

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

**Institut für Systemische Neurowissenschaften
des Zentrums für Neurologie**

Direktor: Prof. Christian Büchel

**Strukturelle Veränderungen des Gehirns als Folge repetitiver
schmerzhafter Stimulation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Stefan Teutsch
aus Hamburg

Hamburg 2011

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
07.07.2011

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende:

Prof. Dr. med. Arne May, UKE - Institut für Systemische Neurowissenschaften

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter:

Prof. Dr. med. Christian Büchel, UKE - Institut für Systemische Neurowissenschaften

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

Dr. med. Ulrike Bingel, UKE - Klinik und Poliklinik für Neurologie

1	Arbeitshypothese und Fragestellung	5
2	Einleitung.....	6
2.1	Neuroplastizität.....	6
2.2	Schmerz	10
2.2.1	Anatomie des aufsteigenden Systems.....	12
2.2.2	Subkortikale und kortikale Schmerzverarbeitung.....	14
2.2.3	Bekanntes schmerzmodulatorische Mechanismen.....	17
2.2.4	Sensibilisierung und Habituation	20
2.3	Funktionelle und strukturelle Merkmale bei Schmerzkrankheiten	24
2.3.1	Phantom Schmerzen	24
2.3.2	Chronische Rückenschmerzen	25
2.3.3	Kopfschmerzen	26
2.3.4	Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom (IBS)	31
2.4	Methodik / Möglichkeiten der Bildgebung	32
2.5	Zusammenfassung und Motivation.....	34
2.6	Probanden.....	35
2.6.1	Probandenaquisition	35
2.6.2	Instruktion und präexperimentelle Phase.....	35
2.6.3	Kontrollgruppe.....	36
2.7	Studiendesign und Materialien	36
2.7.1	Thermode	37
2.7.2	Schmerzschwellenbestimmung.....	37
2.7.3	Schmerzparadigma und VAS-Rating	38
2.8	MRT und Bildverarbeitung.....	39
2.8.1	Datenanalyse / Bildverarbeitung	39
2.8.2	Preprocessing.....	39
2.8.3	Statistische Analyse.....	42
3	Ergebnisse	43
3.1	Verhaltensdaten	43
3.2	Ergebnisse der Kontrollgruppe	45
3.3	Bilddaten	45
4	Diskussion	48
4.1	Somatosensorischer Kortex	49

4.2	ACC und MCC.....	51
4.3	Rolle der strukturellen Veränderungen hinsichtlich der Befunde bei chronischen Schmerzen.....	57
5	Zusammenfassung und Ausblick.....	61
6	Abkürzungsverzeichnis.....	62
7	Literaturverzeichnis	63
8	Eidesstattliche Erklärung	70

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Lange Zeit war man der Ansicht, dass sich die Morphologie des Gehirns nach dem Erwachsenwerden abgesehen von Alters- und Krankheitseinflüssen nicht mehr verändert. Mittlerweile konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass sich strukturelle Veränderungen des Gehirns nach wiederholten Trainingsabläufen (sogenannte exercise dependant plasticity) mit Hilfe von MRT-Aufnahmen innerhalb von wenigen Wochen nachweisen lassen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen dynamisch und streng übungsabhängig sind. Bei Trainingsabstinenz nehmen die strukturellen Hirnveränderungen ebenso wie das Fertigkeitensniveau nach einer gewissen Zeit ab.

Die Schmerzwahrnehmung unterliegt ebenfalls einer u.a. reizabhängigen Dynamik. Schmerzen und vor allem chronische Schmerzen stellen ein häufiges Problem im klinischen Alltag dar. Insbesondere Menschen mit chronischen Schmerzen zeigen sich oftmals als ausgesprochen schwer therapierbar. Als mögliche Ursachen hierfür wurden u.a. strukturellen Umbauvorgängen insbesondere auf peripherer und spinaler nozizeptiver Ebene beschrieben. Neuere Bildgebungsstudien bei chronisch schmerzkranken Patienten zeigen ein Muster typischer morphologischer Veränderungen. Für diese Arbeit ergibt sich die grundsätzliche Frage, ob und inwieweit allein eine wiederholte äußere schmerzhaft Reizeinwirkung strukturelle neuroplastische Veränderungen des Gehirns zur Folge haben kann.

2 Einleitung

2.1 Neuroplastizität

Nach traditioneller Ansicht sind adaptive hirmorphologische Veränderungen dem neonatalen und in eingeschränktem Maße dem präadoleszenten Gehirn vorbehalten. Nach der Theorie der „*activity dependent plasticity*“ treten strukturelle Veränderungen als Folge veränderter Umwelanforderungen auf (Trachtenberg, Chen et al. 2002). Lokale Veränderungen sind demnach in Hirnregionen zu erwarten, die bei der Bewältigung dieser Umstände oder Anforderungen in besonderem Maße involviert sind (Lendvai, Stern et al. 2000; Holtmaat, Wilbrecht et al. 2006). Anhand von Tierstudien konnte nachgewiesen werden, dass es auf mikroskopischer Ebene je nach Anforderungsprofil zu morphologischen Veränderungen innerhalb aufgabenrelevanter Regionen des Gehirns kommt. Beispielsweise konnten Black, Isaacs et al in einer Arbeit zeigen, dass Mäuse die wiederholt anspruchsvollen akrobatischen Situationen ausgesetzt waren eine höhere Synapsendichte in bestimmten Regionen des Kleinhirns aufweisen, als solche die gar keiner Aufgabe oder aber simpler extensiver Laufarbeit ausgesetzt waren. Letzter wiesen jedoch interessanterweise eine erhöhte Dichte an Blutgefäßen auf, was im Sinne einer kompensatorischen Angiogenese infolge der erhöhten neuronalen Aktivität gedeutet wurde (Black, Isaacs et al. 1990; Isaacs, Anderson et al. 1992). Das Aufkommen moderner bildgebender Verfahren ermöglicht nunmehr seit längerer Zeit ein detailliertes noninvasives Studium von Morphologie und Funktion an lebenden Organismen, insbesondere auch an Menschen. Mit Hilfe MR-basierter morphometrischer Verfahren wurden zahlreiche strukturelle Auffälligkeiten in Bezug auf verschiedene Merkmale beschrieben, z.B. zur Händigkeit (Herve, Crivello et al. 2006), Intelligenz (Haier, Jung et al. 2004), Alter (Resnick, Pham et al. 2003) und Geschlecht (Ashburner, Csernansky et al. 2003). Den Großteil der veröffentlichten Studien machen Kohorten- und Querschnittsstudien aus, hierbei ergibt sich jedoch immer wieder die Frage nach Ursache und Wirkung. Es stellt sich die entscheidende Frage, ob die gefundenen Veränderungen verantwortlich für das klinische Untersuchungsmerkmal sind oder eher eine Folge dessen. Eindeutige Erkenntnisse zur Natur struktureller Abnormitäten sind am ehesten aus Studien zu erwarten, die zeitliche Verlaufparameter und weitere unabhängige Variablen wie elektrophysiologische oder genetische Information mit einbeziehen.

Bezüglich Neuroplastizität sind Untersuchungen zu dynamischen Merkmalen wie im weitesten Sinne körperlichen Fertigkeiten von besonderem Interesse. Musizieren etwa erfordert das Zusammenwirken eines komplexen Spektrums aus u.a. akustischen und motorischen Teilfertigkeiten. Professionelle Musiker verbringen täglich mehrere Stunden damit, ihre Fähigkeiten fortwährend zu verbessern. Gaser und Schlaug beschrieben in einer Arbeit Unterschiede in der grauen Substanz zwischen Gehirnen von Musikern, Amateuren und Nichtmusikern (Gaser und Schlaug 2003). Diese fanden sich in Hirnarealen, die mit motorischer, akustischer und räumlich-visueller Informationsverarbeitung assoziiert werden (Gaser und Schlaug 2003). Hierbei stellten sie eine positive Korrelation des Volumens der grauen Substanz (GM = gray matter) mit dem Maß an Erfahrung fest, dabei wiesen professionelle Musiker die höchsten Volumina auf. Sie vermuteten, dass die gefundenen strukturellen Differenzen am ehesten Gewebeadaptionsvorgänge im Rahmen des fortwährenden Lernprozesses bzw. der Verbesserung der Musizierfertigkeit widerspiegeln. Bedingt durch das Studiendesign fehlten jedoch zeitliche Verlaufsparemeter, um diese Theorie besser zu untermauern, da strukturelle Unterschiede sich auch bereits während einer früheren Lebensphase entwickelt haben könnten (und also nur die Menschen Berufsmusiker werden können, die schon die strukturell-morphologische Veranlagung haben).

In einer anderen Studie an Londoner Taxifahrern konnte ein erhöhtes GM-Volumen in der hinteren Region des Hippocampus gegenüber Nichttaxifahrern nachgewiesen werden, das umso größer war, je mehr Berufserfahrung die Taxifahrer aufwiesen. Dies passt zu der allgemeinen Annahme, dass der posteriore Hippocampus eine wichtige Funktion bei der Orientierung in der räumlichen Umgebung hat. Schon in dieser Studie wurde die Vermutung geäußert, dass die morphologischen Besonderheiten als Folge der besonderen Umweltaforderung zu verstehen sind (Maguire, Gadian et al. 2000).

Erste konkrete Hinweise für eine strukturelle Neuroplastizität des Gehirns ergaben sich insbesondere aus einer Längsschnittstudie von Draganski et al., bei der Probanden innerhalb weniger Wochen zu jonglieren lernen mussten (Draganski, Gaser et al. 2004). Die gesunden Probanden bekamen die Aufgabe, innerhalb einer dreimonatigen Trainingsphase mit 3 Bällen über 60 Sekunden sicher jonglieren zu lernen. Von den Probanden wurden an insgesamt drei Versuchstagen T1-gewichteten strukturellen MR-Aufnahme des Gehirns angefertigt: zu Beginn, nach Erreichen des

Trainingsziels sowie 3 Monate später nach absoluter Trainingskarenz. Am Ende der Trainingsphase und mit guter Jonglierfähigkeit, konnte eine signifikante Zunahme grauer Substanz nachgewiesen werden, welche im Laufe der nächsten trainingsfreien Monate ebenso wie die Jonglierfertigkeit wieder abnahm. Bei einer Kontrollgruppe konnten während des gleichen Zeitraums keine Veränderungen der grauen Substanz nachgewiesen werden. Die nachgewiesenen Veränderungen der grauen Substanz fanden sich in Hirnarealen, die mit der Verarbeitung und Speicherung komplexer visueller Bewegungen assoziiert werden (Draganski, Gaser et al. 2004). Allerdings handelte es sich dabei um das sogenannte prozedurale Lernen, wie aber verhält sich das Gehirn beim Lernen großer Mengen abstrakter Informationen, dem sogenannten deklarativen Lernen? In einer weiteren Längsschnittstudie von Draganski et al. wurden Medizinstudenten vor und nach einer intensiven Lernphase zum ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung („Physikum“) untersucht (Draganski, Gaser et al. 2006). Im Ergebnis wurde infolge der erhöhten Lernanforderungen an das Gehirn eine Zunahme der grauen Substanz bilateral im posterioren und lateralen Parietallappen sowie im rechten Hippocampus beschrieben. Diese Areale werden u. a. mit Gedächtnisleistungen und der Hippocampus darüberhinaus mit Gedächtniskonsolidierung in Verbindung gebracht.

Es gibt also eine Reihe von Studien, die belegen, dass Lern- und Anpassungsprozesse von morphologischen Veränderungen des Gehirns begleitet sein können. Es stellt sich die Frage, inwieweit sich die oben aufgeführten Beobachtungen auch auf weitere Phänomene wie etwa Schmerz übertragen lassen.

Es gibt in der Literatur einige Arbeiten zur Morphologie des Gehirns bei chronischen Schmerzen: Übereinstimmend sind dort lokale morphologische Veränderungen des Gehirns in Arealen beschrieben, die der Transmission von Schmerzen zugeschrieben werden. Hierzu gibt es kontrollierte Studien an Patienten mit Phantomschmerz (Draganski, Moser et al. 2006), chronischem Rückenschmerz (Apkarian, Sosa et al. 2004; Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006), Fibromyalgie (Kuchinad, Schweinhardt et al. 2007) und primären Kopfschmerzformen¹ (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005; Schmidt-Wilcke, Ganssbauer et al. 2008).

Unsere Zielsetzung war nun herauszufinden, ob sich infolge wiederholter nozizeptiver Stimulation bei Schmerzgesunden neben funktionellen Veränderungen (Bingel, Schoell et al. 2007) auch strukturelle Veränderungen des Gehirns beobachten las-

¹ D.h. im Gegensatz zu sekundären Kopfschmerzen nicht als Symptom einer anderen Erkrankung

sen. In funktionellen Studien konnte ein dynamisches Reaktionsverhalten des Gehirns gegenüber wiederholten identischen nozizeptiven Reizen nachgewiesen werden, so dass sich die Frage ergibt, ob aus wiederholter Reizeinwirkung nicht genauso auch strukturelle neuroplastische Veränderungen resultieren können (Bingel, Herken et al. 2008).

Bislang ist jedoch die genaue Natur läsions- oder trainingsbezogener morphologischer Veränderungen aus MR-basierten strukturellen Studien am adulten Gehirn nicht zweifelsfrei geklärt. Eine Verringerung der grauen Substanz, wie sie bei chronischen Schmerzpatienten beschrieben wurde, muss nicht unbedingt Zeichen eines neuronalen Untergangs sein. Potentielle Korrelate dieser beschriebenen morphologischen Veränderung könnten Veränderungen der Zellgröße durch Schrumpfung oder Atrophie von Neuron- oder Gliazellen oder auch Veränderungen der intrakortikalen Synapsendichte sein (May and Gaser 2006).

2.2 Schmerz

Was ist „Schmerz“? Die „International Association for the Study of Pain“ (IASP) definiert Schmerz wie folgt:

“An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage.”

Bei Schmerz handelt es sich demnach um eine komplexe mehrdimensionale Erfahrung. In der Definition wird erstens eine negative affektive Komponente in Form von Unwohlsein beschrieben, zweitens eine sensorische Komponente im Sinne einer Wahrnehmung einer körperlicher Veränderung, womit ein räumlicher Bezug entsteht, drittens eine kognitiv wertende Komponente. Als weiterer wichtiger Punkt wird angegeben, dass Wahrnehmung und Realität nicht zwangsläufig übereinstimmen müssen: Schmerzwahrnehmung ist nicht zwingend von nozizeptivem Input abhängig und kann auch ohne eine unmittelbare schädigende äußere Ursache auftreten.

Laut IASP ist die Empfindung von Schmerz verbunden mit einer Änderung des emotionalen Verfassungszustands und der körperlichen Wahrnehmung. In der Regel ist Schmerz Ausdruck einer von außen zugefügten schädlichen Veränderung bzw. eines noxischen Stimulus. Eine Veränderung zu erkennen setzt grundsätzlich die Fähigkeit zur Informationsrezeption voraus. Hierbei kann es sich um Stimuluseigenschaften wie Dauer, Intensität und Lokalisation handeln. Die emotionalen Veränderungen drücken sich beispielsweise in Unbehaglichkeit, Angst oder Panik aus und haben damit einen aversiven Charakter.

Die Integration bzw. Interpretation dieser Informationen, auch im Zusammenhang mit anderen Sinnesinformationen und Erinnerungen ist Gegenstand der Kognition. Diese ist Voraussetzung für das Bewusstwerden rezipierter Informationen. Hierbei etablieren sich Konzepte über die Wirklichkeit, die die Grundlage für ein differenziertes Handeln bilden. Das Bemerkenswerte dabei ist, dass neue Informationen bzw. Erfahrungen diese Konzepte laufend beeinflussen und verändern können. Diese Grundvoraussetzung für alle Lernprozesse ist daher auch bei der Wahrnehmung von Schmerzen von wesentlicher Bedeutung.

Erwartungen können die Aufmerksamkeit sehr stark beeinflussen und so großen Einfluss auf die Wahrnehmung von Schmerzen haben. Es können mehr oder weniger kognitive Ressourcen zur Verarbeitung eingehender Impulse mit den beschriebenen

Aspekten von Schmerz eingesetzt werden. Sinneseindrücke wie etwa verschiedene Aspekte des Berührungsempfindens wie Vibration, Wärme, Druck verlassen bei physiologischer Intensität relativ rasch spontan das Aufmerksamkeitsspektrum. Schmerzen werden weniger gut toleriert bzw. ignoriert. Dies macht biologisch Sinn, da Schmerzen auf mögliche existentielle Gefahren hinweisen können und so ein rasches Erkennen und Handeln ermöglichen. Zusammen mit den emotionalen Veränderungen treten daher auch eine Reihe vegetativer Veränderungen im Körper ein, die den Körper für eine mögliche Angriffs- oder Fluchtreaktion vorbereiten (Einfluss auf Kreislauf, Atmung, Muskeltonus etc.). Auf motorischer Ebene werden Flucht- und Schutzreflexe generiert, wie etwa das Wegziehen einer schmerzenden Extremität, daneben treten aber auch komplexere Verhaltensmuster mit Vermeidungsstrategien wie etwa Schonhaltungen im Rahmen der Wundheilung auf. Wenn Schmerz also eine Warnfunktion hat, die den Organismus zu adäquaten, d.h. schadensminimierenden Handlungen drängen soll, erscheint Schmerz in Abwesenheit von körperlich schädigenden Einflüssen sinnlos. Man könnte von einem Systemfehler sprechen.

Pathophysiologisch lässt sich ein Nozizeptorschmerz von einem neuropathischen Schmerz sowie einem sympathisch unterhaltenen 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. Nach dem Entstehungsort 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 zu 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 im zugehörigen Dermatome (Head-Zone) kommen, in das der Schmerz projiziert wird. Dieses Phänomen wird auch als übertragener Schmerz bezeichnet. Beispiele sind Rücken-

schmerzen bei Pankreaserkrankungen oder rechtsseitige Schulterschmerzen 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 Allodynie, z.B. im Rahmen einer Postzosterneuralgie sowie Dysästhesien und Hyp- oder Hyperästhesien. Dysfunktionale Regenerationsprozesse werden für den sog. sympathisch unterhaltenen Schmerz verantwortlich gemacht: Hierunter versteht man neuropathische Schmerzsyndrome, bei denen eine Unterbrechung der efferenten sympathischen Innervation zum symptomatischen Körperteil zu einer Linderung der Schmerzsymptomatik führt (Poulet, Brunelin et al. 2005).

2.2.1 Anatomie des aufsteigenden Systems

Physiologischerweise wird Schmerz ausgelöst durch schädliche Veränderungen an der Haut oder an tiefer liegenden Geweben der Eingeweide, Knochen oder Muskeln, die in Form elektrischer Signale das Nervensystem beeinflussen. Diese Signale durchlaufen verschiedene Strukturen des peripheren und zentralen Nervensystems und lösen dabei zahlreiche biochemische Prozesse aus, die letzten Endes die Generierung einer Schmerzempfindung zur Folge haben.

Zur Registrierung von Veränderungen außer- oder innerhalb des Körpers werden diese zunächst durch bestimmte Sinneszellen in elektrische Signale umgewandelt (sog. Transduktion). Zellen, die für die Transduktion schädlicher Reize verantwortlich sind, werden Nozizeptoren genannt. An ihren weit verzweigten terminalen Enden befinden sich hierzu spezielle Rezeptoren bzw. Proteine in der Plasmamembran, die z.B. bei hohen Temperaturen ihre räumliche Struktur ändern und die Passage von Ionen erlauben, wodurch eine lokale elektrische Depolarisation auslöst wird, das sog. Rezeptorpotential. Ab einer bestimmten Potentialhöhe löst dies schließlich die Bildung von Aktionspotentialen aus, welche entlang des Axons über die Hinterwurzel das Rückenmark erreichen. Je nach Fasertyp enden diese in unterschiedlichen Schichten bzw. laminae der grauen Substanz des Hinterhorns, von wo aus sie auf ein zweites sog. Projektionsneuron umgeschaltet werden. Dabei führen die eintreffenden Aktionspotentiale zur Ausschüttung von Neurotransmittern in den synapti-

schen Spalt, die durch Öffnung von postsynaptischen Ionenkanälen (u.a.) am Projektionsneuron ein neues Rezeptorpotential aufbauen. In mitunter gesondert bezeichneten Bahnen ziehen diese dann zu unterschiedlichen Hirnregionen, darunter das Zwischenhirn (Thalamus, Hypothalamus, periaquäduktales Grau), Pons und Medulla.

