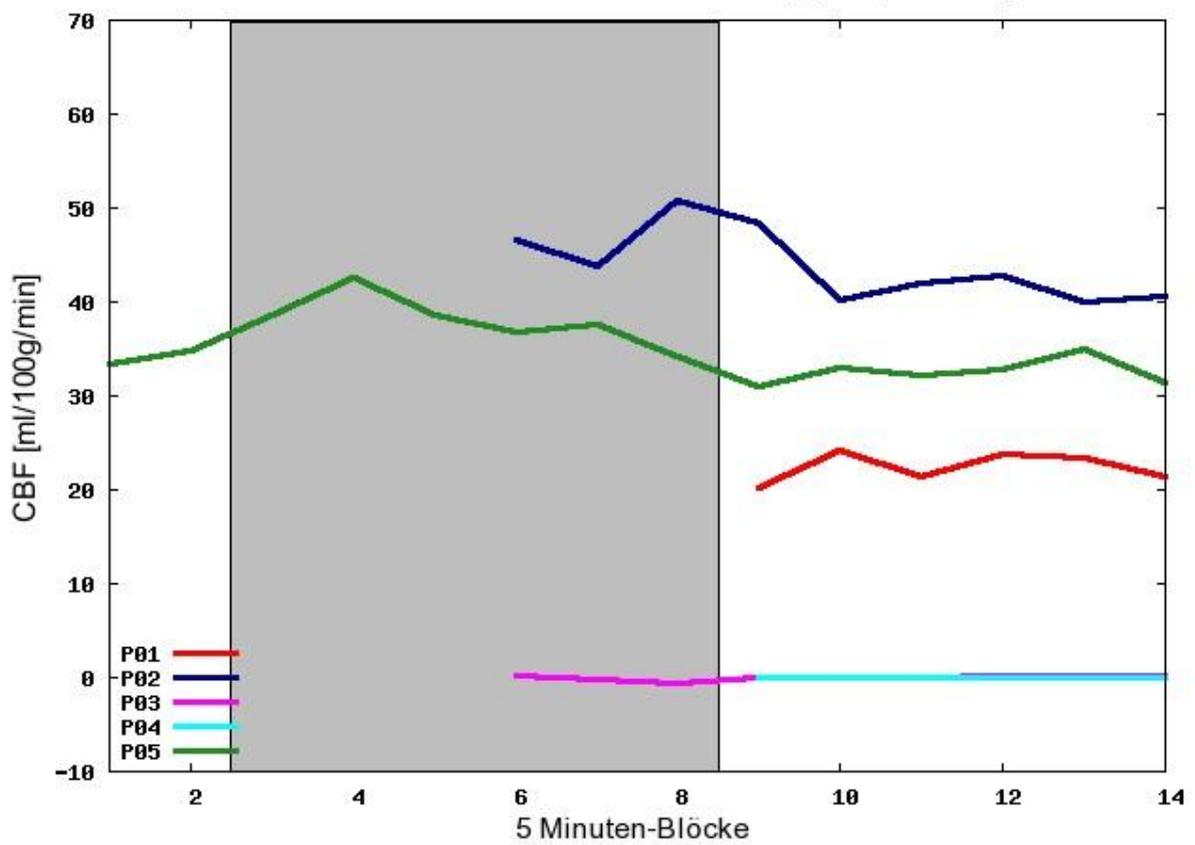
Frontal/Orbital surface/Superior frontal gyrus, medial orbital



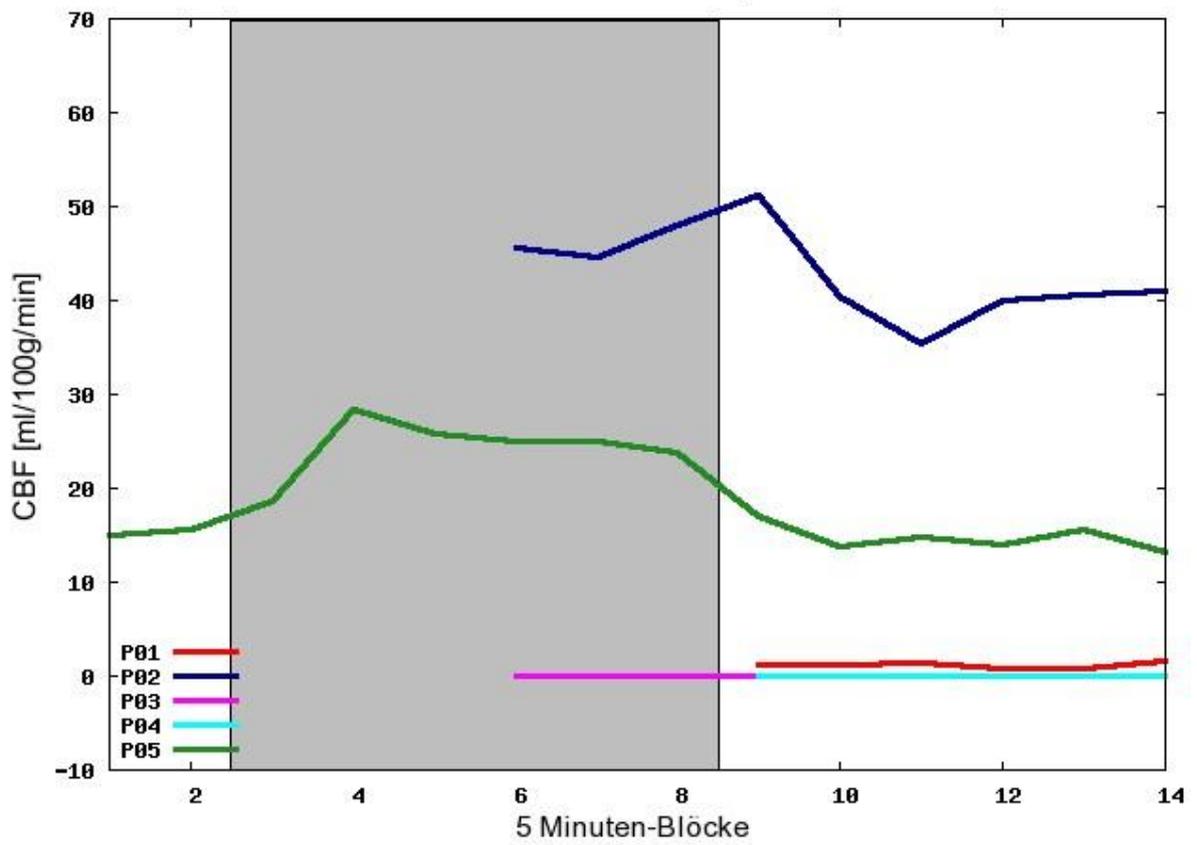
Frontal/Orbital surface/Middle frontal gyrus, orbital part



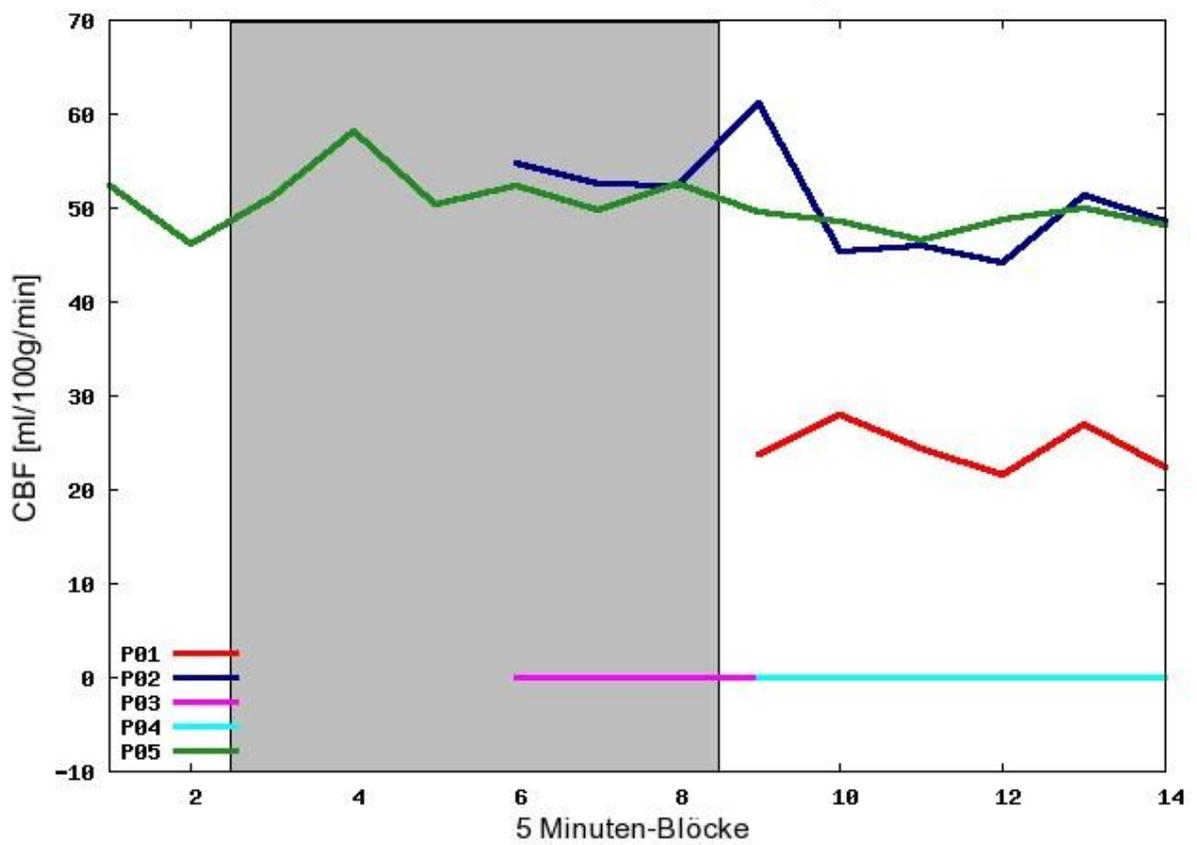
Frontal/Orbital surface/Inferior frontal gyrus, orbital part



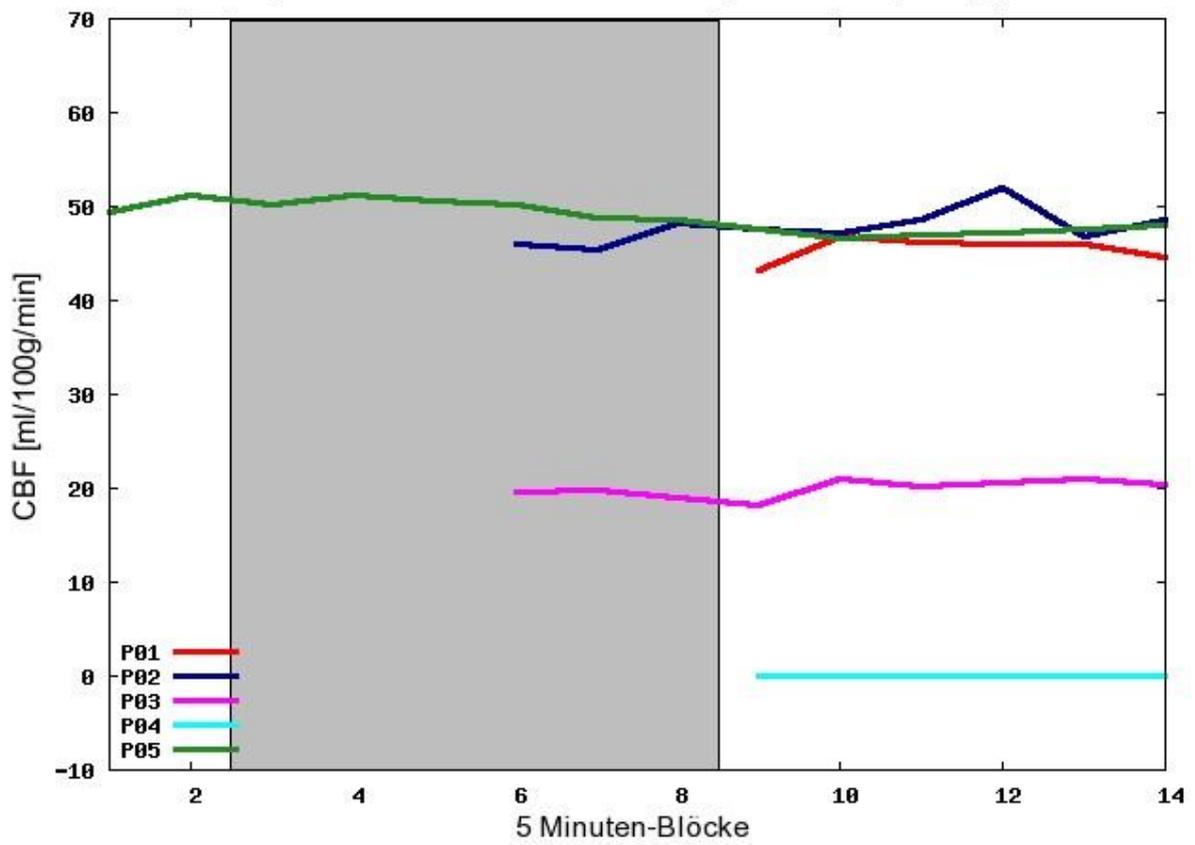
### Frontal/Orbital surface/Gyrus rectus



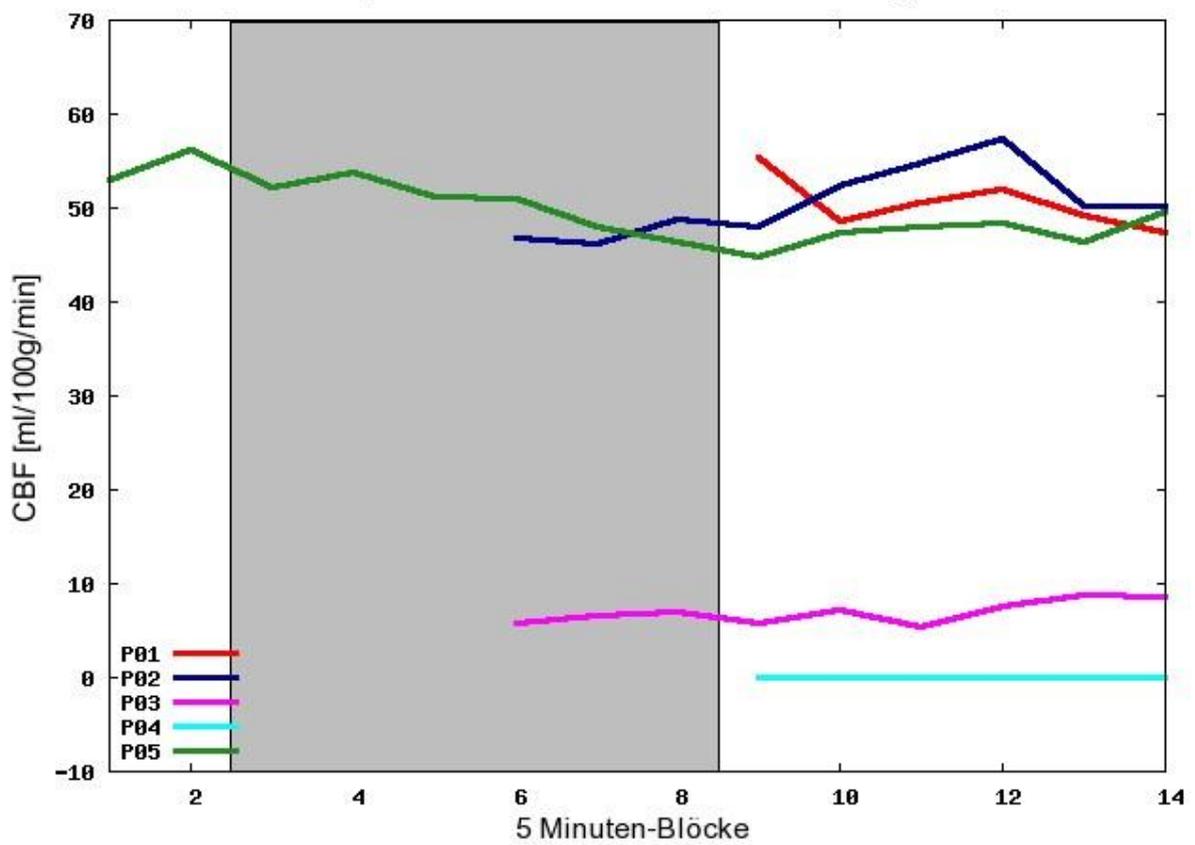
### Frontal/Orbital surface/Olfactory cortex



