

Funktionelle Bildgebung des vegetativen Nervensystems

Neue Ansätze zur fMRT-Messung des menschlichen Hirnstamms

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim
Fachbereich Physik
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von Florian Beißner
geboren am 03.05.1979 in Hameln

Frankfurt, 2009

(D 30)

vom Fachbereich Physik der
Johann Wolfgang Goethe - Universität als Dissertation angenommen.

Dekan: Prof. Dr. Dirk-Hermann Rischke

Gutachter: Prof. Dr. Wolfgang Schwarz

Prof. Dr. Heinrich Lanfermann

Datum der Disputation: 20.1.2010

Meiner Familie und Anna gewidmet.

Hinweis: Alle in dieser Arbeit beschriebenen Experimente wurden gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Für alle Studien lag ein positives Votum der Ethikkommission der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt vor.

Inhaltsverzeichnis

I	Anatomische, physiologische und physikalische Grundlagen	10
1	Allgemeine und spezielle Neuroanatomie	11
1.1	Funktionelle Gliederung des menschlichen Nervensystems	11
1.2	Das Gehirn	12
1.3	Das vegetative Nervensystem	14
1.3.1	Gliederung des vegetativen Nervensystems	15
1.3.2	Vegetative Zentren im zentralen Nervensystem	16
2	Die Magnetresonanztomographie (MRT)	20
2.1	Die Kernspinresonanz	20
2.1.1	Physikalische Grundlagen	20
2.1.2	T1, T2, und T2*	23
2.2	MR-Bildgebung	26
2.2.1	Prinzipien der MR-Tomographie	27
2.2.2	Ortskodierung	28
2.2.3	Gradienten-Echos	28
2.2.4	Echo-planare Bildgebung (EPI)	29
3	Die funktionelle MRT (fMRT)	32
3.1	Der BOLD-Kontrast	32
3.1.1	Neurovaskuläre Kopplung	33
3.1.2	Die hämodynamische Response-Funktion (HRF)	34
3.1.3	Zeitlicher Verlauf von BOLD-Signalen	35
3.1.4	Experimentelle Designs	35
3.2	Statistische Analyse von fMRT-Zeitreihen	37
3.2.1	Vorverarbeitung der Bilddaten	37

3.2.2	Statistische parametrische Karten (SPM)	40
3.2.3	Korrekturverfahren für multiple Vergleiche	42
3.2.4	SPM-Gruppenanalysen	43
3.2.5	Analyse statistisch unabhängiger Komponenten (ICA)	44
3.2.6	pICA-Gruppenanalysen	47
II	Hirnstamm-fMRT	48
4	Hirnstamm-spezifische Probleme bei fMRT-Messungen	49
4.1	Charakterisierung physiologischer Störungen aufgrund der speziellen anatomischen Lage des Hirnstamms	50
4.2	Ansätze zur Unterdrückung der Störungen	53
4.2.1	Herzschlag-getaktetes fMRT	53
4.2.2	Signalschwankungen durch die Herzfrequenzvariabilität und ihre Korrektur	54
4.2.3	Schlussbemerkungen	57
5	Dual-Echo-EPI	58
5.1	Vergleich verschiedener Parameterkombinationen zur Optimierung der Dual-Echo-Bilder	59
5.1.1	Varianten der Quotientenbildung	60
5.1.2	Auswirkungen der Bewegungskorrektur	63
5.1.3	Optimale Schichtorientierung	65
5.2	Sensitivitäts-Tests der Sequenz an motorischen Hirnnervenkernen	69
5.2.1	Probandenkollektiv	69
5.2.2	Scan-Parameter	69
5.2.3	Paradigma	69
5.2.4	Verarbeitung der Bilddaten	70
5.2.5	Ergebnisse	72
5.2.6	Schlussbemerkungen	76
III	Messung vegetativer Zentren	77
6	Akupunktur als vegetativer Stimulus	78

6.1	Charakterisierung des Stimulus	78
6.2	Auswahl eines geeigneten Akupunkturpunktes	79
6.3	Modell des Wirkmechanismus	81
7	Cortex-bezogene Akupunktur-Forschung mittels fMRT	83
7.1	Methodologische Probleme von fMRT-Akupunktur-Studien	84
7.1.1	Die Rolle des Nadelgeföhls (DeQi)	84
7.1.2	fMRT erfordert einen untypischen Stimulationsverlauf	84
7.1.3	Der Stimulus-Zeitverlauf ist weitgehend unbekannt	86
7.1.4	Die Problematik eines unkontrollierten Grundzustands	86
7.1.5	Resting-State-Aktivität und ihre Auswirkungen	87
7.1.6	Statistische Probleme	90
7.2	Aktivierungen des visuellen Cortex durch Akupunktur? Ein Beispiel der Probleme von Akupunktur-fMRT-Studien	90
7.3	Durchführung einer eigenen Studie zum Thema	93
7.3.1	Probanden	93
7.3.2	Laser-Stimulation	93
7.3.3	Verwendete Akupunkturpunkte	94
7.3.4	Experimenteller Ablauf	94
7.3.5	Verarbeitung der Bilddaten	95
7.3.6	Einzelsubjekt-Analyse	95
7.3.7	Gruppen-Analysen	96
7.3.8	Identifikation des Ausreißers	99
7.3.9	ICA des Ausreißers	100
7.3.10	Vergleich mit ICs anderer Probanden	103
7.3.11	Diskussion der Ergebnisse	103
8	Hirnstamm-fMRT bei Stimulation eines antiemetischen Akupunkturpunktes	107
8.1	Kontinuierliche DeQi-Bewertung während der Messung	108
8.1.1	Vorteile der Methode	109
8.2	Kombination von Dual-Echo-EPI und DeQi-Bewertung	110
8.2.1	Auswahl und Vorbereitung der Probanden	110
8.2.2	Experimenteller Ablauf	111
8.2.3	Verarbeitung der Bilddaten	112

8.3	Ergebnisse	112
8.3.1	DeQi-Verläufe	112
8.3.2	Hirnstamm-fMRT-Daten: Ergebnisse der Einzelsubjekt-Analyse . .	113
8.3.3	Zusammenhang zwischen DeQi und Aktivierungsstärke	116
8.3.4	Ergebnisse der Gruppen-Analyse	116
8.4	Diskussion der Ergebnisse	116
9	Zusammenfassung und Ausblick	121

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Bei den folgenden Abkürzungen wurde versucht, deutsche Begriffe anzugeben, sooft dies möglich war. Da die meisten Abkürzungen jedoch von englischen Begriffen abstammen, wurde nur dann die deutsche Abkürzung gewählt, falls diese auch gebräuchlich ist. Dies erleichtert das Auffinden entsprechender Informationen in der Fachliteratur.

BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent (dt.: „vom Niveau der Blutoxygenierung abhängig“, Kontrastmechanismus)
CT	Computer-Tomographie
EEG	Elektro-Enzephalographie
EKG	Elektro-Kardiographie
EPI	Echo-planar Imaging (dt.: „echo-planare Bildgebung“, häufigste Messequenz in der fMRT)
FDR	False Discovery Rate (Korrekturverfahren bei fMRT-Gruppenanalysen)
FFX	Fixed-Effects-Analyse (fMRT-Gruppenanalysen)
FSL	FMRIB Software Library (Softwareprogramm zur Auswertung von fMRT-Daten)
FWE	Family-wise Error (Korrekturverfahren bei fMRT-Gruppenanalysen)
fMRT	Funktionelle Magnetresonanz-Tomographie
GLM	General Linear Model (dt. „allgemeines lineares Modell“)
GRE	Gradienten-Echo
HRF	Hämodynamische Response-Funktion
HRV	Herzfrequenz-Variabilität
ICA	Independent Component Analysis (dt. „Analyse statistisch unabhängiger Komponenten“)

MFX	Mixed-Effects-Analyse (fMRT-Gruppenanalysen)
MNI	Montreal Neurological Institute (Name eines viel verwendeten Standardgehirns)
MRT	Magnetresonanz-Tomographie
PAG	Periaquäduktales Grau (Hirnstammareal des nozizeptiven Systems)
PET	Positron-Emissions-Tomographie
pICA	Probabilistische ICA
RF	Radio-Frequenz
RFX	Random-Effects-Analyse (fMRT-Gruppenanalysen)
ROI	Region of interest Teilvolumen des Gehirns bei Analysen mit Hypothese bzgl. der Lokalisierung
RS	Resting-State (basale Hirnaktivität bei Abwesenheit von Stimuli)
RSN	Resting-State-Netzwerk
RVM	Rostale ventromediale Medulla (Hirnstammareal des nozizeptiven Systems)
SPECT	Single-Photon-Emissions-Computertomographie
SPM	Statistical Parametric Mapping (dt.: „statistische parametrische Karte(n)“, Verfahren/Softwareprogramm)
TE	Echo-Zeit (MR-Parameter)
TR	Repetitions-Zeit (MR-Parameter)
VAS	Visuelle Analogskala
VNS	Vegetatives Nervensystem
Voxel	Volumetrischer Pixel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Einleitung

Der modernen Neurowissenschaft kann man derzeit einen wahren Boom bescheinigen. Besonders seit der Einführung der bildgebenden Verfahren wie *Positronen-Emissions-Tomographie (PET)* und *funktionaler Magnetresonanztomographie (fMRT)* ist hier ein geradezu explosionsartiger Wissenszuwachs zu beobachten. Der Name „Neurowissenschaft“ erweckt dabei den Eindruck, dass hier das Nervensystem im Allgemeinen erforscht wird. Dem ist jedoch keineswegs so. Während unser Wissen über das zentrale Nervensystem (ZNS) und insbesondere über das Gehirn in den letzten Jahrzehnten tatsächlich enorm zugenommen hat, sind viele Vorgänge im vegetativen Nervensystem (VNS) nach wie vor nur bruchstückhaft verstanden (Jänig, 2008). Beispielsweise sind große Teile der Abläufe, die zur Generierung des menschlichen Atemrhythmus führen, derzeit noch unbekannt (Nicholls & Paton, 2009). Nicht einmal die Ausmaße des VNS können abgeschätzt werden, da im Gegensatz zum Gehirn die Gesamtanzahl der Neuronen hier noch völlig unbekannt ist. Lediglich vom *enterischen Nervensystem*, dem Teil des VNS, der die Wand des Verdauungstrakts durchzieht, ist bekannt, dass es aus ca. $2 - 6 \cdot 10^8$ Neuronen besteht (Furness, 2005). Diese Zahl entspricht in etwa der Anzahl an Neuronen im gesamten Rückenmark.

Die Gründe für diese Diskrepanz sind vielfältig. So ist ein großer Teil der vegetativen Neuronen nicht zentral lokalisiert, sondern buchstäblich über den gesamten Körper verteilt. Damit entzieht sich das VNS weitgehend den bildgebenden Verfahren wie fMRT und PET. Aber auch seine zentralen Anteile im Rückenmark sowie im Hirnstamm stellen für viele Messverfahren ein Problem dar, sei es aufgrund der schlecht zugänglichen Lage oder des völligen Fehlens anatomischer Orientierungspunkte in Strukturen wie der *Formatio reticularis*, einem Netz aus kleinen, schlecht lokalisierbaren Kernen im Hirnstamm.

Eine weitere Erklärung besteht darin, dass höhere Hirnfunktionen wie Sehen, Hören oder Lernen auf Studierende und Wissenschaftler sicherlich eine größere Faszination ausüben als scheinbar selbstverständliche Vorgänge wie Herzschlag, Atmung und Verdauung.

Diese Arbeit wird sich speziell mit einem wichtigen, wenn nicht dem wichtigsten Teil des VNS beschäftigen: Dem *Hirnstamm*. Dieser entwicklungsgeschichtlich älteste Teil des menschlichen Gehirns stellt die Verbindung zwischen dem Rückenmark und den jüngeren Anteilen des Gehirns dar und beherbergt die Steuerzentren für Herzschlag, Blutdruckregulation, Atmung, Verdauung, Hunger- und Sättigungsgefühl, Erbrechen, Miktion und Defäkation, Niesen, Rotwerden, Tränenfluss, Speichelfluss, Regulation der Körpertemperatur, Wachsein und Schlafen sowie für viele weitere vegetative Funktionen. Darüber hinaus findet sich im Hirnstamm auch eine Reihe motorischer Kerne, welche etwa die Bewegung der Augen, der Augenlider, der mimischen Muskulatur, der Zungenmuskulatur, der Schluckmuskulatur, der Kiefermuskulatur sowie von Teilen der Schultermuskulatur steuern. Eine solche Fülle von Funktionen zeigt deutlich die enorme Bedeutung des Hirnstamms für das alltägliche Leben.

Da eine invasive Messung neuronaler Aktivität beim Menschen nur in Ausnahmefällen möglich und darüber hinaus aus ethischen Gründen bedenklich ist, sind nichtinvasive Verfahren, wie die fMRT, für die Neurowissenschaft unerlässlich. Trotz des immensen Beitrags dieser neuen Methode zum Verständnis der zentralen neuronalen Vorgänge eignet sie sich für die Messung des Hirnstamms in ihrer jetzigen Form nur sehr eingeschränkt. Dies wird besonders an der extrem geringen Zahl von fMRT-Studien des Hirnstamms deutlich: Den mehr als 10.000 Studien über die kortikalen Bereiche des Gehirns stehen derzeit¹ weniger als 100 fMRT-Hirnstamm-Studien gegenüber. Hier will die vorliegende Arbeit eine Lücke schließen und neue Ansätze entwickeln, um eine verlässliche fMRT-Messung auch in diesem Hirnbereich zu ermöglichen.

Gliederung und Fragestellung

Die Arbeit gliedert sich in drei Teile. Der erste beschäftigt sich mit den nötigen anatomischen, physiologischen und physikalischen Grundlagen. Dieser Teil mag etwas umfangreicher ausfallen als üblich, was auf den interdisziplinären Charakter der Arbeit zurückzuführen ist, der eine Einführung in drei völlig unterschiedliche Themengebiete nötig macht. Der mittlere Teil umfasst die Entwicklung sowie den Test neuer Ansätze zur Hirnstamm-fMRT. Dabei werden Antworten auf die folgenden Fragen gesucht:

¹Juli 2009

Welches sind die grundlegenden Probleme, die einer konventionellen fMRT-Messung im Hirnstamm entgegenstehen?

Lässt sich die fMRT dahingehend weiterentwickeln, dass sie verlässlich im Hirnstamm eingesetzt werden kann?

Im dritten und letzten Teil werden die neu entwickelten Verfahren auf die Bildgebung vegetativer Funktionen angewendet. Hierbei kommt ein recht unkonventioneller Stimulus zum Einsatz: Die *Akupunktur*. Dabei sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

Ist die Hirnstamm-fMRT geeignet, um die Aktivität vegetativer Areale zu messen?

Kann diese Methode einen Beitrag zur Erforschung der Wirkmechanismen der Akupunktur leisten?

Da der Schwerpunkt der Arbeit auf der Methodenentwicklung (einschließlich Methodenkritik) liegt, ist ein grundlegendes Verständnis der gegenwärtig verwendeten Ansätze unumgänglich. Daher weicht die Arbeit von einer klassischen Trennung in „Methoden“ und „Ergebnisse“ ab und beschreibt die Methoden stattdessen dort, wo es für das Verständnis am angebrachtesten erscheint.

Teil I

Anatomische, physiologische und physikalische Grundlagen

Kapitel 1

Allgemeine und spezielle Neuroanatomie

Das menschliche Nervensystem zählt sicherlich zu den komplexesten Objekten, mit denen sich ein Wissenschaftler beschäftigen kann. Auf jeder betrachteten Größenskala präsentiert es sich in einer beinahe völlig neuen Form mit eigenen zugrundeliegenden Gesetzen. Die moderne Neurowissenschaft beginnt gerade erst, die Zusammenhänge zu untersuchen, welche zwischen den Gesetzen auf den verschiedenen Ebenen bestehen. Der Großteil neurowissenschaftlicher Experimente bleibt jedoch nach wie vor nur auf eine Größenskala beschränkt, sei es die der biochemischen Moleküle im Nanometerbereich, die einzelner Neuronen im Mikrometerbereich oder die funktionell zusammenhängender Areale bspw. der Großhirnrinde im Millimeter- bis Zentimeterbereich.

Eine Behandlung des Nervensystems muss bei der hier gebotenen Kürze cursorisch bleiben. Als weiterführende Literatur seien dem Leser für die Neuroanatomie als einführendes Buch Trepel (2008) sowie als Atlaswerk Haines (2007) empfohlen. Einen Überblick über die Neurowissenschaften im allgemeinen geben Purves et al. (2007) sowie Kandel et al. (2000).

1.1 Funktionelle Gliederung des menschlichen Nervensystems

Makroskopisch gibt es mehrere Möglichkeiten, das Nervensystem zu unterteilen. Zunächst unterscheidet man das *zentrale* Nervensystem (ZNS) vom *peripheren* Nervensystem (PNS). Die Unterscheidung ist mehr anatomischer als funktioneller Natur. Die Grenze zwischen beiden Systemen ist durch die knöcherne Hülle definiert, welche das *Gehirn* (Encephalon) und das *Rückenmark* (Medulla spinalis) als Strukturen des ZNS umgibt.

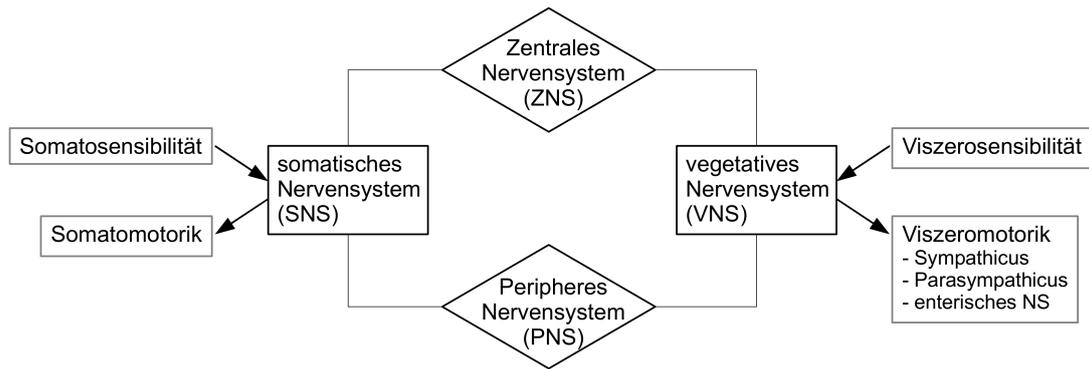


Abbildung 1.1: Funktionelle und anatomische Gliederung des menschlichen Nervensystems. Die Trennlinie zwischen ZNS und PNS ist durch die knöcherne Hülle (Schädel oder Wirbelkanal) gegeben. SNS und VNS unterscheiden sich vor allem funktionell hinsichtlich der von ihnen innervierten Strukturen (somatische bzw. viszerale). Beide gliedern sich weiter in sensible und motorische Neuronen. Das Hauptinteresse dieser Arbeit gilt dem viszeromotorischen System.

Eine zweite, für diese Arbeit ebenfalls wichtige Unterteilung ist die in *somatisches Nervensystem*¹ (SNS) und *vegetatives Nervensystem*² (VNS) (Langley, 1900). Obwohl die Verwendung der Begriffe beim VNS nicht immer einheitlich ist, meinen die meisten Autoren die Summe aller *viszero-efferenten* und *-afferenten* Neuronen, wenn Sie vom VNS sprechen, d.h. alle Neuronen, welche Signale zu oder von den inneren Organen übertragen. Abb. 1.1 gibt eine Übersicht über die hier beschriebene Gliederung.

1.2 Das Gehirn

Das Gehirn ist die höchste Kontrollinstanz des Nervensystems. Es gliedert sich makroanatomisch in *Großhirn* (Telencephalon), *Kleinhirn* (Cerebellum), *Zwischenhirn* (Diencephalon) und *Hirnstamm* (Truncus cerebri) (siehe Abb. 1.2). In jeder dieser Strukturen lassen sich mikroanatomisch die sog. *graue* und *weiße Substanz* unterscheiden. Erstere enthält vor allem die Zellkörper der Neuronen, letztere wird durch deren Axone³ gebildet. Der Einsatzbereich der *funktionalen Magnetresonanztomographie* (fMRT) beschränkt sich dabei auf die graue Substanz, da hier der Großteil des neuronalen Energieumsatzes

¹auch: animalisches Nervensystem

²auch: autonomes Nervensystem

³Fortsätze, welche elektrische Aktionspotentiale von einer Zelle zur nächsten leiten

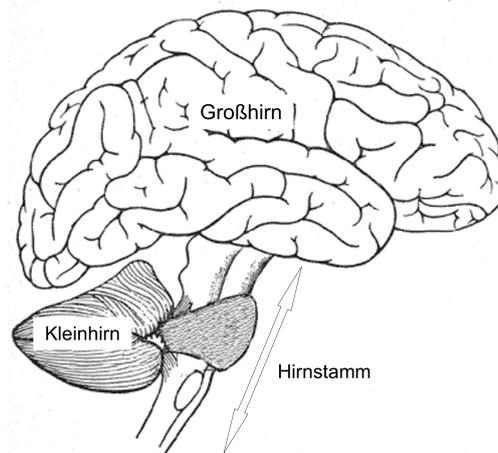


Abbildung 1.2: Makroanatomische Gliederung des menschlichen Gehirns. Man unterscheidet *Großhirn* (Telencephalon), *Kleinhirn* (Cerebellum), *Zwischenhirn* (Diencephalon) und *Hirnstamm* (Truncus cerebri). Das Zwischenhirn ist auf dieser Abbildung nicht sichtbar. Es befindet sich oberhalb des Hirnstamms und ist hier durch den Temporallappen des Großhirns verdeckt. (Modifiziert nach Gray H. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918)

stattfindet und daher die dichteste Blutgefäßversorgung (Vaskularisierung) vorliegt. In Großhirn und Kleinhirn ist zudem eine deutliche Unterteilung in *Rinde* (Cortex) und *Mark* (Medulla) sichtbar, wobei die Rinde aus grauer, das Mark aus weißer Substanz besteht. Zusätzlich finden sich in allen Teilen des Gehirns sog. *Kerne* (Nuclei) oder *Ganglien*, welche ebenfalls aus Ansammlungen von Zellkörpern bestehen.

Die räumliche Auflösung der fMRT beträgt etwa 3mm (isotrop). Bei einer Gesamtzahl von ca. 10^9 bis 10^{10} Neuronen in der Großhirnrinde (Schmidt & Lang, 2007, S. 185) und einem Volumen derselben von ca. 600 cm^3 misst man also pro Voxel⁴ durchschnittlich eine halbe Million Neuronen gleichzeitig⁵. Bei dieser Betrachtung werden die immensen Unterschiede deutlich, die zwischen zellulärer und bildgebender Forschung bestehen.

Etwa auf der Größenskala der fMRT-Auflösung beginnt auch die makroskopische Gliederung der Groß- und Kleinhirnrinde in *Windungen* (Gyri) und *Furchen* (Sulci) sowie auf der nächst höheren Ebene in *Lappen* (Lobi). Neben diesen anatomischen Landmarken werden zum Vergleich experimenteller Ergebnisse häufig die sog. BRODMANN-Areale

⁴kleinste Volumeneinheit des fMRT-Bildes

⁵ $10^{10} / 6 \cdot 10^5 \text{ mm}^3 \cdot (3 \text{ mm})^3 \approx 0,5 \cdot 10^6$

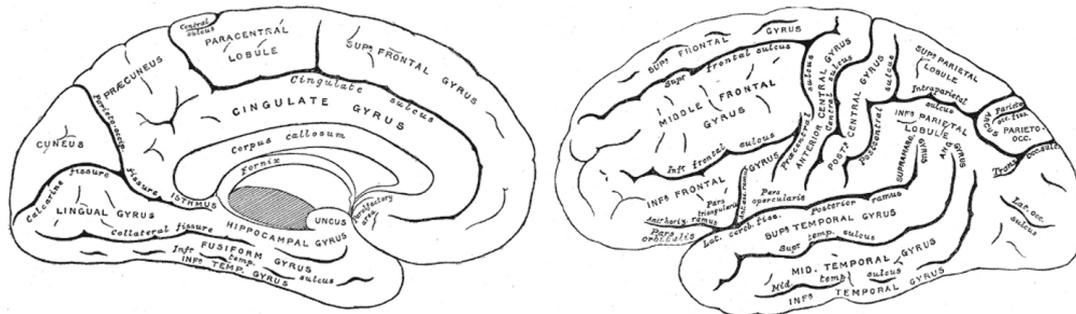


Abbildung 1.3: Nomenklatur der Großhirnrinde. Man unterscheidet *Windungen* (Gyri) und *Furchen* (Sulci), die jeweils einzeln benannt werden. (Quelle: Gray H. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918)

(BA) verwendet (Brodmann, 1909). Sie unterteilen den Cortex⁶ nach cytoarchitektonischen Gesichtspunkten in 52 Regionen, welche jeweils durch eine Zahl bezeichnet werden (siehe Abb. 1.4). Die Lokalisierung nach BRODMANN-Arealen ist bis heute die gebräuchlichste in den Neurowissenschaften und wird in der vorliegenden Arbeit für alle Messungen im Cortex verwendet.

Eine dritte Möglichkeit der Lokalisierung besteht in Koordinatensystemen, welche sich an bestimmten einfach auffindbaren anatomischen Strukturen orientieren. Hier ist vor allem das System von TALAIRACH und TOURNOUX in Verwendung (Talairach & Tournoux, 1988), welches sich an der vorderen und hinteren *Kommissur* (Querbahn) des Gehirns orientiert.

1.3 Das vegetative Nervensystem

Ein besseres Verständnis des vegetativen Nervensystems ist eine zentrale Motivation dieser Arbeit. Es ist von überragender Bedeutung für den menschlichen Körper, da es beinahe alle lebenswichtigen Funktionen steuert. Man spricht oft von einer Aufrechterhaltung der *Homöostase*, d.h. von Größen wie der Ionenkonzentration, dem Blutzuckerspiegel, der Sauerstoffsättigung des Blutes oder der Körpertemperatur (Cannon, 1929). Auch hier kann eine Einführung nur oberflächlich sein. Als weiterführende Literatur sei dem Leser Jänig (2008) empfohlen, wo alle wesentlichen Aspekte abgedeckt werden. Blessing (1997) richtet das Augenmerk auf die herausragende Bedeutung des Hirnstamms in der vegetativen Regulation.

⁶ugs. für Großhirnrinde

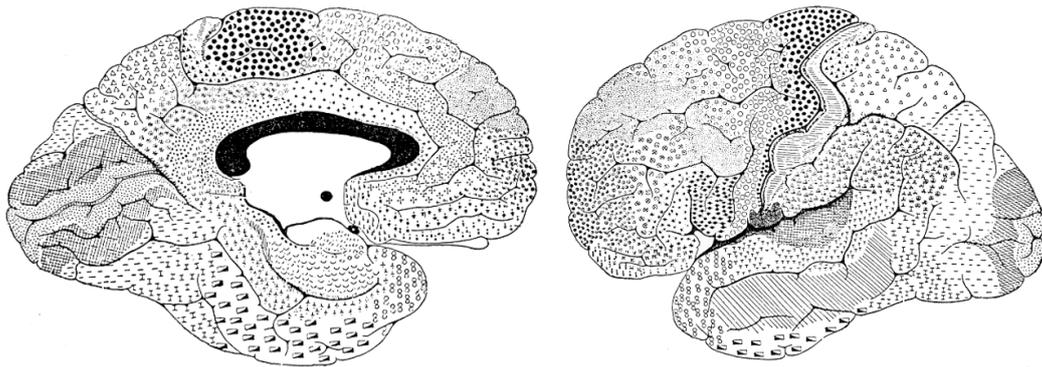


Abbildung 1.4: Zytoarchitektonische Karte der Großhirnrinde nach BRODMANN. Areale mit gleicher Zytoarchitektur bilden oft auch funktionell eine Einheit. Daher werden corticale Aktivierungen häufig durch Angabe der BRODMANN-Areale lokalisiert. (Quelle: Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde. Barth Verlag, Leipzig. 1909)

Als Beispiel für die Funktion des VNS kann die Regulation des Blutdrucks dienen: Dieser wird kontinuierlich durch Drucksensoren in der Wand der Carotis-Arterien des Halses gemessen. Bei Abweichungen oder Bedarfsänderungen wird er reguliert, indem die Muskelaktivität von Gefäß- und Herzmuskulatur entsprechend erhöht bzw. erniedrigt wird. Die Signale hierzu werden über sympathische und parasympathische Nervenfasern zu den Muskelzellen geleitet. Ist diese Regulation gestört, so kann die betroffene Person zu Synkopen⁷ neigen, da der Blutdruck in diesem Fall unter bestimmten Umständen den Mindestwert unterschreiten kann, der für eine ausreichende Versorgung des Gehirns nötig ist.

1.3.1 Gliederung des vegetativen Nervensystems

Es war erneut LANGLEY, der zwanzig Jahre später die weitere Unterscheidung des VNS in *parasympathisches*, *sympathisches* und *enterisches* Nervensystem vornahm⁸, die bis heute verbreitet ist (Langley, 1921). Die Bezeichnung beschränkt sich jedoch auf den *viszeromotorischen*, d.h. *efferenten* Anteil der vegetativen Fasern. *Viszerosensible* (d.h.

⁷plötzlich einsetzende, kurz andauernde Bewusstlosigkeit, die mit einem Verlust der Haltungskontrolle einhergeht und ohne besondere Behandlungsmaßnahmen spontan wieder aufhört

⁸Das sympathische Nervensystem wird auch *Sympathicus* oder *thoracolumbales System* genannt, das parasympathische auch *Parasympathicus* oder *craniosacrales System* und das enterische auch *Darmnervensystem*.

afferente) Fasern werden hingegen einfach als *viszerale Afferenzen* bezeichnet. Abbildung 1.5 zeigt eine Übersicht des VNS mit seiner Gliederung in Sympathicus und Parasympathicus.

Neben der o.g. Unterscheidung in funktionelle Systeme lässt sich bei Sympathicus und Parasympathicus ein hierarchischer Aufbau beobachten. Beide Systeme haben ihre terminalen Neuronen in der Peripherie, also außerhalb des ZNS. Beide Systeme zeigen eine Organisation in Ganglien (s.o.). Dabei unterscheidet man zwischen *präganglionären* und *postganglionären* Neuronen.

Beim Sympathicus sind die Zellkerne der präganglionären Neuronen im thoracalen und lumbalen Rückenmark lokalisiert. Die Zellkörper der postganglionären Neuronen bilden den sog. *paravertebralen Grenzstrang*, welcher parallel zur Wirbelsäule verläuft, sowie die sog. *prävertebralen Ganglien*, welche in der Bauch- bzw. Beckenhöhle liegen.

Beim Parasympathicus liegen die Zellkerne der präganglionären Neuronen im sacralen Rückenmark sowie im Hirnstamm. Klar ausgebildete Ganglien findet man hier nur im Kopf- und Beckenbereich. Bei den meisten Organen liegen sie hingegen direkt in den Wänden der Organe.

Wie Abb. 1.5 zeigt, sind viele Organe sowohl sympathisch als auch parasympathisch innerviert. Trotzdem reagieren die meisten Zellen nur auf die Aktivierung eines vegetativen Systems. So sind bspw. fast alle Blutgefäße rein sympathisch innerviert. Die funktionellen Änderungen, die eine physiologische Erregung peripherer vegetativer Neuronen auslösen kann, besteht meistens in einer vermehrten Kontraktion, Sekretion oder einer Veränderung des Stoffwechsels. Selten findet man eine Erschlaffung oder eine Hemmung der Sekretion. Die in der Medizin oft angetroffene Ansicht einer generell antagonistischen Wirkung der beiden Systeme ist heutzutage überholt (Jänig, 2008). Vielmehr wirken beide Systeme funktionell immer zusammen (Schmidt & Lang, 2007, S. 442).

1.3.2 Vegetative Zentren im zentralen Nervensystem

Während der Großteil vegetativer Neuronen zum PNS gehört, sind die höheren integrierenden und regulierenden Systeme sämtlich im ZNS lokalisiert. Abb. 1.6 zeigt die heute bekannten neuronalen Verbindungen zwischen den verschiedenen Steuerzentren des VNS. An oberster Stelle stehen dabei corticale Areale wie der *mediale präfrontale Cortex* und der *Insel-Cortex* gefolgt von der subcorticalen *Amygdala* dem diencephalen *Hypothalamus* sowie den autonomen Kernen auf der Ebene des Hirnstamms und des

Rückenmarks. All diese Bereiche müssen also im Blick behalten werden, wenn man die Aktivität des vegetativen Nervensystems in seiner Gesamtheit erfassen will. Wie sich zeigen wird, kommt die funktionelle Bildgebung momentan routinemäßig nur im Cortex sowie in subcorticalen Bereichen zum Einsatz. Die Vorgänge auf Hirnstamm- sowie Rückenmarksebene hingegen entziehen sich bislang weitgehend einer solchen Messung. Diese Arbeit hat zum Ziel, Methoden zu entwickeln, um diese Lücke zumindest für den Bereich des Hirnstamms zu schließen.

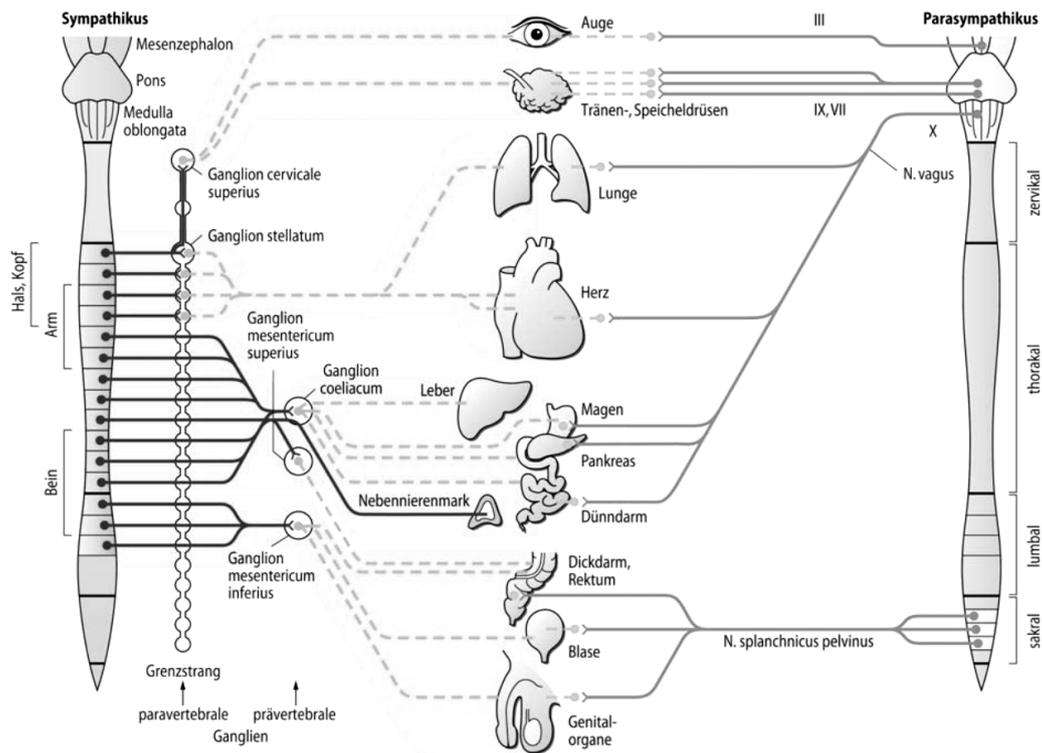


Abbildung 1.5: Anatomie des vegetativen Nervensystems. Sympathicus und Parasympathicus unterscheiden sich vor allem durch die Lage ihrer präganglionären Neuronen. Diese finden sich beim Sympathicus im thoracolumbalen Rückenmark, beim Parasympathicus hingegen im sacralen Rückenmark sowie im Hirnstamm. Die meisten Organe sind von beiden Systemen innerviert. Das Hauptinteresse dieser Arbeit gilt den Kernen des Parasympathicus im Hirnstamm. (Quelle: Schmidt RF, Lang F. Physiologie des Menschen. Springer Medizin Verlag. 2007, S.441)

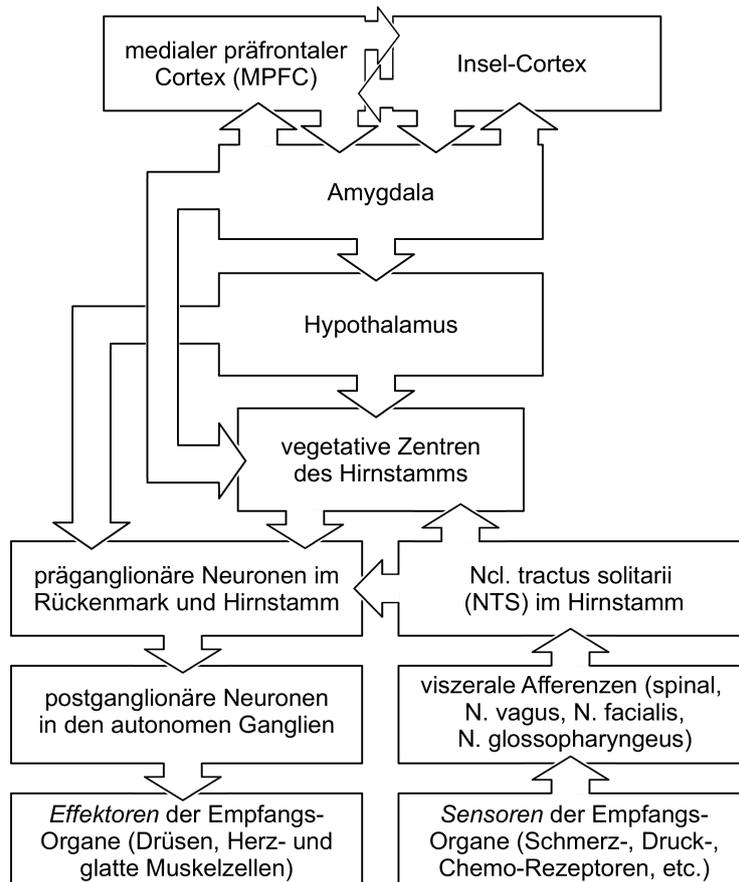


Abbildung 1.6: Übersicht der heute bekannten Verbindungen innerhalb des zentralen Netzwerks vegetativer Zentren des menschlichen Nervensystems.

Kapitel 2

Die Magnetresonanztomographie (MRT)

2.1 Die Kernspinresonanz

Der physikalische Effekt, welcher allen Verfahren der Magnetresonanztomographie zugrunde liegt, ist die sogenannte Kernspinresonanz¹. Sie wurde 1938 von ISIDOR RABI zunächst in einer Abwandlung des STERN-GERLACH-Experiments (Atomstrahlmethode) an Alkalimetallen entdeckt (Rabi et al., 1938). RABI wurde für seine Entdeckung 1944 mit dem Nobelpreis für Physik geehrt. Nur wenige Jahre später entdeckten FELIX BLOCH (Bloch, 1946) und EDWARD PURCELL (Purcell et al., 1946) unabhängig voneinander Kernspinresonanz auch in Festkörpern. Auch sie erhielten für ihre Entdeckung 1952 den Physik-Nobelpreis. An dieser Stelle soll nur eine kurze Einführung in die physikalischen Grundlagen gegeben werden, welche nur die für das spätere Verständnis wichtigen Aspekte ausführlich behandelt. Die Darstellung folgt dabei größtenteils Balentine (2003).

2.1.1 Physikalische Grundlagen

Quantenmechanische Betrachtung

Der einfachste Atomkern, der Wasserstoffkern 1H , trägt einen Kernspin \vec{S} vom Betrag $S = \frac{1}{2}$ und entsprechend ein magnetisches Moment²

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{S}, \quad (2.1)$$

wobei γ für das sog. gyromagnetische Verhältnis steht.

¹Auch: magnetische Kernresonanz, Englisch: nuclear magnetic resonance (NMR)

²Alle hier gemachten Betrachtungen können auch auf jeden anderen Kern mit nichtverschwindendem Kernspin übertragen werden. Andere Kerne, die im menschlichen Körper vorkommen und häufig verwendet werden, sind ${}^{13}C$, ${}^{19}F$, ${}^{23}Na$ und ${}^{31}P$. Der Großteil der MRT-Methoden (wie auch die fMRT) bedient sich jedoch ausschließlich des 1H .

Bringt man einen solchen Wasserstoffkern in ein externes Magnetfeld \vec{B} ein, so wird das System durch den folgenden HAMILTON-Operator beschrieben:

$$H = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} \quad (2.2)$$

Unter Verwendung der PAULI-Matrizen gilt

$$\vec{S} = \frac{1}{2}\hbar\vec{\sigma} \quad (2.3)$$

Bei einem \vec{B} -Feld parallel zur z-Achse ($B_z = B_0, B_x = B_y = 0$) kann man schreiben

$$H = -\frac{1}{2}\gamma\hbar B_0\sigma_z \quad (2.4)$$

Die Eigenwerte von σ_z sind ± 1 , ihre Eigenvektoren kann man schreiben als $|\uparrow\uparrow\rangle$ (parallel zum externen Feld) und $|\uparrow\downarrow\rangle$ (antiparallel zum externen Feld). Ein allgemeiner zeitabhängiger Zustandsvektor hat die Form

$$|\Psi(t)\rangle = a_1 e^{i\omega_L t/2} |\uparrow\uparrow\rangle + a_2 e^{-i\omega_L t/2} |\uparrow\downarrow\rangle \quad (2.5)$$

Dabei ist

$$\omega_L = \gamma B_0 \quad (2.6)$$

die sogenannte LARMOR-Frequenz. Für 1H beträgt sie bei einer Feldstärke von 3 Tesla $\omega_L = 127,7$ MHz, was im Frequenzbereich von Radiowellen liegt. Die Energiedifferenz zwischen parallelem und antiparallelem Zustand beträgt

$$\Delta E = \hbar\omega_L. \quad (2.7)$$

Unter Verwendung bekannter Eigenschaften der PAULI-Matrizen und der Annahme $a_1 = a_2 = \frac{1}{\sqrt{2}}$ erhält man leicht die Erwartungswerte für die einzelnen Komponenten des magnetischen Moments $\vec{\mu}$:

$$\langle\mu_x\rangle = \frac{1}{2}\hbar\gamma \cos(\omega_L t), \quad \langle\mu_y\rangle = -\frac{1}{2}\hbar\gamma \sin(\omega_L t), \quad \langle\mu_z\rangle = 0 \quad (2.8)$$

Das magnetische Moment präzediert also mit der LARMOR-Frequenz um die Achse des externen Magnetfelds \vec{B} . Wird nun zusätzlich ein magnetisches Wechselfeld angelegt, welches mit der LARMOR-Frequenz schwingt (z.B. durch Einstrahlung eines Radiofrequenz-Impulses), so kommt es zur resonanten Absorption, der *Kernspinresonanz*.

Durch Berechnung in einem rotierenden Bezugssystem erhält man im Resonanzfall die folgende, nicht verschwindende Wahrscheinlichkeit für einen *Spin-Flip* in z-Richtung, d.h

einen Übergang vom parallelen, energetisch niedrigeren in den antiparallelen, energetisch höheren Zustand:

$$|\langle \uparrow\downarrow | \Psi(t \geq T) \rangle|^2 = \left| \sin \left(\frac{1}{2} \omega_L T \right) \right|^2 \quad (2.9)$$

Dabei beschreibt T die Dauer der Resonanz. Die Gleichung zeigt, dass im Resonanzfall durch eine geeignete Wahl von T jede beliebige Spin-Flip-Wahrscheinlichkeit erreicht werden kann, was sich in der bildgebenden Anwendung als sehr nützlich erweist. Neben Spin-Flips ist auch die Tatsache von Bedeutung, dass es im Resonanzfall zu einer *Phasenkohärenz* der präzedierenden Spins kommt.

Klassische Betrachtung

Da in der Praxis stets große Ensembles von Kernspins gleichzeitig gemessen werden, kann man auch einer rein klassischen Betrachtungsweise folgen. Für Wasserstoffkerne in einem externen Magnetfeld erhält man im thermischen Gleichgewicht gemäß der BOLTZMANN-Statistik für das Verhältnis von parallelen zu antiparallelen Spins den folgenden Ausdruck

$$N_{|\uparrow\uparrow\rangle} / N_{|\uparrow\downarrow\rangle} = e^{-\Delta E/kT} = e^{-\gamma \hbar B/kT}. \quad (2.10)$$

Bei Körpertemperatur (310 K) und einer Feldstärke von 3 Tesla entspricht dies einem Wert von $N_{|\uparrow\uparrow\rangle} / N_{|\uparrow\downarrow\rangle} = e^{-3,146 \cdot 10^{-6}} \approx 0,999997$. Es besteht also ein kleiner Überschuss an parallel ausgerichteten Spins von etwa $3 \cdot 10^{-6}$. Trotz dieser scheinbar kleinen Zahl resultiert daraus aufgrund der großen Gesamtzahl von Atomen eine messbare makroskopische Gesamtmagnetisierung \vec{M} . Dieser makroskopische Vektor besitzt nach dem EHRENFEST-Theorem weiterhin die Eigenschaften eines Drehimpulses. Er kann rein klassisch behandelt werden.³

Die Gleichungen, welche die Bewegung von \vec{M} im äußeren Magnetfeld \vec{B} beschreiben, heißen BLOCH-Gleichungen (Bloch, 1946).

