

**Die Beeinflussung
der zentralen Schmerzverarbeitung beim
Menschen
durch konkurrierende Aufmerksamkeitsleistung
mit einer Stroop-Aufgabe**

Eine Untersuchung mittels
funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)

Michael Valet

2003

**Neurologische Klinik und Poliklinik der
Technischen Universität München**
(Direktor: Prof. Dr. B. Conrad)

Die Beeinflussung der zentralen Schmerzverarbeitung beim Menschen durch konkurrierende Aufmerksamkeitsleistung mit einer Stroop-Aufgabe

Eine Untersuchung mittels
funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von
Michael Valet
aus München
2003

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. Th. Brandt
Prof. Dr. E. Pöppel

Dekan: Prof. Dr.med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung: 10.04.2003

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

1. Einleitung	1
1.1. Zielsetzung der Arbeit	2
1.2. Physiologie des nociceptiven Systems	2
1.3. Sinneseindruck Schmerz – Multidimensionales Zusammenwirken verschiedener Komponenten	5
1.4. Methoden der Schmerzforschung	6
1.5. Schmerzverarbeitende Hirnareale	9
1.5.1. Thalamus	9
1.5.2. Somatosensorischer Cortex (S1 und S2)	9
1.5.3. Insulärer Cortex	10
1.5.4. Anteriorer Cingulärer Cortex	11
1.5.5. Präfrontaler Cortex	13
1.5.6. Hirnstamm – periaquaeductales Grau	14
1.6. Schmerzhemmsysteme	15
1.7. Bildgebungsstudien zum Einfluss von Ablenkung auf die Schmerzwahrnehmung	17
2. Material und Methoden	19
2.1. Probandenkollektiv	19
2.2. Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)	19
2.2.1. Physikalische Grundlagen	19
2.2.2. Biologische Basis der fMRT-Technologie (BOLD Effekt)	25
2.3. Untersuchungs- und Schmerzreizgerät	26
2.4. Versuchsprotokolle	29
2.4.1. Paradigma 1 – Schmerzhaftes Hitzereizung ohne Ablenkung	29
2.4.2. Paradigma 2 – Schmerzhaftes Hitzereizung unter Ablenkung	30
2.5. Statistische Auswertung der fMRT Bilddatensätze	31
2.5.1. Aufbereitung der fMRT-Daten	31
2.5.2. Einzelanalyse mit STIMULATE	33
2.5.3. Gruppenanalyse mit SPM99	34
3. Ergebnisse	37
3.1. Schmerzbeurteilung auf der visuellen Analogskala	37
3.2. Reaktionszeiten und Fehler während der Stroop-Aufgabe	38
3.3. Einzelanalyse mit STIMULATE	38
3.4. Gruppenanalyse mit SPM99	39

3.4.1.	Schmerzspezifische Aktivierungen	39
3.4.2.	Ablenkungsspezifische Aktivierungen	40
3.4.3.	Einfluss von Ablenkung auf die schmerzspezifischen Aktivierungen	42
3.4.4.	Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede zwischen Gruppe mit hoher und niedriger Schmerzmodulationsfähigkeit	43
3.4.5.	Funktionelle Konnektivität	44
4.	Diskussion	49
4.1.	Aktivierungsmuster der Schmerzreizung ohne Ablenkung	49
4.2.	Aktivierungsmuster der Stroop-Aufgabe	49
4.3.	Aktivierungsmuster der Schmerzreizung unter Ablenkung sowie daran beteiligte Strukturen mit schmerzmodulatorischen Potential	51
4.3.1.	Orbitofrontaler Cortex	51
4.3.2.	PAG	55
4.3.3.	Posteriorer Thalamus	56
4.4.	Funktionelle Konnektivität	57
4.5.	Therapieausblick	58
5.	Zusammenfassung	60
6.	Anhang	61
7.	Literaturverzeichnis	62

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 – Schmerzbahnen
- Abb. 2 – Schmerzkomponenten
- Abb. 3 – Aufsteigender nociceptiver Verarbeitungsweg
- Abb. 4 – Anteriorer cingulärer Cortex mit „affektiver“ (blau) und „kognitiver“ (rot) Untereinheit
- Abb. 5 – Wasserstoff-Protonenspin im Magnetfeld
- Abb. 6 – Signalgewinnung durch Anregungspuls
- Abb. 7 – Spin-Echo-Sequenz
- Abb. 8 – Spin-Echo-EPI-Sequenz
- Abb. 9 – BOLD Effekt
- Abb. 10 – Aufnahmebereich der EPI Bilder
- Abb. 11 – Versuchsprotokolle
- Abb. 12 – VAS Beurteilung der Schmerzempfindung
- Abb. 13 – Schmerzspezifische Aktivierungen ohne Ablenkung
- Abb. 14 – Schmerzspezifische Aktivierungen unter Ablenkung
- Abb. 15 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen während schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reizung
- Abb. 16 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen während schmerzhafter Reizung
- Abb. 17 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen während nichtschmerzhafter Reizung
- Abb. 18 – Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede aufgrund von Ablenkung
- Abb. 19 – BOLD Signalverlauf des orbitofrontalen Cortex während schmerzhafter Reizung
- Abb. 20 – Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede zwischen Probanden mit hoher und niedriger Schmerzmodulationsfähigkeit
- Abb. 21 – Kovariation der Aktivierung des orbitofrontalem Cortex mit posterioren Thalamus und PAG während Schmerzreizung unter Ablenkung PS
- Abb. 22 – Kovariation der Aktivierung des orbitofrontalem Cortex während Schmerzreizung ohne Ablenkung P

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 – Bildgebungsübersicht über beteiligte Hirnstrukturen bei der Schmerzverarbeitung

Tab. 2 – Positive BOLD Signalaktivierungen während Schmerzreizung

Tab. 3 – Schmerzspezifische Aktivierungen

Tab. 4 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen

Tab. 5 – Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede

Tab. 6 – Kovariationsareale mit orbitofrontalem Cortex

Anhangsverzeichnis

Anh. 1 – Alter der Probanden

Anh. 2 – Stroop-Aufgabe: Reaktionszeiten und Fehlerrate

Anh. 3 – VAS Beurteilung – I: Intensität U: Unangenehmheit

Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
BA	Brodman Areal
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
DLPFC	Dorsolateraler präfrontaler Cortex
EEG	Elektroenzephalographie
FOV	Field Of View
fMRT	funktionelle Magnet-Resonanz Tomographie
IC	Insulärer Cortex
iPC	inferiorer Parietalcortex
LPFC	Lateral präfrontaler Cortex
MRT	Magnet-Resonanz Tomographie
PAG	Periaquaeduktales Grau
PCC	Posteriorer cingulärer Cortex
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss
ROI	Region Of Interest
S1	Primär somatosensorischer Cortex
S2	Sekundär somatosensorischer Cortex
SD	Standard Deviation
SEM	Standard Error of Mean
SPM	Statistical Parametric Mapping
VAS	Visuelle Analogskala
VMPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex

1. Einleitung

Schmerzempfindungen sind mit dem Leben auf untrennbare Weise verknüpft. Sie besitzen Signal- und Warnfunktionen, die den Organismus auf drohende oder eingetretene Schädigungen aufmerksam machen und zu reflektorischen Abwehrreaktionen führen. Schmerz wird von der internationalen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes (IASP) als "ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis definiert, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird". Entsprechend dieser Definition drückt Schmerz neben einer objektiven Signalisierung der Gewebeschädigung auch eine subjektive persönliche Komponente aus, die das Schmerzerleben in vielfältiger Weise beeinflussen. Hierbei können individuelle Erfahrungen (z.B. traumatische Erlebnisse), erlebte Bewältigungsstrategien anderer Personen (z.B. Krankheitsverarbeitung im Elternhaus) oder soziokulturelle Einflüsse (Nord-Süd-Gefälle: Iren vs. Italiener) das Schmerzerleben verstärken oder schwächen. Eher unabhängig von der Persönlichkeit des Einzelnen, verfügt der Organismus über endogene Mechanismen, um die Schmerzempfindung durch plötzlich und heftig einwirkende Ereignisse, z.B. im Rahmen schwerer Autounfälle oder Kriegsverwundungen beeinflussen zu können. Kurzfristige schmerzlindernde Wirkungen werden auch bei Situationen beobachtet, bei der die Aufmerksamkeit durch andere Reize beansprucht wird. Von Seiten der Evolution ist dies beispielsweise bei lebensbedrohlichen Situationen sinnvoll, um die Aufmerksamkeit im Rahmen von Kampfhandlungen oder anderem nicht durch kleinere Verletzungen zu beeinträchtigen. Hierfür muss es im Gehirn Mechanismen geben, die ankommende Schmerzreize abschwächen oder unterdrücken können. Durch psychotherapeutische Verfahren, wie der Anwendung von Entspannungs-, Hypnose- und Autosuggestionstechniken, nutzt man diese Fähigkeit zur Schmerzmodulation aus, um das subjektive Erleben von chronischen aber auch akuten Schmerzen beeinflussen zu können.

1.1. Zielsetzung der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung der zerebralen Mechanismen einer verminderten Schmerzwahrnehmung, wie sie durch Ablenkung der Aufmerksamkeit vom Schmerzereignis entstehen kann. Ablenkung wurde hierbei durch die Bearbeitung einer aufmerksamkeitsbeanspruchenden Stroop-Aufgabe erreicht. Die neuronale Aktivität des Gehirns während der Schmerzreizung wurde mit Hilfe der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) erfasst und anschließend durch bildanalytische Auswertesoftware entsprechend visualisiert.

Zum besseren Verständnis werden nachfolgend die Signalverarbeitungswege nociceptiver Reize von der Peripherie bis zu den Projektionsarealen im Gehirn erläutert. In diesem Zusammenhang werden bisherige Kenntnisse über Hirnstrukturen bei der zentralen Schmerzverarbeitung aus zerebraler Bildgebung ebenso dargestellt, wie neuroanatomische Lagebeziehungen und Funktionsweisen von Schmerzhemmsystemen. Schließlich wird auf aktuelle Bildgebungsstudien zum Thema Ablenkung und Schmerzmodulation eingegangen.

1.2. Physiologie des nociceptiven Systems

Der physiologische Prozess der Aufnahme, Weiterleitung und zentralnervösen Verarbeitung noxischer Signale wird als Nociception bezeichnet und die mit diesen Vorgängen involvierten Strukturen als nociceptives System. Hingegen beschreibt der Begriff Schmerz die bewusste Wahrnehmung und Verarbeitung noxischer Signale.

Die Aufnahme gewebeschädigender oder potentiell gewebeschädigender Reize erfolgt über sog. Nociceptoren. Diese sind spezielle Rezeptoren des peripheren Nervensystems, welche als freie Nervenendigungen nociceptive Reize registrieren. Abhängig vom Nociceptortyp werden unimodal entweder mechanische Reize hoher Intensität oder Hitze mit Temperaturen über 45°C erfasst. Polymodalen Nociceptoren dagegen reagieren auf verschiedenartige noxische Reize (z.B. chemische Reize).

Die Umwandlung eines physikalischen Reizes in bioelektrische Aktivität (Sensorpotential) innerhalb der Nociceptoren wird als *Transduktion*, die Umwandlung der Sensorpotentiale in Aktionspotentiale als *Transformation* bezeichnet. Die Weiterleitung von Aktionspotentialserien in afferenten Nervenfasern wird *Konduktion* genannt und erfolgt entweder über relativ schneller leitende, dünn myelinisierte Nervenfasern (Gruppe-III=A δ -Fasern, ca. 30 m/s) oder über langsam leitende, unmyelinisierte Nervenfasern (Gruppe-IV=C-Fasern, 0,5-2,5 m/s). Die experimentelle Reizung der A δ -Fasern führt zu einer klar

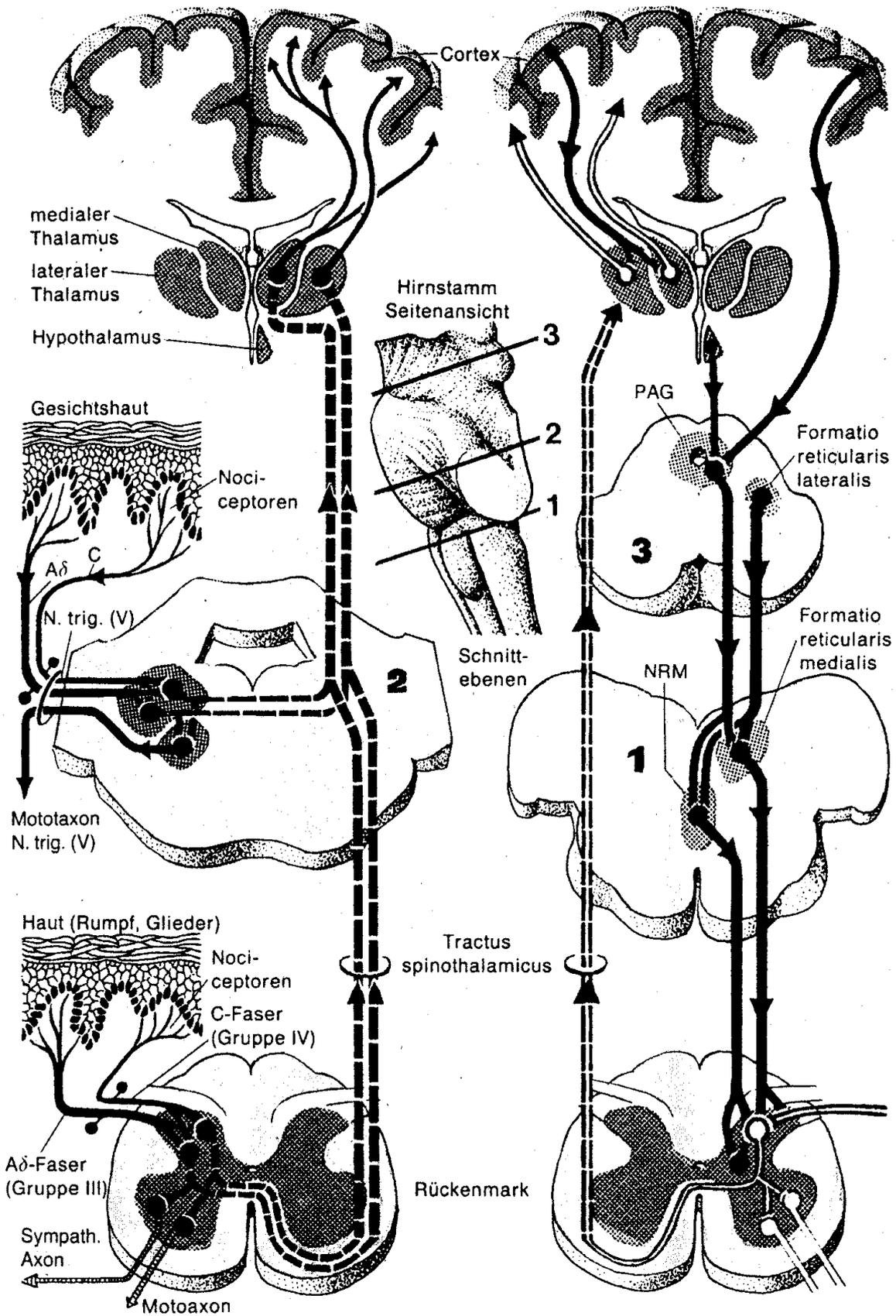
lokalisierbaren Schmerzempfindung (epikritische Qualität, 1. Schmerz), wohingegen die C-Faserreizung eher einem dumpf-brennenden diffusen Schmerzcharakter entspricht (protopatische Qualität, 2. Schmerz). Die Fasern enden segmental an Hinterhornneurone im Rückenmark, wo sie auf ein zweites Neuron umgeschaltet werden.

Das spinale Hinterhorn stellt die erste zentrale Struktur für die Weiterverarbeitung ankommender nociceptiver Signale dar. Über zentrale deszendierende Bahnen in der oberflächlich gelegenen Substantia gelatinosa ist eine Abschwächung der nociceptiven Transmission möglich (sog. deszendierende Schmerzhemmung). Ebenfalls in Abhängigkeit der primär-afferenten Erregungsintensität können durch Ansteuerung von Inter- und Motoneuronen polysynaptische Schutzreflexe ausgelöst werden. Ausgehend von Hinterhorn ziehen die Fasern des 2. Neuron nach ventral, kreuzen auf gleicher Segmenthöhe zur gegenüberliegenden Seite, wo sie im contralateralen Vorderseitenstrang, dem Tractus spinothalamicus, zum Thalamus ziehen. Dieser ist eine subkortikal gelegene ZNS-Struktur mit somatotopischer Anordnung, in der sämtliche sensorische Impulse der Außen- und Innenwelt synaptisch umgeschaltet werden (Abb.1, linkes Schema).

Ein Teil der nociceptiven Signale wird über laterale Kernanteile des Thalamus zu den sensorischen Arealen entsprechend ihrer Somatotopie der Großhirnrinde weitergeschaltet. Deren Aufgabe ist es, die sensorisch-diskriminative Komponente der Schmerzverarbeitung zu kodieren. Diese Art der Weiterleitung wird als *laterales Schmerzsystem* bezeichnet, weil die konsekutive Weiterverarbeitung nociceptiver Signale über laterale Thalamuskern vermittelt wird. Das *mediale Schmerzsystem* hingegen, projiziert die nociceptiven Signale über die medialen Kernanteile des Thalamus auf vorwiegend limbische Gebiete, die für die Ausprägung der affektiv-emotionalen Komponente zuständig sind.

Die verschiedenen Komponenten der Schmerzverarbeitung sowie deren Aufgaben werden im folgenden Kapitel näher charakterisiert.

Abb. 1 – Schmerzbahnen (Wörz 2001)



Linke Seite: Schmerzweiterleitung (Kap. 1.2.)

Rechte Seite: Schmerzhemmung (Kap. 1.6.)

1.3. Sinneseindruck Schmerz – Multidimensionales Zusammenwirken verschiedener Komponenten

Die zentrale Schmerzverarbeitung charakterisiert sich durch das multidimensionale Zusammenwirken verschiedener Komponenten (sensorisch, affektiv, motorisch, vegetativ) einschließlich einer erfahrungsgekoppelten Schmerzbewertung (kognitiv), die zum bewussten Erlebnis „Schmerz“ führt und mit einer entsprechenden psychomotorischen Komponente einhergeht (Abb. 2).

Die *sensorisch-diskriminative* Komponente vermittelt als erste Instanz einen Sinneseindruck von potenziell nociceptiven Reizen, registriert die Reize auf Grund eines überschwelligen Signalmusters und rückt sie in unser Bewusstsein. Weiterhin vermittelt sie Informationen über Lokalisation, Beschaffenheit (warmer, kalter, mechanischer Reiz) und Intensität des Schmerzreizes.

Die *affektiv-emotionale* Komponente ruft je nach Ausgangslage und Umständen lust- oder unlustbetonte Gefühle hervor. Im Falle des Schmerzes drückt sie sich hauptsächlich in negativen Emotionen gegenüber dem Schmerzreiz aus. Der Schmerzreiz stört das Wohlbefinden und rückt die Schmerzhaftigkeit und die Unangenehmheit des Reizes in den Vordergrund.

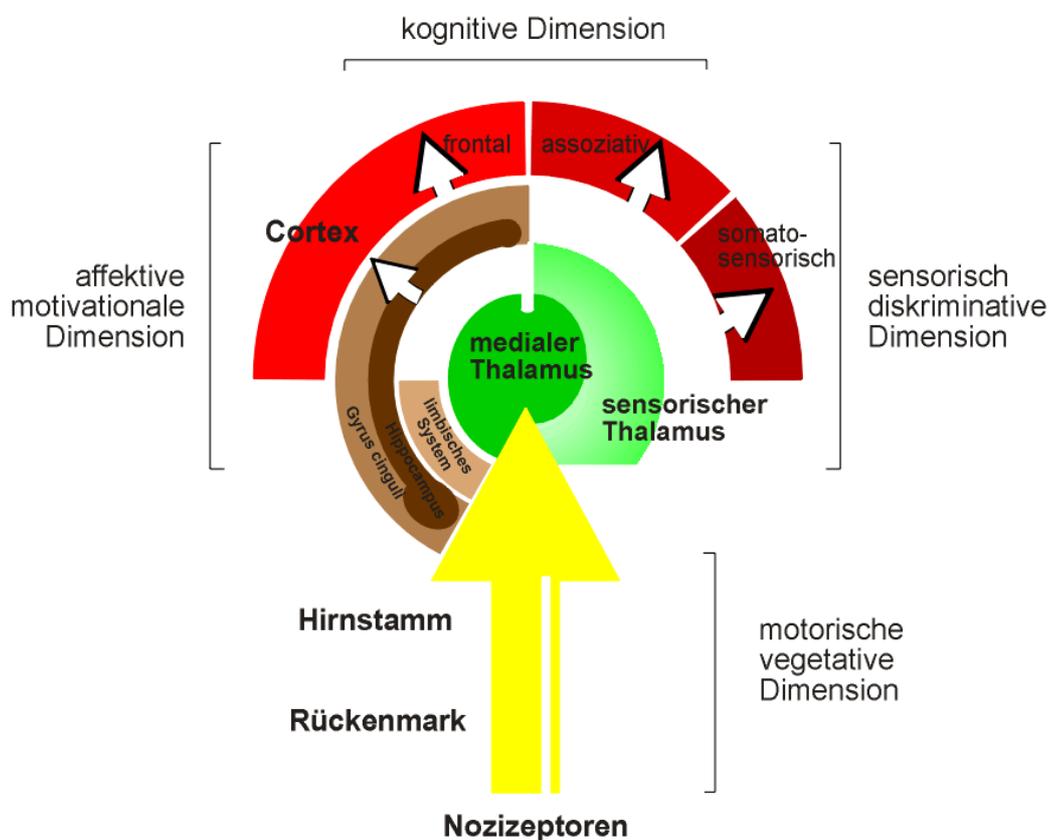
Die *motorische* Komponente löst einen Schutzreflex mit dem Ziel aus, die betreffende Extremität dem noxischen Reiz zu entziehen. Der initiale Schutzreflex kann hier bereits auf spinaler Ebene geschaltet werden. Auf zerebraler Ebene werden komplexere Schutzbewegungen geplant und ausgeführt. Motorische Komponenten können z.B. bei viszeralen Schmerzen zu Verspannungen der Skelettmuskulatur führen.

Die *vegetative* Komponente führt zu einer Beteiligung des autonomen Nervensystems, die sich als adrenerge Reaktion, wie einer gesteigerten Herzfrequenz oder Atmung, sowie einer erhöhten Schweißneigung, äußern kann. Aber auch vasovagale Reaktionen, wie Herzfrequenzabfall, Hypotonie bis hin zur Ohnmacht auf Schmerzereignisse sind möglich.

Je nach Aufmerksamkeitsleistung führen diese Komponenten zu einer *persönlichen kognitiven Bewertung* des Schmerzreizes hinsichtlich Gefährlichkeit und Unangenehmheit. Entscheidend hierfür sind die gespeicherten Schmerzerfahrungen aus dem Kurz- oder Langzeitgedächtnis. Sie werden mit dem aktuellen Schmerzreiz assoziiert und verglichen. In das Schmerzgedächtnis fließen persönliche Erfahrungen über bereits erlebte Schmerzen, über deren damalige Intensität und der damit verbundenen Lebenseinschränkung, aber auch über die soziale Zuwendung, wie z.B. der innerfamiliäre Umgang mit Schmerzen, mit ein. Auch spielt der soziokulturelle Umgang mit Schmerzen eine wichtige Rolle, wie z.B. bei Südländern, die Schmerzen eher einen stärkeren Ausdruck verleihen.

Der Ausdruck charakterisiert sich durch die *psychomotorische* Komponente, die sich durch Wehklagen, Mimiken oder Gestiken kennzeichnet. Das Ausmaß der Wehklagen hängt in erster Linie von der Persönlichkeit des Einzelnen ab. Ein extrovertierter Mensch ist eher bereit, seine Schmerzen zu äußern als ein introvertierter Mensch. Außerdem spielt die Situation des Schmerzereignisses eine große Rolle, ebenso wie die persönliche Einschätzung, ob Schmerzäußerungen den Umständen entsprechend angepasst sind oder nicht.

Abb. 2 – Schmerzkomponenten (Tölle, 2000)



1.4. Methoden der Schmerzforschung

Frühere Erkenntnisse über die funktionelle Arbeitsweise des Gehirns bei der Schmerzverarbeitung beruhten auf post-mortem Untersuchungen von Gehirnen, die durch zerebrale Läsionen zu einer verstärkten (Hyperalgesie) oder verminderten Schmerzwahrnehmung (Hypalgesie) bei Patienten führten. Des Weiteren ergeben sich Erkenntnisse aus Effekten der kortikalen und subkortikalen Elektrostimulation während

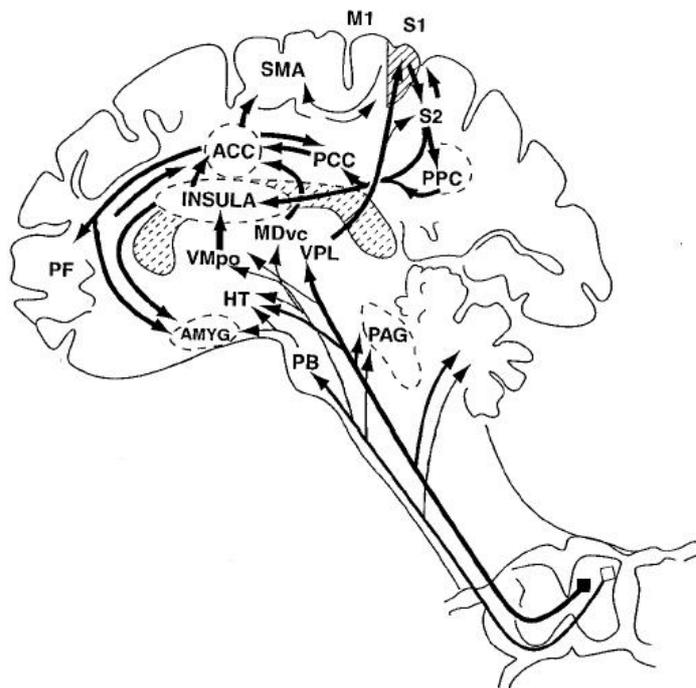
neurochirurgischer Eingriffe oder aus der neurochirurgischen Ausschaltung funktionell konnektierter Hirnregionen. Tierexperimentell werden in-vivo Erkenntnisse aus der elektrophysiologischen Ableitung bestimmter Neuronenverbände nach stereotaktischer Elektrodenimplantation gewonnen.

Nicht invasive Technologien ermöglichen dagegen die Erforschung physiologischer Gehirnfunktionen nahezu in Echtzeitauflösung, wobei die Vielkanal-Elektroencephalographie (EEG), die Dipol-Quellenanalyse evozierter Potenziale (MEP) und die Magnetencephalographie (MEG) zu den bevorzugten Methoden zählen. Sie erfassen die Veränderung neuronaler Aktivität im Millisekundenbereich, allerdings sind nur gröbere anatomische Zuordnungen und Untersuchungen in ausschließlich kortikalen Strukturen möglich. Neuronale Aktivitäten in Basalganglien oder Hirnstamm bleiben der Beobachtung dagegen entzogen.

Bei modernen bildgebenden Verfahren, wie der funktionellen Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden diese Nachteile vermieden. Sie erfassen nicht-invasiv die Gesamthirnaktivität durch Messung von regionalen Durchblutungsänderungen, die aufgrund neurovaskulärer Kopplungsphänomene durch eine Weitstellung der kapillaren Endstrecke im Bereich aktivierter Neuronen erhöht wird. Die Durchblutungsmessung wird beim PET-Verfahren durch radioaktiv markiertes Wasser ($H_2^{15}O$) möglich, bei der fMRT durch Messung magnetischer Signalveränderungen von desoxygenierten Hämoglobin im Blut. Vor allem die fMRT bietet eine hohe räumliche und im Sekundenbereich liegende zeitliche Auflösung. Die PET ermöglicht neben der Durchblutungsmessung des Gehirns auch die radioaktive Markierung von Substraten zur Analyse metabolischer Prozesse, wie z.B. des Glukosestoffwechsel sowie die Erfassung der Verteilung bestimmter Rezeptortypen im Gehirn, wie etwa der Opiatrezeptoren.