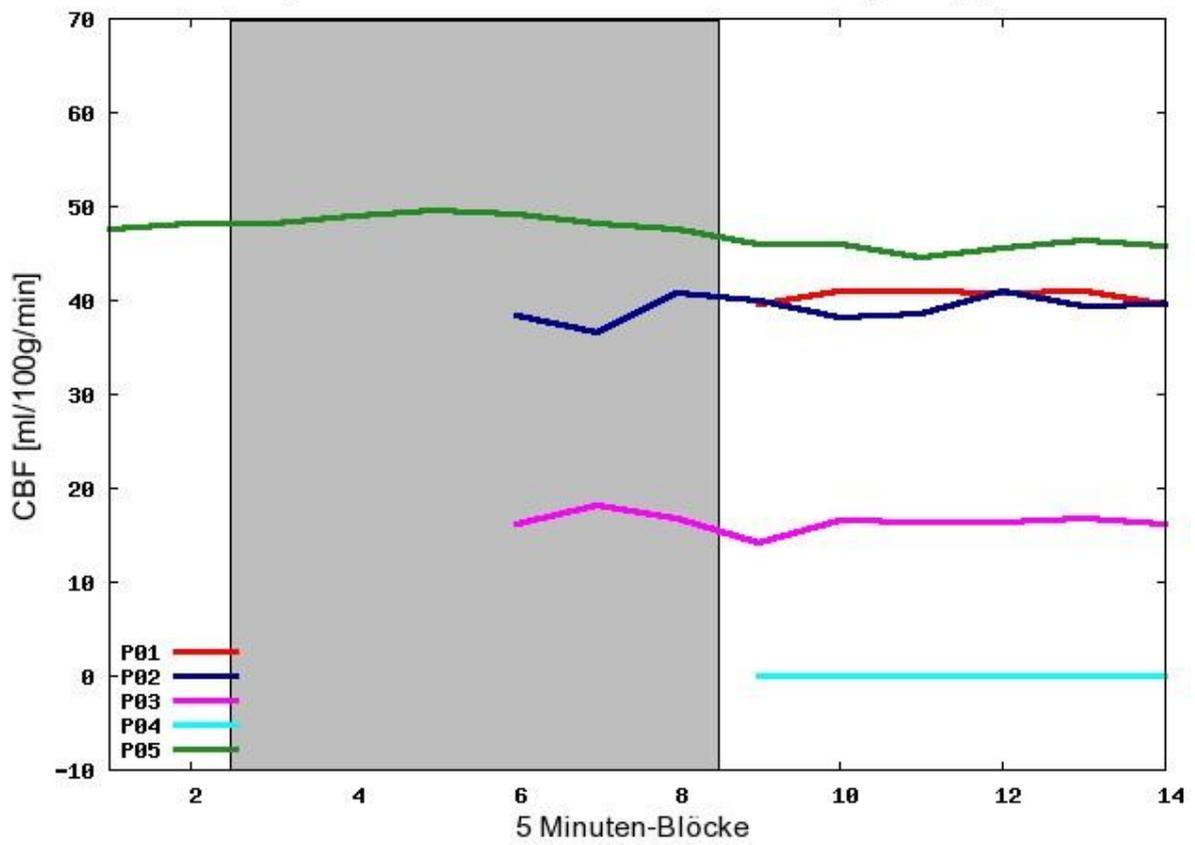
### Temporal lobe/Lateral surface/Superior temporal gyrus



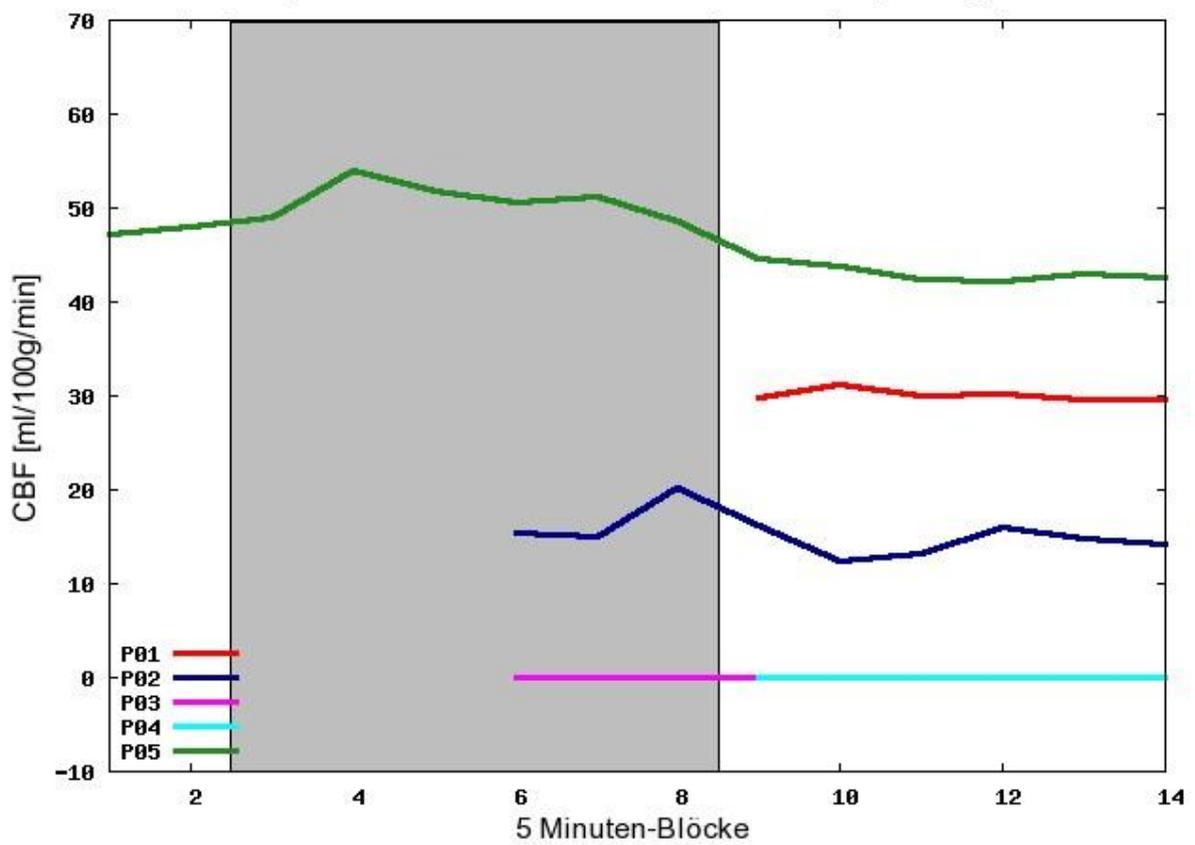
### Temporal lobe/Lateral surface/Heschl gyrus



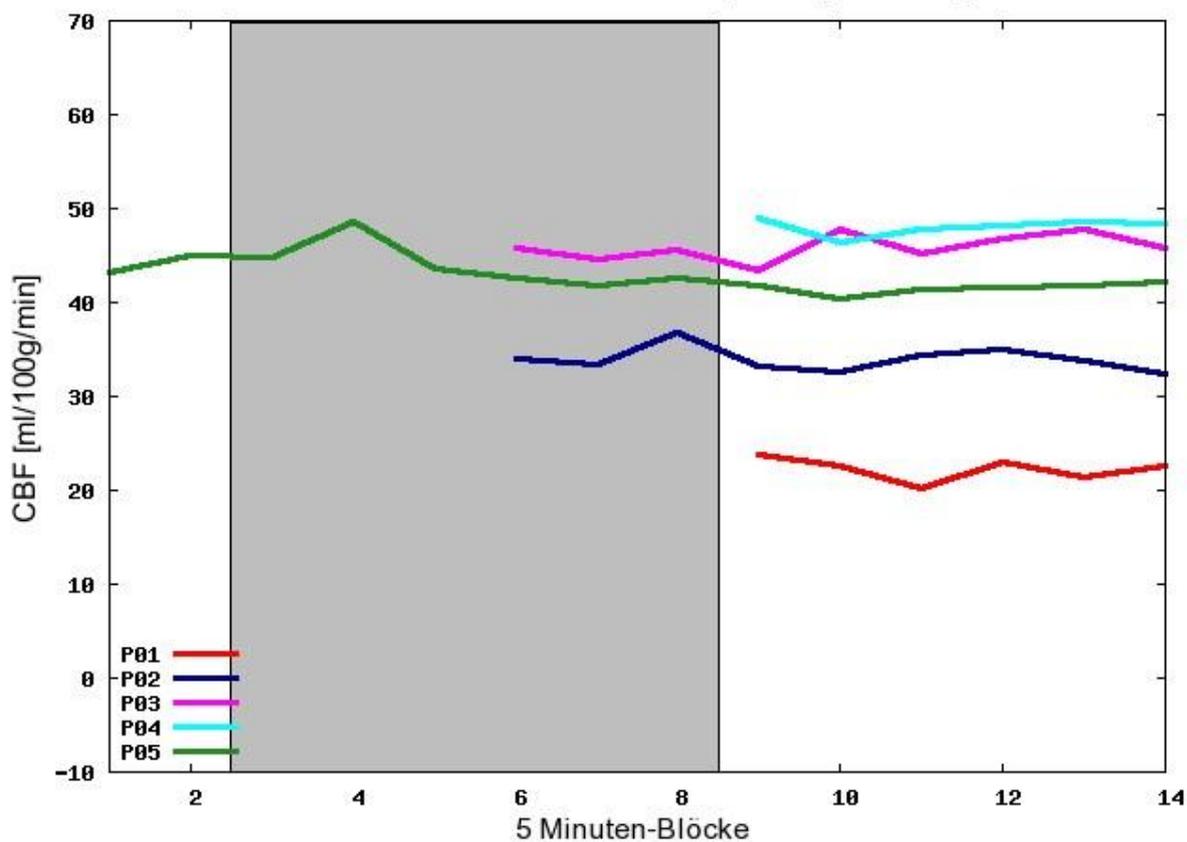
Temporal lobe/Lateral surface/Middle temporal gyrus



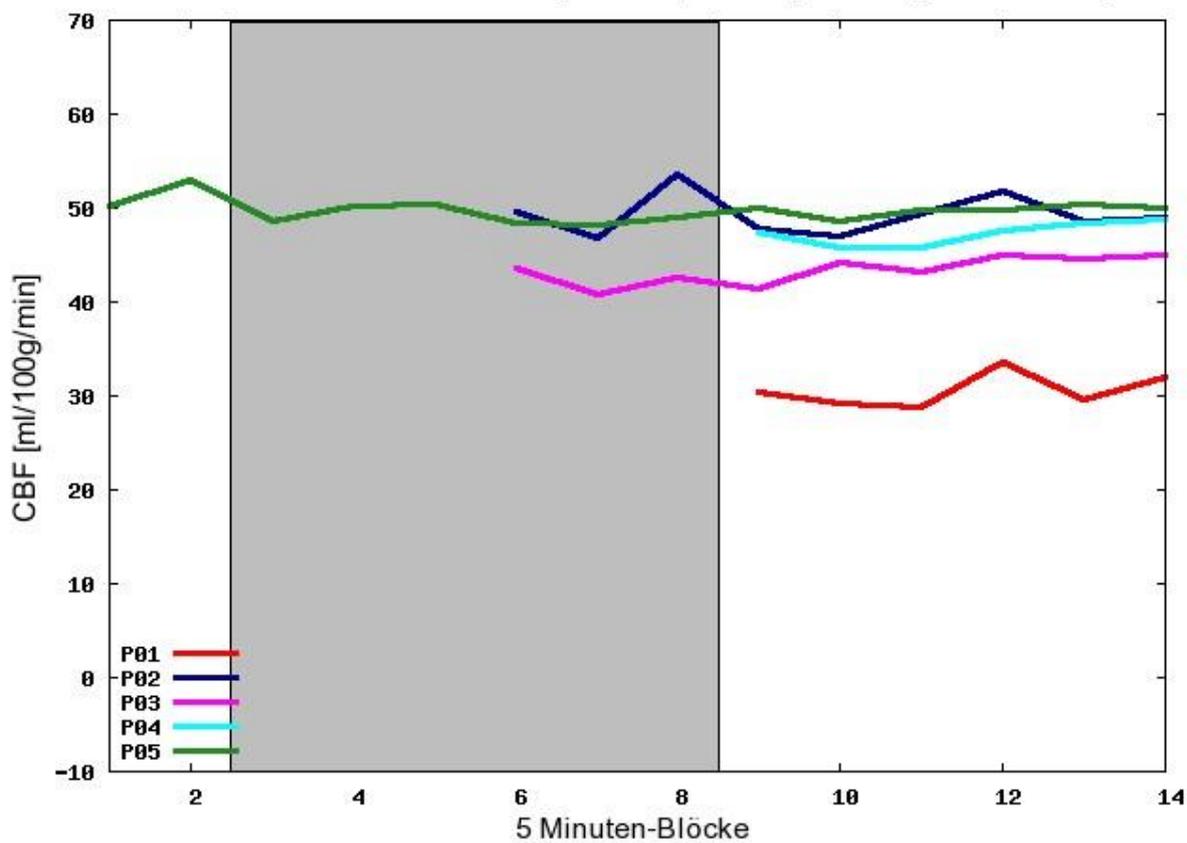
Temporal lobe/Lateral surface/Inferior temporal gyrus



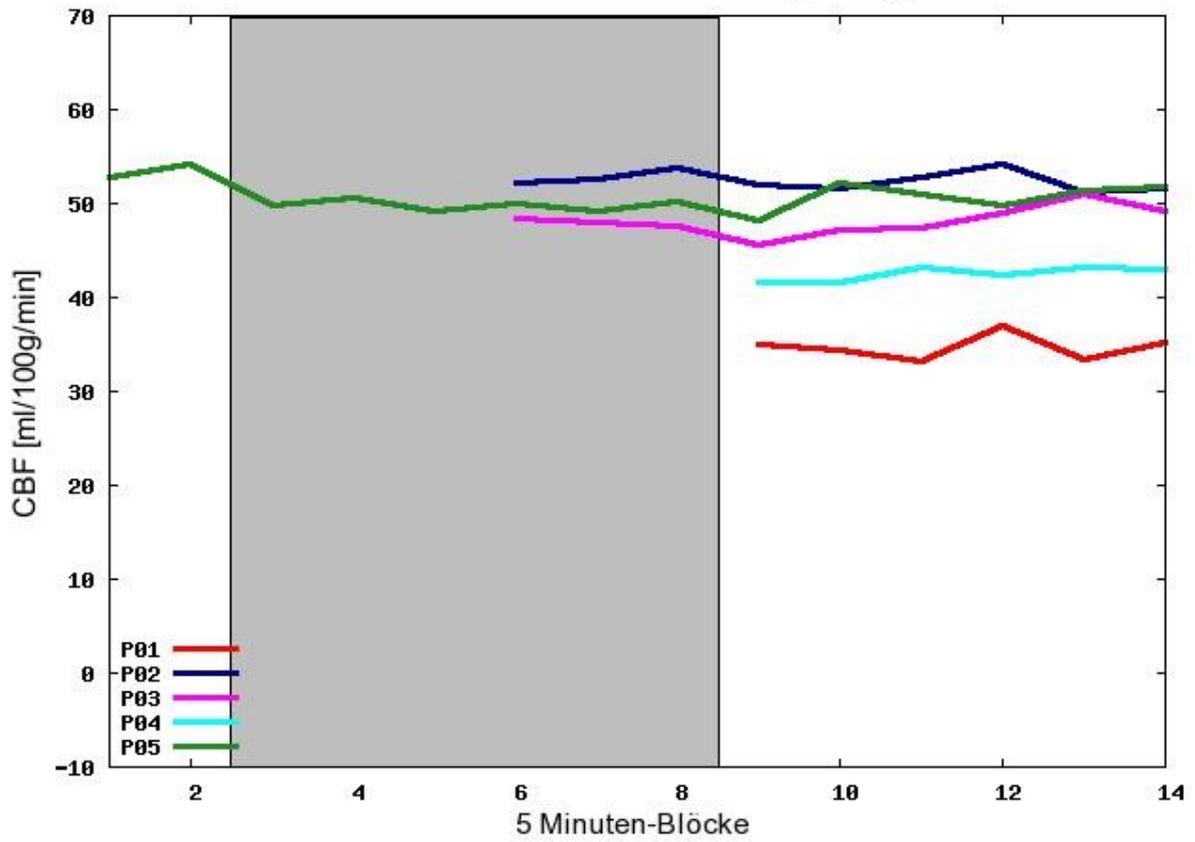
Parietal lobe/Lateral surface/Superior parietal gyrus