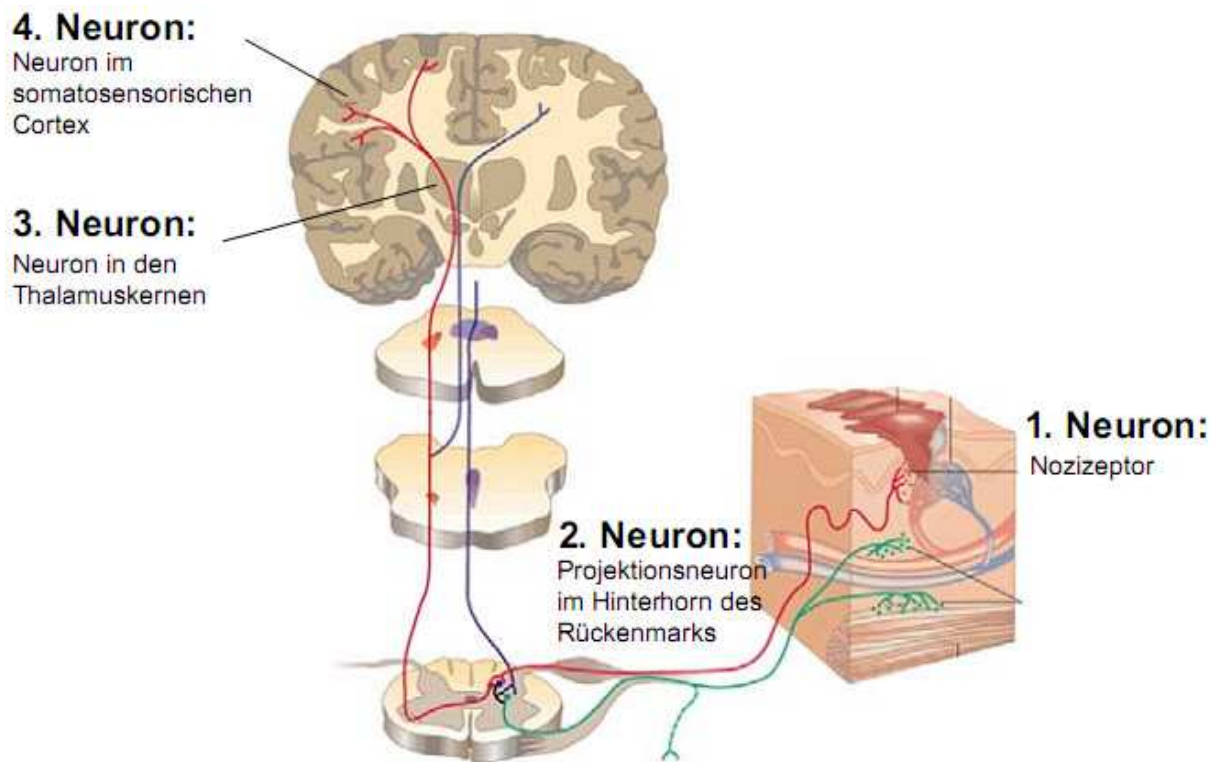


Abbildung 1: Illustriert ist die Anatomie des aufsteigenden Systems mit seinen einzelnen neuronalen nozizeptiven Nervenfasern (rot), ferner auch der Verlauf der epikritischen Nervenbahnen

Anhand ihres Axondurchmessers bzw. ihrer Leitungsgeschwindigkeit können unterschiedliche Typen von Nozizeptoren unterschieden werden, die auf hohe Temperaturen reagieren. Es gibt dünnmyelinisierte A-Faser-Nozizeptoren des Typs I und II (Treede, Meyer et al. 1998) mit relativ hohen Leitungsgeschwindigkeiten zwischen 15 und 25 m/s, sowie kleinkalibrige, unmyelinisierte C-Faser-Nozizeptoren mit niedriger Leitungsgeschwindigkeit bei 2 m/s.

Wie beschrieben gelangen diese sog. primären nozizeptiven Afferenzen über die Hinterwurzel zum Hinterhorn des Rückenmarks und projizieren über den Tractus spinothalamicus zum Thalamus und über spinobulbäre Bahnen zu subkortikalen Strukturen, darunter der Nucleus parabrachialis mit Afferenzen zu Hypothalamus und Amygdala, zum periaquäduktalen Grau (PAG) und zur rostralen ventromedialen

Medulla (RVMM). Spinobulbäre Bahnen sind u.a. wichtig für die Integration nozizeptiver Aktivität in vegetative Abläufe und sorgen wie etwa der Tractus spinoreticularis für eine Sympathicussteigerung.

Funktionell lässt sich im Thalamus grob eine mediale von einer lateralen Kerngruppe abgrenzen: Der medialen Kerngruppe, zu der 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 and Casey 1968). Neuere 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).

2.2.2 Subkortikale und kortikale Schmerzverarbeitung

Die Wahrnehmung von Schmerz beruht auf der Aktivierung und Interaktion verschiedener Hirnstrukturen. Die Schmerzwahrnehmung kann als Endresultat einer Integration von Informationen über Stimuluscharakteristika (wie Lage, Fläche, Intensität etc.) und kognitiv-assoziativen Prozessen (Aufmerksamkeit, Affekt etc.) angesehen werden.

Ein erheblicher Anteil der aktuellen Erkenntnisse stammt aus funktionellen bildgebenden Studien. Am eigentlichen „Bewusstwerden“ des Schmerzes ist neben dem Thalamus der somatosensorische Kortex wesentlich beteiligt, 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, welche auf diese Weise vegetative Reaktionen auf den Schmerz wie Schweißausbrüche und einen erhöhten Sympathikotonus bewirken.

Auf Grundlage funktioneller bildgebender Studien hat man bislang eine Anzahl weiterer kortikaler und subkortikaler Areale identifiziert die an der Wahrnehmung und Verarbeitung akuter Schmerzerlebnisse auf unterschiedliche Weise beteiligt zu sein scheinen. Es findet sich regelmäßig eine Aktivierung im primären und sekundären

somatosensorischen Kortex, im Inselkortex, im anterioren cingulären Kortex, im präfrontalen Kortex und im Thalamus (Apkarian, Bushnell et al. 2005). Desweiteren spielen auch subkortikale Areale im Bereich des Hirnstamms, der Amygdala und des Kleinhirns eine Rolle. In ihrer Gesamtheit werden diese auch zur sog. Schmerzmatrix zusammengefasst, welche jedoch nicht als ein isoliertes System verstanden werden sollte. Vielmehr unterliegen diese Areale je nach Situation auch den modulativen Einflüssen anderer Regionen, deren Bedeutung und Funktion noch nicht im Einzelnen bekannt sind und so verwundert es nicht, dass es durchaus abweichende Definitionen der Schmerzmatrix gibt.

Anteriorer cingulärer Cortex - ACC: Der ACC besitzt eine sehr komplexe Rolle bei der Schmerzverarbeitung. Es handelt sich um eine histologisch und funktionell sehr heterogene Region, die sowohl in affektive („unpleasantness, suffering“) als auch kognitive Komponenten des Schmerzerlebens involviert zu sein scheint (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 an das limbische System (affektive Schmerzverarbeitung) sowie die Beteiligung an der Steuerung autonomer Funktionen (z.B. Steuerung der Herzfrequenz) im Vordergrund. Im kaudalen Anteil steht vermutlich 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).

Primärer somatosensorischer Kortex: Der primäre somatosensorische Kortex (S1) wird vornehmlich mit der Verarbeitung sensorisch-diskriminativer Aspekte der Schmerzwahrnehmung in Verbindung gebracht, wobei eine annähernd lineare Korrelation zwischen Aktivierung und Schmerzintensität beobachtet werden kann (Coghill, Sang et al. 1999). Allerdings konnte eine Aktivitätszunahme in dieser Region lediglich bei ca. 50% der in diesem Zusammenhang veröffentlichten Studien nachgewiesen werden (Rainville, Hofbauer 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 (Wager, Rilling et al. 2004).

Sekundärer somatosensorischer Kortex: Der sekundäre somatosensorische Kortex (S2), oder auch sensorischer Assoziationskortex 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 („painfulness“) (Coghill, Sang et al. 1999). Zusätzlich scheint dieses Areal eine wichtige Funktion bei der zeitlichen Kodierung von Schmerzreizen inne zu haben (Trachtenberg, Chen et al. 2002).

Dorsolateraler präfrontaler Kortex (DLPFC) und parietaler Kortex: Diesen Gebieten wird eine Bedeutung im Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsprozessen zugeschrieben, wie z.B. die automatische Hinlenkung 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 wie auch bei Aufgaben, die das working memory involvieren (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, Lorenz et al. 2006).

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 (Drossman, Ringel et al. 2003). 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“) im Rahmen der Schmerzwahrnehmung aufzufassen ist, bei der Aufmerksamkeitsprozesse ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Unterstützt wird diese These durch die Tatsache,

dass eine Aktivitätssteigerung der medialen Thalamuskern, die durch Schmerzstimulation aktiviert werden, auch durch Aufmerksamkeitsprozesse erreicht werden kann.

2.2.3 Bekannte schmerzmodulative Mechanismen

Die Wahrnehmung und Ausprägung von Schmerz wird nicht lediglich von den physikalischen Eigenschaften eines nozizeptiven Reizes bestimmt. Identische Reize können situationsabhängig völlig unterschiedliche Schmerzreaktionen auslösen. Vegetative und emotionale Reaktionen können ebenso wie kognitive Prozesse die weitere Schmerzwahrnehmung wesentlich beeinflussen. Einige hiermit assoziierte bekannte physiologische Strukturen sollen daher an dieser Stelle kurz vorgestellt werden.

Mittlerweile ist bekannt, dass auf spinaler Ebene die Reizweiterleitung eingehender nozizeptiver Signale der peripheren Nerven auf die spinothalamischen und spinobulbären Neurone an den Hinterhörnern des Rückenmarks den Einflüssen deszendierender Faserverbindungen aus dem Hirnstamm unterliegen. Bereits 1906 wurde in einer Studie an Mäusen der Nachweis supraspinaler deszendierender Einflüsse auf die spinale Nozizeption nachgewiesen. In dieser Studie wurde beschrieben, dass eine Transsektion des Rückenmarks zu einer Steigerung nozizeptiver Reflexe führt (Sherrington 1906). Sehr viel später wies Reynolds 1969 eindrucksvoll den antinozizeptiven Einfluß des Hirnstamms auf das Rückenmark in einem Tierversuch an Mäusen nach. Dabei zeigte sich u.a., dass eine direkte elektrische Stimulation im Bereich des Periaquaeduktalen Graus (PAG) im Mittelhirn nicht nur motorische Reaktionen auf aversive Stimuli eliminieren kann, sondern sogar laparoskopische Eingriffe ohne zusätzliche anästhesiologische Maßnahmen möglich macht (Reynolds 1969). Der analgetische Einfluss des PAG konnte dann wenige Jahre später beim Menschen nachgewiesen werden (Richardson and Akil 1977). Durch elektrische Stimulation über implantierte Elektroden konnte bei fünf von sechs chronischen Schmerzpatienten eine komplette Beschwerdefreiheit erreicht werden und bei einem eine deutliche Linderung, dieser Effekt ließ sich durch den Opiodantagonist Naloxon aufheben (Hosobuchi, Adams et al. 1977).

Mittlerweile sind zahlreiche Details über bidirektionale (sowohl pro- als auch antinozizeptiv) modulative Wirkmechanismen des Hirnstamms auf die spinale Nozizeption beschrieben worden, die in ihrer Gesamtheit unter dem Begriff „descending pain mo-

dulatory system“ (DPMS) zusammengefasst werden. Zentrale anatomische Strukturen dieses modulativen neuronalen Netzwerks sind das ventrolaterale PAG im Mittelhirn, noradrenerge Zellgruppen der Pons, die rostrale ventromediale Medulla (RVMM).

vIPAG – ventrolaterales periaquaeduktalen Grau: Es ist bekannt, dass exzitatorische Aminosäuren (Glutamat) und Opiode im Bereich des vIPAG eine hemmende Wirkung auf spinale nozizeptive Reflexe (Yaksh and Rudy 1978; Jensen and Yaksh 1984) und spinale nozizeptive Transmission haben (Jones and Gebhart 1988). Seinen modulierenden Einfluss auf die spinale Nozizeption übt das vIPAG indirekt über unterschiedliche absteigende neuronale Verbindungen zu Pons und RVMM aus. Ihr Einfluss ist bidirektional, das heißt, es ist sowohl eine pro- (Fields, Bry et al. 1983; Gebhart 2004) als auch antinozizeptorische Einflussnahme möglich.

RVMM - rostrale ventromediale Medulla: Die antinozizeptive Wirkung des vIPAG über serotoninhaltige Neurone der RVMM auf das Rückenmark wurde in verschiedenen Studien demonstriert (Yaksh 1979; Yaksh and Tyce 1979; Jensen and Yaksh 1984; Fang and Proudfit 1996). Daneben ziehen von hier aus auch noch weitere Projektionen auf das Rückenmark, die GABA (Jones, Holmes et al. 1991), Enkephalin (Bowker, Abbott et al. 1988), Substanz P (Bowker, Westlund et al. 1983), Cholecystokinin (Mantyh and Hunt 1984) enthalten. Neuronen mit Substanz P (Yeomans and Proudfit 1990), GABA (Nuseir, Heidenreich et al. 1999) und Enkephalin (Holden and Proudfit 1998) projizieren außerdem noch auf das DLPT.

DLPT - dorsolaterales pontines Tegmentum: Von hier aus ziehen noradrenerge Nervenbahnen zum dorsalen Hinterhorn (Proudfit 1988). Es werden unterschiedliche Populationen von deszendierenden noradrenalinhaltigen Fasern beschrieben (Clark and Proudfit 1991). Sie stehen unter Einfluß von Neuronen der RVMM (Clark and Proudfit 1991; Holden and Proudfit 1998) und vIPAG (Bajic and Proudfit 1999; Bajic, Van Bockstaele et al. 2001). Ihre fördernde oder hemmende Wirkung auf die spinale Nozizeption (Holden, Schwartz et al. 1999; Nuseir, Heidenreich et al. 1999) ist abhängig vom Rezeptortyp. Epidurale/Intrathekale Injektion von A2-Adrenorezeptor-Agonisten (z.B. Clonidin) haben analgetische Wirkung bei Menschen (Coombs, Saunders et al. 1985; Bonnet, Boico et al. 1990)

Nach aktuellen Konzepten stellt diese neuronale Verschaltung eine Möglichkeit des Körpers dar, die Schmerzreaktionen situationsgerecht zu modulieren und z.B. die körperlich einschränkende Wirkung von Schmerzen in lebensbedrohlichen Situationen zu unterdrücken, andersherum jedoch auch die Vermittlung hyperalgetischer Zustände im Rahmen von Verletzungen zu fördern (Bingel and Tracey 2008). Letzteres würde den Organismus dabei unterstützen, seine Aufmerksamkeit im Rahmen der Wundheilung auf die Schonung verletzter Körperteile zu lenken. Problematisch wird es allerdings, wenn ein solcher pronozizeptiver Mechanismus aktiv bliebe, obwohl Verletzungen bereits verheilt sind. Zurzeit wird daher intensiv danach geforscht wann, warum und vor allem wie dieses System in Aktion tritt und wie es in das neuronale Netzwerk höherer Hirnfunktionen implementiert ist. Funktionellen und anatomischen Studien an Tieren und Menschen zufolge ist der Hirnstamm verbunden mit einer Reihe von höheren Hirnarealen, darunter insbesondere cingulofrontale Regionen, aber auch Amygdala und Hypothalamus (Hadjipavlou, Dunckley et al. 2006). Diese Regionen könnten die physiologische Grundlage für das Wirken kognitiver und emotionaler Faktoren spielen.

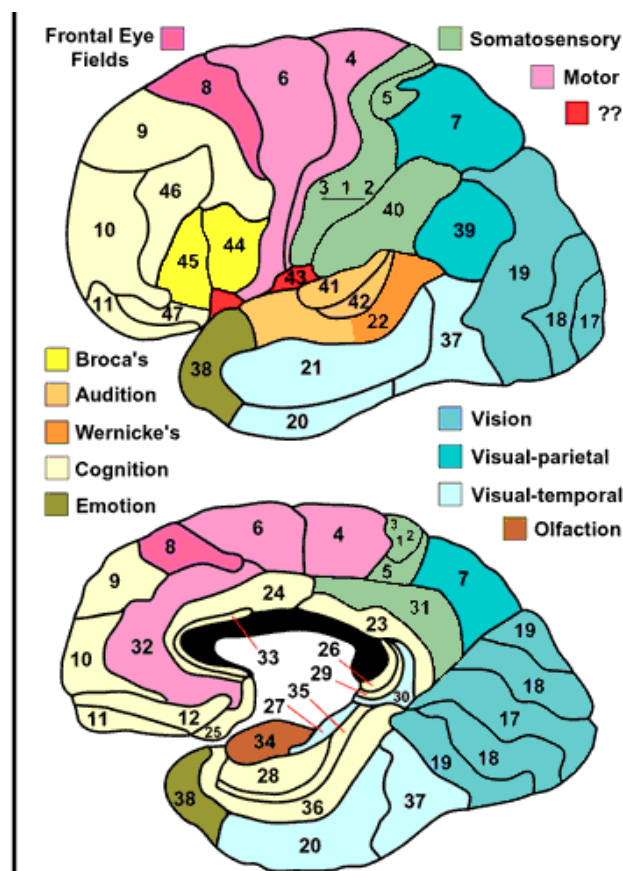


Abbildung 2: Farbige und in englischer Sprache illustriert sind die verschiedenen Brodmann-Areale (Dubin)

Erhöhte Aktivitäten im DLPFC wurden beispielsweise in der der noxischen Reizung vorangehenden Phase beobachtet, welche mit der Aktivität im PAG und den nachfolgenden placeboanalgetischen Schmerzreaktionen korrelierten (Wager, Rilling et al. 2004). In einer Studie zu experimentell induzierter Allodynie wurde eine erhöhte Aktivität im DLPFC verbunden mit reduzierten Schmerzen beschrieben, vermutet wurde hierbei eine Hemmung der funktionellen Konnektivität zwischen medialem Thalamus und Mittelhirn (Lorenz, Minoshima et al. 2003).

Der PFC ist wahrscheinlich auch an emotionalen Regulationsmechanismen von Schmerz beteiligt und reguliert die antizipatorische Angst im Zusammenhang mit Schmerz und ihren Einfluss auf die weitere Schmerzverarbeitung (Kalisch, Wiech et al. 2005). Der mediale präfrontale Kortex MPFC spielt möglicherweise auch eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der Beziehung zwischen depressiven Symptomen und klinischen Schmerzen bei rheumatoider Arthritis. Hier konnte eine auffällige Korrelation des Schweregrades depressiver Symptome mit den Schmerzen in betroffenen Gelenken und der Aktivität im MPFC nachgewiesen werden (Schweinhardt, Kalk et al. 2008).

2.2.4 Sensitivierung und Habituation

Eine wiederholte nozizeptive Reizung geht zunächst mit einer progressiven Steigerung der Reaktion des nozizeptiven Systems einher. Es kommt zu einer Veränderung der Transducer bzw. der Ionenkanäle an den Nervenenden mit Reduktion der Aktivierungsschwellen (englischer Fachbegriff ist die sog. „Autosensitization“). Diese Veränderungen sind kurzzeitig und können relativ rasch auftreten. Auf spinaler Ebene führen hochfrequente oder aber intensive Reize am 2. Neuron neben der üblichen Bildung eines postsynaptischen Potentials (sog. „fast excitatory postsynaptic potentials“, abgekürzt fast EPSP) durch den Neurotransmitter Glutamat zusätzlich zur Ausschüttung von neuromodulativen Substanzen, wie Substanz P und CGRP. Folge ist eine Ausbildung von länger anhaltenden sog. slow EPSPs, die länger als 10 Sekunden anhalten können und das Phänomen der sog. „temporalen Summation“ bewirken. Als Folge der resultierenden kumulativen Depolarisation kommt es noch zu weiteren Prozessen (insbes. Rekrutierung von NMDA-Rezeptor-Kanälen und span-

nungsabhängige Calciumkanälen). Die letztlich resultierende Schmerzverstärkung wird als sog. „Wind-up-Phänomen“ bezeichnet.

Bei Schmerzen kommt es zu einer Entzündungsreaktion bedingt durch eine Verletzung von Gewebe oder Schädigung des Nervensystems (neuropathische Schmerzen). Die Reizschwelle zur Wahrnehmung von Schmerzen ist herabgesetzt (= Allodynie) und die Schmerzwahrnehmung gegenüber überschwelligem Reizen erhöht (= Hyperalgesie). Dies betrifft zum einen das betroffene Areal selbst – sog. primäre Hyperalgesie – und zum anderen die umliegende Umgebung – sog. sekundäre Hyperalgesie. Dieses Phänomen unterstützt die Wundheilung, da Kontakt und indirekte Beanspruchung durch die erhöhte Empfindlichkeit bis zur Ausheilung schmerzbedingt auf ein Minimum reduziert werden. Normalerweise geht diese Veränderung nach Abschluss der Wundheilung wieder zurück, neuropathische Schmerzen können jedoch persistieren. Als pathophysiologische Grundlage hierfür wird zwischen Modulation und Modifikation unterschieden (aus dem englischen Fachwortgebrauch „modulation“ und „modification“) (Woolf and Salter 2000). Bei der Modulation kommt es zu reversibler Veränderung der Exzitabilität peripherer - sog. Heterosensitisation - und zentraler sensibler Neurone – sog. zentrale Sensitivierung - durch Veränderung der Rezeptoren/Ionenkanäle. Die Heterosensitisation wird durch im Rahmen einer Verletzung freiwerdende inflammatorische Mediatoren (darunter PGE₂, 5-HT, Bradykinin, Adrenalin, Adenosin) und neurotrophe Faktoren (NGFs) eingeleitet. Die zentrale Sensitivierung im Bereich des Hinterhorns kann auf einzelne Synapsen beschränkt sein (homosynaptisch) oder aber auch benachbarte Synapsen miteinbeziehen (heterosynaptisch) und bewirkt eine verstärkte synaptische Übertragung am Hinterhorn durch direkte Exzitabilitätssteigerung der Projektionsneurone selbst oder aber indirekt durch Desinhibition bzw. Hemmung der Transmission existierender inhibitorisch wirksamer Neurone (typischerweise GABA- oder glycerinerg). Bei der Modifikation, z.B. nach Axon-Schäden, kommt es mitunter zur Expression bzw. Biosynthese quantitativ und qualitativ neuer Transmitter/Rezeptoren/Ionenkanäle, was mit struktureller Veränderung der Konnektivität, u.a. auch mit Untergang von Nervenzellen einhergehen kann (Woolf and Salter 2000).

