

**Institut für Systemische Neurowissenschaften
des Zentrums für Neurologie
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf
Direktor: Prof. Christian Büchel**



**Habituation auf Schmerzreize involviert das rostrale Cingulum –
eine fMRT- Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
vorgelegt von

Wiebke Herken
aus Oldenburg (Oldb.)
Hamburg, 2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Arbeitshypothese und Fragestellung.....	1
2 Einleitung	3
2.1 Periphere Nozizeption	6
2.1.1 Nozizeptoren.....	6
2.1.2 Schmerzleitung von der Peripherie zum ZNS	8
2.2 Zentrale Schmerzverarbeitung.....	8
2.2.1 Spinothalamische Verarbeitung.....	8
2.2.2 Subkortikale und kortikale Verarbeitung	11
2.2.3 Subjektive Schmerzwahrnehmung	13
2.3 Physiologie der endogenen Schmerzhemmung.....	14
2.3.1 Einführung in die Grundlagen der endogenen Schmerzhemmung.....	14
2.3.2 Supraspinale und spinale Modulationsvorgänge	15
2.4 Mechanismen der Habituation.....	19
2.5 Möglichkeiten der Bildgebung	20
2.5.1 Überblick über die Möglichkeiten der Bildgebung.....	20
2.5.2 fMRT	20
2.6 Zusammenfassung und Motivation	28
3 Methoden und Material.....	30
3.1 Probanden	30
3.1.1 Probandenakquisition	30
3.1.2 Probanden-Instruktionen und präexperimentelle Phase	30
3.1.3 Kontrollbedingungen	31
3.2 Studiendesign und Datengewinnung	32
3.2.1 Studiendesign	32

3.2.2	Thermoden-induzierter nozizeptiver Hitzereiz.....	33
3.2.3	Datengewinnung.....	34
3.3	Datenanalyse: Bildverarbeitung.....	34
3.3.1	Vorverarbeitung (Image pre-processing).....	35
3.3.2	Statistische Analyse.....	37
4	Ergebnisse	39
4.1	Verhaltensdaten	39
4.1.1	Schmerzschwellen	39
4.1.2	Schmerzratings	41
4.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe	43
4.2.1	Schmerzschwellen der Kontrollgruppe	43
4.2.2	Rating der Kontrollgruppe.....	44
4.3	fMRT: Hauptauswirkungen der Schmerzstimulation.....	44
4.3.1	Veränderungen in der schmerzbezogenen Antwort über die Zeit: Abnehmende Aktivität.....	45
4.3.2	Veränderungen in der schmerzbezogenen Antwort über die Zeit: Zunehmende Aktivität	46
5	Diskussion.....	49
5.1	Das Phänomen der Habituation in Bezug auf Schmerz.....	50
5.2	Aktivität in der Schmerzmatrix	51
5.3	Endogene Schmerzhemmung	52
5.3.1	Bildgebung des ACC bei der Schmerzverarbeitung.....	55
5.3.2	Die Rolle des ACC bei der endogenen Schmerzhemmung.....	57
5.4	Habituation und chronischer Schmerz.....	62
5.5	Diskussion der Veränderung der Schmerzschwellen am nicht- stimulierten Unterarm	63
5.6	Ausblick	66
6	Zusammenfassung.....	68
	Literaturverzeichnis.....	69

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erster und zweiter Schmerz.....	8
Abbildung 2: Wichtige Strukturen der Schmerzmatrix.....	14
Abbildung 3: BOLD-Response.....	25
Abbildung 4: Methodik der funktionellen Bildgebung.....	27
Abbildung 5: Paradigma der Schmerzstimulation.....	33
Abbildung 6: Thermode.....	34
Abbildung 7: Entwicklung der Schmerzschwellen am linken Arm über den Versuchszeitraum.....	40
Abbildung 8: Entwicklung der Schmerzschwellen über den Versuchszeitraum.....	41
Abbildung 9: Veränderungen der Schmerzratings über den Versuchszeitraum.....	42
Abbildung 10: Detaillierte Veränderungen der Schmerzratings von Tag eins bis Tag.....	43
Abbildung 11: Schmerzschwellen der Kontrollgruppe	44
Abbildung 12: SPM-Analyse abnehmende Aktivität.....	46
Abbildung 13: SPM-Analyse zunehmende Aktivität.....	47
Abbildung 14: Das limbische System	53
Abbildung 15: Aufbau des anterioren Cingulumkortex (ACC).	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inhibitorische Transmitter im nozizeptiven System.....	18
Tabelle 2: Statistische Auswertung	48

Abkürzungsverzeichnis

ACC:	anteriorer Cingulumkortex
ACTH:	adrenocorticotropes Hormon
ANCOVA:	Analysis of covariance
ANOVA:	Analysis of variance
BA:	Brodman Area
BOLD-Response:	Blood Oxygen Level Dependant-Response
CGRP:	Calcitonin gene-related peptide
CMA:	cingulate motor area
CT:	Computertomographie
d.h.:	das heißt
dIPAG:	dorsolaterales PAG
DLPFC:	dorsolateraler präfrontaler Kortex
DLPT:	Dorsolaterales pontines Tegmentum
dz:	Deziliter
EPI:	Echo Planar Imaging
etc.:	et cetera
fMRT:	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV:	Field of view
Ggf:	gegebenenfalls
HRF:	hemodynamic response function
mg:	Milligramm
MHz:	MegaHertz
MRT:	Magnetresonanztomographie
m/s:	Meter pro Sekunde
PAG:	periaquäduktales Höhlengrau
PET:	Positronenemissionstomographie
POMC-Gruppe:	Pro-OpioMelanoCortin
rACC:	rostraler anteriorer Cingulumkortex
RVM:	Rostrale ventromediale Medulla
SI:	primär somatosensorischer Kortex
SII:	sekundär somatosensorischer Kortex
SEM:	Standard error of the mean

SPM:	Statistical Parametric Mapping
TE:	Time to echo
TR:	Time to repeat
u.a.:	unter anderem
VAS:	visuelle Analogskala
vlPAG:	ventrolaterales PAG
VBM:	Voxel-basierte Morphometrie
z.B.:	zum Beispiel
ZNS:	zentrales Nervensystem

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Schmerzen stellen im klinischen Alltag ein Problem dar, mit dem man als Ärztin/Arzt tagtäglich konfrontiert wird. Die effektive Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen ist folglich eine zentrale Aufgabe der ärztlichen Tätigkeit.

Die eigentliche Schmerz Wahrnehmung resultiert aus einem komplexen Zusammenspiel nozizeptiver¹ und antinozizeptiver Mechanismen. Das akute Auftreten von Schmerzen signalisiert zunächst Gefahr und induziert so ein erhöhtes Maß an Aufmerksamkeit („arousal“) und Erregung, um so eine mögliche Flucht vorzubereiten. Auf der anderen Seite findet eine kognitive Bewertung der Schmerzen statt: In bestimmten Situationen, in denen die Schmerzen als unausweichlich evaluiert werden, kann auf diese Weise eine Unterdrückung der Schmerz Wahrnehmung induziert werden, die durch eine Aktivierung von Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung (endogenen Antinozizeption) realisiert wird. Ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden neuronalen Zusammenhänge, insbesondere der antinozizeptiven Mechanismen, stellt eine wichtige Chance im Hinblick auf die Verbesserung einer zielgerichteten Behandlung von akuten und chronischen Schmerzzuständen dar.

Eine Möglichkeit, wie der Körper auf repetitive Reize, auch Schmerzreize, reagiert, ist die Habituation. Hierunter versteht man die Tatsache, dass wiederholte Schmerzstimulation zu einer Abnahme der Schmerzintensität führt. Habituation stellt eine gängige Reaktion des menschlichen (und tierischen) Organismus auf wiederholte Schmerzstimulation dar. (LeBlanc and Potvin 1966; Stempel 1976; Stempel 1978) Die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch, abgesehen von einigen Verhaltensstudien, noch relativ unerforscht: In diesem Zusammenhang konnte insbesondere die Frage, ob die entsprechenden Vorgänge auf spinaler oder supraspinaler Ebene ablaufen, bis heute noch nicht eindeutig geklärt werden.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, wie das zentrale Nervensystem auf wiederholte, durch einen Hitzestimulus ausgelöste Schmerzstimulation, die jedoch keine unmittelbare Gefahr oder Bedrohung für das Individuum darstellt, reagiert. Sollte eine Habituation stattfinden, müsste diskutiert werden, über welche Mechanismen diese vermittelt wird.

¹ Definition Nozizeption: „Wahrnehmung eines Schmerzreizes von lat. nocere= schaden und capere, captus = nehmen, fassen“ (Pschyrembel, W. (2002)

In dieser Arbeit wurde die Hypothese zugrunde gelegt, dass durch die wiederholte Schmerzstimulation Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung angeregt werden und so zu einer Abnahme der empfundenen Schmerzintensität führen.

2 Einleitung

Die Internationale Schmerzgesellschaft (IASP) hat 1986 die folgende Definition für Schmerz formuliert:

„Schmerz ist ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potenzieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“²

Aus dieser Definition der IASP gehen einige wesentliche Aspekte hervor:

So wird zunächst einmal die **emotionale** Komponente des Schmerzerlebens betont, wobei besonders hervorgehoben wird, dass Schmerz stets ein **subjektives Erlebnis** ist, dass dem Einfluss der aktuellen psychischen und physischen Verfassung des Individuums unterliegt (Cornwall and Donderi 1988; Miyazaki, Shibasaki et al. 1994; Rainville, Duncan et al. 1997).

Schmerz ist nicht nur eine reine Sinnesempfindung, sondern vielmehr eine komplexe, mehr-dimensionale Erfahrung. Bereits 1968 unterschieden Melzack und Casey im Hinblick auf die Wahrnehmung von Schmerz drei Komponenten, die in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen: Eine sensorisch-diskriminative, eine motivational-affektive und eine kognitiv-bewertende Komponente des Schmerzerlebens (Melzack 1968). Manche Autoren erwähnen zusätzlich noch eine reflexive (Willis 1985) sowie eine vegetative und motorische Dimension. Die unterschiedlichen Dimensionen und Komponenten, aus deren Zusammenspiel letztendlich die eigentliche Schmerzwahrnehmung generiert wird, setzen sich nach dem heutigen Verständnis wie folgt zusammen:

Die **sensorisch-diskriminative** Komponente liefert Informationen über die Lokalisation, die zeitliche Ausdehnung sowie über die Intensität des Schmerzreizes.

Die **affektiv-emotionale** Komponente beschreibt die mit den Schmerzen einhergehenden Gefühle wie z.B. Angst und Unwohlsein.

Die **motorische** Komponente umfasst Flucht- und Schutzreflexe (z.B. das Wegdrehen des Gesichtes bei einem Schlag ins Gesicht oder auch das schnelle Zusammenkneifen der Augen, wenn ein Fremdkörper ins Auge gelangt), aber auch komplexere motorische Reaktionen wie Schonhaltungen oder Vermeidungsverhalten z.B. bei Rückenschmerzen oder auch das Hinken bei Knieschmerzen.

² Definition der International Association for the Study of Pain (Merskey, H., N. Bogduk, et al. 1994)

Der Einfluss des vegetativen oder autonomen Nervensystems (die **autonome** oder **vegetative** Komponente), äußert sich z.B. durch den Anstieg von Puls und Blutdruck, Schweißausbrüchen oder auch Übelkeit.

Die Tatsache, dass Schmerzreize unterschiedlich wahrgenommen und bewertet werden können, z.B. als harmlos (Schnitt in den Finger) oder lebensbedrohlich (z.B. im Rahmen eines schweren Verkehrsunfalls), spiegelt die **kognitiv-bewertende** Komponente der Schmerzwahrnehmung wider.

Die beschriebenen Komponenten tragen jeweils situationsabhängig in unterschiedlichem Ausmaß zur Schmerzbewertung bei. In diesem Zusammenhang besitzt außerdem die Erinnerung an frühere schmerzhaft Erlebnisse sowie das psycho-soziale Umfeld (Erziehung, kultureller Kontext etc.) eine einflussreiche Rolle.

Die Wahrnehmung von Schmerzen muss aufgrund seiner Multidimensionalität und Komplexität von der reinen Nozizeption, also den physiologisch ablaufenden Prozessen bei der Verarbeitung schmerzhafter Reize z.B. in Form der resultierenden Nervenerregung und Erregungsweiterleitung, abgegrenzt werden.

Ein zweiter wesentlicher Punkt der Definition der IASP ist der, dass Schmerz nicht immer durch eine tatsächliche Gewebereizung oder -schädigung mit nachfolgender Nervenerregung und Erregungsweiterleitung ausgelöst wird, sondern auch ohne diese entstehen kann. Besonders eindrücklich wird dies an den Beispielen der primären, idiopathischen Kopfschmerzerkrankungen (z.B. Migräne, Spannungskopfschmerz) und des Phantomschmerzes. Ein weiteres Beispiel hierfür sind die chronischen Schmerzen: Im Gegensatz zu Schmerzen beispielsweise nach einem Beinbruch, die vornehmlich akute Veränderungen im Gewebe widerspiegeln, sind diese bei chronischen Schmerzen in der Regel in den Hintergrund getreten. Der Schmerz hat seine Warnfunktion verloren und ist von einem Symptom zu einer Erkrankung geworden.

Aufgrund der bereits erwähnten Komplexität bezüglich des Begriffes Schmerz sollen verschiedene Begrifflichkeiten und Aspekte von Schmerz nun im Folgenden etwas genauer differenziert und unterteilt werden.

Zunächst einmal kann man Schmerzen entsprechend ihrer **Dauer** in akute und chronische Schmerzen unterteilen:

Als **akute Schmerzen** werden solche mit einer Dauer von weniger als einem Monat bezeichnet, die z.B. im Anschluss an eine Operation, im Rahmen einer akuten Entzündung, eines Traumas oder auch nach dem Anfassen einer heißen Herdplatte auftreten. Bei einer Dauer von mehr als einem Monat spricht man von chronifizierenden Schmer-

zen. Akute Schmerzen können als Frühwarnsystem des Körpers interpretiert werden, um drohende Gefahren abwenden zu können und sind somit physiologisch sinnvoll.

Chronische Schmerzen bestehen über drei bis sechs Monate, z.B. bei degenerativen Erkrankungen (Bsp.: Osteoporose der Wirbelsäule) oder Tumorerkrankungen. Meistens liegt keine aktuelle Gewebeschädigung (mehr) vor, so dass der Schmerz auch keine Warnfunktion besitzt und eventuell den Organismus sogar schädigt.

Pathophysiologisch lässt sich außerdem ein Nozizeptorschmerz von einem neuropathischen Schmerz sowie einem sympathisch unterhaltenem Schmerz unterscheiden:

Unter Nozizeptoren versteht man Sinnesrezeptoren für noxische (den Organismus schädigende oder bedrohende) Stimuli. Der Begriff **Nozizeptorschmerz** bezeichnet Schmerzen, die aufgrund von direkten Irritationen der Nozizeptoren ausgelöst werden (siehe auch Kapitel 2.1.1).

Entsprechend des Entstehungsortes kann man den Nozizeptorschmerz nochmals unterteilen in somatischen und viszeralen Schmerz:

Unter **somatischem Schmerz** versteht man Oberflächenschmerz an Haut und Schleimhaut sowie Tiefenschmerz an Muskeln, Sehnen, Bindegewebe, Knochen und Gelenken. Der Schmerz kann in der Regel gut lokalisiert werden und hat einen stechenden Charakter.

Viszeraler Schmerz bezieht sich auf Schmerzen der Eingeweide, besitzt einen meist drückend-krampfend-dumpfen Charakter und wird im Vergleich mit somatischem Schmerz oft als intensiver empfunden (Lewis 1942). Viszerale Schmerzen werden häufig an anderen Stellen als den eigentlich schmerz-generierenden Orten als schmerzhaft empfunden: Aufgrund der Verschaltung der afferenten Schmerzfasern im Rückenmark kann es zur Entstehung eines oberflächlichen Schmerzes an der Haut in dem entsprechenden zugehörigen Dermatom (Head-Zone) kommen, in das der Schmerz projiziert wird. Dieses Phänomen wird auch als übertragener Schmerz bezeichnet. Beispiele sind Rückenschmerzen bei Pankreaserkrankungen oder rechtsseitige Schulter-schmerzen bei Erkrankungen der Gallenblase.

Der **neuropathische Schmerz** wird laut IASP dadurch definiert, dass eine Läsion oder Dysfunktion des zentralen oder peripheren Nervensystems die Ursache der Schmerzen darstellt (Merskey, Bogduk et al. 1994). Klassisches Beispiel ist die schmerzhafte Polyneuropathie bei Diabetes Mellitus. Charakteristisch für den neuropathischen Schmerz sind neurologische Fokalsymptome wie Sensibilitätsstörungen und ggf. eine

Allodynie³, z.B. im Rahmen einer Postzosterneuralgie sowie Dysästhesien⁴ und Hyp- oder Hyperästhesien⁵.

Dysfunktionale Regenerationsprozessen macht man auch für den **sympathisch unterhaltenen Schmerz** verantwortlich: Hierunter versteht man neuropathische Schmerzsyndrome, bei denen eine Unterbrechung der efferenten sympathischen Innervation zum symptomatischen Körperteil zu einer Linderung der Schmerzsymptomatik führt. Folglich müssen die empfundenen Schmerzen durch die sympathische Aktivität erzeugt oder aufrechterhalten werden (Brune 2001).

Im Folgenden werden die bekannten physiologischen Mechanismen der Wahrnehmung afferenter Schmerzreize (**Nozizeption**) sowie die endogene Schmerzhemmung (**Antinozizeption**) im Detail dargestellt.

2.1 Periphere Nozizeption

2.1.1 Nozizeptoren

Für die Schmerzwahrnehmung sind spezielle, im ganzen Körper ubiquitär vorhandene sensible Nervenendigungen zuständig, die **Nozizeptoren**. Der Begriff bezeichnet die Endigungen der peripheren Fortsätze der sensiblen, bipolaren, für die Schmerzweiterleitung zuständigen afferenten Neurone (siehe auch Kapitel 2.1.3), deren Zellkörper sich in den Spinalganglien befinden (Jurna 2001). Sie stellen die zahlenmäßig größte Rezeptorgruppe des somatosensorischen Systems dar.

Nozizeptoren können einerseits durch mechanische, thermische, elektrische oder chemische Stimuli aktiviert werden, wobei es hinsichtlich der Aktivitätsschwellen interindividuell Unterschiede geben kann. Die jeweiligen Reize werden im Sinne einer Transduktion im Nozizeptor in elektromechanische Energie umgewandelt, um so letztendlich dem Gehirn zugänglich gemacht zu werden. (Caterina 2005) unterscheiden zwischen:

- **A-Mechano-Nozizeptoren**, die vorzugsweise auf spitze mechanische Reize reagieren,

³ Allodynie: Schmerzauslösung durch einen Reiz, der normalerweise keinen Schmerz verursacht (Beispiel: leichte Berührung löst einen brennenden Schmerz aus). Definition aus: Hufschmidt, A. (2003). Neurologie compact Leitlinien für Klinik und Praxis. Stuttgart, G. Thieme.

⁴ Dysästhesien: unangenehme abnorme Empfindung (Missempfindungen wie z.B. Kribbeln) Definition aus: Ibid.

⁵ Hypästhesien/Hyperästhesien: Unter-/Überempfindlichkeit

- **A-polymodalen Nozizeptoren**, die zusätzlich zu den oben genannten Reizen auch auf Hitze und verschiedene chemische Reize reagieren,
- **C-polymodalen Nozizeptoren**, die den Nozizeptoren der marklosen Axone entsprechen (siehe auch Kapitel 2.1.2) und sowohl auf starke mechanische, als auch auf starke Hitze und chemische Reize reagieren.

Die **Rezeptortypen** der Nozizeptoren entsprechen den folgenden:

- Vanilloidrezeptor: TRPV1-Rezeptor (Ca^{2+} -Kanal), wird durch noxische Hitze über 43°C aktiviert; Stimulation auch durch Capsaicin (Bear, Connors et al. 2007),
- Bradykininrezeptor,
- Substanz-P-Rezeptor,
- Tetrodotoxinresistente Natriumkanäle auf Nozizeptormembran.

Bei länger andauernder noxischer Stimulation z.B. durch Hitzereize kommt es zu einer vermehrten Schmerz Wahrnehmung, was durch Mediatoren aus geschädigten Zellen (u.a. Prostaglandine und Leukotriene) hervorgerufen wird. Diese stimulieren benachbarte Nozizeptoren, die vorher nicht aktiv waren und induzieren ein geändertes Antwortverhalten der Nozizeptoren, z.B. indem sie die Depolarisationsschwelle senken. Man fasst diese Vorgänge auch unter dem Begriff der **peripheren Sensibilisierung** zusammen. Diese ist folglich charakterisiert durch ein Absinken der Aktivierbarkeitsschwelle, ein gesteigertes Antwortverhalten auf überschwellige Reize sowie das Auftreten von Spontanaktivität, die allerdings bei Abkühlung wieder verschwindet. Letzteres vermag zumindest teilweise die schmerzlindernde Wirkung von Eisbeuteln erklären (Bear, Connors et al. 2007).

Darüber hinaus enthalten viele nozizeptive Afferenzen zudem die Neuropeptide Substanz P, Neurokinin A und CGRP (Calcitonin gene-related peptide), die im Rahmen einer aspetischen **neurogenen Entzündung**, z.B. bei einem Migräneanfall, die Entstehung klassischer Entzündungszeichen bewirken können. So führt beispielsweise CGRP mittels Vasodilatation (vornehmlich der Arteriolen) zur Entstehung von Rötung und Hitze, Substanz P bewirkt ebenfalls eine Vasodilatation (hauptsächlich auf venöser Seite) und regt zudem die Mastzellen zur Histaminausschüttung an, was zur Schwellung des betroffenen Areals führt.

2.1.2 Schmerzleitung von der Peripherie zum ZNS

Die Weiterleitung der nozizeptiven Information von den Nozizeptoren zum zentralen Nervensystem erfolgt über zwei unterschiedliche Arten von Nervenfasern (Klinke 2001):

Die myelinisierten A δ -Fasern besitzen eine Leitungsgeschwindigkeit von zwei bis 30 m/s. Die über diese Fasern weitergeleiteten Schmerzwahrnehmungen lassen sich gut lokalisieren und besitzen eine scharfe, stechende Schmerzqualität. Sir Thomas Lewis definierte Schmerzen dieser Qualität, z.B. durch mechanische Verletzung der Haut durch einen Nadelstich, in seiner Veröffentlichung „Pain“ 1942 auch unter dem Begriff „erster Schmerz“ („first (sharp) pain“).

Die **nicht-myelinisierte C-Fasern** leiten die Informationen mit einer Geschwindigkeit von 0,25-1,5 m/s zum ZNS. Die auf diese Weise übermittelte Schmerzempfindung ist schlecht lokalisierbare, anhaltend und dumpf. Analog bezeichnete Sir Thomas Lewis diesen Schmerz, der in der Regel wesentlich schlechter lokalisierbar und meist viel länger andauert, auch als „zweiter Schmerz“ („second (burning) pain“) (Lewis 1942).

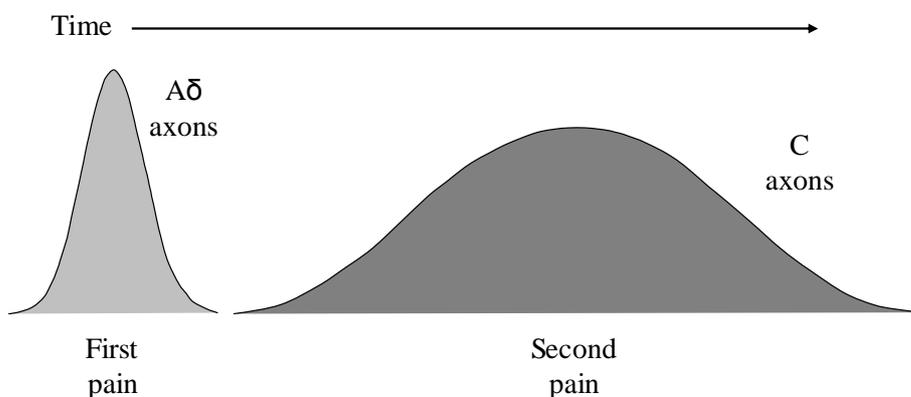


Abbildung 1: Erster und zweiter Schmerz

Quelle: in Anlehnung an (Department of Neurology 2007)

Mit einem Anteil von circa 50% stellen die nozizeptiven Afferenzen in den peripheren Nerven das funktionell größte Faserkontingent (Jurna 2001).

2.2 Zentrale Schmerzverarbeitung

2.2.1 Spinothalamische Verarbeitung

Die zuvor beschriebenen Nervenfasern leiten die von den Nozizeptoren detektierten Schmerzreize weiter an das zentrale Nervensystem. Die zugehörigen Perikarya des **ersten Neurons** der A δ - und C-Fasern liegen hierbei jedoch noch außerhalb des ZNS in

den pseudounipolaren Nervenzellen der Spinalganglien. Eine Ausnahme stellt der mesenzephaler Trigeminalteil dar, bei dem bereits das erste Neuron im Gehirn lokalisiert ist (Schiebler and Arnold 2003).

Über die Hinterwurzel gelangen die Fortsätze dieses ersten Neurons ins Rückenmark und somit ins zentrale Nervensystem. Die A δ - und C-Fasern werden zunächst über den Lissauer-Trakt ein bis zwei Segmente weiter nach kranial oder kaudal geleitet, bevor dann die Umschaltung auf das **zweite Neuron** der Schmerzbahn im schichtartig organisierten (Laminae I-VI) Hinterhorn erfolgt. Nozizeptive A δ -Fasern enden hierbei vornehmlich in Lamina I und V (Light AR 1979), C-Fasern in Lamina I und II der grauen Substanz.

- In der Lamina I befinden sich Neurone, die auf Hitzereize und noxische mechanische Reize antworten.
- In der Lamina II, die auch als Substantia gelatinosa bezeichnet wird, befinden sich u.a. viele opioiderge Interneurone, die die Aktivität der spinothalamischen Neurone hemmen.
- Die Neurone der Lamina V antworten sowohl auf leichte Berührung als auch auf noxische Reize (Jurna 2001).

Interessanterweise treten die viszerale nozizeptiven Afferenzen gemeinsam mit den nozizeptiven Afferenzen der Haut ins Rückenmark ein. Die Konvergenz dieser Haut- und Eingeweideafferenzen bildet die Erklärungsgrundlage für das Phänomen des „**übertragenen Schmerzes**“: Hierunter versteht man die Tatsache, dass z.B. bei einem Herzinfarkt oft Schmerzen im linken Arm auftreten oder nach Cholezystektomie die rechte Schulter schmerzt, was auf falsche Lokalisation von Schmerzen in den Eingeweiden in die Head'schen Zonen der Haut zurückzuführen ist.

