

Dr. phil. nat. Florian Beißner

**Der Hirnstamm**  
Kontrollzentrum des menschlichen Körpers

Der vorliegende Beitrag wurde beim Deutschen Studienpreis 2011 mit einem 2. Preis in der Sektion Naturwissenschaften ausgezeichnet. Er beruht auf der 2010 an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt eingereichten Dissertation »Funktionelle Bildgebung des vegetativen Nervensystems - Neue Ansätze zur fMRT-Messung des menschlichen Hirnstamms« von Dr. phil. nat. Florian Beißner.

# Der Hirnstamm

Kontrollzentrum des menschlichen Körpers

*Wettbewerbsbeitrag zur Teilnahme am Deutschen Studienpreis 2011*

*Dr. phil. nat. Florian Beißner*

## **Kleiner Kern, große Wirkung**

Stellen Sie sich vor, Sie wachen eines Morgens auf und wollen wie immer aufstehen, um zu duschen oder sich einen Kaffee zu kochen. Doch als Sie sich aufrichten, wird Ihnen plötzlich schwarz vor Augen, und Sie fallen ohnmächtig zurück in Ihr Bett. Als Sie nach wenigen Sekunden das Bewusstsein zurückerlangen, nehmen Sie einen erneuten Anlauf. Doch wieder verhindert eine plötzliche unerklärliche Ohnmacht, dass Sie das Bett verlassen können.

So oder so ähnlich sehen die Symptome aus, wenn eine winzige Struktur von nur wenigen Millimetern Größe im Hirnstamm, dem untersten Teil Ihres Gehirns, eine Fehlfunktion hat. Ein sogenanntes Kerngebiet, nicht viel größer als ein Reiskorn, dessen Nervenfasern sich bis weit hinunter ins Rückenmark erstrecken, steuert hier die Kontraktion Ihrer Blutgefäße und spielt dadurch eine zentrale Rolle bei der Blutdruckregulation. Im Normalfall reagieren die Zellen dieses Kerns sofort, wenn sich der Körper von der Waagerechten in die Senkrechte bewegt, und sendet an die Blutgefäße im unteren Teil des Körpers das Signal, sich zusammenzuziehen. Dadurch wird verhindert, dass sich zu viel Blut in den Beinen sammelt und so an anderer Stelle, etwa im Gehirn, fehlt. Gleichzeitig erhöht der Kern die Schlagfrequenz des Herzens, da bei aufrechter Haltung mehr Arbeit verrichtet werden muss, um das Blut entgegen der Schwerkraft bis in den Kopf zu pumpen. Bei einer Fehlfunktion des Kerns, wie in unserer kleinen Geschichte beschrieben, bricht dieser komplexe Mechanismus zusammen und das Gehirn wird nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt. Nach etwa zehn Sekunden kommt es zur Ohnmacht.

Die Geschichte ist ein Beispiel für die zentrale Bedeutung, die dem Hirnstamm in unserem täglichen Leben zukommt: Schon eine geringfügige Fehlfunktion in diesem Hirnbereich kann bewirken, dass wir nicht mehr aufstehen können. Patienten, bei denen solche Ohnmachtsanfälle häufiger auftreten, leiden an sogenannter orthostatischer Hypotonie, das heißt einem zu niedrigen Blutdruck beim Übergang in die

aufrechte Körperhaltung. Betrifft die Störung hingegen einen anderen Kern etwas weiter oben im Hirnstamm, kann sogar ein lebensbedrohlicher Atem- oder Herzstillstand die Folge sein, wie er beispielsweise bei einem Schlaganfall in diesem Bereich häufig auftritt. Wiederum andere Kerne führen im Falle gestörter Aktivität zu einer völlig veränderten Funktion des gesamten restlichen Gehirns, da die Signale, die sie sonst in die Weiten des Groß- und Kleinhirns senden, plötzlich ausbleiben. Die Folgen sind verheerend: Sämtliche äußeren und inneren Eindrücke, die das Gehirn wahrnimmt, werden fortan nur noch als negativ interpretiert. Der Patient verliert erst die Fähigkeit, Freude zu empfinden, und später jeglichen Lebensmut. Er entwickelt eine schwere Depression.

### Das vegetative Nervensystem

Wie diese Beispiele zeigen, kann man den Hirnstamm zu Recht als Kontrollzentrum des menschlichen Körpers bezeichnen. Weitere Funktionen, die hier angesiedelt sind, umfassen die Schmerzwahrnehmung und -hemmung, die Umschaltung der größtenteils vom Kleinhirn gesteuerten Feinmotorik sowie die Kontrolle der körpereigenen sogenannten circadianen Rhythmen, wie des Schlaf- und Wach-Rhythmus. Darüber hinaus findet sich im Hirnstamm auch eine Reihe motorischer Kerne, welche unter anderem die

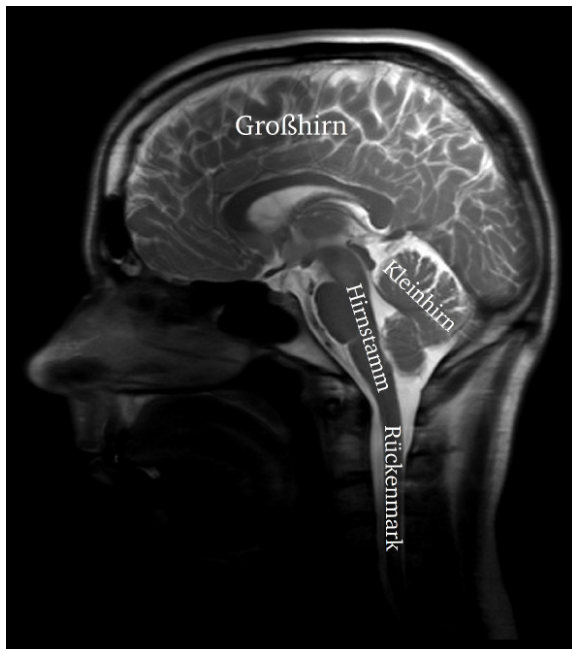


Abbildung 1: MRT-Bild des menschlichen Gehirns mit seiner anatomischen Unterteilung.