Der Begriff **Habituation** bezeichnet ein Phänomen, bei dem eine Wiederholung identischer Reize zu stetig geringeren Antwortmustern führt. Diverse Studien haben gezeigt, dass Habituation ein genereller, nicht spezifischer Prozess ist, der bei allen

Sinnesmodalitäten auftreten kann. Einige Autoren verwenden den Begriff der Adaptation synonym. Habituationsphänomene wurden im Zusammenhang mit spinalen Reflexen (Dimitrijevic and Nathan 1973), dem Blinkreflex (Duranti, Galletti et al. 1983) sowie in der Folge diverser anderer evozierte Potentiale (visuell, somatosensorisch, auditiv und motorisch) beschrieben. Es ist bekannt, dass kurzfristige Habituationsmechanismen auf Hitzereize vorrangig auf peripher lokalisierten Veränderungen (Greffrath, Baumgartner et al. 2007) beruhen und sehr wahrscheinlich Ausdruck einer erhöhten Deaktivierung von hitzeresponsiven Ionenkanälen an nozizeptiven Nervenendigungen sind (Schwarz, Greffrath et al. 2000; Peng, Ringkamp et al. 2003). Trotzdem sind auch hier bereits zentrale Prozesse beteiligt: so führen wechselnde Stimulationsareale zwar zu einer deutlich geringeren aber dennoch nachweisbaren Habituation (Spiegel, Hansen et al. 2000; Kleinbohl, Trojan et al. 2006). Wie bereits weiter oben angesprochen, unterliegt auch die Übertragung auf das 2. Neuron im Rückenmark deszendierenden modulativen Einflüssen, aber auch Impulse primär afferenter Nervenfasern spielen möglicherweise eine Rolle (Sandkuhler, Chen et al. 1997).

Dass man Habituation auch bei Schmerzstimulation beobachten kann, wurde in verschiedenen Studien gezeigt: Der Zeitrahmen variierte in diesem Zusammenhang von Sekunden (Kenshalo, Chudler et al. 1988) über Minuten (Kurzzeit-Habituation) bis zu einigen Tagen bis Wochen (Greenspan and McGillis 1994; Rosier, Iadarola et al. 2002) (Langzeit-Habituation). Price et al. konnten in einer 1977 durchgeführten Studie Kurzzeit-Habituation bei kurzzeitiger Schmerzstimulation mittels eines Thermo-induzierten Hitzereizes (51,5°C) nachweisen (Price, Hu et al. 1977). 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 Verhaltenesebene 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. In einer relativ aktuellen funktionellen MRT-Studie konnte jedoch im mehrtägigen Verlauf nach wiederholter nozizeptiver Hitze-reizung zusätzlich zu einer signifikanten Schmerzreduktion auch bildmorphologisch

eine allgemein herabgesetzte funktionelle Aktivität nachgewiesen werden (Bingel, Schoell et al. 2007). Im Besonderen zeigte sich jedoch auch eine Region im subgenualen ACC mit gesteigerter Aktivität, was auf eine aktive zentrale antinozizeptive Modulierung hinweist.

2.3 Funktionelle und strukturelle Merkmale bei Schmerzkrankungen

Ein typisches Merkmal bei chronischen Schmerzkrankungen ist die Tatsache, dass sich für die geschilderten Beschwerden keine unmittelbaren körperlichen Ursachen finden lassen. Einer chronischen Schmerzkrankung geht gewöhnlicherweise eine akute Schmerzphase voraus. Es wäre denkbar, dass die in der Akutphase auftretenden nozizeptiven Signale z.B. auf Grund genetischer Prädisposition oder pathologischer Veränderungen zu maladaptiven neuroplastischen Veränderungen führen, die wiederum zu einer fehlerhaften pronozizeptiven Prozessierung führen (Flor, Nikolajsen et al. 2006).

Tatsächlich konnten im Laufe der letzten Jahre verschiedene funktionelle und strukturelle neuroplastische Veränderungen auf unterschiedlichen Ebenen des Nervensystems bei chronischen Schmerzkrankungen beschrieben werden. Verschiedene neuroplastische Veränderungen wurden auf Rezeptor und Rückenmarksebene für chronische Schmerzsyndrome verantwortlich gemacht (Woolf and Mannion 1999). In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass langandauernde und/oder intensive Schmerzzustände wie z.B. im Rahmen von Entzündungen zu einer Sensitivierung von Neuronen des Rückenmarks führen (Woolf and Salter 2000). Eine funktionelle kortikale Reorganisation wurde schon vor vielen Jahren in der Folge von Verletzungen und Stimulation in Tierstudien an Primaten beobachtet. Beispielsweise wurde nach Amputation einer Zehe eine Invasion des ursprünglichen kortikalen Repräsentationsbereich durch benachbarte Zehenareale innerhalb von Wochen beschrieben (Merzenich, Nelson et al. 1984). Eine noch ausgeprägtere kortikale Reorganisation wurde bei Primaten mit zurückliegender dorsaler Rhizotomie² beschrieben, wo das Gesichtsareal sich auf die deafferenzierten Repräsentationsareale von Hand und Arm ausbreitete. Zu einer Reihe von chronischen Schmerzkrankungen liegen inzwischen auch Veröffentlichungen zu strukturellen cerebralen Besonderheiten vor, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen.

2.3.1 Phantomschmerzen

Bei Amputationspatienten kommt es in bis 50-80% der Fälle zu sog. Phantomschmerzen, unabhängig davon, ob es sich um eine traumatische oder chirurgische Amputation handelt (Flor, Nikolajsen et al. 2006). Sie projizieren sich auf den verlorengegangenen Körperteil mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungsformen, von

² = Durchtrennung der Hinterwurzel im Rückenmark

kurzanhaltenden seltenen Schmerzanfällen bis zu sehr lebhaften, kaum zu ertragenden Dauerschmerzzuständen.

In einer VBM-Studie (voxel based morphometry, siehe 2.4) an 28 Menschen mit traumatischer Amputation und 28 alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen wurden GM-Reduktionen im kontralateral zur Amputation gelegenen posterolateralen Thalamus beschrieben (Draganski, Moser et al. 2006). Ein unmittelbarer Zusammenhang mit dem Ausmaß an Phantomschmerz ließ sich statistisch jedoch nicht nachweisen. Der jeweilige Verlust korrelierte lediglich mit der Zeit seit der Amputation und wurde als am ehesten aktivitätsatrophisches Phänomen im Zuge des verlorengegangenen neuronalen Inputs interpretiert. Es ergab sich jedoch eine positive Korrelation hinsichtlich der Intensität und Dauer der Schmerzen (ausgedrückt als sog. „Pain-Index“, d.h. mittlerer VAS-Score x Dauer in Monaten) mit dem Verlust an grauer Substanz im anterioren und posterioren cingulären Cortex, Supplementär-motorischen Kortex und dorsalen Mittelhirn. Eine statistische Relevanz dieser Befunde ließ sich jedoch nicht ausreichend beweisen.

2.3.2 Chronische Rückenschmerzen

Chronische Rückenschmerzen sind einer der häufigsten chronischen (definitionsgemäß ab 6 Monaten Dauer) Schmerzerkrankungen in unserer Gesellschaft, hierbei wurden in den letzten Jahren auch cerebrale strukturelle Auffälligkeiten beschrieben. Apkarian et al. beschrieben in ihrer VBM-Studie an 26 Erkrankten Verminderungen der grauen Substanz im rechten Thalamus und bilateral im dorsolateralen präfrontalen Cortex, die sie primär als Ausdruck neurodegenerativer Prozesse im Rahmen der Entstehung von chronischen Schmerzen deuteten (Apkarian, Sosa et al. 2004).

Eine Untersuchung von Schmidt-Wilcke et al. an einer Gruppe von 18 Patienten mit gematchten Kontrollen ergab ähnlich zu Apkarian et al. Verminderungen im Bereich des rechten DLPFC, zusätzlich auch im Bereich der dorsolateralen Pons und des somatosensorischen Kortex. Gegensätzlich zu Apkarian fand sich eine Zunahme der GM im Thalamus, zudem auch im Putamen beiderseits (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006).

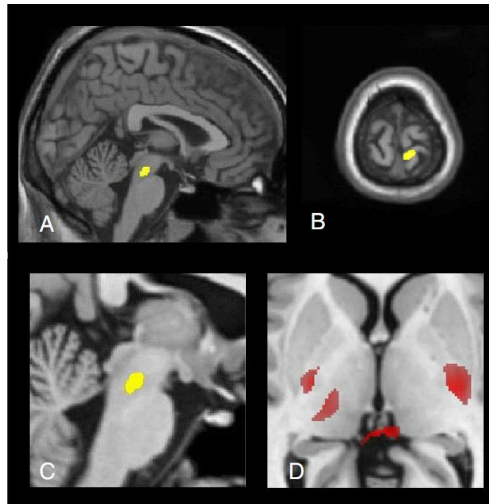


Abbildung 3: (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006): Abnahme der GM im Hirnstamm (Bild A und C) sowie dem somatosensorischen Kortex (B); Zunahmen der GM in den Basalganglien und linken Thalamus (D)

In ihrer Korrelationsanalyse konnten sie keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen den Hirnstammveränderungen und der Erkrankungsdauer feststellen, jedoch eine starke negative Korrelation der GM-Verluste im Bereich des Hirnstamms und somatosensorischen Kortex gegenüber der protokollierten Schmerzintensität und dem Schmerzunbehagen zum Zeitpunkt der Messung. Die chronische Schmerzsymptomatik wurde u.a. als Folge einer reduzierten antinozizeptiver Hirnstammfunktion infolge neurodegenerativer Prozesse interpretiert.

Die unterschiedlichen Ergebnisse der Studiengruppen von Apkarian et al. sowie Schmidt-Wilcke et al. sind nicht einfach nachzuvollziehen. Die relativ geringen Gruppengrößen könnten dabei negative Befunde erklären. Möglicherweise sind aber auch klinische Unterschiede zwischen den Studiengruppen von Bedeutung: Schmidt-Wilcke et al. haben nur Patienten mit ausstrahlenden Rückenschmerzen inklusive Radikulopathien untersucht. Wohingegen Apkarian et al. ein gemischtes Kollektiv mit und ohne neurologischen Manifestationen untersuchten, z.T. auch Patienten mit Schmerzen im oberen Rückenbereich.

Zusammengenommen fanden sich jedoch in allen Studien Veränderungen innerhalb von neuronalen Strukturen, deren Rolle bei antinozizeptiven Prozessen bekannt ist (DLPFC, dorsolaterale Pons).

2.3.3 Kopfschmerzen

Strukturelle Abnormitäten wurden auch bei verschiedenen Kopfschmerzformen beschrieben. Sog. chronische tägliche Kopfschmerzen (CDH, chronic daily headache)

sind definiert durch Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen im Monat und stellen ein weit verbreitetes Problem dar. Die häufigsten Subtypen sind chronische Spannungskopfschmerzen (CTTH) und analgetika-induzierte Kopfschmerzen (MOH, medication overuse headache).

Chronische Spannungskopfschmerzen sind schwer zu behandeln, MOH zeigt ausgeprägte Verbesserung nach Medikamentenabstinenz. In einer VBM-Studie (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005) ergaben sich im Vergleich zu Kontrollen keine morphologischen Besonderheiten bei Analgetikakopfschmerzpatienten. Für den CTTH-Patienten ergaben sich Verminderungen der grauen Substanz im Bereich der dorsorostralen und ventralen Pons, des perigenualen anterioren cingulären Cortex (pACC), midcingulären Cortex (MCC), posterioren cingulären Cortex (PCC), Inseln beiderseits, im rechten hinteren Temporallappen, beiderseits des orbitofrontalen Cortex und Parahippocampus und im rechten Cerebellum.

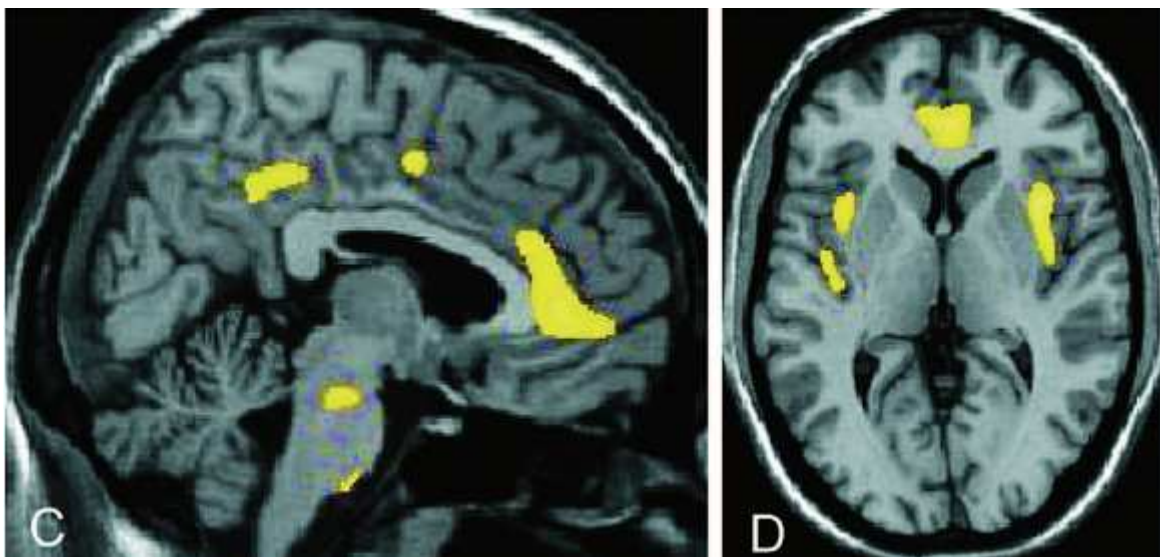


Abbildung 4: GM-Verluste im Cingulum und der Pons, beiden Inseln und orbitofrontaler Cortex (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005)

Diese Verluste korrelierten positiv mit der Anzahl der zurückliegenden Erkrankungsjahre, Patienten mit einer längeren Krankheitsgeschichte wiesen daher die größten Verluste auf.

Clusterkopfschmerzen zeichnen sich durch streng einseitige, periodisch gehäuft auftretende extreme Kopfschmerzen aus. Topographisch nahezu übereinstimmend konnte auf funktioneller wie struktureller Ebene Anomalien im Hypothalamus nachgewiesen werden. In einer VBM-Analyse ergaben sich im Vergleich zu Kontrollen bilaterale Volumenzunahme in der Region des inferioren posterioren Hypothalamus

bzw. ipsilateral zum Kopfschmerz lokalisierte Aktivitätszunahmen während der Attacke im Falle von funktionellen Aufnahmen (May, Ashburner et al. 1999).

Bei einem Patienten konnte während einer Migräneattacke ohne Aura eine erhöhte Aktivität in der dorsalen Pons nachgewiesen werden (Bahra, Matharu et al. 2001). Zusätzlich sind vier VBM-Studien zur Migräne publiziert worden: Matharu et al. konnten weder bei Patienten mit noch ohne Aura strukturelle Veränderungen der grauen und weißen Substanz feststellen (Matharu, Good et al. 2003). Rocca et al. untersuchten ein Studienkollektiv aus 16 Patienten (7 mit Aura, 9 ohne), die mind. 4 T2-intense Läsionen³ aufwiesen und 15 Kontrollen. Im Vergleich wies die Gruppe der Migränepatienten reduzierte GM-Dichten jeweils beidseits im Bereich der Frontallappen inkl. Gyrus präcentralis und Temporallappen sowie pACC auf (Abbildung 5).

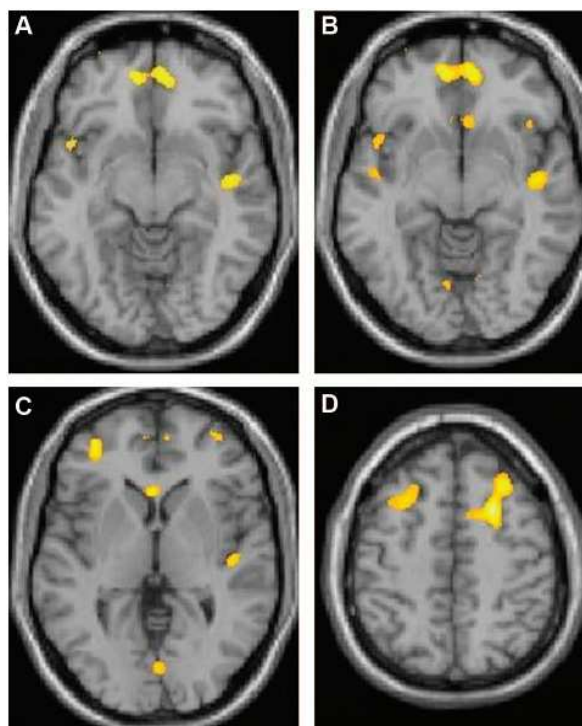


Abbildung 5: farbig hervorgehobene Regionen mit reduzierter GM-Dichte bei Migränepatienten vs Kontrollen; SPM, T1-gewichtet (Rocca, Ceccarelli et al. 2006)

Zusätzlich ergab sich eine Konzentrationszunahme der grauen Substanz im Bereich des PAG (siehe Abbildung 6). Die Gruppe der Migränepatienten mit Aura wies zudem eine erhöhte GM-Konzentration im Bereich des periaquäduktalen Grau (PAG) und der dorsolateralen Pons auf. Das Ausmaß der Verluste schien zudem u.a. mit

³ Ein gelegentlicher bildgebender Befund bei Migränepatienten

der Krankheitsdauer, aber auch dem Alter zuzunehmen (Rocca, Ceccarelli et al. 2006).

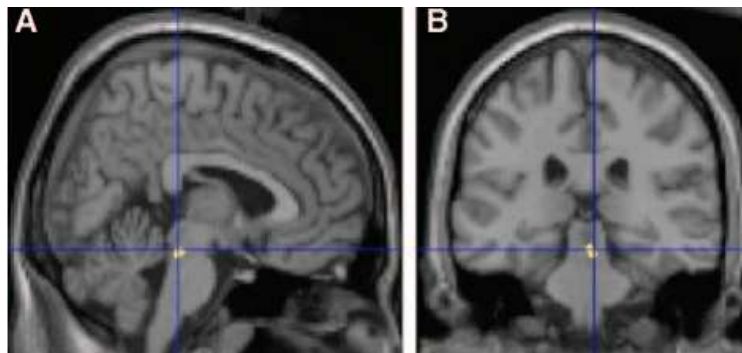


Abbildung 6: Region mit erhöhter GM-Dichte bei Migränepatienten gegenüber Kontrollen Sagittale (A) und (B) koronare Ansicht, SPM-Bilder, T1-gewichtet, ($P < 0.001$, unkorrigiert auf Voxel-Level; $P < 0.05$ nach Small volume correction (Rocca, Ceccarelli et al. 2006)

Zwei weitere Studien beschrieben ebenfalls GM-Verluste im Cingulum, jedoch keine Veränderungen in dem nach funktioneller Bildgebung „Migräne-spezifischen“ Areal im Hirnstamm (Schmidt-Wilcke, Ganssbauer et al. 2008; Valfre, Rainero et al. 2008). Schmidt-Wilcke et al. wiesen an einer Studiengruppe von 35 Patienten und 31 Kontrollen GM-Verluste pACC und MCC sowie der rechten Inselrinde nach (siehe Abbildung 7).