Mittels der eben aufgezählten bildgebenden Verfahren konnte bei verschiedenartigen Schmerzexperimenten ein spezifisch aktiviertes zentrales Schmerznetzwerk nachgewiesen werden, welches Mittelhirn-, thalamische, limbische und kortikale Strukturen einbezieht (Abb. 3; Tab. 1). Diese Strukturen sorgen teils in parallelen teils in sequentiellen Verarbeitungsschritten für einen wechselseitigen Informationsaustausch (Price 2000). Es entsteht eine dreidimensionale Aktionsmatrix, welche die Entstehung des Sinneseindrucks Schmerz bedingt. Die historische Vorstellung eines einzigen „Schmerzzentrums“ kann mit diesen Erkenntnissen endgültig verworfen werden. Im Folgenden sollen die schmerzverarbeitenden Hirnstrukturen unter funktionell anatomischen Gesichtspunkten näher charakterisiert werden.

Abb. 3 – Aufsteigender nociceptiver Verarbeitungsweg (Price 2000)



PAG: periaqueductales Grau; PB: parabrachialer Nucleus der dorsolateralen Pons; VMpo: ventromedialer Anteil des posterioren Nucleus des Thalamus; MDvc: ventrocaudaler Anteil des medial dorsalen Nucleus des Thalamus; VPL: ventroposteriöer lateraler Nucleus des Thalamus; ACC: anteriorer cingulärer Cortex; PCC: posteriorer cingulärer Cortex; HT: Hypothalamus; S1, S2: primär und sekundär somatosensorischer Cortex; PPC: Posteriorer Parietalcortex; SMA: Supplementärmotorischer Cortex; Amyg: Amygdala; PF: präfrontaler Cortex.

Tab. 1 – Bildgebungsübersicht über beteiligte Hirnstrukturen bei der Schmerzverarbeitung (Wiech et al. 2001)

Autoren	Stimulation	Methode	SI	SII	Insel-kortex	ACC	Präfrontal-kortex	Thalamus	Motor. Areal
Jones et al. 1991 [48]	phasischer Hitzereiz	PET	-	-	-	C↑	-	C↑	C↑
Talbot et al. 1991 [75]	phasischer Hitzereiz	PET	C↑	C↑	-	C↑	-	C↑	-
Apkarian et al. 1992 [3]	tonischer Hitzereiz	SPECT	C↓	?	?	-	-	?	?
Coghill et al. 1994 [20]	phasischer Hitzereiz	PET	C↑	C↑	C↑	C↑	-	C↑	I↑
Casey et al. 1994 [14]	phasischer Hitzereiz	PET	C↑	C↑	C↑	C↑	-	B↑	-
Davis et al. 1995 [25]	elektrischer Reiz	fMRI	C↑	?	?	C↑	?	?	?
Hsieh et al. 1995 [46]	Ethanolinjektion	PET	C↑	?	C↑	B↑	I↑	-	C↑
Craig et al. 1996 [23]	tonischer Hitzereiz	PET	C↑	C↑	C↑	C↑	-	C↑	C↑
Casey et al. 1996 [15]	Kältereiz	PET	C↑	?	B↑	B↑	I↑	B↑	C↑
Vogt et al. 1996 [80]	phasischer Hitzereiz	PET	-	-	B↑	C↑	-	B↑	-
Rainville et al. 1997 [72]	tonischer Hitzereiz	PET	C↑	C↑	C↑	B↑	-	B↑	-
Adler et al. 1997 [1]	tonischer Hitzereiz	PET	-	-	?	I↑	I↑	I↑	?
Derbyshire et al. 1997 [28]	Laserreiz	PET	C↑	-	C↑	B↑	B↑	B↑	B↑
Andersson et al. 1997 [2]	Capsaicininjektion	PET	C↑	-	I↑	C↑	I↑	?	?
Derbyshire et al. 1998 [29]	tonischer Hitzereiz	PET	-	C↑	B↑	B↑	I↑	I↑	C↑
Porro et al. 1998 [70]	Ascorbinsäureinjektion	fMRI	C↑	?	?	C↑	C↓	?	C↑
Oshiro et al. 1998 [66]	elektrischer Reiz	fMRI	C↑	B↑	B↑	-	?	-	?
Peyron et al. 1999 [67]	Hitzereiz	PET	I↓	B↑	B↑	-	I↑	B↑	?

Aufgelistet sind die Areal, die eine signifikante Zu- bzw. Abnahme der Aktivierung im Vergleich zur Kontrollbedingung zeigten. SI primärer somatosensorischer Cortex; SII sekundärer somatosensorischer Cortex; ACC anteriorer cingulärer Cortex; C contralateral zur stimulierten Seite, I ipsilateral zur stimulierten Seite, B bilaterale Aktivierung; ↑ signifikante Zunahme der Aktivierung, ↓ signifikante Abnahme der Aktivierung, ? keine eindeutige Angabe in der Originalarbeit oder das Areal wurde nicht analysiert; r Aktivierung tritt unabhängig von der Stimulationsseite rectxhemisphärisch auf.

1.5. Schmerzverarbeitende Hirnareale

1.5.1. Thalamus

Der Thalamus repräsentiert eine zytoarchitektonisch sehr komplexe Struktur, die durch Züge weißer Substanz, den sogenannten Laminae, anatomisch in vier größere Bereiche eingeteilt wird, den Nucleus anterior, den Nucleus medialis, den Nucleus ventralis als größte Thalamusstruktur sowie den kaudal anschließenden Nucleus posterior, auch Pulvinar genannt. Diese Zellgruppen beinhalten insgesamt etwa 120 weitere Unterkerne. Für die Schmerzverarbeitung ist nach heutigen Erkenntnissen im Wesentlichen der posteriore Anteil des Nucleus ventralis von Bedeutung. Er lässt sich in laterale und mediale Kernuntergruppen aufteilen (Hudson 2000).

Über die lateralen Kernanteile werden nociceptive Informationen an die somatosensorischen Gebiete S1 und S2 vermittelt, wobei die somatotope Gliederung des Thalamus eine genaue Punkt-zu-Punkt Anordnung der entsprechenden Körperimpulse erlaubt (Hudson 2000).

Über die medialen Kernanteile erfolgt eine eher unspezifische Verteilung der nociceptiven Signale in limbische Areale, wie z.B. das Cingulum (Van Hoessen et al. 1993).

Die Hauptfunktion des Thalamus besteht allerdings in der Sammlung und Umschaltung sämtlicher sensorischer Informationen des Körpers. Der Thalamus besitzt hierbei Integrations-, Koordinations- und Modulationsfähigkeit für ankommende Signale. Eine Zerstörung des Thalamus, beispielsweise durch einen Infarkt kann je nach Lage zu einer Herabsetzung der Tiefensensibilität oder der Schwelle für die Perzeption von Berührung, Schmerz und Temperatur führen (Head et al. 1911). Läsionen des Thalamus können weiterhin zu Intentionstremor, Bewegungsstörungen (z.B. Thalamushand) und Muskelkontrakturen, bis hin zu contralateralen Hemiparesen sowie zu affektiven Störungen aufgrund limbischer Verschaltungen führen.

Bildgebende Aktivierungsstudien zeigen bei verschiedensten Schmerzmodalitäten meistens eine contralaterale Aktivierung des Thalamus, gelegentlich auch eine fehlende, bilaterale oder ipsilaterale Aktivierung (Tab. 1). Diese Diskrepanz kann am ehesten auf die unterschiedlichen Stimulationsformen, Applikationsdauern, Applikationsfrequenzen oder Reizintensitäten der nociceptiven Reize zurückgeführt werden.

1.5.2. Somatosensorischer Cortex (S1 und S2)

Der primär somatosensorische Cortex (S1), mit Lokalisation im Gyrus postcentralis, besitzt die Fähigkeit die Reizintensität zu bestimmen und diese somatotopisch zuzuordnen (Jones et al. 1970; Amaral 1987). Läsionen dieser Struktur führten zu einem Verlust der genauen

räumlichen Wahrnehmung gegenüber äußeren Reizen (Head et al. 1911; Ploner et al. 1999), insbesondere war die Fähigkeit zur Lokalisation und Intensitätsabstufung von Reizen beeinträchtigt, nicht allerdings unbedingt die subjektive Schmerzempfindung.

Die Bildgebung bei Schmerzversuchen erbrachte für diese Region eher uneinheitliche Ergebnisse, teilweise wurden Aktivierungen, teilweise gar keine Veränderungen, teilweise eine Verminderung des Signalverhaltens (rCBF, BOLD) beobachtet. Als mögliche Erklärung für dieses Phänomen wird neben einer unterschiedlichen Konzeption der Stimulationsweisen und Schmerzeinwirkung auch eine Sensibilität auf mechanische Reize diskutiert, die im Rahmen der Schmerzreizung auftreten kann (Treede et al. 1999). Bemerkenswert ist, dass schmerzhafte Mechanoreize selbst zu keiner Aktivierung in der S1 Region führen (Disbrow et al. 1998). Dagegen lösen nicht-schmerzhafte taktile, sowie besonders schmerzhafte elektrische Reizungen eine Aktivierung in dieser Region aus (Hsieh et al. 1996). Somit muss davon ausgegangen werden, dass die Aktivierung der S1 Region bei überschwelligen Reizen auf die unterschwellige Mitreizung von Mechanorezeptoren in der Haut zurückzuführen ist.

Weiterhin unklar ist die genaue Funktion des sekundär somatosensorischen Cortex (S2) bei der Schmerzverarbeitung. S2 befindet sich im inferioren Bereich der Brodman Area (BA) 40 überlappend mit BA 43 und wird auch als parietales Operculum bezeichnet. Bildgebungsstudien zeigen häufig eine bilaterale Aktivierung bei der Verarbeitung von sensorischen Informationen ohne somatotopie Gliederung. Thermisch oder mechanisch noxische Stimulationen führen zu einer ausgeprägteren Aktivierung als nicht-noxische Reize (Oshiro et al. 1998). Ein Ausfall der Region bewirkte bei einem Patienten eine verminderte Sensibilität auf thermisch oder mechanisch schmerzhafte Reizungen (Greenspan et al. 1992). Möglicherweise besteht die Aufgabe des sekundär somatosensorischen Cortex in der Integration von Informationen aus anderen Sinnesmodalitäten (Jones 1999; Treede et al. 2000).

1.5.3. Insulärer Cortex

Bezüglich Schmerzverarbeitung lässt sich der insuläre Cortex (IC) in eine affektive Komponente mit vegetativen Begleitreaktionen und eine sensorische Komponente unterteilen. Die affektive Verarbeitung wird dem anterior-ventral gelegenen Anteil des IC zugerechnet, weil zahlreiche Fasern zu Strukturen sowohl des limbischen Systems, wie der Amygdala und des anterioren Cingulums, als auch des autonomen Systems ziehen (Hudson 2000). So führen elektrische Stimulationen dieser Region zu beschleunigten respiratorischen, kardiovaskulären und gastralen Effekten (Mufson et al. 1982), aber auf Grund amygdalärer Projektionen auch zu Gefühlen der Angst und einer Tendenz zur Vermeidung (Gabriel 1993).

Setzt man sich in der Bildgebung besonders mit den sensorisch-diskriminativen Aspekten der Schmerzverarbeitung auseinander, so ergibt sich fast immer eine Beteiligung des posterior-dorsal gelegenen Anteil des IC (Craig et al. 2000). Dieser Bereich erhält Fasern von lateralen Kerngebieten des Thalamus und steht zu sensorischen Arealen, wie dem primär und sekundär somatosensorischen Cortex und prämotorischen Arealen, wie der BA 6 in Verbindung (Peyron et al. 1999; Yamasaki et al. 2000). Ebenso wird dieser Region eine kodierende Eigenschaft für Hitzeintensität des Schmerzreizes zugesprochen (Craig et al. 2000).

1.5.4. Anteriorer Cingulärer Cortex

Der anteriore cinguläre Cortex (ACC) ist in den letzten Jahren ein wichtiges Forschungsobjekt der kognitiv orientierten Neurowissenschaften geworden, da diese Struktur an der Prozessierung und Integration sensorischer, motorischer, kognitiver und emotionaler Informationen beteiligt ist, sowie emotionale und motivationale Inhalte ausbilden kann. In weiterer Folge kann diese Struktur andere Hirnregionen in ihren kognitiven, motorischen, endokrinen und viszerale Funktionen beeinflussen (Devinsky et al. 1995; Bush et al. 2000). Diese Erkenntnisse wurden früher aus resultierenden Verhaltensdefiziten nach Läsionen in dieser Struktur erschlossen und verdeutlichen seine komplexe Funktionsvielfalt. So führen Schlaganfälle oder Schädel-Hirn-Traumen mit isolierter Schädigung des Cingulums oftmals zu umfangreichen Persönlichkeitsänderungen, die mit Apathie, Unaufmerksamkeit, Dysregulation der autonomen Funktionen, akinetischem Mutismus und emotionaler Instabilität einhergehen kann (Bush et al. 2000). Diese Erkenntnisse werden in Ausnahmefällen heute noch für die Behandlung therapierefraktärer psychiatrischer Störungen (Zwang, Depression) oder Schmerzen verwendet, indem Leukotomien mit Durchtrennung präfrontaler und cingulärer Bahnen durchgeführt werden. Dadurch lässt sich bei chronisch Schmerzkranken die affektive Komponente des Schmerzerlebens positiv beeinflussen, die zu einer deutlichen Erleichterung der Schmerzunangenehmheit führt, obwohl die Ausprägung der Schmerzintensität unverändert bleibt (Foltz et al. 1962; Bouckoms 1994).

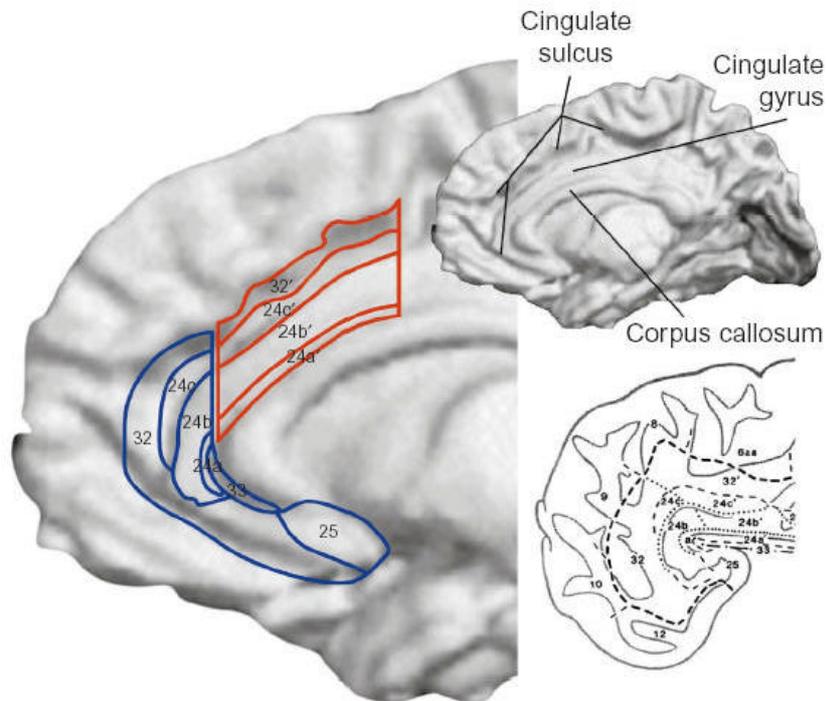
Neuroanatomisch gehört der ACC zum limbischen System und besteht morphologisch aus einer schmalen etwa 10 cm langen Struktur, die sich entlang des Corpus callosum erstreckt. Zytoarchitektonisch als auch funktionell formt sich der ACC aus anatomisch größeren Abschnitten, dem BA 24 (inferior, callosumnah) und BA 32 (superior, callosumfern) und zu kleineren Abschnitten aus BA 33 und 25. Elektrophysiologisch erhält vor allem der ACC nociceptive Signale über mediale thalamische Kerne (Vogt et al. 1987). Die funktionelle

Vielfalt des ACC macht die Aufteilung in eine kaudal gelegene (BA 24', BA 32') und eine rostral-perigenual gelegene (BA 24, BA 32) Untereinheit nötig (Abb.4) (Bush et al. 2000). Der kaudale Anteil des ACC unterhält reziproke Verbindungen mit dem lateralen präfrontalen (BA 46/9) und parietalen Cortex (BA 7), sowie mit prämotorischen und supplementär motorischen Arealen. Der rostrale Anteil steht über reziproke Verbindungen unter anderem mit Amygdala, orbitofrontalen Cortex und PAG in Verbindung und ist an der Generierung von emotionalen Antworten verantwortlich (Devinsky et al. 1995).

In vielen bildgebenden Schmerzstudien hat der ACC eine wichtige Stellung in der Schmerzforschung eingenommen, wobei eine eindeutige Aufgabenzuordnung aufgrund der funktionellen Komplexität bis heute nicht eindeutig gelungen ist. Im Wesentlichen wird die Ausbildung und Verarbeitung affektiver und emotionaler Reaktionen auf Schmerz, insbesondere der Unangenehmheit und der leidenden Komponente, dem kaudalen Anteil des ACC zugesprochen (Rainville et al. 1997; Tölle et al. 1999). Die Planung eines motorisch gesteuerten Antwort-Abwehrverhaltens (Peyron et al. 2000; Büchel et al. 2002) und die selektive Richtung der Aufmerksamkeit auf die Schmerzempfindung (Peyron et al. 1999) sind weitere Funktionen. Nach einer aktuellen Studie dürfen die Funktionen der Stimulusdetektion und Intensitätsevaluation (Büchel et al. 2002) ebenfalls zugerechnet werden, obwohl diese Aufgaben vorwiegend vom somatosensorischen Cortex (Bushnell et al. 1999; Peyron et al. 1999) aber auch vom posterioren Cingulum (Tölle et al. 1999) wahrgenommen werden. Weitere Studien müssen diesbezüglich Klärung bringen.

Perigenual-rostrale Aktivierungen des ACC finden sich nur in wenigen Schmerzbildungsstudien (Bornhövd et al. 2002). Allerdings scheint die Emotion Angst mit einer Aktivierung dieser Gegend einherzugehen, wie bildgebende Studien von psychiatrischen Patienten mit Zwangsstörungen, Depressionen, Phobien und posttraumatischen Angststörungen ergaben (Peyron et al. 2000). Auch wurden Aktivierungen beobachtet, wenn das Ausmaß und die Stärke des Schmerzreizes den Probanden unbekannt sind (Hsieh et al. 1999).

Abb. 4 – Anteriorer cingulärer Cortex mit „affektiver“ (blau) und „kognitiver“ (rot) Untereinheit (Bush et al. 2000)



1.5.5. Präfrontaler Cortex

Dem präfrontalen Cortex (PFC) wird im schmerzverarbeitenden Kontext die Evaluation und Prozessierung der kognitiven Dimension des Schmerzerlebens zugesprochen. Allein schon aufgrund der zytoarchitektonischen Komplexität und Heterogenität dieser anatomisch sehr großen Region, sowie der weit gespannten Konnektivität mit nahezu allen Hirnregionen sind eindeutige Funktionszuordnungen schwer möglich (Hudson 2000). Zudem besteht eine enge Verschaltung mit dem funktionell ebenfalls sehr heterogenen cingulären Cortex (Hudson 2000).

Bildgebungsstudien konnten aber trotz der anatomischen Größe zwei relevante Strukturen herausarbeiten, die eine wichtige Rolle in der Schmerzverarbeitung spielen. Es handelt sich einmal um den dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC), der wesentlich aus den Regionen BA 9, 10, 46 besteht und zum anderen um den ventromedialen präfrontalen Cortex (VMPFC) und orbitofrontalen Cortex, der die Regionen BA 10, 11, 12 einschließt (Peyron et al. 2000).

Dem DLPFC werden überwiegend aufmerksamkeitsverarbeitende sowie exekutive Funktionen im Sinne eines Willenaktes zugesprochen. Im Rahmen der Schmerzverarbeitung wird diesem Bereich die Zuwendung der Aufmerksamkeit zum Schmerzreiz zugeordnet (Ingvar 1999). Weiterhin ist er Sitz des Arbeitsgedächtnisses („Working memory“), in dem kurzzeitig verhaltensrelevante Informationen zur Erreichung bestimmter sekundärer Ziele gespeichert werden können. Außerdem sorgt er durch hippocampale Verbindungen für den

Informationsabruf früher gespeicherter Information, die mit der aktuellen Information verknüpft werden kann (Hudson 2000).

Läsionen in dieser Region können eine Veränderung des Abstraktionsvermögens bewirken, z.B. bezüglich des Lösens komplexer Probleme, des zukünftigen Planens sowie der Fixierung primärer Ziele bei gleichzeitiger Exploration von Sekundärzielen („Working memory“), sowie eine Verzögerung bis hin zur Unmöglichkeit Entscheidungen zu treffen, obwohl Intellekt, Aufmerksamkeit und Working memory intakt sein können (Hudson 2000). Patienten mit unilateralen Läsionen im Bereich des Frontalcortex zeigten auch eine veränderte sensorisch diskriminative Leistung im Sinne einer erhöhten Schmerzschwelle der contralateralen Seite bei schmerzhafter Elektrostimulation der Haut (Daum et al. 1995).

Dem orbitofrontalen Cortex und VMPFC werden die negativ affektive Bewertung des Schmerzerlebens zugesprochen, die bei der Gabe von Fentanyl, einem hochpotenten Opioidagonisten vermindert ist (Adler et al. 1997). Möglicherweise scheint der orbitofrontale Cortex/VMPFC zusammen mit dem ACC (BA 24, 32) eine inhibitorische Kontrolle von schmerzrelevanten affektiven Signalen des limbischen Systems auszuüben (Ingvar 1999).

1.5.6. Hirnstamm – periaquaeduktales Grau

Der Hirnstamm mit seinen zahlreichen Kernen ist eine lebenswichtige Struktur, die u.a. die Regulation autonomer Funktionen zur Aufrechterhaltung von Kreislauf- und Atemfunktionen einnimmt. Das periaquaeduktales Grau (PAG) erhält direkte nociceptive Signale von aufsteigenden spinalen Verbindungen (Blomqvist et al. 1991), die in Thalamus, Hypothalamus und das limbische System weitergeleitet werden und eine Abwehrreaktion ausbilden. Bei drohenden Aggressionen von außen wird der Körper durch autonome und endokrine Antworten, ausgelöst durch das konzertierte Zusammenspiel zwischen Hypothalamus und Amygdala, in einen Alarm- und Verteidigungszustand gebracht, das mit aggressiv-defensiven Verhalten einhergeht (Ingvar 1999).

Bildgebende Schmerzstudien konnten selten Aktivierungen im PAG beobachten, möglicherweise deshalb, weil es sich um kontrollierte Schmerzexperimente handelte, bei dem die Probanden sehr gut über den zu erwartenden Schmerzreiz aufgeklärt sind. Dagegen bewirken sowohl unbekannte und im Ausmaß nicht abschätzbare Schmerzreize (Hsieh et al. 1999), als auch mit Todesangst oder Erstickungsangst verbundene Schmerzzustände, wie z.B. Angina pectoris eine Aktivierung des PAG (Rosen et al. 1994). Dabei korreliert die Aktivierung mit dem Ausmaß der subjektiv erlebten Intensität des Schmerzreizes (Tölle et al. 1999).

Das PAG stellt einen integralen Bestandteil des deszendierenden Schmerzhemmsystems dar, welches im folgenden Kapitel näher erläutert wird. Aktivierungen in dieser Struktur charakterisieren die Aktivierung des Schmerzhemmsystems mit dem Ziel der Modulation und Inhibition nociceptiv afferenter Signale (Ingvar 1999).

1.6. Schmerzhemmsysteme

Die Schmerzwahrnehmung kann in mehrfacher Hinsicht beeinflusst werden, wobei wesentliche Mechanismen die Schmerzdämpfung durch körpereigene Opiate (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine, Endomorphine, Nociceptin) und durch übergeordnete supraspinal gelegene Regionen mit inhibitorischer Wirkung auf die Verarbeitung nociceptiver Signale darstellen (Abb. 1 rechtes Schema). Beide Mechanismen könnten bei der Schmerzdämpfung durch Ablenkung beteiligt sein (Fields 2000; Tracey et al. 2002). Opiate wirken auf mindestens vier Opiatrezeptor-Untertypen (δ , κ , μ , Nociceptin) im ZNS ein, wobei den μ -Rezeptoren die höchste analgetische Wirkung zugesprochen wird (Schmidt 2001). Opiatrezeptoren kommen praktisch in allen Regionen des Hirns vor, in besonders hoher Anzahl im periaquaeductalen Grau (PAG) und im Thalamus. Dies wurde in Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Studien mit einem ^{11}C radioaktiv markierten Opiatligenanden gezeigt, welcher unspezifisch an Opiatrezeptoren bindet (Willoch et al. 1999). Die Funktionalität dieser Bindung ergibt sich daraus, dass Morphinmikroinjektionen in das zentrale Höhlengrau zu deutlicher Analgesie führt (Yaksh et al. 1988). Desgleichen unterdrückt die intraspinale Injektionen von Morphin in die Substantia gelatinosa des Hinterhorns die Transmission nociceptiver Signale (Duggan et al. 1977).

Analgesie wird auch durch Elektrostimulation des PAG erreicht (Reynolds 1969), unter anderem durch lokale Ausschüttung μ -selektiver endogener Opiate (Akil et al. 1976; Hosobuchi et al. 1977), die über eine Entkoppelung von GABAerg-inhibierten Projektionsneuronen zu einer Inhibierung von „off“ Zellen in Kerngebieten der rostro-ventromedialen Medulla (RVM) führen (Fields et al. 1999). Kerne mit schmerzhemmendem Potential sind der Nucleus Raphe magnus und der benachbarte Nucleus paragigantocellularis der Formatio reticularis, welche zusammen mit dem PAG als Ursprungsorte der deszendierenden inhibitorischen Bahnsysteme angesehen werden (Abb.1, rechtes Schema) (Schmidt 2001). Sie sind über absteigende Bahnen unter Beteiligung opioiderg, serotonerg und noradrenerg Neurotransmittersysteme mit nociceptiven Neuronen des medullären Hinterhorns im Rückenmark oder des Nucleus trigeminalis caudalis verbunden und können

die afferente nociceptive Aktivität maßgeblich beeinflussen (Bushnell et al. 1984). Dementsprechend bewirkt die elektrische Reizung des zentralen Höhlengraus, des Nucleus raphe magnus oder des Nucleus paragigantocellularis eine tiefe Analgesie bei vollem Bewusstsein (Boivie et al. 1982; Baskin et al. 1986).

Ähnliche analgetische Effekte werden durch elektrische Stimulation verschiedener Kernbereiche des Thalamus (VPL, VPM, Pulvinar) (Hosobuchi et al. 1973; Mazars et al. 1973; Kupers et al. 1993; Gybels 2001), aber auch des Motorcortex (Tsubokawa et al. 1991; Tsubokawa et al. 1993; Garcia-Larrea et al. 2000) erzielt, wobei die zu Grunde liegenden Mechanismen bisher kaum geklärt sind.