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} \quad (2.11)$$

Wird der Magnetisierungsvektor aus der Gleichgewichtslage ($M_z = M_0, M_x = M_y = 0$) ausgelenkt, führt dies zu einer Präzessionsbewegung um die Achse von \vec{B} mit der LARMOR-Frequenz $\omega_L = \gamma B_0$.

Bei der resonanten Absorption eines RF-Impulses treten nun zwei Effekte auf, die sich überlagern (s. Abb. 2.1). Zum einen kommt es durch Spin-Flips (vgl. Gl. 2.9) vom

³Quantenmechanisch ergeben sich entsprechende Resultate, wenn man vom SCHRÖDINGER- ins HEISENBERG-Bild wechselt, wo sämtliche zeitliche Entwicklung in den Observablen steckt.

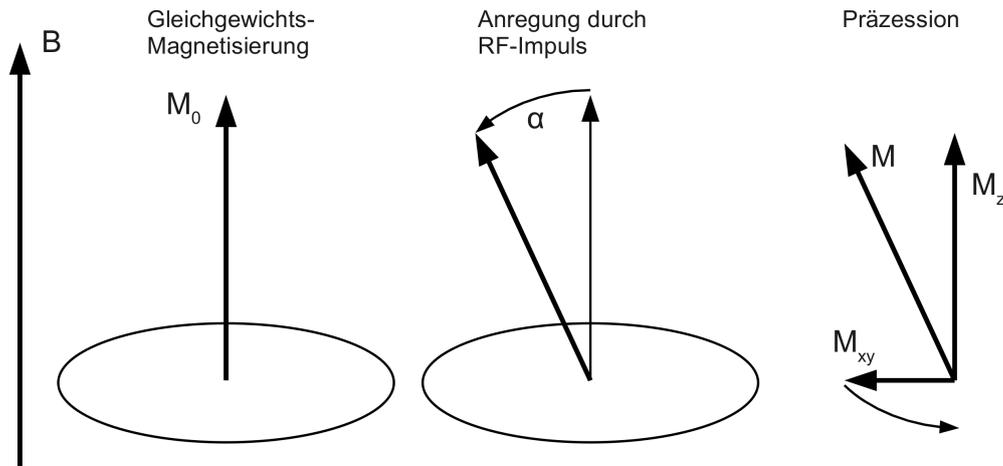


Abbildung 2.1: Vorgänge bei der Kernspinresonanz. Im Gleichgewichtszustand besteht eine Magnetisierung M_0 parallel zu \vec{B} . Durch Einstrahlung eines RF-Impulses kann dieser Vektor um jeden beliebigen Flip-Winkel α gekippt werden, so dass es zu einer Abnahme der longitudinalen Magnetisierung M_z und einer Zunahme der transversalen Magnetisierung M_{xy} kommt. Der ausgelenkte Vektor präzediert um die Magnetfeldachse \vec{B} . Modifiziert nach: Buxton (2002)

niedrigeren in den höheren Energiezustand zu einer Abnahme der longitudinalen Magnetisierung M_z . Zum anderen kommt es durch die neu entstandene Phasenkohärenz der Einzelspins zu einer nicht verschwindenden transversalen Magnetisierung M_{xy} , da sich die Präzessionsbewegungen synchronisieren. Die Stärke dieses Effekts wird durch den sogenannten *Flip-Winkel* α beschrieben. Er gibt an, um welchen Winkel der Magnetisierungsvektor \vec{M} durch den eingestrahlten RF-Impuls aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt wird und ist abhängig von der Dauer und der Intensität des Impulses. Die Präzession von \vec{M} erzeugt dabei in der xy -Ebene ein wechselndes Magnetfeld. Dieses kann durch eine geeignet ausgerichtete *Empfangsspule* gemessen werden und stellt das eigentliche *Resonanzsignal* dar.

2.1.2 T1, T2, und T2*

In der Praxis beobachtet man, dass sowohl longitudinale als auch transversale Magnetisierung nach der Anregung mit unterschiedlichen Zeitkonstanten relaxieren, woraufhin

die Präzession von \vec{M} zum Erliegen kommt und der Vektor wieder in die Gleichgewichtslage parallel zu \vec{B} zurückkehrt. Die BLOCH-Gleichungen werden daher um entsprechende Relaxationsterme erweitert. Dabei sollen hier der Einfachheit halber longitudinale z-Komponente und transversale x- und y-Komponente getrennt betrachtet werden.

$$\frac{d\vec{M}_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (2.12)$$

$$\frac{d\vec{M}_x}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \quad (2.13)$$

$$\frac{d\vec{M}_y}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \quad (2.14)$$

T_1 wird *longitudinale* oder *Spin-Gitter-Relaxationszeit* genannt. Durch Wechselwirkungen der Kernspins mit dem umliegenden Gewebe kommt es zu Spin-Flips vom energetisch höheren zurück auf das niedrigere Niveau, was makroskopisch zur Wiederherstellung der longitudinalen Komponente von \vec{M} führt.

$$M_z(t) = M_0(1 - ce^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.15)$$

Die *transversale* oder *Spin-Spin-Relaxationszeit* T_2 beschreibt die *Dephasierung* des Spin-Ensembles durch Wechselwirkungen der Spins untereinander. Dieser Verlust an Phasenkohärenz führt zu einem Rückgang der transversalen Komponente von \vec{M} gemäß

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.16)$$

In der Realität misst man ohne weitere Vorkehrungen an Stelle von T_2 eher eine dritte Zeitkonstante, die T_2^* genannt wird. Sie wird neben Spin-Spin-Wechselwirkungen vor allem durch Magnetfeldinhomogenitäten bedingt, wie sie in der Praxis häufig auftreten. Den Zusammenhang zwischen T_2 und T_2^* beschreibt die folgende Gleichung

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}, \quad (2.17)$$

wobei T_2' rein von den Magnetfeldinhomogenitäten herrührt.

Sowohl T_1 als auch T_2 und T_2^* sind abhängig vom umgebenden Gewebe. Hierin liegt die Grundlage für den hervorragenden Weichteilkontrast der Kernspintomographie, die im nächsten Abschnitt behandelt wird. Wansapura et al. (1999) fanden bei einer Feldstärke von 3 Tesla folgende Werte für Hirngewebe.

	T_1	T_2	T_2^*
Graue Substanz	$1331 \pm 13\text{ms}$	$110 \pm 2\text{ms}$	$41,6 \pm 2,0\text{ms}$
Weißer Substanz	$832 \pm 10\text{ms}$	$79,6 \pm 0,6\text{ms}$	$48,4 \pm 4,5\text{ms}$

Tabelle 2.1: Typische Relaxationszeiten in Hirngewebe nach Wansapura et al. (1999).

Da T_2 (bzw. T_2^*) wesentlich kleiner ist als T_1 , beeinflusst diese Größe maßgeblich den sogenannten *freien Induktionszerfall (FID)*, wie man ihn nach einem einzelnen Anregungs-Impuls beobachtet (s. Abb. 2.2). Die Auswirkungen von T_1 bemerkt man hingegen erst, wenn man nach einem solchen Zerfall erneut anregt. Ist dabei die *Repetitionszeit (TR)*, d.h. die Zeit zwischen zwei Anregungen, geringer als einige T_1 , so wird aufgrund der unvollständig wiederhergestellten Longitudinalmagnetisierung nur ein Teil der Signalstärke der ursprünglichen Anregung erreicht.

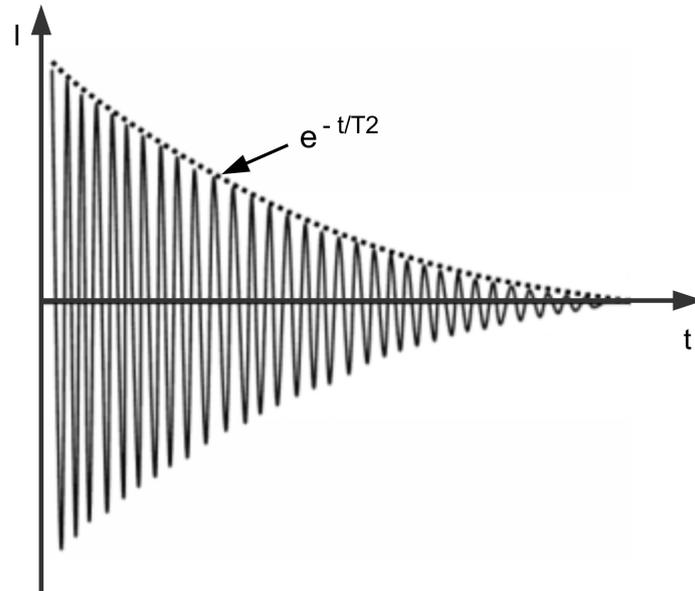


Abbildung 2.2: Der freie Induktionszerfall (FID). Nach einem initialen Anregungs-Impuls dephasiert das Spin-Ensemble, was zur Abnahme der transversalen Magnetisierung mit der Zeitkonstante T_2 führt. Hier dargestellt ist das Resonanzsignal I , welches vom präzedierenden Magnetisierungsvektor in der Empfangsspule induziert wird. Die Darstellung ist etwas vereinfacht, da das Signal in der Realität mehrere Millionen Mal oszilliert, bevor die transversale Magnetisierung völlig verschwunden ist.

2.2 MR-Bildgebung

Nachdem sich in den 60er Jahren gezeigt hatte, dass Wasserstoffkerne in Wassermolekülen ein unterschiedliches Verhalten bei der Kernspinresonanz zeigten, je nachdem, ob das Wasser frei vorlag oder in biologischem Gewebe gebunden war, stellte RAYMOND DAMADIAN die Hypothese auf, dass durch diese Eigenschaft Krebszellen von normalen Zellen unterschieden werden könnten. Tatsächlich fand er bei Untersuchungen an Gewebeproben von Ratten, dass die Relaxationszeiten in Krebsgewebe wesentlich länger waren als in gesundem (Damadian, 1971).

Zu dieser Zeit konnte jedoch nur das Resonanzverhalten der gesamten Probe auf einmal gemessen werden, ohne dass eine räumliche Auflösung möglich gewesen wäre. Inspiriert durch die Arbeiten Damadians schlug PAUL LAUTERBUR 1973 vor, Kernspinresonanz für die Bildgebung zu verwenden. Er setzte als Erster ortsabhängige Gradientenfelder ein, welche das Grundmagnetfeld \vec{B} überlagerten und somit eine orts aufgelöste Messung ermöglichten (Lauterbur, 1973). Die *Kernspintomographie* war geboren. Aufgrund der negativen Konnotation des Präfix „Kern“ wurde sie später in *Magnetresonanztomographie* (MRT) umbenannt.

Obwohl LAUTERBUR's Methode, welche statische Gradientenfelder verwendete, eine räumliche Auflösung ermöglichte, erwies sie sich doch als zeitlich sehr ineffizient. 1977 schlug daher PETER MANSFIELD ein neues Verfahren vor, bei dem durch den Einsatz zeitlich veränderlicher Gradientenfelder alle Punkte einer Schicht in einer einzigen Messung ausgelesen werden konnten (Mansfield, 1977). Der heutige Name dieses Verfahrens lautet *echo-planare Bildgebung (EPI)* und es ist aufgrund seiner hohen Geschwindigkeit bis heute das bevorzugte Messverfahren in der funktionellen Kernspintomographie.

LAUTERBUR und MANSFIELD wurden für ihre Entdeckungen mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin des Jahres 2003 geehrt, während die Nichtberücksichtigung DAMADIANS bei der Preisverleihung eine Kontroverse auslöste.

Zur breiten Anwendung kam die MRT ab den 80er Jahren, als die entsprechende Hochfrequenzelektronik, leistungsfähige Computer sowie supraleitende Magneten zur Verfügung standen. Übliche MR-Tomographen arbeiten heutzutage mit Magnetfeldstärken von 1,5 oder 3 Tesla. Es sind jedoch auch Hochfeldgeräte im Einsatz, welche 10 Tesla und mehr erreichen, was etwa der 200.000fachen Stärke des Erdmagnetfelds (ca. $5 \cdot 10^{-5}$ T) entspricht.

Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie (CT)

ermöglicht die MRT einen sehr guten Weichteilkontrast. Je nachdem, welcher der Relaxationprozesse den Kontrast des Bildes am stärksten bestimmt, spricht man dabei entweder von T_1 - oder T_2 -gewichteten Bildern (s. Abb. 2.3). Dabei kommt die MRT

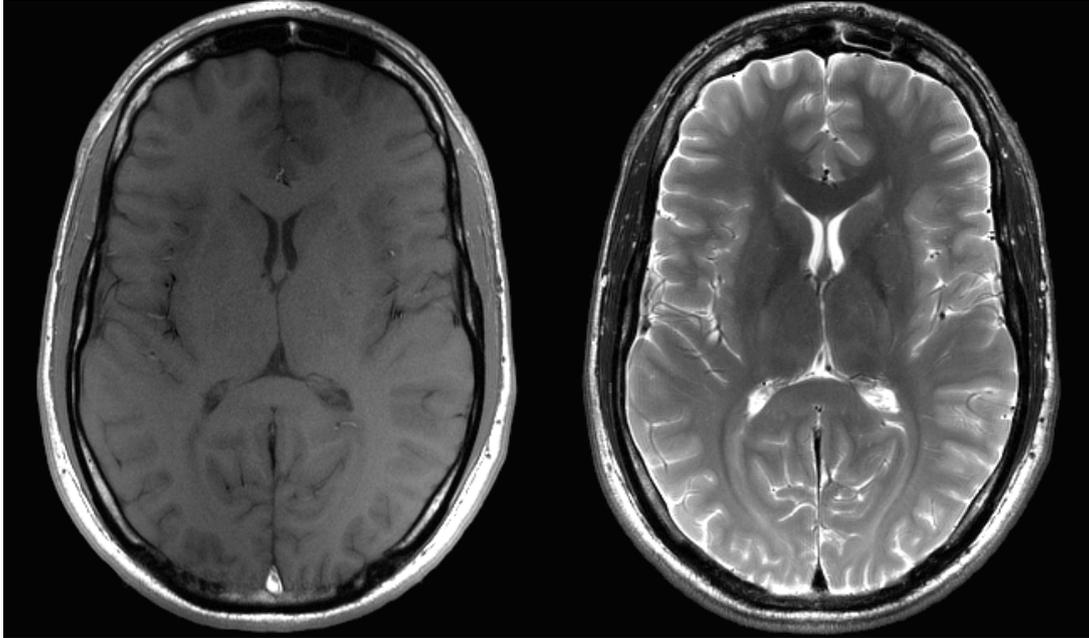


Abbildung 2.3: Vergleich einer T_1 - und einer T_2 -gewichteten Aufnahme vom Gehirn des Autors. Bei der linken Aufnahme (T_1 -gewichtet) erscheint graue Substanz dunkler als weiße, während der Liquor (Hirnflüssigkeit) ganz dunkel erscheint. Die rechte (T_2 -gewichtete) Aufnahme zeigt ein umgekehrtes Verhalten. Der Liquor ist am hellsten, gefolgt von grauer und weißer Substanz.

ohne den Einsatz ionisierender Strahlung aus. Diese beiden Eigenschaften haben sie zu einem der wichtigsten bildgebenden Verfahren der klinischen Diagnostik werden lassen.

2.2.1 Prinzipien der MR-Tomographie

Neben der Entwicklung des EPI-Verfahrens leistete MANSFIELD auch bedeutende Beiträge zur Bildrekonstruktion (Mansfield & Grannel, 1973) unter Verwendung des FOURIER-Formalismus. Dessen zentrale Gleichung lautet

$$S(\vec{k}) = \int d\vec{r} \rho(\vec{r}) e^{i\vec{k} \cdot \vec{r}} \quad \text{mit} \quad \vec{k} = \int_0^t \gamma \frac{\partial \vec{G}(t')}{\partial t'} dt' \quad (2.18)$$

und beschreibt den Übergang zwischen Ortsraum und *Impuls-* oder *k-Raum*. Die Dichte $\rho(\vec{r})$ beschreibt dabei die Intensitätsverteilung des Bildes im Ortsraum, während $S(\vec{k})$ demselben Informationsgehalt im k-Raum entspricht. $\vec{G}(t)$ steht für die zeitlich variablen Gradienten-Felder, welche aufgrund von Gl. 2.6 die LARMOR-Frequenz und somit das resultierende Signal beeinflussen.

Durch Veränderung der $\vec{G}(t)$ kann man definierte Bahnen im k-Raum vorgeben und so die Parameter des Bildes gezielt beeinflussen. Die Abfolge von RF-Anregungen, Schaltung der Gradienten und Signaldetektion nennt man *Pulssequenz*. So gut wie alle Sequenzen verwenden dabei dieselben Prinzipien der *Ortskodierung*, welche im Folgenden kurz erläutert werden.

2.2.2 Ortskodierung

Der Begriff der Ortskodierung beschreibt die Umwandlung der Ortsinformation eines Bildes in Frequenz- bzw. Phaseninformation unter Ausnutzung von Gl. 2.18. Die einzelnen Schritte, die dabei angewandt werden, sind *Schichtselektion*, *Frequenzkodierung* und *Phasenkodierung*.

Während des RF-Anregungs-Impulses wird zunächst ein sog. *Schichtselektionsgradient* geschaltet, der die LARMOR-Frequenz im zu untersuchenden Objekt so verändert, dass es nur in einer schmalen Schicht zur Resonanzabsorption kommen kann. Ein gleichzeitig parallel zur Messschicht geschalteter sog. *Auslesegradient* kodiert während der Messung die Ortsinformation entlang dieses Gradienten in eine Frequenz. Durch einen weiteren Gradienten in der noch verbleibenden Raumrichtung wird die Phase des Resonanzsignals ebenfalls ortsabhängig. Wiederholt man dieses Verfahren mit verschiedenen Phasenkodiergradienten, so entsteht ein zweidimensionaler Ausschnitt des k-Raums, aus dem sich das Bild der Schicht im Ortsraum rekonstruieren lässt. Durch Veränderung des Schichtselektionsgradienten kann schließlich ein dreidimensionaler Datensatz schichtweise aufgenommen und zu einem Bild rekonstruiert werden. Dies soll am Beispiel der von MANSFIELD entwickelten echo-planaren Bildgebung (EPI) verdeutlicht werden, was ein Verständnis der so. *Gradienten-Echos* voraussetzt.

2.2.3 Gradienten-Echos

In der MRT unterscheidet man zwei grundlegend verschiedene Arten von Sequenzen, sog. *Spin-Echo-* und *Gradienten-Echo-Sequenzen* (*SE* und *GRE*). Obwohl das EPI-Verfahren

in beiden umgesetzt werden kann, werden hier nur die *GRE-EPI-Sequenzen* beschrieben, da SE-Sequenzen in der fMRT fast keine Rolle spielen.

Zur Erzeugung eines Gradienten-Echos wird während des Anregungs-Impulses für die Dauer τ ein negativer Gradient in x-Richtung geschaltet. Dadurch kommt es zu einer vorzeitigen Dephasierung der Spins und zu einem „nicht-freien“ Induktionszerfall mit einer Zeitkonstante kleiner als T_2^* . Wird nun die Polarität des Gradientenfeldes umgekehrt, so kommt es nach derselben Dauer τ zur Rephasierung und dadurch zur Wiederherstellung des Resonanzsignals. Die Empfangsspule registriert ein sogenanntes *Echo*. Sukzessiv ausgeführte Umpolungsvorgänge erzeugen jeweils neue Echos, wobei deren Amplitude mit der Zeitkonstante T_2^* abnimmt (s. Abb. 2.4).

2.2.4 Echo-planare Bildgebung (EPI)

Bei der GRE-EPI-Sequenz (s. Abb. 2.5) wird nach einem Anregungs-Impuls eine schnelle Folge von Gradientenechos erzeugt. Mittels eines weiteren Gradienten in y-Richtung wird nach jedem Echo die Phase der Spins leicht verändert, so dass pro Echo eine Linie des k-Raums⁴ aufgenommen wird. Das Ergebnis nach der Rekonstruktion ist ein T_2^* -gewichtetes Schicht-Bild mit einer Auflösung von gewöhnlich 3 x 3 mm und einer sehr kurzen Akquisitionszeit von 100 ms oder weniger. Zur Aufnahme eines dreidimensionalen Bildes aus 30 Schichten werden folglich 3 s benötigt. Diese Akquisitionszeit ist einer der limitierenden Faktoren der zeitlichen Auflösung aller fMRT-Experimente.

⁴definiert durch den vollen Frequenzbereich bei einer konstanten Phase

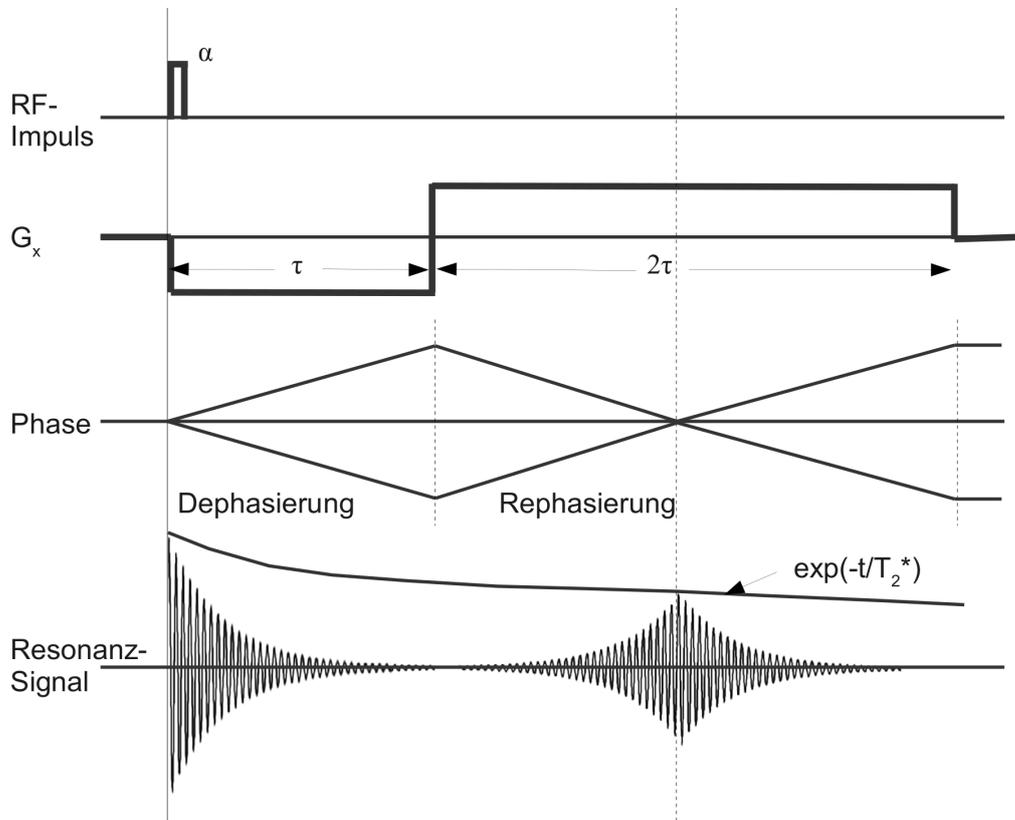


Abbildung 2.4: Puls-Sequenz, wie sie zur Erzeugung von Gradienten-Echos verwendet wird. Während des initialen Anregungs-Impulses mit einem Flip-Winkel α wird für die Dauer τ ein negativer Gradient in x-Richtung geschaltet. Es kommt zur Dephasierung des Spin-Ensembles und somit zu einem beschleunigten Induktionszerfall, an dessen Ende die Polarität des Gradienten umgekehrt wird. Nach einem weiteren Zeitraum τ rephasieren sich die Spins, was zu einem Signalanstieg, dem sog. Gradienten-Echo führt. Der Vorgang kann so oft wiederholt werden, bis die Spins durch die natürliche transversale Relaxation vollständig dephasieren sind.

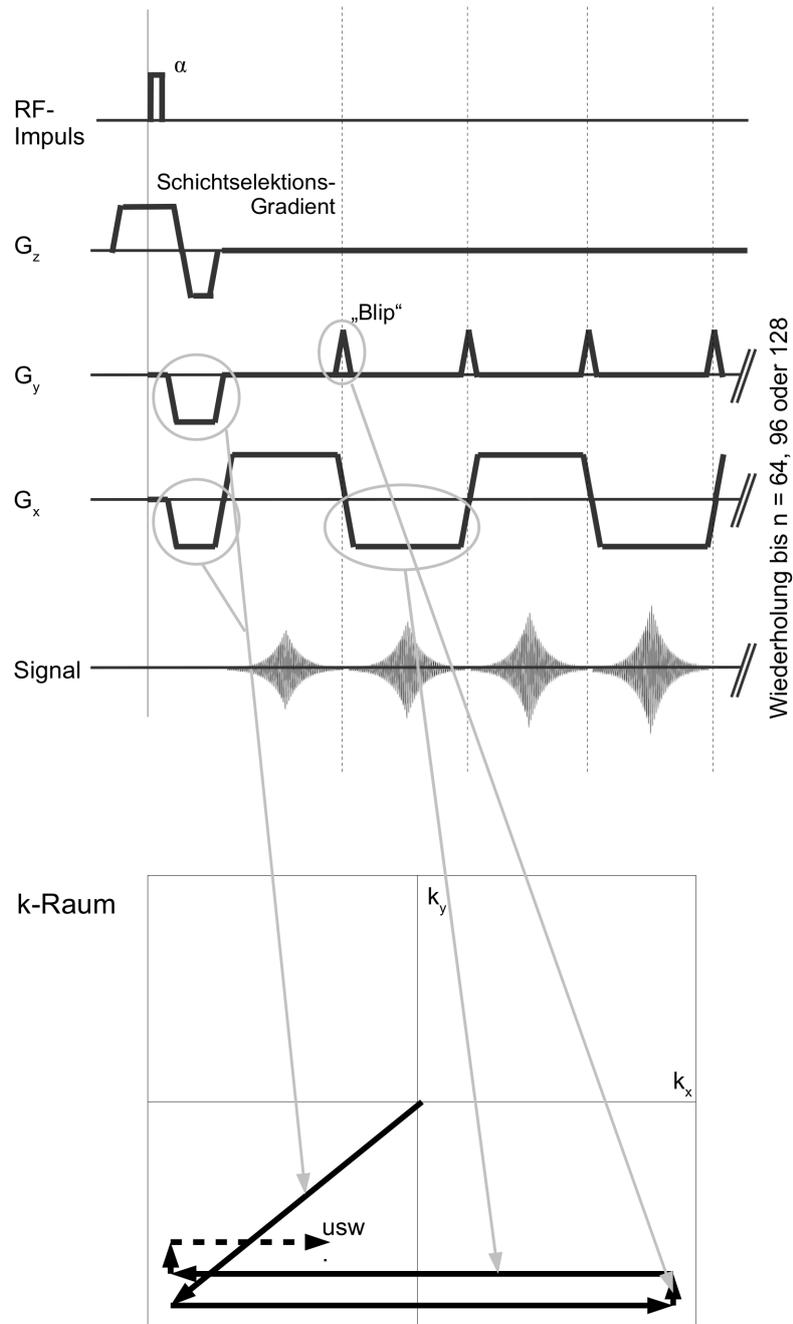


Abbildung 2.5: Puls-Diagramm der GRE-EPI-Sequenz. Während des RF-Anregungs-Impulses wird in z-Richtung ein Gradient zur Schichtselektion geschaltet. Durch alternierende Auslesegradienten in x-Richtung wird eine Reihe von Gradienten-Echos erzeugt. Zusätzliche kurze Gradienten-„Blips“ in y-Richtung erzeugen die unten dargestellte k-Raum-Trajektorie. Bei GRE-EPI kann eine komplette Schicht mit nur einem Anregungs-Impuls ausgelesen werden. Die Anzahl der Echos beträgt für gewöhnlich 64, 96 oder 128.

Kapitel 3

Die funktionelle MRT (fMRT)

Das vorangegangene Kapitel hat gezeigt, dass die GRE-EPI-Sequenz eine zeitaufgelöste Messung im Sekundenbereich oder sogar darunter ermöglicht. Da es sich um eine T_2^* -gewichtete Sequenz handelt, besitzt sie eine starke Anfälligkeit für Magnetfeld-Inhomogenitäten. Diesen scheinbaren Nachteil (z.B. gegenüber Spin-Echo-Sequenzen) kann man sich jedoch auch zu Nutze machen, um gezielt die Veränderung solcher Inhomogenitäten zu messen. So sind etwa Kontrastmittel im Einsatz, welche vor einer MRT-Untersuchung gespritzt werden und durch lokale Veränderung des Magnetfelds beispielsweise den Verlauf von Blutgefäßen sichtbar werden lassen. Das Kontrastmittel, dessen Entdeckung die geradezu explosive Entwicklung der fMRT ausgelöst hat, ist jedoch bereits im Körper vorhanden: Das Blut.

3.1 Der BOLD-Kontrast

Die magnetischen Eigenschaften von Blut ändern sich je nach Oxygenierungszustand. Dies beruht auf einer Konfigurationsänderung des Hämoglobin-Moleküls bei der Bindung an das Sauerstoffmolekül. Deoxygeniertes Hämoglobin ist paramagnetisch und wird diamagnetisch, wenn es Sauerstoff bindet. Diese Eigenschaft von Blut wurde bereits 1936 von LINUS PAULING entdeckt (Pauling & Coryell, 1936). Die Entdeckung, dass die Veränderungen des Magnetfeldes groß genug sind, um mittels MRT sichtbar gemacht zu werden, gelang mehr als 50 Jahre später SEIJI OGAWA, der bei der Messung von Rattengehirnen bemerkte, dass die Blutgefäße in T_2^* -gewichteten Aufnahmen besser sichtbar wurden, wenn die Sauerstoffsättigung des Bluts abnahm (Ogawa et al., 1990). Der Effekt wurde *BOLD-Kontrast* genannt, was für *Blood Oxygenation Level Dependency* steht. Zwei Jahre später publizierte KENNETH KWONG die ersten am Menschen gewonnenen Ergebnisse (Kwong et al., 1992).

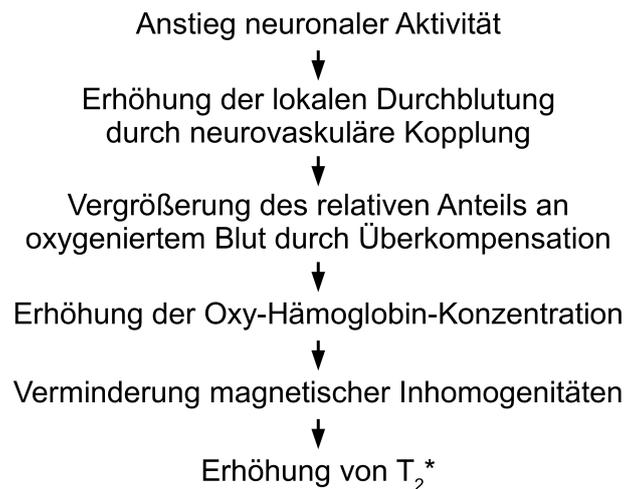


Abbildung 3.1: Flussdiagramm der Physiologie des BOLD-Kontrasts.

3.1.1 Neurovaskuläre Kopplung

Aus dem bisher Gesagten geht noch nicht hervor, warum sich diese Methode zur Messung von Hirnaktivität eignet. Der zentrale physiologische Effekt, der dies ermöglicht, ist die sogenannte *neurovaskuläre Kopplung*:

Bei einem Anstieg neuronaler Aktivität erhöht sich der Glucose-Metabolismus der Neuronen und damit verbunden auch deren Sauerstoffbedarf. Um diesen Bedarf zu decken, kommt es zu einer Ausschüttung von Neurotransmittern, welche im lokalen Kapillarbett eine Vasodilatation bewirken. In der Folge erhöht sich der Blutfluss um ca. 10-40% und somit auch die Menge an oxygeniertem Blut. Der durch die neuronale Aktivität entstandene Bedarf wird dabei überkompensiert, so dass insgesamt mehr oxygeniertes Blut zur Verfügung gestellt wird, als deoxygeniert wird. Neuronale Aktivität führt also zu einem lokalen Anstieg von Oxyhämoglobin. Aufgrund dessen diamagnetischer Eigenschaften kommt es in der Folge zu einer Reduktion magnetischer Inhomogenitäten. Dies lässt sich direkt über eine Vergrößerung von T_2^* beobachten (s. Abb. 3.1).

Die endgültige Bestätigung des Zusammenhangs zwischen neuronaler Aktivität und hämodynamischer Antwort gelang 2001 NIKOS LOGOTHETIS. Er konnte an Affen mit implantierten Elektroden zeigen, dass die BOLD-Antwort auf einen visuellen Stimulus eng mit den lokalen elektrischen Feldpotentialen der Neuronen zusammenhängt.

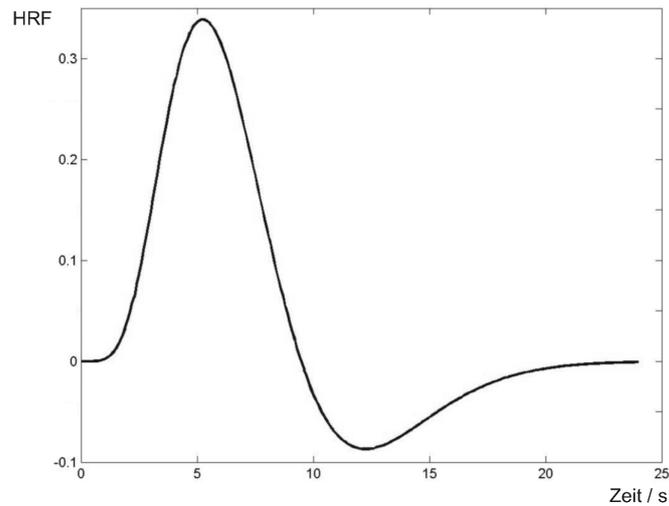


Abbildung 3.2: Hämodynamische Response-Funktion (HRF) nach Glover (1999). Die hier dargestellte Kurve ergibt sich aus der Differenz zweier Gamma-Verteilungen, von denen die erste ihr Maximum nach ca. fünf Sekunden, die zweite ihr Minimum nach ca. zwölf Sekunden erreicht. Beide sind so normiert, dass das Integral über die gesamte HRF eins ergibt. Wichtige Eigenschaften der HRF sind: Eine Verzögerung von ca. einer Sekunde zwischen Beginn der neuronalen Aktivität ($t = 0$) und Anstieg des hämodynamischen Signals, Erreichen des Maximums nach ca. fünf Sekunden sowie der Unterschwingung am Ende, bevor die HRF zu ihrem Ausgangswert zurückkehrt. Die Skalierung der HRF ist hier willkürlich so gewählt, dass das Integral über sie 1 ergibt. Die typische Signaländerung liegt bei 0,5 bis 3 %.

3.1.2 Die hämodynamische Response-Funktion (HRF)

Obwohl die genauen Vorgänge, welche der neurovaskulären Kopplung zugrunde liegen, noch weitgehend unverstanden sind, kennt man ihren zeitlichen Verlauf recht genau. In der Anfangszeit der fMRT war zunächst nur die Verzögerung von ca. fünf Sekunden bekannt, welche den Beginn der kortikalen Aktivität vom Maximum des Durchblutungsanstiegs trennt. Ab Mitte der 90er Jahre wurden dann approximiertere sogenannte *hämodynamische Response-Funktionen (HRF)* verwendet, um den zeitlichen Verlauf zu modellieren (Friston et al., 1994). Die HRF ist die hämodynamische Antwort auf einen kurzen Stimulus von ca. einer Sekunde Dauer. Abbildung 3.2 zeigt das heute am häufigsten verwendete Modell für die HRF (Glover, 1999).

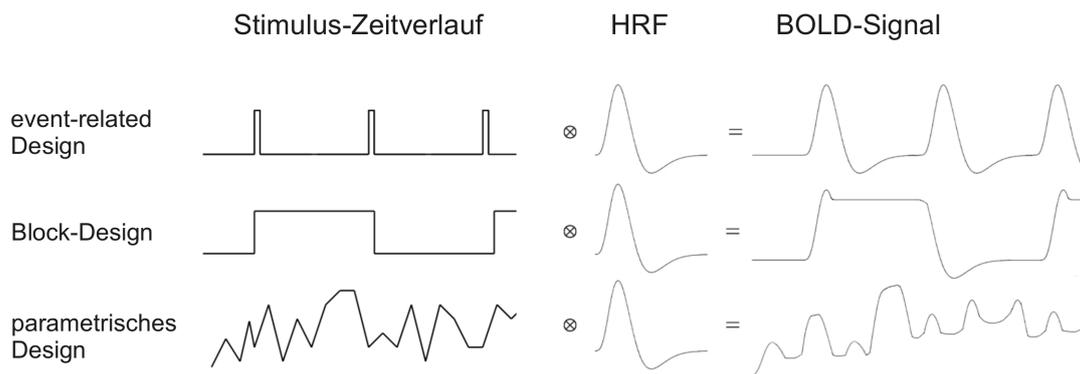


Abbildung 3.3: Zusammenhang von Stimulus-Zeitverlauf und erwartetem BOLD-Signal für die drei wichtigsten experimentellen Designs in der fMRT.

3.1.3 Zeitlicher Verlauf von BOLD-Signalen

Mit dem Kenntnis des HRF kann nun ein typisches BOLD-Signal charakterisiert werden. Angenommen, einer Versuchsperson werde ein beliebiger Stimulus s zu den Zeiten t_i , $1 \leq i \leq n$ für die jeweilige Dauer d_i , $1 \leq i \leq n$ präsentiert. Der zeitliche Verlauf dieser Stimulation $s(t)$ kann beispielsweise durch eine Reihe von Stufenfunktionen der Breite d_i modelliert werden. Da der BOLD-Effekt ein weitgehend lineares Verhalten zeigt (Glover, 1999)¹, ist es nun möglich, den zeitlichen Verlauf der HRF $h(t)$ auf den der Stimulation $s(t)$ anzuwenden, indem man eine Faltung der beiden Funktionen vornimmt:

$$f(t) = s(t) \otimes h(t) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t') \cdot h(t - t') dt. \quad (3.1)$$

Das resultierende Signal $f(t)$ ist die BOLD-Antwort des Gehirns auf den externen Stimulus $s(t)$. Eine solche Antwort erwartet man nur von den Hirnarealen, die bei der Verarbeitung des Stimulus in irgendeiner Weise involviert sind (s. Abb. 3.3).

3.1.4 Experimentelle Designs

Die HRF wirkt aufgrund ihres zeitlichen Verhaltens wie ein Tiefpassfilter und verhindert die fMRT-Messung neuronaler Signale mit zu hohen Wiederholraten. Der Grund hierfür liegt in *Refraktär-* bzw. *Sättigungseffekten*, die sich einstellen, wenn das BOLD-

¹Abweichungen von dieser Linearität zeigen sich vor allem bei sehr kurzen Intervallen zwischen aufeinanderfolgenden Stimuli von vier Sekunden oder weniger.

Signal zwischen zwei aufeinanderfolgenden Stimuli keine Zeit hat, wieder abzufallen. Dies ist der eigentliche limitierende Faktor, welcher die zeitliche Auflösung der fMRT-Methode auf etwa 3s beschränkt.²

In der Praxis haben sich für fMRT-Experimente vor allem drei verschiedene Designs bewährt (s. Abb. 3.3).

Block-Designs In einem *Block-Design* wird ein Stimulus (oder mehrere Stimuli des gleichen Typs) in Blöcken von ca. 10 bis 40 Sekunden Länge präsentiert. Dieses Design stammt aus der Frühzeit der fMRT und ist statistisch sehr robust, da bspw. die genaue Form der HRF keine entscheidende Rolle spielt. Block-Designs sind vor allem geeignet, wenn alle der folgenden Punkte erfüllt sind

1. Es handelt sich um ein „alles-oder-nichts“-Phänomen (d.h. eines, das nicht parametrisch variiert werden kann).
2. Es gibt keine richtigen oder falschen Reaktionen des Probanden. Oder diese sind nicht von Interesse.
3. Der Stimulus kann nicht mehrere Sekunden von einem anderen Stimulus getrennt bzw. schnell genug wiederholt werden.

Event-related Designs *Event-related Designs* wurden Mitte der 90er-Jahre eingeführt, als der genaue Verlauf der HRF besser bekannt war. Sie haben einige deutliche Vorteile gegenüber Blockdesigns, da Stimuli hier einzeln und nur sehr kurz präsentiert werden.

1. Die Stimuli können im Gegensatz zum Blockdesign vollständig randomisiert werden.
2. Es besteht die Möglichkeit, funktionelle Veränderungen zwischen verschiedenen messbaren Verhaltens-Aspekten oder Stimulustypen zu untersuchen.
3. Eine zeitliche Auflösung der einzelnen kognitiven Komponenten nach der Präsentation eines Stimulus ist möglich, was besonders bei psychologischen Fragestellungen häufig relevant ist.
4. Gewöhnungseffekte spielen eine geringere Rolle als bei Blockdesigns.

Im allgemeinen besitzen event-related Designs jedoch eine geringere statistische Empfindlichkeit als Block-Designs.

²Dies ist deutlich langsamer als die theoretische zeitliche Auflösung einer GRE-EPI-Messung (ca. 100ms bei Messung von nur einer Schicht).

Parametrische Designs Die dritte Klasse von experimentellen Designs, die sog. *parametrischen Designs*, werden eher selten verwendet. Hier werden ein oder mehrere Parameter (z.B. Intensität) eines Stimulus zeitlich variiert mit dem Ziel eine große stimulus-bedingte Varianz des BOLD-Signals zu erzeugen. Auch hier ist wieder zu beachten, dass die HRF alle zu hohen Frequenzen herausfiltert. Parametrische Designs haben bspw. eine geringere Empfindlichkeit im Vergleich zu einem Experiment mit zwei Konditionen gleicher Länge, welche nur die Extremwerte des Parameters verwenden.

3.2 Statistische Analyse von fMRT-Zeitreihen

Bei der Auswertung von fMRT-Zeitreihen muss man zunächst eine grundsätzliche Wahl bezüglich der anzuwendenden Methodik treffen. *Hypothesen-basierte* stehen dabei *daten-basierten Ansätzen* gegenüber. Um die jeweiligen Vor- und Nachteile aufzuzeigen, wird im Folgenden für beide Ansätze das jeweils meist-verwendete mathematische Verfahren vorgestellt: Die Methode der *statistischen parametrischen Karten (SPM)*³ als hypothesen-basiertes Verfahren und die *Analyse unabhängiger Komponenten (ICA)*⁴ als daten-basiertes. Sowohl SPM als auch ICA werden später in dieser Arbeit zum Einsatz kommen.

Bevor man die fMRT-Daten jedoch einer statistischen Analyse unterziehen kann, ist eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten nötig. Abbildung 3.4 fasst die einzelnen Arbeitsschritte am Beispiel der SPM-Methode graphisch zusammen.

3.2.1 Vorverarbeitung der Bilddaten

Ohne eine adäquate Vorverarbeitung der bei einem fMRT-Experiment gewonnenen Bilddaten ist jede statische Auswertung von vornherein zum Scheitern verurteilt. Dies wird schnell deutlich, wenn man bedenkt, dass das BOLD-Signal eine lokale Veränderung des MR-Signals von ca. 1 - 2% bewirken kann, während Bewegungen des Kopfes bei der Messung unkorrigiert zu Signaländerungen von 50% und mehr führen können.