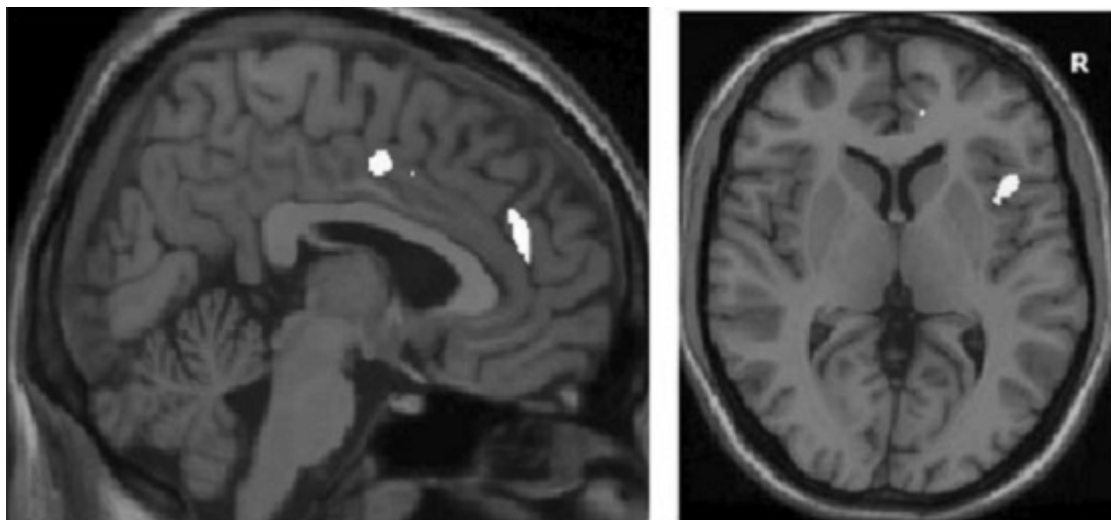


Abbildung 7: Strukturelle Unterschiede d. grauen Substanz bei Migränepatienten gegenüber gesunden Kontrollen (Schmidt-Wilcke, Ganssbauer et al. 2008)

Valfre et al. veröffentlichten die Daten von 27 Migränikern, darunter 16 mit episodischer Migräne und 11 mit chronischer, sowie 27 Kontrollen. Im direkten Vergleich Migräne vs Kontrollen ergaben sich GM-Reduktionen im rechten Gyrus temporalis superior mit Ausbreitung bis zum Operculum parietale, im rechten Gyrus frontalis

inferior und im linken Gyrus präcentralis. Signifikante Erhöhungen wurden nicht beschrieben.

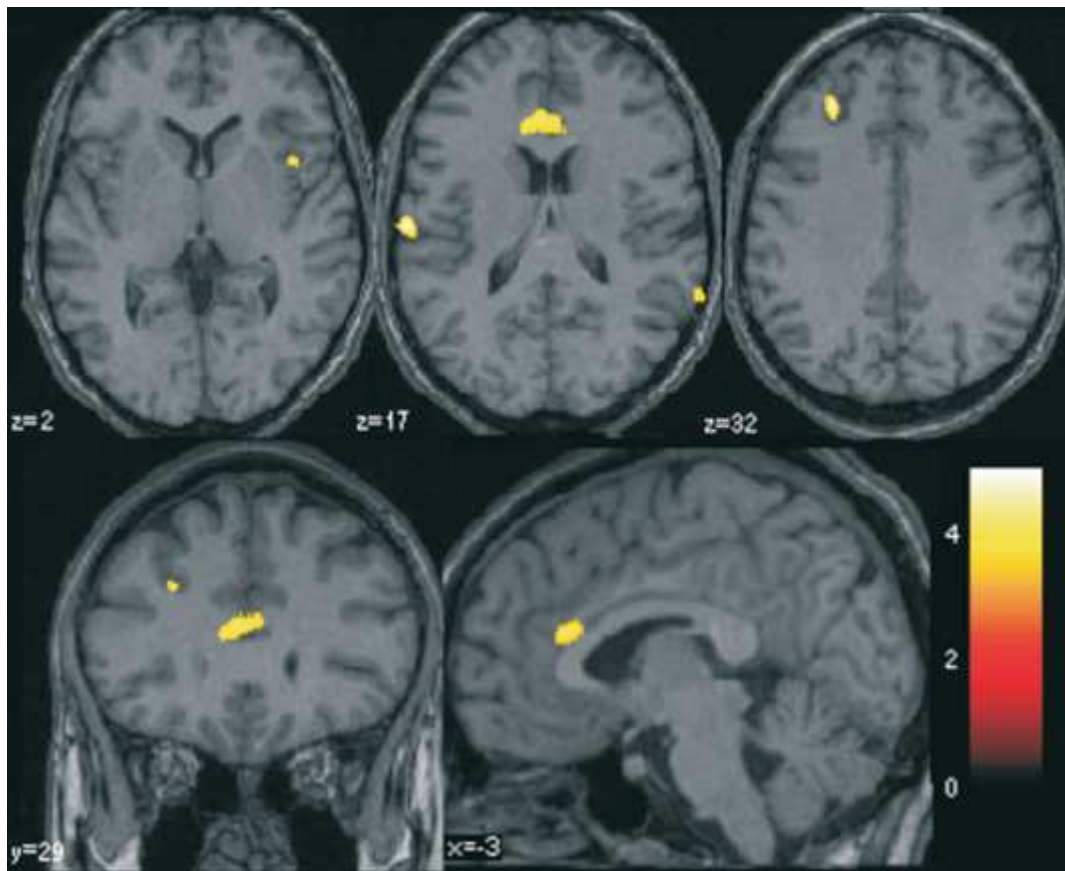


Abbildung 8: Korrelation zwischen Reduktion der Grauen Substanz und der Kopfschmerzfrequenz: Auf den strukturellen T1-Bildern sind die T-Werte farbig wiedergegeben, die den Verlust Grauer Substanz beschreiben. (Valfre, Rainero et al. 2008)

Die Gruppe der chronischen Migräniker wies gegenüber der Gruppe mit episodischer Migräne zwei größere Cluster mit GM-Reduktionen im linken ACC und rechten ACC auf. Kleinere Cluster fanden sich auch in der linken Amygdala, im linken Operculum parietale, im Frontallappen und in beiden Inseln.

Eine mögliche Erklärung für diese Diskrepanzen zwischen den Studien ist zum einen die Verwendung unterschiedlicher Feldstärken: Rocca et al. verwendeten als einzige einen hochauflösenden 3T-Scanner, die übrigen nur 1.5T. Desweiteren bestand deren Patientenkollektiv ausschließlich aus Probanden mit positiven T2-gewichteten Läsionen und war mit 16 Probanden relativ klein.

2.3.4 Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom (IBS)

Fibromyalgie ist ein nichtentzündlich bedingtes Schmerzsyndrom, gekennzeichnet durch diffuse chronische Weichteilschmerzen, begleitet von anderen Beschwerden wie Schlafstörungen, Abgeschlagenheit, Steifheit, die genaue Ätiologie ist ungeklärt.

Eine Untersuchung an 10 Fibromyalgiepatienten und 10 gesunden Kontrollen ergab erniedrigte GM-Werte im linken Gyrus parahippocampalis, bilateral im MCC/PCC, der linken Insel und im medialen frontalen Cortex (Kuchinad, Schweinhardt et al. 2007).

Zu einem anderen Ergebnis kommt eine Studie an 20 Erkrankten und 22 gesunden Kontrollen. Hier wurden GM-Erhöhungen im linken orbitofrontalen Kortex und Cerebellum sowie Striatum beiderseits beschrieben, GM-Verluste ergaben sich im linken Thalamus und im Gyrus temporalis superior rechts (Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007).

Beim Reizdarmsyndrom handelt es sich um eine funktionelle Darmstörung, die Pathogenese ist bislang nicht eindeutig geklärt, insbesondere scheinen psychische Faktoren eine Rolle zu spielen. Es treten intermittierende abdominale Schmerzen wechselnder Intensität u. Lokalisation auf, ein Wechsel zwischen Obstipation u. Diarrhoe, ein Gefühl der inkompletten Darmentleerung u. Blähungen (Pschyrembel 2004). Davis et al. wiesen in einer VBM-Analyse an 11 Erkrankten und 9 Kontrollen GM-Verluste im Bereich des Thalamus und ACC wenige mm vor dem Balkenknie nach (demnach also im pACC). Die morphologische Untersuchung wurde zudem durch eine sog. cortical thickness analysis ergänzt (Davis, Pope et al. 2008). Hier ergab sich eine kortikale Verschmälerung im Bereich des rechten ACC (BA32) und der linken und rechten vorderen Insel.

2.4 Methodik / Möglichkeiten der Bildgebung

Zum Studium am lebenden Organismus, insbesondere am Menschen existieren verschiedene bildgebende Methoden, man kann grob zwischen funktionellen und strukturellen Methoden unterscheiden. In sog. funktionellen Studien werden physiologische Abläufe aufgezeichnet z.B. Veränderungen der Durchblutung (funktionelle Magnetresonanztomographie - fMRT), der regionalen chemischen Zusammensetzung oder Absorption (Positronen-Emissions-Tomographie - PET) oder elektrischen Aktivität (Elektroenzephalographie - EEG). In strukturellen oder morphologischen Studien werden anatomische Eigenschaften beschrieben, beispielsweise auf Grundlage der klassischen invasiven makro- und mikroskopischen Anatomie, durch indirekte Verfahren wie mit einfachen Röntgen-Aufnahmen oder aber moderneren Schnittbildverfahren wie der strukturellen Computer- und Magnetresonanztomographie.

In der Vergangenheit beruhten morphologische Studien des Gehirns ausschließlich auf Autopsieuntersuchungen toter Organismen. Mit dem Aufkommen der modernen Bildgebung sind mittlerweile Studien an lebenden Objekten möglich. Alle quantitativen MR-basierten Methoden lassen sich unter dem Begriff MR-Morphometrie zusammenfassen, sie eint ein gemeinsames Prinzip, wonach alle Bilder zunächst mit Hilfe verschiedener rechnerischer Verfahren auf ein einheitliches Koordinatensystem bzw. Atlas übertragen werden. Normalerweise erreicht man mit dreidimensionalen, hochauflösenden T1-gewichteten MR-Bildern, aufgenommen mit einem konventionellen 1,5 T MR-Scanner und 1mm³ Voxeln ein ausreichendes Level an Detail und Kontrast (Ashburner, Csernansky et al. 2003). Höhere Feldstärken (3 T, 7 T) erlauben eine noch höhere räumliche Auflösung. Die Übertragung der Bilder der unterschiedlichen Studienobjekte in ein gemeinsames standardisiertes Referenzsystem schafft die Voraussetzungen für die weitere Analyse. Als nichtinvasives Messverfahren ist die MR-Morphometrie ein ideales Hilfsmittel um nach morphologischen Substraten von Krankheiten zu suchen und das Verständnis für die Zusammenhänge zwischen Hirnstruktur und Funktion zu vertiefen, des Weiteren kann es auch zur Verlaufskontrolle von Therapiemaßnahmen eingesetzt werden.

Die volumenbasierte Morphometrie („Volume-Based Morphometry“) war die erste Technik zur quantitativen Bestimmung von Hirnstrukturen auf Grundlage von MRT-Bildern. Anfangs wurden hierfür a priori sog. „Region(s) of interest“ (ROI) definiert. Diese entsprachen Strukturen, bei denen der Untersucher mit Veränderungen rech-

nete und sie mussten manuell oder semiautomatisch auf allen Schichten der Bildgebung definiert werden. Von den Umrissen auf den verschiedenen Ebenen der Aufnahme konnte der Untersucher dann auf das Volumen schließen. Mit dieser Methode wurden bereits cerebrale Degenerationsprozesse im Verlauf verschiedener Krankheiten wie beispielweise Morbus Alzheimer (Ashburner, Csernansky et al. 2003) und der Verlauf des physiologischen Alterns (Kohn, Tanna et al. 1991; Tanna, Kohn et al. 1991) untersucht. Diese Methode hat allerdings den Nachteil, dass die Auswahl der Strukturen von vornherein begrenzt ist und desweiteren auch abhängig vom jeweiligen Untersucher ist. Neuere Methoden umgehen diesen Nachteil indem sie gleich das ganze Hirn mit in die Untersuchung einbeziehen. Etabliert haben sich drei verschiedene Ansätze die im Folgenden kurz näher erläutert werden sollen: voxel-based morphometry (VBM), deformation-based morphometry (DBM) und oberflächenbasierte Methoden. Allen Techniken gemeinsam ist, dass die Bilder unterschiedlicher Gehirne zunächst eine einheitliche räumliche Orientierung erhalten und in denselben stereotaktischen Raum mit einheitlichem Nullpunkt gebracht werden.

Die sog. Voxel-based morphometry (VBM) ist die am häufigsten verwendete Technik und wurde auch für diese Studie genutzt. Sie ist relativ einfach zu bedienen, hat moderate Hardware-Anforderungen und ist in allgemeinen Softwarepaketen wie FSL (Smith, Jenkinson et al. 2004) und SPM enthalten. VBM beschreibt und vergleicht die Verteilung unterschiedlicher Gewebetypen, vornehmlich der grauen Substanz. Es wurde 1995 erstmals angewendet und von Ashburner und Friston optimiert. Dieses Verfahren wurde im Rahmen dieser Arbeit verwendet.

Eine Analyse der kortikalen Oberfläche ergänzt diese voxel-basierten Methoden. Bei dieser Herangehensweise wird die Oberfläche des Hirns aus den Gehirnschans untersucht, um durch Anwendung weiterer rechnerischer Verfahren Informationen über die kortikale Schichtdicke (Fjell, Walhovd et al. 2006) und Komplexität (Thompson, Lee et al. 2005) zu erhalten. Unlängst wurde auf ähnliche Weise ein rechnerisches Verfahren zur Beschreibung der lokalen Gyrierung kortikaler Oberflächen entwickelt (Luders, Thompson et al. 2006).

2.5 Zusammenfassung und Motivation

Es gibt Hinweise dafür, dass infolge einer Interaktion des Körpers mit seiner Umwelt aufgabenspezifisch umschriebene morphologische Veränderungen im Gehirn auftreten können, z.B. beim Lernen neuer Fertigkeiten (Draganski, Gaser et al. 2004; Draganski, Gaser et al. 2006). Dabei handelt es sich um eine Volumenzunahme der grauen Substanz. Umgekehrt zeigt sich in diversen morphologischen Untersuchungen zu chronischen Schmerzen, dass Patienten mit chronischen Schmerzen ein morphologisch verändertes Gehirn, verglichen mit Kontrollen haben. Es handelt sich meist um eine Volumenabnahme in spezifischen Arealen der sogenannten Schmerzmatrix, insbesondere u.a. im anterioren Cingulum, den vorderen Inselrinden, dem DLPFC und Hirnstamm. Diese Veränderungen sind unabhängig von der Schmerzerkrankung und zeigen häufig Gemeinsamkeiten in ihrem Verteilungsmuster (May 2008).

Es stellt sich die Frage wie sich diese regional begrenzten Hirnvolumenänderungen erklären lassen und was für einen Wert diese für die jeweilige Schmerzerkrankung haben. Gesetz dem Fall, dass für die Initiierung und Unterhaltung von chronischen Schmerzen ein dynamischer nozizeptiver Input involviert ist, dann wären funktionelle und strukturelle Veränderung bei Gesunden in modulatorischen Arealen der Nozizeption denkbar, wenn diese Nozizeption repetitiv wiederholt wird.

Akute Schmerzen vermitteln über das komplexe System der Nozizeption Informationen über Gefahr oder Verletzung der Zellintegrität des Menschen. Während sie dementsprechend eine entscheidende Bedeutung hinsichtlich Warn- und Fluchtsignalen besitzen, kommt es bei Chronifizierung von Schmerzen zum Funktionsverlust (der Schmerzen). Repetitive nozizeptive Reize können physiologisch zu Sensibilisierung oder Habituation führen. Für repetitiven experimentellen Schmerz innerhalb eines Zeitraumes von zumindest wenigen Tagen bis Wochen konnte dies bei Schmerzgesunden nachgewiesen werden und auch die zentral spezifischen Aktivierungen (z.B. im rostralen ACC) visualisiert werden (Bingel, Schoell et al. 2007). Nicht bekannt ist, ob dieses physiologische Verhaltensmuster auch zu strukturellen hirmorphologischen Veränderungen führt. Dies soll erstmals anhand eines standardisierten mehrtägigen Versuchsaufbaus mit repetitiver nozizeptiver Stimulation und Untersuchung mittels struktureller Kernspintomographie und voxel-basierter Morphometrie untersucht werden.

Material und Methoden

2.6 Probanden

2.6.1 Probandenaquisition

Gegen eine Aufwandsentschädigung von 250 Euro wurden 20 männliche gesunde Probanden rekrutiert, der überwiegende Teil bestand aus Studenten. Das Alter lag zwischen 21 und 43 Jahren (Durchschnittsalter 26), alle waren rechtshändig.

Interessenten wurden vorab über folgende Punkte informiert: Termin und ungefähre Dauer der Versuchstage, Art und Unbedenklichkeit der Reize, Höhe der Aufwandsentschädigung, unbefristete Möglichkeit zum Rücktritt aus der Studie ohne Verzicht auf Aufwandsentschädigung. Zur weiteren Abklärung erfolgte schließlich eine Einladung zu der präexperimentellen Phase. Für die Studie lag ein positives Ethikvotum der Ärztekammer Hamburg vor.

2.6.2 Instruktion und präexperimentelle Phase

Diese begann mehrere Tage vor Beginn der eigentlichen Versuchsphase. Da die Studie das Schmerzverhalten an gesunden Probanden untersuchen sollte, erfolgte zunächst eine kurze schmerzspezifische Anamnese. Dazu erfolgte eine Befragung nach eventuell bestehenden Erkrankungen und einer Einnahme von Medikamenten. Jegliche Form von chronischen Schmerzzuständen oder aber einer innerhalb der letzten 30 Tage gelegenen akuten Schmerzepisode z.B. im Rahmen von Zahn-, Ohr-, und Rückenschmerzen oder schmerzhaftere Verletzung führte zum Ausschluss. Es musste eine unauffällige physiologische Schmerzwahrnehmung vorliegen, hierzu wurde eine Testung der Schmerzschwellen durchgeführt, wie auch weiter unten im Kapitel beschrieben. Die Probanden mussten sich dazu bereit erklären, jeweils 24 Stunden vor Beginn eines Versuchstages auf die Einnahme von potentiell schmerzmodulierenden Substanzen zu verzichten, d.h. insbesondere auf Alkohol, Cannabis und schmerzhemmende Medikamente wie beispielsweise ASS, Paracetamol, Ibuprofen.

Im Hinblick auf den bekannten Einfluss von Depression auf Schmerzwahrnehmung (Wall, McMahon et al. 2006) wurde bei allen Teilnehmern eine Screeninguntersuchung auf bestehende depressive Tendenzen mit Hilfe eines eigenständig auszufüllenden Fragebogens (Beck-Depressions-Skala) durchgeführt. Die Studie war konform mit den Deklarationen von Helsinki und hatte die Zustimmung vom örtlichen Ethikkomitee.

2.6.3 Kontrollgruppe

Mit der Kontrollgruppe sollte gezeigt werden, dass eine tägliche Schmerzschwellenbestimmung ohne einen täglichen Schmerzreiz nicht zu einer Schwellenverschiebung führt bzw. umgekehrt, dass die Schwellenverschiebung sehr wahrscheinlich Folge der täglichen Schmerzreizung ist. Hierfür wurden im Rahmen eines post hoc Experiments 10 weitere Probanden eingeladen, bei denen analog zur eigentlichen Versuchsgruppe für 8 Tage täglich die Schmerzschwelle bestimmt wurde sowie ein sich anschließendes „Schmerzparadigma“ mit Reizen deutlich unterhalb der Schmerzschwelle (5 Blöcke á 3 Stimuli á 43°). Die Probanden sollten die empfundene Wärmeempfindung auf einer entsprechend in unserem Experiment verwendeten VAS bewerten, wobei 0 in diesem Falle mit „no sensation = keine Empfindung“ definiert war und 100 als Schmerzschwelle, also der Moment, ab dem es anfängt weh zu tun.

2.7 Studiendesign und Materialien

Gewählt wurde ein repetitiver 48°C Hitzestimulus, der zweifelsfrei nozizeptive und mechanorezeptive periphere Afferenzen aktiviert und so eine moderate bis intensive ertragbare Schmerzempfindung bewirkt. In Ausnahmefällen (siehe präexperimentelle Phase) wurde gegebenenfalls eine Stimulusadaptation festgelegt.

Die Studienphase umfasste insgesamt 10 Versuchstage. Die ersten 8 Versuchstage folgten direkt hintereinander, danach folgten zwei Wochen und ein Jahr später ein neunter und ein letzter zehnter Tag. An Versuchstag 1, 8, 9 und 10 erfolgten MRT-Messungen. An allen Tagen wurden zunächst wie nachfolgend erläutert die Schmerzschwellen erfasst und anschließend wurde das Schmerzparadigma gestartet.

Figure 1

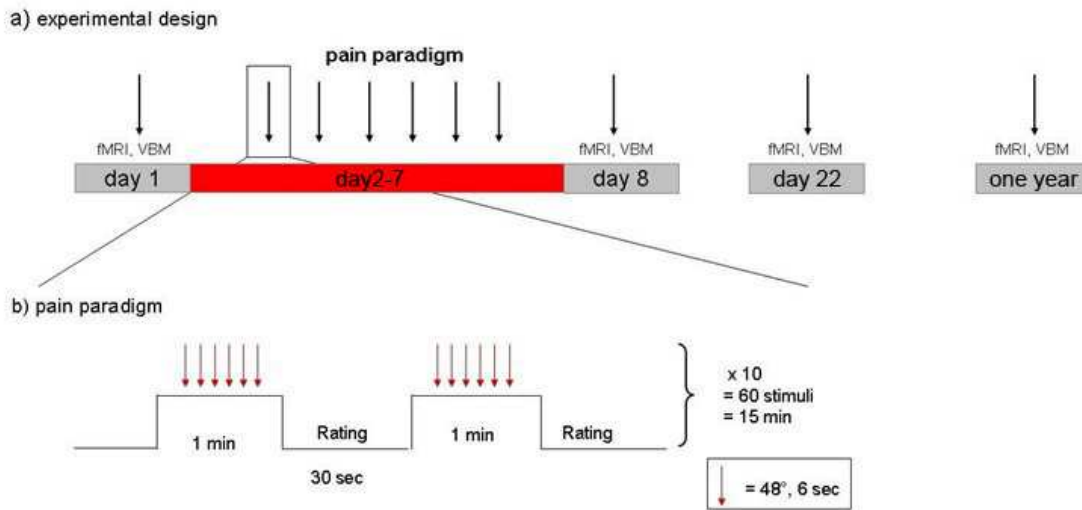


Abbildung 9: a) Übersicht über den gesamten Studienablauf mit MRT-Messungen am Tag 1, 8, 22 und 1 Jahr später b) Schmerzparadigma mit 10 Blöcken mit je 6 Reizen

2.7.1 Thermode

Für die Schmerzschwellenmessung und für die Applikation der Hitze-Reize wurde das Thermode-System TSA-II- NeuroSensory Analyser der Firma Medoc Ltd. Advanced Medical Systems verwendet.