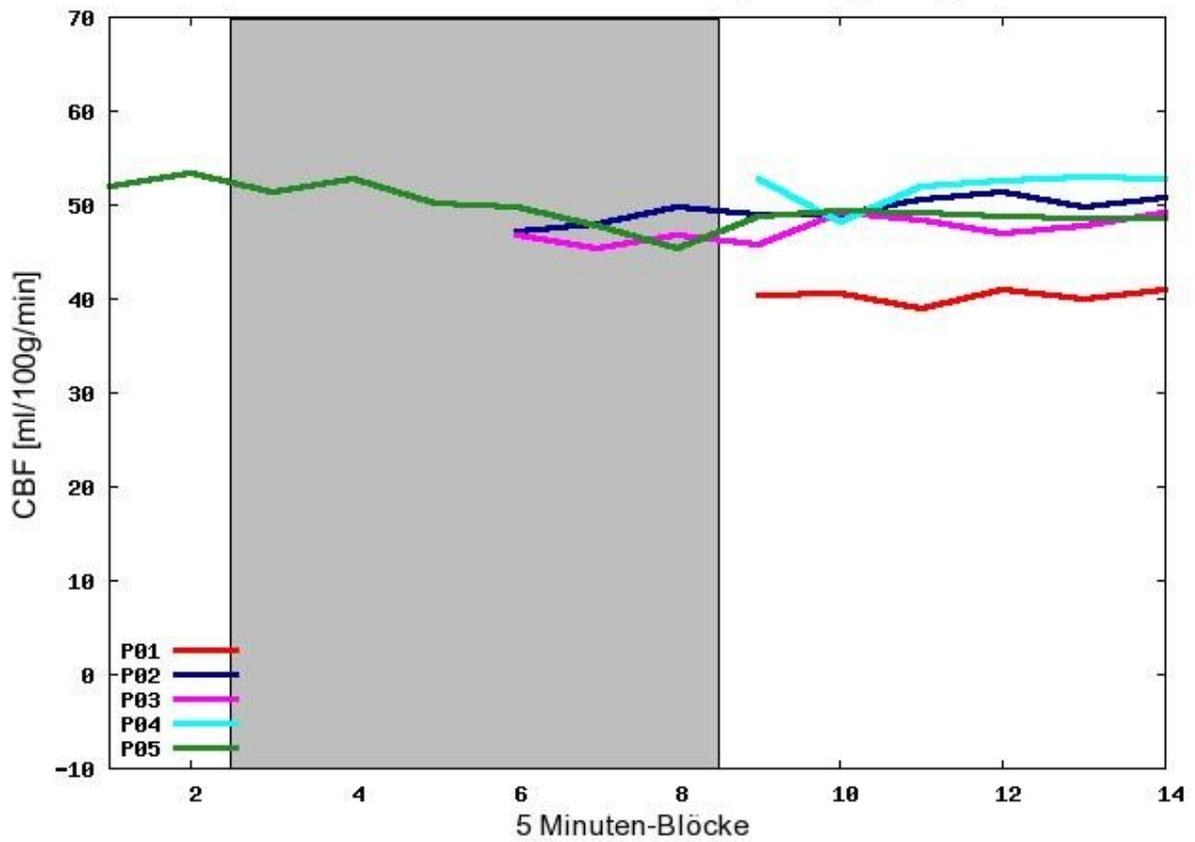
Parietal lobe/Lateral surface/Inferior parietal, but supramarginal and angular



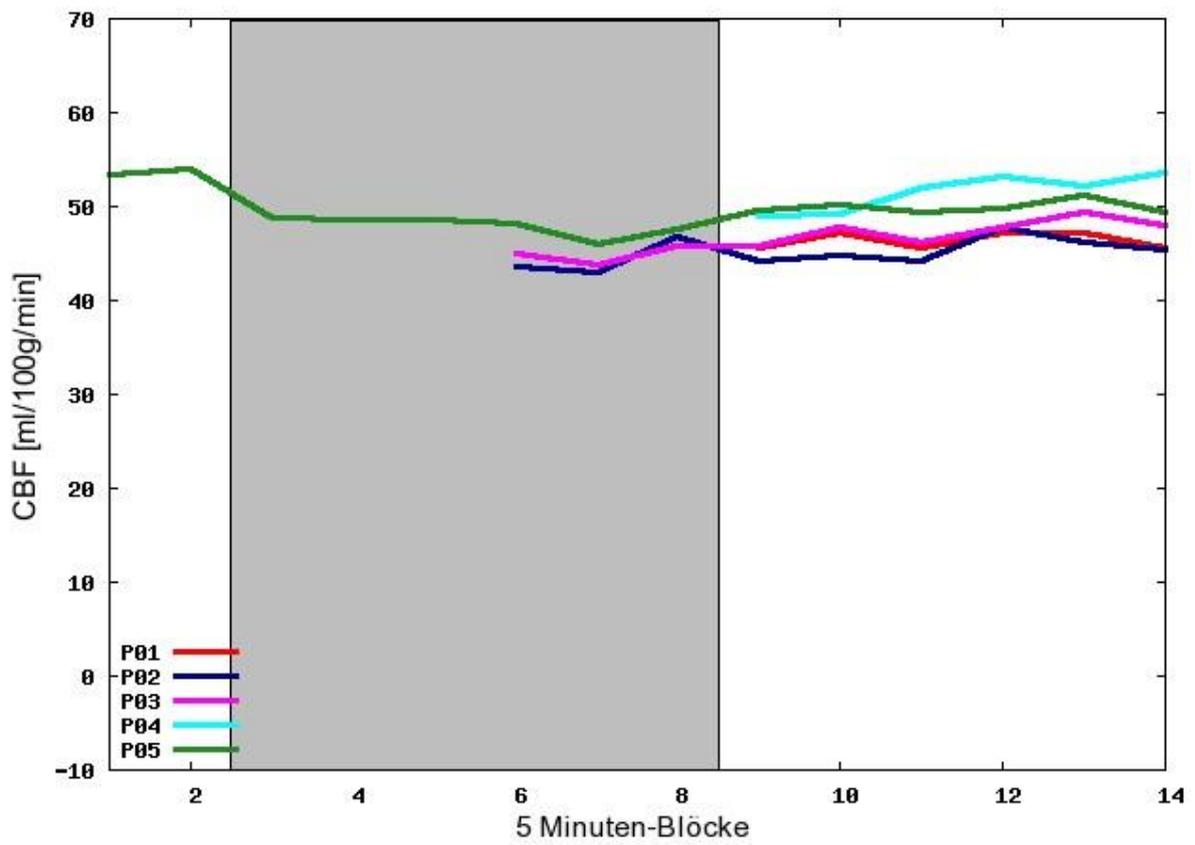
### Parietal lobe/Lateral surface/Angular gyrus



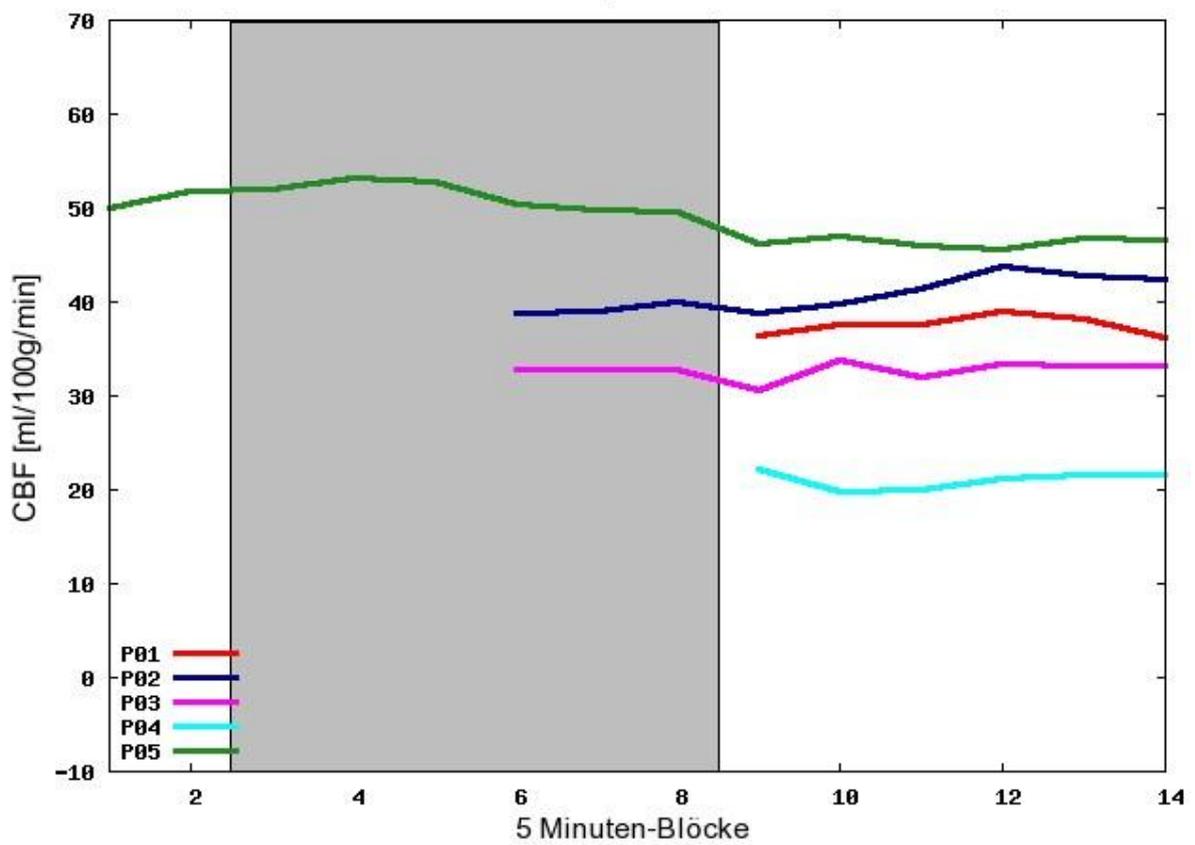
### Parietal lobe/Lateral surface/Supramarginal gyrus



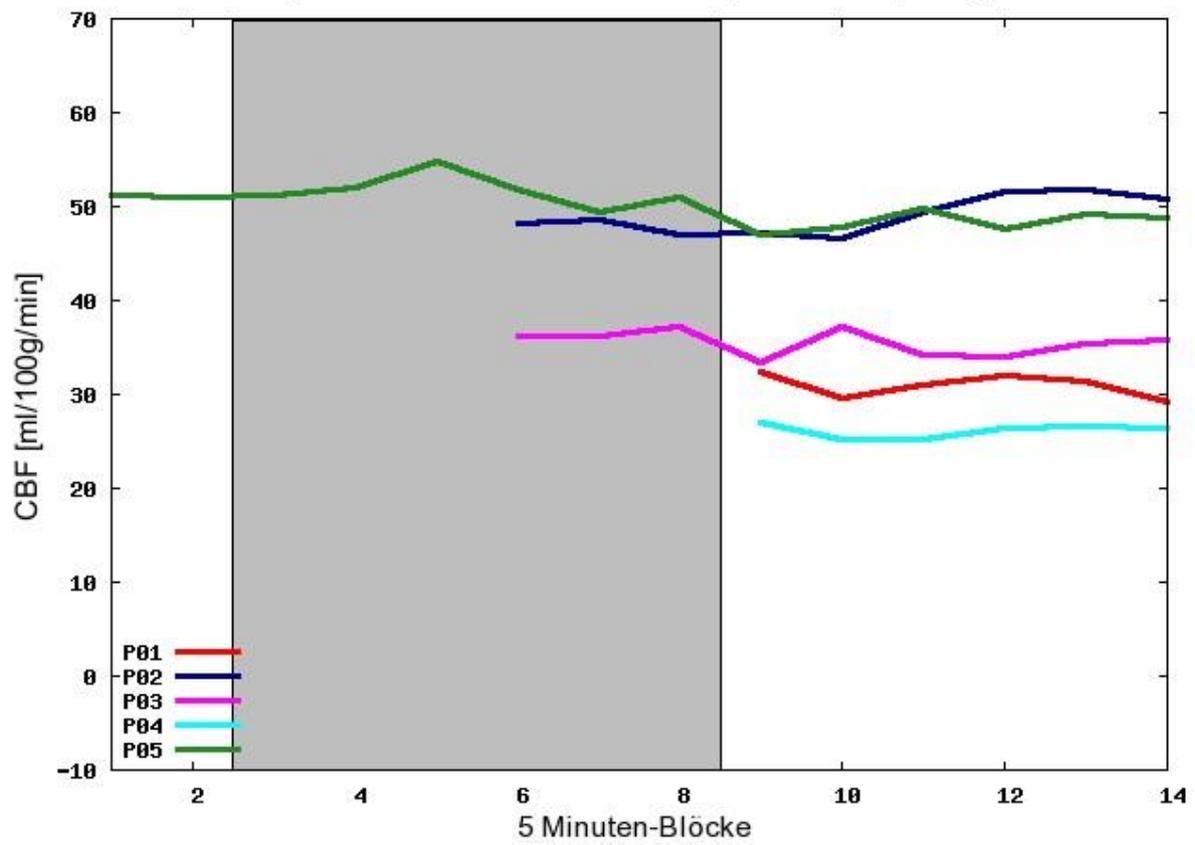
### Parietal lobe/Medial surface/Precuneus