Bewegungskorrektur

Bei der Bewegungskorrektur werden die einzelnen Scans einer fMRT-Messung durch eine affine Transformation wieder zur Deckung gebracht, um Bewegungen auszugleichen,

³engl.: Statistical Parametric Maps

⁴engl.: Independent Component Analysis

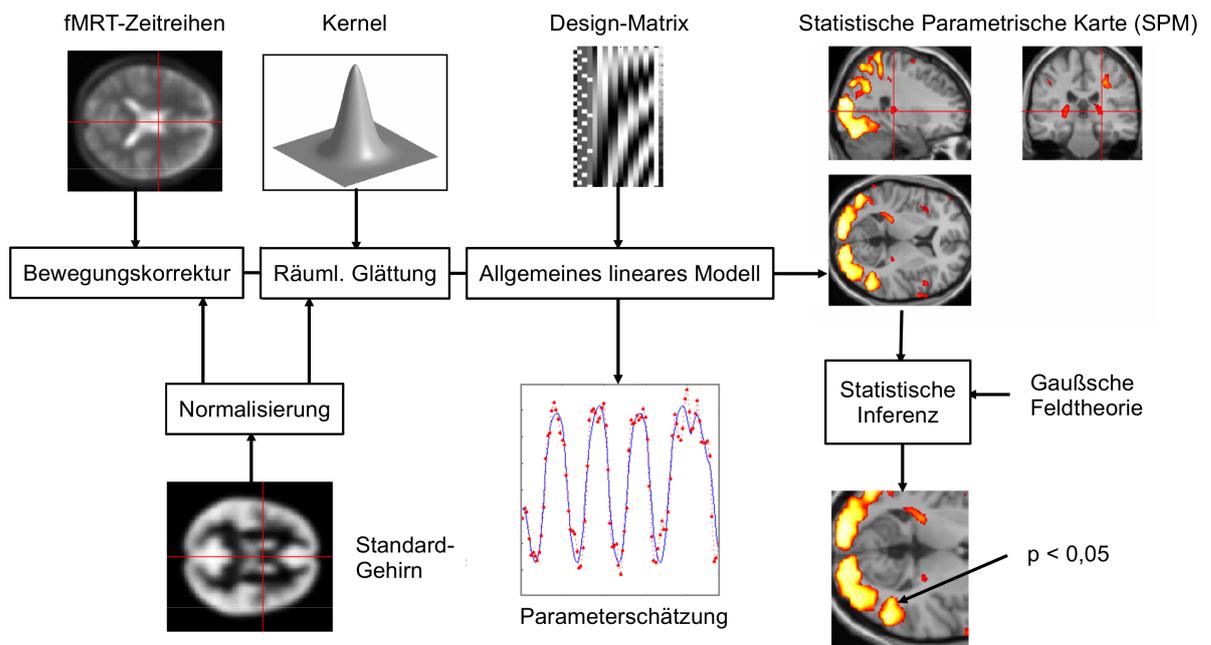


Abbildung 3.4: Flussdiagramm einer SPM-Analyse. Nach der Vorverarbeitung der Rohdaten bestehend aus Bewegungskorrektur, Normalisierung auf ein Standardgehirn und räumlicher Glättung mit einem Gaußschen Kernel erfolgt die Schätzung der Parameter nach dem allgemeinen linearen Modell, welches als Design-Matrix dargestellt werden kann. Auf diesem Weg erhält man dann eine statistische parametrische Karte (SPM), welche inferenzstatistische Aussagen zulässt. (Modifiziert nach: Friston et al. Human Brain Function. 2nd Edition. Academic Press, London. 2004)

welche den gesamten Kopf betreffen. Zusätzlich zu diesem Verfahren werden meist noch die ermittelten affinen Parameter bei der statistischen Auswertung als Kovariaten einbezogen (s.u.), um auch nicht-lineare Effekte zu berücksichtigen.

Trotz dieses Verfahrens ist es regelmäßig nötig, Probanden von der weiteren Auswertung auszuschließen, wenn diese ein bestimmtes Maximum⁵ an Bewegung überschreiten.

Normalisierung

Will man seine Untersuchungen nicht nur auf Einzelsubjekte beschränken, sondern auch Aussagen auf Gruppenebene treffen, so kommt man nicht umhin, die Gehirne verschiedener Probanden miteinander zu vergleichen. Selbst bei der Untersuchung sehr homogener Probandengruppen und unter der recht gut bewiesenen Hypothese, dass bestimmte Funktionen bei allen Menschen in den gleichen Hirnarealen lokalisiert sind, stößt man hier schnell auf anatomische Unterschiede. Um diese auszugleichen, existieren mehrere sog. *Standard-Gehirne*. Die Daten der einzelnen Probanden einer fMRT-Studie werden auf ein solches Gehirn *normalisiert*, indem zunächst eine affine Koregistrierung erfolgt (ähnlich wie bei der Bewegungskorrektur). Im Anschluss daran werden oft noch nicht-lineare Transformationen durchgeführt, um die eigentlichen anatomischen Unterschiede auszugleichen. Mittels des Koordinatensystems von TALAIRACH und TOURNOUX (Talairach & Tournoux, 1988), lassen sich auch Ergebnisse von verschiedenen Studien miteinander vergleichen.

Räumliche Glättung

Der letzte Standard-Vorverarbeitungsschritt ist eine räumliche Glättung der Bilddaten. Hierzu wird das Bild mit einem *Gaußschen Kernel* gefaltet. Über die Halbwertsbreite der Gaußverteilung kann man dabei den Grad der Glättung beeinflussen. Üblich sind Halbwertsbreiten von bis zu drei Voxeln, wobei man im Falle einer vorliegenden a priori Hypothese immer die Größe der involvierten anatomischen Strukturen im Auge behalten sollte.

Die räumliche Glättung erfüllt mehrere Zwecke. Zum einen erhöht sie das Signal-zu-Rausch-Verhältnis, da sie eine Mittelung über mehrere Voxel darstellt. Zum anderen werden die Auswirkungen anatomischer Unterschiede reduziert, die durch die Normalisierung nicht korrigiert worden sind. Auch eventuelle individuelle Unterschiede bei

⁵in der Größenordnung von einigen Millimetern

der anatomischen Lokalisation bestimmter Hirnfunktionen können durch die räumliche Glättung ausgeglichen werden.

3.2.2 Statistische parametrische Karten (SPM)

In Abschnitt 3.1.4 wurde gezeigt, welche Form vom idealen fMRT-Signal eines Hirnareals erwartet wird, welches bei der Verarbeitung eines bestimmten Stimulus involviert ist. Wurde a priori keine Hypothese bezüglich der anatomischen Lokalisation einer untersuchten Funktion formuliert, so besteht die Aufgabe folglich darin, in den mehr als 100.000 Voxeln⁶ der fMRT-Messreihe⁷ diejenigen zu identifizieren, deren zeitlicher Signalverlauf eine möglichst ähnliche Form aufweist.

Das allgemeine lineare Modell (GLM)

Am häufigsten wird für diese Fragestellung das *allgemeine lineare Modell (GLM)*⁸ eingesetzt. Es hat einen weiten Einsatzbereich in der Statistik und beinhaltet so unterschiedliche Tests wie *multilineare Regression*, *ANCOVA (Kovarianzanalyse)* und *two-sample t-Test* als Spezialfälle.

Sei y_i die Zeitreihe eines Voxels für die Einzelmessungen (Bilder) $i = 1, \dots, I$ und sei ferner x_{ij} ein Satz von Variablen mit $j = 1, \dots, J < I$, welche das Verhalten von y_i erklären sollen. Dabei kann es sich entweder um die HRF-gefalteten Kurven der verschiedenen Stimuli handeln oder um Kovariaten, denen man einen Einfluss auf die y_i zu-traut. Beispiele sind Alter der Probanden, gemessene Bewegungsparameter oder andere Rauschquellen, über deren zeitlichen Verlauf während des Experiments Informationen vorliegen.

Will man nun den Einfluss der einzelnen Stimuli bzw. Kovariaten auf das gemessene Signal y_i bestimmen, so kann man die x_{ij} mit einem Parametervektor β_j multiplizieren und einen Fehlerterm ϵ_i addieren. In Matrixschreibweise erhält man so für jedes Voxel die Gleichung

$$\vec{y} = X\vec{\beta} + \vec{\epsilon} \quad (3.2)$$

Der sogenannten *Design-Matrix* X kommt in der fMRT eine besondere Bedeutung zu, da sie alle nötigen Informationen über das durchgeführte Experiment enthält.

⁶volumetrische Pixel

⁷64x64 Punkte pro Schicht mal 30 Schichten entsprechen 122880 Voxeln.

⁸engl. „general linear model“

Als einzige Annahme fordert das GLM die *Sphärizität* der Fehler $\vec{\epsilon}$, d.h. ihre Normalverteiltheit und die Unkorreliertheit der einzelnen Komponenten.

$$\vec{\epsilon} \sim N(0, \sigma^2), \quad Cov(\vec{\epsilon}) = \sigma^2 \mathbf{1}, \quad (3.3)$$

wobei $\mathbf{1}$ eine vektorwertige Einheitsmatrix darstellt. Dies impliziert u.a. eine flache Spektralverteilung des durch das Modell unmodellierten Rauschens. Man spricht auch von *weißem Rauschen*. Diese Annahme wird von fMRT-Zeitreihen teilweise erheblich verletzt, da letztere eine nicht-triviale Autokorrelationsstruktur besitzen und diese an die $\vec{\epsilon}$ weitergeben. Ein Grund hierfür ist niederfrequentes, „farbiges“ Rauschen, welches bzgl. seiner Amplitude in etwa eine 1/f-Verteilung aufweist (Zarahn et al., 1997). Ein anderer Grund sind Autokorrelationen, die von intrinsischer, unkontrollierter Hirnaktivität herrühren. Da die Frequenzen dieser Aktivität häufig im Bereich der Stimulationsfrequenzen liegen, können sie nicht immer vollständig entfernt werden. Standardmäßig werden bei SPM sowohl Hochpassfilterung (Worsley & Friston, 1995) als auch Autoregressionsverfahren wie AR(1) (Bullmore et al., 1996) zur Korrektur der *Non-Sphärizität* eingesetzt.

Löst man Gleichung 3.2 nach $\vec{\beta}$ auf, so erhält man Aufschluss darüber, welchen Anteil die einzelnen Stimuli bzw. Kovariaten am Signal y_i des gemessenen Voxels haben. Da für gewöhnlich die Anzahl der Parameter j geringer ist als die Anzahl der Messungen i , kann das Gleichungssystem 3.2 (mit $\epsilon_i=0$) meist nicht exakt gelöst werden. Die Parameter müssen daher geschätzt werden. Hierzu verwendet man die *Methode der kleinsten Quadrate*:

Sei $\vec{\beta}'$ eine Schätzung für $\vec{\beta}$. Durch Multiplikation mit X führt sie zu einer Zeitreihe $\vec{y}' = X\vec{\beta}'$ mit dem Fehler

$$\vec{\epsilon} = \vec{y} - \vec{y}' = \vec{y} - X\vec{\beta}'. \quad (3.4)$$

Die verbleibende Summe der quadratischen Fehler lautet

$$S = \vec{\epsilon}^T \vec{\epsilon}. \quad (3.5)$$

Sie wird minimal für

$$\frac{\partial S}{\partial \vec{\beta}'} = 0. \quad (3.6)$$

Nachdem man nun Schätzungen der Parameter $\vec{\beta}$ besitzt, ist es leicht, eine *t-* bzw. *F-Statistik* für sie herzuleiten, um *Inferenzaussagen* machen zu können. Dazu berechnet man zunächst die durch das Modell *unerklärte* (oder *residuelle*) *Varianz* $\hat{\sigma}^2$, indem man

den nach der Schätzung des Modells verbleibenden quadratischen Fehler S durch die Anzahl der Freiheitsgrade teilt⁹:

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{\vec{e}^T \vec{e}}{I - J}. \quad (3.7)$$

Nun kann man *t-Tests* formulieren und Hypothesen über die Parameter $\vec{\beta}$ bzw. jegliche lineare Kombinationen $\vec{c}^T \vec{\beta}$ von ihnen testen. In SPM sind alle getesteten Null-Hypothesen von der Form $\vec{c}^T \vec{\beta} = 0$. Hierfür ergibt sich der folgende t-Wert

$$t = \frac{\vec{c}^T \hat{\vec{\beta}}}{\sqrt{\hat{\sigma}^2 \vec{c}^T (X^T X)^{-1} \vec{c}}}. \quad (3.8)$$

Der zugehörige p-Wert für diesen T-Wert kann durch den Vergleich mit einer t-Verteilung mit $I - k$ Freiheitsgraden ermittelt werden.

Einen *F-Test* kann man analog formulieren, wenn man bspw. ermitteln will, wie viel zusätzliche Varianz durch ein erweitertes im Vergleich zu einem ursprünglichen Modell erklärt wird. Hierzu ermittelt man den Quotienten aus den unerklärten Varianzen der beiden Modelle

$$F = \frac{\hat{\sigma}_1^2}{\hat{\sigma}_2^2}. \quad (3.9)$$

Eine der hier beschriebenen Statistiken wird nun für jedes Voxel berechnet. Das Ergebnis ist ein statistisches Bild, welches für jedes Voxel einen F- oder t-Wert wiedergibt, eine sog. *F-* bzw. *t-Karte*. Die weiter oben beschriebenen linearen Kombinationen von Parametern $\vec{c}^T \vec{\beta}$ werden *Kontraste* genannt. Sie erlauben die Beantwortung von fMRT-typischen Fragen wie: „In welchen Hirnarealen bestand ein signifikanter Aktivitäts-Unterschied bei der Verarbeitung zweier unterschiedlicher Stimuli A und B?“ In der Praxis wird für einen solchen Kontrast häufig die Kurzschreibweise $A > B$ bzw. $B > A$ verwendet.

3.2.3 Korrekturverfahren für multiple Vergleiche

Da in der oben beschriebenen Statistik die t-Werte für alle Voxel gleichzeitig berechnet werden, muss bei Berechnung der p-Werte eine *Korrektur für multiple Vergleiche* durchgeführt werden, wenn man Inferenzaussagen treffen will. Ansonsten würden bei der Betrachtung von 100.000 Voxeln und einem gewöhnlichen Signifikanzniveau von $p < 0,05$ allein 5000 Voxel durch bloßen Zufall signifikante Ergebnisse zeigen. Eine Korrektur nach BONFERRONI, wie sie in solchen Fällen üblicherweise angewendet wird, ist in diesem Fall

⁹Um den Fall linear abhängiger Kovariaten zu berücksichtigen, ersetze man I durch $K = \text{rang}(X)$.

zu streng, da sie räumliche Autokorrelationen der fMRT-Daten unberücksichtigt lässt. Häufige Korrekturverfahren sind stattdessen die Berechnung des *Family-wise-Errors (FWE)* mit Hilfe der sogenannten *Random-Field-Theorie* (Worsley et al., 1996), eine Korrektur anhand der Größe zusammenhängender Aktivierungs-Cluster (*Cluster Threshold*) (Friston et al., 1994) oder die Kontrolle des Anteils falsch positiver Aktivierungen mittels der sogenannten *False-Discovery-Rate (FDR)* (Genovese et al., 2002).

3.2.4 SPM-Gruppenanalysen

Für die Gruppen-Analyse kommen bei der SPM-Methode drei unterschiedliche Ansätze zum Einsatz: die *Fixed-Effects-Analyse (FFX)*, die *Random-Effects-Analyse (RFX)* und die *Mixed-Effects-Analyse (MFX)*. Allen dreien liegen unterschiedliche Annahmen zugrunde.

FFX

Die FFX folgt dem gleichen Ansatz wie die Einzelsubjekt-Analyse. Die Scans der einzelnen Probanden werden dabei einfach aneinander gehängt und so ausgewertet, als ob es sich um einen einzelnen Probanden und eine einzelne Messung handelte. Ein solcher statistischer Ansatz berücksichtigt zwar ebenso wie die Einzelsubjektanalyse die *Inter-Scan-Variabilität* (auch: *Intra-Subjekt-Variabilität*), lässt jedoch die *Inter-Subjekt-Variabilität* gänzlich unberücksichtigt.

Da bei der FFX einzelne Probanden das Endergebnis sehr stark beeinflussen können, lässt sie keine Inferenzaussagen von der Gruppe der gemessenen Probanden auf die Grundgesamtheit zu, aus der diese Probanden stammen. Die FFX wird heute nur noch für Einzelfallstudien verwendet, war jedoch in der Anfangszeit der fMRT-Forschung die einzige verfügbare Gruppenstatistik (Friston et al., 1999).

RFX

Die RFX folgt einem gänzlich anderen Ansatz. Die Probanden werden zunächst auf gewohnte Weise ausgewertet. Die resultierenden F- bzw. t-Karten werden dann in einem zweiten Schritt erneut statistisch analysiert. So können Aussagen darüber getroffen werden, wie viele der Probanden bspw. einen signifikanten t-Wert in einem bestimmten Areal zeigen. Im Gegensatz zur FFX berücksichtigt dieser Ansatz neben der Inter-Scan-Variabilität auch die Inter-Subjekt-Variabilität und lässt so Inferenzaussagen über die

Grundgesamtheit zu. Die RFX ist heute die bevorzugte Gruppenstatistik der SPM-Methode.

MFX

Die MF

X gliedert sich ähnlich wie die RFX in zwei Schritte. Jedoch werden im zweiten Schritt neben der Inter-Subjekt-Variabilität auch Informationen über die Inter-Scan-Variabilität berücksichtigt. Damit wird die beobachtete Antwort des Systems als eine Mischung von festgelegten (fixed) und zufälligen (random) Variablen modelliert.

3.2.5 Analyse statistisch unabhängiger Komponenten (ICA)

Die hypothesen-basierte Auswertung (Beispiel: SPM) hat mehrere Nachteile. Zum einen handelt es sich um ein *univariates* Verfahren, d.h. die Statistik wird für alle Voxel einzeln berechnet und Informationen über die räumlichen Eigenschaften der Daten werden weitestgehend ignoriert. Erst durch die Glättung und die Anwendung der Random-Field-Theorie werden räumliche Informationen des Signals einbezogen. Zum anderen kann nicht-weißes Rauschen, welches zeitlich nicht-orthogonal zu den Zeitverläufen der Stimuli ist, zu falschen Parameterschätzungen führen. Orthogonales Rauschen hingegen erhöht den residuellen Fehler $\vec{\epsilon}$ und reduziert somit die Sensitivität.

Die Analyse statistisch unabhängiger Komponenten (ICA) (Comon, 1994) ist eine Weiterentwicklung der *Hauptkomponenten-Analyse (PCA)*¹⁰, welche ursprünglich auf KARL PEARSON zurückgeht (Pearson, 1901), jedoch erst seit der Verfügbarkeit leistungsfähiger Computersysteme breite Anwendung findet. Die erste Anwendung der ICA auf fMRT-Daten gelang McKeown et al. (1998).

Der ICA liegen folgende Annahmen zugrunde: Die fMRT-Signale werden als Matrix X_{ik} aus k Einzelmessungen von i Voxeln aufgefasst. Als Quellen dieser Signale werden statistisch unabhängige räumliche Muster angenommen, d.h. räumliche Bereiche des Gehirns, die ein ähnliches zeitliches Verhalten zeigen. Diese werden in den Zeilen einer weiteren Matrix S angeordnet. Der Prozess, welcher die Quellen S auf die gemessenen Signale X abbildet, wird durch eine *Mischmatrix* A ausgedrückt, welche für jede Zeile in S eine Spalte mit dem zeitlichen Verhalten enthält. Man kann schreiben:

$$X = AS. \tag{3.10}$$

¹⁰engl.: Pricipal Component Analysis

Das Ziel der ICA ist es, die *Entmischungsmatrix*

$$W = A^{-1} \quad (3.11)$$

zu finden, so dass

$$S = WX \quad (3.12)$$

am Ende aus unabhängigen Zeilen, den sogenannten *unabhängigen Komponenten (ICs)*, besteht. Die Bestimmung dieser Komponenten geschieht bspw. mit dem *infomax*-Algorithmus (Bell & Sejnowski, 1995).

In dieser einfachen Form der ICA wird jedoch das Rauschen nicht berücksichtigt. Dies kann zu einer *Überbestimmung*¹¹ führen, wobei ursprünglich zusammenhängende Signale auf mehrere ICs aufgeteilt werden, was eine Interpretation der Daten sehr erschwert.

Eine Weiterentwicklung der ICA, welche diese Problematik berücksichtigt, ist die *probabilistische ICA (pICA)* (Penny et al., 2001; Beckmann et al., 2001). Sie nimmt zusätzlich zur Matrix der Quellen einen additiven Rauschterm $\eta(t)$ an

$$X = AS + \eta, \quad (3.13)$$

dessen Form als gaußsch angenommen wird

$$\eta_i \sim \mathcal{G}(0, \sigma^2 \Sigma_i).$$

Eine pICA unterteilt sich in drei Analyseschritte (siehe Abb. 3.5):

1. Reduktion der Dimensionalität des Problems, indem mittels einer PCA Unterräume für das Signal sowie das Rauschen geschätzt werden.
2. Eigentliche ICA, bei der mittels eines Fixpunkt-Iterationsverfahrens die ICs geschätzt werden (Hyvärinen et al., 2001).
3. Umwandlung der räumlichen Muster in z-Karten mittels des geschätzten Standard-Fehlers des residuellen Rauschens.

Auf der Grundlage der z-Karten sind dann analog zu den F- oder t-Karten bei SPM Inferenzaussagen möglich.

¹¹engl.: Over-Fitting

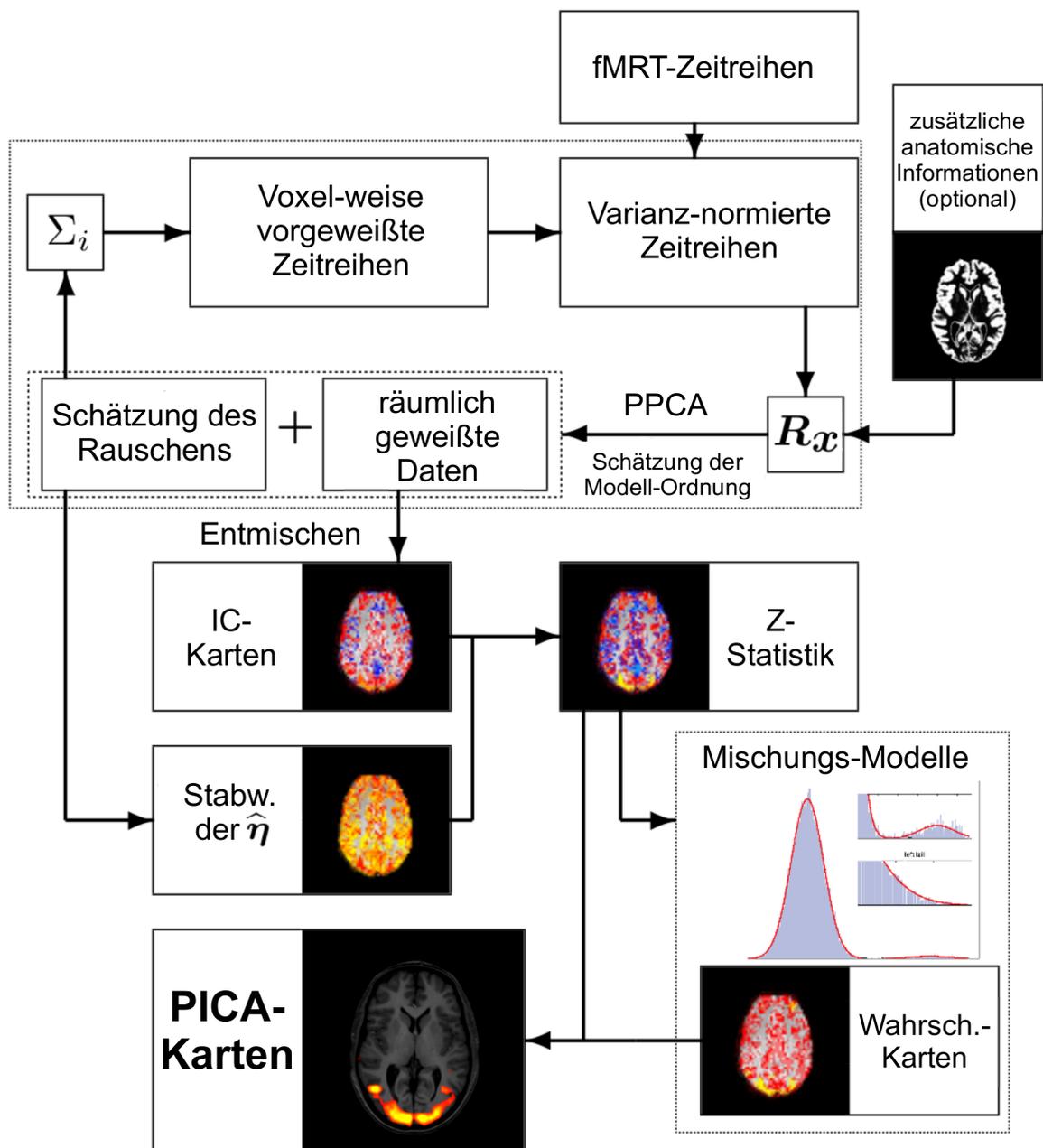


Abbildung 3.5: Flussdiagramm einer probabilistischen ICA. R_x steht für die Kovarianz-Matrix, η_i für den gaußschen Rausch-Term. (Modifiziert nach: Beckmann et al. Probabilistic ICA for fmri - Noise and Inference. ICA2003, Nara, Japan, 2003)

3.2.6 pICA-Gruppenanalysen

Wie bei SPM sind auch mit der pICA Gruppenanalysen möglich. Hierbei existieren zwei unterschiedliche Ansätze: Die *zeitliche Aneinanderreihung*¹² und die *Tensor-pICA*. Beide unterscheiden sich hauptsächlich in den zusätzlichen Einschränkungen, denen das räumliche Muster sowie der zeitliche Verlauf der ICs unterworfen werden.

Bei der zeitlichen Aneinanderreihung werden analog zu einer FFX bei SPM die Scans aller Probanden einer Studie hintereinander gehängt und so ein Datensatz für das gesamte Probanden-Kollektiv erzeugt. Die folgende Auswertung ist weitgehend analog zur Einzelsubjekt-Analyse. Es wird jedoch die zusätzliche Einschränkung gemacht, dass nur solche ICs einbezogen werden, die bei allen Probanden ähnlich sind, d.h. ein räumlich ähnliches Muster aufweisen. Die möglichen zeitlichen Verläufe werden dabei nicht eingeschränkt.

Bei der Tensor-pICA werden die Daten der einzelnen Probanden ebenfalls zusammen ausgewertet. Diesmal werden jedoch sowohl für die räumlichen Muster als auch für die zeitlichen Verläufe nur solche ICs zugelassen, welche bei allen Probanden ein ähnliches Verhalten zeigen.

Da in beiden Fällen Gehirne mit anatomischen und evtl. funktionellen Unterschieden miteinander verglichen werden, sind wie bei SPM Vorverarbeitungsschritte wie Normalisierung und Glättung nötig. Bewegungen führen auch hier zu starken unerwünschten Signalen, können jedoch für gewöhnlich aufgrund ihrer typischen räumlichen Komponente leicht identifiziert und entfernt werden (McKeown et al., 1998).

¹²engl.: temporal concatenation

Teil II

Hirnstamm-fMRT

Kapitel 4

Hirnstamm-spezifische Probleme bei fMRT-Messungen

Der menschliche Hirnstamm ist ein Bereich des Gehirns, der mittels funktioneller MRT bisher nur sehr wenig untersucht worden ist. Dies verwundert auf den ersten Blick, da weder im Hirnstamm noch im Rückenmark grundlegende physiologische Unterschiede zu anderen Hirnregionen existieren und somit keine wesentlich abweichende BOLD-Response zu erwarten ist. Wie sich im Folgenden zeigen wird, gibt es jedoch mehrere Probleme, die in dieser Form nur im Hirnstamm auftreten und eine fMRT-Messung dort sehr erschweren.

Neben den allgemeinen Störquellen, wie sie sich bei fMRT-Messungen im gesamten Gehirn negativ bemerkbar machen (Huettel et al., 2009, S. 255), dominieren im Hirnstamm andere Quellen, die vor allem auf die speziellen anatomischen Gegebenheiten zurückzuführen sind. Poncelet et al. (1992) fanden, dass es beim Durchgang der Puls-welle zu einer periodischen Pulsation des gesamten Hirnstamms kommt. Die Elongation geschieht dabei größtenteils in cranio-caudaler¹ sowie teilweise in lateraler Richtung und erreicht Geschwindigkeiten von mehr als 2 mm/s. Dabei zeigt sich eine schnelle Ausdehnung während der Systole und ein langsames Zusammenziehen während der Diastole. Greitz et al. (1992) fanden ähnliche Werte (1,5 mm/s). Sie beschrieben das Bewegungsmuster im Hirnstamm als „trichterförmig, so als ob das Gehirn vom Rückenmark nach unten gezogen würde“.

Die genaue Ursache dieser Bewegung ist derzeit noch unbekannt. Wahrscheinlich handelt es sich jedoch um eine komplizierte Überlagerung von Einzelbewegungen, welche sich aus Pulsationen lokaler Arterien und Arteriolen (Dagli et al., 1999) sowie des Liquors (Greitz et al., 1992) zusammensetzt.

¹Cranium = Schädel, Cauda = Schwanz (beim Menschen: Steißbein)

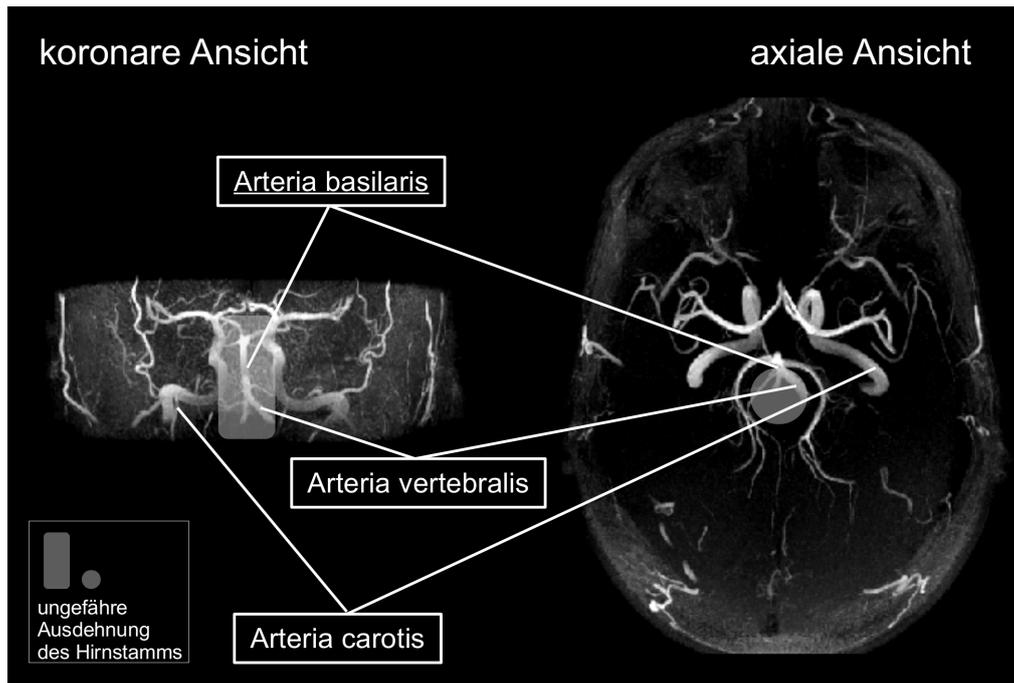


Abbildung 4.1: Angiographische Aufnahme vom Gehirn des Autors, welche den Verlauf der wichtigsten Blutgefäße im Bereich des Hirnstamms zeigt. Die *Arteria carotis communis* sowie die *Arteria vertebralis* kommen jeweils paarig vor und sind die wichtigsten Gefäße bei der Versorgung des Gehirns mit arteriellem Blut. Beide Aa. vertebrales vereinigen sich auf Höhe des *Pons* zur *Arteria basilaris*. Besonders die beiden letztgenannten Gefäße tragen durch ihre Pulsation massiv zum physiologischen Rauschen bei fMRT-Messungen im Hirnstamm bei.

4.1 Charakterisierung physiologischer Störungen aufgrund der speziellen anatomischen Lage des Hirnstamms

Für das Verständnis der o.g. Störquellen ist besonders die unmittelbare Nähe des Hirnstamms zu zwei anatomischen Strukturen bedeutsam (siehe Abb. 4.1 und 4.2). Zunächst ist hier die *Arteria basilaris* zu nennen, welche aus den beiden *Arteriae vertebrales* hervorgeht. Diese ziehen ventral des Hirnstamms nach oben und vereinigen sich etwa auf Höhe der Unterkante des *Pons*. Zusammen mit den beiden *Arteriae carotides internae* sichern sie die Versorgung des Gehirns mit arteriellem Blut. Beim Durchlauf jeder Puls-welle kommt es hier zu einer starken Bewegung durch die Ausdehnung der Gefäße.

Die zweite wichtige Struktur ist das *Foramen magnum*, die größte Öffnung an der Un-

terseite des Schädels, wo der untere Teil des Hirnstamms² durchtritt und zum Rückenmark³ wird. Bei Pulsationen des Liquors, welche vermutlich aus dessen Verdrängung bei Ausdehnung der cerebralen Blutgefäße resultieren (Friese et al., 2004), wird dieser durch das *Foramen magnum* nach unten gepresst. Die basalen Strukturen des Gehirns, wie der Hirnstamm, müssen dabei dem Liquor-Strom ausweichen.

Beide hier beschriebenen Bewegungen resultieren beim fMRT-Signal in einem Anstieg der unerklärten Varianz. Besonders die Tatsache, dass auf der gesamten Länge des Hirnstamms dessen Parenchym⁴ direkt an den Liquor-Raum grenzt, verstärkt diesen Effekt noch, da zwischen beiden im MRT-Bild naturgemäß ein starker Kontrast besteht. Dies kann bei Bewegungen zu Helligkeitsschwankungen von 50% und mehr führen (vgl. 3.2.1). Ohne spezielle Vorkehrungen bei der Messung wird so das unterliegende BOLD-Signal, welches nur 1 - 3% Signaländerung bewirkt, leicht überlagert und somit undetektierbar.

Die speziellen Probleme bei Messungen des Hirnstamms sind schon seit den Anfängen der fMRT bekannt. Zwar konnten Komisaruk et al. (2002) zeigen, dass auch ohne weitere Maßnahmen einige Hirnstamm-Kerne im fMRT dargestellt werden können. Trotz der Verwendung robuster, motorischer Paradigmen⁵ lag die Detektionsrate in dieser Studie jedoch nur bei 33% - 78% mit einem Mittelwert von 52%. Eine andere Studie, die einen trigeminalen Schmerzstimulus verwendete, konnte den zugehörigen Kern gar nur in 25% der Fälle darstellen (Fitzek et al., 2004). Solche Detektionsraten sind für die meisten weiterführenden Fragestellungen unzureichend. Von anderen Gruppen liegen ebenfalls Ergebnisse vor, die mit Standard-Methoden gewonnen wurden (Hartnick et al., 2001; Topolovec et al., 2004; Dunckley et al., 2005). Meist konnten dabei jedoch aus den o.g. Gründen keine Gruppenanalysen durchgeführt werden. Ferner beschränkten sich die untersuchten Hirnstammzentren fast ausschließlich auf den oberen Hirnstamm⁶, wo die Auswirkungen der physiologischen Störungen wesentlich geringer sind als in dessen unterem Teil.

Die Tatsache, dass eine gesonderte Methodik nötig ist, um im Hirnstamm überhaupt sinnvoll messen zu können, hat dazu geführt, dass es derzeit nur einige Dutzend pu-

²Medulla oblongata

³Medulla spinalis

⁴Sammelbegriff für graue und weiße Substanz.

⁵z.B. Bewegungen der Augen, der Gesichtsmuskeln oder der Zunge

⁶Zumeist wurden suprapontine bzw. pontine Bereiche untersucht, wo bspw. wichtige subcorticale Zentren des auditorischen Systems lokalisiert sind.

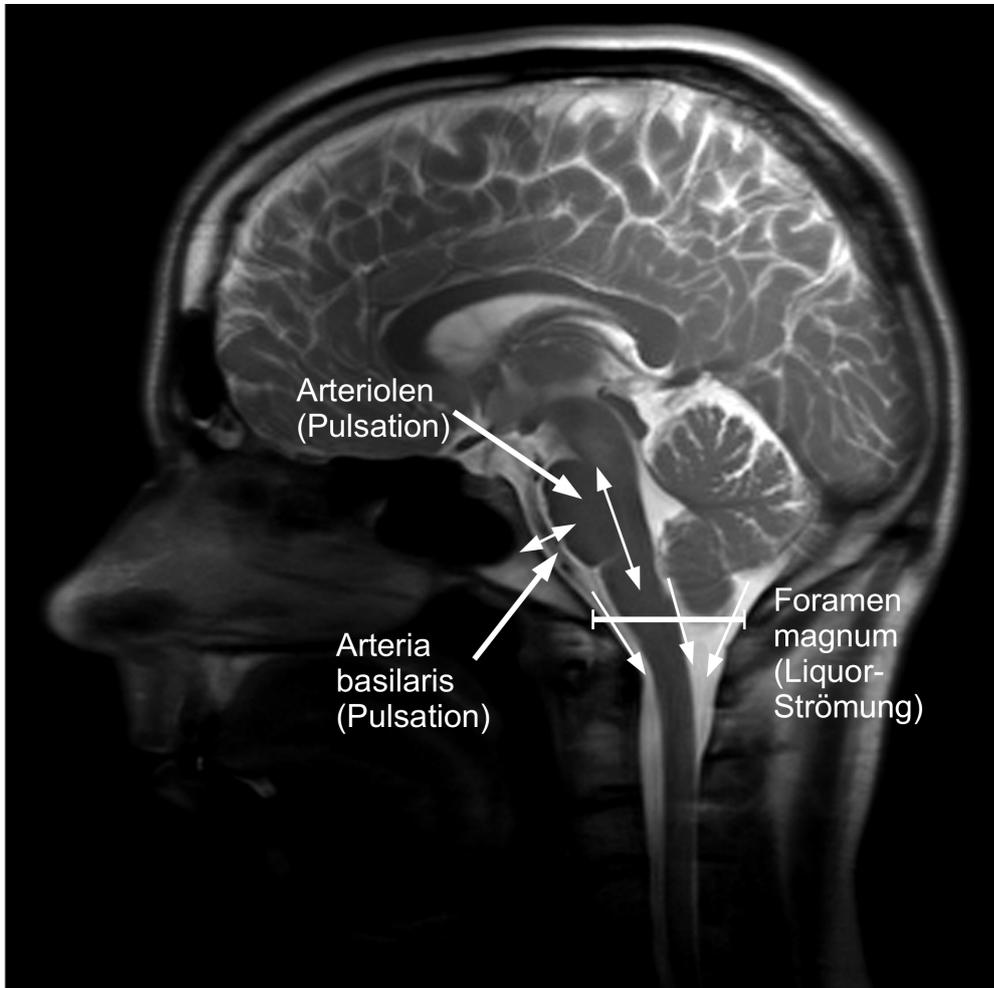


Abbildung 4.2: Anatomische Aufnahme vom Gehirn des Autors, welche die Verhältnisse im Bereich des Hirnstamms zeigt. Die bereits in Abb. 4.1 beschriebene A. basilaris führt durch ihre Pulsation vor allem zu einer antero-posterioren Bewegung des Hirnstamms, während der rhythmische Liquor-Strom am *Foramen magnum* eher zu einer cranio-caudalen Bewegung führt.

blizierter Studien zu diesem Thema gibt⁷. Dies ist eine sehr kleine Zahl verglichen mit den mittlerweile mehr als zehntausend fMRT-Studien über andere Hirnbereiche (Huettel et al., 2009).

4.2 Ansätze zur Unterdrückung der Störungen

Es existiert eine Reihe von Ansätzen, um die Auswirkungen der o.g. Störungen zu minimieren. Da sowohl die Artefakte durch Gefäß- als auch jene durch Liquor-Pulsationen auf die rhythmische Aktivität des Herzens zurückzuführen sind, basieren alle Ansätze auf einer Unterdrückung dieser Rhythmik in den fMRT-Zeitreihen. Die häufigsten Verfahren sind die *frequenzbasierte Filterung* (Biswal et al., 1996; Corfield et al., 1999), die *retrospektive Taktung* (Le & Hu, 1996; Glover et al., 2000) und das *herzschlag-getaktete fMRT* (Guimaraes et al., 1998; Melcher et al., 2000).

Da die Abtast-Frequenz beim fMRT durch die Repetitions-Zeit *TR* bedingt ist und für gewöhnlich im Bereich von ca. 0,3 - 0,5 Hz liegt, haben die momentan üblichen retrospektiven Methoden (Filterung und Taktung) das Problem, dass es zu einer Unterabtastung⁸ der herzschlag-bedingten Störsignale kommt, welche ihr Maximum naturgemäß bei Frequenzen um 1 Hz haben. Aufgrund des dadurch bedingten *Aliasings* können die Störungen nur unvollständig aus den fMRT-Daten entfernt werden.

Die Methode des herzschlag-getakteten fMRT (engl. „cardiac gated fMRI“) ist von diesem Problem nicht betroffen. Auf ihrer Weiterentwicklung und Verbesserung liegt das Hauptaugenmerk dieser Arbeit.

4.2.1 Herzschlag-getaktetes fMRT

Das allgemeine Konzept der herzschlag-getakteten Messung (Vlaardingerbroek & den Boer, 1996) wurde 1998 von GUIMARAES in die fMRT eingeführt. Die Akquisition des MR-Bildes wird dabei zeitlich periodisch an einen bestimmten Punkt des Herzrhythmus gekoppelt. Durch die Phasenkopplung von fMRT-Messung und Pulswelle ist die Auslenkung durch die Pulsation in jedem Bild ähnlich, was bei geeigneter Wahl der Parameter die unerklärte Varianz des fMRT-Signal stark reduzieren kann (Guimaraes et al., 1998).

⁷Eine Pubmed-Suche im Juli 2009 ergab 93 Treffer bei Verwendung der Suchbegriffe “fMRI” bzw. “functional magnetic resonance imaging” in Konjunktion mit “brainstem” in Titel oder Abstract. Mehr als die Hälfte dieser Studien hatte keinen speziellen Bezug zum Hirnstamm.

⁸engl. „undersampling“

Ferner wird das noch verbleibende cardiogene Rauschen auf einen begrenzten Teil des Bildes beschränkt.

Technisch kann der Puls hierbei entweder durch ein *Pulsoxymeter* (*Photosplethysmograph*) am Finger oder ein *EKG* (*Elektro-Kardiogramm*) gemessen werden. Die Verwendung eines Pulsoxymeters hat sich dabei bewährt, da der Abstand zwischen den Zeitpunkten, zu denen die Pulswelle den Finger bzw. den Hirnstamm erreicht, nur etwa 50-70ms beträgt⁹. Für alle herzschlag-getakteten Messungen in dieser Arbeit wurde ein Pulsoxymeter verwendet, wie es standardmäßig bei MR-Tomographen zur Verfügung steht.

4.2.2 Signalschwankungen durch die Herzfrequenzvariabilität und ihre Korrektur

Ein fundamentales Problem aller herzschlag-getakteten Methoden stellt die Variabilität der Herzfrequenz dar. Die übliche Repetitionszeit beim Echo-Planar-Imaging liegt im Bereich von zwei bis drei Sekunden. Von einer nahezu vollständigen Relaxation aller Spins nach einem Anregungsimpuls kann aber frühestens nach der fünffachen T_1 , d.h. nach etwa sechs bis sieben Sekunden ausgegangen werden. Im normalen fMRT-Betrieb mit konstanter TR und gleich bleibendem Anregungsimpuls wird nach einigen initialen Scans¹⁰ ein Gleichgewichtszustand erreicht. Die Spins relaxieren bis zu einem bestimmten konstanten Wert, bei dem dann durch den nächsten RF-Impuls eine erneute Anregung erfolgt. Dieser Gleichgewichtszustand wird bei der herzschlag-getakteten MRT hingegen nicht erreicht, da der Zeitraum zwischen Akquisitionsende eines Bildes und Akquisitionsbeginn des nächsten hier variabel ist. Der Grund ist die natürliche *Herzfrequenzvariabilität* (*HRV*) des Menschen (Acharya et al., 2006), durch die das Intervall zwischen zwei aufeinanderfolgenden Systolen auch im Ruhezustand in einem sehr breiten Frequenzbereich variiert¹¹. Für die MR-Messung bedeutet die Variabilität, dass die Spins nach jeder Anregung unterschiedlich stark relaxieren, was sich in globalen Fluktuationen der Signalintensität in den fMRT-Bildern zeigt. Um die Größe dieser Signalschwankun-

⁹Doust, J.W., Kolesar, G. S., Dixon, L. M., 1976. Carotid-vertebral artery blood transit time: results in healthy subjects and patients with schizophrenia and brain disease. *Biol. Psychiatry* 11(6), 697-707 sowie Nitzan, M., Khanokh, B., Slovik, Y., 2002. The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography. *Physiol. Meas.* 23, 85-93

¹⁰Diese Scans werden in der Regel verworfen.

¹¹Je nach Frequenz der Intervalländerung unterscheidet man hier das *HF-Band* (0,15 - 0,4 Hz), das *VF-Band* (0,04 - 0,15 Hz), das *VLF-Band* (0,0033 - 0,04 Hz) sowie das *ULF-Band* (0 - 0,0033 Hz).

gen abzuschätzen, kann man die longitudinale Spin-Relaxation (Gleichung 2.15) nach Erreichen der Gleichgewichtsmagnetisierung betrachten und entsprechende Werte für T_1 und TR einsetzen. Für graue Substanz ($T_1 \approx 1,33s$, s. Tab. 2.1.2) und einer TR von $3s$ erhält man eine Magnetisierung von

$$M = M_0(1 - e^{-\frac{3s}{1,33s}}) \approx 0,90M_0. \quad (4.1)$$

Die Magnetisierung M fällt also nach einer Anregung innerhalb einer TR von $3s$ auf 90% ihres Ausgangswertes ab, bevor sie erneut angeregt wird. Dies gilt jedoch nur für eine konstante TR . Beim herzs Schlag-getakteten fMRT liegt die größte Abweichung von dieser konstanten TR im Bereich des Intervalls zwischen zwei aufeinander folgenden Systolen. Nimmt man der Einfachheit halber eine Herzfrequenz von 1 Hz an, so ergibt sich eine relative Magnetisierung von

$$\frac{M_{HRV}}{M_{konst}} = \frac{1 - e^{-\frac{3s+1s}{1,33s}}}{1 - e^{-\frac{3s}{1,33s}}} \approx 1,06 \quad (4.2)$$

Unkorrigiert können durch die HRV also Signalschwankungen von bis zu sechs Prozent entstehen. Für kürzere TRs erhöht sich dieser Wert schnell auf über zehn Prozent. Da das BOLD-Signal selbst nur etwa ein bis drei Prozent der Signalintensität ausmacht, kann es durch diese Schwankungen leicht überdeckt werden. Es existieren mehrere Ansätze zur Lösung dieses Problems:

Sparse sampling Beim *sparse sampling* (dt. „spärliche Abtastung“) werden die einzelnen fMRT-Bilder wie gewohnt aufgenommen. Zwischen den Bildern wird jedoch durch ein zeitliches Intervall von mehreren T_1 eine totale Relaxation der longitudinalen Magnetisierung erreicht. Dadurch kommt es nicht zu den oben beschriebenen globalen Intensitätsschwankungen. Dieses Verfahren wurde unter anderem von Backes & van Dijk (2002) und Griffiths et al. (2001) angewandt.