Die Hitzereize wurden von einem 30 x 30 mm peltier Element (TSA II, Medoc, Israel) erzeugt. Mit Hilfe der Thermode können Hitzereize bis max. 50°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 die Anwendung dieses Systems.

2.7.2 Schmerzschwellenbestimmung

Die Ermittlung der Schmerzschwellen erfolgte mit Hilfe der „method of limits“ jeweils am Anfang des Versuchstages am linken und rechten Arm. Dazu wurde dem sitzenden Probanden eine Thermode auf den nackten volaren Unterarm geschnallt. Danach erfolgten dann in kurzen Abständen 5 langsame Temperaturanstiege (1°C pro Sekunde), ausgehend von einem Ausgangswert von 32°C bis maximal 50°C um mögliche Gewebeschäden zu vermeiden. Die Probanden wurden vorher instruiert, verbal zu signalisieren, sobald die Empfindung schmerzhaft wird. Die so ermittelten

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 definiert hatten (Yarnitsky and Ochoa 1990, Yarnitsky and Sprecher 1994). Sie wurden zudem durch weitere Daten aus diversen sensorischen Testreihen, die auch Daten über durch Hitze induzierten Schmerz beinhalteten, bestätigt (Rolke et al. 2006).

2.7.3 Schmerzparadigma und VAS-Rating

Die Auswahl der Stimulationsparameter geschah auf Grundlage eines psychophysiologischen Pilotexperiments (Bingel, Schoell et al. 2007) , in dem wir sicherstellten, dass auch im Falle einer möglichen Habituation die Schmerzreize in jedem Fall von den Probanden über den gesamten Stimulationszeitraum von 8 Tagen immer als schmerzhaft empfunden werden.

Während der Tage 1, 8, 22, 1-Jahr-später erfolgten 10 Blöcke à 6 Stimuli innerhalb des MRT-Geräts. 14 Blöcke à 6 Stimuli erfolgten während der Tage 2-7 außerhalb des MRT-Geräts vor einem Bildschirm sitzend in einem Versuchsraum. Die Probanden erhielten jedoch zu keinem Zeitpunkt Informationen über die absolute Intensität und Variabilität der Hitzereize. Die Messungen erfolgten immer weitestgehend zur selben Tageszeit.

Nach jedem Block erfolgte ein VAS-Rating. Hierfür wurde gut sichtbar ein vertikaler roter Balken auf schwarzem Hintergrund auf ein kleines Sichtfeld im MRT oder aber auf einem Monitor während der Tage 2-7 außerhalb des MRTs abgebildet. Die Größe des Balkens konnte von dem Probanden mit einer 3-Tastenmaus durch Rechtsklick nach rechts hin vergrößert und mit Linksklick Richtung Größe Null hin verkleinert werden. Zur Orientierung wurde die maximale untere und obere Grenze nach links und rechts hin durch zwei kurze Striche markiert. Weitere Markierungen gab es nicht. Die Eingabebestätigung erfolgte dann mit der mittleren Maustaste. Dem Probanden wurde die Bedeutung und Bedienung der VAS-Eingabe bereits während der präexperimentellen Phase anhand des Testdurchlaufs in Ruhe erläutert. Eine Balkengröße Null bedeutete kein Schmerz, jeder Punkt rechts von Null bedeutete Schmerz, die maximale Balkeneinstellung bis zur Obergrenze sollte dem maximal vorstellbaren Schmerz des Probanden entsprechen.

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

2.8 MRT und Bildverarbeitung

Um Veränderungen in der Gehirnstruktur detektieren zu können, wurden an den Tagen eins, acht, zweiundzwanzig (also zwei Wochen nach dem letzten Stimulations-tag) und am letzten Tag 1 Jahr später strukturelle T1-gewichtete MR-Bilder des Gehirns eines jeden Probanden angefertigt.

Die MR-Bilder wurden von einem 3T-Kernspintomographen (Siemens Trio) mit einer Standard-Kopfspule erstellt. Von jedem Probanden wurde ein T1-gewichtetes strukturelles MR-Bild mit Hilfe einer 3D-FLASH Sequenz aufgenommen (TR = 15ms, TE = 4.9ms, flip angle 25°, fov 256 X 256).

2.8.1 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 grafikunterstützte Toolbox von Anwendungen, die auf der Programmiersprache Matlab basiert (Mathworks, Sherborn, MA, USA).

2.8.2 Preprocessing

Vor der Vorbereitung der Daten, dem sogenannten „Preprocessing“, wurden alle strukturellen Bilder auf Artefakte überprüft und reanguliert, das heißt der Mittelpunkt auf die anterior-posteriore Kommissur (ACPC-Linie) positioniert. Die Reangulierung erfolgte mit dem Ziel, bessere Start-Parameter für die Normalisierung zu schaffen.

Für die später folgenden Schritte Segmentierung und räumliche Normalisierung benötigt man für die verschiedenen intrakraniellen Kompartimente neuroanatomische Wahrscheinlichkeitskarten von Gehirnen gesunder Personen. Diese werden auch als „tissue probability maps“, „templates“ oder im Deutschen als Schablonen bezeichnet. Sie enthalten die gewebespezifische Information über räumliche Ausdehnung im stereotaktischen Raum, sowie über die T1-charakteristischen Intensitäten der einzelnen

Voxel. Für die graue Substanz, die weiße Substanz und den Liquor cerebrospinalis wurde jeweils eine scanner- und studienspezifische Schablone angefertigt.

Für die einzelnen pre-processing-Schritte wurde das optimierte Protokoll verwendet.

2.8.2.1 Normalisierung

Wie bereits eingangs erwähnt, findet bei VBM ein voxelweiser Vergleich zwischen unterschiedlichen Gehirnen statt. Wichtige Voraussetzung hierfür ist, dass die Gehirne vor der Analyse in ein einheitliches räumliches System gebracht werden, dieser Prozess wird auch als Bildtransformation bezeichnet. Als Referenzmodell hierfür dient eine sog. Schablone (engl.: template). Diese Transformation wird durch 2 Prozesse bestimmt.

Der erste Schritt der räumlichen Normalisierung beinhaltet die Bestimmung einer optimalen 12-Parameter (Translationen, Rotationen, Zooms und Scherungen in allen drei Raumebenen) linearen Transformation (von einem Bild auf ein T1-Schablonen-Bild in einem standardisierten Raum) (Ashburner et al., 1997). Der zweite Schritt nimmt sich der globalen, nichtlinearen cerebralen Formunterschiede („local warps“) an, die sich aus einer linearen Kombination glatter, räumlicher Basisfunktionen zusammensetzen (Ashburner, Friston, 1999). Durch die räumliche Normalisierung werden also interindividuelle Unterschiede der Gehirnstrukturen berücksichtigt. Allerdings ist es wichtig zu bemerken, dass die räumliche Normalisierung nicht dazu dient, jede kortikale Struktur genau anzugleichen, sondern lediglich grobe Differenzen der Gehirnform, Größe und Lokalisation zu korrigieren. Wenn dieses Verfahren absolut exakt wäre, würden sich alle normalisierten Bilder identisch darstellen und es könnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden. VBM versucht regionale Konzentrationsdifferenzen der grauen Substanz auf lokaler Ebene zu detektieren nachdem globale Formunterschiede ausgeblendet wurden.

2.8.2.2 Segmentierung

Es hat sich herausgestellt, dass die Segmentierung des Gehirns in die Bestandteile Graue Substanz (grey matter, GM) und Weiße Substanz (white matter, WM), Liquor (cerebral spinal fluid, CSF) und 3 weitere nicht dem Gehirn zugehörige Partitionen für eine exakte Analyse sinnvoll ist. Die Gewebeeinteilung basiert auf der gemessenen Voxelintensität, kombiniert mit *a priori* Kenntnissen über die räumliche Verteilung dieser Gewebe auf Wahrscheinlichkeitskarten der Gehirne von „Normalpersonen“

durch die angefertigten (oder im SPM mitgelieferten) Schablonen. Es schließen sich eine Reihe automatisierter Vorgänge an, die dazu dienen, alle Voxel, die nicht Gehirngewebe zugeordnet werden können, zu eliminieren. Man erhält Bilder mit extrahierter grauer Substanz/ weißer Substanz/ CSF im stereotaktischen Raum.

2.8.2.3 Glättung

Anschließend haben wir die Bilder mit einem isotropen Gaussian Filter von 10mm „full-width at half maximum“ (FWHM) geglättet, um eine für die weitere Analyse erforderliche Normalverteilung der Daten zu erreichen. In den segmentierten Bildern charakterisiert jedes Voxel ein Wert zwischen null und eins, entsprechend der Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Gewebe zu gehören. Die meisten Werte liegen jedoch sehr nahe bei einem der beiden Extreme. Durch die Glättung wird die Verteilung mehr gestreut, was zu einem Anstieg der Validität der parametrischen, statistischen Tests führt. Darüber hinaus werden dadurch die in dieser Form nicht den anatomischen Gegebenheiten des Gehirns entsprechenden diskreten Daten in kontinuierliche umgewandelt, was den Einsatz der sogenannten Random Field Theory erlaubt. Durch die Glättung werden interindividuell, auch nach einer optimalen Normalisierung zu erwartende, topologische Unterschiede der Sulci und Gyri korrigiert. Ein Filter dieser Breite detektiert Strukturunterschiede von ungefähr 10mm räumlicher Ausdehnung (Ashburner, Friston, 2001). Die Bearbeitung der Daten mit dem Filter macht die anschließend folgende Voxel-für-Voxel Analyse vergleichbar mit einem „region of interest“ Ansatz, da jedes Voxel in den geglätteten Bildern das Integral der grauen, respektive weißen Substanz, beinhaltet und zwar gewichtet entsprechend der diesem Voxel unmittelbar umgebenden Region (definiert durch die Größe des Glättungsfilters). Wenn möglich, sollte die Größe des Glättungsfilters vergleichbar mit der Größe der erwarteten regionalen Unterschiede zwischen den Gruppen sein.

2.8.2.4 Optimierte Protokoll

Bei diesem Vorgang werden in einem vorgeschalteten Preprocessing-Schritt optimierte Normalisierungs-Parameter für die nachfolgende Ganzhirn-Registrierung entworfen. Die strukturellen Bilder aller Gehirndatensätze, die sich im individuellen (nativen) Raum befinden, werden in graue und weiße Substanz, CSF und Knochen/Gefäße segmentiert. Die gewebespezifischen Bilder werden in einen stereotaktischen Raum gebracht und bezüglich Form und Größe angeglichen. Hierbei erfolgt

die Erstellung der Normalisierungs-Parameter, die die individuelle räumliche und die Volumen-Transformation beinhalten. Genau diese Parameter benutzt man im nachfolgenden Schritt, der konventionellen Vorverarbeitung für die Normalisierung der Ganzhirnbilder.

Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass die Normalisierung der Ganzhirnbilder nicht der räumlichen Transformation auf eine einheitliche T1-Schablone unterliegt, sondern die im vorherigen Schritt erstellten Normalisierungsparameter der individuellen grauen Substanz-Segmente benutzt werden. Dies ermöglicht eine optimale Normalisierung der Ganzhirnbilder, woraus auch eine bessere nachfolgende Segmentierung resultiert.

2.8.3 Statistische Analyse

Eine Voxel-für-Voxel-Varianzanalyse mit Messwiederholung (repeated measures ANOVA) wurde verwendet, um regionale Unterschiede der grauen Substanz über alle 4 Messzeitpunkte zu detektieren (Tag 1, Tag 8, Tag 22, 1 Jahr später). Überprüft wurde das Gehirn auf Regionen, die eine Zunahme oder Abnahme der Hirnstruktur des ersten Tags (vor der Stimulierungsphase) im Vergleich zum zweiten (nach 8 Tagen) und dem dritten (nach 22 Tagen) aufwiesen und nach einem Jahr wiederum ein rückläufiges Verhalten zeigten. Der von uns bestimmte Schwellenwert lag hierbei bei $p < 0.05$ (korrigiert für multiple comparisons – family wise error, FWE) über das gesamte Gehirn.

3 Ergebnisse

Aufgrund technischer Probleme waren die Bilddatensätze von 5 Probanden nicht komplett und zwei Probanden konnten am letzten Versuchstag nicht teilnehmen. Die Auswertung umfasst daher nur 13 Probanden mit kompletten Verhaltens- und Bilddaten.

3.1 Verhaltensdaten

Die Auswirkungen der wiederholten Schmerzstimulation über die Zeit wurden über die Vergleiche der Schmerzschwellen sowie der Schmerzratings zwischen den Tagen 1, 8, 22 und 1 Jahr nach Tag 22 erfasst. Bei den Ergebnissen der Schmerzschwellen und Schmerzintensitäten ergaben sich signifikante Unterschiede. Die Empfindung der Schmerzintensität auf der visuellen Analogskale (VAS) war am Ende der Stimulationsphase an Tag 8 signifikant niedriger als an Tag 1 (VAS 79 vs 60, t-Test für gepaarte Stichproben; $p < 0,05$). Diese erniedrigte Schmerzempfindung blieb über die Dauer des reizfreien Intervalls zwischen Tag 8 und dem nächsten Untersuchungszeitpunkt an Tag 22 erhalten (VAS 60 vs 57). Passend hierzu lag die Wahrnehmung der Schmerzschwellen am 8. Tag signifikant höher als an Tag 1 (t-Test für gepaarte Stichproben; $p < 0,05$), d.h. die Probanden begannen Schmerzen erst bei höheren Temperaturen zu verspüren. Dieser Effekt blieb im weiteren Verlauf bis Tag 22 ebenfalls erhalten. Dies war jedoch zum letzten Untersuchungszeitpunkt ein Jahr später nicht mehr der Fall, zu diesem Zeitpunkt ergab sich wieder ein signifikanter Unterschied der Messparameter, die sich beide jeweils in Richtung der Ausgangswerte zurückverschoben hatten. Die Verläufe sind graphisch in Abbildung 10 und Abbildung 11 veranschaulicht.

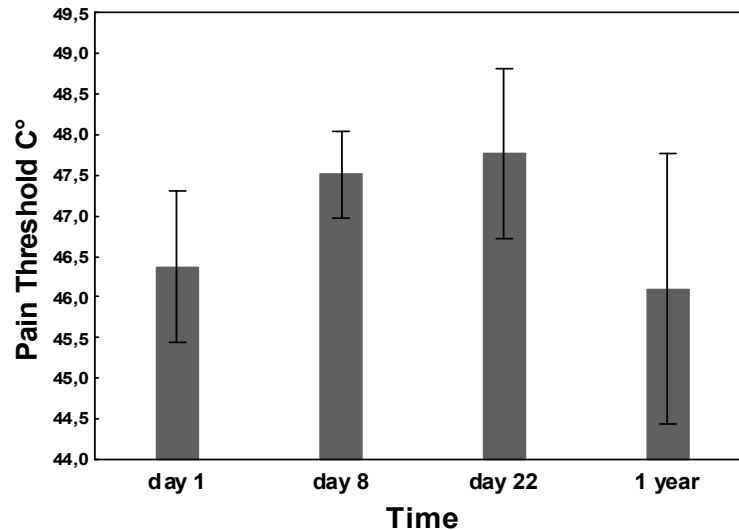


Abbildung 10: Zu sehen ist ein Balkendiagramm, das die Schmerzschwellen in °C aller Teilnehmer über die vier Untersuchungszeitpunkte veranschaulicht. Die mittlere Schmerzschwelle für Hitzereize erhöhte sich signifikant von 46,4 °C an Tag 1 auf 47,5°C an Tag 8 und 47,8 °C an Tag 22 (repeated measures ANOVA ($F(2,26) = 5,7$, $p < 0,05$)). Nach der erneuten Messung 1 Jahr später war sie wieder auf 46,1 °C gesunken (paired T-Test, $p = 0,05$).

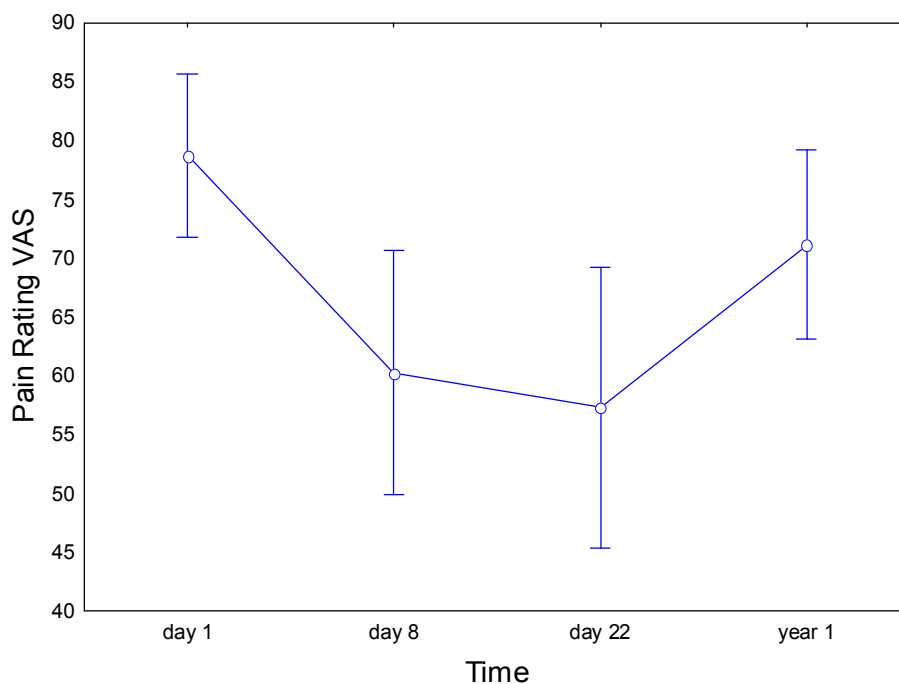


Abbildung 11: Zu sehen ist der Verlauf Schmerzintensität gemäß visueller Analogskala aller Teilnehmer über die vier Untersuchungszeitpunkte. Analog zu den steigenden Schmerzschwellen führte die tägliche Schmerzstimulation im Hinblick auf die Schmerzratings der 48°C Stimuli zu einer Abnahme der Ratings auf der VAS im Vergleich von Tag eins (VAS 79) mit Tag acht (VAS 60), $p < 0,05$. Der Vergleich der Schmerzratings von Tag acht (VAS 60) mit Tag 22 (VAS 57) ergab keinen signifikanten Unterschied im Gegensatz zum Vergleich zwischen Tag 22 und der 4. Messung 1 Jahr später.

3.2 Ergebnisse der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe konnten wir keine signifikanten Veränderungen der Schmerzschwellen beim Vergleich von Tag eins mit Tag acht detektieren ($46,6^{\circ}\text{C}$ vs. $46,9^{\circ}\text{C}$; $p = 0,65$). Ebenso keine Änderung ergab sich in Bezug auf die Stimuluswahrnehmung des als Kontrollbedingung applizierten Wärmereizes ($51,9$ vs. $51,8$ auf der VAS, $p = 0,72$).

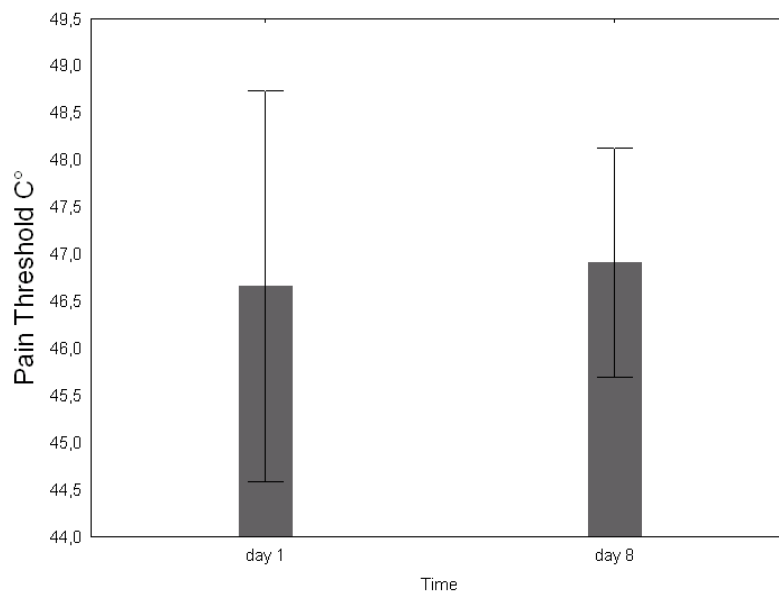


Abbildung 12: Entwicklung der Schmerzschwelle zwischen Tag 1 und Tag 8 bei der Kontrollgruppe

3.3 Bilddaten

Die Analyse der morphometrischen Daten zeigt eine signifikante Zunahme ($p < 0,05$, FWE corrected) an grauer Substanz im sensorischen Kortex kontralateral zur Stimulationsseite von Tag 1 zu Tag 8 und Tag 22. Außerdem konnte ein Anstieg ($p < 0,05$, FWE corrected) der grauen Substanz im Mittleren Cingulum und Parietallappen nachgewiesen werden. Diese Veränderungen der grauen Substanz waren zum Zeitpunkt der 4. Untersuchung ein Jahr später nicht mehr signifikant. Es fanden sich keine signifikanten Veränderungen innerhalb der weißen Substanz.