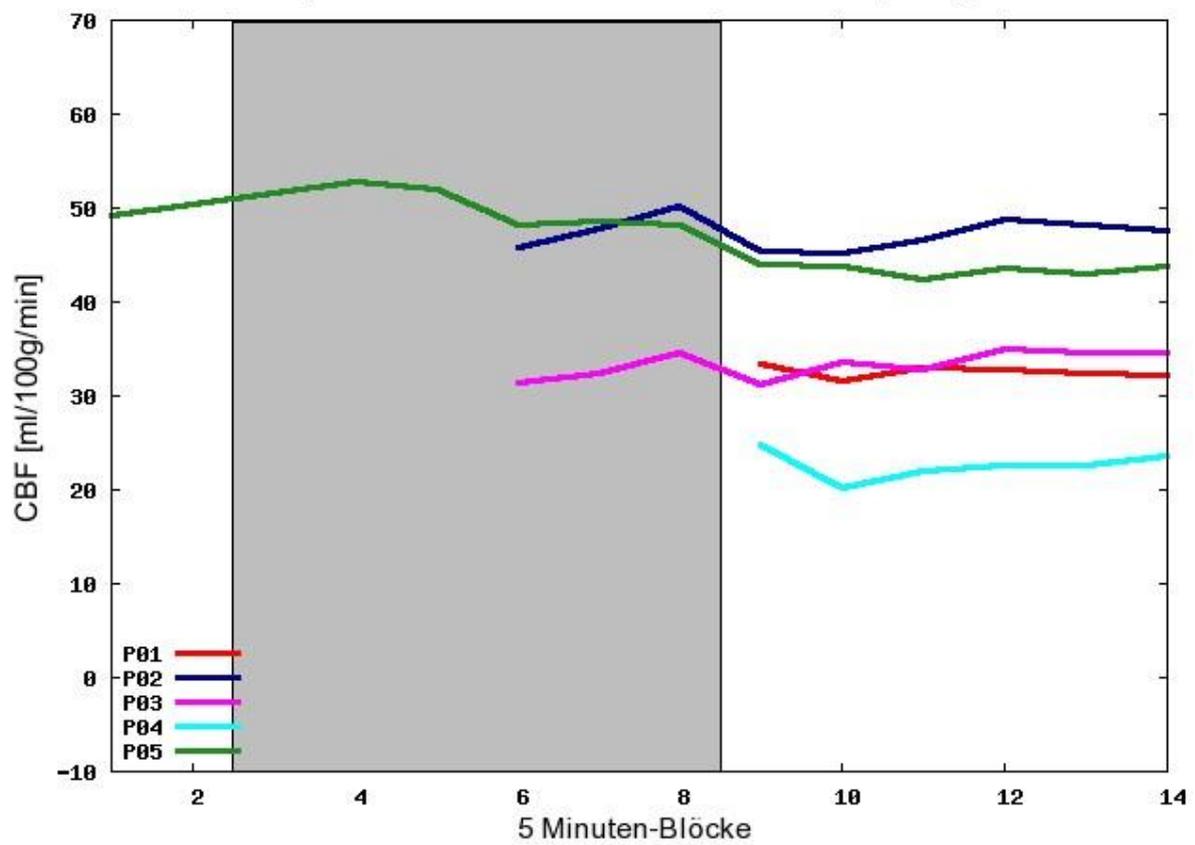
### Occipital lobe



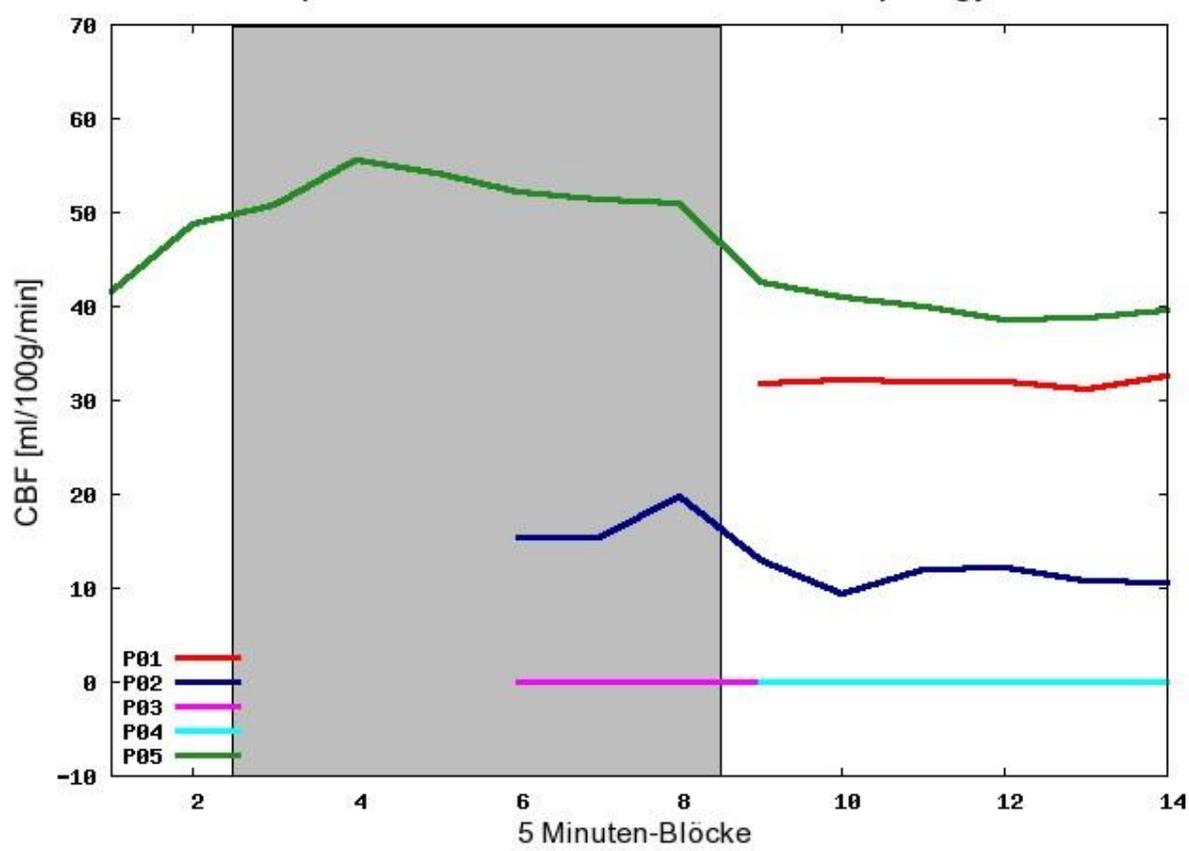
### Occipital lobe/Lateral surface/Superior occipital gyrus



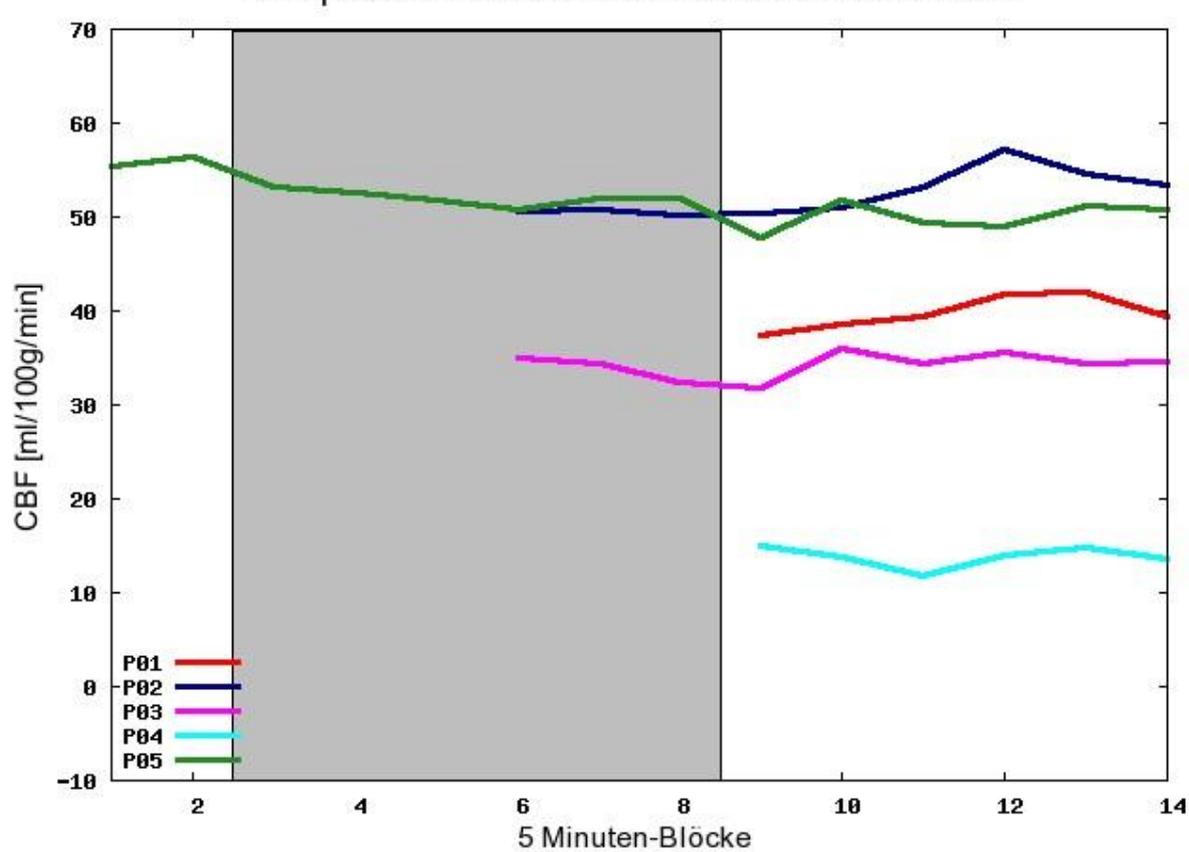
### Occipital lobe/Lateral surface/Middle occipital gyrus



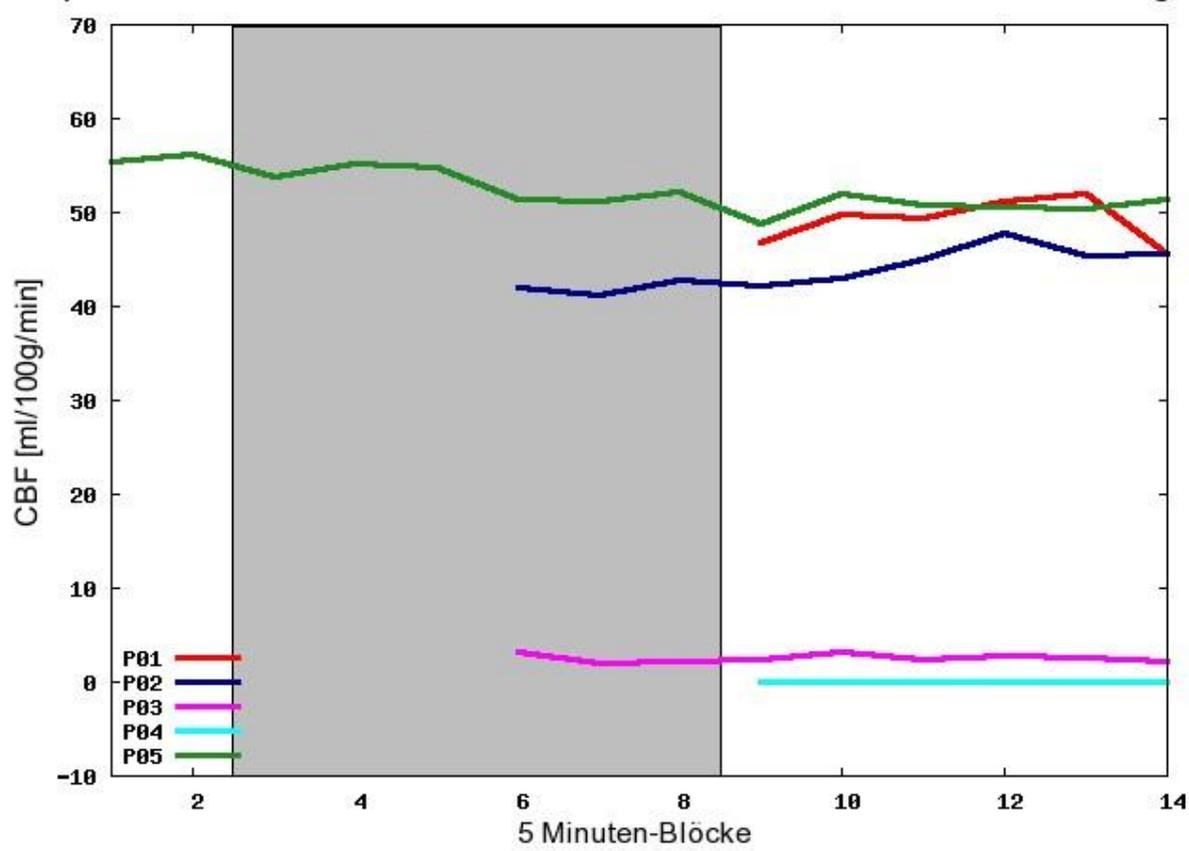
Occipital lobe/Lateral surface/Inferior occipital gyrus



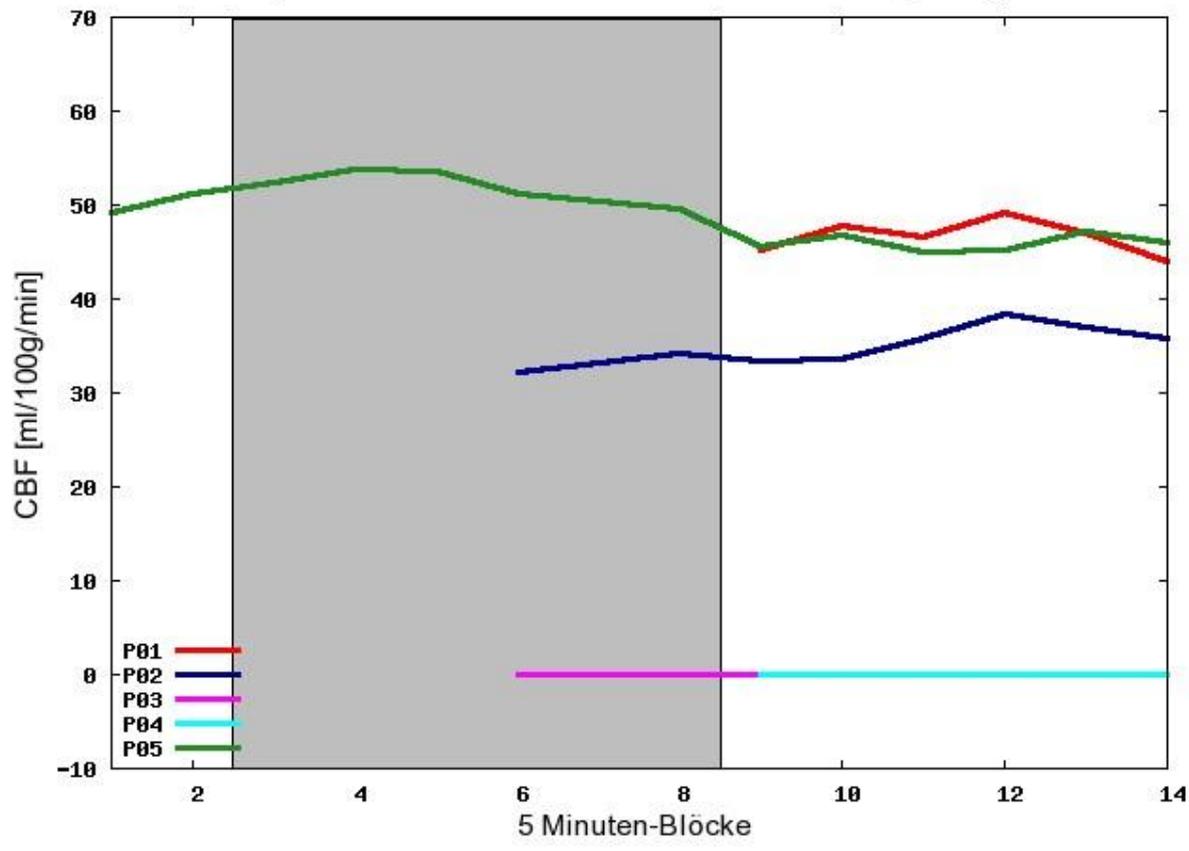
Occipital lobe/Medial and inferior surface/Cuneus



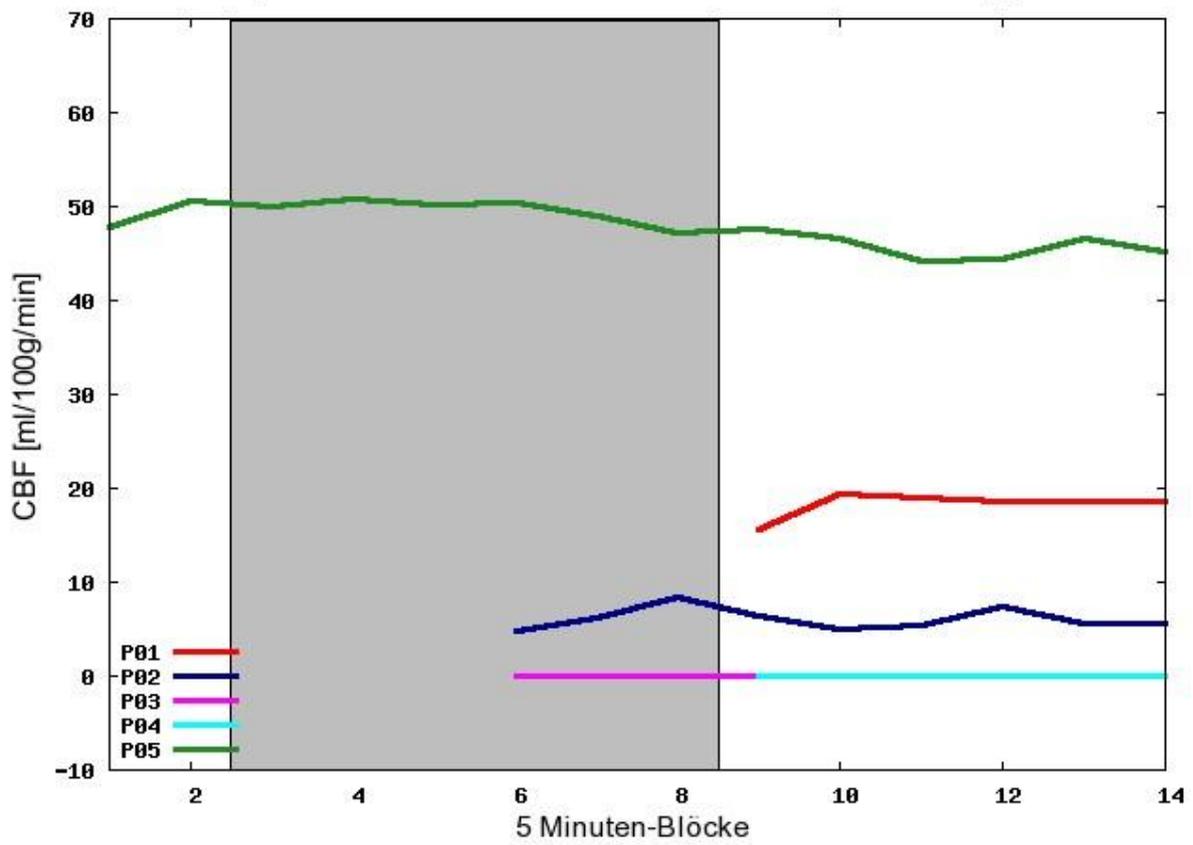
Occipital lobe/Medial and inferior surface/Calcarine fissure and surrounding c