Zusätzlich bilden die nozizeptiven Afferenzen Synapsen mit Interneuronen aus, die wiederum mit Motorneuronen in Verbindung stehen und so polysynaptische Reflexbögen bilden. Auf diese Weise kann es, z.B. beim Anfassen einer zu heißen Herdplatte, zum reflexbedingten Wegziehen des Fingers kommen, noch bevor einem der Schmerz wirklich bewusst geworden ist.

Die Weiterleitung der nozizeptiven Information zum Gehirn erfolgt nach klassischer Auffassung über den **Tractus spinothalamicus (Vorderseitenstrang)**, der eine Verbindung vom Rückenmark zum Thalamus darstellt. Der Vorderseitenstrang besteht aus dem **Tractus spinothalamicus anterior**, der für die Weiterleitung grober Druck- und Tastempfindungen zuständig ist, und dem **Tractus spinothalamicus lateralis**, der

Schmerz- und Temperaturempfindungen sowie extero- und propriozeptive Impulse weiterleitet.

Nachdem die Umschaltung auf das **zweite Neuron** der Schmerzbahn in den Hinterhornzellen erfolgt ist, kreuzen die zugehörigen Axone sofort in der Commissura alba des gleichen oder benachbarten Segmentes zur Gegenseite und werden anschließend im Vorderseitenstrang weiter zum Thalamus geleitet. Dort erfolgt die Umschaltung auf das **dritte Neuron**.

Funktionell lassen sich im **Thalamus** grob eine mediale von einer lateralen Kerngruppe abgrenzen: Der medialen Kerngruppe, zu denen auch die intralaminären Kerne zählen, wird eine wichtige Rolle bei der affektiven Schmerzverarbeitung zugeschrieben, da sie in Verbindung mit dem limbischen System (z.B. Inselkortex und Cingulum) steht. Die laterale Kerngruppe (z.B. der Nucleus ventralis posterolateralis) projiziert zum somatosensorischen Kortex, so dass Melzack und Casey bereits 1968 diesem Kerngebiet eine wichtige Rolle bei der sensorisch-diskriminativen Verarbeitung der nozizeptiven Informationen zuteilten (Melzack 1968). Kürzlich veröffentlichte Studien deuten jedoch darauf hin, dass diese Einteilung wahrscheinlich etwas zu simpel ist, da z.B. Projektionen aus dem Rückenmark aus Lamina I sowohl mit medialen als auch lateralen Thalamuskerngruppen in Verbindung stehen (Hunt and Bester 2005).

Neben dem Tractus spinothalamicus existieren noch weitere aufsteigende Bahnen, die nozizeptive Informationen an den Hirnstamm weiterleiten: Der **Tractus spinoreticularis** vermittelt so über die Formatio reticularis die vegetativen Reaktionen, die durch Schmerzen ausgelöst werden, wie z.B. erhöhter Sympathikotonus. Der Tractus spinohypothalamicus stellt eine Verbindung zum Hypothalamus her.

Diesen aufsteigenden Verbindungen stehen eine Reihe absteigender Bahnen gegenüber, die für die Modulationsvorgänge der nozizeptiven Information auf spinaler Ebene verantwortlich sind und unter Kapitel 2.3 genauer beschrieben werden.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass die klassischen spinothalamischen Bahnen zusammen mit einigen anderen, noch weiter zu erforschenden Bahnen im Rückenmark die nozizeptiven Informationen an das Gehirn weiterleiten. Dort erfolgt dann eine Weiterverarbeitung auf zerebraler Ebene. Spinale und supraspinale Modulationsvorgänge spielen in diesem Zusammenhang im Hinblick auf die letztendliche Schmerzwahrnehmung eine wichtige Rolle.

2.2.2 Subkortikale und kortikale Verarbeitung

Die kortikale Schmerzwahrnehmung kann als Endresultat einer Integration von Informationen über Stimuluscharakteristika (wie Lage, Fläche, Intensität etc.) und kognitiv-assoziativen Prozessen (Aufmerksamkeit, Affekt etc.) angesehen werden.

Für das eigentliche „Bewusstwerden“ des Schmerzes ist neben dem Thalamus der somatosensorische Kortex verantwortlich, der in direkter Verbindung mit dem Thalamus steht. Die Formatio reticularis, die direkte Verbindungen zum Rückenmark besitzt, bewirkt den durch die Schmerzen verursachten erhöhten Wachzustand und stellt außerdem Verbindungen zu vegetativen zerebralen Zentren her, die auf diese Weise vegetative Reaktionen auf den Schmerz wie Schweißausbrüche und einen erhöhten Sympathikotonus bewirken.

Auf kortikaler und subkortikaler Ebene konnten zudem durch zahlreiche Studien eine Reihe von Strukturen ausfindig gemacht werden, die an der Wahrnehmung und Verarbeitung akuter Schmerzerlebnisse auf unterschiedliche Weise beteiligt sind. Melzack führte in diesem Zusammenhang 1989 zur Erklärung von Phantomschmerzen den Begriff der „neuromatrix of pain“, übersetzt „**Schmerzmatrix**“ ein (Melzack 1989): Im Gegensatz zur peripheren und spinalen Schmerzverarbeitung, dessen pathophysiologisches Verständnis im Wesentlichen durch experimentelle Tierversuche gewonnen wurde, beruht unser Wissen über die unter dem Begriff der Schmerzmatrix zusammengefassten Strukturen im Wesentlichen auf funktionellen Bildgebungsstudien beim Menschen mittels PET und fMRT und sekundär auf Tierversuchen vor allem an Primaten.

Die **Schmerzmatrix** besteht aus dem anterioren cingulären Kortex (**ACC**), dem **insulären Kortex** und sekundär somatosensorischen Kortex (**SII**), die in einer Vielzahl von Studien unabhängig von der Darstellung (fMRT und PET) in der Regel bilaterale Aktivitätszunahmen⁶ zeigten (Jones, Brown et al. 1991; Talbot, Marrett et al. 1991; Coghill, Talbot et al. 1994; Casey, Minoshima et al. 1996; Coghill, Sang et al. 1999). Ebenfalls zur Schmerzmatrix zählen die nachfolgend genannten Strukturen, die in zahlreichen Studien zumeist kontralaterale Aktivitätssteigerungen aufwiesen: primär somatosensorischer Kortex (**SI**), **Thalamus**, dorsolateraler präfrontaler Kortex (**DLPFC**), supplementär motorischer Kortex, Cerebellum, Basalganglien (Striatum),

⁶ Unter Aktivitätszunahme versteht man in diesem Zusammenhang in der Regel eine Zunahme des BOLD-Signals bei fMRT-Messungen, was als Hinweis auf eine erhöhte neuronale Aktivität interpretiert wird.

PAG, Amygdala, Hippocampus, posteriorer parietaler Kortex (BA 49)⁷ (Jones, Brown et al. 1991; Coghill, Talbot et al. 1994; Casey, Minoshima et al. 1996; Coghill, Sang et al. 1999; Tolle, Kaufmann et al. 1999; Bingel, Quante et al. 2002).

Entsprechend diverser Studien, die sich mit der Bedeutung der einzelnen Areale für spezifische Komponenten der Schmerzverarbeitung beschäftigt haben, kommen den verschiedenen Arealen der Schmerzmatrix unterschiedliche Bedeutungen für die Schmerzverarbeitung zu:

ACC: Das ACC besitzt eine sehr komplexe Rolle bei der Schmerzverarbeitung. Es scheint sowohl hinsichtlich der affektiven („unpleasantness, suffering“) als auch im Hinblick auf die kognitiven Komponenten des Schmerzerlebens eine Schlüsselfunktion zu besitzen, die in unterschiedlichen Anteilen des ACC lokalisiert sind (Devinsky, Morrell et al. 1995; Peyron, Laurent et al. 2000).

Insel: Der insuläre Kortex gehört neben dem Cingulum zu den am verlässlichsten aktivierbaren Strukturen im Rahmen von Schmerzstimulation (Peyron, Laurent et al. 2000). Interessanterweise scheint es eine funktionelle Spezialisierung zu geben: Im rostralen Anteil steht die Anbindung ans limbische System (affektive Schmerzverarbeitung) sowie die Beteiligung an der Steuerung autonomer Funktionen (z.B. Steuerung der Herzfrequenz) im Vordergrund, im kaudalen Bereich steht die Verarbeitung von sensorisch-diskriminativen Informationen im Vordergrund, z.B. die Codierung der Schmerzintensität bei thermalen Schmerzreizen (Coghill, Sang et al. 1999; Peyron, Garcia-Larrea et al. 1999).

SI: Der primäre somatosensorische Kortex wird vornehmlich mit der Verarbeitung sensorisch-diskriminativer Aspekte der Schmerzwahrnehmung in Verbindung gebracht, wobei die gemessene Aktivierung annähernd linear zur Schmerzintensität ist (Coghill, Sang et al. 1999). Allerdings konnte eine Aktivitätszunahme in dieser Region lediglich bei ca. 50% der in diesem Zusammenhang veröffentlichten Studien nachgewiesen werden (Bushnell, Duncan et al. 1999; Peyron, Laurent et al. 2000). Die genauen Gründe für diese inkonstante Aktivierung konnten noch nicht abschließend geklärt werden, mögliche Ursachen könnten z.B. Phänomene der räumlichen und zeitlichen Summation sein, da nozizeptive und nicht nozizeptive Neurone in enger räumlicher Nähe lokalisiert sind. Die Aktivität der nicht-nozizeptiven Neurone in der Kontrollbedingung könnte so die der nozizeptiven Neurone maskieren (Casey and Bushnell 2000).

⁷ In der Literatur herrscht bezüglich der genauen Definition der „neuromatrix of pain“ momentan jedoch kein festgelegter Konsens, so dass es durchaus kleinere Abweichungen bei den unter diesem Begriff zusammengefassten Strukturen geben kann.

SII: Der sekundär somatosensorische Kortex, oder auch sensorischer Assoziationscortex scheint über eine direkte Verbindung zum Thalamus aktiviert zu werden und spielt eine weitere wichtige Rolle bei der Wahrnehmung und Bewertung der Intensität von Schmerzreizen (Coghill, Sang et al. 1999). Zusätzlich besitzt dieses Areal eine wichtige Funktion bei der zeitlichen Kodierung von Schmerzreizen (Chen, Ha et al. 2002).

DLPFC und parietaler Kortex: Diesen Gebieten wird eine Bedeutung in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsprozessen zugeschrieben, wie z.B. die automatische Hinwendung und -lenkung von gerichteter Aufmerksamkeit zu einem schmerzhaften Reiz. Sie sind folglich wichtig für Teile der kognitiven Verarbeitung nozizeptiver Informationen, indem sie eine wichtige Rolle bei der Lokalisation schmerzhafter Stimuli spielen und auch bei Aufgaben, die das working memory involvieren, eine wichtige Rolle spielen (Coghill, Sang et al. 1999; Peyron, Garcia-Larrea et al. 1999).

Cerebellum, Nucleus ruber, Putamen: Die hier detektierten Aktivitätssteigerungen, die typischerweise kontralateral (allerdings auch geringer ausgeprägt ipsilateral) zum applizierten Stimulus entstehen, werden mit der Generierung von motorischen Reaktionen wie Flucht- und Abwehrverhalten auf (Schmerz-)Reize in Zusammenhang gebracht (Bingel, Quante et al. 2002).

Thalamus: Die Tatsache, dass der Thalamus bei der Wahrnehmung von Schmerz eine Rolle spielt, wurde bereits 1911 von Head und Holmes aufgrund von vergleichenden Beobachtungen zwischen Patienten mit kortikalen Läsionen sowie Läsionen im Thalamus beschrieben (Head 1911). Eine Aktivitätszunahme infolge von Schmerzstimulation wird sowohl als sensorische Antwort sowie im Rahmen von geänderter Aufmerksamkeit interpretiert. Da die inkonstante Aktivitätssteigerung in unterschiedlichen Regionen des Thalamus bei Schmerzstimulation zumeist bilateral ist, lässt dies die Annahme zu, dass die Zunahme der Aktivität nicht nur im Rahmen einer rein sensorischen Informationsverarbeitung zu werten ist, sondern vielmehr als allgemeine Aufmerksamkeitsreaktion („arousal reaction“) in Bezug auf Schmerz aufzufassen ist, bei der Aufmerksamkeitsprozesse ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Unterstützt wird diese These durch die Tatsache, dass eine Aktivitätssteigerung der medialen Thalamuskerns, die durch Schmerzstimulation aktiviert werden, auch durch Aufmerksamkeitsprozesse erreicht werden kann.

2.2.3 Subjektive Schmerzwahrnehmung

Die Wahrnehmung von Schmerz ist letztendlich immer das Resultat von Integration und Modulationen des nozizeptiven Inputs auf peripherer, spinaler und zentraler Ebene und

nicht einfach nur Ausdruck der Übersetzung der Aktivierung von Nozizeptoren und bzw. oder des afferenten nozizeptiven Systems.

Bei der kognitiven Schmerzbewertung sowie dem am Ende resultierenden Bewusstwerden von Schmerz spielen die Aufmerksamkeit, die emotionale Verfassung und Gefühlslage sowie vorangegangene Erlebnisse und ähnliche Erfahrungen eine entscheidende Rolle. Zusätzlich kommt es zu Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung.

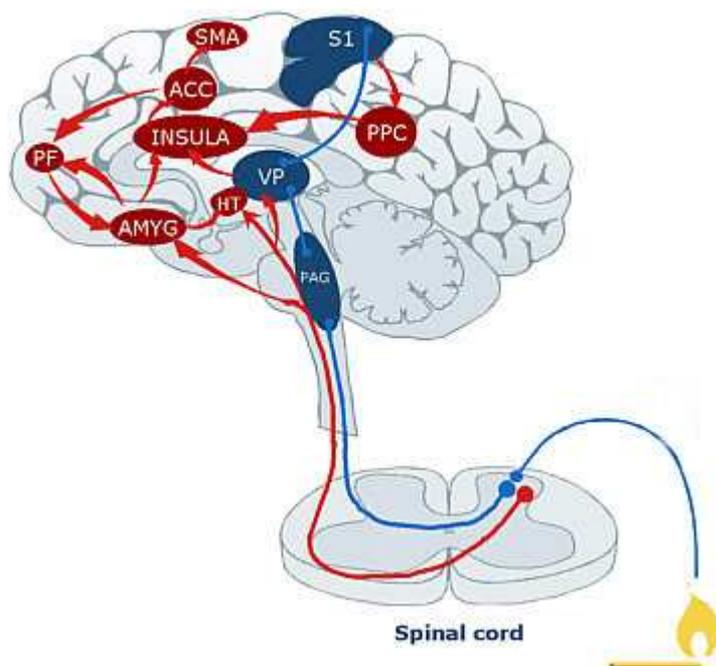


Abbildung 2: Wichtige Strukturen der Schmerzmatrix

Blau: PAG (periaquäduktales Höhlengrau); VP (Nucleus ventralis posterior im Thalamus); S1 (primär somatosensorischer Kortex).

Rot: PPC (posteriorer parietaler Kortex); SMA (somatosensorischer motorischer Assoziationskortex); ACC (anterioren Cingulumkortex); PF (präfrontaler Kortex); AMYG (Amygdala); HT (Hypothalamus).

Quelle: (Schoell 2005)

2.3 Physiologie der endogenen Schmerzhemmung

2.3.1 Einführung in die Grundlagen der endogenen Schmerzhemmung

Befragt man Frischverletzte nach der Intensität ihrer Schmerzen wenige Minuten nachdem sie sich ihre Verletzung zugezogen haben, so geben ca. ein Drittel zunächst an, gar keine Schmerzen zu verspüren (Klinke 2001). Die Tatsache, dass trotz offensichtlicher Verletzung die eigentlich hierdurch hervorgerufenen Schmerzen nicht gleich wahrgenommen werden lässt darauf schließen, dass der Körper über Mechanismen verfügt, die die Schmerzwahrnehmung für einen bestimmten (kurzen) Zeitraum von wenigen Minuten bis zu einigen Stunden zu unterdrücken vermögen. Dieses Phänomen wurde erstmals 1946 von Beecher beschrieben: Er berichtete über Soldaten, die direkt

nachdem sie verwundet worden waren trotz schlimmster Verletzungen keinerlei Schmerz spürten. Die Ursachen hierfür lagen seiner Meinung nach darin, dass die Soldaten wussten, dass sie aufgrund ihrer Verletzungen so schnell wie möglich aus dem Schlachtfeld gebracht werden würden und dieser Ausblick zu Schmerzfreiheit führte (Beecher 1946). Heute bevorzugt man die Annahme, dass die Funktion der Schmerzfreiheit in der Optimierung der Überlebenschancen in dieser lebensbedrohlichen Situation bedingt ist. In extremen, lebensbedrohlichen Situationen kann das Gehirn den Schmerz also eine zeitlang unterdrücken, um so die Überlebenschancen des Individuums zu verbessern.

Die erste Untersuchung der zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen wurde 1969 von Reynolds durchgeführt: Durch elektrische Stimulation des **PAG** und angrenzender Mittelhirnregionen konnte er eine Laparoskopie an Ratten unter schmerzfreien Bedingungen für die Ratten durchführen, ohne sie vorher narkotisiert zu haben (Reynolds 1969). Die Schmerzfreiheit der Ratten wurde dadurch kontrolliert, dass nach der elektrischen Stimulation keine Reaktionen mehr auf aversive Stimuli im Rahmen einer explorativen Laparotomie nachzuweisen waren, während allgemein motorische Reaktionen z.B. auf unerwartete Lautstärkereize weiterhin erfolgten.

Bereits die erste Studie konnte also zeigen, dass das PAG eine wichtige Rolle bei der endogenen Schmerzhemmung spielt. Die zugrunde liegenden Prozesse scheinen durch **endogene Opiode** (siehe auch Kapitel 2.3.2 und 2.3.3) vermittelt zu sein, da in weiteren Studien gezeigt werden konnte, dass elektrische Reizung dieses Areals zu einer generalisierten Analgesie führt, die durch den Opiatantagonisten Naloxon⁸ aufgehoben werden kann (Aktories and Forth 2005).

Inzwischen weiß man aufgrund vor allem von Tierversuchen, dass vom PAG diverse deszendierende Verbindungen zum Rückenmark und den entsprechenden Arealen der trigeminalen Kerngebiete ausgehen, die zusammen mit anderen Strukturen entscheidend an der Modulation nozizeptiver Informationen beteiligt sind.

2.3.2 Supraspinale und spinale Modulationsvorgänge

Die Tatsache, dass es bereits bei der Schmerzweiterleitung von der Peripherie zum Gehirn zu zahlreichen Modulationsvorgängen und in diesem Zusammenhang auch zu einer endogenen Schmerzhemmung auf spinaler Ebene kommt, beschrieben Melzack

⁸ Naloxon ist ein Opioidantagonist, der die Wirkung von Opiaten (=synthetische Opiode) an Opioidrezeptoren aufhebt und z.B. als Antidot bei Überdosierungen von Opioiden wie Morphin verwendet wird.

und Wall 1965 erstmals in ihrer Gate-Control-Theory (Melzack and Wall 1965). Sie stellten unter anderem die These auf, dass die Weiterleitung nozizeptiver Informationen zum Gehirn diversen Modulationsvorgängen unterliegt und somit die letztendliche Schmerzwahrnehmung im Gehirn nicht einfach als exaktes Korrelat der peripheren Schmerzwahrnehmung anzusehen ist, sondern vielmehr als Endergebnis dieser Modifikationsvorgänge auf unterschiedlichen Ebenen darstellt. Ein anschauliches Beispiel dafür, dass endogene Schmerzhemmung bereits auf Rückenmarksebene sehr effektiv sein kann ist die Tatsache, dass Druck oder Reiben auf einer schmerzenden Stelle, z.B. nachdem man sich gestoßen hat, zu einer Schmerzlinderung führt. Dies ist auf den hemmenden Einfluss lokaler Interneurone (wide-dynamic range, WDR-Neurone) zurückzuführen, da die mechanische Aβ-Faserreizung über lokale Interneurone hemmend auf die Weiterleitung der C-Fasererregung wirkt.

PAG: Das PAG kann funktionell in einen dorsalen und einen ventralen Teil unterteilt werden. Stimuliert man nun z.B. über Injektion exzitatorischer Aminosäuren oder auch Morphin jeweils einen der beiden Anteile des PAG, lassen sich zwei unterschiedliche Formen von Analgesie auslösen (Gebhart and Proudfit 2005):

Stimulation des **ventrolateralen PAGs** (vlPAG) führt zu einer länger andauernden, opioidvermittelten Analgesie, deren physiologische Bedeutung in Zusammenhang mit extremem, unausweichlichem physischen Stress wie z.B. bei traumatischen Verletzungen oder den von Beecher beschriebenen Soldaten gesehen wird. Die Unterdrückung des Schmerzes in diesen lebensbedrohlichen Situationen soll die Überlebenschancen des Betroffenen optimieren, der so seine ganze Kraft und Konzentration auf das Überleben richten kann.

Im Gegensatz dazu ist die durch Stimulation des **dorsolateralen PAGs** (dlPAG) ausgelöste Analgesie nur von kurzer Dauer und nicht durch Opiode vermittelt, so dass ihre Bedeutung vornehmlich in der Reaktion auf eine nicht unausweichlich erscheinende Bedrohung, wie z.B. akuter Schmerz nach einem leichten Unfall, zu sehen ist.

Rostroventrale Medulla (RVM): Die vom PAG vermittelten deszendierenden Mechanismen werden nicht direkt ans Rückenmark weitergeleitet werden, sondern über das Hirnstammgebiet der rostralen ventromedialen Medulla (**RVM**) weiterverschaltet, in dem sich zahlreiche serotonerge Neurone befinden. Zu diesen zählt auch der Raphe-kern (Nucleus raphe magnus).

Raphekerne: Über direkte Verbindungen zu den Hinterhörnern im Rückenmark können die Nuclei raphe magnus die Aktivität der sich dort befindenden nozizeptiven Neurone unterdrücken. Als Transmitter fungiert hierbei das Serotonin.

Neben Serotonin scheint auch Noradrenalin als Neurotransmitter bei Vorgängen der Antinozizeption eine Rolle zu spielen: Um die durch Stimulation des vIPAG induzierte Antinozizeption auf spinaler Ebene zu unterdrücken, ist neben der intrathekalen Injektion von selektiven Serotonin-Rezeptor-Antagonisten zusätzlich die Gabe von noradrenergen Rezeptorblockern nötig. Dies führte zu der Annahme, dass das dorsolaterale pontine Tegmentum (**DLPT**), das für die noradrenerge Innervation des Rückenmarks verantwortlich ist und zudem anatomisch mit der RVM in Verbindung steht, ebenfalls in die antinozizeptiven Vorgänge auf spinaler Ebene involviert ist (Gebhart and Proudfit 2005).

Locus coeruleus: Der sich auf beiden Seiten der Pons befindende noradrenerge Locus coeruleus steht über synaptische Kontakte mit dem Rückenmark in Verbindung, aber auch mit fast allen Gebieten des Gehirns. Ein Neuron kann in diesem Zusammenhang bis zu 250.000 Synapsen ausbilden (Bear, Connors et al. 2007). Hinsichtlich der endogenen Antinozizeption kann der Locus coeruleus eine Hemmung der spinothalamischen Neuronen direkt über synaptische Kontakte vermitteln.

Die Antinozizeption auf spinaler Ebene wird durch Stimulation nicht nur in den Gebieten des PAG und RVM (über die Transmitter Serotonin und Noradrenalin), sondern auch im somatosensorischen Kortex, ventrobasalen Thalamus, Hypothalamus sowie Gebieten im Mittelhirn, Pons und Medulla induziert. Wichtig ist außerdem, dass die genannten Strukturen nicht nur antinozizeptive Mechanismen auf spinaler Ebene vermitteln, sondern auch dafür sorgen können, dass die Verarbeitung nozizeptiver Informationen erleichtert wird. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über Vorkommen und Funktion inhibitorischer Neurotransmitter im nozizeptiven System.

Lokalisation	Funktionelle Bedeutung	Transmitter
PAG	Projektion zum RVM, indirekte Aktivierung deszendierender Mechanismen, die die synaptische Erregungsübertragung nozizeptiver Afferenzen hemmen	Enkephalin, Glutamat, Neurotensin (wirkt teilweise auch fördernd auf die nozizeptive Verarbeitung)
RVM und Raphekerne	Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung spinaler nozizeptiver Afferenzen	Serotonin, Enkephalin, GABA
DLPT und Locus coeruleus	Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung spinaler nozizeptiver Afferenzen	Noradrenalin
Substantia gelatinosa in Hirnstamm und Rückenmark Hypothalamus	Hemmung der synaptischen Erregungsübertragung nozizeptiver Afferenzen Unterdrückung der schmerzbedingten Stressreaktion	Noradrenalin, Serotonin, GABA, endogene Opioide (Met-Enkephalin) Noradrenalin, Dopamin, Serotonin

Tabelle 1: Inhibitorische Transmitter im nozizeptiven System

Quelle: Adaptiert nach „Inhibitorische Transmitter im nozizeptiven System (Jurna 2001), „Summary of the neurotransmitters involved in brainstem pain modulation pathways“ (Gebhart and Proudfit 2005)

Auf **Rückenmarksebene** konnte nachgewiesen werden, dass die genannten Strukturen ihre Wirkung zu einem großen Teil über Opiatrezeptoren vermitteln. In der Substantia gelatinosa des Hinterhorns befinden sich opioiderge Interneurone (Aktories and Forth 2005). Über die Bindung von als Transmittern fungierenden endogenen Opioide an in diesem Falle der ersten Synapse des nozizeptiven Systems ausschließlich präsynaptisch vorhandenen Opioidrezeptoren wird die Weiterleitung nozizeptiver Informationen an die spinothalamischen Neurone gehemmt (Jurna 2001). Die beteiligten endogenen Opioide und ihre Rezeptoren werden in der Folge genauer beschrieben werden.

Es ist evident, dass die beschriebenen Mechanismen wichtige Rollen im Rahmen akuter Schmerzen spielen. Wie sich jedoch periphere Gewebsläsionen bzw. nozizeptive Stimulation über einen längeren Zeitraum oder auch im Rahmen chronischer Schmerzzustände auf zerebraler Ebene auswirken, ist bisher noch nicht abschließend geklärt.

2.4 Mechanismen der Habituation

Der Begriff Habituation bezeichnet das Phänomen, dass die Wiederholung identischer Reize zu stetig geringeren Antwortmustern auf diese Reize führt.