Nachteilig wirkt sich bei diesem Ansatz die stark reduzierte Abtastrate aus, die nur etwa ein Drittel der sonst üblichen Rate beträgt. Dies reduziert die statistische *Power* erheblich.

T_1 -Korrektur Die T_1 -Korrektur geht auf Guimaraes et al. (1998) zurück. Hierbei wird die T_1 -Konstante für jedes Voxel geschätzt und anschließend die gemessenen Intensitätswerte mit dieser Information korrigiert: Es sei

$$S_{i,n} = A_{i,n}(1 - \exp(-t_n/T_{1(i)})) \quad (4.3)$$

die gemessene Signalintensität des Voxels i zum Zeitpunkt n . $A_{i,n}$ ist dabei der T_1 -unabhängige Teil des MR-Signals, t_n die gemessenen Abstände zwischen den aufeinander folgenden Scans. Invertiert man diese Gleichung, so erhält man

$$A_{i,n} = S_{i,n}(1 - \exp(-t_n/T_{1(i)}))^{-1}. \quad (4.4)$$

Die $T_{1(i)}$ können geschätzt werden, indem man den für die $A_{i,n}$ resultierenden Standardfehler minimiert:

$$MSE = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (A_{i,n} - \frac{1}{N} \sum_{m=1}^N A_{i,m})^2. \quad (4.5)$$

Die Zeitreihe $S_{i,n}$ wird nun so korrigiert, als ob alle Messungen mit einem konstanten, mittleren Inter-Scan-Intervall T_{av} stattgefunden hätten, welches sich gemäß $T_{av} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N t_n$ berechnet:

$$S'_{i,n} = A_{i,n}(1 - \exp(-T_{av}/T_{1(i)})). \quad (4.6)$$

Problematisch bei der GUIMARAES-Methode ist, dass die Schätzung von T_1 fehlerbehaftet ist und somit eine neue Quelle von Varianz eingeführt wird. Ferner ist die Annahme einer zeitlich konstanten T_1 fraglich. Zwar sollten sich aus physiologischer Sicht hier kaum Abweichungen ergeben, jedoch führen magnetische Inhomogenitäten der Gradientenfelder sowie der technisch bedingte, imperfekte Abfall des Anregungs-Impuls-Profiles zu den Rändern besonders bei Bewegungen des Probanden zu lokalen Schwankungen der effektiven T_1 , die bei dieser Korrektur gänzlich unberücksichtigt bleiben.

T_2^* -Messung Da die Problematik der Intensitätsschwankungen sich nur auf den T_1 -Anteil der Bilder auswirkt, der BOLD-Kontrast aber nur auf einer Veränderung der T_2^* -Konstante beruht, besteht ein weiterer Ansatz darin, statt der gewöhnlichen EPI-Aufnahmen reine T_2^* -Aufnahmen für die Messung zu verwenden (Speck & Hennig, 1998; Posse et al., 1999; Schulte et al., 2001).

Zwar kommt es auch hier zu einer leichten Erhöhung der Akquisitionszeit, welche sich negativ auf die Power auswirkt. Die Methode besitzt dafür jedoch eine höhere Empfindlichkeit für BOLD-Signale als gewöhnliche EPI-Aufnahmen (Posse et al., 1999).

4.2.3 Schlussbemerkungen

In diesem Kapitel wurden die grundlegenden Probleme identifiziert, die einer konventionellen fMRT-Messung im Hirnstamm entgegenstehen. Damit wurde die erste der in der Einleitung formulierten Fragen beantwortet.

Obwohl die meisten Hirnstamm-fMRT-Studien bisher die T_1 -Korrektur verwendet haben (Melcher et al., 2000; Napadow et al., 2005b; Mainero et al., 2007; D'Ardenne et al., 2008), wird sich diese Arbeit im Folgenden aufgrund der Nachteile dieser Methode ausschließlich mit der Weiterentwicklung der T_2^* -Messung beschäftigen.

Kapitel 5

Dual-Echo-EPI

Um eine zeitlich hochaufgelöste T_2^* -Messung zu ermöglichen, bedient man sich des EPI-Protokolls von MANSFIELD (s. Kap. 2.2.4). Da konventionelle EPI-Bilder sowohl T_1 - als auch T_2^* -Anteile enthalten, müssen erstere für die herzsschlag-getaktete Messung entfernt werden. Betrachtet man das Signal einer solchen konventionellen EPI-Aufnahme, so können T_1 - und T_2^* -Anteil getrennt geschrieben werden

$$S_{i,n} = S_0(T_1) \exp(-TE/T_{2(i,n)}^*). \quad (5.1)$$

Dabei steht TE für die Echo-Zeit und die Indizes i und n für Voxel und Zeitpunkt. Will man den T_1 -abhängigen S_0 -Anteil aus dem Signal eliminieren, so besteht die Möglichkeit, ein zweites Bild bei gleichem S_0 , aber unterschiedlicher TE aufzunehmen (Börnert & Jensen, 1994). Dies wird durch eine abgewandelte EPI-Sequenz ermöglicht, bei der pro Anregungs-Impuls und Schicht nicht ein, sondern zwei Echos ausgelesen werden. Dazu wird nach Durchlaufen der k-Raum-Trajektorie (s. Abb. 2.5) der Auslesepunkt durch einen Gradienten-Blib zurück auf den Anfangspunkt gesetzt. Anschließend wird dieselbe Trajektorie erneut durchlaufen. Dieses Verfahren heißt *Dual-Echo-EPI*¹. Aus den Signalen der beiden einzelnen Echos mit den Zeiten TE_1 und TE_2

$$S_{1(i,n)} = S_0(T_1) \exp(-TE_1(i,n)/T_2^*) \quad (5.2)$$

$$S_{2(i,n)} = S_0(T_1) \exp(-TE_2(i,n)/T_2^*) \quad (5.3)$$

¹Obwohl Multi-Echo-Sequenzen schon sehr lange verwendet werden, konnte sich ihre Anwendung in der funktionellen Bildgebung nicht durchsetzen. Gründe dafür sind vermutlich die höheren Akquisitionzeiten und die damit verbundene geringere zeitliche Auflösung sowie der größere Aufwand bei der Nachbearbeitung der Bilder. Für die Hirnstamm-fMRT bieten sie jedoch die Chance, die bisherigen Probleme zu überwinden.

Scanner	Siemens ALLEGRA
Feldstärke	3 Tesla
Spule	4-Kanal-Kopfspule
TR/Schicht	90ms
TE_1	31ms
TE_2	55ms
Matrix	64 x 64

Tabelle 5.1: Technische Spezifikationen der für diese Arbeit entwickelten Dual-Echo-EPI-Sequenz.

lässt sich nun durch Quotientenbildung S_0 eliminieren:

$$Q_{1/2(i,n)} = \frac{S_{1(i,n)}}{S_{2(i,n)}} = \exp\left(\frac{TE_2 - TE_1}{T_{2(i,n)}^*}\right). \quad (5.4)$$

Dieser Quotient ist rein von T_2^* abhängig und zeigt keine globalen Signalfuktuationen mehr.

Neben Gl. 5.4 gibt es eine Reihe weiterer Möglichkeiten, wie die Bilder der beiden Echozeiten kombiniert werden können. Die Fragen, welche Methode am besten für fMRT-Messungen geeignet ist und welche besonderen Vorkehrungen bei der Vorverarbeitung der Daten getroffen werden müssen, sollen im Folgenden detailliert untersucht werden, da hierzu derzeit² keinerlei publizierte Studien existieren.

5.1 Vergleich verschiedener Parameterkombinationen zur Optimierung der Dual-Echo-Bilder

Für die speziellen Zwecke dieser Arbeit wurde eine Dual-Echo-EPI-Sequenz entworfen.³ Tabelle 5.1 fasst die technischen Spezifikationen der Sequenz zusammen. Zum Vergleich der unterschiedlichen Methoden wurde eine Reihe von Test-Datensätzen aufgenommen. Eine detaillierte Beschreibung der durchgeführten Tests findet sich in den folgenden Abschnitten.

²im Juli 2009

³Die Programmierung der Sequenz wurde freundlicherweise von Professor Ralf Deichmann vom Brain Imaging Center, Frankfurt übernommen

5.1.1 Varianten der Quotientenbildung

Neben Gl. 5.4 existiert eine Reihe weiterer Möglichkeiten, wie die beiden Einzelechos mathematisch kombiniert werden können. Bspw. kann durch Bildung des Logarithmus T_2^* berechnet werden:

$$T_{2(i,n)}^* = \frac{TE_2 - TE_1}{\ln(S_{1(i,n)}/S_{2(i,n)})}. \quad (5.5)$$

Aber auch der zu Gl. 5.4 inverse Quotient

$$Q_{2/1} = \frac{S_2}{S_1} \quad (5.6)$$

ist theoretisch denkbar, genauso wie jede andere mathematische Funktion von $Q_{1/2}$. Was mathematisch zunächst trivial erscheinen mag, hat auf Ebene der statistischen Bildverarbeitung unter Umständen große Auswirkungen.

Entscheidend sind dabei die unterschiedlichen Wertebereiche der Quotienten $Q_{1/2}$ und $Q_{2/1}$. Da die Signalstärke stets positiv semidefinit ist und im physikalisch sinnvollen Bereich zwischen erstem und zweitem Echo nur abfallen kann, besitzt $Q_{1/2}$ den Wertebereich $\{1 \leq Q_{1/2} < \infty\}$, während die Werte von $Q_{2/1}$ nur im Bereich $\{0 \leq Q_{2/1} < 1\}$ sinnvoll interpretiert werden können. Da in Bildbereichen außerhalb des Kopfes (bzw. Phantoms) teilweise kein Signal und damit Nullwerte zu erwarten sind, kann es hier bei beiden Quotienten zu nicht definierten Werten bzw. großen Signalschwankungen kommen, wenn durch Null bzw. durch sehr kleine Werte dividiert wird. Gleiches gilt für $Q_{1/2}$ in Bereichen mit sehr kleiner T_2^* , in denen beim zweiten Echo die Intensität bereits auf Null abgefallen ist.

Anhand zweier *Gel-Phantom*-Messungen⁴ mit je 50 Scans wurden die Eigenschaften verschiedener Kombinationen der Einzel-Echo-Bilder verglichen. Neben der Messung mit konstanter TR wurden in der zweiten Messung die Auswirkungen der Herzfrequenz-Variabilität simuliert, indem nach jedem Scan ein variables Delay mit einer Dauer von 0 - 2 s eingefügt wurde.

Verglichen wurden außer den beiden Quotienten $Q_{1/2}$ und $Q_{2/1}$ der logarithmische Ansatz aus Gl. 5.5 sowie die Einzel-Echo-Bilder (s. Tab. 5.2). Zusätzlich wurde der folgende neuartige Ausdruck untersucht:

$$S_{exp} = 1 - \exp\left(-\frac{S_2}{S_1}\right). \quad (5.7)$$

⁴Messungen an einer gelgefüllte Kugel, welche die Verhältnisse in einem menschlichen Gehirn simuliert.

Erstes Echo	Zweites Echo	Quotient 1	Quotient 2	T_2^*	e-Funktion
S_1	S_2	$\frac{S_1}{S_2}$	$\frac{S_2}{S_1}$	$\frac{TE_2 - TE_1}{\ln(S_1/S_2)}$	$1 - \exp(-\frac{S_2}{S_1})$

Tabelle 5.2: Übersicht der untersuchten Kombinationen aus den Einzel-Echos der Dual-Echo-EPI-Sequenz.

Durch die e -Funktion (s. Abb. 5.1) werden Voxel mit einem starken Signalabfall zwischen den Echos, der zu sehr kleinen $Q_{2/1}$ führt, weniger gewichtet. Solche starken Abfälle kommen vor allem in problematischen Gebieten mit hoher magnetischer Inhomogenität vor, die für die EPI-Sequenz stets ein Problem darstellen. Langsamere Signalabfälle, wie sie für Hirngewebe zu erwarten sind, werden hingegen stärker gewichtet. Ein solcher Ansatz verhindert auch, dass es an Übergangsstellen zwischen Hirnparenchym und Liquor zu allzu starken Signalsprüngen kommt. Dies ist im Hirnstamm aufgrund der intrinsischen Bewegung von weit größerer Bedeutung als im Cortex.

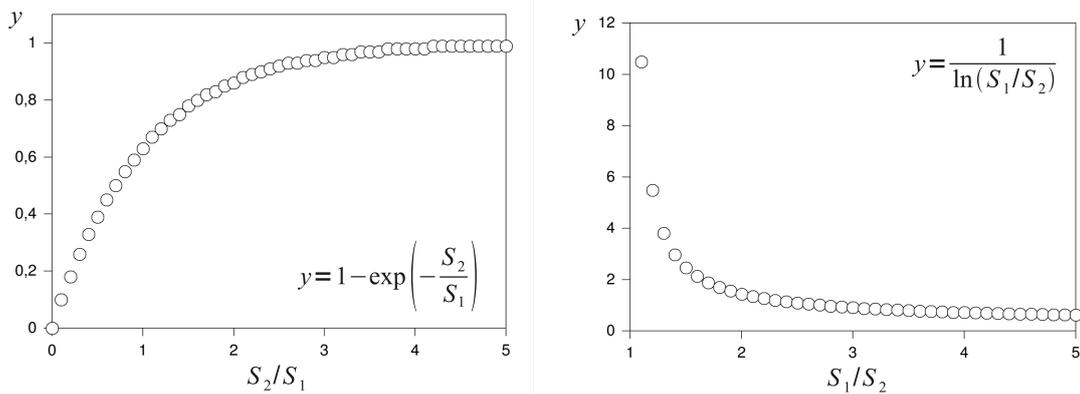


Abbildung 5.1: Vergleich der beiden Funktionen, welche zur Kombination der Einzelechos bei der Dual-Echo-EPI-Messung verglichen wurden. Man beachte, dass es sich beim x-Wert jeweils um inverse Quotienten handelt. Der physikalisch sinnvolle Wertebereich beträgt für $Q_{1/2}$ $\{1 \leq Q_{1/2} < \infty\}$, für $Q_{2/1}$ hingegen $\{0 \leq Q_{2/1} < 1\}$.

Als Vergleichsmerkmal der unterschiedlichen Bilder diene die Standardabweichung σ , gemessen in einem kubischen Ausschnitt des Phantoms von $10 \times 10 \times 10$ Voxeln. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.3 zusammengestellt. Man sieht, dass alle Ansätze der Quotientenbildung erfolgreich die Variabilität der TR kompensieren, da in keinem Fall eine wesentliche Veränderung von σ festzustellen ist, wie sie das erste und zweite Echo einzeln zeigen. Es ist sogar eine leichte Abnahme zu beobachten, die jedoch als technisch bedingte Schwankung zu werten ist.

<i>konstante TR</i>	S_1	S_2	$\frac{S_1}{S_2}$	$\frac{S_2}{S_1}$	$\frac{TE_2-TE_1}{\ln(S_1/S_2)}$	$1 - \exp(-\frac{S_2}{S_1})$
Maximum	1883	1340	1,505	0,753	84,796	0,529
Mittelwert	1716	1214	1,414	0,708	69,922	0,507
Minimum	1651	1151	1,328	0,6665	58,851	0,486
σ_{konst} (normiert)	0,021	0,027	0,027	0,027	0,080	0,019
<i>variables Delay</i>	S_1	S_2	$\frac{S_1}{S_2}$	$\frac{S_2}{S_1}$	$\frac{TE_2-TE_1}{\ln(S_1/S_2)}$	$1 - \exp(-\frac{S_2}{S_1})$
Maximum	1902	1353	1,505	0,750	83,607	0,528
Mittelwert	1770	1250	1,417	0,706	69,425	0,506
Minimum	1675	1168	1,334	0,665	58,826	0,486
σ_{var} (normiert)	0,029	0,033	0,026	0,026	0,077	0,018
$\sigma_{var}/\sigma_{konst}$	1,390	1,230	0,967	0,967	0,961	0,968

Tabelle 5.3: Ergebnisse des Vergleichs verschiedener Quotientenbilder aus den Einzel-Echos. Die dargestellten Werte beziehen sich auf ein Volumen von 10 x 10 x 10 Voxeln aus einer Messung an einem Gel-Phantom und sind zufällig skaliert. Der Wert der Standardabweichung σ wurde jeweils auf den Mittelwert normiert. Man beachte die um 39% bzw. 23% erhöhte Standardabweichung bei den Einzel-Echos im Vergleich zu den etwa gleich gebliebenen Werten bei den verschiedenen Quotientenbildern.

Da der exponentielle Ansatz von allen verglichenen Quotientenbildern die geringste Standardabweichung aufwies, wurde als nächstes seine Tauglichkeit für die konventionelle fMRT getestet. Dazu musste zuvor jedoch das Problem der Bewegungskorrektur (s. Kap. 3.2.1) gelöst werden.

5.1.2 Auswirkungen der Bewegungskorrektur

Das Standardverfahren der Bewegungskorrektur von fMRT-Bildern ist nicht 1 : 1 auf Quotientenbilder übertragbar, da zunächst unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der Quotientenbildung die Bewegungskorrektur durchzuführen ist. So kann die Schätzung der Bewegungsparameter theoretisch an jedem der Bilder vorgenommen werden (erstes Echo, zweites Echo oder Quotient). Dasselbe gilt für die Anwendung der Parameter, also die Transformation.

Folgende Möglichkeiten der Bewegungskorrektur wurden im Rahmen dieser Arbeit verglichen:

1. Keine Bewegungskorrektur, nur Quotientenbildung
2. Schätzung der Bewegungsparameter am ersten Echo, dann Quotientenbildung, zuletzt Transformation der Quotientenbilder
3. Schätzung der Bewegungsparameter am ersten Echo, dann Transformation beider Echos, zuletzt Quotientenbildung aus den korrigierten Einzelechos
4. Getrennte Bewegungskorrektur beider Echos (Parameterschätzung und Transformation), dann Quotientenbildung
5. Quotientenbildung, dann Bewegungskorrektur der Quotientenbilder (Parameterschätzung und Transformation)

Um die Auswirkungen der verschiedenen Ansätze zu untersuchen und auch hier das beste Verfahren zu bestimmen, wurde ein Test-fMRT-Datensatz aufgenommen. Die Messung erfolgte an einer Probandin (28 Jahre, Rechtshänderin) bei *konstanter TR* (d.h. ohne Herzschlag-Taktung) und umfasste nur corticale Areale. Als Aufgabe diente ein motorisches Paradigma, bei dem die Probandin den Daumen der rechten Hand abwechselnd mit allen anderen Fingern zusammenbringt („Fingertapping-Paradigma“), um Aktivierungen im linken Motorcortex zu bewirken.

	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 4	Methode 5
Maximum	0,220	0,209	0,210	0,213	0,207
Mittelwert	0,183	0,181	0,184	0,188	0,182
Minimum	0,145	0,154	0,155	0,159	0,158
σ_{konst} (normiert)	0,037	0,026	0,026	0,023	0,023

Tabelle 5.4: Ergebnisse des Vergleichs verschiedener Methoden der Bewegungskorrektur (Beschreibung der Methoden im Text). Die dargestellten Werte beziehen sich auf das Gesamtbild einer fMRT-Messung an einer Probandin während der Durchführung eines motorischen Paradigmas („Fingertapping“). Der Wert der Standardabweichung σ wurde jeweils auf den Mittelwert normiert.

Da es sich bei der Bewegungskorrektur um eine globale Korrektur handelt, wurde diesmal die Standardabweichung des gesamten Bildes als Vergleichsmaß verwendet. Um die physiologisch uninteressanten Anteile des Bildes auszuschließen, wurden mit Hilfe des *BET*-Algorithmus⁵ der *FMRIB Software Library (FSL)* die nicht zum Gehirn gehörenden Bildanteile maskiert. Es ist an dieser Stelle zu bemerken, dass eine Maskierung auf jeden Fall nach der Bewegungskorrektur erfolgen sollte. Da die Standard-Algorithmen zur Bewegungskorrektur auf einer Minimierung der voxelweisen Helligkeitsunterschiede basieren, kommt es ansonsten zu einer Verfälschung der Ergebnisse.

Tab. 5.4 fasst die Resultate des Vergleichs zusammen. Es zeigt sich, dass die Methoden 4 und 5 bzgl. der Standardabweichung sehr ähnliche Werte ergeben. Da die Standardabweichung des Gesamtbildes jedoch unter Umständen stark durch das Verhalten der Ränder beeinflusst wird, wurde als weiterer Vergleich für jede getestete Methode eine vollständige SPM-Auswertung der fMRT-Daten durchgeführt, um die Stärke der gefundenen Aktivierungen zu vergleichen. Dabei wurden die nach Methode 1-5 bewegungskorrigierten Bilder mit einer Auswertung verglichen, bei der nur das erste Echo verwendet wurde. Dieses war zuvor einer konventionellen Bewegungskorrektur unterzogen worden.

Während die Aktivierungen im primären motorischen Cortex bei allen fünf Methoden in ähnlicher Weise repliziert wurden (s. Abb. 5.3), gaben nur Methode 1 und 5 auch die erwarteten Aktivierungen im Cerebellum richtig wieder. Die Methoden 1-4 zeigten Aktivierungen in zentralen Bereichen des Marklagers⁶ nahe den Ventrikeln, die als artefaktisch eingestuft werden müssen, so dass hier Methode 5 zu favorisieren ist, die keine solchen Aktivierungen wiedergab.

⁵BET steht für „brain extraction tool“

⁶weiße Substanz

	Methode 1	Methode 2	Methode 3	Methode 4	Methode 5
Anzahl Voxel in ROI	152	145	161	175	192
Maximaler z-Wert	5,45	5,95	6,1	5,2	6,49

Tabelle 5.5: Ergebnisse der Region-of-interest-Analyse zum Vergleich verschiedener Methoden der Bewegungskorrektur. Die angegebenen Voxel in der ROI waren sowohl bei der Referenz-Auswertung als auch bei der entsprechend bewegungskorrigierten Auswertung aktiviert. Methode 5 zeigt das beste Resultat.

In einer anschließenden *ROI-Analyse*⁷ wurde eine Maske generiert, welche aus dem Aktivierungsmuster der SPM-Analyse des ersten Echos bestand, um die Stärke und Ausdehnung der Aktivierungen bei den Quotientenbildern zu quantifizieren. Die Ergebnisse sind in Tab. 5.5 zusammengefasst. Hier bestätigt sich der Eindruck, dass Methode 5 am geeignetsten für die Bewegungskorrektur der Quotientenbilder ist: Sie weist sowohl die größte Anzahl signifikanter Voxel in der ROI als auch den höchsten maximalen z-Wert auf.

5.1.3 Optimale Schichtorientierung

Die nächste Frage, die es vor einer Hirnstammmessung zu klären gilt, betrifft die Orientierung der Schichten bei der Messung. Hier haben bisherige Studien unterschiedliche Ansätze verwendet. Da sich die Ergebnisse von Poncelet et al. (1992) und Greitz et al. (1992) bzgl. der Hauptbewegungsrichtung des Hirnstamms teilweise widersprechen,

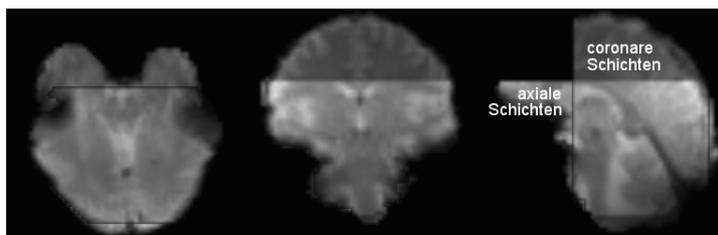


Abbildung 5.2: Überlagerungsbild der getesteten Schichtorientierungen. Von links nach rechts: Axiale, coronare, sagittale Ansicht.

wurde für diese Arbeit eine eigene Messung durchgeführt, um die optimale Orientierung zu bestimmen. Der Proband (34 Jahre, Rechtshänder) erhielt die Anweisung, bei der Messung die Augen geschlossen zu halten und keiner besonderen kognitiven Aufgabe nachzu-

gehen („Resting-State-fMRT“). Die Messung schloss auch den Hirnstamm ein. Es wurde

⁷Region-of-interest-Analyse

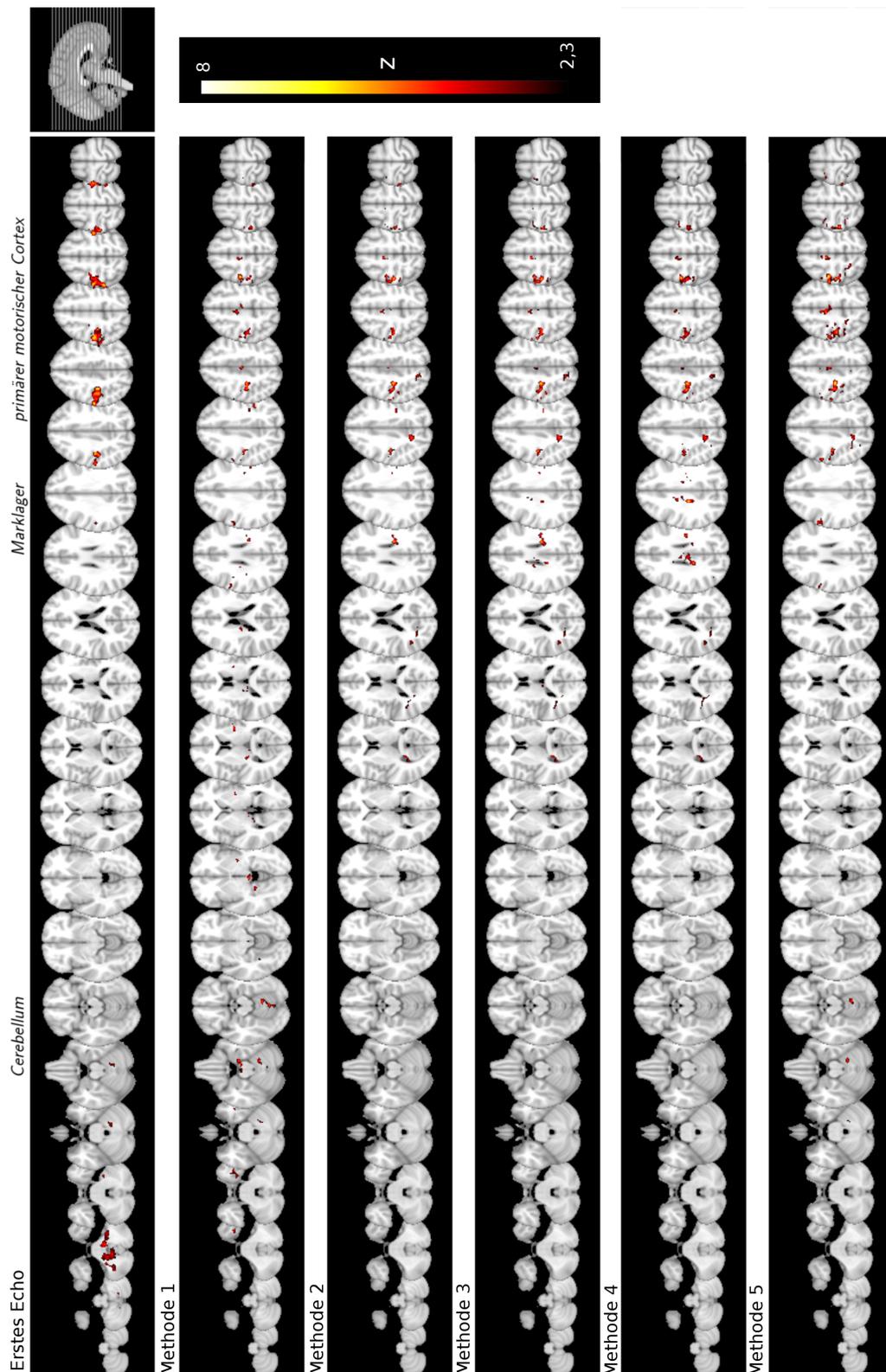


Abbildung 5.3: Vergleich der SPM-Ergebnisse eines motorischen Paradigmas („Fingertapping“) nach unterschiedlichen Methoden der Bewegungskorrektur ($p < 0,05$ cluster level) im Vergleich zur Standardauswertung nur des ersten Echos. Während die Aktivierungen im primären motorischen Cortex bei allen Methoden wiedergegeben werden, zeigen nur die Methoden 1 und 5 auch die cerebellären Aktivierungen korrekt an. Die Aktivierungen im Marklager (Methoden 1 - 4) sind als artefaktisch zu werten.

eine axiale Orientierung der Schichten mit einer coronaren verglichen (s. Abb. 5.2), wobei die axialen Schichten aufsteigend (d.h. von inferior nach superior) und die coronaren Schichten von anterior nach posterior gemessen wurden. Anhand dieses Datensatzes wurden neben den unterschiedlichen Schichtorientierungen auch die Unterschiede zwischen konstanter TR und Herzschlag-Taktung untersucht. Um eine Vergleichbarkeit der coronaren und axialen Messungen zu gewährleisten, wurde in beiden Fällen eine isometrische Auflösung von drei Millimetern verwendet. Bei herzschlag-getakteter und Messung mit konstanter TR wurde die gleiche Anzahl von 160 Scans aufgenommen. Als Qualitätskriterium diente diesmal der Mittelwert der Standardabweichung in einer ROI, die nur den Hirnstamm einschloss (s. Abb. 5.4).

Abbildung 5.5 zeigt die Ergebnisse dieser Messungen. Man erkennt in beiden Fällen

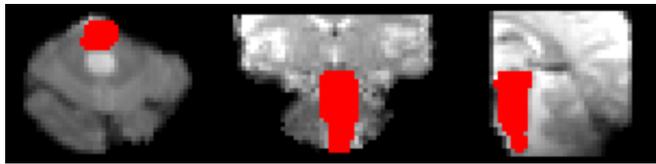


Abbildung 5.4: Hirnstamm-ROI. Von links nach rechts: Axiale, coronare, sagittale Ansicht.

eine deutliche Reduktion der Standardabweichung durch die Herzschlag-Taktung. Diese ist besonders deutlich im Bereich von Hirnstamm und Cerebellum sichtbar. Auch der vierte Ventrikel zeigt in den getakteten Bildern deutlich reduzierte Werte. Dies beweist, dass

nicht nur die Pulsationen von Blutgefäßen sondern auch Teile der Liquorströmung durch die Herzschlag-Taktung kompensiert werden. Zur Quantifizierung der Unterschiede wurde die ROI weiter in drei Teile unterteilt und für jeden der Teile sowie für die gesamte ROI der Mittelwert der Standardabweichung berechnet. Tabelle 5.6 zeigt die Ergebnisse dieses Vergleichs.

Eine axiale Schichtorientierung führt in allen drei Bereichen zu einer geringeren Standardabweichung als eine coronare. Die allgemein stärkere Reduktion der Standardabweichung bei der coronaren Schichtorientierung lässt darauf schließen, dass diese Sequenz von vornherein stärker durch die herzschlagbedingten Störungen beeinflusst wird als die axiale. Aufgrund der insgesamt niedrigeren Werte erscheint die axiale Schichtorientierung die geeignetste für fMRT-Messungen im Bereich des Hirnstamms.

Für die weitere Anwendung muss man sich fragen, ob eine Reduktion der Standardabweichung um 2% den Aufwand einer herzschlag-getakteten Messung im Bereich des oberen und mittleren Hirnstamms überhaupt rechtfertigt. Da unser Hauptinteresse jedoch vegetativen Hirnstammzentren gilt und diese vornehmlich im unteren Hirnstamm

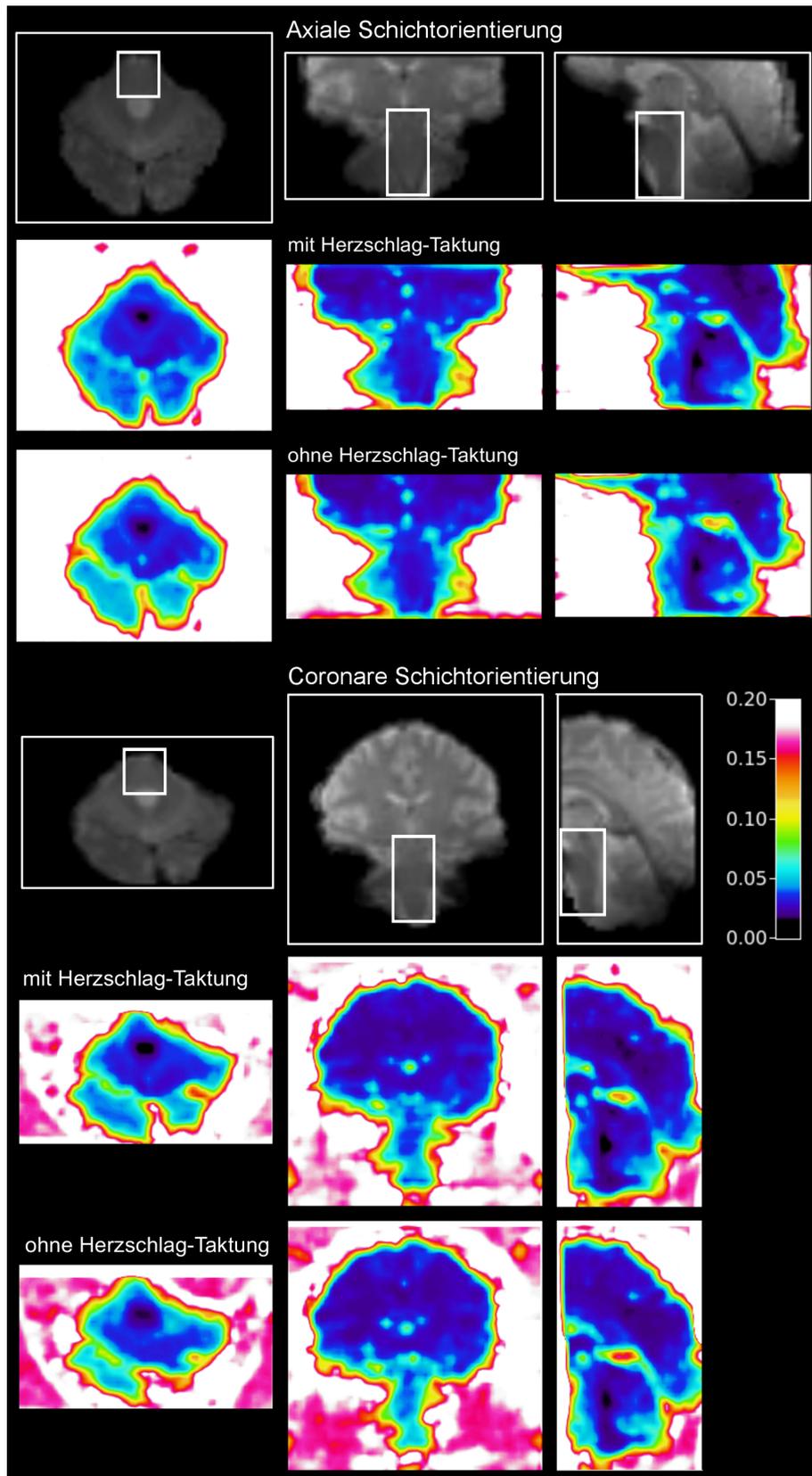


Abbildung 5.5: Räumliche Verteilung der normierten Standardabweichung bei Dual-Echo-Hirnstamm-fMRT. Verglichen wurden axiale mit coronarer Schichtorientierung sowie herzschlag-getaktete gegen ungetaktete Akquisition. Im Bereich des Hirnstamms, der mit einem weißen Kästchen markiert ist, sind deutliche Unterschiede zwischen getakteter und ungetakteter Messung sichtbar.

lokalisiert sind, wo der Unterschied ganze 14% beträgt, stellt sich die Frage zumindest für unsere Anwendung nicht.

axiale Schichten	unteres 1/3	mittleres 1/3	oberes 1/3	gesamt
herzschlag-getaktet	0,0370	0,0499	0,0582	0,0464
konstante TR	0,0422	0,0508	0,0591	0,0478
Änderung	14%	2%	2%	3%
corronare Schichten	unteres 1/3	mittleres 1/3	oberes 1/3	gesamt
herzschlag-getaktet	0,0449	0,0752	0,0668	0,0671
konstante TR	0,0598	0,0890	0,0684	0,0759
Änderung	33%	18%	2%	13%

Tabelle 5.6: Unterschiede der mittleren Standardabweichung bei axialer und coronarer Schichtorientierung sowie bei konstanter und herzschlag-getakteter Messung. Die Werte beziehen sich auf die Hirnstamm-ROI aus Abb. 5.4.

5.2 Sensitivitäts-Tests der Sequenz an motorischen Hirnnervenkernen

Nach Bestimmung der optimalen Parameter für Echo-Kombination, Bewegungskorrektur und Schichtorientierung soll die Methode nun ihre Fähigkeiten unter Beweis stellen, tatsächlich Aktivierungen von Kernen im menschlichen Hirnstamm detektieren zu können. Zu diesem Zweck wurde folgende Studie durchgeführt.

5.2.1 Probandenkollektiv

21 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von $27,4 \pm 7,6$ Jahren nahmen an der Studie teil. 13 von ihnen waren männlich.

5.2.2 Scan-Parameter

5.2.3 Paradigma

Die Probanden lernten vor der Messung ein motorisches Paradigma, das aus den folgenden Bewegungen bestand.

Scanner	Siemens ALLEGRA
Feldstärke	3 Tesla
Spule	4-Kanal-Kopfspule
TR/Schicht	90ms
TE_1/TE_2	31ms/55ms
Matrix	64 x 64
Schichtanzahl	40
Schichtdicke/Lücke	2mm/50%
Auflösung	3mm isotrop
Schichtorientierung	axial, aufsteigend
Anzahl Scans	94

1. Aufeinanderpressen der Kiefer durch Anspannung der Kaumuskulatur. Hierdurch wird eine Aktivierung des *Ncl. motorius nervi trigemini* im oberen Bereich des Hirnstamms ausgelöst.
2. Grimassieren, d.h. eine Bewegung der mimischen Gesichtsmuskulatur, was zu einer Aktivierung des *Ncl. nervi facialis* im mittleren Hirnstamm führt.
3. Trockenes Schlucken, um eine Aktivierung des *Ncl. ambiguus* im unteren Hirnstamm auszulösen.

Zur Lage der einzelnen Kerne im Hirnstamm siehe Abbildung 5.6. Die Probanden wurden instruiert, andere Bewegungen weitestgehend zu vermeiden. Bei der Lagerung im Scanner wurde darauf geachtet, dass der Hals nicht überstreckt war, um eine Nickbewegung beim Schlucken zu vermeiden. Die Bewegungen wurden je dreimal alternierend für eine Dauer von je fünf Scans wiederholt. Das Signal zum Beginnen und Beenden der Bewegung wurde dem Probanden dabei akustisch über einen MR-kompatiblen Kopfhörer gegeben.

5.2.4 Verarbeitung der Bilddaten

Die Vorverarbeitung der Daten bestand aus der oben beschriebenen Bewegungskorrektur nach Methode 5, sowie einer räumlichen Glättung mit einem 5mm isotropen Gaußschen Kernel. Eine Normalisierung der Daten wurde nicht vorgenommen. Die Daten einer

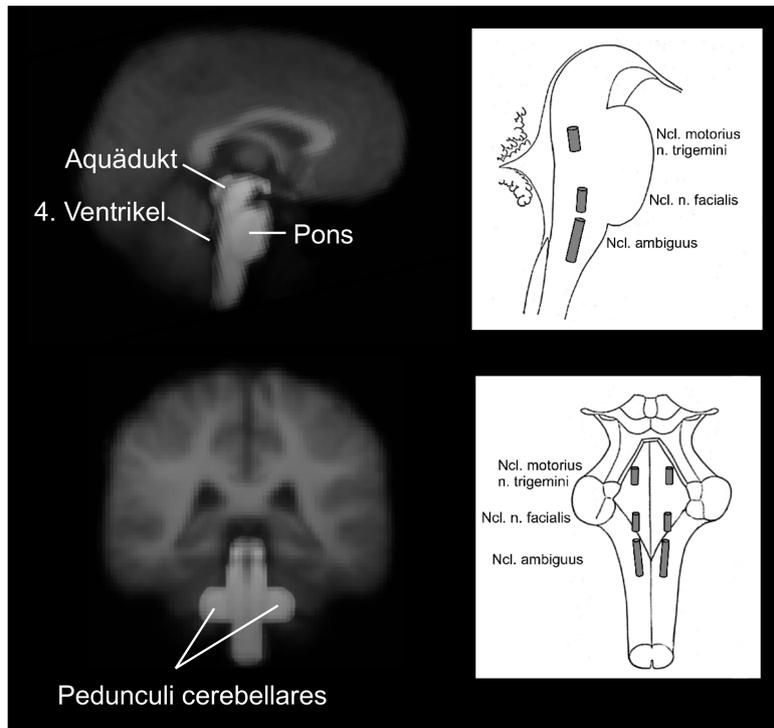


Abbildung 5.6: Schematische Lage-Darstellung der mittels motorischer Paradigmen untersuchten Hirnnervenkerne. Der linke Teil des Bildes zeigt zum Vergleich die normalisierte Überlagerung der Gehirne der 20 Studienteilnehmer. Dabei wurden die im Schema gezeigten Bereiche hervorgehoben. Zur Lokalisierung der Punkte prägt man sich am besten deren relative Lage zu fixen anatomischen Landmarken wie Ventrikel, Pons, Aquädukt oder den Pedunculi ein.

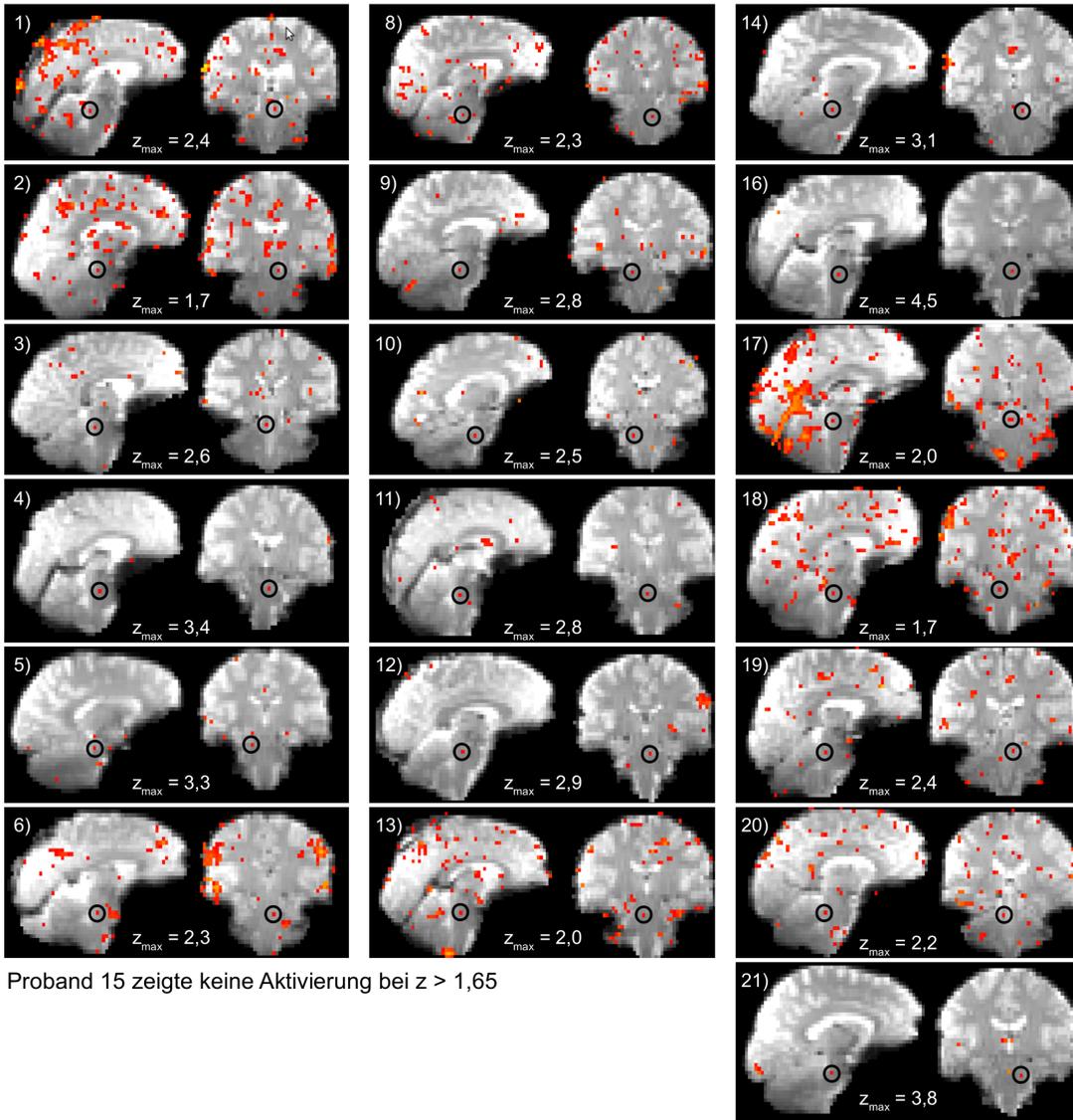
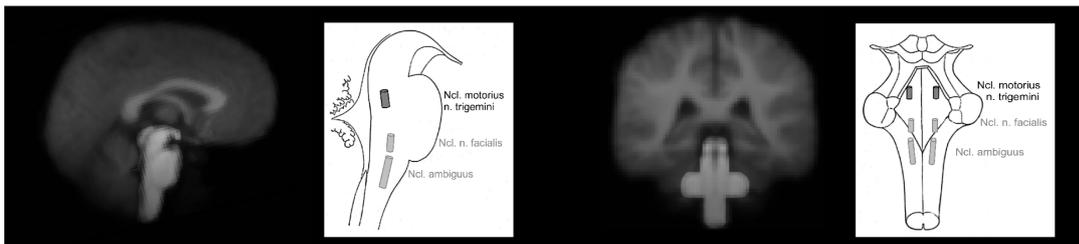
	<i>Ncl. motorius n. trigemini</i>	<i>Ncl. n. facialis</i>	<i>Ncl. ambiguus</i>
Probanden mit sign. Aktivierung	95% (19/20)	85% (17/20)	85% (17/20)
Vergleich Komisaruk et al. (2002)	56%	44 %	78%
mittlerer z-Wert	2,67	2,80	3,37
mittlerer p-Wert	0,0076	0,0051	0,0008

Tabelle 5.7: Vergleich der mittels Dual-Echo-EPI erzielten Aktivierungsstärken und Detektionsraten mit den Ergebnissen aus Komisaruk et al. (2002).