		Increase in gray matter n=14	
Region	Brodman areas	MNI coordinates x y z	Z score of peak gray matter change
Gyrus frontalis medialis	6	17 -8 47	Z = 6.34*
Medial cingulate cortex	24	9 0 30	Z = 5.59*
Gyrus postcentralis	1	56 -16 25	Z = 5.45*
Inferior parietal lobe	40	-51 -36 26	Z = 5.39*
Gyrus temporalis medialis	21	-52 10 -16	Z = 5.14*
Gyrus postcentralis		42 -26 38	Z = 5.13*
Gyrus postcentralis		17 -35 55	Z = 5.11*
Gyrus postcentralis		42 -26 36	Z = 5.07*

Tabelle 1: Signifikante Veränderungen (Erhöhungen der grauen Substanz) nach 8-tägiger Schmerzstimulation: Die Veränderungen sind angeordnet nach Hirnregionen und korrespondierenden Brodmann-Arealen (BA). Die x, y, z Koordinaten sind entsprechend dem MNI-Atlas. Die angegebenen Bereiche entsprechen den Höchstwerten innerhalb eines Clusters (definiert als Voxel mit dem höchsten Z-score). *= $p < 0.05$; FWE korrigiert

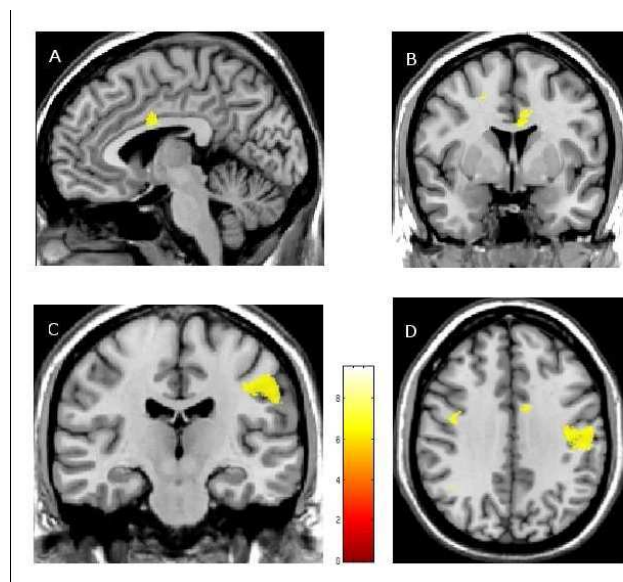


Abbildung 13: Dargestellt sind statistische parametrische Maps in axialer, sagittaler und koronarer Darstellung projiziert auf das Bild einer Normalperson. Sie illustrieren die Lokalisation der strukturellen Unterschiede nach einwöchiger Schmerzstimulation. Signifikante Erhöhungen der grauen Substanz sind farblich hervorgehoben ($p < 0.05$, corrected).

Die linke Seite der abgebildeten Gehirne entspricht auch der linken Seite des Gehirns. Sagittal in 1a sowie koronar in 1b zeigt die vorübergehende Erhöhung der grauen Substanz im Bereich des mittleren Cingulums. In 1c koronar und 1d axial ist der Anstieg grauer Substanz im somatosensorischen Kortex, kontralateral zur Stimulationsseite abgebildet.

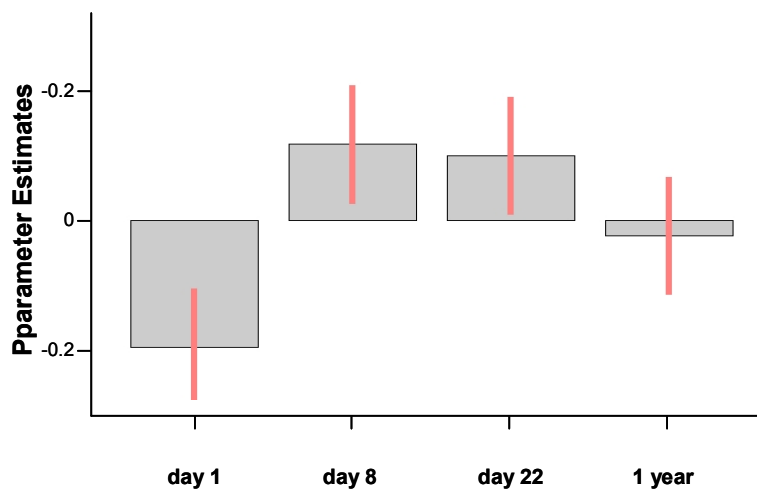


Abbildung 14:
Mittlere Signalveränderung der prozentualen grauen Substanz im Zeitverlauf mit einem 90%
Konfidenzintervall für den Cluster des globalen Maximums im Gyrus frontalis medialis

4 Diskussion

In dieser Arbeit sollte der Einfluss repetitiver nozizeptiver Stimulation über mehrere Tage auf die Wahrnehmung der Schmerzintensität über diese Zeit und insbesondere auf die morphologische Integrität des Gehirns im zeitlichen Verlauf untersucht werden. Unsere Ausgangshypothese war, dass sich parallel zu den schon bekannten *funktionellen* kortikalen Veränderungen nach standardisierter repetitiver nozizeptiver Stimulation (Bingel, Schoell et al. 2007) auch strukturelle neuroplastische Veränderungen nachweisen lassen würden. Hierzu wurden insgesamt 14 gesunde Probanden über einen Zeitraum von acht Tagen täglich für etwa 15 Minuten wiederholt lokalen Hitzereizen am linken Unterarm mit einer Temperatur von 48 °C ausgesetzt. Als Verlaufparameter sind am Anfang und Ende dieser 8 Tage sowie zwei Wochen und ein Jahr später neben behavioralen Daten (VAS-Messung der Schmerzintensität und Messung der Schmerzwahrnehmungsschwellen) strukturelle kernspintomographische Daten erhoben worden.

Sowohl auf behavioraler (psychophysischer) als auch auf strukturell-bildmorphologischer Ebene ergaben sich signifikante transiente Veränderungen der Messwerte, d.h. Veränderungen von Tag 1 zu Tag 8 und Tag 22, welche zum Zeitpunkt des letzten Messtages (ein Jahr später) wieder dem Ausgangswert entsprachen. Behavioral zeigte sich eine signifikante Habituation, d.h. Reduktion der wahrgenommenen Schmerzintensität und eine Erhöhung der Schmerzschwellen nach Absolvierung der insgesamt einwöchigen Stimulusphase bis einschließlich des dritten Messtages. Die Parameter des vierten und letzten Messtages ein Jahr später waren wieder vergleichbar mit denen vom ersten Messtag.

Parallel zu den Veränderungen der behavioralen Messdaten ergab die strukturelle Analyse eine signifikante Zunahme der grauen Substanz in mehreren Regionen des Gehirns am zweiten und dritten Messtag gegenüber ihren Ausgangswerten an Tag eins. Im Einzelnen betraf dies einen kontralateral zur Stimulusseite gelegenen Bereich im mittleren Cingulum und im Gyrus postcentralis. Diese Ergebnisse entsprachen damit unserer Ausgangshypothese, dass es analog zu Arbeiten zur exercise-dependant plasticity zu Veränderungen in physiologisch relevanten Regionen, namentlich innerhalb der sog. Schmerzmatrix kommen würde. Ferner fanden sich weitere, kleine Veränderungen im Areal des Gyrus frontalis medius (Brodmann-Areal 6)

und ipsilateral im Bereich des Gyrus temporalis medialis (Brodmann-Areal 21) und im inferioren Parietallappen (Brodmann-Areal 40). Eine signifikante Abnahme grauer Substanz über diesen Zeitraum konnte nicht nachgewiesen werden.

4.1 Somatosensorischer Kortex

Im Gyrus postcentralis befindet sich der primäre somatosensorische Kortex, dieser wird cytoarchitektonisch in die Areale 3, 1 und 2 weiter unterteilt. Am Grund des Sulcus centralis ist das Areal 3a, in der dorsalen Wand des Sulcus centralis das Areal 3b, das Areal 1 befindet sich in der Kuppe des Gyrus postcentralis, in der ventralen Wand des Sulcus postcentralis liegt das Areal 2. Die meisten thalamokortikalen Bahnen enden in den Zellen der Areale 3a und 3b. Diese wiederum projizieren in die Areale 1 und 2. Ein geringerer Anteil der thalamischen Bahnen gelangt direkt in die Areale 1 und 2. Zusätzlich hat jedes Areal Verbindungen zum sekundären somatosensorischen Kortex S2, der sich unmittelbar dahinter anschließt (Area 40 und 43). Die wesentliche Bedeutung von S1 bei sensorisch-diskriminativen Aspekten der nichtnozizeptiven Oberflächenwahrnehmung ist allgemein anerkannt, sensible Störungen bei Defekten wie etwa ischämischen Läsionen treten als häufiges Phänomen im klinischen Alltag auf. Eine vollständige Entfernung des primären somatosensorischen Kortex (Areal 3b, 3a, 1 und 2) führt zu einer Störung des Positionssinnes und des Tast- und Oberflächenempfindens. Kleine experimentelle Läsionen in Area 3b der Hand machen das Erkennen von Oberfläche, Größe und Form von Objekten unmöglich. Läsionen in Areal 1 führen zu einer Einschränkung in der Beurteilung von Oberflächen, Läsionen in Areal 2 zeigen eine Einschränkung in der Differenzierung von Größe und Form.

Zur physiologischen Bedeutung von S1 bei der Schmerzwahrnehmung konnte klinisch und experimentell nachgewiesen werden, dass dieses Areal eine wesentliche Rolle bei der Realisierung der räumlich-diskriminativen Komponente von Schmerz innehat. Beispielsweise wies ein Patient mit isolierten kortikalen kardioembolisch bedingten ischämischen Läsionen in S1 und S2 eine deutliche Beeinträchtigung der Stimuluslokalisation auf (Ploner, Freund et al. 1999). Gereizt wurde mit einem Laser, eine taktile Reizung bzw. Aktivierung taktiler Sinnesrezeptoren hat die Ergebnisse damit nicht kontaminiert. Das nozizeptive System ist demnach für die örtliche Differenzierung von Schmerzreizen nicht auf zusätzliche taktile Reizinformationen ange-

wiesen (Bornhovd, Quante et al. 2002; Bingel, Lorenz et al. 2004). Beschrieben wurde auch eine gesteigerte Aktivierung im kontralateralen primären somatosensorischen und inferioren parietalen Cortex (BA 40) bei der gerichteten Aufmerksamkeit auf die Stimuluslokalisation (Kulkarni, Bentley et al. 2005). Die sehr kleine GM-Zunahme der hiesigen Studie im unteren parietalen Kortex liegt zwar in diesem Areal, aber nicht kontralateral sondern ipsilateral der zum Stimulus gelegenen Seite.

In fMRI-Studien konnte eine Korrelation der Schmerzintensität mit der funktionellen Aktivität im kontralateralen primären und sekundären somatosensorischen Kortex, aber auch bilateral für die Inselrinde, dem vorderen Cingulum, Cerebellum, Thalamus, Putamen und unilateral in ventral prämotorischen Arealen nachgewiesen werden (Derbyshire, Jones et al. 1997; Coghill, Sang et al. 1999). Diese Daten stimmen mit tierexperimentellen elektrophysiologischen Studien überein (Kenshalo, Chudler et al. 1988).

Auch bei Krankheiten mit pathologischer Schmerzaktivität wie etwa in Studien zum Phantomschmerz wurden neben peripheren und spinalen Veränderungen auch funktionelle und strukturelle neuroplastische Veränderung auf cerebraler Ebene im primären somatosensorischen Kortex an Menschen und Tieren beschrieben. So konnte funktionell eine Ausdehnung benachbarter kortikaler Repräsentationsareale in das Areal der abgetrennten Gliedmaße beobachtet werden (Flor, Elbert et al. 1995; Florence, Taub et al. 1998; Grusser, Winter et al. 2001; Karl, Birbaumer et al. 2001). Ähnliche funktionelle Reorganisationsprozesse werden auch am Thalamus und Hirnstamm angenommen (Davis, Kiss et al. 1998; Jones and Pons 1998). Als morphologische Korrelate wurden u.a. neue intrakortikale Verbindungen durch axonale laterale Expansionen beschrieben (Florence, Taub et al. 1998). Interessanterweise scheint dieses Phänomen nur bei Amputierten mit Phantomschmerz aufzutreten, Amputierte ohne Phantomschmerzen wiesen diese funktionellen Veränderungen nicht auf (Lotze, Flor et al. 2001). Ausgehend von Korrelationsanalysen wurde zudem in mehreren Studien ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der Ausprägung der Phantomschmerzen und dem Ausmaß der nachgewiesenen funktionellen Reorganisation vermutet, d.h. je ausgeprägter etwa die Verschiebung des Mundareals in das ursprüngliche Areal des Armes war, um so ausgeprägter waren auch die Phantomschmerzen (Flor, Elbert et al. 1998; Grusser, Winter et al. 2001; Lotze, Flor et al. 2001). Auf diesen Daten beruht das Konzept einer sog. maladaptiven Plastizität, die die Annahme eines grundsätzlich positiven Nutzens neuroplastischer Veränderungen

in Frage stellt (Flor, Nikolajsen et al. 2006). Es gibt bislang nur eine VBM-Studie zu Phantomschmerzen (Draganski, Moser et al. 2006): in dieser wurde eine Verminderung der grauen Substanz im Thalamus beschrieben, die umso ausgeprägter war, je länger die Amputation der einzelnen Studienteilnehmern her war. Strukturelle Veränderungen ließen sich für S1 nicht nachweisen, dafür jedoch diskrete Hinweise für Veränderungen in anderen Regionen der Schmerzmatrix, die mit der Ausprägung der Schmerzen korrelierten wie dem präfrontalen Kortex, ACC und dorsalen Mittelhirn (Draganski, Moser et al. 2006).

4.2 ACC und MCC

In unserer Studie konnten wir auch eine transiente GM-Zunahme im mittleren Abschnitt des Gyrus cinguli feststellen. Der Gyrus cinguli ist Teil des Telenzephalons (Endhirn) und gehört funktionell zum limbischen System, er windet sich auf beiden Seiten „gürtelförmig“ um das Corpus callosum (den sog. Balken), welcher die beiden Hemisphären miteinander verbindet. Das limbische System wurde lange Zeit nur mit der Verarbeitung von Emotionen und Triebverhalten assoziiert. Die Einteilung in ein vorderes und hinteres Cingulum kann nur als grobe Orientierung dienen, so konnten insbesondere anhand von bildgebenden Studien an Menschen in den letzten Jahren umschriebene regionale funktionelle Unterschiede beobachtet werden. Dies spiegelt sich auch auf anatomischer Ebene wieder: es finden sich Unterschiede in der Gewebearchitektur und der neuronalen Vernetzung mit anderen Hirnregionen. Die exakte anatomische und physiologische Natur des Cingulums ist nach wie vor nicht vollständig verstanden, z.Zt. existieren verschiedene topographische Modelle mit eigener Nomenklatur.

Eine gängige Untergliederung des menschlichen Cingulums nach primär histologischen Kriterien wurde von Vogt et al. publiziert. Er unterscheidet zunächst einen 1. anterioren (ACC), 2. mittleren (MCC), 3. posterioren cingulären Cortex (PCC) sowie 4. einen retrosplenialen Cortex (RSC) (Vogt, Nimchinsky et al. 1995; Vogt, Derbyshire et al. 1996; Vogt, Berger et al. 2003; Vogt 2005). Die von uns nachgewiesene GM-Veränderung liegt entgegen unserer ursprünglichen Annahme nicht im ACC sondern in der Region des MCCs.

Der **ACC** mit dem peri/prä- und subgenuealem Abschnitt beinhaltet die klassischen Brodmannareale 33, 32, 24 und 25. Im Areal 25 befindet sich der **subgenuale ACC** -

sACC. Der sACC besitzt Projektionen zu Amygdala, PAG, motorischen Kernen des N. Vagus sowie Tractus solitarius und wurde mit regulatorischen autonomen Funktionen (Neafsey, Terreberry et al. 1993) und mit dem Erleben von Traurigkeit (George, Ketter et al. 1995) assoziiert. Eine Reduktion von sACC-Aktivität wurde nach erfolgreicher pharmakologischer Behandlung von an Depression erkrankten Menschen beschrieben (Mayberg, Brannan et al. 2000). Der peri und prägenuale Abschnitt (pACC) scheint eine wesentliche Rolle bei der Prozessierung affektiver Vorgänge zu spielen (Vogt, Berger et al. 2003). Weiter hat er vermutlich auch eine regulative Funktion bei antinociceptiven Prozessen im Rahmen der Placebo- und Opioidanalgesie (Levine, Gordon et al. 1978; Benedetti, Mayberg et al. 2005). Anhand verschiedener Methoden konnten placeboanalgetische Effekte demonstriert werden, die vermutlich auf einem gemeinsamen erwartungsgesteuerten Mechanismus über ein Netzwerk zwischen pACC, Amygdala und deszendierenden antinociceptiven spinalen Bahnen des PAG beruhen und das endogene Opioidsystem involvieren (Petrovic, Kalso et al. 2002; Bingel, Lorenz et al. 2006; Kong, Gollub et al. 2006; Sarinopoulos, Dixon et al. 2006). Gezeigt werden konnte außerdem, dass die Placeboanalgesie durch den Opioidantagonisten Naloxon teilweise aufgehoben werden kann (Benedetti, Arduino et al. 1999).

Der posteriore Cinguläre Cortex - PCC - besitzt ausgeprägte Verbindungen mit dem posterioren parietalen Cortex und wird im weitesten Sinne mit der Verarbeitung räumlich-visueller Eindrücke und Orientierung im Raum in Verbindung gebracht. Beide Areale sind neuronal eng miteinander vernetzt (Vogt, Vogt et al. 2006). Beim Affen konnten Verbindungen des **retrosplenialen Cortex - RSC** - mit dem parahippocampalen Cortex beobachtet werden, die mit dem Zugriff auf Gedächtnisinhalte zur räumlich-visuellen Orientierung in Verbindung gebracht werden (Vogt and Pandya 1987).

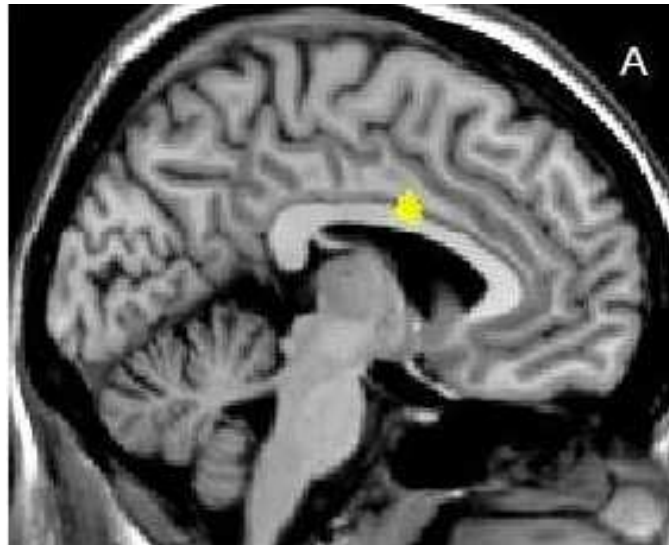


Abbildung 15: Farblich markiert ist die in dieser Arbeit nachgewiesene temporäre Zunahme der grauen Substanz im Areal des mittleren cingulären Cortex

Die in unserer Studie gezeigte vorübergehende GM-Zunahme liegt im **mittleren cingulären Cortex (MCC, Abbildung 15)**, synonym oder zumindest eng verwandt hierzu sind die Begriffe posteriorer, caudaler oder dorsaler ACC. Er umfasst ebenso wie der ACC Teile der klassischen Brodmannareale 24, 32 und 33. Zur besseren Abgrenzung von letzterem werden dem MCC zugehörige Areale auch apostrophiert dargestellt. Auf Grundlage unterschiedlicher efferenter Verbindungen mit einem anterioren und posterioren cingulären Motorareal kann noch mal zwischen einem aMCC bzw. pMCC mit Verbindungen zum Rückenmark bzw. Motorkortex-Arealen unterschieden werden (Dum and Strick 1991; Morecraft and Van Hoesen 1992). Die in dieser Studie nachgewiesene Veränderung liegt etwa an der Grenze beider Areale.