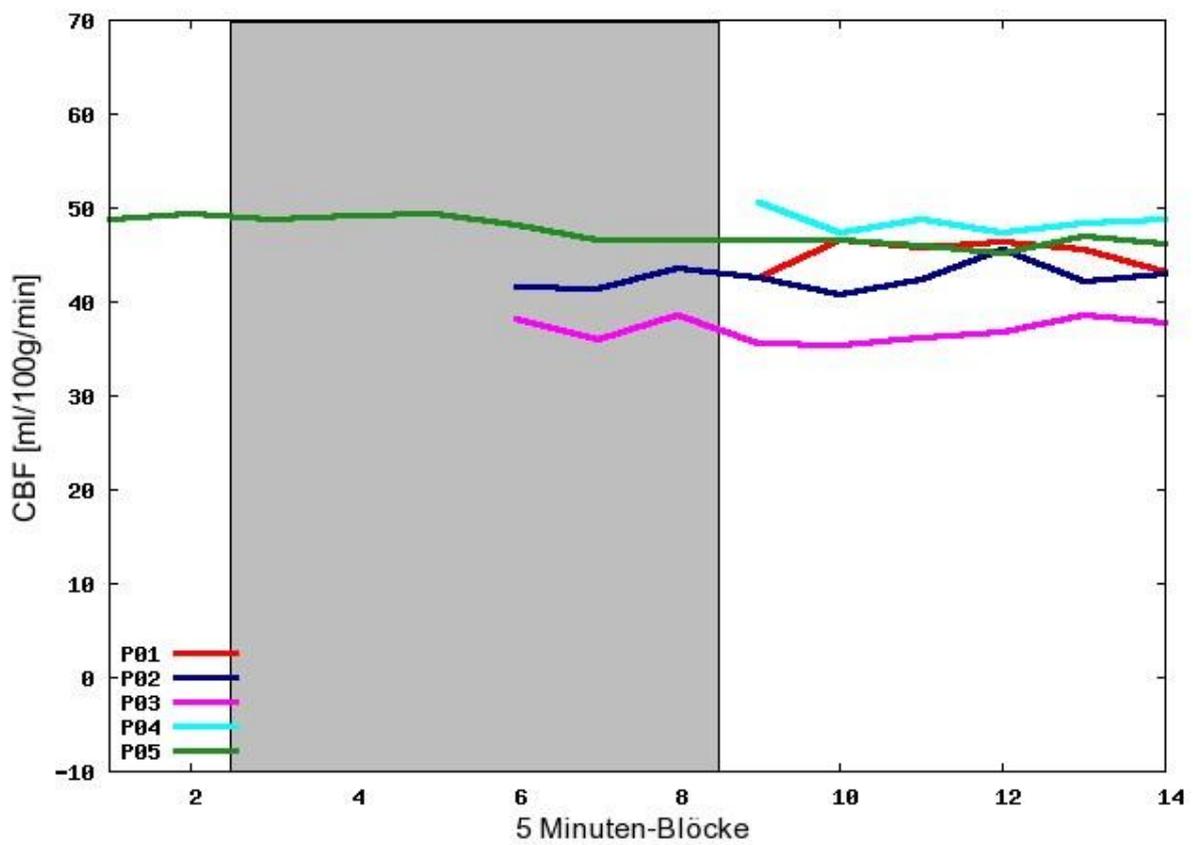
Occipital lobe/Medial and inferior surface/Lingual gyrus



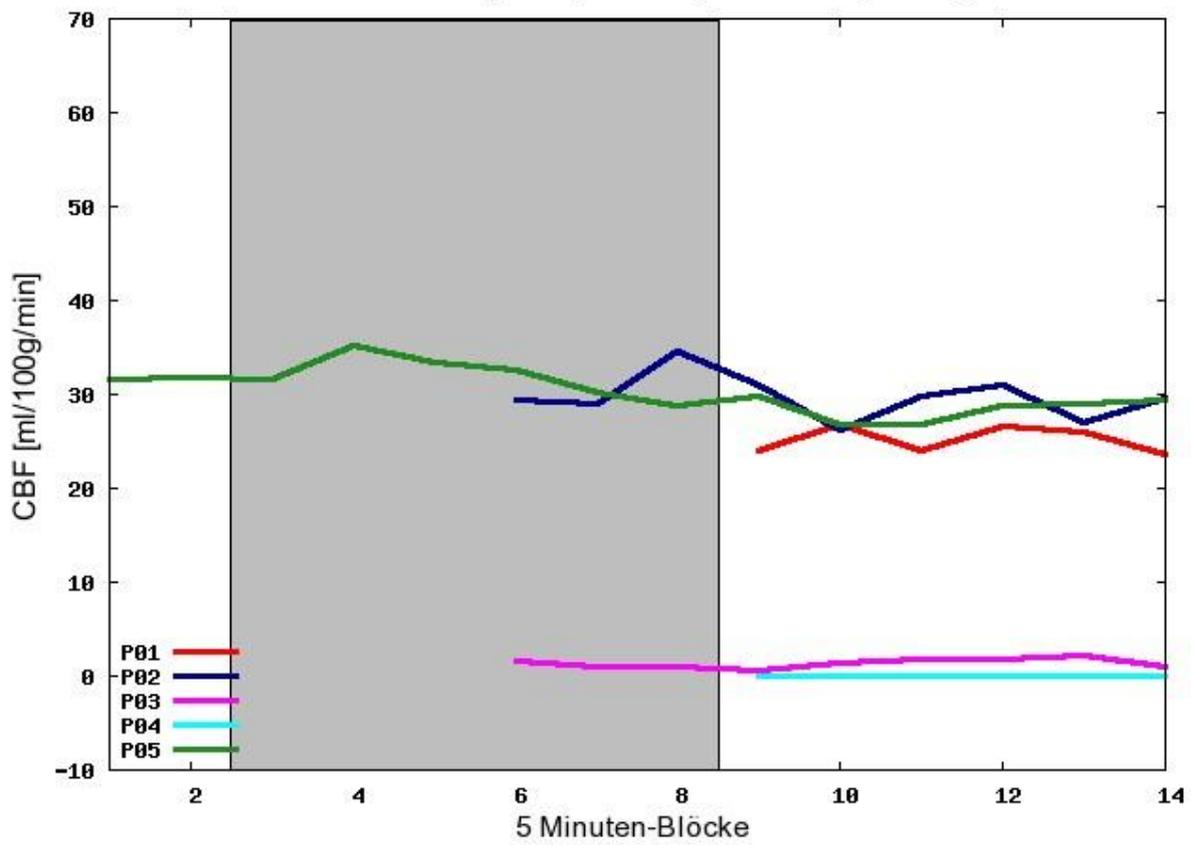
### Occipital lobe/Medial and inferior surface/Fusiform gyrus



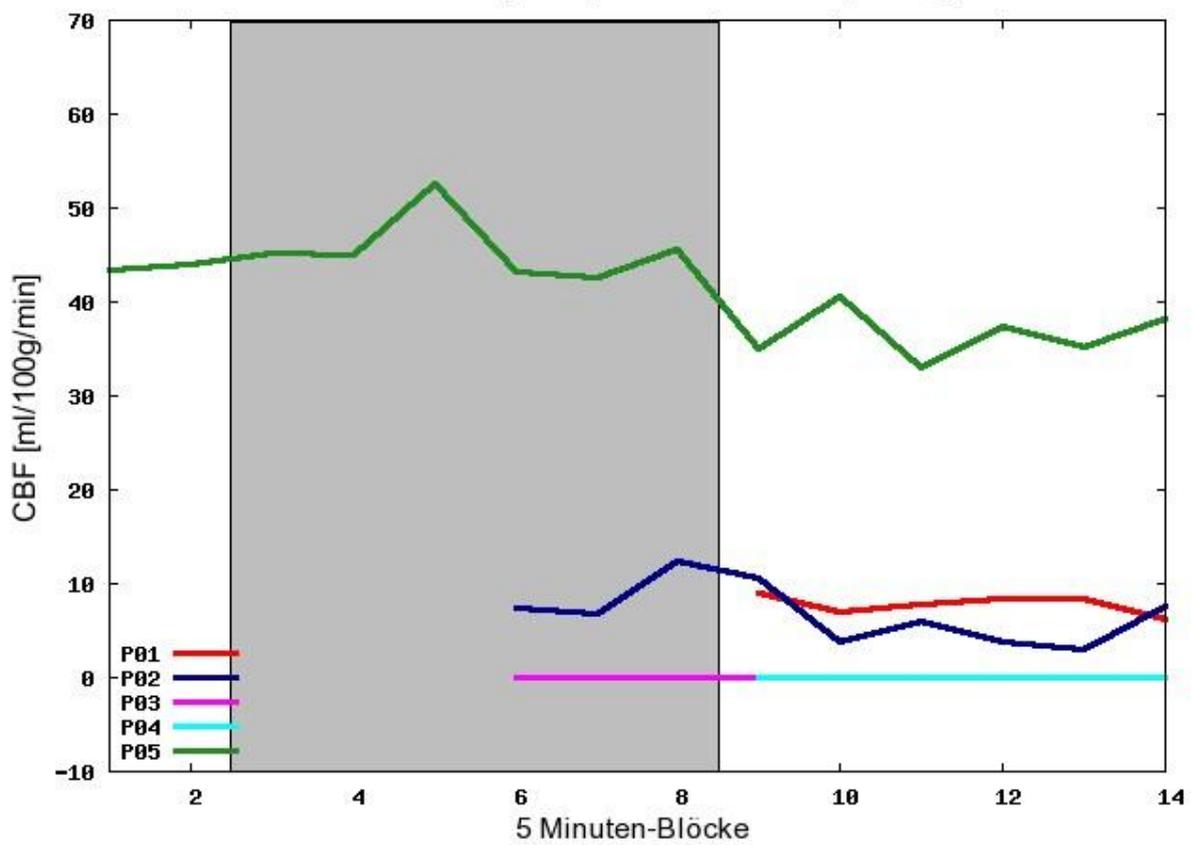
### Limbic lobe



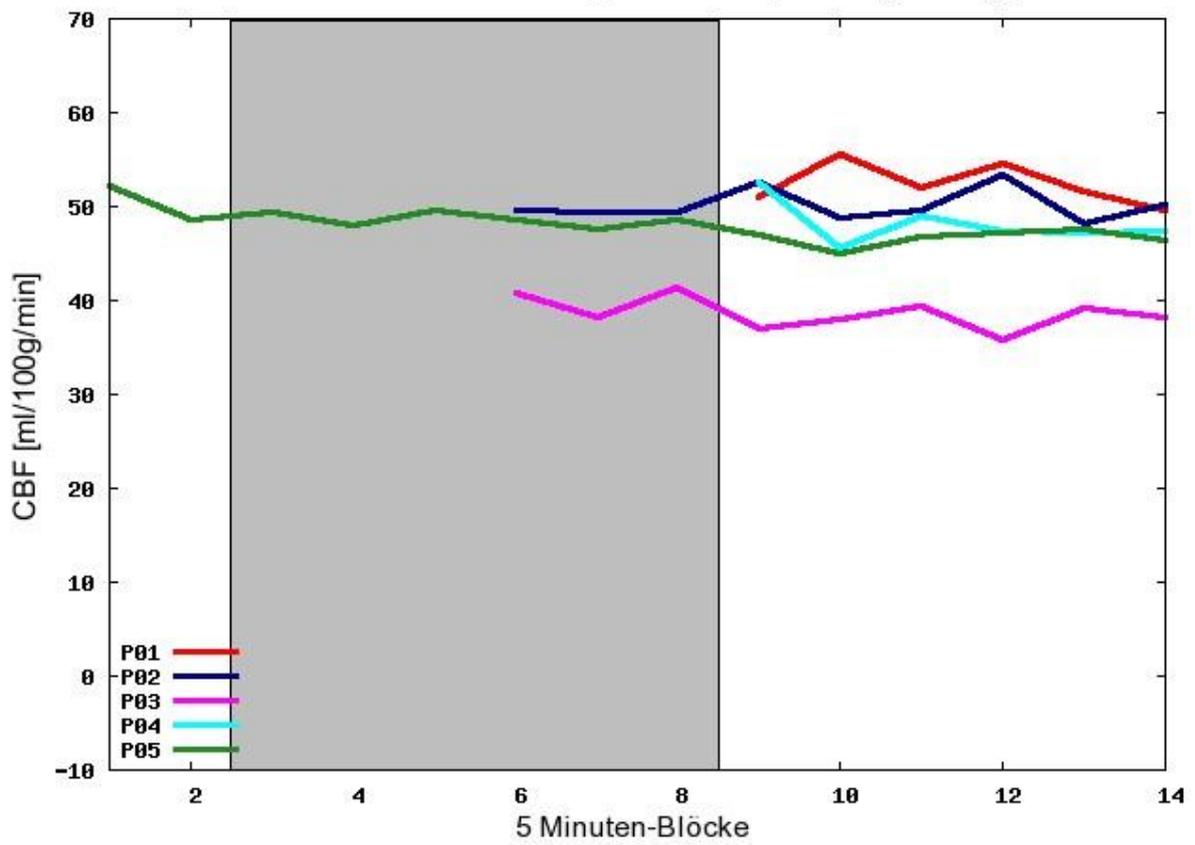
Limbic lobe/Temporal pole/Superior temporal gyrus



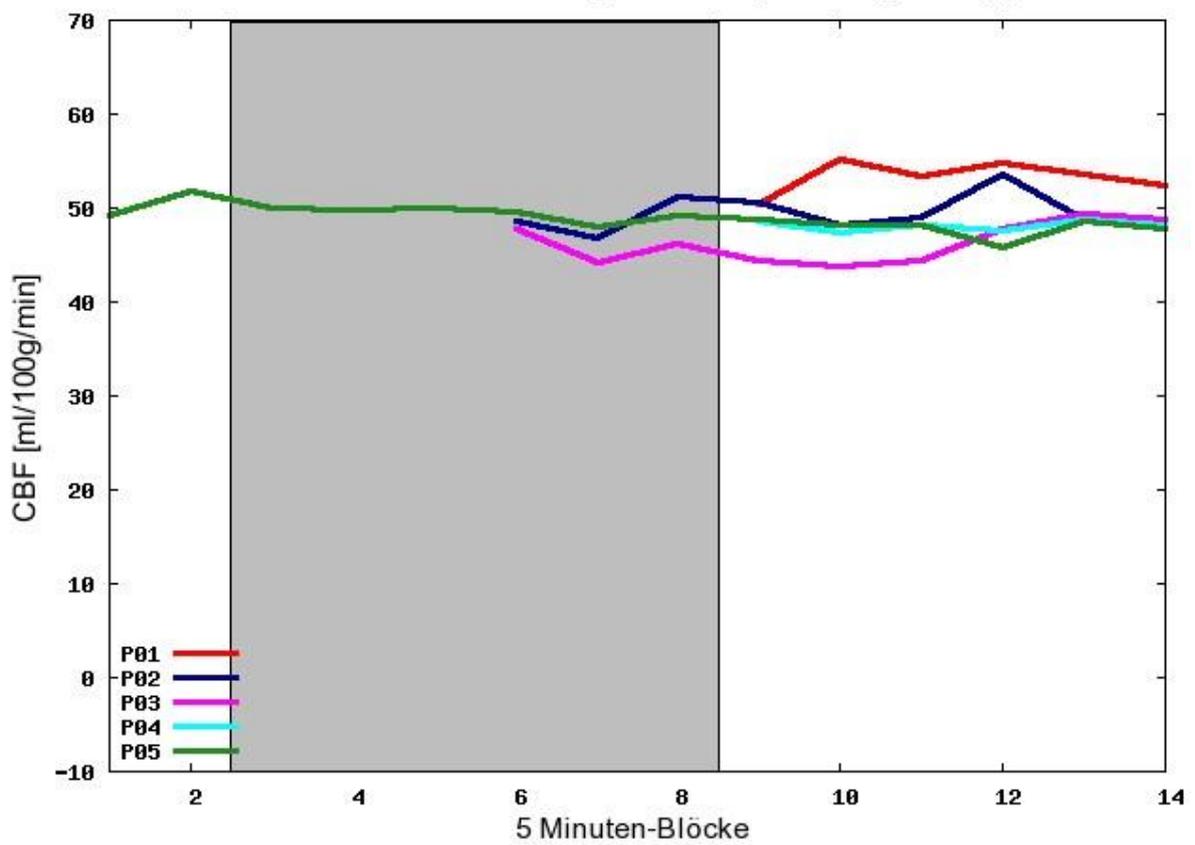
Limbic lobe/Temporal pole/Middle temporal gyrus