Probandin mussten aufgrund eines technischen Problems während der Messung ausgeschlossen werden. Die weitere Auswertung der Daten geschah mittels FSL.

5.2.5 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie sind in den Abbildungen 5.7, 5.8 und 5.9 zusammengefasst. Ein Kernproblem bei der Interpretation ist das völlige Fehlen stereotaktischer Atlanten sowie spezialisierter Mustergehirne für den Hirnstamm. Aus diesem Grund ist eine Darstellung der Koordinaten der Aktivierungen, wie sie sonst bei bildgebenden Studien üblich ist, hier nicht möglich. Dies zeigt einmal mehr die Vernachlässigung des Hirnstamms in der gegenwärtigen neurowissenschaftlichen Forschung. Zur Beantwortung der Frage, wann ein Kern signifikant aktiviert war, wurde daher zunächst ein normaler Atlas herangezogen (Haines, 2007), um die ungefähr zu erwartende Lokalisation der Aktivierung zu bestimmen. Es wurde dann ein ähnliches Verfahren eingesetzt, wie es Komisaruk et al. (2002) beschreiben: Beginnend von einem niedrigen z- bzw. p-Wert wurde der statistische Grenzwert sukzessive erhöht, bis sich die Aktivierungen im Hirnstamm auf wenige einzelne Voxel reduzierten. Stimmt ein dieser Voxel mit der erwarteten Lokalisation überein, so wurde dies als Aktivierung gewertet. Im Gegensatz zu KOMISARUK wurde die Suche jedoch bei einem wesentlich konservativeren p-Wert von 0,05 ($z = 1,65$) begonnen und kleinere z-Werte als nicht signifikant gewertet. Zusätzlich wurde für jede Aktivierung deren tatsächlicher (maximaler) z-Wert angegeben (s. Abb. 5.7, 5.8 und 5.9). Der *Ncl. motorius n. trigemini* konnte auf diese Weise in 95% der Fälle eindeutig identifiziert werden. Der mittlere z-Wert betrug 2,67, was einem p-Wert von 0,0076 entspricht. Im Vergleich dazu war die Ausbeute beim *Ncl. n. facialis* und *Ncl. ambiguus* mit je 85%



Proband 15 zeigte keine Aktivierung bei $z > 1,65$

Abbildung 5.7: Aktivierung des *Ncl. motorius nervi trigemini* durch motorische Aktivität der Kiefermuskulatur gemessen mittels Dual-Echo-EPI. Mit Hilfe der neuen Methode konnte bei 19 von 20 Probanden eine Aktivierung des o.g. Hirnnervenkerns nachgewiesen werden. Die z-Werte geben das Maximum der jeweils gekennzeichneten Voxel wieder. Werte kleiner 1,65 ($p = 0,05$) wurden als nicht signifikant gewertet.

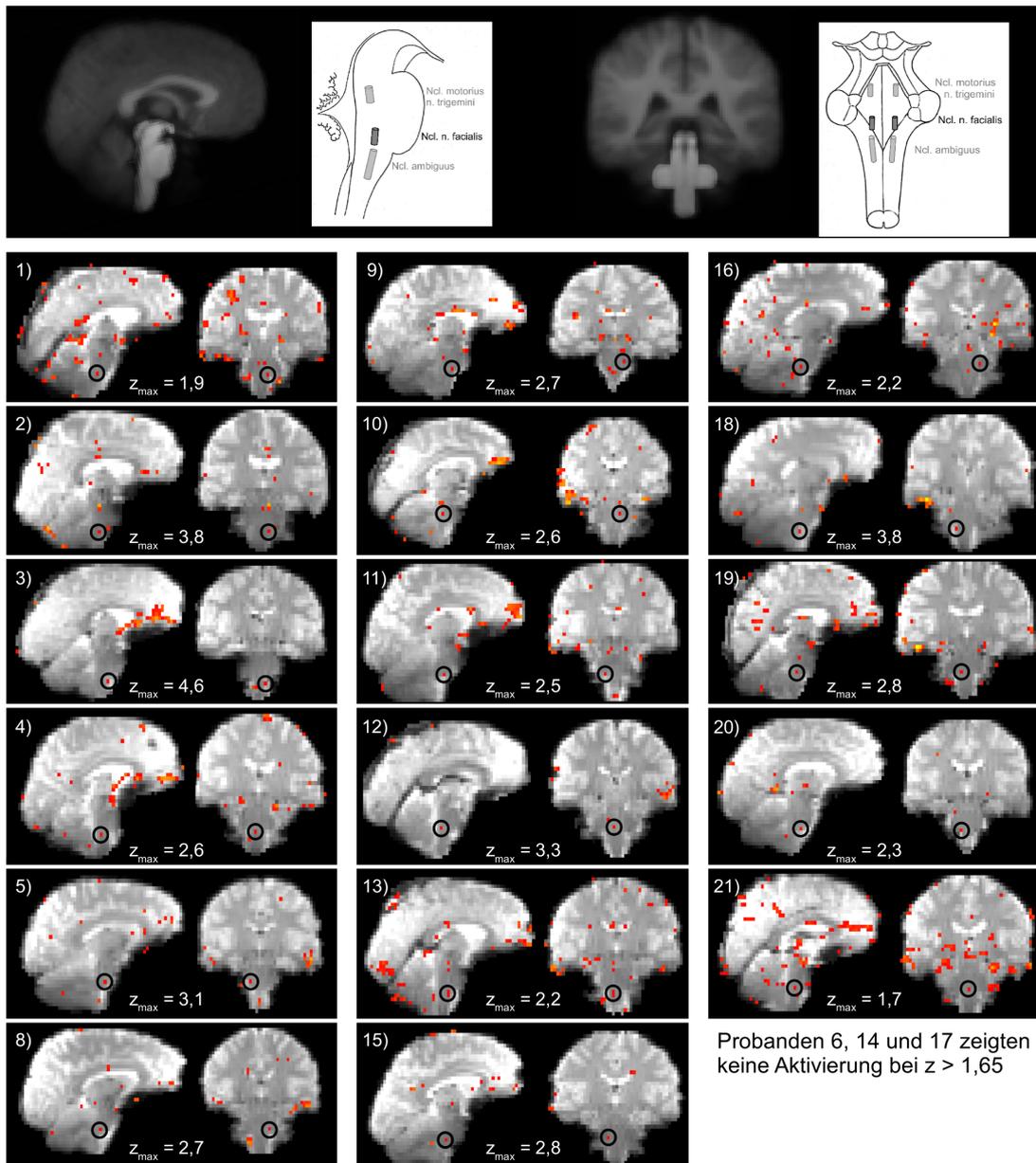


Abbildung 5.8: Aktivierung des *Ncl. nervi facialis* durch motorische Aktivität der Gesichtsmuskulatur gemessen mittels Dual-Echo-EPI. 17/20 Probanden zeigen eine signifikante Aktivierung des untersuchten Kerns. Die z-Werte geben das Maximum der jeweils gekennzeichneten Voxel wieder. Werte kleiner 1,65 ($p = 0,05$) wurden als nicht signifikant gewertet.

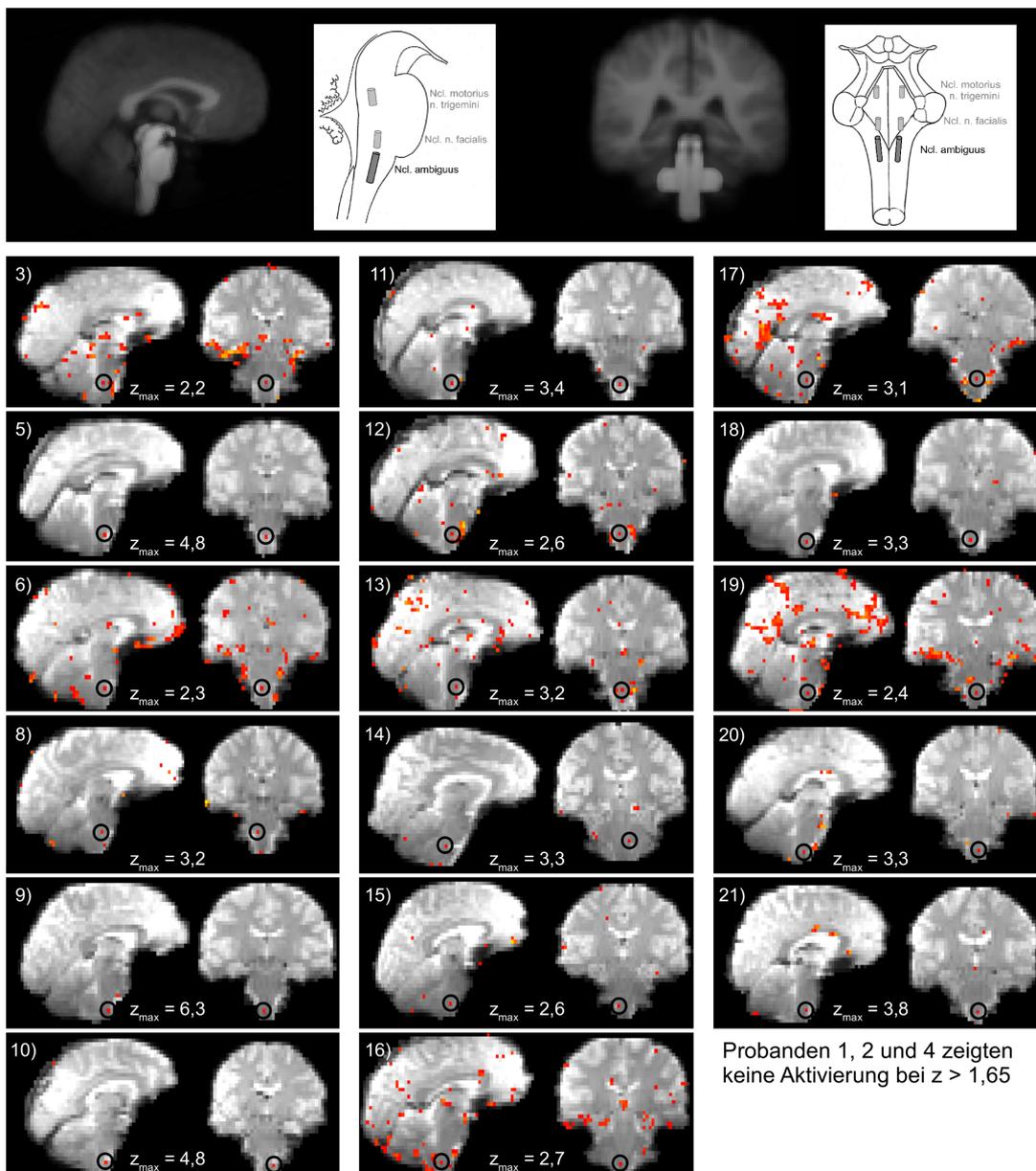


Abbildung 5.9: Aktivierung des *Ncl. ambiguus* durch wiederholte Schluckbewegungen gemessen mittels Dual-Echo-EPI. 17/20 Probanden zeigen eine signifikante Aktivierung des untersuchten Kerns. Die z-Werte geben das Maximum der jeweils gekennzeichneten Voxel wieder. Werte kleiner 1,65 ($p = 0,05$) wurden als nicht signifikant gewertet.

etwas geringer. Der mittlere z-Wert betrug für den *Ncl. n. facialis* 2,80 ($p = 0,0051$) und für den *Ncl. ambiguus* sogar 3,37 ($p = 0,0008$). Tabelle 5.2.5 fasst diese Werte noch einmal zusammen und stellt sie den von Komisaruk et al. (2002) berichteten Werten gegenüber.

Beim Vergleich fällt auf, dass der *Ncl. ambiguus* bei KOMISARUK der am häufigsten detektierte Kern war. Ein Blick auf die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zeigt, dass dieser Kern von allen drei untersuchten Kernen den höchsten z-Wert erreicht. Dies ist eine mögliche Erklärung dafür, dass seine Aktivierung am häufigsten das physiologische Rauschen überwinden und auch ohne Korrektur detektiert werden konnte.

5.2.6 Schlussbemerkungen

In diesem Kapitel wurde gezeigt, dass sich die fMRT dahingehend weiterentwickeln lässt, dass sie auch für Messungen im Hirnstamm verlässlich eingesetzt werden kann. Damit wurde die zweite der in der Einleitung formulierten Fragen positiv beantwortet.

Mit der hier demonstrierten Detektionsrate von durchschnittlich 88,3% sollte es nun möglich sein, auch Gruppenaussagen über Aktivierungen im Hirnstamm zu treffen. Im folgenden, dritten Teil der Arbeit wird die neue Methode nun auf die Untersuchung vegetativer Zentren im unteren Hirnstamm angewandt.

Teil III

Messung vegetativer Zentren

Kapitel 6

Akupunktur als vegetativer Stimulus

Während die Aktivierung motorischer Hirnstammkerne vergleichsweise leicht durch motorische Paradigmen zu erreichen ist, stellt eine direkte Aktivierung vegetativer Zentren im Hirnstamm eine Herausforderung dar. In der spärlichen Literatur zu diesem Thema finden sich u.a. Ansätze zur Bildgebung cardiovaskulärer Zentren (Topolovec et al., 2004; Napadow et al., 2008) sowie respiratorischer Areale (Pattinson et al., 2009).

Diese Arbeit wird hingegen einen gänzlich anderen Weg einschlagen. Da die neu entwickelte Methode zur Hirnstamm-fMRT ihre Empfindlichkeit in den relevanten Arealen bereits unter Beweis gestellt hat, soll hier die Gelegenheit genutzt werden, einen bisher nur ungenügend charakterisierten Stimulus zur Aktivierung vegetativer Hirnstammareale zu verwenden: *Akupunktur*.

Dieses Vorgehen ermöglicht es, die dritte und vierte der in der Einleitung formulierten Fragestellungen parallel zu bearbeiten. Neben der Erfüllung der im Titel formulierten Hauptzielsetzung können so zusätzlich neue Erkenntnisse über die Wirkmechanismen der wissenschaftlich noch immer umstrittenen Akupunktur (Ernst, 2006; Derry et al., 2006) gewonnen werden.

6.1 Charakterisierung des Stimulus

Aus Sicht der Neurowissenschaften kann man die Akupunktur am besten als eine vegetative Reflextherapie charakterisieren. Durch sensorische Stimulation eines Punktes in der Haut, im Muskel oder in der Knochenhaut mittels einer Nadel wird dabei eine unwillkürliche Reaktion des Körpers ausgelöst, die sich unter Umständen an einem völlig anderen Teil des Körpers manifestieren kann. Die Bedeutung des Wortes „Reflex“ darf dabei allerdings nicht zu eng ausgelegt werden, da eine eventuelle Wirkung der

Akupunktur zeitlich nicht immer unmittelbar nach der Behandlung eintreten muss.

Diese Sichtweise wird von der Beobachtung untermauert, dass die Funktionen des Körpers, die nach aktuellen klinischen Studien (Ernst, 2006) am besten auf Akupunkturbehandlungen anzusprechen scheinen, gerade diejenigen sind, die neural, d.h. vom Nervensystem, reguliert werden. Zu diesen Systemen gehören neben der Nozizeption¹ (Apkarian et al., 2005; Jones et al., 2003) auch das Immunsystem (Nance & Sanders, 2007; Blalock & Smith, 2007), die Regulation innerer Organfunktionen (Samuels, 2007; Travagli et al., 2006) sowie das endokrine System (Akmaev & Grinevich, 2001; Konturek et al., 2004).

Auch die teils frappierende Übereinstimmung der sog. *Maximalpunkte* der HEADschen Zonen (Head, 1893, 1894, 1896) mit bestimmten diagnostisch relevanten Akupunkturpunkten (s. Abb. 6.1) deuten klar in diese Richtung, handelt es sich doch bei ersteren um Areale der Haut, welche durch ihre Innervation definiert sind.

Die Parallelen von HEADschen Maximalpunkten und bestimmten Akupunkturpunkten wurden in einem Artikel des Autors wesentlich ausführlicher behandelt (Beissner et al., 2009b).

6.2 Auswahl eines geeigneten Akupunkturpunktes

Zu den wissenschaftlich am besten belegten Akupunkturwirkungen gehört neben der *Analgesie*² die *Antiemese*, d.h. die Unterdrückung von Übelkeit und Erbrechen, bspw. in der Schwangerschaft oder bei Chemotherapien. Hierzu existieren eine Reihe von Metaanalysen, welche die Ergebnisse dutzender Einzelstudien zusammenfassen (Dune & Shiao, 2006; Streitberger et al., 2006; Ezzo et al., 2006). Sie alle kommen zu dem Ergebnis, dass Akupunktur wirksam bei der Behandlung von Übelkeit ist. Wenn man auch bei dieser Wirkung von einem neural vermittelten Effekt ausgeht und sich vor Augen führt, dass die neuralen Kontrollzentren für die Funktion des Magens³ sowie für den Brechreflex⁴ im unteren Hirnstamm lokalisiert sind, liegt es nicht fern, die Akupunktur als vegetativen Stimulus zu verwenden und mittels Hirnstamm-fMRT zu untersuchen.

Der Punkt, dessen antiemetische Wirkung bisher am häufigsten untersucht wurde und als gesichert gelten darf, ist *Pericard 6 (Pc6)* am Handgelenk (s. Abb. 6.2 bzw. Porkert & Hempen (1995, S. 327)). Neben klinischen Studien zur Verminderung von Übelkeit

¹Schmerzverarbeitung

²Schmerzlinderung

³*Ncl. dorsalis nervi vagi* bzw. *Ncl. tractus solitarii*

⁴*Area postrema*

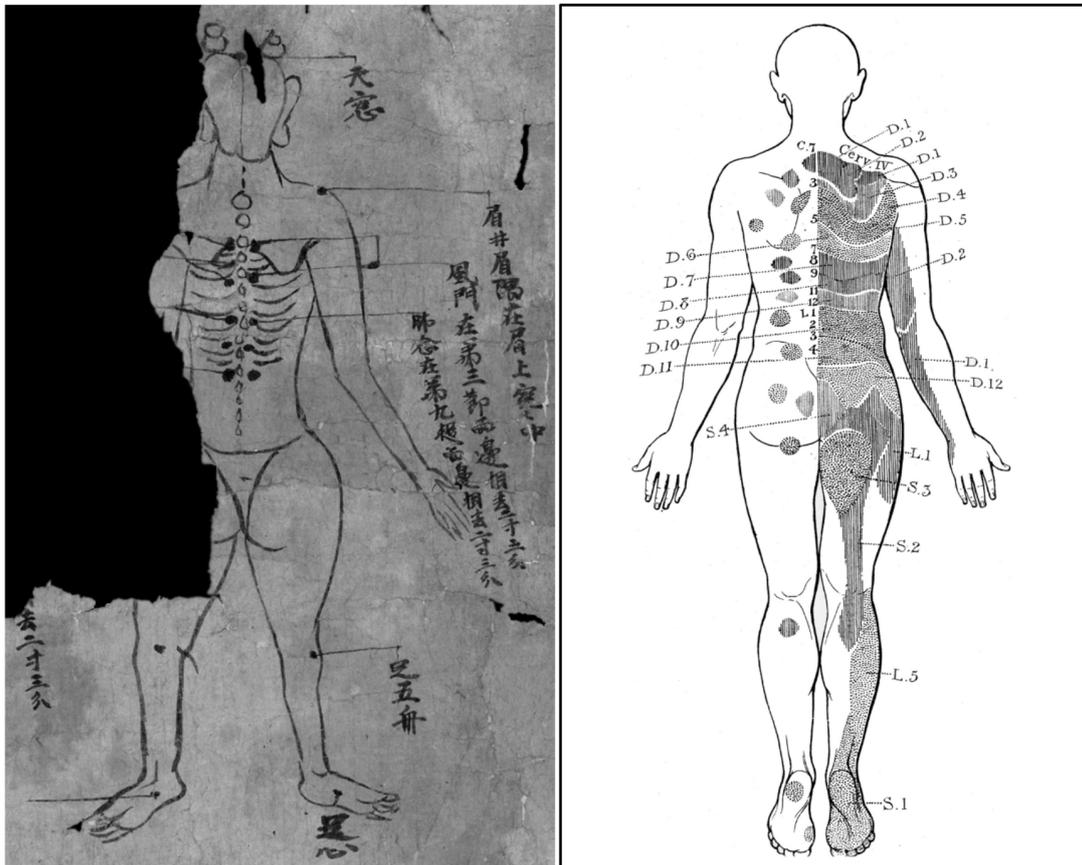


Abbildung 6.1: Vergleich eines Ausschnitts der ältesten erhaltenen Abbildung über Akupunkturpunkte (links) mit der Originaldarstellung der HEADSchen Maximalpunkte (rechts) von 1893. Quellen: The International Dunhuang Project (<http://idp.bl.uk/>), Head (1893).

und Erbrechen nach der Narkose (Streitberger et al., 2004) hat eine Reihe von Gruppen die möglichen Wirkmechanismen dieser Akupunkturwirkung mittels *Elektrogastrographie* untersucht (Chang et al., 2001; Furgala et al., 2001; Shiotani et al., 2004). Bei diesem Messverfahren wird über Elektroden auf der Bauchdecke die elektrische Aktivität des Magens gemessen.⁵ Die Studien zeigten einheitlich, dass Akupunktur an Pc6 den Anteil hoher Frequenzen (*Tachygastrie*) reduziert, welche bei Übelkeit vermehrt auftreten. Da die Peristaltik des Magens neural reguliert wird, kann die folgende Hypothese für den Wirkmechanismus formuliert werden.

6.3 Modell des Wirkmechanismus

Die Peristaltik des Magens wird zum einen durch den *Vagusnerv* und zum anderen durch die Nerven des prävertebralen *Ganglion coeliacum* kontrolliert (s. Abb. 1.5). Dieselben Nerven enthalten auch die visceros-afferenten Anteile des Magens, welche die Informationen über Füllungszustand u.Ä. zum ZNS leiten. Da der Akupunkturpunkt Pc6 am Unterarm lokalisiert ist, kann man bei Annahme eines neuralen Mechanismus folglich von einer Reizung des *Nervus ulnaris*, *medianus* oder *radialis* durch die Nadel ausgehen. Ein Vergleich der genauen Position mit aktuellen Dermatome-Karten (Lee et al., 2008) zeigt, dass die Dermatome C6 bis C8 die größte Überlappung mit dem Akupunkturpunkt aufweisen. STREITBERGER konnte in einer Studie mit Ultraschall sogar zeigen, dass die Nadel bei Behandlung von Pc6 bei den meisten Probanden in unmittelbarer Nähe des *Nervus medianus* zum Liegen kommt oder diesen sogar penetriert (Streitberger et al., 2007). Da der *Nervus medianus* auf Höhe der Segmente C5 bis Th1 im *Plexus cervicalis* in das Rückenmark eintritt, die *sympathischen* Efferenzen, welche den Magen versorgen, jedoch erst im mittleren bis unteren thoraco-lumbalen Bereich austreten (s. Abb. 1.5), erscheint ein rein *spinaler* Wirkmechanismus sehr unwahrscheinlich.⁶ Es muss an dieser Stelle also von einem *supraspinalen* Mechanismus ausgegangen werden, welcher folglich über den parasympathischen Anteil des *Nervus vagus* vermittelt wird. Bei der

⁵Anhand der vorherrschenden Frequenzen unterscheidet man *Normogastrie* (2,5 - 3,75 min⁻¹) von *Bradygastrie* (1 - 2,5 min⁻¹) und *Tachygastrie* (3,75 - 10 min⁻¹)

⁶Bei Betrachtung von Abb. 1.5 sollte nicht der falsche Eindruck entstehen, es gäbe auf Ebene des Sympathicus doch eine direkte Überlappung von arm- und magen-bezogenen Nerven. Bei den sympathischen Anteilen, welche den Arm versorgen und welche segmental eine Überlappung mit denen des Magens besitzen, handelt es sich nach heutigem Wissen ausschließlich um *efferente*, d.h. motorische Nerven (Jänig, 2008).

Anwendung der Hirnstamm-fMRT sollte die Aufmerksamkeit also besonders auf den für die Magen-Steuerung verantwortlichen, motorischen Vagus-Kern im Hirnstamm gerichtet werden, den *Nucleus dorsalis nervi vagi*. Abbildung 6.2 fasst diesen Mechanismus noch einmal zusammen.

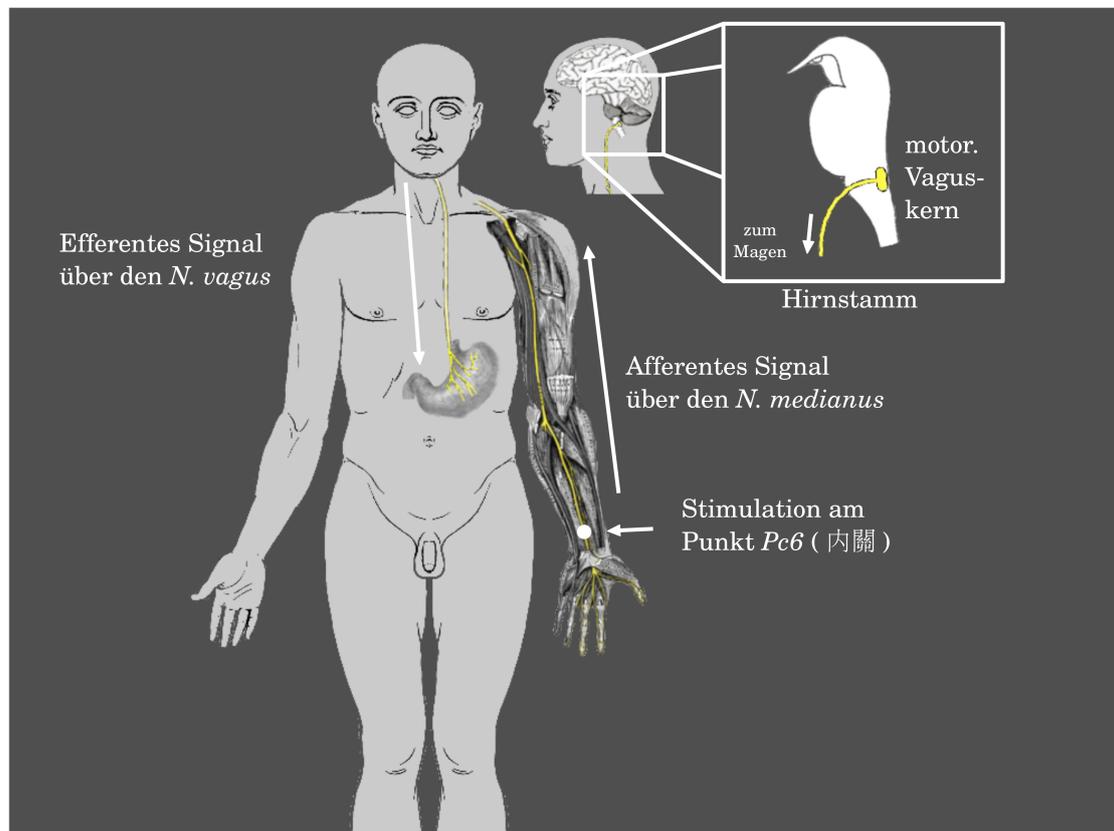


Abbildung 6.2: Postulierter Wirkmechanismus der Akupunktur am antiemetischen Punkt Pc6: Das Signal der sensorischen Stimulation läuft entlang des *Nervus medianus* zu einem unbekanntem integrativen Zentrum im ZNS. Über unbekanntem Verbindung werden parasympathische Zentren im Hirnstamm (motor. Vagus-Kern) aktiviert, welche die Aktivität des Magens regulieren. Die Übertragung der Signale an den Magen geschieht über den *Nervus vagus*.

Vor dem Studium dieser Hirnregionen in Kapitel 8, soll zunächst einen Überblick über die bisherige Akupunktur-fMRT-Forschung gegeben werden, welche in erster Linie cortex-zentriert ist und an einigen grundlegenden Problemen krankt.

Kapitel 7

Cortex-bezogene Akupunktur-Forschung mittels fMRT

Mehr als zehn Jahre ist es her, dass die ersten Veröffentlichungen zum Thema „Akupunkturforschung mittels fMRT“ erschienen sind. Nachdem die Idee bereits 1995 von YOSHIDA vorgeschlagen worden war (Yoshida et al., 1995), dauerte es noch zwei Jahre, bis Hui et al. (1997) und Cho et al. (1998) erste Ergebnisse zum Thema publizierten. Auch der Beginn der Akupunktur-Forschung mittels Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) (Alavi et al., 1997) fiel in diese Zeit. Die ersten PET-Studien erschienen hingegen erst 2001 (Biella et al., 2001; Hsieh et al., 2001). Mittlerweile¹ sind 89 bildgebende Studien zu diesem Thema in englischsprachigen Journalen erschienen, davon 4 SPECT-, 12 PET- und 73 fMRT-Studien.² Neben den Originalstudien fassen sechs Übersichtartikel die Ergebnisse zusammen (Shen, 2001; Lewith et al., 2005; Campbell, 2006; Cho et al., 2006; Dhond et al., 2007a,b).

Obwohl sich bei den Ergebnissen einige grobe Richtungen herauszukristallisieren scheinen, ist es bislang nicht gelungen, diejenigen neuronalen Systeme oder kortikalen Areale eindeutig zu identifizieren, welche die Wirkungen der Akupunktur erklären könnten. Bis auf sehr wenige Ausnahmen wurden in allen fMRT-Studien bisher nur der Cortex, d.h. die Groß- und Kleinhirnrinde, sowie einige subkortikale Areale untersucht. Einige wenige Studien suchten auch nach Akupunktur-Effekten auf Rückenmarksebene (Li et al., 2005;

¹Juli 2009

²Die Studien wurden bei einer MEDLINE-Suche (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) im Juli 2009 identifiziert und ausgewertet. Es wurden die Wort-Kombinationen “acupuncture + PET”, “acupuncture + SPECT” und “acupuncture + fMRI” sowie jeweils die ausgeschriebene Form der Abkürzung verwendet. Zusätzlich wurden sämtliche Literaturlisten nach zitierten Arbeiten durchgesehen, die nicht über Pubmed zu finden sind.

Wang et al., 2006; Chen et al., 2007). Der Hirnstamm, der anatomisch genau zwischen diesen beiden Strukturen liegt, wurde hingegen weitgehend ignoriert (Ausnahmen sind Napadow et al. (2005a), Beissner & Henke (2008) sowie Napadow et al. (2009)).

7.1 Methodologische Probleme von fMRT-Akupunktur-Studien

Die Untersuchung von Akupunkturreffekten mittels fMRT ist mit vielen Schwierigkeiten behaftet, von denen einige typisch für Akupunkturstudien, andere typisch für fMRT-Studien sind. Die wichtigsten von ihnen sollen im Folgenden dargestellt werden. Für eine Übersicht der methodologischen Probleme siehe Abb. 7.1.

Die in diesem Abschnitt formulierte Methoden-Kritik wurde auch in einem Review-Artikel des Autors behandelt (Beissner & Henke, 2009).

7.1.1 Die Rolle des Nadelgefühls (DeQi)

Glaut man den alten chinesischen Schriften über Akupunktur (Unschuld, 2003), so ist das Auslösen einer bestimmten Empfindung bei der Akupunktur Voraussetzung für eine erfolgreiche Akupunkturbehandlung. Diese als *DeQi*³ bezeichnete Empfindung wird von den meisten Menschen als dumpfes, ziehendes, teilweise ausstrahlendes Gefühl der Fülle oder des Schmerzes beschrieben. Die Frage, ob *DeQi* direkt mit dem Therapieerfolg zusammenhängt, ist aus wissenschaftlicher Sicht noch ungeklärt. Da bei den meisten fMRT-Akupunktur-Studien Aktivierungen in Arealen gefunden wurden, die auch bei der Schmerzverarbeitung eine Rolle spielen, ist es sogar möglich, dass man mittels fMRT zwar das neurophysiologische Korrelat des *DeQi* misst, dieses jedoch mit der beobachteten Wirkung nicht ursächlich zusammenhängt.

7.1.2 fMRT erfordert einen untypischen Stimulationsverlauf

Ein Blick auf die bisherigen fMRT-Studien zeigt, dass alle Studien, welche die unmittelbare Akupunktur-Wirkung sichtbar machen wollten, ausnahmslos Blockdesigns (s. Kap. 3.1.4) verwendet haben. Lediglich die Blocklänge war bei den verschiedenen Experimenten unterschiedlich. Vergleicht man den Zeitverlauf eines typischen Blockdesigns mit dem der Nadelstimulation bei einer gewöhnlichen, therapeutischen Akupunkturbehandlung, so zeigen sich deutliche Unterschiede: Während ein Blockdesign-Zeitverlauf die

³dt. „Erreichen des Qi“

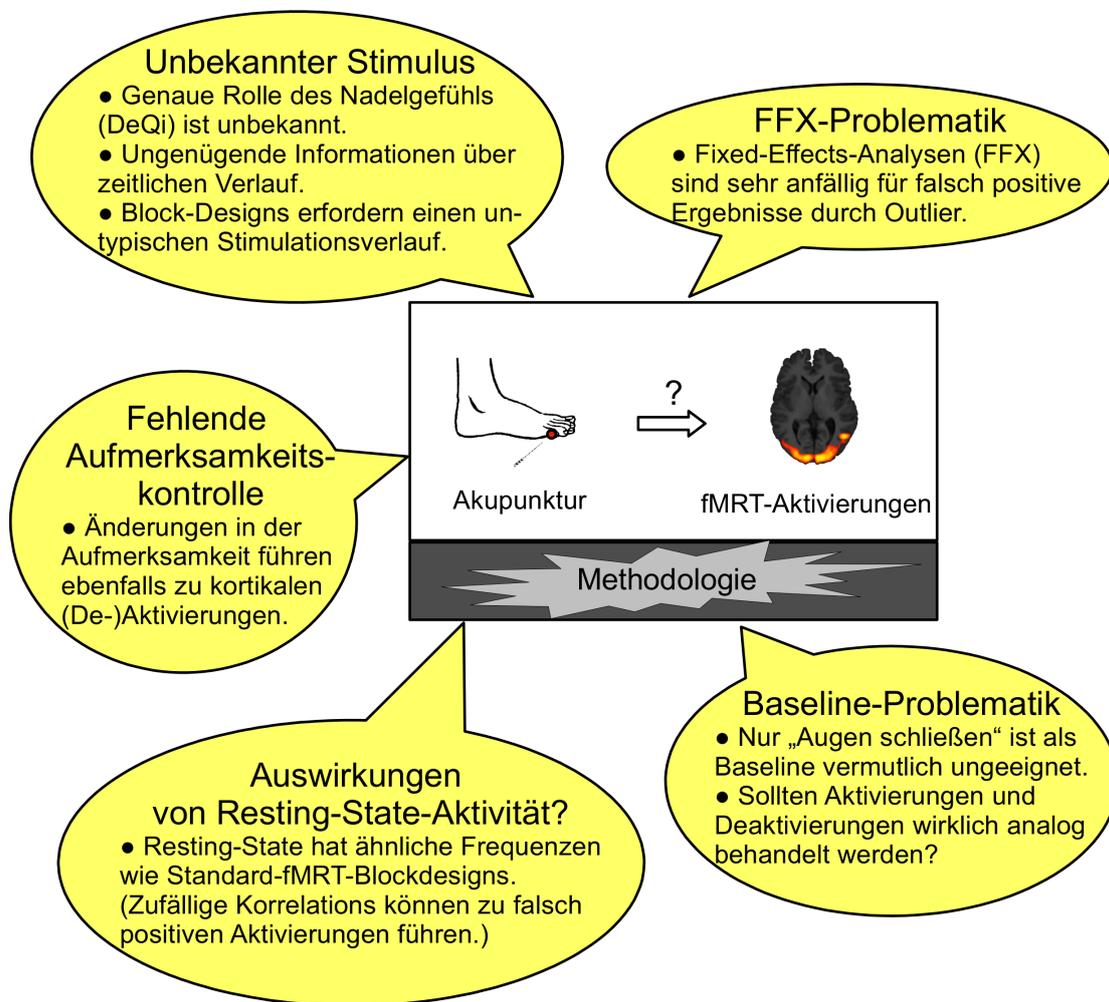


Abbildung 7.1: Übersicht der hier behandelten methodologischen Probleme bisheriger Akupunktur-fMRT-Studien.

Stimulation der Nadel über längere Zeiträume erfordert, wird bei einer therapeutischen Behandlung die Nadel meist nach einer kurzen initialen Stimulation für den Rest der Zeit *in situ* belassen und eventuell nach einigen Minuten einmal kurz nachstimuliert. Blockdesigns erfordern also einen aus therapeutischer Sicht völlig untypischen Zeitverlauf der Nadelstimulation.

7.1.3 Der Stimulus-Zeitverlauf ist weitgehend unbekannt

Ein weiteres Problem ist, dass selbst bei Stimulation der Nadel zu den On-Zeiten des Blockdesigns und einem Aussetzen der Stimulation während der Off-Zeiten nicht gewährleistet ist, dass das ausgelöste *DeQi* auch nur annähernd einem solchen Zeitverlauf folgt. Auf diese Problematik wies als erster HO hin (Ho et al., 2007). Er beschrieb die Ergebnisse einer Studie an 16 Probanden, die im Durchschnitt auch 45 Minuten nach einer initialen Nadel-Stimulation noch immer *DeQi* verspürten. Folgerichtig wies er auf die möglichen Konsequenzen für fMRT-Studien hin. In Ho et al. (2008) konnten die Autoren dann zeigen, dass ein Blockdesign mit nur einem einzelnen Block die stärksten Aktivierungen ergab, weil das *DeQi* in den Stimulationspausen keinesfalls wieder auf null zurückging und so alle späteren Blöcke durch Carryover-Effekte beeinflusst waren.

7.1.4 Die Problematik eines unkontrollierten Grundzustands

Fast alle fMRT-Akupunktur-Studien haben bislang einen unkontrollierten Grundzustand bei der Messung verwendet. Relativ zu diesem wurden dann die kortikalen Aktivierungen bzw. Deaktivierungen gemessen. Die Probanden wurden dabei zumeist nur instruiert, die Augen geschlossen zu halten und keiner speziellen kognitiven Aufgabe nachzugehen, während sie im MR-Scanner lagen. Der problematische Aspekt dieser sog. „low baseline“ ist, dass die mit ihr assoziierte kortikale Aktivität weder gut definiert noch stationär ist (Gusnard & Raichle, 2001; Stark & Squire, 2001).

So bleibt bspw. die Aufmerksamkeit des Probanden völlig unkontrolliert. Daher ist es möglich, dass sich der Proband während der Akupunktur auf die Stimulation konzentriert, in den Stimulationspausen hingegen anderen kognitiven Aufgaben nachgeht. Dass solche stimulus-korrelierten Änderungen der Aufmerksamkeit zu kortikalen Aktivierungen bzw. Deaktivierungen führen können, konnte bereits von einer Reihe von Gruppen gezeigt werden (Kastner et al., 1999; Pessoa et al., 2003). Die Idee, dass Aufmerksamkeitsveränderungen für einige der Deaktivierungen verantwortlich sein könnten,

die in fMRT-Akupunktur-Studien beobachtet wurden, haben bereits mehrere Autoren formuliert (Hui et al., 2005; Kong et al., 2009).

Ein anderes Problem der *low baseline* ist, dass die Hirnaktivität keineswegs zum Erliegen kommt, wenn der Mensch keiner kognitiven Aufgabe nachgeht. Vielmehr gibt es eine Reihe kortikaler Netzwerke, die aktiv sind wenn der Proband im Scanner liegt und „nichts tut“.

7.1.5 Resting-State-Aktivität und ihre Auswirkungen

Der Begriff „Resting State“ leitet sich vom Englischen „to rest“ ab und rührt daher, dass diese Art der Hirnaktivität gemessen werden kann, während sich der Proband im Scanner ausruht und buchstäblich nichts tut. Die Tatsache, dass das Gehirn auch im Ruhezustand neuronale Aktivität aufweist, ist als solche nicht neu und bereits seit der Einführung der Elektro-Encephalographie (EEG) bekannt. Der Einfluss dieser Aktivität auf die bildgebenden Verfahren wurde erstmals bei PET-Studien entdeckt. RAICHLE schlug daraufhin als erster einen sogenannten „Default Mode“ vor, also eine Grundzustandsaktivität, welche das Gehirn unabhängig von kognitiven Aufgaben stets aufweist (Raichle et al., 2001; Gusnard & Raichle, 2001). In den vergangenen Jahren wurde der Effekt in einer Vielzahl von fMRT-Studien untersucht. Dabei wurden neben dem „Default Mode“-Netzwerk eine Reihe weiterer Resting-State-Netzwerke entdeckt (Beckmann et al., 2005; De Luca et al., 2006). De Luca et al. (2006) gelang es mittels ICA (s. Kap. 3.2.5) die Identifikation von fünf grundlegenden Netzwerken.⁴ Abbildung 7.2 zeigt die Aktivierungsmuster dieser Netzwerke. Die einzelnen Komponenten sind:

RSN1 Ein rein posteriores Netzwerk, welches hauptsächlich den okzipitalen Cortex einschließt, sowie temporo-parietale Regionen.

RSN2 Ein posteriores-laterales Netzwerk, welches auch die mediane Areale einschließt. Neben dem Precuneus sind vor allem der anteriore Pol des Präfrontal-Lappens sowie einige parietale Regionen beteiligt. Es entspricht dem ursprünglich von RAICHLE und GUSNARD entdeckten „Default Mode“-Netzwerk.

RSN3 Ein laterales und medianes Netzwerk, welches den Gyrus prä- und postcentralis sowie mediane Regionen wie den Thalamus und Hippocampus einschließt.

⁴Andere Gruppen publizierten teilweise abweichende Ergebnissen (siehe etwa Beckmann et al. (2005)), was dadurch zu erklären ist, dass die Methode der Gruppen-ICA noch sehr neu ist. Es sind jedoch deutliche Parallelen zwischen den Ergebnissen zu erkennen.