Die analgetischen Effekte bei der elektrischen VPL/VPM Stimulation beruhen dabei nicht auf einer Aktivierung des endogenen Opiatsystems, da die vergleichende Gabe von Naloxon, einem Opiatantagonisten, zwar zu einer Aufhebung der Analgesie bei Stimulation des PAG führte, nicht aber bei Stimulation des VPL (Hosobuchi et al. 1977). Tierexperimentelle Arbeiten an Ratten zeigten, dass VPL Stimulation sowohl die neuronale Aktivität in einer wichtigen Schmerzstruktur, dem parafaszikulären thalamischen Nucleus, unterdrückt (Benabid et al. 1983), als auch die Aktivität aufsteigender Neurone im spinothalamischen Trakt (Dickenson 1983; Gerhart et al. 1983). Dementsprechend dürfte die Hauptwirkung der VPL/VPM Stimulation in der Inhibition spinothalamischer Neuronen liegen, obwohl keine direkten Projektionen zu den Hinterhornneuronen im Rückenmark existieren. Allerdings konnten anatomische Studien Kollateral-Verbindungen zum PAG und Nucleus raphe magnus feststellen (Giesler et al. 1981), so dass durch die VPL/VPM Stimulation möglicherweise das deszendierende Schmerzhemmsystem stimuliert wird (Tsubokawa et al. 1982). Eine bildgebende $H_2^{15}O$ -PET Studie an fünf Patienten mit VPL/VPM Stimulator zur Behandlung neuropathischer Schmerzen zeigte eine Aktivierung des Thalamus, der anterioren Insula, der Amygdala, des cingulären und orbitofrontalen Cortex (BA 11) (Duncan et al. 1998). Zu ähnlichen Ergebnissen führte eine $H_2^{15}O$ -PET Untersuchung von einem Patienten mit Trigeminoopathie und VPM-Stimulation (Kupers et al. 2000).

Bei der Motorcortexstimulation (MCS) handelt es sich um eine vergleichsweise neue Methode der Schmerzanalgesie, die erstmals von Tsubokawa 1991 beim Menschen beschrieben wurde. Verantwortlich für die Schmerzreduktion bei der Motorcortexstimulation scheint eine orthodrome Aktivierung motorischer Thalamuskern (Nucleus ventralis anterior und ventrolateralis) und medialer Thalamuskern, sowie sekundärer Zentren, wie dem oberen Hirnstamm, der anterioren Insula, dem anterioren cingulären Cortex (ACC) (BA 32) und dem orbitofrontalen Cortex zu sein. Dies zeigten Bildgebungsarbeiten mittels $H_2^{15}O$ -PET (Peyron et al. 1995; Garcia-Larrea et al. 1999). Die MCS scheint die Schmerzhemmung einerseits über eine Ansteuerung intrathalamischer Verschaltungen cingulär-orbitofrontaler Strukturen mit

einem lindernden Einfluss auf die affektiv-emotionale Komponente des chronischen Schmerzerlebens zu bewirken. Andererseits wird durch Aktivierungen im oberen Hirnstamm das deszendierende Schmerzhemmsystem zur Dämpfung aufsteigender nociceptiver Signale stimuliert.

Eine weitere Elektrostimulationsform zur Behandlung chronischer Schmerzen vor allem des neuropathischen Schmerzes betrifft die ursprünglich von Shealy 1967 eingeführte subdurale oder die mittlerweile favorisierte epidurale Rückenmarksstimulation (Shealy et al. 1970). Sie ist allerdings mit Parästhesien im betroffenen Schmerzareal verbunden, so dass sie nicht häufig zum Einsatz kommt.

1.7. Bildgebungsstudien zum Einfluss von Ablenkung auf die Schmerz Wahrnehmung

Bislang existieren nur wenige Bildgebungsstudien, die sich mit dem Thema Schmerzmodulation durch Ablenkungsstrategien beschäftigt haben (Peyron et al. 1999; Petrovic et al. 2000; Yamasaki et al. 2000; Frankenstein et al. 2001; Bantick et al. 2002; Tracey et al. 2002).

Peyron untersuchte in seiner Arbeit sensorische und attentionale Netzwerke mittels $H_2^{15}O$ -PET (Peyron et al. 1999). Den Probanden wurden Hitzeschmerzreize unter verschiedenen attentionalen Bedingungen verabreicht. Zum einem erfolgte durch Zählen der applizierten Schmerzreize eine gezielte Hinwendung der Aufmerksamkeit zum Schmerzreiz, zum anderem wurde durch Zählen von schmerzunabhängigen, randomisiert gegebenen Signaltönen eine Ablenkung bewirkt. Die gezielte kognitive Ausrichtung auf den Schmerzreiz ergab eine relative Mehraktivierung lateral präfrontaler Regionen sowie des caudalen anterioren Cingulums, wohingegen die Ablenkung sich in einer Verminderung der zerebralen Gesamtaktivierung äußert. Übrig blieben Aktivierung im Thalamus und Hirnstammbereich, am ehesten PAG, beides Regionen, die für die Modulation der nociceptiven Afferenzsignale zuständig sind.

Petrovic fand mit $H_2^{15}O$ -PET einen relativen Aktivierungsanstieg im orbitofrontalen Cortex, wenn Probanden einem Kälteschmerzreiz („Cold-Pressor-Test“) ausgesetzt und gleichzeitig durch Bearbeitung einer sog. Maze-Aufgabe abgelenkt wurden, sowie einen Aktivierungsabfall im somatosensorischen und PAG/Mittelhirn Bereich (Petrovic et al. 2000).

Yamasaki, der mittels evozierter Potentiale und evozierten Magnetfeldern, die Hitzeschmerzwahrnehmung auf cingulären Cortex und somatosensorischen Cortex

untersuchte, konnte neben einer subjektiven Schmerzreduktion der Probanden durch Ablenkung (Rechen- und Merkaufgaben) auch eine Reduktion der SEP-Amplituden im SI, SII Cortex feststellen und führt dies auf eine reduzierte Aktivität des cingulären Cortex während Ablenkung zurück (Yamasaki et al. 2000). Diese Aussage ist nur mit Vorsicht zu betrachten. Neben technischer Limitierung der Untersuchungsmethode infolge der Beschränkung auf kalottennahe Aktivierungsmuster, stellt der cinguläre Cortex eine anatomisch weitreichende und funktionell heterogene Struktur dar, der gleichzeitig verschiedene Aktivierungsniveaus repräsentieren kann, wie die Arbeit von Frankenstein zeigte (Frankenstein et al. 2001).

Mittels fMRT untersuchte Frankenstein gezielt die ACC Region während Kälteschmerzreizung (Cold-Pressor-Test) und Ablenkung durch eine verbale Aufmerksamkeitsaufgabe, bei der so viele Wörter wie möglich zu bestimmten Kategorien generiert werden sollen (z.B. Obst, Gemüse, Athleten, Musiker). Dabei ergab sich eine Reduktion der schmerzinduzierten Aktivierung in der ACC Region BA 24', die für die Beurteilung der Schmerzreizunangenehmheit zuständig zu sein scheint, und eine Zunahme der Aktivierung in Region BA 32/32', die im Zusammenhang mit der Prozessierung der verbalen Aufmerksamkeitsaufgabe steht.

Bei der Arbeitsgruppe um Tracey erhielten die Probanden Hitzeschmerzreize und wurden durch die Bearbeitung einer numerischen Stroop-Aufgabe abgelenkt. Dabei konnte ein Aktivierungsanstieg orbitofrontal wie auch im affektiven Anteil des anterioren cingulären Cortex (BA 32) festgestellt werden (Bantick et al. 2002). Ein ähnliche Studie fokussierte sich auf einen Aktivierungsanstieg im PAG (Tracey et al. 2002).

In einer Übersichtsarbeit der bisherigen Bildgebungsstudien zum Thema attentional/kognitiv gesteuerter Modulationsstrategien zur Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung geht Petrovic im wesentlichen von einer Beteiligung des orbitofrontalen Cortex, wie auch des rostralen ACC aus (Petrovic et al. 2002).

Zusammenfassend ergibt sich aus den bisherigen Untersuchungen, dass Ablenkung eine verminderte subjektive Schmerzwahrnehmung induziert, die ihr objektives Korrelat in einer verminderten Aktivität des medialen Schmerznetzwerkes findet. ACC, orbitofrontaler Cortex und PAG scheinen hierbei eine wichtige Rolle im Gefüge der Schmerzmodulation zu spielen. Die Interaktion, sowie das koordinierte Zusammenspiel der verschiedenen Strukturen untereinander ist jedoch noch nicht hinreichend untersucht worden. Angesichts dieser Wissenslücke und ihrer potentiell praktisch therapeutischen Bedeutung war es Zielsetzung dieser Arbeit, die Mechanismen der zerebralen Schmerzmodulation genauer zu charakterisieren, unter anderem mit Hilfe von funktionellen Konnektivitätsanalysen.

2. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

An dieser Studie nahmen 8 gesunde Probanden (7 männlich, 1 weiblich) ohne internistische, neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen freiwillig teil. Das Alter der Probanden bewegte sich zwischen 23 und 55 Jahren ($32,1 \pm 9,8$ Jahre; Durchschnittsalter \pm Standardabweichung). Eine Genehmigung zur Durchführung der Versuche seitens der Ethikkommission der TU München lag vor. Über Versuchsablauf und mögliche gesundheitliche Risiken (Hautrötung an der Stelle der thermischen Schmerzreizung) wurden die Probanden vor Versuchsbeginn mündlich und schriftlich aufgeklärt. Die Probanden konnten jederzeit das Experiment ohne Angabe von Gründen abbrechen.

Wegen eines Hardwaredefekts ging der Datensatz eines Probanden verloren, so dass nur Ergebnisse von 7 Personen präsentiert werden können.

2.2. Funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT)

2.2.1. Physikalische Grundlagen

Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), auch funktionelle Kernspintomographie genannt, ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren zur in-vivo Darstellung funktioneller Abläufe im menschlichen Gehirn.

Aufgrund der Tatsache, dass lebendes Gewebe überwiegend aus Wasser (60-80%) besteht, kann die MRT Untersuchung den Effekt der magnetischen Ausrichtungsfähigkeit von Wasserstoffprotonen ausnutzen. Das Wasserstoffatom besteht aus einem Kern mit einem positiv geladenen Proton und einer Hülle mit negativ geladenem Elektron. Aufgrund seiner ungeraden Kernladungszahl verfügt das Wasserstoffproton über einen als *Kernspin* bezeichneten Eigendrehimpuls. Diese Rotation erzeugt ein magnetisches Dipolmoment, welches normalerweise durch andere regellos ausgerichtete Protonen neutralisiert wird. Wird ein äußeres starkes Magnetfeld angelegt, so richten sich Protonen gemäß ihrer magnetischen Dipoleigenschaft entweder parallel (dicker Pfeil) oder antiparallel (dünner Pfeil) zu den Magnetfeldlinien (z-Richtung) aus (Abb. 5). Da die parallele Ausrichtung magnetisch der günstigere Zustand ist, wird ein messbares *magnetisches Summationsmoment* in z-Richtung aufgebaut. Die magnetische Interaktion zwischen dem eigenen und dem äußeren Magnetfeld führt zu einer Präzessionsbewegung der Protonen um das äußere Magnetfeld, die der Bewegung eines Kreisels gleicht. Die Drehgeschwindigkeit bzw. die Präzessionsfrequenz der

Protonen verändert sich proportional zum angelegten Magnetfeld und kann mit Hilfe der Larmorgleichung berechnet werden. Zusätzliche Magnetisierungsvektoren in x- und y-Richtung, die infolge der Präzessionsbewegungen entstehen, summieren sich im zeitlichen Mittel durch die vektorielle Addition der Einzelbeträge zu Null.

Abb. 5 – Wasserstoff-Protonenspin im Magnetfeld

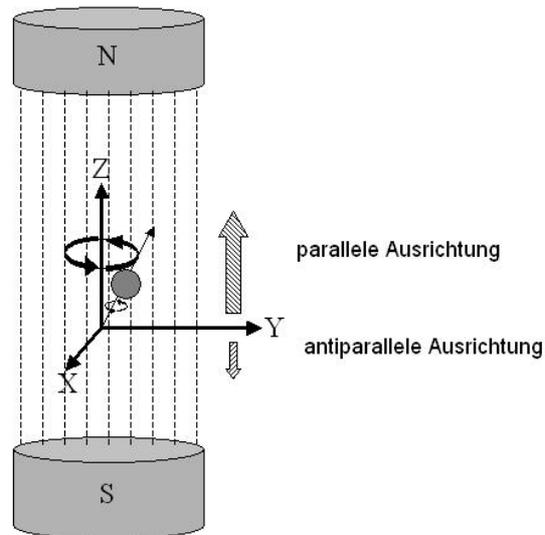
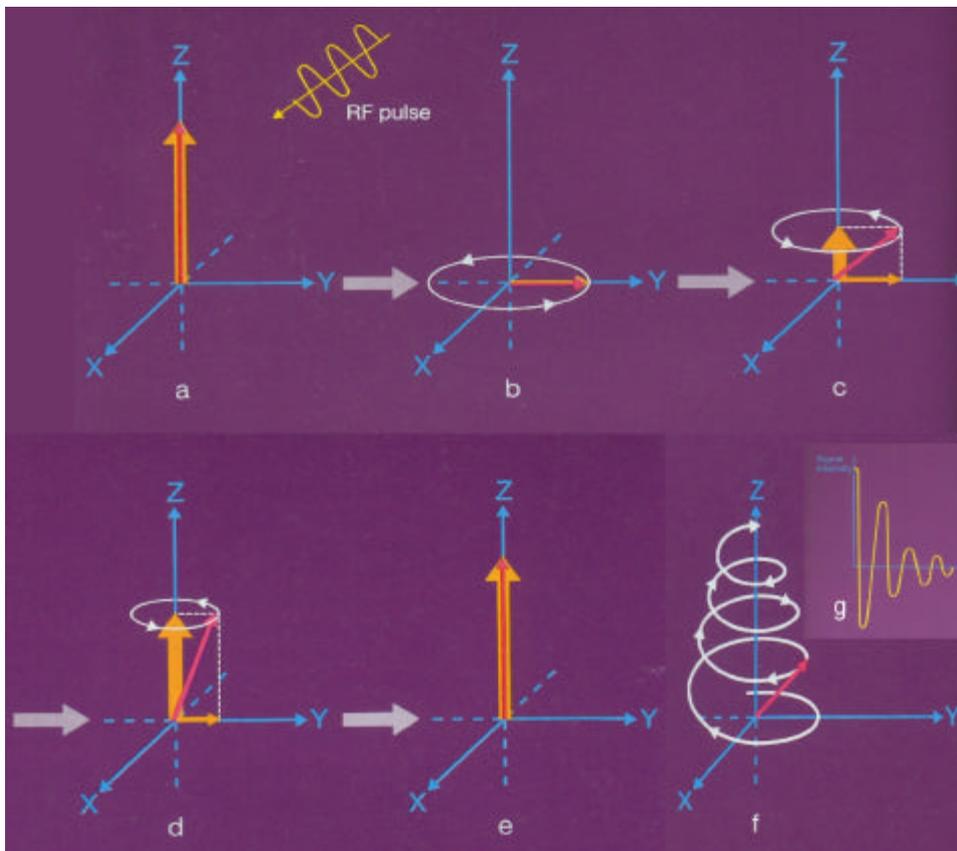


Abb. 6 – Signalgewinnung durch Anregungspuls



Prinzipiell basiert die Erstellung eines MR-Bildes auf kurzfristigen Lageveränderungen der Protonenausrichtung und der gewebeabhängigen Signalaufzeichnung der rückkehrenden Protonen in ihre Ausgangslage. Protonen können in ihrer magnetischen Ausrichtung nur unter Resonanzbedingungen abgelenkt werden. Mit Hilfe der Larmorgleichung wird die benötigte Hochfrequenz eines elektromagnetischen Pulses berechnet. Durch Einspeisung eines üblicherweise transversal eingekoppelten Hochfrequenzpulses (alpha-Puls) werden die Protonen (bis zu 90 Grad) zum angelegten Magnetfeld verkippt (Abb. 6a, b). Amplitude und Dauer des alpha-Pulses bestimmen den Auslenkungswinkel der Protonen. Nach Beendigung des alpha-Pulses relaxieren die ausgerichteten Protonen, d.h. sie kehren allmählich in ihre longitudinale Ausrichtung entlang des angelegten Magnetfeldrichtung zurück (Abb. 6c-e).

Der Rückkehrvorgang wird durch zwei unterschiedlich exponential verlaufenden Zeitkonstanten T_1 und T_2 charakterisiert und durch die Gewebebeschaffenheit beeinflusst. Bei der Rückkehr der Protonen in ihre Ausgangslage entsteht aufgrund des Induktionsgesetzes im Magnetfeld ein Signal, der sog. „Free Induction Decay“ (FID) (Abb. 6f, 6g), der von der Empfangsspule aufgezeichnet und durch zweidimensionale Fourier-Transformation als kontrastierter MR-Bildpunkt umgewandelt wird.

Die longitudinale Relaxation T_1 wird als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet und beschreibt die Entstehung des Summenmagnetisierungsvektors durch Rückkehr der Protonen in z-Richtung. Die Rückkehrgeschwindigkeit wird wesentlich von der Schnelligkeit der Energieübertragung auf nicht angeregte Molekülgitter, wie z.B. Protein- oder Lipidverbände im Gewebe bestimmt. Dieser Vorgang kann ein paar Sekunden dauern und benötigt mehr Zeit als die transversale Relaxation.

Die transversale Relaxation T_2 wird Spin-Spin-Relaxation genannt. Sie charakterisiert die zeitliche Abnahme der Vektorkomponente der Summenmagnetisierung in xy-Richtung. Die während der Dauer des alpha-Pulses aufgenommene Energie wird hierbei an benachbarte ebenfalls in Phase befindliche Protonen abgegeben. Die transversale Relaxation erfolgt relativ schnell, weil die aufgenommene Energie aufgrund ähnlicher Präzessionsfrequenzen leicht an benachbarte Protonen übertragbar ist. Beeinflusst wird diese Zeitkonstante im Wesentlichen von der Protonendichte des Gewebes und der Stärke des außen angelegten Magnetfeldes. Im menschlichen Gehirn bei einer Feldstärke von 1,5 Tesla beträgt die Dauer von T_2 etwa 100 ms.

Für T_1 oder T_2 gewichtete Bilder wird häufig eine sogenannte Spin-Echo-Pulssequenz als Anregungssequenz verwendet (Abb. 7). Zunächst wird ein alpha-Puls und nach einer gewissen Zeit, die als halbe Echozeit ($TE/2$) bezeichnet wird, ein 180° Puls (Inversionspuls) appliziert, welche transversal ausgerichtete Protonen in Gegenrichtung bringen. Durch

Aussendung des Inversionspulses werden die aufgrund von T₂-Effekten dephasierenden Protonen wieder in Phase gebracht. Phasenkohärenz stellt sich genau bei TE ein. Dies sorgt für ein verbessertes Signal-Rausch-Verhältnis bei der Messung der Protonenresonanzsignale. In Abhängigkeit von der Repetitionszeit (TR) und der Echozeit (TE) werden entweder T₁ (sensitiv für longitudinale Relaxation) oder T₂ (sensitiv für transversale Relaxation) gewichtete MR-Bilder aufgezeichnet. Damit nach Anregung die gemessenen Protonensignale lagespezifisch entsprechenden Bildpunkten im MR-Bild zugeordnet werden können, müssen Protonen im Gewebavolumen in ihrer Präzessionsfrequenz verändert werden. Dies erfolgt durch Schaltung von Magnetfeldgradienten in drei Dimensionen, die zu einer leichten ortsselektiven Veränderung der Resonanzfrequenz im Gewebavolumen führen.

Die erste Dimension dient zur Schichtauswahl des Gewebavolumens und wird zeitgleich mit Aussendung des alpha-Pulses durch Schaltung eines Schichtselektionsgradienten in z-Richtung realisiert (Abb. 7). Dieser Gradient hat zur Folge, dass nur Protonen in der ausgewählten Schicht die Larmor-Bedingung erfüllen und Resonanzsignale abgeben können. Die zweite Dimension wird durch den sogenannten Phasenkodiergradienten in x-Richtung erreicht, der unmittelbar nach dem alpha-Puls appliziert wird (Abb. 7). Dieser wird von einem negativen Maximum ausgehend in Schritten inkrementiert und führt zu einer unterschiedlichen Phasenvorprägung schmaler Gewebeabschnitte (sog. k-Raum-Zeile) in x-Richtung. Abhängig von der Bildgebungssequenz dient die noch fehlende dritte Dimension dem Auslesen einer k-Raum-Zeile (z.B. T₁ oder T₂ Bildgebung) (Abb. 7) oder der gesamte k-Raum-Schicht (Echo Planare Bildgebung) (Abb. 8). Hierbei wird während der Datenakquisition ein Auslesegradient in y-Richtung symmetrisch um das Zentrum der Gewebeschicht angelegt. Dies hat eine Frequenzkodierung durch unterschiedliche Protonen-Präzessionsfrequenzen entlang der Gewebeschicht zur Folge.

Um möglichst reine T₁ gewichtete Bilder mit wenig Signalanteil aus der T₂-Relaxation zu erhalten, wird die Echozeit (TE) vergleichsweise kurz eingestellt. Durch kurze Repetitionszeiten TR können langsam relaxierende Spins nicht wieder in die Ausgangslage zurückkehren. Sie besitzen kein ausreichendes elektromagnetisches Potential um Resonanzsignale zu erzeugen. Flüssigkeiten, wie beispielsweise Liquor, erzeugen deshalb im T₁ gewichteten Bild keine Resonanzsignale und erscheinen dunkel. Gewebsteile mit schnell relaxierenden Spins, wie z.B. Hirnmarksgewebe, können dagegen auch bei kürzeren Repetitionszeiten völlig relaxieren. Dementsprechend geben sie ein stärkeres Resonanzsignal ab und werden im MR Bild hell kontrastiert dargestellt. T₂ gewichtete Bildsequenzen arbeiten Signalunterschiede während der transversalen Relaxation durch lange TR und lange TE Zeiten heraus. Solche Bilder sind an hell kontrastierten Flüssigkeiten im Gewebe erkennbar.

Das bisher dargestellte Verfahren zur Gewinnung anatomischer Hirnschnittbilder erfordert mehrere Minuten. Zur Darstellung physiologischer Abläufe im Gewebe sind schnellere Aufnahmetechniken im Sekundenbereich erforderlich. Hierfür existieren eine Anzahl an Messmethoden, wie FLASH-, TSE-, oder EPI-Techniken, wobei hier auf die in der fMRT am häufigsten und in dieser Studie eingesetzten Echo Planar Imaging Technik (EPI) eingegangen werden soll.

Die EPI Technik wurde ursprünglich von Mansfield eingeführt (Mansfield 1977). Sie erlaubt es, ein komplettes menschliches Gehirn mit 28 Schichten zu je 5 mm und einer Bildauflösungsmatrix von 64x64 Punkten à (3x3 mm) in etwa 2,5-3 Sekunden aufzunehmen. Die EPI-Anregungssequenz gibt es in zwei Ausprägungen, sowohl als Spinecho- als auch als Gradienten-Echo Sequenz. In beiden Fällen werden mit einem alpha-Puls alle k-Raumlinien einer Schicht akquiriert (Abb. 8). Dies wird durch abwechselnde Polung des Auslesegradienten in y-Richtung und rasche pulsformige Einschlebung von transienten Phasenkodiergradienten in x-Richtung realisiert (Abb. 8, siehe k-Raum Schema). Der hier auftretende beschleunigte transversale Signalverfall wird als T2*-Relaxation bezeichnet. In der Gradientenecho-Version ist die EPI-Sequenz bei langer Echozeit sehr sensibel für lokale Suszeptibilitätsunterschiede, etwa in der Umgebung von desoxygeniertem Hämoglobin, so dass diese Sequenz bevorzugt zur funktionellen Abbildung aktivierter Hirnregionen eingesetzt wird.

Abb. 7 – Spin-Echo-Sequenz

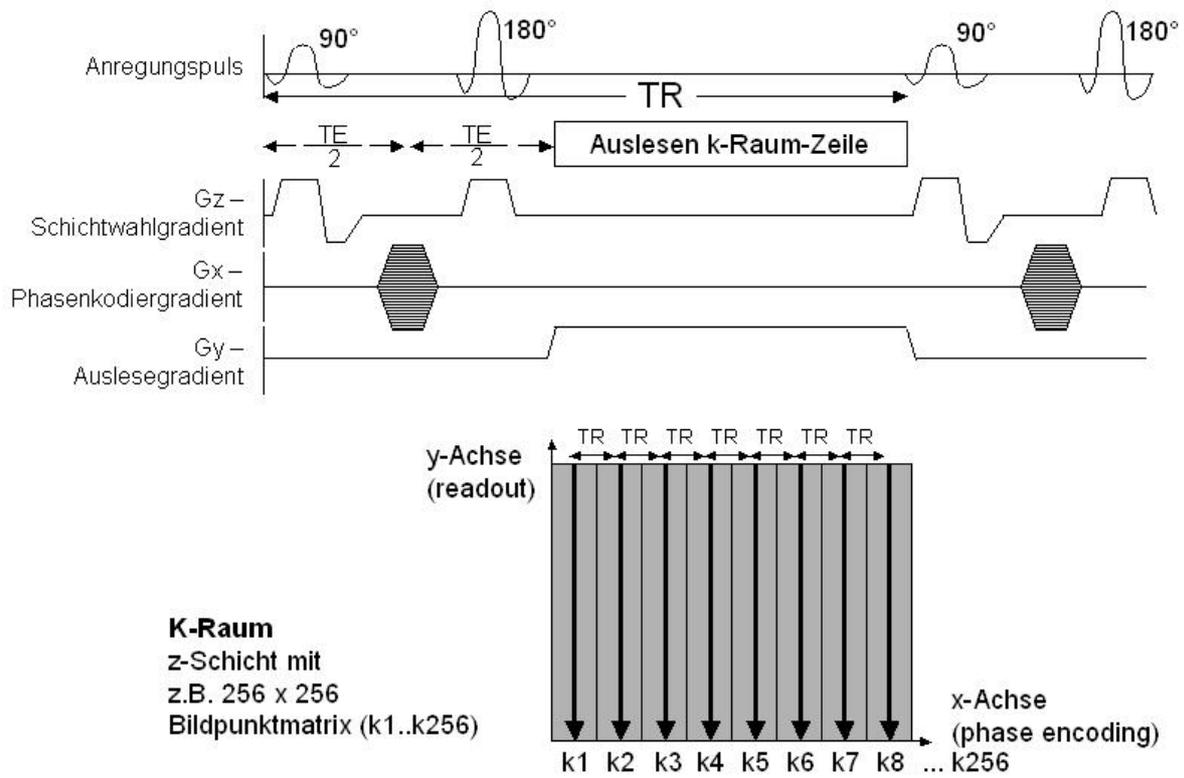
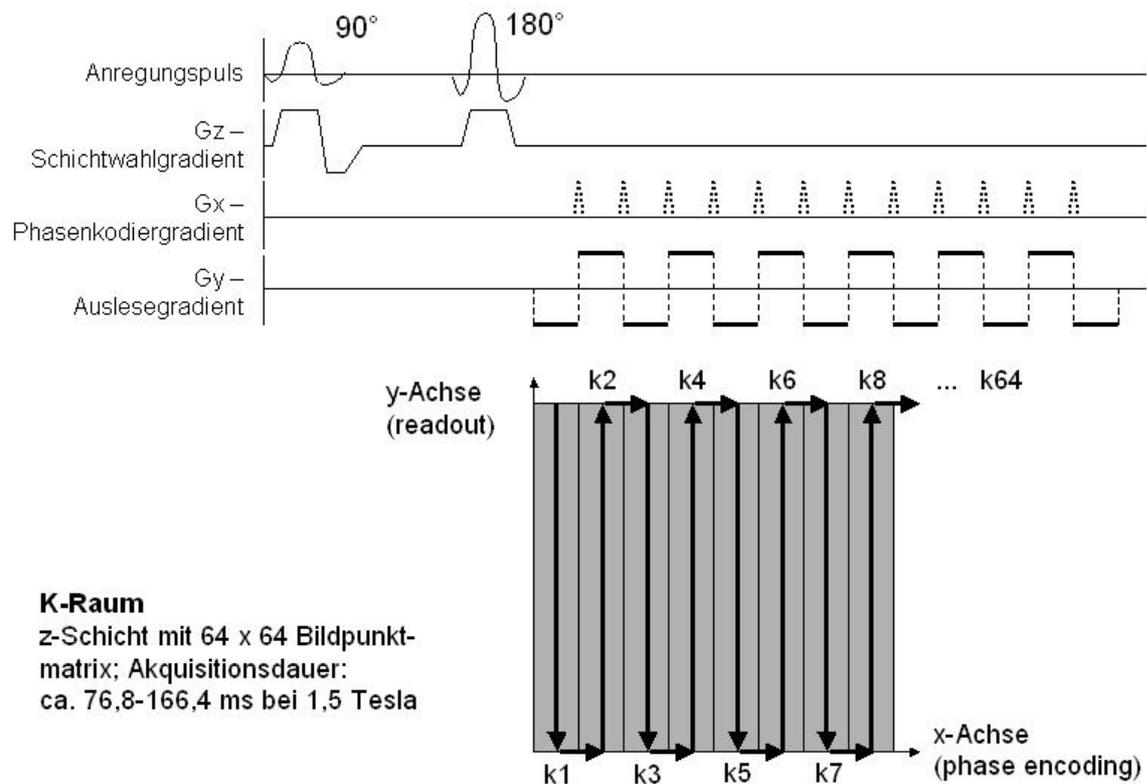


Abb. 8 – Spin-Echo-EPI-Sequenz (angepasstes Schema nach (Cohen 1999))



2.2.2. Biologische Basis der fMRT-Technologie (BOLD Effekt)

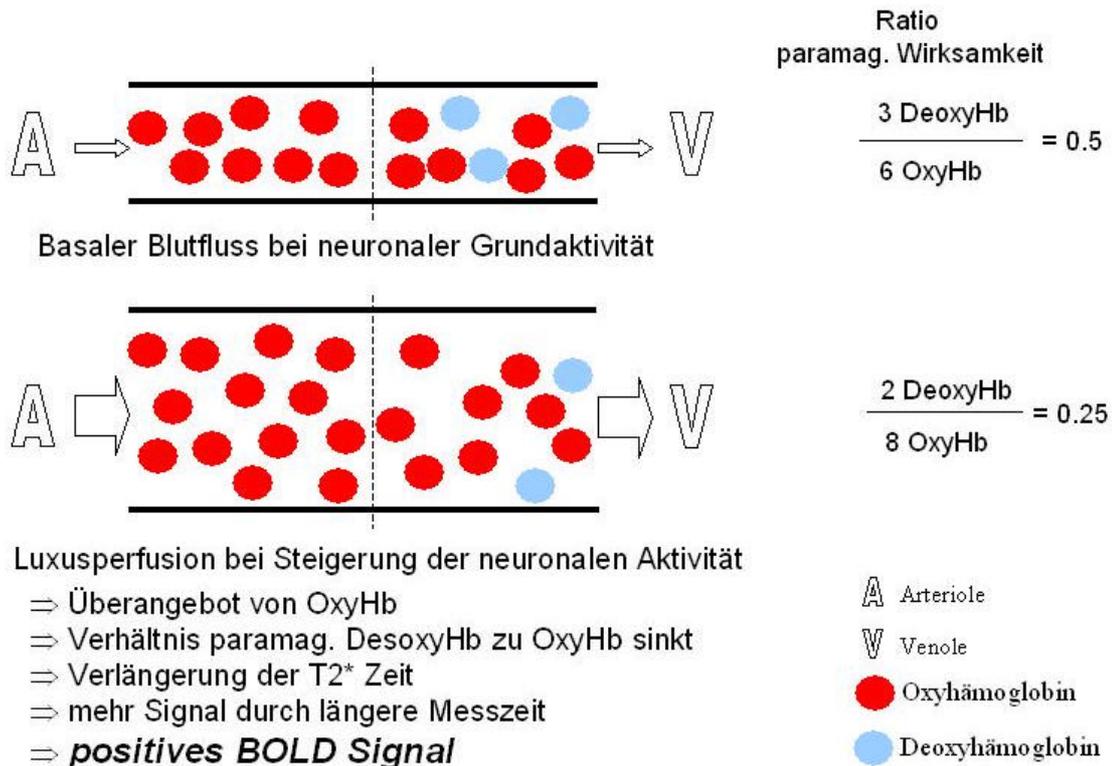
Die funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie erfasst Suszeptibilitätsunterschiede von neuronal aktiviertem Hirngewebe, die durch regionale Durchblutungsänderungen verursacht werden. Die Suszeptibilitätsänderungen werden vor allem durch das Verhältnis der oxygenierten/desoxygenierten Hämoglobinkonzentration des aktivierten Gewebes bestimmt. Diese spiegeln sich in einem veränderten Bildkontrast wieder, der erstmals von Ogawa als „Blood Oxygenation Level Dependent“ (BOLD) Kontrast beschrieben wurde (Ogawa et al. 1990).

Auf biologischer Basis hat die kortikale Aktivierung im betreffenden Gewebe zwei gegenläufige Prozesse zur Folge. Zum einen ist sie mit einem initialen Anstieg der paramagnetisch wirksamen Desoxyhämoglobinkonzentration verbunden, da die benötigte Energie in den Nervenzellen aus dem sauerstoffverbrauchenden Aufbau von Adenosindiphosphat (ADP) zu Adenosintriphosphat (ATP) gewonnen wird. Zum anderen bewirkt freigesetztes ADP eine reaktive Erweiterung der kapillaren Gefäße im betroffenen Nervengewebsbereich, was mit einer Zunahme des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) und des damit durchgesetzten Blutvolumens (rCBV) um ca. 30% verbunden ist (Fox et al. 1986). Die reaktive Perfusion des Gewebeabschnittes ist mit einer erhöhten Heranführung von oxygenierten Hämoglobin verbunden, welches sich diamagnetisch verhält. Dabei ist die herangeführte Menge von oxygenierten Hämoglobin ausgeprägter als für den erhöhten O₂ Verbrauch der Nervenzellen erforderlich wäre (Luxusperfusion), weshalb im Verhältnis mehr Oxyhämoglobin als Desoxyhämoglobin vorliegt (Abb. 9). Dies bewirkt eine Verlängerung der T2*-Zeit mit einer signalintensiveren Darstellung vermehrt durchbluteter Hirnrindenareale im Vergleich zu normal durchbluteten Arealen. Dies wird als positiver BOLD Effekt bezeichnet. Insgesamt sind die Suszeptibilitätsveränderungen aktivierter Hirnregionen sehr gering (1,5-3% bei 1.5 Tesla, max. 5%) und müssen durch geeignete Verfahren sowohl in der Paradigmenwahl (mehrfache Wiederholungen der zu untersuchenden Kondition) als auch in der Datenaufbereitung (Glättung) und statistischen Analyse herauskristallisiert werden. Die statistische Auswertung des BOLD Signalverhaltens wird hierbei in Relation zu einem initialen BOLD Basissignal getroffen, welches ein Gleichgewicht zwischen neuronaler Grundaktivität und Blutfluss darstellt. Abhängig von der Reizpräsentation und der damit verbundenen neuronalen Verarbeitung können sich in bestimmten Hirnregionen ausgehend von einer neuronalen Grundaktivität positive BOLD Signalausschläge, als Aktivierungen bezeichnet, oder negative BOLD Ausschläge ergeben.

Ein positiver BOLD Signalausschlag entspricht der Erhöhung der neuronalen Aktivität, was durch den gleichzeitigen Einsatz elektrophysiologischer Zelleitungen und fMRT

Technologie nachgewiesen werden konnte (Logothetis et al. 2001). Die funktionelle Bedeutung des negativen BOLD Signalausgangs ist wegen fehlender elektrophysiologischer Untersuchung noch nicht geklärt, repräsentiert aber am ehesten eine Minderung der neuronalen Aktivität (Fransson et al. 1999).

Abb. 9 – BOLD Effekt



2.3. Untersuchungs- und Schmerzreizgerät

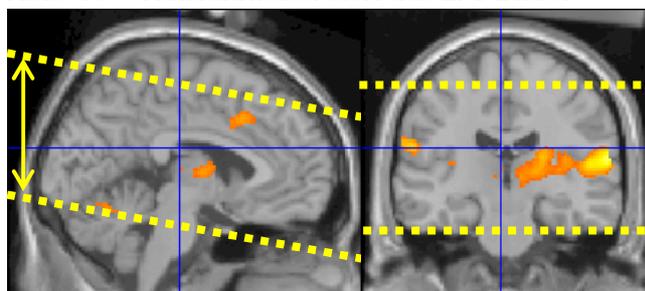
Als Untersuchungsgerät für die Aufzeichnung der funktionellen Abläufe im Gehirn wurde ein 1.5 Tesla starker Magnet-Resonanz-Tomograph des Typs „Gyroscan NT ACS“ der Firma Philips eingesetzt. Das Gerät ist mit einem Magnetfeldgradientensystem des Typs „PowerTrack 6000“ ausgerüstet, welches für die rasche Erzeugung funktioneller Bilder erforderlich ist. Der Empfang der angeregten Protonensignale wird durch eine um den Kopf befindliche Empfangsspule ermöglicht. Signalverfälschungen werden durch Polsterung und Fixierung des Kopfes vermieden.

„Echo Planar Imaging“ (EPI) wurde zur funktionellen Abbildung aktivierter Hirnregionen gewählt. Ein Messdurchlauf umfasste 181 aufeinander folgende Bilder im Abstand von

jeweils 3 Sekunden (TR: 3000ms; TE: 50ms; Flip angle: 90°), wobei die ersten 20 Bilder (60 Sek.) wegen magnetischer Sättigungseffekte im Gewebe verworfen wurden. Die Gesamtdauer der jeweiligen Messung betrug ca. 9 Minuten. Erfasst wurde der größte Teil des Gehirns mit 19 Schichten à 5 mm und einer Bildmatrix von 128x128 Punkten. Die Bildelementgröße (Voxel) betrug 1.8 x 1.8 x 5.0 mm bei einem „Field of View“ (FOV) von 230mm.

Wegen der gewählten hohen Auflösung war die bildliche Erfassung des gesamten Hirns bei einer Repetitionszeit von 3 Sek. nicht möglich. Deswegen fehlen vom obersten Punkt der Schädelkalotte ausgehend je nach Positionierung des Kopfes kaudalwärts ca. 15-20 mm Hirnmasse. Ebenfalls sind nur die kranialen Anteile des Kleinhirns mit ca. 20-25 mm erfasst, so dass die durchgeschichtete Hirnhöhe bei 19 Schichten à 5 mm genau 95 mm beträgt (Abb. 10). Die Aufnahme von mehr Schichten bei gleicher TR wäre möglich gewesen. Sie hätte allerdings zu einer verringerten Bildauflösung geführt. Die solchermaßen reduzierte BOLD Signalgewinnung kann sich bei reizschwachen Paradigmen durch einen Anstieg des Signal-Rausch-Verhältnisses negativ auswirken und die Fehlerwahrscheinlichkeit bei fehlender Aktivierung oder falsch positiven Aktivierungen in einer statistisch parametrischen Analyse erhöhen.

Abb. 10 – Aufnahmebereich der EPI Bilder



Wegen der vergleichsweise geringen Kontrastierung und räumlichen Auflösung des Gehirns eignen sich funktionelle Bilddaten nicht, um BOLD Signaländerungen anatomisch genau zuordnen zu können. Deswegen wurde eine hochaufgelöste, T1 gewichtete Aufnahme des gesamten Gehirns in transaxialer Schichtung durchgeführt. Aufnahmeparameter waren eine Matrix von 256 x 256 Bildpunkten mit 80 Schichten und einer Voxel-Auflösung von 0.9 x 0.9 x 1.8 mm.

Sämtliche Untersuchungs- und Messgeräte zur Reizpräsentation und Reizerfassung wurden im magnetisch abgeschirmten MRT-Kontrollraum aufgebaut, um Störungen der fMRT

Messung und Beschädigungen der Geräte durch das hohe Magnetfeld zu vermeiden. Die abgeschirmten Kabel der Versuchsanordnungen liefen hierbei durch eine Spezialöffnung in der Kontrollraumwand. Sowohl die Synchronisationssignale des MRT als auch die Signale der Messgeräte wurden durch einen Computer mit eingebautem Analog-Digital-Wandler in Echtzeit aufgezeichnet.

Die Schmerzreizung erfolgte als Hitzeschmerz. Hierzu wurde ein Wärmestimulator verwendet, der nach dem umgekehrten thermoelektrischen Prinzip, dem Peltier-Effekt, arbeitet (Fruhstorfer et al. 1976). Die Temperaturdifferenz zwischen zwei unterschiedlich beschaffenen und sehr eng aneinander liegenden Metallen führt zur Ausbildung eines elektrischen Potentials. Werden beide Platten mit einem Draht kurzgeschlossen, so kann ein elektrischer Thermostrom gemessen werden. Umgekehrt führt der externe Anschluss einer Stromquelle zur Abkühlung einer Metallplatte, während die andere erwärmt wird. Durch unterschiedlich hohe Stromstärken kann die Temperatur der Metallplatten innerhalb bestimmter Grenzen variiert werden (Kuchling 1988).

Für die Studie wurde das „Thermo-Sensory-Analyzer 2001 System“ (TSA-2001) des Herstellers MEDOC™, Israel eingesetzt. Die Hitzereizung nach dem Peltier-Prinzip wird durch eine 2,5 cm x 5 cm große sogenannte Thermode umgesetzt. Sie wurde den Probanden auf die rechte Innenseite des Unterarms mittig aufgelegt. Die Metallfläche der Thermode wird durch einen integrierten Wasserkreislauf gekühlt, um die gewünschte Zieltemperatur stabil zu halten. Die Programmierung und Steuerung des Temperaturverlaufs erfolgt über einen Personalcomputer unter Verwendung der Herstellersoftware (WINTSA Ver. 2.0). Gemessen wurde die aktuelle Temperatur durch einen in der Thermode integrierten Temperatursensor, dessen Werte als elektrischer Widerstandswerte durch den Analog-Digital-Computer aufgezeichnet und mittels Software in die Temperatureinheit Celsius umgerechnet wurde. Die Maximaltemperatur der Thermode wurde auf 50°C limitiert, um thermische Schädigungen der Haut zu vermeiden. Als Nebenwirkung kann im gereizten Hautareal eine umschriebene Hyperämie auftreten, die sich nach mehreren Stunden zurückbildet.

Die individuelle Schmerzschwelle wurde bei den Versuchspersonen durch fünfmalige langsame lineare Steigerung der Thermodentemperatur mit 0.3°C/s bis zur Schmerzgrenze bestimmt. Aus den fünf gewonnenen Werten wurde der Mittelwert berechnet und als individuelle Schmerzschwelle definiert. Die Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle stellt sicher, dass jeder Proband in ähnlicher Weise Schmerz empfindet, wohingegen die Anwendung einer festen Temperatur bei einigen der Probanden keinen und bei anderen unerträglichen Schmerz auslösen könnte.

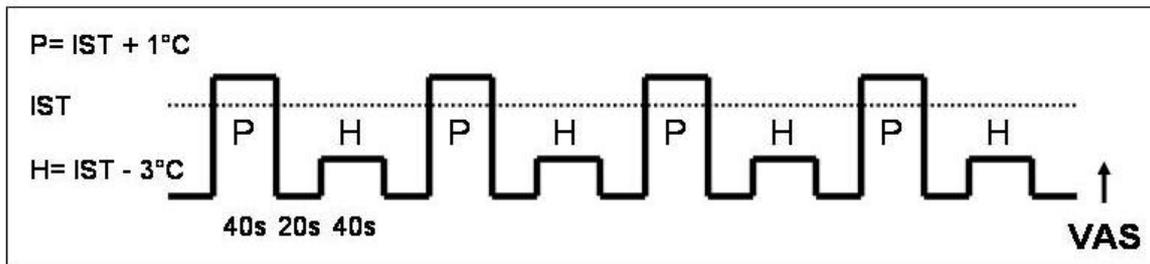
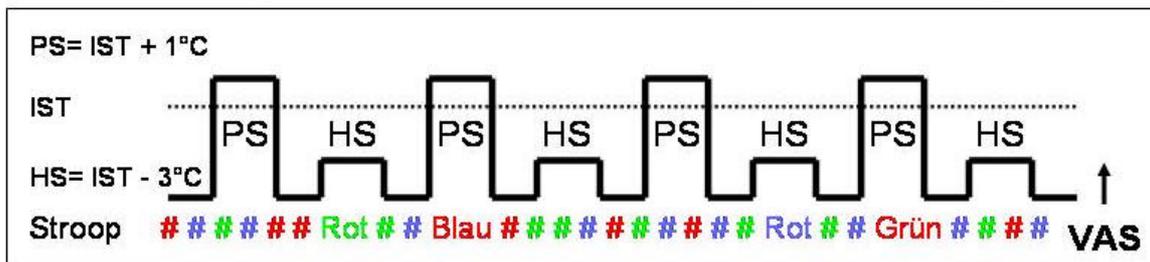
2.4. Versuchsprotokolle

2.4.1. Paradigma 1 – Schmerzhaftes Hitzereizung ohne Ablenkung

Der Versuchsablauf wurde als sogenanntes „Blockdesign“ konzipiert. Hierbei wird eine bestimmte Bedingung mit einer Kontrollbedingung verglichen, wobei die Bedingungen mehrfach alternierend präsentiert werden. Von der individuellen Schmerzschwellentemperatur ausgehend wurden zwei verschiedene Konditionen gebildet. Die Applikation von vier schmerzhaften Hitzereizen (Kondition: P) mit einer Dauer von jeweils 40 Sekunden erfolgte 1°C über der individuellen Schmerzschwelle. Vier nichtschmerzhaftes Hitzereize (Kondition: H) mit einer Dauer von jeweils 40 Sekunden wurden 3°C unterhalb der Schmerzschwelle appliziert (Abb. 11). Zur Vermeidung von thermischen Hautschäden oszillierte die schmerzhaftes Temperatur mit einer Frequenz von 0.5 Hz zwischen Schmerzschwelle und 1°C darüber entsprechend den Vorgaben von Lautenbacher (Lautenbacher et al. 1995). Um Aktivierungseffekte der jeweiligen Kondition für sich allein beurteilen zu können, wurde zusätzlich ein temperaturneutraler Hautstimulus von 37°C eingeführt, der eine neuronale Grundaktivität auslöst und als BOLD Basissignal dient.

Nach jedem fMRT Durchlauf wurden die Probanden aufgefordert, die erlebten Schmerzen nach „Intensität“ und „Unangenehmheit“ auf einer visuellen Analogskala (VAS) von 0-100 zu beurteilen. Die Schmerzintensität soll die „objektive“ Empfindung für die Stärke des Schmerzreizes, die Schmerzunangenehmheit die subjektive Komponente der Schmerzempfindung ausdrücken. Zum besseren Verständnis der beiden Schmerzqualitäten wurden die Probanden auf das Beispiel eines leisen hochfrequenten Tons verwiesen. Von der Lautstärke mag er objektiv gesehen nicht besonders laut sein, kann aber aufgrund seiner Frequenz subjektiv als sehr unangenehm empfunden werden.

Abb. 11 – Versuchsprotokolle

Paradigma 1 – Schmerzhaftes Hitzereizung ohne Ablenkung**Paradigma 2 – Schmerzhaftes Hitzereizung unter Ablenkung**

IST = Individuelle Schmerztemperatur PIPS = schmerzhaftes Hitze HHS = nichtschmerzhaftes Hitze

2.4.2. Paradigma 2 – Schmerzhaftes Hitzereizung unter Ablenkung

Ziel dieses Paradigmas war es, die Aufmerksamkeit des Probanden von der Schmerzreizung abzulenken. Dies wurde bei identischem Hitzestimulationsprotokoll wie in Paradigma 1 mit einer gleichzeitig laufenden visuellen Präsentation und der Bearbeitung einer sog. inkongruenten „Color-Word-Stroop“ Aufgabe erzielt (Abb. 11). Grundsätzlich untersucht der Stroop-Interferenz-Test den psycho-physiologischen Aspekt der selektiven Aufmerksamkeit (Stroop 1935). Im Gegensatz zu anderen Aufmerksamkeitsaufgaben sind im Stroop-Test Konfliktkomponenten eingebaut, die einen sogenannten Antwortkonflikt provozieren (Cabeza et al. 2000). Als Konfliktkomponenten werden gelegentlich Farbwörter, wie z.B. „ROT“, in einer der Farbbedeutung nicht entsprechenden Farbe präsentiert, beispielsweise in blauer Farbe. Dabei soll nur die Farbgebung des Wortes benannt werden und die Wortbedeutung ignoriert werden. Dies führt zu deutlich längeren Reaktionszeiten als die Beantwortung eines kongruenten Farbwortes, beispielsweise „BLAU“ in der Farbe blau. Bei Randomisierung der inkongruenten Farbwörter eignet sich der Test sehr gut dazu, den größten Teil der Aufmerksamkeit auf die Bearbeitung der Stroop-Aufgabe zu richten und damit die Aufmerksamkeit auf die Schmerzempfindung zu minimieren.

Zur Präsentation der Stroop-Aufgabe wurde ein selbstentwickeltes Programm mit Hilfe von Turbo Pascal 6.0 benutzt. Die Präsentation erfolgte über einen Videobeamer auf eine

Leinwand. Auf diese konnten die im MRT liegenden Probanden über einen in Augenhöhe angebrachten Spiegel sehen. Gezeigt wurde ein rotes, grünes oder blaues Rautenmuster, das randomisiert alle 2 Sekunden seine Farbe änderte. Die Benennung der Farbe erfolgte nonverbal durch Drücken der entsprechenden Farbtaste mit dem rechten Zeigefinger. Die Farbbenennung auf nonverbalen Weg beugt möglichen Signalartefakten bei der Datenakquisition vor, die durch Kopfbewegungen beim Sprechen erzeugt werden. Aufgezeichnet wurden die Reaktionszeiten vom Erscheinen des Musters bis zum Drücken der entsprechenden Taste, um einen Erfolg bei der verzögerten Beantwortung der Konfliktwörter nachzuweisen. Als Konfliktkomponente wurden im 2-Sekundenrhythmus die inkongruenten Farbwörter „Rot“, „Grün“ oder „Blau“ präsentiert, wobei diese insgesamt viermal blockweise 40 Sekunden lang präsentiert wurde.

Nach dem Versuchsdurchlauf wurden die Probanden aufgefordert, die Schmerzempfindung auf der VAS zu beurteilen. Die Versuchsdauer erstreckte sich ebenfalls über ca. 9 Minuten. Um später im Ergebnisteil die jeweiligen Konditionen dem entsprechenden Paradigma zuordnen zu können, wird der schmerzhafteste Hitzereiz für dieses Paradigma als Kondition PS benannt, der nichtschmerzhafteste Hitzereiz als Kondition HS.

2.5. Statistische Auswertung der fMRT Bilddatensätze

2.5.1. Aufbereitung der fMRT-Daten

Die aufgenommenen fMRT Datensätze wurden vom Computer des MRT über ein hausinternes Netzwerk zur Weiterbearbeitung auf einen Unix Rechner transferiert. Dort wurden sie mit selbst erstellten Softwareroutinen in ein lesbares Format für die Datenanalyseprogramme STIMULATE (Strupp 1996) und SPM99 (Friston et al. 1995) konvertiert.

Geringe Kopfbewegungen während der Datenakquisition können nachträglich durch ein Interpolationsverfahren korrigiert werden, bei dem sämtliche Bilder eines Datensatzes in ihrer transversalen und rotatorischen Lage auf das erste Bild der Messung angepasst werden. In SPM99 ist dieser Korrekturalgorithmus als „Realignment“ Prozedur implementiert (Friston et al. 1995; Eddy et al. 1996; Friston et al. 1996; Cox et al. 1999). Wird dies nicht durchgeführt, so können sich bei einer statistischen Analyse falsch-positive Aktivierungen ergeben. Das hierbei angewandte Interpolationsverfahren ergibt gute Ergebnisse für geringe Kopfbewegungen. Bei Verschiebungen von mehr als 4 mm über die gesamte Messung wird

die Verwerfung des Datensatzes empfohlen, was bei keinem Probanden in dieser Studie erforderlich war.

Im nächsten Schritt werden die Bilddaten der verschiedenen Probanden in einen standardisierten anatomischen Raum transformiert, damit interindividuelle Vergleich im Sinne einer Gruppenanalyse möglich werden. SPM99 benutzt als Referenzraum ein vom Montreal Neurological Institute (MNI) in Anlehnung an den Atlas von Talairach und Tournoux definiertes anatomischen Hirnmodell. Dieses Hirnmodell wurde aus Kernspinaufnahmen von 152 Probanden berechnet (Mazziotta et al. 1995). In diesem Modell entspricht das Gehirn eher dem durchschnittlichen Gehirn der menschlichen Population als in dem von Talairach und Tournoux (Talairach et al. 1988) definierten Gehirn, das nur von einem einzigen Menschen stammt und ein geringeres Volumen aufweist. Für die Transformation ist es notwendig, zunächst die hochaufgelöste anatomische Aufnahme in seiner transversalen und rotatorischen Lage einem Durchschnittsbild des fMRT Datensatzes anzupassen (Koregistrierung). Anschließend wurde das anatomische Bild durch einen in SPM99 implementierten Interpolationsalgorithmus (Sinc interpolation (9x9x9)) auf das MNI Referenzhirn räumlich angepasst und auf 2x2x2 mm Voxelgröße umgerechnet. Die Parameter der Transformationsmatrix des anatomischen Bildes dienen als Berechnungsgrundlage für die Normalisierung der fMRT Bilder in den Referenzraum. Nach der Transformation der fMRT Bilder betrug die Voxelgröße 2x2x2 mm.

Da sich fMRT Aufnahmeserien in Ruhe und unter Stimulation durch die Intensität des BOLD Signals (<5%) nur wenig unterscheiden, sind relativ aufwendige Verfahren nötig, um die Detektion des BOLD-Effekts bei gleichzeitiger Rauschunterdrückung zu ermöglichen. Hierzu wurden die prozessierten Daten einer „Smoothing“ Prozedur mit SPM99 unterzogen (Worsley et al. 1992; Frackowiak et al. 1997). Die Glättung beruht auf einer statistischen Mittelung des inkohärenten Rauschens, während in den aktivierten Regionen das kohärente Signal fortlaufend akkumuliert wird. Als Glättungsfilter wurde ein dreidimensionaler Gaußscher Kernel mit 8 mm Halbwertsbreite (FWHM: „Full Width at Half Maximum“) verwendet, d.h. ein Voxel wird mit Voxeln aus der Umgebung im Abstand von 8 mm nach einer Gaußschen Verteilungskurve geglättet. Hierbei ist zu beachten, dass die Lokalisationskoordinaten eines Aktivitätsmaximums aus einer signifikant aktivierten Voxelgruppe durch dieses Verfahren um mehrere Millimeter vom eigentlichen Aktivitätsmaximum delokalisiert werden kann. Das Verfahren dient weiterhin dazu, die individuellen Lagevariation der gyralen Strukturen verschiedener Probanden zu glätten, um die umliegende BOLD Signalaktivierungen in ihrer Summation zu erfassen. Die Glättung ist Voraussetzung für eine optimale Datenauswertung. Sie ermöglicht ebenfalls eine Bonferroni ähnliche Korrektur, die bei multiplen Vergleichen mit dem stochastischen Modell der Gaußschen Felder („theory of Gaussian field“, implementiert

in der SPM99 Software) durchgeführt werden kann. Im Kapitel **2.5.3.1** „Gruppenanalyse mit SPM99“ wird hierauf näher eingegangen.