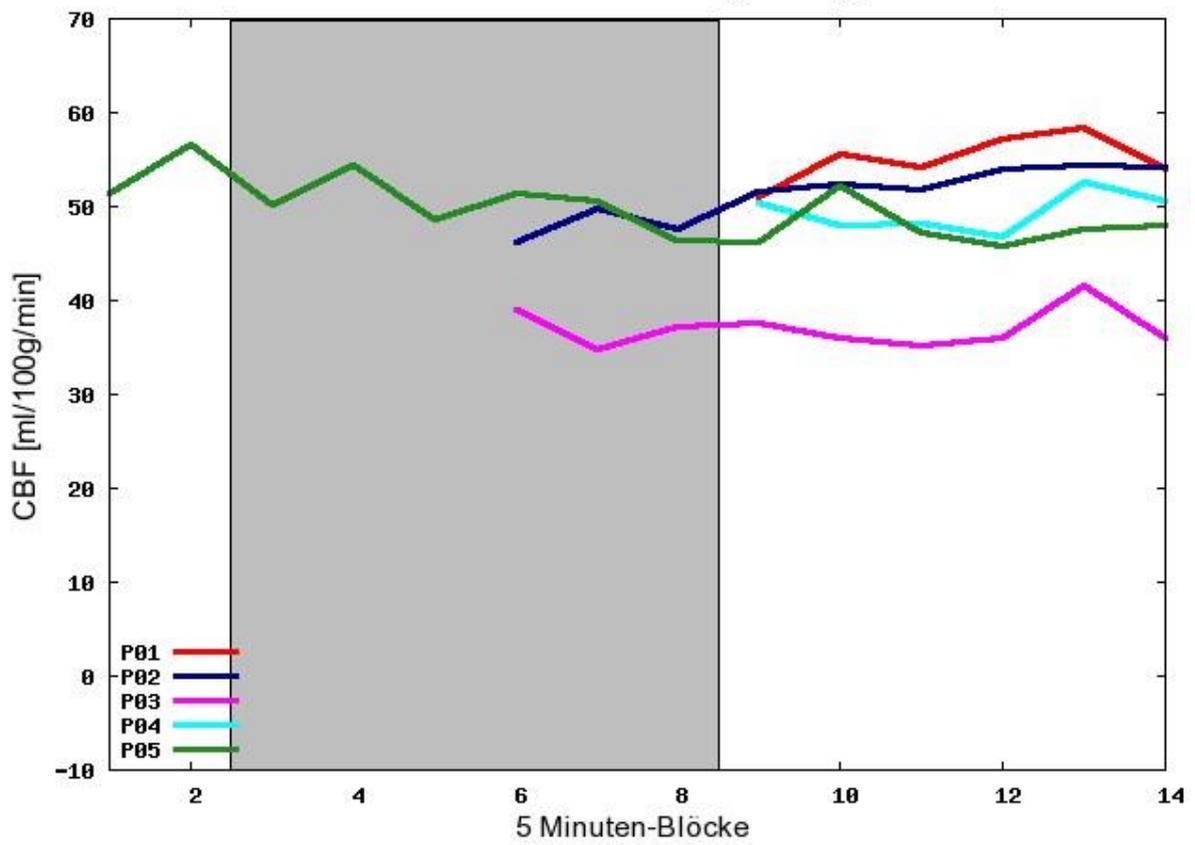
Limbic lobe/Anterior cingulate and paracingulate gyri



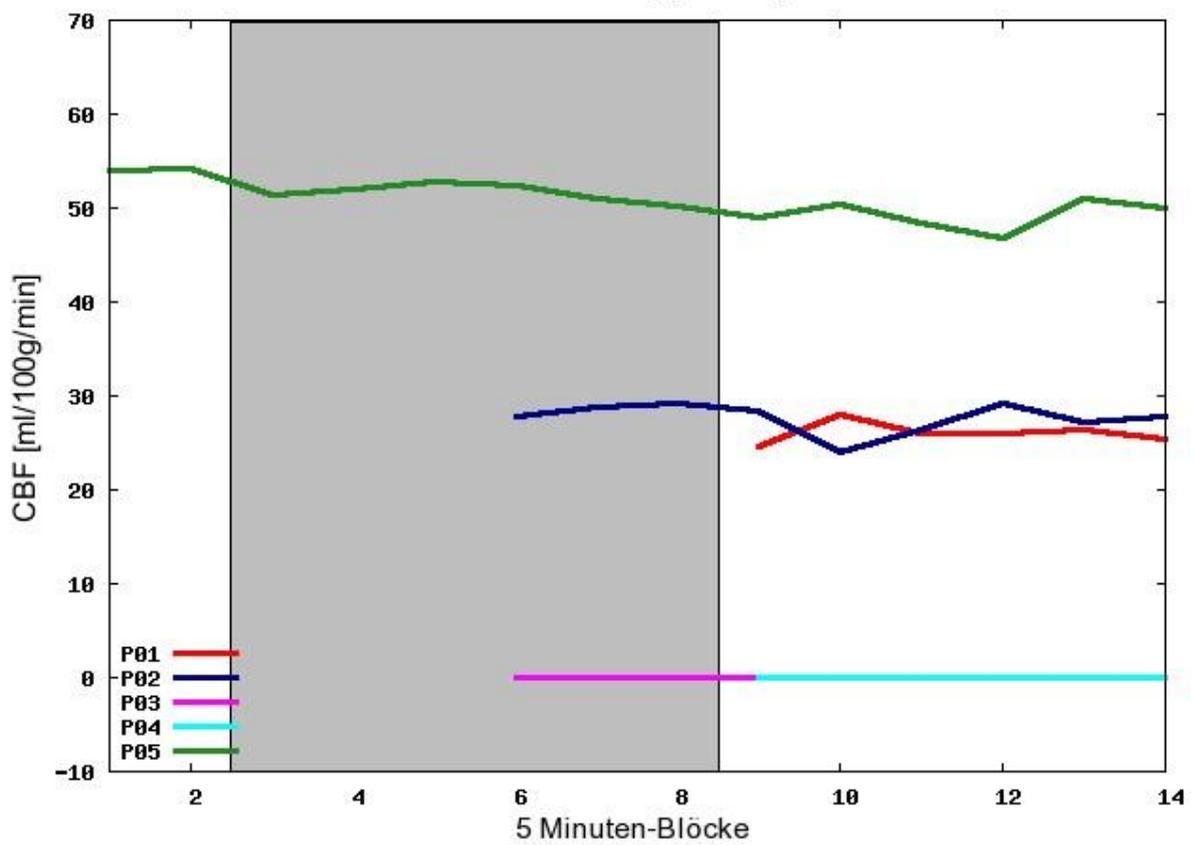
Limbic lobe/Median cingulate and paracingulate gyri



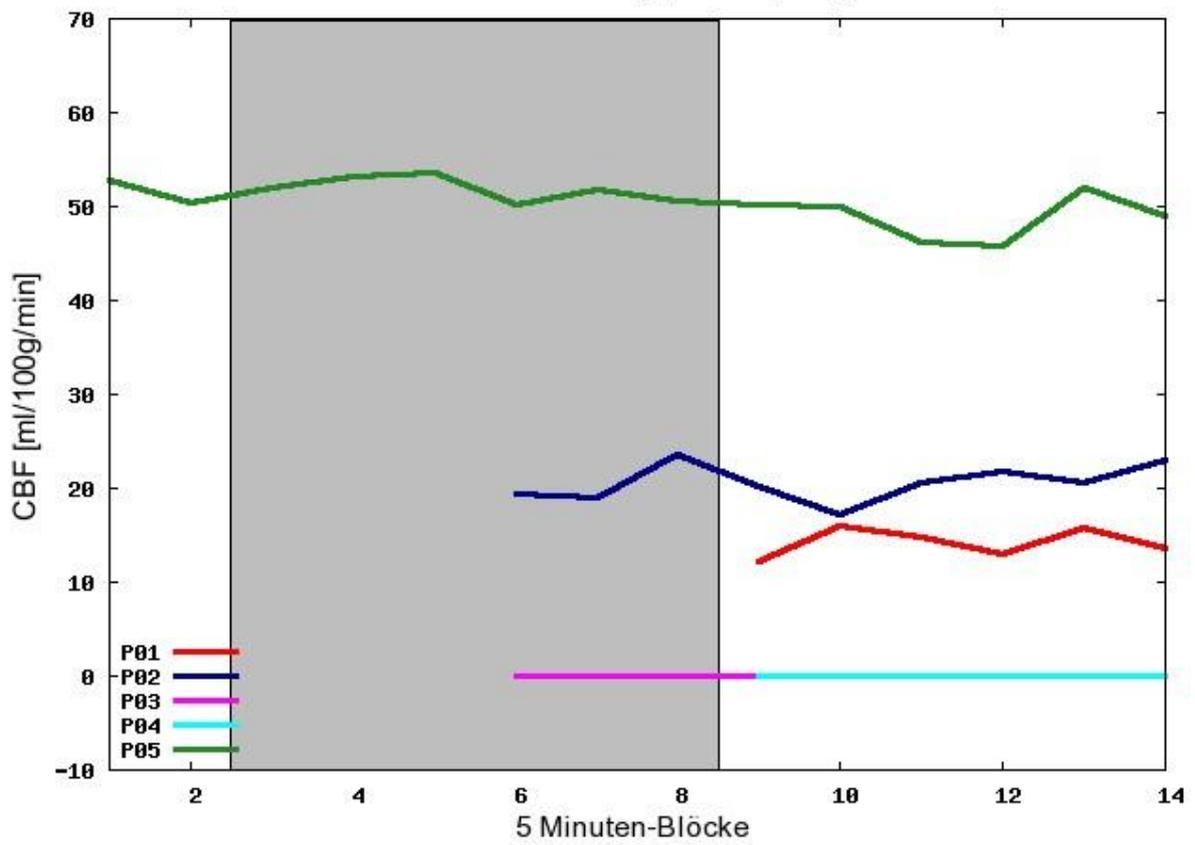
### Limbic lobe/Posterior cingulate gyrus