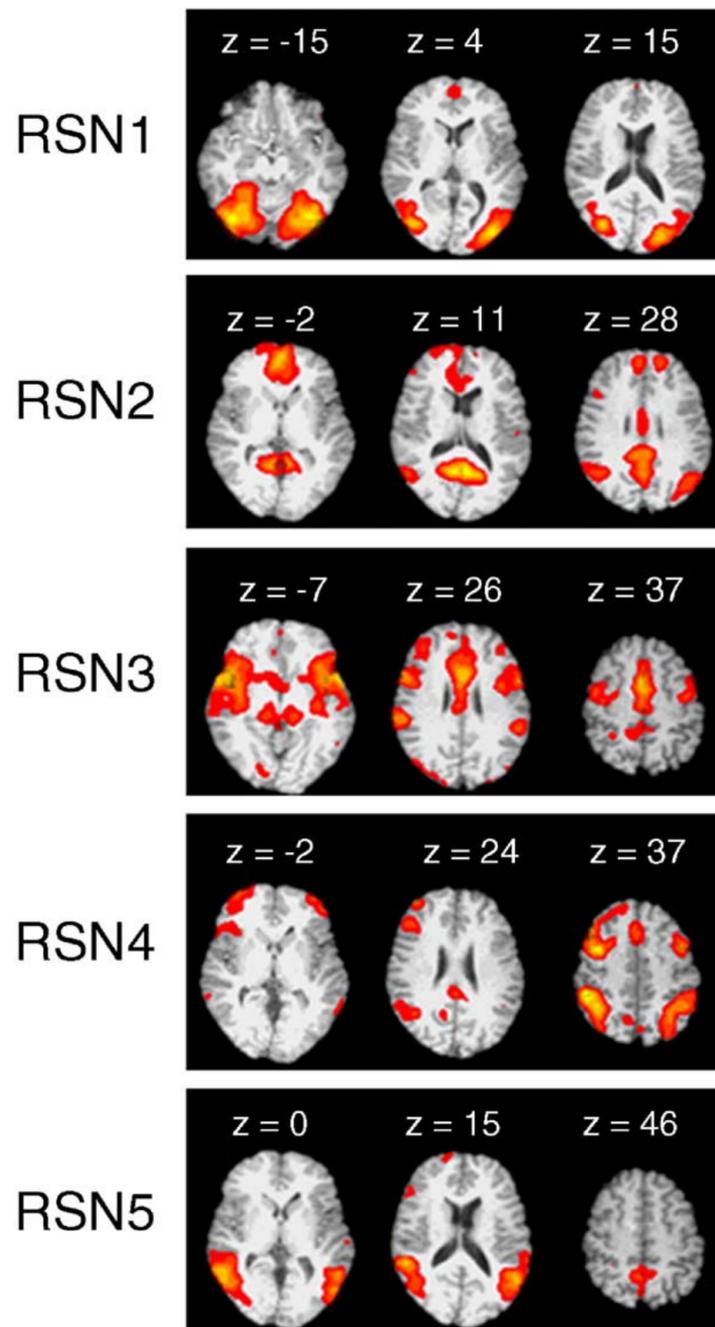


Abbildung 7.2: Fünf typische Resting-State-Netzwerke des Menschen. Die Daten wurden mittels ICA gewonnen. Koordinatenangaben beziehen sich auf den Talairach-Atlas. Die Farbskalierung in dieser Darstellung ist zufällig. Aus: DeLuca et al. (2006), NeuroImage 29, p.1364.

RSN4 Ein Netzwerk, welches dorso-parietale und vornehmlich lateral-präfrontale Areale einschließt.

RSN5 Ein ventrales Netzwerk, größtenteils durch inferior okzipitale, parietale, temporale sowie inferior präfrontale Areale geprägt.

Zeitliches Verhalten der Resting-State-Aktivität

Der Frequenzbereich, in dem die Resting-State-Aktivitätsmuster fluktuieren, wurde von verschiedenen Gruppen unabhängig voneinander bestimmt (Fransson, 2005; Cordes et al., 2001; Salvador et al., 2008). Tabelle 7.1 zeigt einige der dabei gefundenen Werte.

Studie	Frequenzbereich
Fransson et al., 2005	0,012 - 0,1 Hz
Cordes et al., 2001	0 – 0,1 Hz
Salvador et al., 2008	0,002 – 0,08 Hz

Tabelle 7.1: Vergleich von Ergebnissen zum Frequenzbereich von Resting-State-Fluktuationen.

100 Sekunden (je ein Block plus Ruheblock gleicher Länge). Daher können die Wiederholungsfrequenzen von Blockdesigns wie folgt berechnet werden:

$$\frac{1}{2 \cdot 50s} = 0,01 \text{ Hz bis } \frac{1}{2 \cdot 10s} = 0,05 \text{ Hz} \quad (7.1)$$

Ein Vergleich mit Tabelle 7.1 zeigt die offensichtliche Überschneidung. Dies kann zu folgendem Effekt führen:

Hypothese

Im Falle einer zufälligen Phasenkorelation von Resting-State-Mode und Blockdesign-Zeitverlauf kann es zu signifikanten Korrelationen der beiden kommen. Die hierdurch verursachten Hirnaktivierungen würden dann fälschlicherweise als Folge der Stimulation interpretiert werden, welche mit dem Zeitverlauf des Blockdesigns durchgeführt wurde. Dies gilt sowohl für positive als auch für negative Korrelationen, was bei Gleichbehandlung der beiden die Wahrscheinlichkeit für diesen Effekt noch einmal verdoppelt.

Die hier formulierte Hypothese wurde in einer Veröffentlichung des Autors ausführlicher behandelt und experimentell untermauert (Beissner et al., 2009a).

Besondere Anfälligkeit von Akupunktur-fMRT-Studien

Akupunktur-Studien sind aus mehreren Gründen besonders anfällig für eine Beeinflussung durch Resting-State-Aktivität: Zum einen haben sämtliche bisherige Studien Blockdesigns verwendet. Wie oben beschrieben, ist der zeitliche Verlauf des Akupunktur-Stimulus bei der Messung weitgehend unbekannt und lässt sich vermutlich auch nicht in ein Standard-Blockdesign zwingen. Wenn man trotzdem starr an einem solchen Design festhält, fängt man unter Umständen alle möglichen Signale im gewählten Frequenzbereich ein, die jedoch nichts mit dem Stimulus zu tun haben müssen.

Zum anderen konnten Greicius & Menon (2004) zeigen, dass passive, sensorische Stimulation den Resting-State der Probanden unter Umständen völlig unbeeinträchtigt lässt. Dieses Ergebnis ist hochgradig relevant, da Akupunktur aus neurophysiologischer Sicht ebenfalls unter die Kategorie „passive, sensorische Stimulation“ fällt.

7.1.6 Statistische Probleme

In Kapitel 3.2.4 wurden die drei unterschiedlichen Ansätze zur Gruppenanalyse von SPM-Ergebnissen vorgestellt (*FFX*, *RFX* und *MFY*). Besonders die Verwendung der *FFX* hatte sich dabei als problematisch herausgestellt, da sie durch die Ergebnisse einzelner Probanden stark beeinflusst werden kann und daher keine Inferenzaussagen von den gemessenen Probanden auf die Grundgesamtheit zulässt. Trotzdem wurde sie in der Vergangenheit häufig fälschlicherweise für solche Aussagen verwendet. Dabei kann es unter Umständen vorkommen, dass ein signifikantes Gruppenergebnis berichtet wird, welches in Wirklichkeit nur auf der starken Aktivierung eines einzelnen Probanden beruht.

7.2 Aktivierungen des visuellen Cortex durch Akupunktur? Ein Beispiel der Probleme von Akupunktur-fMRT-Studien

Als Beweis dafür, dass die bisher angesprochenen Probleme nicht nur theoretischer Natur sind, soll nun anhand einiger Akupunktur-fMRT-Studien gezeigt werden, wie sich diese

Effekte konkret auswirken können. Hierfür bietet sich eine Reihe von Studien an, deren Ergebnisse ursprünglich für Furore sorgten und auch heute noch vielfach zitiert werden.

In Cho et al. (1998), einer der ersten fMRT-Studien zur Akupunktur überhaupt, welche in den renommierten *Proceedings of the National Academy of Sciences* der USA erschien, berichteten die Autoren, dass sie bei der Akupunktur von Punkten an der Außenseite des Fußes, denen die chinesische Medizin eine Wirkung bei Erkrankungen des Auges zuschreibt, Aktivierungen des visuellen Cortex⁵ beobachtet hatten. Ungeachtet der

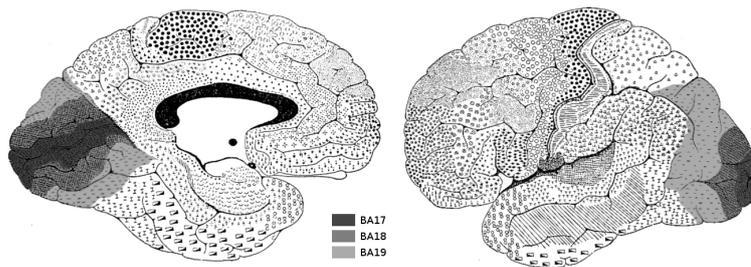


Abbildung 7.3: Brodmann-Areale des visuellen Cortex.

Tatsache, dass ein Teil von ihnen die Arbeit im Jahre 2006 zurückzog (Cho et al., 2006), wird sie heute immer noch von vielen als ein bahnbrechender Beitrag zur Aufklärung der Wirkmechanismen der Akupunktur zitiert.

Sicherlich hat auch die auf den ersten Blick einleuchtende Assoziation

therapeutische Wirkung auf das Auge ↔ Aktivierungen des visuellen Cortex

ihren Teil dazu beigetragen, auch wenn sie mit konventioneller Anatomie nicht zu erklären ist. Doch gerade die Tatsache, dass kein bekannter Zusammenhang zwischen der Innervation des Fußes und dem visuellen Cortex besteht, könnte einen Teil der ungebrochenen Popularität der Ergebnisse erklären, lässt sie doch Platz für Spekulationen über andere Übertragungswege, wie sie etwa die TCM mit dem Konzept der *Leitbahnen*⁶ anbietet.

In der Zwischenzeit hat eine Reihe anderer Forschungsgruppen die Ergebnisse von CHO teilweise bestätigt. Tabelle 7.2 gibt einen Überblick über die Ergebnisse dieser Studien. Wie zu sehen ist, gibt es nur eine einzige publizierte Studie (Gareus et al., 2002), welche die ursprünglichen Resultate nicht reproduzieren konnte. Trotz dieser scheinbaren Fülle an Beweisen stellt der Autor der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse von CHO und

⁵Wenn hier vom visuellen Cortex die Rede ist, so sind die primäre bis tertiäre Sehrinde, also die Brodmann-Areale 17, 18 und 19 (Brodmann, 1909) gemeint (s. Abb.7.3).

⁶den meisten Menschen besser als „Meridiane“ bekannt

Studie	Stimulationsmethode	Akupunkturpunkt(e)	aktivierte Areale	Aktivierungen / Deaktivierungen
Cho et al., 1998	manuell	BL60-67	BA17,18,19	beides
Gareus et al., 2002	manuell	GB37	-	-
Siedentopf et al., 2002	Laser	BL67	BA18,19	Aktivierungen
Li et al., 2003	manuell/elektrisch	BL60,65,66,67	BA17,18,19	beides
Litscher et al., 2004	Laser	BL60,67	BA19	Aktivierungen
Parrish et al., 2005	manuell	BL60	BA17,18,19	Aktivierungen
Kong et al., 2007/2009	elektrisch	GB37, BL60	BA17,18,19	Deaktivierungen

Tabelle 7.2: fMRT-Akupunktur-Studien, welche bei Stimulation von Akupunkturpunkten mit Bezug zum Auge Aktivierungen des visuellen Cortex fanden.

Studie	n	Blocklänge	Gruppenstatistik	Korrektur	p-Wert
Cho et al., 1998	12	50s	keine	k.A.	k.A.
Gareus et al., 2002	8/6	60s	sonstige	k.A.	p<0.05
Siedentopf et al., 2002	10	40s	FFX	Cluster-Korr.	p<0.05
Li et al., 2003	18	20s	RFX ¹	keine	p<0.001
Litscher et al., 2004	1	60s	keine	Cluster-Korr.	p<0.05
Parrish et al., 2005	12	300s	FFX	keine	k.A.
Kong et al., 2007/2009	6 ²	30s	RFX	keine	p<0.001

Tabelle 7.3: Details zu den verwendeten statistischen Verfahren der hier untersuchten fMRT-Akupunktur-Studien. Bemerkungen: ¹Es wurde eine Vorauswahl getroffen und nur Probanden ausgewertet, die auf Einzelsubjektebene Aktivierungen zeigten. ²Jeder Proband wurde sechs mal gemessen, was laut den Autoren einem effektiven n = 20 entspricht.

aller anderen Arbeiten aus Tabelle 7.2 grundlegend in Frage. Der folgende Abschnitt wird zeigen, dass beim experimentellen Design, welches diese Studien verwendet haben, auch völlig ohne Akupunktur-Stimulation Aktivierungen in visuellen Arealen entstehen können. Tabelle 7.3 gibt eine Übersicht der bei den bisherigen Studien eingesetzten statistischen Verfahren. Wie man sieht, zeigt sich hier eine große Inhomogenität der verwendeten Methoden. Während zwei Studien nur Einzelsubjekt-Daten berichten und gar keine Gruppen-Analyse durchgeführt haben, liefern je zwei Studien ihre Gruppenergebnisse basierend auf FFX bzw. RFX. Bei einer der RFX wurde jedoch eine Vorauswahl getroffen und nur die Probanden eingeschlossen, die bereits auf Einzelsubjekt-Ebene Aktivierungen im visuellen Cortex gezeigt hatten. Ein solcher Ansatz führt zwangsläufig

zu signifikanten Gruppenaktivierungen, weshalb die Daten zurückhaltend interpretiert werden sollten.

7.3 Durchführung einer eigenen Studie zum Thema

Um Belege besonders für die Auswirkungen von Resting-State-Aktivität und der Verwendung ungeeigneter statistischer Verfahren zu finden, wurde im Rahmen dieser Arbeit eine eigene fMRT-Akupunktur-Studie durchgeführt.

7.3.1 Probanden

21 gesunde Probanden mit einem Durchschnittsalter von $29,0 \pm 3,6$ Jahren, 11 von ihnen männlich, nahmen an der Studie teil. Sie alle wurden instruiert, die Augen während der Messung geschlossen zu halten und keiner speziellen kognitiven Aufgabe nachzugehen.

7.3.2 Laser-Stimulation

Die Akupunktur-Stimulation wurde mit einem kommerziellen Laserneedle-System (Laserneedle EG GmbH, Germany) durchgeführt. Die Wellenlänge betrug 685 nm bei einer Leistungsdichte von 15 W/cm^2 . Die Optoden wurden über den Akupunkturpunkten auf die Haut geklebt. Die Leistung am distalen Ausgang jeder Optode betrug ca. 40mW. Für die Verwendung in der Hochfeldumgebung des MRT wurden die Optoden so modifiziert, dass jede Wechselwirkung mit dem Magnetfeld ausgeschlossen werden konnte. Die Glasfaserkabel der Laserneedle-Optoden wurden durch Waveguides ins Innere des den Scanner umgebenden Faraday-Käfigs geführt. Somit konnte die gesamte Stimulation von außen erfolgen.

Die Wahl, einen Laser anstelle von Nadeln zu verwenden, beruht auf der Tatsache, dass sich mit Laserakupunktur die Umsetzung eines echten placebo-kontrollierten Designs realisieren lässt. Sicherlich ist die Äquivalenz von Laser und Nadel bei der Akupunktur anzweifelbar. Es existiert jedoch eine ständig wachsende Menge von Studien, die zeigen, dass Laserakupunktur in vielen Bereichen äquivalent zur Nadelakupunktur oder ihr sogar überlegen ist (Litscher & Schikora, 2002; Whittaker, 2004; Butkovic et al., 2005; Gottschling et al., 2008). Siedentopf et al. (2002) und Litscher et al. (2004) hatten in ihren fMRT-Studien Laser anstelle von Nadeln verwendet und damit ebenfalls visuelle Aktivierungen gefunden.

Auch gibt es erste deutliche Hinweise auf einen möglichen Wirkmechanismus der Laser-Akupunktur (Haxsen et al., 2008). Ein initialer Effekt auf zellulärer Ebene scheint dabei die Degranulation von Mastzellen zu sein (Zhang et al., 2008), eine Reaktion, die sowohl durch mechanischen Stress (ähnlich wie beim Drehen einer Akupunkturnadel) als auch durch Bestrahlung mit einem Laser ausgelöst werden kann.

7.3.3 Verwendete Akupunkturpunkte

Die Akupunktur erfolgte an zwei verschiedenen Punkten, einem echten, sog. *Verum*-Punkt und einem sog. *Sham*-Punkt, d.h. an einem Punkt, der aus Sicht der chinesischen Medizin keine Wirkung besitzt. Als Verum-Punkt wurde *BL67* ausgewählt, der an der Außenseite des kleinen Zehs, ca. 0,2 cm neben dem Nagel lokalisiert ist. Ihm schreibt die chinesische Medizin eine Wirkung auf das Auge zu (Porkert & Hempen, 1995). Bei den betrachteten Studien zu visuellen Aktivierungen (s. Tab. 7.2) kam dieser Punkt am häufigsten zum Einsatz.

Als Sham-Punkt diente ein Punkt an der Wade ca. 7,5 cm distal und 5 cm posterior des Fibulaköpfchens. Als anatomische Referenz wurde der laterale Teil des *M. gastrocnemius* in drei imaginäre Teile geteilt und der Punkt zwischen dem ersten und zweiten Drittel lokalisiert. Für die Wahl dieses Punktes gab es mehrere Gründe. Erstens ist ein Radius von zwei Zentimetern um diesen Punkt herum zumindest gemäß der heute verfügbaren Darstellungen frei von Akupunkturpunkten oder Leitbahnen, zweitens liegt der Punkt im selben Dermatom wie der Verum-Punkt⁷ und drittens konnte er aufgrund der eindeutigen anatomischen Beschreibung bei allen Versuchspersonen leicht lokalisiert werden.

7.3.4 Experimenteller Ablauf

Die technischen Details der Messung sind in Tabelle 7.4 zusammengefasst. Vor Beginn der Messung wurden Laserneedle-Optoden über dem Verum- sowie dem Sham-Punkt platziert und mit Klebeband fixiert. Obwohl nur die Punkte am rechten Bein stimuliert wurden, waren an beiden Seiten Optoden angebracht. Während der Messung trugen die Probanden geschwärzte Brillen, um den Einfall jeglichen Lichts zu verhindern und diese mögliche Quelle visueller Aktivierungen von vornherein ausschließen zu können.

Das Stimulations-Paradigma bestand aus vier Blöcken für jede Bedingung („Verum“, „Sham“) und fünf Ruhe-Blöcken in randomisierter Reihenfolge. Jeder der Blöcke hatte

⁷wird also vom selben Hautnerv versorgt

Scanner	Siemens TRIO
Feldstärke	3 Tesla
Spule	8-Kanal-Kopfspule
Sequenz	Standard-EPI
TR/TE	2500ms/30ms
Schichtanzahl	38
Schichtdicke/Lücke	2,5mm/50%

Tabelle 7.4: Technische Details der Laserakupunktur-fMRT-Messung.



Abbildung 7.4: Stimulationsverlauf, welcher bei der Laserakupunktur-fMRT-Studie verwendet wurde.

eine Länge von 40 Sekunden (s. Abb. 7.4). Für jeden Probanden wurde eine Zeitreihe von 208 Scans aufgezeichnet. Die Messung dauerte je 520 Sekunden.

7.3.5 Verarbeitung der Bilddaten

Die Vorverarbeitung der Daten bestand wie üblich aus Bewegungskorrektur, Normalisierung auf ein Standard-Gehirn und räumlicher Glättung mit einem 8mm isotropen Gaußschen Kernel. Die Daten einer Probandin mussten aufgrund übermäßiger Bewegung während des Scans ausgeschlossen werden. Im Anschluss wurden die Daten zunächst wie bei allen bisherigen Akupunktur-fMRT-Studien mittels SPM ausgewertet.

7.3.6 Einzelsubjekt-Analyse

Auf der Einzelsubjekt-Ebene wurde ein p-Wert kleiner 0,001 (unkorrigiert) als Grenzwert für signifikant aktivierte Voxel gesetzt. Ferner wurden nur solche Cluster weiter untersucht, die mindestens den doppelten Wert der von SPM geschätzten Clustergröße aufwiesen.

p<0,001 (unkorrigiert)	
Aktivierungen im visuellen Cortex	4
Deaktivierungen im visuellen Cortex	6
Aktivierungen oder Deaktivierungen im visuellen Cortex	8
p<0,01 (unkorrigiert)	
Aktivierungen im visuellen Cortex	7
Deaktivierungen im visuellen Cortex	10
Aktivierungen oder Deaktivierungen im visuellen Cortex	14

Tabelle 7.5: Ergebnisse der Einzelsubjekt-Analyse für den Kontrast „Verum>Sham“. Um die Gegebenheiten der bisherigen Studien zu berücksichtigen, wurden die Daten für zwei unterschiedliche Signifikanzniveaus berechnet.

Deaktivierungen. Die Lokalisierung und Ausdehnung dieser Aktivierungen waren ebenfalls inter-individuell hochgradig variabel. Es konnte kein wiederkehrendes Muster erkannt werden. Da in vielen frühen fMRT-Studien das Problem der multiplen Vergleiche nicht ausreichend berücksichtigt und daher häufig mit zu niedrigen Grenzwerten gerechnet wurde, erfolgte zusätzlich eine Berechnung bei einem Signifikanzniveau von $p < 0,01^8$. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7.5 dargestellt.

7.3.7 Gruppen-Analysen

RFX

Zunächst wurde eine Gruppenanalyse mittels RFX durchgeführt. Um die Unterschiede zwischen den beiden Stimulationsarten zu untersuchen, wurden für die Kontraste „Verum>Sham“ sowie „Sham>Verum“ t-Tests berechnet. Der Grenzwert wurde wie oben

Die Aktivierungen unter Laserstimulation des Verum-Punktes wurden mit denen des Sham-Punktes kontrastiert. Dabei wurden sowohl Aktivierungen als auch Deaktivierungen berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.5 und 7.6 für alle 20 Probanden dargestellt.

Wie klar zu sehen ist, sind die Ergebnisse innerhalb der Gruppe sehr variabel. Alle Aktivierungen in den Brodmann-Arealen 17, 18 und 19 wurden als visuell gewertet und sind in den Abbildungen 7.5 und 7.6 mit einem „V“ gekennzeichnet. Vier Probanden zeigten visuelle Aktivierungen im Kontrast 'Verum>Sham', sechs im umgekehrten Kontrast (Deaktivierungen). Betrachtet man beide Kontraste zusammen, so zeigen 8 von 20 Probanden Aktivierungen oder

⁸Ein p-Wert von 0,01 würde ohne die Problematik der multiplen Vergleiche im allgemeinen als signifikant betrachtet werden.

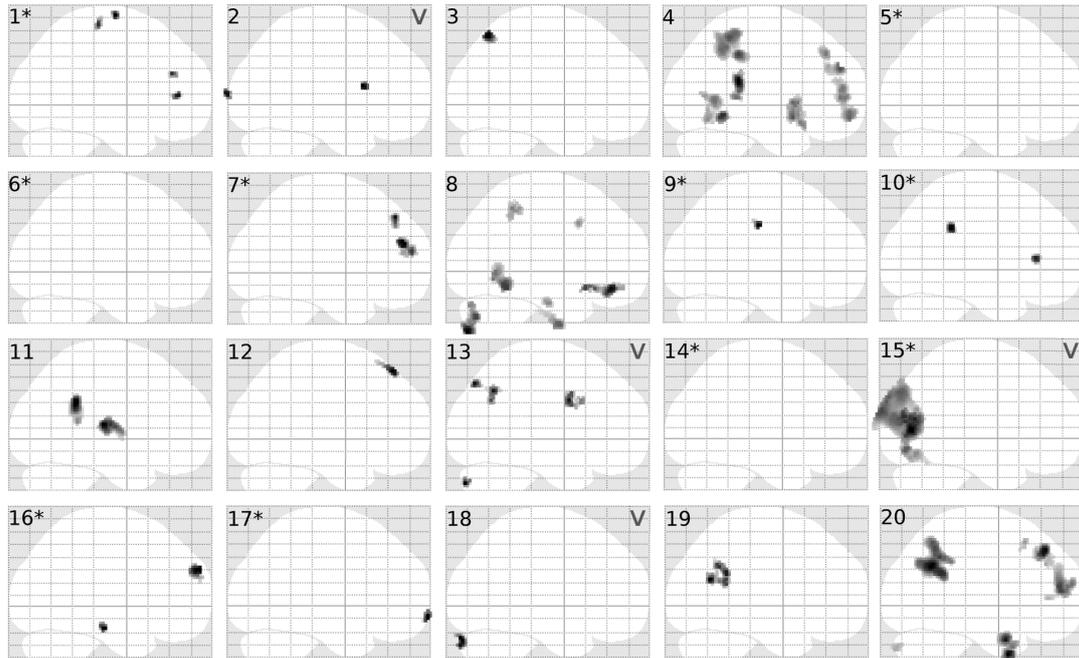


Abbildung 7.5: Übersicht der Einzelsubjekt-Ergebnisse. Aktivierungen im Kontrast „Verum>Sham“. Probanden mit Aktivierungen in BA17, 18 oder 19 sind mit einem V gekennzeichnet.

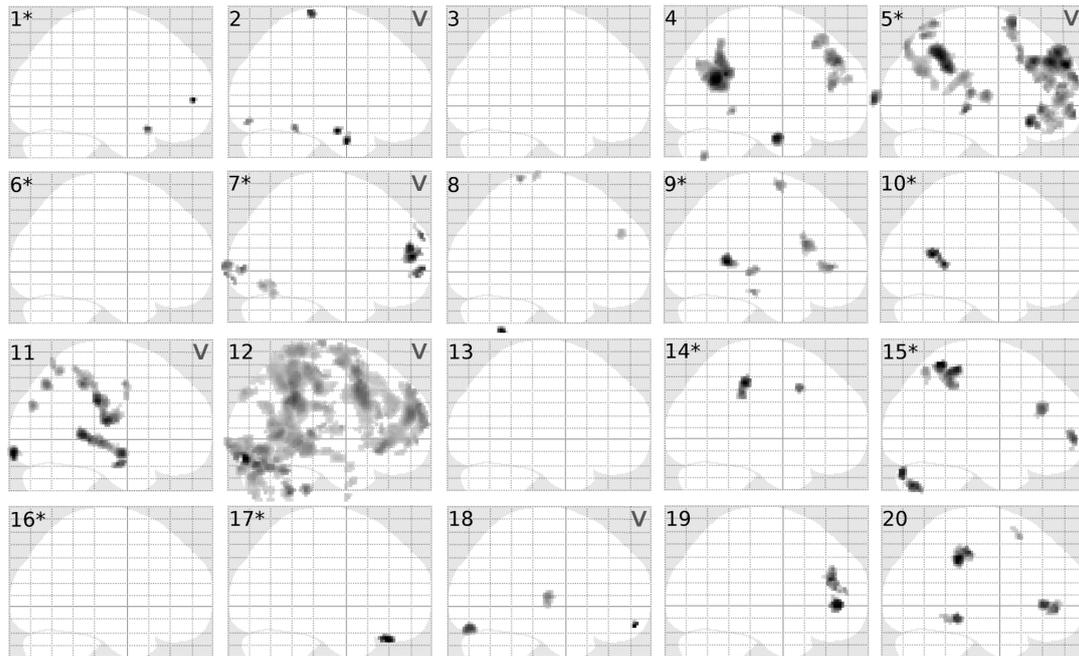


Abbildung 7.6: Übersicht der Einzelsubjekt-Ergebnisse. Aktivierungen im Kontrast „Sham>Verum“. Probanden mit Aktivierungen in BA17, 18 oder 19 sind mit einem V gekennzeichnet.

durch einen p-Wert kleiner 0,001 (unkorrigiert) bestimmt.

Keiner der beiden Kontraste wies signifikante Aktivierungen auf. Obwohl $p < 0,001$ (unkorrigiert) der konservativste Grenzwert ist, der in den bisherigen Studien zum Thema angewendet wurde (siehe Tabelle 7.3), ist er doch im Vergleich zu anderen, allgemeinen fMRT-Studien eher als sehr niedrig einzustufen.

FFX

Für die FFX wurde die Probandenanzahl auf $n = 10$ reduziert, um die Verhältnisse der bisherigen Studien nachzuvollziehen (s. Tab.7.3). Die 10 Probanden wurden zufällig ausgewählt. Sie sind in den Abbildungen 7.5 und 7.6 durch einen Stern gekennzeichnet. Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.7 dargestellt. Sie unterscheiden sich, wie erwartet, deutlich von denen der RFX, obwohl der Grenzwert bei beiden demselben p-Wert entspricht.

Der Kontrast „Verum<Sham“ wird nun von einem deutlichen Aktivierungs-Cluster im visuellen Cortex dominiert, welcher Teile der Brodmann-Areale 17, 18 und 19 umfasst. Der umgekehrte Kontrast zeigt ein Muster bestehend aus Aktivierungen im Precuneus, superioren Parietallappen, Gyrus supramarginalis sowie Gyrus cinguli, welches deutliche Ähnlichkeit mit dem in Abschnitt 7.1.5 beschriebenen RSN2 besitzt (s. Abb. 7.2).

Da die RFX und FFX hier zu so unterschiedlichen Ergebnissen kommen und die RFX trotz ihrer größeren Probandenzahl keine Aktivierungen gefunden hat, ist davon auszugehen, dass es sich hier erneut um das aus Kapitel 3.2.4 bekannte Probleme der FFX handelt.

7.3.8 Identifikation des Ausreißers

Ein Blick auf die Einzelsubjekt-Ergebnisse des untersuchten Kollektivs zeigt, dass nur einer der Probanden (Nr. 15), die in die FFX eingeschlossen wurden, visuelle Aktivierungen zeigt. Ferner besitzt er im visuellen Cortex mit 4,71 den höchsten voxelbasierten z-Wert aller Probanden. Bei diesem Probanden muss es sich folglich um den Ausreißer handeln, der die Ergebnisse der FFX verfälscht.

Eine weitere Analyse der Daten dieses Probanden ergab, dass die signifikanten Ergebnisse im Kontrast „Verum>Sham“ nicht von Aktivierungen unter Stimulation des Verum-Punktes sondern von Deaktivierungen unter Stimulation des Sham-Punktes, d.h. Aktivierungen im Kontrast „Baseline>Sham“, herrührten. Dies kann als weiterer deutlicher Hinweis darauf gewertet werden, dass die Aktivierungen nichts mit der Akupunkturstimulation zu tun haben.

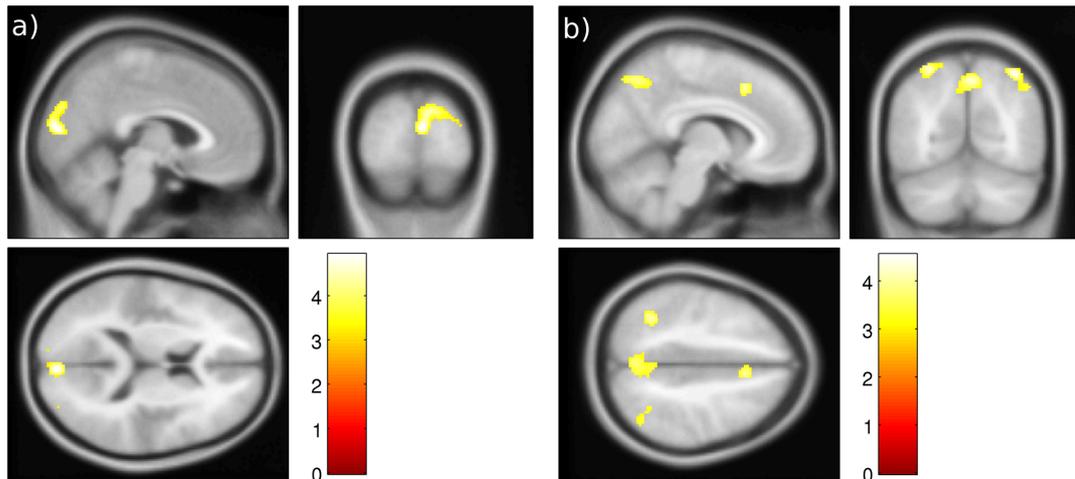


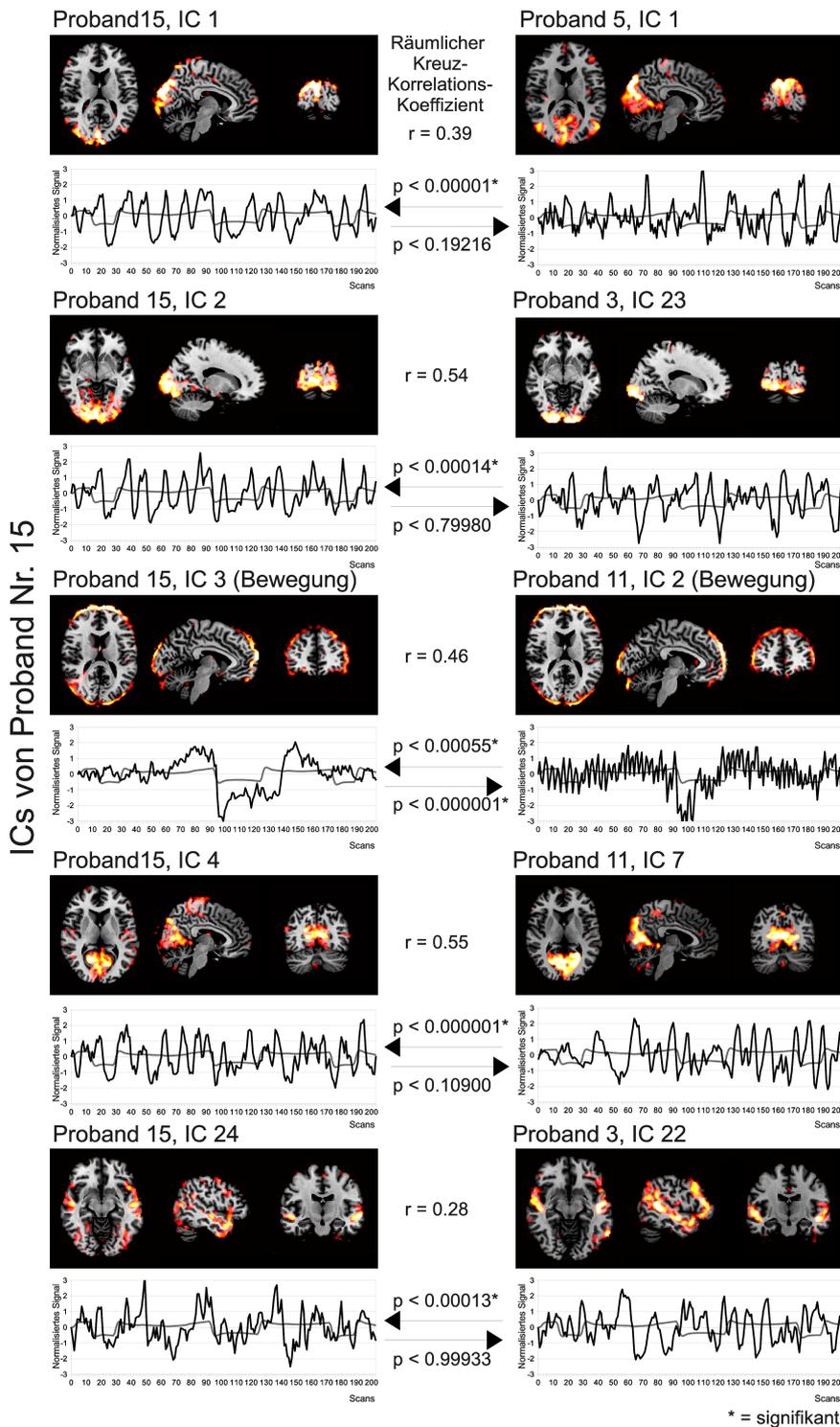
Abbildung 7.7: Ergebnisse der Fixed-Effects-Analyse. Die Aktivierungen sind für einen Grenzwert von $p < 0,001$ (unkorrigiert) mit den entsprechenden z-Werten dargestellt. a) Verum > Sham b) Sham > Verum.

7.3.9 ICA des Ausreißers

Um mehr über den Ursprung der visuellen Aktivierungen von Proband Nr. 15 herauszufinden, wurden seine Daten zusätzlich einer ICA unterzogen. Die fMRT-Zeitreihe wurde dabei nach vorheriger Schätzung der Dimensionalität in 42 räumlich unabhängige ICs zerlegt. Ein Vergleich der IC-Zeitverläufe mit dem Zeitverlauf der Sham-Punkt-Stimulation⁹ mittels PEARSON's Kreuzkorrelations-Koeffizient ergab signifikante Korrelationen (entsprechend $p < 0,001$) für 5 ICs. Diese sind auf der linken Seite von Abbildung 7.8 dargestellt.

All diese ICs könnten prinzipiell die Deaktivierungen erklären, die mittels SPM unter Stimulation des Sham-Punktes gefunden wurden. IC3 kann aufgrund des speziellen corona-ähnlichen Aussehens sofort als Bewegungs-Artefakt identifiziert werden (siehe 3.2.6). Die anderen ICs umfassen alle große Teile des visuellen Cortex. Ein Blick auf die Zeitverläufe dieser ICs zeigt, dass sie dem durch SPM gefundenen Zeitverlauf stark ähneln.

⁹welche zuvor wie üblich mit der hämodynamischen Responsefunktion gefaltet wurde



ICs anderer Probanden mit dem höchstens r-Wert

Abbildung 7.8: Vergleich der ICs von Proband Nr. 15, der die stärksten visuellen Aktivierungen in SPM aufwies, mit ICs anderer, in SPM nicht-aktivierender Probanden. Die linke Seite zeigt jeweils die IC von Proband Nr. 15 mit dem zugehörigen Zeitverlauf. Die rechte Seite zeigt diejenige IC aus allen ICs aller anderen Probanden, welche die beste räumliche Übereinstimmung (r-Wert) aufwies, wiederum mit zugehörigem Zeitverlauf. p-Werte beziehen sich auf die Übereinstimmung der Zeitverläufe von IC und Laserakupunktur-Stimulation. Bis auf IC3 (ein Bewegungsartefakt) korreliert keine der räumlich ähnlichsten ICs signifikant mit dem Stimulations-Zeitverlauf.

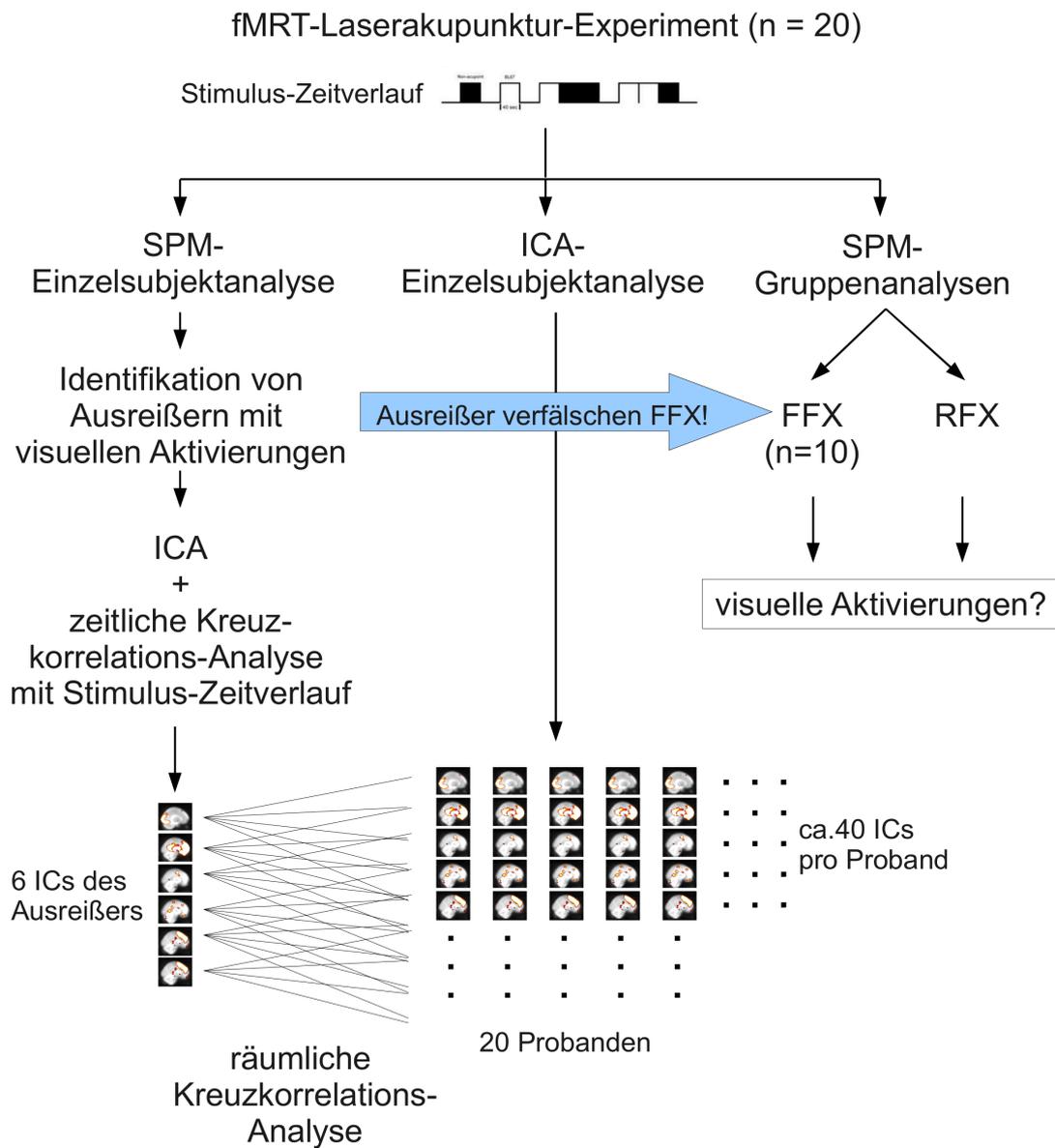


Abbildung 7.9: Überblick über das Vorgehen zum Beweis der Hypothese, dass Akupunktur nicht für die in der FFX gefundenen Aktivierungen des visuellen Cortex verantwortlich ist. Da die Aktivierungen in der RFX nicht auftraten, kann von einer Beeinflussung der FFX durch einen statistischen Ausreißer ausgegangen werden. Nach dessen Identifikation in der Einzelsubjektanalyse wurden seine Daten einer ICA unterzogen. Alle ICs, die zeitlich mit dem Zeitverlauf des Stimulus korrelierten, wurden daraufhin mit allen ICs aller anderer Probanden verglichen. Der Vergleich erfolgte mittels räumlicher Kreuzkorrelations-Analyse. Alle stimulus-korrelierten ICs konnten dabei auch bei anderen Probanden gefunden werden, wo jedoch keine von ihnen mit dem Stimulus korrelierte (s. Abb. 7.8).

7.3.10 Vergleich mit ICs anderer Probanden

Um die Ergebnisse von Proband Nr. 15 mit denen der restlichen Gruppe zu vergleichen, wurde nach ähnlichen Aktivierungsmustern bei allen anderen Probanden gesucht. Hierzu erfolgte die Auswertung der Datensätze aller anderen Probanden mittels ICA ein Vergleich der ICs mit denen von Proband Nr. 15. Als Maß für die Korrelation wurde einmal mehr PEARSON's Kreuzkorrelationskoeffizient verwendet. Abbildung 7.9 zeigt ein Flussdiagramm dieses recht komplizierten Vorgehens.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.8 dargestellt. Für alle fünf ICs von Proband Nr. 15 konnten sehr ähnliche Muster auch bei anderen Probanden gefunden werden. Die niedrigste Korrelation entsprach dabei einem r-Wert von 0,28, der Durchschnitt lag bei $0,44 \pm 0,11$. Mit Ausnahme des Bewegungsartefaktes zeigte jedoch keine der so gefundenen ICs der anderen Probanden eine signifikante zeitliche Korrelation mit dem Stimulus-Zeitverlauf.

Obwohl signifikant, ist der Zusammenhang zwischen Stimulation und Hirnaktivität selbst für Proband Nr. 15 nicht offensichtlich. Abbildung 7.10 zeigt zum Vergleich den Zeitverlauf einer typischen Aktivierung bei einem motorischen Paradigma (Fingertapping) desselben Probanden.

7.3.11 Diskussion der Ergebnisse

Einzelsubjekt-Ergebnisse

Da acht unserer 20 Probanden auf Einzelsubjekt-Ebene entweder Aktivierungen oder Deaktivierungen im visuellen Cortex zeigten und dieser Wert bei einem weniger konservativen Grenzwert sogar auf 14/20 anstieg, sah es auf den ersten Blick so aus, als bestätige dies die Ergebnisse von CHO und LITSCHER. Diese hatten in ihren Auswertungen auch nur Einzelsubjekt-Daten dargestellt.

Wie jedoch eine ICA des Probanden mit den stärksten Aktivierungen (Nr. 15) zeigen konnte, traten diese visuellen Aktivierungsmuster in einer sehr ähnlichen Form auch bei anderen Probanden auf, wo sie jedoch nicht mit dem Zeitverlauf der Akupunktur-Stimulation korrelierten. Daher ist davon auszugehen, dass die gefundenen visuellen Aktivierungen auf Einzelsubjektebene nichts mit der Akupunktur zu tun hatten, sondern durch zufällige Korrelationen zwischen Resting-State-Aktivität und Stimulus-Zeitverlauf zu Stande kamen.