2.5.2. Einzelanalyse mit STIMULATE

Mit Hilfe der Software STIMULATE (Wisconsin Universität, USA (Strupp 1996)) wurde eine Einzelanalyse der Probanden zur Überprüfung der interindividuellen Variabilität der Schmerzaktivierungen durchgeführt. Bei der Gruppenanalyse findet diese nämlich durch die angewandte Mittelung sämtlicher Ergebnisse keine Berücksichtigung.

Durch bisher veröffentlichten Schmerzstudien wurden bestimmte Hirnstrukturen als sogenannte „regions of interest“ (ROI) identifiziert, die bei der Schmerzverarbeitung als Schmerzmatrix involviert sind (Casey et al. 1996; Craig et al. 1996; Rainville et al. 1997; Svensson et al. 1997; Davis et al. 1998; Derbyshire et al. 1998; Porro et al. 1998; Coghill et al. 1999; Ingvar 1999; Tölle et al. 1999; Hudson 2000; Petrovic et al. 2000). Diese Areale waren Thalamus, S1, S2, Insula, anteriores Cingulum (ACC) und posteriores Cingulum (PCC). Bei allen Probanden wurden ausschließlich positive BOLD Signaländerungen mit der Anzahl signifikant aktivierter Voxel aus diesen Regionen in eine Tabelle eingetragen. Die statistische Signifikanz wurde durch einen Kreuzkorrelations- t-Test errechnet. Der Korrelationsschwellwert betrug 0,25 bei dem mindestens 4 Voxel eine t-Test Signifikanz von $p < 0,001$ aufweisen müssen. Als Korrelationsmatrix wurde eine Rechteckfunktion verwendet, deren Beginn und Ende parallel zu den Zeitpunkten der Schmerzepochen gehalten wurde. Die statistische Annahme beruht darauf, dass eine Region mit neuronaler Aktivität sich in ihrem BOLD Signalverhalten dieser Funktion annähert.

2.5.3. Gruppenanalyse mit SPM99

2.5.3.1. Statistische Modelle in SPM99

Für die Gruppenanalyse wurde SPM99 vom Wellcome Institut in London, Großbritannien eingesetzt (Friston et al. 1995).

Das bei vielen fMRT Experimenten verwendete „epoch related“ Blockdesign, bei der alternierend eine Bedingung gegen eine Kontrollbedingung getestet wird, lässt in aktivierenden Hirnregionen einen Signalverlauf erwarten, der einer Rechteckfunktion („box-car“) entspricht. Da die hämodynamische Antwort auf einen Reiz eine Latenz von ca. 2-6 Sekunden aufweist (Kwong et al. 1992), versucht man bei der Datenauswertung mit Hilfe von linearen Regressoren diese verzögerte Antwort für jeden gemessenen Bildpunkt (Voxel) zu modellieren („delayed box-car function“). Weiterhin lassen sich experimentell kontrollierbare Variablen (z.B. Zeiteffekte), störende Einflüsse (z.B. atemabhängige Blutflussschwankungen) oder BOLD Signale spezifischer Hirnstrukturen im Rahmen funktioneller Konnektivitätsanalysen durch Regressoren modellieren. Die verschiedenen Effekte lassen sich durch eine Designmatrix in SPM99 vorab spezifizieren und statistisch durch das allgemeine lineare Modell („general linear model“) auswerten. Die Analyse beinhaltet Methoden der multiplen linearen Regression, ANOVA („analysis of variances“) und des t-Tests. Die prinzipielle Idee des allgemeinen linearen Modells ist es, den erwarteten Signalverlauf der Voxel-Zeitreihen durch eine Linearkombination von verschiedenen Effekten und einem Restrauschen zu modellieren. Je genauer das Modell die Varianz des gemessenen Signalverlaufs beschreibt, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit Hirnaktivierungen zu entdecken, welche durch experimentelle Stimulationen induziert werden. Die detektierten Hirnaktivierungen werden entsprechend ihrer statistischen Signifikanz in einer dreidimensionalen gläsern-durchsichtigen Hirnkarte („Statistical parametric map“) eingetragen.

Zusätzlich kann ein multiples Testen mit Hilfe der von Worsley (Worsley et al. 1992, Friston et al. 1994; Worsley et al. 1996) entwickelten Theorie der „Gaussian random fields“ durchgeführt werden, da BOLD Signal Beobachtungen sowohl örtlich durch das Glättungsverfahren als auch zeitlich durch die Durchblutungseigenschaften aktivierter Hirnregionen in gegenseitiger Abhängigkeit stehen. Dieses Verfahren dient als Ersatz der in der Statistik üblicherweise eingesetzte Bonferroni Korrektur, da sie nur für zeitlich unabhängige Beobachtungen gültig ist.

2.5.3.2. Funktionelle Konnektivität

Die funktionelle Konnektivitätsanalyse basiert statistisch auf einer Kovarianzanalyse. Durch Charakterisierung der Signalähnlichkeit von BOLD Signalen einer Interessensregion mit anderen Hirnregionen werden Aussagen zur Kommunikation und Interaktion dieser Strukturen für die Prozessierung von Aufgaben möglich. Allerdings sind keine Aussagen zur kausalen Einflussnahme in der Steuerung und Koordination der funktionell verschiedenen Hirnstrukturen möglich (Friston et al. 1993).

Methodisch wurde von einer Interessensregion das BOLD Signalverhalten sämtlicher signifikanten Voxel im Umkreis von 8 mm bestimmt. Davon wurde das durchschnittliche BOLD Signalverhalten gebildet und getrennt für schmerzhafte und nichtschmerzhafte Hitzereizungen als Regressor in die Designmatrix eingebunden. Die statistische Prüfung mittels des allgemeinen linearen Modells führt zu einer Aktivierungskarte, die Aufschluss über die Kovariationsstärke unterschiedlicher Hirnregionen mit der jeweiligen Referenzstruktur gibt. Die statistische Signifikanz der Kovarianz wird durch die Höhe der p-Werte ausgedrückt. Im Vergleich zu einer linearen Korrelationsbestimmung nach Pearson, bei der BOLD Signalverläufe unterschiedlicher Hirnregionen miteinander korreliert werden, liegt der Vorteil in der gleichzeitigen Visualisierung und Signifikanzprüfung aller Voxel im Hirn.

2.5.3.3. Auswerteschema für SPM99

Die Gruppenanalyse erlaubt es, eine Aussage über das Auftreten eines Effekts in einer Gruppe („first level analysis“) mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit zu treffen. Bei Verwendung eines erweiterten statistischen Verfahrens, der sogenannten „random effects analysis“ oder „second level analysis“ sollen Aussagen über das Auftreten eines Effekts für eine größere Population von Individuen möglich sein. Aufgrund der Gruppengröße von 7 Probanden konnte wegen der vergleichsweise geringen Anzahl von Freiheitsgraden nur eine „first level“ Analyse durchgeführt werden. Dabei werden die Datensätze aller 7 Probanden aus beiden Paradigmen in einer einzigen Designmatrix modelliert.

Bei nicht hypothesengesteuerten Untersuchungsansätzen wurde eine Bonferroni ähnliche Korrektur für multiple Vergleiche nach der Theorie der „Gaussian random fields“ mit $p < 0.05$ durchgeführt. Signifikante Hirnareale mussten hierbei ein minimales Clustervolumen von 10 zusammenhängenden Voxeln aufweisen. Nicht signifikant aktivierte Regionen, die auf Basis einer a priori Hypothese eine Aktivierung aufweisen müssten, wurden einer sog. „small volume correction“ zugeführt und als signifikant erachtet, wenn sie ein korrigiertes $p < 0.05$ aufwiesen.

Aussagen über schmerzspezifische Hirnaktivierungen werden durch Subtraktionsanalysen der entsprechenden schmerzhaften und nichtschmerzhaften Hitzekonditionen gewonnen. Schmerzspezifisch bedeutet, dass temperaturbedingte Hirnaktivierungen (schmerzhafte minus nichtschmerzhafte Kondition) herausgerechnet werden. Damit verbleiben aktivierte Hirnstrukturen, die ausschließlich bei der Prozessierung des Sinneseindrucks Schmerz eine Rolle spielen. Für das Hitzeschmerzparadigma ohne Ablenkung lautet die Analyse (P-H), unter Ablenkung (PS-HS). Der gemeinsame Haupteffekt von Schmerz, den beide Paradigmen auf die zerebrale Aktivierung ausüben, wurde durch die Subtraktion der beiden nichtschmerzhaften Hitzekonditionen von den schmerzhaften Hitzekonditionen ((P+PS) – (H+HS)) ermittelt. Ablenkungsspezifische Effekte erlauben die Identifizierung von Hirnregionen, die zum einen an der Verarbeitung der Stroop-Aufgabe beteiligt sind und zum anderen schmerzmodulatorische Wirkungen entfalten, um eine reibungslose Bearbeitung der Stroop-Aufgabe auch während schmerzhafter Hitzekondition zu ermöglichen. Es wurde der Haupteffekt der Ablenkung auf beide Hitzekonditionen (Schmerz, Nicht-Schmerz) errechnet ((PS+HS) > (P+H)), sowie einzeln für die schmerzhafte (PS>P) und die nichtschmerzhafte Kondition (HS>H) bestimmt.

Die Analyse auf schmerzspezifische Unterschiede zwischen dem Schmerzerlebnis mit und ohne Ablenkung ((PS-HS) > (P-H)) deckt Mehraktivierungen in denjenigen Hirnstrukturen auf, die unter Ablenkungsbedingungen möglicherweise zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung beitragen. Damit werden Aussagen über Hirnstrukturen möglich, die modulatorische Einflüsse auf die Wahrnehmung von Schmerzen ausüben.

3. Ergebnisse

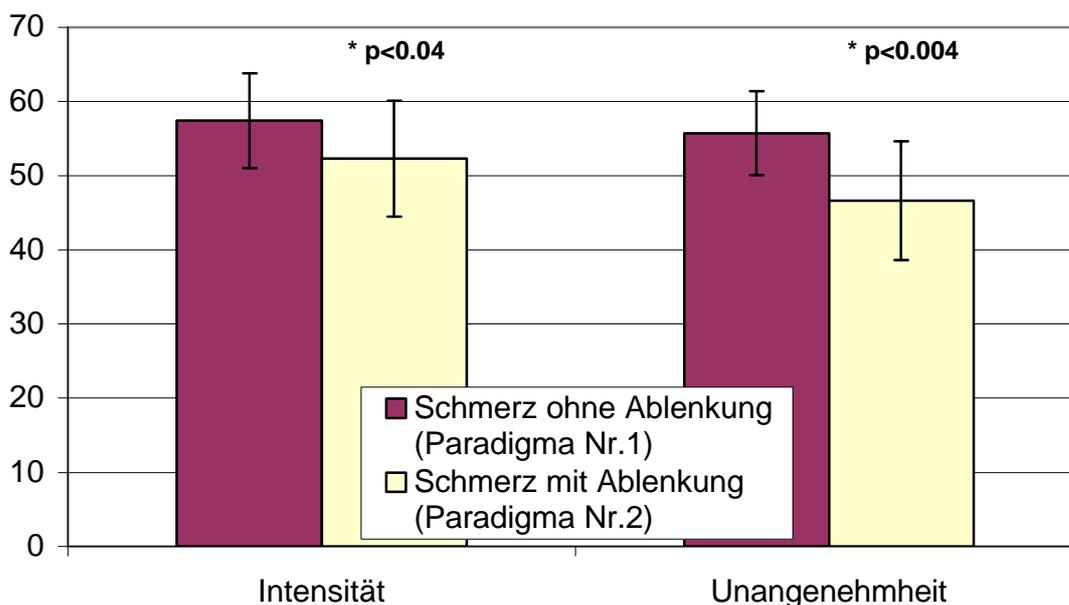
3.1. Schmerzbeurteilung auf der visuellen Analogskala

Die attentionale Beeinflussung reduzierte die erlebte *Schmerzintensität* im Mittel um 8,9% von $57,4 \pm 6,4$ auf $52,3 \pm 7,8$ (Mittelwert \pm mittlerer Fehler des Mittelwertes). Die *Schmerzunangenehmheit* zeigte eine deutlichere Abnahme von 16.3% mit Mittelwerten von $55,7 \pm 5,7$ und $46,6 \pm 8,0$ (Abb. 12). Die Signifikanzen im einseitig gepaarten t-Test betragen $p < 0.04$ für Schmerzintensität und $p < 0.004$ für Schmerzunangenehmheit.

Auffällig war die hohe Schmerzmodulationsfähigkeit bei drei Probanden mit vergleichsweise niedrigem Ausgangswert für Unangenehmheit, im Mittel $41,3 \pm 1,8$. Die attentionale Beeinflussung führte bei diesen zu einem deutlicheren Absinken der Werte als bei drei Probanden mit hohem Ausgangswert mit einem mittleren Ausgangswert von $69 \pm 5,5$. Dementsprechend wurden die Probanden in zwei Kategorien mit hoher und niedriger Modulationsfähigkeit eingeteilt und separat auf Aktivierungsunterschiede ausgewertet (siehe Kap. 3.4.4). Ein Proband wurde als neutral eingestuft, da sich sein Ausgangswert von 59 zwischen den beiden Mittelwerten befand und damit eine klare Zuteilung zu einer bestimmten Gruppe nicht möglich war (siehe Anhang 3).

Zusammenfassend führt die attentional beeinflusste Schmerzreizung zu einer signifikanten Reduktion der Empfindung von Schmerzintensität und Schmerzunangenehmheit.

Abb. 12 – VAS Beurteilung der Schmerzempfindung



Aufgetragen sind VAS Mittelwerte \pm mittlerer Fehler des Mittelwertes

3.2. Reaktionszeiten und Fehler während der Stroop-Aufgabe

Die Auswertung der Reaktionszeiten bei der Bearbeitung der Stroop Interferenzaufgabe ergab eine signifikante Verzögerung bei der Beantwortung der inkongruenten Farben der Stroopwörter (z.B. „BLAU“ in rot geschrieben). Die Reaktionszeiten betrugen $698 \text{ ms} \pm 73 \text{ ms}$ für kongruente Farbmuster und $856 \text{ ms} \pm 92 \text{ ms}$ für inkongruente Farbwörter ($p < 0.001$). Durchschnittliche Fehlerrate bei der Bearbeitung kongruenter Farbmuster war 1,75%, bei der Bearbeitung inkongruenter Farbwörter 1,67% ($p < 0.43$ nicht signifikant).

3.3. Einzelanalyse mit STIMULATE

Die Einzelprobandenanalyse mit der STIMULATE Software umfasste die BOLD Signaländerungen mit positivem Ausschlag in vordefinierten „regions of interest“ (ROI) während Schmerzreizung (siehe Kap. 2.5.2).

Die Schmerzreizung ohne Ablenkung führte in durchschnittlich 74% der ROIs zu einer Aktivierung. Zu 100% waren ACC, S2 und IC aktiviert.

Die Schmerzreizung unter Ablenkung führte insgesamt zu einer Aktivierungsabnahme, mit durchschnittlicher Aktivierung von nur noch 57% der ROIs. Dabei waren Strukturen des medialen Schmerzsystems (ant. Thal., ACC, PCC) mit einem Aktivierungsverlust von 25% mehr betroffen (Abnahme von 74% auf 49%) als Strukturen des lateralen Schmerzsystems (post. Thal, IC, S2, S1), welche ein Aktivierungsverlust von 10% aufwiesen (73% auf 63%).

Tab. 2 – Positive BOLD Signalaktivierungen während Schmerzreizung

Schmerzreizung	<i>Post. Thal. cl.</i>	<i>Post. Thal. il.</i>	<i>ant. Thal. cl.</i>	<i>ant. Thal. il.</i>	<i>rostraler ACC</i>	<i>caudaler ACC</i>
ohne Ablenkung	43% (3/7)	29% (2/7)	43% (3/7)	71% (5/7)	100% (7/7)	85% (6/7)
unter Ablenkung	43% (3/7)	57% (4/7)	57% (4/7)	43% (3/7)	29% (2/7)	57% (4/7)
	<i>PCC</i>	<i>IC cl.</i>	<i>IC il.</i>	<i>S2 cl.</i>	<i>S2 il.</i>	<i>S1 cl.</i>
ohne Ablenkung	71% (5/7)	100% (7/7)	100% (7/7)	100% (7/7)	100% (7/7)	43% (3/7)
unter Ablenkung	57% (4/7)	85% (6/7)	85% (6/7)	57% (4/7)	57% (4/7)	57% (4/7)

Die Prozentangaben geben den Anteil der Personen mit signifikanter ROI Aktivierung wieder. Die absolute Anzahl der Personen ist in Klammern angegeben. Ergebnisse der S1-Region ipsilateral sind nicht dargestellt, da bei keinem Probanden eine BOLD Signalaktivierung gefunden wurde.

Abk: cl = contralateral zur Schmerzstimulationsseite, links. il = ipsilateral zur Schmerzstimulationsseite, rechts.

Prozentualer Probandenanteil mit Aktivierungen des lateralen und medialen Schmerzsystems attentional unbeeinflusste Schmerzreizung: 74% (62/84), attentional beeinflusste Schmerzreizung: 57% (48/84).

Prozentualer Probandenanteil mit Aktivierungen des lateralen Schmerzsystems (post. Thal, IC, S2, S1) attentional unbeeinflusst: 73% (36/49), attentional beeinflusst: 63% (31/49).

Prozentualer Probandenanteil mit Aktivierungen des medialen Schmerzsystems (ant. Thal, ACC, PCC) attentional unbeeinflusst: 74% (26/35), attentional beeinflusst: 49% (17/35)

3.4. Gruppenanalyse mit SPM99

Die Begriffe Aktivierungen und verminderte Aktivierungen beziehen sich im Folgenden auf BOLD Signaländerungen, die von einer gemittelten und normierten Referenzsignallinie positiv oder negativ abweichen und sich im Rahmen des allgemeinen linearen Modells der hämodynamischen Antwortfunktion annähern. Sämtliche gezeigten Abbildungen entsprechen der radiologischen Konvention, d.h. die linke abgedruckte Hirnseite repräsentiert in Wirklichkeit die rechte gemessene Hirnseite.

3.4.1. Schmerzspezifische Aktivierungen

Die Schmerzreizung ohne Ablenkung bewirkte eine Aktivierung schmerzspezifischer Regionen des lateralen Schmerzsystems, wie Thalamus, posteriorer IC, S2, zum anderen aber auch Regionen des medialen Schmerzsystems, wie anteriorer IC, LPFC und ACC (Analyse: (P-H) >0 ; Abb. 13; Tab. 3). Großflächige Areale mit verminderter Aktivierung wurden im orbitofrontalen Cortex und in der okzipitalen Transitionszone gefunden, die Cuneus, Precuneus und den Mittelokzipital-Cortex umfasst. Vermindert aktiviert waren ebenfalls bilateral S1, PCC und ipsilateral der mittlere temporale Cortex ((P-H) <0 ; Abb. 13; Tab. 3).

Die Schmerzreizung unter Ablenkung führt zu einem deutlich verminderten Gesamtaktivierungsvolumen von 702 Voxel (5,6 ml Hirnvolumen) gegenüber 8649 Voxel (69,2 ml) ohne Ablenkung. Aktiviert sind hierbei die mittleren Anteile des IC beidseitig, der contralaterale posteriore Anteil des IC und die S1 Region contralateral ((PS-HS) >0 ; Abb. 14; Tab. 3). Das Gesamtvolumen der vermindert schmerzaktivierten Hirnareale beträgt 869 Voxel (6,9ml) und umfasst den orbitofrontalen Cortex, den LPFC bilateral und den parahippocampalen Gyrus ipsilateral. Im Vergleich zur Schmerzreizung ohne Beeinflussung mit 6236 Voxel (49,9ml) hat das Gesamtvolumen der verminderten Aktivierung ebenfalls abgenommen ((PS-HS) <0 ; Abb. 14; Tab. 3).

Der Aktivierungsrückgang bei Ablenkung kann auf zweifache Weise entstehen. Entweder besteht generell eine verminderte kortikale Antwort auf schmerzhafte Hitzereizung (PS) oder das Grundaktivitätsniveau der nichtschmerzhaften Hitzereizung (HS) ist durch die attentionale Beeinflussung erhöht, wodurch Aktivitätsdifferenzen in der Subtraktionsanalyse (PS-HS) nicht groß genug sind, um signifikant in Erscheinung zu treten. Zur Überprüfung, ob die Verminderung auf einer Aktivitätserhöhung von HS beruht, wurde (PS-H) analysiert. Das Gesamtaktivierungsvolumen betrug in diesem Falle 286 Voxel (2,2 ml), d.h. noch weniger als bei (PS-HS). Damit kann die verminderte Schmerzaktivierung nicht auf ein erhöhtes Aktivierungsniveau der Kondition HS zurückgeführt werden. Dies bedeutet, dass die attentionale Beeinflussung tatsächlich zu einer verminderten Schmerzaktivierung führt.

Die Auswertung des Haupteffekts von Schmerz $((P+PS)-(H+HS)) > 0$ und < 0 auf die zerebrale Verarbeitung ergab ein weitgehend deckungsgleiches Muster mit den Ergebnissen der schmerzspezifischen Analyse (P-H) ohne attentionale Beeinflussung, so dass auf eine Darstellung verzichtet werden kann (Tab. 3).

Abb. 13 – Schmerzspezifische Aktivierungen ohne Ablenkung (P-H) > 0 rot, < 0 blau, $p < 0.05$ korr.

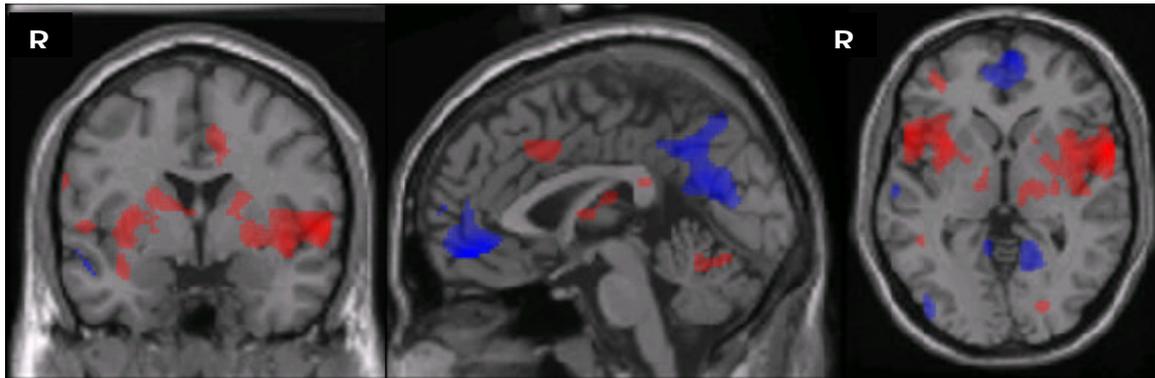
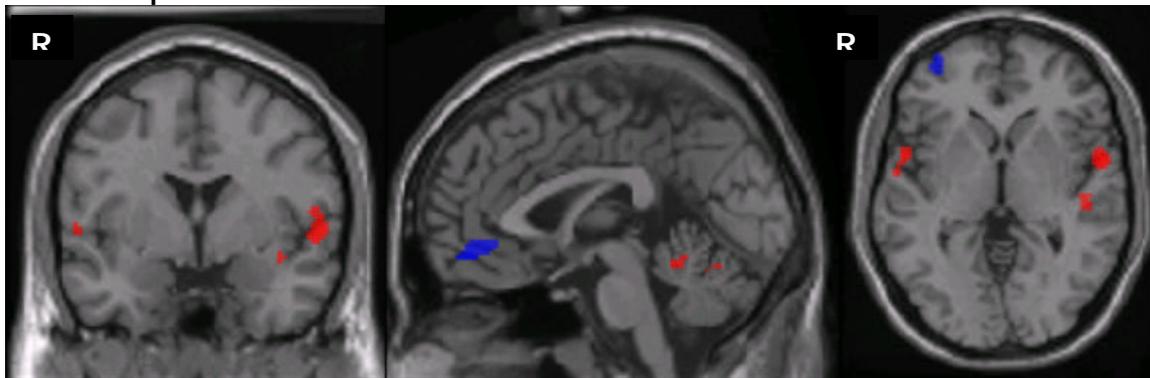


Abb. 14 – Schmerzspezifische Aktivierungen unter Ablenkung (PS-HS) > 0 rot, < 0 blau, $p < 0.05$ korr.



3.4.2. Ablenkungsspezifische Aktivierungen

Diese Analysen erlauben die Identifizierung von Strukturen, die zum einen an der Verarbeitung der Stroop-Aufgabe beteiligt sind und zum anderen schmerzmodulatorische Wirkungen entfalten, um eine reibungslose Bearbeitung der Stroop-Aufgabe auch während Schmerzreizung zu ermöglichen.

Signifikante Haupteffekte der Ablenkung auf die zerebrale Verarbeitung von schmerzhaften und nichtschmerzhaften Reizen manifestieren sich in der vermehrten Aktivierung okzipitaler Strukturen, des rechten posterioren Thalamus und nach „small volume correction“ des PAG $((PS+HS) > (P+H))$; Abb. 15, Tab. 4, PAG nicht abgebildet).

Separate Analysen für die schmerzhafte (PS>P) und nichtschmerzhafte Reizung (HS>H) ergaben bei herabgesetzten Signifikanzniveau von $p < 0.001$ unkorrigiert jeweils Mehraktivierungen des rechten posterioren Thalamus und des PAG. Aufgrund dieser Ergebnisse scheinen diese Strukturen unter Ablenkungsbedingungen permanent aktiviert zu sein (Abb. 16 und 17, Tab. 4).

Abb. 15 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen während schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reizung ((PS+HS) > (P+H)) rot, $p < 0.05$ korr.



Abb. 16 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen während schmerzhafter Reizung (PS>P) rot, $p < 0.001$ unkor.

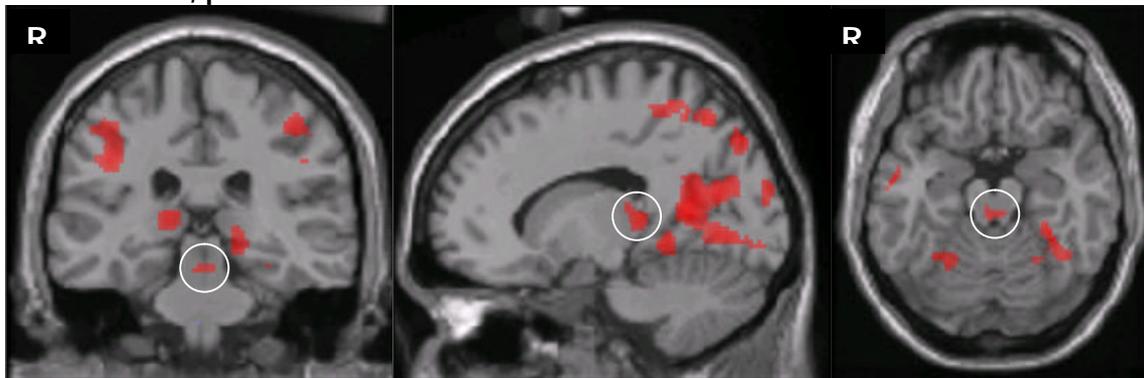
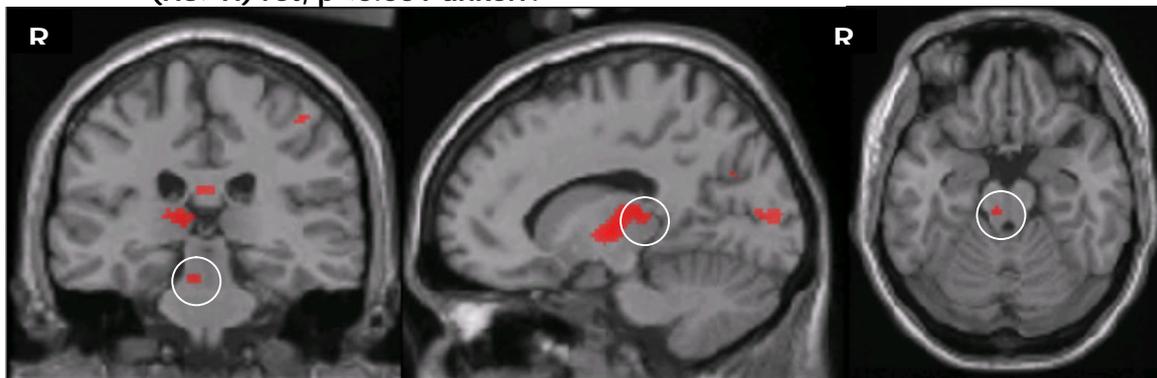


Abb. 17 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen während nichtschmerzhafter Reizung (HS>H) rot, $p < 0.001$ unkor.