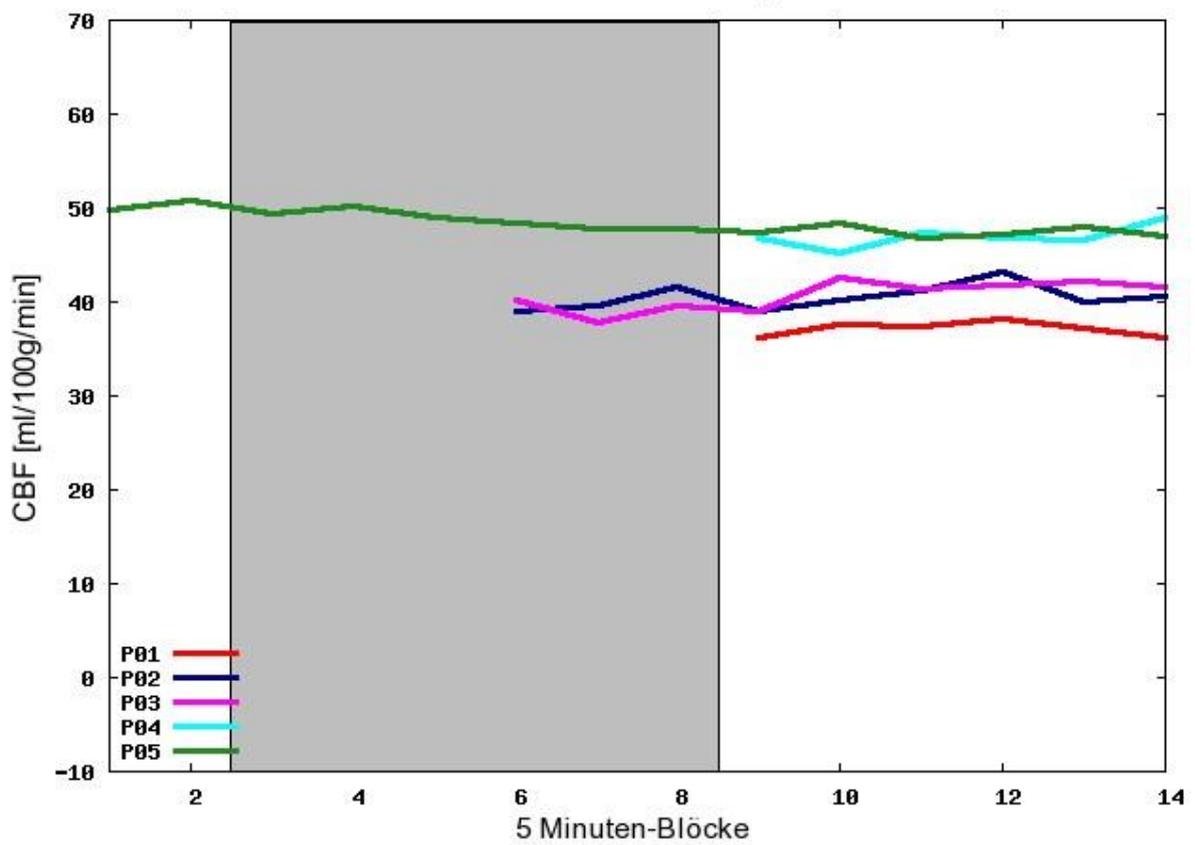
### Limbic lobe/Hippocampus

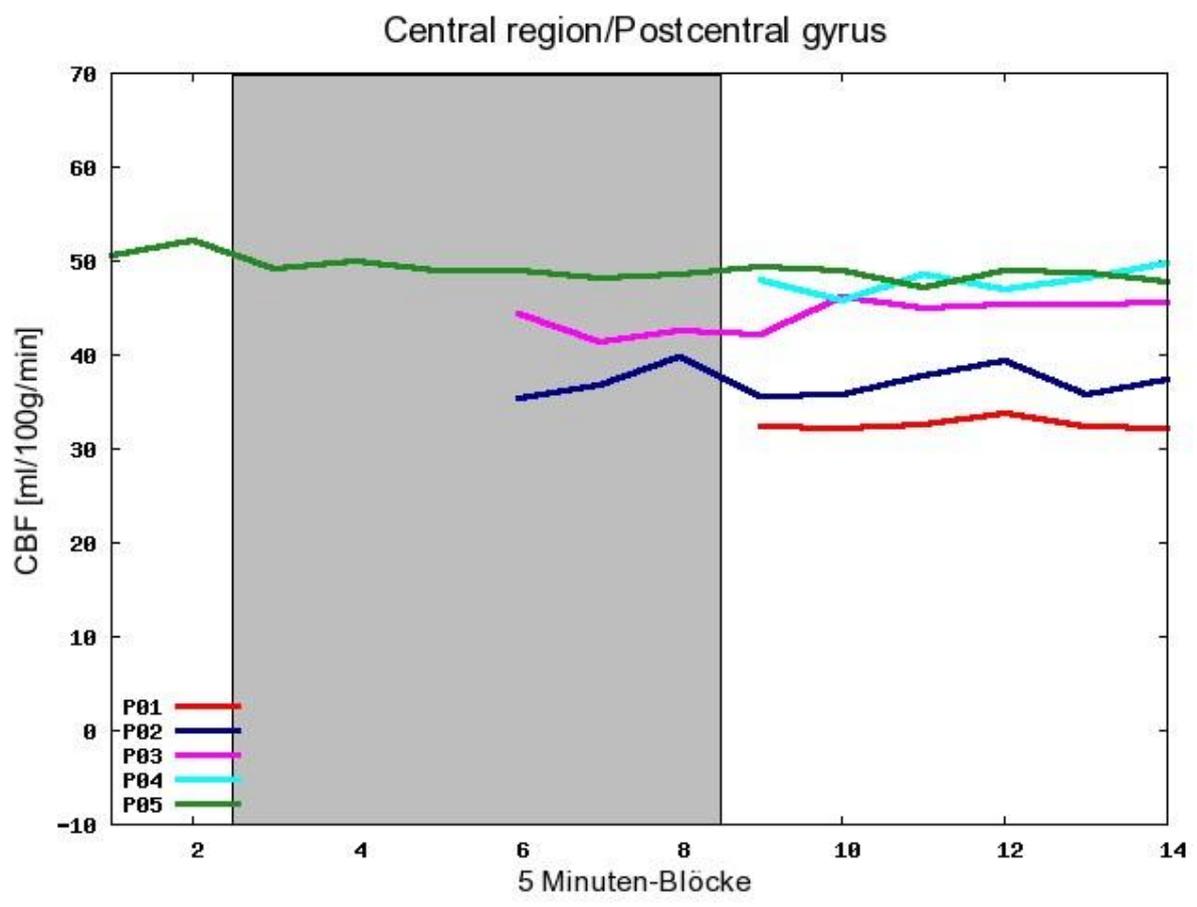
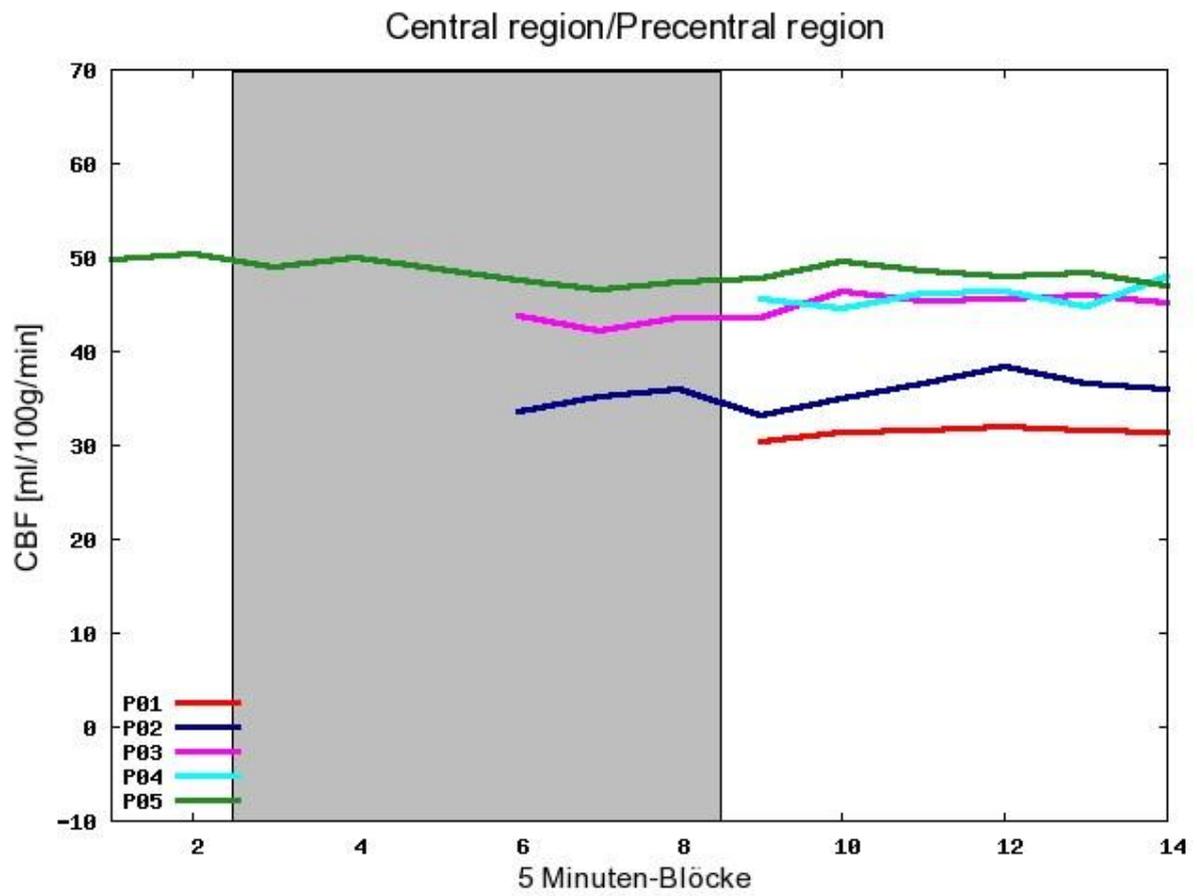