Diverse Studien haben gezeigt, dass Habituation ein genereller, nicht spezifischer Prozess zu sein scheint, der bei allen Sinnesmodalitäten auftreten kann. Einige Autoren verwenden den Begriff der Adaptation synonym.

So konnten Habituationsphänomene in Zusammenhang mit spinalen Reflexen (Dimitrijevic and Nathan 1973), dem Blinkreflex (Duranti, Galletti et al. 1983) sowie in der Folge für diverse andere evozierte Potenziale (visuell, somato-sensorisch, auditiv und motorisch) beschrieben werden.

Dass man Habituation auch bei Schmerzstimulation beobachten kann, wurde in verschiedenen Studien gezeigt: Der Zeitrahmen variierte in diesem Zusammenhang von Sekunden (Chudler, Anton et al. 1990) über Minuten (**Kurzzeit-Habituation**) bis zu einigen Tagen bis Wochen (Greenspan and McGillis 1994; Rosier, Iadarola et al. 2002) (**Langzeit-Habituation**).

Price, Hu et al. konnten in einer 1977 durchgeführten Studie **Kurzzeit-Habituation** bei kurzzeitiger Schmerzstimulation mittels eines Thermoden-induzierten Hitzereizes (51,5°C) nachweisen (Price, Hu et al. 1977).

Dass diese bereits nach kurzzeitiger Stimulation erfolgte Habituation auch im fMRT nachweisbar ist, konnten Becerra et al. in einer 1999 durchgeführten Studie zeigen (Becerra, Breiter et al. 1999): Bereits beim dritten von vier Thermodenstimuli à 46° über 29 Sekunden (Pause zwischen den Stimuli à 36 Sekunden) war eine Signalverminderung in allen vorher durch den Schmerzreiz aktivierten ZNS-Regionen nachweisbar. Diese Veränderungen im fMRT wurden jedoch nicht durch die Ergebnisse der gemessenen Verhaltensdaten widerspiegelt, da die auf der VAS angegebene Schmerzintensität keine signifikanten Änderungen über den Versuchszeitraum ergab.

Dass Habituation nicht nur im Rahmen von kurzzeitiger Schmerzstimulation erfolgt, konnten Gallez et al. in einer 2005 veröffentlichten Studie zeigen: Sie konnten **Langzeit-Habituation** nach einer Studiendauer von vier bzw. fünf Tagen im Rahmen einer Versuchsreihe über Hitze-induzierten Schmerz nachweisen (Gallez, Albanese et al. 2005).

Das Phänomen der Habituation ist bislang jedoch vornehmlich auf Verhaltensebene charakterisiert worden. Die zugrunde liegenden Mechanismen, insbesondere die Frage,

ob sich die entscheidenden Vorgänge auf spinaler oder supraspinaler Ebene abspielen, konnte bisher nicht eindeutig beantwortet werden.

Angesichts der Tatsache, dass sowohl das Ausmaß als auch der zeitliche Verlauf der Habituation sich bezüglich der einzelnen Sinnesmodalitäten deutlich voneinander unterscheiden, scheint eine Beteiligung mehrerer Prozesse in diesem Zusammenhang jedoch wahrscheinlich.

Mit Hilfe der Möglichkeiten der Bildgebung wollten wir im Rahmen dieser Studie untersuchen, ob und wenn ja wo und wie Habituationsphänomene bei längerer, in diesem Falle über acht Tage täglich erfolgender Schmerzstimulation im Gehirn nachweisbar sind.

2.5 Möglichkeiten der Bildgebung

2.5.1 Überblick über die Möglichkeiten der Bildgebung

Dank des wissenschaftlichen Fortschrittes sind wir heute in der Lage, mit Hilfe von Schichtbildverfahren wie CT und MRT Messungen und Analysen der Gehirnstruktur beim lebenden Menschen durchzuführen. Dies kann einerseits klassisch auf struktureller Ebene geschehen mit der Frage nach morphologischen Auffälligkeiten. Bei der Darstellung funktioneller Änderungen stellt die direkte invasive elektrische Messung von Membranpotenzialen einzelner Neurone nach wie vor die sensitivste Methode zum Nachweis von Nervenzellaktivität dar. Da diese Methode sich aber aufgrund ethischer und moralischer Gründe offensichtlich nicht für den normalen Forschungsalltag eignet, muss man bei der Erforschung von Prozessen im Gehirn an lebenden Menschen auf nicht-invasive Verfahren zurückgreifen. Die dabei verwendeten neurophysiologischen Prinzipien (das Prinzip der neurovaskulären Kopplung, der BOLD-Effekt) sowie die in dieser Arbeit angewendeten Verfahren (die funktionelle Magnetresonanztomographie) sollen im Folgenden dargestellt werden (Moonen, Bandettini et al. 1999).

2.5.2 Darstellung der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)

Mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie kann Aktivität im Gehirn mit hoher räumlicher Auflösung (bis zu 1mm^3) dargestellt werden. Zum besseren Verständnis der Funktionsweise des fMRT sollen zunächst grob die allgemeinen Grundlagen der Kernspintomographie skizziert werden. Im Folgenden werden dann die Charakteristika des funktionellen MRT dargelegt werden.

2.5.2.1 Funktionsweise des MRT

Die Kernspintomographie (=Magnetresonanztomographie) macht sich die Eigenschaft der Protonen zunutze, dass ein jedes Proton einen Spin (=Eigendrehimpuls) besitzt. Diese sich ständig bewegende positive elektrische Ladung, die letztendlich einen elektrischen Strom darstellt, induziert ein Magnetfeld und kann somit als kleiner Stabmagnet angesehen werden kann.

Das Signal, was im Kernspintomographen gemessen wird, basiert auf elektromagnetischen Induktionsvorgängen.

Voraussetzung für den Nachweis eines nuklearen Magnetresonanzsignals eines Atoms ist das Vorhandensein eines nachweisbaren Spins, den nur Elemente mit ungerader Nukleolenzahl besitzen. Folglich sind für Untersuchungen mittels Kernspintomographie nur solche Elemente von Bedeutung, die

1. wie bereits erwähnt einen im MRT nachweisbaren Spin besitzen und
2. häufig genug im menschlichen Körper vorkommen, dass sie gut nachweisbar sind.

Diese beiden Voraussetzungen werden vom Wasserstoffatom aufgrund seiner Beschaffenheit mit nur einem Proton und einem Elektron sowie seines ubiquitären Vorkommens sehr gut erfüllt.

Wasserstoff stellt das mit Abstand am häufigsten im menschlichen Körper vorkommende Element dar: Insgesamt 63% aller Atome des menschlichen Körpers sind Wasserstoffatome. Zudem besitzt Wasserstoff im Vergleich mit anderen Atomen eine sehr hohe Resonanzfrequenz mit 42.58 MHz pro Tesla⁹ (¹⁷O: 5.774 MHz, ¹³C: 10.708 MHz). Die Resonanzfrequenz wird manchmal auch als Präzessionsfrequenz bezeichnet, wobei der Begriff Präzession die Eigenschaft der Protonen beschreibt, in einem starken Magnetfeld entlang der Feldlinien des Magnetfeldes eine Bewegung wie die eines rotierenden Kreisel durchzuführen. Vereinfacht gesagt rotieren die Protonen also 42.58 Millionenmal pro Sekunde um ihre eigene z-Achse in einem Magnetfeld mit der Stärke von einem Tesla. Die Präzessionsfrequenz steigt mit der Stärke des Magnetfeldes, so liegt sie für Wasserstoffatome in einem drei Tesla-Magnetfeld schon bei 128 MHz.¹⁰

⁹ Tesla = abgeleitete SI-Einheit für die magnetische Flussdichte oder Induktion, 1 Tesla, die physikalische Einheit für magnetische Flussdichte, entspricht 10.000Gauss; das Erdmagnetfeld besitzt eine Stärke von 0,5 Gauss, ist also 60.000mal schwächer als das Magnetfeld im 3 Tesla-MRT

¹⁰ Dieser Zusammenhang zwischen der externen Magnetfeldstärke und der zu erwartenden Resonanzfrequenz der Spins wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben: $\nu = \gamma \times B_0$.

ν steht für die Frequenz in MHz

γ repräsentiert das gyromagnetische Verhältnis (eine Konstante, die für jede Teilchenart spezifisch ist und die das Verhältnis zwischen dem magnetischen Moment und dem Gesamtdrehimpuls eines Teilchens beschreibt)

Grundvoraussetzung für den Erhalt eines messbaren MR-Signals ist die Tatsache, dass sich Protonen in einem Magnetfeld auf zwei unterschiedlichen Energieniveaus befinden können, einem höheren und einem niedrigeren. Die Magnetresonanztomographie macht sich die Tatsache zunutze, dass man das „Hin- und Herspringen“ der Protonen zwischen diesen zwei Energieniveaus messen kann: Durch kurze Einstrahlung eines Hochfrequenz (HF)-Pulses, der im eigentlichen Sinne eine Radiowelle entspricht (auch als B_1 -Magnetfeld bezeichnet), können Protonen, die sich auf dem niedrigeren Energieniveau befinden, Energie aufnehmen und so auf das höhere Energielevel gelangen. Der HF-Puls muss die gleiche Frequenz wie die Präzessionsfrequenz der Protonen besitzen, damit diese durch Absorption eines Photons¹¹ Energie aufnehmen können¹². Wird der HF-Puls wieder abgestellt, geben die Protonen die Energie entsprechend ihrer eigenen Präzessionsfrequenz wieder ab und gelangen in ihren alten Zustand zurück. Das hierbei entstehende Signal kann man im MRT messen.

Um nun Veränderungen an unterschiedlichen Stellen des Körpers nachweisen zu können, ist es wichtig, dass nicht das gleiche Signal aus unterschiedlichen Stellen des Körpers erhalten wird, sondern dass jedem Punkt des Körperquerschnittes ein unterschiedlich starkes Signal zugeordnet wird. Dies erreicht man dadurch, dass das Magnetfeld an jedem Punkt des Körpers unterschiedlich stark ist, die Präzessionsfrequenzen also an jedem Punkt des Körpers anders sind. Die gemessenen Signale kann man also aufgrund der unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen entsprechend auf die einzelnen Punkte im Körperquerschnitt zurückführen, was die Grundlage für die Bildgewinnung darstellt (Schild 1990).

2.5.2.2 Relaxationszeiten

Nach Abschalten des HF-Pulses stellt sich das ursprüngliche Gleichgewicht der Protonen wieder ein und sie kehren in ihre ursprüngliche Lage entsprechend des externen Magnetfeldes B_0 zurück. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als Relaxation. Bei der Bildgewinnung gibt es die Möglichkeit, mit Hilfe von drei Relaxationszeiten (T_1 , T_2 und T_2^*) jeweils unterschiedliche Komponenten des zu untersuchenden Gebietes besonders zu betonen. Für die funktionelle MRT spielt T_2^* eine besonders wichtige Rolle, für die strukturellen die T_1 :

B_0 = Stärke des externen Magnetfeldes in Tesla.

¹¹ Photon: griech. phos = Licht; „Lichtkörperchen“

¹² Phänomen der Resonanz: Protonen können nur dann einen Teil der Energie der Radiowellen des HF-Pulses aufnehmen, wenn der HF-Puls und die Protonen die gleiche Frequenz haben

T_1 ist definiert als die Zeit, nach der 63% der ursprünglichen Longitudinalmagnetisierung wieder erreicht sind. Sie dauert im Durchschnitt zwischen 300 und 2000 ms und hängt u.a. davon ab, wie schnell die Protonen ihre zuvor aufgenommene Energie wieder an ihre Umgebung (auch als Gitter bezeichnet) abzugeben vermögen (darum auch „Spin-Gitter-Relaxation“). Pathologische Gewebe haben oft einen sehr viel höheren Wassergehalt als die gesunde Umgebung und somit auch eine längere T_1 , da Flüssigkeiten im Gegensatz zu Fett eine lange T_1 besitzen.

T_2 ist definiert als die Zeit, nach der die Transversalmagnetisierung auf 37% des ursprünglichen Wertes zurückgegangen ist. Sie beruht auf Interaktionen zwischen den einzelnen Nuclei auf molekularer Ebene (Spin-Spin-Relaxation), die zu einer Abnahme des Signals führen.

T_2^* ist definiert als Abnahme der Transversalmagnetisierung aufgrund von Inhomogenitäten des Magnetfeldes und dem Einfluss der Spin-Spin-Interaktionen auf molekularer Ebene. Die T_2^* -Relaxation stellt somit eine kombinierte Zeitkonstante aus den Veränderungen im externen Magnetfeld B_0 sowie den molekularen Interaktionen zwischen den einzelnen Molekülen dar.

Die T_2^* -Aufnahmen spielen eine fundamentale Rolle im Zusammenhang mit dem BOLD-Effekt, auf dem die funktionellen MRT-Aufnahmen basieren und der im Folgenden genauer erläutert werden wird (Schild 1990).

2.5.2.3 Grundlagen der funktionellen MRT: Der BOLD-Effekt

Grundlage der funktionellen Magnetresonanztomographie ist der so genannte „BOLD- (Blood Oxygen Level Dependent) Effekt“. Wie der Name bereits impliziert, resultiert der BOLD-Effekt aus Änderungen des Sauerstoffgehaltes des Blutes. Ursache dieser Änderungen des O_2 -Gehaltes sind Aktivitätssteigerungen in bestimmten Hirnarealen, die einen gesteigerten Blutfluss in diesen Arealen induzieren. Um nachzuvollziehen zu können, wie und warum nun ein geänderter Sauerstoffgehalt im Blut bei durch Aktivität induzierten Änderungen des zerebralen Blutflusses in Form eines fMRT-Signals messbar gemacht werden kann, müssen zunächst einige Grundlagen über den zerebralen Stoffwechsel sowie in der Folge einige physiologische Eigenschaften des Blutes etwas genauer dargestellt werden.

Die allgemeinen Zusammenhänge zwischen Aktivität, Stoffwechsel und Perfusion im menschlichen Gehirn wurden bereits ab 1970 in diversen Tier- und Menschenstudien soweit erforscht, dass der folgende, allgemein gültige Konsens gefunden werden konnte:

Unter physiologischen Bedingungen verwendet das Gehirn fast ausschließlich Glucose zur Deckung seines Energiebedarfs. Die lokale Glucose-Aufnahme stellt folglich einen guten Marker für lokale Stoffwechselfvorgänge sowie den lokalen Energiebedarf dar. Da Glucose unter physiologischen Bedingungen im Gehirn fast ausschließlich oxidativ abgebaut wird, stellt der lokale Sauerstoffverbrauch ein weiteres gutes Maß für Aktivität im Gehirn dar, da er entsprechend proportional zur Gehirnaktivität ist. In weiteren Tierversuchen konnte zudem gezeigt werden, dass der lokale Glucoseverbrauch sehr stark mit dem lokalen Blutfluss (CBF) korreliert. Diese Ergebnisse wurden durch Studien an Menschen bestätigt (Moonen, Bandettini et al. 1999).

Man geht außerdem davon aus, dass gesteigerte Aktivität in bestimmten Gehirnarealen neben anderen Stoffwechselveränderungen zu einer gesteigerten Durchblutung in den betroffenen Gebieten führt (**Prinzip der neurovaskulären Kopplung**). Dieser Zusammenhang zwischen gesteigerter neuronaler Aktivität sowie konsekutiver Zunahme des lokalen Blutflusses wird heutzutage auch als „**hemodynamic response**“ bezeichnet.

Über den so getriggerten vermehrten Blutfluss gelangt folglich also auch mehr an Hämoglobin gebundener Sauerstoff in die betroffenen Areale. Interessanterweise kommt es hierbei zu einer Überkompensation des zusätzlich benötigten Sauerstoffes, es wird also mehr Sauerstoff bereitgestellt als eigentlich nötig wäre. Der Blutfluss wird also im Hinblick auf den eigentlichen Sauerstoffbedarf überproportional gesteigert. Die Ursachen für dieses auf den ersten Blick etwas paradox erscheinende Phänomen konnten noch nicht abschließend geklärt werden. Vor dem Hintergrund der weiter oben beschriebenen Zusammenhänge zwischen Aktivitätssteigerung und zerebralen Stoffwechselfvorgängen erscheint es ja zunächst einmal logisch, dass der gesteigerte Energiebedarf auch einen gesteigerten Sauerstoffverbrauch durch den oxidativen Abbau von Glucose induziert. Durch die bereits erwähnte Überkompensation des zusätzlich benötigten Sauerstoffes kommt es jedoch nicht zu einer Abnahme an oxygeniertem Hämoglobin, wie man vielleicht hätte erwarten können, sondern in der Summe zu einer Zunahme an oxygeniertem Hämoglobin aufgrund des im Überfluss zur Verfügung gestellten Sauerstoff. Dieses Phänomen bildet eine entscheidende Grundlage des BOLD-Effektes und somit auch des messbaren MR-Signales.

Weitere Grundvoraussetzungen für die Messbarkeit des BOLD-Effektes sind auf die physiologischen Eigenschaften des Blutes zurückzuführen. Normales Blut enthält durchschnittlich zwischen 10-16 mg/dl Hämoglobin. Die Bindung von Sauerstoff induziert bei dem allosterischen Protein Hämoglobin eine Konfigurationsänderung.

Diese bewirkt Änderungen der magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins, die auf dem Vorhandensein eines Eisenions in der Hämgruppe basieren: Die oxygenierte Form des Hämoglobins hat diamagnetische Eigenschaften, d.h. das eine Abschwächung der Stärke eines Magnetfeldes induziert wird, während die desoxygenierte Form paramagnetisch ist und somit eine Zunahme der Stärke eines Magnetfeldes induziert. Für das letztendlich gemessene MR-Signal hat dies die folgenden Konsequenzen: Die zunehmende Anwesenheit der desoxygenierten Form des Hämoglobins manifestiert sich in einer Abnahme, die Zunahme an oxygeniertem Hämoglobin im Gegensatz dazu in Form einer Zunahme des gemessenen MR-Signals in den starken T2*-Aufnahmen.

Sehr anschaulich wird dies bei der Erstbeschreibung des BOLD-Effektes 1990 von Ogawa (Ogawa, Lee et al. 1990): Bei der MR-Untersuchung einer Katze stellte er eine Signalverminderung fest in den umgebenden Blutgefäßen, als diese hypoxisch wurde. Unter Sauerstoffsättigungsbedingungen verschwand dieser Effekt wieder. Hieraus schlussfolgerte er, dass die Zunahme des desoxygenierten Hämoglobins im Rahmen der Hypoxie für den beobachteten Signalverlust der T2* (und in geringem Maße auch T2) gewichteten Bilder verantwortlich sein müsste. Der BOLD-Effekt ist sowohl intra- als auch extravaskulär nachweisbar.

Die Bold-Response besteht formal gesehen aus drei Hauptereignissen: Einem „initial dip“, der eigentlichen positiven Haupt-Bold-response, sowie einem post-stimulus-undershoot.

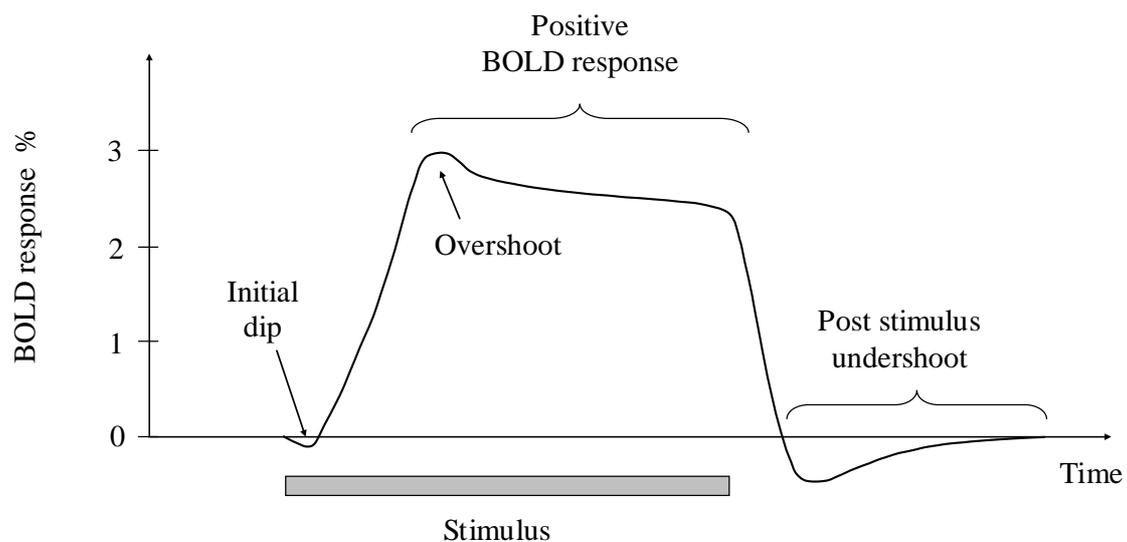


Abbildung 3: BOLD-Response

Quelle: in Anlehnung an (Jezzard, Matthews et al. 2001)

Ungefähr 0,5-1 Sekunde nach dem Stimulus-Onset kommt es zu einem ca. 5%igen Abfall der Signalkurve. Man erklärt sich diesen Vorgang durch den stimulusinduzierten Sauerstoffverbrauch und der hieraus resultierenden Zunahme von Desoxyhämoglobin, die erst konsekutiv durch Erhöhung des zerebralen Blutflusses wieder kompensiert werden kann.

Nach Ende der Stimuluspräsentation kommt es in der Regel zu einem post-stimulus-undershoot. Die Ursachen für diesen post-stimulus-undershoot, der allerdings bei weitem nicht bei allen Messungen auftritt, sind bis heute nicht wirklich geklärt. Die Präsenz des undershoot lässt aber darauf schließen, dass die physiologischen Vorgänge, die der BOLD-Response zugrunde liegen und die die physiologischen Veränderungen repräsentieren, zu denen es bei Aktivierungsvorgängen im Gehirn kommt, nicht einfach nur auf Änderungen des zerebralen Blutflusses zurückzuführen sind, sondern weitaus komplexer sind und wahrscheinlich diverse physiologische Parameter involvieren.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erfassung neuronaler Aktivität indirekt über den im fMRT gemessenen BOLD-Effekt erfolgt. Kürzlich konnte im Primaten gezeigt werden, dass das BOLD-Signal sehr stark mit lokalen Feldpotentialen korreliert ist, also einen sehr guten Marker für neuronale Aktivität darstellt (Logothetis, Pauls et al. 2001).

Kritisch anzumerken ist jedoch, dass die exakten Zusammenhänge zwischen Aktivität im Gehirn und den resultierenden Folgen für den zerebralen Energiestoffwechsel noch immer nicht vollständig aufgeklärt werden konnten. So ist z.B. auffällig, dass weit mehr Sauerstoff bereitgestellt wird, als im Endeffekt verwendet wird. Dieses Überangebot lässt sich auch nicht zufrieden stellend mit der Tatsache der schwierigeren Sauerstoffaufnahme bei höheren Blutflussgeschwindigkeiten begründen. Zudem muss berücksichtigt werden, dass die bisherigen Erkenntnisse an gesunden Probanden gewonnen wurden. Man weiß außerdem, dass die vaskuläre Antwort auf funktionelle Aktivität altersabhängig ist. Ebenso wichtig ist es zu berücksichtigen, dass bestimmte Medikamente die neurovaskuläre Kopplung beeinflussen können.

Trotz dieser Einwände stellt die Bildgebung mit Hilfe des fMRT eine sehr elegante Möglichkeit dar, auf nicht-invasive, schonende Art und Weise Informationen über die Funktionsweise des Gehirns unter unterschiedlichsten Versuchsbedingungen zu gewinnen.

Methodik funktionelle Bildgebung

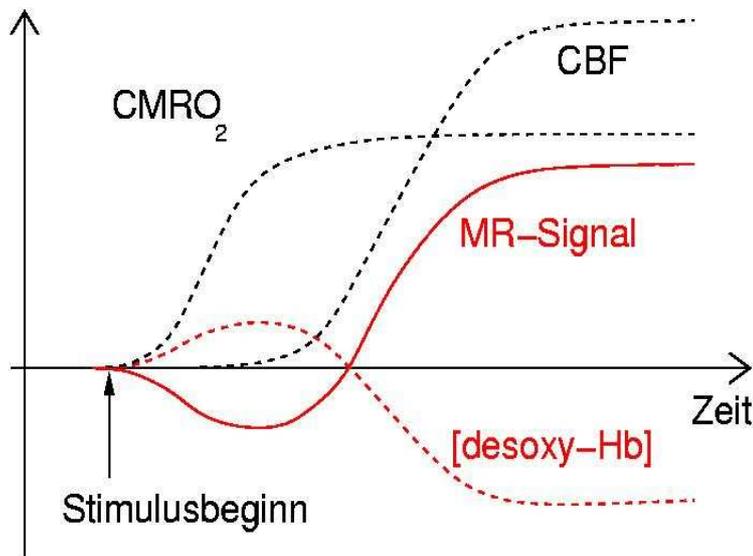


Abbildung 4: Methodik der funktionellen Bildgebung

Quelle: Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. M. Koch, Institut für Systemische Neurowissenschaften, UKE Hamburg

2.5.2.4 Ereignisbezogene funktionelle Magnetresonanztomographie (efMRT)

Aufgrund des höheren zeitlichen Auflösungsvermögens des fMRT im Vergleich zu PET kann neuronale Aktivität in Bezug auf spezifische Stimuli oder kognitive Ereignisse durch Änderungen der BOLD-Antwort indirekt nachgewiesen werden. Man gleicht hierbei den Signalverlauf pro Voxel mit dem experimentellen Design unter Verwendung des allgemeinen linearen Modells (general linear model, siehe auch Kapitel 3.3.1.2) ab.

Bei diesem sogenannten event-related fMRT muss zunächst eine bestimmte Zeit (in der Regel einige Sekunden) gewartet werden, bis die hämodynamische Antwort wieder zu ihrem Ausgangswert (baseline conditions) zurückgekehrt ist, bevor der nächste Durchgang gestartet werden kann (siehe auch Abbildung 3). Folgen die einzelnen Stimuli sehr eng aufeinander (im Abstand von Millisekunden) spricht man von rapid event-related fMRI. Um Erkenntnisse über mögliche durch das Experimentendesign induzierte Veränderungen im Gehirn erlangen zu können, muss der Signalverlauf pro Voxel mit dem Experimentendesign abgeglichen werden unter Zuhilfenahme des general linear model.

Dass die Anwendung des efMRT auch im Rahmen von Schmerzstudien verlässliche Daten liefert, konnte z.B. in einer Studie von Davis et al. 1998 gezeigt werden (Davis, Kwan et al. 1998).

2.6 Zusammenfassung und Motivation

Die zielgerichtete und effiziente Therapie von akuten und chronischen Schmerzzuständen ist eine zentrale Aufgabe der ärztlichen Tätigkeit. Leider stellt diesbezüglich der chronische Schmerz weiterhin eine große therapeutische Herausforderung dar, da häufig auch mit komplexen interdisziplinären Ansätzen nur eine Schmerzlinderung sowie eine relative Verbesserung der Lebensqualität möglich sind. Einer der hierfür Gründe ist, dass die pathophysiologischen Voraussetzungen für eine Chronifizierung von Schmerzen nach wie vor nicht bekannt sind. Allerdings wird angenommen, dass die Balance zwischen nozizeptivem und antinozizeptivem System ins Ungleichgewicht gerät. Umso wichtiger ist es, die körpereigenen schmerzhemmenden Mechanismen besser zu charakterisieren. Ein besseres Verständnis der physiologischen antinozizeptiven Mechanismen könnte die Grundlage für neue therapeutische Ansätze bilden und therapeutisch von großem Nutzen sein.

Die Art und Weise, wie akute und chronische Schmerzen auf zerebraler Ebene verarbeitet werden, konnte dank der verbesserten Möglichkeiten der Bildgebung in den letzten Jahren teilweise aufgeklärt werden, wenngleich es immer noch sehr viele offene Fragen hinsichtlich der exakten Mechanismen und Modulationsvorgänge gibt. Die Tatsache, dass man mit Hilfe der funktionellen Kernspintomographie auf relativ einfache, nicht-invasive Art und Weise neue Erkenntnisse über die Reaktionen des Gehirns z.B. auf Schmerzstimuli gewinnen kann, bildet die Grundlage für diese Arbeit, in der insbesondere die folgenden Fragestellungen näher untersucht werden sollen:

1. Wie wirkt sich die repetitive Schmerzstimulation über einen Zeitraum von acht Tagen auf die kortikale Verarbeitung nozizeptiver Reize beim gesunden Probanden aus?
2. Wie verändert sich die Schmerzwahrnehmung über einen Untersuchungszeitraum von acht Stimulationstagen (Erhebung von Verhaltensdaten über den Versuchszeitraum von Tag eins bis acht sowie an Tag 22, zwei Wochen nach Ende der Stimulation)?
3. Welche zerebralen Areale sind beim Phänomen der Habituation auf Schmerzstimuli beteiligt?

4. Bestehen mögliche Veränderungen nur während des eigentlichen Versuchszeitraumes oder werden möglicherweise auch längerfristige Änderungen induziert (Erhebung von Verhaltensdaten und funktionellen Bildgebungsdaten an Tag 22, zwei Wochen nach Abschluss der eigentlichen Studienphase mit Schmerzstimulation)?

Die Arbeitshypothese dieser Arbeit ist, dass beim Gesunden durch die wiederholte Schmerzstimulation physiologische Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung angeregt werden, die zu einer Abnahme der empfundenen Schmerzintensität führen.

3 Methoden und Material

3.1 Probanden

3.1.1 Probandenakquisition

Für die Studie wurden 20 gesunde, männliche Probanden zwischen 21 und 33 Jahren (Durchschnittsalter 24 ± 5 SEM) in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki sowie mit der Zustimmung des lokalen Ethik-Komitees und der schriftlichen Einverständniserklärung eines jeden Probanden untersucht. Mit Hilfe einer Vorstudie wurde sichergestellt, dass die Probanden, allesamt Rechtshänder, auf der Seite der Stimulusapplikation normale Schmerzschwellen hatten. Grundlage dafür, was als normale Schmerzschwelle definiert wurde, bildeten zum einen die vom Hersteller der Thermode als normal veröffentlichten Werte (Yarnitsky and Ochoa 1990; Yarnitsky and Sprecher 1994) sowie zusätzlich die Ergebnisse einer kürzlich zu diesem Thema veröffentlichte Studie (Rolke, Baron et al. 2006). Probanden mit neurologischen oder psychiatrischen Vorerkrankungen, insbesondere auch mit Kopfschmerzsyndromen und chronischen Schmerzzuständen, wurden ausgeschlossen. Zum Ausschluss einer depressiven Verstimmung füllten alle Probanden die Beck-Depressions-Skala aus. Die Probanden wurden lokal angeworben, die Mehrzahl von ihnen waren Medizinstudenten.

3.1.2 Probanden-Instruktionen und präexperimentelle Phase

Alle Probanden wurden vorab darüber informiert, dass das Ziel der Studie die Untersuchung des Anpassungsverhaltens des Gehirns auf wiederholte Schmerzstimulation mit Hilfe funktioneller Bildgebung (fMRT) sein würde. Zudem wurden die Probanden darüber informiert, dass sie vor Beginn der eigentlichen Studie detailliert während eines Vorab-Treffens einige Tage vor Beginn der eigentlichen Studie in den Ablauf des Experimentes sowie insbesondere auch in die Schmerzstimulation und das Rating eingeführt werden würden. Auf diese Weise sollten die Probanden bereits vor Beginn der eigentlichen Studie mit dem Ablauf vertraut gemacht werden, um so eine möglichst hohe Compliance erreichen zu können.

Während dieses Vorab-Treffens wurden die Schmerzschwellen der Probanden bestimmt mit Hilfe der „method of limits“ (Fruhstorfer, Lindblom et al. 1976). Die Schmerzschwellen wurden mit Hilfe einer stufenweise ansteigenden Stimulation ermittelt (1°C/s , ausgehend von einem Ausgangswert von 32°C bis maximal 50°C um mögliche

Gewebeschäden zu vermeiden). Der erste Moment, in dem die Probanden nicht mehr nur Wärme, sondern das erste Mal Schmerz spürten, wurde durch Knopfdruck an einer Maus ermittelt. Die so ermittelten subjektiven Schmerzschwellen stimmten mit denen, die wir in unserem Institut bereits vorab in einer altersabhängigen Vergleichsgruppe als normwertig ermittelt hatten, überein und lagen auch im Bereich dessen, was die Hersteller der Thermode als normale Schmerzschwellen definieren (Yarnitsky and Ochoa 1990; Yarnitsky and Sprecher 1994) und aus diversen sensorischen Testreihen bekannt ist (Rolke, Baron et al. 2006).

Sobald bei den Probanden im Vorab-Treffen normwertige Schmerzschwellen ermittelt worden waren und sie auch sonst alle weiteren Einschlusskriterien erfüllten (siehe auch Kapitel 2.1.1), wurden sie in die eigentliche Studienphase eingeschlossen.

3.1.3 Kontrollbedingungen

Um sicherzustellen, dass Veränderungen der Schmerzschwellen und der Ratings nicht auch ohne die täglich über acht Tage erfolgte Schmerzstimulation erfolgen würden, führten wir ein posthoc Experiment durch: Hierzu bestimmten wir an zehn zusätzlichen Probanden täglich die Schmerzschwellen, ohne dass sie zusätzlich mit irgendeiner Art von Schmerzparadigma stimuliert wurden. Wir entschieden uns bewusst dazu, nur die Schmerzschwellen miteinander zu vergleichen und nicht zusätzlich die Ratings von sich oberhalb der Schmerzschwellen befindlichen Schmerzstimuli, um in der Kontrollgruppe den Einfluss täglicher Schmerzstimulation weitgehend zu vermeiden. Analog zu unserer eigentlichen Versuchsreihe verglichen wir dann abschließend die Schmerzschwellen von Tag eins mit denen von Tag acht.

Zusätzlich zur Bestimmung der Schmerzschwellen stimulierten wir die Probanden der Kontrollgruppe mit einem **unterhalb** der Schmerzschwelle liegenden Paradigma von Wärmestimuli: Jeder der zehn Probanden wurde im Anschluss an die Bestimmung der Schmerzschwellen unter ähnlichen Bedingungen wie in unserem eigentlichen Experiment mit jeweils fünf Blöcken à drei Stimuli à 43° (was deutlich unterhalb der Schmerzschwelle liegt) stimuliert, die ebenfalls von der auch in unserem Experiment verwendeten Thermode appliziert wurden. Die Probanden sollten die empfundene Wärmeempfindung auf einer entsprechend in unserem Experiment verwendeten VAS bewerten, wobei null in diesem Falle mit „no sensation = keine Empfindung“ definiert war und 100 als Schmerzschwelle, also der Moment, ab dem es anfängt weh zu tun.

3.2 Studiendesign und Datengewinnung

3.2.1 Studiendesign

Unser Paradigma wurde mit dem Ziel entwickelt, tolerierbare und gleichzeitig effektive Schmerzstimulation zu bewirken, die über einen Zeitraum von mehreren Tagen wiederholt werden konnte, ohne dabei eine Gewebeschädigung zu riskieren. Um dieses Ziel zu erreichen, haben wir uns für eine repetitive Stimulation mit einem 48°C heißen Thermoden-induzierten Hitzestimulus entschieden, der zweifelsfrei nozizeptive und mechanorezeptive periphere Afferenzen aktiviert und so eine moderate bis intensive Schmerzsensation bewirkt.

Im folgenden, acht Tage umfassenden Programm erfolgte eine tägliche Schmerzstimulation entsprechend des vordefinierten Paradigmas (siehe Abbildung 5): Die Schmerzstimulation bestand aus Blöcken von Thermodenreizen, in denen jeweils sechs Stimuli à 48°C appliziert wurden. Aus Zeitgründen war die während der funktionellen MRT-Aufnahmen erfolgte Stimulation mit 10x6 Blöcken = 60 Stimuli etwas kürzer als die außerhalb des fMRT erfolgte Stimulation mit 14x6 Blöcken = 84 Stimuli, die im MRT genauso abliefen wie außerhalb des Kernspintomographen, insgesamt also 60 Stimuli. Die Hitzereize wurden von einem 30 x 30 mm peltier Element (TSA II, Medoc, Israel) erzeugt.

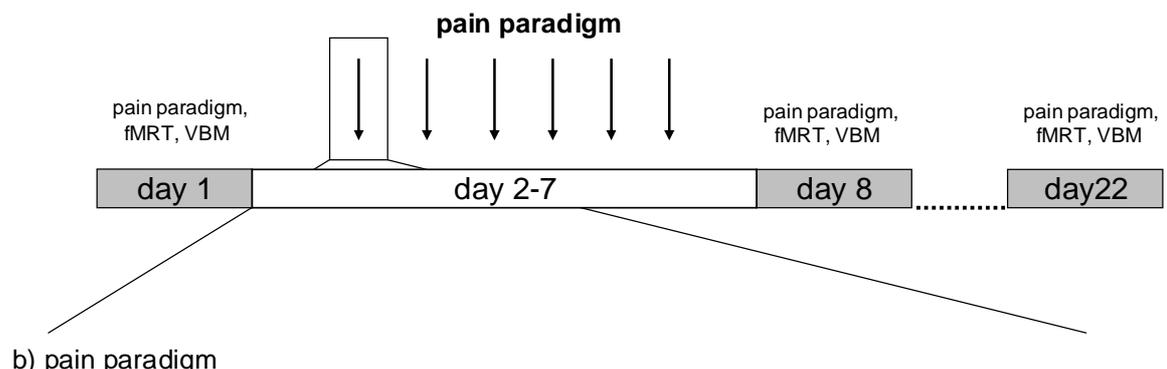
Fünf Sekunden nach Ende des sechsten Stimulus eines jeden Blocks wurden die Probanden aufgefordert, ihre durchschnittliche Empfindung für die jeweils zuvor erfolgten letzten sechs Stimuli auf einer automatisch erscheinenden visuellen Analogskala (VAS) an einem Computerbildschirm mit Hilfe einer Maus zu markieren. Die VAS bestand aus einem einfarbig roten Balken, der sich durch Anklicken der rechten Maustaste nach rechts sowie entsprechend durch Anklicken der linken Maustaste nach links bewegte. Die Endpunkte der VAS waren wie folgt definiert: Null = kein Schmerz bis 100 = maximal vorstellbarer Schmerz.

Die Anwendung eines online-ratings ist von wesentlicher Bedeutung, da im Gedächtnis behaltene Schmerzratings stark von den gleichzeitig laufenden Schmerzratings abweichen können (Price, Milling et al. 1999). Die VAS wurde in der Software „Presentation“ programmiert (<http://www.neurobehavioralsystems.com>).

Um Veränderungen in der Verarbeitung und Wahrnehmung der schmerzhaften Hitze-stimuli sowie Veränderungen in der Gehirnstruktur detektieren zu können, wurden an den Tagen eins, acht und 22 (also zwei Wochen nach dem letzten Stimulationstag)

strukturelle und funktionelle MRT-Bilder angefertigt. Zusätzlich wurden die Schmerzschwellen der Probanden an jedem MRT-Messtag auf der Seite der Stimulusapplikation, dem linken Unterarm, vor Beginn der Messungen erhoben sowie bei zehn unserer insgesamt 20 Probanden auch am rechten Unterarm. Das Experimentenprotokoll und der zeitliche Verlauf einer jeden Session sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

a) experimental design



b) pain paradigm

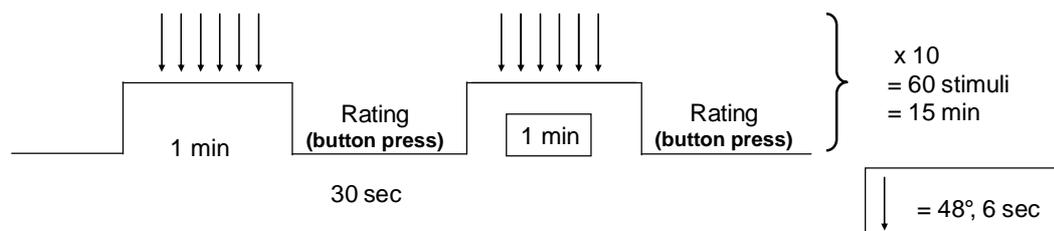


Abbildung 5: Paradigma der Schmerzstimulation

Quelle: (Bingel, Schoell et al. 2007)

3.2.2 Thermoden-induzierter nozizeptiver Hitzereiz

Für die Applikation der Hitze-Reize verwendeten wir das Thermoden-System TSA-II-NeuroSensory Analyser der Firma Medoc Ltd. Advanced Medical Systems (vergleiche Abb. 6). Mit Hilfe der Thermode können Kälte-, Wärme- und Hitzereize bis max. 55° stufenlos appliziert werden. Das Medoc-System ist sowohl in der klinischen Anwendung als auch in der experimentellen Schmerzliteratur ein weit verbreitetes System; mehr als 250 wissenschaftliche Originalarbeiten dokumentieren seine Anwendung in der Schmerz-Grundlagenforschung. Frühere Schmerz-Bildgebungsstudien haben gezeigt, dass der durch die Thermode ausgelöste schmerzhaft Hitzereiz zu einer soliden, im fMRT messbaren BOLD-Antwort führt (Coghill, Talbot et al. 1994; Casey, Minoshima et al. 1996; Davis, Kwan et al. 1998; Becerra, Breiter et al. 1999; Gelnar, Krauss et al. 1999; Craig, Chen et al. 2000; Kwan, Crawley et al. 2000).



Abbildung 6: Thermode

Quelle: <http://www.medoc-web.com/tsa.html> (medoc Ltd. 2007)

3.2.3 Datengewinnung

Die MRT-Bilder wurden von einem 3T-Kernspintomographen (Siemens Trio) mit einer Standard-Kopfspule erstellt. Für die funktionellen Messungen wurden 42 axiale Schichtaufnahmen (Schichtdicke: 3mm, no gap) unter Verwendung einer EPI-T2*-sensitiven Sequenz angefertigt (gradienten echo-echo planar, TR = 2.41, TE = 25ms, flip angle 80°, field of view 192*192mm). Nach der funktionellen Messung wurde von jedem Probanden zusätzlich ein T1-gewichtetes strukturelles MRT-Bild mit Hilfe einer 3D-FLASH Sequenz aufgenommen (TR = 15ms, TE = 4.9ms, flip angle 25°, fov 256 X 256).

3.3 Datenanalyse: Bildverarbeitung

Die komplette Bildverarbeitung inklusive der Vorverarbeitung (pre-processing) wurden ebenso wie die statistische Analyse der Bilder mit Hilfe von SPM2 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) durchgeführt. SPM ist eine graphikunterstützte Toolbox von Anwendungen, die auf der Programmiersprache Matlab basiert (Mathworks, Sherborn, MA, USA).

3.3.1 Vorverarbeitung (Image pre-processing)

Um die gemessenen funktionellen T2*-Bildvolumen statistisch analysieren zu können, müssen sie zunächst einer umfangreichen Vorverarbeitung unterzogen werden (pre-processing). Für die Schritte des pre-processings haben wir ein vorab beschriebenes Protokoll benutzt (Good, Johnsrude et al. 2001).

Vor Beginn des eigentlichen pre-processings werden alle strukturellen Bilder auf Artefakte überprüft und reanguliert, d.h. der Mittelpunkt wird auf die ACPC-Linie (anteriore-posteriore Kommissur) positioniert.

Das eigentliche pre-processing umfasst die Schritte des slice timing, realignment, normalizaion und smoothing, die kurz dargestellt werden sollen

Slice timing:

Da die Aufnahme eines kompletten Bildvolumens (volume) je nach TR zwei bis vier Sekunden dauert, können folglich nicht alle Schichten (slices) eines Bildvolumens zur exakt selben Zeit erfasst werden. Bei der statistischen Analyse wird jedoch davon ausgegangen, dass ein Bildvolumen sofort komplett erfasst wurde. Aus diesem Grund wird ein Referenz-Bildvolumen für jedes Bildvolumen bestimmt, das für alle Schichten den genauen Zeitpunkt der Aufnahme vorgibt. Auf diese Weise wird so die eigentlich zeitlich versetzte Akquisition der Schichten korrigiert und ist so per Definition an diesem definierten Zeitpunkt für alle Schichten eines Bildvolumens gleichzeitig erfolgt.

Realignment:

Um die Daten unterschiedlicher MRT-Studien miteinander vergleichen zu können, ist es von elementarer Bedeutung, dass die Koordinaten eines bestimmten Voxels¹³ in einem Bildvolumen exakt dem gleichen Areal bzw. Punkt im Gehirn entsprechen wie die gleichen Koordinaten eines anderen Voxels in einem anderen Bildvolumen eines anderen Gehirns. Sobald sich der Proband jedoch bewegt hat, ist diese Annahme nicht mehr zutreffend. Um zu verhindern, dass mögliche Bewegungen des Probanden zu Verzerrungen der Messergebnisse führen, wird im dritten Schritt des Pre-processings, dem sogenannten realignment, eine Korrektur für Bewegungen während des Experimentes durchgeführt, indem alle Bildvolumen an ein Referenzbildvolumen angeglichen werden. Bei dieser Bewegungskorrektur ist eine möglichst genaue Abschätzung des Ausmaßes der Kopfbewegungen von grundlegender Bedeutung. Hierzu wird das Ausmaß der Translation bzw. Rotation entlang der x-, y- und z-Achse erfasst und das

¹³ Voxel = Der Begriff Voxel setzt sich aus „volumetric“ und „pixel“ zusammen und bezeichnet den diskreten Wert an einer xyz-Koordinate in einem Datensatz.

Image zu einem bestimmten Zeitpunkt t mit einem ausgewählten Referenzbild abgeglichen (z.B. das erste aufgenommene Bildvolumen). Der Abgleichungsprozess erfolgt durch die Suche nach Übereinstimmungen und Ähnlichkeiten zwischen dem Image und der Referenzaufnahme, z.B. durch die Methode der kleinsten Annäherungen („least-squares cost functions“).

Least-square cost functions (Algorithmus für Realignment und Normalisierung):

Man geht davon aus, dass nur einige wenige Voxel Veränderungen in der Signalintensität als Folge des Experimentendesigns zeigen und dass die eigentliche Veränderung nur einen kleinen Prozentsatz der durchschnittlichen Intensität eines jeden Voxels darstellen. Die globale Signalintensität wird durch diese geringen Intensitätsänderungen nicht beeinflusst. Folglich wird bei allen Images die Image-Intensitätsverteilung gleich sein und der Unterschied, der durch die im Experiment nachzuweisende Aktivierung gezeigt werden soll, lediglich durch Veränderungen in der Position und Ausrichtung bedingt sein. Der Algorithmus der Least square cost function wählt diejenigen Rotations- und Translationssets aus, durch die die Unterschiede zwischen der absoluten Image-Intensität zum Zeitpunkt t und dem Referenzimage am geringsten ausfällt. Das Image zum Zeitpunkt t wird so lange angeglichen, bis es so gut wie möglich mit dem Referenzimage übereinstimmt. Der verwendete Algorithmus zur Kalkulation der least-square cost function variiert in Geschwindigkeit und Exaktheit.

Normalization:

Damit die Intensitätsunterschiede in der Signalstärke bei unterschiedlichen Probanden miteinander verglichen werden können, muss zunächst einmal gewährleistet werden, dass die Gehirne als solche miteinander verglichen werden können. Hierzu wird jedes individuelle Gehirn auf ein Standardgehirn abgebildet, z.B. das MNI (Montreal Neurological Institute) Gehirn, das auf Grundlage von 305 Gehirnen entwickelt wurde. Dieser Vorgang wird normalization (registration) genannt und basiert auf der Minimierung der Quadratsumme der Unterschiede zwischen dem Standardgehirn und dem zu normalisierenden Gehirn.

Smoothing (Glättung):

Der letzte Schritt des pre-processings ist die räumliche Glättung (= smoothing) eines jeden Bildvolumens. Mit Hilfe der Glättung sollen anatomische Variationen zwischen den Gehirnen der einzelnen Probanden ausgeglichen werden sowie das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert werden: Die Aktivitätssteigerung, die man mit Hilfe des fMRT nachweisen kann, beruht auf Änderungen in der Signalstärke, die durch die Stimuli des

entsprechenden Experimentes induziert worden sind. Die zufällig erfolgenden Signalschwankungen (=random fluctuations) können jedoch auch bereits Änderungen in der Signalstärke (= Rauschen) erzeugen, auch wenn gar kein Stimulus appliziert wird. Durch Glättung der normalisierten Daten mit einem isotropen 8 mm halbweitsbreiten Gauss-Filter werden diese zufällig erfolgten Signalschwankungen größtenteils eliminiert. Die Glättung ist außerdem eine wichtige Voraussetzung für die später folgende valide statistische Analyse (Verteilung der Fehler gemäß der Gaussian Random Field Theory).

Temporal filtering:

Der letzte Schritt des pre-processings, das temporal filtering, dient der Beseitigung des scanner drifts (high pass filtering) und des Rauschens (low pass filtering). Dies geschieht separat für jede einzelne zeitliche Voxel-Abfolge, so dass unerwünschte Effekte der time series ohne Beschädigung der nachweisbaren Aktivitätssteigerung (Signal of interest) entfernt werden können.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass alle Bildvolumen am ersten Bildvolumen neu orientiert (realigned) wurden, räumlich normalisiert wurden (Friston KJ 1995) anhand einer Standard-EPI-Vorlage (Matrize) (Evans AC 1993) und abschließend geglättet wurden unter Verwendung eines 8mm full-width at half-maximum isotropischen Gaussian kernel.

3.3.2 Statistische Analyse

Für die Datenanalyse wurde das Allgemeine lineare Modell (general linear model, GLM) verwendet. Die Idee des allgemeinen linearen Modells ist es, die gemessenen Voxel-Zeitreihen durch eine Linearkombination von verschiedenen Effekten und einem Restrauschen zu modellieren. Hierbei können auch psycho-physikalische Messwerte wie z.B. Schmerzratings im Sinne einer parametrischen Modulation berücksichtigt werden, um die Interaktion dieser Parameter vor dem Hintergrund der experimentellen Bedingung zu analysieren. Die unterschiedlichen erklärenden Ereignisse (events), in unserem Falle „Schmerz“ und „Rating“, wurden hierzu mit der hämodynamischen Antwortfunktion (hemodynamic response function = hrf, wie in SPM2 implementiert) gefaltet und ergaben damit die beiden Regressoren Schmerz und Rating, die in der Designmatrix zusammengefasst wurden. Eine solche Design-Matrix wurde für jede einzelne Session angelegt, um so Regressionskoeffizienten für jeweils beide Regressoren abgeschätzt zu können mit Hilfe der Methode der kleinsten Annäherung in SPM. Mittels entsprechender Kontraste wurden für jeden Voxel t-Werte erzeugt, mit denen für

das beobachtete Volumen spezifische Effekte unterliegender funktioneller Prozesse statistisch getestet werden konnten.

Diese spezifischen Effekte wurden mit adäquaten linearen Kontrasten der Parameterschätzungen für den HRF-Regressor aller Untersuchungen (trials) untersucht, so dass für jedes Voxel eine t-Statistik erstellt wurde. Diese t-Statistiken erzeugten eine statistische parametrische Abbildung (SPM). Letztendlich wurde also mit Hilfe eines t-Tests die schmerzassoziierte Aktivierung zwischen Tag eins, acht und 22 statistisch verglichen.

Die Daten wurden für jeden Probanden individuell analysiert (first-level-analysis); zudem erfolgte eine Gesamtanalyse der Gruppe. Für jede individuelle MRT-Aufnahme wurden separate Kontrastbilder für jeden der zwei Regressoren (Schmerz und Rating) erzeugt (Tag eins, Tag acht und Tag 22), woraus sich insgesamt sechs Kontrastbilder ergaben. Auf Gruppenlevel wurde eine Zufallseffekt-Annäherung (random-effect approach, (Friston, Holmes et al. 1999)) angewendet, bei der jeder Proband als Zufallsfaktor aufgefasst wurde und non-sphericity correction angewendet wurde.

Unser besonderes Interesse der Schmerzverarbeitung und Schmerzmodulation. Da wir dank zahlreicher Vorstudien auf verlässliche Grundannahmen hinsichtlich der Lokalisation schmerzassoziiierter Aktivierungen im Gehirn zurückgreifen konnten, basierte diese Korrektur für multiple Vergleiche auf sogenannten „Regions of interest“. Diese beinhalteten klassische Schmerzareale wie Thalamus, Insel, SII, SI; (siehe auch (Peyron, Laurent et al. 2000)) sowie Areale, die nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft in die endogene Schmerzhemmung involviert sind (rACC, Amygdala, PAG (Petrovic, Kalso et al. 2002), siehe auch Kapitel 2.3, Kapitel 2.2). SI, SII, Insel und die mediale Wand wurden für eine 15mm Sphäre korrigiert, subkortikale Areale wie Thalamus, PAG und Amygdala für eine Sphäre von acht mm.

Für die Analyse möglicher struktureller Veränderungen wurde ein Voxel by Voxel ANCOVA angewendet, um regionale Unterschiede in der grauen Substanz an allen drei Messzeitpunkten (Tag eins, Tag acht und Tag 22) zu detektieren. Wir haben alle Regionen getestet, die eine Zu- oder Abnahme in der Gehirnstruktur zwischen einem der drei Zeitpunkte gezeigt haben. Der von uns bestimmte Schwellenwert lag hierbei bei $p < 0.05$ (korrigiert für multiple comparisons – family wise error, FWE) über das gesamte Gehirn.

4 Ergebnisse

Aufgrund technischer Probleme konnten wir an Tag acht für vier Probanden keine fMRT-Messung durchführen. Unsere Longitudinalanalyse, die auch die Verhaltensergebnisse einschließt, beruht auf 16 Probanden mit kompletten Datensätzen.

4.1 Verhaltensdaten

Die Auswirkungen der wiederholten Schmerzstimulation über die Zeit wurden über die Vergleiche der Schmerzschwellen sowie der Schmerzratings zwischen den Tagen eins, acht und 22 erfasst:

4.1.1 Schmerzschwellen

Die Schmerzschwellen für den Hitzereiz sind von durchschnittlich 46,6°C an Tag eins auf 47,6°C ($p < 0,5$) an Tag acht signifikant angestiegen und zeigten im weiteren Verlauf an Tag 22 nochmals eine leichte, nicht signifikante Zunahme auf 48,0°C ($p > 0,05$), dargestellt auf der nachfolgenden Abbildung sieben. Bei zehn Probanden wurde die Schmerzschwelle zusätzlich am nicht-dauerstimulierten Unterarm (rechts) bestimmt. Wie die nachfolgende Abbildung acht veranschaulicht, stiegen die Werte für die Schmerzschwellen auch am rechten Unterarm an, die Unterschiede sind allerdings nur signifikant beim Vergleich von Tag eins mit Tag 22 ($p = 0,049$). Eine ANOVA für Messwiederholungen über alle drei Zeitpunkte verfehlte die Signifikanz ($p = 0,1$).

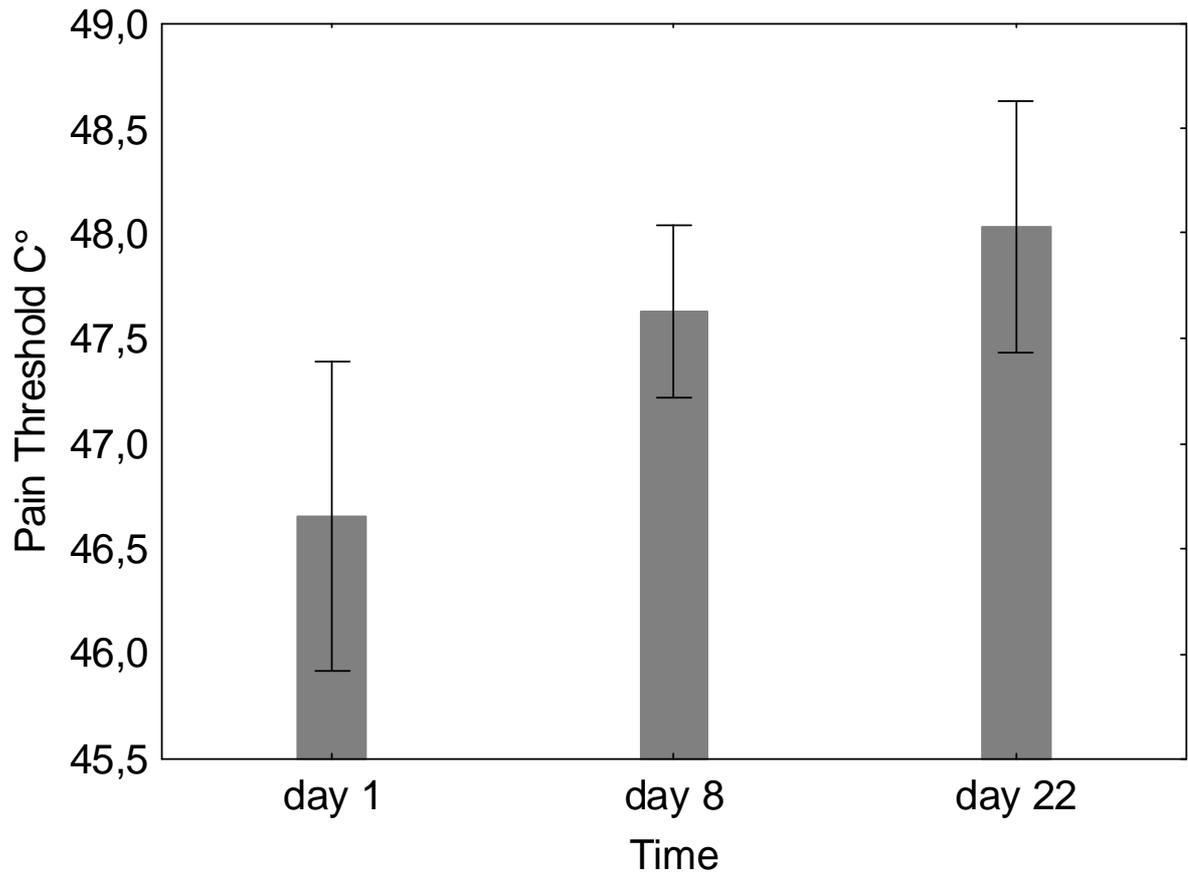


Abbildung 7: Entwicklung der Schmerzschwellen am linken Arm über den Versuchszeitraum
Quelle: eigene Darstellung

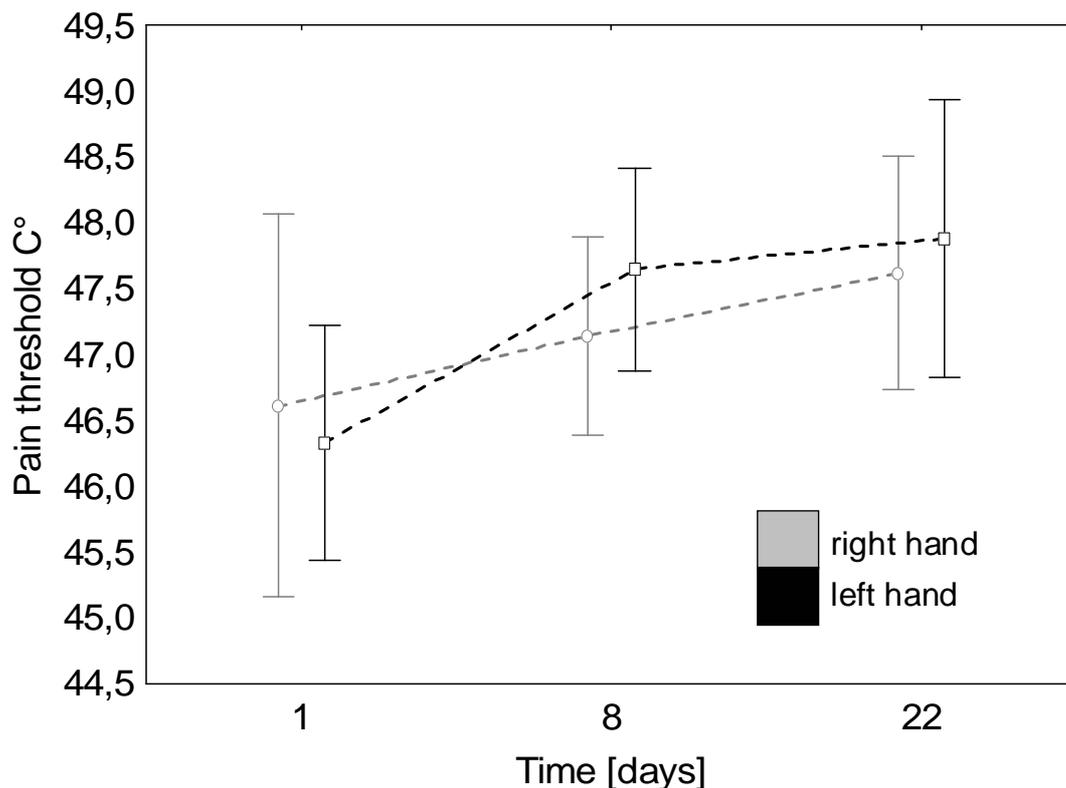


Abbildung 8: Entwicklung der Schmerzschwellen über den Versuchszeitraum an beiden Armen

Quelle: eigene Darstellung

4.1.2 Schmerzratings

Analog zu den steigenden Schmerzschwellen führte die tägliche Schmerzstimulation im Hinblick auf die Schmerzratings der 48°C Stimuli zu einer Abnahme der Ratings auf der VAS im Vergleich von Tag eins (VAS 80) mit Tag acht (VAS 62), $p < 0,05$, wie die Abbildung acht veranschaulicht. Der Vergleich der Schmerzratings von Tag acht (VAS 62) mit Tag 22 (VAS 59) ergab keine signifikanten Unterschiede. Um den zeitlichen Ablauf der verminderten Schmerzwahrnehmung über den Untersuchungszeitraum etwas besser erforschen zu können, haben wir auch die Schmerzratings der täglichen Schmerzstimulation analysiert. Wie in der folgenden Abbildung dargestellt wird, hat die Bewertung der Schmerzstimuli auf der VAS bei identischer Schmerzstimulation allmählich abgenommen über die Zeit (lineare Regressionsanalyse, $p < 0,05$). Im Hinblick auf die individuelle Auswertung der Daten der Probanden zeigte sich bei zwölf von 16 eine Abnahme der Schmerzratings auf der VAS über den Versuchszeitraum, bei drei von 16 ergaben sich keine signifikanten Veränderungen und bei einem Probanden kam es zu einer Zunahme der Schmerzbewertung auf der VAS.

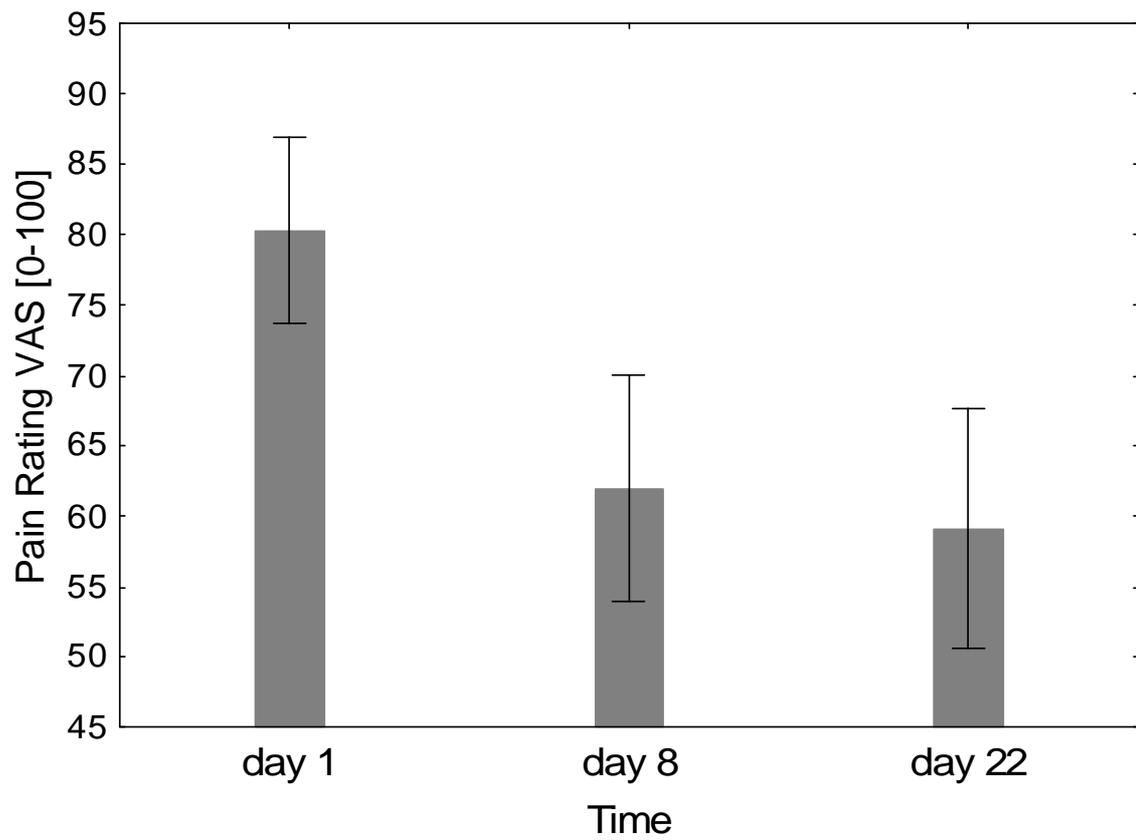


Abbildung 9: Veränderungen der Schmerzratings über den Versuchszeitraum
Quelle: eigene Darstellung

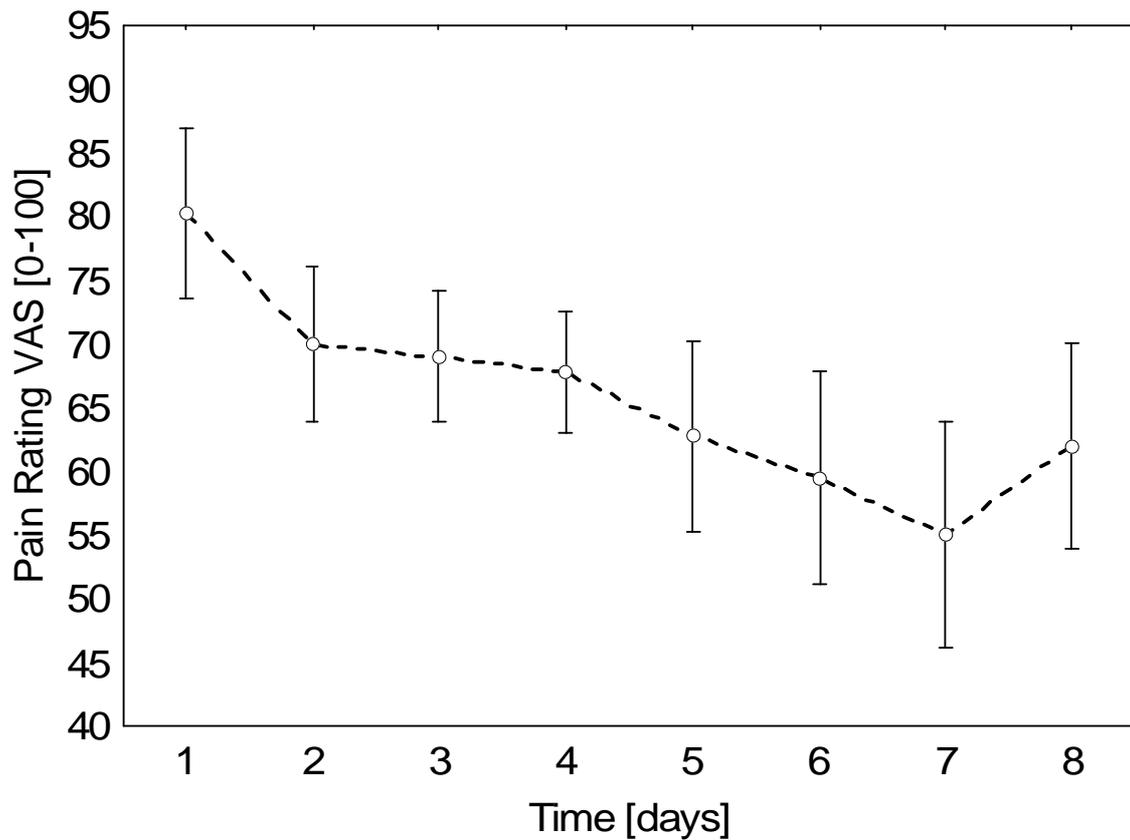


Abbildung 10: Detaillierte Veränderungen der Schmerzratings von Tag eins bis Tag acht

Quelle: eigene Darstellung

4.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

4.2.1 Schmerzschwellen der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnten wir keine signifikanten Veränderungen der Schmerzschwellen beim Vergleich von Tag eins mit Tag acht detektieren (46,6°C vs. 46,9°C; $p = 0,65$).

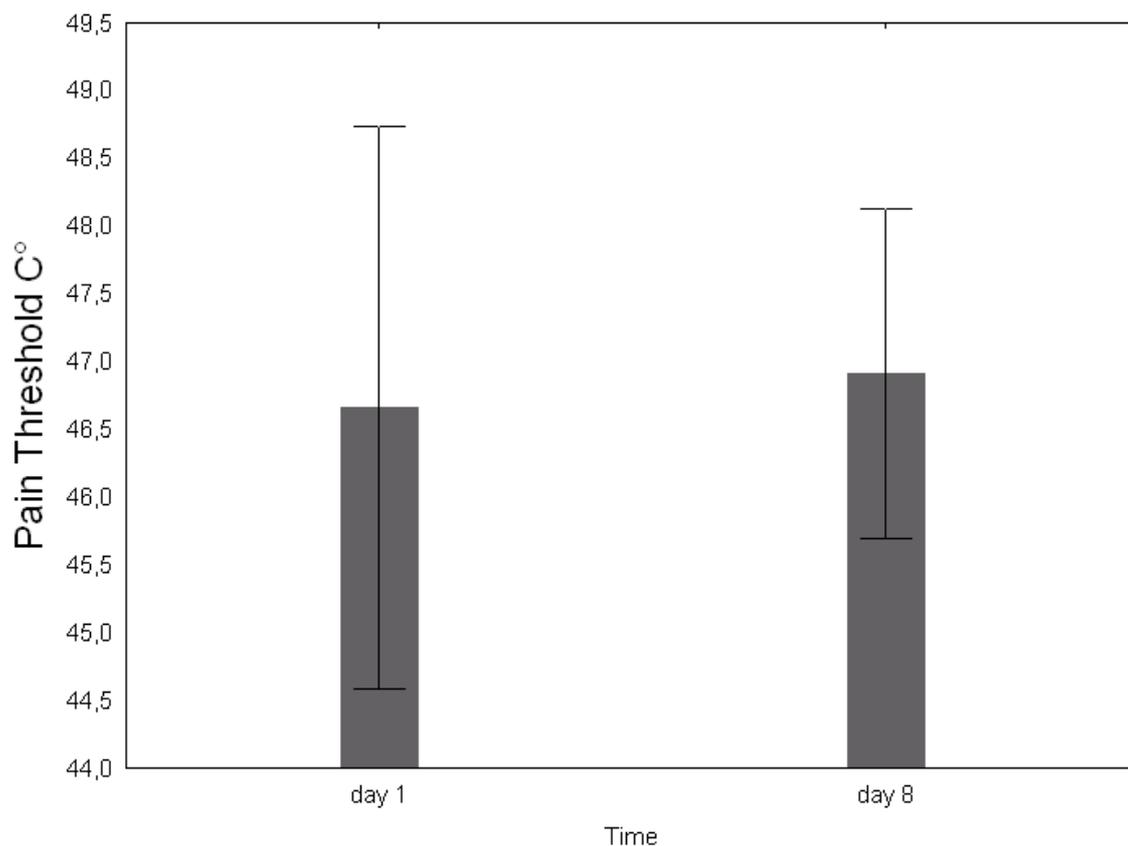


Abbildung 11: Schmerzschwellen der Kontrollgruppe
Quelle: eigene Darstellung

4.2.2 Rating der Kontrollgruppe

Beim Vergleich von Tag eins mit Tag acht konnte auch in diesem Fall, ebenso wie bei den Schmerzschwellen, keine Änderung der Verhaltensdaten in Bezug auf die Stimuluswahrnehmung des in diesem Falle applizierten Wärmereizes nachgewiesen werden (51,9 vs. 51,8 auf der VAS, $p = 0,72$).

4.3 fMRT: Hauptauswirkungen der Schmerzstimulation

Die Schmerzstimulation durch die Hitzereize (zusammengefasst für alle drei Zeitpunkte) führte zu statistisch signifikanten Anstiegen des BOLD-Signals in verschiedenen Kortexarealen, die bereits in einer Reihe von Vorarbeiten im Zusammenhang mit Wärme- oder Laserschmerz berichtet worden waren (Peyron, Laurent et al. 2000). Diese Areale umfassen die prä- und postzentralen Gyri (SI/MI), ein ausgedehntes Areal im Bereich der Sylvischen Fissur (SII), den inferioren parietalen Kortex, das Cingulum und die Insel, einschließlich des anterioren und posterioren Anteils, sowie den medialen temporalen Gyrus mit Annäherung an die okzipito-temporale Kontaktstelle. Eine signifikante Aktivierung wurde zudem bilateral im Precuneus festgestellt. Ebenfalls

bilaterale subkortikale Antworten wurden in medialen und lateralen Thalamuskernen detektiert. Zusätzliche subkortikale Aktivierung wurde erwartungsgemäß im Putamen, im Hirnstamm in der Nähe des Nucleus ruber, dem Kleinhirn und dem PAG gefunden (siehe Tabelle 2).

4.3.1 Veränderungen in der schmerzbezogenen Antwort über die Zeit: Abnehmende Aktivität

Es fand sich eine signifikant geringerer Aktivität in Bezug auf die Schmerzstimulation an Tag acht im Vergleich zu Tag eins in verschiedenen Arealen der Schmerzmatrix feststellen (siehe Tabelle zwei, Abbildung zwölf). Hierzu zählten der mediale Thalamus, die anteriore Insel bilateral, SII sowie bilateral das Putamen. Im Vergleich zwischen Tag acht und Tag 22 wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der schmerzbezogenen Antworten festgestellt. In der nachfolgenden Abbildung 12 sind die statistischen parametrischen Maps dargestellt, projiziert auf das Gehirn einer Normalperson, in axialer, sagittaler und koronarer Darstellung. Farblich hervorgehoben sind die Bereiche abnehmender Aktivität über den Versuchszeitraum (medialer Thalamus, anteriore Insel bilateral, SII bilateral und Putamen). Den zeitlichen Verlauf der Aktivitätsabnahmen über den Versuchszeitraum veranschaulicht das Balkendiagramm unten rechts.

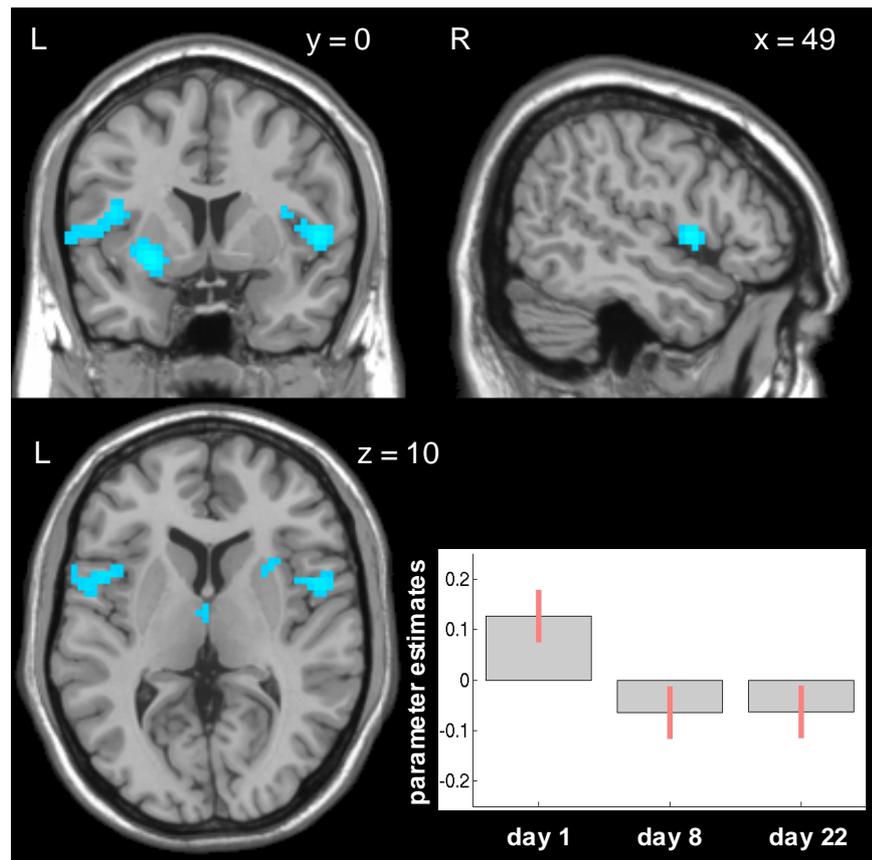


Abbildung 12: SPM-Analyse abnehmende Aktivität.
Quelle: eigene Darstellung

4.3.2 Veränderungen in der schmerzbezogenen Antwort über die Zeit: Zunehmende Aktivität

Es fand sich eine signifikante Aktivitätszunahme von Tag eins zu Tag acht ausschließlich im rACC $[-6, 30, -9]$, $Z = 4,6$; $p < 0,05$ corrected for 15mm a sphere), siehe Tabelle zwei und Abbildung 13. Interessanterweise wurde eine gesteigerte schmerzbezogene Aktivität auch im Precuneus und anderen visuellen Arealen festgestellt. Da wir über diese Areale jedoch keine a-priori Hypothese hatten, konnten wir keinen region of interest Approach anwenden. Die z-Werte (lingualer Gyrus 3,8, Calcarina/Cuneus 4,3 und Parahippocampus 4,3) erreichten auch keine signifikanten Werte bei einer Korrektur (für multiple Vergleiche) für das gesamte Gehirn.

Bei der individuellen Analyse der einzelnen Probandendaten zeigte sich, dass acht der zwölf Probanden, bei denen die Analyse der Verhaltensdaten eine Habituation ergeben hatte, eine Aktivitätszunahme im rACC zeigten. Im Gegensatz dazu war dies nur bei einem der vier Probanden der Fall, bei denen keine Habituation erfolgt war.

Die nachfolgende Abbildung 13 zeigt die entsprechenden statistischen parametrischen Maps, projiziert auf das Gehirn einer Normalperson, in axialer, sagittaler und koronarer

Darstellung. Farblich hervorgehoben ist der Bereich zunehmender Aktivität über den Versuchszeitraum (rostraler anteriorer Cingulumkortex). Den zeitlichen Verlauf der Aktivitätszunahme über den Versuchszeitraum veranschaulicht das Balkendiagramm unten rechts. In der im Anschluss folgenden Tabelle 2 sind die statistischen Auswertungen zusammenfassend dargestellt.

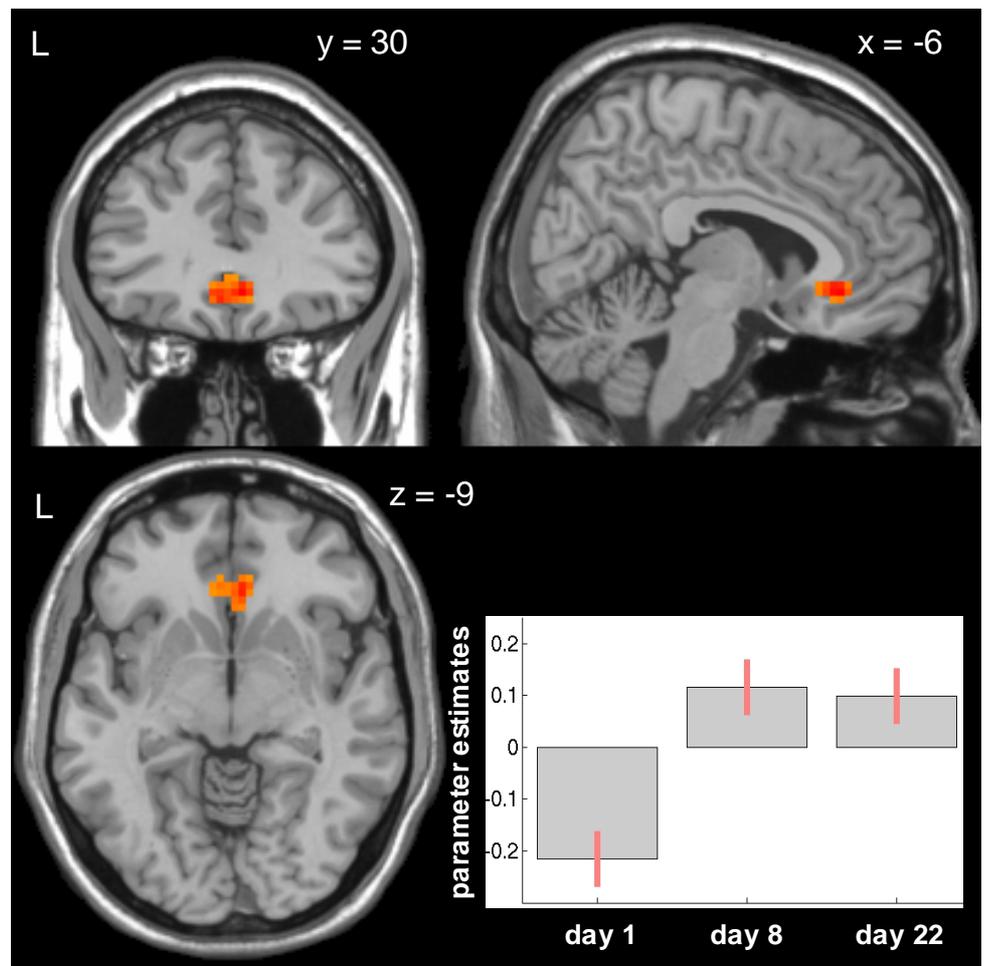


Abbildung 13: SPM-Analyse zunehmende Aktivität.
Quelle: eigene Darstellung

Region	Koordinate des Peak-Voxel (x, y, z in mm)		Voxel-level (Z)
	R	L	R/L
a) Haupteffekt der Schmerzstimulation zusammengefasst für alle drei Sessions			
SI	24, -39, 69		5.7*/
SII	39, -15, 18	-39, -18, 18	8.6*/7.8*
Insula	39, 9, 9	-36, 6, 6	7.9*/4.5*
Mittleres Cingulum	9, 9, 39	-12, 6, 36	7.2*/7.0*
rACC	9, 54, -15	-6, 51, -15	6.3*/5.9*
Precuneus	6, -63, 36	-6, -57, 24	5.7*/6.4*
Thalamus	12, -18, 3	-3, -18, 3	6.9*/6.3*
Putamen	24, 18, -9	-15, 18, -9	5.1*/6.0*
Hirnstamm	12, -18, -9	-15, -21, -0	5.8*/6.3*
Cerebellum	30, -63, -24	-33, -57, -27	5.0*/4.7*
PAG	3, -30, -36	-9, -36, -33	4.5*/3.7*
b) Abnehmende Aktivität über den Versuchszeitraum von Tag eins bis Tag acht			
Thalamus	0, -9, 6		3.8*/
Ant. Insula	42, 9, 12	-33, 18, 6	3.7*/4.0*
SII	63, -18, 18	-48, -9, 21	3.5*/2.4**
Putamen	27, 6, -9	-21, 9, -3	4.4**/3.2**
c) Zunehmende Aktivität über den Versuchszeitraum von Tag eins bis Tag acht			
sgACC	3, 36, -12	-6, 30, -9	4.4*/4.6*
Lingualer Gyrus	18, -78, -9		3.8**/
Calcarina bordering	15, -66, 15	-6, -69, 15	4.3**/3.5**
Cuneus			
Parahippocampus	27, -33, -18	-24, -18, 21	3.8**/4.3**

Tabelle 2: Statistische Auswertung

* p<0,05 (korrigiert), ** p<0,001. Die Koordinaten basieren auf dem MNI Atlas (Evans et al 1994). SI (primär somatosensorischer Kortex) SII (sekundär somatosensorischer Kortex), sgACC (subgenualer anteriorer Cingulumkortex), PAG (periaquäduktale Höhlengrau).

Quelle: eigene Darstellung

5 Diskussion

In dieser Studie sollten die Auswirkungen repetitiver Schmerzreize auf das zentrale Nervensystem untersucht werden. Wir erwarteten, dass es über die Zeit zu einer Habituation kommt. Von besonderem Interesse war die Frage, ob das zentrale endogene schmerzhemmende System an dieser Habituation beteiligt ist.

Hierfür wurden 20 männliche Probanden an acht aufeinander folgenden Tagen mit einem 20minütigen Schmerzparadigma stimuliert. Die tägliche Stimulation führte zu den folgenden Veränderungen:

Die **Schmerzschwellen**, die jeweils vor Beginn der MRT-Messungen an den Tagen eins, acht und 22 am linken Arm aller Probanden bestimmt wurden, stiegen von durchschnittlich 46,6°C an Tag eins auf 47,6°C ($p < 0,5$) an Tag acht; sowie im weiteren Verlauf an Tag 22 nochmals leicht auf 48,0°C ($p < 0,05$).

Bei der **Bewertung der Schmerzen** auf der VAS über den Versuchszeitraum kam es zu einer signifikanten Abnahme von Tag eins VAS = 80 zu Tag acht = VAS 62 ($p < 0,05$).

Parallel zu diesen Veränderungen der Verhaltensdaten kam es zu einer **Abnahme der BOLD-Antworten** auf die nozizeptiven Stimuli in den entsprechenden Arealen der Schmerzmatrix über den Versuchszeitraum.

Im Gegensatz zu der Abnahme der BOLD-Antworten in der Schmerzmatrix konnten wir eine **signifikante Zunahme** in den schmerzbezogenen **BOLD-Antworten** des rostralen anterioren Cingulumkortex (**rACC**) über die Zeit beobachten. Dieses sicherlich wichtigste Erkenntnis der durchgeführten Studie deutet auf eine wichtige Rolle des rACC im Zusammenhang des in dieser Arbeit untersuchten Phänomens der Habituation auf repetitive Schmerzreize hin. Zudem lassen diese Ergebnisse die Annahme zu, dass Habituation zumindest teilweise zentral vermittelt wird und dass die entsprechenden Vorgänge unter wesentlicher Beteiligung des rACC erfolgen.

Interessanter Weise fand sich bei zehn Probanden zusätzlich am **nicht dauerhaft stimulierten** rechten **Unterarm** ein **signifikanter Anstieg** der **Schmerzschwelle**; die Unterschiede sind allerdings nur signifikant beim Vergleich von Tag eins mit Tag 22 ($p = 0,049$). Dies spricht ebenfalls für zentralen Mechanismus.

5.1 Das Phänomen der Habituation in Bezug auf Schmerz

Habituation ist ein genereller, nicht-spezifischer Prozess zu sein, der bei allen Sinnesmodalitäten auftritt (siehe auch Kapitel 2.4) (Glaser and Whittow 1953). Die Habituation bei Schmerzstimulation erfolgt einerseits kurzfristig, also während einer Stimulationsession, wie es z.B. auch für elektrische Haut- oder Zahnfleischstimulation gezeigt werden konnte (Condes-Lara, Calvo et al. 1981; Ernst, Lee et al. 1986; Milne, Kay et al. 1991) und andererseits auch bei langfristiger Stimulation mit allmählich abnehmenden Verhaltensantwortmustern auf tägliche Schmerzstimulation (Neisser 1959; Stempel 1976; Taylor, McGillis et al. 1993; Greenspan and McGillis 1994). Unsere Verhaltensergebnisse, die eine signifikante Abmilderung der Schmerzratings bei gleichen Schmerzstimuli über eine Zeitspanne von acht Tagen darlegen, stimmen folglich mit den zuvor veröffentlichten Ergebnissen hinsichtlich Schmerzhabituation über bestimmte Zeiträume (Langzeit-Habituation) überein.

Um sicherzustellen, dass die über den Versuchszeitraum detektierten Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung auch wirklich durch die tägliche Schmerzstimulation bedingt sind und nicht einfach auf allgemeine zeitliche Schwankungen zurückzuführen sind, führten wir eine weitere Studie zur Erhebung von Verhaltensdaten durch (siehe auch Kapitel 3.1.3): Hierzu bestimmten wir täglich die Schmerzschwellen bei zehn Probanden der Kontrollgruppe und stimulierten sie zusätzlich im Anschluss analog zu unserer eigentlichen Versuchsreihe mit einem **unterhalb** der Schmerzschwelle liegenden Paradigma von Wärmestimuli mit jeweils fünf Blöcken à drei Stimuli à 43°C (was deutlich unterhalb der Schmerzschwelle liegt), die ebenfalls von der auch in unserem Experiment verwendeten Thermode appliziert wurden. Analog zu unserer eigentlichen Versuchsreihe verglichen wir dann abschließend die Schmerzschwellen von Tag eins mit denen von Tag acht und analysierten die Ratings auf der VAS über den Versuchszeitraum: Weder für die Schmerzschwellen (46,6°C vs. 46,9°C; $p = 0,65$) noch für die Ratings (51,9 vs. 51,8 auf der VAS, $p = 0,72$) konnten signifikante Veränderungen nachgewiesen werden.

In Zusammenschau mit aktuellen Befunden aus der funktionellen Bildgebung zu diesem Thema deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass das Phänomen der Habituation zumindest teilweise zentral unter Beteiligung des rACC vermittelt wird, was durch die im Folgenden diskutierten Veränderungen in der Schmerzmatrix widerspiegelt wird. Unsere Hypothese, dass es sich zumindest partiell um einen zentral vermittelten Prozess handelt, wird auch durch die Verhaltensdaten von der anderen Hand untermauert: Die

Tatsache, dass die Schmerzschwellen unserer Probanden auch am nicht dauerhaft stimulierten Unterarm angestiegen sind, deutet auf einen systemischen Effekt hin. Der Anstieg der Schmerzschwellen ist jedoch auf der Seite des stimulierten Unterarmes größer gewesen als am nicht-stimulierten Arm. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Habituation in Bezug auf Schmerzreize eine somatotopisch organisierte Komponente besitzt. Diese Interpretation ist jedoch mit Vorsicht zu betrachten, da sie nur bei insgesamt zehn unserer 20 Probanden erhoben wurden.

Dennoch kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass die Veränderungen auf zerebraler Ebene nicht auch teilweise durch Modulationen auf Ebene der peripheren oder spinalen nozizeptiven Leitungswege zurückzuführen sind.

5.2 Aktivität in der Schmerzmatrix

Dank der funktionellen MRT-Aufnahmen konnten wir zeigen, dass parallel zur Abnahme der gefühlten Schmerzintensität die schmerzbezogenen BOLD-Antworten in der Schmerzmatrix abgenommen haben, insbesondere im Thalamus, der anterioren Insel und SII. Diese Beobachtungen sind bekannt und zeigen, dass diese Regionen bei der Codierung der Schmerzwahrnehmung eine wichtige Rolle spielen (Bornhøvd, Quante et al. 2002). Eine verminderte Aktivität wurde zudem bilateral im Putamen nachgewiesen. Wie bereits in vorherigen Studien gezeigt werden konnte, ist das Putamen in die Verarbeitung der nozizeptiven Information involviert und hat sogar sensorisch-diskriminative Fähigkeiten, insbesondere in Hinblick auf die räumliche Kodierung des applizierten Stimulus (Bingel, Quante et al. 2002; Bingel, Glascher et al. 2004). Die verminderte Aktivität in dieser Region über die Zeit kann z.B. im Sinne einer Abnahme der motorischen Fluchtversuchstendenz bei vermindertem Schmerzempfinden interpretiert werden.

Unsere Ergebnisse decken sich mit diversen früheren Untersuchungen unter Verwendung von EEG und ERP, die ebenfalls verminderte zentrale Antworten auf Schmerzstimuli mit Verhaltenshabituation in Zusammenhang mit kurzzeitiger Habituation auf Schmerz zeigen (Janicki, Libich et al. 1979; Condes-Lara, Calvo et al. 1981; Spiegel, Hansen et al. 2000; Flor, Diers et al. 2004).

Zusammenfassend sind die Aktivitätsänderungen in der Schmerzmatrix ein Ausdruck der Abnahme der Sinnesqualität „Schmerz“. Als Ursache für den verminderten Schmerz kommen Modulationsvorgänge in allen Abschnitten des nozizeptiven Systems in Frage: Die Habituation kann die Folge von Veränderungen auf der Ebene der peripheren

Rezeptoren und Transmitter, auf Veränderungen der spinalen Ebene oder sogar zerebraler Ebene sein, ebenso in Frage kommt eine Mischung aus Modulationsvorgängen auf allen genannten Ebenen. Eine reine veränderte **periphere Informationswahrnehmung** ist jedoch unwahrscheinlich, da die schmerzinformationsleitenden C-Fasern keinerlei Veränderungen unter Dauerstimulation zeigen (Milne, Kay et al. 1991).

Auf **spinaler** Ebene ist in diesem Zusammenhang die Gate-Control-Theory von Melzack und Wall zu erwähnen (Melzack and Wall 1965): Sie postulierten, dass Schmerzhemmung bereits auf spinaler Ebene erfolgen kann. Die Weiterleitung der nozizeptiven Informationen der eintreffenden Neurone an die ascendierenden Bahnen zum Gehirn wird hierbei über Verschaltungen vornehmlich in der Substantia gelatinosa mittels Interneurone bereits auf Rückenmarksebene gehemmt. Inwieweit diese Hemmung Auswirkungen auf Habituationsphänomene hat, ist jedoch ungeklärt.

Die Veränderung der Schmerzwahrnehmung bei gleichzeitig verminderter Aktivität in **zentralen** Schmerzregionen lässt den Rückschluss zu, dass Habituation bei Schmerzen nicht einfach nur Folge einer geänderten Bewertung unveränderter afferenter neuronaler Information ist, sondern dass Modulationen der ankommenden nozizeptiven Information eine entscheidende Rolle spielen. Auswirkungen dieser Modulationen konnten für unterschiedliche Aspekte der kognitiven Schmerzmodulation gezeigt werden, z.B. bei Hypnose, Placebo-Analgesie oder Aufmerksamkeit (Rainville, Carrier et al. 1999; Petrovic, Petersson et al. 2000; Bantick, Wise et al. 2002; Petrovic, Kalso et al. 2002).

In diesen Studien wurde durch den Einfluss verschiedene Bedingungen die Schmerzwahrnehmung so moduliert, dass in der Folge eine veränderte Repräsentation in schmerzbezogen. Arealen beobachtet werden konnte (siehe auch Kapitel 5.3.2).

5.3 Endogene Schmerzhemmung

Hauptziel dieser Studie war es, genauere Informationen über die Mechanismen zu gewinnen, die bei der Entstehung und Vermittlung von Habituationsphänomenen eine Rolle spielen. Hinsichtlich der Identifizierung möglicher Strukturen bzw. Areale im Gehirn, die aktiv an der Habituation von Schmerz beteiligt sind, haben wir nach den Regionen Ausschau gehalten, die eine größere Aktivität an Tag acht als an Tag eins während der Stimuluszeit gezeigt haben. Ein solches Antwortmuster, also zunehmende Aktivierung bei gleichzeitiger Abschwächung der Schmerzwahrnehmung, lässt den Rückschluss zu, dass die entsprechende Region aktiv die Schmerzwahrnehmung moduliert. Die einzige Region, die ein solches Antwortmuster bzw. Verhalten gezeigt

hat, war ein Gebiet innerhalb des rostralen anterioren Cingulum (rACC), das sich im subgenualen Anteil des rACC befindet und von BA 25 bis in BA 11 hineinreicht. Die Region des rostralen anterioren Cingulumkortex (rACC) umfasst den rostralen Anteil des anterioren Cingulum (ACC) und gehört damit als Teil des Cingulum zum **limbischen System**.

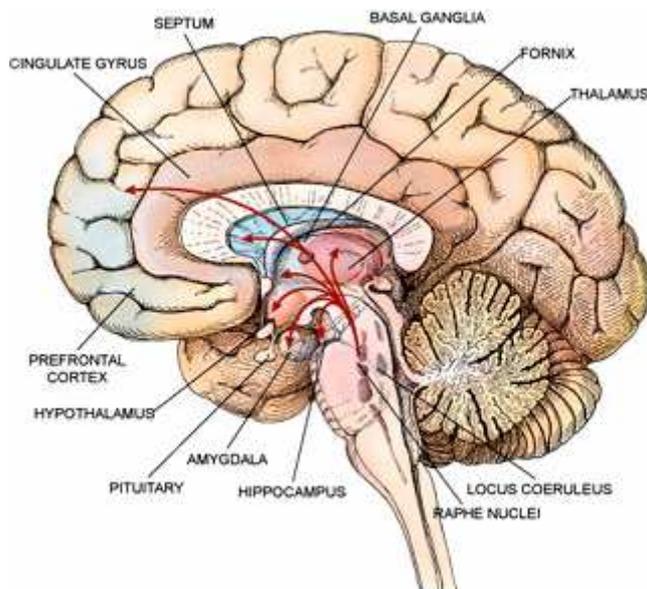


Abbildung 14: Das limbische System
Quelle: (Technology 2007)

Der Begriff „limbisches System“ stammt von der von Broca 1878 eingeführten Bezeichnung „Lobus limbicus“. Hierunter fasste er diejenigen entwicklungsgeschichtlich alten Hirnrindenareale zusammen, die den Hirnstamm kranial wie einen Saum (limbus) umhüllen und zu denen der bereits erwähnte Gyrus cinguli (von lat. „Gürtelwindung“) sowie der Gyrus parahippocampalis und der Gyrus paraterminalis zählen. Aufgrund der engen funktionellen Verbindung dieser Regionen zu den darunter liegenden Kerngebieten der Amygdala, Septumkerne, Hippocampus und Corpora mamillaria werden all diese Regionen zusammengefasst unter dem Begriff des limbischen Systems. Zu den Hauptaufgaben des limbischen Systems zählt man die Steuerung von emotionalen Verhaltensweisen, Lernprozessen sowie Orientierungs- und Aufmerksamkeitsreaktionen. Im Hinblick auf die Verarbeitung von nozizeptiven Informationen geht man von einer wichtigen Rolle des limbischen Systems und somit auch des ACC hinsichtlich der motivational-affektiven Komponente des Schmerzerlebens aus.

Man unterteilt das Cingulum analog der Einteilung von Brodmann 1909 in einen vorderen (anterioren) und einen hinteren Teil. Der vordere Teil des Cingulum (ACC)

spielt beim Abwehrverhalten und Aufmerksamkeitsprozessen, beispielsweise bei der Hinlenkung von gerichteter Aufmerksamkeit bei Schmerzstimulation (Peyron, Garcia-Larrea et al. 1999), sowie bei der Generierung autonomer Reaktionen bei bestimmten emotionalen Gemütslagen, bei der Kontrolle der Blase, beim Sprechen und bei der Wahrnehmung von Schmerz eine entscheidende Rolle. Weiterhin wird im anterioren Cingulum grob unterschieden zwischen dem **rostralem (rACC)** und **kaudalem (dorsalem) ACC**. Funktionell wird diese Unterteilung dadurch begründet, dass die Verarbeitung komplexer Aufgaben, die vermehrte Aufmerksamkeit verlangen, vor allem im Bereich des rACC erfolgen, während einfachere Aufgaben und motorische Informationsverarbeitung vornehmlich unter Beteiligung des kaudalen ACC geschehen (Devinsky, Morrell et al. 1995; Picard and Strick 1996; Paus, Koski et al. 1998).

Dem **hinteren Teil** des Cingulums wurden von Vogt et al. vornehmlich **evaluative** Aufgaben zugeschrieben (Vogt, Finch et al. 1992). Er weist viele Verbindungen zu visuellen, auditiven, taktilen und mit der räumlichen Verarbeitung von Reizen assoziierten Arealen auf und besitzt eine wichtige Rolle im Rahmen von Erinnerungsvorgängen (memory stores). Interessanter Weise lassen sich auf zytologischer Ebene bis zu 40 unterschiedliche Regionen im Cingulum unterscheiden, obwohl die Region funktionelle lange Zeit lediglich als eine einzige Einheit betrachtet wurde.

Bei der genauen Analyse der im Rahmen unserer Studie nachgewiesenen Aktivitätssteigerung wird dann die Unterteilung von Vogt et al. aus dem Jahre 2005 (Vogt 2005) herangezogen werden, die zwischen **vier Regionen** im **Cingulum** unterscheidet: **pACC** (perigenualer anteriorer Cingulumkortex), **MCC** (mittlerer Cingulumkortex), **PCC** (posteriorer Cingulumkortex) und **RSC** (retrosplenialer Cortex)). Die Region des ACC wird hierbei aufgrund zytologischer Unterschiede also nochmals unterteilt in eine mittlere Cingulumsregion (MCC) und eine perigenuale anteriore Cingulumsregion (Paxinos and Mai 2004). Die perigenuale anteriore Cingulumsregion beschreibt hierbei die von uns nachgewiesene Aktivitätssteigerung im Rahmen unserer Studie im Bereich des subgenualen Anteils des rACC hinsichtlich der Lokalisation noch etwas treffender als einfach nur die Bezeichnung rostrales ACC.

Die nachfolgende Abbildung 15 zeigt auf der rechten Seite eine Aufnahme der medialen Oberfläche der rechten Hemisphäre eines menschlichen Gehirns. In der Abbildung auf der linken Seite sind die „kognitiven“ Anteile des ACC blau dargestellt, die „affektiven“ rot. Die schematische Abbildung unten links veranschaulicht die Lage der unterschiedlichen Brodmann-Areale im Cingulum, wobei die Grenzen der einzelnen

Sulci durch dünne schwarze Linien dargestellt werden und eine Kombination aus gepunkteten und gestrichelten schwarzen Linien die Grenzen des Cingulum markieren.

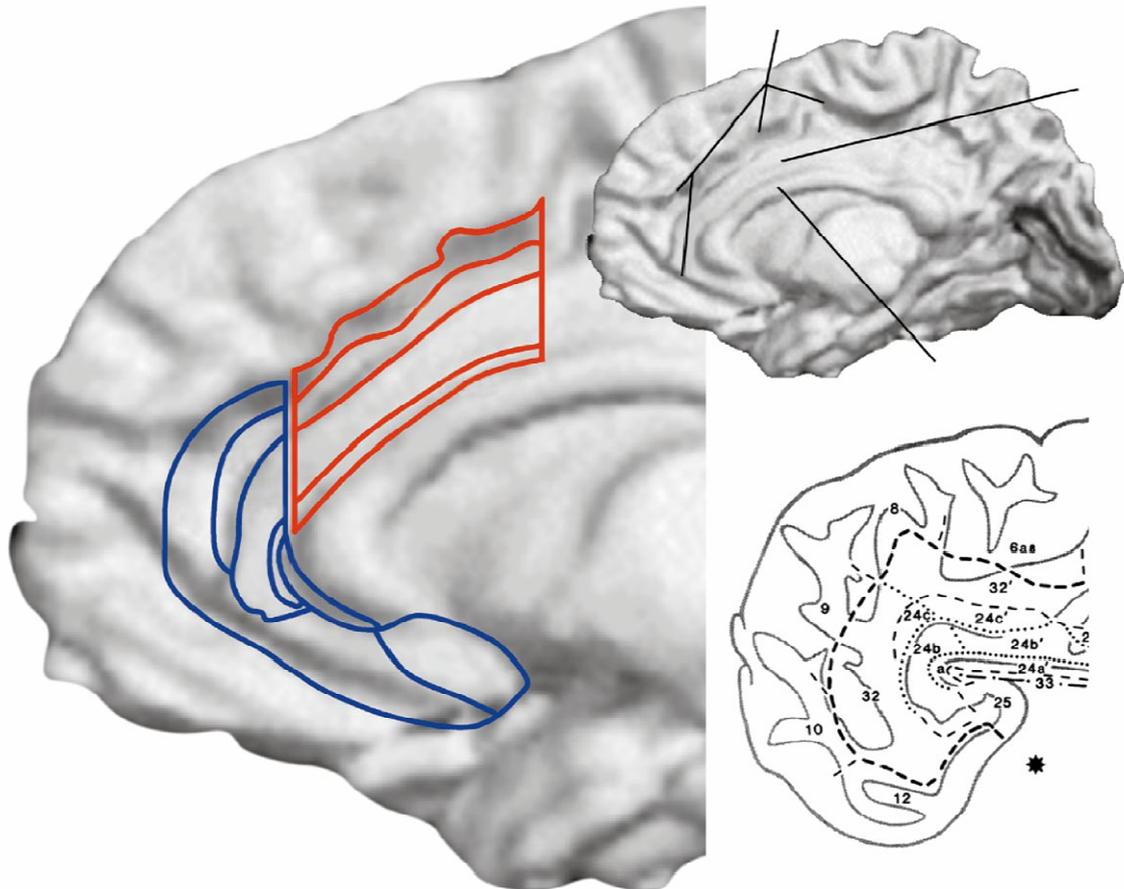


Abbildung 15: Aufbau des anterioren Cingulumkortex (ACC).
Quelle: Adaptiert nach (Bush, Luu et al. 2000)

5.3.1 Bildgebung des ACC bei der Schmerzverarbeitung

Die Tatsache, dass das ACC bei der Schmerzverarbeitung eine zentrale Rolle spielt, wurde bereits 1962 festgestellt. In einer klinischen Studie konnte gezeigt werden, dass nach Cingulotomie¹⁴ die Fähigkeit zur Schmerzlokalisierung erhalten bleibt; der Schmerz wird jedoch in der Folge als weniger schlimm empfunden, d.h. dass sich die emotionale oder auch affektive Schmerzkomponente verringert (Foltz and White 1962). In der Folge versuchten diverse Studien, diese augenscheinliche Beteiligung des ACC bei der

¹⁴ Bei der Cingulotomie wird der Gyrus cinguli permanent durchtrennt. Die Operation gilt als Mittel der letzten Wahl bei der Behandlung schwerster psychiatrischer Erkrankungen.

affektiven Reaktion auf Schmerzreize sowie die generelle Funktion des ACC bei der Schmerzverarbeitung genauer zu untersuchen.