3.4.3. Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede aufgrund von Ablenkung

Die Analyse ((PS-HS)>(P-H)) zeigt den Einfluss der Ablenkung auf die schmerzspezifische Aktivierung von Hirnarealen auf, die während Schmerzreizung aufgrund von Ablenkung mehr aktivieren als ohne Beeinflussung. Mehraktivierungen waren neben okzipitalen Bereichen vor allem im orbitofrontalen Cortex sichtbar (Abb. 18), was auch die Grafik über das gemittelte BOLD Signalverhalten aller Probanden während schmerzhafter Reizung veranschaulicht (Abb. 19).

Umgekehrt erfasst die Analyse ((P-H)>(PS-HS)) schmerzspezifische Hirnareale, die ohne Ablenkung mehr aktivieren als mit. Diese waren der LPFC, der anteriore IC, der mediale Anteil des Thalamus, der inferiore Parietalcortex (BA40) jeweils beidseitig und die ACC Region (Tab. 5), wobei das Ausmaß der Aktivierung in der rechten Hemisphäre größer war. Insgesamt ergab diese Analyse bis auf die rechtshemisphärische Aktivierungsdominanz keine wesentlich neuen Informationen, da sich im Vergleich mit den schmerzspezifischen Analysen (P-H) und (PS-HS) keine Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation aktivierter Areale zeigten. Die wichtigste Information wurde somit aus der ersten Analyse mit Aktivitätszunahme des orbitofrontalen Cortex bei Ablenkung gewonnen. Da die Schmerzinhibition ein aktiv vermittelter Prozess sein kann, der mit einer neuronalen Aktivitätszunahme verbunden ist, ist möglicherweise diese Struktur maßgeblich an der Schmerzmodulation beteiligt. Zur Verifizierung dieser Hypothese wurden zwei ergänzende Analysen durchgeführt, die in den nächsten Kapiteln beschrieben werden.

Abb. 18 – Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede aufgrund von Ablenkung ((PS-HS) > (P-H)) rot, $p < 0.05$ korr.

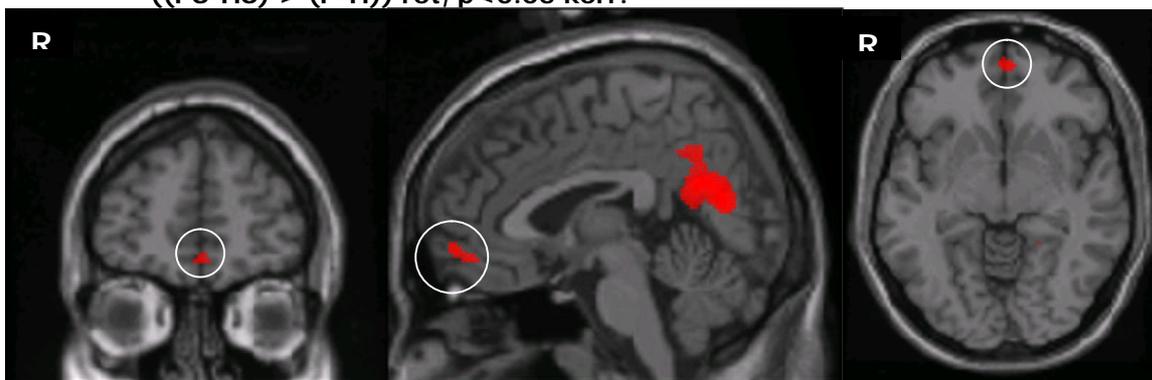
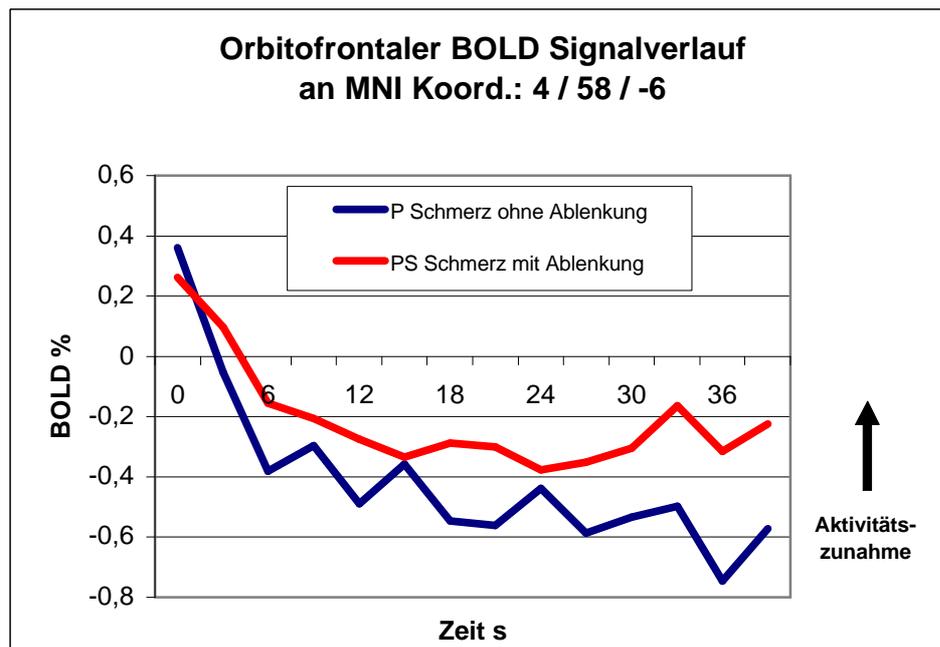


Abb. 19 – BOLD Signalverlauf des orbitofrontalen Cortex während schmerzhafter Reizung



3.4.4. Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede zwischen Gruppe mit hoher und niedriger Schmerzmodulationsfähigkeit

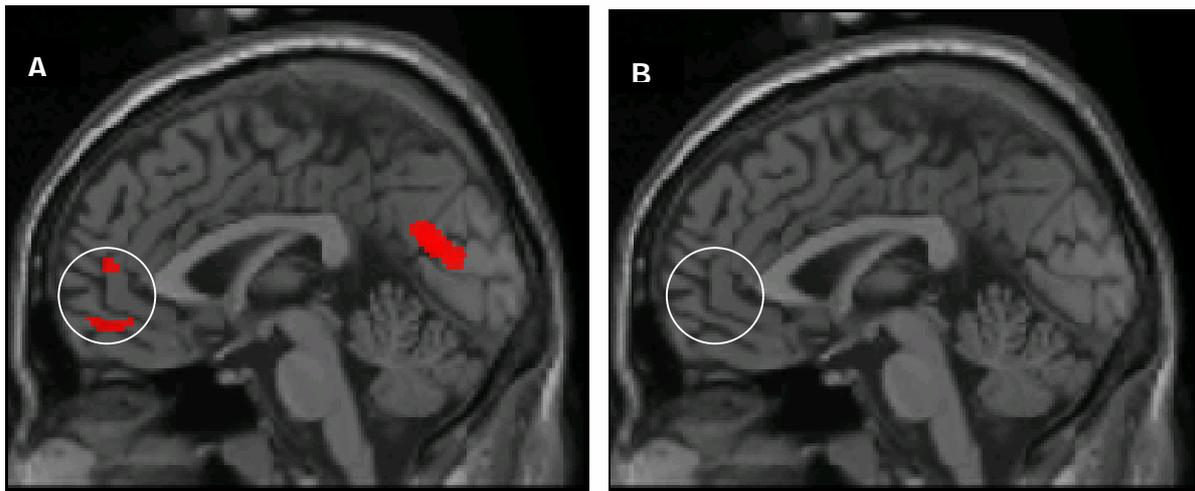
Die Aktivitätszunahme des orbitofrontalen Cortex ist möglicherweise mit einer Schmerzreduktion verbunden. Demnach müssten Probanden, deren Schmerzempfindung sich durch die attentionale Beeinflussung gut reduzieren ließ, eine deutlichere Aktivitätszunahme orbitofrontal aufweisen als jene, deren Schmerzempfindung sich kaum modifizieren ließen.

Dazu wurden zwei Gruppen mit jeweils 3 von 7 Probanden hinsichtlich ihrer hohen und niedrigen Schmerzmodulationsfähigkeit gebildet und miteinander verglichen. Durch gleiche Gruppengröße wurde eine Verfälschung der Ergebnisse aufgrund eines einseitigen Probandenübergewichts vermieden. Die Einteilung erfolgte entsprechend ihrer Beurteilungsdifferenz für Schmerzangenehmheit ohne und mit attentionaler Beeinflussung (einzelne Zuordnung siehe Anhang 3).

Die Gruppe mit hohem Modulationspotential weist eine Zunahme der Aktivität im orbitofrontalen Cortex und im perigenualen ACC sobald sie einer attentional beeinflussten Schmerzreizung ausgesetzt werden (High (PS-HS) > High (P-H); $p < 0.05$ korr.; Abb. 20A), wohingegen die Gruppe mit niedrigen Modulationspotential keine Mehraktivierung orbitofrontal aufweist (Low (PS-HS) > Low (P-H); $p < 0.05$ korr.; Abb. 20B). Somit ist eine erfolgreiche Schmerzinhibition mit einer Aktivitätszunahme des orbitofrontalen Cortex, aber auch des perigenualen Cortex verbunden.

Zudem konnten gleiche Ausgangsbedingungen für beide Gruppen gesichert werden, da keine Unterschiede des orbitofrontalen Signalverlaufs während der unbeeinflussten Schmerzreizung vorhanden war (High (P-H) > Low (P-H); $p < 0.05$). Damit verarbeiten beide Gruppen attentional unbeeinflusste Schmerzreize auf gleiche Weise.

Abb. 20 – Schmerzspezifische Aktivierungsunterschiede zwischen Probanden mit hoher und niedriger Schmerzmodulationsfähigkeit ((PS-HS) > (P-H)) rot, $p < 0.05$ korr.



A: Probandengruppe mit hoher Schmerzmodulationsfähigkeit

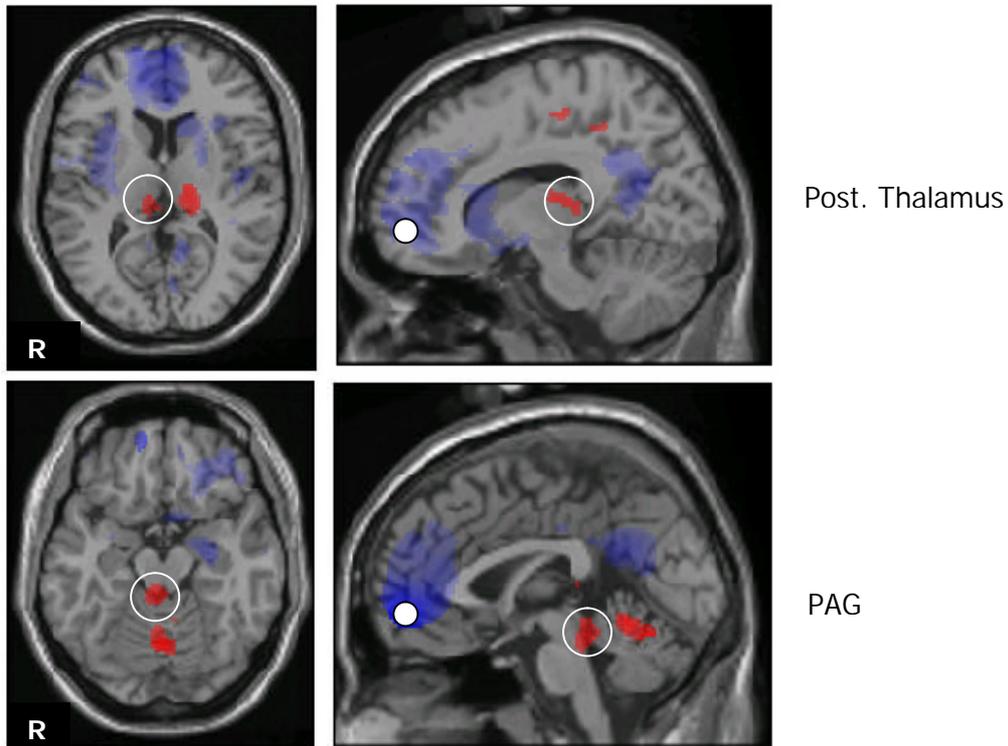
B: Probandengruppe mit niedriger Schmerzmodulationsfähigkeit

3.4.5. Funktionelle Konnektivität

Die interregionalen Kovariationsberechnungen mit orbitofrontalen Cortex als Ursprungsareal ergeben eine signifikant negative Kovariation der Aktivierung mit dem PAG und posterioren Thalamus (Pulvinar/VPL) während Schmerzreizung unter Ablenkung (Abb. 21; Tab. 6). Die negative Kovariation wird durch die spiegelbildliche Ähnlichkeit zwischen positiver (PAG, post. Thalamus) und negativer BOLD Signalzeitkurve (orbitofrontaler Cortex) verursacht.

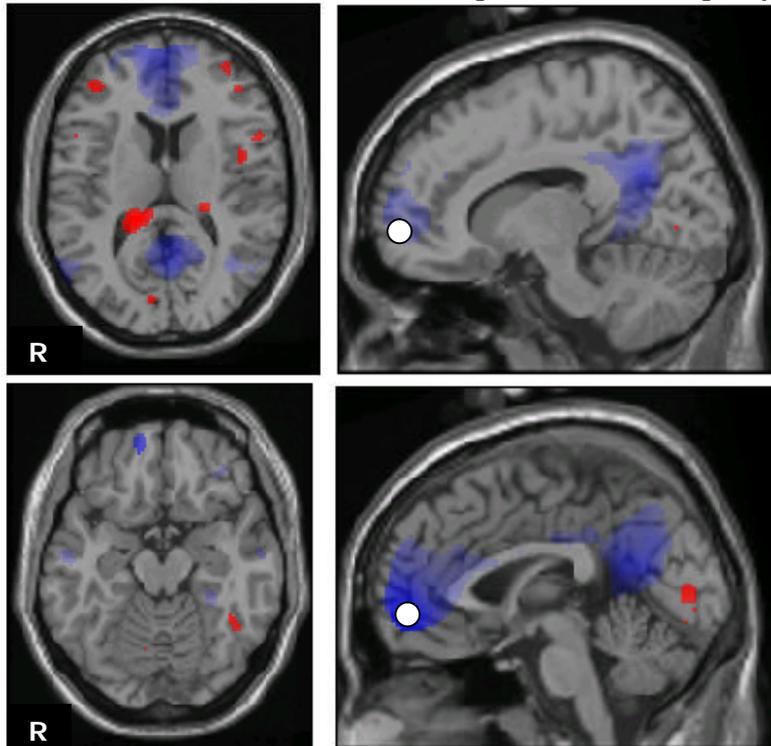
Die Schmerzreizung ohne Ablenkung führt dagegen zu keiner Kovariation mit diesen Arealen (Abb. 22; Tab. 6). Damit ergibt sich eine Bestätigung, dass ein Kommunikationsaustausch zwischen orbitofrontalem Cortex und PAG/posterioren Thalamus unter Ablenkungsbedingungen besteht.

Abb. 21 – Kovariation der Aktivierung des orbitofrontalem Cortex mit posterioren Thalamus und PAG während Schmerzreizung unter Ablenkung PS ($p < 0.001$ uncorr.)



Rot: negative Kovariation der Aktivierung, Blau: positive Kovariation der Aktivierung abgebildet. Weiß: Orbitofrontaler Cortex Ursprungsareal
 uncorr. = nicht korrigiert für multiple Vergleiche

Abb. 22 – Kovariation der Aktivierung des orbitofrontalem Cortex während Schmerzreizung ohne Ablenkung P ($p < 0.001$ uncorr.)



Tab. 3 – Schmerzspezifische Aktivierungen (p<0.05 korr.)

			Schmerzspezifische Hauptaktivierungen ((P+PS) > (H+HS))				Schmerzspezifische Aktivierungen ohne Ablenkung (P-H)				Schmerzspezifische Aktivierungen unter Ablenkung (PS-HS)				
relative BOLD Antwort	Region	BA	Koordinaten x,y,z	T-Wert	korr. p-Wert	Clustergröße	Koordinaten x,y,z	T-Wert	korr. p-Wert	Clustergröße	Koordinaten x,y,z	T-Wert	korr. p-Wert	Clustergröße	
positiv	Thalamus		-18,-14,8	8.22	0.000	228	-18,-14,8	9.29	0.000	250					
			12,-4,10	5.97	0.000	103	12,-14,6	7.58	0.000	180					
	S1	3	-30,-30,58	7.45	0.000	72	-30,-28,56	5.91	0.000	21	-32,-30,58	5.56	0.000	10	
	S2		-64,-36,22	7.33	0.000	105	-60,-36,22	6.61	0.000	96					
			54,-32,24	9.37	0.000	152	56,-26,24	8.86	0.000	168					
	Post. IC		-40,-16,14	15.09	0.000	251	-40,-16,14	13.04	0.000	240	-40,-16,16	8.52	0.000	144	
			34,-16,12	8.59	0.000	124	34,-14,10	8.23	0.000	136					
	ACC	24	-10,-8,34	6.64	0.000	83	-10,-2,46	6.62	0.000	129					
			24'	-10,8,30	5.59	0.000	49	-10,8,30	6.00	0.000	59				
			32	0,18,36	5.42	0.000	37								
	PCC	23	-8,-38,22	5.32	0.000	20	6,-34,24	6.89	0.000	94					
	LPFC	10	-18,64,-6	5.80	0.000	12	-36,50,12	6.56	0.000	123					
			10	28,50,24	5.57	0.000	32	36,52,14	7.72	0.000	154				
	Ant./mid. IC		-40,6,8	9.66	0.000	201	-40,6,6	9.95	0.000	254					
32,10,2			8.96	0.000	159	38,16,-4	9.82	0.000	240						
PAG		-10,-20,-16	6.18	0.000*	28	-10,-20,-16	4.84	0.000*	53	-10,-18,-18	4.68	0.000*	74		
negativ	Orbitofrontal	12,11	0,52,-12	15.28	0.000	154	-2,52,-12	14.88	0.000	153	24,48,-12	9.07	0.000	67	
	Amygdala		16,-10,-18	5.87	0.000	49	-22,-6,-18	6.29	0.000	47					
			-24,-2,-22	5.57	0.001	14									
	Parahippocamp. Gyrus		22,-12,-28	7.18	0.000	33	26,-14,-14	5.97	0.000	58	20,-16,-24	5.51	0.002	17	
	Okzipitale Zone		-2,-54,40	6.28	0.000	110	-2,-60,24	9.35	0.000	255					
	LPFC	46									-50,28,26	6.62	0.000	53	
			46	36,30,12	5.32	0.004	12				38,32,12	5.33	0.004	12	
S1	3	38,-34,56	6.79	0.001	17	24,-32,58	5.59	0.000	17						

Dargestellt sind die Aktivitätsmaxima jeder Region (MNI Koord. (pos. X: rechtsseitig, ipsilateral; neg. X: linksseitig, contralateral), T-Wert und p-Wert korrigiert für multiple Vergleiche bei einer Signifikanzgrenze von p<0.05) sowie die zugehörige Clustergröße (Anzahl der aktivierten Voxel innerhalb eines sphärischen Radius von 8mm);

*="small volume correction" für aktivierte Voxel innerhalb eines sphärischen Radius von 8mm

Abk.: IC=Inselcortex; S1/S2=primär/sekundär somatosensorischer Cortex; ACC=anteriorer cingulärer Cortex; PCC=posteriorer cingulärer Cortex; iPC=inferiore Parietalcortex; LPFC=Lateral präfrontaler Cortex; VPL=Ventral posteriorer lateraler Anteil des Thalamus; die Okzipitale Zone umfasst den okzipitalen Cortex sowie die Precuneus und Cuneus Gebiete.

Tab. 4 – Ablenkungsspezifische Aktivierungen ($p < 0.05$ korr.)

		Ablenkungsspezifische Aktivierungen während schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reizung ((PS+HS) > (P+H))				Ablenkungsspezifische Aktivierungen während schmerzhafter Reizung (PS>P)				Ablenkungsspezifische Aktivierungen während nichtschmerzhafter Reizung (HS>H)			
Region	BA	Koordinaten x,y,z	T-Wert	korr. p-Wert	Clustergröße	Koordinaten x,y,z	T-Wert	korr. p-Wert	Clustergröße	Koordinaten x,y,z	T-Wert	korr. p-Wert	Clustergröße
Post. Thalamus (Pulvinar/VPL)		10,-26,10	5.53	0.001	14	16,-32,6	4.91	0.000*	85	10,-26,8	5.26	0.000*	133
PAG		2,-24,-18	3.90	0.005*	21	-2,-28,-18	3.75	0.009*	24	4,-26,-20	3.86	0.006*	22
Okzipitale Zone		-22,-70,28	5.57	0.000	39	-4,-70,18	7.29	0.000	201	-32,-72,42	5.64	0.000	32
		42,-82,0	6.89	0.000	117	42,-84,0	7.66	0.000	154	36,-66,42	5.94	0.000	71
LPFC	46									-46,32,24	6.55	0.000	73
	46									40,36,26	5.09	0.000	13
S1						48,-24,52	5.71	0.001	20				

4. Diskussion

4.1. Aktivierungsmuster der Schmerzreizung ohne Ablenkung

Hitzeschmerzreizung ohne Ablenkung führt zu einer kombinierten Beteiligung des sensorisch-diskriminativen und affektiv-motivationalen Schmerzsystems, wie aus der Einzel- (STIMULATE Software, Kap. 3.3) und Gruppenanalyse (SPM99 Software; Kap. 3.4.1; Abb. 13) ersichtlich wurde. Diese Ergebnisse stimmen mit zerebralen Aktivierungsmustern anderer bildgebender Schmerzstudien überein (Ingvar 1999; Peyron et al. 2000). Dennoch bestehen zum Teil erhebliche interindividuelle Schwankungen des Schmerzaktivierungsmusters, obwohl sich die Schmerzreizung bei allen Probanden an der individuellen Schmerzschwelle ausrichtete. Der Grund hierfür darf in der Heterogenität der individuellen Schmerzverarbeitung gesehen werden, die durch den situativen Kontext, persönliche Erfahrungen und soziokulturelle Einflüsse bestimmt wird. Allerdings gab es drei schmerzspezifische Hirnregionen, die stets bei allen Probanden aktiviert waren. Hierbei handelt es sich um den rostralen ACC, den IC und die S2 Region (Kap. 3.3). Diese bilden eventuell einen „gemeinsamen Nenner“ und eine notwendige Voraussetzung für die Verarbeitung und das Erleben eines Schmerzzustandes. Metaanalysen von bildgebenden Schmerzstudien bestätigen in der Tat eine nahezu 100% Beteiligung dieser Strukturen bei verschiedenen Schmerzmodalitäten (Derbyshire 1999; Peyron et al. 2000). Somit könnten diagnostische Untersuchungen mittels fMRT oder $H_2^{15}O$ -PET das Vorliegen von Schmerzen durch Aktivierung dieser drei Strukturen im klinischen Alltag objektivieren.

4.2. Aktivierungsmuster der Stroop-Aufgabe

Bekannt ist, dass die gerichtete Aufmerksamkeit auf das Sinnesereignis Schmerz sowohl durch kognitive Leistungen (z.B. dem Generieren von Wörtern, dem Lösen von Rechenaufgaben) als auch durch Stimulation anderer sensorischer Systeme (z.B. auditorische, taktile oder visuelle Reize) beeinflusst werden kann. In der eigenen Untersuchung wurde eine Stroop-Aufgabe angewendet, die eine Kombination aus beiden Möglichkeiten darstellt. Sie verlangt ein hohes Maß an Aufmerksamkeit und bietet den Vorteil, die Aufmerksamkeitsleistung durch Aufzeichnung und Überprüfung der absolvierten Leistungen zu objektivieren. Die hohe Aufmerksamkeitsleistung wurde in dieser Studie durch

signifikant verlängerte Reaktionszeiten und geringe Fehlerraten bei der Beantwortung von konfliktbehafteten Stroopwörtern objektiviert (Kap. **3.2**).

Das Charakteristische bei der Stroop-Aufgabe ist der Antwortkonflikt, der durch Farbbenennung des Stroopwortes generiert wird, z.B. „BLAU“ in roter Farbe geschrieben (MacLeod 1991). Dieser geht mit einem bekannten gut evaluierten zerebralen Aktivierungsmuster einher (Cabeza et al. 2000). Die genaue Lokalisierung hängt in erster Linie von der Bedeutung der Stroopwörter ab (Whalen et al. 1998; Peterson et al. 1999; Bush et al. 2000). Die Verwendung von emotional neutralen Farb- („color word Stroop“) und Zählwörtern („counting Stroop“) haben eine Aktivierung mehr im kaudal gelegenen ACC zur Folge. Emotional gefärbte Stroopwörter hingegen, wie z.B. „Mörder“ gehen mit Aktivierungen des rostralen/perigenualen ACC einher. Die unterschiedliche Segregation der Verarbeitung hatte eine Einteilung des ACC in eine affektive, mehr rostral gelegene und eine kognitive, mehr kaudal gelegene Region zur Folge (Bush et al. 2000). Die Hauptfunktion des ACC bei der Verarbeitung der Stroop-Aufgabe besteht in der prüfenden Übereinstimmung von beabsichtigter Antwort zu suggerierender Antwort des Stroopwortes (MacLeod et al. 2000). Demnach müsste sich an dieser Studie bei den Analysen auf ablenkungsspezifische Aktivierungen, obwohl nicht explizit auf die Ermittlung des Stroop-Antwortkonflikts ausgerichtet, zumindest ansatzweise eine Stroop bedingte Aktivierung des ACC zeigen, da während schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reizung immer wieder Stroopwörter gezeigt wurden. Es zeigten sich allerdings keine ACC Aktivierungen (Kap. **3.4.2**; Abb. 15), wahrscheinlich weil die verbale Benennung der Stroopwörter Voraussetzung für die ACC Aktivierung ist (Bush et al. 2000). Die Verbalbenennung löst durch die direkte sprachliche Interferenz mit der beabsichtigten Äußerung und Semantik der Stroopwörter ein höheres Konfliktpotential in der ACC Region aus als manuell vermittelte Benennungen, die hier wegen methodischer Vorteile gewählt wurde (siehe Methodenteil Kap. **2.4.2**). Eine manuell vermittelte Benennung verschiebt den verbal induzierten Konflikt durch direkte Assoziation der entsprechenden Äußerung mit Knopftasten auf eine andere kortikale Ebene (MacLeod 1991). Dies erklärt, warum eine andere fMRT Studie mit manueller Benennung der Stroopwörter ebenfalls keine ACC Aktivierung zeigt (Zysset et al. 2001).