In Bezug auf die Arbeitshypothese ist eine Involvierung des MCCs in strukturelle neuroplastische Prozesse aufgrund nachweisbarer nozizeptiver Afferenzen anatomisch gut vorstellbar. Nach Vogt erhält der gesamte Cinguläre Cortex cutane, muskuläre und viszerale nozizeptive Informationen, die überwiegend von einer speziellen Kerngruppe im Thalamus stammen (sog. Midline and intralaminar thalamic nuclei = MITN). Dieses Kerngebiet selbst erhält nozizeptive Afferenzen insbesondere über den Tractus spinothalamicus, Subnucleus reticularis dorsalis (lokalisiert in der kaudalen Medulla oblongata) (Villanueva, Cliffer et al. 1990; Villanueva, Desbois et al. 1998) und einer in der Pons lokalisierten Kerngruppe, dem Nucleus parabrachialis (Bester, Bourgeois et al. 1999; Saper 2000). Markerstudien zufolge projizieren die

meisten Afferenzen der MITN in das Gebiet des MCC (Vogt 2005). Lidocaininjektionen in die MITN löschen die elektrophysiologische kortikale Aktivität auf noxische Reize in Tierversuchen aus, wohingegen eine weiträumige Ablation kortikaler Inputs ohne Einfluss zu sein scheint (Sikes and Vogt 1992). Die Prozessierung nozizeptiven Inputs konnte elektrophysiologisch auch am Menschen in einer Studie von Hutchinson et al. demonstriert werden: An insgesamt 11 Patienten die einer Cingulotomie unter Lokalnarkose zur Behandlung von chronischer Depression unterzogen wurden, konnten Neurone durch Mikroelektrodenableitungen identifiziert werden, die auf kutane noxische Reizung (spitz, Hitze, Kälte) reagierten. Keines der insgesamt 68 abgeleiteten Neurone wies Aktivität nach nichtnoxischer Reizung inklusive leichten Wärmereizen auf. Eine elektrische Stimulation dieser Neurone verursachte interessanterweise jedoch keinerlei schmerzhaft oder unangenehme Empfindungen (Hutchinson, Davis et al. 1999).

In einer Metaanalyse, die die Ergebnisse von 40 funktionellen Studien berücksichtigte, wurden die Peakvoxelkoordinaten, die nach cutaner thermischer noxischer Stimulierung innerhalb des Cingulums ermittelt wurden, miteinander verglichen (Vogt 2005). Dabei wurde deutlich, dass sich passend zu unserer GM-Veränderung der Großteil im Bereich des aMCC und dem Übergang zum pMCC konzentriert (→Abbildung 16).

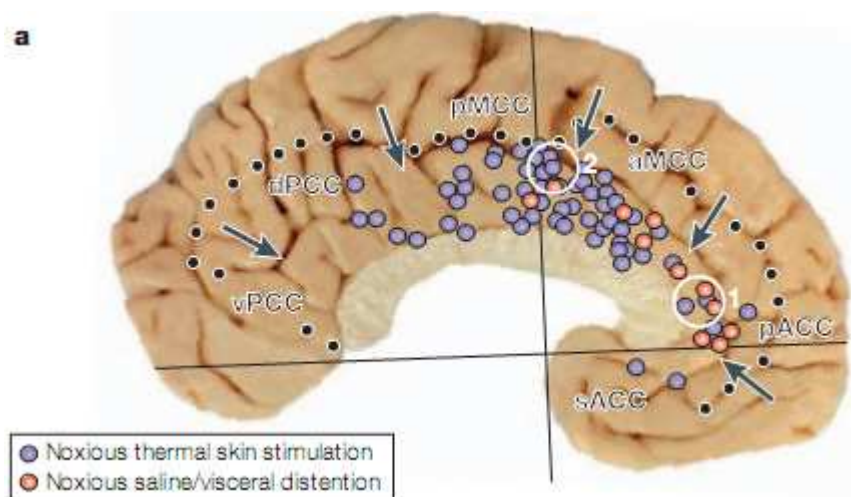


Abbildung 16: Die blauen Kreise markieren die Höchstwerte der nachgewiesenen funktionellen Aktivität von 40 Studien bei thermischer noxischer Hautreizung, die sich vornehmlich im Gebiet des pMCC und aMCC gruppieren (Vogt 2005)

Es wurden auch lokalisatorische Unterschiede zwischen cutaner und viszeraler Schmerzverarbeitung innerhalb eines gleichen Studienkollektivs anhand von fMRI-

Messungen beschrieben. Passend zu unseren Studienergebnissen fand sich Aktivierung bei cutaner Reizung in unmittelbarer Nähe zu unserer GM-Veränderung, die Aktivierung bei viszerale Reizen fand sich wesentlich weiter rostral (Strigo, Duncan et al. 2003). Eine neuere Metaanalyse von Beckmann et al., die 32 funktionelle Schmerzstudien zwischen 2002 und 2007 umfasste, kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Der Großteil der Peak-Aktivierungen fand sich in einem unmittelbar supracallosalen Abschnitt des MCC sowie auch etwas weiter dorsal davon. In ihrer Studie stellten sie ein neues topographisches Modell zum Cingulum vor, dabei teilten sie das Cingulum anhand einer Analyse von Nervenfaserverläufen mittels DTI-basierter⁴ Konnektivitätsstudien auf (Beckmann, Johansen-Berg et al. 2009).

Es stellt sich die Frage, welche physiologische Relevanz diese Region auf die Schmerzverarbeitung hat. Eine rein schmerzassoziierte Funktion des MCC ist unwahrscheinlich. Zumindest ist anzunehmen, dass es mehrere funktionelle Teilbereiche gibt. So wurde eine vermehrte Aktivität auch im Zusammenhang mit nicht-schmerzassoziierten Phänomenen beschrieben, etwa bei belohnungsgesteuerten Lernprozessen, sog. „reward-based decision making“ (Bush, Vogt et al. 2002). Angst wurde mit erhöhter Aktivität im vorderen Teil des aMCCs assoziiert, hierbei spielen ausgeprägte Afferenzen von der Amygdala vermutlich eine Rolle (Vogt and Pandya 1987), deren Involvierung bei Angst (Whalen, Rauch et al. 1998) und Schmerz (Bernard, Huang et al. 1992) beschrieben wurde. Aufgrund der Überlappung mit schmerzassoziierte Aktivität wurde von Vogt vermutet, dass der aMCC eine Rolle im Zusammenhang mit Angstvermeidungsverhalten spielen könnte (Vogt 2005). Die Region des pMCC spielt möglicherweise eine Rolle bei der Körperorientierung zu somatischen Stimuli hin (Vogt, Vogt et al. 2005). Rainville et al vermuteten aufgrund der Ergebnisse einer PET-Studie von 1997 eine wesentliche Bedeutung des MCCs bei der Kodierung des Schmerzaffektes (Rainville, Duncan et al. 1997). An gesunden Probanden beschrieben sie eine differenzierte hypnotische Manipulierbarkeit des Schmerzunwohlgefühls gegenüber der Schmerzintensität. Das Ausmaß dieser negativen Schmerzaffektion korrelierte dabei mit der Aktivität im MCC bei gleichbleibender Schmerzintensität.

⁴ Diffusion tensor imaging: MR-basiertes Verfahren, dass die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen in Körpergewebe erfasst und räumlich aufgelöst darstellt; hierbei kann man auch den Verlauf größerer Nervenfasern rekonstruieren

Diskrete Hinweise für eine schmerzregulierende Funktion des MCC, wie es die von uns gefundenen Habituationsreaktion auf die Schmerzreize vermuten lassen könnte, ergeben sich lediglich in einer Opioidrezeptorstudie von Zubieta et al von 2001 und einer Studie zur Analgesie bei Hypnose von Faymerville et al von 2003.

Zubieta et al untersuchten in einer Studie die Funktionsweise des endogenen Opioidsystems anhand von selektiven μ -Opioidrezeptor-Radiotracer⁵ (Zubieta, Smith et al. 2001). Den gesunden Probanden wurden kontinuierlich über 20 min geringe Mengen hypertone Kochsalzlösung in den Masseter injiziert. Die dadurch ausgelösten Schmerzen wurden auf einem Niveau analog 40-60 VAS gehalten. Hierbei wurde festgestellt, dass es infolge anhaltender Schmerzreize zu einer Ausschüttung endogener Opioden mit Aktivierung bzw. lokalen Verdrängung der exogenen Opiod-Radiotracer in mehreren kortikalen und subkortikalen Hirnregionen kommt. Die Aktivierung des μ -Opioidsystems im Bereich des MCC („dorsales ACC“), der Amygdala und des Nucl. Accubens ging dabei mit einer Reduktion des Schmerzerlebens einher. Diese Ergebnisse wurden als Hinweise für eine regulierende Funktion dieser Strukturen im Sinne einer Abmilderung von Schmerzaffekt und Unwohlsein bei anhaltenden Schmerzreizen gedeutet.

Faymerville et al haben in mehreren Studien den Einfluss von Hypnose auf die Schmerzwahrnehmung untersucht. An gesunden Probanden konnte im hypnotisierten Zustand mit Aufforderung zur mentalen Visualisierung angenehmer autobiographische Erinnerungen sowohl im Vergleich zum normalem Ruhezustand als auch gegenüber einfacher mentaler Visualisierung ohne vorangehender Hypnotisierung eine signifikante Schmerzreduktion um ca. 50% bzw. 40% nachgewiesen werden (Faymonville, Roediger et al. 2003). Die Reduktion der Schmerzwahrnehmung korrelierte hierbei mit einer Zunahme der Aktivität im MCC. Der beschriebene analgetische Effekt im Rahmen der Hypnose beruht jedoch vermutlich nicht auf dem endogenen Opiod-System, wie es bei der Placeboanalgesie der Fall zu sein scheint, da nach Gabe vom Opioid-Antagonisten Naloxon keine Aufhebung der hypnotischen Schmerzreduktion beschriebenn werden konnte (Moret, Forster et al. 1991).

Die Vielzahl unterschiedlicher Beobachtungen lassen insgesamt annehmen, dass unter dem Begriff des MCCs eine anatomisch wie funktionell sehr heterogene Hirn-

⁵ Injektion von Opioden, die mit radioaktiven Stoffen versehen sind, um sie durch Strahlungsdetektoren bzw. PET räumlich exakt lokalisieren zu können

region zusammengefasst wird, bei der die Verarbeitung nozizeptiver Information zumindest ein wesentlicher Aspekt darstellt.

4.3 Rolle der strukturellen Veränderungen hinsichtlich der Befunde bei chronischen Schmerzen

Sowohl der somatosensorische Kortex wie auch der mittlere cinguläre Kortex sind wie erläutert in ausgeprägtem Maße in die nozizeptive Verarbeitung eingebunden. Funktionell scheint dem somatosensorischen Kortex eine wesentliche Rolle bei der sensorisch-diskriminativen Verarbeitung von Schmerz zu spielen, die insbesondere eine räumliche Zuordnung von schädlichen Reizen beinhaltet, möglicherweise aber auch durch Prozessierung der rezipierten Reizintensität wesentlich an der Realisierung der subjektiven Schmerzintensität von Bedeutung ist.

Eine Integration des MCC in das nozizeptive Netzwerk als Grundvoraussetzung für strukturelle neuroplastische Veränderung lässt sich wie erläutert auf anatomischer und funktioneller Ebene begründen. Für eine antinozizeptive Funktion dieser Region, wie sie die behavioralen Daten nahelegen könnten, finden sich kaum Studien. Eine etablierte Studienevidenz findet sich weiter rostral im Cingulum im benachbarten pACC (Petrovic, Kalso et al. 2002). Grundsätzlich wäre aber auch eine Art zentraler Neubewertung der afferenten nozizeptiven Informationen denkbar und nicht notwendigerweise eine „Top down modulation“.

Unsere These, dass diese Veränderungen als unmittelbare Folge der nozizeptiven Reizung entstanden sind, wird durch die Tatsache unterstützt, dass zum letzten Untersuchungszeitpunkt bzw. nach etwa einjährigem Abstand die Veränderungen, wieder zurückgegangen waren. Die mit VBM nachgewiesenen Veränderungen liefern damit weitere Hinweise dafür, dass die Morphologie des menschlichen Gehirns sich auch im Erwachsenenalter in Abhängigkeit von seiner Umgebung verändern kann und über die bekannte *funktionelle* Plastizität hinausgehende *strukturelle* Reorganisationkapazität vorhanden ist. Kritisch anzumerken ist jedoch, dass nach wie vor nicht eindeutig geklärt ist, wie die Veränderungen auf mikroskopischer Ebene zu interpretieren sind. Morphologische Veränderungen müssen sich nicht zwangsläufig auf neuronale Strukturen beziehen, sondern könnten andere Strukturen der grauen Substanz, wie Gliazellen oder sogar Gefäße betreffen. In der von Black et al publi-

zierten Studie wiesen Mäuse, die täglich Übungsparkours durchlaufen mussten, unter dem Mikroskop eine größere Anzahl an Synapsen pro Purkinje-Zelle im Kleinhirn auf als inaktive Kontrolltiere. Mäuse, die jedoch extensiver, monotoner Laufarbeit ausgesetzt waren, wiesen eine höhere Dichte von Blutgefäßen auf. Letzteres wäre prinzipiell auch als Erklärung für die ermittelten strukturellen Veränderungen denkbar, z.B. als Reaktion auf den gesteigerten Metabolismus durch die häufige nozizeptive Aktivierung. Auf der anderen Seite bleibt dann aber die Frage, warum diese nicht genauso andere Regionen wie etwa den Thalamus betreffen, wo das zweite nozizeptive Neuron endet.

Lägen den GM-Veränderungen tatsächlich neuronale Veränderungen zugrunde, ergäben sich hieraus interessante Aspekte bezüglich der Pathogenese von Schmerzerkrankungen. Es ist bislang nicht verstanden, weshalb nur ein relativ kleiner Anteil der Menschen chronische Schmerzsyndrome entwickelt, wenn man bedenkt, dass Schmerz ein physiologisches Phänomen ist. Auffällige Korrelationen zwischen Schmerzdauer oder Schmerzintensität und dem Grad an GM-Verlusten konnten in verschiedenen Studien beschrieben werden (May 2008). Erwähnenswert ist eine kürzlich veröffentlichte Studie (Rodriguez-Raecke, Niemeier et al. 2009) die zeigen konnte das bei Patienten mit Coxarthrose nach erfolgreicher Heilung von den Schmerzen (durch operative Endoprothese) eine Rückbildung der Veränderungen bei chron Schmerz in praktisch allen Gebieten der Schmerzmatrix zu verzeichnen ist. Diese Arbeit widerspricht der Annahme das es sich bei den morphologischen Veränderungen der Gehirne von chron. Schmerzpatienten um unumkehrbare Prozesse (z.B. eine Atrophie) handelt. Die Ergebnisse all dieser Arbeiten liefern Argumente für die Hypothese, dass morphologische Veränderungen zumindest teilweise auch als sekundäre Folge von konstanter Schmerzeinwirkung zu verstehen sind, analog zu den Überlegungen, die sich aus strukturellen Studien zu physiologischen Prozessen wie etwa Lernprozessen ergeben haben. Die Muster der strukturellen Auffälligkeiten zwischen Gesunden und Erkrankten unterschieden sich zwar insgesamt zwischen den Krankheitsbildern, als gemeinsames Merkmal sind jedoch fast ausnahmslos Areale der Schmerzmatrix betroffen, darunter besonders häufig Veränderungen in der Inselrinde, im präfrontalen Kortex, in der Pons sowie in verschiedenen Regionen des cingululären Cortex, eben auch den MCC betreffend. Diesbezüglich sind z.B. GM-Verminderungen bei Migränepatienten (Rocca, Ceccarelli et al. 2006; Schmidt-

Wilcke, Ganssbauer et al. 2008), Patienten mit chronischem Spannungskopfschmerz (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2005), chronischem Rückenschmerz (Schmidt-Wilcke, Leinisch et al. 2006) und Pat. mit Fibromyalgie-Syndrom (Schmidt-Wilcke, Luerding et al. 2007) beschrieben worden.

Die in dieser Arbeit gefundenen Veränderungen der grauen Substanz im mittleren Cingulum und primären und sekundären sensorischen Cortex stehen somit in Einklang mit der Literatur zu übungsabhängigen morphologischen Veränderungen des Gehirns (Draganski, Gaser et al. 2004; May and Gaser 2006; May, Hajak et al. 2007; Draganski and May 2008), nicht aber mit der Literatur der morphologischen Veränderungen des Gehirns bei Schmerz. Analog zur Zunahme des vor allem für die Übung benötigten Hirnareals (visueller Kortex bei visuo-motor task oder Hippocampus bei Lerntask etc.) nehmen im hier untersuchten nozizeptiven task übungsabhängig die dafür nötigen sensorisch-diskriminativen Areale an Größe zu. Das wirft die Frage auf, warum schmerzgesunde Menschen bei nur einer Woche repetitiver Schmerzreizung eine Vergrößerung der genannten Areale zeigen, chronische Schmerzpatienten, die ja täglich diesen Reizen ausgesetzt sind, jedoch nicht.

Eine mögliche Antwort könnte sein, dass die Zunahme an grauer Substanz nur nachweisbar ist, solange (z.B. sensorischer Input) kontinuierlich gelernt wird. Ist dieser Lernprozess abgeschlossen, könnte man davon ausgehen, dass diese Volumenzunahme wieder zurückgeht, obwohl der Input weiterhin vorhanden ist. In diesem Falle wäre eine Zunahme an grauer Substanz, verglichen mit gesunden Kontrollprobanden, nicht mehr nachweisbar.

Eine weitere Möglichkeit ergibt sich aus der Frage der Sensitivität der Methode. Arbeiten zu morphologischen Veränderungen bei chronischen Schmerzpatienten sind prinzipiell Kohortenstudien. Die hier vorgestellte Studie nimmt die Probanden als eigene Kontrolle (Vorher-nachher-Vergleich), was mit einer signifikanten Verringerung der Varianz und damit einer signifikant höheren Sensitivität für eventuelle Zunahmen an grauer Substanz einhergeht.

In beiden Fällen müßte aber die Abnahme an Grauer Substanz in umschriebenen Arealen der Schmerzmatrix bei Schmerzpatienten als hochspezifisch und damit eventuell als pathognomonisch angesehen werden. Zukünftige Arbeiten müssten sich mit der Fähigkeit zur Habituation bei chronischen Schmerzpatienten befassen und bei Vorhandensein dieser Fähigkeit tatsächlich auch eine Zunahme der grauen

Substanz analog den Schmerzgesunden in den oben beschriebenen Arealen zeigen. Weiterhin müsste in Longitudinaluntersuchungen geklärt werden, ob unter der Behandlung (und damit Besserung) chronischer Schmerzen die Veränderungen auch bei Schmerzpatienten reversibel sind und welche Rolle die Medikation und mögliche andere Erkrankungen, z.B. Depression, bei den beschriebenen Hirnveränderungen chronischer Schmerzpatienten spielen.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Wir haben die Auswirkung von kurzandauernden, lokal begrenzten moderaten, jedoch repetitiven nozizeptiven Input auf das erwachsene, gesunde Gehirn und die Schmerzwahrnehmung untersucht und haben dabei makroskopische Veränderungen im MRT nachgewiesen wie auch eine Habituation der Schmerzwahrnehmung auf den repetitiven task. Die makroskopischen Veränderungen betreffen insbesondere Regionen des somatosensorischen und cingulären Cortex. Diese Veränderungen waren reversibel und – analog den funktionell behavioralen Daten - nach einem Jahr nicht mehr nachweisbar.