Diese Tatsache wurde beispielsweise durch eine weitere Studie von Craig et al. 1996 (Craig, Reiman et al. 1996) zu diesem Thema unterstützt, in der nachgewiesen wurde, dass das ACC nur dann eine Aktivitätszunahme zeigt, wenn subjektiv Schmerz empfunden wird. Die Aktivitätssteigerung wird somit nicht primär durch die eigentliche Intensität eines (Schmerz-) Stimulus bedingt, sondern vielmehr durch das subjektive Erleben von Schmerz. Dies wird durch eine Studie von Casey et. al weiter unterstützt, die zeigen konnten, dass das aktive Unterscheiden zwischen zwei nicht-noxischen Hitze-Stimuli zu keinerlei Änderung der ACC-Aktivität führte (Casey, Minoshima et al. 1994). Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass das ACC vornehmlich für die pain unpleasantness, also das durch den Schmerz verursachte unangenehme Gefühl, eine entscheidende Bedeutung besitzt (Peyron, Laurent et al. 2000).

PET-Studien, die die Auswirkungen noxischer Hitzereize auf das Gehirn untersuchten, konnten diese Ergebnisse bestätigen, indem sie ebenfalls eine Aktivitätssteigerung im ACC bei gesunden Probanden, z.B. im Rahmen von Schmerzstimulation mittels noxischer Hitzereize nachweisen konnten (Jones, Brown et al. 1991; Talbot, Marrett et al. 1991; Casey, Minoshima et al. 1994; Casey, Minoshima et al. 1996; Derbyshire, Jones et al. 1997; Rainville, Duncan et al. 1997; Coghill, Sang et al. 1999). Gesteigerte Aktivität im ACC konnte zudem bei chronischen Schmerzzuständen detektiert werden (Hsieh, Belfrage et al. 1995).

Die Beteiligung des ACC an der zerebralen Schmerzverarbeitung wird weiterhin auf **molekularer** Ebene durch den Nachweis von Opioidrezeptoren im ACC deutlich (Jones, Qi et al. 1991; Sadzot, Price et al. 1991). Des Weiteren konnten im ACC ebenso wie in den Amygdala, Hypothalamus, PAG und RVM hohe Konzentrationen an Opioiden nachgewiesen werden, die untereinander durch opioide Synapsen in Verbindung stehen (Kiefel, Rossi et al. 1993; Sprenger, Valet et al. 2006).

Neben dieser wichtigen Bedeutung des anterioren Cingulums bei der Verarbeitung von nozizeptiven Informationen gibt es noch eine Reihe von Studien die zeigen, dass es neben der „schmerzverarbeitenden“ bzw. „affektiven“ Bedeutung des Cingulums zusätzlich eine enorme Bedeutung des anterioren Cingulums bei verschiedensten Mechanismen der kognitiven Schmerzkontrolle (Aufmerksamkeit, Ablenkung, Placebo, Erwartung) und der endogenen Schmerzhemmung gibt. Diese Funktion scheint mit einem anderen, weiter rostral gelegenen Areal zusammenzuhängen, das von Vogt et al.

als pACC (perigenualer anteriorer Cingulumkortex, siehe auch Kapitel 5.3.2) bezeichnet wurde und in dem sich auch die im Rahmen unserer Studie nachgewiesene Aktivitätssteigerung abspielte.

Dieses Areal, das wir in unserer Studie detektieren konnten, zeigte auch bei diversen anderen Studien zum Thema Schmerz eine Aktivitätssteigerung:

So konnte experimentell nachgewiesen werden, dass **endogene Opiode** und **Opiatrezeptoren** an der Vermittlung des **Placebo**-Effektes in dieser Region des ACC entscheidend beteiligt sind (Zubieta, Bueller et al. 2005).

Studien zum Thema des modulierenden Einflusses von Aufmerksamkeit auf Schmerz konnten ebenfalls eine Aktivitätssteigerung in dieser Region detektieren (Bantick, Wise et al. 2002), ebenso wie eine Studie zum möglichen Einfluss der Kontrollierbarkeit eines Schmerzreizes auf die Schmerzverarbeitung (Salomons, Johnstone et al. 2004).

Wie können nun diese Ergebnisse interpretiert werden? In Zusammenschau mit den bereits in Kapitel 5.3.2. beschriebenen Gegebenheiten, dass also eine extrem hohe Opiatbindungsbereitschaft in der Region des **pACC** gegeben ist und die im Rahmen des Opiat-Placebo-Effektes ablaufenden Vorgänge ebenfalls im pACC lokalisiert sind, legt dies zunächst einmal die Schlussfolgerung nahe, dass diese Region bei der **endogenen Schmerzhemmung** eine entscheidende Rolle spielt. Die zugrunde liegenden Mechanismen werden im folgenden Abschnitt genauer beschrieben werden.

5.3.2 Die Rolle des ACC bei der endogenen Schmerzhemmung

Unser Befund passt gut in die kollektiven Belege dafür, dass das **rACC** eine entscheidende Rolle bei der endogenen Schmerzkontrolle spielt, genauer gesagt bei der **Schmerzhemmung**. rACC Aktivierung wurde bei diversen Studien zu diesem Thema nachgewiesen, z.B. in Zusammenhang mit **Hypnose** (Rainville, Carrier et al. 1999), **Aufmerksamkeit** (Bantick, Wise et al. 2002), **Erwartung** von Schmerz (Ploghaus, Tracey et al. 1999; Ploghaus, Becerra et al. 2003; Porro, Cettolo et al. 2003) sowie **Placebo-Analgesie** (Petrovic, Kalso et al. 2002; Ploghaus, Becerra et al. 2003). In allen diesen Studien wurde durch unterschiedliche kognitive Strategien und Mechanismen die Schmerzwahrnehmung moduliert. Auf diese Weise konnte eine Änderung der Aktivität im rACC, im Falle unserer Studie eine Aktivitätszunahme im rACC bzw. genauer gesagt pACC, induziert werden.

Im Folgenden sollen die einzelnen kognitiven Strategien (Placebo, Hypnose, Erwartung/Antizipation, Aufmerksamkeit, Kontrollierbarkeit) die in diesem Zusammenhang

zum Einsatz kommen, und ihre Auswirkungen auf die Schmerzwahrnehmung sowie insbesondere die endogene Schmerzhemmung kurz vorgestellt und diskutiert werden.

1. Placebo: Studien zur Untersuchung des Placebo-Effektes bei Schmerzen, also inwieweit z.B. bei Gabe eines nicht wirksamen Schmerzmedikamentes die Probanden bei Schmerzstimulation trotzdem Schmerzlinderung erfahren, konnten eine Beteiligung des rACC im Rahmen des vermittelten Placebo-Effektes nachweisen (Petrovic, Kalso et al. 2002; Bingel, Lorenz et al. 2006; Kong, Gollub et al. 2006; Zubieta, Yau et al. 2006). So wiesen Placebo-High-responder im Gegensatz zu low-respondern eine eindeutige Aktivitätssteigerung im rACC auf (Kong, Gollub et al. 2006). Die Beteiligung von endogenen Opioiden in diesem Zusammenhang wurde durch zahlreiche Studien belegt (Zubieta, Bueller et al. 2005). Das endogene antinozizeptive System greift also im Bereich des rACC mit Hilfe von Opioiden modulierend in die Verarbeitung nozizeptiver Informationen ein.

2. Hypnose: Die Bedeutung des ACC bei der endogenen Schmerzhemmung konnte sehr elegant auch in einer Hypnose-Studien von Rainville et al. 1997 belegt werden (Rainville, Duncan et al. 1997): Während das ACC insbesondere für die pain unpleasantness eine wichtige Rolle spielt und somit bei Schmerzstimulation mit und ohne Hypnose jeweils unterschiedliche Veränderungen zeigte (die Aktivität im ACC war hierbei direkt abhängig von der gefühlten pain unpleasantness, die durch Hypnose jeweils unterschiedlich moduliert wurde) konnten im Gegensatz dazu keinerlei Auswirkungen der Hypnose und somit der geänderten pain unpleasantness auf die sensorische Komponente des Schmerzes und die Aktivität in SI nachgewiesen werden.

3. Erwartung/Antizipation: Die Tatsache, dass eine bestimmte Erwartungshaltung Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung besitzt und somit auch Auswirkungen auf die endogene Schmerzhemmung haben kann, konnte in diversen Studien nachgewiesen werden (Ploghaus, Tracey et al. 1999; Koyama, McHaffie et al. 2005; Sarnopoulos, Dixon et al. 2006).

So konnte gezeigt werden, dass eine positive Erwartungshaltung die eigentliche Schmerzwahrnehmung signifikant zu reduzieren vermag, während eine negative Erwartungshaltung eine Verschlimmerung der Schmerzwahrnehmung induziert (Benedetti, Arduino et al. 1999; Price 2000; Dannecker, Price et al. 2003; Koyama, McHaffie et al. 2005). Ploghaus et al. postulierten 2003, dass die Angst vor einem bestimmten definierten Schmerz, die mit einer gewissen Erwartungshaltung einher-

geht („Fear and certain expectation of pain“), zu einer verminderten Schmerzempfindlichkeit (Hypalgesie) führt. Mit Hilfe von einem harmlosen Wärme-, sowie einem schmerzhaften Hitzestimulus, denen jeweils zugeordnete Farbsignale (randomisiert rot&blau) vorangingen, konnten sie zeigen, dass die Probanden im Laufe des Versuches lernten, mit Hilfe der Farben zu antizipieren, welchen Stimulus sie als nächstes appliziert bekommen würden. Gleichzeitig stieg während dieses Lernprozesses die Aktivität u.a. im rACC, woraus sie schlussfolgerten, dass das rACC eine wichtige Rolle bei der Erwartung spezifischer Schmerzreize spielt (Ploghaus, Becerra et al. 2003). Im Hinblick auf unsere Studie könnte man diese Erkenntnisse dahingehend interpretieren, dass die zunehmende Aktivität im rACC über den Versuchszeitraum ebenfalls durch eine spezifische Erwartungshaltung bedingt sein könnte und somit also ein kognitiver Einfluss beim Auftreten der Habituation auf Schmerzreize denkbar wäre.

Der Einfluss einer bestimmten Erwartungshaltung auf die Aktivität im ACC wird auch dadurch deutlich, dass die Applikation nicht noxischer Hitzereize, die normalerweise zu keiner ACC-Aktivierung führt, sehr wohl eine ACC-Aktivierung induzieren, wenn sie an die Erwartung eines Schmerzreizes gekoppelt werden (Sawamoto, Honda et al. 2000). Eine Aktivierung konnte in diesem Zusammenhang ebenfalls während der eigentlichen Erwartung des Schmerzreizes nachgewiesen werden (Ploghaus, Tracey et al. 1999; Porro, Cettolo et al. 2003). Eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlich induzierten Aktivitätsänderungen im ACC, einmal als Folge eines geänderten Aufmerksamkeitsniveaus bzw. durch einen Schmerzstimulus hervorgerufen, konnte aufgrund unterschiedlicher Lokalisationen der Aktivitätsänderungen im ACC erfolgen (Davis, Taylor et al. 1997; Koyama, McHaffie et al. 2005; Moulton, Keaser et al. 2005).

In diesem Zusammenhang erscheint es rein theoretisch auch denkbar, dass die von uns gemessene Zunahme der Aktivität im rACC über den Versuchszeitraum nicht durch den Schmerz, sondern allein durch die Erwartung des Schmerzes bedingt sein könnte („**Antizipation**“). Eine von Ploghaus 1999 genau zu diesem Thema durchgeführte Studie („Dissociating pain from its anticipation“), beschrieb neben klassischen Schmerzregionen (u.a. kaudales ACC) auch 3 „Antizipationsregionen“ (anteriore Insel, anteriorer medialer frontaler Kortex und posteriores Cerebellum), die lediglich während der Erwartung eines Schmerzreizes eine Aktivitätszu-

nahme zeigten, nicht aber während des eigentlichen Schmerzerlebens. Bei diesen war das rACC jedoch nicht vertreten (Ploghaus, Tracey et al. 1999).

- 4. Aufmerksamkeit:** Wenn Menschen dazu aufgefordert werden, ihre komplette Aufmerksamkeit z.B. nach einer Operation auf den Schmerz zu richten, den sie in diesem Zusammenhang erleben müssen, so erleben sie diesen wesentlich stärker als wenn sie z.B. durch Musik von den Schmerzen abgelenkt werden. Die exakten Mechanismen, wie genau jedoch das Aufmerksamkeitsniveau Änderungen in der Schmerzwahrnehmung zu induzieren vermag, konnten zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht geklärt werden. In einer 2002 veröffentlichten Studie von Bantick et al., in der der Einfluss der Aufmerksamkeit auf die Schmerzwahrnehmung mittels fMRT untersucht wurde, wurde postuliert, dass bestimmte Anteile des ACC (perigenuales ACC) stärker aktiv waren, wenn die Probanden von ihren Schmerzen abgelenkt wurden und somit den Schmerz weniger intensiv empfanden (Bantick, Wise et al. 2002). Die molekularen Mechanismen dieses Phänomens konnten allerdings noch nicht geklärt werden. Hinsichtlich unserer Studie wäre es theoretisch vorstellbar, dass die Probanden über den Versuchszeitraum ihre Aufmerksamkeit immer mehr anderen Gedanken widmeten und somit durch diese kognitiven Modulationsvorgänge (die letztlich schwer objektivierbar sind, da man natürlich nicht wirklich messen kann, was die Probanden während der Schmerzstimulation denken) vielleicht ein kleines bisschen die letztendliche Schmerzwahrnehmung beeinflussen konnten.
- 5. Kontrollierbarkeit:** Der Einfluss der möglichen Kontrollierbarkeit (Controllability) eines Schmerzreizes auf die Schmerzwahrnehmung und Schmerzhemmung wurde in diversen Studien zu diesem Thema nachgewiesen (Jensen and Karoly 1991). In einer Studie von Salomons et al. zu diesem Thema. wurde in diesem Zusammenhang die These aufgestellt, dass die von ihnen nachgewiesene Aktivitätssteigerung in Teilen des ACC im Rahmen einer Schmerzstimulation Ausdruck spezifischer kognitiver Prozesse bei unkontrollierbaren Schmerzen sein könnte. Sie gründeten diese Annahme darauf, dass die Probanden im Scanner den Wunsch nach Flucht vor dem im Rahmen der Studie unkontrollierbaren Schmerzreize unterdrückten, so dass die Aktivitätssteigerung im ACC als „response inhibition“ im Sinne einer Unterdrückung eines eigentlich induzierten Fluchtverhaltens interpretiert werden könnte. Spezifisch im Hinblick auf das rACC stellten sie jedoch fest, dass die gemessenen Aktivitätssteigerungen wesentlich größer waren, wenn der Schmerzreiz als kontrol-

liebar (im Gegensatz zu unkontrollierbar) empfunden wurde (Salomons, Johnstone et al. 2004). Diese Tatsache untermauert die These, dass das rACC eine wichtige modulatorische Funktion bei der Wahrnehmung von Schmerzen besitzt, die nicht nur allein von den nozizeptiven, sondern vor allem auch von den allgemeinen Kontextinformationen im Rahmen des Schmerzerlebens beeinflusst wird. Die exakten molekularen Mechanismen der beschriebenen Vorgänge konnten aktuell leider noch nicht geklärt werden.

Hinsichtlich unserer Studie wäre ein Einfluss der Kontrollierbarkeit eines Schmerzreizes auf die Schmerzwahrnehmung wie zuvor beschrieben durchaus vorstellbar, da die Probanden vor Beginn der Studie darüber informiert worden waren, dass sie über acht Tage mit einem Schmerzparadigma unterschiedlicher Schmerzstimuli stimuliert werden würden, mit dem sie bereits vor Beginn der eigentlichen Studienphase vertraut gemacht wurden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass alle Probanden die Schmerzstimuli über den Versuchszeitraum allmählich als weniger schlimm empfanden, wäre es also folglich gut vorstellbar, dass die Schmerzstimuli auch als kontrollierbarer wahrgenommen wurden und dies einer der Gründe für die von uns nachgewiesene gesteigerte Aktivität im subgenualen Anteil des rACC gewesen ist.

Im Hinblick auf die Art und Weise der **molekularen Vermittlung** dieser unterschiedlich bedingten **endogenen Schmerzhemmung** deutet die momentane Datenlage zunehmend darauf hin, dass die zugrunde liegenden Vorgänge zumindest teilweise unter Beteiligung subkortikaler Areale ablaufen, die das endogene **Opioidsystem** involvieren. Diese Ergebnisse sind insbesondere auf Erkenntnisse aus der Forschung bezüglich **Placebo-Analgesie** zurückzuführen (Petrovic, Kalso et al. 2002; Pariente, White et al. 2005; Bingel, Lorenz et al. 2006; Kong, Gollub et al. 2006; Zubieta, Yau et al. 2006). Aber auch andere Formen der endogenen Antinozizeption, wie beispielsweise im Rahmen der Angst-induzierten Analgesie unterstützen diese Annahme (Levine, Gordon et al. 1978; Fanselow 1986; Benedetti, Arduino et al. 1999)

Unsere These, dass das rACC bei der opioidergen Schmerzmodulation eine entscheidende Rolle spielt, wird neben den oben genannte Ergebnissen durch verschiedene **Indizien** unterstützt:

1. Wie bereits unter Kapitel 5.3.2. erwähnt finden sich im **rACC** extrem viele **Opiat-rezeptoren**, die auf eine Beteiligung endogener Opioiden an der vermittelten Schmerzhemmung schließen lassen (Casey, Svensson et al. 2000).

2. Der ebenfalls in diesem Areal generierte **Placebo-Effekt** ist durch den Opiatantagonisten **Naloxon** inhibierbar (Benedetti, Arduino et al. 1999; Zubieta, Bueller et al. 2005).
3. Zubieta et al. konnten experimentell nachweisen, dass der Placebo-Effekt auf Effekte des endogenen Opioid-Systems an **μ -Rezeptoren** im rACC zurückzuführen ist (Zubieta, Bueller et al. 2005).

Zusammenfassend glauben wir aufgrund der Ergebnisse unserer Studie in Zusammenarbeit mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft, dass das **rACC** bei den der **Habituation** zugrunde liegenden Vorgängen eine Schlüsselfunktion im Rahmen der **endogenen Schmerzkontrolle** besitzt.

Wie **Modellversuche** an **Tieren** bezüglich Habituation interessanterweise zeigen konnten, verhindert die Gabe des Opioidantagonisten Naloxon bei wiederholter elektrischer Stimulation des Zahnfleisches das Auftreten von Habituationsphänomenen, was mit Hilfe intrazerebraler Aufnahmen im Nucleus caudatus nachgewiesen werden konnte (Janicki, Libich et al. 1979). Dies spricht für eine entscheidende Rolle des endogenen Opioidsystems im Rahmen von Habituationsphänomenen bei Schmerz.

Entsprechende Daten für den Menschen liegen zum aktuellen Zeitpunkt leider noch nicht vor.

Auch wenn unsere Ergebnisse sicherlich keinen direkten Beweis für die Beteiligung des endogenen Opioidsystems an der endogenen Antinozizeption liefern können erscheint es uns doch sehr bedeutsam, dass Ergebnisse anderer Studien zu den Auswirkungen exogen applizierten Opiode ein Gebiet identifizieren konnten, das fast genau dem entspricht, was wir im Rahmen unserer Studie ausmachen konnten und sich lediglich etwas weiter rostral befindet. Ursächlich hierfür könnten beispielsweise die unterschiedlichen Methoden der Bildgebung (fMRT und PET) sein.

5.4 Habituation und chronischer Schmerz

Habituation ist ein generelles, unspezifisches Phänomen. Seine evolutionäre Bedeutung könnte in der Begrenzung der Menge von zu verarbeitenden Informationen liegen, um so Aufmerksamkeitsressourcen bei natürlicherweise begrenzter Aufmerksamkeitskapazität nicht für überflüssige und redundante Informationen zu vergeuden.

Im Hinblick auf die Schmerzverarbeitung könnte es jedoch noch zusätzliche Vorteile geben. Einer hiervon ist sicherlich die Schmerzerleichterung des Individuums. Dass Habituation auch im Rahmen von kurzzeitiger Schmerzstimulation erfolgt, wurde

experimentell nachgewiesen (siehe auch Kapitel 2.4) Der physiologische Nutzen hiervon könnte darin begründet liegen, dass der Körper erkennt, dass in diesem Falle die normale Warnfunktion bei Neuauftreten eines jeden Schmerzreizes nach einer gewissen Zeit keinen physiologischen Sinn mehr besitzt, so dass durch eine weniger starke Wahrnehmung des Schmerzes wieder mehr Aufmerksamkeit auf andere, möglicherweise wichtigere Dinge gerichtet werden kann.

Ein anderer, allerdings zu diesem Zeitpunkt wesentlich spekulativerer Nutzen könnte in der Vermeidung chronischer Schmerzzustände liegen.

Chronischer Schmerz ist ein komplexes Problem mit verheerenden negativen Folgen sowohl für die Gesundheit des Individuums als auch für die Wirtschaft allgemein. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse deuten zunehmend darauf hin, dass lang andauernde schädigende Stimulation des Nervensystems oder Schädigung des Nervensystems die Ursache für eine neuronale Hypererregbarkeit darstellen könnten. Diese Sensibilisierung des Nervensystems spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung und Aufrechterhaltung von chronischen Schmerzzuständen (Markenson 1996; Jensen, Gottrup et al. 2001; Bolay and Moskowitz 2002; Zimmermann 2004).

In diesem Zusammenhang wäre es (wenn auch rein spekulativ) vorstellbar, dass die Habituation bei Schmerz eine geeignete Schutzstrategie gegen die Chronifizierung von Schmerzen darstellen könnte. Eine dysfunktionale Habituation auf Schmerzreize könnte vor diesem (zum aktuellen Zeitpunkt noch rein hypothetischen) Hintergrund einen Risikofaktor für die Entwicklung chronischer Schmerzzustände darstellen.

Der genaue Zusammenhang zwischen Chronifizierung und Habituation ist momentan noch sehr weit davon entfernt wirklich verstanden zu sein. Dennoch konnte interessanterweise in einigen Studien eine verminderte Habituation auf schmerzhaft (aber auch andere) Stimuli in unterschiedlichen Populationen chronischer Schmerzpatienten demonstriert werden (Peters, Schmidt et al. 1989; Demirci and Savas 2002; Proietti Cecchini, Sandrini et al. 2003; Valeriani, de Tommaso et al. 2003; Flor, Diers et al. 2004). Die Frage, ob dieses Phänomen Ursache oder Folge chronischer Schmerzen ist, muss allerdings noch geklärt werden.

5.5 Diskussion der Veränderung der Schmerzschwellen am nicht-stimulierten Unterarm

Bei zehn unserer 20 Probanden bestimmten wir während des Untersuchungszeitraums zusätzlich die Schmerzschwelle am nicht-stimulierten Unterarm. Trotz der fehlenden

Stimulation konnten wir ebenfalls einen Anstieg der Schmerzschwellen feststellen, wenngleich die Unterschiede nur signifikant sind beim Vergleich von Tag eins mit Tag 22 ($p= 0,049$). Diese Tatsache deutet auf einen systemischen Effekt als mögliche Ursache für den Anstieg der Schmerzschwellen hin. Als Ursache für dieses Phänomen sind mehrere Erklärungen denkbar.

1. Eine mögliche Erklärung könnte eine **somatotope Streuung** des zugrunde liegenden Mechanismus sein. Dies würde implizieren, dass das Absinken der Schmerzschwellen nicht streng somatotopisch erfolgt, sondern dass der zugrunde liegende Effekt sich auch systemisch auswirken kann und somit zu einem, wenngleich nicht im gleichen Maße erfolgenden, Absinken der Schmerzschwelle am nicht-stimulierten Arm führt.
2. Ein weiterer Erklärungsansatz könnte der Einfluss kognitiver Effekte wie z.B. **Erwartung** (Antizipation) sein. Wie weiter oben beschrieben vermögen bestimmte kognitive Modulationsvorgänge wie beispielsweise eine bestimmte Erwartungshaltungen eindeutig die Wahrnehmung von Schmerz zu beeinflussen. Ein Einfluss der Erwartungshaltung ist in diesem Zusammenhang bei der Bestimmung der Schmerzschwellen am nicht-stimulierten Arm gut vorstellbar. Insbesondere die Tatsache, dass die Probanden ja bereits gut mit der Bestimmung der Schmerzschwelle vertraut waren durch die zuvor erfolgte Erhebung der Schwellen am linken Arm lässt diese Erklärung plausibel erscheinen
3. Eine weitere denkbare Ursache könnte z.B. die Auswirkung von **verminderter Angst** über den Versuchszeitraum sein. Durch die an acht aufeinander folgenden Tagen stattfindende immer gleich bleibende Stimulation konnten sich die Probanden im Laufe der Zeit an die Art und Weise der Stimulation gewöhnen, so dass die Angst vor den Schmerzen zu Beginn der Studie aufgrund der gleich bleibenden Versuchsbedingungen abgenommen haben könnte. In diversen Studien zu diesem Thema, also dem Einfluss von Angst auf die Wahrnehmung von Schmerz, konnte gezeigt werden, dass die emotionale Verfassung, also auch das Empfinden von Angst, einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung besitzt (Ploghaus, Narain et al. 2001). Durch welche Mechanismen dieser Einfluss jedoch vermittelt wird, konnte bisher noch nicht geklärt werden. Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie haben wir alle Probanden bereits vor Beginn der eigentlichen Studie mit dem Design vertraut gemacht; um so den Einfluss möglicher kognitiver Faktoren wie Angst gering zu halten. Der einzige Unterschied bestand

dann zu Beginn lediglich darin, dass die Probanden den Schmerz im MRT erlebten und nicht wie vorher in einem ruhigen Zimmer.