Weiterhin fehlen motorische Aktivierungsmuster, die durch die etwa 100 ms dauernde motorische Fingerbewegung zur Benennung aller 2 sec auftauchender Farbmuster entsteht. Diese kurzdauernden Bewegungen können mit dem gewählten Auswerteschema („epoch-related Blockdesign“), bei dem nur konstant anhaltende Aktivierungen über längere Zeiträume festgehalten werden, nicht zuverlässig nachgewiesen werden.

4.3. Aktivierungsmuster der Schmerzreizung unter Ablenkung sowie daran beteiligte Strukturen mit schmerzmodulatorischen Potential

Die Anwendung der Stroop-Aufgabe führte zu einer erfolgreichen Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung, die sich in einer signifikant reduzierten Empfindung für Schmerzunangenehmheit und Schmerzintensität äußerte (Kap. 3.1; Abb. 12). Beide Empfindungsparameter werden sowohl durch das affektiv-motivationale als auch durch das sensorisch-diskriminativ verarbeitende Schmerzsystem kodiert (Ingvar 1999; Peyron et al. 2000). Beide „Module“ dieses multidimensionalen und multilokulären zentralen schmerzverarbeitenden Systems zeigen sich in dieser (Kap. 3.4.1; Abb. 14), aber auch in anderen Bildgebungsstudien bei attentional veränderter Schmerzwahrnehmung deutlich aktivitätsgemindert (Peyron et al. 1999; Petrovic et al. 2000; Bantick et al. 2002). Hierbei sind Hirnareale des affektiv-motivationalen Schmerzsystem, wie medialer Thalamus, ACC, anteriorer IC, DLPFC deutlicher betroffen als die des sensorisch-diskriminativen Systems, wie S2 und posteriorer IC. Möglicherweise steht dieser Unterschied im Zusammenhang mit elektrophysiologischen Beobachtungen, bei der Affen durch attentionale Beeinflussung eine deutlichere nociceptive Aktivitätsreduktion limbisch projizierender (Bushnell et al. 1989) als somatosensorisch projizierender Neurone des Thalamus aufwies (Morrow et al. 2000). Die Ursache dieses Abschwächungsunterschiedes ist unklar. Es wird angenommen, dass eine minimale Schwelle neuronaler Eingangsinformation zur Ausbildung einer bestimmten Ausgangsinformation mit entsprechender Aktivierung erforderlich ist. So könnten affektiv-motivationalen Areale, wie ACC, durch die Aufmerksamkeitsfixierung auf die Stroop-Aufgabe bezüglich Schmerzwahrnehmung unterschwellig werden, während der somatosensorische Cortex überschwellig bleibt und deshalb weiterhin nociceptive Informationen kodiert.

Die attentionale Beeinflussung während schmerzhafter und nichtschmerzhafter Hitzereizung hat Mehraktivierungen des rechten posterioren Thalamus (Pulvinar/VPL), des PAG (Kap. 3.4.2; Abb. 15) und des orbitofrontalen Cortex (Kap. 3.4.3; Abb. 18) zur Folge, die entweder im Rahmen einer Schmerzinhibition zu sehen oder/und auf die gesteigerte visuelle Verarbeitung im Rahmen der Stroop-Aufgabe zurückzuführen sind.

4.3.1. Orbitofrontaler Cortex

Der orbitofrontale Cortex weist während der Schmerzreizung sowohl ohne als auch mit Ablenkung eine Signalminderung auf (Kap. 3.4.1; Abb. 13-14). Ähnliches Signalverhalten unter Schmerzexposition wurde bereits in anderen $H_2^{15}O$ -PET und fMRT-Schmerzstudien beobachtet (Coghill et al. 1994; Vogt et al. 1996; Derbyshire et al. 1997; Bornhövd et al. 2002). Wegen der unklaren funktionellen Bedeutung der Signalminderung auf neuronaler

Ebene werden die Ergebnisse allerdings unterschiedlich interpretiert. Ursprünglich wurde sie als rein hämodynamisches Phänomen interpretiert, das durch die Blutumverteilung zur Luxusperfusion anderer Hirngebiete bedingt ist (Coghill et al. 1994). Später wurde die Signalminderung im orbitofrontalen Cortex als verstärkender Faktor für die Empfindung von Schmerz gedeutet, da sie mit der Schmerzunangenehmheit korrelierte (Vogt et al. 1996). Diese Erkenntnis bestätigte sich durch Testung unterschiedlicher Laserreizintensitäten, die mit zunehmender Schmerzempfindung zu entsprechenden orbitofrontalen Signalabfällen führte (Derbyshire et al. 1997). Da sich das Signalverhalten dem der Amygdala ähnelt, wird eine Beteiligung bei der Erwartungshaltung gegenüber aversiven Stimuli diskutiert (Bornhövd et al. 2002). Versuche die verminderten Aktivierungen in der Bildgebung mit neuronalen Aktivitätsdaten auf elektrophysiologischer Ebene zu korrelieren, sind bisher nicht durchgeführt worden. Trotzdem wird nach derzeitigem Wissensstand das BOLD-Signalverhalten auf eine Reduktion neuronaler Aktivität zurückgeführt (Fransson et al. 1999). Jedoch beschränkten sich die Untersuchungen auf den okzipitalen Cortex, so dass in Bezug auf den orbitofrontalen Cortex die elektrophysiologische Aufklärung des neuronalen Verhaltens bei verminderten BOLD Signal ein wichtiges Ziel zukünftiger Forschungsarbeiten ist.

Anders verhält es sich mit orbitofrontalen Signalanstiegen. Diese werden mit der Ausbildung von emotionalen Zuständen in Verbindung gebracht. So führt die ängstliche Erwartung auf einen Schmerzreiz zu einem Signalanstieg (Simpson et al. 2001). Signalanstiege werden auch bei psychiatrischen Patienten mit Panikattacken gesehen, sobald diese mit angstauslösenden Reizen konfrontiert werden (Bystritsky et al. 2001; Davidson 2002). Die Veränderung der Stimmungslage hat ebenfalls eine Signalalteration zur Folge (Baker et al. 1997). So geht eine depressive Stimmungslage mit einer Signalminderung und Verschlechterung der Wortproduktivität einher, wohingegen eine aufgehellte Stimmung zu einer Signalanhebung und einer Normalisierung der Wortproduktivität führt. Aus diesem Grund wird eine Modulation entfernter kognitiver Systeme während bestimmter emotionaler Zustände diskutiert (Baker et al. 1997).

Im Zusammenhang mit der experimentellen Hitzeschmerzreizung könnte der orbitofrontale Cortex grundsätzlich zwei Funktionen ausüben. Vorstellbar wäre einerseits die Funktion eines „Sensors“, der bis zu einer gewissen Schmerzreizintensität das Vorliegen nichtbedrohlicher Schmerzreize durch ein erniedrigtes Signalniveau anzeigt. So bewirkt die Laserschmerzreizung mit unterschiedlichen Intensitäten eine konstant gleiche Erniedrigung des BOLD Signals, solange der Laserreiz als nichtschmerzhaft warm bis mittelstark schmerzhaft gespürt wird (Bornhövd et al. 2002). Dadurch könnte das niedrige neuronale Aktivitätsniveau entfernten schmerzspezifischen Hirnregionen als Basisinformation zur

Ausbildung einer schmerzspezifischen Antwort dienen. Andererseits könnte die Struktur als „Effektor“ dienen, da bedrohlicher oder nahezu unerträglicher Schmerz, zu einer verstärkt neuronalen Aktivierung mit positiven BOLD Signalanstieg führt. Andere Studien, bei denen artifiziell sehr starke Schmerzen induziert wurden, wie z.B. Cluster Kopfschmerz durch orale Nitroglyceringaben oder Angina pectoris Anfälle durch intravenöse Dobutamingaben, konnten diesbezüglich einen Signalanstieg orbitofrontal nachweisen (Rosen et al. 1994; May et al. 1998). Es kommt zur Ausbildung einer stark emotional-ängstlich gefärbten Antwort mit der Folge, dass reflektorische Abwehrbewegungen eingeleitet und entfernte Systeme zur Schmerzmodulation aktiviert werden. Eine Modulierung entfernter Regionen, wie des mediodorsalen Thalamus, Hypothalamus, ACC, ventromedialen Caudatums, Hirnstamms und der Amygdala ist neuroanatomisch vorstellbar, da vom orbitofrontalen wie auch vom ventromedial präfrontalen Cortex Faserbündel zu diesen Strukturen ziehen (Fuster 1997).

Neueste Erkenntnisse im Rahmen von attentional beeinflusster Schmerz Wahrnehmung gehen von der Möglichkeit aus, dass der orbitofrontale Cortex zusammen mit dem perigenualen ACC (BA 24, 32) als funktionelle Einheit eine inhibitorische Kontrolle entweder auf schmerzrelevante affektive Signale des limbischen Systems oder über das descendierende Schmerzhemmsystem auf die Transmission nociceptiver Signale im Rückenmark ausübt (Peyron et al. 1998; Petrovic et al. 2000; Bantick et al. 2002; Petrovic et al. 2002; Villemure et al. 2002). Die eigenen Ergebnisse unterstützen die These einer funktionellen Einheit, da die attentional beeinflusste Schmerzreizung zu einem Aktivierungsanstieg sowohl des orbitofrontalen Cortex als auch des perigenualen ACC (BA 32) führt (Kap. 3.4.3; Abb. 18). Zwar könnte der Aktivierungsanstieg auf die gesteigerten kognitiven Anforderungen zur Bearbeitung der Stroop-Aufgabe zurückzuführen sein, aber darauf ausgerichtete Bildgebungsstudien haben keine Beteiligung des orbitofrontalen Cortex festgestellt (Peterson et al. 1999; Cabeza et al. 2000). Ein weiteres Argument für die orbitofrontale Beteiligung an der Schmerzmodulation ist die Beobachtung, dass nur Probanden mit hoher Schmerzreduktion durch attentionale Beeinflussung eine orbitofrontale Aktivierungszunahme aufweisen (Kap. 3.4.4; Abb. 20).

Die schmerzmodulatorische Fähigkeit des orbitofrontalen Cortex konnte an Tieren durch elektrische Stimulationen des ventrolateralen Anteils nachgewiesen werden. So führte die dortige Stimulation bei Ratten zu einer Reduktion von Abwehrbewegungen des Schwanzes auf schmerzhaft Reize. Weitere Untersuchungen deckten ein Schmerznetzwerk „thalamischer Nucleus submedius - periaqueductales Grau – rostro-ventromediale Medulla“ auf, deren Steuerung durch den orbitofrontalen Cortex erfolgt (Follett et al. 1995; Hutchison et al. 1996; Zhang et al. 1997; Zhang et al. 1998). Die elektrische Stimulation des kaudalen basalen frontalen Cortex bei der Katze, welcher dem orbitofrontalen Cortex beim Menschen

entspricht, hatte ausgeprägte inhibitorische Effekte auf die Transmission nociceptiver Reize im spinalen Hinterhorn zur Folge (Siegel et al. 1986).

Möglicherweise sind an der Vermittlung der Schmerzmodulation Opiate beteiligt, da vor allem der cingulo-frontale Bereich, welches den orbitofrontalen Cortex mit einschließt, eine mittlere bis hohe Opioidrezeptorbesetzung aufweist (Willoch et al. 1999; Zubieta et al. 2001; Sprenger et al. 2003). Die Gabe von Remifentanyl, einem hochpotenten μ -selektiven Opioidanalgetikum, bewirkte im $H_2^{15}O$ -PET eine ausgeprägte Aktivierung im cingulo-frontalen Cortex (Wagner et al. 2001). Eine ähnliche Studie von Petrovic bestätigt und erweitert diese Erkenntnisse um eine Kovariation der Aktivität zwischen orbitofrontalem Cortex und PAG während Schmerzreizung und Opiatanalgesie (Petrovic et al. 2002). Schmerzinhibition erfolgt damit am ehesten durch das Zusammenspiel beider Strukturen. Durch den Einsatz von radioaktiv markierten Opioidrezeptorliganden (^{11}C -Carfentanyl, ^{11}C -Diprenorphin, ^{18}F -Diprenorphin) ist mittels PET der direkte Nachweis einer endogenen Opioidausschüttung während Schmerzreizung möglich (Zubieta et al. 2001; Sprenger et al. 2003). Bei einer an unserer Klinik durchgeführten Studie mit ^{18}F -Diprenorphin ergaben sich endogene Opioidausschüttungen im cingulo-frontalen Cortex während 15 Minuten anhaltender Hitzeschmerzreizung (Sprenger et al. 2003). Dagegen zeigte sich bei der Studie von Zubieta keine endogene Opiatausschüttung für diesen Bereich (Zubieta et al. 2001). Dafür sind am ehesten methodische Gründe verantwortlich zu machen, da ein bisher wenig evaluierter Druckschmerz auf den Massetermuskel eingesetzt wurde, der möglicherweise zerebral anders verarbeitet wird als Hitzeschmerz. Außerdem können mit der manuellen Applikation im Vergleich zu einer recht langen Hitzeschmerzreizung nur kurz anhaltende Schmerzsitzen erzeugt werden, welche bei teilweise variablen Druckintensitäten zu keiner ausreichend nachweisbaren endogenen Opioidausschüttung im cingulo-frontalen Bereich führen. Weitere Rezeptorligandenstudien müssen zeigen, ob der cingulo-frontale Cortex von einer Verdrängung durch endogene Opioidausschüttung ausgespart bleibt.

Bei Patienten mit zentral verursachten Schmerzen nach Schlaganfall ("Central Post Stroke Pain") zeigte sich in der PET-Untersuchung eine verminderte Bindung des unselektiven Opioidrezeptorliganden ^{11}C -Diprenorphin wie auch ein verminderter Glucosemetabolismus (^{18}F)-FDG-PET im orbitofrontalen Cortex (Willoch et al. 1999; Willoch et al. 2003). Ähnliche Veränderungen fanden sich bei Patienten mit Trigeminus-Neuralgie. Nach Thermokoagulation relevanter Trigeminusbereiche zeigte sich eine signifikante Erholung des Bindungsvolumen für ^{11}C -Diprenorphin (Jones et al. 1999). Die Bindungsminderung ist entweder auf eine erhöhte Ausschüttung von endogenen Opioidpeptiden während des Trigeminusschmerzes oder einer Downregulation der Rezeptoren zurückzuführen.

Diese bisherigen Ergebnisse legen eine opioiderge Neurotransmission im cingulo-frontalen Bereich zur Ausübung von Antinociception nahe.

4.3.2. PAG

Eine Beteiligung des PAG an der Schmerzverarbeitung ist in dieser Studie (Kap. **3.4.1**; Tab. 3) aber auch in anderen Studien beobachtet worden (Hsieh et al. 1996; Petrovic et al. 1999; Tölle et al. 1999; Willloch et al. 2000; Wagner et al. 2001). Dabei scheint die Ablenkung ein wichtiger Faktor für die Aktivierung zu sein (Kap. **3.4.1**; **3.4.2**). Diese Erkenntnisse waren erst nach Durchführung einer „small volume correction“ wegen der beschränkten Probandenzahl (n=7) zugänglich. Sie darf wegen der a priori Annahme des PAG als eine wichtige Struktur der Schmerzinhibition angewandt werden. Die Hypothese wurde aus den Resultaten elektrischer Stimationsversuche („stimulation produced analgesia“=SPA) (Reynolds 1969; Boivie et al. 1982) und isolierter Opioidinjektionen (Akil et al. 1976; Hosobuchi et al. 1977) entwickelt, die bei Tieren wie auch bei Menschen neben aversiven Abwehrreaktionen eine Analgesie auslösen können. Opioidgetriggerte Projektionsneuronen des PAG stehen dabei im exzitatorischen Austausch mit Kerngebieten der rostralen ventromedialen Medulla (RVM) im Hirnstamm, die gemeinsam mit dem PAG als Ursprungsort des deszendierenden Schmerzhemmsystems gilt. Ihre Aktivierung bewirkt eine Abschwächung nociceptiv afferenter Signale auf spinaler Ebene im medullären Hinterhorn (Fields et al. 1999). Die deszendierende Schmerzinhibition kann auch durch aufmerksamkeitsbindende Aufgaben aktiviert werden, da eine Reduktion primär afferenter Impulse auf Hinterhornebene nachgewiesen werden konnte (Bushnell et al. 1984). Das modulatorische Einwirken bereits auf spinaler Ebene würde die fehlende Aktivierung des Thalamus während Schmerzreizung unter Ablenkung erklären (Kap. **3.4.1**; Abb. 14). Die mangelnde Aktivierung des Thalamus weist darauf hin, dass dort keine oder nur vermindert nociceptiv afferente Signale ankommen. Aber auch ein aufsteigender modulatorischer Einfluss von Seiten des PAG auf den medialen Thalamus ist möglich, wie tierexperimentelle Einzelzelleitungen von Neuronen in diesen Strukturen ergeben haben. Demnach führt die elektrische Stimulation des PAG zu einer direkten Beeinflussung des medialen Thalamus mit Reduktion der neuronalen Antwort auf nociceptive Reize (Andersen 1986).

Eine vor kurzem erschienene Bildgebungsstudie konnte eine Mehraktivierung des PAG während attentionaler beeinflusster Schmerzreizung feststellen (Tracey et al. 2002). Hierbei wird das PAG als wichtige Schlüsselstruktur höherer kortikaler Top-Down Einflüsse für attentional bedingte Schmerzmodulation gesehen. Tracey erweitert die Vorstellung, dass in der RVM virtuell große, kaum abgrenzbare Rezeptorfelder des gesamten Körpers abgebildet werden.

Eine Aktivierung der PAG-RVM Achse führt demzufolge stets zu einer global veränderten Schmerzperzeption der Körperregionen.

Interessant ist auch die Beobachtung, dass Ablenkung selbst bei nichtschmerzhaften Reizen eine Mehraktivierung dieser Struktur verursacht (Kap. 3.4.2; Abb. 17). Möglicherweise dient das generalisierte „Hochfahren“ des schmerzhemmenden Systems dazu, die zielgerichtete Aufmerksamkeitsleistung auch vor Störungen durch unterschwellige Reizeinflüsse zu bewahren. Auch scheint die Erwartungshaltung auf einen schmerzhaften Reiz zu einer Hochregulation dieser Struktur zu führen (Hsieh et al. 1996).

Derzeit darf das PAG als Schaltstelle höherer kortikaler Top-Down Einflüsse für die Aktivierung des deszendierenden Schmerzhemmsystems gesehen werden (Tracey et al. 2002). Aber auch Kerngebiete des posterioren Thalamus haben die Eigenschaft schmerzmodulierend wirken zu können.

4.3.3. Posteriorer Thalamus

Der Einfluss von Ablenkung während schmerzhafter und nichtschmerzhafter Reizung hat eine Aktivierung des posterioren Thalamus zur Folge. Andere Bildgebungsstudien, die auf die Erforschung attentionaler Schmerzmodulationsmechanismen ausgerichtet waren, haben bei Verwendung von visuell gekoppelten Aufmerksamkeitsaufgaben während Schmerzreizung keine Mehraktivierung des posterioren Thalamus beobachten können (Derbyshire et al. 1998; Petrovic et al. 2000; Bantick et al. 2002). Die unterschiedliche Auswertemethodik sowie Studienkonzeption ist möglicherweise Ursache dafür, dass eine Aktivierung in dieser Struktur nicht beobachtet wurde. Im Folgenden sollen zwei Kerngebiete des posterioren Thalamus näher diskutiert werden, da aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung der fMRT Untersuchung, der fMRT Datenglättung und der nahen anatomischen Lagebeziehung eine Beteiligung des ventro-postero-lateralen Thalamus (VPL) und/oder des Pulvinars möglich ist (Kap. 3.4.2; Abb. 15).

Der VPL spielt eine wichtige Rolle bei der Prozessierung sensorischer Informationen aus der Peripherie (Hudson 2000). Ischämische oder hämorrhagische Läsionen dieser Struktur führen häufig zur Ausbildung von zentralen Schmerzsyndromen (Bowsher et al. 1998). In therapieresistenten Fällen wird häufig die Implantation eines Tiefenhirnstimulators in das VPL Gebiet vorgenommen, da die elektrische Stimulation dieser Struktur eine Schmerzlinderung bewirkt (Gybels 2001). Die zugrunde liegenden Mechanismen der Schmerzreduktion sind noch unklar. Allerdings konnte der Nachweis erbracht werden, dass elektrische Stimulationen des VPL bei Affen die Weiterleitung nociceptiver Signale durch spinothalamische Neurone des Rückenmarks inhibieren (Dickenson 1983). Vermutlich geschieht dies durch eine Beteiligung

des PAG mit konsekutiver Aktivierung des deszendierenden Schmerzhemmsystems. Anatomische Studien konnten Kollateralverbindungen der spinothalamischen Neurone mit Neuronen des PAG belegen (Giesler et al. 1981), so dass die elektrische Reizung des VPL vermutlich zu einer antidromen Aktivierung des PAG führt und damit die antinociceptive Wirkungsweise der VPL Stimulation erklären würde (Tsubokawa et al. 1982). Letztlich kann im Rahmen dieser Studie nicht geklärt werden, ob die posteriore Thalamusaktivierung unter Beteiligung des VPL schmerzmodulatorisch wirksam ist oder ob die Aktivierung sich doch mehr auf das Pulvinar bezieht, welches andere Aufgaben innehat.

So scheint die Aktivierung des Pulvinars eher in Zusammenhang mit einer Steigerung der Aufmerksamkeit auf die visuelle Präsentation und Reizabfolge der Stroop-Aufgabe zu stehen. Neuroanatomisch projiziert das Pulvinar in die Assoziationsgebiete des Parietal- sowie des Okzipitalcortex (LaBerge 1997). Dabei scheint das Pulvinar für die Modulation und Amplifizierung der visuellen Eingangssignale, sowie deren Weiterleitung an den okzipitalen Cortex zuständig zu sein (LaBerge 1997). Außerdem wird eine Beteiligung des Pulvinars bei der Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf die visuellen Signale diskutiert, da diese mit einer erhöhten neuronalen Pulvinaraktivität einhergeht (Petersen et al. 1985). Eine PET Studie konnte bei Fokussierung der Aufmerksamkeit auf visuelle Reize ebenfalls eine Aktivierung des rechten Pulvinars beobachten (Corbetta et al. 1991). Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer einseitigen Läsion des Pulvinars eine langsamere Reaktion und Ausrichtung der Aufmerksamkeit auf visuelle Signale (Rafal et al. 1987). Neben diesen Beobachtungen gibt es aber auch Berichte über schmerzmodulatorische Fähigkeiten des Pulvinars bei denen die Pulvinotomie (Mayanagi et al. 1976; Yoshii et al. 1976; Choi et al. 1977; Yoshii et al. 1979) als Therapie zur Schmerzerleichterung an chronisch schmerzkranken Patienten angewandt wurde. Allerdings scheint diese schmerztherapeutische Methode nicht weiterverfolgt worden zu sein, da neuere Berichte in der Literatur zur Bestätigung dieser Befunde fehlen.

Unabhängig davon, welches Kerngebiet im posterioren Thalamus genau durch Ablenkung aktiviert wurde, eine mögliche Beteiligung dieser Struktur an der Schmerzmodulation ist deswegen wahrscheinlich, weil eine funktionelle Konnektivität zu anderen schmerzmodulatorisch fähigen Strukturen wie dem PAG und dem orbitofrontalem Cortex nachgewiesen werden konnte.

4.4. Funktionelle Konnektivität

Wie bereits in den Kapiteln zuvor erläutert, wird Schmerzhemmung am ehesten durch Aktivierung des deszendierenden Schmerzhemmsystems im Hirnstamm (PAG) und/oder

durch Modulation nociceptiv afferenter Signale im posterioren Thalamus (VPL/Pulvinar) ausgeübt. Die Ansteuerung und Modulation dieser Strukturen erfolgt wahrscheinlich durch den präfrontalen Cortex, da frontale Läsionen oftmals zu einer veränderten Informationsverarbeitung in entfernten Hirnregionen führt (Bouckoms 1994). Außerdem ist der präfrontale Cortex eine Region, welche Zentren der aktiven Willensbildung enthält und damit die Fähigkeit besitzt, Prozesse in entfernten Hirnregionen anzustoßen. Dem gemäß sollte es im frontalen Gehirnbereich zu einer Veränderung des Aktivierungsmusters während Schmerzereignissen kommen, wenn die Aufmerksamkeit auf eine zu bearbeitende Aufgabe trotz schmerzhafter Reizung aufrechterhalten werden soll.

Als mögliche übergeordnete frontal gelegene Struktur zur Prüfung der funktionellen Konnektivität mit PAG und posterioren Thalamus kommt nur der orbitofrontale Cortex in Betracht, da dieser unter Ablenkung eine Mehraktivierung aufweist (Kap. 3.4.3; Tab. 5). Auf den ersten Blick scheint der orbitofrontale Cortex als Kovarianzareal mit verminderter Aktivierung ungeeignet (Kap. 3.4.1), da die aktive Ansteuerung und Hochregulation schmerzinhibierender Strukturen (posteriorer Thalamus, PAG) unter Ablenkungsbedingungen üblicherweise mit einer neuronalen Aktivierungszunahme einhergehen sollte. Diese zeigt sich aber, wenn die attentional unbeeinflusste mit der attentional beeinflussten Schmerzreizung verglichen wird (Kap. 3.4.3).

Die Ergebnisse der Kovarianzanalyse bestätigen die Hypothese der Ansteuerung des PAG/posterioren Thalamus von Seiten des orbitofrontalen Cortex, da sich eine Kovariation zwischen diesen Strukturen nur für die Schmerzreizung unter Ablenkungsbedingungen ergab (Kap. 3.4.5; Abb. 21; Tab.6). Die objektivierbare Reduktion der Schmerzempfindung anhand der VAS Beurteilungen legt der orbitofrontalen Region eine wichtige Rolle bei der Modulation der Schmerzempfindung nahe.

4.5. Therapieausblick

Transkranielle Magnetstimulation (TMS) stellt eine theoretische Möglichkeit dar, die orbitofrontale Region in Bezug auf eine schmerzmodulatorische Funktion zu erforschen. Neben Grundlagenforschung wird dieses Verfahren therapeutisch zur Behandlung depressiver Störung eingesetzt. Evidenzen bestehen, dass TMS durch Fazilitation oder Inhibition vorübergehend plastische Änderungen auf zellulärer Ebene im ZNS auslösen kann (Pridmore et al. 2000). Demnach könnte TMS einen Kurz- oder Langzeiteffekt auf chronische oder akute Schmerzzustände haben (Pridmore et al. 2000).

Auch empfehlen sich weiterführende tierexperimentelle Studien mit elektrischer Stimulation des orbitofrontalen Cortex, um die schmerzdämpfenden Eigenschaften näher zu charakterisieren. Bei erfolgreicher Anwendung könnten auch Patienten mit therapieresistenten chronischen Schmerzen von der neurochirurgische Implantation eines Tiefenhirnstimulators in diese Region profitieren.

5. Zusammenfassung

Im Schmerzerleben spielt die gerichtete Aufmerksamkeit auf die schmerzende Körperstelle und die Schmerzen selbst eine zentrale Rolle. Je nach Ausrichtung der Wahrnehmung kann die subjektive Schmerzempfindung unterschiedlich stark ausfallen.

In der vorliegenden fMRT-Studie wurde die Schmerzverarbeitung auf akut einwirkende Hitzereize, sowie deren Veränderung durch eine kognitiv interferierende Stroop-Aufgabe untersucht. Die Beeinträchtigung führte zu einer signifikanten Abnahme der subjektiven Empfindung für Schmerzunangenehmheit und Schmerzintensität. Ziel der Untersuchung war die Identifikation von Hirnstrukturen, die für eine dämpfende Modulation und Regulation nociceptiver Signale bedeutsam sind.