Muskeln im Hals und Rachen steuern.

Die mit Abstand wichtigste Funktion des Hirnstamms ist jedoch die Kontrolle und Regulation einer fast unüberschaubaren Anzahl von Organfunktionen. So werden etwa die Aktivität von Herz und Lunge, die Funktion des Magens, die Entleerung von Blase und Darm, die Produktion von Speichel und Tränenflüssigkeit und so alltägliche Reaktionen wie Niesen, Schwitzen oder Rotwerden von hier aus gesteuert. Die Hirnstamm-Kerne, welche diese Funktion übernehmen, gehören zum vegetativen Nervensystem (VNS), welches sich wie ein riesiges Netzwerk über den gesamten Körper erstreckt. Die Nerven des VNS erreichen und durchsetzen sämtliche inneren Organe vom Herz bis zur Niere und steuern

deren Aktivität. Dies geschieht durch elektrische Signale, die von den Steuerzentren zu den einzelnen Geweben geschickt werden und dort je nach Organ sehr unterschiedliche Wirkungen auslösen. So kann ein Signal, welches über den sogenannten Vagusnerv zum Magen übermittelt wird, beispielsweise

bewirken, dass mehr Magensäure gebildet wird oder sich die rhythmischen Kontraktionen des Magens verändern, um die Nahrung besser verdauen zu können. Im Bauch lagern sich die Nervenfasern des VNS zu sogenannten Plexus (Geflechten) zusammen, deren bekanntester im Volksmund Solarplexus genannt wird. Seine berüchtigte Wirkung haben viele schon einmal am eigenen Körper erlebt: Ein Stoß oder Schlag auf diesen empfindlichen Teil des Bauches zwischen den Rippenbögen kann durch eine übermäßige Reizung vegetativer Nerven zu Atemnot, Schwindel oder sogar Bewusstlosigkeit führen. Uns bleibt buchstäblich die Luft weg.

### **Eine *terra incognita* der Neurowissenschaften**

Aufgrund seiner immensen Bedeutung könnte man nun davon ausgehen, dass der Hirnstamm zu den am besten erforschten Gebieten des Gehirns zählt, insbesondere, da unser Wissen über das Gehirn durch den Fortschritt der Neurowissenschaften in den letzten Jahrzehnten enorm zugenommen hat. Sucht man jedoch in der Fachliteratur nach exakten Erklärungen der oben beschriebenen Phänomene, so erlebt man eine herbe Enttäuschung: In vielen Lehrbüchern der Neurowissenschaften wird der Hirnstamm mit keinem Wort erwähnt. Andere widmen ihm nur ein einzelnes Kapitel. Als ich Neurowissenschaftler fragte, was ihrer Meinung nach die wichtigste Funktion des Gehirns sei, erhielt ich zumeist Antworten wie »Verarbeitung äußerer Reize«, »Kognition« oder »Bewusstsein«. In der Tat werden gerade in der bildgebenden Forschung hauptsächlich höhere Hirnfunktionen wie Sehen, Hören, Wahrnehmungs- oder Lernprozesse untersucht. Dagegen sind etwa die genauen Vorgänge, die im Hirnstamm zur Entstehung des menschlichen Atemrhythmus führen, derzeit noch weitgehend unverstanden. Ebenso wenig wissen wir, welche Abläufe dort vor sich gehen, wenn wir aus Scham erröten, eine Gänsehaut bekommen oder uns übergeben müssen. Bei anderen Funktionen, wie etwa der Entzündungshemmung oder der Immunabwehr, beginnt die Wissenschaft gerade erst zu verstehen, dass auch hier viele Prozesse vom Hirnstamm aus geregelt werden.

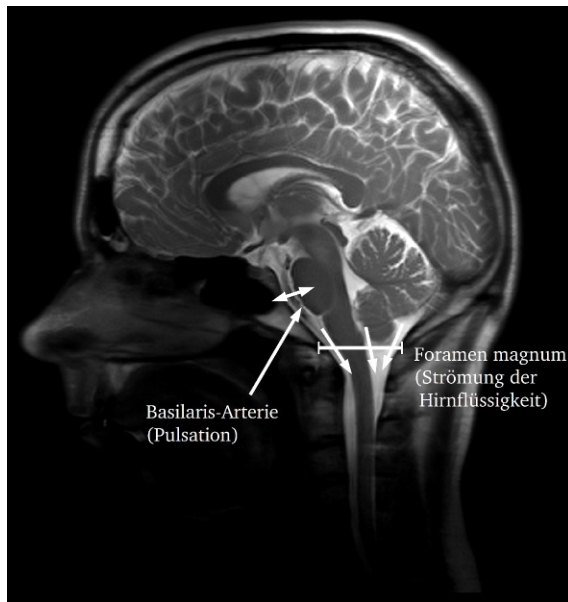
Was sind die Gründe für diese Diskrepanz zwischen physiologischer und wissenschaftlicher Bedeutung? Zum einen scheinen die komplexeren Funktionen des Gehirns auf die meisten Wissenschaftler eine größere Faszination auszuüben als scheinbar selbstverständliche Vorgänge wie Atmung, Blutdruckregulation und Verdauung, selbst wenn diese so wenig verstanden sind. Es gibt jedoch noch einen anderen, wichtigeren Grund, warum unser Wissen hier so begrenzt ist: Der Hirnstamm entzieht sich weitgehend der Erforschung durch die bildgebenden Verfahren. Diese Methoden, allen voran die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), haben die Neurowissenschaften in den letzten zwei Jahrzehnten förmlich revolutioniert, da sie die Messung neuronaler Aktivität ermöglichen, ohne dass Elektroden oder Sonden in das Gehirn eingebracht werden müssen. Dass sich ein MRT heutzutage in beinahe jedem Krankenhaus findet, hat darüber hinaus zur rasend schnellen Verbreitung der Methode

beigetragen, sodass seit ihrer Erfindung Anfang der 90er Jahre mehr als 20.000 fMRT-Studien publiziert worden sind. Trotz ihrer unbestrittenen Erfolge versagt die Standard-fMRT jedoch völlig bei dem Versuch, die Aktivität von Kernen im Hirnstamm zu messen.

An dieser Stelle setzt meine Doktorarbeit an.

## Hirnstamm-fMRT

Um die Standard-fMRT zur Hirnstamm-fMRT weiterzuentwickeln, müssen wir uns zunächst fragen, warum diese Methode unter normalen Umständen im Hirnstamm so schlechte Ergebnisse liefert. Dazu ist etwas Anatomie nötig: Der Hirnstamm ist ein längliches Gebilde, welches seinen Ursprung etwa in der Mitte des



*Abbildung 2: Physiologische Störquellen sind der Hauptgrund für die Schwierigkeiten bei fMRT-Messungen des Hirnstamms.*

Gehirns hat. Von dort aus erstreckt er sich in Richtung der Wirbelsäule und geht etwa auf Höhe des ersten Halswirbels in das Rückenmark über. Zuvor verlässt er den Schädel durch dessen größte Öffnung, das Foramen magnum. Direkt an der Vorderseite des Hirnstamms ziehen zwei der vier großen Gefäße nach oben, welche das Gehirn mit Blut versorgen, die Vertebralis-Arterien. Die anderen beiden großen Gefäße, die jedoch bei unserer Betrachtung eine untergeordnete Rolle spielen, sind die als Halsschlagadern bekannten Carotis-Arterien. Die beiden Vertebralis-Arterien vereinigen sich etwa auf halber Länge des Hirnstamms zur Basilaris-Arterie. In der anatomischen Nähe des Hirnstamms zu den eben genannten Blutgefäßen liegt bereits der

Hauptgrund für das Versagen der Standard-fMRT. Sowohl diese Gefäße als auch der Hirnstamm selbst dehnen sich rhythmisch mit jedem Herzschlag aus, um sich gleich darauf wieder zusammenzuziehen. Diese Bewegung fällt hier wesentlich stärker aus als in anderen Teilen des Gehirns.

Um zu verstehen, warum dies einen negativen Einfluss auf fMRT-Messungen hat, muss man wissen, dass bei diesem Verfahren die Hirnaktivität nicht direkt gemessen wird. Vielmehr werden winzige Durchblutungsveränderungen registriert, die dadurch entstehen, dass die Nervenzellen bei erhöhter Aktivität mehr Sauerstoff benötigen und daher stärker mit Blut versorgt werden. Das Signal, das dazu gemessen werden muss, ist so schwach, dass bereits eine Verschiebung von nur einem Millimeter in einem fMRT-Bild zu einer Störung führt, die dieses leicht überdecken kann. Daher zeigen fMRT-Messungen eine große Anfälligkeit gegenüber jeglicher Form von Bewegung. Zur Verdeutlichung können

Sie sich vorstellen, dass ein Bildausschnitt (Pixel), welcher die Position eines Nervenkernegebietes am Rande des Hirnstamms zeigt, in einem bestimmten Gradienten erscheint. Durch eine plötzliche Bewegung wird nun dieser Ausschnitt teilweise in die angrenzende Hirnflüssigkeit verschoben, die im fMRT-Bild weiß ist. Der dadurch ausgelöste Helligkeitssprung übertrifft an Intensität leicht jedes relevante, d.h. durch Hirnaktivität bedingte Signal.

Bei der Standard-fMRT begegnet man diesem Problem, indem man die einzelnen fMRT-Bilder so dreht und verschiebt, dass sie möglichst genau mit dem jeweils ersten Bild der Reihe übereinstimmen. Auf diese Weise minimiert man beispielsweise den Einfluss von Kopfbewegungen, wie sie bei jeder Messung auftreten. Im Hirnstamm ist das Problem durch eine solche Korrektur jedoch nicht zu lösen, da es sich hier nicht um eine Bewegung des ganzen Kopfes handelt, sondern um die rhythmische Verschiebung des Hirnstamms innerhalb des Bildes.

Es gibt jedoch auch für dieses Problem eine Lösung. Da die störenden Pulsationen, die durch die Blutgefäße bedingt sind, allesamt mit dem Herzschlag zusammenhängen, kann man sich eines Tricks bedienen, der genau diese Störungen minimiert: Man koppelt die Messung der fMRT-Bilder an den Herzschlag. Konkret bedeutet dies, dass die Aufnahme eines neuen Bildes immer dann gestartet wird, wenn die Pulswelle den Hirnstamm gerade passiert hat. Da jedes Bild auf exakt dieselbe Weise aufgenommen wird, sind die Pulsationsbewegungen nun nicht mehr zeitlich variabel, sondern werden quasi im Bild eingefroren. Die Herzschlag-Taktung ist ein einfaches Verfahren, welches theoretisch bei jeder fMRT-Messung angewendet werden kann.

Leider ergibt sich an dieser Stelle jedoch ein schwerwiegendes neues Problem: Bei der fMRT müssen die Wasserstoffatome, deren Kernspins das eigentliche MR-Signal produzieren, vor jedem Bild erneut angeregt werden. Bei der Standard-fMRT kommt es nach wenigen Sekunden zu einem Gleichgewicht zwischen der Anregung und dem anschließenden Zerfall des Kernspin-Signals. Koppelt man die Messung jedoch an den Herzschlag, so macht sich schnell bemerkbar, dass ein gesundes Herz nicht immer im gleichen Takt schlägt. Sie können sich leicht selbst davon überzeugen, indem Sie einmal darauf achten, wie Ihr Puls sich jedes Mal ein bisschen beschleunigt, wenn Sie einatmen, und wie er beim Ausatmen wieder langsamer wird. Diesen Effekt nennt man »respiratorische Sinusarrhythmie«. Die Variabilität der Herzfrequenz führt nun bei der Herzschlagtaktung des MRTs dazu, dass es nicht zum benötigten Gleichgewicht beim Kernspin-Signal kommt, da der Zeitraum, der zwischen zwei Anregungen vergeht, jeweils leicht unterschiedlich ist. Im Signal zeigt sich dies durch Helligkeitsschwankungen des gesamten Bildes. Diese Schwankungen können dabei genauso groß werden wie die Störungen im Hirnstamm, die man mit diesem Verfahren eigentlich beseitigen wollte. Man hat also den Teufel mit dem Beelzebub ausgetrieben.

Nun kommen wir zum zentralen Teil meiner Doktorarbeit, denn zum Glück gibt es auch hier eine Möglichkeit, das Problem zu lösen. Das Verfahren heißt Dual-Echo-EPI und ist eine Abwandlung der in der Standard-fMRT verwendeten echoplanaren Bildgebung (EPI), für deren Entwicklung Sir Peter Mansfield

2003 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt wurde. Der einzige Unterschied besteht darin, dass bei der Dual-Echo-EPI mit jeder Anregung nicht ein, sondern zwei Bilder kurz hintereinander aufgenommen werden. Da der störungsbehaftete Anteil in beiden Bildern konstant ist, kann man ihn durch Quotientenbildung entfernen. Auf diese Weise erhält man nun endlich fMRT-Bilder, die weitgehend frei von pulsbedingten Störungen sind und auch keine sekundären Störungen aufgrund der Herzschlagtaktung mehr enthalten.

Der umfangreichste und für den Laien wohl langweiligste Teil meiner Doktorarbeit bestand nun darin, geeignete Verfahren zu entwickeln, um Dual-Echo-Bilder für die statistische Auswertung vorzubereiten. Bei der Quotientenbildung kann es nämlich leicht passieren, dass das Signal im zweiten Bild bereits auf null abgefallen ist, sodass der sinnlose Wert von unendlich entsteht. Diesem Problem begegnete ich mit speziellen Markierungsverfahren und Filtern zur räumlichen Glättung. Das Endergebnis war eine fMRT-Sequenz, die zumindest in der Theorie die nötige Sensitivität für Aufnahmen im menschlichen Hirnstamm besaß.

### **Grimassen schneiden für die Wissenschaft**

Um dies zu beweisen, führte ich einen ersten Praxistest durch. Aber wie löst man gezielt eine Aktivierung im Hirnstamm aus, um sie dann im fMRT sichtbar zu machen? Die einfachste Möglichkeit hierzu bieten die sogenannten Hirnnerven. Das sind Nerven, die hauptsächlich den Kopf und Hals versorgen und deren Kerngebiete sich im Hirnstamm befinden. Der bekannteste von ihnen ist wohl der Trigeminus-Nerv, der seinen Namen der Tatsache verdankt, dass er aus drei Ästen besteht, und dessen sensorischer Teil sämtliche Berührungs- und Schmerzempfindungen des Kopfes in den Hirnstamm überträgt. Man glaubt heute, dass er eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Kopfschmerzen, insbesondere von Migräne, spielt. Alle Hirnnervenkerne zeigen eine erhöhte Aktivität, wenn der zugehörige Nerv Signale übermittelt. So wird der sensorische Kern des Trigeminus-Nervs beispielsweise aktiviert, wenn uns jemand über das Gesicht streicht, während der motorische Kern die Kontraktion der Kiefermuskulatur etwa beim Kauen steuert.

Da sowohl die Funktion der Hirnnervenkerne als auch ihre Lage im Hirnstamm sehr gut bekannt sind, wurden sie in meiner Arbeit als Testobjekte für die Sensitivitätsmessung der neu entwickelten fMRT-Sequenz verwendet. Neben dem bereits erwähnten Trigeminus-Kern wurden die motorischen Kerne von noch zwei weiteren Hirnnerven ausgewählt: Der Fazialis-Kern sitzt etwa auf mittlerer Höhe des Hirnstamms und steuert die Kontraktion der sogenannten mimischen Muskulatur, deren unterschiedliche Anspannung entscheidet, ob wir entspannt lächeln, erstaunt unsere Augenbrauen hochziehen oder besorgt unsere Stirn in Falten legen. Der Ambiguus-Kern hat vielfältige Aufgaben, von denen eine die Koordination der verschiedenen Hals- und Rachenmuskeln beim Schlucken ist. Man macht es sich selten

bewusst, aber der Schluckakt ist ein hochkomplexer Vorgang, bei dem eine große Anzahl von Muskeln in genau festgelegter Reihenfolge angespannt und wieder entspannt werden muss, damit die Nahrung am Ende tatsächlich in unserem Magen und nicht etwa in der Lunge landet.

Um mit diesen drei Kernen einen Sensitivitätstest durchzuführen, wurden nacheinander 20 Probanden im fMRT gemessen. Sie alle erhielten die Aufgabe, während der Messung auf ein akustisches Signal hin

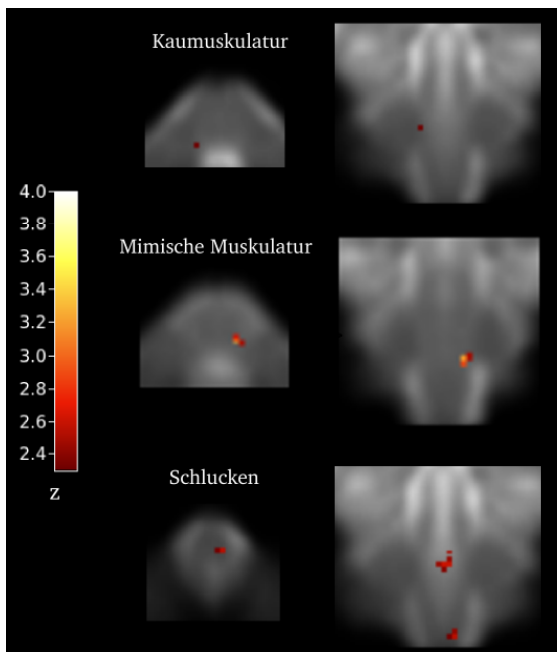


Abbildung 3: Erfolgreicher Test der Dual-Echo-EPI an drei Hirnstamm-Kernen bekannter Funktion (von oben: Trigemino-, Fazialis-, und Ambiguus-Kern). Das unterste Bild zeigt zusätzlich das sog. pontine Schluckzentrum, dessen Bedeutung beim Menschen bisher nicht eindeutig geklärt war.

zuerst Grimassen zu schneiden, dann zu schlucken und schließlich ihre Zähne aufeinanderzupressen und den Kiefer anzuspannen. Jede Bewegungsphase dauerte 20 Sekunden und wurde je drei Mal wiederholt. Die Daten wurden dann mit den neu entwickelten Verfahren vorverarbeitet und statistisch ausgewertet.

Meine Freude war groß, als die Ergebnisse zeigten, dass die Dual-Echo-EPI tatsächlich die Aktivität der gesuchten Kerne nachweisen konnte und dabei sogar besser abschnitt als die bis dahin beste Methode. Beim Schlucken fand ich zusätzlich zum Ambiguus- sogar noch einen anderen aktivierten Kern, dessen Bedeutung für den Schluckakt beim Menschen zuvor nicht eindeutig geklärt war. Nachdem ich nun ein neues Werkzeug besaß, um neuronale Aktivität im Hirnstamm zu messen, war es Zeit, sich dem eigentlichen Ziel der Arbeit zu widmen, der Messung vegetativer Hirnstamm-Kerne. Der nächste Schritt allerdings brachte mir viele zweifelnde Blicke von Kollegen ein.

### Akupunktur als vegetativer Stimulus

Schon seit der Zeit meines Physikstudiums interessiere ich mich für die Chinesische Medizin. Besonders die Akupunktur hat mich stets fasziniert und tut es auch heute noch. Diesem Interesse ist es auch zu verdanken, dass ich nach meinem Studium von der theoretischen Elementarteilchenphysik in die Neurowissenschaften wechselte. Das eigentliche Ziel meiner Doktorarbeit war von Anfang an, mit möglichst objektiven wissenschaftlichen Methoden die Wirkmechanismen der Akupunktur zu untersuchen. Um mich als fachfremder Physiker mit diesem medizinischen Thema beschäftigen zu können, promovierte ich im eher physikalisch geprägten Bereich der funktionellen Bildgebung und studierte parallel Chinesische Medizin.



Im Studium lernte ich früh einen Akupunkturpunkt namens *Neiguan* an der Innenseite des Handgelenks kennen, der besonders bei Übelkeit und Erbrechen Anwendung findet. Die klinische Wirksamkeit dieses Punktes ist dabei weit besser belegt als die viel häufiger diskutierte schmerzlindernde Wirkung der Akupunktur. Dies gilt heute, knapp fünf Jahre später, noch immer. Mehr als 40 klinische Studien haben gezeigt, dass eine Akupunkturstimulation von Neiguan beispielsweise die häufig nach einer Narkose auftretende Übelkeit und die Häufigkeit des Erbrechens deutlich reduzieren kann. Dabei schneidet die Akupunktur ähnlich gut ab wie die normalerweise verabreichten Medikamente. Positive Ergebnisse existieren ebenfalls für Übelkeit und Erbrechen als Folge von Chemotherapien.

An dieser Stelle melden sich gewöhnlich die Zweifler zu Wort, die die Wirkung der Akupunktur auf einen reinen Placebo-Effekt reduzieren wollen. Allerdings hat gerade die Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen diese Behauptung eindrucksvoll widerlegt, was der Öffentlichkeit leider weitgehend entgangen ist. So wurde in mehreren Studien die Akupunktur noch während der Narkose verabreicht und anschließend ein Pflaster über die Einstichstelle geklebt. Als Placebo-Behandlung wurde nur das Pflaster aufgeklebt. Obwohl die Patienten nach dem Aufwachen nicht wissen konnten, ob sie tatsächlich akupunktiert worden waren oder nur eine Placebo-Behandlung erhalten hatten, zeigten die Akupunktierten trotzdem weniger Übelkeit und Erbrechen.

Was klinische Studien in der Regel jedoch nicht beantworten können, ist die Frage, wie das Einstechen und Stimulieren einer Nadel eine solche Wirkung entfalten kann. Die Anzahl möglicher Wirkmechanismen, die heute für die Akupunktur diskutiert werden, ist fast unüberschaubar. Leider liefert die Chinesische Medizin selbst keinen Erklärungsansatz, der einer modernen Betrachtung standhält. Trotz mehr als 50 Jahren intensiver Forschung konnten bisher weder die postulierten Leitbahnen (auch *Meridiane* genannt) zweifelsfrei nachgewiesen werden, noch hat man sich dem rätselhaften *Qi* angenähert, welches nach Meinung der Chinesischen Medizin in ihnen zirkuliert. Erklärungsansätze der westlichen Medizin umfassen so unterschiedliche Konzepte wie die Ausschüttung körpereigener, schmerzhemmender Substanzen, primär psychologische Wirkungen oder die Beeinflussung der Hirnaktivität durch die Stimulation. Bei der Weiterleitung der Signale von der Einstichstelle zum Wirkungsort reichen die Theorien von einfacher Nervenleitung über spezielle Faserbündel im Bindegewebe bis hin zu exotischen Konzepten wie Lichtkanälen oder bisher unbekanntem mikroanatomischen Strukturen. Unabhängig von all diesen Modellen war über den Punkt Neiguan bekannt, dass sich durch seine Stimulation die rhythmische Aktivität des Magens beeinflussen ließ. Eine Reihe sogenannter *elektrogastrographischer* Untersuchungen hatte gezeigt, dass der Anteil hochfrequenter Wellen, wie sie bei Übelkeit vermehrt über den Magen laufen, durch die Akupunktur reduziert wurde.

An dieser Stelle schließt sich der Kreis, wenn wir uns daran erinnern, dass genau diese rhythmische Aktivität des Magens durch Hirnstamm-Zentren des VNS gesteuert wird. Eine solche Perspektive legt

daher die Vermutung nahe, dass es durch die Akupunktur zu einer direkten Beeinflussung neuronaler Aktivität im Hirnstamm kommt und sie daher als eine therapeutische Stimulation des VNS aufgefasst werden kann.

### Nachweis von Hirnstamm-Aktivierungen unter Akupunktur-Stimulation

Um die Hypothese einer zentralen Bedeutung des Hirnstamms bei der Akupunkturwirkung endgültig zu beweisen, musste ich zunächst ein Verfahren entwickeln, um den zeitlichen Verlauf der Akupunkturstimulation zu messen. Alle bisherigen Studien, die fMRT verwendet hatten, um Akupunkturreffekte zu untersuchen, waren aufgrund des Fehlens eines solchen Verfahrens implizit davon ausgegangen, dass die Nadel nur in dem Moment Wirkung zeigte, in dem sie stimuliert wurde. Beim Loslassen bzw. Herausziehen, so die Theorie, verschwand der Akupunkturreffekt dann ebenso schnell, wie er gekommen war. Dass dies kein geeignetes Modell ist, wird jeder, der sich einmal selbst einer solchen Behandlung unterzogen hat, leicht bestätigen. Die für die Akupunktur charakteristische Nadel-Empfindung, ein dumpfes, ziehendes, ausstrahlendes Gefühl, das die Chinesen *die Ankunft des Qi (Deqi)* nennen, wird teilweise schon beim Einstich ausgelöst, häufig erst beim Stimulieren der Nadel und manchmal auch gar nicht. Oft bleibt das Gefühl noch lange bestehen, selbst wenn die Nadel nicht mehr stimuliert wird oder sogar bereits herausgezogen wurde.

Da dieser Zeitverlauf bei jedem Menschen anders ist, entwickelte ich ein Verfahren, bei dem die Probanden während der Akupunktur alle zehn Sekunden die Stärke ihrer momentanen Deqi-Empfindung

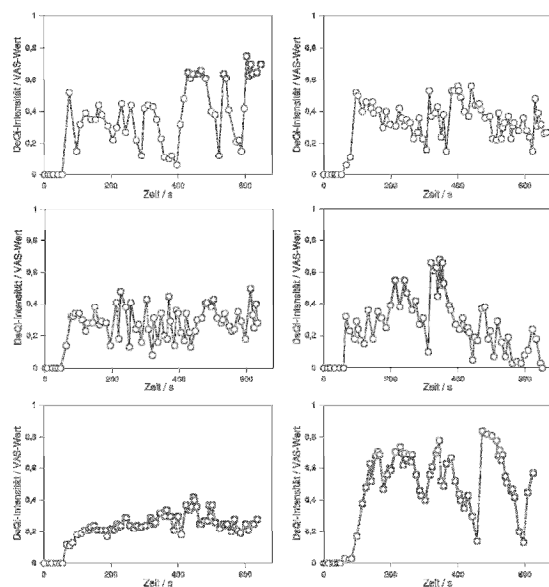


Abbildung 4: Typische Zeitverläufe der Akupunktur-Empfindung (Deqi) von sechs Probanden. Man beachte die große Variabilität der Ergebnisse.

angeben mussten. Dazu wurde eine Skala von 0 bis 100 verwendet, wobei 0 bedeutet, dass keine Empfindung zu spüren war, und 100 für die maximale Intensität dieser Empfindung stand, die sich der Proband vorstellen konnte. Auf diese Weise erhielt ich für jeden Probanden einen individuellen Deqi-Zeitverlauf. Um die Stimulation während der fMRT-Messungen an die jeweiligen Gegebenheiten anzupassen, wurde zusätzlich ein Feedback eingebaut. Da ich die Akupunktur selbst durchführte, saß ich auf einem Stuhl neben dem Probanden, dessen Oberkörper sich im MRT befand. Nach einer kurzen Pause zu Beginn der Messung führte ich die Nadel ein und stimuliere sie kurz. Dabei trug ich einen Kopfhörer, über den von einem Computer jedes Mal

ein akustisches Signal gesendet wurde, wenn der Proband auf seiner Skala weniger als 20 Punkte angegeben hatte. Sobald dies geschah, begann ich erneut, die Nadel so lange zu stimulieren, bis wieder ein Wert über 20 erreicht wurde. Während des ganzen Experiments wurde darüber hinaus die Herzfrequenz des Probanden gemessen, da sie eine wichtige Größe darstellt, die Rückschlüsse auf die Aktivität des VNS zulässt. Nach Abschluss dieser aufwendigen Messungen folgten dann Monate der Datenauswertung.

Vor der Analyse des Hirnstamms wurden zunächst die Daten des restlichen Gehirns ausgewertet, da hierfür Standardmethoden angewandt werden konnten. Das Aktivierungs-Muster, welches sich im Groß- und Kleinhirn offenbarte, stimmte weitgehend mit der sogenannten Schmerzmatrix überein. So werden diejenigen Hirnbereiche genannt, die für gewöhnlich bei der Schmerzverarbeitung aktiviert werden. Mit dieser Entdeckung war ich allerdings nicht der Erste. Denn wie sich bei der Analyse der bis dahin erschienenen fMRT-Studien zur Akupunktur herausgestellt hatte, war die Aktivierung schmerzverarbeitender Systeme eines der wenigen klaren Ergebnisse, welches diese Studien bis dahin geliefert hatten. Trotz der Bemühungen vieler Forscher, in diese Aktivierungen die schmerzhemmende Wirkung der Akupunktur hineinzuzinterpretieren, lässt sich mit Sicherheit nur sagen, dass das Gehirn die Akupunkturstimulation anscheinend als Schmerz wahrnimmt, was niemanden sonderlich überraschen dürfte, der schon einmal eine solche Behandlung erhalten hat. Mag die Intensität des Schmerzes auch gering sein, so ist die Stimulation der Nadeln doch keineswegs eine angenehme Angelegenheit. Die Aktivierung des schmerzverarbeitenden Systems warf jedoch mehr Fragen auf, als sie beantwortete. Denn die in der Klinik und in Experimenten beobachtete Wirkung der Akupunktur auf den Magen konnte auf diese Weise nicht erklärt werden. Hier bedurfte es also noch eines anderen Mechanismus.

Das fehlende Stück des Puzzles fand sich bei der Auswertung der Hirnstamm-Daten. Hier zeigte sich eine deutliche Aktivierung des sogenannten motorischen Vaguskerne, die von erhöhter Aktivität in einem an den Hirnstamm angrenzenden Bereich des unteren Stirnlappens begleitet wurde, der den schwierigen Namen ventromedialer Präfrontalcortex (vmPFC) trägt. Wie wir oben gesehen haben, ist es gerade der Vagusnerv, der die Informationen vom Hirnstamm zum Magen übermittelt. Der vmPFC spielt dabei die Rolle eines integrativen Zentrums, welches Informationen aus allen Teilen des Körpers empfängt und verarbeitet und gleichzeitig Steuersignale über den Hirnstamm an die verschiedenen Organe sendet. Damit war der Beweis erbracht, dass die Akupunktur Übelkeit und Erbrechen reduziert, indem sie über den Hirnstamm und das VNS direkt auf den Magen einwirkt.

### **Akupunktur beeinflusst auch die Herzfrequenz**

An dieser Stelle möchte ich neben den Ergebnissen meiner Doktorarbeit auch kurz berichten, wie es danach weiterging. Wie sich nämlich herausstellte, steckten insbesondere in den Hirnstamm-Daten noch

weit mehr wichtige Informationen. So ergab die Auswertung der parallel zur Messung aufgezeichneten Herzfrequenz, dass diese ebenfalls direkt von der Akupunktur beeinflusst wurde und zwar auf eine Art, die zuvor niemand erwartet hätte. Da ich von jedem Probanden den Zeitverlauf seiner Nadel-Empfindung besaß, konnte ich diesen direkt mit dem der Herzfrequenz vergleichen. Dabei zeigte sich, dass beide Kurven bei den meisten Probanden nahezu gegensätzlich verliefen. Jedes Mal, wenn die Probanden die Stimulation als besonders stark empfanden, sank ihre Herzfrequenz deutlich ab. Ließ die Intensität nach, erhöhte sie sich wieder.

Der aufmerksame Leser mag sich nun fragen, was Übelkeit und Erbrechen mit der Veränderung der Herzfrequenz zu tun haben und umgekehrt. Hier zeigt ein Blick in die alten Akupunkturklassiker, dass beim Wirkungsspektrum von Neiguan neben der Behandlung von Problemen des Magens immer auch die Therapie von Herzerkrankungen genannt wird. Was diese scheinbar so unterschiedlichen Krankheiten miteinander gemein haben, ist, dass beide sich durch eine übermäßige Aktivität des sogenannten *Sympathicus* verschlimmern. Das ist der Teil des VNS, der in Stresssituationen aktiv wird. Sicher kennen Sie diesen Effekt, wenn Sie sich an eine sehr unangenehme Situation erinnern, in der Ihnen das Herz bis zum Hals schlug und Ihnen vor Aufregung regelrecht schlecht wurde. Auch hier zeigt sich also, dass sich beim Verständnis der Akupunktur als therapeutischer Stimulation des VNS einige ansonsten schwer erklärbare Zusammenhänge quasi von selbst ergeben.

Vor diesem Hintergrund wertete ich die fMRT-Daten erneut aus, wobei ich diesmal den Zusammenhang zwischen Nadel-Empfindung und Herzfrequenz berücksichtigte. Dabei offenbarte sich ein komplettes Netzwerk von Hirnstamm-Bereichen, welches neben dem Hypothalamus, einem übergeordneten Steuerzentrum des VNS, noch zwei weitere Kerne mit sehr komplizierten Namen umfasste: die rostrale ventrolaterale Medulla (rVLM) sowie das ventrolaterale periaquäduktale Grau (vIPAG). Sie beide spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Sympathicus-Aktivität.

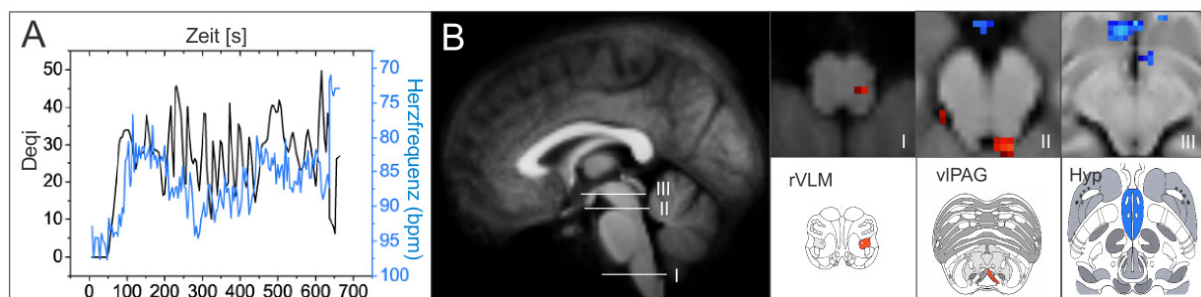


Abbildung 5: Aktivierungen im Hirnstamm unter Akupunkturstimulation.

A) Zeitverläufe der Nadel-Empfindung »Deqi« sowie der Herzfrequenz, die ein gegensätzliches Verhalten zeigen. (Hinweis: Die Skala der Herzfrequenz wurde zum einfacheren Vergleich umgedreht.)

B) Hirnstamm-fMRT-Bilder, welche das bei der Akupunktur aktivierte Netzwerk aus rostraler ventrolateraler Medulla (rVLM), ventrolateralem periaquäduktalem Grau (vIPAG) und Hypothalamus (Hyp) zeigen. Bild III zeigt darüber hinaus am oberen Rand den ventromedialen Präfrontalcortex (vmPFC).

Wie sich bald herausstellte, war exakt dasselbe Netzwerk aus Hirnstamm-Kernen wenige Jahre zuvor bereits von kalifornischen Wissenschaftlern im Tierexperiment an der Ratte entdeckt worden, als diese die blutdrucksenkenden Eigenschaften der Akupunktur untersucht hatten. Meine Ergebnisse waren also die Bestätigung und gleichzeitig der erste Beweis am Menschen, dass Akupunktur ihre Wirkung zumindest bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen über ein klar definiertes Netzwerk aus Kernen des VNS im Hirnstamm entfaltet.

### **Zukunftsvisionen**

Bei der Aufklärung des beschriebenen Akupunktur-Wirkmechanismus hat die Hirnstamm-fMRT ihre Fähigkeiten eindrucksvoll unter Beweis gestellt. Während die Methode im Moment noch recht eingeschränkt ist, was ihre räumliche Auflösung betrifft, könnte es mit verbesserten Sequenzen schon bald möglich sein, die direkte Interaktion selbst eng benachbarter Hirnstamm-Kerne sichtbar zu machen und so auch komplexere Vorgänge abzubilden.

Für die Zukunft ist meine Vision, dass eine stärkere Verbreitung dieses Verfahrens unsere Sicht auf den menschlichen Hirnstamm ebenso revolutionieren wird, wie es die Standard-fMRT für das Großhirn getan hat. Die Möglichkeiten für die Anwendung der Hirnstamm-fMRT sind dabei nahezu unbegrenzt. Zunächst sind hier alle Krankheiten zu nennen, bei denen eine Beteiligung des Hirnstamms heute bereits als gesichert gilt, allen voran die Parkinsonsche Krankheit. Bei ihr zeigen sich häufig schon vor dem Auftreten der ersten motorischen Symptome Störungen des Verdauungssystems, die auf eine Beeinträchtigung des motorischen Vaguskerne im unteren Hirnstamm zurückzuführen sind. Sie bleiben jedoch meist unbemerkt. Mit Hilfe eines geeigneten Verfahrens zur Anregung dieses Kernes, etwa durch einen Übelkeitsstimulus, sollte es möglich sein, eine Funktionsdiagnostik und somit eventuell auch eine Früherkennung dieser Krankheit zu etablieren. Ein frühzeitiger Beginn der Therapie könnte das Fortschreiten der Krankheit dann noch weiter hinauszögern, als dies heute schon möglich ist.

Andere Krankheiten, bei denen ich einen großen Erkenntnisfortschritt erwarte, sind chronische Schmerzsyndrome, unter denen allein in Deutschland mehr als sechs Millionen Menschen leiden. Hier gibt es eine fast unüberschaubare Menge an Forschungsergebnissen, die entweder auf Ebene des Rückenmarks oder des Großhirns gewonnen wurden. Der Hirnstamm liegt sowohl anatomisch als auch funktionell genau in der Mitte dieser beiden Systeme und wurde aus den genannten Gründen beim Menschen bisher kaum untersucht. Dabei befinden sich gerade hier die wichtigen Zentren der sogenannten absteigenden Hemmung, die zu einem großen Teil beeinflussen, wie stark ein Schmerz unabhängig von der tatsächlichen Intensität des Reizes wahrgenommen wird. Eine zentrale Rolle spielt hier das periaquäduktale Grau, welches wir schon in der Akupunkturstudie kennengelernt haben. Ein

genauerer Verständnis der Vorgänge in diesem System könnte einen entscheidenden Fortschritt bei der Erforschung chronischer Schmerzen bedeuten.

Aber auch bei vielen anderen Krankheiten kann man mit gewisser Sicherheit von einer Beteiligung des Hirnstamms ausgehen, die jedoch aufgrund des Fehlens geeigneter Messverfahren bisher unerkannt geblieben ist. Hierzu zählen insbesondere die sogenannten *funktionellen Störungen*. Bei diesen Krankheitsbildern treten zwar Symptome auf, die durchaus schwerwiegende Beeinträchtigungen für die Patienten bedeuten, trotz ausführlicher Diagnostik lässt sich jedoch keine organische Ursache feststellen. In solchen Fällen geht man meist von psychischen Ursachen aus und spricht daher auch von *psychosomatischen* Störungen. Beispiele sind bestimmte Herz-Kreislauf-Probleme, Reizmagen- oder Reizdarmsyndrome, Blasenbeschwerden, Unterbauchschmerzen und viele andere. Wie wir oben gesehen haben, werden beinahe alle Organfunktionen durch Nervenimpulse aus dem Hirnstamm gesteuert und aufeinander abgestimmt. Neben der Ausschüttung von Hormonen ist dies der einzig bekannte Mechanismus, wie die Psyche direkten Einfluss auf Körperfunktionen ausüben kann. Daher ist zu erwarten, dass der Hirnstamm bei einem Großteil psychosomatischer Erkrankungen die entscheidende Schaltzentrale darstellt. Ich bin sicher, dass man diese Prozesse mittels Hirnstamm-fMRT sichtbar machen könnte, wenn es gelänge, geeignete experimentelle Designs zu entwickeln. Neben der endgültigen Anerkennung dieser Störungen als »echte Erkrankungen« könnten sich hieraus auch neue therapeutische Ansätze ergeben.

Neben der Entwicklung der Hirnstamm-fMRT an sich halte ich auch die Aufklärung des Akupunktur-Wirkmechanismus bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen für ein wichtiges Ergebnis meiner Arbeit. Obwohl sich die Akupunktur eindeutig auf dem Vormarsch befindet, führt das Fehlen geeigneter Erklärungsansätze für die Wirkung dieser zugegebenermaßen exotischen Therapieform zu einer eher schleppenden Integration in die westliche Schulmedizin. Hier können klare Mechanismen, die die beobachteten Effekte in der Sprache der Physiologie erklären, einen wichtigen Beitrag zur Akzeptanz der Akupunktur auch in konservativen Kreisen der Medizin leisten.

Darüber hinaus dürfen wir bei allem Ringen um moderne physiologische Erklärungsmodelle nicht die einmalige Chance versäumen, etwas von dieser archaischen Therapieform zu lernen. Wenn ein spezieller Tiefenschmerzreiz, wie ihn die Akupunktur darstellt, vegetative Funktionen positiv beeinflussen kann, so eröffnet dies völlig neue Möglichkeiten bei der therapeutischen Stimulation. In Verbindung mit der sehr ausgefeilten Diagnostik der Chinesischen Medizin könnte hier eine neue Therapieform entstehen, bei der zunächst der vegetative Zustand des Patienten gemessen wird, um anschließend eine individualisierte Stimulation bestimmter Punkte anzuwenden. Ob hierfür tatsächlich Nadeln nötig sind oder ob auch weniger schmerzhaft bzw. invasive Verfahren, wie beispielsweise Reizstrom oder Laserstimulation, das gewünschte Ergebnis liefern, wird ebenfalls eine Frage für zukünftige Studien sein.

Zuletzt ist meine Hoffnung, dass durch die weitere Verbesserung der Methoden zur Hirnstamm-fMRT diesem Teil des Gehirns von der Medizin endlich die Aufmerksamkeit entgegengebracht wird, die ihm gebührt.