4. Einen weiteren interessanten Erklärungsansatz für den Anstieg der Schmerzschwellen am nicht-stimulierten Unterarm stellen andere **kognitive Einflussmöglichkeiten** auf die Wahrnehmung der Schmerzstimulation dar. In einer 2005 veröffentlichten Studie konnten deCharms et al. zeigen, dass gesunde Probanden mit Hilfe von real-time fMRT-Messungen unter Anleitung erlernen konnten, die Aktivität im rACC bewusst zu kontrollieren und somit auch in der Lage waren, bewusst die Wahrnehmung der im Rahmen dieser Studie applizierten noxischen Hitzeereize zu verändern. Durch das erlernte Kontrollieren des fMRT-Signals in der Region des rACC konnten die Probanden somit eigenmächtig eine Linderung der Schmerzen induzieren. Dieses Phänomen konnte darüber hinaus ohne Stimulation mittels noxischer Hitzeereize auch an chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen werden, die unter Anleitung mit Hilfe des real-time fMRT ebenfalls praktisch eigenständig eine bis zu 50%ige Besserung ihrer Schmerzen induzieren konnten. Diese sehr viel versprechend klingenden Ergebnisse sollten jedoch immer vor dem Hintergrund interpretiert werden, dass die Studie an einer nicht allzu großen Gruppe Probanden durchgeführt wurde (insgesamt 36 gesunden Probanden, 32 gesunden Kontrollpersonen (verteilt fünf Kontrollgruppen), zwölf chronischen Schmerzpatienten) durchgeführt wurde und diese Ergebnisse somit in Folgestudien nochmals gesichert werden sollten (deCharms, Maeda et al. 2005). Im Hinblick auf unsere Studie wären diese Ergebnisse allerdings sicherlich nur dahingehend interessant, als dass ein genereller Einfluss der Erwartungshaltung unserer Probanden auf die jeweils subjektive Schmerzwahrnehmung denkbar wäre, der sich auch in einer Abnahme der Schmerzschwellen am nicht-stimulierten Arm widerspiegelt.

Abschließend sei noch mal darauf hingewiesen, dass der Anstieg der Schmerzschwellen auf der Seite des stimulierten Unterarmes (deutlich) größer gewesen als am nicht-stimulierten Arm. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass Habituation in Bezug auf Schmerzreize eine somatotopisch organisierte Komponente mit einschließt. Die Daten sind jedoch insgesamt mit Vorsicht zu betrachten, da sie nur bei zehn unserer 20 Probanden erhoben wurden.

5.6 Ausblick

In unserer Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Habituation auf Schmerzreize bei gesunden Probanden unter signifikantem Einfluss des antinozizeptiven Systems geschieht, namentlich des rACC, das in der Lage ist die Auslösung absteigender, opioidabhängiger Mechanismen zu triggern. In Übereinstimmung mit anderen Studien zum Thema endogene Schmerzhemmung (z.B. im Rahmen von Placebo- und Hypnosestudien oder dem Einfluss bestimmter kognitiver Prozesse wie z.B. der Erwartungshaltung auf das Schmerzerleben), konnten wir mit Hilfe der repetitiven Schmerzstimulation experimentell nachweisen, dass der Körper in der Lage ist, unter bestimmten Umständen das subjektive Erleben von Schmerzen zu modifizieren indem Teile des endogenen antinozizeptiven Systems aktiviert werden. Die Beteiligung des endogenen Opioidsystems an den entsprechenden Mechanismen konnte in unserer Studie zwar nicht direkt nachgewiesen werden, erscheint aber insbesondere im Hinblick auf andere Studien zum Einfluss von exogen applizierten Opioiden (siehe Kapitel 5.3.4) sehr wahrscheinlich.

Die Ergebnisse der hier vorgelegten Studie werfen eine Reihe von wichtigen und interessanten Fragen auf:

1. Welche Rolle spielen **endogene Opioiden** bei der Habituation?
2. Wie wird **Habituation** bei Schmerz (kurz- und langfristig) auf **molekularer** Ebene vermittelt und wo kommen in diesem Zusammenhang endogene Opiode zum Einsatz?
3. Inwieweit bestehen **geschlechtsspezifische Unterschiede** zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der **endogenen Antinozizeption**? Es gibt signifikante Unterschiede hinsichtlich der μ -Rezeptorbindungskapazität bei Männern und Frauen: Bei Frauen konnte eine höhere μ -Rezeptorbindungskapazität im Temporalkortex, den Amygdala und dem Thalamus festgestellt werden, nicht jedoch im Cingulum (Zubieta, Dannals et al. 1999).
4. Welche Rückschlüsse können möglicherweise für die Entstehung und Unterhaltung **chronischer Schmerzen** gezogen werden? Besteht bei chronischen Schmerzpatienten möglicherweise eine Störung im Bereich des endogenen schmerzhemmenden Systems und wenn ja auf welcher Ebene? Sind Änderungen bezüglich der Habituation bei Schmerz Ursache oder Folge chronischer Schmerzen? In diesem Zusammenhang könnte sich eine mögliche Folgestudie, die auf den Erkenntnissen unserer Studie aufbaut, beispielsweise mit der Frage beschäftigen, wie das Gehirn bereits an

chronischen Schmerzen leidender Probanden auf repetitive Schmerzstimulation reagiert. Auf diese Weise würden Erkenntnisse gewonnen, ob und inwieweit die generellen und opioidabhängigen Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung bei chronischen Schmerzpatienten sich von denen gesunder Probanden unterscheiden.

Ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung könnte langfristig gesehen die Grundlage bilden für eine wesentlich zielgerichtetere und effektivere Therapie chronischer und möglicherweise auch akuter Schmerzzustände.

6 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen repetitiver Schmerzreize auf das zentrale Nervensystem untersucht. In diesem Zusammenhang wurden mit Hilfe funktioneller Bildgebung sowie der Erhebung von Verhaltensdaten die Folgen einer über einen Zeitraum von acht Tagen erfolgten, durch einen Hitzestimulus ausgelösten Schmerzstimulation analysiert. Die zugrunde liegende Hypothese dieser Arbeit war es, dass durch die wiederholte Schmerzstimulation eine Habituation induziert wird, die über Mechanismen der endogenen Schmerzhemmung vermittelt wird und so zu einer Abnahme der Schmerzintensität führt.

Die erhobenen Verhaltensdaten in Form der ermittelten individuellen Schmerzschwellen sowie die Bewertung der applizierten Schmerzstimuli auf der VAS über den Versuchszeitraum konnten diese Hypothese bestätigen, da die Schmerzschwellen am stimulierten Arm angestiegen waren und gleichzeitig die Bewertung der (immer gleichen) Schmerzstimuli auf der VAS über den Versuchszeitraum signifikant abgenommen hatte. Darüber hinaus kam es zusätzlich zu einer Abnahme der Schmerzschwellen am nicht stimulierten Arm, was auf einen systemischen (Teil-) Effekt der Habituation schließen lässt.

Die Ergebnisse der funktionellen Bildgebung spiegelten die Änderungen der Verhaltensdaten im Sinne einer Abnahme der schmerzbezogenen BOLD-Antworten in klassischen Arealen der Schmerzmatrix wider. Darüber hinaus kam es gleichzeitig zu einer signifikanten Aktivitätszunahme über den Versuchszeitraum im rACC. Somit konnte in dieser Arbeit erstmalig gezeigt werden, dass die Habituation auf Schmerzreize bei repetitiver Schmerzstimulation unter Beteiligung des rACC erfolgt. Da diese Hirnregion mit Mechanismen der endogenen Antinozizeption in Verbindung gebracht wird, liegt der Schluss nahe, dass die Habituation zumindest zum Teil zentral gesteuert wird und Mechanismen der absteigenden Schmerzhemmung involviert. Die exakten molekularen Mechanismen sollten Gegenstand zukünftiger Forschungsarbeiten in diesem Themenkomplex sein.

Literaturverzeichnis

- Aktories, K. and W. Forth (2005). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 9. Auflage, München, Urban & Fischer.
- Bantick, S. J., R. G. Wise, et al. (2002). "Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI." *Brain* 125(Pt 2): 310-9.
- Bear, M. F., B. W. Connors, et al. (2007). *Neuroscience : exploring the brain*. Third edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Becerra, L. R., H. C. Breiter, et al. (1999). "Human brain activation under controlled thermal stimulation and habituation to noxious heat: an fMRI study." *Magn Reson Med* 41(5): 1044-57.
- Beecher, H. K. (1946). "Pain in men wounded in battle." *Ann Surg* 123: 96-105.
- Benedetti, F., C. Arduino, et al. (1999). "Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia." *J Neurosci* 19(9): 3639-48.
- Bingel, U., J. Glascher, et al. (2004). "Somatotopic representation of nociceptive information in the putamen: an event-related fMRI study." *Cereb Cortex* 14(12): 1340-5.
- Bingel, U., J. Lorenz, et al. (2006). "Mechanisms of placebo analgesia: rACC recruitment of a subcortical antinociceptive network." *Pain* 120(1-2): 8-15.
- Bingel, U., M. Quante, et al. (2002). "Subcortical structures involved in pain processing: evidence from single-trial fMRI." *Pain* 99(1-2): 313-21.
- Bingel, U., E. Schoell, et al. (2007). "Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system." *Pain*.
- Bolay, H. and M. A. Moskowitz (2002). "Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes." *Neurology* 59(5 Suppl 2): S2-7.
- Bornhovd, K., M. Quante, et al. (2002). "Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study." *Brain* 125(Pt 6): 1326-36.
- Brune, K. (2001). *Schmerz Pathophysiologie - Pharmakologie - Therapie*. Berlin, Springer.
- Bush, G., P. Luu, et al. (2000). "Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex." *Trends Cogn Sci* 4(6): 215-222.
- Bushnell, M. C., G. H. Duncan, et al. (1999). "Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?" *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(14): 7705-9.
- Casey, K. L. and M. C. Bushnell (2000). *Pain imaging*. Seattle, IASP Press.
- Casey, K. L., S. Minoshima, et al. (1994). "Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli." *J Neurophysiol* 71(2): 802-7.
- Casey, K. L., S. Minoshima, et al. (1996). "Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain." *J Neurophysiol* 76(1): 571-81.
- Casey, K. L., P. Svensson, et al. (2000). "Selective opiate modulation of nociceptive processing in the human brain." *J Neurophysiol* 84(1): 525-33.
- Caterina, M. J., Gold, Michael S., Meyer, Richard A. (2005). *Molecular biology of nociceptors. The neurobiology of pain : (molecular and cellular neurobiology)*. S. P. Hunt and M. Koltzenburg. New York, Oxford University Press: p. 1-33.

- Chen, J. I., B. Ha, et al. (2002). "Differentiating noxious- and innocuous-related activation of human somatosensory cortices using temporal analysis of fMRI." *J Neurophysiol* 88(1): 464-74.
- Chudler, E. H., F. Anton, et al. (1990). "Responses of nociceptive SI neurons in monkeys and pain sensation in humans elicited by noxious thermal stimulation: effect of interstimulus interval." *J Neurophysiol* 63(3): 559-69.
- Coghill, R. C., C. N. Sang, et al. (1999). "Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism." *J Neurophysiol* 82(4): 1934-43.
- Coghill, R. C., J. D. Talbot, et al. (1994). "Distributed processing of pain and vibration by the human brain." *J Neurosci* 14(7): 4095-108.
- Condes-Lara, M., J. M. Calvo, et al. (1981). "Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation." *Pain* 11(2): 185-200.
- Cornwall, A. and D. C. Donderi (1988). "The effect of experimentally induced anxiety on the experience of pressure pain." *Pain* 35(1): 105-13.
- Craig, A. D., K. Chen, et al. (2000). "Thermosensory activation of insular cortex." *Nat Neurosci* 3(2): 184-90.
- Craig, A. D., E. M. Reiman, et al. (1996). "Functional imaging of an illusion of pain." *Nature* 384(6606): 258-60.
- Dannecker, E. A., D. D. Price, et al. (2003). "An examination of the relationships among recalled, expected, and actual intensity and unpleasantness of delayed onset muscle pain." *J Pain* 4(2): 74-81.
- Davis, K. D., C. L. Kwan, et al. (1998). "Event-related fMRI of pain: entering a new era in imaging pain." *Neuroreport* 9(13): 3019-23.
- Davis, K. D., S. J. Taylor, et al. (1997). "Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex." *J Neurophysiol* 77(6): 3370-80.
- deCharms, R. C., F. Maeda, et al. (2005). "Control over brain activation and pain learned by using real-time functional MRI." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(51): 18626-31.
- Demirci, S. and S. Savas (2002). "The auditory event related potentials in episodic and chronic pain sufferers." *Eur J Pain* 6(3): 239-44.
- Department of Neurology, Washington University School of Medicine (2007). "<http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/pics/diagrams/paintime4.jpg>." Retrieved 25.06.2007
- Derbyshire, S. W., A. K. Jones, et al. (1997). "Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity." *Pain* 73(3): 431-45.
- Devinsky, O., M. J. Morrell, et al. (1995). "Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour." *Brain* 118 (Pt 1): 279-306.
- Dimitrijevic, M. R. and P. W. Nathan (1973). "Studies of spasticity in man. 6. Habituation, dishabituation and sensitization of tendon reflexes in spinal man." *Brain* 96(2): 337-54.
- Duranti, R., R. Galletti, et al. (1983). "Relationships between characteristics of electrical stimulation, muscle pain and blink responses in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 55(6): 637-44.
- Ernst, M., M. H. Lee, et al. (1986). "Pain perception decrement produced through repeated stimulation." *Pain* 26(2): 221-31.
- Evans AC, C. D., Mills SR, Brown ED, Kelly RL, Peters TM (1993). "3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes." *Proc. IEEE-Nuclear Science Symposium and Medical Imaging* 1-3: 1813-17.
- Fanselow, M. S. (1986). "Conditioned fear-induced opiate analgesia: a competing motivational state theory of stress analgesia." *Ann N Y Acad Sci* 467: 40-54.

- Flor, H., M. Diers, et al. (2004). "Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls." *Neurosci Lett* 361(1-3): 147-50.
- Foltz, E. L. and L. E. White, Jr. (1962). "Pain "relief" by frontal cingulumotomy." *J Neurosurg* 19: 89-100.
- Friston KJ, A. J., Frith CD, Poline J-B, Heather JD, Frackowiak RSJ. (1995). "Spatial registration and normalization of images." *Human Brain Mapping* 2: 1-25.
- Friston, K. J., A. P. Holmes, et al. (1999). "How many subjects constitute a study?" *Neuroimage* 10(1): 1-5.
- Fruhstorfer, H., U. Lindblom, et al. (1976). "Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 39(11): 1071-5.
- Gallez, A., M. C. Albanese, et al. (2005). "Attenuation of sensory and affective responses to heat pain: evidence for contralateral mechanisms." *J Neurophysiol* 94(5): 3509-15.
- Gebhart, G. F. and H. K. Proudfit (2005). *Descending control of pain processing. The neurobiology of pain : (molecular and cellular neurobiology)*. S. P. Hunt and M. Koltzenburg. New York, Oxford University Press: p.289-309.
- Gelnar, P. A., B. R. Krauss, et al. (1999). "A comparative fMRI study of cortical representations for thermal painful, vibrotactile, and motor performance tasks." *Neuroimage* 10(4): 460-82.
- Glaser, E. M. and G. C. Whittow (1953). "Evidence for a non-specific mechanism of habituation." *J Physiol* 122(1): 43-4P.
- Good, C. D., I. Johnsrude, et al. (2001). "Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains." *Neuroimage* 14(3): 685-700.
- Greenspan, J. D. and S. L. McGillis (1994). "Thresholds for the perception of pressure, sharpness, and mechanically evoked cutaneous pain: effects of laterality and repeated testing." *Somatosens Mot Res* 11(4): 311-7.
- Head, H. a. H., G., *Sensory disturbances from cerebral lesions*, *Brain*, 34 (1911), 102-254 (1911). "Sensory disturbances from cerebral lesions." *Brain* 34: 102-254.
- Hsieh, J. C., M. Belfrage, et al. (1995). "Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography." *Pain* 63(2): 225-36.
- Hufschmidt, A. (2003). *Neurologie compact Leitlinien für Klinik und Praxis*. 3. Auflage, Stuttgart, G. Thieme.
- Hunt, S. P. and H. Bester (2005). *The ascending pain pathways. The neurobiology of pain : (molecular and cellular neurobiology)*. S. P. Hunt and M. Koltzenburg. New York, Oxford University Press: p. 165-184.
- Janicki, P., J. Libich, et al. (1979). "Lack of habituation of pain evoked potentials after naloxone." *Pol J Pharmacol Pharm* 31(3): 201-5.
- Jensen, M. P. and P. Karoly (1991). "Control beliefs, coping efforts, and adjustment to chronic pain." *J Consult Clin Psychol* 59(3): 431-8.
- Jensen, T. S., H. Gottrup, et al. (2001). "Has basic research contributed to chronic pain treatment?" *Acta Anaesthesiol Scand* 45(9): 1128-35.
- Jezzard, P., P. M. Matthews, et al. (2001). *Functional MRI : an introduction to methods*. Oxford ; New York, Oxford University Press.
- Jones, A. K., W. D. Brown, et al. (1991). "Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography." *Proc Biol Sci* 244(1309): 39-44.
- Jones, A. K., L. Y. Qi, et al. (1991). "In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography." *Neurosci Lett* 126(1): 25-8.

- Jurna, P. D. M. Z. u. P. D. I. (2001). Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung, 2.Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Kiefel, J. M., G. C. Rossi, et al. (1993). "Medullary mu and delta opioid receptors modulate mesencephalic morphine analgesia in rats." *Brain Res* 624(1-2): 151-61.
- Klinke, R. (2001). Lehrbuch der Physiologie. 3.Auflage, Stuttgart, Georg Thieme.
- Kong, J., R. L. Gollub, et al. (2006). "Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging." *J Neurosci* 26(2): 381-8.
- Koyama, T., J. G. McHaffie, et al. (2005). "The subjective experience of pain: where expectations become reality." *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(36): 12950-5.
- Kwan, C. L., A. P. Crawley, et al. (2000). "An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli." *Pain* 85(3): 359-74.
- LeBlanc, J. and P. Potvin (1966). "Studies on habituation to cold pain." *Can J Physiol Pharmacol* 44(2): 287-93.
- Levine, J. D., N. C. Gordon, et al. (1978). "The mechanism of placebo analgesia." *Lancet* 2(8091): 654-7.
- Lewis, T. (1942). *Pain*, New York, The Macmillan Company.
- Light AR, P. E. (1979). "Spinal termination of functionally identified primary afferent neurons with slowly conducting myelinated fibers." *J of comparative Neurology* 186: 133-150.
- Logothetis, N. K., J. Pauls, et al. (2001). "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal." *Nature* 412(6843): 150-7.
- Markenson, J. A. (1996). "Mechanisms of chronic pain." *Am J Med* 101(1A): 6S-18S.
- medoc Ltd., A. M. S. (2007). "<http://www.medoc-web.com/tsa.html>". Products: TSA-II Neurosensory Analyzer. Retrieved 25.06.2007.
- Melzack, R. (1989). "Labat lecture. Phantom limbs." *Reg Anesth* 14(5): 208-11.
- Melzack, R. and P. D. Wall (1965). "Pain mechanisms: a new theory." *Science* 150(699): 971-9.
- Melzack, R. and Casey, KL (1968) Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DR (ed) *The Skin Senses*, Springfield, IL: Thomas, 1968. pp: 423-439
- Merskey, H., N. Bogduk, et al. (1994). *Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms*. Seattle, IASP Press.
- Milne, R. J., N. E. Kay, et al. (1991). "Habituation to repeated painful and non-painful cutaneous stimuli: a quantitative psychophysical study." *Exp Brain Res* 87(2): 438-44.
- Miyazaki, M., H. Shibasaki, et al. (1994). "Generator mechanism of pain-related evoked potentials following CO2 laser stimulation of the hand: scalp topography and effect of predictive warning signal." *J Clin Neurophysiol* 11(2): 242-54.
- Moonen, C. T. W., P. A. Bandettini, et al. (1999). *Functional MRI*. 2.Auflage, Berlin, Springer-Verlag.
- Moulton, E. A., M. L. Keaser, et al. (2005). "Regional intensive and temporal patterns of functional MRI activation distinguishing noxious and innocuous contact heat." *J Neurophysiol* 93(4): 2183-93.
- Neisser, U. (1959). "Temperature thresholds for cutaneous pain." *J Appl Physiol* 14(3): 368-72.
- Ogawa, S., T. M. Lee, et al. (1990). "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation." *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24): 9868-72.

- Pariante, J., P. White, et al. (2005). "Expectancy and belief modulate the neuronal substrates of pain treated by acupuncture." *Neuroimage* 25(4): 1161-7.
- Paus, T., L. Koski, et al. (1998). "Regional differences in the effects of task difficulty and motor output on blood flow response in the human anterior cingulate cortex: a review of 107 PET activation studies." *Neuroreport* 9(9): R37-47.
- Paxinos, G. and J. K. Mai (2004). *The human nervous system*. Amsterdam ; Boston, Elsevier Academic Press.
- Peters, M. L., A. J. Schmidt, et al. (1989). "Chronic low back pain and the reaction to repeated acute pain stimulation." *Pain* 39(1): 69-76.
- Petrovic, P., E. Kalso, et al. (2002). "Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network." *Science* 295(5560): 1737-40.
- Petrovic, P., K. M. Petersson, et al. (2000). "Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task." *Pain* 85(1-2): 19-30.
- Peyron, R., L. Garcia-Larrea, et al. (1999). "Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks." *Brain* 122 (Pt 9): 1765-80.
- Peyron, R., B. Laurent, et al. (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." *Neurophysiol Clin* 30(5): 263-88.
- Picard, N. and P. L. Strick (1996). "Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation." *Cereb Cortex* 6(3): 342-53.
- Ploghaus, A., L. Becerra, et al. (2003). "Neural circuitry underlying pain modulation: expectation, hypnosis, placebo." *Trends Cogn Sci* 7(5): 197-200.
- Ploghaus, A., C. Narain, et al. (2001). "Exacerbation of pain by anxiety is associated with activity in a hippocampal network." *J Neurosci* 21(24): 9896-903.
- Ploghaus, A., I. Tracey, et al. (1999). "Dissociating pain from its anticipation in the human brain." *Science* 284(5422): 1979-81.
- Porro, C. A., V. Cettolo, et al. (2003). "Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain." *Neuroimage* 19(4): 1738-47.
- Price, D. D. (2000). "Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain." *Science* 288(5472): 1769-72.
- Price, D. D., J. W. Hu, et al. (1977). "Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses." *Pain* 3(1): 57-68.
- Price, D. D., L. S. Milling, et al. (1999). "An analysis of factors that contribute to the magnitude of placebo analgesia in an experimental paradigm." *Pain* 83(2): 147-56.
- Proietti Cecchini, A., G. Sandrini, et al. (2003). "Trigemino-facial reflexes in primary headaches." *Cephalalgia* 23 Suppl 1: 33-41.
- Pschyrembel, W. (2002). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 259. Auflage, Berlin, de Gruyter.
- Rainville, P., B. Carrier, et al. (1999). "Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation." *Pain* 82(2): 159-71.
- Rainville, P., G. H. Duncan, et al. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." *Science* 277(5328): 968-71.
- Reynolds, D. V. (1969). "Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation." *Science* 164(878): 444-5.
- Rolke, R., R. Baron, et al. (2006). "Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values." *Pain* 123(3): 231-43.
- Rosier, E. M., M. J. Iadarola, et al. (2002). "Reproducibility of pain measurement and pain perception." *Pain* 98(1-2): 205-16.

- Sadzot, B., J. C. Price, et al. (1991). "Quantification of human opiate receptor concentration and affinity using high and low specific activity [¹¹C]diprenorphine and positron emission tomography." *J Cereb Blood Flow Metab* 11(2): 204-19.
- Salomons, T. V., T. Johnstone, et al. (2004). "Perceived controllability modulates the neural response to pain." *J Neurosci* 24(32): 7199-203.
- Sarinopoulos, I., G. E. Dixon, et al. (2006). "Brain mechanisms of expectation associated with insula and amygdala response to aversive taste: implications for placebo." *Brain Behav Immun* 20(2): 120-32.
- Sawamoto, N., M. Honda, et al. (2000). "Expectation of pain enhances responses to nonpainful somatosensory stimulation in the anterior cingulate cortex and parietal operculum/posterior insula: an event-related functional magnetic resonance imaging study." *J Neurosci* 20(19): 7438-45.
- Schiebler, T. H. and G. Arnold (2003). *Anatomie Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen unter Berücksichtigung des Gegenstandskatalogs*. 8.Auflage, Berlin, Springer.
- Schild, H. (1990). *MRI made easy (...leicht gemacht)*. Berlin, Schering.
- Schoell, Eszter D. (2005) *Pain and functional Magnetic Resonance Imaging*. Diplomarbeit am Institut für Humanbiologie Hamburg, Universität Hamburg.
- Spiegel, J., C. Hansen, et al. (2000). "Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials." *Clin Neurophysiol* 111(4): 725-35.
- Sprenger, T., M. Valet, et al. (2006). "Opioidergic activation in the medial pain system after heat pain." *Pain* 122 (1-2): 63-67
- Stempel, H. (1976). "[Adaptive modifications of cold pain (author's transl)]." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 36(1): 19-25.
- Stempel, H. (1978). "[Adaptive modifications of cold pain. III. Communication: short-term experiments with 1-min-intervals (author's transl)]." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 39(1): 63-72.
- Talbot, J. D., S. Marrett, et al. (1991). "Multiple representations of pain in human cerebral cortex." *Science* 251(4999): 1355-8.
- Taylor, D. J., S. L. McGillis, et al. (1993). "Body site variation of heat pain sensitivity." *Somatosens Mot Res* 10(4): 455-65.
- Technology, J. A. I. o. S. a. (2007). "Limbic System." Retrieved 25.06.2007, 2007.
- Tolle, T. R., T. Kaufmann, et al. (1999). "Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis." *Ann Neurol* 45(1): 40-7.
- Valeriani, M., M. de Tommaso, et al. (2003). "Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO₂ laser evoked potential study." *Pain* 105(1-2): 57-64.
- Vogt, B. A. (2005). "Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus." *Nat Rev Neurosci* 6(7): 533-44.
- Vogt, B. A., D. M. Finch, et al. (1992). "Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions." *Cereb Cortex* 2(6): 435-43.
- Willis, W. D. (1985). *The pain system : the neural basis of nociceptive transmission in the mammalian nervous system*. Basel ; New York, Karger.
- Yarnitsky, D. and J. L. Ochoa (1990). "Studies of heat pain sensation in man: perception thresholds, rate of stimulus rise and reaction time." *Pain* 40(1): 85-91.
- Yarnitsky, D. and E. Sprecher (1994). "Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms." *J Neurol Sci* 125(1): 39-45.

- Zimmermann, M. (2004). "[Neuronal mechanisms of chronic pain]." *Orthopade* 33(5): 515-24.
- Zubieta, J. K., J. A. Bueller, et al. (2005). "Placebo effects mediated by endogenous opioid activity on mu-opioid receptors." *J Neurosci* 25(34): 7754-62.
- Zubieta, J. K., R. F. Dannals, et al. (1999). "Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET." *Am J Psychiatry* 156(6): 842-8.
- Zubieta, J. K., W. Y. Yau, et al. (2006). "Belief or Need? Accounting for individual variations in the neurochemistry of the placebo effect." *Brain Behav Immun* 20(1): 15-26.