Auf neuronaler Ebene drückte sich die reduzierte Schmerzwahrnehmung einerseits in einer verminderten Aktivierung sensorisch und affektiv verarbeitender Hirnregionen aus, andererseits in einer vermehrten Aktivierung des orbitofrontalen Cortex, des posterioren Thalamus und des PAG. Die Kovariationsanalyse zeigte eine Kommunikation zwischen orbitofrontalem Cortex und PAG/posteriorem Thalamus, die nur während der attentional beeinflussten schmerzhaften Reizung auftritt. Evidenzen aus anderen Forschungsarbeiten deuten auf das gleiche Netzwerk hin, welches sowohl bei Opiatanalgesie wie auch bei Placebo induzierter Analgesie aktiviert wird. Da PAG oder posteriorer Thalamus Schaltstellen höherer Top-Down Einflüsse darstellen, scheint nach den vorliegenden Ergebnissen der orbitofrontale Cortex die Top-Down Modulation auszuüben. Für zusätzliche Bildgebungsstudien erscheint die weitergehende Untersuchung des Zusammenspiels dieser Strukturen wesentlich. Außerdem ist die Überprüfung der Aktivierung dieses Netzwerks bei anderen Schmerzmodulationsstrategien (z.B. emotional, hypnotisch, autosuggestiv) von hohem Interesse.

Die dargestellten Befunde erweitern das Verständnis von Schmerzmodulationsmechanismen und bieten möglicherweise Ansatzpunkte für die Entwicklung selektiver Pharmazeutika oder chirurgisch interventioneller Maßnahmen mit Wirkung auf orbitofrontaler Ebene zur therapeutischen Beeinflussung zentral vermittelter chronifizierter Schmerzen.

6. Anhang

Anh. 1 – Alter der Probanden

Proband	Alter	Geschlecht	Schmerztemp (P)	Hitzetemp (H)
1	32	m	44.2°C	40.2°C
2	30	m	44.6°C	40.6°C
3	28	m	44.1°C	40.1°C
4	55	m	44.6°C	40.6°C
5	34	m	44.2°C	40.2°C
6	28	m	44.0°C	40.0°C
7	27	w	43.5°C	39.5°C
MW±Stabw	32,1±9,81		44.2°C±0,38	40.2°C±0,38

Abk: MW=Mittelwert; Stabw=Standardabweichung

Anh. 2 – Stroop-Aufgabe: Reaktionszeiten und Fehlerrate

Proband	Durchschnittl. Reaktionszeit (ms) Farbmuster (####)	Durchschnittl. Reaktionszeit (ms) Stroopwörter	Fehler Farbmuster	Fehler Stroopwörter
1	747	891	1,92% (4/208)	1,67% (1/60)
2	644	806	1,41% (3/213)	1,67% (1/60)
3	680	973	2,34% (5/214)	0% (0/60)
4	837	972	1,9% (4/211)	3,33% (2/60)
5	693	824	0,93% (2/214)	1,67% (1/60)
6	626	792	1,4% (3/214)	1,67% (1/60)
7	657	735	2,38% (5/210)	1,67% (1/60)
MW±Stabw	697,71±72,86	856,14±91,86	1,75%±0,53	1,67%±0,96
gepaarter t-Test	0,0004		0,43	

Anh. 3 – VAS Beurteilung – I: Intensität U: Unangenehmheit

Proband	P I	PS I	delta	P U	PS U	delta	Responder
1	50	50	0	44	30	14	hoch
2	45	36	9	38	24	14	hoch
3	73	71	2	63	59	4	niedrig
4	85	85	0	80	80	0	niedrig
5	50	52	-2	59	47	12	neutral
6	62	49	13	64	60	4	niedrig
7	37	23	14	42	26	16	hoch
MW±Stabw	57,43±16,86	52,29±20,65		55,71±15,06	46,57±21,05		
						hoch	14,7±1,2
						niedrig	2,7±2,3
t-Test	I: 0,04			U: 0,004			
gepaarter t-Test	P I + U: 0,96			PS I + U: 0,54			

Abk: I=Intensität; U=Unangenehmheit; P=Schmerz ohne Ablenkung; PS=Schmerz unter Ablenkung

7. Literaturverzeichnis

Adler LJ, Gyulai FE, Diehl DJ, Mintun MA, Winter PM and Firestone LL (1997)
Regional brain activity changes associated with fentanyl analgesia elucidated by positron emission tomography
Anesth Analg 84(1): 120-6

Akil H, Mayer DJ and Liebeskind JC (1976)
Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist
Science 191(4230): 961-2

Amaral DG (1987)
Memory: anatomical organization of candidate brain regions
Handbook of Physiology; The Nervous System. Vol V. Higher Functions of the Brain, Part 1. Plum F. Bethesda, Amer Physiol Soc. 211-294

Andersen E (1986)
Periaqueductal gray and cerebral cortex modulate responses of medial thalamic neurons to noxious stimulation
Brain Res 375(1): 30-6

Baker SC, Frith CD and Dolan RJ (1997)
The interaction between mood and cognitive function studied with PET
Psychol Med 27(3): 565-78

Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM and Tracey I (2002)
Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI
Brain 125(Pt 2): 310-9

Baskin DS, Mehler WR, Hosobuchi Y, Richardson DE, Adams JE and Flitter MA (1986)
Autopsy analysis of the safety, efficacy and cartography of electrical stimulation of the central gray in humans.
Brain Res 371: 231-236

Benabid AL, Henriksen S, McGinty JF and Bloom FE (1983)
Thalamic nucleus ventro-postero-lateralis inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway
Brain Res 280: 217-231

Blomqvist A and Craig AD (1991)
Organization of spinal and trigeminal input to the PAG
The midbrain periaqueductal gray matter: functional, anatomical and neurochemical organization. Depaulis A and Bandler R. New York, Plenum Press. 345-363

Boivie J and Meyerson BA (1982)
A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation
Pain 13(2): 113-26

Bornhövd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C and Büchel C (2002)
Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study
Brain 125: 1326-1336

- Bouckoms AJ (1994)
Limbic surgery for pain
In Textbook of pain. Wall PD and Melzack R. Edinburgh, Churchill Livingstone. 1171-1187
- Bowsher D, Leijon G and Thuomas KA (1998)
Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities
Neurology 51(5): 1352-8
- Büchel C, Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B and Weiller C (2002)
Dissociable neural responses related to pain intensity, stimulus intensity, and stimulus awareness within the anterior cingulate cortex: a parametric single-trial laser functional magnetic resonance imaging study
J Neurosci 22(3): 970-6
- Bush G, Luu P and Posner MI (2000)
Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex
Trends Cogn Sci 4(6): 215-222
- Bushnell MC and Duncan GH (1989)
Sensory and affective aspects of pain perception: is medial thalamus restricted to emotional issues?
Exp Brain Res 78(2): 415-8
- Bushnell MC, Duncan GH, Dubner R and He LF (1984)
Activity of trigeminothalamic neurons in medullary dorsal horn of awake monkeys trained in a thermal discrimination task.
J Neurophysiol 52: 170-187
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI and Carrier B (1999)
Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex?
Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7705-9
- Bystritsky A, Pontillo D, Powers M, Sabb FW, Craske MG and Bookheimer SY (2001)
Functional MRI changes during panic anticipation and imagery exposure
Neuroreport 12(18): 3953-7
- Cabeza R and Nyberg L (2000)
Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies
J Cogn Neurosci 12(1): 1-47
- Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ and Koeppe RA (1996)
Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain
J Neurophysiol 76(1): 571-81
- Choi CR and Umbach W (1977)
Combined stereotaxic surgery for relief of intractable pain
Neurochirurgia (Stuttg) 20(3): 84-7
- Coghill RC, Sang CN, Maisog JM and Iadarola MJ (1999)
Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism
J Neurophysiol 82(4): 1934-43
- Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC and Duncan GH (1994)
Distributed processing of pain and vibration by the human brain
J Neurosci 14(7): 4095-108

- Cohen MS (1999)
Echo-Planar imaging and functional MRI
Functional MRI. Moonen CTW and Bandettini PA. Berlin - Heidelberg - New York, Springer-Verlag.
137-147
- Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL and Petersen SE (1991)
Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography
J Neurosci 11(8): 2383-402
- Cox RW and Jesmanowicz A (1999)
Real-time 3D image registration for functional MRI
Magn Reson Med 42(6): 1014-8
- Craig AD, Chen K, Bandy D and Reiman EM (2000)
Thermosensory activation of insular cortex
Nat Neurosci 3(2): 184-90
- Craig AD, Reiman EM, Evans A and Bushnell MC (1996)
Functional imaging of an illusion of pain
Nature 384(6606): 258-60
- Daum I, Braun C, Riesch G, Miltner W, Ackermann H, Schugens M and Birbaumer N (1995)
Pain-related cerebral potentials in patients with frontal or parietal lobe lesions
Neurosci Lett 197: 137-140
- Davidson RJ (2002)
Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala
Biol Psychiatry 51(1): 68-80
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP and Mikulis DJ (1998)
Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli
J Neurophysiol 80(3): 1533-46
- Derbyshire SW (1999)
Meta-Analysis of Thirty-Four Independent Samples Studied Using PET Reveals a Significantly Attenuated Central Response to Noxious Stimulation in Clinical Pain Patients
Curr Rev Pain 3(4): 265-280
- Derbyshire SW and Jones AK (1998)
Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography
Pain 76(1-2): 127-35
- Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D and Firestone LL (1997)
Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity
Pain 73(3): 431-45
- Derbyshire SW, Vogt BA and Jones AK (1998)
Pain and Stroop interference tasks activate separate processing modules in anterior cingulate cortex
Exp Brain Res 118(1): 52-60
- Devinsky O, Morrell MJ and Vogt BA (1995)
Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour
Brain 118 (Pt 1): 279-306

Dickenson A (1983)

The inhibitory effects of thalamic stimulation on the spinal transmission of nociceptive information in the rat

Pain 17: 213-224

Disbrow E, Buonocore M, Antognini J, Carstens E and Rowley HA (1998)

Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging

Hum Brain Mapp 6(3): 150-9

Duggan AW, Hall JG and Headley PM (1977)

Suppression of transmission of nociceptive impulses by morphine selective effects of morphine administered in the region of the substantia gelatinosa.

Br J Pharmacol 61: 65

Duncan GH, Kupers RC, Marchand S, Villemure JG, Gybels JM and Bushnell MC (1998)

Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography

J Neurophysiol 80(6): 3326-30

Eddy WF, Fitzgerald M and Noll DC (1996)

Improved image registration by using Fourier interpolation

Magn Reson Med 36(6): 923-31

Fields HL (2000)

Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain

Prog Brain Res 122: 245-53

Fields HL and Basbaum A (1999)

Central nervous system mechanisms of pain modulation

Textbook of pain. Wall PD and Melzack R. Edinburgh, Churchill Livingstone. 309-329

Follett KA and Dirks B (1995)

Responses of neurons in ventrolateral orbital cortex to noxious visceral stimulation in the rat

Brain Res 669(2): 157-62

Foltz EL and White LE (1962)

Pain "relief" by frontal cingulumotomy

J Neurosurg 19: 89-100

Fox PT and Raichle ME (1986)

Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects

Proc Natl Acad Sci U S A 83(4): 1140-4

Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ and Mazziotta JC (1997)

Human Brain Function. *Academic Press*

Frankenstein UN, Richter W, McIntyre MC and Remy F (2001)

Distraction modulates anterior cingulate gyrus activations during the cold pressor test

Neuroimage 14(4): 827-36

Fransson P, Kruger G, Merboldt KD and Frahm J (1999)

MRI of functional deactivation: temporal and spatial characteristics of oxygenation-sensitive responses in human visual cortex

Neuroimage 9(6 Pt 1): 611-8

- Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, Poline JB, Heather JD and Frackowiak RSJ (1995)
Spatial registration and normalization of images
Hum Brain Mapp 2: 165-189
- Friston KJ, Frith CD, Liddle PF and Frackowiak RS (1993)
Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets
J Cereb Blood Flow Metab 13(1): 5-14
- Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD and Frackowiak RSJ (1995)
Statistical Parametric Maps in functional imaging: A general linear approach
Human Brain Mapping 2: 189-210
- Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RS and Turner R (1996)
Movement-related effects in fMRI time-series
Magn Reson Med 35(3): 346-55
- Fruhstorfer H, Lindblom U and Schmidt WC (1976)
Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients
J Neurol Neurosurg Psychiatry 39(11): 1071-5
- Fuster JM (1997)
The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology and Neuropsychology of the Frontal Lobe.
Philadelphia, Lippincott-Raven
- Gabriel M (1993)
Discriminative avoidance learning: a model system
Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: a comprehensive treatise. Vogt BA and Gabriel M. Boston, Birkhauser.
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguiere F, Sindou M and Laurent B (1999)
Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET- scan and electrophysiological study
Pain 83(2): 259-73
- Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Laurent B, Mauguiere F and Sindou M (2000)
Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans
Archives of Medical Research 31: 248-257
- Gerhart KD, Yeziarski RP, Fang ZR and Willis WD (1983)
Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral (VPLc) thalamic nucleus: possible mechanisms
J Neurophysiol 49
- Giesler G, Yeziarski RP, Gerhart KD and Willis WD (1981)
Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: Evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons.
J Neurophysiol 46: 1285-1308
- Greenspan JD and Winfield JA (1992)
Reversible pain and tactile deficits associated with a cerebral tumor compressing the posterior insula and parietal operculum
Pain 50(1): 29-39
- Gybels J (2001)
Thalamic stimulation in neuropathic pain: 27 years later
Acta neurol. belg. 101: 65-71

Head H and Homes G (1911)

Sensory disturbances from cerebral lesions

Brain 34: 102-254

Hosobuchi Y, Adams JE and Fields HL (1973)

Chronic thalamic and internal capsular stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa and dysesthesia of thalamic syndrome

Adv Neurol 4: 783

Hosobuchi Y, Adams JE and Linchitz R (1977)

Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone

Science 197(4299): 183-6

Hsieh JC, Hannerz J and Ingvar M (1996)

Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache

Pain 67(1): 59-68

Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G and Ingvar M (1996)

Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study

Pain 64(2): 303-14

Hsieh JC, Stone-Elander S and Ingvar M (1999)

Anticipatory coping of pain expressed in the human anterior cingulate cortex: a positron emission tomography study

Neurosci Lett 262(1): 61-4

Hudson AJ (2000)

Pain perception and response: central nervous system mechanisms

Can J Neurol Sci 27(1): 2-16

Hutchison WD, Harfa L and Dostrovsky JO (1996)

Ventrolateral orbital cortex and periaqueductal gray stimulation-induced effects on on- and off-cells in the rostral ventromedial medulla in the rat

Neuroscience 70(2): 391-407

Ingvar M (1999)

Pain and functional imaging

Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 354(1387): 1347-58

Jones AK (1999)

The contribution of functional imaging techniques to our understanding of rheumatic pain

Rheum Dis Clin North Am 25(1): 123-52

Jones AK, Kitchen ND, Watabe H, Cunningham VJ, Jones T, Luthra SK and Thomas DG (1999)

Measurement of changes in opioid receptor binding in vivo during trigeminal neuralgic pain using [¹¹C] diprenorphine and positron emission tomography

J Cereb Blood Flow Metab 19(7): 803-8

Jones EG and Powell TPS (1970)

An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey

Brain 93: 793-820

Kuchling H (1988)

Taschenbuch der Physik, 10., überarbeitete Auflage. Thun, Frankfurt/Main

Kupers RC and Gybels JM (1993)

Electrical stimulation of the ventroposterolateral thalamic nucleus (VPL) reduces mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain

Neurosci Lett 150(1): 95-8

Kupers RC, Gybels JM and Gjedde A (2000)

Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation

Pain 87(3): 295-302

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R and et al. (1992)

Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation

Proc Natl Acad Sci U S A 89(12): 5675-9

LaBerge D (1997)

Attention, awareness, and the triangular circuit

Conscious Cogn 6(2-3): 149-81

Lautenbacher S, Roscher S and Strian F (1995)

Tonic pain evoked by pulsating heat: temporal summation mechanisms and perceptual qualities

Somatosens Mot Res 12(1): 59-70

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T and Oeltermann A (2001)

Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal

Nature 412(6843): 150-7

MacLeod CM (1991)

Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review

Psychol Bull 109(2): 163-203

MacLeod CM and MacDonald PA (2000)

Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention

Trends Cogn Sci 4(10): 383-391

Mansfield P (1977)

Multi-Planar Image Formation using NMR Spin Echoes

J Phys C(10): 55-58

May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS and Goadsby PJ (1998)

Hypothalamic activation in cluster headache attacks

Lancet 352(9124): 275-8

Mayanagi Y and Bouchard G (1976)

Evaluation of stereotactic thalamotomies for pain relief with reference to pulvinar intervention

Appl Neurophysiol 39(3-4): 154-7

Mazars GL, Merienne L and Cioloca C (1973)

Stimulation thalamiques intermittentes antalgiques

Rev Neurol (Paris) 128: 136

Mazziotta JC, Toga AW, Evans A, Fox P and Lancaster J (1995)
A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM)
Neuroimage 2(2): 89-101

Morrow TJ and Casey KL (2000)
Attention-related, cross-modality modulation of somatosensory neurons in primate ventrobasal (VB) thalamus
Somatosens Mot Res 17(2): 133-44

Mufson EJ and Mesulam M (1982)
Insula of the old world monkey II: Afferent cortical input and comments on the claustrum
J Comp Neurol 212: 23-37

Ogawa S, Lee TM, Kay AR and Tank DW (1990)
Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation
Proc Natl Acad Sci U S A 87(24): 9868-72

Oshiro Y, Fujita N, Tanaka H, Hirabuki N, Nakamura H and Yoshiya I (1998)
Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: significance of the SII-insular region
Neuroreport 9(10): 2285-9

Petersen SE, Robinson DL and Keys W (1985)
Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual responses and their modulation
J Neurophysiol 54(4): 867-86

Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Zhang H, Anderson AW and Gore JC (1999)
An fMRI study of Stroop word-color interference: evidence for cingulate subregions subserving multiple distributed attentional systems
Biol Psychiatry 45(10): 1237-58

Petrovic P and Ingvar M (2002)
Imaging cognitive modulation of pain processing
Pain 95(1-2): 1-5

Petrovic P, Ingvar M, Stone-Elander S, Petersson KM and Hansson P (1999)
A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy
Pain 83: 459-470

Petrovic P, Petersson KM, Ghatan PH, Stone-Elander S and Ingvar M (2000)
Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task
Pain 85(1-2): 19-30

Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguiere F and Laurent B (1995)
Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study
Pain 62(3): 275-86

Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguiere F, Michel D and Laurent B (1998)
Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study
Brain 121(Pt 2): 345-56

Peyron R, Garcia-Larrea L, Gregoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguiere F, Michel D and Laurent B (1999)
Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks
Brain 122(Pt 9): 1765-80

Peyron R, Laurent B and Garcia-Larrea L (2000)
Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)
Neurophysiol Clin 30(5): 263-88

Ploner M, Freund HJ and Schnitzler A (1999)
Pain affect without pain sensation in a patient with a postcentral lesion
Pain 81(1-2): 211-4

Porro CA, Cettolo V, Francescato MP and Baraldi P (1998)
Temporal and intensity coding of pain in human cortex
J Neurophysiol 80(6): 3312-20

Price DD (2000)
Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain
Science 288: 1769-1772

Pridmore S and Oberoi G (2000)
Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain: studies in waiting
J Neurol Sci 182(1): 1-4

Rafal RD and Posner MI (1987)
Deficits in human visual spatial attention following thalamic lesions
Proc Natl Acad Sci U S A 84(20): 7349-53

Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B and Bushnell MC (1997)
Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex
Science 277(5328): 968-71

Reynolds DV (1969)
Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation
Science 164(878): 444-5

Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T and Camici PG (1994)
Central nervous pathways mediating angina pectoris
Lancet 344(8916): 147-50

Schmidt RF (2001)
Physiologische und pathophysiologische Aspekte der Nozizeption und des Schmerzes
Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie. Wöroz R.Urban & Fischer Verlag. 1-52

Shealy C, Mortimer J and Hators N (1970)
Dorsal column electroanalgesia
J Neurosurg 32: 560

Siegel J, Morton CR, Sandkuhler J, Xiao HM and Zimmermann M (1986)
Spinal neuronal inhibition and EEG synchrony by electrical stimulation in subcortical forebrain regions of the cat
Exp Brain Res 62(2): 363-72

Simpson JR, Jr., Drevets WC, Snyder AZ, Gusnard DA and Raichle ME (2001)
Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex: II. During anticipatory anxiety
Proc Natl Acad Sci U S A 98(2): 688-93

Sprenger T, Valet M, Boecker H, Henriksen G, Willloch F, Wagner K, Schwaiger M, Conrad B and Tolle TR (2003)
Heat Pain triggers opioidergic activation in the limbic system - a [18F]-diprenorphine PET study
Submitted

Stroop JR (1935)
Studies of interference in serial verbal reactions
J Exp Psychol 18: 643-662

Strupp JP (1996)
Stimulate: A GUI based fMRI Analysis Software Package.
Neuroimage 3(3): 607

Svensson P, Rosenberg B, Beydoun A, Morrow TJ and Casey KL (1997)
Comparative psychophysical characteristics of cutaneous CO₂ laser and contact heat stimulation
Somatosens Mot Res 14(2): 113-8

Talairach J and Tournoux P (1988)
Coplanar stereotaxic atlas of the human brain. *Stuttgart: Thieme*

Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgansberger W, Willloch F, Schwaiger M, Conrad B and Bartenstein P (1999)
Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis
Ann Neurol 45(1): 40-7

Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS and Matthews PM (2002)
Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans
J Neurosci 22(7): 2748-52

Treede R, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD and Lenz FA (2000)
Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus
Pain 87(2): 113-119

Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH and Jones AK (1999)
The cortical representation of pain [see comments]
Pain 79(2-3): 105-11

Tsubokawa T, Katayama Y and Yamamoto T (1991)
Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain
Acta Neurochir Suppl (Wien) 52: 137

Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T and Koyama S (1993)
Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain
J Neurosurg 78: 393

Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y and Moruyasy N (1982)
Clinical results and physiological basis of thalamic relay nucleus stimulation for relief of intractable pain with morphine tolerance
Appl Neurophysiol 45: 143-155

Van Hoessen GW, Morecraft RJ and Vogt BA (1993)
Connections of the monkey cingulate cortex.
Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook. Vogt BA. Boston, Birkhäuser. 249-284

Villemure C and Bushnell MC (2002)

Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing?

Pain 95(3): 195-9

Vogt BA, Derbyshire S and Jones AK (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 BA, Pandya DN and Rosene DL (1987)

Cingulate cortex of the rhesus monkey. I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. II. Cortical afferents.

J Comp Neurol 262: 256-289

Wagner KJ, Willoch F, Kochs EF, Siessmeier T, Tolle TR, Schwaiger M and Bartenstein P (2001)

Dose-dependent regional cerebral blood flow changes during remifentanyl infusion in humans: a positron emission tomography study

Anesthesiology 94(5): 732-9

Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, Wilhelm S, McInerney SC, Jenike MA and Rauch SL (1998)

The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division

Biol Psychiatry 44(12): 1219-28

Wiech K, Preissl H and Birbaumer N (2001)

Neuronale Netzwerke und Schmerzverarbeitung: Ergebnisse bildgebender Verfahren

Anaesthesist 50(1): 2-12

Willoch F, Rosen G, Tolle TR, Oye I, Wester HJ, Berner N, Schwaiger M and Bartenstein P (2000)

Phantom limb pain in the human brain: unraveling neural circuitries of phantom limb sensations using positron emission tomography

Ann Neurol 48(6): 842-9

Willoch F, Schindler F, Wester H, Empl M, Straube A, Conrad B, Schwaiger M and Tolle TR (2003)

Dysregulation of opioidergic mechanisms in patients with central poststroke pain

A PET Study with ¹¹C-Diprenorphine

Submitted

Willoch F, Tolle TR, Wester HJ, Munz F, Petzold A, Schwaiger M, Conrad B and Bartenstein P (1999)

Central pain after pontine infarction is associated with changes in opioid receptor binding: a PET study with ¹¹C-diprenorphine

AJNR Am J Neuroradiol 20(4): 686-90

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S and Neelin P (1992)

A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain [see comments]

J Cereb Blood Flow Metab 12(6): 900-18

Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ and Evans AC (1996)

A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation

Human Brain Mapping 4: 58-73

Wörz R (2001)

Differenzierte medikamentöse Schmerztherapie.

München-Jena, Urban&Fischer

Yaksh TL, Al-Rodhan NR and Jensen TS (1988)
Sites of action of opiates in production of analgesia
Prog Brain Res 77: 371-94

Yamasaki H, Kakigi R, Watanabe S and Hoshiyama M (2000)
Effects of distraction on pain-related somatosensory evoked magnetic fields and potentials following painful electrical stimulation
Brain Res Cogn Brain Res 9(2): 165-75

Yoshii N and Fukuda S (1976)
Several clinical aspects of thalamic pulvinotomy
Appl Neurophysiol 39(3-4): 162-4

Yoshii N and Fukuda S (1979)
Effects of unilateral and bilateral invasion of thalamic pulvinar for pain relief
Tohoku J Exp Med 127(1): 81-4

Zhang S, Tang JS, Yuan B and Jia H (1998)
Inhibitory effects of electrical stimulation of ventrolateral orbital cortex on the rat jaw-opening reflex
Brain Res 813(2): 359-66

Zhang YQ, Tang JS, Yuan B and Jia H (1997)
Inhibitory effects of electrically evoked activation of ventrolateral orbital cortex on the tail-flick reflex are mediated by periaqueductal gray in rats
Pain 72(1-2): 127-35

Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA and Stohler CS (2001)
Regional mu opioid receptor regulation of sensory and affective dimensions of pain
Science 293(5528): 311-5

Zysset S, Muller K, Lohmann G and von Cramon DY (2001)
Color-word matching stroop task: separating interference and response conflict
Neuroimage 13(1): 29-36

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bedanken bei

- Herrn Priv. Doz. Dr.med. Dr.rer.nat. T.R. Tölle für die interessante Themenstellung sowie die engagierte und freundschaftliche Betreuung
- Herrn Prof. Dr. med. B. Conrad für die Aufnahme und nachhaltige Unterstützung in der Klinik, sowie für die Bereitstellung der ausgezeichneten Infrastruktur zur bildgebenden Forschung
- Dr. Peter Erhard für sein fortdauerndes Engagement und den erheblichen Zeiteinsatz bei Planung, Umsetzung und Durchführung der Studie, sowie für viele wertvolle Tipps und Hilfen bei der Erstellung der Dissertation
- meinem Vater Prof. Dr.med. Günter Valet für nützliche Hinweise und Anregungen bei der Anfertigung der Dissertation
- Till Sprenger und Frode Willoch für gute Ideen bei der Studienauswertung
- Florian Schindler für die Vermittlung der Dissertation und die gute Zusammenarbeit
- Bernhard Haslinger für hilfreiche Tipps im Umgang mit SPM99
- den Probanden für die Teilnahme an der Studie
- allen Mitarbeitern der neurologischen Klinik, die direkt oder indirekt an der Erstellung dieser Dissertation beteiligt waren

Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Michael Valet
Geboren: 21. Juli 1973 in München
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1979 – 1983 Grundschule Großhadern / München
1983 – 1992 Ludwigsgymnasium / München

Studium:

1992 – 1998 Studium der Humanmedizin an der
Johann-Wolfgang-Goethe Universität in Frankfurt am Main
1996 – 1997 Auslandsjahr mit Studium der Humanmedizin an der
Leopold-Franzens-Universität in Innsbruck, Österreich
1998 – 1999 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

Praktisches Jahr:

1998/99 Ausbildung im Bereich
Psychiatrie, Universitätsklinik Innsbruck
Innere Medizin, Klinikum Großhadern
Chirurgie, Klinikum Großhadern

Berufserfahrung:

2000-2001 Arzt im Praktikum – Neurologie, Klinikum rechts der Isar, TUM
seit 2001 Assistenzarzt – Neurologie, Klinikum rechts der Isar, TUM