### Limbic lobe/Parahippocampal gyrus

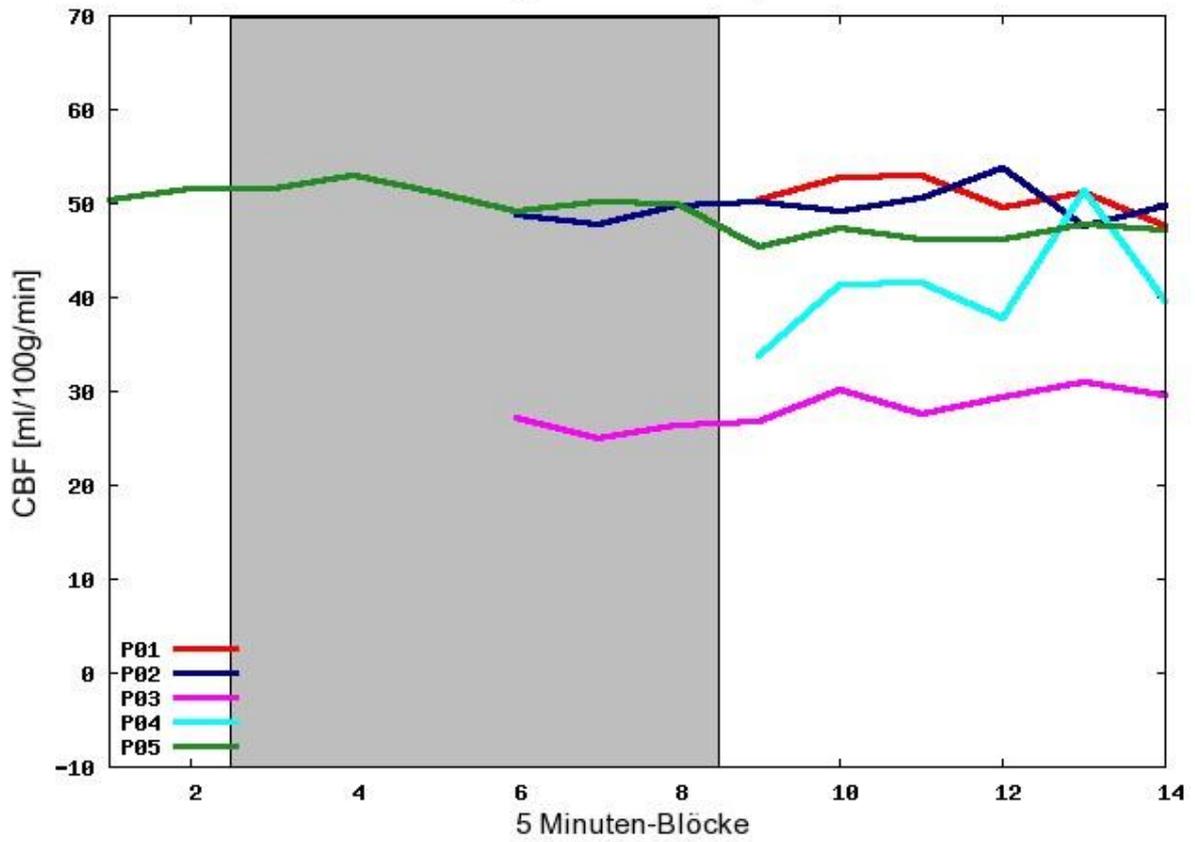


### Insula and central region

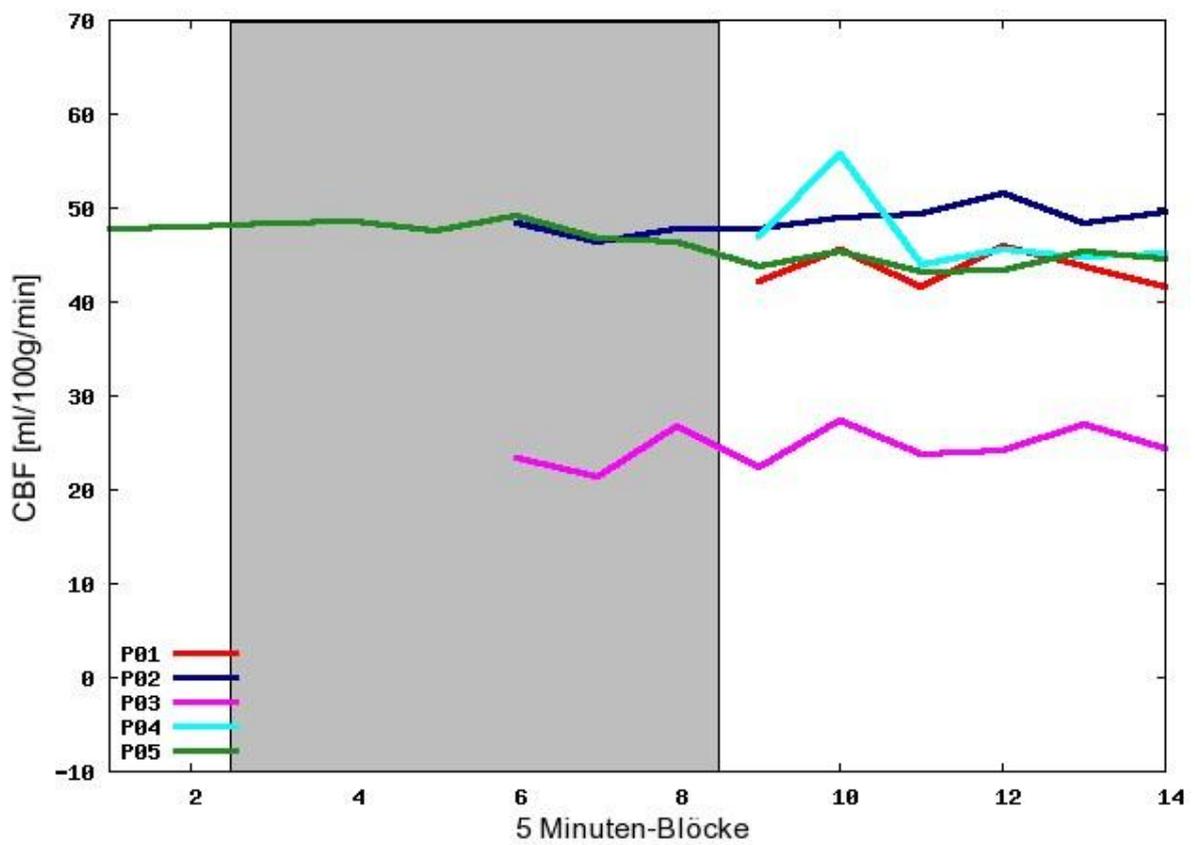




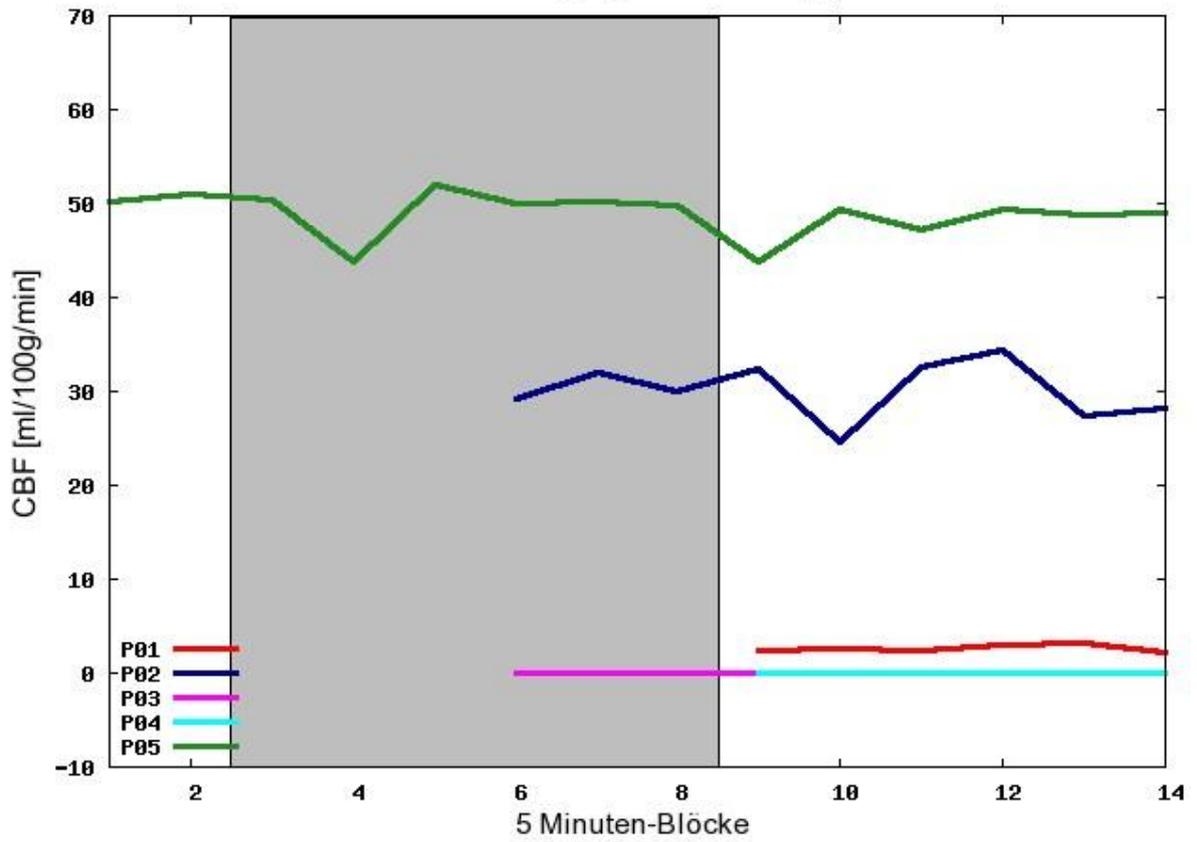
### Central region/Rolandic operculum



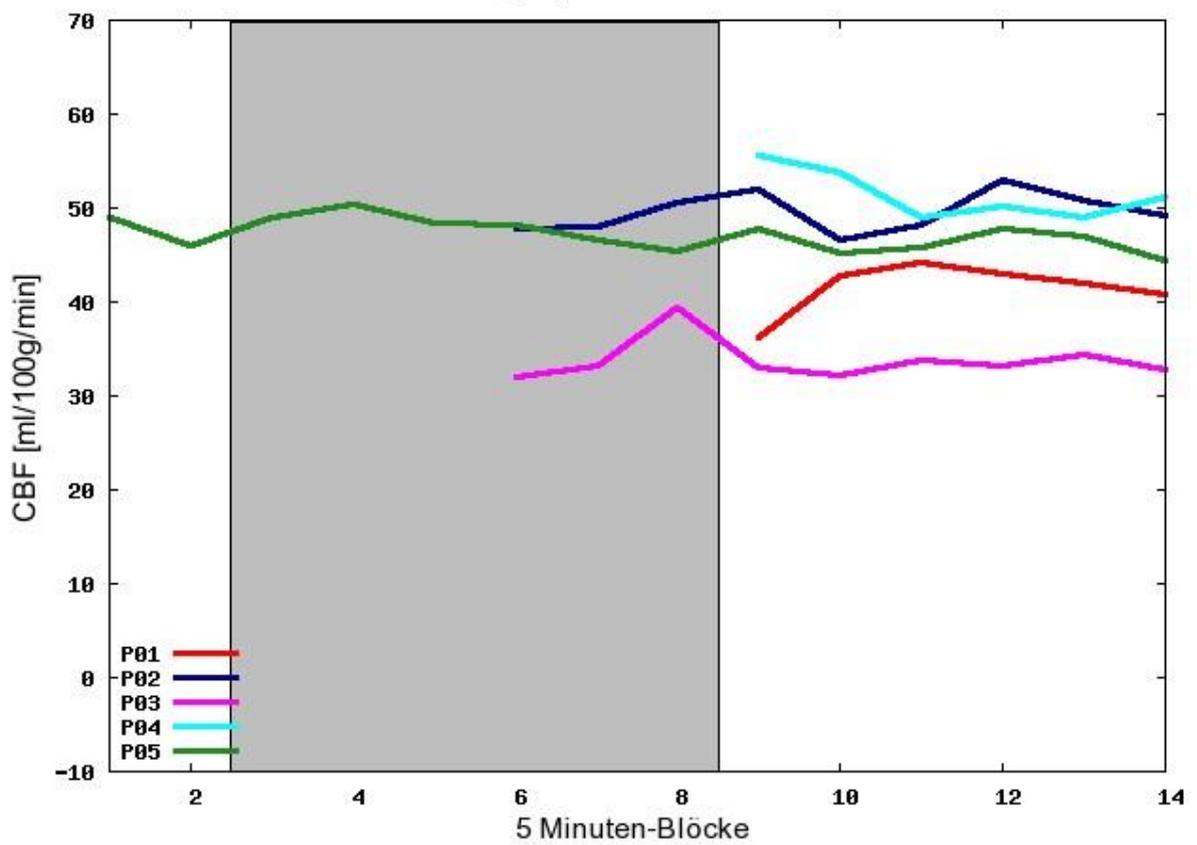
### Insula



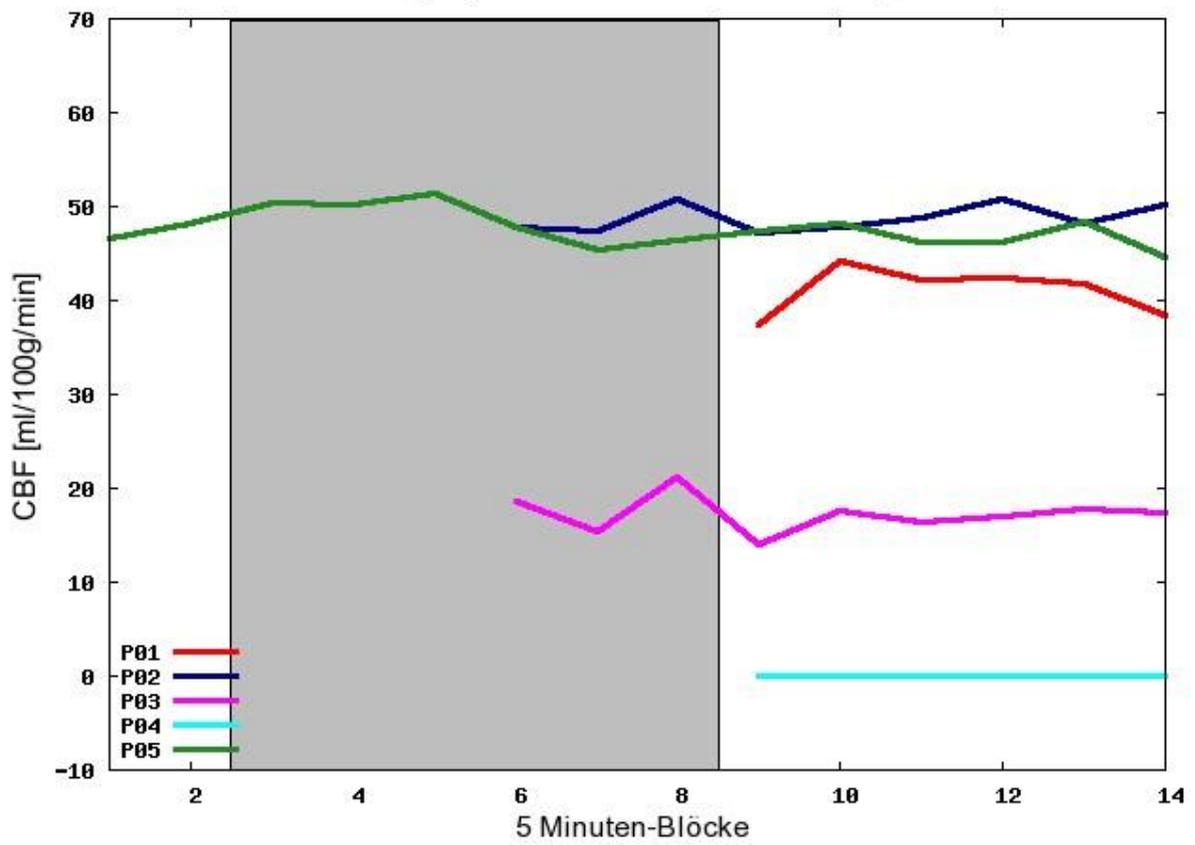
### Sub cortical gray nuclei/Amygdala



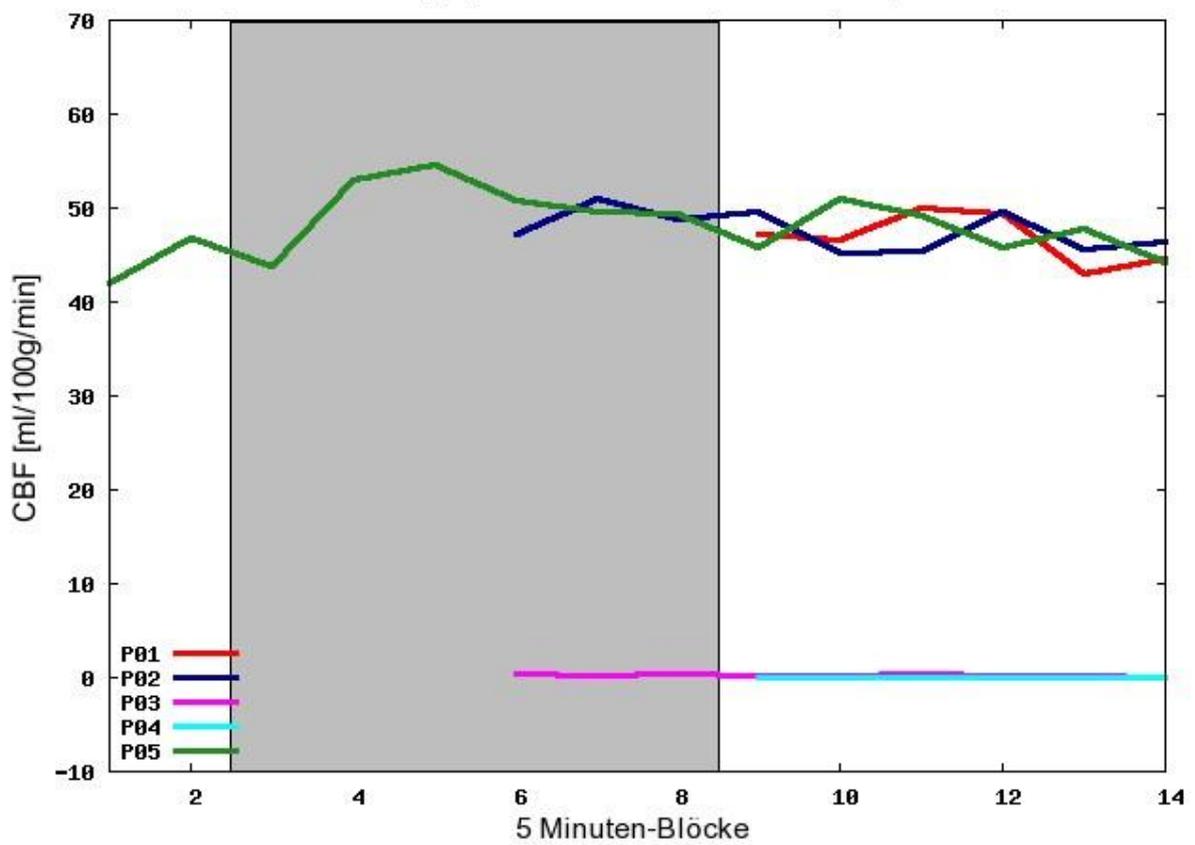
### Sub cortical gray nuclei/Caudate nucleus

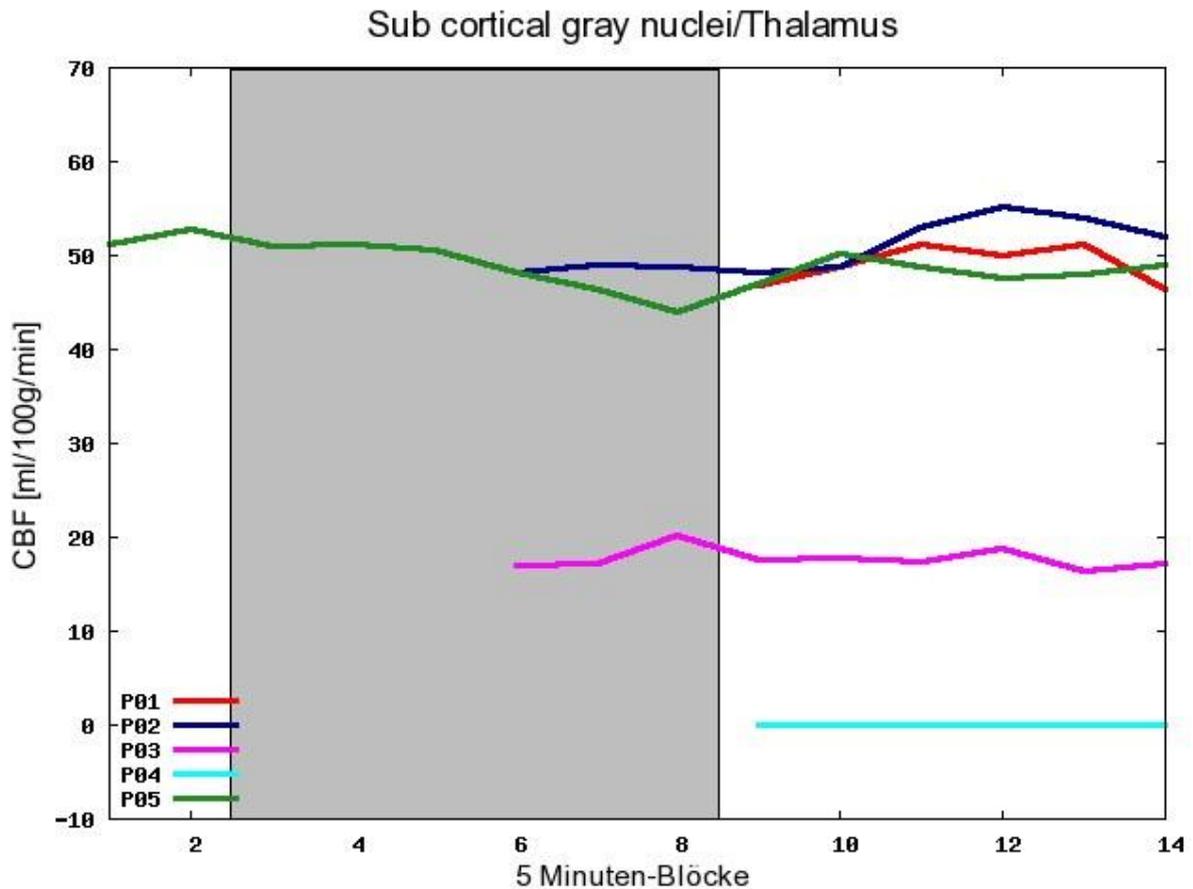


### Sub cortical gray nuclei/Lenticular nucleus, Putamen



### Sub cortical gray nuclei/Lenticular nucleus, Pallidum





## Anhang D: Blutwert-Dokumentation

### Blutgase

pH-Wert:

	P1	P2	P3	P4	P5
Baseline	7,416	7,413	7,384	7,408	7,439
0	7,419	7,394	7,439	7,429	7,434
12			7,749		
15	7,68	7,695		7,805	7,779
18			7,659		
30	7,702	7,779	7,735	7,815	7,828
35	7,501	7,556	7,584	7,683	7,653
40	7,522				
43		7,496			
45	7,452	7,47	7,495	7,589	7,543
48		7,467			
60		7,454	7,474	7,506	7,46

Kohlendioxidpartialdruck:

	P1	P2	P3	P4	P5
-10	40,7	42,6	42,9	40,8	33,8
0	37,7	46,2	40,4	38,3	38,8
12			14,8		
15	15	16,6		10,3	11,8
18			16,9		
30	13,5	11,5	13,4	8,5	8,7
35		26,1	21,6	13,3	15,6
40					
43		31,7			
45		35,1	30,1	20	23,8
48		35,9			
60		38,6	32,5	28,4	32,6

Sauerstoffpartialdruck:

	P1	P2	P3	P4	P5
-10	90,4	95,6	110,6	70,7	104,1
0	82,7	87,2	103,6	82,2	96,9
12			138		
15	126	149		132,5	136,3
18			127		
30	127,1	138,6	136,9	133,4	137,9
35		61,1	97,8	106,2	95,2
40					
43		48,9			
45		43,6	48,8	81,2	67,9
48		37,2			
60		70,4	52,5	72,7	88

## Elektrolyte

Natrium:

	P1	P2	P3	P4	P5
Baseline	140,4	141,9	142,8	140,4	142,2
0	139,8	142,7	141,9	139,6	142,6
12			140		
15	138,5	141,3		137,8	140,4
18			142		
30	138	142,3	140,8	138,1	141,2
35	134,1	142,7	142,4	140,2	142,1
40	136,9				
43		143,1			
45	139,3	144,4	142,7	139,7	142,6
48		143,3			
60		141,6	142,8	140,5	141,8

Kalium:

	P1	P2	P3	P4	P5
Baseline	3,72	4,17	4,49	3,72	3,91
0	3,59	3,9	3,82	3,6	3,78
12			3,91		
15	3,84	3,64		3,49	3,75
18			3,5		
30	3,41	3,91	3,39	3,08	3,24
35	3,7	3,35	3,24	2,67	2,94
40	3,5				
43		3,43			
45	3,1	3,47	3,33	2,91	3,14
48		3,39			
60		3,69	3,31	2,98	3,21

Kalzium:

	P1	P2	P3	P4	P5
Baseline	1,22	1,26	1,28	1,2	1,24
0	1,22	1,24	1,24	1,19	1,24
12			1,16		
15	1,15	1,17		1,12	1,17
18			1,19		
30	1,11	1,16	1,15	1,11	1,15
35	1,11	1,18	1,19	1,11	1,18
40	1,17				
43		1,22			
45	1,18	1,23	1,21	1,13	1,21
48		1,22			
60		1,21	1,22	1,16	1,23

Chlor:

	P1	P2	P3	P4	P5
-10	106	101	101	104	106
0	106	104	102	103	105
12			106		
15	109	107		107	109
18			105		
30	109	109	106	108	110
35	107	105	104	107	108
40	107				
43		104			
45	107	103	103	106	107
48		104			
60		104	102	105	106

## Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Gießen, den 02.05.2010, \_\_\_\_\_

Torsten Sassinek

## Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Dr. Ulrich Ott, der mich nicht nur für die Gebiete fMRT und Bewusstsein begeistern konnte, sondern mir auch stets mit hervorragender Betreuung zur Seite stand. Vor allem möchte ich mich bei ihm für seine geduldigen Erklärungen der verschiedenen fMRT-Methoden und die Erklärung der z.T. komplexen Datenbearbeitungsschritte bedanken. Durch seine Hilfe konnte ich mich als Mediziner in die Denk- und Arbeitsweise psychologischer Forschung einarbeiten.

Weiterer Dank gebührt Prof. Dr. Dieter Vaitl, ohne dessen Engagement diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, und der die Rolle des ersten Gutachters übernahm.

Mein Dank gebührt Prof. Dr. Petra Netter für die Rolle des Zweitgutachters.

Zusätzlich möchte ich mich bei Dr. Carlo Blecker für seine Erklärungen über die Funktionsweise der verschiedenen MRT-Techniken danken.

Ein großer Dank geht an alle Mitarbeiter des BION die ich kennen lernen durfte. Ihr Enthusiasmus war immer ein Ansporn für mich.

Dank gebührt auch Jennifer Wichert die mir bei dem Übersetzen der Zusammenfassung ins Englische half und Martin Müller, der mir bei der Erstellung einiger Grafiken half.

Besonders danken möchte ich auch Michael Krees, der diese Dissertation auf Fehler prüfte (zwei mal).

Letztlich möchte ich mich ganz besonders bei meiner Freundin Sabine Lennartz und meiner Familie dafür bedanken, dass sie mir immer Rückhalt geben und hinter mir stehen.