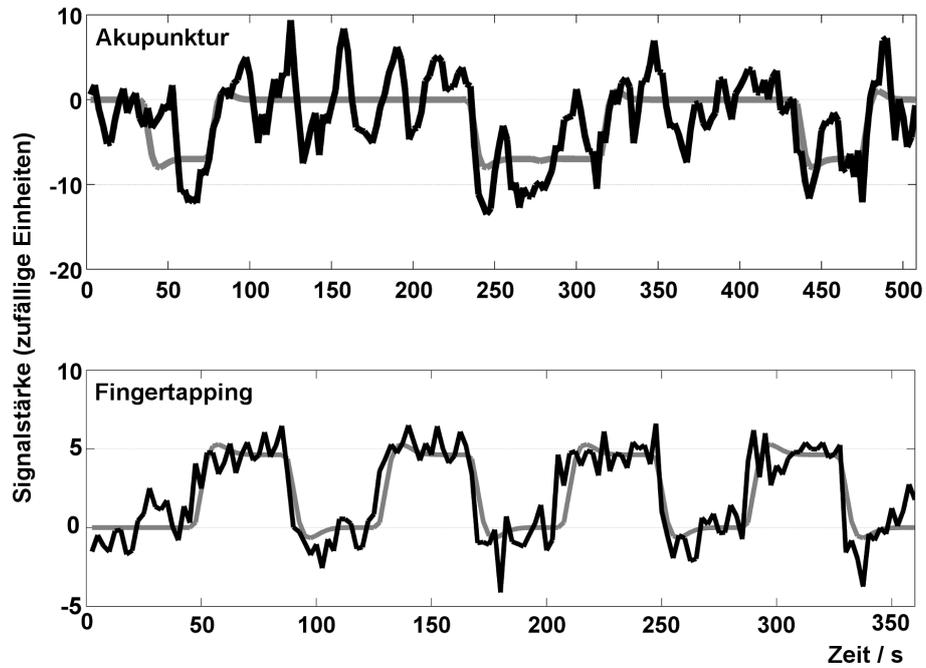
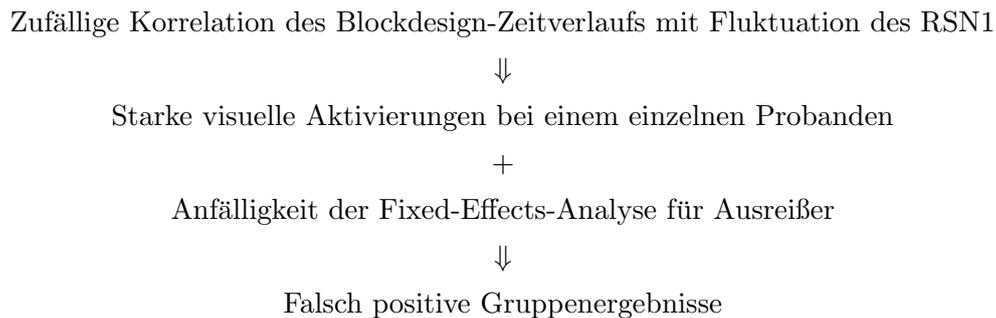


Abbildung 7.10: Vergleich zweier Voxel-Zeitreihen von Proband Nr. 15 bei unterschiedlichen Stimuli. Dargestellt sind jeweils die nach dem Modell erwartete Kurve der Aktivierung (graue Kurve) sowie der Zeitverlauf des Voxels mit dem größten t-Wert aus der vorangegangenen SPM-Analyse (schwarze Kurve). Die obere Kurve zeigt eine Aktivierung im visuellen Cortex unter Laser-Akupunktur des Sham-Punktes. Zum Vergleich stellt die untere Kurve eine Aktivierung desselben Probanden im primären motorischen Cortex dar, die bei einem motorischen Paradigma (Fingertapping) gemessen wurde.

Gruppen-Ergebnisse

Aufgrund unserer Ergebnisse ist es nun leicht, die positiven Gruppenergebnisse zu erklären, die zwei Gruppen jeweils unter Verwendung einer FFX berichtet hatten (Siedentopf et al., 2002; Parrish et al., 2005). Ein einziger Ausreißer mit starken visuellen Aktivierungen konnte in unserem Experiment scheinbare Aktivierungen auf Gruppenebene bewirken. Der Mechanismus, der dies bewirkt, kann wie folgt subsumiert werden:



Ein weiterer sehr deutlicher Hinweis auf den Resting-State-Charakter dieser Ergebnisse stellt das Aktivierungsmuster aus Abbildung 7.7 (b) dar. Ein Vergleich mit Abbildung 7.2 zeigt eine starke Ähnlichkeit dieses Musters mit RSN2.

Damit bleiben nur noch die Ergebnisse der beiden Studien zu erklären, die eine RFX verwendet haben (Li et al., 2003; Kong et al., 2007b). In unserem Akupunktur-Experiment kam es bei Verwendung dieser Statistik nicht zu positiven Gruppenergebnissen. Die erste der genannten Studien kann man bei genauerer Betrachtung allerdings von diesen Überlegungen ausschließen. Ihre Autoren haben nämlich nach der Einzelsubjekt-Analyse eine Vorauswahl getroffen und nur solche Probanden in die Gruppen-Analyse einbezogen, die bereits visuelle Aktivierungen zeigten. Ein solches Vorgehen führt zwangsläufig zu positiven Ergebnissen.

Zu der letzten noch verbleibenden Studie ist zu sagen, dass bei der Untersuchung reiner Resting-State-Daten bei einem Grenzwert entsprechend $p < 0,001$ (unkorrigiert) es auch bei Verwendung von RFX zu falschen Aktivierungen kommen kann (Beissner et al., 2009b). Falsch positive Aktivierungen dieser Art können also durchaus auch bei einer RFX auftreten, wenn auch wesentlich seltener als dies bei der FFX der Fall ist. Es ist wichtig, in diesem Fall den bekannten Publikations-Bias (Johnson & Dickersin, 2007) zu berücksichtigen, der das Verhältnis von publizierten Positiv- zu Negativ-Ergebnissen

stark in Richtung der Positiv-Ergebnisse verzerrt. Dadurch wird man in den meisten Fällen nichts von all den Studien erfahren, welche bei Verwendung der RFX keine Aktivierungen unter Akupunktur-Stimulation fanden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, dass eine Reihe weiterer Gruppen bei fMRT-Akupunktur-Studien visuelle Aktivierungen bzw. Deaktivierungen fand, obwohl die Autoren keine visuell relevanten Akupunkturpunkte verwendet hatten (Wu et al., 2002; Kong et al., 2002; Hui et al., 2005; Li et al., 2006; MacPherson et al., 2008).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse von Kong et al. (2007b, 2009) also die einzigen, für die der Autor nicht mit letzter Sicherheit zeigen konnte, dass sie ebenso gut auf akupunktur-unabhängigen Störeffekten basieren könnten. Er vertritt trotzdem die Ansicht, dass die bisher gewonnenen Ergebnisse es rechtfertigen, einen Schlussstrich unter derartige Experimente ohne klare *a-priori*-Hypothese zu ziehen und sich stattdessen anderen, wichtigeren Fragestellungen in der Akupunkturforschung zu widmen.

Kapitel 8

Hirnstamm-fMRT bei Stimulation eines antiemetischen Akupunkturpunktes

In diesem, letzten Kapitel der Arbeit wird die neu entwickelte Methode der Hirnstamm-fMRT auf das Studium möglicher Aktivierungen angewendet, wie sie bei Akupunktur des antiemetischen Punktes *Pc6* auftreten. Teile der in diesem Abschnitt präsentierten Ergebnisse wurden auch in einer Veröffentlichung des Autors behandelt (Beissner & Henke, 2008). Nachdem im vorangegangenen Kapitel die Probleme der cortex-bezogenen fMRT-Akupunktur-Studien dargestellt wurden, soll nun versucht werden, einige dieser Probleme durch ein neues Messparadigma zu lösen, welches nicht auf einem Block-Design basiert. Dabei verfolgt der Autor den Ansatz, dass mittels fMRT nur solche Effekte untersucht werden können, deren zeitlicher Verlauf an den des *DeQi* (s. Kap. 7.1.1) gekoppelt ist. Alle anderen Akupunktur-Effekte besitzen einen völlig unbekanntem zeitlichen Verlauf und können ohne weitere Annahmen nicht gemessen werden.¹ Da die Unkenntnis des genauen zeitlichen Verlaufs des *DeQi* eines der Haupt-Probleme bei den bisherigen Studien war, wird das hier vorgestellte, neue Mess-Paradigma genau an diesem Punkt ansetzen.

¹Kürzlich haben eine Reihe von Gruppen begonnen im Rahmen des aktuellen Resting-State-„Hypes“ die Auswirkungen von Akupunktur auf den Resting-State zu untersuchen (Hui et al., 2009; Dhondt et al., 2008; Bai et al., 2009). Da der Resting-State derzeit jedoch noch ein ungenügend verstandenes Phänomen ist, eignet er sich nach Meinung des Autors kaum, um einen noch schlechter verstandenen Stimulus wie die Akupunktur zu untersuchen.

8.1 Kontinuierliche DeQi-Bewertung während der Messung

Das Auftreten von DeQi ist bereits seit den frühen fMRT-Akupunktur-Studien in den meisten Experimenten kontrolliert worden. In einer Studie von Hui et al. (2005) wurde dazu während der Stimulation durch Handzeichen vom Probanden mitgeteilt, wenn *Deqi* oder aber eine andere Schmerzempfindung auftraten. Im zweiten Fall wurde die Intensität der Stimulation verändert. In den meisten anderen Studien wurden spezielle Fragebögen wie der *MGH Acupuncture Sensation Scale (MASS)* verwendet (Kong et al., 2007a). Die quantitative Kontrolle der *Deqi*-Stärke geschah dabei ohne Ausnahme, nachdem die Stimulation beendet war. Bei einem solchen Vorgehen kann zwar zwischen verschiedenen sensorischen Qualitäten des DeQi unterschieden werden, dessen zeitlicher Verlauf bleibt jedoch unbekannt.



Abbildung 8.1: Visuelle Analogskala, wie sie in unserem Experiment zur Bewertung des DeQi verwendet wurde. Das linke Ende entspricht der Intensitätsstärke „Null“, das rechte Ende „maximal vorstellbar“.

Um eine zeitlich aufgelöste Messung des DeQi zu ermöglichen, wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein neues Verfahren entwickelt, bei dem die Probanden in regelmäßigen Abständen die Stärke ihrer DeQi-Empfindung auf einer computergesteuerten, *visuellen Analogskala (VAS)* bewerteten. Die graphische Umsetzung der Skala wurde mit der Software *Presentation* von *Neurobehavioral Systems Inc., Albany (CA), USA* realisiert. Die Anzeige der Skala für den Probanden erfolgte mit Hilfe einer Videobrille

des Typs *VisuaStimDigital* von *Resonance Technology (RT, Northridge, CA, USA)*. Zur Bedienung diente ein MR-kompatibler Hand-Taster.

Die visuelle Analogskala (VAS)

Die VAS bestand aus einem horizontalen Balken einheitlicher Farbe ohne Angabe von Zahlenwerten. Der gewählte Wert zwischen 0 und 100% wurde durch einen senkrechten Strich symbolisiert (s. Abb. 8.1). Die VAS wurde so programmiert, dass der Balken stetig von links nach rechts lief und nach Erreichen des rechten Endes (100%) wieder zum linken Ende (0%) zurück sprang. Die optimale Geschwindigkeit war zuvor in einem

psychophysikalischen Experiment bestimmt worden. Bei der Abfrage erschien der Strich stets an wechselnden Stellen der VAS um die Bevorzugung niedriger Werte durch den Probanden zu verhindern.

Bei der Programmierung wurde ferner eine Funktion implementiert, welche es ermöglichte, dem Akupunkteur ein akustisches Signal zu übermitteln, wenn ein bestimmter Wert auf der VAS über- bzw. unterschritten wurde.

8.1.1 Vorteile der Methode

Die hier beschriebene Methode besitzt eine Reihe von Vorteilen gegenüber den bisherigen Ansätzen. Sie bietet eine direkte Lösung für die in Kapitel 7.1.1, 7.1.2 und 7.1.3 aufgezeigten Probleme, sowie eine teilweise Lösung für die Probleme aus den Kapiteln 7.1.4 und 7.1.5.

Zeitlich aufgelöste DeQi-Messung Durch die Wiederholung der Messung im Abstand weniger Sekunden wird erstmalig eine zeitlich aufgelöste Messung des DeQi ermöglicht. Die so gewonnene Kurve kann dann interpoliert und direkt als Prädiktor für die Auswertung der fMRT-Daten eingesetzt werden.

Parametrisches Design Die oben beschriebene Art der Messung ermöglicht die Realisierung eines echten parametrischen Designs, indem die Stimulation nicht zu vorher festgelegten Zeitpunkten erfolgt, sondern sich bspw. an der Unterschreitung eines Minimalwertes bei der Bewertung orientiert. Dadurch werden die Probleme von Block-Designs vollständig vermieden.

Berücksichtigung individueller Unterschiede Während bisherige Verfahren lediglich eine grobe Unterscheidung der Probanden zulassen und dies auch erst nach Abschluss der Messung erfolgen kann, erlaubt es die hier beschriebene Methode, die Intensität der Nadelstimulation bereits während der Messung an die Empfindung des Probanden anzupassen. Ebenso können frühzeitig solche Probanden erkannt werden, die gar nicht auf die Stimulation reagieren. In diesem Fall kann evtl. noch eine Lagekorrektur der Nadel Abhilfe schaffen.

Kontrolle der Aufmerksamkeit Einer der wichtigsten Vorteile der kontinuierlichen VAS-Messung ist eine weitgehend konstante Aufmerksamkeit des Probanden, da die Abstände zwischen den Bewertungen von nur wenigen Sekunden zu kurz sind, um

anderen kognitiven Tätigkeiten nachzugehen. In unseren Experimenten hat sich dabei ein Abstand von lediglich 2 bis 3 Sekunden bewährt. Der Proband kann eine solche Geschwindigkeit gut bewältigen.

Placebo-Problematik Auch zur immer währenden Diskussion über den Placebo-Effekt kann unsere Methode einen Beitrag leisten. Das allgemeine Verständnis des Placebo-Effekts besteht heute darin, dass allein der Glaube an die Wirksamkeit einer Intervention ausreicht, um einen therapeutischen Effekt auszulösen. Dass eine solche Wirkung mit der mittleren Stärke des empfundenen DeQi korreliert, ist dabei unter Umständen plausibel. Eine Korrelation mit dem genauen zeitlichen Verlauf der DeQi-Stärke hingegen erscheint sehr unwahrscheinlich. So könnte man argumentieren, dass die kontinuierliche VAS-Bewertung den Placebo-Effekt zwar keineswegs verhindert, sein Anteil am gemessenen Effekt jedoch nicht größer ausfallen sollte als der anderer Störquellen.

8.2 Kombination von Dual-Echo-EPI und DeQi-Bewertung

Im letzten Experiment wurden die neuen Methoden aus Bildgebung und Psychophysik, *Dual-Echo-EPI* und *DeQi-Bewertung*, miteinander kombiniert, um eine direkte Identifikation derjenigen Hirnstamm-Areale zu ermöglichen, deren Aktivität mit der empfundenen Stärke und dem zeitlichen Verlauf des durch die Akupunktur ausgelösten DeQi korrelieren.

8.2.1 Auswahl und Vorbereitung der Probanden

Das Probandenkollektiv stimmte mit dem des Sensitivitäts-Tests (Kap. 5.2) überein. Allerdings mussten diesmal statt einem gleich drei Probanden ausgeschlossen werden (Nr. 5, 13 und 19). Der Grund hierfür war in zwei Fällen ein Herausrutschen der Nadel während der Messung. Im dritten Fall brach der Proband die Messung ab, weil er den Stimulus als zu unangenehm empfand.

Vor der Messung wurden die Probanden einmalig an einem anderen Punkt akupunktiert. In dieser Lernphase wurden sie zum einen mit dem Stimulus „Akupunktur“ vertraut gemacht und lernten zum anderen den Umgang mit der VAS. Die Instruktion an die Probanden lautete dabei:

Das linke Ende der VAS bedeutet: „Ich spüre die beschriebene Empfindung nicht.“ Das rechte Ende der VAS bedeutet: „Die beschriebene Empfindung erreicht die maximal vorstellbare Stärke.“ Bitte bewerten Sie Ihre Empfindung anhand dieser beiden Extreme, indem sie den Knopf drücken, sobald der Strich die entsprechende Stelle auf der VAS erreicht hat.

Bei dieser Lernphase wurde auch ausdrücklich auf den Unterschied zwischen DeQi und spitzem, brennendem Schmerz hingewiesen, wie er bei der Akupunktur manchmal auftritt, wenn ein Hautnerv getroffen wird. Ferner wurde mit den Probanden ein Zeichen verabredet (Ausstrecken des Zeigefingers), bei dem die Stimulation der Nadel sofort unterbrochen wurde.

8.2.2 Experimenteller Ablauf

Nach der Lernphase wurde der Punkt Pc6 am Handgelenk mit einem Kugelschreiber angezeichnet, um später beim Experiment die zusätzlichen Berührungen so weit wie möglich zu minimieren. Es folgte die Lagerung der Probanden im Scanner sowie der Anschluss des Puls-Oxymeters. Die erste Messung galt der Kartierung dreier Hirnnervenkerne, wie in Kap. 5.2 beschrieben. Danach begann die eigentliche Messung, welche 160 Scans dauerte. Alle Scan-Parameter waren dabei identisch mit den in Kap. 5.2.2 berichteten.

Dem Probanden wurde zunächst für die Dauer einer Minute die VAS präsentiert, um ein konstantes Aufmerksamkeitsniveau zu erreichen. Erst dann erfolgte der Einstich und die initiale Stimulation der Nadel durch Rotation sowie durch Heben und Senken.² Die Nadel wurde so lange stimuliert, bis die Stärke des DeQi beim Probanden einen VAS-Wert größer 20% erreichte. Das Unterschreiten dieses Wertes wurde dem Akupunkteur akustisch über einen Kopfhörer mitgeteilt, woraufhin erneut stimuliert wurde. Der Proband war zuvor über diesen Wert jedoch nicht informiert worden, um einer absichtlich zu hohen Bewertung vorzubeugen.

²Bei allen Messungen wurde die Akupunktur stets durch den Autor selbst durchgeführt, der einen universitären Abschluss in traditioneller chinesischer Medizin (TCM) besitzt.

8.2.3 Verarbeitung der Bilddaten

Einzelsubjekt-Analyse

Die Vorverarbeitung der Daten geschah ebenfalls analog zu Kap. 5.2. Die statistische Auswertung erfolgte mit FSL. Dabei wurde die für jeden Probanden aufgezeichnete DeQi-Kurve linear interpoliert und dann als Prädiktor für die Analyse gemäß GLM (s. Kap. 3.2.2) verwendet.

Gruppen-Analyse

Die Gruppen-Analyse von Hirnstamm-fMRT-Daten gestaltete sich recht kompliziert. Neben der anatomischen Variabilität wirkte sich besonders die Anfälligkeit der EPI-Sequenz für Verzerrungen in diesem Bereich negativ aus. Daher war eine Standard-Normalisierung, wie sie in Kapitel 3.2.1 beschrieben wurde, nicht mehr ausreichend. Stattdessen kam in dieser Studie eine von Napadow et al. (2006) vorgeschlagene Methode zur Normalisierung von EPI-Bildern im Hirnstamm zum Einsatz, die sog. *Automated Brainstem Co-registration (ABC)*. Die ansonsten übliche, affine Koregistrierung von Probanden- und Standardgehirn wurde dabei zweimal iteriert, wobei die zweite Transformation mit einer zuvor angefertigten Maske des Hirnstamms gewichtet wurde. So ergab sich eine wesentlich bessere anatomische Koregistrierung im gewünschten Bereich. Allerdings ging dies zu Lasten der Koregistrierung in anderen Hirnbereichen.

Nach diesen Vorverarbeitungsschritten wurde eine MFX-Gruppenanalyse mittels *FSL FLAME 1+2* durchgeführt. Die Daten wurden maskiert mit einer aus den anatomischen Bildern erstellten Maske. Aufgrund der hirnstamm-zentrierten Vorverarbeitung nimmt die Empfindlichkeit der Gruppenanalyse von inferior nach superior hin deutlich ab, was bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden muss.

8.3 Ergebnisse

8.3.1 DeQi-Verläufe

Abbildung 8.2 zeigt die DeQi-Kurven aller Probanden im Vergleich. Auf den ersten Blick wird eine starke inter-individuelle Variabilität des Kurvenverlaufs deutlich. Der Beginn der Stimulation ist bei allen Probanden deutlich zu erkennen. Danach lassen sich Probanden identifizieren, deren DeQi auch ohne weitere Nadelstimulation über lange Phasen

Proband	Mittelwert VAS \pm STABW	zeitl. Anteil VAS über 20%	z-Wert
1	0,35 \pm 0,21	0,73	3,2
2	0,35 \pm 0,11	0,85	3,1
3	0,13 \pm 0,10	0,27	1,7
4	0,21 \pm 0,18	0,43	1,7
6	0,26 \pm 0,19	0,58	2,5
7	0,18 \pm 0,09	0,51	3,2
8	0,23 \pm 0,09	0,78	1,8
9	0,48 \pm 0,25	0,80	1,9
10	0,21 \pm 0,10	0,53	2,0
11	0,10 \pm 0,10	0,09	1,7
12	0,27 \pm 0,12	0,76	2,4
14	0,24 \pm 0,12	0,67	<1,65
15	0,26 \pm 0,12	0,72	2,5
16	0,26 \pm 0,24	0,42	2,5
17	0,11 \pm 0,08	0,12	3,0
18	0,67 \pm 0,24	0,91	2,5
20	0,19 \pm 0,09	0,48	2,1
21	0,19 \pm 0,16	0,48	2,4

Tabelle 8.1: Vergleich statistischer Kennzahlen der DeQi-Verläufe mit den bei der Hirnstamm-fMRT gefundenen z-Werten. Proband 14 zeigte keine signifikante Aktivierung.

mehr als 20% VAS betrug (Nr. 1, 2, 6, 8, 9, 10, 12, 18). Bei anderen Probanden musste in sehr kurzen Abständen nachstimuliert werden, was einen sägezahnartigen Verlauf der Kurve ergab (Nr. 4, 14, 15, 16, 21). Eine dritte Gruppe von Probanden erreichte auch bei kontinuierlicher Nadelstimulation fast nie Werte über 20% (Nr. 3, 7, 11, 17, 20). Tabelle 8.3.1 fasst die wichtigsten statistischen Eckdaten zusammen.

8.3.2 Hirnstamm-fMRT-Daten: Ergebnisse der Einzelsubjekt-Analyse

Die Ergebnisse der fMRT-Hirnstamm-Messung sind in Abbildung 8.3 dargestellt. Bei einem Grenzwert von $z = 1,65$ zeigen alle Probanden (mit einer Ausnahme) eine Aktivierung im unteren Hirnstamm, deren Lokalisation mit dem *Ncl. dorsalis n. vagi* vereinbar ist. Die Probanden 1, 2, 6, 7, 12, 15, 16, 17, 18, 21 zeigen diese Aktivierung auch noch beim konservativeren Grenzwert von $z = 2,3$. In vielen Fällen besaß die jeweils durch einen Kreis markierte Aktivierung den höchsten z-Wert aller Aktivierungen im gesamten Hirnstamm.

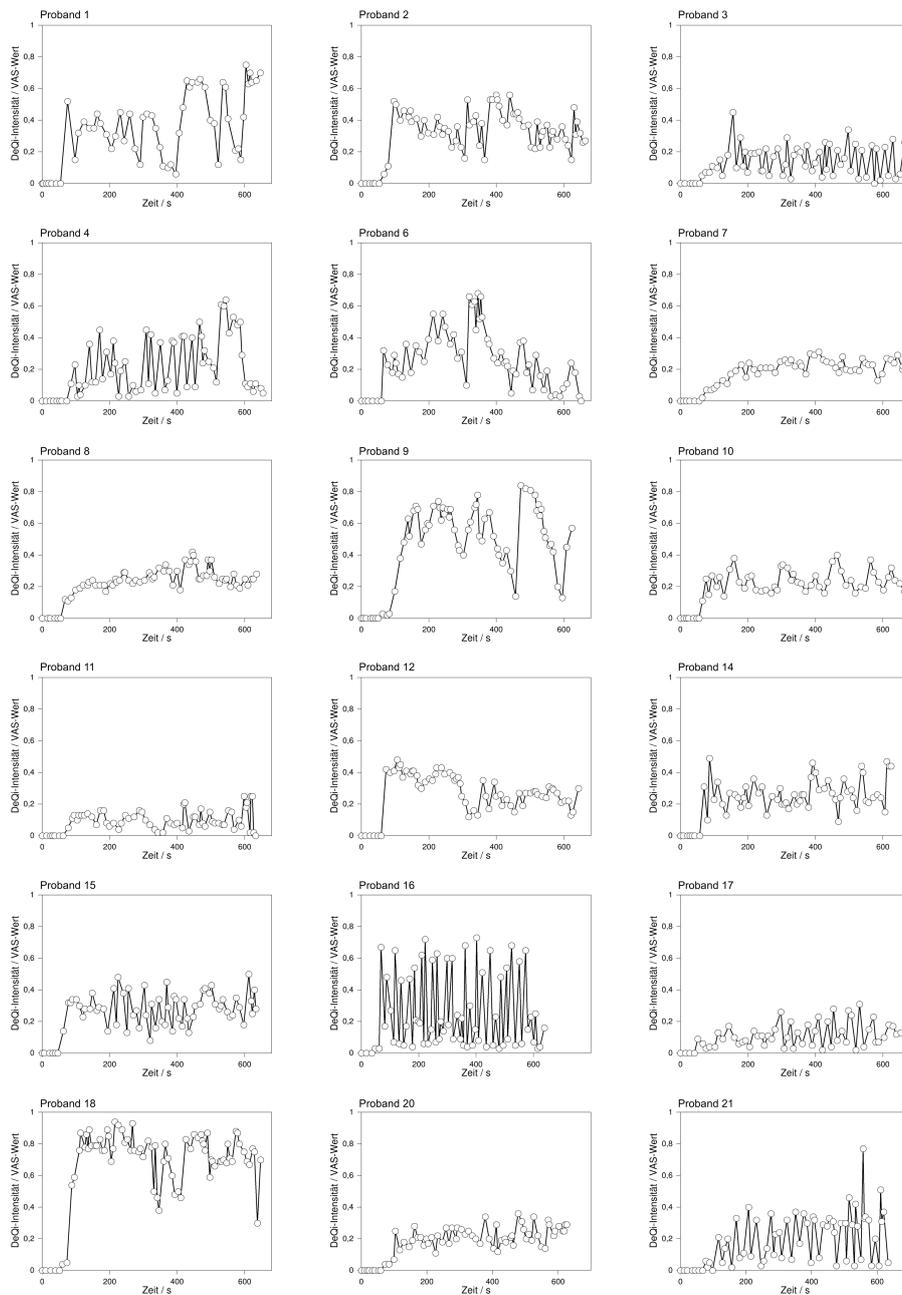
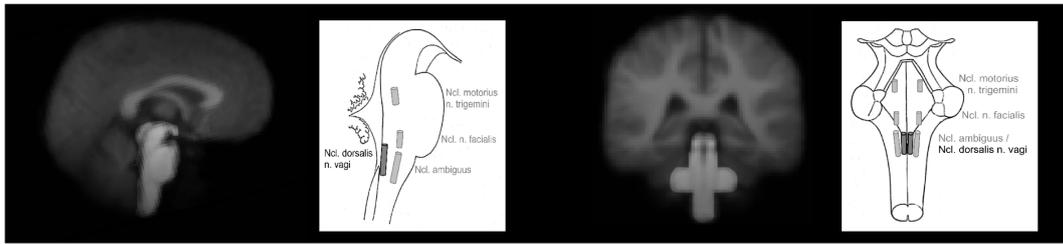
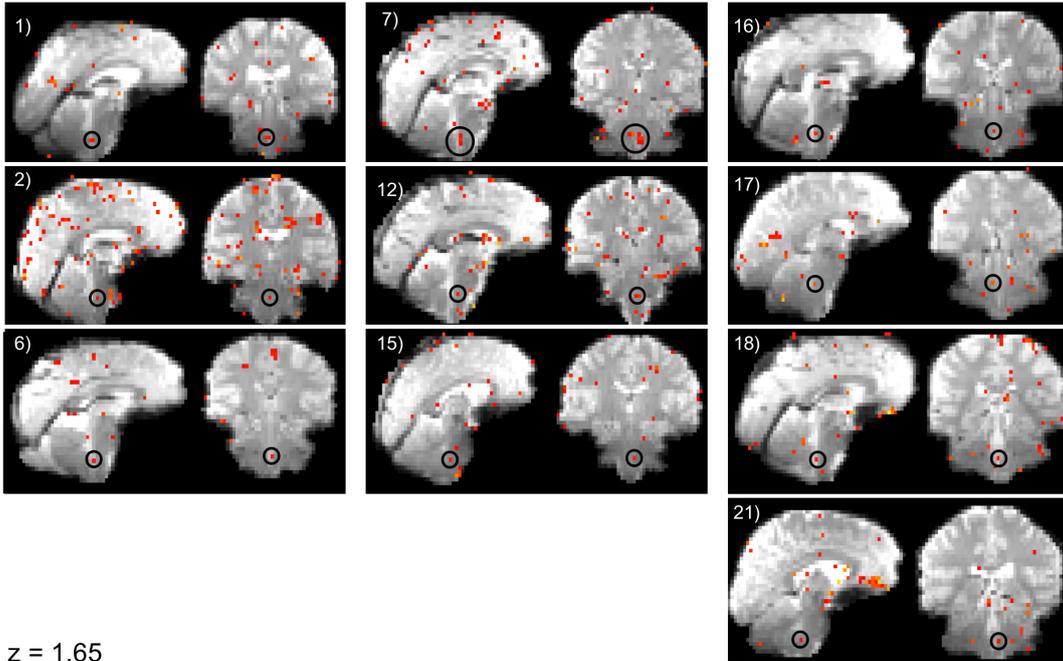


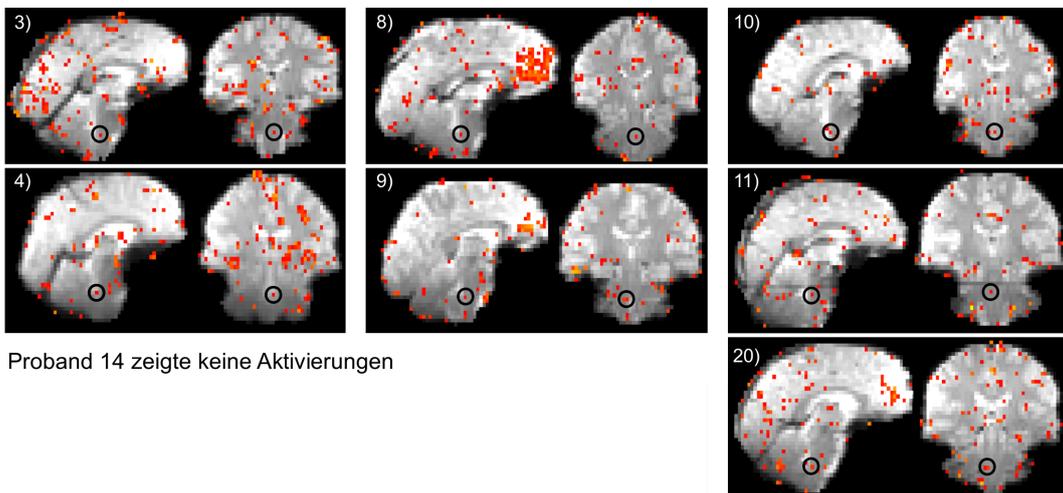
Abbildung 8.2: Vergleich der DeQi-Verläufe verschiedener Probanden bei der Hirnstamm-fMRT-Messung unter Akupunktur. Bei allen Kurven ist die einminütige Phase vor dem Einstich zu erkennen, in der kein DeQi auftrat. Darüber hinaus fällt die große Variabilität der Kurven auf, die bei einem gewöhnlichen Block-Design-Experiment unberücksichtigt geblieben wäre.



$z = 2,3$



$z = 1,65$



Proband 14 zeigte keine Aktivierungen

Abbildung 8.3: Ergebnisse der fMRT-Hirnstamm-Messung unter Akupunktur von Pc6. Bei einem Grenzwert von $z = 1,65$ zeigen alle Probanden außer Nr. 14 eine Aktivierung im unteren Hirnstamm, die mit dem Ncl. dorsalis n. vagi vereinbar ist. Für die Probanden in der Mitte der Abbildung sind diese Aktivierungen sogar noch bei einem konservativeren Grenzwert von 2,3 nachweisbar. Die Aktivierungen sind jeweils durch einen schwarzen Kreis markiert.

8.3.3 Zusammenhang zwischen DeQi und Aktivierungsstärke

Ein Zusammenhang zwischen den statistischen Kennzahlen des DeQi-Kurvenverlaufs aus Tabelle 8.3.1 (Mittelwert, normierte Standardabweichung, zeitlicher Anteil über 20% VAS) und dem z-Wert konnte nicht festgestellt werden. So betrug der Korrelationskoeffizient nach PEARSON für den Zusammenhang zwischen DeQi-Mittelwert und z-Wert der Hirnstamm-Aktivierung nur 0,15 ($p < 0,56$). Zwischen Standardabweichung und z-Wert betrug er 0,10 ($p < 0,69$) und zwischen dem zeitlichen Anteil und z-Wert sogar nur 0,07 ($p < 0,77$). In keinem der Fälle liegt eine signifikante Korrelation vor.

8.3.4 Ergebnisse der Gruppen-Analyse

Abbildung 8.4 zeigt die gefundenen Aktivierungen der Gruppen-Analyse. Als anatomisches Hintergrundbilder dienten eine Überlagerung aller Einzelbilder nach der *ABC-Methode*, dieselbe Überlagerung der zugehörigen EPI-Bilder sowie das MNI-Standardgehirn. Es ist ein deutliches Maximum im Hirnstamm zu erkennen, welches einen z-Wert von 2,59 aufweist. Ein Vergleich mit Abb.8.3 zeigt, dass es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um dieselbe Aktivierung handelt, die bereits bei der Einzelsubjekt-Analyse gefunden wurde. Zwei weitere Maxima finden sich im Frontallappen bei den in Tabelle 8.2 angegebenen Koordinaten. Die größere der beiden kann dem medialen Präfrontalcortex (MPFC) zugeordnet werden, die kleinere dem ventralen anterioren Cingulum (vACC).

	x	y	z	z-Wert	Cluster-Größe	Brodmann-Areal
MPFC	8	44	-12	4,61	407	10
vACC	6	28	-2	3,63	80	24

Tabelle 8.2: Koordinaten der Aktivierungen der Gruppenanalyse (s. Abb. 8.4).

8.4 Diskussion der Ergebnisse

Die in diesem Kapitel dargestellten Ergebnisse zeigen, dass die eingangs gestellte Frage „Ist die Hirnstamm-fMRT geeignet, um die Aktivität vegetativer Areale zu messen?“ eindeutig mit positiv zu beantworten ist. Ferner sind sie der erste experimentelle Nachweis beim Menschen, dass es bei Akupunkturstimulation eines antiemetischen Punktes zu einer Aktivierung vegetativer Zentren im Hirnstamm kommt. Die zu Beginn aufgestellte

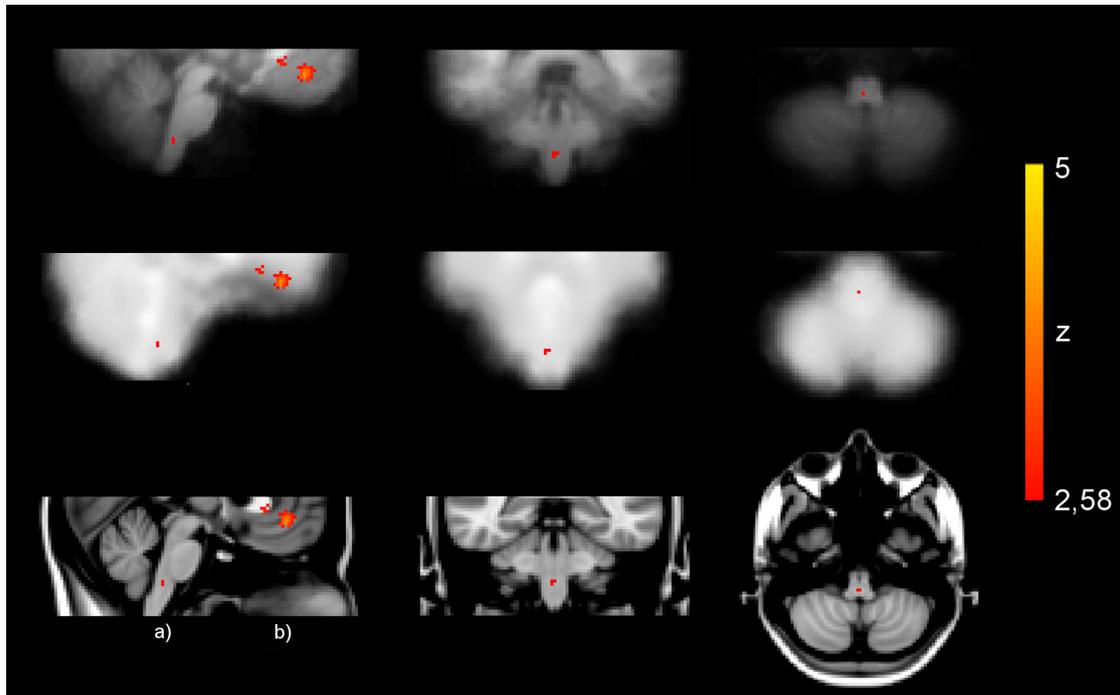


Abbildung 8.4: Gruppenergebnisse der Hirnstamm-fMRT unter Akupunkturstimulation. Die Aktivierungen wurden drei verschiedenen anatomischen Bildern überlagert, wobei nur derjenige Bereich gezeigt wird, in dem bei der ABC-Methode noch eine genügende Deckung der Gehirne gegeben war. Obere Reihe: Mittelwertsbild der strukturellen Scans aller Probanden nach der ABC-Methode. Mitte: Mittelwertsbild der Dual-Echo-EPI-Bilder. Untere Reihe: MNI-Standard-Gehirn. Es sind deutlich drei Maxima zu erkennen: a) Hirnstamm-Aktivierung vereinbar mit dem *Ncl. dorsalis n. vagi* b) kortikale Aktivierung mit zwei benachbarten Maxima im *medialen präfrontalen Cortex (MPFC)*.

Hypothese konnte somit bestätigt werden. Hierdurch wurde ein weiterer konkreter Hinweis auf eine zentrale Rolle des vegetativen Nervensystems bei der Akupunkturwirkung gefunden. Einschränkend ist hier zu bemerken, dass die untersuchten Hirnstammkerne von ihrer Größe her sicher an der Auflösungsgrenze der fMRT liegen. Somit kann beim derzeitigen Kenntnisstand über die Anatomie des Hirnstamms nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass bei unserem Experiment in Wirklichkeit ein oder mehrere andere Kerne aktiviert wurden, die bisher noch nicht entdeckt wurden.³

Die beobachtete inter-individuelle Variabilität des DeQi-Kurvenverlaufs unterstreicht unsere Entscheidung, Abstand von Paradigmen auf der Basis von Block-Designs zu nehmen. Auch hat die neue Methode bei ihrem ersten Einsatz bereits gezeigt, dass mit ihr nicht nur Aussagen über den rein sensorischen Anteil der Akupunktur-Stimulation gemacht werden können. Dies zeigt sich darin, dass Aktivierungen in vegetativen, visceromotorischen Arealen des Hirnstamms auftraten, nicht aber in sensorischen.⁴ Dies ist als wesentlicher Fortschritt beim Verständnis der Akupunkturwirkung zu werten, da erstmals eine Aktivierung in einem Hirn-Areal nachgewiesen werden konnte, welches nicht Teil des nozizeptiven Systems ist und dessen Aktivierung somit nicht als bloße Reaktion auf den schmerzhaften Akupunkturstimulus abgetan werden kann.

Die fehlende Korrelation zwischen DeQi und der „Stärke der Aktivierung“, d.h. dem z-Wert, mag zunächst überraschen. Führt man sich jedoch vor Augen, dass der z-Wert ein statistisches Maß für die zeitliche Übereinstimmung des Signalverlaufs der fMRT-Daten mit dem Verlauf des DeQi darstellt, so wird klar, dass man hier kein physiologisches Maß für die neurale Aktivität betrachtet. Eine solche Größe wäre eher in der Signalintensität zu suchen, welche direkt von der Durchblutung und somit indirekt von der Hirnaktivität abhängig ist. Da die absolute Signalintensität von fMRT-Bildern jedoch keine physiologische Aussagekraft besitzt⁵, ist eine Messung der absoluten physiologischen Aktivität nicht möglich. Die gesamte enthaltene Information der DeQi-Verläufe wurde also bereits bei der Korrelationsanalyse im GLM extrahiert. Die einzigen anderen fMRT-Akupunktur-Studien, die ebenfalls Aktivierungen des Hirnstamms fanden, sind Napadow et al. (2005a), Napadow et al. (2009), sowie Hui et al. (2005). Bei beiden

³Des Weiteren ist es theoretisch möglich, dass Kerne in der Nähe des Ncl. dorsalis n. vagi aktiviert wurden, welche zwar vom anatomischen Standpunkt her bekannt sind, denen jedoch bisher keine Funktion bei der Regulation der Aktivität des Magens zugeschrieben wurde.

⁴Auf Einzelsubjektebene zeigte in unserer Studie eine Mehrzahl der Probanden Aktivierungen in primären und sekundären somatosensorischen Arealen der Großhirnrinde. Diese wurden jedoch nicht berichtet, da der Schwerpunkt der Arbeit auf dem Hirnstamm liegt.

⁵ganz im Gegensatz zu Messtechniken wie der PET

wurde jedoch ein anderer Akupunkturpunkt, *S36*, verwendet, der am Schienbein lokalisiert ist. Dabei konnten die Autoren der ersten Studie zeigen, dass Akupunktur die Herzfrequenz-Variabilität beeinflussen kann. Anstatt des parasympathischen Zentrums, welches in unserem Experiment aktiviert wurde, berichtete NAPADOW von Aktivierungen des Hypothalamus, des periaquäduktalen Graus (PAG) sowie der rostralen, ventromedialen Medulla (RVM). Während es sich bei den beiden letztgenannten Strukturen um Teile des nozizeptiven Systems handelt, könnte die Aktivierung des Hypothalamus unter Umständen die beobachtete Wirkung erklären. Bei dieser Struktur im Mittelhirn handelt es sich um ein höheres Steuerzentrum des VNS (vgl. Abb. 1.6). HUI fand hingegen eine Deaktivierung derselben Struktur zusammen mit weiteren Deaktivierungen von „*pontinen Kernen*“ sowie der *Formatio reticularis*. Da die Kerne nicht näher beschrieben wurden und es sich bei der *Formatio reticularis* um einen Überbegriff für ein Netz aus kleinen, schlecht lokalisierbaren Kernen mit sehr unterschiedlichen Funktionen handelt, ist ein Vergleich mit diesen Ergebnissen leider kaum möglich. Besser eignet sich hier eine Reihe von Akupunktur-PET-Studien⁶, die allesamt Aktivierungen im Hirnstamm fanden (Hsieh et al., 2001; Yin et al., 2003; Pariente et al., 2005; Wang et al., 2007; Zeng et al., 2009). Die hier genannten Studien berichteten jedoch fast ausschließlich Aktivierungen in den oberen Bereichen des Hirnstamms, besonders im PAG. Dies verwundert nicht, da die Studien größtenteils analgetische Akupunkturpunkte verwendet hatten. Die einzige Ausnahme bildet die Studie von Zeng et al. (2009). Deren Kollektiv bestand aus Patienten mit funktioneller Dyspepsie⁷, welche an den Punkten *S34*, *S36*, *S40* und *S42* akupunktiert wurden, wobei es zu Deaktivierungen im unteren Hirnstamm sowie dem angrenzenden Cerebellum kam. Die begrenzte räumliche Auflösung der PET-Ergebnisse lässt leider keine Antwort auf die Frage zu, ob es sich dabei evtl. um den Ncl. dorsalis n. vagi gehandelt haben könnte.

Die kortikalen Aktivierungen lassen sich ebenfalls recht einfach interpretieren. Führt man sich erneut Abbildung 1.6 vor Augen, zeigt sich, dass der mediale Präfrontalcortex (MPFC) neben der Insula das höchste kortikale Steuerzentrum des vegetativen Nervensystems darstellt. Aktivierungen in diesem Bereich des Gehirns wurden bereits von einer Reihe anderer Gruppen sowohl bei Akupunktur-fMRT-Studien (Hui et al., 2005;

⁶Hierbei sollte man stets die wesentlich schlechtere räumliche Auflösung dieser Messmethode berücksichtigen.

⁷Eine Erkrankung unbekannter Ursache, bei der es zu wiederkehrenden oder chronische Schmerzen sowie zu Unwohlsein im oberen Bauchbereich kommt.

Kong et al., 2007b; Napadow et al., 2007a,b) als auch bei entsprechenden Studien mittels PET (Dougherty et al., 2008) berichtet. In der letztgenannten Studie, welche eine Opioid-Rezeptor-PET- mit einer fMRT-Messung kombinierte, war der MPFC das einzige Areal, welches bei beiden Messmethoden Aktivierungen zeigte. Jedoch wurde auch hier wiederum nur ein möglicher analgetischer Wirkmechanismus für die Akupunktur geliefert. Das zweite Aktivierungsmaximum im ventralen anterioren Cingulum (vACC) kann auf ähnliche Weise interpretiert werden, da auch für dieses Areal eine wichtige Rolle bei der vegetativen Regulation spielt. Es besitzt ausgedehnte Verbindungen zur Amygdala und zum PAG, sowie zu einer Reihe von thalamischen Kernen (Devinsky et al., 1995). Da sowohl der Präfrontalcortex als auch das anteriore Cingulum wichtige Areal der Schmerzmatrix sind (Apkarian et al., 2005), könnte man hier argumentieren, dass die Aktivierung dieser Hirnregionen nur die affektive Antwort auf den Schmerzreiz der Nadelstimulation darstellt. Dem ist jedoch entgegenzustellen, dass in Schmerzstudien normalerweise die weiter posterior gelegenen, supracallosalen Anteile des ACC aktiviert werden (Beckmann et al., 2009), während die in dieser Arbeit beobachteten Aktivierungen ausschließlich im anterioren Bereich des ACC lokalisiert waren.

Zusammenfassend ist die hier vorliegende Arbeit die erste, welche deutliche Hinweise auf einen über parasympathische Hirnstammkerne vermittelten nicht-analgetischen Wirkmechanismus der Akupunktur liefert. Damit wurde auch die letzte der in der Einleitung gestellten Fragen eindeutig positiv beantwortet.

Kapitel 9

Zusammenfassung und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, neue Ansätze zur fMRT-Messung vegetativer Zentren im menschlichen Hirnstamm zu entwickeln und zu testen. Dazu waren in der Einleitung vier fundamentale Fragen formuliert worden. Die erste von ihnen lautete:

„Welches sind die grundlegenden Probleme, die einer konventionellen fMRT-Messung im Hirnstamm entgegenstehen?“

Bei der Charakterisierung hirnstamm-spezifischer Probleme der fMRT stellte sich gleich zu Anfang heraus, dass alle Störquellen direkt oder indirekt auf den Herzschlag zurückzuführen sind. Aus den vorhandenen Ansätzen zur Korrektur solcher Störungen wurde die Herzschlag-Taktung ausgewählt. Bei diesem Verfahren wird die Aufnahme der fMRT-Bilder zeitlich mit dem Herzschlag des Probanden synchronisiert, um eine feste Phasenkorrelation mit sämtlichen cardiogenen Rauschquellen zu erreichen und diese damit zu unterdrücken. Während viele andere Gruppen das aus der Variabilität der Repetitionszeit TR entstehende Problem der T_1 -bedingten Signalschwankungen durch das sog. GUIMARAES-Verfahren korrigiert hatten, verfolgte der Autor dieser Arbeit einen anderen Ansatz, da die erstgenannte Methode aus mehreren Gründen problematisch ist. Um die zweite Frage

„Lässt sich die fMRT dahingehend weiterentwickeln, dass sie verlässlich im Hirnstamm eingesetzt werden kann?“

zu beantworten, wurde als Alternative zum GUIMARAES-Verfahren die wenig untersuchte Methode der Dual-Echo-Bildgebung, bei der mit einer EPI-Sequenz pro Bild anstelle eines Echos zwei aufgenommen werden, entscheidend erweitert. Hier wurde eine Reihe von Varianten der Quotientenbildung verglichen. Unter diesen stellte sich ein eigens

für diese Arbeit entwickelter, exponentieller Ansatz gegenüber dem häufig verwendeten logarithmischen Ansatz (T_2^* -Berechnung) als überlegen heraus. Danach wurden die Auswirkungen verschiedener Methoden der Bewegungskorrektur für Dual-Echo-Bilder untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die besten Ergebnisse mit einer Korrektur der Bilder nach der Quotientenbildung erzielt werden. Nach diesen Tests wurde die neue Methode erstmals an einem kortikalen fMRT-Datensatz eines Experiments mit motorischem Paradigma erprobt. Anschließend erfolgte ein Vergleich von axialer und coronarer Schichtorientierung, um das Optimum für Messungen im Hirnstamm zu ermitteln. Auch hier kann nach dem Test an einem Resting-State-Datensatz nun eine klare Empfehlung gegeben werden: Eine axiale Schichtorientierung mit aufsteigender Messrichtung bietet die geringste Störanfälligkeit. Die Standardabweichung konnte mit diesem Verfahren im unteren Hirnstamm um 13% reduziert werden. In anderen Bereichen des Hirnstamms zeigten sich hingegen nur geringe Reduktionen, so dass hier der zusätzliche Aufwand der herzsschlag-getakteten Dual-Echo-Bildgebung kaum gerechtfertigt ist. Es folgte ein Sensitivitätstest der neuen Sequenz an motorischen Hirnstammkernen. Diese wurden durch einfache Bewegungen wie Zusammenpressen der Zähne (Kieferpresse), Grimassieren sowie Schlucken aktiviert. Die jeweiligen Kerne konnten dabei in 95 bzw. 85% der Fälle eindeutig identifiziert werden. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Methode ist bisherigen Ansätzen damit weit überlegen. Damit konnte die eingangs gestellte Frage eindeutig positiv beantwortet werden: Mit den neuen Ansätzen ist eine verlässliche fMRT-Messung des Hirnstamms möglich.

Im letzten Teil der Arbeit erfolgte dann die Anwendung der neuen Messmethode auf die Untersuchung vegetativer Aktivierungen. Die Frage lautete in diesem Fall:

Ist die Hirnstamm-fMRT geeignet, um die Aktivität vegetativer Areale zu messen?

Hier kam ein bislang ungenügend charakterisierter Stimulus des vegetativen Nervensystems zum Einsatz: Die Akupunktur. Dabei wurde gleichzeitig eine Antwort auf die vierte und letzte der eingangs formulierten Fragen gesucht:

Kann die Hirnstamm-fMRT einen Beitrag zur Erforschung der Wirkmechanismen der Akupunktur leisten?

Als Akupunkturpunkt wurde bewusst kein analgetischer sondern ein in erster Linie antiepileptischer Punkt gewählt: *Pc6*. Dies geschah auch aufgrund der eindeutigen Studienlage

zur Effektivität dieses Punktes bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen sowie dessen bekannter Beeinflussung der Magen-Peristaltik. Da die neuronalen Zentren hierfür größtenteils im Hirnstamm lokalisiert sind, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Akupunkturwirkung in diesem Fall efferent über den Vagusnerv und dessen Hirnstammkern, den Nucleus dorsalis nervi vagi, vermittelt wird. Bevor diese Hypothese jedoch in einem eigenen Experiment überprüft werden konnte, musste zunächst die Methodik der bisherigen Akupunktur-fMRT-Studien weiterentwickelt werden. Hierzu identifizierte der Autor in einem Überblick über die bisherige fMRT-Akupunktur-Forschung zunächst deren methodologische Probleme. Anhand einer Gruppe von Studien, welche über Aktivierungen der Sehrinde bei Akupunktur visuell relevanter Punkte berichtet hatten, konnten besonders die statistischen Probleme nachgewiesen und dabei auch Anzeichen für die Auswirkungen von Resting-State-Aktivität auf die fMRT-Ergebnisse gefunden werden. Anhand einer eigenen Studie, welche einen neuartigen Ansatz zum Vergleich von SPM- und ICA-Ergebnissen beinhaltete, konnte in der Folge gezeigt werden, dass die von diesen Studien berichteten visuellen Aktivierungen höchstwahrscheinlich nicht auf die Wirkung der Akupunktur zurückzuführen sind.

Um einige der Probleme bisheriger Akupunktur-fMRT-Studien zu umgehen, wurde daraufhin vom Autor ein neues psychophysikalisches Verfahren entwickelt, bei dem die Probanden während der Akupunktur kontinuierlich die Stärke der Nadelempfindung („DeQi“) auf einer visuellen Analogskala bewerten. Mit Hilfe dieses Verfahrens gelang in Kombination mit der herzsschlag-getakteten Dual-Echo-Bildgebung schließlich der Nachweis einer Hirnstamm-Aktivierung unter Akupunktur-Stimulation, deren Lokalisation mit der des Nucleus dorsalis nervi vagi vereinbar war. Zusätzlich wurden Aktivierungen im MPFC und vACC gefunden, welche die anfangs aufgestellte Hypothese zusätzlich untermauern. Ferner konnten aufgrund dieser Ergebnisse auch die beiden letzten der eingangs gestellten Fragen positiv beantwortet werden.

Einschränkend ist an dieser Stelle anzumerken, dass mit der hier beschriebenen Methodik nicht überprüft wird, ob bei der Messung tatsächlich eine Beeinflussung der Peristaltik durch die Akupunktur eintritt. Zukünftige Experimente könnten hier Gewissheit bringen, wenn eine Weiterentwicklung der Elektrogastrographie die Messung der Peristaltik auch unter MR-Bedingungen erlaubt. Eine natürliche Limitierung der Hirnstamm-fMRT liegt auch in ihrer begrenzten räumlichen Auflösung von derzeit nur 3mm. Hier bietet sich für die Zukunft die Entwicklung höherauflösender Sequenzen an. Durch eine Erhöhung der Matrix-Größe könnten bei gleichem FOV theoretisch Auflösungen von 2

oder sogar 1,5mm erreicht werden. Eine Verbesserung der Ergebnisse ist weiterhin von einer Kombination der Dual-Echo-Bildgebung mit standardmäßigen Filtermethoden wie RETROICOR zu erwarten.

Insgesamt bleibt zu hoffen, dass durch eine Verbesserung der Methoden zur Hirnstamm-Bildgebung dieser Teil des Gehirns in Zukunft endlich die Aufmerksamkeit erfährt, die ihm gebührt.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern, Professor Wolfgang Schwarz vom Max-Planck-Institut für Biophysik und Professor Heinrich Lanfermann vom Institut für Neuroradiologie der Medizinischen Hochschule Hannover. Beide haben durch ihre Offenheit gegenüber der für eine Physikpromotion doch etwas exotischen Thematik diese Arbeit erst ermöglicht und mir zudem bei der Forschung die nötige Freiheit gelassen.

Professor Wolfgang Schwarz und seiner Frau Silvia Schwarz möchte ich darüber hinaus für ihre Gastfreundschaft danken, die den Kulturschock bei meinem ersten China-Aufenthalt deutlich abgemildert hat. Frau Silvia Schwarz gilt außerdem mein besonderer Dank, da sie einen nicht unerheblichen Anteil an meiner Entscheidung hatte, das Studium der Medizin aufzunehmen.

Am Brain Imaging Center Frankfurt danke ich besonders Professor Ralf Deichmann für die Programmierung der Dual-Echo-EPI-Sequenz sowie die Hilfe bei den Tests und bei allgemeinen Fragen. Darüber hinaus möchte ich allen Mitarbeitern danken, die mir bei den Messungen geholfen oder in Diskussionen meinen Horizont erweitert haben: Arjen Alink, Sandra Anti, Simon Baudrexel, Elke Braun, Fabian Fußer, Linda Heinemann, Christian Kell, Johannes Klein, Helmuth Laufs, Sara van Leeuwen, Michael Lindner, Jörg Magerkurth, Sean Lee, Lucia Melloni, Ulrike Nöth, Ulrich Pilatus, Michael Russ, Thomas Sattler, Caspar Schwiedrzik, Meike Stahmer, Steffen Volz, Frederic von Wegner und Michael Wibrat. Sie alle haben auch Anteil am angenehmen Arbeitsklima, das dieses Institut ausmacht. Besonderer Dank gilt auch meinem Mitstreiter Christian Henke.

Professor Johannes Greten von der Heidelberg School of Chinese Medicine danke ich für die Einladung, das Studium der Chinesischen Medizin an der Universität Porto aufzunehmen. Im Rahmen dieses Studiums kam auch der Kontakt zu Professor Schwarz zustande. Professor Greten verdanke ich darüber hinaus einen nicht unerheblichen Teil meines Wissens über Chinesische Medizin.

Meiner Familie und Anna, die schon fast dazu gehört, danke ich für die uneingeschränkte Unterstützung in allen Phasen der Promotion und darüber hinaus für die enorme Hilfe beim Korrekturlesen der Arbeit. Ihnen ist diese Arbeit gewidmet

Rolf Dudenhöfer und dem Team des Cafe Leidenschaft möchte ich für meinen Stammplatz und für Dutzende leckere Cappuccini danken.

Doktor Detlef Schikora hat den in dieser Arbeit verwendeten Akupunkturlaser kostenlos zur Verfügung gestellt, wofür ich ihm herzlich danken möchte.

Finanziell ermöglicht hat diese Arbeit die MANFRED KÖHNLECHNER-Stiftung durch ein Voll-Stipendium über den gesamten Zeitraum der Promotion. Den Mitgliedern des Stiftungsrates möchte ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen herzlich danken.

Die KARL UND VERONICA CARSTENS-Stiftung hat durch einen Zuschuss zu den Probandengeldern die Experimente aus Kapitel 8 finanziell gefördert, wofür ich ebenfalls sehr dankbar bin.

Zuletzt gilt mein Dank allen Probanden, Kollegen und Freunden, die für die Messungen ihren „Kopf hingehalten haben“.

Literaturverzeichnis

- ACHARYA U, JOSEPH K, KANNATHAL N, LIM C, SURI J. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006. 44: 1031–1051
- AKMAEV IG, GRINEVICH VV. From neuroendocrinology to neuroimmunoendocrinology. *Bull Exp Biol Med.* 2001. 131(1): 15–23
- ALAVI A, LARICCIA PJ, SADEK AH, NEWBERG AB, LEE L, ET AL.. Neuroimaging of acupuncture in patients with chronic pain. *J Altern Complement Med.* 1997. 3, Suppl. 1: 47–53
- APKARIAN AV, BUSHNELL MC, TREEDE RD, ZUBIETA JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain.* 2005. 9(4): 463–84
- BACKES WH, VAN DIJK P. Simultaneous sampling of event-related bold responses in auditory cortex and brainstem. *Magn Reson Med.* 2002. 47(1): 90–6
- BAI L, QIN W, TIAN J, DONG M, PAN X, ET AL.. Acupuncture modulates spontaneous activities in the anticorrelated resting brain networks. *Brain Res.* 2009. 1279: 37–49
- BALLENTINE L. *Quantum Mechanics, A Modern Development.* World Scientific. 2003
- BECKMANN C, DELUCA M, DEVLIN J, SMITH S. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005. 360: 1001–1013
- BECKMANN C, NOBLE J, SMITH S. Investigating the intrinsic dimensionality of fmri data for ica. In *Seventh Int. Conf. on Functional Mapping of the Human Brain.* 2001
- BECKMANN M, JOHANSEN-BERG H, RUSHWORTH MFS. Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization. *J Neurosci.* 2009. 29(4): 1175–90

- BEISSNER F, ANTI S, LANFERMANN H, KRAKOW K, HENKE C. Quantifying the impact of resting state on fmri results. *BMC Neurosci.* 2009a. Revision eingereicht
- BEISSNER F, HENKE C. Investigation of acupuncture effects on vegetative brain centres using functional magnetic resonance imaging. *J Acupunct Tuina Sci.* 2008. 6: 264–265
- BEISSNER F, HENKE C. Methodological problems in fmri studies on acupuncture: A critical review with special emphasis on visual and auditory cortex activations. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009. Revision eingereicht
- BEISSNER F, HENKE C, UNSCHULD PU. Forgotten features of head zones and their relation to diagnostically relevant acupuncture points. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2009b. im Druck
- BELL A, SEJNOWSKI T. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural Comput.* 1995. 7(6): 1129–1159
- BIELLA G, SOTGIU ML, PELLEGGATA G, PAULESU E, CASTIGLIONI I, ET AL.. Acupuncture produces central activations in pain regions. *Neuroimage.* 2001. 14(1): 60–66
- BISWAL B, DEYOE AE, HYDE JS. Reduction of physiological fluctuations in fmri using digital filters. *Magn Reson Med.* 1996. 35(1): 107–13
- BLALOCK JE, SMITH EM. Conceptual development of the immune system as a sixth sense. *Brain Behav Immun.* 2007. 21(1): 23–33
- BLESSING W. *The Lower Brainstem and Bodily Homeostasis.* Oxford University Press Inc. 1997
- BLOCH F. Nuclear induction. *Phys Rev.* 1946. 70: 460
- BRODMANN K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde: in ihren Principien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Barth Verlag, Leipzig. 1909
- BULLMORE E, BRAMMER M, WILLIAMS SC, RABE-HESKETH S, JANOT N, ET AL.. Statistical methods of estimation and inference for functional mr image analysis. *Magn Reson Med.* 1996. 35(2): 261–77
- BUTKOVIC D, TOLJAN S, MATOLIC M, KRALIK S, RADESIC L. Comparison of laser acupuncture and metoclopramide in ponv prevention in children. *Paediatr Anaesth.* 2005. 15(1): 37–40

- BUXTON R. *Introduction to functional magnetic resonance imaging*. Cambridge University Press. 2002
- BÖRNERT P, JENSEN D. Single-shot-double-echo epi. *Magn Reson Imaging*. 1994. 12: 1033–1038
- CAMPBELL A. Point specificity of acupuncture in the light of recent clinical and imaging studies. *Acupunct Med*. 2006. 24(3): 118–22
- CANNON WB. Organization for physiological homeostasis. *Physiol Rev*. 1929. 9: 399–431
- CHANG CS, KO CW, WU CY, CHEN GH. Effect of electrical stimulation on acupuncture points in diabetic patients with gastric dysrhythmia: a pilot study. *Digestion*. 2001. 64(3): 184–90
- CHEN YX, KONG KM, WANG WD, XIE CH, WU RH. Functional mr imaging of the spinal cord in cervical spinal cord injury patients by acupuncture at li 4 (hegu) and li 11(quchi). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007. 2007: 3388–91
- CHO ZH, CHUNG SC, JONES JP, PARK JB, PARK HJ, ET AL.. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional mri. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998. 95(5): 2670–3
- CHO ZH, HWANG SC, WONG EK, SON YD, KANG CK, ET AL.. Neural substrates, experimental evidences and functional hypothesis of acupuncture mechanisms. *Acta Neurol Scand*. 2006. 113(6): 370–7
- COMON P. Independent component analysis - a new concept? *Signal Processing*. 1994. 36(3): 287–314
- CORDES D, HAUGHTON VM, ARFANAKIS K, CAREW JD, TURSKI PA, ET AL.. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001. 22(7): 1326–33
- CORFIELD DR, MURPHY K, JOSEPHS O, FINK GR, FRACKOWIAK RS, ET AL.. Cortical and subcortical control of tongue movement in humans: a functional neuroimaging study using fmri. *J Appl Physiol*. 1999. 86(5): 1468–77
- DAGLI MS, INGEHOLM JE, HAXBY JV. Localization of cardiac-induced signal change in fmri. *Neuroimage*. 1999. 9(4): 407–15

- DAMADIAN R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*. 1971. 171(976): 1151–3
- D'ARDENNE K, MCCLURE SM, NYSTROM LE, COHEN JD. Bold responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science*. 2008. 319(5867): 1264–7
- DE LUCA M, BECKMANN CF, DE STEFANO N, MATTHEWS PM, SMITH SM. fmri resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage*. 2006. 29(4): 1359–67
- DERRY CJ, DERRY S, MCQUAY HJ, MOORE RA. Systematic review of systematic reviews of acupuncture published 1996-2005. *Clin Med*. 2006. 6(4): 381–6
- DEVINSKY O, MORRELL MJ, VOGT BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995. 118 (Pt 1): 279–306
- DHOND RP, KETTNER N, NAPADOW V. Do the neural correlates of acupuncture and placebo effects differ? *Pain*. 2007a. 128(1-2): 8–12
- DHOND RP, KETTNER N, NAPADOW V. Neuroimaging acupuncture effects in the human brain. *J Altern Complement Med*. 2007b. 13(6): 603–16
- DHOND RP, YEH C, PARK K, KETTNER N, NAPADOW V. Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks. *Pain*. 2008. 136(3): 407–18
- DOUGHERTY DD, KONG J, WEBB M, BONAB AA, FISCHMAN AJ, ET AL.. A combined [11c]diprenorphine pet study and fmri study of acupuncture analgesia. *Behav Brain Res*. 2008. 193(1): 63–8
- DUNCKLEY P, WISE RG, AZIZ Q, PAINTER D, BROOKS J, ET AL.. Cortical processing of visceral and somatic stimulation: differentiating pain intensity from unpleasantness. *Neuroscience*. 2005. 133(2): 533–42
- DUNE L, SHIAO S. Metaanalysis of acustimulation effects on postoperative nausea and vomiting in children. *Explore*. 2006. 2(4): 314–320
- ERNST E. Acupuncture—a critical analysis. *J Intern Med*. 2006. 259(2): 125–37

- EZZO J, STREITBERGER K, SCHNEIDER A. Cochrane systematic reviews examine p6 acupuncture-point stimulation for nausea and vomiting. *J Altern Complement Med.* 2006. 12(5): 489–95
- FITZEK S, FITZEK C, HUONKER R, REICHENBACH JR, MENTZEL HJ, ET AL.. Event-related fmri with painful electrical stimulation of the trigeminal nerve. *Magn Reson Imaging.* 2004. 22(2): 205–9
- FRANSSON P. Spontaneous low-frequency bold signal fluctuations: an fmri investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp.* 2005. 26(1): 15–29
- FRIESE S, HAMHABER U, ERB M, KUEKER W, KLOSE U. The influence of pulse and respiration on spinal cerebrospinal fluid pulsation. *Invest Radiol.* 2004. 39(2): 120–30
- FRISTON K, HOLMES AP, WORSLEY KJ. How many subjects constitute a study? *Neuroimage.* 1999. 10: 1–5
- FRISTON K, WORSLEY K, FRACKOWIAK R, MAZZIOTTA J, EVANS A. Assessing the significance of focal activations using their spatial extent. *Hum Brain Mapp.* 1994. 1: 214–220
- FURGALA A, THOR PJ, KOLASINSKA-KLOCH W, KRYGOWSKA-WAJS A, KOPP B, ET AL.. The effect of transcutaneous nerve stimulation (tens) on gastric electrical activity. *J Physiol Pharmacol.* 2001. 52(4 Pt 1): 603–10
- FURNESS J. *The Enteric Nervous System.* Oxford: Blackwell Science Ltd. 2005
- GAREUS IK, LACOUR M, SCHULTE AC, HENNIG J. Is there a bold response of the visual cortex on stimulation of the vision-related acupoint gb 37? *J Magn Reson Imaging.* 2002. 15(3): 227–32
- GENOVESE CR, LAZAR NA, NICHOLS T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage.* 2002. 15(4): 870–8
- GLOVER GH. Deconvolution of impulse response in event-related bold fmri. *Neuroimage.* 1999. 9(4): 416–29
- GLOVER GH, LI TQ, RESS D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fmri: Retroicor. *Magn Reson Med.* 2000. 44(1): 162–7

- GOTTSCHLING S, MEYER S, GRIBOVA I, DISTLER L, BERRANG J, ET AL.. Laser acupuncture in children with headache: a double-blind, randomized, bicenter, placebo-controlled trial. *Pain*. 2008. 137(2): 405–12
- GREICIUS MD, MENON V. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J Cogn Neurosci*. 2004. 16(9): 1484–92
- GREITZ D, WIRESTAM R, FRANCK A, NORDELL B, THOMSEN C, ET AL.. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. the monro-kellie doctrine revisited. *Neuroradiology*. 1992. 34(5): 370–80
- GRIFFITHS TD, UPPENKAMP S, JOHNSRUDE I, JOSEPHS O, PATTERSON RD. Encoding of the temporal regularity of sound in the human brainstem. *Nat Neurosci*. 2001. 4(6): 633–7
- GUIMARAES A, MELCHER J, TALAVAGE T, BAKER J, LEDDEN P, ET AL.. Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum Brain Mapp*. 1998. 6: 33–41
- GUSNARD DA, RAICHEL ME. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2001. 2(10): 685–94
- HAINES D. *Neuroanatomy: An Atlas of Structures, Sections, and Systems*. Lippincott Williams and Wilkins. 2007
- HARTNICK CJ, RUDOLPH C, WILLGING JP, HOLLAND SK. Functional magnetic resonance imaging of the pediatric swallow: imaging the cortex and the brainstem. *Laryngoscope*. 2001. 111(7): 1183–91
- HAXSEN V, SCHIKORA D, SOMMER U, REMPPIS A, GRETEN J, ET AL.. Relevance of laser irradiance threshold in the induction of alkaline phosphatase in human osteoblast cultures. *Lasers Med Sci*. 2008. 23(4): 381–4
- HEAD H. On disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral disease. *Brain*. 1893. 16(1-2): 1–133
- HEAD H. On disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral disease. part ii. head and neck. *Brain*. 1894. 17(3): 339–480

- HEAD H. On disturbances of sensation with especial reference to the pain of visceral disease. part iii. pain in disease of the heart and lungs. *Brain*. 1896. 19(2-3): 153–276
- HO TJ, DUANN JR, CHEN CM, CHEN JH, SHEN WC, ET AL.. Carryover effects alter fmri statistical analysis in an acupuncture study. *Am J Chin Med*. 2008. 36(1): 55–70
- HO TJ, DUANN JR, SHEN WC, LIN JG. Needling sensation: explanation of incongruent conclusion drawn from acupuncture fmri study. *J Altern Complement Med*. 2007. 13(1): 13–4
- HSIEH JC, TU CH, CHEN FP, CHEN MC, YEH TC, ET AL.. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 2001. 307: 105–108
- HUETTEL S, SONG A, MCCARTHY G. *Functional Magnetic Resonance Imaging, 2nd Edition*. Sinauer Associates, Inc. 2009
- HUI KKS, LIU J, KWONG KK. Functional mapping of the human brain during acupuncture with magnetic resonance imaging somatosensory cortex activation. *World J Acupunct Moxi*. 1997. 7(3): 44–49
- HUI KKS, LIU J, MARINA O, NAPADOW V, HASELGROVE C, ET AL.. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at st 36 as evidenced by fmri. *Neuroimage*. 2005. 27(3): 479–96
- HUI KKS, MARINA O, CLAUNCH JD, NIXON EE, FANG J, ET AL.. Acupuncture mobilizes the brain's default mode and its anti-correlated network in healthy subjects. *Brain Res*. 2009
- HYVÄRINEN A, KARHUNEN J, OJA E. *Independent Component Analysis*. Wiley. 2001
- JOHNSON RT, DICKERSIN K. Publication bias against negative results from clinical trials: three of the seven deadly sins. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007. 3(11): 590–1
- JONES A, KULKARNI B, DERBYSHIRE S. Pain mechanisms and their disorders. *Br Med Bull*. 2003. 65: 83–93
- JÄNIG W. *Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis*. Cambridge University Press. 2008

- KANDEL E, SCHWARTZ J, JESSEL T. *Principles of Neural Science*. Mcgraw-Hill Professional. 2000
- KASTNER S, PINSK MA, WEERD PD, DESIMONE R, UNGERLEIDER LG. Increased activity in human visual cortex during directed attention in the absence of visual stimulation. *Neuron*. 1999. 22: 751–761
- KOMISARUK BR, MOSIER KM, LIU WC, CRIMINALE C, ZABORSKY L, ET AL.. Functional localization of brainstem and cervical spinal cord nuclei in humans with fmri. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002. 23: 609–617
- KONG J, GOLLUB R, HUANG T, POLICH G, NAPADOW V, ET AL.. Acupuncture de qi, from qualitative history to quantitative measurement. *J Altern Complement Med*. 2007a. 13(10): 1059–70
- KONG J, GOLLUB RL, WEBB JM, KONG JT, VANGEL MG, ET AL.. Test-retest study of fmri signal change evoked by electroacupuncture stimulation. *Neuroimage*. 2007b. 34(3): 1171–81
- KONG J, KAPTCHUK TJ, WEBB JM, KONG JT, SASAKI Y, ET AL.. Functional neuro-anatomical investigation of vision-related acupuncture point specificity—a multisession fmri study. *Hum Brain Mapp*. 2009. 30(1): 38–46
- KONG J, MA L, GOLLUB RL, WEI J, YANG X, ET AL.. A pilot study of functional magnetic resonance imaging of the brain during manual and electroacupuncture stimulation of acupuncture point (li-4 hegu) in normal subjects reveals differential brain activation between methods. *J Altern Complement Med*. 2002. 8(4): 411–9
- KONTUREK PC, KONTUREK SJ, OCHMANSKI W. Neuroendocrinology of gastric h+ and duodenal hco3- secretion: the role of brain-gut axis. *Eur J Pharmacol*. 2004. 499(1-2): 15–27
- KWONG K, BELLIVEAU J, CHESLER D, GOLDBERG I, WEISSKOFF R, ET AL.. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992. 89(12): 5675–5679
- LANGLEY J. *The sympathetic and other related systems of nerves*, 616–696. Edinburgh, London: Young J. Pentland. 1900

- LANGLEY J. *The autonomic nervous system. Part I.* Cambridge: W. Heffner. 1921
- LAUTERBUR PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature.* 1973. 242: 190–191
- LE TH, HU X. Retrospective estimation and correction of physiological artifacts in fmri by direct extraction of physiological activity from mr data. *Magn Reson Med.* 1996. 35(3): 290–8
- LEE MWL, MCPHEE RW, STRINGER MD. An evidence-based approach to human dermatomes. *Clin Anat.* 2008. 21(5): 363–73
- LEWITH GT, WHITE PJ, PARIENTE J. Investigating acupuncture using brain imaging techniques: the current state of play. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005. 2(3): 315–9
- LI G, LIU HL, CHEUNG RTF, HUNG YC, WONG KKK, ET AL.. An fmri study comparing brain activation between word generation and electrical stimulation of language-implicated acupoints. *Hum Brain Mapp.* 2003. 18(3): 233–8
- LI G, NG MC, WONG KK, LUK KD, YANG ES. Spinal effects of acupuncture stimulation assessed by proton density-weighted functional magnetic resonance imaging at 0.2 t. *Magn Reson Imaging.* 2005. 23(10): 995–9
- LI K, SHAN B, XU J, LIU H, WANG W, ET AL.. Changes in fmri in the human brain related to different durations of manual acupuncture needling. *J Altern Complement Med.* 2006. 12(7): 615–23
- LITSCHER G, RACHBAUER D, ROPELE S, WANG L, SCHIKORA D, ET AL.. Acupuncture using laser needles modulates brain function: first evidence from functional transcranial doppler sonography and functional magnetic resonance imaging. *Lasers Med Sci.* 2004. 19(1): 6–11
- LITSCHER G, SCHIKORA D. Cerebral vascular effects of non-invasive laserneedles measured by transorbital and transtemporal doppler sonography. *Lasers Med Sci.* 2002. 17(4): 289–95
- MACPHERSON H, GREEN G, NEVADO A, LYTHGOE MF, LEWITH G, ET AL.. Brain imaging of acupuncture: Comparing superficial with deep needling. *Neurosci Lett.* 2008. 434(1): 144–9

- MAINERO C, ZHANG WT, KUMAR A, ROSEN BR, SORENSEN AG. Mapping the spinal and supraspinal pathways of dynamic mechanical allodynia in the human trigeminal system using cardiac-gated fmri. *Neuroimage*. 2007. 35(3): 1201–10
- MANSFIELD P. Multi-planar image formation using nmr spin echoes. *J Phys C*. 1977. 10: 55–58
- MANSFIELD P, GRANNEL P. Nmr ‘diffraction’ in solids? *J Phys C*. 1973. 6: L422
- MCKEOWN MJ, MAKEIG S, BROWN GG, JUNG TP, KINDERMANN SS, ET AL.. Analysis of fmri data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*. 1998. 6(3): 160–88
- MELCHER JR, SIGALOVSKY IS, GUINAN JJJ, LEVINE RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol*. 2000. 83(2): 1058–72
- NANCE DM, SANDERS VM. Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987-2007). *Brain Behav Immun*. 2007. 21(6): 736–45
- NAPADOW V, DHOND R, CONTI G, MAKRIS N, BROWN EN, ET AL.. Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fmri. *Neuroimage*. 2008. 42(1): 169–77
- NAPADOW V, DHOND R, KENNEDY D, HUI KKS, MAKRIS N. Automated brainstem co-registration (abc) for mri. *Neuroimage*. 2006. 32: 1113–1119
- NAPADOW V, DHOND R, PARK K, KIM J, MAKRIS N, ET AL.. Time-variant fmri activity in the brainstem and higher structures in response to acupuncture. *Neuroimage*. 2009. 47(1): 289–301
- NAPADOW V, DHOND RP, PURDON P, KETTNER N, MAKRIS N, ET AL.. Correlating acupuncture fmri in the human brainstem with heart rate variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2005a. 5: 4496–9
- NAPADOW V, KETTNER NW, LIU J, LI M, KWONG KK, ET AL.. Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome. *Pain*. 2007a. 130(3): 254–266

- NAPADOW V, LIU J, LI M, KETTNER N, RYAN A, ET AL.. Somatosensory cortical plasticity in carpal tunnel syndrome treated by acupuncture. *Hum Brain Mapp.* 2007b. 28(3): 159–71
- NAPADOW V, MAKRIS N, LIU J, KETTNER NW, KWONG KK, ET AL.. Effects of electroacupuncture versus manual acupuncture on the human brain as measured by fmri. *Hum Brain Mapp.* 2005b. 24(3): 193–205
- NICHOLLS JG, PATON JFR. Brainstem: neural networks vital for life. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009. 364(1529): 2447–51
- OGAWA S, LEE TM, NAYAK AS, GLYNN P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med.* 1990. 14(1): 68–78
- PARIENTE J, WHITE P, FRACKOWIAK RSJ, LEWIS G. Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture. *Neuroimage.* 2005. 25(4): 1161–7
- PARRISH TB, SCHAEFFER A, CATANESE M, ROGEL MJ. Functional magnetic resonance imaging of real and sham acupuncture. noninvasively measuring cortical activation from acupuncture. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2005. 24(2): 35–40
- PATTINSON KTS, GOVERNO RJ, MACINTOSH BJ, RUSSELL EC, CORFIELD DR, ET AL.. Opioids depress cortical centers responsible for the volitional control of respiration. *J Neurosci.* 2009. 29(25): 8177–86
- PAULING L, CORYELL CD. The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1936. 22(4): 210–6
- PEARSON K. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philosophical Magazine.* 1901. 2(6): 559–572
- PENNY W, ROBERTS S, EVERSON R. *ICA: Model order selection and dynamical source models*, Kapitel 12. CUP. 2001
- PESSOA L, KASTNER S, UNGERLEIDER LG. Neuroimaging studies of attention: from modulation of sensory processing to top-down control. *J Neurosci.* 2003. 23(10): 3990–8

- PONCELET B, WEDEEN V, WEISSKOFF R, COHEN M. Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar mr imaging. *Radiology*. 1992. 185(3): 645–651
- PORKERT M, HEMPEN C. *Classical Acupuncture - the Standard Textbook*. Phainon, Dinkelscherben, Germany. 1995
- POSSE S, WIESE S, GEMBRIS D, MATHIAK K, KESSLER C, ET AL.. Enhancement of bold-contrast sensitivity by single-shot multi-echo functional mr imaging. *Magn Reson Med*. 1999. 42(1): 87–97
- PURCELL E, TORREY H, POUND R. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev*. 1946. 69: 37–38
- PURVES D, AUGUSTINE G, FITZPATRICK D, HALL W, LAMANTIA A, ET AL.. *Neuroscience*. Palgrave Macmillan. 2007
- RABI I, ZACHARIAS J, MILLMAN S, KUSCH P. A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Phys Rev*. 1938. 53: 318
- RAICHLE ME, MACLEOD AM, SNYDER AZ, POWERS WJ, GUSNARD DA, ET AL.. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. 98(2): 676–82
- SALVADOR R, MARTÍNEZ A, POMAROL-CLOTET E, GOMAR J, VILA F, ET AL.. A simple view of the brain through a frequency-specific functional connectivity measure. *Neuroimage*. 2008. 39(1): 279–89
- SAMUELS MA. The brain-heart connection. *Circulation*. 2007. 116(1): 77–84
- SCHMIDT RF, LANG F. *Physiologie des Menschen*. Springer Medizin. 2007
- SCHULTE AC, SPECK O, OESTERLE C, HENNIG J. Separation and quantification of perfusion and bold effects by simultaneous acquisition of functional i(0)- and t2(*)-parameter maps. *Magn Reson Med*. 2001. 45(5): 811–6
- SHEN J. Research on the neurophysiological mechanisms of acupuncture: review of selected studies and methodological issues. *J Altern Complement Med*. 2001. 7 Suppl 1: S121–7
- SHIOTANI A, TATEWAKI A, HOSHINO E, TAKAHASHI T. Effects of electroacupuncture on gastric myoelectrical activity in healthy humans. *Neurogastroenterol Motil*. 2004. 16(3): 293–298

- SIEDENTOPF CM, GOLASZEWSKI SM, MOTTAGHY FM, RUFF CC, FELBER S, ET AL.. Functional magnetic resonance imaging detects activation of the visual association cortex during laser acupuncture of the foot in humans. *Neurosci Lett*. 2002. 327(1): 53–6
- SPECK O, HENNIG J. Functional imaging by T_2^* -parameter mapping using multi-image epi. *Magn Reson Med*. 1998. 40(2): 243–8
- STARK CE, SQUIRE LR. When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fmri. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001. 98(22): 12760–6
- STREITBERGER K, DIEFENBACHER M, BAUER A, CONRADI R, BARDENHEUER H, ET AL.. Acupuncture compared to placebo-acupuncture for postoperative nausea and vomiting prophylaxis: A randomised placebo-controlled patient and observer blind trial. *Anaesthesia*. 2004. 59: 142–149
- STREITBERGER K, EICHENBERGER U, SCHNEIDER A, WITTE S, GREHER M. Ultrasound measurements of the distance between acupuncture needle tip at p6 and the median nerve. *J Altern Complement Med*. 2007. 13(5): 585–91
- STREITBERGER K, EZZO J, SCHNEIDER A. Acupuncture for nausea and vomiting: An update of clinical and experimental studies. *Auton Neurosci*. 2006. 129: 107–117
- TALAIRACH J, TOURNOUX P. *Coplanar stereotaxic atlas of the human brain*. Thieme Medical, New York. 1988
- TOPOLOVEC JC, GATI JS, MENON RS, SHOEMAKER JK, CECHETTO DF. Human cardiovascular and gustatory brainstem sites observed by functional magnetic resonance imaging. *J Comp Neurol*. 2004. 471(4): 446–61
- TRAVAGLI RA, HERMANN GE, BROWNING KN, ROGERS RC. Brainstem circuits regulating gastric function. *Annu Rev Physiol*. 2006. 68: 279–305
- TREPEL M. *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Urban und Fischer. 2008
- UNSCHULD PU. *Huang Di Neijing Suwen. Nature, Knowledge, Imagery in an Ancient Chinese Medical Text*. University of California Press, Berkeley. 2003
- VLAARDINGERBROEK M, DEN BOER J. *Magnetic Resonance Imaging*. Springer-Verlag, New York. 1996

- WANG SM, CONSTABLE RT, TOKOGLU FS, WEISS DA, FREYLE D, ET AL.. Acupuncture-induced blood oxygenation level-dependent signals in awake and anesthetized volunteers: a pilot study. *Anesth Analg.* 2007. 105(2): 499–506
- WANG WD, KONG KM, XIAO YY, WANG XJ, LIANG B, ET AL.. Functional mr imaging of the cervical spinal cord by use of electrical stimulation at li4 (hegu). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006. 1: 1029–31
- WANSAPURA JP, HOLLAND SK, DUNN RS, BALL WSJ. Nmr relaxation times in the human brain at 3.0 tesla. *J Magn Reson Imaging.* 1999. 9(4): 531–8
- WHITTAKER P. Laser acupuncture: past, present, and future. *Lasers Med Sci.* 2004. 19(2): 69–80
- WORSLEY K, MARRETT S, NEELIN P, VANDAL A, FRISTON K, ET AL.. A unified statistical approach for determining significant voxels in images of cerebral activation. *Hum Brain Map.* 1996. 4: 58–73
- WORSLEY KJ, FRISTON KJ. Analysis of fmri time-series revisited—again. *Neuroimage.* 1995. 2(3): 173–81
- WU MT, SHEEN JM, CHUANG KH, YANG P, CHIN SL, ET AL.. Neuronal specificity of acupuncture response: a fmri study with electroacupuncture. *Neuroimage.* 2002. 16(4): 1028–37
- YIN L, JIN X, QIAO W, SUN J, SHI X, ET AL.. Pet imaging of brain function while puncturing the acupoint st36. *Chin Med J (Engl).* 2003. 116(12): 1836–9
- YOSHIDA T, TANAKA C, UMEDA M, HIGUCHI T, FUKUNAGA M, ET AL.. Non-invasive measurement of brain activity using functional mri: toward the study of brain response to acupuncture stimulation. *Am J Chin Med.* 1995. 23(3-4): 319–25
- ZARAHN E, AGUIRRE GK, D’ESPOSITO M. Empirical analyses of bold fmri statistics. i. spatially unsmoothed data collected under null-hypothesis conditions. *Neuroimage.* 1997. 5(3): 179–97
- ZENG F, SONG WZ, LIU XG, XIE HJ, TANG Y, ET AL.. Brain areas involved in acupuncture treatment on functional dyspepsia patients: a pet-ct study. *Neurosci Lett.* 2009. 456(1): 6–10

ZHANG D, DING G, SHEN X, YAO W, ZHANG Z, ET AL.. Role of mast cells in acupuncture effect: a pilot study. *Explore (NY)*. 2008. 4(3): 170–7

Curriculum Vitae

Zur Person

Florian Beißner
geb. 3.5.1979 in Hameln



Schulbildung

08/1991 – 07/1998 Albert-Einstein-Gymnasium Hameln

Studium

Physik

10/1999 – 09/2005 Studium der Physik an der Technischen Universität München

08/2004 – 08/2005 Diplomarbeit in der theoretischen Elementarteilchenphysik
am Max-Planck-Institut für Physik
Titel: *Hilberträume nichtkompakter Raum-Zeit-Gruppen*
Betreuer: Dr. habil. Heinrich Saller, Prof. Manfred Lindner

11/2006 – 09/2009 Promotionsstudium an der Universität Frankfurt in Kooperation
mit dem Brain Imaging Center Frankfurt und dem Max-Planck-
Institut für Biophysik
Betreuer: Prof. Wolfgang Schwarz, Prof. Heinrich Lanfermann

Chinesische Medizin

11/2006 – 06/2008 Postgraduiertenstudium der Traditionellen Chinesischen Medizin
an der Universität Porto

07/2008 – 06/2009 Masterarbeit in Traditioneller Chinesischer Medizin
Titel: *Mu and Shu points and the Phenomenon of Dian Xue reviewed
from the Viewpoints of Chinese Medicine and Modern Neuroscience*
Betreuer: Prof. Henry Johannes Greten, Prof. Manuel Laranjeira

Medizin

11/2008 – heute Studium der Medizin an der Goethe-Universität, Frankfurt

Veröffentlichungen

im Zusammenhang mit der Dissertation BEISSNER F, HENKE C. Investigation of acupuncture effects on vegetative brain centres using functional magnetic resonance imaging (fMRI)
Journal of Acupuncture and Tuina Science, Vol. 6(5), Oktober 2008, S. 264-265

BEISSNER F, HENKE C, UNSCHULD, PU. Forgotten Features of Head Zones and their relation to diagnostically relevant acupuncture points
Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 2009
DOI:10.1093/ecam/nen088

BEISSNER F, HENKE C. Methodological problems in fMRI studies on acupuncture: A critical review with special emphasis on visual and auditory cortex activations
Evidence Based Complementary and Alternative Medicine, 2009
DOI:10.1093/ecam/nep154

BEISSNER F, ANTI S, LANFERMANN H, KRAKOW K, HENKE C. Quantifying the impact of resting state on fMRI results
BMC Neuroscience
Revision eingereicht

HENKE C, BEISSNER F. Historical misconception on referred pain
eingereicht

Vorträge

im Zusammenhang mit
der Dissertation

Placebo-controlled studies of laser acupuncture effects on the human brain as measured by functional magnetic resonance imaging (fMRI)
2nd International Workshop on Traditional Chinese Medicine, Heidelberg, 14. Oktober 2007

Schwache Stimuli – Starker Resting State: Unerwartete Ergebnisse einer fMRT-Studie zur Laserakupunktur
11. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, Frankfurt, 10. Oktober 2008

Investigation of acupuncture effects on vegetative brain centres using functional magnetic resonance imaging (fMRI)
3rd Workshop on Scientific Approaches to Chinese Medicine, Huangshan, 24. Oktober 2008

Preise / Stipendien / Förderungen

11/2006 – 06/2009

Promotionsstipendium der Manfred-Köhnlechner-Stiftung

03/2008

Sachkostenzuschuss der Karl und Veronica Carstens-Stiftung

10/2008

Preis für den besten Vortrag auf der 11. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, 9.-10.10.08, Frankfurt

07/2009 – 12/2010

Post-Doc-Stelle und Sachkostenzuschuss der Horst-Görtz-Stiftung