Wichtige Frage als Konsequenz dieser Arbeit ist, warum schmerzgesunde Menschen bei nur einer Woche repetitiver Schmerzreizung eine Vergrößerung der genannten Areale zeigen, chronische Schmerzpatienten, die ja täglich diesen Reizen ausgesetzt sind, jedoch nicht. Eine entscheidene Frage in der Bewertung der Relevanz dieser Untersuchungen ist die histologische Grundlage der gefundenen Veränderungen. Die Tatsache, dass wir diese Veränderungen schon nach acht Tagen zeigen konnten, deuten auf schnell adaptierende neuronale Systeme, wie Veränderungen von Synapsen oder Dendritenfortsätzen sowie zelluläre Hypertrophie hin, nicht auf langsamere Prozesse wie Neuro-, Angio- und Gliagenese. Eine eindeutige Antwort auf die Frage nach den morphologischen Korrelaten der voxel-morphometrisch detektierten lernassoziierten Strukturveränderungen kann nur histopathologisch gegeben werden. Daher wären tierexperimentelle Studien in der Zukunft sinnvoll, die voxel-morphometrisch detektierte Strukturänderungen mit histopathologischen Befunden vergleichen. Als langfristiges Ziel stellt sich die Frage nach der Beeinflussbarkeit insbesondere chronischer Schmerzen, und inwieweit die morphologischen Veränderungen bei Patienten mit chronischen Schmerzsyndromen reversibel sind. In diesem Rahmen stellt sich die Frage nach dem Einfluss von (Schmerz)Medikamenten sowie von sozialen und psychischen Aspekten von chronischem Schmerz auf die Hirnstruktur des Menschen.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
GM	grey matter
MCC	Mittlerer cingulärer Cortex
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
PFC	Präfrontaler Cortex
DLPFC	Dorsolateraler Präfrontaler Cortex
RVVM	rostrale ventromediale Medulla
PAG	periaquäduktales Grau
VBM	Voxel based morphometry
vIPAG	ventrolaterales periaquäduktales Grau

7 Literaturverzeichnis

- Apkarian, A. V., M. C. Bushnell, et al. (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." *Eur J Pain* **9**(4): 463-84.
- Apkarian, A. V., Y. Sosa, et al. (2004). "Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density." *J Neurosci* **24**(46): 10410-5.
- Ashburner, J., J. G. Csernansky, et al. (2003). "Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains." *Lancet Neurol* **2**(2): 79-88.
- Bahra, A., M. S. Matharu, et al. (2001). "Brainstem activation specific to migraine headache." *Lancet* **357**(9261): 1016-7.
- Bajic, D. and H. K. Proudfit (1999). "Projections of neurons in the periaqueductal gray to pontine and medullary catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception." *J Comp Neurol* **405**(3): 359-79.
- Bajic, D., E. J. Van Bockstaele, et al. (2001). "Ultrastructural analysis of ventrolateral periaqueductal gray projections to the A7 catecholamine cell group." *Neuroscience* **104**(1): 181-97.
- Beckmann, M., H. Johansen-Berg, et al. (2009). "Connectivity-based parcellation of human cingulate cortex and its relation to functional specialization." *J Neurosci* **29**(4): 1175-90.
- Benedetti, F., C. Arduino, et al. (1999). "Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia." *J Neurosci* **19**(9): 3639-48.
- Benedetti, F., H. S. Mayberg, et al. (2005). "Neurobiological mechanisms of the placebo effect." *J Neurosci* **25**(45): 10390-402.
- Bernard, J. F., G. F. Huang, et al. (1992). "Nucleus centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes." *J Neurophysiol* **68**(2): 551-69.
- Bester, H., L. Bourgeois, et al. (1999). "Differential projections to the intralaminar and gustatory thalamus from the parabrachial area: a PHA-L study in the rat." *J Comp Neurol* **405**(4): 421-49.
- Bingel, U., W. Herken, et al. (2008). "Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system--a 1-year follow-up of 10 participants." *Pain* **140**(2): 393-4.
- Bingel, U., J. Lorenz, et al. (2004). "Somatotopic organization of human somatosensory cortices for pain: a single trial fMRI study." *Neuroimage* **23**(1): 224-32.
- 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., E. Schoell, et al. (2007). "Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system." *Pain* **131**(1-2): 21-30.
- Bingel, U. and I. Tracey (2008). "Imaging CNS modulation of pain in humans." *Physiology (Bethesda)* **23**: 371-80.
- Black, J. E., K. R. Isaacs, et al. (1990). "Learning causes synaptogenesis, whereas motor activity causes angiogenesis, in cerebellar cortex of adult rats." *Proc Natl Acad Sci U S A* **87**(14): 5568-72.
- Bonnet, F., O. Boico, et al. (1990). "Clonidine-induced analgesia in postoperative patients: epidural versus intramuscular administration." *Anesthesiology* **72**(3): 423-7.
- 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.
- Bowker, R. M., L. C. Abbott, et al. (1988). "Peptidergic neurons in the nucleus raphe magnus and the nucleus gigantocellularis: their distributions, interrelationships, and projections to the spinal cord." *Prog Brain Res* **77**: 95-127.

- Bowker, R. M., K. N. Westlund, et al. (1983). "Descending serotonergic, peptidergic and cholinergic pathways from the raphe nuclei: a multiple transmitter complex." Brain Res **288**(1-2): 33-48.
- Bush, G., B. A. Vogt, et al. (2002). "Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making." Proc Natl Acad Sci U S A **99**(1): 523-8.
- Clark, F. M. and H. K. Proudfit (1991). "The projection of noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group to the spinal cord in the rat demonstrated by anterograde tracing combined with immunocytochemistry." Brain Res **547**(2): 279-88.
- Clark, F. M. and H. K. Proudfit (1991). "Projections of neurons in the ventromedial medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception." Brain Res **540**(1-2): 105-15.
- 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.
- Coombs, D. W., R. L. Saunders, et al. (1985). "Intrathecal morphine tolerance: use of intrathecal clonidine, DADLE, and intraventricular morphine." Anesthesiology **62**(3): 358-63.
- Davis, K. D., Z. H. Kiss, et al. (1998). "Phantom sensations generated by thalamic microstimulation." Nature **391**(6665): 385-7.
- Davis, K. D., G. Pope, et al. (2008). "Cortical thinning in IBS: implications for homeostatic, attention, and pain processing." Neurology **70**(2): 153-4.
- 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.
- Draganski, B., C. Gaser, et al. (2004). "Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training." Nature **427**(6972): 311-2.
- Draganski, B., C. Gaser, et al. (2006). "Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning." J Neurosci **26**(23): 6314-7.
- Draganski, B. and A. May (2008). "Training-induced structural changes in the adult human brain." Behav Brain Res **192**(1): 137-42.
- Draganski, B., T. Moser, et al. (2006). "Decrease of thalamic gray matter following limb amputation." Neuroimage **31**(3): 951-7.
- Drossman, D. A., Y. Ringel, et al. (2003). "Alterations of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome." Gastroenterology **124**(3): 754-61.
- Dubin, D.: outlined brodmann map.
- Dum, R. P. and P. L. Strick (1991). "The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe." J Neurosci **11**(3): 667-89.
- 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.
- Fang, F. and H. K. Proudfit (1996). "Spinal cholinergic and monoamine receptors mediate the antinociceptive effect of morphine microinjected in the periaqueductal gray on the rat tail, but not the feet." Brain Res **722**(1-2): 95-108.
- Faymonville, M. E., L. Roediger, et al. (2003). "Increased cerebral functional connectivity underlying the antinociceptive effects of hypnosis." Brain Res Cogn Brain Res **17**(2): 255-62.
- Fields, H. L., J. Bry, et al. (1983). "The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat." J Neurosci **3**(12): 2545-52.

- Fjell, A. M., K. B. Walhovd, et al. (2006). "Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly--structural indices of optimal cognitive aging." *Neuroimage* **29**(3): 984-94.
- Flor, H., T. Elbert, et al. (1995). "Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation." *Nature* **375**(6531): 482-4.
- Flor, H., T. Elbert, et al. (1998). "Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees." *Exp Brain Res* **119**(2): 205-12.
- Flor, H., L. Nikolajsen, et al. (2006). "Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?" *Nat Rev Neurosci* **7**(11): 873-81.
- Florence, S. L., H. B. Taub, et al. (1998). "Large-scale sprouting of cortical connections after peripheral injury in adult macaque monkeys." *Science* **282**(5391): 1117-21.
- 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. (2004). "Descending modulation of pain." *Neurosci Biobehav Rev* **27**(8): 729-37.
- George, M. S., T. A. Ketter, et al. (1995). "Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women." *Am J Psychiatry* **152**(3): 341-51.
- 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.
- Greffrath, W., U. Baumgartner, et al. (2007). "Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans." *Pain* **132**(3): 301-11.
- Grusser, S. M., C. Winter, et al. (2001). "The relationship of perceptual phenomena and cortical reorganization in upper extremity amputees." *Neuroscience* **102**(2): 263-72.
- Hadjipavlou, G., P. Dunckley, et al. (2006). "Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: a diffusion tensor imaging study in healthy controls." *Pain* **123**(1-2): 169-78.
- Haier, R. J., R. E. Jung, et al. (2004). "Structural brain variation and general intelligence." *Neuroimage* **23**(1): 425-33.
- Herve, P. Y., F. Crivello, et al. (2006). "Handedness and cerebral anatomical asymmetries in young adult males." *Neuroimage* **29**(4): 1066-79.
- Holden, J. E. and H. K. Proudfit (1998). "Enkephalin neurons that project to the A7 catecholamine cell group are located in nuclei that modulate nociception: ventromedial medulla." *Neuroscience* **83**(3): 929-47.
- Holden, J. E., E. J. Schwartz, et al. (1999). "Microinjection of morphine in the A7 catecholamine cell group produces opposing effects on nociception that are mediated by alpha1- and alpha2-adrenoceptors." *Neuroscience* **91**(3): 979-90.
- Holtmaat, A., L. Wilbrecht, et al. (2006). "Experience-dependent and cell-type-specific spine growth in the neocortex." *Nature* **441**(7096): 979-83.
- Hosobuchi, Y., J. E. Adams, et al. (1977). "Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone." *Science* **197**(4299): 183-6.
- Hunt, S. P. and H. Bester (2005). The ascending pain pathways. *The neurobiology of pain*. S. P. Hunt and K. M., New York, Oxford University Press.
- Hutchison, W. D., K. D. Davis, et al. (1999). "Pain-related neurons in the human cingulate cortex." *Nat Neurosci* **2**(5): 403-5.
- Isaacs, K. R., B. J. Anderson, et al. (1992). "Exercise and the brain: angiogenesis in the adult rat cerebellum after vigorous physical activity and motor skill learning." *J Cereb Blood Flow Metab* **12**(1): 110-9.
- Jensen, T. S. and T. L. Yaksh (1984). "Spinal monoamine and opiate systems partly mediate the antinociceptive effects produced by glutamate at brainstem sites." *Brain Res* **321**(2): 287-97.

- Jones, B. E., C. J. Holmes, et al. (1991). "GABA-synthesizing neurons in the medulla: their relationship to serotonin-containing and spinally projecting neurons in the rat." *J Comp Neurol* **313**(2): 349-67.
- Jones, E. G. and T. P. Pons (1998). "Thalamic and brainstem contributions to large-scale plasticity of primate somatosensory cortex." *Science* **282**(5391): 1121-5.
- Jones, S. L. and G. F. Gebhart (1988). "Inhibition of spinal nociceptive transmission from the midbrain, pons and medulla in the rat: activation of descending inhibition by morphine, glutamate and electrical stimulation." *Brain Res* **460**(2): 281-96.
- Kalisch, R., K. Wiech, et al. (2005). "Anxiety reduction through detachment: subjective, physiological, and neural effects." *J Cogn Neurosci* **17**(6): 874-83.
- Karl, A., N. Birbaumer, et al. (2001). "Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputees with phantom limb pain." *J Neurosci* **21**(10): 3609-18.
- Kenshalo, D. R., Jr., E. H. Chudler, et al. (1988). "SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation." *Brain Res* **454**(1-2): 378-82.
- Kleinbohl, D., J. Trojan, et al. (2006). "Sensitization and habituation of AMH and C-fiber related percepts of repetitive radiant heat stimulation." *Clin Neurophysiol* **117**(1): 118-30.
- Kohn, M. I., N. K. Tanna, et al. (1991). "Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging. Part I. Methods, reliability, and validation." *Radiology* **178**(1): 115-22.
- 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.
- Kuchinad, A., P. Schweinhardt, et al. (2007). "Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?" *J Neurosci* **27**(15): 4004-7.
- Kulkarni, B., D. E. Bentley, et al. (2005). "Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems." *Eur J Neurosci* **21**(11): 3133-42.
- Lendvai, B., E. A. Stern, et al. (2000). "Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex in vivo." *Nature* **404**(6780): 876-81.
- 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.
- Lorenz, J., S. Minoshima, et al. (2003). "Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation." *Brain* **126**(Pt 5): 1079-91.
- Lotze, M., H. Flor, et al. (2001). "Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees." *Brain* **124**(Pt 11): 2268-77.
- Luders, E., P. M. Thompson, et al. (2006). "A curvature-based approach to estimate local gyrification on the cortical surface." *Neuroimage* **29**(4): 1224-30.
- Maguire, E. A., D. G. Gadian, et al. (2000). "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers." *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(8): 4398-403.
- Mantyh, P. W. and S. P. Hunt (1984). "Evidence for cholecystokinin-like immunoreactive neurons in the rat medulla oblongata which project to the spinal cord." *Brain Res* **291**(1): 49-54.
- Matharu, M. S., C. D. Good, et al. (2003). "No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study." *Eur J Neurol* **10**(1): 53-7.
- May, A. (2008). "Chronic pain may change the structure of the brain." *Pain* **137**(1): 7-15.
- May, A., J. Ashburner, et al. (1999). "Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome." *Nat Med* **5**(7): 836-8.
- May, A. and C. Gaser (2006). "Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain." *Curr Opin Neurol* **19**(4): 407-11.
- May, A., G. Hajak, et al. (2007). "Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity." *Cereb Cortex* **17**(1): 205-10.

- Mayberg, H. S., S. K. Brannan, et al. (2000). "Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response." *Biol Psychiatry* **48**(8): 830-43.
- Melzack, R. and K. L. Casey (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo DR (ed) *The Skin Senses*, Springfield, IL: Thomas, 1968: 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.
- Merzenich, M. M., R. J. Nelson, et al. (1984). "Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys." *J Comp Neurol* **224**(4): 591-605.
- Morecraft, R. J. and G. W. Van Hoesen (1992). "Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: evidence for somatotopy in areas 24c and 23c." *J Comp Neurol* **322**(4): 471-89.
- Moret, V., A. Forster, et al. (1991). "Mechanism of analgesia induced by hypnosis and acupuncture: is there a difference?" *Pain* **45**(2): 135-40.
- Neafsey, E. J., R. R. Terrence, et al. (1993). "Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus (eds Vogt, B. A. & Gabriel, M.)." 206-223.
- Nuseir, K., B. A. Heidenreich, et al. (1999). "The antinociception produced by microinjection of a cholinergic agonist in the ventromedial medulla is mediated by noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group." *Brain Res* **822**(1-2): 1-7.
- Peng, Y. B., M. Ringkamp, et al. (2003). "Fatigue and paradoxical enhancement of heat response in C-fiber nociceptors from cross-modal excitation." *J Neurosci* **23**(11): 4766-74.
- Petrovic, P., E. Kalso, et al. (2002). "Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network." *Science* **295**(5560): 1737-40.
- 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.
- Ploner, M., H. J. Freund, et al. (1999). "Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion." *Pain* **81**(1-2): 211-4.
- Poulet, E., J. Brunelin, et al. (2005). "Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia." *Biol Psychiatry* **57**(2): 188-91.
- 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.
- Proudfit, H. K. (1988). "Pharmacologic evidence for the modulation of nociception by noradrenergic neurons." *Prog Brain Res* **77**: 357-70.
- Pschyrembel, W. (2004). Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. Berlin ; New York, De Gruyter.
- Rainville, P., G. H. Duncan, et al. (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." *Science* **277**(5328): 968-71.
- Rainville, P., R. K. Hofbauer, et al. (1999). "Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion." *J Cogn Neurosci* **11**(1): 110-25.
- Resnick, S. M., D. L. Pham, et al. (2003). "Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain." *J Neurosci* **23**(8): 3295-301.
- Reynolds, D. V. (1969). "Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation." *Science* **164**(878): 444-5.
- Richardson, D. E. and H. Akil (1977). "Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: Acute administration in periaqueductal and periventricular sites." *J Neurosurg* **47**(2): 178-83.
- Rocca, M. A., A. Ceccarelli, et al. (2006). "Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study." *Stroke* **37**(7): 1765-70.
- Rodriguez-Raecke, R., A. Niemeier, et al. (2009). "Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain." *J Neurosci* **29**(44): 13746-50.

- Rosier, E. M., M. J. Iadarola, et al. (2002). "Reproducibility of pain measurement and pain perception." *Pain* **98**(1-2): 205-16.
- Sandkuhler, J., J. G. Chen, et al. (1997). "Low-frequency stimulation of afferent Adelta-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat." *J Neurosci* **17**(16): 6483-91.
- Saper, C. B. (2000). "Pain as a visceral sensation." *Prog Brain Res* **122**: 237-43.
- 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.
- Schmidt-Wilcke, T., S. Ganssbauer, et al. (2008). "Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls." *Cephalalgia* **28**(1): 1-4.
- Schmidt-Wilcke, T., E. Leinisch, et al. (2006). "Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients." *Pain* **125**(1-2): 89-97.
- Schmidt-Wilcke, T., E. Leinisch, et al. (2005). "Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache." *Neurology* **65**(9): 1483-6.
- Schmidt-Wilcke, T., R. Lueding, et al. (2007). "Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia--a voxel-based morphometry study." *Pain* **132** *Suppl 1*: S109-16.
- Schwarz, S., W. Greffrath, et al. (2000). "Inactivation and tachyphylaxis of heat-evoked inward currents in nociceptive primary sensory neurones of rats." *J Physiol* **528**(Pt 3): 539-49.
- Schweinhardt, P., N. Kalk, et al. (2008). "Investigation into the neural correlates of emotional augmentation of clinical pain." *Neuroimage* **40**(2): 759-66.
- Sherrington, C. S. (1906). "The Integrative Action of the Nervous System." *New Haven, CT: Yale University Press*.
- Sikes, R. W. and B. A. Vogt (1992). "Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex." *J Neurophysiol* **68**(5): 1720-32.
- Smith, S. M., M. Jenkinson, et al. (2004). "Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL." *Neuroimage* **23** *Suppl 1*: S208-19.
- 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.
- Strigo, I. A., G. H. Duncan, et al. (2003). "Differentiation of visceral and cutaneous pain in the human brain." *J Neurophysiol* **89**(6): 3294-303.
- Tanna, N. K., M. I. Kohn, et al. (1991). "Analysis of brain and cerebrospinal fluid volumes with MR imaging: impact on PET data correction for atrophy. Part II. Aging and Alzheimer dementia." *Radiology* **178**(1): 123-30.
- Thompson, P. M., A. D. Lee, et al. (2005). "Abnormal cortical complexity and thickness profiles mapped in Williams syndrome." *J Neurosci* **25**(16): 4146-58.
- Trachtenberg, J. T., B. E. Chen, et al. (2002). "Long-term in vivo imaging of experience-dependent synaptic plasticity in adult cortex." *Nature* **420**(6917): 788-94.
- Treede, R. D., R. A. Meyer, et al. (1998). "Myelinated mechanically insensitive afferents from monkey hairy skin: heat-response properties." *J Neurophysiol* **80**(3): 1082-93.
- Valfre, W., I. Rainero, et al. (2008). "Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine." *Headache* **48**(1): 109-17.
- Villanueva, L., K. D. Cliffer, et al. (1990). "Convergence of heterotopic nociceptive information onto neurons of caudal medullary reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*)." *J Neurophysiol* **63**(5): 1118-27.
- Villanueva, L., C. Desbois, et al. (1998). "Organization of diencephalic projections from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a retrograde and anterograde tracer study in the rat." *J Comp Neurol* **390**(1): 133-60.
- Vogt, B. A. (2005). "Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus." *Nat Rev Neurosci* **6**(7): 533-44.

- Vogt, B. A., G. R. Berger, et al. (2003). "Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex." *Eur J Neurosci* **18**(11): 3134-44.
- Vogt, B. A., S. Derbyshire, et al. (1996). "Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging." *Eur J Neurosci* **8**(7): 1461-73.
- Vogt, B. A., E. A. Nimchinsky, et al. (1995). "Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture." *J Comp Neurol* **359**(3): 490-506.
- Vogt, B. A. and D. N. Pandya (1987). "Cingulate cortex of the rhesus monkey: II. Cortical afferents." *J Comp Neurol* **262**(2): 271-89.
- Vogt, B. A., L. Vogt, et al. (2005). "Architecture and neurocytology of monkey cingulate gyrus." *J Comp Neurol* **485**(3): 218-39.
- Vogt, B. A., L. Vogt, et al. (2006). "Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas." *Neuroimage* **29**(2): 452-66.
- Wager, T. D., J. K. Rilling, et al. (2004). "Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain." *Science* **303**(5661): 1162-7.
- Wall, P. D., S. B. McMahon, et al. (2006). *Wall and Melzack's textbook of pain*. Philadelphia, Elsevier/Churchill Livingstone.
- Whalen, P. J., S. L. Rauch, et al. (1998). "Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge." *J Neurosci* **18**(1): 411-8.
- Woolf, C. J. and R. J. Mannion (1999). "Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management." *Lancet* **353**(9168): 1959-64.
- Woolf, C. J. and M. W. Salter (2000). "Neuronal plasticity: increasing the gain in pain." *Science* **288**(5472): 1765-9.
- Yaksh, T. L. (1979). "Direct evidence that spinal serotonin and noradrenaline terminals mediate the spinal antinociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray." *Brain Res* **160**(1): 180-5.
- Yaksh, T. L. and T. A. Rudy (1978). "Narcotic analgesics: CNS sites and mechanisms of action as revealed by intracerebral injection techniques." *Pain* **4**(4): 299-359.
- Yaksh, T. L. and G. M. Tyce (1979). "Microinjection of morphine into the periaqueductal gray evokes the release of serotonin from spinal cord." *Brain Res* **171**(1): 176-81.
- Yeomans, D. C. and H. K. Proudfoot (1990). "Projections of substance P-immunoreactive neurons located in the ventromedial medulla to the A7 noradrenergic nucleus of the rat demonstrated using retrograde tracing combined with immunocytochemistry." *Brain Res* **532**(1-2): 329-32.
- Zubieta, J. K., Y. R. Smith, et al. (2001). "Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain." *Science* **293**(5528): 311-5.

8 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: