

**Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München**

**Analyse zentraler Effekte chronischer neuropathischer Schmerzen
mittels fMRT im Mausmodell**

von Katja Angelika Sauer (geb. Fischer)
aus Nürnberg

München 2020

**Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Lehrstuhl: Institut für Tierpathologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:

Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Angefertigt am Institut für Experimentelle und Klinische
Pharmakologie und Toxikologie der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Mentor: PD Dr. Andreas Hess

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph. D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Ralf S. Müller

Tag der Promotion: 25. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Schmerz	1
1.2	Akuter versus chronischer Schmerz	2
1.3	Schmerzverarbeitung	3
1.3.1	Nozizeption.....	3
1.3.2	Aufsteigende Bahnen	5
1.3.3	Schmerzmatrix.....	7
1.3.3.1	Strukturen der Schmerzmatrix	9
1.3.4	Schmerzhemmung und absteigende Bahnen	16
1.4	Pathophysiologie des Schmerzes	19
1.4.1	Neuronale Plastizität.....	19
1.4.2	Einfluss des Immunsystems auf die Schmerzverarbeitung.....	20
1.4.3	Die Sensitivierung des Schmerzsignals	21
1.4.4	Entwicklung chronischer Schmerzen	21
1.5	Neuropathischer Schmerz	23
1.5.1	Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes.....	25
1.5.2	Formen neuropathischer Schmerzsyndrome	27
1.5.3	Symptome und Diagnostik.....	28
1.5.4	Therapiemöglichkeiten	32
1.6	Magnetresonanztomographie	34
1.6.1	Geschichte der Magnetresonanztomographie	34
1.6.2	Aufbau eine MRT	35
1.6.3	Physikalische Grundlagen	35
1.6.3.1	Kernspinresonanz	35
1.6.3.2	Anregung und Relaxation	37
1.6.3.2.1	Längsrelaxation T_1	39
1.6.3.2.2	Querrelaxation T_2	40
1.6.3.3	Echoerzeugung	41
1.6.3.3.1	Spinecho	41
1.6.3.3.2	Gradientenecho.....	42
1.6.3.4	Bilderzeugung	42
1.6.3.4.1	Schichtselektion	42
1.6.3.4.2	Ortskodierung.....	44
1.6.3.4.3	K-Raum	45
1.6.3.4.4	Bildkontraste.....	45
1.6.3.5	Funktionelle Magnetresonanztomographie.....	46

1.6.3.5.1	Neurovaskuläre Kopplung	47
1.6.3.5.2	BOLD-Effekt.....	48
1.6.3.5.3	Messesequenz für fMRT-Echo-planar imaging (EPI)	48
1.7	Graphtheorie	49
1.7.1	Grundlagen.....	49
1.7.2	Graphtheorie in der Neurowissenschaft	49
1.8	Relevanz der Arbeit	51
2	Material und Methoden	53
2.1	Studiendesign	53
2.2	Verwendete Versuchstiere	54
2.3	Versuchsplanung	54
2.3.1	Experimentelles Design	54
2.3.2	Versuchstiergruppen	55
2.4	Versuchsdurchführung	55
2.4.1	Chronic Constriction Injury-Operation.....	55
2.4.2	Verhaltenstests zur Überprüfung der Nozizeption	57
2.4.2.1	Hargreaves-Test.....	57
2.4.2.2	Von Frey Test	58
2.4.3	Vorbereitung der fMRT-Messung	58
2.4.3.1	Inhalationsanästhesie und Tierüberwachung	58
2.4.3.2	Montage der Versuchstiere	59
2.4.4	Funktionelle und anatomische Magnetresonanztomographie	60
2.4.4.1	Positionierung	60
2.4.4.2	Anpassung an veränderte Resonanzfrequenz	61
2.4.4.3	RARE Überblicks-Anatomie	61
2.4.4.4	Shimming.....	62
2.4.4.5	Bewegungs- und Qualitätskontrolle	62
2.4.4.6	Resting State	63
2.4.4.7	Funktionelle Messung mit Hitzestimulation.....	63
2.4.4.8	Funktionelle Messung mit mechanischer Stimulation	64
2.4.4.9	Anatomische Messung	65
2.5	Datenauswertung.....	65
2.5.1	Verwendete Computerprogramme	65
2.5.2	Bildrekonstruktion.....	66
2.5.3	fMRT-Messungen mit Stimulation	66
2.5.3.1	Vorverarbeitung der Rohdaten.....	66
2.5.3.2	Datenanalyse	67

2.5.3.2.1	Allgemeines Lineares Modell (GLM) und Kontraste	67
2.5.3.2.2	Erstellung einer binären tierspezifischen Hirnmaske	69
2.5.3.2.3	Grauwert-Registrierung	70
2.5.3.2.4	Identifikation der Gehirnstrukturen.....	70
2.5.3.2.5	Multiple comparison correction.....	71
2.5.3.2.6	Berechnung der Zeitverläufe und BOLD-Parameter	72
2.5.3.2.7	Statistische Absicherung der klassischen BOLD-Parameter	73
2.5.3.2.8	Graphtheoretische Netzwerkanalysen	73
2.5.4	<i>Resting State</i> Messungen.....	78
2.5.4.1	Vorverarbeitung der Rohdaten.....	78
2.5.4.2	Datenanalyse und-visualisierung.....	79
3	Ergebnisse	82
3.1	Verhaltenstests.....	82
3.2	Darstellung signifikant aktivierter Voxel.....	84
3.2.1	Thermische Stimulation mit 45 °C: Dynamische Veränderungen der signifikant aktivierten Voxel	85
3.2.2	Thermische Stimulation mit 55 °C: Dynamische Veränderungen der signifikant aktivierten Voxel	87
3.2.3	Mechanische Stimulation mit 40 g: Dynamische Veränderungen der signifikant aktivierten Voxel	90
3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse der dynamischen Änderungen aktivierter Voxel im Gesamthirn.....	91
3.3	Analyse der klassischen BOLD-Parameter	92
3.3.1	45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen.....	94
3.3.2	45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen.....	101
3.3.3	55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen.....	107
3.3.4	55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen.....	114
3.3.5	Mechanische Stimulation mit 40 g: Vergleich des Aktivierungsvolumens ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen.....	121

3.3.6	Mechanische Stimulation mit 40 g: Vergleich der Aktivierungsstärke der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen.....	124
3.3.7	Zusammenfassung der BOLD-Auswertung	126
3.4	Zusammenhang zwischen den Auswirkungen von neuropathischen Schmerzen auf das nozizeptive Verhalten im Verhaltenstest und den Veränderungen in der BOLD-Antwort des Gehirns	130
3.4.1	Zusammenhang zwischen nozizeptiven Verhalten im Verhaltenstest und den Veränderungen im Aktivierungsvolumen	131
3.4.2	Zusammenhang zwischen nozizeptiven Verhalten im Verhaltenstest und den Veränderungen in der Aktivierungsstärke	136
3.4.3	Zusammenfassung der Zusammenhänge der Zeitdynamik zwischen den BOLD-Parameter und den Ergebnissen der Verhaltenstests.....	139
3.5	Graphtheorie.....	142
3.5.1	Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei Stimulation.....	142
3.5.2	40 °C und 45 °C: Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei nicht-schmerzhaften Stimulationstemperaturen jeweils im Vergleich zum vorangegangenen Messtag.....	142
3.5.3	50 °C und 55 °C: Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei schmerzhaften Stimulationstemperaturen jeweils im Vergleich zum vorangegangenen Messtag.....	150
3.5.4	Mechanische Stimulation mit 40g: Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen jeweils im Vergleich zum vorangegangenen Messtag.....	158
3.5.5	Zusammenfassung der Analyse der Netzwerkverbindungen	159
3.6	Übersicht der Ergebnisse BOLD-Parameter und der Netzwerkanalyse	160
3.6.1	Veränderungen der <i>Resting State</i> Netzwerkverbindungen.....	164
3.6.2	Netzwerkparameter.....	168
4	Diskussion	171
4.1	Versuchsdesign und –durchführung	171
4.1.1	Das CCI-Modell	171
4.1.2	Grenzen der fMRT-Technik.....	173
4.1.3	Schwachstellen des Versuchs-Designs	174
4.2	Verhaltensversuche.....	175

4.3	Überblick auf die Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die Schmerzkomponenten	176
4.4	Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter Stimuli unterschiedlicher Modalitäten	177
4.4.1	Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli	178
4.4.1.1	Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli auf den Thalamus als Informations-/Reizfilter in der Schmerzperzeption.....	179
4.4.1.2	Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli auf die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente (cxS)	182
4.4.1.3	Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli auf die emotional-affektive Schmerzkomponente.....	184
4.4.1.4	Korrelation der Zeitdynamik zwischen BOLD-Parametern und Verhaltenstests	188
4.4.2	Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung mechanischer Stimuli	188
4.4.2.1	Auswirkung mechanischer Stimuli auf den Thalamus als Informations-/Reizfilter in der Schmerzperzeption.....	189
4.4.2.2	Auswirkung mechanischer Stimuli auf die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente	190
4.4.2.3	Auswirkung mechanischer Stimuli auf die emotional-affektiven Schmerzkomponenten	191
4.4.2.4	Korrelation der Zeitdynamik zwischen BOLD-Parametern und Verhaltenstests	192
4.4.3	Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer und mechanischer Stimuli auf weitere Schmerzkomponenten.....	193
4.4.4	Auswirkung auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter Stimuli der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe	196
4.4.5	Auswirkung akuter postoperativer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer und mechanischer Stimuli.....	198
4.5	Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die <i>Resting State</i> Netzwerkverbindungen.....	199

5	Zusammenfassung	202
6	Ausblick.....	205
7	Summary	206
8	Outlook	209
9	Anhang	210
9.1	Abbildungsverzeichnis	210
9.2	Tabellenverzeichnis.....	213
9.3	Vollständige Liste der ausgewerteten Hirnstrukturen des Maus-Atlas (Version 4) nach Paxinos.....	215
9.4	Ergänzende Abbildungen	221
9.4.1	Vergleich der klassischen BOLD-Parameter zwischen ipsilateralen und contralateralen Pfote bei mechanischer Stimulation.....	221
9.4.2	Vergleich der klassischen BOLD-Parameter zwischen ipsilateraler und contralateraler Pfote bei thermischer Stimulation im PAG.....	229
9.4.3	Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei mechanischer Stimulation mit 40 g	231
10	Literaturverzeichnis.....	235
11	Danksagung.....	250

Abkürzungsverzeichnis

ABKÜRZUNG	VOLLSTÄNDIGE BEZEICHNUNG	ABKÜRZUNG	VOLLSTÄNDIGE BEZEICHNUNG
¹³ C	Kohlenstoff	csAss	assoziativer Cortex
¹⁹ F	Flour	cxCg	cingulärer Cortex/Cingulum
¹ H	Wasserstoff	cxFrA	frontal assoziativer Cortex
²³ N	Natrium	cxIns	insulärer Cortex
³¹ p	Phosphor	cxS	sensorischer Cortex
ACC	anteriorer cingulärer Cortex	DEG	Degenerin Kanal (Kationenkanal)
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon	DMN	<i>default mode network</i> ; Ruhennetzwerk
AIns	anteriore Inselrinde	DRG	<i>dorsal root ganglion</i> ; Hinterhornganglion
Amg	Amygdala	DS/VS	dorsales/ventrales Striatum der Basalganglien
AMPA	α -Amino-3-Hydroxy-5- Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid	EEG	Elektroenzephalographie
AMR	<i>anatomical MR</i> ; Grauwertbild	EKG	Elektrokardiographie
Amy	Amygdala	ENaCs	epithelialer Na ⁺ -Kanal
ATP	Adenosintriphosphat	EPI	<i>echo planar imaging</i> ; MRT- Messequenz
atp	<i>averaged time profile</i> ; mittleres Zeitprofil	FDR	<i>false discovery rate</i> ; statistisches Verfahren
B	Magnetfeld längs der Bohrung	FID	<i>free induction decay</i> ; freier Induktionszerfall
BDNF	<i>brain-derived neurotrophic factor</i>	FLASH	<i>fast low angle shot</i> ; MRT- Messequenz
BG	Basalganglien	fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
BOLD	<i>blood oxygen level dependent</i>	FOV	<i>field of view</i> ; Sichtfeld
Ca ²⁺	Calcium-Ion	FT	Fourier-Transformation
CBP	<i>chronic back pain</i> ; chronischer Rückenschmerz	GABA	Gamma-Aminobuttersäure
CC	<i>Cingulärer Cortex</i>	GLM	<i>general linear model</i> ; allgemeines lineare Modell
CCI	<i>chronic constriction injury</i>	G _s	Schichtselektionsgradient
CCK	Cholecystokinin	G _x	Frequenzkodierung
Cer	Cerebellum	G _y	Phasenkodierung
CGRP	<i>calcitonin gene-related peptide</i>	HC	Hippocampus
CRPS	komplexes regionales Schmerzsyndrom	HF	Hochfrequenz
HRF	<i>haemodynamic response function</i> ; ideales BOLD- Signal	IL	Interleukin
HT	Hypothalamus	ITIS	Initiative tiermedizinische Schmerztherapie
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>	LT/MT	lateraler/medialer Thalamus

LTD	Langezeitdepression	rsfMRI	<i>Resting State</i> fMRI
LTP	Langzeitpotenzierung	s.c.	subkutan
M1	primärer motorischer Cortex	S1	primärer sensorischer Cortex
M2	sekundärer motorischer Cortex	SE	sensorischer Eingang
MotC	motorischer Cortex	SEM	Standardfehler der Mittelwerte
MotT	Motorthalamus	SEP	somatosensorisch evozierte Potentiale
MRT	Magnetresonanztomographie	SG	Substantia gelatinosa
M _{xy}	Quermagnetisierung	SigDiffs	signifikante Differenzen
M _z	Längsmagnetisierung	SIN	Inflammatorische Neuritis des N. ischiadicus
Na ⁺	Natrium-Ion	SNI	<i>spared nerve injury</i>
NaV	Natrium-Kanal (V steht für <i>voltage-activated</i>)	SPM	<i>statistical parametric maps</i> ; Aktivierungskarten
NeuPSIG	<i>Neuropathic Pain special interest group</i>	SSC	somatosensorischer Cortex
NGF	<i>nerve growth factor</i>	T ₁	Längsrelaxation
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat	T ₂	Querrelaxation
NRM	Nucleus raphe magnus	TE	Echozeit
NRS	Numerische Rating-Skala	TENS	transkutane elektrische Nervenstimulation
P2X	P2-Purino	Th	Thalamus
PAG	periaquäduktales Grau	tp	<i>time profile</i> ; Zeitprofil
PET	Positron Emission Tomograph	TR	Repetitionszeit
PFC	präfrontaler Cortex	TRP	<i>transient receptor potential</i>
Pins	posteriore Inselrinde	TSE	<i>turbo-spin-echo</i>
PWL	<i>paw withdrawal latency</i> ; Pfotenwegzugslatenz	VAS	visuelle analog Skala
PWT	<i>paw withdrawal threshold</i> ; Pfotenrückzugsschwellwert	WDR	<i>wide-dynamic-range</i>
QST	<i>Quantitative sensorische Testung</i>	ZNS	zentrales Nervensystem
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss		
rCBV	cerebrales Blutvolumen		
RARE	<i>Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement</i> ; MRT-Messequenz		
RS	<i>Resting State</i>		

1 Einleitung

1.1 Schmerz

Die *International Association for the Study of Pain* (IASP, 1994) definiert Schmerz als „ein unangenehmes Sinnes- und Gefühlserlebnis, das mit aktueller oder potentieller Gewebeschädigung verknüpft ist oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird.“ Schmerz ist also eine komplexe, meist subjektiv beeinflusste Erfahrung, welche sich aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. So erfolgt die emotionale Bewertung des Schmerzes durch die affektive Komponente (z.B. „quälend“ oder „heftig“), wohingegen die sensorisch-diskriminative Komponente die Schmerzqualität, als die eigentliche Sinneswahrnehmung („brennend“, „ziehend“, „pochend“), wider gibt. Dabei erfolgt die Einordnung von Reizort, -stärke, -dauer und Art des Reizes. Hierbei kann die Schmerzstärke subjektiv in einer sog. Visuellen analog Skala (VAS) zwischen „0“ (kein Schmerz) bis „10“ oder „100“ (stärkster vollstellbarer Schmerz) eingeordnet werden. Häufig löst Schmerz eine meist unbewusste reflektorisch ausgelöste Schutz- und Fluchtreaktionen aus, welches die motorische Komponente darstellt. Neben dieser wird auch das vegetative System des Körpers (vegetative Komponente) aktiviert. Dies kann u.a. mit Übelkeit, geweitete Pupillen, Atemfrequenzerhöhung und Blutdruckanstieg einhergehen.

Eine weitere Möglichkeit der Schmerzeinteilung besteht in der Unterscheidung des Entstehungsortes. Hierbei differenziert man zwischen dem viszeralem und somatischem Schmerz. Viszerale Schmerzen haben ihren Ursprung in den inneren Organen und sind meist schwer zu lokalisieren. Häufig werden diese Schmerzen in bestimmte Haut- (*Dermatom*) oder Muskel-Areale (*Myotom*) übertragen. Diese Areale bezeichnet man als sogenannte Head-Zonen (z. B. linksthorakale/s Projektionsgebiet/Schmerzlokalisierung bei einem Herzinfarkt). Der somatische Schmerz hingegen lässt sich in einen Tiefen- und Oberflächenschmerz unterteilen. Der charakteristisch dumpfe und häufig ausstrahlende Tiefenschmerz ist meist auf Knochen, Muskeln, Gelenken oder Bindegewebe zurückzuführen (Muskelkrämpfe, Kopfschmerzen). Oberflächenschmerzen wiederum sind gut lokalisierbar und sind meist Folgen von Haut- oder Schleimhautschäden.

Nach pathophysiologischen Aspekten lassen sich Schmerzen in nozizeptive Schmerzen, Entzündungsschmerzen, funktionelle Schmerzen und die in dieser Arbeit behandelten neuropathischen Schmerzen (s. Abschnitt 1.5) unterteilen (Aktories et al., 2017).

1.2 Akuter versus chronischer Schmerz

Akuter Schmerz dient vor allem als Warnsignal für den Körper und schützt vor bevorstehenden Schädigungen. Dieser wertvolle Warncharakter des Akutschmerzes, ist auch schon bei Einzellern und im einfachen Nervensystem von Invertebraten verankert (Woolf and Walters, 1991). Gleichzeitig fördert er den Heilungsprozess durch schmerzbedingte Ruhigstellung verletzter Körperteile, beschränkt sich zeitlich auf die Dauer der Heilung und kann heutzutage mit entsprechender Medikation gut therapiert werden. Bei chronischen Schmerzen kommt es zum Verlust des Warncharakters und zur Entwicklung eines eigenständigen Krankheitsbildes (Chronisches Schmerzsyndrom). Man spricht von chronischen Schmerzen, wenn diese 3-6 Monate über den Vorgang des eigentlichen Heilungsprozesses einer Schädigung hinaus anhalten (Merskey et al., 1994). Mit zunehmender Dauer stellt diese Erkrankung häufig eine enorme Belastung für die betroffenen Patienten dar. Chronische Schmerzpatienten werden oft als sehr „schwierige Patienten“ beschrieben, da u.a. dieser Schmerz besonders schwer objektivierbar ist. Neben der Beeinflussung der Psyche (Affekt, Motivation und Wahrnehmung) (Borsook et al., 2007), kommt es auch zu Auswirkungen auf das soziale Umfeld, wie Familie, Freunde und der beruflichen Situation. Physische als auch emotionale chronische Schmerzen sind eng mit Depressionen verknüpft. Schmerzen können Depressionen und Depressionen können umgekehrt Schmerzen auslösen, was nicht selten in einem Teufelskreis resultiert. 5 bis 85% der Patienten mit chronischen Schmerzen, leidet auch zeitgleich unter Depressionen (Bair et al., 2003).

Obwohl dem **Chronifizierungsprozess** nahezu immer ein nozizeptives Ereignis (z.B. Verletzung, Operation, Herpes Zoster usw.) vorausgeht, wird dessen Dauer, Intensität und die Auswirkung auf den Patienten (physisch, psychisch, sozial und emotional) auch durch verschiedene individuelle Komponenten beeinflusst. Für die Chronifizierung von Schmerzen spielen einige Risikofaktoren eine bedeutende Rolle. Neben beeinflussbaren Komponenten, wie psychosozialen Risikofaktoren (Somatisierungsneigung, Angst vor Schmerzen, Katastrophisierung etc.) (Wertli et al., 2014, Peters et al., 2005), Übergewicht (Wright et al., 2010), Rauchen (Weingarten et al., 2008), Schlafstörungen (Nitter et al., 2012) und psychische und physische Belastung am Arbeitsplatz (Shiri et al., 2018), existieren nicht beeinflussbare

Faktoren, wie z. B. Alter und Geschlecht (Katz and Seltzer, 2009, van Hecke et al., 2013), sozialer Hintergrund (Poleshuck and Green, 2008) und genetische Faktoren (Mogil, 2012, van Hecke et al., 2013).

Man unterscheidet zwei verschiedene Formen chronischer Schmerzen: nozizeptive und neuropathische Schmerzen, die sich in ihren Entstehungsmechanismen und Therapieformen differenzieren. Zu den nozizeptiven Schmerzen zählen chronische Schmerzen, welche primär den Nozizeptor betreffen, wohingegen neuropathische Schmerzen durch Schädigungen oder Läsion des somatosensorischen Systems auftreten (s. Abschnitt 1.5).

1.3 Schmerzverarbeitung

1.3.1 Nozizeption

Der Begriff Schmerz steht als subjektives Ereignis mit der bewussten und emotionalen Verarbeitung von (bestehenden oder eingebildeten) nozizeptiven Stimuli (Perzeption), dem objektiven peripheren und zentralen Abläufen, die letztendlich in fühlbaren Schmerzen resultieren, gegenüber. Zur besseren Unterscheidung werden diese objektiven Vorgänge als Nozizeption bezeichnet. Somit versteht man unter Nozizeption den physiologischen Prozess, verschiedene Reizmodalitäten durch spezialisierte Nervenendigungen (Nozizeptoren) wahrzunehmen und diese dann über das Rückenmark zum Gehirn weiter zuleiten. Nozizeption beinhaltet alle unbewusst stattfindenden Verarbeitungsprozesse. Nozizeptoren sind in der Haut, in den peripheren Nerven, im Muskel- und Skelettsystem und als Afferenzen von verschiedenen Organen des gesamten Körpers (Millan, 1999 (Review)) zu finden.

Noxische mechanische, thermische und chemische Reize werden von spezialisierten Nervenzellen, den Nozizeptoren aufgenommen. Nozizeptoren lassen sich wie folgt einteilen (Messlinger, 2018, Zimmermann et al., 2009):

- **Hochschwellige Nozizeptoren**, welche vor allem für den sogenannten ersten Schmerz und dem Auslösen des Schutzreflexes zuständig sind. Vorwiegend werden sie aus A δ -Fasern gebildet.
- **Polymodale Nozizeptoren** reagieren neben mechanischen Reizen auch auf noxische Hitze- bzw. Kältestimuli sowie auf verschiedene chemische Substanzen. Sie spielen bei

länger anhaltenden Prozessen eine Rolle und sind somit verantwortlich für den zweiten, dumpfen Schmerz (C-Fasern).

- Die Nervenzellen der dritten Gruppe werden als **stumme Nozizeptoren** bezeichnet. Diese sprechen zu Beginn nicht direkt auf einen Stimulus an. Jedoch erfolgt, aufgrund von Zellschädigungen freigesetzter Substanzen (Aminosäuren, ATP etc.), Immunzellen, Molekülen (Bradykinin, Prostaglandin etc.) und Veränderung des lokalen pH-Wertes, eine Herabsetzung deren Reizschwelle. Infolgedessen reagieren sie dann schon auf schwache z. B. mechanische Reize (periphere Sensibilisierung).

Definitionsgemäß können so letztendlich nur Lebewesen Schmerz fühlen, die auch in der Lage sind, bewusst Emotionen wie Angst, Sorgen, Leid und Schrecken zu empfinden (Galizia and Lledo, 2013). Ob dies lediglich für den Menschen zutrifft bleibt zu diskutieren.

Die molekularen Prozesse der Transduktion noxischer Reize sind sehr komplex und nicht lückenlos geklärt. Bekannt ist, dass Nozizeptoren verschiedene Membranrezeptoren, die entweder selbst als Ionenkanäle agieren (ionotroper Mechanismus) oder intrazelluläre Prozesse steuern (metabotroper Mechanismus), besitzen. Die Exposition gegenüber einem noxischen Reiz bewirkt neben der Aktivierung von intrazellulären Signalwegen über Entzündungsmediatoren (durch G-Protein gekoppelte Bradykinin/Prostaglandin-E2-Rezeptoren), die Öffnung des jeweiligen Ionenkanals, was zu einem Einstrom von Kationen (Na^+ , Ca^{2+}) und somit zur Depolarisation führt. Schließlich kommt es durch die Aktivierung von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen zur Auslösung von Aktionspotentialen und folglich zur Umwandlung von noxischen Reizen in ein Rezeptorpotential.

Neben den TRP (engl.: *Transient receptor potential channel*)-Kanälen, spielen andere Kationenkanäle, wie die DEG/ENaCs (engl.: *degenerin/epithelial Na^+ channels*), die $\text{NaV}1.7$, $\text{NaV}1.8$, $\text{NaV}1.9$ Natriumkanäle, der P2X(P2-Purino)-Rezeptor, der Serotoninrezeptor (5HT₃-Rezeptor) sowie der ASIC (*acid sensing ion channel*) eine wichtige Rolle (Galizia and Lledo, 2013). Metabotrope Rezeptoren (v.a. G-Protein gekoppelte Rezeptoren) erhöhen über die Bindung verschiedener Substrate (Bradykinin, Prostaglandine usw.) die Sensitivität der Nozizeptoren (s. Abschnitt 1.4.3).

Generell werden Nervenfasern nach ihrem Faserdurchmesser und Myelinisierungsgrad und somit auch nach ihrer Leitungsgeschwindigkeit eingeteilt. Aufgrund dieser Parameter entstand eine sich häufig überlappende Klassifizierung nach Erlanger und Gasser mit der

Unterteilung der Fasergruppen in A($\alpha/\beta/\gamma/\delta$), B und C, während Lloyd und Hunt sie in Fasertypen I-V einordnen (s. Tabelle 1).

	Fasergruppe	Durchmesser (μm)	NLG (m/s)	Efferent	Afferent	Fasergruppe	Durchmesser (μm)	NLG (m/s)
myelinisiert	A α	10–20	60–120	motorisch zur Skelettmuskulatur (motorische Einheiten)	primäre Muskelspindelafferenzen Afferenzen von Sehnenorganen	Ia Ib	12–20	70–120
	β	7–5	40–90		sekundäre Muskelspindelafferenzen Mechanoafferenzen der Haut	II	7–12	40–70
	γ	4–8	30–50	statische und dynamische Efferenzen zur intrafusalen Spindelmuskulatur				
	δ	2–5	10–30		dünne myelinisierte Mechanoafferenzen, Thermoafferenzen, nozizeptive Afferenzen aus Haut, Tiefensensibilität	III	2–7	10–40
	B	1–3	5–20	präganglionäre vegetative Fasern				
nicht myelinisiert	C	0,5–1,5	0,5–2	postganglionäre vegetative Fasern: efferente Fasern zu Herzgefäßen usw.	viszerale Afferenzen nicht myelinisierte nozizeptive, mechano-, thermo-, und chemosensible Afferenzen aus Haut und tiefer gelegenen Strukturen	IV	0,5–1,5	0,5–2
Einteilung nach Erlanger u. Gasser					Einteilung nach Lloyd u. Hunt			

Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gasser sowie Lloyd und Hunt (Draguhn, 2018)

Die Schmerzverarbeitung erfolgt primär über zwei unterschiedliche Fasertypen. Während der Schmerzreiz über die myelinisierten, schnell leitenden A δ -Fasern als heller „schneller Schmerz“ zum zentralen Nervensystem (ZNS) weitergeleitet wird (sensorisch-diskriminative Komponente), sind die langsam leitenden, nicht myelinisierten C-Fasern am dumpfen, länger anhaltenden und wenig gut lokalisierbaren Schmerz beteiligt (affektive Komponente). Darüber hinaus löst die schnelle Weiterleitung des Schmerzes über die myelinisierten A δ -Fasern, durch Umschaltung im Rückenmark den schützenden Fluchtreflex aus und schützt so den Organismus vor weiteren gravierenderen Schäden.

1.3.2 Aufsteigende Bahnen

Die Weiterleitung eines durch einen noxischen Reiz generierten Aktionspotentials (Transduktion) durch Änderung des Membranpotentials (Transformation) (s. Abschnitt 1.3.1), erfolgt über das Axon aufsteigender Nervenfasern aus der Peripherie zum im Spinalganglion

liegenden Zellkörper (engl.: *Dorsal Root Ganglion*; DRG) und schließlich in das Hinterhorn des Rückenmarks. Auf dieser Ebene kommt es häufig zu Reflexverschaltungen, die Fluchtbewegungen (Beugereflex), Schonhaltungen oder auch Abwehrspannungen des Körpers auslösen. Kommt es jedoch zu einer weiteren Verschaltung, erfolgt diese auf das zweite nozizeptive Neuron auf Rückenmarksebene und findet in den definierten Schichten (*Laminae*, s. Abbildung 1) des ipsilateralen Hinterhorns der grauen Substanz statt (Kutane nozizeptive A δ -Fasern überwiegend in Schicht I; nozizeptive C-Fasern der Haut hauptsächlich in *Laminae II, X* und über Interneurone auch *Lamina V*; Nozizeptive C-Fasern der Eingeweide, Gelenke und Muskulatur in *Laminae I, V, VI*).

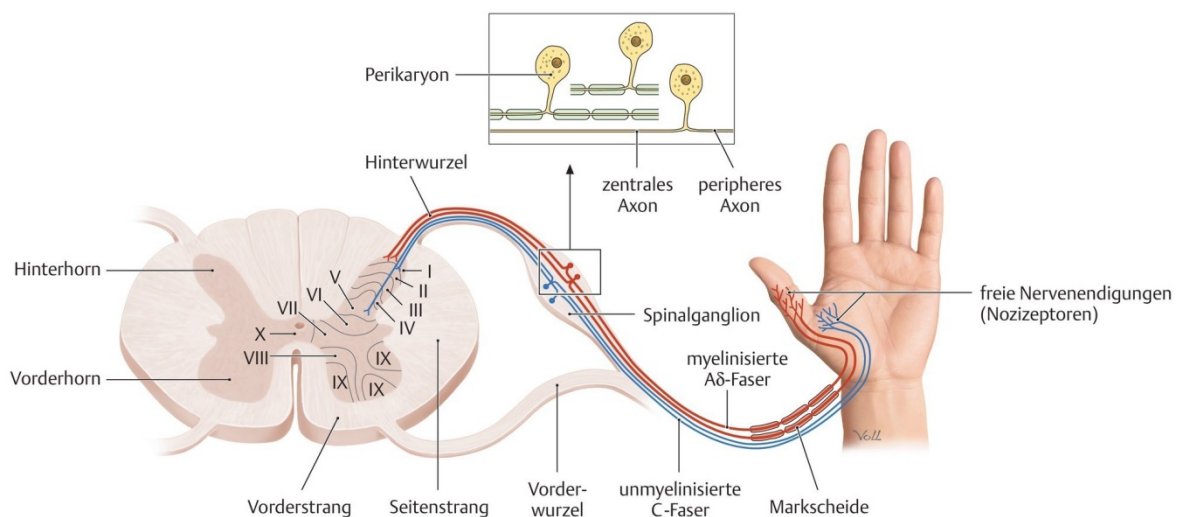


Abbildung 1: Verlauf nozizeptiver Afferenzen von der Peripherie ins Rückenmark

Über myelinisierte A δ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern mit anschließender Umschaltung in die verschiedenen *Laminae* des Hinterhorns (Mense, 2017, Duale Reihe Anatomie. 4., aktualisierte Auflage ed., Georg Thieme Verlag)

Verschiedene Neurotransmitter (ATP, Substanz P und Glutamat) werden über die sensorischen Fasern im Rückenmark freigesetzt und aktivieren so die spezifischen Membranrezeptoren der Projektionsneuronen. Die Einteilung, der in den *Laminae* aufzufindenden Projektionsneurone, erfolgt in nozizeptiv spezifischen Neurone (NS-Neurone) und Wide-dynamic-Range(WDR)-Neurone, welche auf eine Vielzahl an Reizen ansprechen. Eine der wichtigsten aufsteigenden spinalen Bahnen ist der ***Tractus spinothalamicus lateralis***. Seine Ursprungsneurone befinden sich in den *Laminae I, III* sowie *IV-VI*. Zunächst kreuzen seine Axone im selben oder nächst höherem Segment und steigen auf der kontralateralen Seite zum Zielgebiet, dem *Thalamus*, auf.

Die Ursprungsneurone des spinoretikulären Traktes (*Tractus spinoreticularis*) sind in den *Laminae I, V, VII* und *VIII* lokalisiert. Im weiteren Verlauf kreuzt dieser, wie der *Tractus spinothalamicus lateralis*, und zieht somit auf der kontralateralen Seite zu seinem Endgebiet. Seine Projektionsendgebiete umfassen *Medulla oblongata* (speziell die *Formatio reticularis*), *Tegmentum pontis* und *Mesencephalon*.

Die dritte wichtige aufsteigende Bahn ist der *Tractus spinomesencephalon*. Dieser geht von den *Laminae I, IV-VIII* und *X* aus und verläuft kontralateral bis zum *Mesencephalon* in der Nähe des periaquäduktalen Graus (*PAG*).

1.3.3 Schmerzmatrix

Im 17. Und 18. Jahrhundert prägte knapp 200 Jahre die Idee des französischen Philosophen Descartes, Schmerz mit dem Mechanismus eines Glockensignals gleichzusetzen (s. Abbildung 2): wird irgendwo am Nervenende Zug ausgeübt, erfolgt die Weiterleitung über den Nerven-Seilzug in das Gehirn, wo dieses Ziehen dann als Schmerzsignal registriert wird. So beschrieb Descartes erstmalig die Verarbeitung nozizeptiver Reizen durch afferente Bahnen zum Gehirn.



Abbildung 2: Erklärung des Schmerzes als Glockensignal aus Descartes R, *L'homme (De homine)*, 1664 (Descartes, 1664)

Eine lange Zeit zählte Schmerz als rein im sensorischen *Cortex* verarbeiteter Prozess, bis Head und Holmes 1911 Patienten mit corticalen Läsionen beobachteten, welche trotz dieser Verletzungen Schmerz wahrnehmen konnten.

Heutzutage weiß man also, dass das Empfinden von Schmerzen ein auf mehreren Organisationsebenen ablaufender Mechanismus ist, bei dem vielfache biologische, psychologische und soziale Faktoren eine bedeutende Rolle spielen. Dieser Prozess schließt auch funktionelle, morphologische und chemische Veränderungen im Gehirn nicht aus

(Borsook, 2012). Der Einsatz von nicht-invasiven Untersuchungsmethoden, wie die verschiedenen bildgebenden Methoden, wie z.B. Positronen-Emissions-Tomografie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), ermöglicht die Prozesse der Schmerzentstehung in den unterschiedlichen Gehirnarealen *in vivo* zu untersuchen. Allerdings konnte bis dato kein spezifisches „Schmerzzentrum“, welches ausschließlich für die Verarbeitung nozizeptiver Reize zuständig ist, im Gehirn identifiziert werden. Vielmehr ist es, unabhängig der Reizmodalität, ein Zusammenspiel von verschiedenen Regionen (Apkarian et al., 2011, Borsook et al., 2007). Man spricht hierbei auch von der sogenannten Schmerzmatrix. Aktuell wird unter Wissenschaftlern der Begriff Schmerzmatrix kontrovers diskutiert. Für die Schmerzmatrix spricht, dass bei den meisten Experimenten schmerzhafte oder als schmerzhaft erwartete Stimuli zu einer Aktivierung von den der Schmerzmatrix zugehörigen corticalen und subcorticalen Strukturen, führen (Talbot et al., 1991, Jones et al., 1991, Casey et al., 1994, Apkarian et al., 2005, Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Zusätzlich tritt häufig eine starke, positive Korrelation zwischen Schmerzintensität und Antwortstärke auf (Derbyshire et al., 1997, Coghill et al., 1999). Die Tatsache, dass die Strukturen der Schmerzmatrix nicht spezifisch auf schmerzhafte Stimuli reagieren, sondern auch Verarbeitungswege auch nicht-schmerzhafter (z.B. auditorischer, sensorischer und visuelle) Reize darstellen (Mouraux et al., 2011), spricht gegen den Gebrauch des Begriffes Schmerzmatrix. So konnte die Präsentation eines multimodalen Reizparadigmas ein der Nozizeption vergleichbares Aktivierungsmuster induzieren (Iannetti and Mouraux, 2010). Folglich kam man zu dem Entschluss, dass diese Aktivierungen keine Reaktion auf irgendeine Reizmodalität widerspiegeln, sondern lediglich ein Status erhöhter Aufmerksamkeit repräsentiert. So bilden die aktivierten Gehirnareale eine Matrix, welche auch auf saliente Reize, demnach Reize, welche unerwartet auftreten und deren Verarbeitung überlebenswichtig ist, reagiert. Folglich wird für die Rückkehr zum Grundgedanken der von Melzack et al. eingeführten Neuromatrix plädiert (Melzack, 1999). Nach dieser Erklärung erfolgt die Detektion von Schmerz über ein Neuronennetzwerk, welche die oben genannten Strukturen zwar miteinschließt, sich jedoch nicht nur auf diese beschränkt, sondern vielmehr als ein Zusammenspiel verschiedener sensorischer, genetischer, endokrinologischer, immunologischer und kognitiver Einflüsse gesehen wird.

Im Folgenden werden nun die jeweils einzelnen, der Schmerzmatrix zugehörigen anatomischen Strukturen mit ihren jeweiligen Funktionen erläutert.

1.3.3.1 Strukturen der Schmerzmatrix

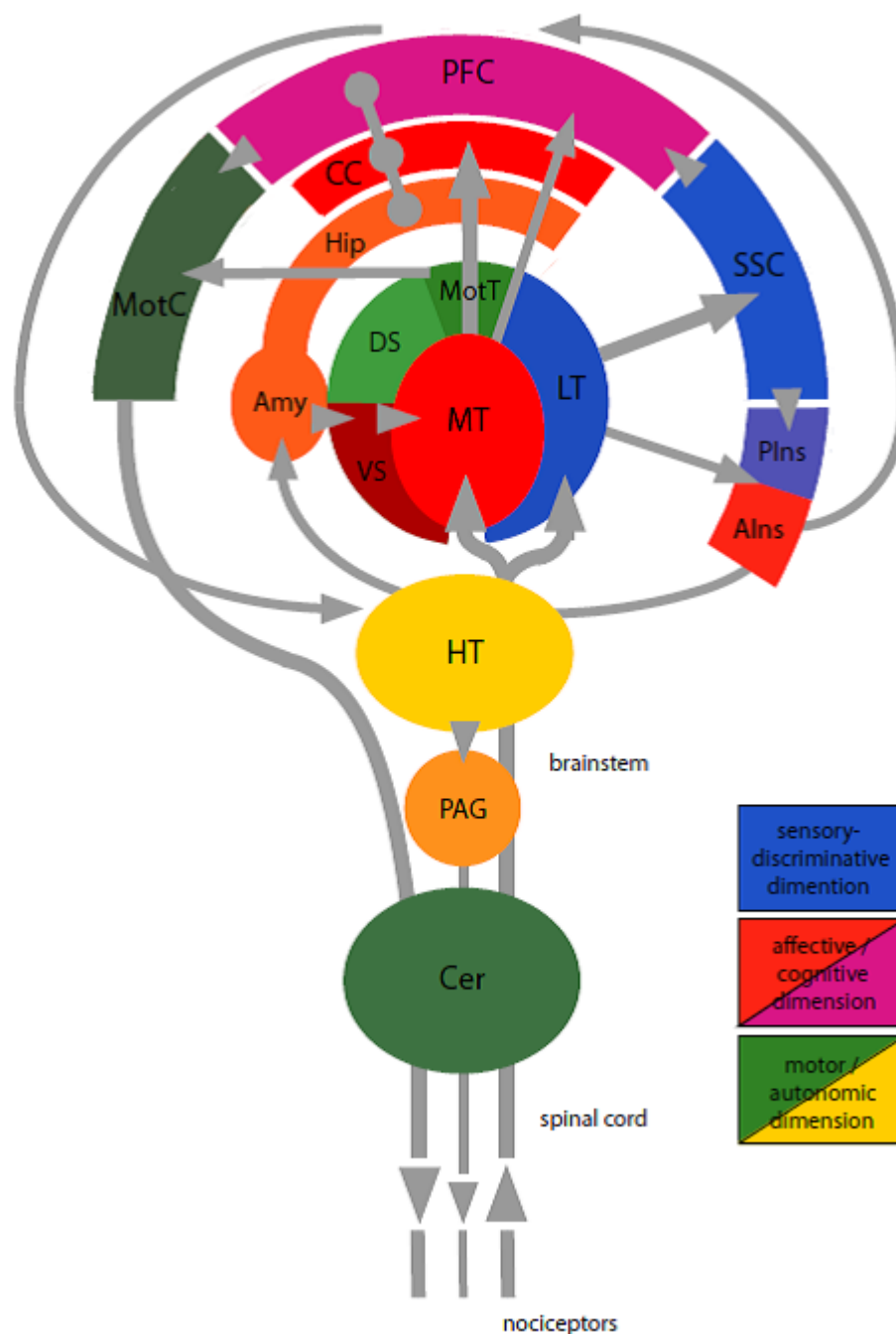


Abbildung 3: Vereinfachte schematische Darstellung der Schmerzmatrix

Die Schmerzmatrix lässt sich in ein aufsteigendes (aus der Peripherie kommendes) und ein absteigendes (vom Gehirn auf die Peripherie wirkendes) Bahnsystem gliedern.

Amy=Amygdala; Alns/Plns=anteriore/posteriore Inselrinde; ACC=anteriore cinguläre Cortex; Cer=Cerebellum; DS/Vs=dorsales/ventrales Striatum der Basalganglien; Hip=Hippocampus; HT=Hypothalamus; LT/MT=lateraler/medialer Thalamus; MotT=Motorthalamus; MotC=motorischer Cortex; PAG=Periaquäduktales Grau; PFC=präfrontaler Cortex; SSC=somatosensorischer Cortex (Sergejeva and Hess, 2008)

Die Schmerzmatrix setzt sich aus aufsteigenden und absteigenden Bahnen, welche auf verschiedenen Ebenen sehr eng miteinander verknüpft sind, zusammen. Hirnstamm mit *Medulla oblongata* und periaquäduktalem Grau (PAG) sowie *Thalamus* präsentieren die wichtigsten Vorverarbeitungsstationen von (nozizeptiven) Reizen, wohingegen der *präfrontale Cortex* (PFC) die höchste Stufe der zentralen Schmerzverarbeitung darstellt.

Der **Thalamus** als größte Struktur des Zwischenhirns, lässt sich in einen dorsalen und ventralen Anteil (*Subthalamus*) aufteilen. Der *Thalamus* setzt sich aus verschiedenen Unterstrukturen, den thalamischen Kernen, zusammen. Diese werden, wenn auch nicht ganz unumstritten, je nach Verbindung zum *Cortex* in spezifische (*Palliothalamus*) und unspezifische (*Truncothalamus*) eingeteilt. Spezifische Kerne sind mit abgegrenzten Bereichen der Großhirnrinde verbunden, wohingegen unspezifische Kerne wenige direkte Verbindungen, welche nicht auf bestimmte Bereiche abgrenzbar sind, besitzen. Der dorsale Anteil des *Thalamus* (*Thalamus dorsalis*) erhält Informationen aus dem Körper und Sinnesorganen (Sehen, Hören, Tasten, Schmerz etc.), schaltet diese, bevor sie zur Großhirnrinde weitergeleitet werden, in modalitätsspezifischen Thalamuskernen um. Durch das regulieren des Sinnensignalfusses und somit die Entscheidung, welche Information zu höheren Zentren und damit schließlich als bewusst wahrgenommen wird und welche nicht, fungiert der *Thalamus* als eine Art Informations-/Reizfilter und wird daher auch als „Tor zum Bewusstsein“ bezeichnet (Sherman and Guillery, 2002). Der *Subthalamus* dient als wichtige Kontrollinstanz des dorsalen *Thalamus*, da dessen Verschaltung mit dem *Cortex* reziprok verläuft (die sog. cortico-thalamischen Schleifen). Ohne diese vorhandenen Regulationsmechanismen, würde es folglich zu einer Übererregung oder gegebenenfalls zu einer finalen Hemmung des *Cortex* kommen.

Ausgangspunkt für das laterale und mediale Schmerzsystem ist der *Thalamus dorsalis*. Dieser wird weiter in einen lateralen und medialen Anteil unterteilt. Diese beiden Komponenten weisen zwar eine gewisse funktionelle Überlappung auf, kommunizieren jedoch mit ganz verschiedenen Gehirnarealen und modulieren somit ganz unterschiedliche Aspekte der Schmerzverarbeitung. Der **laterale Thalamus (LT)** (bei der Maus bestehend aus lateral-posteriorem, posteriorem, ventromedialem, ventro-posteromedialem und ventro-postolateralem Kern) projiziert in den primären und sekundären *somatosensorischen Cortex* und ist damit für die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes zuständig (laterales Schmerzsystem). Der **mediale Thalamus (MT)** (bei der Maus bestehend aus

Der *cxS1* spielt vor allem in der Modulation der sensorischen-diskriminativen Schmerzkomponente eine wesentliche Rolle. Diese beinhaltet hauptsächlich die Lokalisation eines Stimulus (Treede et al., 1999). Im Gegensatz dazu, übernimmt der *cxS2* überwiegend den Part der sensorischen-integrativen Komponente : Verarbeitung/Vernetzung von taktilen, nozizeptiven oder anderen Informationen (Treede et al., 1999).

Der größte Anteil des medialen Schmerzsystems stellt das **limbische System** dar. Folgende Strukturen werden zu diesem zusammengefasst: *Hippocampus*, *Gyrus cinguli*, *Gyrus parahippocampalis*, *Gyrus dentatus*, *Corpus amygdaloideum (Amygdala)* und *Corpus mammillare*. Zu den Funktionen des limbischen Systems gehört neben dem Erkennen, dem Verarbeiten, der Regulierung und der Weiterleitung von Emotionen, die Entstehung von Triebverhalten, die Gedächtnisbildung auch die Regulierung des autonomen Nervensystems. Das Limbische System als Belohnungs- und Motivationszentrum scheint darüber hinaus ein wichtiger Modulator des Akutschmerzes und Mediator des chronischen Schmerzes zu sein (Navratilova and Porreca, 2014).

Corticale Afferenzen gelangen über die Haupteingangsstruktur *Gyrus dentatus*, in den **Hippocampus (HC)**, wobei pro Hemisphäre jeweils einer existiert. Unter anderem spielt dieser eine zentrale Rolle für die Gedächtnisbildung. Hier erfolgt die Transformation der Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis. Liegt eine Schädigung vor, kann es somit zur einer Störung der Gedächtnisbildung kommen und sich infolgedessen eine anterograde Amnesie entwickeln (die Möglichkeit der Formation neuer Erinnerungen geht verloren, wobei die schon gefertigten und abgespeicherten Erinnerungen bestehen bleiben). Daneben stellen die Koordinierung von verschiedenen Gedächtnisinhalten, die Generierung und Verarbeitung von emotionalem Stress (Angst und Depression), spezielle Arten von Lernparadigmen und die räumliche Orientierung (O'Keefe, May-Britt Moser und Edvard Moser, Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 2014) weitere wichtige Aufgaben dar. Auch chronische Schmerzpatienten zeigen häufig verschiedene Arten von hippocampale Funktionsbeeinträchtigungen (Mansour et al., 2014). So wiesen beispielsweise Mutso und Kollegen verschiedene, den *Hippocampus* betreffende Veränderungen (reduzierte Expression und Phosphorylierung der extrazellulären signalregulierten Kinase, reduzierte Neurogenese und Veränderungen der synaptischen Plastizität) bei Mäusen mit chronischen Schmerzen nach, welche durchaus eine mögliche Erklärung für *Hippocampus* abhängige Verhaltensveränderungen sein könnten (Mutso et al., 2012).

Die **Amygdala (Amy)** (*Corpus amygdaloideum* oder Mandelkern) ist neben der Modulation von Angst, dem emotionalen Bewerten und Wiedererkennen von Situationen, der Analyse möglicher Gefahren auch für die Beeinflussung vegetativer und sexueller Funktionen verantwortlich. Man differenziert anatomisch grob drei unterschiedliche Anteile: die zentromediale, basolaterale und corticale Kerngruppe. Die *Amygdala* erhält alle ihre Afferenzen hauptsächlich über den basolateralen Kern, der wiederum Efferenzen an den zentralen Kern abgibt. Dieser steht unter anderem mit dem *Hypothalamus* (Aktivierung des Sympathikus, ACTH-Ausschüttung), *Formatio reticularis* im Hirnstamm (Verstärkung von Reflexen), *Nucleus paraventricularis* des *Nervus vagus* (Beeinflussung des Magen-Darm-Traktes) und dem *Nucleus parabrachialis* (Stimulation der Atmung) in Verbindung.

Tierexperimentelle Studien bestätigen die Vermutung, dass die *Amygdala* bei chronischen Schmerzen durch die Interaktion mit dem *PFC* beteiligt ist (Neugebauer et al., 2004, Ji et al., 2010).

Die **Inselrinde** ist ein Teil der Großhirnrinde, der von verschiedenen Strukturen (Frontallappen, Scheitellappen und Schläfenlappen) überdeckt wird. Ihr wird eine Vielfalt von Aufgaben zugesprochen (Nieuwenhuys, 2012). Zu diesen zählen unter anderem die Beteiligung an auditorischen, vestibulären und somatosensorischen Funktionen, Schmerz- und Temperaturwahrnehmung, Viszerozeption, Geschmacks- und Geruchssinn, viszero- und somatomotorische Regulierung, motorische Plastizität, Sprachbildung, kognitive Steuerung, Körperempfinden, Selbstreflexion, Emotionsbildung und Drogenabhängigkeit.

Die Inselrinde lässt sich grobanatomisch in zwei Abschnitte, den posterioren (*PIns*) und anterioren (*AIIns*) Anteil unterteilen. Durch die somatosensorischen Afferenzen (laterale Schmerzsystem), die in den posterioren Anteil der Inselrinde gelangen und aufgrund der starken Verbindungen des anterioren Teils mit der *Amygdala* (mediales Schmerzsystem), nimmt sie eine Zwischenstellung im Schmerzsystem ein.

Ein wichtiger Bestandteil des medialen und damit der affektiven-emotionalen Komponente des Schmerzsystems ist **der cinguläre Cortex (CC)**. Anatomisch wird er in einen anterioren und posterioren Anteil untergliedert, was jedoch bei der Maus, aufgrund der geringen Größe entfällt. Der frontale Anteil des *cingulären Cortex (ACC)* kann anatomisch in eine, für kognitive Aufgaben zuständige dorsale und eine für emotionale Aufgaben zuständige ventrale Region unterteilt werden (Devinsky et al., 1995) und interagiert sehr eng mit dem medialen *Thalamus*. Der *ACC* ist an der Steuerung zahlreicher höherer Hirnfunktionen, wie beispielsweise

Entscheidungsfindungen, Belohnungssystem und komplexe Lernvorgänge beteiligt. Die wahrscheinlich Wichtigste seiner Funktionen ist aber vor allem die „top-down“-Regulierung emotionaler Prozesse.

Wie bereits erwähnt ist der **präfrontale Cortex (PFC)** die höchste Stufe der zentralen Schmerzverarbeitung. Zusammenfassend ist dieser an der Durchführung übergeordneter Kontrollprozesse mit der Hauptaufgabe der „top-down“-Kontrolle von Gedanken, Aufmerksamkeit, Emotion und Verhalten beteiligt (Arnsten, 2009 (Review)). Er ist eng mit corticalen (*sensorischer* und *motorischer Cortex*) und subcorticalen Strukturen (*Amygdala*, *Nucleus accumbens* und *Hypothalamus*) (Price et al., 1996, Ghashghaei and Barbas, 2002) verbunden. Der anatomisch ventral und medial gelegen Anteil des PFC verarbeitet Emotionen, während der dorsale und laterale Anteil an der Prozessierung von Gedanken und Taten beteiligt ist.

Nach der soeben beschriebenen assoziativen Verarbeitung eines Schmerzreizes erfolgt gegebenenfalls eine motorische Reaktion, deren Beschreibung hier mit den **Basalganglien** beginnt. Diese sind eine Gruppe von mehreren subcorticalen Kernen, die in erster Linie für die Bewegungskontrolle, aber auch für das motorische Lernen, exekutive Funktionen, das Verhalten und Emotionen verantwortlich sind. Anatomisch setzen sie sich aus dem *Nucleus caudatus* und dem *Nucleus lentiformis*, welcher zusätzlich in *Putamen* und *Pallidum* unterteilt wird, zusammen. Hinsichtlich der frühen Embryonalentwicklung liegen *Nucleus caudatus* und *Putamen* direkt nebeneinander, werden aber später durch die *Capsula interna* getrennt, wobei ihre ventrale Verbindung bestehen bleibt (*Nucleus accumbens*). Nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell fasst man sie aufgrund ihres makroskopischen Erscheinungsbildes als *Striatum* zusammen.

Zusätzlich zählen, im funktionellen Sinne, die *Substantia nigra* (bestehend aus *Pars compacta* und *Pars reticularis* und *lateralis*) sowie der *Nucleus subthalamicus* zu den *Basalganglien*.

Generell lassen sich die *Basalganglien* funktionell in Eingangs-, intrinsische und Ausgangsstrukturen einteilen (Lanciego et al., 2012). Über das *Striatum* erreichen hauptsächlich corticale und thalamische Afferenzen die *Basalganglien*. Das *Pallidum* stellt die Ausgangsstruktur dar und projiziert GABAerg (hemmend) auf den *Thalamus* und somit auch indirekt hemmend auf die Großhirnrinde. Das klassische Funktionsmodell der *Basalganglien* aus den 1980er Jahren beinhaltet, dass neuronale Informationen vom *Cortex* über das *Striatum*, den Zwischenstrukturen, das *Pallidum* und somit über den *Thalamus* zurück zum

Cortex gelangen (cortico-basal ganglio-thalamocorticale Schleife). Die Arbeitsgruppen um Kravitz und Bateup untermauerten diese klassische funktionelle Einheit mit einer selektiven Aktivierung bzw. Hemmung des direkten und indirekten striatopalladialen Schaltkreises (Kravitz et al., 2010, Bateup et al., 2010).

Neben der klassischen Regelschleife, bei dem die *Basalganglien*, aber vor allem das *dorsale Striatum (DS)*, als „Durchgangsstation“ der Bewegungskontrolle gezählt werden, sind bis heute viele verschiedene andere Schleifen (Interaktionen von corticalen und subcorticalen Projektionen mit internen Schleifen) beschrieben worden. So bildet beispielsweise der ventrale Anteil des *Striatums (VS)*, als Bestandteil einer assoziativen-limbischen Schleife, ein Bindeglied zum motorischen System. Folglich existiert ein komplexes Netzwerk, welches für die Auswahl und Hemmung von zeitgleich auftretenden Abläufen und Signale optimal konstruiert ist (Lanciego et al., 2012). Zu den wichtigen neurologischen Erkrankungen, die mit einer Schädigung der Basalganglien im direkten Zusammenhang stehen, zählen das Parkinson und das Dystonie Syndrom sowie die Choreatischen Syndrome.

Der **motorische Cortex (MotC)**, unterteilt in einen *primären (M1)* und *sekundären motorischen Cortex (M2)*, und das **Cerebellum (Cer)** bilden gemeinsam den motorischen Ausgang. Seine Funktionen beinhalten die Steuerung der willkürlichen Bewegungen, die Erstellung und Feinabstimmung von Bewegungsentwürfen und das Erlernen von Bewegungsabläufen. Der *motorische Cortex* weist, wie der *somatosensorische Cortex*, eine Somatotopie auf (siehe oben). Dies bedeutet, dass der Körper verkleinert und kopfstehend abgebildet wird („*Homunculus*“) (Penfield and Boldrey, 1937), welches sich aber im Vergleich zum *somatosensorischen Cortex* als deutlich unpräziser darstellt. Die Afferenzen stammen vorwiegend aus den thalamischen Kernen, den *Basalganglien* und dem *sensorischen und assoziativen Cortex*. Der *MotC* projiziert in die Pyramidenbahn (*Tractus corticospinalis*), in den Hirnstamm (*Pons* und *formatio reticularis*), aber auch in den *Thalamus* und in das *Striatum*.

Hauptsteuer- und Integrationszentrum für endokrine Funktionen, vegetative Antworten, Verhalten und den circadianen Rhythmus und Zeitabstimmung von Körperfunktionen ist der **Hypothalamus (HT)**. Als Teil des Diencephalons befindet er sich dorsal der *Hypophyse* und ist mit dieser, als einer seiner wichtigsten direkten Wirkungsstätte, über das *Infundibulum* verbunden. Neben der Aufrechterhaltung der Homöostase (Körpertemperatur, Blutdruck, Osmolarität und Nahrungs- und Wasseraufnahme), des circadianen Rhythmus findet durch den *HT* auch die Steuerung von Schlaf- und Sozialverhalten (Entstehung von Affekten wie

Aggression und Furcht, Sexualverhalten) statt (Swaab, 1997). Somit steuert der *Hypothalamus* die Ausschüttung einer Vielfalt an Hormonen neuroendokrine und vegetative Antworten auf Schmerzreize.

1.3.4 Schmerzhemmung und absteigende Bahnen

Die körpereigene Schmerzhemmung stellt einen wichtigen Aspekt in der Evolution dar. Die Inhibition der Weiterleitung von nozizeptiven Impulsen im Rückenmark erfolgt entweder durch periphere oder aber auch durch absteigende Bahnen aus dem Gehirn.

Eine wichtige Funktion der deszendierenden Bahnen ist die tonische Hemmung der Rückenmarksneurone. Hierbei erfolgt durch die Inhibition das Anheben ihrer Schwellen auf noxische Reize, was folglich zu einer niedrigeren Sensibilität führt und somit die Antworten auf schmerzhaft Reize reduziert.

1956 wurde von Melzack und Wall die **gate-control-Theorie** als ein neurophysiologisches Modell eingeführt. Diese beinhaltet die Kombination von segmentalen und zentralen Hemmmechanismen. Beim peripheren Mechanismus moduliert ein inhibitorisches Interneuron die peripheren Schmerzreize. Grundsätzlich übernimmt hierbei die *Substantia gelatinosa (SG)* des Hinterhorns die Funktion einer Art Pforte. Eine überwiegende oder ausschließliche Erregung von dicken nozizeptiven Fasern (A β -Fasern) hat eine „Schließung“ dieses Tores zur Folge. Eine „Öffnung“ andererseits wird durch die Reizung der Hinterneurone über dünne nozizeptive Afferenzen, den A δ - und C-Fasern erzielt. Ein weiteres wichtiges Postulat der Theorie ist die Beteiligung eines zentralen Hemmmechanismus. Absteigende Bahnen aus dem Gehirn hemmen folglich direkt projizierende Neurone oder senden Afferenzen zur SG, welche daraufhin wiederum inhibitorische Interneurone aktivieren und somit die Schmerzwahrnehmung vermindern.

Viele therapeutische Ansätze resultieren aus der *gate-Control-Theorie*. So kann z.B. das sogenannte Gegenirritationsverfahren, wie durch eine transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS), die in China schon seit etwa tausenden von Jahren in der Veterinärmedizin eingesetzte Akupunktur oder auch durch einfaches Reiben der schmerzhaften Stelle zur Schließung des „Gates“ führen. Hierbei wirkt die Reizung der lokalen A β -Fasern über lokale Interneurone hemmend auf die C-Fasererregung. Eine noch stärkere Hemmung erzielt man durch die Reizung der A δ -Fasern z.B. durch die oben beschriebene TENS.

Die die wichtigste Schaltstation der **zentralen deszendierenden Bahnen** liegt im *periaquäduktalem Grau (PAG)*. So führt beispielsweise die Stimulation des *PAG* zu einer Analgesie (Reynolds, 1969). Dies erfolgt durch die vom *PAG* projizierenden Fasern entlang der Medianlinie der *Medulla* zum *Nucleus raphe magnus (NRM)*, von dort weiter zum Hinterhorn des Rückenmarks, welche dann hauptsächlich an den spinalen Interneuronen enden. Als Folge resultiert dadurch eine Aktivitätshemmung nozizeptiver Neurone. Das *PAG* steht auch selbst mit vielen Gehirnstrukturen in enger Verbindung (vor allem mit corticalen und subcorticalen Anteilen des limbischen Systems, *Hypothalamus* und *Thalamus*) und wird durch diese moduliert. Wichtig hierbei ist das Cholecystinin (CCK), welches die spinale-PAG-medulla-spinale pronociceptive Feedbackschleife antreibt und gleichzeitig die Opioid gesteuerte absteigende Schmerzhemmung unterdrückt (Lovick, 2008).

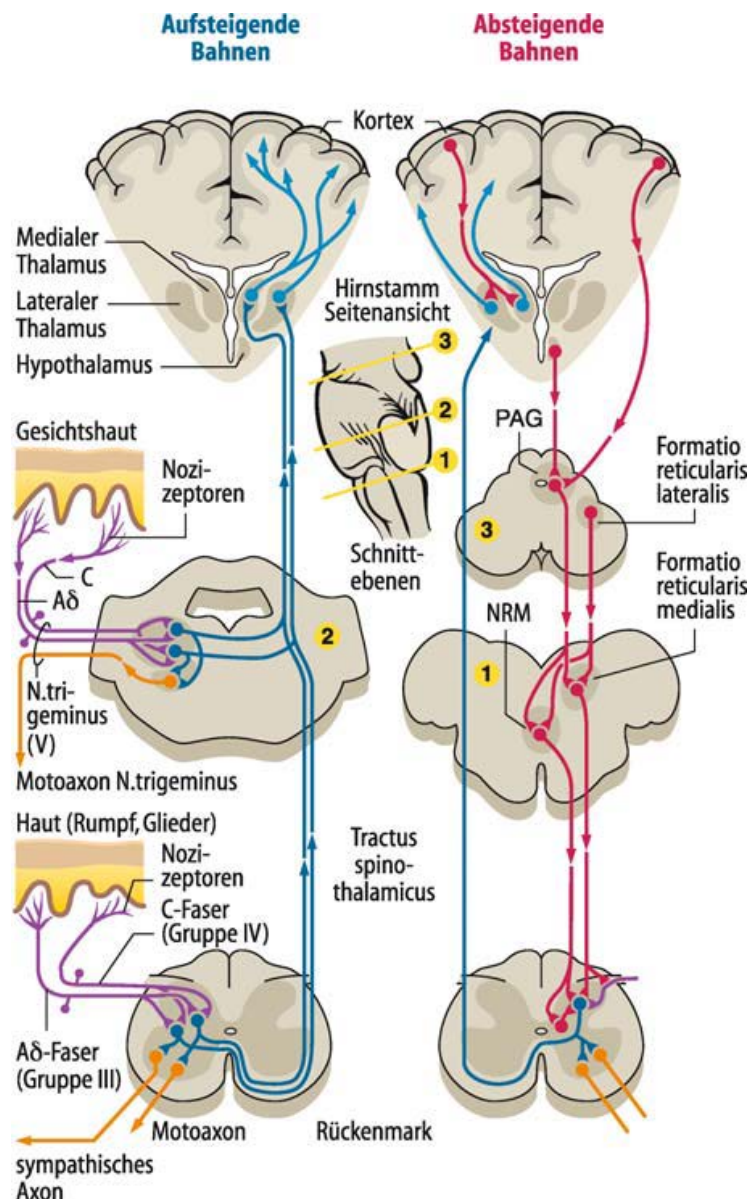


Abbildung 5: Aufsteigende und absteigende Bahnen der Nozizeption

Links: periphere und zentrale Aufsteigende Bahnen des noxischen Systems. *Rechts:* Absteigende Bahnen der segmentalen oder zentralen Hemmung. 1) kranialer Rand des *Nucleus olivaris*; 2) *Pons*; 3) unteres *Mesencephalon*; PAG = *periaquäduktales Grau*; NRM = *Nucleus raphe magnus* (Schmidt and Lang, 2007, *Physiologie des Menschen*, 30. Auflage, Springer Verlag)

Abschließend sei erwähnt, dass ein zusätzlicher und zur Schmerzhemmung im weitesten Sinne zählender fundamentaler, aber nicht zu vernachlässigbarer Schutzmechanismus der **Rückzugsreflex** ist. Dieser ruft eine sehr schnelle Antwort hervor, um den Körper vor weiteren Schädigungen zu schützen. Klassisches Beispiel hierfür ist der Griff auf die heiße Herdplatte mit sofortigem Rückzug der Hand ohne, dass sich die Person ansatzweise darüber Gedanken machen muss oder kann. Hierbei treten afferente sensorische Fasern ins Rückenmark ein und werden ohne große Umwege direkt auf motorische Neurone der ipsilateralen Seite

verschaltet, die das Rückenmark am Vorderhorn wieder verlassen und zum sofortigen Wegziehen der Hand führen.

1.4 Pathophysiologie des Schmerzes

Für die Manifestation von Schmerzen ist kein alleiniger Hauptmechanismus verantwortlich. Vielmehr handelt es sich um ein Zusammenspiel verschiedener Prozesse an unterschiedlichen Lokalisationen im Organismus.

Trotz einheitlicher Grundmechanismen, existieren höchst individuelle Unterschiede in der Schmerzsensibilität, -verarbeitung und -modulation der Humanpatienten (Nielsen et al., 2009), was in der Tiermedizin durch die Vielzahl an verschiedenen Tierspezies und ihrer unterschiedlichen Schmerzreaktionen deutlich mehr ins Gewicht fallen dürfte.

1.4.1 Neuronale Plastizität

Eine sich wiederholende Aktivierung des Schmerzsystems kann unterschiedliche Arten von neuronaler (synaptischer) Plastizität verursachen. Darunter versteht man die Anpassungsfähigkeit des Organismus, im speziellen des Nervensystems, auf einwirkende nozizeptive Reize. Sie kann auf molekularer, auf zellulärer aber auch auf der Ebene der Netzwerke stattfinden. Diese führt zu einer Sensitivierung der Nozizeption und kann sich letztendlich in chronischen Schmerzen manifestieren. Es kommt unter anderem zur Veränderung in der Funktion, der chemischen Zusammensetzung und der Struktur des Nervensystems.

Ein wichtiger Mechanismus ist das **Wind-up-Phänomen** der Hinterhorn Ganglien (Sandkühler, 2000 (Review)). Hierbei kommt es zu einer verminderten Antwort der A δ -Fasern und einer gesteigerten Aktivität der unmyelinisierten C-Fasern bei sich wiederholenden noxischen Reizen, was eine zentrale und zeitliche Summation (Potenzierung der Erregungsübertragung) zu Folge hat. Zeitgleich werden Transmitter, wie Glutamat, Neuropeptide (Substanz P und calcitonin gene-related peptide, CGRP) und synaptische Signalstoffe (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) freigesetzt. Als Folge tritt die Aktivierung des intrazellulären Signalweges und damit Phosphorylierung von NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)- und AMPA- (α -Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionic Acid) Rezeptoren ein, was zu einer nachhaltigen Änderung der Rezeptoreigenschaften führt. Dies sorgt letztendlich für eine Erniedrigung der Reizschwelle, welches sich wiederum in eine anhaltende Schmerzverstärkung manifestiert (s. Abbildung 7).

Solche Vorgänge, die eine langanhaltenden Steigerung der synaptischen Effizienz bewirken, kann man allgemein als **Langzeitpotenzierung (LTP)** (Bliss and Collingridge, 1993) bezeichnen. Durch diese Modulation können auch schwache, eventuell im „Normalzustand“ als nicht-schmerzhaft empfundene Reize ein Aktionspotential und somit eine Schmerzempfindung auslösen. LTP wurde als erstes in den Pyramidenzellen der CA1-Regionen in den Schaffer-Kollateralen im *Hippocampus* entdeckt (Bliss and Lomo, 1973) und zählt als Grundlage für Lernprozesse und Emotionen.

Als Gegenstück zur LTP kann die **Langezeitdepression (LTD)** aufgeführt werden, welche auch eine wichtige Form der synaptischen Plastizität darstellt. Bei der LTD führt, vergleichbar zur LTP, der Neurotransmitter Glutamat zur Aktivierung der NMDA-, AMPA- und Kainat-Rezeptoren und initiiert einen intrazellulären Calcium Einstrom, welcher weitere Enzyme der Signalübertragung reguliert. Ursache für eine LTD ist ein Ungleichgewicht zwischen prä- und postsynaptischem Anstieg des intrazellulären Calciums.

1.4.2 Einfluss des Immunsystems auf die Schmerzverarbeitung

Weiterhin ist das **Immunsystem** ein wichtiger Modulator der Schmerzsensibilisierung. Die Immunantwort eines Organismus unterscheidet sich zwischen einzelnen Schmerzarten (inflammatorisch vs. neuropathisch), wobei der Grundmechanismus, aufgrund von durch Zellschädigung freigesetzten endogenen Mediatoren aus den Immunzellen, immer zu einer erhöhten Erregbarkeit oder Sensibilisierung der neuronalen Zellen, und somit häufig zur Modulation von chronischen Schmerzen, führt. Beim klassischen Entzündungsschmerz kommt es zur Freisetzung von ATP (Adenosintriphosphat), Kaliumionen, Eikosanoide (v.a. Prostaglandin E2 und I), Histamin und Serotonin, Endothelin, Zytokine (Tumornekrosefaktor alpha, Interleukin (IL)-1 und 6), Neurtrophine (Nervenwachstumsfaktor) und Bradykinin. Diese wirken entweder direkt durch die Aktivierung spezifischer Rezeptoren oder führen zur Freisetzung von weiteren Entzündungsmediatoren. Als weniger bekannt ist eine Beteiligung des Immunsystems beim neuropathischen Schmerz. Es findet aber eine Aktivierung der Mikroglia statt, welche verschiedene proinflammatorische Zytokine, Chemokine und andere Botenstoffe freisetzt. Durch die Freisetzung von weiteren präsynaptischen Neurotransmittern und/oder der Erhöhung der postsynaptischen Erregbarkeit kommt es dann zur Sensibilisierung des Schmerzsignals.

Auch Verletzungen, die direkt das ZNS betreffen, können starke Immunantworten auslösen. Folgen einer solchen Schädigung können z.B. die Störung der Blut-Hirn-Schranke, die

Freisetzung von intrazellulären Bestandteilen, wie z.B. ATP und die Produktion von Sauerstoffradikalen bis hin zum Zelltod sein.

1.4.3 Die Sensitivierung des Schmerzsignals

Eine Vielzahl von Ereignissen, wie Traumata, Entzündungen und operative Eingriffe können zu einer Sensitivierung eines Schmerzsignals führen. Diese kann an den Nozizeptoren an sich oder auch generell an der ersten synaptischen Umschaltstelle, dem Rückenmark aber auch im Gehirn selbst auftreten. Somit unterscheidet man zwei bzw. drei verschiedene Arten: die periphere, zentrale und cerebrale Sensitivierung.

Als Hauptcharakteristika der peripheren Sensitivierung zählen 1) die Absenkung der Reizschwelle, 2) die Steigerung der Antworten auf überschwellige Reize und 3) das Auftreten von Spontanaktivität der Nozizeptoren (Zenz and Jurna, 2001). Zusammenfassend lässt sich die periphere Sensitivierung als Linksverschiebung der Reiz-Antwort-Kurve beschreiben. Zu den peripheren Prozessen kann zusätzlich eine Sensitivierung in Teilen des Rückenmarks und Gehirns, somit zentralnervös, stattfinden.

Auch zentral ließen sich für Allodynie (nicht-schmerzhaft, leichte Berührungen werden als äußerst schmerzhaft empfunden) und Hyperalgesie (überschießende Schmerzreaktion auf einen schmerzhaften Stimulus) relevante Gehirnstrukturen bei Patienten mit Komplexen regionalem Schmerzsyndrom (CRPS) mittels fMRT finden (Maihöfner et al., 2005, Maihöfner et al., 2006).

1.4.4 Entwicklung chronischer Schmerzen

Chronischer Schmerz ist ein persistierender hypersensitiver Zustand ausgelöst durch eine Dysregulation des Signalweges. Zwar besitzt der menschliche Körper die Fähigkeit einer körpereigenen Schmerzabwehr/-regulation (s. Abschnitt 1.3.4), welche jedoch in manchen Fällen nicht mehr ausreichend oder in ihrer Funktion gestört ist. Schmerzreize hinterlassen im Nervensystem, vor allem im Rückenmark aber auch im Gehirn, „Spuren“, die zu einer Sensibilisierung der Nozizeption führen. Solche andauernden Prozesse können sich klinisch in einer gesteigerten Schmerzsensibilität (Hyperalgesie), Schmerzreaktionen auf normal nicht-schmerzhaft Reize (Allodynie) oder auch als spontane Schmerzempfindungen äußern (Woolf and Salter, 2000). Die Ausbildung von solchen „Schmerzspuren“, wie z. B. durch den im Abschnitt 1.4.1 beschriebenen Mechanismus der LTP (wesentlicher Prozess der zentralen Schmerzsensitivierung), führt zur Manifestation eines sogenannten „Schmerzgedächtnisses“

(Azad and Zieglansberger, 2003). Laut Sandkühler ist „die Sensibilisierung für Schmerzen durch wiederholte Schmerzreize eher mit dem motorischen Lernen vergleichbar, wobei ebenfalls wiederholte Reize (Übungen) die Reizantwort (Bewegungsablauf) bahnen“ (Sandkühler, 2001).

Warum entwickeln jedoch manche Menschen bei ein und dem gleichen bzw. sehr ähnlichen Krankheitsbild chronische Schmerzen und andere nicht, obwohl die biologischen Grundmechanismen (s.o.) mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit sich nicht bzw. kaum unterscheiden?

Die größten Abweichungen zwischen den einzelnen Individuen findet man bei den psychosozialen Faktoren. Emotionen, wie z. B. Ängste, Depressivität und Hilflosigkeit sowie Interaktion der Betroffenen mit ihrem täglichen sozialen Umfeld (Partner, Familie, Freunde und berufliche Situation) prägen die Entwicklung, den Verlauf aber auch die Prognose von chronischen Schmerzen (s. Abbildung 6). Emotionale (z. B. der Verlust einer geliebten Person) und körperliche Schmerzen werden von den Patienten als sehr ähnlich wahrgenommen und weisen häufig auch eine große Übereinstimmung in der Aktivierung von Gehirnstrukturen bzw. der Schmerzmatrix auf (Eisenberger et al., 2003). So ergänzt bereits Engel 1977 die bis dato herrschende reine biomedizinische Denkweise mit psychologischen und sozialen Komponenten und setzte damit die Grundlage des **bio-psycho-sozialen Modells** (Engel, 1977). Hierbei wird der Mensch, aber auch das Tier nicht mehr nur als komplexe biologisch ablaufende Apparatur gesehen, sondern die Sichtweise wird durch die oben genannten Faktoren zu einer ganzheitlichen erweitert.

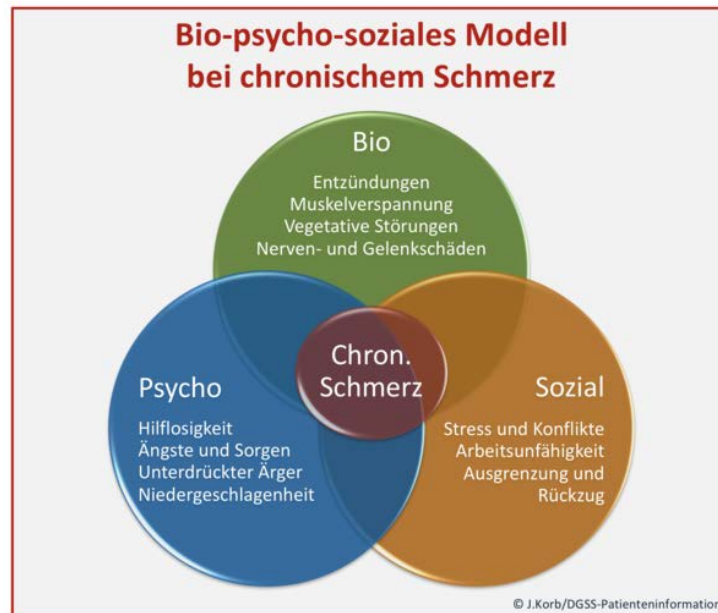


Abbildung 6: Bio-psycho-soziales Modell

(Quelle: <https://www.dgss.org/patienteninformationen/herausforderung-schmerz/akute-und-chronische-schmerzen/>; 28.02.2019)

1.5 Neuropathischer Schmerz

Ein Beispiel für chronische Schmerzen ist der neuropathische Schmerz, der in dieser Arbeit anhand des *Chronic Constriction Injury* Modells (s. Material und Methoden 2.4.1) untersucht wird.

Laut der Neuropathic Pain Special Interest Group der International Association of the Study of Pain werden neuropathische Schmerzen als Schmerzen definiert, die als direkte Folge einer Schädigung oder Läsion eines Nerven im somatosensorischen System auftreten. Typische Beispiele für neuropathische Schmerzen sind die Schmerzen bei Polyneuropathien, Schmerzen nach mechanischen Nervenläsionen (posttraumatische Neuropathie), Schmerzen nach Amputationen (Phantom- und Stumpfschmerzen), Trigeminalneuralgie und zentrale Schmerzsyndrome (z.B. nach Hirninfarkten oder Rückenmarksverletzungen). Diese werden durch spontane, vor allem brennende Schmerzen, Allodynie (Schmerzantwort auf einen nicht-schmerzhaften Stimulus) und Hyperalgesie (verstärkte Schmerzantwort auf einen schmerzhaften Stimulus) charakterisiert (Woolf and Mannion, 1999).

Innerhalb der letzten Jahre fokussierte man sich mit Hilfe verschiedener Tiermodelle (s. Tabelle 2) für die entsprechenden Erkrankungen hauptsächlich auf verhaltensspezifischen Veränderungen oder aber Veränderungen auf molekularer und zellulärer Ebene. Die

Untersuchung zentraler Prozesse der Schmerzchronifizierung bei chronischen neuropathischen Schmerzen, ausgelöst durch das Standard *Chronic Constriction Injury* (CCI) Modell (Bennett and Xie, 1988), soll im Rahmen dieser Promotion in den Mittelpunkt gerückt werden.

GRUNDPRINZIP	MODELL
<p>Periphere Nervenläsionen</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Axotomie Modell (Transektion des N. ischiadicus; Neurom Modell) (Wall et al., 1979) • <i>Chronic constriction Injury</i> (CCI) (Bennett and Xie, 1988) • Partiale N. ischiadicus Ligatur (PSL/Seltzer Modell) (Seltzer et al., 1990) • Spinale Nervenligatur (Kim and Chung, 1992) • <i>Spared nerve injury</i> (SNI) (Decosterd and Woolf, 2000) • N. tibiales und N. suralis Transektionsmodell (Lee et al., 2000) • Ligatur des N. peroneus communis (Vadakkan et al., 2005) • Kryoneurolyse des N. ischiadicus (DeLeo et al., 1994) • Resektion der caudalen Nervenwurzeln zwischen S3 und S4 (Na et al., 1994) • Inflammatorische Neuritis des N. ischiadicus (SIN) (Chacur et al., 2001) • Einengen des N. ischiadicus mittels Manschette (Mosconi and Kruger, 1996) • Photochemisch ausgelöste Läsion des N. ischiadicus (Gazelius et al., 1996) • Laser induzierte Läsion des N. ischiadicus (Chiang et al., 2005)
<p>Zentrale Schmerzmodelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Traumatische Rückenmarksläsion durch Gewichte oder Quetschung (Siddall et al., 1995) • Exzitotoxische Rückenmarksläsion (Yeziarski and Park, 1993) • Photochemische Rückenmarksläsion (Watson et al., 1986) • Spinale Hemisection (Kim et al., 2003)
<p>Medikamenten induzierte Neuropathie Modelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Krebsmedikamente induzierte Neuropathie Modelle (Vincristin, Cisplatin, Oxaliplatin, Paclitaxel, Docetaxel) (Aley and Levine, 2002, Xiao et al., 2007, Contreras et al., 1997, Cavaletti et al., 2001) • HIV-Medikamente induzierte Neuropathie Modelle (Joseph et al., 2004)
<p>Krankheitsbedingte Neuropathie Modelle</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes induzierte Neuropathie (Courteix et al., 1993) • Krebsabhängige Schmerzmodelle (Knochenkrebs, Krebs im Nervensystem, Hautkrebs) (Medhurst et al., 2002, Shimoyama et al., 2002, Andoh et al., 2008) • HIV induzierte Neuropathie (Herzberg and Sagen, 2001) • Post herpetische Neuralgie (Fleetwood-Walker et al., 1999) •

Sonstige Modelle	<ul style="list-style-type: none"> • Neuropathie aufgrund chronischem Ethanol Konsum (Dina et al., 2000) • Pyridoxine (Vitamin B6) induzierte Neuropathie (Perry et al., 2004) • Trigeminus Neuralgie (Imamura et al., 1997) • Orofaziale Schmerzmodelle (Roveroni et al., 2001) • Acrylamid induzierte Neuropathie (Gold et al., 2004)
-------------------------	--

Tabelle 2: Übersicht über vorhandene Neuropathie Modelle

Modifiziert nach Jaggi et. al (Jaggi et al., 2011 (Review))

1.5.1 Pathophysiologie des neuropathischen Schmerzes

Grundsätzlich laufen bei neuropathischen Schmerzen pathophysiologisch häufig die gleichen Prozesse ab, die auch bei anderen Arten von Schmerzen zu einer peripheren und zentralen Sensitivierung führen. Weitere Merkmale, neben den oben genannten Symptomen, sind das Auftreten von Spontanschmerzen und Schmerzattacken (Baron et al., 2010). Diese Spontanaktivität resultiert aus ektopischen Entladungen verletzter, aber auch benachbarter nicht verletzten afferenten Nozizeptoren (Wu et al., 2002). Diese periphere Sensibilisierung resultiert aus der vermehrten Freisetzung von *Nerve Growth Factor (NGF)* durch die Wallersche Degeneration des geschädigten Axons. Infolgedessen kommt es zur erhöhten Expression von Natriumkanälen in den geschädigten und intakten Nervenfasern, was unter anderem zu einer erniedrigten Schwelle des Aktionspotentials führen kann (Lai et al., 2003). Hinzu kommt die vermehrte Bildung von TRP (transient receptor potential)-Kanälen, welche physiologisch bei Temperaturen über 41°C aktiviert werden. Diese, nach einer Verletzung aktivierte, Überproduktion kann dazu führen, dass die Temperaturschwelle auf 38 °C sinkt und somit sich die für neuropathischen Schmerz typischen Hitzehyperalgesie entwickelt (s. Abbildung 7) (Baron et al., 2010 (Review)).

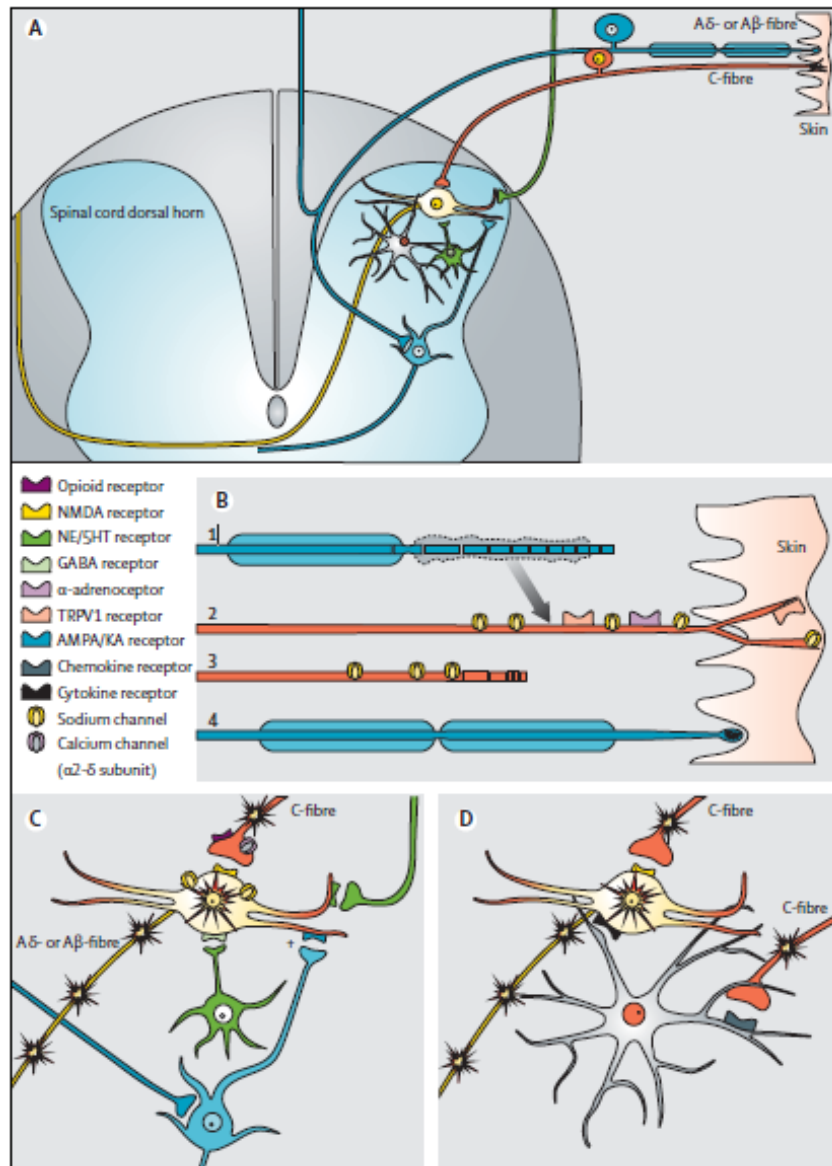


Abbildung 7: Neuropathische Sensibilisierungsmechanismen

A) Verlauf von Nervenfasern aus der Haut zum Rückenmark.
 B) Geschädigte und degenerierte Axone (1&3). Infolge der Wallerschen Degeneration wird NGF freigesetzt (Pfeil), welches bei den intakten Axonen (2&4) zu v.a. erhöhten Natrium- und TRPV1-Kanalexpression führt.
 C) Spontane ektopische Entladungen der C-Fasern führen zur Veränderung in der zentralen Schmerzverarbeitung (zentrale Sensitivierung von Nozizeptoren mit gelbem Stern gekennzeichnet). Verschiedene molekulare präsynaptische (Opioidrezeptoren, Calciumkanäle) und postsynaptische (Glutamatrezeptoren, AMPA/Kaniate-Rezeptoren usw.) molekulare Strukturen sind bei der zentralen Sensitivierung beteiligt. Nach einer Nervenläsion ist die absteigende Hemmung (grüne Neurone) gestört und kann zu einer Disinhibition der Neuronen im dorsalen Hinterhorn und somit zu einer zusätzlichen zentralen Sensitivierung führen.
 D) Periphere Nervenläsionen führen zu einer Aktivierung von Gliazellen (graue Zellen) mittels Chemokine. Zusätzlich wird die Erregbarkeit der WDR-Neurone durch die Freisetzung von Cytokinen, Wachstumsfaktoren und erhöhten Glutamatkonzentrationen gesteigert. (Baron et al., 2010 (Review))

Verschiedene Daten zeigen, dass nicht nur eine, sondern häufig verschiedene Veränderungen zur Entwicklung von neuropathischen Schmerzen führen. Die meisten Mechanismen sind

unabhängig von der Krankheitsursache, d.h. der ein und der gleiche Mechanismus kann bei verschiedenen Krankheiten gefunden werden.

Aufgrund der verschiedenen Angriffspunkte der Therapeutika ist die Kenntnis über die unterschiedlichen Mechanismen für die Behandlung neuropathischer Schmerzen unabdingbar.

1.5.2 Formen neuropathischer Schmerzsyndrome

Die Ursachen für neuropathische Schmerzen bzw. Neuropathien können, wie schon erwähnt, im peripheren aber auch im zentralnervösen Nervensystem zu finden sein. So erfolgt die Einteilung in periphere, fokale oder multifokale schmerzhaftige Neuropathien, periphere, generalisierte schmerzhaftige Neuropathien (Polyneuropathien) und zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen.

Darüber hinaus findet man häufig das „*Mixed-Pain*“-Syndrom, bei dem neuropathische sowie nozizeptiver Schmerzen gleichermaßen beteiligt sind. Typische Beispiele hierfür sind einige chronische Rückenschmerzsyndrome oder Tumorschmerzen (s. Abbildung 8). Allein die große Anzahl an vorhandenen etablierten Tiermodellen (Jaggi et al., 2011 (Review)) unterstreicht die Komplexität dieser Schmerzart (s. Tabelle 2).

Einteilung neuropathischer Schmerzen
<p>Periphere, fokale oder multifokale schmerzhaftes Neuropathien</p> <ul style="list-style-type: none"> • akuter Herpes zoster, postzosterische Neuralgie • Post-Mastektomie-Schmerz, Post-Thorakotomie-Schmerz, Narbenschmerzen • Phantomschmerz, Stumpfschmerz, Schmerzen nach Nervendurchtrennung (komplett/inkomplett) • Trigeminusneuralgie, Glossopharyngeusneuralgie, Okzipitalisneuralgie • chronische Radikulopathien, Postdissektomiesyndrom • posttraumatische Neuropathie (territoriales neuropathisches Schmerzsyndrom) • Engpasssyndrome • diabetische Mononeuropathie • Morton-Neuralgie • ischämische Neuropathie • Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion) • neuralgische Schulteramyotrophie, Plexusläsion nach Bestrahlung • Plexusinfiltration durch Tumor • Radikulopathien, Ischialgie (Bandscheibenvorfall, degenerative Wirbelsäulenveränderungen) • Sonderstellung: komplexes regionales Schmerzsyndrom (CRPS I [Morbus Sudeck, sympathische Reflexdystrophie], CRPS II [Kausalgie]) (siehe Leitlinie „Diagnostik und Therapie komplexer regionaler Schmerzsyndrome [CRPS]“)
<p>Periphere, generalisierte, schmerzhaftes Neuropathien (Polyneuropathien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • metabolisch/ernährungsbedingt Diabetes mellitus, „Burning Feet Syndrome“, Hypothyreose, Vitaminmangel (Beriberi, Pellagra) • Medikamente antiretrovirale Substanzen, Cisplatin, Oxaliplatin, Disulfiram, Ethambutol, Isoniazid, Nitrofurantoin, Thalidomid, Thiouracil, Vincristin, Chloramphenicol, Metronidazol, Taxoide, Gold • Toxine Alkohol, Acrylamid, Arsen, Cloquino, Dinitrophenol, Ethylenoxid, Pentachlorophenol, Thallium • hereditär Amyloidose, Morbus Fabry, Morbus Charcot-Marie-Tooth Typ 2B und 5, hereditäre sensible autonome Neuropathien (HSAN) Typ 1 und 1B, primäre Erythromelalgie • Malignome paraneoplastisch (insbesondere Bronchialkarzinom), multiples Myelom • infektiös oder postinfektiös, immunologisch akute inflammatorische Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom), Bannwarth-Syndrom (Borrelien-Infektion), HIV-Neuropathie, chronische Polyneuritis (CIDP), vaskulitische Neuropathie • Polyneuropathien anderer Ätiologien sekundäre Erythromelalgie u.a.
<p>Zentrale Ursachen neuropathischer Schmerzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • vaskuläre Läsionen Hirnfarkt (insbesondere Thalamus, Hirnstamm), Blutungen, vaskuläre Malformationen • entzündliche Erkrankungen Encephalomyelitis disseminata, Abszesse, Myelitis (viral/Syphilis) u.a. • traumatisch Rückenmarkverletzungen, Schädel-Hirn-Traumen • Tumoren • Syringomyelie/Syringobulbie
<p>„Mixed-Pain“-Syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • chronische Rückenschmerzen • Tumorschmerzen (bei Infiltration von neuronalen Strukturen)

Abbildung 8: Einteilung neuropathischer Schmerzen nach ätiologischen/anatomischen Gesichtspunkten

(Quelle: <https://www.dgn.org/leitlinien/2369-II-61-2012-diagnostik-neuropathischer-schmerzen>; 11.03.2019)

1.5.3 Symptome und Diagnostik

Viele Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen leiden unter wiederholt spontan auftretenden Schmerzen, welche sich ohne äußeren Reiz als meist brennend, stechend (neuralgieformer Schmerz), aber auch als Druck- oder Engegefühl, Kribbelparästhesie oder Dysästhesie (Polyneuropathien) äußern. Neben den genannten Spontanschmerzen treten vor allem bei akuten Polyneuropathien Schmerzen auf, die durch äußere Reize ausgelöst werden

(evozierte Schmerzen). Elementare Symptome sind hierbei Allodynie (typisch für postzosterische Neuralgie) und Hyperalgesie.

Ein wichtiger Aspekt für den Ausschluss von Differentialdiagnosen und somit für die Diagnosestellung ist die Einteilung in sicheren, möglichen, wahrscheinlichen und unwahrscheinlichen neuropathischen Schmerzen (Treede et al., 2008) (s. Abbildung 9).

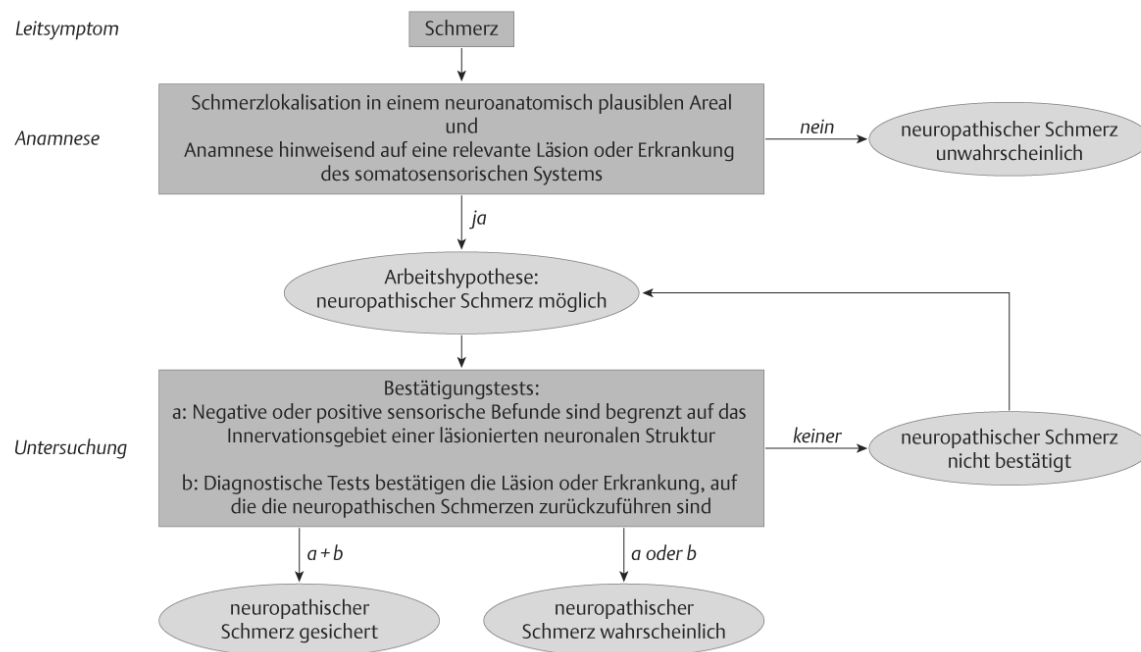


Abbildung 9: Diagnosestellung neuropathischer Schmerz

Quelle: <https://www.dgn.org/leitlinien/2369-II-61-2012-diagnostik-neuropathischer-schmerzen>; 11.03.2019)

Hauptbestandteil der Diagnostik ist die Anamnese. Mit Hilfe von Informationen über Beginn und Dauer der Schmerzen sowie über Schmerzcharakter und –lokalisierung können unter anderem neuropathische Schmerzen einfacher von anderen Schmerzarten differenziert werden. Darüber hinaus geben Informationen über funktionelle Beeinträchtigung durch die vorhandenen Schmerzen, psychische Begleiterscheinungen wie Angst, Depressionen usw., aber auch bisher erfolgreiche oder erfolglose Therapien wichtige Hinweise auf die Schmerzursache. Um die Schmerzintensität und somit den Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg zu erfassen, hat sich in Deutschland die numerische Rating-Skala (NRS) etabliert. Mit Hilfe dieser Skala erfasst der Patient seine Schmerzen mittels Zahlen, wobei die Zahlen 0 für „kein Schmerz“ und 100 „maximal vorstellbarer“ Schmerz stehen. Eine vereinfachte Version der NRS stellt die Likert-Skala dar. Hier haben vor allem Kinder oder cerebral eingeschränkte Personen die Möglichkeit ihre Schmerzen anhand von vier bis fünf

Beschreibungen (sehr stark, stark, mittelgradig, gering, nicht vorhanden) bzw. mit Bildern (Smileys) anzugeben.

Ein weiteres in Deutschland gängiges Prozedere zur Erfassung der Chronifizierung ist der Mainzer-Chronifizierungsbogen, in dem beispielsweise die Dauer, Intensität, Schmerzbild aber auch die bisher erfolgte Therapie, sowie Arzt- und Rehabesuche festgehalten werden (Hüppe et al., 2001). Eine weitere bewährte Möglichkeit ist das Führen eines Schmerztagebuchs.

„*Bedside*“-Tests (unmittelbare Tests an Patienten) sind neben der Symptombeschreibung und eine ausführliche neurologische Untersuchung wichtige Hilfsmittel zur Feststellung pathologischer Veränderungen (s. Tabelle 3).

Für weitere pathologische Befunderhebungen der schmerzleitenden Afferenzen, stehen neben den oben genannten Untersuchungsmethoden auch die Quantitative sensorische Testung (QST) (Rolke et al., 2006), die Möglichkeit der Hautbiopsie und das Ableiten von evozierten Potentialen nach A δ -Faser-Stimulation zur Verfügung.

Darüber hinaus erfolgen meist ergänzende Untersuchungen zur Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankung. Diese beinhalten bei z. B. einer Polyneuropathie oder fokale periphere Läsion die Neurografie aber auch der Nachweis von zentralen Läsionen bei zentralen Schmerzsyndromen mittels bildgebende Verfahren (MRT), Liquoruntersuchungen oder auch neurophysiologische Nachweise, wie somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP). Weitaus schwieriger gestaltet sich die Diagnostik in der Veterinärmedizin. Hierbei muss vor allem auf die, in einer ausführlichen Anamnese erfassten, Aussagen der Besitzer und auf eine Vielzahl an möglichen Untersuchungen (s.o.) zurückgegriffen werden, wobei diese Schmerzarten im Gegensatz in der Humanmedizin besonders selten diagnostiziert werden. Dies liegt laut Experten der Initiative tiermedizinische Schmerztherapie (ITIS) nicht an das fehlende Vorhandensein neuropathischer Schmerzen bei Tieren, sondern schlichtweg daran, dass sie nicht in der Lage sind die Schmerzen zu „beschreiben“ bzw. ihr Schmerzausdruck vom Menschen nicht oder zu spät als solcher verstanden wird (Beutetiere zeigen kaum Schmerzverhalten) und das Bewusstsein der Veterinäre für diesen Schmerztyp noch nicht ausgeprägt sei. Mögliche, von den Tierbesitzern beschriebene, auftretende Verhaltensveränderungen bei Tieren mit neuropathischen Schmerzen könnten sein: veränderte Reaktionen auf Berührungen, Lautäußerungen ohne die Einwirkung von schmerzhaften Reizen, Phantomkratzen, exzessives Lecken oder Automutilation sowie eine persistierende Lahmheit (Moore, 2016).

	Symptom/Befund	Definition	Untersuchung Bedside-Test	Erwartete Antwort
Negativsymptome	Hypästhesie	reduzierte Empfindung nicht schmerzhafter Reize	Bestreichen der Haut mit Pinsel oder Watteträger	reduzierte Empfindung, Taubheit
	Pallhypästhesie	reduzierte Empfindung eines Vibrationsreizes	Applikation der Stimmgabel über Knochen oder Gelenk	reduzierte Empfindung
	Hypalgesie	reduzierte Empfindung schmerzhafter Reize	Berühren der Haut mit spitzem Gegenstand (z. B. Zahnstocher oder steifem Von-Frey-Haar)	reduzierte Empfindung, Taubheit
	Thermhypästhesie	reduzierte Empfindung eines Warm- oder Kaltreizes	Berührung der Haut mit kalten Gegenständen (z. B. 10 °C, Metallrolle, Wasserglas, Acetonspray) Berührung der Haut mit warmen Gegenständen (z. B. 45 °C, Metallrolle, Wasserglas)	reduzierte Empfindung (erhöhte Temperaturschwellen), bei Schädigung der Kalfasern auch paradoxe Hitzeempfindung
spontane Empfindung Spontanschmerz	Parästhesie	nicht schmerzhafte, anhaltende kribbelnde Empfindung (Ameisenlaufen)	Fragen nach Intensität (z. B. NRS)	–
	Dysästhesie	unangenehme Missempfindung	Fragen nach Intensität (z. B. NRS)	–
	einschießende Schmerzattacke	elektrisierende Schocks von Sekunden-Dauer	Fragen nach Anzahl pro Zeit und Intensität (z. B. NRS) Fragen nach auslösenden Faktoren	–
	oberflächlicher Schmerz	schmerzhafte anhaltende Empfindung, oft brennend	Fragen nach Intensität (z. B. NRS)	–
Positivsymptome	mechanisch dynamische Allodynie	Ein normalerweise nicht schmerzhafter, leichter Reiz auf der Haut löst Schmerz aus	Bestreichen der Haut mit Pinsel oder Watteträger Größe der Fläche in cm ²	brennender, stechender Schmerz in der primär betroffenen Zone und darüber hinaus (sekundäre Zone)
	mechanisch statische Allodynie	Ein normalerweise nicht schmerzhafter, leichter statischer Druck auf der Haut löst Schmerz aus	leichter Druck mit einem Watteträger auf der Haut Größe der Fläche in cm ²	dumpfer Schmerz in der primär betroffenen Zone
	mechanische Pin-Prick-Allodynie (Hyperalgesie)	Ein normalerweise leicht stechender, nicht schmerzhafter (leicht schmerzhafter) Reiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	Berühren der Haut mit spitzem Gegenstand (z. B. Zahnstocher oder steifem Von-Frey-Haar) Größe der Fläche in cm ²	stechender Schmerz in der primär betroffenen Zone und darüber hinaus (sekundäre Zone)
	Kälte-Allodynie (Hyperalgesie)	Ein normalerweise nicht schmerzhafter (leicht schmerzhafter) Kaltreiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	Berührung der Haut mit kalten Gegenständen (z. B. 10 °C, Metallrolle, Wasserglas, Acetonspray)	schmerzhaft-brennende Temperaturmissempfindungen in der primär betroffenen Zone, paradoxe Hitzeempfindung
	Hitze-Allodynie (Hyperalgesie)	Ein normalerweise nicht schmerzhafter (leicht schmerzhafter) Warmreiz auf der Haut löst einen (stärkeren) Schmerz aus	Berührung der Haut mit warmen Gegenständen (z. B. 40 °C, Metallrolle, Wasserglas)	schmerzhaft-brennende Temperaturmissempfindungen in der primär betroffenen Zone

NRS = numerische Rating-Skala, bei der dem Wert 0 die Aussage „Symptom nicht vorhanden“ und dem Wert 10 die Aussage „maximal vorstellbare Ausprägung des Symptoms“ (z. B. Parästhesien, Brennschmerzen) zugeordnet wird (Details siehe Text).

Tabelle 3: Auflistung von verschiedenen Symptomen und ihrer Untersuchungsmöglichkeiten bei neuropathischen Schmerzen

Quelle: <https://www.dgn.org/leitlinien/2369-ll-61-2012-diagnostik-neuropathischer-schmerzen>; 11.03.2019)

1.5.4 Therapiemöglichkeiten

Als realistische Therapieziele bei neuropathischen Schmerz in der Humanmedizin wird die Schmerzreduktion um > 30-50 %, die Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität, die Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Beziehungsgefüges und das Wiedererlangen und Erhalten der Arbeitsfähigkeit definiert (Binder and Baron, 2016). Die Ätiologie des neuropathischen Schmerzes bestimmt zwar die pharmakologische Therapie mit den unterschiedlichen Substanzklassen entscheidend, sie unterscheidet sich aber (leider) nicht grundsätzlich (Attal et al., 2010). Auch sollte der Patient für eine Verbesserung der Compliance vor Therapiebeginn über potenzielle Nebenwirkung und eventuelles Scheitern der Therapie aufgeklärt werden (Binder and Baron, 2016). Tabelle 4 listet die am häufigsten verwendeten Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen Angriffspunkten auf, die als medikamentöse Therapie eingesetzt werden können. Neben der pharmakologischen Therapie, gibt es die Möglichkeit diese mit einer nichtmedikamentösen Behandlung zu kombinieren. Unter anderem kommen die im Abschnitt 1.3.4 beschriebene TENS, die psychotherapeutische Intervention, die physikalische Therapie sowie die Ergotherapie zum Einsatz, um den Patienten bestmöglich interdisziplinär zu betreuen.

Analog zur Humanmedizin ist der erste und wahrscheinlich wichtigste Schritt des Schmerzmanagements in der Veterinärmedizin die Identifikation und folglich auch die Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung. So gehen beispielsweise eine Chiari-like Malformation/Syringomyelie, eine Radikulopathie durch chronische zervikale oder lumbosakrale Bandscheibenerkrankungen, Polyneuropathien sowie Rückenmarksverletzungen durch Bandscheibenvorfälle mit neuropathischen Schmerzen beim Hund einher. Medikamente erster Wahl in der Tiermedizin sind Gabapentin, Pregabalin und trizyklische Antidepressiva (Moore, 2016). Auch auf die meist schwächer wirksamen Opiode bzw. topische Applikation von Lidocain wird häufig zurückgegriffen.

	Wirkungsort	Studienanzahl	Evidenzgrad (GRADE)	Dosierung	häufige Nebenwirkungen	Empfehlung
Antidepressiva						
trzyklicke Antidepressiva	Blockade spannungsabhängiger Na ⁺ -Kanäle & sympathikolytisch	15	hohe Qualität	Startdosis: 10 bis 12,5mg Höchstsdosis: 75mg pro Tag	Benommenheit, Müdigkeit, Schwindel, Hypotension, Gewichtszunahme	"first-line"-Medikament
Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Verstärkung der Schmerzhemmung durch präsynaptische Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin	10	hohe Qualität	Startdosis: 30mg Höchstsdosis: 120mg pro Tag	Übelkeit, Mundtrockenheit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen	Duloxetin als "first-line"-Medikament bei diabet. Polyneuropathie; Venlafaxin in Deutschl. und zur Schmerztherapie nicht zugelassen
Antikonvulsiva						
Gabapentin	vermutlich Reduktion des aktivierenden Ca ²⁺ -Einstroms durch Bindung an die α2-δ-Untereinheit der spannungsabhängigen Ca ²⁺ -kanäle	14	hohe Qualität	Startdosis: 3x100mg Höchstsdosis: 3600mg pro Tag	Somnolenz, Schwindel	"first-line"-Medikament
Opiode						
Tramadol	μ-, δ-, κ- Opioidrezeptor-Agonist und Noradrenalin-Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	6	moderate Qualität	Evaluierung der wirksamen Dosis durch stetige Dosisanpassung	Schwindel, Übelkeit	Tra pentadol bei diabetischer Polyneuropathie
starke Opiode	vorwiegend μ-Opioidrezeptoragonisten	7	moderate Qualität	Evaluierung der wirksamen Dosis durch stetige Dosisanpassung	Sedierung, Schwindel, Kopfschmerzen, Verstopfung, Übelkeit, Juckreiz, physische Abhängigkeit	Einsatz nur, falls andere Medikamente nicht wirksam waren oder ein schneller Wirkungseintritt erfolgen muss; bei Therapiebeginn Einsatz von zunächst niedrigpotente bei Therapiebeginn
Topische Therapie						
Capsaicin 8% Pflaster	TRPV1-Agonist, welcher zur reversiblen Degeneration nozizeptiver Afferenzen der Haut führt	6	hohe Qualität	bis zu 4 Pflaster für 30-60min (erneute Anwendung erst nach 90 Tagen)	Schmerzen oder Erythem am Applikationsort	"first-line" zur Mono- oder Kombinationstherapie peripherer Schmerzen (dt. Leitlinie)

Tabelle 4: Unterschiedliche Möglichkeiten der Pharmakotherapie bei chronischen neuropathischen Schmerzen

Nach der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Metaanalyse der Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG) der International Association for the Study of Pain (IASP) angelehnt an (Binder and Baron, 2016)

1.6 Magnetresonanztomographie

1.6.1 Geschichte der Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie ist ein nichtinvasives, nichtionisierendes, bildgebendes Verfahren, das vor allem in der medizinischen Diagnostik eingesetzt wird. Für die Untersuchung am Gehirn ist es faktisch der klinische Goldstandard. Physikalische Grundlage ist die Kernspinresonanz.

Die bildgebende Magnetresonanztomographie basiert auf drei wichtigen Entwicklungen, die nun im Folgenden kurz chronologisch abgehandelt werden sollen. Um 1800 beschrieb der Mathematiker Jean-Baptiste Fourier (1768-1830) die nach ihm benannte Fourier-Transformation ohne die, die Berechnung der Magnetresonanztomographie (MRT)-Bilder heute nicht möglich wären. Circa 100 Jahre später, charakterisiert Nikola Tesla (1856-1943) die Entstehung und Wirkung von Magnetfeldern. Etwa zeitgleich (1946), aber unabhängig voneinander, entdeckten die Wissenschaftler Edward Mills Purcell und Felix Bloch, die als Kernspinresonanz bezeichnete Eigenschaft von Atomkernen, in einem externen Magnetfeld hochfrequente Radiowellen zu absorbieren. Hierfür erhielten sie 1952 den Nobelpreis für Physik. Paul C. Lauterbur setzte im Jahr 1973 durch seine Idee der Gradiententechnik die ersten Grundlagen für die Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren in der Medizin. So gelang ihm die erste orts aufgelöste zweidimensionale Aufnahme von einem mit Wasser gefülltem Röhrchen. Durch die langen Aufnahmezeiten fand das MRT in seinen Anfängen in der praktischen Anwendung wenig Anklang. Dies änderte sich im Jahr 1977 als Peter Mansfield die Bildakquisition mit der Funktion des Echo Planar Imaging (EPI, „Schnappschuss-Technik“, s. Abschnitt 1.6.3.5.3) um ein Vielfaches beschleunigte (Bildgewinnung unter 1 sec) und somit den Weg insbesondere für die funktionelle Bildgebung ebnete. Lauterbur und Mansfield nahmen im Jahr 2003 gemeinsam den Nobelpreis für ihre Erfindungen entgegen.

In Laufe der Jahre wurden verschiedene Sequenzen (RARE (*Rapide Acquisition with Relaxation Enhancement*), FLASH (*Fast Low Angle Shot*) und TSE (*Turbo-Spin-Echo*)), charakterisiert durch kurze Aufnahmezeiten jedoch nahezu ohne Verluste der Bildqualität, entwickelt. Dies ermöglichte völlig neue diagnostische Wege, wie z. B. abdominale Aufnahmen vom Bauchraum mit angehaltenem Atem oder dynamische EKG-gekoppelte Herzaufnahmen.

Folgende Beschreibung der Magnetresonanztomographie (Aufbau, physikalische Grundlagen etc.) wurde hauptsächlich in starker Anlehnung an Siemens Medical Solutions: Magnete, Spins und Resonanzen, 2003 (Hendrix, 2003) angefertigt.

1.6.2 Aufbau eine MRT

Fünf Spulensysteme bilden die Grundlage eines Magnetresonanztomographen. Eine Hauptspule mit einem supraleitenden Magneten erzeugt das Hauptmagnetfeld B_0 . Die das Magnetfeld erzeugende, stromdurchflossene Spule, wird durch flüssigen Stickstoff (Vorkühlung) und flüssiges Helium auf 4 K (-269 °C) abgekühlt, um frei von jeglichem Widerstand, also supraleitend zu sein. So kann das starke Magnetfeld, im Gegensatz zu einem gewöhnlichen Elektromagneten, ohne ständige Stromzufuhr durch den gekühlten Supraleiter mit konstant hoher Stromstärke aufrechterhalten werden.

Das für die Anregung der Protonen (s. Abschnitt 1.6.3.1) benötigte Hochfrequenzsignal (Lamorfrequenz) wird durch eine Hochfrequenz Spule (HF-Spule) erzeugt. Neben einer Empfangsspule (Kopfspule), die möglichst nahe am zu untersuchenden Organ ist, um das Signal-Rausch-Verhältnis erheblich zu verbessern, kommen auch Gradientenspulen zum Einsatz. Durch diese wird das Hauptmagnetfeld durch zusätzliche Gradientenfelder (in x-, y- und z-Richtung) überlagert. Die, durch die drei Gradientenspulenpaare, zusätzlich erzeugten Magnetfelder ermöglichen eine exakte Ortskodierung. Die im System befindlichen Shimspulen kompensieren Inhomogenitäten des Hauptmagnetfeldes B_0 , welche unter Umständen durch das Design des Magneten, durch kleine Fehler bei der Herstellung, durch ferromagnetische Materialien in MRT Nähe sowie durch das notwendige Einbringen der Probe bzw. Probenmaterials in das Magnetfeld ausgelöst werden können.

1.6.3 Physikalische Grundlagen

1.6.3.1 Kernspinresonanz

Das Grundprinzip der Magnetresonanztomographie basiert auf der physikalischen Eigenschaft eines Atomkerns, dem Kernspin. Dabei kreiselt der Kern, wie die Erde um seine eigene Achse. Ein Phänomen, das man als Eigendrehimpuls bezeichnet. Diese rein quantenmechanische Eigenschaft besitzen nur Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Kernteilchen, welche sich aus der Summe von Protonen und Neutronen zusammensetzen. Beispiele hierfür sind Wasserstoff (^1H), Kohlenstoff (^{13}C), Fluor (^{19}F), Natrium (^{23}Na) oder Phosphor (^{31}P). Durch die

rotierende elektrische Ladung, besitzen Atomkerne mit Spin magnetische Dipolmomente, eine notwendige Eigenschaft für die Magnetresonanz. Die Kombination im Kern von Spin und Magnetismus wird als Spinmagnet bezeichnet. Die MRT-Bildgebung macht sich diese magnetische Eigenschaft zu Nutzen. Dabei bietet Wasserstoff zwei entscheidende Vorteile: es ist das am häufigsten im menschlichen/tierischen Organismus vorkommende Element (Grundbaustein von Wasser und Fett) und es ist, in Bezug auf die Magnetresonanz, ein sehr sensitives Atom.

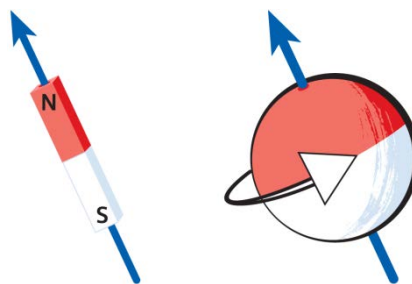


Abbildung 10: Magnetisches Moment von Atomkernen (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)

In der Magnetresonanztomographie betrachtet man jedoch nicht die Wirkung jedes einzelnen Spins, sondern die Summe aller Protonenspins innerhalb eines Volumenelements (Voxel). Ohne den Einfluss eines Magnetfeldes, also im absolut feldfreien Raum, erfolgt eine völlig zufällige Orientierung der Spins. Somit heben sich die Spins der Wasserstoffatome sowie die daraus resultierende magnetische Wirkung gegenseitig auf. Wirkt jetzt nun das Magnetfeld des Magnetresonanztomographen (B_0) auf den zu untersuchenden Körper, richten sich die Spins entlang der Feldlinien aus. Allerdings nicht nur, analog zur Kompassnadel, parallel sondern auch antiparallel. Da ein möglichst geringer Energiezustand bevorzugt wird, entsteht ein Überschuss von parallel ausgerichteten Spins. Die Anzahl korreliert direkt mit der Protonendichte und der Stärke des äußeren Magnetfeldes und indirekt mit der Temperatur. So ergeben sich bei Körpertemperatur und einer Feldstärke von einem Tesla bei einer Millionen Protonen nur etwa sechs parallel ausgerichtete Überschuss Spins, das entspricht etwa 0,0006 %. Dieser kleine Überschuss bedingt in Summe eine, wenn auch schwache, nach außen wirksame Nettomagnetisierung (Längsmagnetisierung M_z , s. Abbildung 11), ist aber auch die Ursache für die insgesamt geringe Sensitivität der MRT Technik.

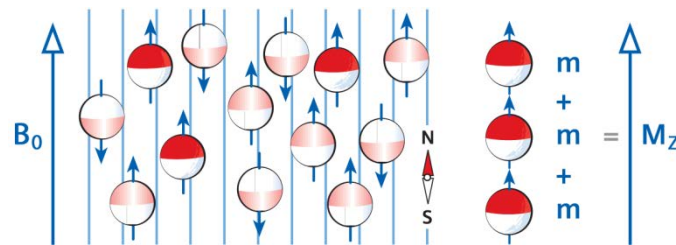


Abbildung 11: Längsmagnetisierung (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)

Spinmagnete besitzen eine Besonderheit: ihre Präzession. Als Präzession bezeichnet man eine bestimmte Art der Bewegung eines Spins. Vergleichbar mit einem Spielzeugkreisel, rotiert der einem Magnetfeld ausgesetzten Spin nicht nur um sich selbst, sondern auch kegelförmig um die Richtung des Feldes. Die Frequenz dieser Kreisbewegung wird als Larmorfrequenz bezeichnet, welche direkt von der Stärke des einwirkenden Magnetfeldes (B_0) abhängt.

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

Formel 1: Larmorfrequenz

ω_0 = Larmorfrequenz; γ = gyromagnetisches Verhältnis (konstanter Faktor); B_0 = externes Magnetfeld

Die Larmorfrequenz von Wasserstoffprotonen bei einer Feldstärke von einem Tesla beträgt 42 MHz. Diese Frequenz liegt im Radiowellen-Bereich und ist somit für den menschlichen Körper, im Gegensatz zu ionisierender Strahlung, völlig unbedenklich. Im Grundzustand präzediert jeder einzelne Spin mit der gleichen Frequenz (Larmorfrequenz) um die Feldrichtung des extern angelegten Magnetfeldes. Sie unterscheiden sich jedoch in ihren zufällig ausgerichteten Phasenlagen.

1.6.3.2 Anregung und Relaxation

Durch die Anregung der Spins mit einem kurzen und hochfrequenten Radiofrequenzimpuls, den HF-Puls als zirkular polarisierte Welle, wird ihr Gleichgewicht gestört. Voraussetzung hierfür ist, dass die Frequenz des HF-Pulses mit der Larmorfrequenz übereinstimmt, also in

Resonanz mit den Spins im Organismus ist. Ein HF-Puls in Resonanzfrequenz kann den Kippwinkel α der Magnetisierung entlang der z-Achse verändern (s. Abbildungen 12 und 13).

Eine 90° -Anregung kippt die Magnetisierung vertikal zur z-Achse in die xy-Ebene. Infolgedessen nimmt die Längsmagnetisierung (M_z) in z-Richtung ab.

Zeitgleich werden die Phasenlagen der Spins in Einklang gebracht. Da sie jetzt phasenkohärent präzedieren, bilden sie nun eine zur z-Achse senkrecht verlaufenden Quermagnetisierung (M_{xy}) in der xy-Ebene (s. Abbildung 12).

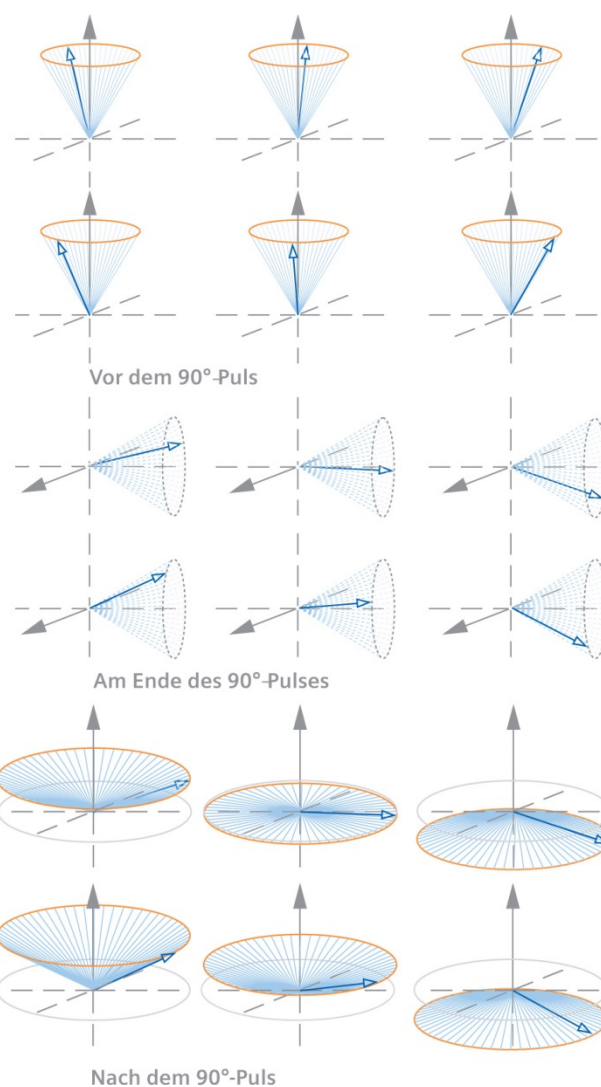


Abbildung 12: Anregung und Relaxation (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; (Hendrix, 2003)

Durch den HF-Puls werden die Spins weiterhin in einen erhöhten Energiezustand gebracht. Wie jedes System, streben auch sie nach dem Ende des HF-Pulses die Rückkehr in ihr quantenmechanisch energetische günstigeren Zustand an. Das heißt die gekippten

Spinmagneten richten sich langsam wieder entlang des Magnetfeldes (B_0) in z-Richtung aus. Dementsprechend nimmt die frei rotierende Quermagnetisierung (M_{xy}) ab, die Phasenkohärenz geht verloren und die Längsmagnetisierung (M_z) nimmt wieder zu. Diese Rückkehr in den Ausgangszustand wird als Relaxation bezeichnet. Aufgrund der freien Rotation der Quermagnetisierung und dem damit verbundenen induzierten Signal sowie dessen erneutem Abfall der Quermagnetisierung nach dem HF-Puls wird das MR-Signal als freier Induktionsabfall (FID= *free induction decay*) bezeichnet.

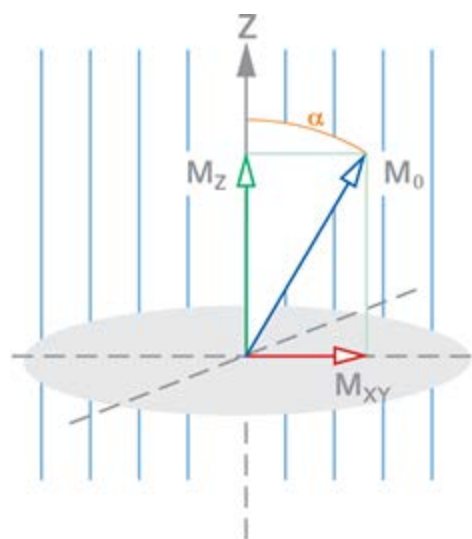


Abbildung 13: Bestandteile der Magnetisierung: Längs- und Quermagnetisierung

M_z = Längsmagnetisierung (grüner Vektor); M_{xy} = Quermagnetisierung (roter Vektor); M_0 = Magnetisierung nach HF-Puls (blauer Vektor) (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; (Hendrix, 2003))

1.6.3.2.1 Längsrelaxation T_1

Die Relaxation ist ein exponentieller, dynamischer Prozess. Nach Beendigung des Anregungsimpulses versuchen die Spins, wie schon oben erwähnt, ihren Grundzustand zurück zu erlangen. Eine Komponente dabei ist die Längsrelaxation. Diese beinhaltet den Wiederaufbau der Längsmagnetisierung mit einer charakteristischen Zeitkonstante T_1 , bei der sie 63 % ihres Ausgangswertes erreicht hat. Je nach Gewebeart existieren unterschiedliche Relaxationszeiten. Grund dafür ist die Beeinflussung der Protonen durch ihre Umgebung. Aufgrund von Molekularbewegungen entstehen lokal wechselnde Magnetfelder, mehr oder weniger an der Larmorfrequenz, welche wie winzige HF-Pulse wirken können. Befinden sich geringbewegliche Moleküle in der Umgebung der Protonen, resultieren in Folge von starken

Wechselwirkungen mit den Feldschwankungen relativ kurze T_1 -Relaxationszeiten. Je höher die Molekularbewegungen sind, desto geringer die Übereinstimmung mit der Larmorfrequenz der angeregten Protonen. Somit relaxieren von Flüssigkeit (im Gegensatz zu Fett) umgebene Protonen langsamer und haben eine relativ lange Zeitkonstante T_1 (Wasser, Liquor). Daher ist die T_1 -Relaxationszeit abhängig von der Größe, der Mobilität und der Art der Gewebemoleküle.

Ein weiterer Begriff für die Längsrelaxation ist die Spin-Gitter-Relaxation als Ausdruck der Interaktion der Spinnomente mit ihrem umgebenden räumlichen Gitter. Die Spin-Gitter-Relaxation beschreibt die Energieabgabe der Spins bei ihrer Rückkehr in ihren Gleichgewichtszustand an ihre Umgebung (Gitter).

1.6.3.2.2 Querrelaxation T_2

Wie schon im Abschnitt 1.6.3.2 beschrieben, nimmt die Quermagnetisierung nach Beendigung des HF-Pulses exponentiell ab. Durch die Zunahme der Längsmagnetisierung und den damit ablaufenden Wechselwirkungen verlieren die Spins ihre Phasenkohärenz, sie dephasieren und das MR-Signal lässt exponentiell nach. Die Zeitkonstante der Querrelaxation bezeichnet man als T_2 . Nach der Zeit T_2 sind 63 % der Spins wieder aus dem Gleichgewicht, somit nur noch 37 % phasenkohärent. Die Zeitkonstante T_2 ist, wie T_1 , gewebsspezifisch: Fett besitzt ein kurzes und Wasser langes T_2 . Die Abnahme der Quermagnetisierung erfolgt schneller als die Wiederrückkehr der Längsmagnetisierung.

	T_1	T_2
Liquor	0,8-2 s	110-2000 ms
Weißer Substanz	0,76-1,08 s	61-100 ms
Graue Substanz	1,09-2,15 s	61-109 ms
Muskel	0,95-1,82 s	20-67 ms
Fett	0,2-0,75 s	53-94 ms

Tabelle 5: Übersicht der T_1 und T_2 verschiedener Gewebe (Fletcher et al., 1993)

Lokale Unterschiede im Magnetfeld sowie verschiedene Präzessionsfrequenzen der einzelnen Spins sorgen wiederum für Wechselwirkungen untereinander, was als Spin-Spin-Relaxation bezeichnet wird.

Zusammenfassend beschreibt die Querrelaxation einen komplexen Prozess der Dephasierung der Spins.

1.6.3.3 Echoerzeugung

Der energetische Zustand zum Zeitpunkt der Anregung nach der notwendigen technisch-elektronisch bedingten Wartezeit kann mit Hilfe eines Echos wieder messbar gemacht werden. Zur Erzeugung eines solchen Echos gibt es zwei Möglichkeiten, die im Folgenden beschrieben werden.

1.6.3.3.1 Spinecho

Das Magnetfeld, mit dem die Spins in Wechselwirkung treten, ist inhomogen. Dadurch ergeben sich statische Magnetfeldunterschiede, die jedoch, im Gegensatz zu den Prozessen, die die Querrelaxation bedingen, räumlich und zeitlich konstant sind (lokale Magnetfeldvariationen durch den Organismus bedingt und technische Inhomogenitäten des Magneten). Die Inhomogenität trägt zu einer zusätzlichen Dephasierung der Kernspins bei ($<T_2$), wodurch das MR-Signal (FID) wesentlich schneller abfällt.

Ein nach einer bestimmten Laufzeit (T) hinter dem 90° -Puls geschalteter 180° -Puls bringt die dephasierten Spins wieder in Einklang. Eine Reihe von 180° -Pulsen (Multiecho-Sequenz) lässt mehrere Spinechos entstehen, wobei nach zweifacher Laufzeit ($2T$) das Maximum erreicht wird. Das Spinecho-Signal kann so lange aufrechterhalten werden, bis die Querrelaxation (T_2) vollständig abgeschlossen ist.

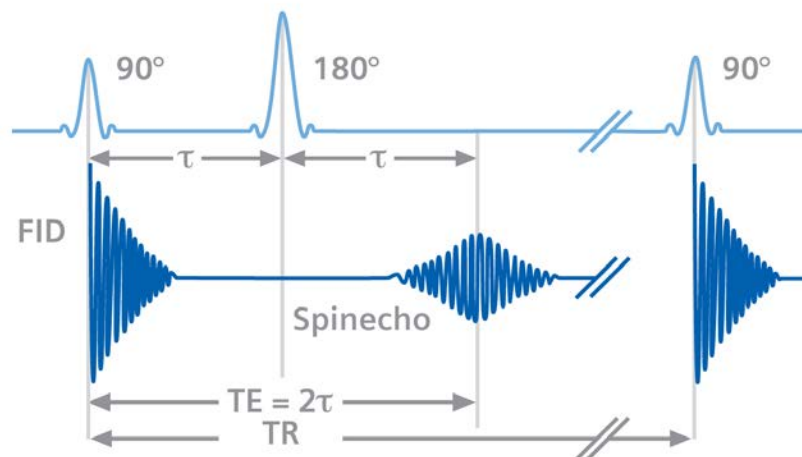


Abbildung 14: Spinecho (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)

1.6.3.3.2 Gradientenecho

Eine weitere Möglichkeit der Echoerzeugung in der MR-Bildgebung, ist die Richtungsänderung des Magnetfeldes direkt nach dem HF-Puls. Durch ein unmittelbar nach dem HF-Puls geschalteten Gradienten, werden die Spins dephasiert. Ein exakt umgekehrter Gradient bringt die Spins wieder in Phase (Rephasierung). Durch den Wiederaufbau des FID entsteht ein messbares Echo, das sogenannte Gradientenecho. Durch den Verzicht auf den zusätzlichen zeitbenötigenden 180°-Impuls, ist die Gradientenecho-Technik wesentlich schneller als die Spinecho-Technik.

1.6.3.4 Bilderzeugung

1.6.3.4.1 Schichtselektion

Um für die Medizin diagnostisch wertvolle Schnittbilder mittels Magnetresonanztomographie in bestimmten Schichtpositionen aufnehmen zu können, werden im Tomographen paarweise in x-, y- und z-Richtung Gradientenspulen mit pro Richtung gleicher Stromstärke jedoch gegenläufiger Polung eingesetzt. Durch das Vorhandensein eines Gradienten steigt das Magnetfeld - optimalerweise - linear an. Die Präzession der Kernspins ist entlang des Gradienten, im Gegensatz zu einem homogenen Magnetfeld, verschieden. Daher zeigen diese aufgrund des Gradienten bei verschiedenen Frequenzen Resonanz.

Um eine Schicht aus zu wählen, wird parallel zum HF-Puls ein Gradient in z-Richtung angelegt, den man als Schichtselektionsgradient G_s bezeichnet. An der ausgewählten Schichtposition besitzt ausschließlich die Stelle z_0 des Feldes die ursprüngliche Feldstärke B_0 . Stimmt nun der HF-Puls mit der Larmorfrequenz der Spins überein, erfolgt die Anregung der Spins nur noch an dieser (Resonanz-)Stelle z_0 . So erhält man jedoch eine dünne Schicht, aufgrund der sehr wenigen angeregten Protonen aber ein schwaches Signal. Um eine gewisse Schichtdicke Δz_0 zu erreichen, wird mit einer bestimmte Bandbreite, also Nachbarfrequenzen ($\Delta\omega_0$) um die Mittenfrequenz ω_0 herum, angeregt. Auch eine Änderung der Stärke des Gradienten kann bei vorgegebener Bandbreite des HF-Pulses die Schichtdicke ändern. So entsteht bei einem steileren Gradientenfeld eine dünnere Schicht, wohingegen ein schwächeres eine dickere Schicht erzeugt.

Bei beiden beschriebenen Techniken entspricht die Schicht dem entsprechenden Resonanzbereich des Kernspins. Außerhalb dieser Schicht findet keine Anregung der Spins durch den HF-Puls statt und somit kommt es zu keiner Signalerzeugung.

Um mehrere Schichten während einer Messsequenz aufzunehmen, werden zwischen dem letzten Echo und dem darauffolgenden nächsten HF-Puls, weitere Schichten angeregt (Mehrschichtsequenz).

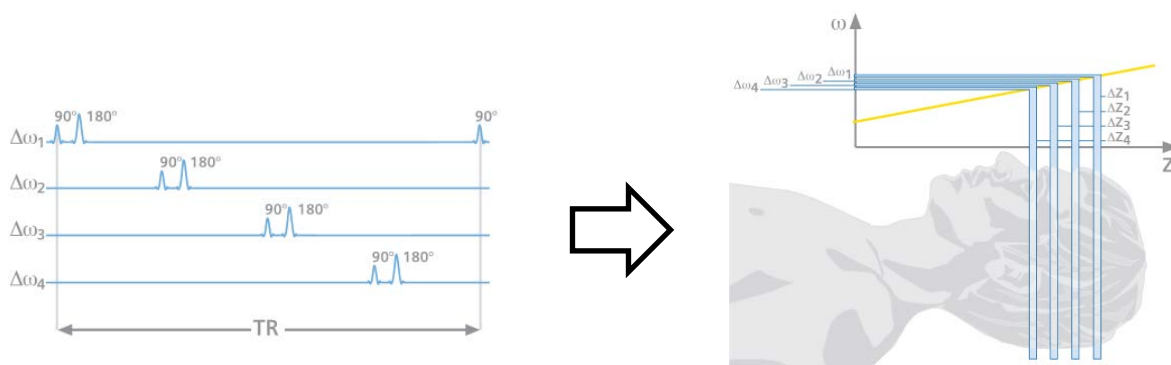


Abbildung 15: Mehrschichtsequenz (modifiziert aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)

Für die räumliche $x - y$ Zuordnung einzelner MR-Signale (Ortskodierung) werden der x (Frequenzkodierung G_x) und y -Gradient (Phasenkodierung G_y) benötigt. Normalerweise wird die sagittale Schicht durch das Schalten des x -Gradienten, die koronare durch den y -

Gradienten und schräge Schichten durch das gleichzeitige Schalten mehrerer Gradienten erzeugt. Diese Vorgänge werden im folgenden Abschnitt genauer erläutert.

1.6.3.4.2 Ortskodierung

Im Messvorgang selbst werden lediglich Rohdaten gewonnen, die erst mittels einer computerbasierten inversen FT (Fourier-Transformation) in ein Bild transformiert werden. Ein MR-Bild, eine Bildmatrix, setzt sich aus vielen einzelnen Voxeln (*volume elements*) unterschiedlicher Grauwerten zusammen. Ein Pixel im dreidimensionalen Raum betrachtet, bezeichnet man als Voxel. Für die Bildgebung ist es nun notwendig, die Grauwert-Signalinformation jedes einzelnen Voxels zu gewinnen.

Diese voxelweise Signalgewinnung wird durch die Ortskodierung realisiert. Wird während der Messung des Echos ein linearer Gradient in x-Richtung (Frequenzkodiergradient) geschaltet, präzedieren die Spins einer Schicht längs der x-Achse mit steigender Frequenz. Jede Schicht besitzt hierbei seine eine charakteristische Frequenz. Diesen Vorgang bezeichnet man als Frequenzkodierung. Das entstehende Echo ist somit eine Zusammensetzung der Frequenzsignale aller Spins in x-Richtung.

Neben dem x-Gradienten wird im Zeitraum zwischen dem HF-Puls und dem Echo temporär ein Magnetfeld in y-Richtung (Phasenkodiergradient) angelegt. Infolgedessen präzedieren die Spins entlang dieses y-Gradienten in unterschiedlichen Phasenlagen. Somit hat jede „Spalte“ eine, für sie eindeutig identifizierbare Phasenverschiebung.

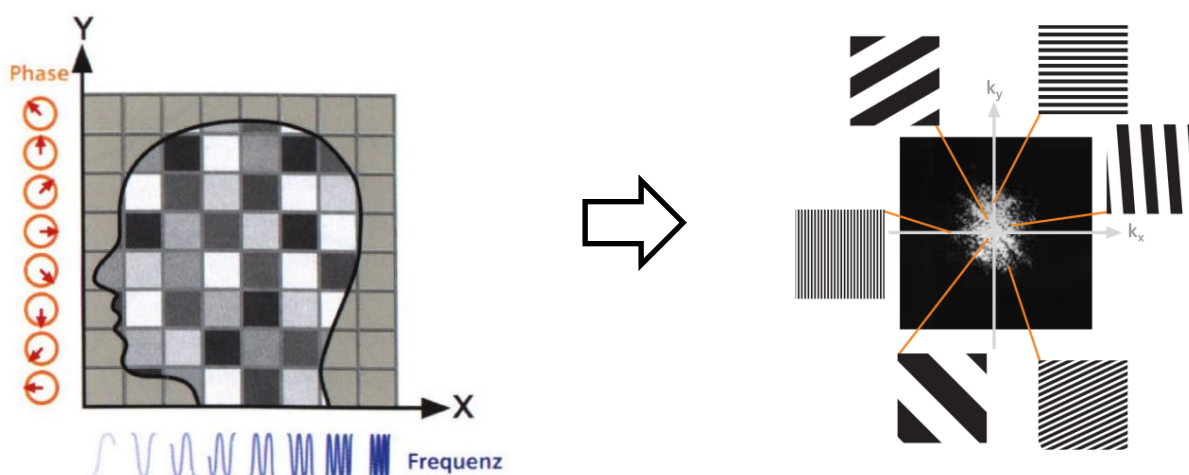


Abbildung 16: Ortskodierung und K-Raum (modifiziert aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)

Nun sind jedoch für die Differenzierung von n „Spalten“ auch n Messungen mit unterschiedlichen Gradientenstärken erforderlich (Phasenkodierschritte). Findet nun die Phasenkodierung zusätzlich in Richtung der Schichtselektion statt, ermöglichen schnelle Sequenzen die Aufnahme von 3D-Datensätzen.

1.6.3.4.3 *K-Raum*

Alles in allem entsteht eine Rohdatenmatrix aus den verschiedenen Frequenzen und Phasenlagen, die als k -Raum bezeichnet wird und ein zweidimensionales Frequenz-Phasen-Spektrum darstellt. Hierbei beinhalten die inneren spektralen Bereiche Informationen über kleinen Raumfrequenzen (grobe Strukturen) und deren Kontrast, die äußeren Daten des k -Raumes mit hohen Raumfrequenzen Informationen über feine Details, wie Kantenübergänge und Umrisse.

Das letztendliche MR-Bild wird aus den Rohdaten im k -Raum mit Hilfe einer inversen Fourier-Transformation erzeugt.

1.6.3.4.4 *Bildkontraste*

Der Bildkontrast der MRT-Bildgebung wird von drei physikalischen Größen bestimmt. Die Signalstärke ist von der Protonendichte abhängig. Je größer die Anzahl der anregbaren Protonen pro Volumeneinheit, desto stärker das Signal. Daneben spielen die Relaxationskonstanten T_1 und T_2 eine große Rolle. Als Bildwichtung wird die Betonung eines Kontrastanteils bezeichnet.

Bei der Kontrastbestimmung ist die Variation der Echozeit (TE) und der Repetitionszeit (TR), welche den zeitlichen Abstand der Wiederholungen der 90° - 180° Pulsfolge beschreibt (s. Abbildung 17), entscheidend.

Der **Protonendichte-Kontrast** ist, wie schon erwähnt, einer der drei Grundgewichtungen in der Magnetresonanztomographie. Durch die Wahl einer langen Repetitionszeit und der damit verbundenen von fast allen Geweben annähernd vollständigen Längsrelaxation, beruht der Signalunterschied auf den unterschiedlichen Protonendichten der einzelnen Gewebe. Setzt man nun die Echos kurz hinter den 90° -Pulsen (kurze TE), entsteht ein protonendichtegewichtetes Bild, d.h. je höher die Protonendichte, desto heller das dargestellte Gewebe.

Bei einer langen Echozeit, verschwindet der Einfluss der Protonendichte und die **Querrelaxation T_2** tritt in den Vordergrund. Um ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen, wählt man als günstige TE den Mittelwert aus den T_2 -Konstanten der darzustellenden Gewebe. Man erhält so üblicherweise ein MR-Bild, welches Flüssigkeit hell und Fett dunkel abbildet.

Wählt man nun zusätzlich zur kurzen Wiederholzeit TR auch eine kurze Echozeit, erhält man ein **T_1 -gewichtetes Bild**. Hierbei spielen die unterschiedlichen Längsrelaxationen der Gewebe eine Rolle, wohingegen der Einfluss der Protonendichte und der Querrelaxation mit abnehmender Echozeit schwindet (MR-Bild: Flüssigkeit dunkel, Fett hell).

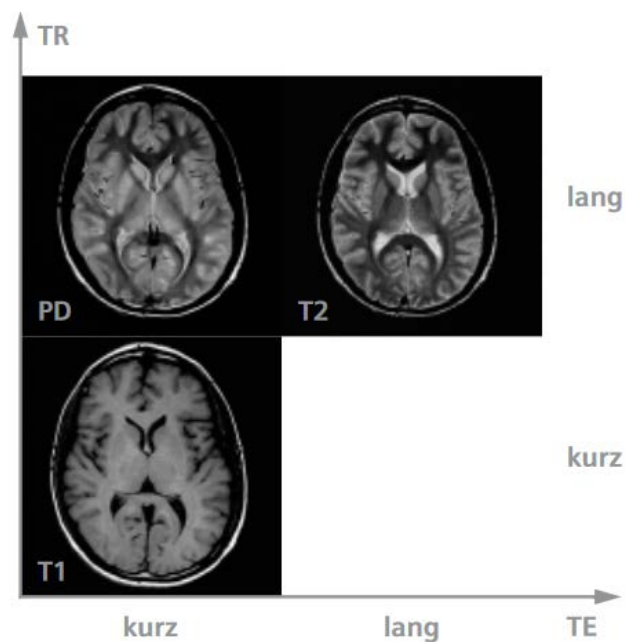


Abbildung 17: Bildvergleich der drei wichtigen Bildkontraste (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)

T_1 -Kontrast: TR kurz, TE kurz

T_2 -Kontrast: TR lang, TE lang

Protonendichte-Kontrast: TR lang, TE kurz

1.6.3.5 Funktionelle Magnetresonanztomographie

Seit der Einführung der funktionellen MRT vor knapp 30 Jahren (Ogawa et al., 1990) spielen neben anatomischen Aufnahmen des Gehirns, die nicht-invasive Untersuchung der Gehirnaktivität im physiologischem/gesundem Zustand sowie bei Erkrankungen in der Diagnostik, vor allem aber in der Grundlagenwissenschaft eine zunehmend bedeutendere

Rolle. Eine lange Zeit war die Messung der Gehirnaktivität auf elektrophysiologische Methoden (etwa EEG besonders bei Menschen) beschränkt. Heutzutage kann sie auf vielen verschiedenen Wegen gemessen werden (s. Abbildung 18).

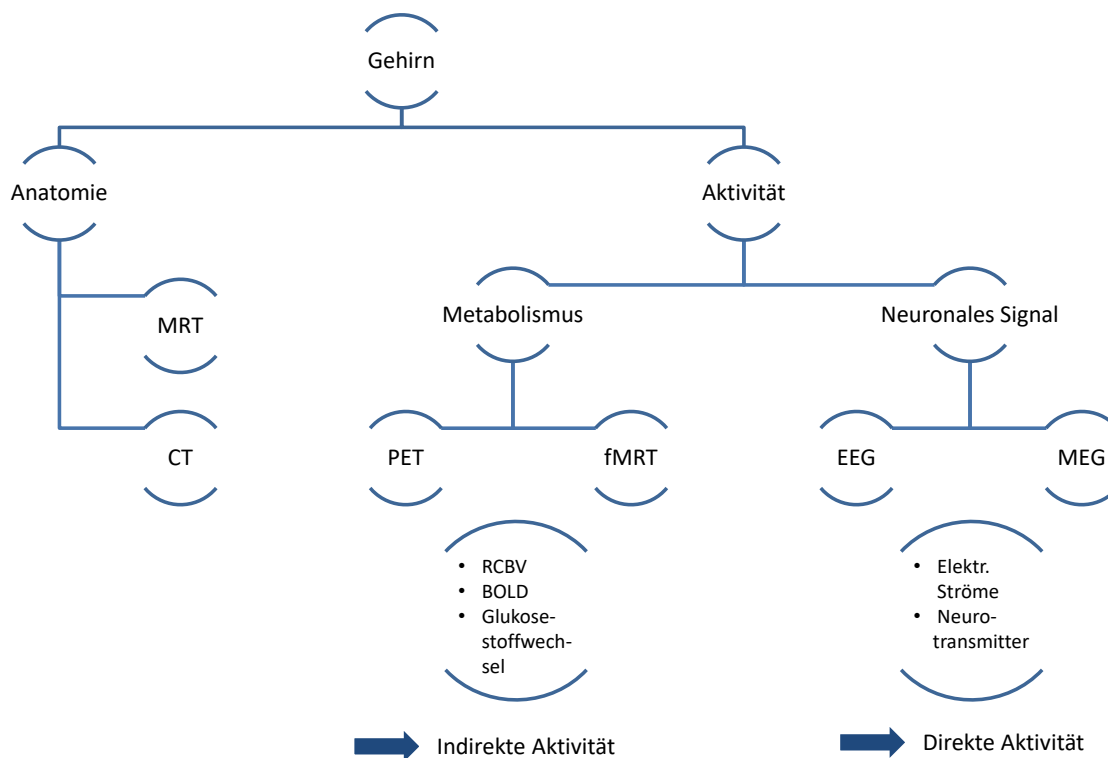


Abbildung 18: Überblick der wichtigsten Untersuchungsmöglichkeiten des Gehirns

(modifiziert nach

https://tudresden.de/mn/psychologie/allgpsy/ressourcen/dateien/lehre/lehreveranstaltungen/goschke_lehre/ws_2013/vl_can/VL-KogNeuro2-Methoden.pdf?lang=de)

Aufgrund der Tatsache, dass zu untersuchende Personen nach heutigem Erkenntnisstand gar nicht durch die MRT Messung beeinträchtigt werden, gibt es keinerlei Einschränkungen für die Durchführung von MRT Untersuchungen; sie gelten als komplett nicht-invasiv. Insbesondere deswegen, aber auch wegen ihrer relativ hohen räumlichen Auflösung, ist die funktionelle MRT Technik der aktuelle Goldstandard für die Untersuchungen der Gesamthirnfunktionen beim Menschen aber auch beim Tier.

1.6.3.5.1 Neurovaskuläre Kopplung

Trotz des im Verhältnis zum Körpergewicht geringen Gewichts (2 %), verbraucht das Gehirn im Ruhezustand mehr als 20 % Sauerstoff und Glukose des Körpers (Dienel and Hertz, 2001). Durch die geringe Speicherkapazität von Substraten oder der im Metabolismus anfallenden

Produkten sowie der enormen Bedeutung des Gehirns für den einzelnen Organismus, werden für die Energieversorgung des Gehirns hochspezifische Regulationsmechanismen benötigt. Ein für die funktionelle MRT (fMRT) entscheidender Aspekt ist die Steuerung der Hämodynamik, welche unter anderem durch den Blutfluss und das Blutvolumen bestimmt wird. Das Zusammenspiel zwischen Nervengewebe und Blutversorgung wird als neurovaskuläre Kopplung bezeichnet, die Veränderungen auf vaskulärer Seite als hämodynamische Antwort. Beide Mechanismen spielen bei der Messung der Gehirnaktivität mittels fMRT eine wesentliche Rolle.

1.6.3.5.2 BOLD-Effekt

Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) bietet die Möglichkeit einer nicht-invasiven Untersuchung der zentralen Prozesse im Gehirn, in der vorliegenden Arbeit insbesondere der Schmerzverarbeitung. Grundlage dieser Methode ist der BOLD (*blood oxygen level dependent*) -Effekt. Dabei nutzt man vor allem die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins in Abhängigkeit seines Oxygenierungszustandes. Desoxygeniertes Hämoglobin enthält vier ungepaarte Elektronen und ist deshalb paramagnetisch. Im Gegensatz dazu, liegen im für den Sauerstofftransport zuständigen oxygenierten Hämoglobin keine ungepaarten Elektronen vor und es hat diamagnetische Eigenschaften (Pauling and Coryell, 1936). Durch die Aktivierung von Neuronen kommt es zu einem erhöhten Sauerstoffverbrauch in den betroffenen Gehirnarealen und somit zunächst zu einer kurzfristigen Abnahme des Verhältnisses von oxygeniertem zu desoxygeniertem Hämoglobin. Dieser Effekt wird durch die Erhöhung des regionalen cerebralen Blutflusses (rCBF) und des regionalen cerebralen Blutvolumens (rCBV) mit einströmendem oxygeniertem Blut überkompensiert. Die dadurch folgende Abnahme der desoxygenierten Hämoglobinkonzentration führt zu einer Signalzunahme in aktivierten Hirnarealen in T_2^* -gewichteten MRT-Aufnahmen. Somit fungiert das Blut als körpereigenes Kontrastmittel und lässt sich zur indirekten nicht-invasiven Messung neuronaler Aktivität einsetzen.

1.6.3.5.3 Messequenz für fMRT-Echo-planar imaging (EPI)

Einer der, für die funktionelle Bildgebung für die Aufnahme des BOLD-Signals und in dieser Arbeit genutzten, wichtigsten Messequenzen ist das *echo-planar imaging* (EPI). Diese ist eine der schnellsten breit verfügbaren Messequenz und arbeitet in unserem Falle mit dem

sogenannten Einzelschuss-Verfahren. Dabei existiert während der gesamten Bilderfassung nur ein einziger Anregungspuls. Durch einen bipolar geschalteten Auslesegradienten, wird innerhalb des FIDs Zeitrahmens ein vollständiger Echozug von an- und absteigenden Gradientenechos mit wechselnden Vorzeichen erzeugt. Die Anzahl dieser Echos bestimmen den EPI-Faktor. Es werden ganze Bilder während dieser Zeit aufgenommen. Da zur Erzeugung des Echos aufgrund des schnellen T_2^* -Abfalls des FIDs bei 4.7 T nur 100 ms Zeit verbleiben, begrenzt sich das Auslesen auf eine Matrix von 64 bis 128. Durch diese kurze Aufnahmezeit erhält man Aufnahmen, die dynamisch physiologische Vorgänge abbilden können, was einen wichtigen Aspekt bei der funktionellen Bildgebung (*BOLD-Imaging*) darstellt.

1.7 Graphtheorie

Da die klassischen Auswertungsmethoden, wie beispielsweise Aktivierungsvolumen und –stärke (s. Material und Methoden 2.5.3.2.6) die dynamischen Veränderungen nur sehr bedingt erfassen können, wurde in dieser Arbeit zusätzlich auf die Graphtheorie, die im folgendem Abschnitt der Einleitung kurz beschrieben wird, zurückgegriffen.

1.7.1 Grundlagen

Die Graphtheorie bietet eine ideale Möglichkeit komplexe Interaktionen zwischen Objekten zu veranschaulichen und zu erforschen. Als Gesamtergebnis lässt sich schließlich ein ineinandergreifendes Netzwerk visualisieren und anschließend analysieren.

Die Graphtheorie wird in einer Vielzahl von Systemen, wie z. B. bei Straßen, Elektrizität, Internet angewendet und findet auch zunehmend Einzug in die Erforschung biologischer Prozesse und Zusammenhänge. Ein weiteres und für die vorliegende Arbeit relevantes Beispiel eines solchen Graphen ist das Gehirn, wobei hier die verschiedenen Hirnstrukturen als Knoten und ihre neuronalen funktionellen Verbindungen untereinander als Kanten dargestellt werden.

1.7.2 Graphtheorie in der Neurowissenschaft

Unter Berücksichtigung der anatomischen (strukturellen) Gegebenheiten ermöglicht die Graphtheorie Einblicke in die Netzwerkfunktion des gesamten Gehirns und bietet somit einen erweiterten Forschungsspielraum in der Neurowissenschaft. Die Untersuchung von Konnektivität kann auf verschiedene Organisationsebenen ablaufen: anatomische,

funktionelle und effektive Konnektivität. Im Rahmen dieser Arbeit lag der Fokus auf den **funktionellen** Netzwerkveränderungen bei chronischen neuropathischen Schmerzen.

Die Gesamtheit aller neuronalen Verbindungen innerhalb der Gehirnstrukturen bezeichnet man als Konnektom (Sporns et al., 2005). Ein Konnektom ist kein statisches Gebilde. Es unterliegt, wie auch andere Bestandteile des Organismus (s. Abschnitt 1.4) dynamischer situationsbedingter Anpassungen sowie auch dem Prinzip der neuronalen Plastizität. Das **Konnektom** kann sich somit im einzelnen Individuum etwa durch Wachstum, Lernen, Altern aber auch durch pathologische Prozesse verändern (Lichtman and Sanes, 2008).

Neben vielen anderen Projekten zählt hierbei das *Human Connectome Project* als wichtige Forschungsgrundlage und spielt als eine der größten wissenschaftlichen Datenbanken, welche weltweit über eine Online-Plattform zugänglich ist, für die Erforschung der menschlichen Gehirnaktivität eine bedeutende Rolle. Ziel dieses Projektes ist es, die Variabilität der neuronalen Verbindungen des menschlichen Gehirns, sowie deren Ursachen und damit verbundenen Auswirkungen zu erfassen, aber auch bei dessen Störungen auf eventuelle auftretende Krankheiten zurückschließen zu können. Somit kann das Konnektom hinsichtlich seiner Bedeutung für die Neurowissenschaften auf einer Stufe mit dem Genom für andere Gebiete der Biologie und Medizin gestellt werden (Lichtman and Sanes, 2008).

Historisch gelang White und Kollegen 1986 als erste Arbeitsgruppe ein komplettes anatomisches Konnektom mit allen 302 Neuronen des mehr oder weniger, im Gegensatz zum Menschen simplen Nervensystems des *Caenorhabditis elegans* auf mikroskopischer Ebene darzustellen (White et al., 1986), welches letztendlich 1998 durch Watts und Strogatz als *small-world*-Netzwerk (282 Knoten = Neurone; 2462 Kanten = synaptische Verbindungen; mittlere Pfadlänge < 3; Cluster-Koeffizient $C = 0.28$) beschrieben wurde (Watts and Strogatz, 1998). Man unterscheidet zwischen struktureller, funktioneller und effektiver Konnektivität, wobei hier in dieser Arbeit der Fokus auf dem funktionellen Aspekt liegt.

Small-world-Netzwerke bilden eine weitere wichtige Grundlage innerhalb der Graphtheorie. Der Begriff *small-world* hat seinen Ursprung in der Sozialpsychologie und steht für die soziale Vernetzung innerhalb der Gesellschaft, in welcher eine Person über maximal sechs „Kanten“ jede beliebige andere Person auf der ganzen Welt in Verbindung treten kann. In diesem speziellen Netzwerk stellen die Personen die Knoten und die persönlichen Bekanntschaften untereinander die Kanten dar (Milgram, 1967). Duncan Watts und Steven Strogatz etablierten 1998 analog dem *small-world*-Phänomen das Modell des *small-world*-Netzwerkes (Watts and

Strogatz, 1998). Charakteristisch für ein solches *small-world*-Netzwerk, im Gegensatz zu zufälligen Netzwerken, ist ein hoher sogenannter Cluster-Koeffizient (=Maß für die Verbindungsdichte im Netzwerk) und kurze Pfadlängen (s. Material und Methoden 2.5.4.2). 1991 führten Felleman und Kollegen erste umfangreichere Untersuchungen an Makaken durch, um die Funktionalität und die Struktur des Gehirns als Netzwerk zu charakterisieren (Felleman and Van Essen, 1991). Erste graphtheoretische Netzwerkanalysen des menschlichen Gehirns bestätigten das Vorhandensein von Netzwerken bestehend aus funktionellen und strukturellen Verbindungen mit denen für ein *small-world*-Netzwerk charakteristischen Eigenschaften (Salvador et al., 2005, Bassett et al., 2006). So zum Beispiel besitzt das Gehirn die für ein *small-world*-Netzwerk charakteristisch hohe Tendenz zur Clusterbildung und verfügt über eine sehr hohe Effizienz innerhalb des Informationsaustausches (Bassett and Bullmore, 2006). Die Arbeitsgruppe um Alivisatos unterstreicht mit ihrer Aussage „*Understanding how the brain works is arguably one of the greatest scientific challenges of our time*“ (Alivisatos et al., 2012) einerseits die bestehende Herausforderung, andererseits aber auch die Notwendigkeit der Erforschung der Netzwerk-Funktionalität des Gehirns. Demzufolge bietet die Graphtheorie eine sehr gute Möglichkeit dynamische Veränderungen der Verbindungen zwischen den einzelnen Gehirnstrukturen zu identifizieren und zu visualisieren und spielt damit, wie schon erwähnt, eine zunehmend größere Rolle in der Neurowissenschaft. In dieser Arbeit ermöglicht sie die eventuell auftretenden Umstrukturierungsprozesse bei chronischen neuropathischen Schmerzen, sowohl bei stimulus-basierenden Messungen als auch im *Resting State* zu analysieren.

1.8 Relevanz der Arbeit

In Deutschland leiden rund 6,9-10 % der Bevölkerung an neuropathischen Schmerzen (van Hecke et al., 2014); was knapp 5 Millionen Menschen entspricht. Häufig angestrebte Therapieziele bei neuropathischen Schmerzen sind eine Schmerzreduktion um mindestens 30-50 %, Verbesserung der Schlafqualität, Verbesserung der Lebensqualität, Steigerung/Erhaltung der sozialen Aktivität und des sozialen Umfeldes sowie das Wiederherstellen und Beibehalten der Arbeitsfähigkeit (Finnerup et al., 2015, Binder and Baron, 2016). Die steigende Tendenz dieser Erkrankung, die reduzierte Lebensqualität der Patienten und die unzufrieden stellenden Therapiemöglichkeiten, begründen die Notwendigkeit intensiverer Forschung und Weiterentwicklung im Bereich präventiver Maßnahmen und Therapien von chronischen neuropathischen Schmerzen. Aus Mangel an

adäquaten Nachweismethoden von Aktivitätsänderungen im Gehirn beschränkte sich die Forschung weitestgehend auf die ablaufenden Prozesse in der Peripherie. Über Beteiligung zentraler Vorgänge ist entsprechend wenig bekannt. Im Rahmen dieser Arbeit sollen mittels fMRT die dynamischen Veränderungen, von an der Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung beteiligten Hirnstrukturen, bei chronischen neuropathischen Schmerzen im Mausmodell untersucht werden. Durch die Vielzahl von etablierten Krankheitsmodellen und gute Übertragbarkeit auf andere Spezies eignet sich die Maus als Versuchstier bei der Erforschung chronischer Schmerzen sehr gut.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Um die Auswirkungen von chronischen neuropathischen Schmerzen, ausgelöst durch das Modell der *Chronic Constriction Injury* (CCI) des Nervus ischiadicus, auf die zentralen nozizeptiven Prozesse zu untersuchen, wurden in dieser Arbeit nach dem erforderlichen operativen Eingriff fMRT-Messungen (stimulus-basierend und *Resting State*) in Kombination mit Verhaltenstests durchgeführt. Während den funktionellen stimulus-basierenden Aufnahmen wirkten zwei verschiedene Reizmodalitäten auf die Versuchstiere ein: Hitzeapplikation mit nicht-schmerzhaften (40 °C und 45 °C) und schmerzhaften (50 °C und 55 °C) Temperaturen alternierend an den dorsalen Flächen beider Hinterpfoten sowie in einer darauffolgenden separaten Messung eine mechanische Reizung durch pneumatisch betriebene Plastikfilamente, welche abwechselnd einen Druck von circa 40 g auf die plantare Seite beider Hinterpfoten ausübten.

Neben der vorhandenen reinen Kontrollgruppe (SHAM; Scheinoperation) stellt die beidseitige Stimulation der rechten und linken Pfote eines Tieres eine Art zusätzliche tierinterne Kontrolle dar (s. Diskussion 4.4.4).

Die durch die Neuropathie ausgelöste thermale Hyperalgesie wurde anhand der Pfotenwegzugslatenz (Paw Withdrawal Latency (PWL) in Sekunden) mittels Plantartest nach Hargreaves (Hargreaves et al., 1988) validiert. Zusätzlich wurde auch die mechanische Hyperalgesie durch den Pfotenrückzugsschwellwert (Paw Withdrawal Threshold (PWT) in g) in Gramm mit Hilfe des elektronischen Aesthesimeters, in Anlehnung an die in der Neurologie und Schmerzforschung seit Langem etablierten „von Frey“-Filamente (von Frey, 1896), an beiden Hinterpfoten gemessen. Ein wichtiger Aspekt hierbei ist, dass die Verhaltenstests, neben der zeitdynamischen Darstellung schon bekannter und oft untersuchter Verhaltensveränderungen, aber auch zur Überprüfung einer erfolgreichen induzierten (durch die stattgefundenen Operation) und vor allem anhaltender Neuropathie dienen.

Um eine Neuropathie nach einem Standard-CCI-Modell (Bennett and Xie, 1988) zu induzieren (s. Material und Methoden 2.4.1), erfolgte der chirurgische Eingriff nach der am Tag vor der Operation durchgeführter Ausgangsmessung (Verhalten und fMRT Tag -1). Nach einer postoperativen dreitägigen Pause mit mindestens einmal pro Tag statt gefundener Kontrolle

der Tiere, fanden weitere sieben Messwiederholungen an den Tagen 4, 6, 8, 14, 21, 28 und 56 statt. Der in dieser Arbeit erstmals untersuchte lange Versuchszeitraum ermöglichte den zeitlichen Verlauf der Chronifizierung und somit die Feststellung eventuell zeitdynamischer Gehirnveränderungen (s. Abbildung 19).

Die Tierversuchsantragsnummer lautet AZ:55.2-2531.01-29/11.

2.2 Verwendete Versuchstiere

Für alle Versuche wurden männliche C57BL/6-Wildtypmäuse mit einem Gewicht von etwa $25,05 \pm 1,9$ g von Charles River Laboratories verwendet.

Die Tiere wurden innerhalb der Räumlichkeiten des Tierstalles im Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg in Gruppen von 3 Tieren, bei einer durchschnittlichen Luftfeuchtigkeit von 55 %, einer konstanten Raumtemperatur von 22 °C und einem 12 h Tag-Nacht-Rhythmus bei einer Käfigfläche von 820 cm³ gehalten. Die Fütterung und das Wasserangebot erfolgten ad libitum.

2.3 Versuchsplanung

2.3.1 Experimentelles Design

Um den chronischen und somit zeitdynamischen Verlauf von neuropathischen Schmerzen im CCI-Modell festzuhalten, erstreckte sich die vollständige Messreihe über 56 Tage. Eine Messgruppe enthielt 3 Tiere, wobei 2 Messgruppen in einem Block zeitversetzt gemessen wurden (Messbeginn der zweiten Gruppe am 11. Messtag der ersten Gruppe). Grundsätzlich wurden Verhalten und MRT-Messung am gleichen Tag kombiniert durchgeführt (pro Messtag jeweils am frühen Vormittag die beiden Verhaltenstests und im Anschluss die fMRT-Messung). Für die Bestimmung der Basiswerte wurden einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff jeweils die beiden Verhaltenstests und fMRT-Messung durchgeführt. Postoperativ erfolgte eine dreitägige Regenerationspause, bevor an Tag 4 die nächste Messung stattfand. An den Tagen 6, 8, 14, 21, 28 und 56 folgten weitere 6 Messtage (s. Abbildung 19).

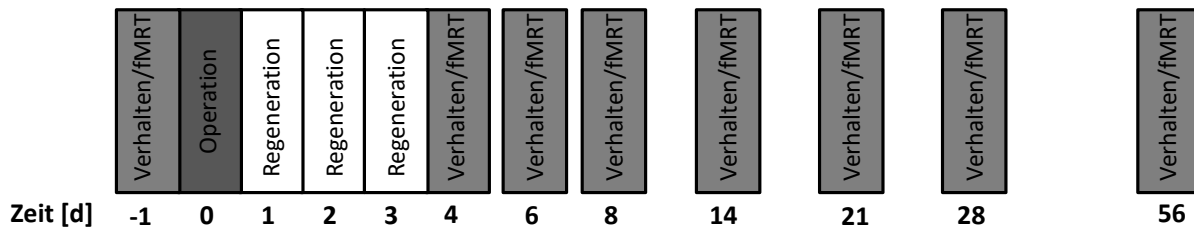


Abbildung 19: Versuchsdesign einer Messgruppe

2.3.2 Versuchstiergruppen

Insgesamt belief sich die Anzahl der verwendeten Mäuse für den in dieser Arbeit durchgeführten Versuch auf 24 Tiere (8 Messgruppen à 3 Tiere). Davon wurde bei der Hälfte der Tiere (n=12) jeweils die *Chronic Constriction Injury*-Operation durchgeführt, während die anderen 12 Versuchstiere als Kontrolltiere (SHAM-Gruppe; Scheinoperation) fungierten.

Ein Tier der SHAM Gruppe verstarb am 14. Versuchstag während der fMRT-Messung und wurde daher nur bis zu diesem Tag in die Auswertung miteingeschlossen.

2.4 Versuchsdurchführung

2.4.1 Chronic Constriction Injury-Operation

Nach einer zweiwöchigen Eingewöhnungsphase wurden die ca. 8 Wochen alten Versuchstiere mittels Isofluran (Hersteller cp-Pharma; Burgdorf, Deutschland) narkotisiert. Noch während der Anästhesieeinleitung erfolgte die s.c. Applikation von Meloxicam (Metacam® 5mg/ml ad us. Vet., Injektionslösung; Boehringer Ingelheim GmbH), für eine kurzweilige, ca. 24 h anhaltende postoperative Analgesie mit einer Dosierung von 1mg/kg Körpergewicht (Neiger-Aeschbacher, 2002).

Beim Erreichen der chirurgischen Toleranz (Ausbleiben des Zwischenzehenreflexes) erfolgte die Fixierung der Tiere (Lagerung auf der rechten Körperseite) mit Hilfe von Klebestreifen auf einem sterilen Operationstisch. Um eine Auskühlung der Versuchstiere zu verhindern, wurde die physiologische Körpertemperatur durch eine Wärmematte konstant gehalten. Aufgrund des fehlenden Lidschlusses wurde durch das Auftragen einer Augen- und Nasensalbe (Bepanthen, Bayer AG; Leverkusen, Deutschland) die beiden Korneae vor dem Austrocknen während des Operationszeitraumes geschützt. Nach dem Vorbereiten des Operationsfeldes (Entfernung des Felles und Auftragen von Hautdesinfektion (Kodan®, Schülke & Mayr GmbH; Norderstedt, Deutschland)) erfolgte ein circa 1 cm langer, parallel zur Wirbelsäule unmittelbar caudal vom Femur geführter Hautschnitt. Darauf folgende Schritte waren das stumpfe Durchtrennen der Muskelfaszie des dazugehörigen Muskels (M. biceps femoris) und das

Auffinden bzw. Freipräparierung der *N. ischiadicus*. Der Nerv wurde vom umliegenden Gewebe befreit und drei lose Ligaturen im Abstand von wenigen Millimetern zueinander proximal seiner Trifurkation mit einem nicht-resorbierbaren Faden (Sof silk™, 8-0) gesetzt, um seinen Umfang einzuengen. Ein kurzes Zucken, der von diesem Nerv innervierten Muskulatur, zeigte eine erfolgreiche Konstriktion an. Muskel- und Hautschicht wurden jeweils separat voneinander durch Einzelhefte mit einem resorbierbaren Faden (Polysorb™ 6-0) verschlossen. Um die Wunde vor Automutilation bzw. vor den Käfigpartnern zu schützen wurde die Hautnaht zusätzlich mit Wundklammern durch das AutoClip® System (Fine Science Tools GmbH; Heidelberg, Deutschland) fixiert. Bei scheinoperierten Mäusen (SHAM; Kontrolltiere) erfolgte nur die Freipräparierung des Nervs ohne Ligatur. Die weitere Vorgehensweise erfolgte nach dem zuvor beschriebenen Operationsablauf der CCI-Gruppe.

In der Aufwachphase wurden die Tiere weiterhin mit einer Rotlichtlampe (Philips GmbH; Hamburg, Deutschland) gewärmt und zur besseren Überwachung bis zum vollständigen Wiedererlangen der Körperkontrolle in einen Einzelkäfig gesetzt.

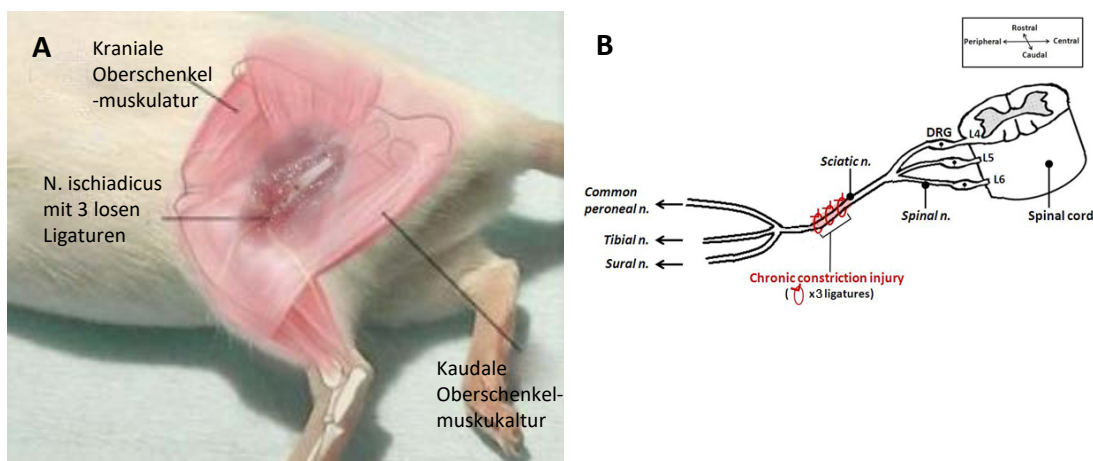


Abbildung 20: Chirurgischer Eingriff

A) Ligatur des *N. ischiadicus* 56 Tage postoperativ (Ratte)

(modifiziert nach http://www.theodora.com/rodent_laboratory/injections.html)

B) Schematische Darstellung der *Chronic Constriction Injury* (modifiziert nach Austin et. al (Austin et al., 2012))

Um Missverständnisse zu vermeiden, werden im Nachfolgenden die **linken**, operierten Pfoten als **ipsilaterale** und die **rechten**, nicht-operierten Pfoten als **contralaterale** Pfoten beider Versuchsgruppen bezeichnet.

2.4.2 Verhaltenstests zur Überprüfung der Nozizeption

Um einen möglichst reibungslosen und vor allem zeitsparenden Ablauf am eigentlichen Messtag gewährleisten zu können, durchliefen die Versuchstiere eine einwöchige Eingewöhnungsphase, in der sie vormittags für ca. eine Stunde an die Testumgebung und Geräusche gewöhnt wurden. Die Basalwerte beider Verhaltenstests wurden jeweils am Vortag des chirurgischen Eingriffs bestimmt. Weitere Messungen fanden jeweils an den in der Abbildung 19 aufgezeigten Messtagen vor den fMRT-Messungen statt.

Beide Verhaltenstests wurden in eigens im Haus konstruierten Käfigen mit einer Größe von 20 cm x 10 cm x 9,5 cm durchgeführt, wobei sie jeweils von einer einschiebbaren Trennwand in zwei große Hälften geteilt wurde. Die Seitenwände wurden aus Plexiglas angefertigt und der Boden bestand aus Maschendraht mit einer Maschenweite von 5 mm x 5 mm.

Zusätzlich verhinderte ein mobiler Deckel das Entkommen der Tiere aus der Box und reduzierte gleichzeitig die Boxenhöhe auf circa 3,8 cm.

2.4.2.1 Hargreaves-Test

Mittels Plantartest nach Hargreaves (Hargreaves et al., 1988) erfolgte die Bestimmung der Pfotenwegzuglatenz (PWL) als Biomarker für eine thermischen Hyperalgesie. Hierbei wurden die Mauspfoten durch einen punktuell von plantar appliziertem Infrarotstrahl (Ugo Basile Plantar Test 7370; Varese, Italien) erhitzt. Eine mit diesem Infrarotstrahl gekoppelte Stoppuhr, gab den Zeitraum zwischen Beginn und Ende der Hitzeapplikation bei Wegzug der Pfote in Sekunden wider. Für beide Hinterpfoten wurden jeweils vier Pfotenwegzuglatenzen erfasst, wobei pro Durchgang ein Wert von einer Seite von allen Tieren erfasst wurde, was gewährleistete, dass die Tiere zwischen den einzelnen Durchgängen eine ausreichende Regenerationszeit erhielten. Eine erniedrigte Pfotenwegzuglatenz entstand in diesem Versuchsaufbau als Folge neuropathischer Schmerzzustände (Kontrolle für erfolgreiche Operation) und spiegelte die für diese Erkrankung entwickelnde charakteristische thermale Hyperalgesie wider (Woolf and Mannion, 1999).

Die visuelle Darstellung der im Verhaltenstest erfassten Ergebnisse erfolgte in Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, USA) und eventuell auftretende signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen linker (operierter) und rechter (nicht-operierter) Pfote wurden nach vorheriger Überprüfung auf Normalverteilung mittels Student's T-Test berechnet.

2.4.2.2 Von Frey Test

Der mechanische Pfotenwegzugsschwellwert (PWT) als Biomarker für eine mechanische Hyperalgesie wurde mittels von Frey Test ermittelt. Hierbei kam ein elektronisches automatisiertes von Frey-Ästhesiometer (Dynamic Plantar Ästhesiometer 37450; Varese, Italien) zum Einsatz, bei dem ein abgerundetes Filament mit einem konstant ansteigenden Gewicht (max. Reaktionszeit=40 s; max. Gewicht=8 g) die plantare Fläche der Pfote möglichst mittig mechanisch stimulierte. Die erreichte PWT stand für das Gewicht bzw. die Gewichtskraft, bei dem bzw. der die Tiere den Wegzug der Pfote als nozizeptive Antwort auf einen mechanischen Reiz (mechanische Hyperalgesie) zeigten.

Auch bei diesem Experiment wurden pro Pfote jeweils vier Messwerte erfasst und wie oben beschrieben ausgewertet.

2.4.3 Vorbereitung der fMRT-Messung

2.4.3.1 Inhalationsanästhesie und Tierüberwachung

Zur Narkose der Tiere wurde das Inhalationsanästhetikum Isofluran CP (Hersteller cp-Pharma; Burgdorf, Deutschland) verwendet. Isofluran ist ein gasförmiges Anästhetikum mit guten sedativen und muskelrelaxierenden Eigenschaften, bei jedoch nur schwacher analgetischer Wirkung, eine Eigenschaft, die für den Versuchshintergrund unabdingbar ist.

Zusätzlich sind gasförmige Anästhetika über die Konzentration der Atemluft, im Gegensatz zu Injektionsanästhetika, sehr gut steuerbar und nach Beendigung der Exposition erfolgt ein rasches Abatmen des Gases über die Lunge und eine zügige Metabolisierung, was eine relative kurze Aufwachphase bedingt und daher ideal für repetitive Narkosen geeignet ist. Die Narkoseeinleitung erfolgte in einer speziell angefertigten Plexiglasbox mit einem Isofluran (4-5 %)-Sauerstoff-Druckluft-Gemisch.

Mittels Überwachung der Atmungsrate der Tiere während der Zeit im MR durch einen Atemsensor, welcher in Brusthöhle unter dem Tier platziert wurde, erfolgte die Überprüfung der Narkosetiefe. Hierbei führte jeder Atemzug zu einer Veränderung des Luftdrucks im Überwachungssystem, welche optisch und akustisch wider gegeben wurde. Um eine ausreichende Sauerstoffsättigung und folglich ein konstantes BOLD-Signal zu erreichen und zeitgleich die Bewegungsartefakte durch die Atembewegungen auf ein Minimum zu reduzieren, lag entsprechend den jahrelangen Vorerfahrungen im Labor das Optimum für Mäuse bei 90-100 Atemzügen pro Minute. Aus diesem Grund befand sich die

Isoflurankonzentration zur Narkoseaufrechterhaltung während der gesamten fMRT-Messung durchschnittlich bei 0,8-2 %.

2.4.3.2 Montage der Versuchstiere

Um die physiologische Körpertemperatur der Tiere während der Narkose konstant zu halten, wurden die anästhesierten Tiere in Bauchlage auf einer mit Warmwasser durchspülten, eigens im Institut angefertigten, Liege (Liegentemperatur ca. 38 °C) aus Plexiglas platziert. Die Erwärmung des Wassers auf ca. 42 °C erfolgte mit Hilfe eines Wasserbades der Firma Thermo Scientific (Typenbezeichnung DC50), welches anschließend über ein Schlauchsystem zur Liege hin und wieder abtransportiert wurde. Die Fixation des Kopfes erfolgte mittels Beißring, in welchen die Vorderzähne eingehakt wurden. Der Kopf der Tiere wurde so weit in eine speziell angefertigte Kopfnasenmaske gezogen, dass mögliche Kopfbewegungen minimiert wurden, jedoch keine Einschränkung der selbstständigen Atmung durch Kompression der oberen Atemwege stattfand. Das über diese Maske ausströmende Isofluran-Luftgemisch erhielt die Anästhesie der Versuchstiere aufrecht. Zusätzlich wurden die Tiere durch einen Klebestreifen am Rücken fixiert. Zur Vermeidung von eventuell auftretenden Gelenkschmerzen wurden die Vordergliedmaßen nach kaudal gelagert. Der Atemsensor befand sich zwischen Versuchstier und Liege auf Höhe des Zwerchfells. Wie auch schon bei der Operationsvorbereitung, wurde durch das Aufbringen von Augen- und Nasensalbe die Kornea aufgrund des fehlenden Lidschlusses während der Narkose vor dem Austrocknen geschützt.

Für die thermische Stimulation befand sich im kaudalen Bereich auf der rechten und linken Seite jeweils ein in die Plexiglasliege eingelassenes Peltier-Element (Größe 4 mm x 4 mm; Firma Kryotherm; Sankt Petersburg, Russland) mit einem darüber gelegten Thermosensor. Der Thermosensor (K-Thermoelement, Firma B+B Thermo-Technik GmbH) misst in Echtzeit die Temperatur der Peltierelemente und überträgt die Werte an die Stimulationssoftware (s. Material und Methoden 2.4.4.7). Die Funktion von Peltier-Elementen basiert auf dem Grundprinzip zweier in Kontakt stehende Halbleiter mit unterschiedlichen Energieniveaus. So erzeugt ein Stromfluss auf der einen Seite durch Energieabgabe eine Erwärmung und auf der gegenüberliegenden Seite eine Abkühlung des Elements. Zur Gewährleistung einer optimalen Wärmeübertragung von den Peltier-Heizelementen auf die Pfoten der Tiere, wurde silikonfreie Wärmeleitpaste der Firma Fischer Elektronik (Lüdenscheid, Deutschland) auf die Oberseite der Peltier-Elemente und der Thermosensoren aufgetragen.

Die dorsalen Flächen der Hinterpfoten wurden auf dem Thermosensor platziert und die Hintergliedmaßen proximal der Tarsalgelenke mit Klammern gegen das Verrutschen gesichert. Nach der erfolgten Hitzestimulation wurden die plantaren Flächen der Pfoten mit einem pneumatisch betriebenen Filament mechanisch stimuliert. Hierbei kamen zwei im Haus entworfene Plexiglashalterungen (für jede Pfote eine) mit einer im Inneren gespannten Membran zum Einsatz. Mit Hilfe dieser Membran, konnte mit einer auf sie einwirkenden Druckluft ein Plastikfilament (Besenborste) mit einem bestimmten Gewicht (40 g) nach unten und somit plantar auf die Pfote gedrückt werden. Die von Frey-Filamente wurden kaudal montiert und möglichst jeweils zentral und mittig über den beiden Pfoten ausgerichtet.

Zum Abschluss wurde die Lagerungsposition der Versuchstiere überprüft und die Quadraturoberflächenspule der Firma Rapid Biomedical GmbH (Würzburg, Deutschland) als Empfängerspule zentral über dem Maushirn ausgerichtet und fixiert. Dies ermöglicht ein optimales Signal-Rausch Verhältnis. Nach erfolgter Montage wurde die Liege händisch in den Magnetresonanztomographen geschoben. Im Anschluss daran erfolgte die im Abschnitt 2.4.4.1 beschriebene Positionierung.

2.4.4 Funktionelle und anatomische Magnetresonanztomographie

Die MRT-Aufnahmen wurden mit Hilfe eines Kleintiertomographen BioSpec 47/40 der Firma Bruker BioSpin MRI GmbH (Ettlingen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 4,7 Tesla und einer Protonenresonanzfrequenz von ca. 200,261 MHz angefertigt. Die permanente Kühlung des supraleitenden Magneten, bestehend aus einer Niob-Titan-Legierung gewickelten Spule, wurde durch flüssiges Helium gewährleistet. Die Anregung erfolgte über einen speziell optimierten Anregungs-Ganzkörperresonator, der Signalempfang mittels Oberflächenspule.

2.4.4.1 Positionierung

Zu Beginn wurde die Lage, der sich im Tomographen befindliche Liege mit montiertem Versuchstier, in Z-Richtung manuell anhand eines Z-Positionierungs-Profiles so korrigiert, bis sich das Mausgehirn zentralen im homogenen Magnetfeld befand.

Eine weitere Korrekturmöglichkeit der Position ergab sich durch die im Anschluss angefertigte FLASH-Aufnahme (FOV=4 cm x 4 cm; Matrix 128 x 128; Voxelgröße 312 µm x 312 µm x 200 µm; $T_E=6$ ms; $T_R=100$ ms). Hierbei wurde das Gehirn in den drei Raumebenen axial, sagittal und koronar dargestellt (s. Abbildung 21). Dies ermöglichte unter anderem eine nochmalige

Überprüfung der optimalen Lage des Gehirns im homogenen Bereich des Magnetfeldes, der Position der Kopfspule sowie der Rotationsebene.

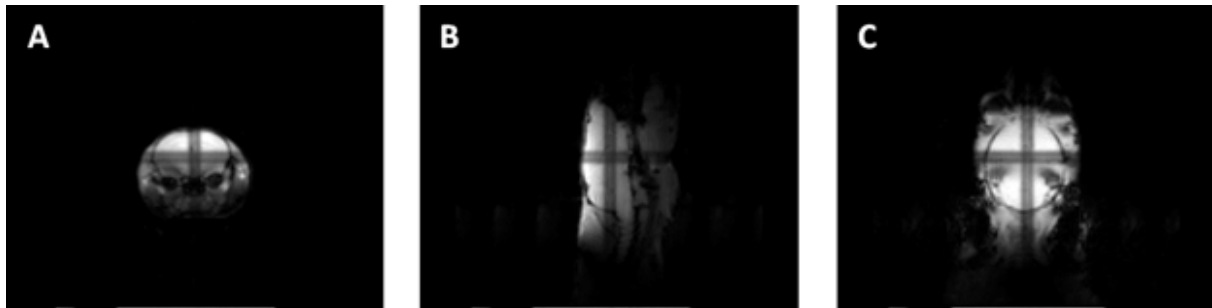


Abbildung 21: Positionierung (Tripilot; FLASH)

FLASH-Aufnahme der drei Schnittebenen (A axial; B sagittal, C koronar).

2.4.4.2 Anpassung an veränderte Resonanzfrequenz

Aufgrund der Veränderungen der Resonanzfrequenz durch das Platzieren des Versuchstieres in den Tomographen, muss die Kopfspule auf die Resonanzfrequenz (Larmorfrequenz) (*tuning*) eingestellt und die Impedanz der Kopfspule an den Wechselstromwiderstand der elektrischen Komponenten angepasst werden (*matching*). Die graphische Darstellung dieser Einstellungen, erfolgte anhand einer Kurve, bei der die aktuell gemessene Signalintensität gegen die anregende Frequenz aufgetragen wurde. Anpassungen konnten über zwei drehbare, direkt am Resonator angebrachte Stäbe für interne Kondensatoren durchgeführt werden.

2.4.4.3 RARE Überblicks-Anatomie

Eine koronare RARE-Anatomie Aufnahme (FOV=1,51 cm x 1,5 cm; Matrix 128 x 128; Voxelgröße 118 μm x 117 μm x 500 μm ; $T_E=56$ ms; $T_R=200$ ms; RARE-Faktor 8; 12 Schichten 4 Wiederholungen) ermöglichte eine Feinpositionierung der Schichten für die nachfolgenden EPI-Aufnahmen und somit eine möglichst konstante, gleiche Positionierung der Volumina aller Versuchstiere im Raum. Hierbei wurde der jeweils zehnte der gemessenen 22 Schnitte auf immer dieselbe anatomische Struktur gelegt: zwischen der posterioren Spitze des *Corpus striatum* und der anterioren Spitze des *Hippocampus* (s. Abbildung 22).

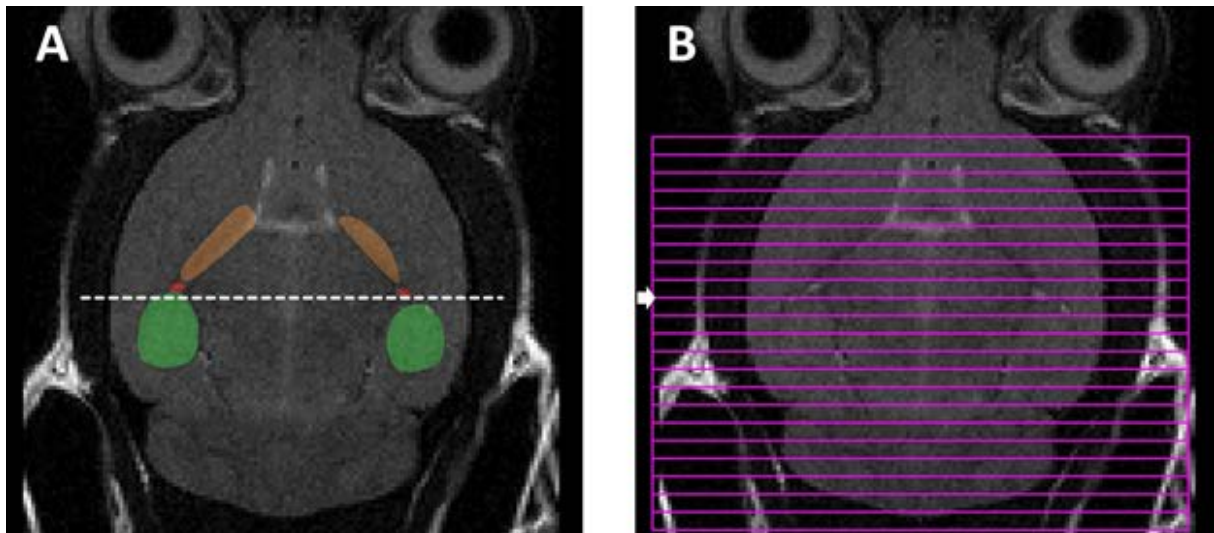


Abbildung 22: Anatomische RARE-Aufnahmen mit Schnittebenenpositionierung (Wank, 2015)

A. Anatomische Strukturen als Positionierungshilfe: *Hippocampus* (grün), *Stria terminalis* (rot), *Corpus striatum* (orange).

B. Positionierung der 22 EPI-Schnittebenen anhand der RARE-Aufnahmen (weißer Pfeil deutet Schnittebene 10 an).

2.4.4.4 Shimming

Eine weitere Korrektur von Verzerrungsartefakten im Bild konnte durch lokale Homogenitätsverbesserung mittels FastMap-Methode (lokales *shimming*) erzielt werden. Hierbei wurden durch das in Paravision 5.1 vorhandene FastmapScout-Makros mittels im Gradienten integrierten Shim-Spulen durch Erzeugung lokaler Magnetfelder Magnetfeldinhomogenitäten ausgeglichen.

2.4.4.5 Bewegungs- und Qualitätskontrolle

Die Kontrolle der Stabilität bzw. die Überprüfung auf atmungsbedingte Kopfbewegungen durch eine nicht ausreichende Fixation erfolgte mit einer EPI-Aufnahme mit zeitlich hoher Auflösung. Dabei wurde eine Schicht im kaudalen Drittel des Gehirns in 60 sec 300-mal gemessen (FOV=1,51 cm x 1,5 cm; Matrix 64 x 64; Voxelgröße 234 μm x 234 μm x 500 μm ; $T_E=25,315$ ms; $T_R=200$ ms). Diese, als Film abgespielte Bilderreihe, ermöglichte Atembewegungen des Tieres zu erkennen und zu evaluieren. Bei starken Bewegungsartefakten von mehr als 1 Pixel, wurde das Tier neu montiert und die Positionierung musste von neuem begonnen werden.

Für eine Qualitätskontrolle der anschließenden EPI-Aufnahmen wurden insgesamt 22 Schichten wie unter Abschnitt 2.4.4.3 beschrieben positioniert und einmal gemessen

(FOV=1,5 cm x 1,5 cm; Matrix 64 x 64; Voxelgröße 234 μ m x 234 μ m x 500 μ m; T_E =25,315 ms; T_R =200 ms). Im Falle einer schlechten Bildqualität (Verzerrungen, ungenügender Kontrast oder Ähnlichem) konnte mit der der FastMap-Sequenz (s. Material und Methoden 2.4.4.4) durch lokales „*shimmen*“ diese durch wiederholte Aufnahmen verbessert werden.

2.4.4.6 Resting State

Jeweils vor und nach den funktionellen stimulus-basierenden Aufnahmen fanden *Resting State*-Messungen statt. Hierbei handelt es sich um eine zehninütige funktionelle EPI-Messung (FOV=1,5 cm x 1,5 cm; Matrix 64 x 64; Voxelgröße 234 μ m x 234 μ m x 500 μ m; T_E =25,315 ms; T_R =2000 ms; 22 Schichten, 300 Wiederholungen) ohne Stimulation, um Veränderungen in den sogenannten „Ruhenetzwerken“ vor und nach der Hitze- bzw. Mechanostimulation und somit die Konnektivität des Gehirns im Ruhezustand (ohne spezifische „Aufgaben“) zu detektieren.

2.4.4.7 Funktionelle Messung mit Hitzestimulation

Die Hitzestimulation beider Hinterpfoten erfolgte innerhalb einer 50-minütigen EPI-Sequenz (FOV=1,5 cm x 1,5 cm; Matrix 64 x 64; Voxelgröße 234 μ m x 234 μ m x 500 μ m; T_E =25,315 ms; T_R =2000 ms; 22 Schichten, 1500 Wiederholungen). Dabei übernahm eine im Haus programmierte Software (M.A. Gaudnek in LabView 2010; National Instruments, USA) mit Hilfe der über den Peltier-Elementen gelagerten Thermosensoren die Überwachung und Steuerung der aktuell an der Pfote angelegten Temperatur. Aufgrund der beheizten Liege und der Hauttemperatur der Pfoten, befand sich die Ausgangstemperatur vor der Stimulation und während der Ruhephasen bei ca. 30 °C.

Nach einer zweiminütigen Ruhepause zu Beginn der fMRT-Messung folgte ein 20 Sekunden andauernder Hitzereiz von 40 °C an der contralateralen Hinterpfote mit anschließender Ruhe von einer Minute und 30 Sekunden, bevor die ipsilaterale Hinterpfote 20 Sekunden lang mit 40 °C stimuliert wurde. Nach einer weiteren 1,5 Minuten langen Pause erfolgte die Applikation des nächsthöheren Hitzereizes von 45 °C auf die contralaterale Pfote für ebenfalls 20 Sekunden mit darauffolgender 1,5-minütigen Ruhephase, bevor wiederum die ipsilaterale Pfote für 20 Sekunden mit 45 °C stimuliert wurde (plus nachfolgend 1,5 min Ruhe). Nach der Stimulation der dorsalen Flächen beider Hinterpfoten mit nicht-schmerzhaften Temperaturen (40 °C und 45 °C) erfolgte die Stimulation mit zwei schmerzhaften Temperaturen (50 °C und 55 °C) nach dem oben beschriebenen Schema (s. Abbildung 23). Die Dauer eines solchen

Blockes aus 4 Temperaturen belief sich auf insgesamt 16 min und wurde zweifach wiederholt (beginnend mit der Stimulationstemperatur von 40 °C). Zusammenfassend ergab sich somit eine Messdauer von insgesamt 50 Minuten.

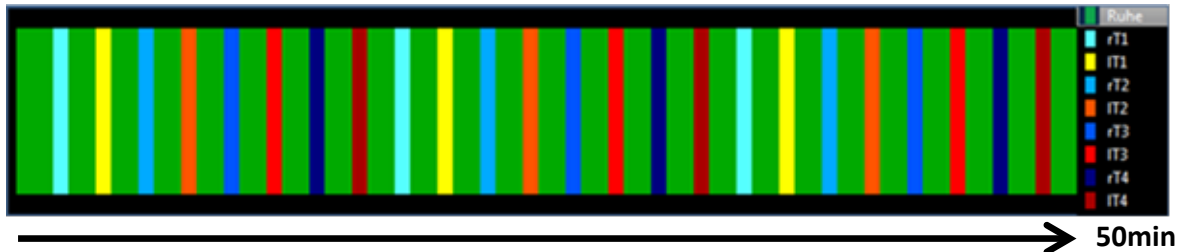


Abbildung 23: Stimmungsprotokoll des Hitze-Experiments

Dreifach wiederholende Sets von vier Temperaturen für die contralateral und ipsilaterale Hinterpfote (r=rechts (contralateral), l=links(ipsilateral), T1=40 °C, T2=45 °C, T3=50 °C, T4=55 °C).

2.4.4.8 Funktionelle Messung mit mechanischer Stimulation

Nach der Hitzestimulation erfolgte die zweite funktionelle Messung mit mechanischer Stimulation der plantaren Seite beider Hinterpfoten (FOV=1,5 cm x 1,5 cm; Matrix 64 x 64; Voxelgröße 234 µm x 234 µm x 500 µm; T_E=25,315 ms; T_R=2000 ms; 22 Schichten, 750 Wiederholungen). Hierbei wurde mittels pneumatisch betriebener Plastikfilamenten ein Gewicht von circa 40 g auf die plantare Seite beider Hinterpfoten punktuell ausgeübt (insgesamt sechs Sets à zehn Wiederholungen pro Seite). Zwischen den einzelnen Sets und somit vor dem Wechsel der Stimulationsseite erfolgten, wie im Hitzeexperiment sie oben, ebenso 1,5-minütige Ruhepausen. Daraus ergab sich hier eine Gesamtdauer von 25 min.

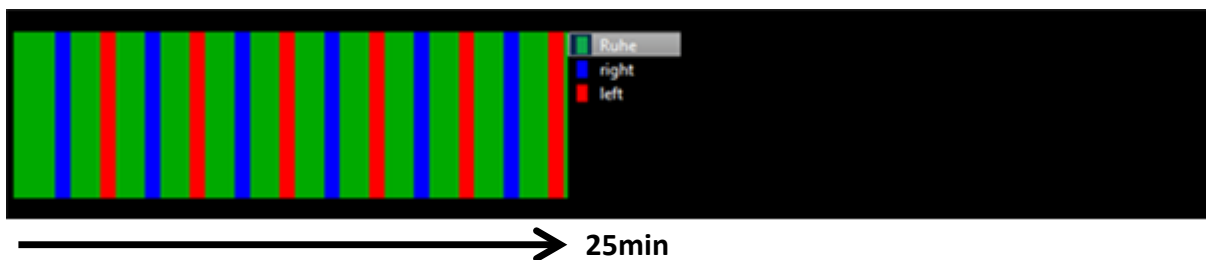


Abbildung 24: Stimmungsprotokoll des Mechano-Experiments

Sechsfach wiederholende Sets von einem Gewicht (40 g) für die rechte (contralaterale) und linke (ipsilaterale) Hinterpfote.

Zu Beginn jeden Messtages wurden beide Stimulationsverfahren auf ihre Funktionalität überprüft, kalibriert und bei Defekten (z. B. defektes Peltier Element oder brüchige bzw. gerissene Membran im von Frey-Element) ausgetauscht.

2.4.4.9 Anatomische Messung

Im Anschluss an die zweite *Resting State*-Messung folgte eine hochaufgelöste anatomische RARE-Messung (FOV=1,5 cm x 1,5 cm; Matrix 256 x 256; Voxelgröße 59 µm x 59 µm x 500 µm; T_E=50,79 ms; T_R=3000 ms; 22 Schichten, RARE Faktor 8; 10 Mittelungen). Die Positionierung des Volumens erfolgte analog zu den funktionellen Messungen um eine passgenaue anatomische Referenz für die weitere Auswertung zu erhalten.

Bevor die Versuchstiere für die Aufwachphase nach der MRT-Messung zur Beobachtung in einen Einzelkäfig gelegt wurden, wurde die Wärmeleitpaste von den Pfoten entfernt und die Pfoten mit kühlendem Schaumspray (Bepanthen, Bayer AG; Leverkusen, Deutschland) behandelt. Erst bei vollständiger Regeneration (selbstständige Fellpflege und Futteraufnahme) erfolgte das Zurücksetzen zu den Artgenossen.

2.5 Datenauswertung

2.5.1 Verwendete Computerprogramme

Zur Datenerhebung und -verarbeitung wurden folgende Computerprogramme verwendet:

Name	Version	Hersteller	Funktion
Amira	5.4.2	FEI Company	Datenanalyse; Visualisierung
BrainVoyager QX	2.8.2	Brain Innovation BV	Vorverarbeitung der fMRT-Daten; Berechnung des BOLD-Signals; Erstellung der Aktivierungskarten
IDL	8.5	Exelis Visual Information Solutions	Laufzeitumgebung für MagnAn
LabView	2010	National Instruments	computergesteuerte, aktiv rückgekoppelte Hitzestimulation
MagnAn	2.5	BioCom Gbr	Datenanalyse
Microsoft Office	2010	Microsoft Corporation	Datenanalyse; Visualisierung

NetWork Workbench		NWB-Team, Indiana University, Northeastern University & University of Michigan	Graphtheorie
Paravision	5.1	Bruker BioSpin MRI GmbH	Steuerung des MRT

Tabelle 6: Liste der verwendeten Programme

2.5.2 Bildrekonstruktion

Bereits auf dem MR-Meßrechner wurden in Paravision 5.1 die erstellten Rohdaten (FID) aus dem Scanner mit Hilfe der zweidimensionalen inversen Fourier-Transformation (s. Einleitung 1.6.3.4.2) zu Grauwertdatensätzen rekonstruiert.

2.5.3 fMRT-Messungen mit Stimulation

Die Auswertung beider Experimente lief, bis mit wenigen und im nachfolgenden Text beschriebenen Ausnahmen, jeweils nach dem gleichen Schema ab.

2.5.3.1 Vorverarbeitung der Rohdaten

Die Rohdaten der einzelnen funktionellen Experimente wurden zu Beginn mittels MagnAn (BioCom GbR; Uttenreuth, Deutschland) vorverarbeitet. Hierbei wurden jeweils zwei aufeinander folgende Volumina gemittelt, was zu einer Endzahlverringern von 1500 auf 750 (Hitzeexperiment) bzw. 750 auf 375 (Mechanoexperiment) Volumina führte. Hierdurch wurde eine Verbesserung des Signals-Rausch-Verhältnisses erzielt.

Nachfolgende Vorverarbeitungsschritte erfolgten in BrainVoyager QX 2.8.2523 (Brain Innovation BV; Maastricht, Niederlande). Hier wurden die schon gemittelten Rohdaten mit folgenden Parametern weiterverarbeitet:

Anzahl der Volumina: 750 (Hitze) bzw. 350 (Mechano)

Verworfen Volumina: 2 (Ausschluss der Sättigungseffekte der Anregung)

Matrix: 64 x 64 Pixel

Anzahl der Schichten: 22

Aufnahmezeit Einzelbild: 181 ms

T_R : 4000 ms

Auflösung x-y-Richtung: 234 x 234 μm und z-Richtung: 500 μm

Aus physikalischen Gründen ist es nicht möglich, alle 22 axiale Schichten des Gehirnvolumens zeitgleich aufzunehmen. Somit entsteht innerhalb der funktionellen EPI-Messung zwischen dem Aufnahmezeitpunkt der ersten und letzten Schicht eines Volumens eine Differenz von zwei, nach vorangegangener Mittelung vier Sekunden. Dementsprechend erfolgte durch eine Verschiebung aller Schichten auf einen mittleren Referenzzeitpunkt die Korrektur der Zeitdifferenzen (*slice scan time correction*) zwischen den einzelnen Gehirnschnitten.

Eine 3D-Bewegungskorrektur (Levenberg-Marquardt-Algorithmus) reduzierte vorhandene Bewegungsartefakte in Translations- sowie in allen Rotationsebenen, indem alle aufgenommenen Volumina auf ein Referenzvolumen (das erste gemessene Volumen) registriert wurden.

Für eine zusätzliche Qualitätsverbesserung der Daten sorgten ein Hochpassfilter (9 Zyklen), eine zeitliche Glättung durch einen gaußschem Tiefpassfilter (12 sec) und eine räumliche Glättung mittels gaußschem Glättungsfilter (3D) mit einer Halbwertsbreite von zwei Pixeln.

2.5.3.2 Datenanalyse

2.5.3.2.1 Allgemeines Lineares Modell (GLM) und Kontraste

Das allgemeine lineare Modell (GLM) dient als Regressionsanalyse zur Feststellung eines Zusammenhangs zwischen verschiedenen unabhängigen Funktionen. Bestimmt wird die Güte der Korrelation des BOLD-Signals mit dem Stimulationsprotokoll, die sogenannte Kopplungsgüte. Anhand einer Boxcar-Funktion wurde der Beginn und das Ende jeder Stimuluspräsentation definiert und mit einem Modell des angenommenen idealen BOLD-Signals (*haemodynamic response function*; HRF) gefaltet. Aus diesem gesamt-hypothetischen Zeitverlauf können nun für die verschiedenen Stimulationsbedingungen spezifische Prädiktoren (s. Tabelle 7 und Tabelle 8) definiert werden.

Die Aufgabe der GLM besteht nun darin, für jeden Voxel-Zeitverlauf die beta-Werte zu bestimmen, die höchste Ähnlichkeit mit der HRF-gefalteten Boxcarfunktion, ergeben. Durch die Lösung des GLM für einen bestimmten Prädiktor ergeben sich Aktivierungskarten, die man

als *statistical parametric maps* (SPMs) (s. Abbildung 25) bezeichnet. Zusätzlich resultiert für jeden Voxel ein t-Wert, welcher als Maß für eine Korrelation des gewählten Prädiktors (Kopplungsgüte) fungierte.

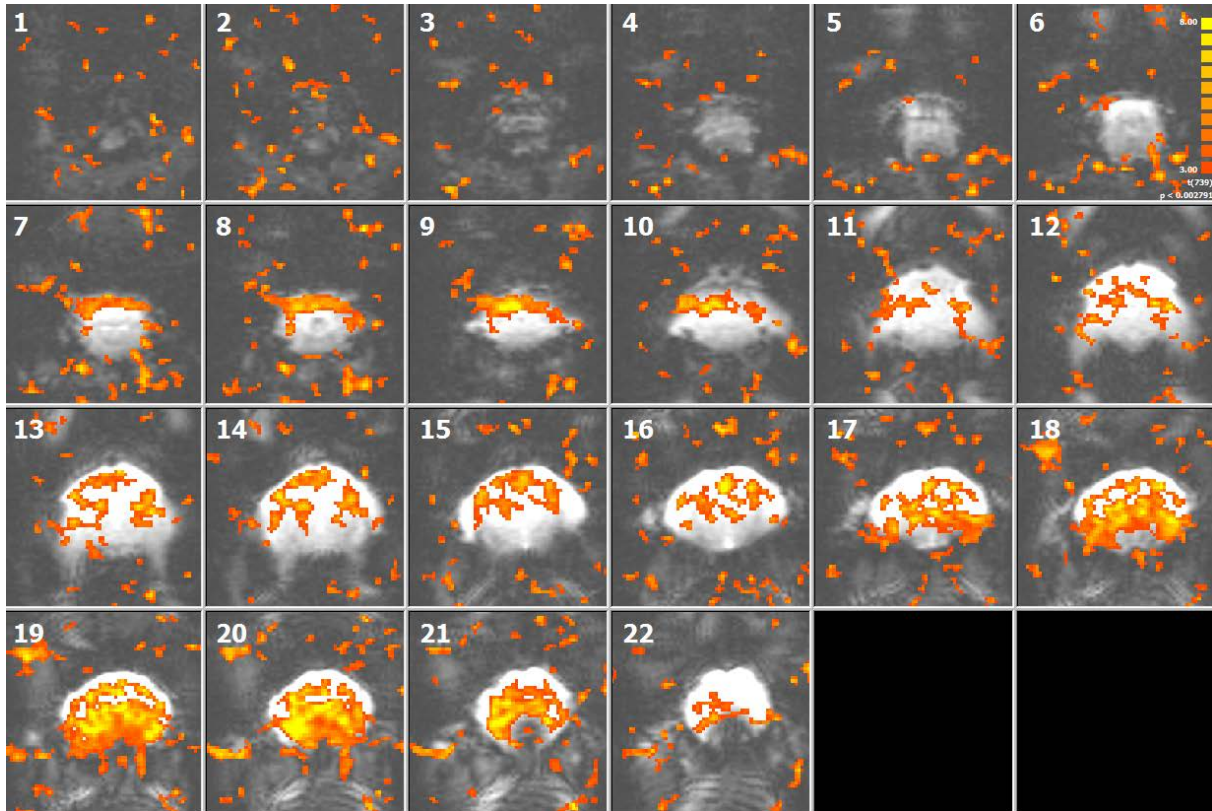


Abbildung 25: Aktivierungskarte (SPM)

Signifikant aktivierte Voxel (t-Wert von Rot 3 bis Gelb 8 siehe Skala)

Durch die separate Lösung der GLM für die gewählten Prädiktoren (s. Tabelle 7 und Tabelle 8) war es möglich, Aktivierungen einzelner Stimuli oder auch Kombinationen zu analysieren. Somit ergaben sich in dieser Arbeit folgende, als Kontraste bezeichnete, Zusammenstellungen, wobei im Rahmen dieser Arbeit „p“ für berücksichtigte Stimuli und „u“ für unberücksichtigt steht.

Hitzeexperiment

Stimulation rechte Pfote	Stimulation linke Pfote	
puuu uuuu	upuu uuuu	40 °C (T1)
uupu uuuu	uuup uuuu	45 °C (T2)
uuuu puuu	uuuu upuu	50 °C (T3)
uuuu uupu	uuuu uuup	55 °C (T4)
pupu pupu	upup upup	Alle Temperaturen
pupu uuuu	upup uuuu	40&45 °C (T1&T2)
uuuu pupu	uuuu upup	50&55 °C (T3&T4)

Tabelle 7: Auflistung der im Hitzeexperiment analysierten Kontraste

Mechanoexperiment

Stimulation rechte Pfote	Stimulation linke Pfote	
pu	up	40 g

Tabelle 8: Auflistung der im Mechanoexperiment analysierten Kontraste

2.5.3.2.2 Erstellung einer binären tierspezifischen Hirnmaske

Nachdem die Datensätze in MagnAn geladen wurden, wurde zunächst das erste Volumen als Grauwertdatensatz abgespeichert. Im nächsten Schritt erfolgte das Hinzufügen von jeweils zwei leeren Bildern am Beginn (anterior) und Ende (posterior) der 22 Gehirnschnitte, um die Möglichkeit zu erhalten die Tiere bei der Registrierung (s. Material und Methoden 2.5.3.2.3) in z-Richtung verschieben zu können.

Diese so zuvor vergrößerten und abgespeicherten Grauwertbilder (AMRs) wurden dann in Amira 5.4.2 geöffnet und die Gehirngrenze auf jedem Schnitt manuell eingezeichnet. Dies ermöglichte eine einfachere Differenzierung zwischen Gehirn und Hintergrund. Anschließend wurden binäre Hirnmasken erstellt (s. Abbildung 26), welche für die Beschneidung der Daten mit dem Ziel genutzt wurden, nur Voxel innerhalb des Gehirns in die weiteren Analysen mit einbezogen werden.

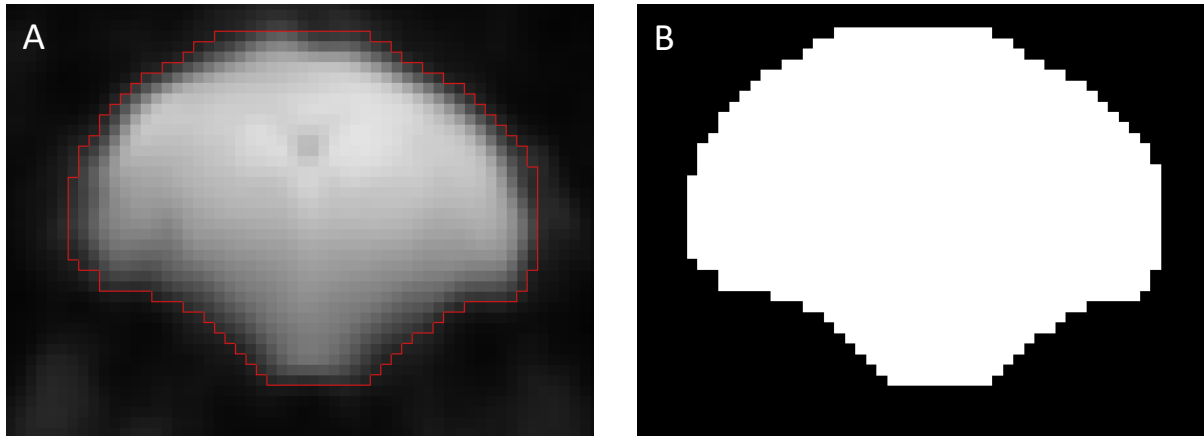


Abbildung 26: Binäre tierspezifische Hirnmaske

A. Grauwertbild eines 13. Gehirnschnittes mit Grenze zwischen Gehirn und Hintergrund (rote Linie)

B. Binäre Hirnmaske

2.5.3.2.3 Grauwert-Registrierung

Durch die, trotz möglichst genauer manueller Positionierung der Tiere im MRT (s. Material und Methoden 2.4.4.1 und 2.4.4.3), nicht vermeidbare unterschiedliche Lage der Bilder im Raum innerhalb der Versuchstiere, folgte die für die Gruppenanalyse notwendige Registrierung der Gehirne der Versuchstiere auf Basis der anatomischen Grauwertdaten. Hierbei wurden die Tiere nach Beschneidung der Daten mit den binären Hirnmasken anhand einer affinen Transformation (sechs Freiheitsgrade: Rotation um die z-Achse, Translation in x-, y- und z-Richtung, Skalierung in x- und y-Richtung) und mittels ideal positioniertem Referenztier registriert.

Anschließend erfolgte eine Positionskontrolle aller Schnitte und zusätzlich bei auftretenden Abweichungen eine manuelle Korrektur, um etwaige Ungenauigkeiten nach der Registrierung, z.B. fehlerhafte Verschiebung in z-Richtung oder unzutreffende Rotation, zu berichtigen. Nach erfolgreicher Registrierung wurden die Bilder der Einzeltiere als Referenz für den folgenden Schritt gemittelt (mittleres AMR).

2.5.3.2.4 Identifikation der Gehirnstrukturen

Um Aussagen über das Antwortverhalten einzelner Gehirnregionen treffen zu können, müssen die Voxel den entsprechenden Regionen zugeordnet werden. Hierzu wurde ein 196 Gehirnstrukturen umfassender digitaler Maushirnatlas (Paxinos-Mausatlas V4), welcher in der Arbeitsgruppe in Anlehnung an den anatomischen Paxinos-Maushirnatlas (Franklin and Paxinos, 2008) erstellt wurde, in Größe und Position an das mittlere AMR angepasst, und eine voxelweise Atlasmaske erstellt (s. Abbildung 27). Mit dessen Hilfe erzeugte man eine

sogenannte „Stanzmaske“. Dafür wurde der Atlas, bestehend aus 22 Schnitten, auf die Schnitte des Referenztieres überlagert und in Position und Bildauflösung angepasst. Nach Rücktransformation anhand der zur Grauwertregistrierung erstellten Transformationsmatrix, erfolgte die finale manuelle Überprüfung und ggf. Anpassung dieser Atlasmaske an jedes Tier.

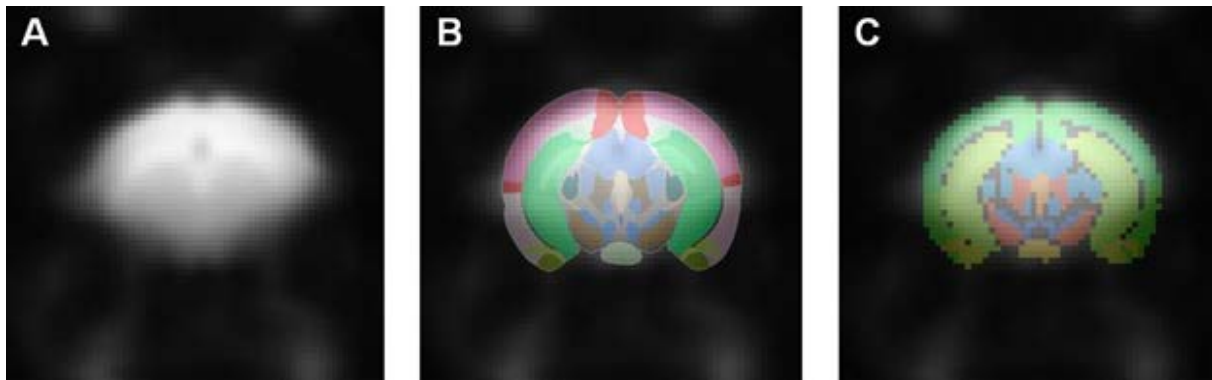


Abbildung 27: Identifikation der Hirnstrukturen (Wank, 2015)

- A. Grauwertbild als Vorlage
- B. Grauwertbild im Hintergrund mit angepassten Hirnatlas
- C. Fertige Atlasmaske

2.5.3.2.5 *Multiple comparison correction*

Aufgrund der hohen Anzahl notwendiger statistischen Tests, kommt es häufig zu falsch-positiv aktivierten Voxeln. Um diesem entgegenzuwirken wurde das Verfahren False Discovery Rate (FDR) (Benjamini et al., 2001) angewandt und damit die SPMs korrigiert. Unter Berücksichtigung von 5 % falsch-positiv aktivierten Voxeln, konnte so für jeden Datensatz ein individueller korrigierter Schwellwert berechnet werden. Dieser Schwellwert gibt an, ab welchem Wert die Kopplungsgüte eines Voxels als signifikant zu betrachten ist (signifikant aktivierte Voxel). Die Anwendung der binären Hirnmasken begrenzte die Bestimmung des Schwellwertes auf die Strukturen innerhalb des Gehirns. Anschließend wurden die SPMs mit dem für jedes Tier individuell berechneten Schwellwert binarisiert. Diese binären Aktivierungskarten enthalten die signifikant aktivierten Voxel und wurden mit der im vorherigen Auswertungsschritt angefertigten, individuell auf jedes Tier angepassten Atlasmaske multipliziert. Infolgedessen war die exakte Zuordnung der aktivierten Voxel zu einer der Atlasmaske entsprechenden Gehirnregion möglich.

2.5.3.2.6 Berechnung der Zeitverläufe und BOLD-Parameter

Zur Darstellung und Vergleich des experimentellen Verlaufs wurden für jeden einzelnen Voxel sogenannte Zeitverläufe (Intensitätsänderung des fMRT-Signals innerhalb des Messzeitraumes) erstellt. Nach der Bestimmung des Mittelwertes der Zeitprofile der einzelnen Voxel pro Gehirnstruktur ergab sich jeweils ein individuelles Zeitprofil (*time profile*, *tp*), welches die Veränderung des BOLD-Signals über den gesamten Messverlauf (Hitzeexperiment 748 Zeitpunkte; Mechanoexperiment 373 Zeitpunkte) mit allen ausgewählten Stimuli ausdrückten. Des Weiteren bestand die Möglichkeit einen mittleren Zeitverlauf (*averaged time profile*, *atp*) pro Prädiktor zu erzeugen. Dafür wurden die drei (thermisch) bzw. sechs (mechanisch) Wiederholungen eines Stimulus gemittelt und die zehn Zeitpunkte vor und nach dem Reiz in der Berechnung berücksichtigt. Bei der Erstellung dieser beiden Zeitprofile wurde das BOLD-Signal auf die Ruhephasen zwischen den Stimuli normiert. Somit repräsentieren sie die Differenz zur Ruhephase in Prozent. Im Falle der *tp*'s erfolgte die Normierung auf das Mittel der ersten zwei Minuten Ruhe, welche von jedem Zeitpunkt des gesamten Zeitverlaufes abgezogen wurde. Bei den *atp*'s wurden die Mittel der zehn Zeitpunkte Ruhe vor Beginn des Stimulus berechnet und vom Zeitverlauf abgezogen.

Aus den daraus resultierenden mittleren Zeitverläufen (*atp*'s) wurden verschiedene Parameter des BOLD-Signals, wie die maximale Aktivierungsstärke (Peakhöhe), die Zeit der maximalen Peakhöhe (Peakzeit) sowie die Weite der Kurve bei 75% der Peakhöhe (Peakbreite) berechnet (s. Abbildung 28). Darüber hinaus erfolgte die Berechnung des Aktivierungsvolumens (Gesamtzahl aktivierter Voxel pro Struktur) und der Aktivierungswahrscheinlichkeit (prozentuale Anzahl der Tiere, die pro Struktur eine Antwort zeigen), anhand der signifikant aktivierten Voxel.

Im Rahmen dieser Arbeit beschränkte sich die weitere Datenanalyse auf die genauere Betrachtung der Aktivierungsstärke sowie des Aktivierungsvolumens.

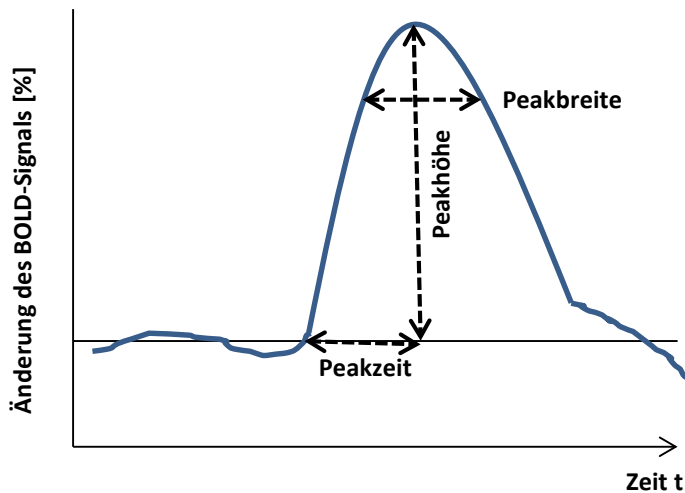


Abbildung 28: BOLD-Parameter

2.5.3.2.7 Statistische Absicherung der klassischen BOLD-Parameter

Aufgrund des unterschiedlichen Ausgangsniveaus zwischen den Versuchsgruppen, erfolgte bei der Analyse des Aktivierungsvolumens und der –stärke die Normalisierung ($\Delta R/R$) der einzelnen Tiere auf ihren zugehörigen Basiswert an Tag -1.

Wenn nicht ausdrücklich darauf hingewiesen, sind die Werte als Mittelwerte \pm Standardfehler des Mittelwertes (SEM) aufgeführt. Zum Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede kam nach vorheriger Überprüfung auf Normalverteilung der Student's T-Test zur Anwendung. Ab einem p-Wert $<0,05$ (Bonferroni korrigiert gegen multiple Testungen: 0,00714) der identifizierten Unterschiede wurden diese als statistisch signifikant anerkannt.

2.5.3.2.8 Graphtheoretische Netzwerkanalysen

Wie schon im Abschnitt 1.7 der Einleitung beschrieben, lassen sich mithilfe der Graphtheorie Veränderungen der Konnektivität in Netzwerken, hier des Gehirns, feststellen und visualisieren. Dementsprechend werden die einzelnen Gehirnstrukturen als Knotenpunkte und die Verbindungen bzw. die Korrelationen der Zeitverläufe als Kanten dargestellt.

Die vorher berechneten individuellen Zeitprofile der Tiere (tp 's) (s. Material und Methoden 2.5.3.2.6) bildeten für die Ermittlung der Kreuzkorrelationen die Berechnungsgrundlage. Durch eine Regressionsanalyse mit dem globalen Mittel als Regressor (Abzug eines mittleren Zeitverlaufs über alle Strukturen, individuell pro Tier) war es möglich physikalisches und physiologisches Rauschen aus den Zeitverläufen auszuschließen. Dadurch ergaben sich nur Ergebnisse, die sich vom globalen Mittel unterscheiden. Das bedeutet, dass nur noch die

Antworten pro Tier generiert wurden, die die individuellen Abweichungen vom Mittel ohne Stimulationseffekte repräsentierten.

Um ein Maß für den Zusammenhang zwischen den Gehirnstrukturen zu gewinnen, erfolgte anschließend die Berechnung der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson zwischen den 196 vorhandenen Einzelstrukturen. In dieser Arbeit repräsentierte der Korrelationskoeffizient somit die Ähnlichkeit bzw. den Unterschied der Zeitverläufe je zweier Hirnstrukturen. Dabei nahm r Werte zwischen -1 und $+1$ an, wobei bei einem r -Wert von $+1$ eine vollständige positive Korrelation und bei einem Wert von -1 ein negativer Zusammenhang (Antikorrelation) vorlag. Bei einem Korrelationswert von null existierte kein Zusammenhang zwischen den Daten. Durch die Korrelation von allen Strukturen mit jeweils allen anderen ergaben sich symmetrische Korrelationsmatrizen (s. Abbildung 29).

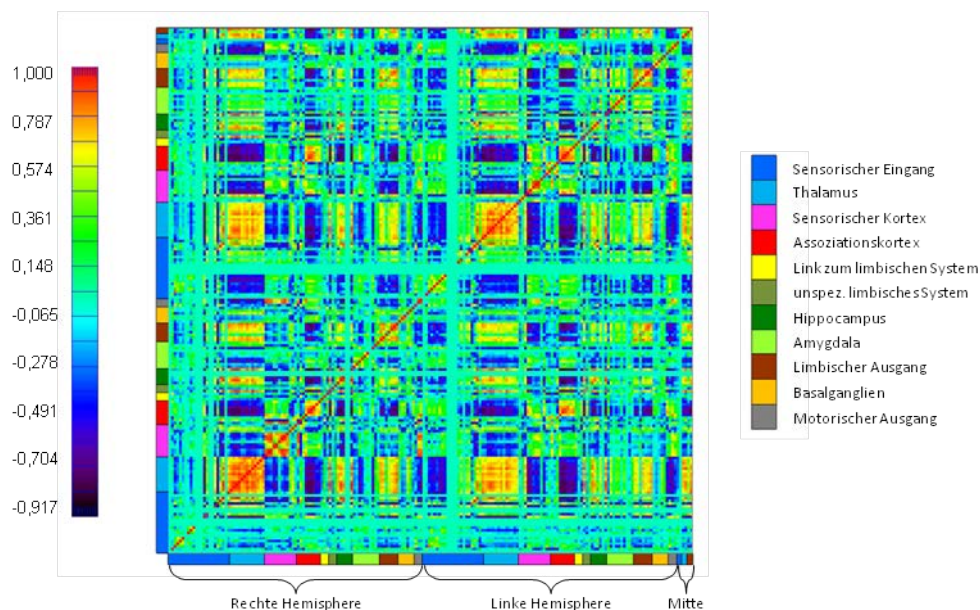


Abbildung 29: Korrelationsmatrix

Darstellung der Pearson-Korrelationskoeffizienten r als symmetrische Korrelationsmatrix (Wank, 2015).

Aufgrund der nicht vorhandenen Normalverteilung der Pearson-Korrelationskoeffizienten, war es für die weiteren Berechnungen notwendig sie in normalverteilte Fischer-z-Werte zu transformieren. In der weiteren Analyse wurden nur positive z-Werte und somit nur positive funktionelle Verbindungen berücksichtigt.

Um einen topologischen Vergleich zu ermöglichen, erfolgte als nächster Schritt die Normierung der Netzwerke auf die gleiche Anzahl an Verbindungen (k -Wert), da zu wenige bzw. zu viele Verbindungen pro Gehirnstruktur (entspricht hier einem Knotenpunkt) zum

Versagen der graphtheoretischen Analysen führen. Aus diesem Grund wurden bei dieser Normierung der Netzwerke im Mittel nur 10 Verbindungen (k-Wert) pro Knotenpunkt berücksichtigt, wobei der gewählte Wert auf Erfahrungen innerhalb der Arbeitsgruppe basiert.

$$k = \frac{\text{Anzahl Kanten des Netzwerkes}}{\text{Anzahl Knoten des Netzwerkes}}$$

Somit beschränkte sich die weitere Analyse, bei 196 festgelegten Gehirnstrukturen, einem k-Wert von 10 und einer symmetrischen Korrelationsmatrix auf die 980 wichtigsten (d.h. höchste r-/ z-Wert) Verbindungen. Unter Berücksichtigung dieser maximal 980 Verbindungen wurden nun die nur positiven mittleren Fischer-z-Werte binarisiert und es entstand eine binäre Matrix (TOP980) (s. Abbildung 30).

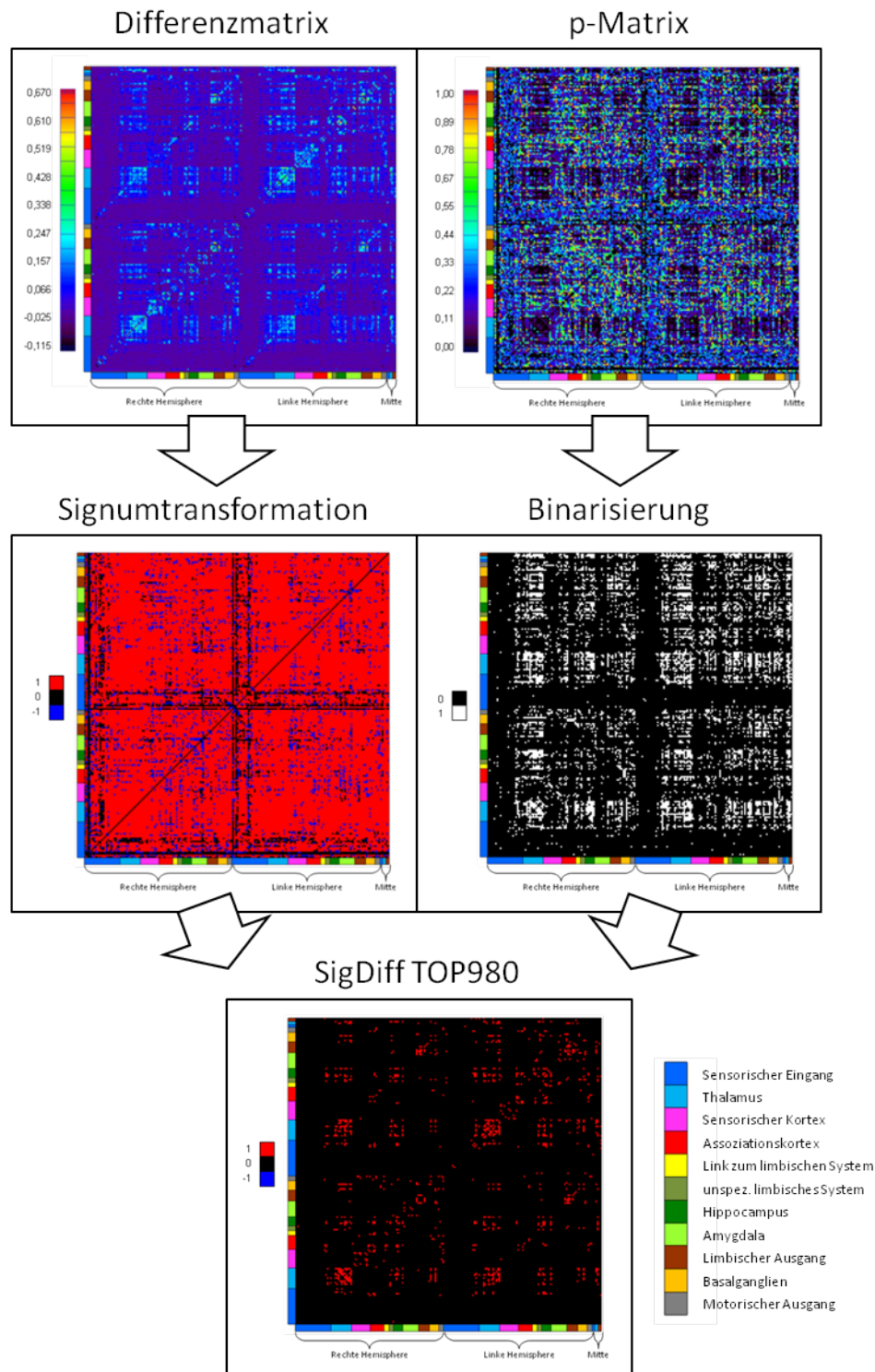


Abbildung 30: Arbeitsschritte zur Erstellung der sogenannten signifikanten Differenzen (SigDiffs)

Die mittels T-Test berechneten p-Wert-Matrizen wurden mit einem Schwellwert von $p < 0,05$ binarisiert, mit einer binären Maske multipliziert, welche die jeweiligen TOP980 Verbindungen der gegeneinander getesteten Gruppen enthielten und mit den signumtransformierten Differenzmatrizen multipliziert, um diejenigen Verbindungen zu identifizieren, welche eine signifikante Ab- oder Zunahme aufweisen (Wank, 2015).

Folgende Vergleiche wurden für die Berechnung signifikant unterschiedlicher Verbindungen zwischen den Matrizen der Tiere mittels T-Test ($p < 0,05$) herangezogen, wobei hier nicht-

schmerzhafte (40 °C & 45 °C) und schmerzhafte (50 °C & 55 °C) Temperaturen zusammengefasst wurden, wobei sich aufgrund der Datenmenge die nachfolgende Ergebnisdiskussion sich auf den Vergleich zwischen Tag x vs. und den vorherigen Tag beschränkte:

Thermische Stimulation	Gruppe	Vergleiche	Pfote
Nicht-schmerzhaft (40 °C & 45 °C)	CCI vs. CCI/ SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	ipsilaterale Pfote
Nicht-schmerzhaft (40 °C & 45 °C)	CCI vs. CCI/ SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	contralaterale Pfote
Schmerzhaft (50 °C & 55 °C)	CCI vs. CCI/ SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	ipsilaterale Pfote
Schmerzhaft (50 °C & 55 °C)	CCI vs. CCI/ SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	contralaterale Pfote

Tabelle 9: Thermische Stimulation

Übersicht der Vergleiche für die Berechnung signifikant unterschiedlicher Verbindungen zwischen den Matrizen der Tiere.

Mechanische Stimulation	Gruppe	Vergleiche	Pfote
40 g	CCI vs. CCI/ SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	ipsilaterale Pfote
40 g	CCI vs. CCI/ SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	contralaterale Pfote

Tabelle 10: Mechanische Stimulation

Übersicht der Vergleiche für die Berechnung signifikant unterschiedlicher Verbindungen zwischen den Matrizen der Tiere.

Als Ergebnis wurden p-Wert-Matrizen generiert, welche anschließend mit einem Schwellwert von $p < 0,05$ als Signifikanzniveau binarisiert und mit den vorher berechneten binären Masken multipliziert wurden. Dies garantierte, dass ausschließlich die TOP980 Verbindungen der gegeneinander getesteten Daten im Weiteren analysiert wurden. Als Ergebnis erhielt man signifikante Unterschiede/Differenzen (SigDiffs) für Netzwerke mit einer gleichen Anzahl von Verbindungen. Für die Beurteilung, ob es bei den signifikanten Unterschieden um eine Ab- oder Zunahme handelte, erfolgte die Multiplikation der binarisierten p-Matrizen mit den signumtransformierten Differenzmatrizen, in denen die Werte -1 abnehmende bzw. +1 zunehmende Verbindungen repräsentierten (SigDiff TOP980).

Die Visualisierung der signifikant veränderten funktionalen Verbindungen erfolgte mittels Amira. Dabei wurden die betrachteten Gehirnstrukturen als Knotenpunkte, welche mit der, für diese Struktur nach dem Farbatlas (s. Material und Methoden 2.5.3.2.4) bestimmte Farbe kodiert ist und die einzelnen signifikanten aufgebauten (rot) und abgebauten (blau) Verbindungen zwischen den einzelnen Gehirnstrukturen durch Kanten dargestellt.

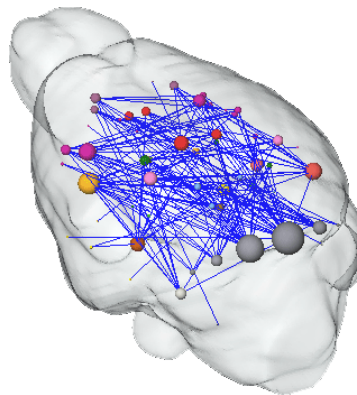


Abbildung 31: Beispiel für die Darstellung signifikant veränderter funktionaler Verbindungen

Thermische Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen; CCI ipsilaterale Pfote; Tag 4 vs. Tag 6; blau=abgebaute Verbindungen.

2.5.4 Resting State Messungen

2.5.4.1 Vorverarbeitung der Rohdaten

Die Rohdatensätze wurden in Brainvoyager nur mit einer „*slice scan time correction*“ und 3D-Bewegungskorrektur ohne vorherige Mittelung der aufeinander folgenden Volumina mit folgenden Parametern vorverarbeitet:

Anzahl der Volumina: 300

Verworfen Volumina: 2 (Ausschluss der Sättigungseffekte der Anregung)

Matrix: 64x64 Pixel

Anzahl der Schichten: 22

Aufnahmezeit Einzelbild: 90 ms

T_R : 2000 ms

Auflösung x-y-Richtung: 234 x 234 μm und z-Richtung: 500 μm

Weitere Vorverarbeitungsschritte, wie räumliche Glättung (gaußscher Glättungsfilter (3D)) und zeitliche Glättung (0.1 Hz) durch einen gaußschen Tiefpassfilter wurden in MagnAn durchgeführt.

2.5.4.2 Datenanalyse und-visualisierung

Um die Analyse nur auf die Voxel, die sich innerhalb des Gehirns befinden, zu beschränken, wurden die für die nächsten Auswertungsschritte benötigten, binären tierspezifischen Hirnmasken nach dem gleichen Schema, wie im Abschnitt 2.5.3.2.2 beschrieben, erstellt.

Die Datensätze wurden auf eine hochaufgelöste Anatomie eines ideal positionierten Referenztieres registriert. Anschließend erfolgten manuell die volumenweise Rotationskorrektur und die Anpassung der Translation und Schnittgröße jeder einzelnen Schnitte und die vorhandenen Gehirnregionen wurden wie oben beschrieben mittels arbeitsgruppeninternem Hirnatlas (s. Material und Methoden 2.5.3.2.4) identifiziert.

Die Analyse der *Resting State* Datensätze erfolgte anhand einer multiplen *seed*-Region Analyse (Kreitz et al., 2018). Hierbei wird für jede Gehirnregion eine *seed*-Region definiert. Diese beinhaltet die fünf, dem geometrischen Zentrum einer Gehirnstruktur am nächsten liegenden, Voxel. Der Pearson-Korrelationskoeffizienten r wurde, im Gegensatz zu den stimulus-basierenden Datensätzen (s. Material und Methoden 2.5.3.2.8), zwischen den Zeitverläufen jeder *seed*-Region und allen im Gehirn befindlichen Voxel berechnet. Mittels *False Discovery Rate* (FDR, $q = 0.05$) wurden die signifikant korrelierenden Voxel der *target*-Gehirnregionen mit jeder *seed*-Region bestimmt. Da hier die Position der *seed*-Region und die korrelierenden Voxel der *target*-Gehirnregion nicht übereinstimmen müssen, resultieren asymmetrische Korrelationsmatrizen. Für jedes Tier wurde eine eigene Korrelationsmatrix generiert. Die

gemittelten Korrelationsmatrizen jeder Gruppe wurden in Graphen (i.e. Netzwerke) mit den stärksten 1050 Verbindungen überführt. Dies entspricht einem mittleren Vernetzungsgrad von 10 Verbindungen pro Knotenpunkt (i.e. Hirnstruktur) und gewährleistet somit eine gleiche Netzwerkdichte für jede Versuchsgruppe.

Für die Berechnung signifikanter Differenzen der Verbindungen ($p < 0,05$) mittels T-Test wurden folgende Vergleiche herangezogen:

Resting State	Gruppe	Vergleiche	Pfote
Keine Stimulation	CCI vs. CCI SHAM vs. SHAM	Tag x vs. vorheriger Tag Tag x vs. Tag -1 Tag x vs. Tag 08 Tag x vs. Tag 04	Keine, da keine Stimulation
Keine Stimulation	CCI vs. SHAM	Vgl. innerhalb eines Tages	Keine, da keine Stimulation

Tabelle 11: Resting State

Übersicht der Vergleiche für die Berechnung signifikant unterschiedlicher Verbindungen zwischen den Matrizen der Tiere.

Die Visualisierung der oben aufgeführten Vergleiche erfolgte wie die stimulus-basierenden Daten mittels Amira visualisiert.

Die Weiterverarbeitung der mittleren positiven Kreuzkorrelationsmatrizen erfolgte mit Hilfe des Programms Network Workbench.

Darüber hinaus besteht die Möglichkeit verschiedene quantitativ-deskriptive Netzwerkparameter zu analysieren. *Small-world*-Netzwerke zeigen, wie schon im Kapitel 1.8.2 erwähnt, die für sie charakteristischen Eigenschaften, wie beispielsweise einen hohen Cluster-Koeffizienten und kurze Pfadlängen. Die Auswertung dieser Parameter erfolgt anhand der z-transformierten Kreuzkorrelationsmatrizen der Einzeltiere.

Die Pfadlänge L entspricht dem Mittelwert aller kürzesten Pfade zwischen allen Knotenpaaren eines Netzwerkes, während der globale Cluster-Koeffizient C das Maß der Fusion von Knoten zu Gruppen repräsentiert.

Small-world-Index σ ist der Quotient des normalisierten Clusterkoeffizienten γ mit der normalisierten Pfadlänge λ . Die Normalisierung beider Werte erfolgt durch den Vergleich mit 1000 zufälligen Netzwerken, welche einen identischen mittleren Vernetzungsgrad aufweisen.

Der Vernetzungsgrad gibt die Anzahl der Verbindungen, die ein Knoten aufweist, wieder. Dementsprechend sind Knoten, die sich in einer Community befinden, eng miteinander vernetzt, während zwischen verschiedenen Communities nur wenige Verbindungen bestehen.

3 Ergebnisse

Das folgende Kapitel widmet sich der Vorstellung der Ergebnisse in Hinblick der dynamischen Veränderungen, von an der Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung beteiligter Gehirnstrukturen und deren Veränderung hinsichtlich ihrer Funktionalität bei chronischen neuropathischen Schmerzen im Mausmodell.

So wurden mittels der erhaltenen BOLD-Signale strukturspezifische Parameter, wie Antwortstärke und Aktivierungsvolumen berechnet (s. Material und Methoden 2.5.3.2.7) sowie mittels Netzwerkanalysen Veränderungen der Konnektivität zwischen den 196 betrachteten Gehirnstrukturen analysiert.

3.1 Verhaltenstests

Zur Validierung des Operationserfolges und somit des Tiermodelles sowie zur Analyse der Auswirkung von neuropathischen Schmerzen über einen Zeitraum von 56 Tagen wurde repetitiv ein Hargreaves-Plantar- und ein automatisierter von Frey-Test durchgeführt (s. Material und Methoden 2.4.2).

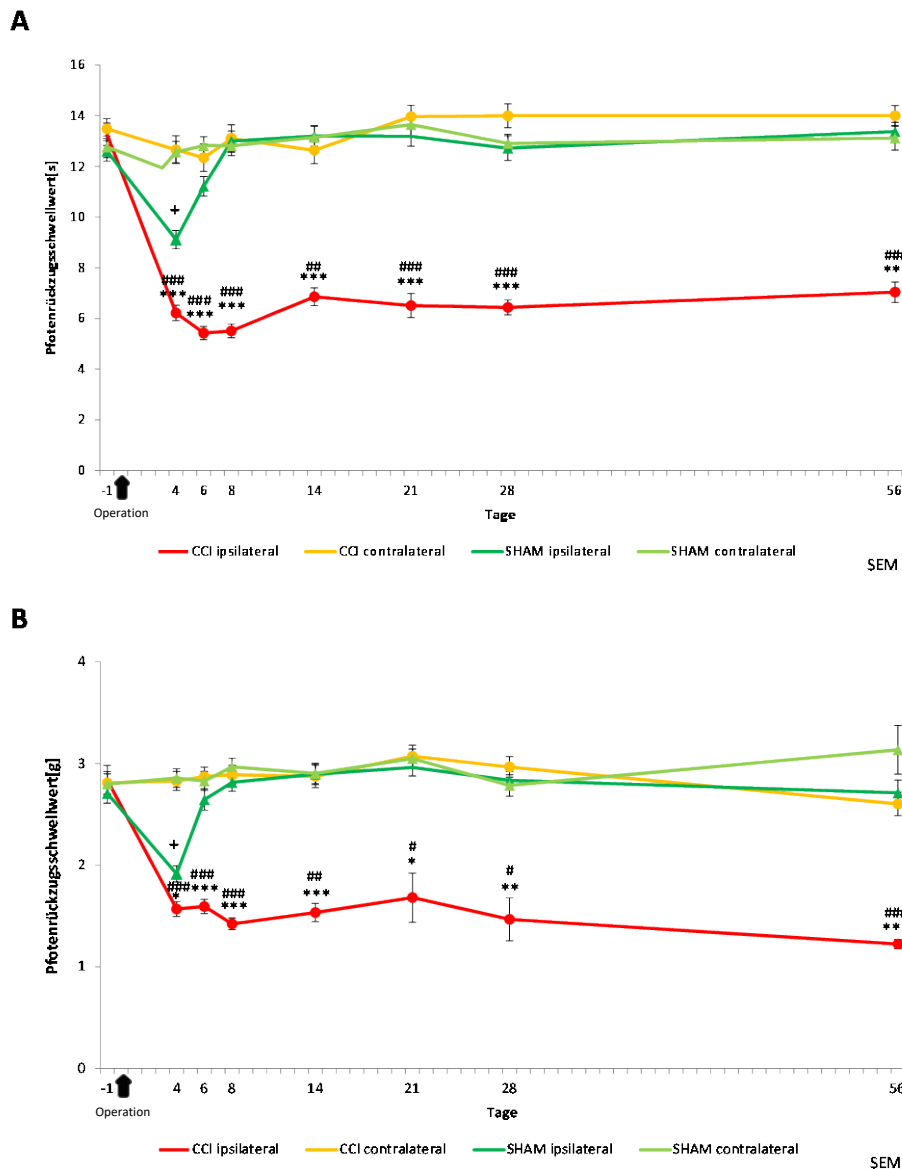


Abbildung 32: Ergebnisse des Hargreaves-Plantar (A) und des von Frey-Tests (B)

Gezeigt ist der Mittelwert des Pfotenrückzugsschwelwert in Sekunden des Hargreaves-Test (A) und des Pfotenrückzugsschwelwert in Gramm des von Frey-Tests (B) über die Messtage, beginnend mit dem Basalwert vor dem operativen Eingriff (Tag-1).

Signifikante Unterschiede der ipsilateralen Pfote zwischen der CCI und der SHAM Gruppe:

* $P < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Signifikante Unterschiede der ipsilateralen und contralateralen Pfote der CCI Gruppe:

$P < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$.

Signifikante Unterschiede der ipsilateralen und contralateralen Pfote der SHAM Gruppe:

+ $P < 0,05$; ++ $p < 0,01$; +++ $p < 0,001$.

Mit Hilfe des **Hargreaves-Plantar-Tests** (s. Abbildung 32 A) konnte eine deutliche Reduktion der Pfotenrückzugsschwelwert (=Pfotenrückzugslatenz) der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe nach erfolgtem Eingriff festgestellt werden. Das Maximum wurde am Tag 6 postoperativ erreicht, die Pfotenrückzugslatenz blieb aber über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen signifikant reduziert. Signifikante Unterschiede ergaben sich jeweils für die

ipsilateralen Pfoten zwischen der CCI und der SHAM Gruppe sowie der ipsilateralen und contralateralen Pfote innerhalb der CCI-Gruppe an allen Tagen mit Ausnahme der Basiswerte an Tag -1.

Die Pfotenwegzugslatenz der ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe nahm postoperativ signifikant ab, ging jedoch an Tag 8 auf seinen Ausgangswert zurück und verlief, wie auch die Werte der jeweils contralateralen Pfoten beider Gruppen nachfolgend nahezu horizontal auf dem Ausgangswert.

Ein annähernd identischer Verlauf ließ sich bei der Überprüfung der Pfotenrückzugsschwellwert mittels automatisierten **von Frey-Ästhesiometer** beobachten (s. Abbildung 32 A). Hierbei ließen sich wiederum signifikante Unterschiede der ipsilateralen Pfoten zwischen den beiden Gruppen und der ipsilateralen und contralateralen Pfote innerhalb der CCI-Gruppe an allen Tagen mit Ausnahme der Basiswerte an Tag -1 feststellen. Somit lässt sich zusammenfassend sagen, dass ein postoperativer Effekt der operierten Pfote beider Versuchsgruppen feststellbar war. Während sich die ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe an Tag 8 wieder dem Ausgangswert annäherte, blieben die Pfotenwegzugslatenz und der Pfotenrückzugsschwellwert der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe konstant signifikant reduziert.

3.2 Darstellung signifikant aktivierter Voxel

Um sich einen ersten generellen, hirnteilen Überblick über möglicherweise auftretende Effekte neuropathischer Schmerzen zu verschaffen, erfolgte die Visualisierung signifikant aktivierter Voxel im Gesamtgehirn in Amira zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Dies ermöglichte eine quantitative Übersicht der dynamischen Veränderungen (Aktivierung) der einzelnen Regionen über die gesamte Versuchsdauer exemplarisch gezeigt bei einer nicht-schmerzhaften (45 °C) und schmerzhaften (55 °C) thermischen Stimulation sowie einer schmerzhaften (40 g) mechanischen Stimulation der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Versuchsgruppen.

3.2.1 Thermische Stimulation mit 45 °C: Dynamische Veränderungen der signifikant aktivierten Voxel

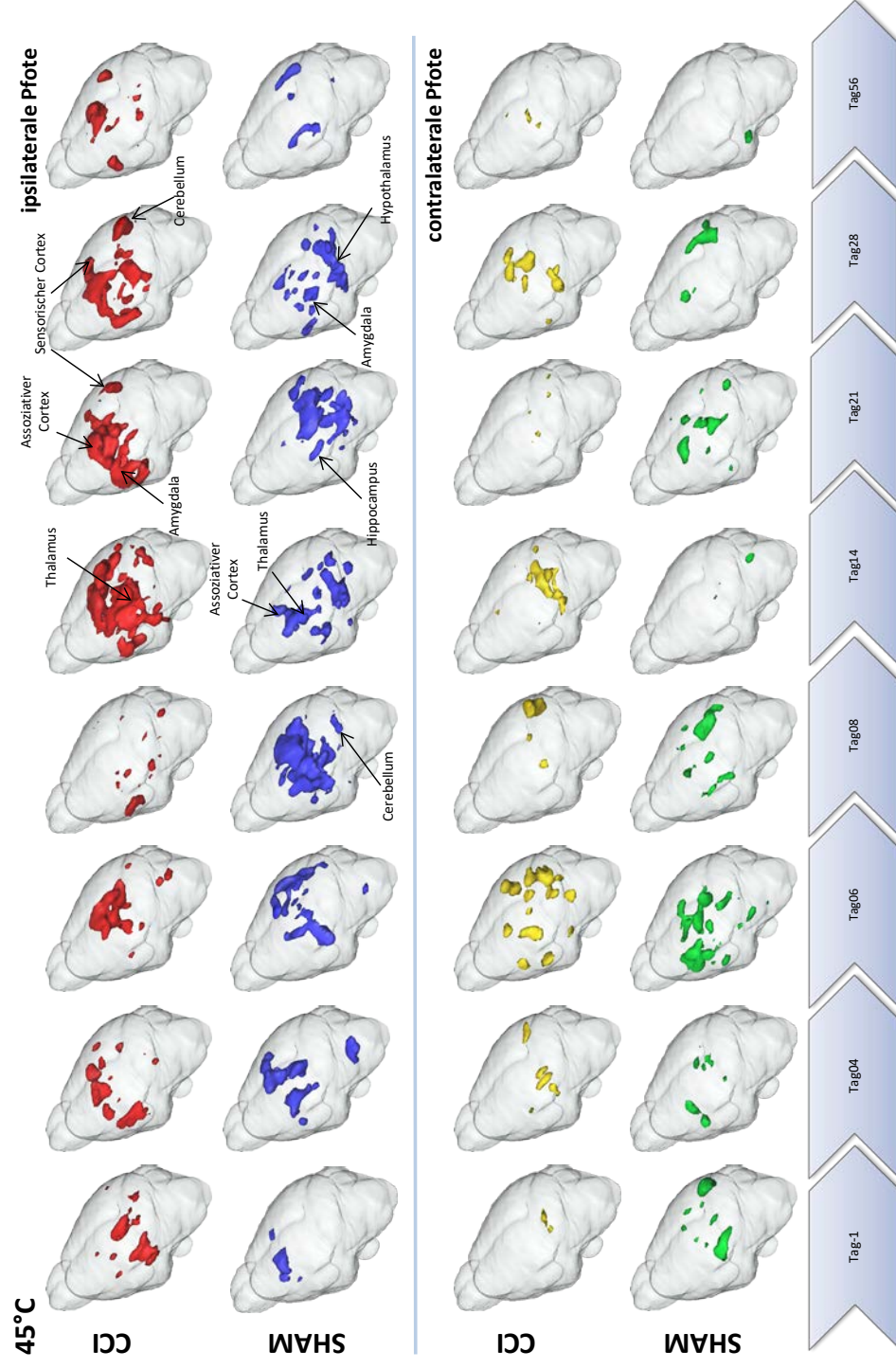


Abbildung 33: 45 °C: Änderung signifikant aktiver Voxel über die gesamte Versuchsdauer

Gezeigt wird die visuelle Darstellung aktiver Voxel (gleicher Schwellwert über alle Tage und Versuchsgruppen) im gesamten Gehirn (transparente Isosurface) der ipsi- (operierter) und contralateralen (nicht-operierten) Pfoten beider Versuchsgruppen pro Messtag bei 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen

Bei einer nicht-schmerzhaften Stimulationstemperatur von 45 °C (s. Abbildung 33) unterschieden sich die ipsilateralen von den contralateralen Pfoten innerhalb einer Gruppe vorwiegend an den Tagen 14, 21 und 28 durch eine Zunahme aktivierter Voxel. Dieser Anstieg konnte hauptsächlich im *Cerebellum*, in den *thalamischen* und *hippocampalen* Bereichen, in der *Amygdala* und in den *sensorischen* und *assoziativen Cortices* beobachtet werden (s. Abbildung 33). Die ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe (blau) zeigte einen auffälligen Anstieg der Aktivierung an Tag 8, wodurch sie sich an diesem Tag hervorhob. Grundsätzlich zeigten die beiden ipsilateralen Pfoten (CCI=rot und SHAM=blau) im Gegensatz zu ihren Kontrollen (CCI=gelb und SHAM=grün) einen deutlich dynamischeren Verlauf.

Die contralateralen (nicht-operierten) Versuchsseiten beider Gruppen verhielten sich, mit den Ausnahmen an den Tagen 14 und 21, annähernd gleich und wiesen wenige kleinvolumige, lokal begrenzte und daher nicht relevante Unterschiede zueinander auf, unterschieden sich jedoch dadurch deutlich zu den ipsilateralen Versuchsseiten.

3.2.2 Thermische Stimulation mit 55 °C: Dynamische Veränderungen der signifikant aktivierten Voxel

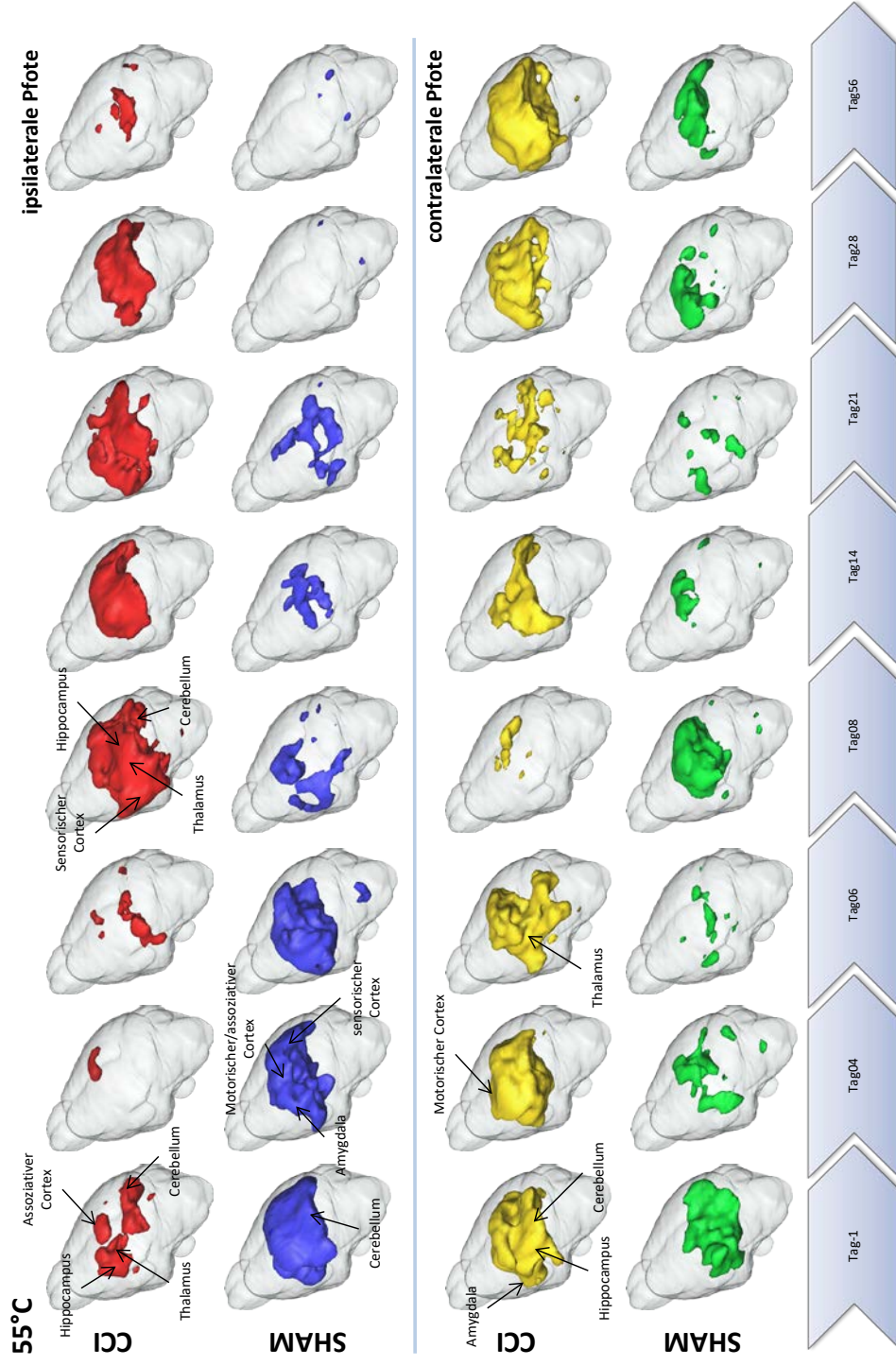


Abbildung 34: 55 °C: Änderung signifikant aktivierter Voxel über die gesamte Versuchsdauer

Gezeigt wird die visuelle Darstellung aktivierter Voxel (gleicher Schwellwert über alle Tage und Versuchsgruppen) im gesamten Gehirn (transparente Isosurface) der ipsi- (operierter) und kontralateralen (nicht-operierten) Pfoten beider Versuchsgruppen pro Messtag bei 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

Bei der thermischen Stimulation mit einer schmerzhaften Temperatur von 55 °C war ein auffällig dynamischer Verlauf der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** (rot) zu beobachten (s. Abbildung 34). Im Vergleich zur Ausgangsmessung kam es an den Tagen 4 und 6 zunächst zu einer Abnahme der aktivierten Voxel, welche vor allem im *Cerebellum* sowie in den *hippocampalen* und *thalamischen* Bereichen zu finden war. Daraufhin folgte an Tag 8 eine massive Zunahme mit anschließender Plateauphase zwischen den Tagen 14 bis 28. An Tag 56 sank sie wiederum minimal unterhalb der Ausgangsmessung.

Während die Aktivierung der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** (rot) annähernd biphasisch verlief, nahm sie in der **SHAM-Gruppe** (blau) erst zum Tag 8, vorwiegend in den *corticalen* Strukturen, deutlich ab. Bei den zwei darauffolgenden Messungen an den Tagen 14 und 21 folgten geringe, lokal begrenzte Veränderungen. Abschließend kam es an den Tagen 28 und 56 zu einer weiteren auffälligen, sehr prägnanten Reduktion des Aktivierungsmusters.

Ebenfalls deutlich sichtbare Veränderungen fanden bei der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe (gelb) erst ab Tag 8 statt. Hierbei sank die Anzahl aktivierter Voxel (v.a. in den *thalamischen*, *hippocampalen* und *corticalen* Strukturen) und blieb, bis auf einen geringen Anstieg an Tag 14, bis Tag 21 im Vergleich zum Ausgangswert reduziert. An Tag 28 wurde das Aktivierungsmuster an Tag -1 annähernd wieder erreicht und stieg an Tag 56 weiter minimal an.

Im Gegensatz zu der contralateralen Seite CCI-Gruppe reduzierte sich die Aktivierung bei den **SHAM-Tieren (grün)** bis zum Tag 6, ging an Tag 8 nahezu auf den Ausgangswert zurück und sank wiederum an den Tagen 14 und 21 (s. Abbildung 34). Schließlich kam es an den Tagen 28 und 56 zu einem erneuten Anstieg, ohne jedoch die Aktivierung der Basismessung zu erreichen.

Der Vergleich beider CCI-Seiten (rot und gelb) zeigte eine annähernd spiegelverkehrte Entwicklung. So steht der Abnahme der ipsilateralen Pfote an den Tagen 4 und 6, ein nahezu konstanter bzw. gering zunehmender Verlauf der contralateralen Seite, sowie der Zunahme an Tag 8 mit anschließender gleichmäßiger Abnahme bis Tag 56 (ipsilateral), eine Abnahme mit anschließender gleichmäßigen Zunahme bis Tag 56 (contralateral) gegenüber.

Besonders hob sich die massive Zunahme der contralateralen CCI-Pfote an den Tagen 28 und 56 im Vergleich zu den vorangegangenen Messtagen sowie zu den anderen Gruppen hervor.

Im Vergleich der beiden Stimulationstemperaturen zeigte sich bei Stimulation mit schmerzhaften 55 °C eine deutlich größere Aktivierung und zusätzlich deutlichere dynamischere

Verläufe beider Pfoten in beiden Gruppen im Vergleich zu nicht-schmerzhaften thermischen Stimulation.

Veränderungen waren vor allem im *Cerebellum*, *thalamischen*, *corticalen* und *hippocampalen* Strukturen zu beobachten.

3.2.3 Mechanische Stimulation mit 40 g: Dynamische Veränderungen der signifikant aktivierten Voxel

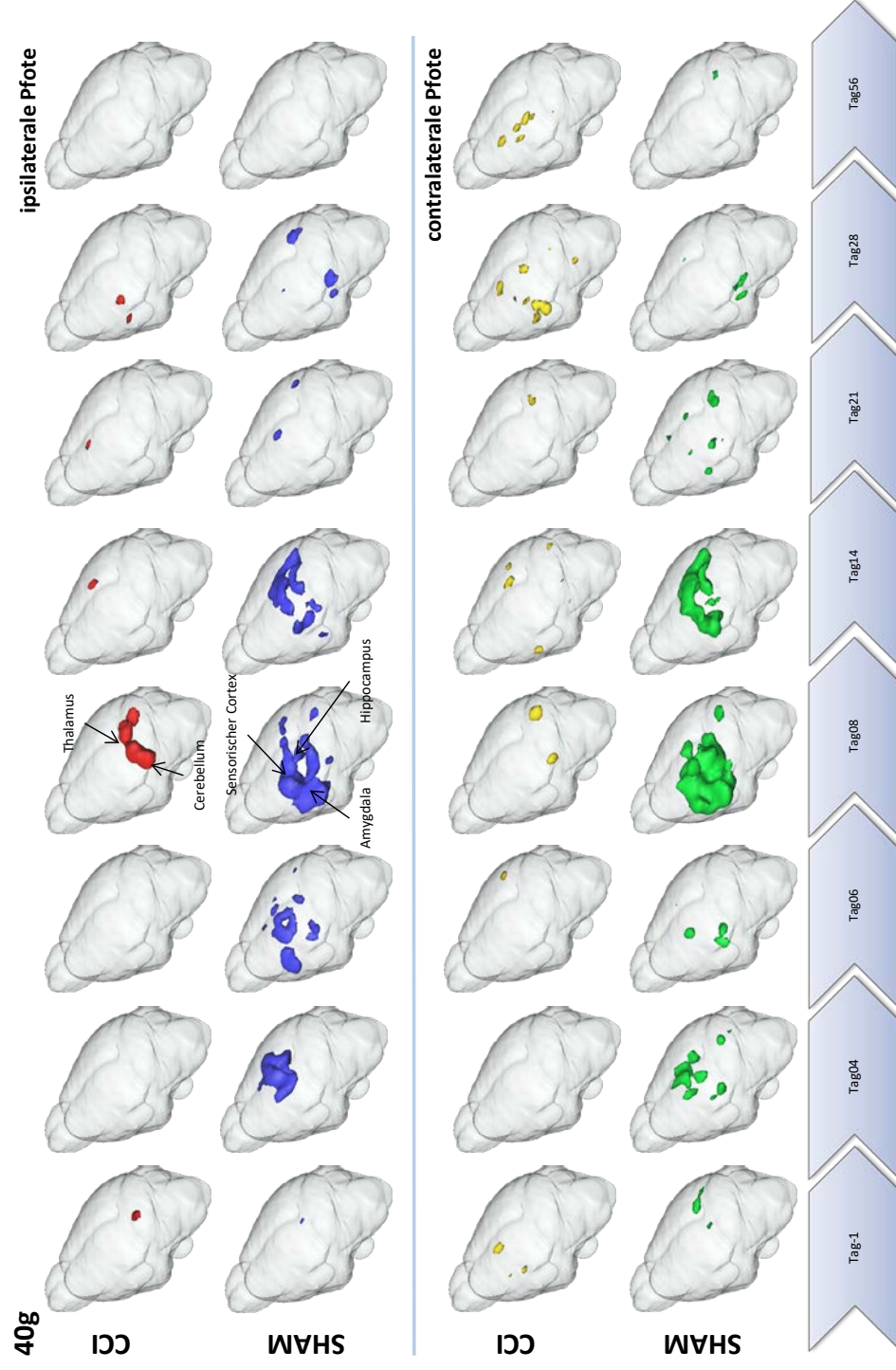


Abbildung 35: Änderung signifikant aktivierter Voxel über die gesamte Versuchsdauer bei mechanischer Stimulation

Gezeigt wird die visuelle Darstellung aktivierter Voxel (gleicher Schwellwert über alle Tage und Versuchsgruppen) im gesamten Gehirn (transparente Isosurface) der ipsi- (operierter) und kontralateralen (nicht-operierten) Pfoten beider Versuchsgruppen pro Messtag bei 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

Vollkommen abweichend stellten sich die Ergebnisse bei der mechanischen Stimulation mit 40 g dar (s. Abbildung 35). Im Vergleich zu den beiden thermischen Stimulationen traten hierbei nur sehr geringe Aktivierungen mit vereinzelt, auf bestimmte Tage begrenzte, Ausnahmen auf.

Die **ipsilaterale Pfote der CCI-Tiere** (rot) zeigte kaum nennenswerte aktivierte Voxel mit Ausnahme des Anstieges an Tag 8, welcher v.a. im *Cerebellum* und *Thalamus* lokalisiert war. Im Gegensatz dazu wies die **ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe** (blau) v.a. an den Tagen 4, 6, 8 und 14 Aktivierung in *thalamischen*, *hippocampalen* und *corticalen* Bereichen sowie in der *Amygdala* auf. Sehr wenig und lokal begrenzte Aktivierung ließ sich bei der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe (gelb) finden.

Zur ipsilateralen Pfote strukturell annähernd vergleichbare Vergrößerung aktivierter Voxel konnte an den Tagen 4, 8 und 14 bei der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe (grün) durch die mechanische Stimulation gezeigt werden.

3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse der dynamischen Änderungen aktivierter Voxel im Gesamthirn

- Bei gleicher Stimulationstemperatur von 45 °C unterschieden sich die ipsilateralen Pfoten beider Gruppen unterschieden hauptsächlich zwischen den Tagen 8 bis 28. Ihre contralateralen Seiten verhielten sich, mit Ausnahme von Tag 14, ähnlich.
- Bei 55 °C grundsätzlich höhere Aktivierung des ipsilateralen Pfoten im Vergleich zu 45 °C.
- Annähernd spiegelverkehrte Verlauf des Aktivierungsmusters der ipsilateralen und contralateralen Pfoten der CCI- Gruppe bei 55 ° deutlich ausgeprägter als bei 45 °C.
- Die Ähnlichkeit des Aktivierungsmusters im Verlauf der Messtage der beiden contralateralen Pfoten ging bei 55 °C verloren und es entwickelten sich deutliche Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen. Dabei war die prägnante Zunahme der Aktivierung der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe bei 55° C an den Tagen 28 und 56 *Thalamus*, *Hippocampus*, *Amygdala* und den *corticalen* Strukturen besonders auffällig.

- Gänzlich verschieden bildeten sich die Ergebnisse der mechanischen Stimulation mit 40 g ab. Mit vereinzelt Ausnahmen (ipsilateral CCI: Tag 8; ipsilateral SHAM: Tag 4-14; contralateral SHAM: Tag 8 und 14) traten hierbei lediglich nur sehr geringe Aktivierungen im Vergleich zu den beiden thermischen Stimulationen auf. Auffällig hierbei war das Auftreten der Zunahme des Aktivierungsmusters ausschließlich an den Tagen 8 bis 14 postoperativ der SHAM-Tiere (ipsilateral SHAM: Tag 4 bis 14) und der ipsilateralen Pfote der CCI Gruppe an Tag 8 (contralateral CCI: keine ausgeprägte Zunahme im gesamten Messverlauf).

3.3 Analyse der klassischen BOLD-Parameter

Das BOLD-Signal kann, wie schon im Abschnitt 2.5.3.2.7 (Material und Methoden) beschrieben, mit verschiedenen Parametern charakterisiert werden. Aufgrund des umfangreichen Datensatzes, beschränkte sich die weitere Auswertung hier jedoch auf das Aktivierungsvolumen und die Aktivierungsstärke bei den Stimulationstemperaturen von 45 °C und 55 °C sowie dem einwirkenden Gewicht von 40 g.

Hierbei lag der Fokus der genaueren Betrachtung zum einen auf dem Gesamtgehirn (Zusammenfassung aller Strukturen) sowie auf denjenigen ausgewählten Strukturen, die zur Schmerzmatrix gehören.

Das Aktivierungsvolumen stimmt mit der Anzahl aktivierter Voxel innerhalb der betrachteten Regionen überein und spiegelt demzufolge das Maß der lokalen Ausdehnung der Aktivierung wider. Während sich mit diesem Parameter quantitative Aussagen über die räumliche Ausdehnung der Aktivierung treffen lassen, quantifiziert die Aktivierungsstärke die maximale Amplitude des BOLD-Signals. Um die Dynamik der Verläufe der jeweiligen Parameter besser darstellen zu können, erfolgte eine Normierung des Aktivierungsvolumens und der Aktivitätsstärke für jeden Messtag auf den Basiswert der ersten Messung (Tag -1) des Gesamthirns und der jeweiligen zur Schmerzmatrix zugehörigen funktionellen Strukturen (s. Material und Methoden 2.5.3.2.7).

Im nachfolgenden Ergebnisteil erfolgt die Auflistung wie folgt:

45 °C:

- 1) Aktivierungsvolumen des Gesamthirns für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 2) Aktivierungsvolumen der Einzelstrukturen für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.

- 3) Aktivierungsstärke des Gesamthirns für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 4) Aktivierungsstärke der Einzelstrukturen für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.

55 °C:

- 1) Aktivierungsvolumen des Gesamthirns für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 2) Aktivierungsvolumen der Einzelstrukturen für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 3) Aktivierungsstärke des Gesamthirns für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 4) Aktivierungsstärke der Einzelstrukturen für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.

Mechanisch:

- 1) Aktivierungsvolumen des Gesamthirns für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 2) Aktivierungsvolumen der Einzelstrukturen für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 3) Aktivierungsstärke des Gesamthirns für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.
- 4) Aktivierungsstärke der Einzelstrukturen für jeweils der ipsilateralen und contralateralen Pfoten für beide Gruppen.

3.3.1 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen

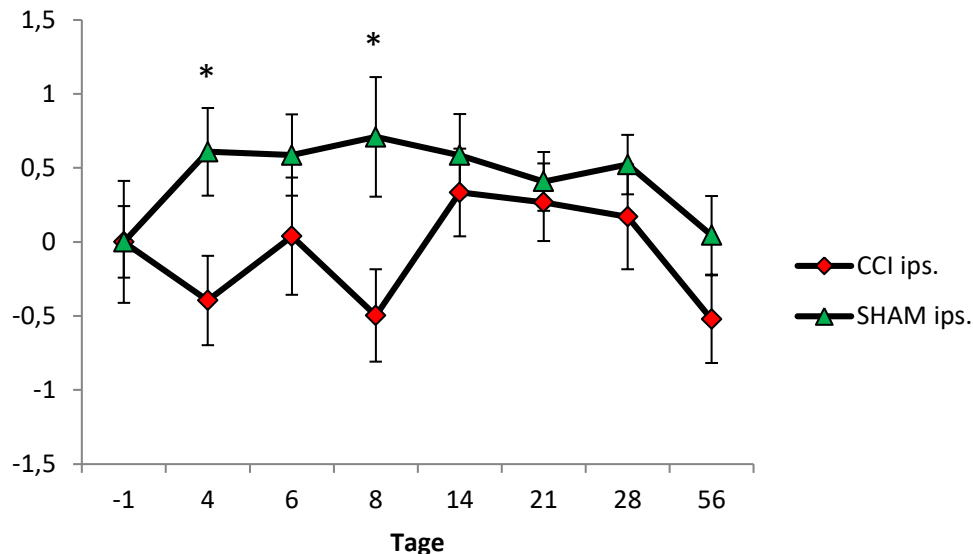


Abbildung 36: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Eine erste Übersicht bietet der jeweilige Zeitverlauf des Gesamthirns (Zusammenfassung aller signifikant aktivierter Strukturen) der ipsilateralen Pfote der CCI- und SHAM-Gruppe. Hierfür wurden das mittlere Aktivierungsvolumen bei 45 °C (s. Abbildung 36) über alle Gehirnstrukturen als standardisierte Kurven über alle Messwiederholung gezeigt. Das weitestgehend zu Beginn gegensätzliche Verhalten mit dem auftretenden Maximum der SHAM-Gruppe (grün) (ca. 60% Zunahme im Vgl. zum Ausgangswert) und Minimum der CCI-Gruppe (rot) an Tag 8, deckte sich mit den bereits dargestellten dynamischen Veränderungen aktivierter Voxel (s. Ergebnisse 3.2.1). Während sich die SHAM-Gruppe bis Tag 56 wieder an den Ausgangswert allmählich angleicht, sank das Aktivierungsvolumen des Gesamthirns der CCI-Tiere nach dem deutlich erkennbaren Aktivitätsmaximum an Tag 14 auf ein zweites Aktivitätsminimum an Tag 56 ab. Auffallend war die generell konstant verlaufende Erhöhung des Aktivierungsvolumens der SHAM-Gruppe zwischen Tag 4 und 28.

Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten an den Tagen 4 und 8 festgestellt werden (s. Abbildung 36).

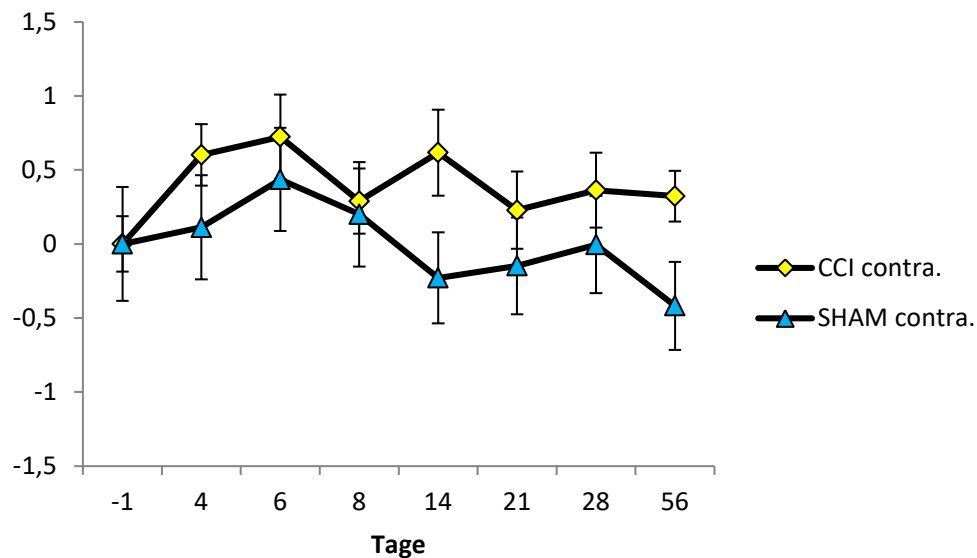


Abbildung 37: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Im Gegensatz zur ipsilateralen Pfote erfolgt ein Anstieg des aktivierten Volumens bei Stimulation der **contralateralen Pfote der CCI-Tiere** (gelb) unmittelbar nach dem operativen Eingriff bis zum Erreichen des Maximums an Tag 6 (s. Abbildung 37). Zum Tag 8 kam es zu einer Reduktion auf circa 25 % oberhalb des Basiswertes mit nachfolgend mehr oder weniger gleichbleibend konstantem Verlauf (Ausreiser Tag 14) bis zum Ende der Messreihe.

Nach Anstieg zu Beginn und Erreichen des Maximums an Tag 6, folgte ein Abfall des aktivierten Volumens der **contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (blau) bis Tag 56 auf ca. 50 % unter dem Ausgangswert. Trotz eines immer über den gesamten Messzeitraum oberhalb des Aktivierungsvolumens der contralateralen CCI-Pfote verbleibenden Verlaufs, konnten zu keinem Versuchszeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen festgestellt werden. Während die Aktivierungsvolumina der ipsilateralen (operierten) Pfote nur zwischen den Tagen 14-28 über dem Ausgangsniveau von Tag -1 verlief, befand sich das Aktivierungsvolumen der contralateralen (nicht-operierten) Pfote ausnahmslos über den gesamten Messzeitraum oberhalb des Ausgangsniveaus.

Im Folgenden wurden nun die einzelnen funktionellen Gruppen im Hinblick auf Veränderungen des Aktivierungsvolumens bei 45 °C untersucht, um die eventuell

differentiellen Veränderungen bestimmter Gehirnregionen in Ihrem Antwortverhalten aufzuzeigen.

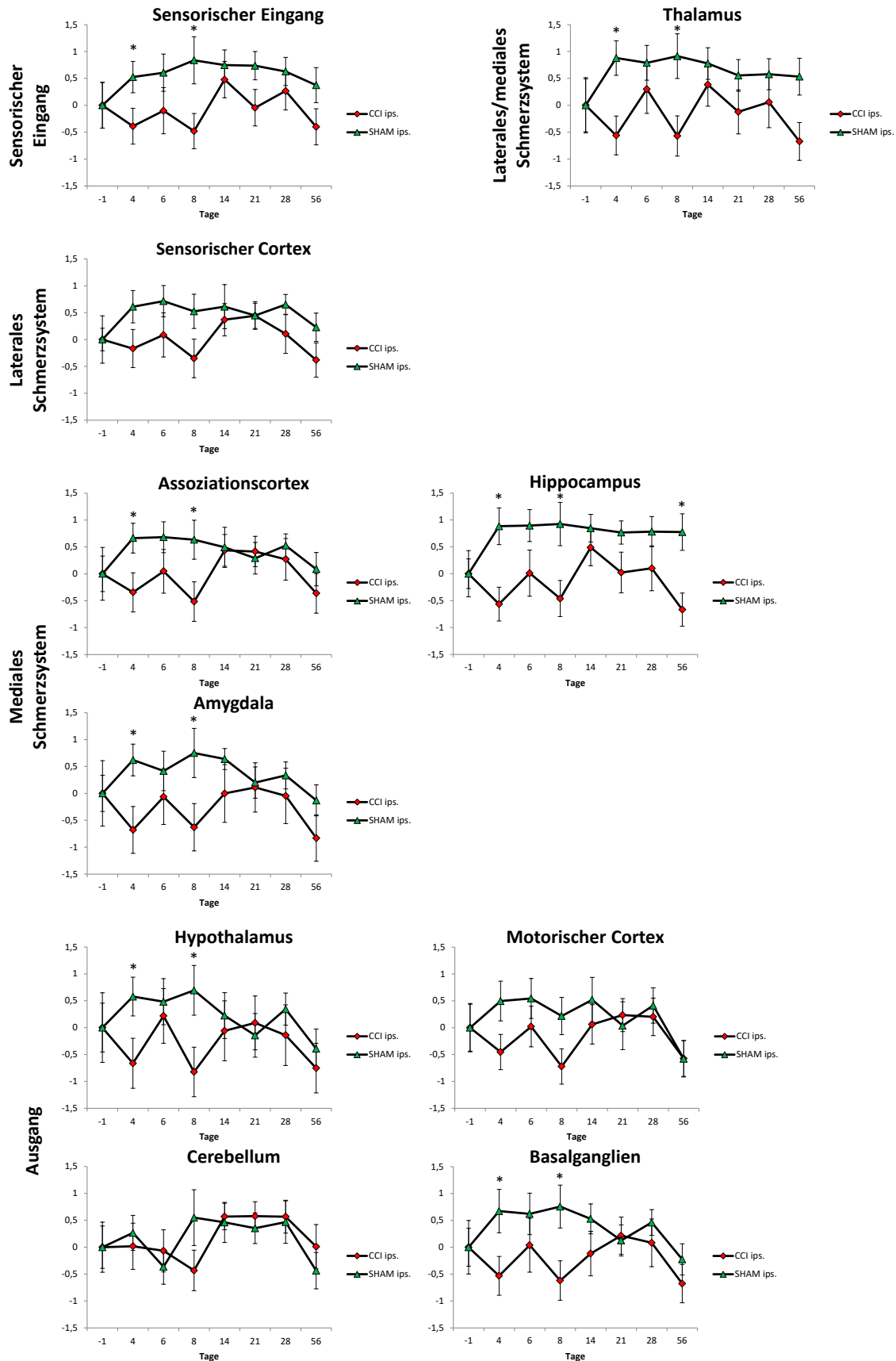


Abbildung 38: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Bei einem Großteil der betrachteten funktionellen Gruppen der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** (rot), ließ sich eine generelle postoperative Reduktion des Aktivierungsvolumens mit anschließendem sehr dynamischen („Zickzack-“) Verlauf bis Tag 14 feststellen (s. Abbildung 38). Nachfolgend verlief das Aktivierungsvolumen biphasisch (Ausnahmen: *sensorischer Eingang, Thalamus und Hippocampus*) mit einer erneut auftretenden Reduktion bis Tag 56, welche schließlich zu einem Aktivierungsvolumen unter dessen Ausgangswert führte. Anhand des Zeitpunktes der Maxima, konnte man die aufgezeigten Strukturen in zwei Gruppen unterteilen: *sensorischer Eingang, Thalamus, Assoziationscortex und Hippocampus* an Tag 14 sowie *sensorischer Cortex, Amygdala, Hypothalamus, motorischer Cortex und Basalganglien* an Tag 21. Sonderstellung nahm das *Cerebellum* ein, welches ein über die Tage 14 bis 28 anhaltendes Plateaumaximum zeigte. Bei nahezu allen Strukturen konnte jeweils an Tag 8 und/oder 56 ihr Minimum beobachtet werden.

Im Gegensatz zu den Strukturen der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe, führte die Stimulation mit 45 °C der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (grün) im *sensorischen Eingang, Thalamus, sensorischen und assoziativen Cortex* sowie *Hippocampus* zu einer konstanten postoperativen Erhöhung des Aktivierungsvolumens über die gesamten 56 Tage. Infolgedessen entsprach deren Minimum dem Ausgangswert an Tag -1. In den Ausgangsstrukturen sowie in der *Amygdala* erfolgte nach dem postoperativen Volumenanstieg bis Tag 8, welches dem Maximum bei nahezu allen Strukturen entspricht, ein dynamischer Abfall, der zum Ende der Messreihen den Basiswert von Tag -1 unterschritt und somit bei diesen Strukturen das Minimum darstellte.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen waren hauptsächlich an den Tagen 4 und/oder 8 (*sensorischer Eingang, Thalamus, Assoziationscortex, Amygdala, Hypothalamus und Basalganglien*) sowie zusätzlich an Tag 56 (*Hippocampus*) zu beobachten.

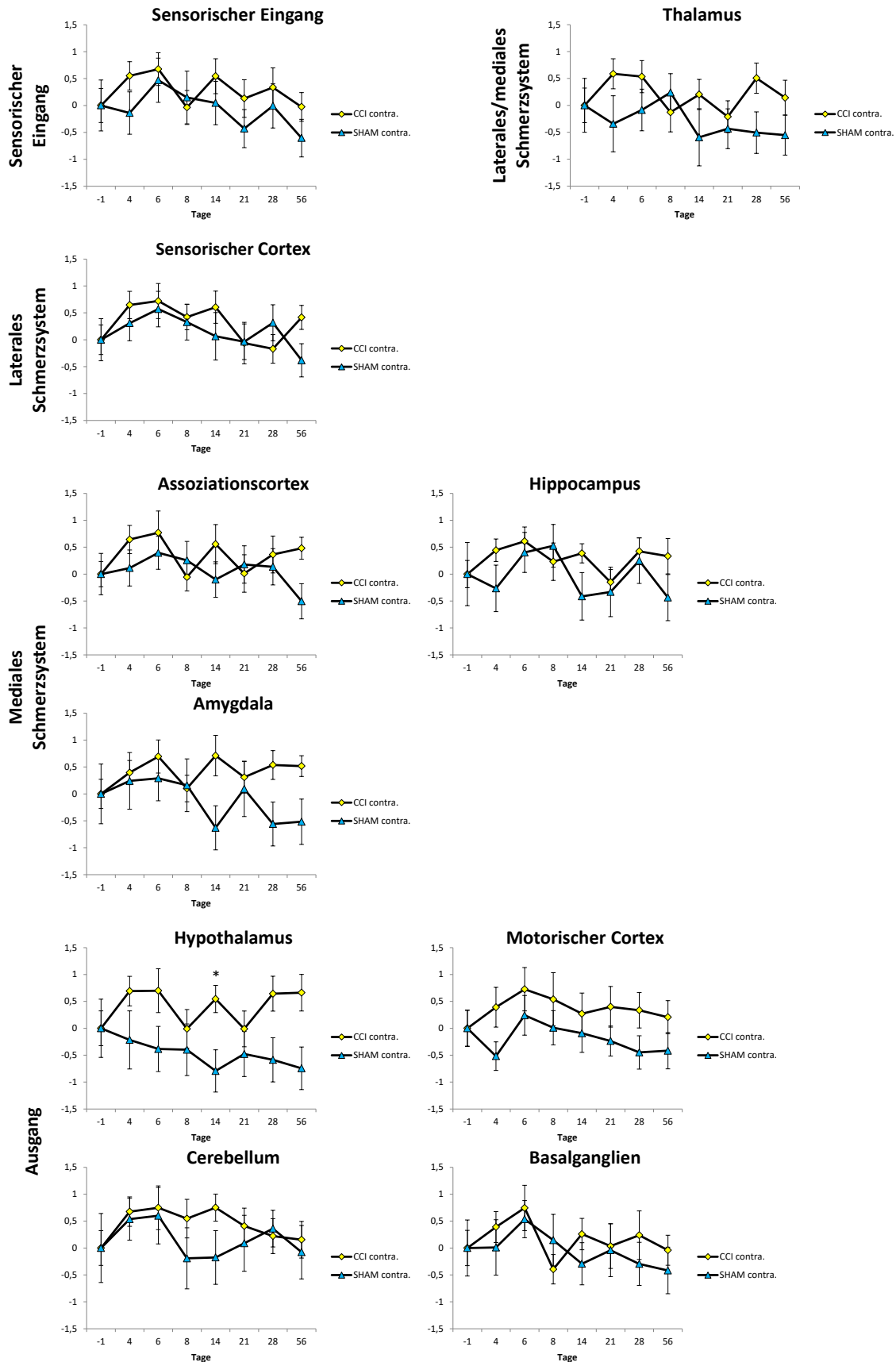


Abbildung 39: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Wie schon die Zusammenfassung der Einzelstrukturen (Gesamthirn) andeutete (s. Abbildung 37), war bei der **contralateralen Pfote der CCI-Tiere** (gelb) ein postoperativer Anstieg des Aktivierungsvolumens bei allen gezeigten Strukturen bis zum Tag 6 zu erkennen (s. Abbildung 39). Anschließend sank das Aktivierungsvolumen im *sensorischen Eingang*, *Thalamus*, *Assoziationscortex*, *Amygdala* und *Hypothalamus* am Tag 8 wieder auf den Ausgangswert, wohingegen beim *sensorischen Cortex*, *Hippocampus*, *motorischen Cortex* und *Cerebellum* nur eine geringgradige Reduktion zu beobachten war (Ausnahme *Basalganglien*: Reduktion um 50 % unter den Ausgangswert an Tag 8). Das letzte Messdrittel wies einen sehr dynamischen Verlauf auf. Auffallendstes Detail war das, bis auf den *sensorischen Eingang* und das *Cerebellum*, am letzten Messtag deutlich über den Wert der Ausgangsmessung befindliche Aktivierungsvolumen.

Im Gegensatz zur ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe, lag das Aktivierungsvolumen beinahe im gesamten Verlauf der Messreihe vollständig über dem Basalwert. Innerhalb der CCI-Tiere verhielten sich die beiden Pfoten an Tag 56 offensichtlich kontrovers zueinander (s. Abbildung 38 und Abbildung 39).

Wie auch bei der CCI-Gruppe, zeigte die **contralaterale Pfote der SHAM-Gruppe** (blau) bis Tag 6 respektive Tag 8 (*Thalamus* und *Hippocampus*) einen deutlichen, jedoch im Vergleich zur CCI-Gruppe geringer ausgeprägten Anstieg, mit einer zuvor vorhandene, sich auf Tag 4 beschränkende, postoperative auftretende Reduktion im *sensorischen Eingang*, *Thalamus*, *Hippocampus*, *motorischer Cortex* (s. Abbildung 39). Bei einem Großteil der Strukturen zeichnete sich der Verlauf durch eine auffällige Dynamik aus und sank bis Tag 56 bei allen funktionellen Strukturen unter den Ausgangswert. Im Vergleich zu ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe (s. Abbildung 38), fielen die überwiegend unter dem Ausgangswert befindlichen Werte auf (Reduktion des Aktivierungsvolumen).

Obwohl die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer zeitlichen Verläufe teilweise stark voneinander abwichen, ließ sich nur ein einziger signifikanter Unterschied im *Hypothalamus* an Tag 14 feststellen.

3.3.2 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen

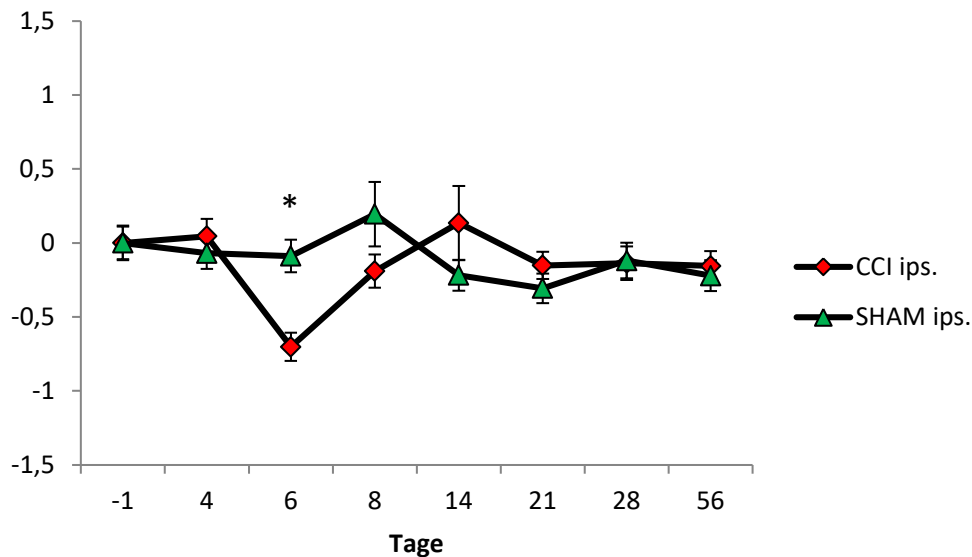


Abbildung 40: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen. (* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; SEM)

Bei Betrachtung der Aktivierungsstärke bei Stimulation der ipsilateralen Pfoten mit 45 °C (s. Abbildung 40) fiel zunächst die deutlich geringere Dynamik im Vergleich zum Aktivierungsvolumen (s. Abbildung 36) auf. Auch die Kontrollgruppe (SHAM; grün) wies im Vergleich mit der CCI-Gruppe eine deutlich geringere Dynamik über den gesamten Messzeitraum auf. Diese pendelte, mit Ausnahme des an Tag 8 auftretenden Maximums, konstant um den Ausgangswert.

Die CCI-Gruppe zeigte nach einem vernachlässigbaren geringfügigen postoperativen Anstieg eine deutlich ausgeprägte singuläre Reduktion der Aktivierungsstärke an Tag 6 (Minimum). Anschließend erfolgte bis zum Tag 14 ein Anstieg auf das Maximum, bevor sich auch die CCI-Gruppe ab Tag 21 dem Ausgangsniveau wieder anglich.

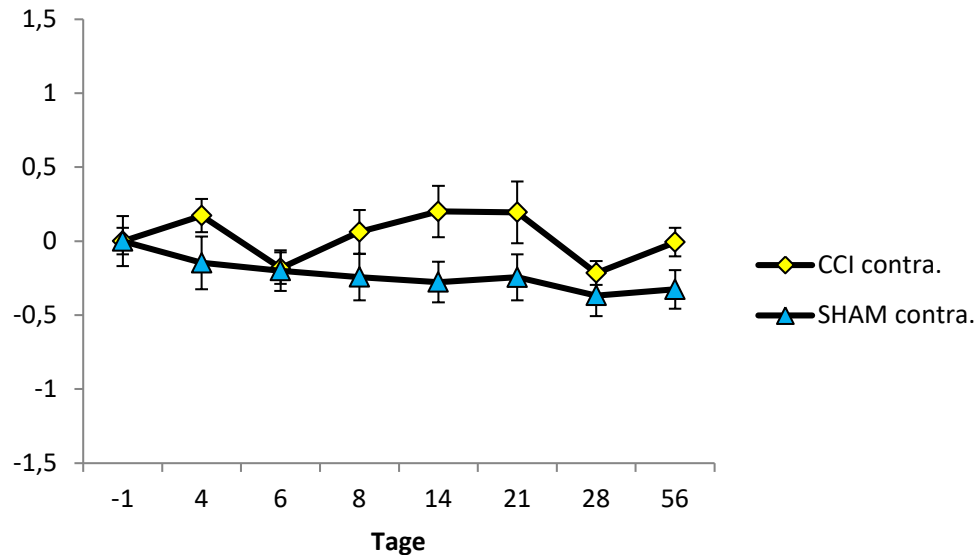


Abbildung 41: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; SEM)

Postoperativ an Tag 4 zeigte die **contralaterale Pfote der CCI-Gruppe (gelb)** eine leichte Zunahme der Aktivierungsstärke, gefolgt von einer Reduktion unter den Ausgangswert am nächsten Messtag (s. Abbildung 41). Daraufhin verlief die Aktivierungsstärke kuppelförmig mit einem Maximum an Tag 21, welches in einer Reduktion unter den Ausgangswert endete und schließlich auf den Ausgangswert an Tag 56 zurückkehrte.

Die Aktivierungsstärke des Gesamthirns der **SHAM-Gruppe (blau)** sank kontinuierlich über die gesamte Versuchsdauer unter den Ausgangswert ab. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

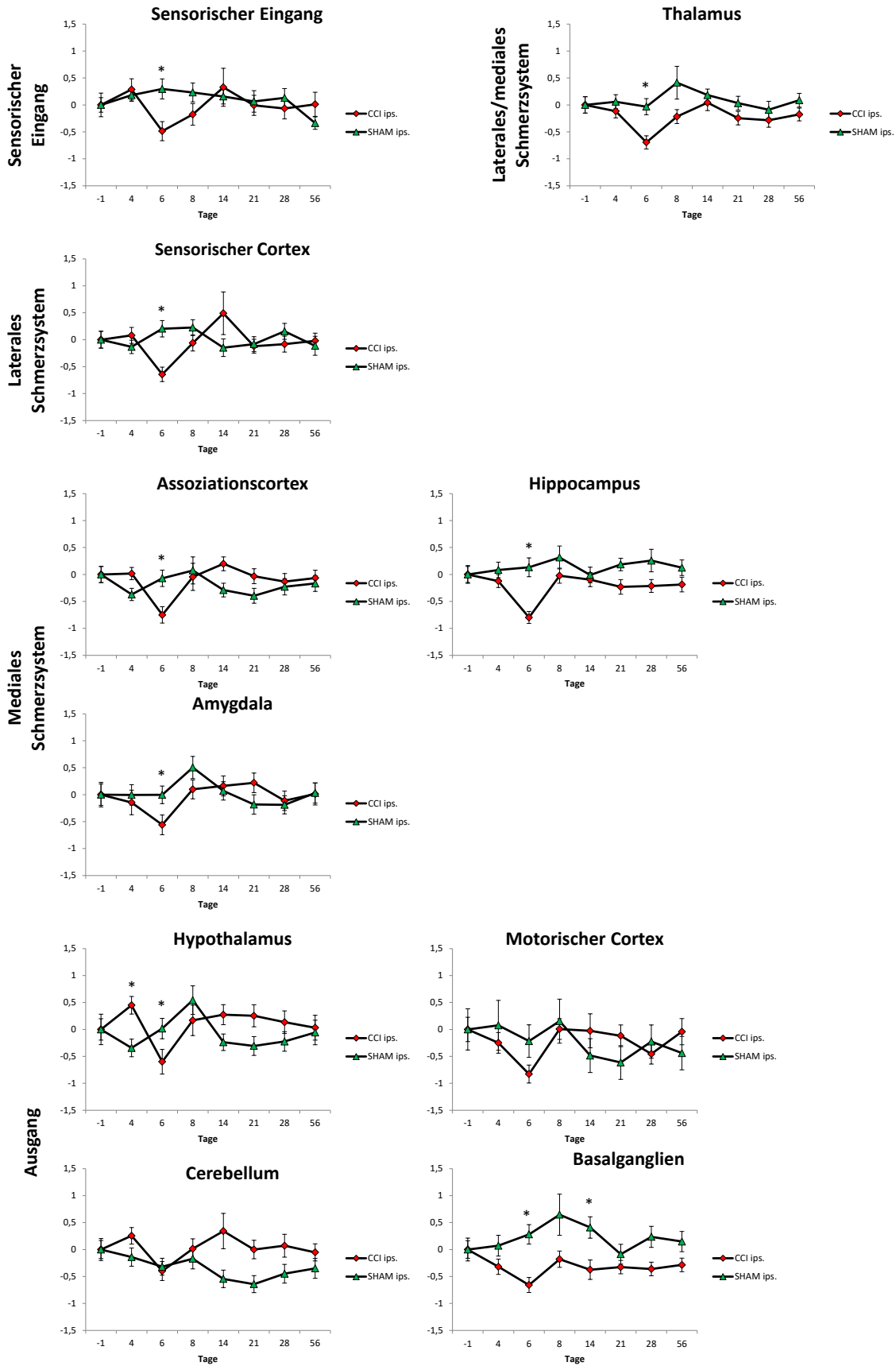


Abbildung 42: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; SEM)

Die Strukturen der **CCI Gruppe** (rot) ließen sich durch ihr unmittelbar postoperativ gezeigtes Verhalten, in zwei Gruppe einteilen: I) *Sensorischer Eingang, sensorischer Cortex, Hypothalamus* und *Cerebellum* mit Anstieg und II) *Thalamus, Hippocampus, Amygdala, motorischer Cortex* und *Basalganglien* mit Abfall der Aktivierungsstärke an Tag 4 (s. Abbildung 42). Im weiteren Verlauf trat an Tag 6 eine Reduktion auf das Verlaufsminimum ein, welche von einer Zunahme bis zum Maximum an Tag 14 mit anschließendem bis zum Ende der Messreihe mehr oder weniger um den Basiswert schwankendem Verlauf gefolgt wurde. Ausnahmen hierbei sind der *Hypothalamus* und die *Basalganglien*, die zum Ende der Messreihe ca. 25% unter dem Basiswert von Tag -1 blieben.

Auch bei den **SHAM-Tieren** (grün) deutete sich ein, mit einem an Tag 8 auftretenden Maximum (Ausnahme *Cerebellum*) und darauffolgenden Schwankungen um den Basiswert bis einschließlich Tag 56, erkennbares Muster an. Lediglich die Aktivierungsstärke des *sensorischen Eingangs*, des *motorischen Cortex* und des *Cerebellums* lag an Tag 56 unterhalb des Basiswertes. Im Vergleich zu den CCI-Tieren konnten sie aufgrund ihrer unterschiedlichen Verläufe nicht Gruppen eingeteilt werden.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Versuchsgruppen traten vor allem aufgrund des ausgeprägten Minimums der CCI-Gruppe an Tag 6 (Ausnahmen *motorischer Cortex* und *Cerebellum*) bzw. infolge eines deutlichen postoperativen Anstieges der CCI-Gruppe an Tag 4 auf.

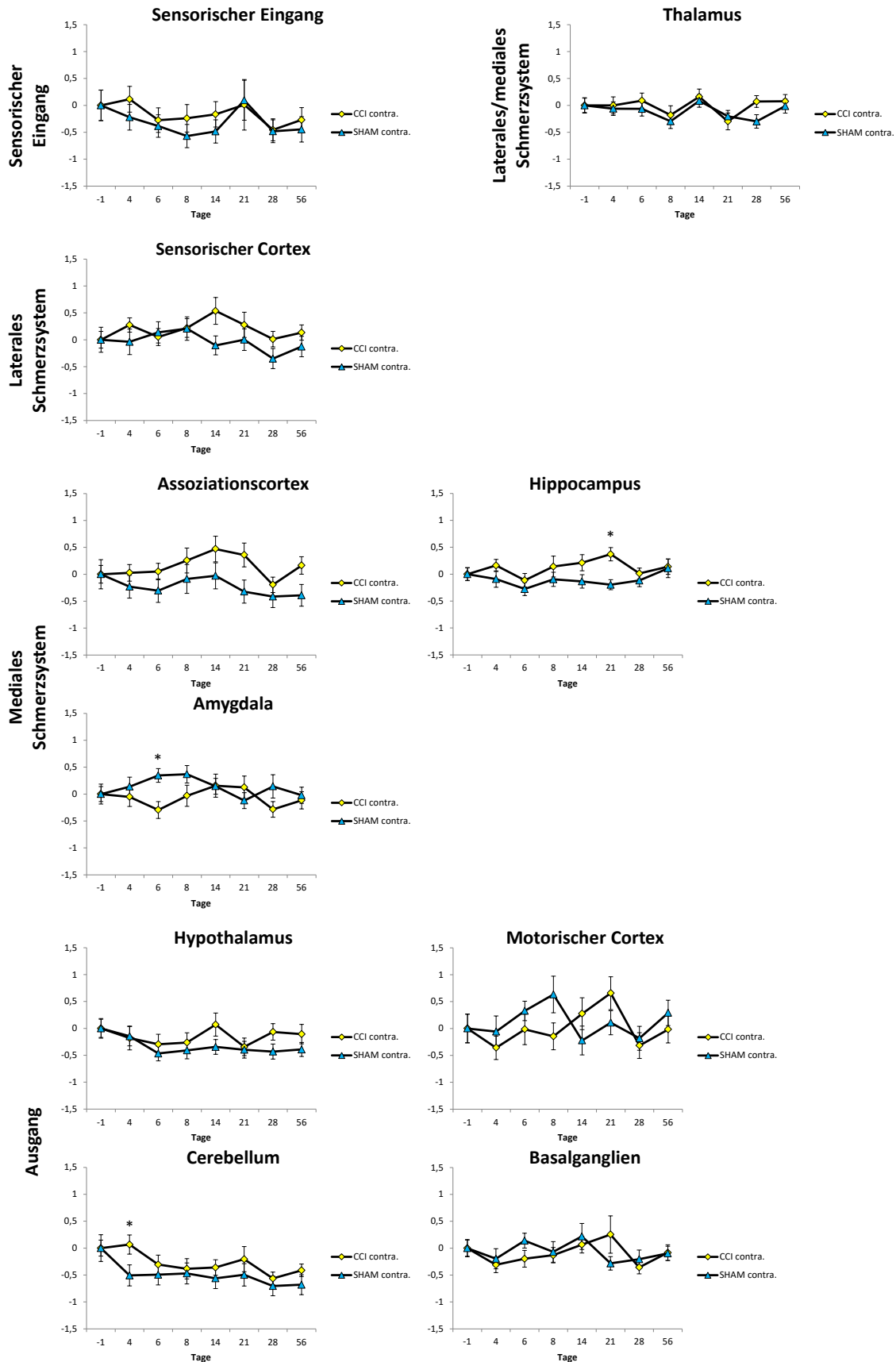


Abbildung 43: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 45 °C

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 45 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.
(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Im Gegensatz zum Aktivierungsvolumen (s. Abbildung 39) konnte bei der Aktivierungsstärke in beiden Gruppen kein einheitliches Muster gefunden werden, jedoch ähnelten sich die Verläufe der Aktivierungsstärke der beiden contralateralen Pfoten beider Gruppen sehr (s. Abbildung 43). So z. B. schwankte der Verlauf von *Thalamus* um die Nulllinie, wohingegen bei Betrachtung des *sensorischen Eingangs* beide Gruppen einen komplexeren Prozess durchliefen: der postoperativen Reduktion der Aktivierungsstärke folgte, ein auf Tag 21 beschränkter, kurzweiliger Anstieg (zurück auf den Ausgangswert), welcher wiederum erneut zum Ende der Messreihe unter die Nulllinie sank.

Die Aktivierungsstärke im *sensorischen Cortex* beider Gruppen variierte auffallend, wenn auch nicht signifikant, durch den Anstieg der CCI-Gruppe (gelb) bzw. Abfall der SHAM-Gruppe (blau) an Tag 14. Im weiteren Verlauf näherten sie sich dem Ausgangswert wieder an.

Während die Aktivierungsstärke des *Assoziationscortexes* über die Versuchsdauer zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant voneinander abwich, konnte bei den beiden anderen funktionellen Strukturen des medialen Schmerzsystems, durch den deutlichen Anstieg der CCI-Gruppe an Tag 21 im *Hippocampus* und durch die zeitgleiche Zunahme der SHAM-Gruppe respektive Reduktion der CCI-Gruppe an Tag 6 in der *Amygdala*, je ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte durch, wenn auch minimaler Anstieg der Aktivierungsstärke der CCI-Gruppe und ausgeprägter Verringerung der Aktivierungsstärke der SHAM-Gruppe an Tag 4 im *Cerebellum* beobachtet werden. Im Gegensatz zum *Hypothalamus*, bei dem die CCI-Gruppe einen, mit Ausnahme von Tag 14, um die Nulllinie schwankenden Verlauf aufwies und die SHAM-Gruppe nach initialen Reduktion um 50 % des Ausgangswertes über den gesamten Messzeitraum stagnierte, waren im *motorischen Cortex* und den *Basalganglien* deutlich dynamischere Verläufe nachzuweisen. Beide Gruppen zeigten im Vergleich zu den vorher erwähnten Strukturen ein markant hervorstechendes Maximum (CCI: Tag 21; SHAM: Tag 8) der Aktivierungsstärke im *motorischen Cortex*. Im anschließenden Messverlauf fielen die CCI-Tiere an Tag 56 auf ihr Ausgangsniveau zurück, wohingegen die Kontrolltiere erneut darüber hinaus anstiegen.

3.3.3 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen

Nachdem bereits eine Vielzahl von dynamischen Veränderungen bei Stimulation der Pfoten mit 45 °C und somit Verarbeitung einer nicht-schmerzhaften Temperatur von Tieren mit chronisch neuropathischen bzw. deren Kontrollen (Scheinoperation) über den gesamten Versuchszeitraum gezeigt werden konnten (s. o), soll nun im Folgenden die Auswirkung eines schmerzhaften Reizes von 55 °C untersucht werden.

Analog zur Stimulation mit 45 °C erfolgte zunächst die Analyse des Aktivierungsvolumens (je beginnend mit der Zusammenfassung aller Strukturen als Gesamthirn und die Betrachtung bestimmter, der Schmerzmatrix zugehöriger funktionellen Strukturen) der ipsilateralen (operierten) und contralateralen (nicht-operierten) Pfoten beider Versuchsgruppen gefolgt von den in gleicher Weise dargestellten Ergebnissen der Einwirkung einer induzierten Neuropathie auf die Aktivierungsstärke.

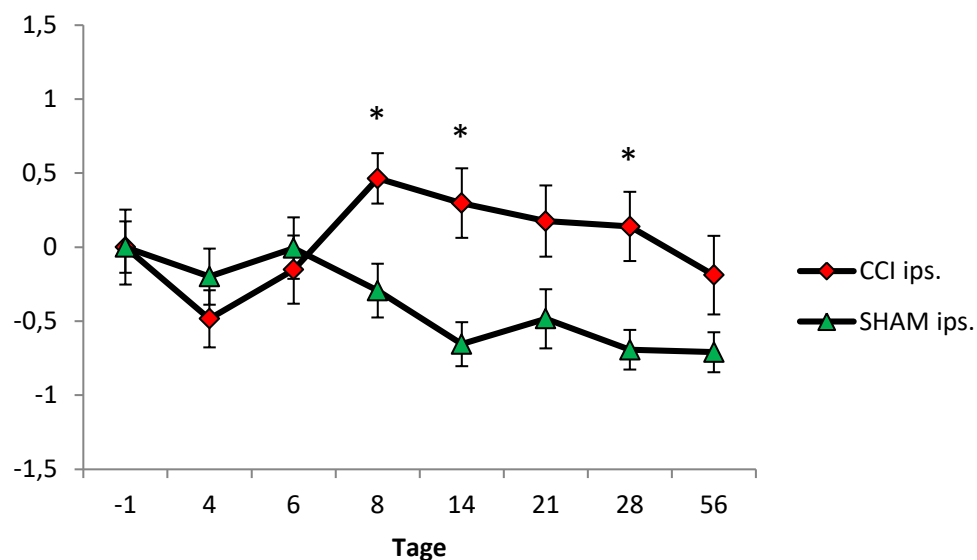


Abbildung 44: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Wie auch bei Stimulation der ipsilateralen Pfote mit nicht-schmerzhaften 45 °C (s. Abbildung 36) nahm das Aktivierungsvolumen der **CCI-Gruppe** (rot) postoperativ zum Tag 4 um die Hälfte des Ausgangswertes ab (s. Abbildung 44). Jedoch erfolgte anschließend, im Gegensatz zu

Stimulation mit 45 °C, ein sofortiger kontinuierlicher Anstieg bis zum Aktivitätsmaximum an Tag 8 (Minimum bei 45 °C), mit einer darauffolgenden gleichmäßigen Reduktion bis zum Ende der Messreihe.

Kontrovers zur Stimulation mit 45 °C zeigte sich der Verlauf der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (grün). Bis auf minimale Zunahmen an Tag 6 (Rückkehr auf das Ausgangsniveau) und Tag 21 war eine persistente Abnahme über den gesamten Zeitverlauf zu beobachten. Dies resultierte in einem Minimum an Tag 56.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben sich aufgrund des gegensätzlichen Verhaltens an Tag 8 und der starken Abnahme der SHAM-Gruppe an den Tagen 14 und 28.

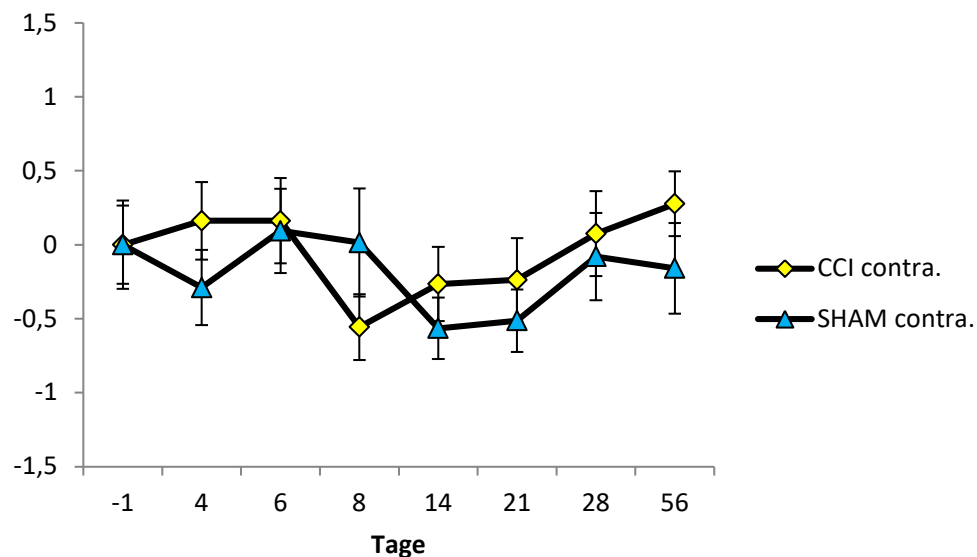


Abbildung 45: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des aktivierten Volumens des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Nachdem in der **CCI-Gruppe** (gelb) der Ausgangswertes bis 6 Tage nach der Operation konstant aufrechterhalten wurde, folgte ein sehr markanter Abfall auf das Verlaufsmilimum an Tag 8 (ca. 60 % unterhalb des Ausgangswertes) (s. Abbildung 45). Im Anschluss entwickelte sich ein kontinuierlicher Anstieg bis am Tag 56 das Maximum im Gesamthirn erreicht wurde. Die **SHAM-Gruppe** (blau) zeigte bereits eine unmittelbar postoperativ auftretende Reduktion mit Wiederanstieg und Plateauphase auf das Ausgangsniveau an den Tagen 6 und 8. Daraufhin

folgte ein Abfall auf das Minimum an Tag 14 mit nachfolgendem erneutem Anstieg, wodurch das Aktivierungsvolumen des Gesamthirns das Ausgangsniveau annähernd wieder erreichte. Hierbei unterschieden sich die beiden Gruppen in ihrem Verlauf nicht signifikant zueinander.

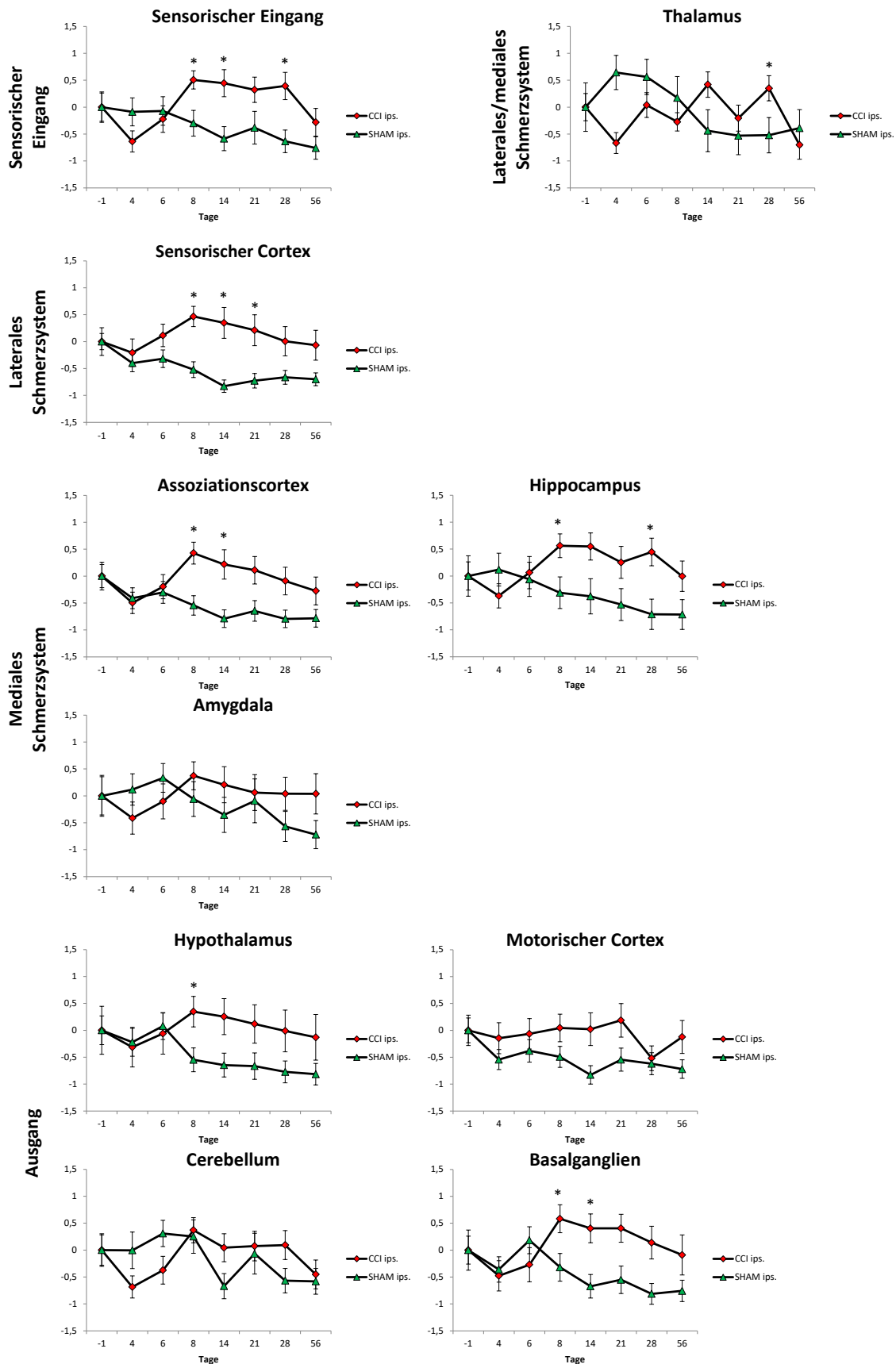


Abbildung 46: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Analog zur Stimulation mit 45 °C der ipsilateralen Pfote (s. Abbildung 38) nahm bei allen Strukturen der **CCI-Tiere** (rot) das Aktivierungsvolumen bei 55 °C postoperativ ab (s. Abbildung 46). Nach dieser Reduktion konnte ein direkter Wiederanstieg bis zum Maximum an Tag 8 (Ausnahme *Thalamus* und *motorischer Cortex*) beobachtet werden, auf welches wiederum eine mehr oder minder gleichförmige Abnahme bis zum Ausgangswert an Tag 56 folgte. Mit Ausnahme von *Thalamus* und *Cerebellum*, welche sich am Tag 56 unterhalb ihres Ausgangswertes befanden, näherten sich alle Strukturen am Ende der Messreihe in etwa dem Basiswert wieder an. Dabei zeigte der *Thalamus* einen mit Abstand zu den anderen Strukturen deutlich ausgeprägten dynamischen (zickzackförmigen) Verlauf über den gesamten Versuchszeitraum.

Im Gegensatz zu nicht-schmerzhaften Stimulation mit 45 °C, konnte bei 55 °C bis auf wenige Ausnahmen über den gesamten Versuchszeitraum nur Werte beobachtet werden, die über dem Ausgangswert lagen. In Summe ließen sich auch weniger dynamischere Verläufe als bei 45 °C finden.

Konträr zu 45 °C, aber analog der CCI-Gruppe, sank bei der **SHAM-Gruppe** (grün) das Aktivierungsvolumen mit Ausnahme von *Thalamus*, *Hippocampus*, *Amygdala* und *Cerebellum* postoperativ ab. Anschließende mehr oder weniger kontinuierliche Abnahmen bis Tag 56 waren im *sensorischen Eingang*, *sensorischer Cortex*, *Assoziationscortex*, *Hippocampus*, *motorischer Cortex*, *Amygdala*, *Hypothalamus* und *Basalganglien* zu finden, wobei bei Letzteren zusätzlich vor der beschriebenen Abnahme ein sich auf Tag 6 beschränkendes Maximum einstellte. Bei allen funktionellen Strukturen der SHAM-Gruppe beschränkte sich das auftretende Minimum auf das letzte Drittel der Messreihe.

Signifikante Unterschiede waren vor allem an Tag 8 (*sensorischer Eingang*, *sensorischer Cortex*, *Assoziationscortex*, *Hippocampus*, *Hypothalamus* und *Basalganglien*) zu finden.

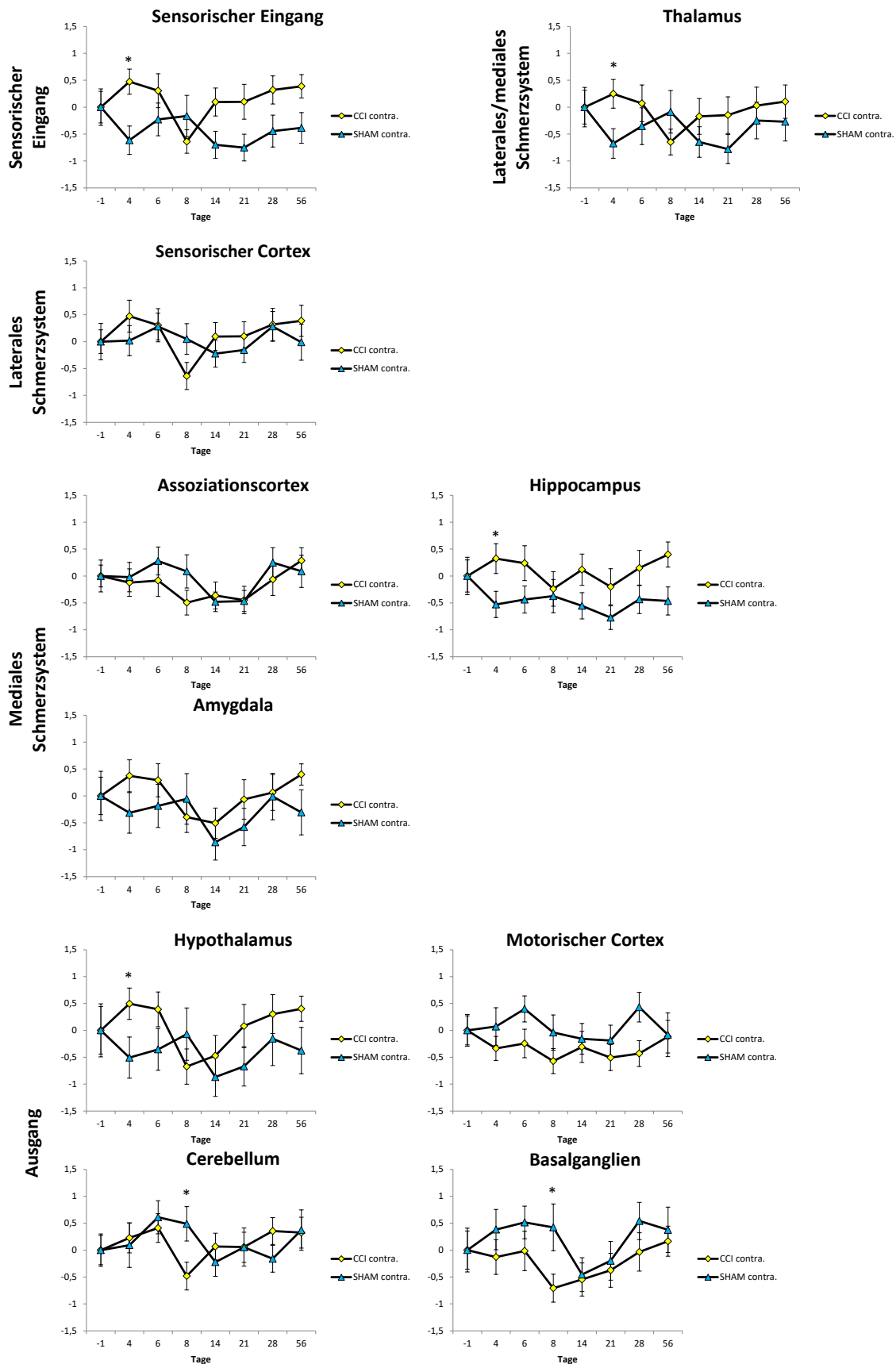


Abbildung 47: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Mit Ausnahme von motorischen Cortex, Assoziationscortex und Basalganglien wiesen alle Strukturen der **CCI-Gruppe** (gelb) einen ähnlichen Verlauf auf: postoperativ kam es an Tag 4 zu einem Anstieg des Aktivierungsvolumens und einer anschließenden Reduktion bis zum Minimum an Tag 8 (Ausnahme: *Amygdala* Tag 14) sowie erneuter kontinuierlicher Zunahme bis einschließlich Tag 56 (s. Abbildung 47). Bis auf den zu Beginn auftretenden Anstieg, verhielt sich das Aktivierungsvolumen des *Assoziationscortex* und der *Basalganglien* analog zum dem der übrigen Strukturen. Der Verlauf im *motorischen Cortex* zeigte sich nach seinem postoperativen Abfall an Tag 4 wenig dynamisch und näherte sich erst an Tag 56 wieder dem Ausgangswert an.

Im Vergleich zum Aktivierungsvolumen bei 45 °C (s. Abbildung 39) ließ sich bei schmerzhaften 55 °C ein deutlich abgrenzbarer, weniger dynamischerer Verlauf der CCI-Gruppe (gelb) beobachten, der jedoch überwiegend konträr zu dem der ipsilateralen Pfote verlief (s. Abbildung 46).

In der **SHAM-Gruppe** (blau) war eine im *sensorischen Eingang*, *Thalamus*, *Amygdala* und *Hypothalamus* deutlich nach der Operation auftretende Reduktion an Tag 4 zu beobachten. Daraufhin trat ein Anstieg bis Tag 8 auf, auf welchem eine nochmalige Abnahme bis Tag 14 (*Amygdala* und *Hypothalamus*) respektive Tag 21 (*sensorischer Eingang* und *Thalamus*) sowie ein nachfolgender Anstieg bis Ende der Messreihe folgten, wobei der Ausgangswert nicht mehr überschritten wurde. Eine weitere Gruppe von Strukturen, deren Verlauf weitgehend übereinstimmte, setzte sich aus *sensorischen Cortex*, *Assoziationscortex*, *motorischen Cortex*, *Cerebellum* und *Basalganglien* zusammen. Nach anfänglichem Anstieg des Aktivierungsvolumens, kam es zur Abnahme bis das Minimum an Tag 14 erreicht wurde. Im Anschluss folgte wiederum ein Anstieg am Tag 28 (Ausnahme *Cerebellum*) und die Annäherung an den Ausgangswert an Tag 56 (Ausnahme *Cerebellum*). Vergleichend zum Aktivierungsvolumen (55 °C) der ipsilateralen Pfote (s. Abbildung 46) wiesen die Einzelstrukturen der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe einen überwiegend meist deutlich dynamischeren und weniger homogenen Verlauf auf (s. Abbildung 47).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ließen sich im *sensorischen Eingang, Thalamus, Hippocampus* und *Hypothalamus* jeweils an Tag 4 und im *Cerebellum* und den *Basalganglien* jeweils an Tag 8 finden.

3.3.4 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der ipsilateralen und kontralateralen Pfote beider Gruppen

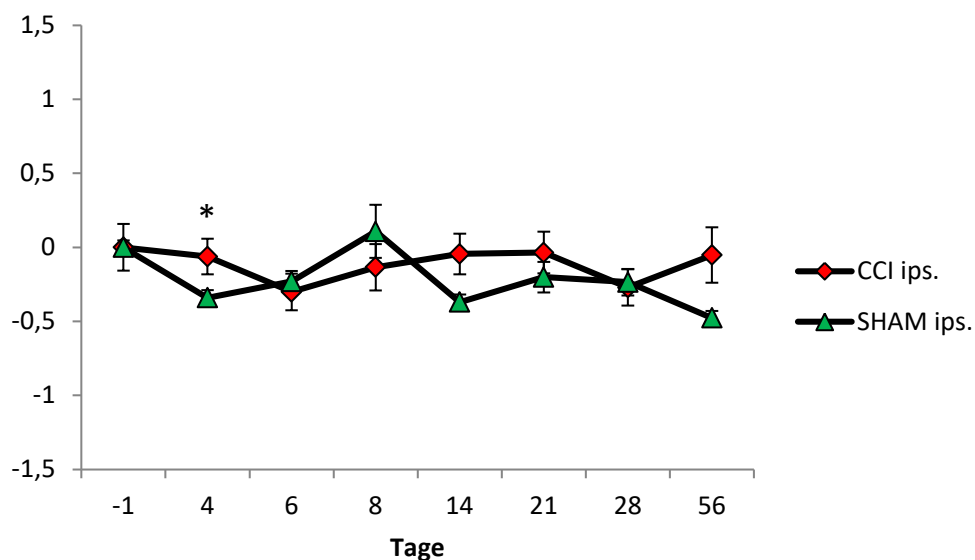


Abbildung 48: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen. (* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Im Vergleich zur Aktivierungsstärke bei 45 °C (s. Abbildung 40) und dem Aktivierungsvolumen bei 55 °C (s. Abbildung 44) zeigte die Aktivierungsstärke des Gesamthirns der **CCI-Gruppe** einen weniger dynamischeren Verlauf (s. Abbildung 48). Analog zur Aktivierungsstärke bei nicht-schmerzhaften 45 °C trat das Minimum am Tag 6 auf und kehrte an Tag 56 auf den Ausgangswert zurück.

Ein zur Aktivierungsstärke bei 45 °C ähnlicher Verlauf, jedoch mit stärkerer postoperativer Abnahme an Tag 4 und Reduktion um 50 % des Ausgangswertes an Tag 56, konnte bei der **SHAM-Gruppe** beobachtet werden.

Die beiden Gruppen verhielten sich nur unmittelbar nach erfolgtem Eingriff signifikant unterschiedlich zueinander.

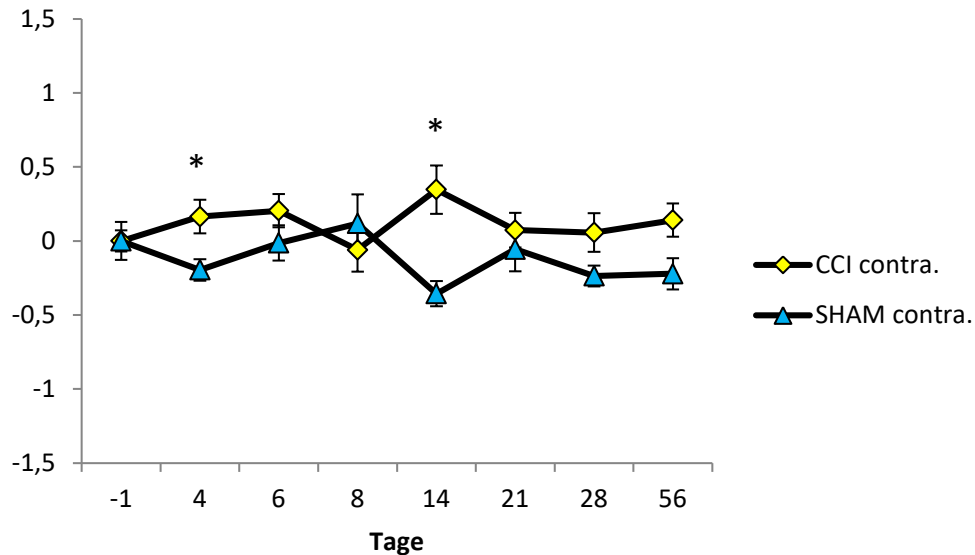


Abbildung 49: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Die Aktivierungsstärke bei 55 °C der **contralateralen Pfote der CCI-Gruppe (gelb)** stieg unmittelbar postoperativ bis zum Tag 6 minimal an (s. Abbildung 49). Anschließend folgte die Reduktion auf das Verlaufsminimum an Tag 8, eine erneute Zunahme auf das Maximum an Tag 14 und Zurückkehren auf den Ausgangswert mit wiederum tendenzieller Zunahme zum Ende der Messreihe.

Konträr zur CCI-Gruppe sank die Aktivierungsstärke der **SHAM-Gruppe** zum Tag 4 ab. Daraufhin erreichte diese ihr Maximum am Tag 8, fiel anschließend an Tag 14 auf sein Minimum ab und schwankte zwischen den Tagen 21-56 im Bereich von 10-25% unterhalb des Ausgangswertes.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten an den Tagen 4 und 14 beobachtet werden.

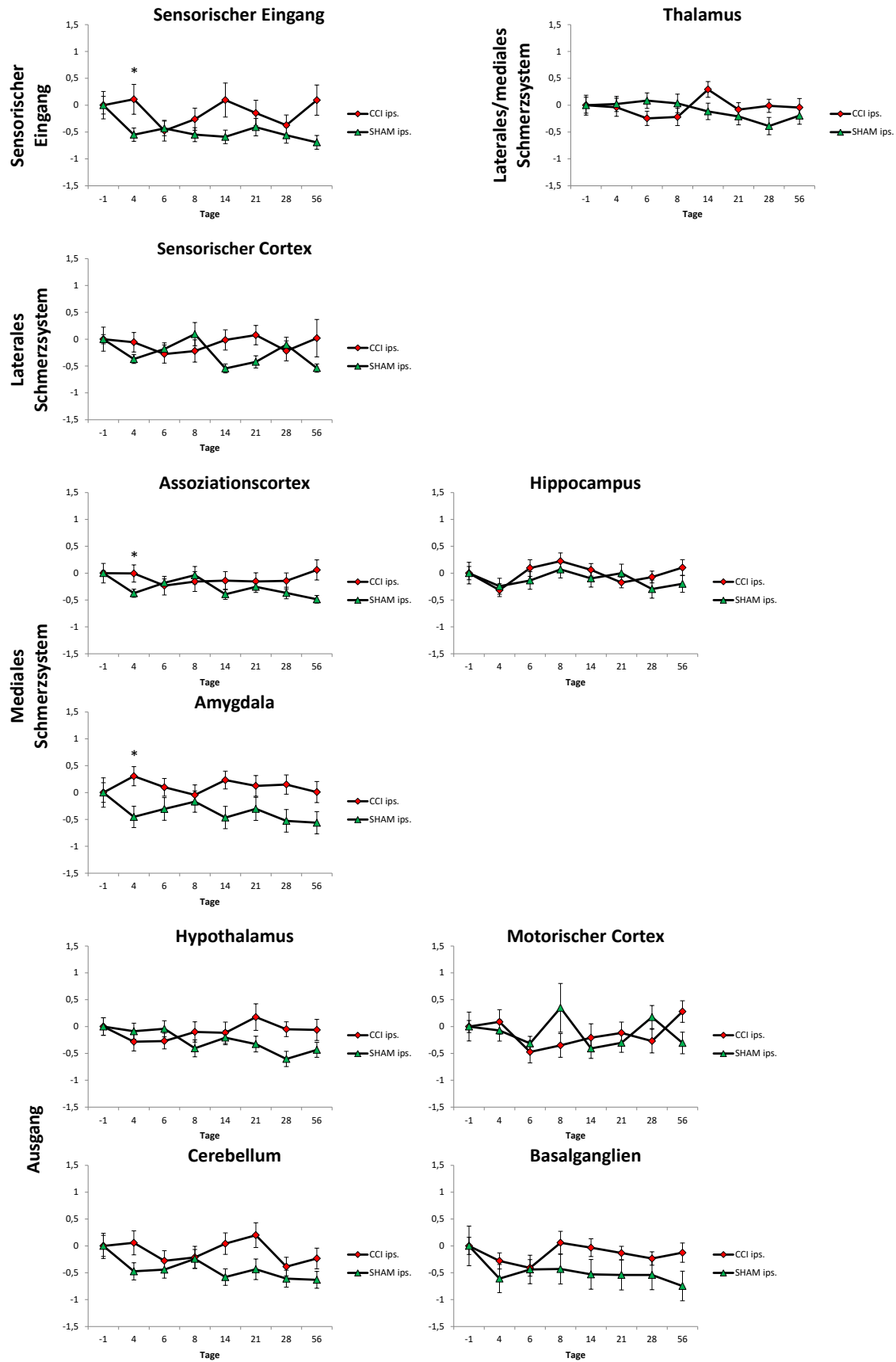


Abbildung 50: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Ein im Gegensatz zur Aktivierungsstärke bei 45 °C (s. Abbildung 42) und zum Aktivierungsvolumen bei 55 °C (s. Abbildung 46) im Großen und Ganzen einheitlich auftretendes Muster, konnte bei der Aktivierungsstärke der **CCI-Tiere** (rot) bei 55 °C nicht beobachtet werden (s. Abbildung 50). Die größte Dynamik der CCI-Gruppe entwickelte sich im *sensorischen Eingang*, *motorischen Cortex* und *Cerebellum*. Bei den genannten Strukturen ergab sich unmittelbar postoperativ ein minimaler Anstieg, gefolgt von einer Reduktion auf das Verlaufsminimum an Tag 6. Nachfolgend erreichte die Aktivierungsstärke im *sensorischen Eingang* den Ausgangswert an Tag 14 wieder, nahm wiederum bis Tag 28 ab und stieg erneut minimal über das Ausgangsniveau bis Tag 56. Im *Cerebellum* war der Wiederanstieg nach dem Minimum im Vergleich zum sensorischen Eingang um einen Messzeitpunkt verschoben (Tag 21), bevor der Ausgangswert an Tag 56 wiederum nach kurzzeitigem Abfall an Tag 28 tendenziell erreicht wurde. Der *motorische Cortex* zeigte nach minimaler Zunahme an Tag 4 einen sofortigen Abfall bis zum Minimum an Tag 6. Anschließend erfolgte bis Tag 56 ein Wiederanstieg über den Ausgangswert. *Sensorischer Cortex*, *Assoziationscortex* und *Amygdala* schwankten im Großen und Ganzen um den Ausgangswert. Im *Thalamus* konnte nach einem Plateauminimum an den Tagen 6 und 8 ein Anstieg zum Maximum an Tag 14, bevor die Nulllinie wieder erreicht wurde, beobachtet werden. Im *Hypothalamus* erfolgte nach einem leichten, postoperativen bis Tag 6 anhaltenden Abfall, ein Anstieg bis zum Maximum am 21. Messtag. Nachfolgend kehrte die Aktivierungsstärke zum Verlaufsende auf das Ausgangsniveau zurück. Die Aktivierungsstärke in den *Basalganglien* fiel deutlich bis zum Minimum am Tag 6 ab. Daraufhin folgte direkt ein Anstieg auf das Maximum an Tag 8 und das Zurückkehren auf das Ausgangsniveau bis Tag 56.

Die **ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe (grün)** (s. Abbildung 50) zeigte bei den meisten Strukturen, ähnlich dem Aktivierungsvolumen, nach erfolgter Operation eine Reduktion der Aktivierungsstärke. Im *sensorischen Eingang*, *Amygdala*, *Cerebellum* und *Basalganglien* verblieb die Aktivierungsstärke bis zum Ende der Messreihe alles in allem konstant unter dem Basiswert von Tag-1. Wesentlich dynamischere Verläufe konnte man bei den *corticalen* Strukturen beobachten. Bei diesen erfolgte postoperativ ein Abfall mit anschließendem Anstieg bis Maximum an Tag 8. An dieses Verlaufsmaximum knüpfte unmittelbar eine

Reduktion an Tag 14 an, wobei der *Assoziationscortex* im Anschluss nur minimal abnehmende Tendenz aufzeigte. Währenddessen war im *sensorischen* und *motorischen Cortex* jeweils an Tag 28 nochmal ein deutlicher Anstieg zu beobachten.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wurden im *sensorischen Eingang*, im *Assoziationscortex* und der *Amygdala* jeweils an Tag 4 gefunden.

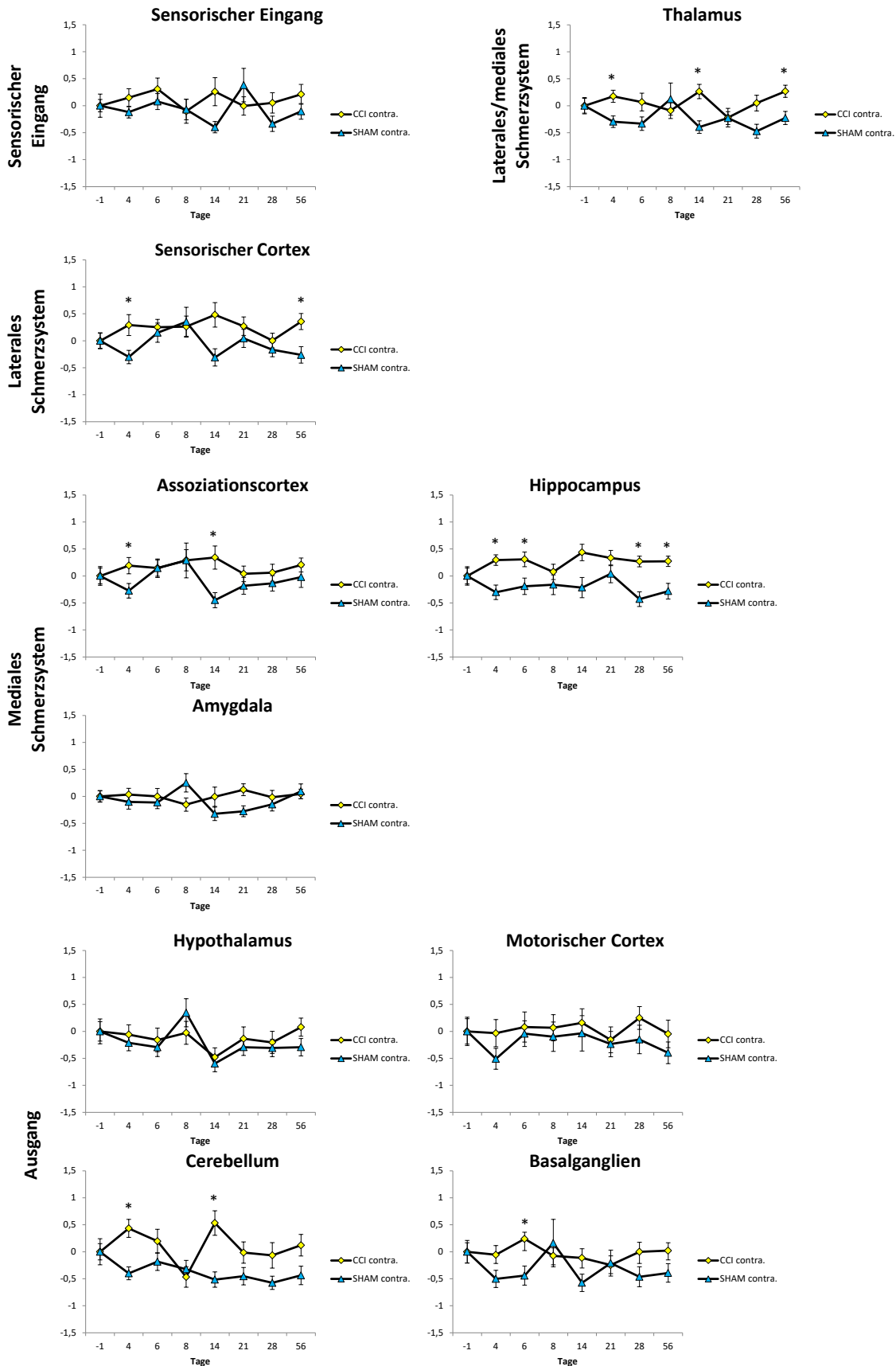


Abbildung 51: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 55 °C über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Im Gegensatz zum Aktivierungsvolumen bei einer Stimulationstemperatur von 55 °C (s. Abbildung 47) konnte bei der **contralateralen Pfote der CCI-Gruppe** kein einheitliches Verlaufsmuster der Aktivierungsstärke in den einzelnen Strukturen festgestellt werden (s. Abbildung 51). Dennoch zeigten alle Strukturen mit Ausnahme von *Amygdala*, *Hypothalamus*, *motorischer Cortex* und *Basalganglien* einen deutlichen postoperativen Anstieg. Die Aktivierungsstärke von *Amygdala*, *motorischem Cortex* und *Basalganglien* verlief wenig dynamisch und pendelte mit wenigen Ausnahmen (bei *Amygdala* und *motorischer Cortex* vor allem in der zweiten, bei *Basalganglien* in der ersten Messhälfte) um das Ausgangsniveau. Weitaus dynamischer und mit der im Verlauf größten Veränderung zum Ausgangswert, zeigte sich das *Cerebellum* mit der deutlichen Reduktion auf sein Minimum an Tag 8, dem unmittelbaren Anstieg auf das Maximum am darauffolgenden Messtag und die Rückkehr auf den Ausgangswert an den Tagen 21 bis 56. Ein ähnlicher, aber weniger ausgeprägter Verlauf war im *sensorischen Cortex* zu beobachten. Im *sensorischen Eingang* und *Thalamus* verlief die Aktivierungsstärke nach dem postoperativen Anstieg sehr schwankend mit Abfall an Tag 8, Zunahme an Tag 14, Abnahme an Tag 21 und anschließend konstante Zunahme bis einschließlich Tag 56. Die Aktivierungsstärke im *Assoziationscortex* und *Hippocampus* verlief nach dem Anstieg an Tag 4 im Großen und Ganzen konstant. Im *Hypothalamus* konnte eine geringe Abnahme der Aktivierungsstärke bis Tag 6 beobachtet werden, welche nach minimaler Zunahme an Tag 8 wiederum von einer massiven Abnahme auf das Verlaufsminimum an Tag 14 und darauffolgender Anstieg bis Ende der Messreihe gefolgt wurde.

Wie schon bei der Aktivierungsstärke bei 45 °C (s. Abbildung 43) und dem Aktivierungsvolumen bei 55 °C (s. Abbildung 47) konnte bei der **contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe** ein unmittelbar nach der Operation auftretende Reduktion der Aktivierungsstärke bei 55 °C, welche bei den meisten Strukturen sich nur auf Tag 4 beschränkte (Ausnahmen: *Thalamus*, *Amygdala*, *Hypothalamus*) festgestellt werden. *Thalamus*, *sensorischer Cortex*, *Assoziationscortex*, *Amygdala*, *Hypothalamus* und die *Basalganglien* zeigten an Tag 8 ihre Verlaufsmaxima. Bei diesen Strukturen kam es anschließend zur Reduktion und zu einem zum Großteil konstanten Verlauf bis Ende der

Messreihe. Das Maximum des sensorischen Eingangs befand sich am Tag 21. Daraufhin folgte eine Reduktion unterhalb des Ausgangswertes. Die Aktivierungsstärke des *Hippocampus* bewegte sich, mit Ausnahme von einem minimalen Anstieg an Tag 21 und anschließendem Minimum an Tag 28, konstant auf dem am Tag 4 erreichten Wert. Der *motorische Cortex* zeigte nach der postoperativen Reduktion einen Anstieg (annähernd auf den Ausgangswert) an Tag 6. Daraufhin folgte eine kontinuierliche schwache Abnahme bis Tag 56. Die Aktivierungsstärke des *Cerebellums* verblieb nach Tag 4 konstant unterhalb des Ausgangsniveaus.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten im *Thalamus* an den Tagen 4, 14 und 56, im *sensorischen Cortex* an den Tagen 4 und 56, im *Assoziationscortex* an den Tagen 4 und 14, im *Hippocampus* an den Tagen 4, 6, 28 und 56, im *Cerebellum* an den Tagen 4 und 14 sowie in den *Basalganglien* am Tag 6 festgestellt werden.

3.3.5 Mechanische Stimulation mit 40 g: Vergleich des Aktivierungsvolumens ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen

Ein zur thermischen Stimulation ähnlicher, jedoch in der zweiten Messhälfte weitaus dynamischerer Verlauf konnte für die mechanische Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** im **Gesamthirn** festgestellt werden (s. Anhang Abbildung 69). Im Gegensatz dazu unterschied sich das Aktivierungsvolumen der mechanischen Stimulation der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** markant zu der der thermischen Stimulation. Hier ergab sich ein direkt nach der Operation am Tag 4 auftretender Anstieg, welcher dann durch eine kontinuierliche, jedoch sehr dynamische Abnahme in das Verlaufsminimum an Tag 56 resultierte. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen im Gesamthirn konnten an den Tagen 4 und 28 festgestellt werden.

Analog zum Aktivierungsvolumen der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe bei 55 °C (s. Abbildung 46), war bei einem Großteil der Strukturen bei mechanischer Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** (Ausnahmen: *Assoziationscortex*, *Hypothalamus* und *motorischer Cortex*) eine unmittelbar nach der Operation auftretende Reduktion, welche dann durch einen, in der überwiegenden Mehrzahl der Strukturen bis einschließlich Tag 8 anhaltenden, Anstieg kompensiert wurde, zu beobachten (s. Anhang Abbildung 70). Anschließend folgte bis zum Ende der Messreihe, mit Ausnahme von *Hypothalamus*, ein im Gegensatz zur thermischen Stimulation massiv dynamisches Verhalten (Reduktion an den Tagen 14 und 28, Zunahme an den Tagen 21 und 56).

Konträr zur thermischen Stimulation mit 55 °C hingegen, zeigte sich das Aktivierungsvolumen der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** in der ersten Messhälfte. In allen Strukturen konnte ein Anstieg an Tag 4, in den *sensorischen Cortices* und *Cerebellum* bis einschließlich Tag 6, beobachtet werden. Danach erfolgte größtenteils eine Abnahme bis zum Minimum fast aller Strukturen am Tag 56, welche jedoch durch eine bei den meisten Strukturen nochmals am Tag 28 auftretende Zunahme unterbrochen wurde (s. Anhang Abbildung 70).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen traten vor allem am Tag 4 (*sensorischer Eingang, Hippocampus, Amygdala, Cerebellum* und *Basalganglien*) sowie am Tag 28 im *Cerebellum* auf.

Bei Betrachtung des Aktivierungsvolumen der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe bei mechanischer Stimulation konnte im Gesamthirn, vergleichbar mit der ipsilateralen Pfote, eine Abnahme zu Messtag 4 und darauffolgender, allerdings nur bis Tag 6 andauernder Anstieg (ipsilateral bis Tag 8) beobachtet werden (s. Anhang Abbildung 73). Zwischen den Tagen 6 und 21 wechselten sich mäßige Zu- und Abnahmen ab, bis schließlich ab dem 21. Tag der Versuchsreihe ein kontinuierlicher Anstieg mit dem Verlaufsmaximum an Tag 56 (analog zur thermischen Stimulation mit 55 °C) zu verzeichnen war.

Ein tendenziell zur ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe ähnlicher Verlauf des Aktivierungsvolumens im Gesamthirn konnte bei der **contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe** beobachtet werden. Hierbei kam es zu einem Anstieg zum Verlaufsmaximum an Tag 4 mit anschließenden Schwankungen von 25-50 % oberhalb des Ausgangswertes zwischen den Tagen 6 bis 14. An Tag 21 sank das Aktivierungsvolumen auf das Verlaufsminimum, stieg an Tag 28 wieder knapp auf den Ausgangswert an, um dann zum Ende der Messreihe wiederum bis beinahe auf das Minimum abzufallen. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten lediglich aufgrund ihres postoperativen an Tag 4 gegensätzlichen Verhaltens festgestellt werden.

Das Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe aller aufgezeigten Strukturen sank, wie schon im Gesamthirn zu beobachten war, unmittelbar postoperativ an Tag 4 (s. Anhang Abbildung 74). Anschließend folgten bis Tag 21 sich abwechselnde Zu- und Abnahmen im *sensorischen Eingang, sensorischen Cortex, Assoziationscortex, Amygdala* und den *Basalganglien*, welche sie schließlich an den Tagen 28 und 56 auf Werte über denen der Ausgangsmessung einpendelten. Im *Thalamus* erfolgte nach

der Reduktion an Tag 4 ein kontinuierlicher Anstieg bis einschließlich Tag 14 mit nachfolgendem dynamischem Verlauf, bis das Aktivierungsvolumen sich an Tag 56 dem Basiswert wieder annäherte. Das Aktivierungsvolumen des *Hippocampus* erreichte nach anfänglichen der Abnahme den Ausgangswert an Tag 6 wieder, schwankte zwischen den Tagen 6 bis 28 um diesen und sank erneut an Tag 56 um etwa 40 % ab. Das Alleinstellungsmerkmal des *Hypothalamus* ist die bis einschließlich Tag 6 anhaltende postoperative Reduktion des aktivierten Volumens. Danach folgte ein Anstieg mit einer anknüpfenden Plateauphase (Tag 8 bis 14), eine abermals sich einstellende massive Abnahme an Tag 21 mit darauffolgendem kontinuierlichem Anstieg bis zum Ende der Versuchsreihe. Ein ebenfalls überwiegend kontinuierlicher Anstieg, der allerdings direkt an die an Tag 4 auftretende Abnahme anknüpft, konnte bis Tag 56 (Maximum) im *motorischen Cortex* beobachtet werden. Im Gegensatz dazu, sank das aktivierte Volumen der contralateralen Pfote der CCI-Tiere im *Cerebellum* kontinuierlich nach dem am Tag 6 deutlichen Anstieg bis einschließlich Tag 28 ab, bis sich schließlich ein massiver Anstieg am Tag 56 einstellte.

Das aktivierte Volumen der **contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (s. Anhang Abbildung 74) wies eine, für alle Strukturen charakteristische, mit der ipsilateralen Pfote vergleichbare und an Tag 4 auftretende postoperative Zunahme auf (mit Ausnahme von *Cerebellum* meist über 50 % des Ausgangswertes). Nachfolgend kam es mit Ausnahme von *Thalamus* und *Amygdala* zu einem bis Tag 21 kontinuierlichen Abfall, welcher im *sensorischen Cortex*, *Assoziationscortex*, *Hypothalamus*, *Cerebellum* und *Basalganglien* von einem weiteren Anstieg an Tag 8 bzw. im *Hippocampus* an Tag 14 unterbrochen wurde. An Tag 28 erfolgte ein weiterer, beim Großteil der Strukturen deutlicher Anstieg, welcher wiederum in einer Reduktion auffallend unterhalb des Ausgangsniveaus an Tag 56 endete. Im Großen und Ganzen stimmten die Verläufe des Aktivierungsvolumens beider Pfoten der SHAM-Gruppen überein.

Wie der Verlauf beider Gruppen im Gesamthirn schon andeutete, ließen sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen im *Thalamus*, *Assoziationscortex*, *Hippocampus*, *Amygdala*, *Hypothalamus*, *motorischer Cortex* und *Basalganglien* vor allem am Tag 4 sowie zusätzlich am Tag 6 im *Hypothalamus* feststellen.

3.3.6 Mechanische Stimulation mit 40 g: Vergleich der Aktivierungsstärke der ipsilateralen und contralateralen Pfote beider Gruppen

Mit Ausnahme von dem am Tag 6 auftretende Maximum der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe, schwankte die Aktivierungsstärke des Gesamthirns beider Gruppen über den gesamten Messerverlauf um den Ausgangswert (s. Anhang Abbildung 71).

Somit wurden auch, bis auf die an Tag 4 auftretenden Maxima im *sensorischen Eingang*, *sensorischen Cortex*, *Assoziationscortex*, *Hypothalamus*, *motorischer Cortex* und *Cerebellum*, und den an den Tagen 21 (*Hypothalamus*), 28 (*motorischer Cortex*) und 56 (*Cerebellum*) auftretenden Minima, wenig dynamische Verläufe in den Einzelstrukturen der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** gefunden (s. Anhang Abbildung 72).

Ähnlich verlief die Aktivierungsstärke der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Tiere**. *Thalamus*, *Assoziationscortex* und *Hippocampus* pendelten größtenteils über den gesamten Messverlauf um den Nullwert. Die Aktivierungsstärke des *sensorischen Eingangs* zeigte ein deutliches Maximum an Tag 4, welche dann über einen weiteren Anstieg an Tag 21 in das Verlaufsminimum an Tag 56 übergang. Die Aktivierungsstärken der *Amygdala*, des *Hypothalamus* und der *Basalganglien* schwankten zwischen den Tagen 4 bis 56 innerhalb des Ausgangswertes und Werte bis ca. 40 % unter der Nulllinie. Lediglich an Tag 56 stieg sie in der *Amygdala* über den Ausgangswert an. Im *motorischen Cortex* konnte ab dem 6. Tag ein im Gegensatz zum Ausgangswert erhöhte Aktivierungsstärke beobachtet werden, welche sich gegen Ende der Messreihe erneut dem Basiswert annäherte. Nach anfänglicher Zunahme zum Tag 4, folgte eine, mit Ausnahme eines erneuten Anstiegs an Tag 21, konstante Abnahme über den kompletten Messzeitraum.

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen befanden sich ausschließlich in den *Basalganglien* an den Tagen 4 und 21.

Eine hohe Ähnlichkeit zur Aktivierungsstärke der ipsilateralen Pfoten konnte im Verlauf der **contralateralen Pfoten** im Gesamthirn festgestellt werden (s. Anhang Abbildung 75). Auch hier erfolgte der Anstieg auf das Maximum der CCI-Gruppe an Tag 6. Daraufhin folgten durch eine kontinuierliche Reduktion das Minimum an Tag 28 und der Rückgang auf den Ausgangswert an Tag 56. Die Aktivierungsstärke der contralateralen Pfote der SAHM-Gruppe nahm postoperative um ca. 10-20 % ab, verblieb mehr oder weniger auf diesem Niveau bis zum 14. Messtag, um dann, nach einem sehr geringen Anstieg an Tag 21, auf das

Verlaufsmilimum zu sinken. Durch den massiven Anstieg der CCI-Gruppe an Tag 4 trat lediglich zu diesem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen auf. Ein zum Gesamthirn vergleichbarer Verlauf der Aktivierungsstärke der **contralateralen Pfote der CCI-Gruppe** konnte im *sensorischen Eingang*, *sensorischer Cortex*, im *Assoziationscortex*, in der *Amygdala* und im *Cerebellum* beobachtet werden (s. Anhang Abbildung 76). Bei Betrachtung von *Hypothalamus* und *motorischen Cortex* fiel an Tag 14 ein zusätzlicher Anstieg auf, wobei das Maximum der zuletzt genannten Struktur schon an Tag 4 auftrat. Die Aktivierungsstärke im *Thalamus* pendelte im Großen und Ganzen über die gesamte Messreihe um den Basiswert. Ein gleichmäßiger postoperativer Anstieg führte im *Hippocampus* zum Erreichen des Maximums an Tag 8, wobei die Aktivierungsstärke im Anschluss wieder bis zum 56. Tag auf das Ausgangsniveau zurückging. Ein weniger eindeutiges Muster stellte der Verlauf der *Basalganglien* dar. Hier schwankte die Aktivierungsstärke zwischen dem Ausgangswert und ca. 30 % unter diesem.

Ein mit der Aktivierungsstärke der SHAM-Gruppe im Gesamthirn mehr oder weniger vergleichbarer Verlauf war im *Thalamus*, *Hippocampus*, *Amygdala*, *Hypothalamus* und *Cerebellum* zu beobachten. Ähnlich zum Gesamthirn, jedoch mit einem am Tag 21 auftretendem Maximum, verhielt sich Aktivierungsstärke im *sensorischen Eingang* und *sensorischen Cortex* sowie *Assoziationscortex*. *Hypothalamus* und *motorischer Cortex* zeigten nach der postoperativen Reduktion an Tag 4 einen Anstieg bis Tag 14 (Maximum), einen darauffolgenden erneuten Abfall an Tag 21 mit anschließendem Anstieg zum Tag 56 (minimal bei *Hypothalamus*; zurück zum Ausgangswert beim *motorischen Cortex*).

3.3.7 Zusammenfassung der BOLD-Auswertung

BEOBACHTUNG	AV CCI 45 °C	AV SHAM 45 °C	AS CCI 45 °C	AS SHAM 45 °C
Keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen	cxS; cxM; Cer		cxM, Cer	
Tendenziell einheitliches Maximum aller Strukturen (*)	Tag 14, 21	Tag 8	Tag 14	Tag 8
Tendenziell einheitliches Minimum aller Strukturen (*)	Tag 8, 56	Tag -1, 56	Tag 6	Tag 21

Tabelle 12: Zusammenfassung des Vergleichs der ipsilateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 45 °C

AV = Aktivierungsvolumen; AS = Aktivierungsstärke

(*) Nur Tage, bei denen $\geq 50\%$ der Strukturen ein Maximum oder Minimum zeigen

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert)

BEOBACHTUNG	AV CCI 55 °C	AV SHAM 55 °C	AS CCI 55 °C	AS SHAM 55 °C
Keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen	Amg; cxM; Cer		Th; cxS; HC; Hy; CxM; Cer; BG	
Tendenziell einheitliches Maximum aller Strukturen (*)	Tag 8		Tag 56	Tag -1
Tendenziell einheitliches Minimum aller Strukturen (*)	Tag 4	Tag 14, 56	Tag 6	Tag 28, 56

Tabelle 13: Zusammenfassung des Vergleichs der ipsilateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 55 °C

AV = Aktivierungsvolumen; AS = Aktivierungsstärke

(*) Nur Tage, bei denen $\geq 50\%$ der Strukturen ein Maximum oder Minimum zeigen

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert)

BEOBACHTUNG	AV CCI 45 °C	AV SHAM 45 °C	AS CCI 45 °C	AS SHAM 45 °C
Keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen	SE; Th; cxS; cxAss; HC; Amg; cxM; Cer; BG		SE; Th; cxS; cxAss; Hy; cxM; Cer; BG	
Tendenziell einheitliches Maximum aller Strukturen (*)	Tag 6	Tag 6	Tag 14	
Tendenziell einheitliches Minimum aller Strukturen (*)	Tag 8	Tag 56	Tag 28	Tag 28

Tabelle 14: Zusammenfassung des Vergleichs der contralateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 45 °C

AV = Aktivierungsvolumen; AS = Aktivierungsstärke

(*) Nur Tage, bei denen $\geq 50\%$ der Strukturen ein Maximum oder Minimum zeigten

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert)

BEOBACHTUNG	AV CCI 55 °C	AV SHAM 55 °C	AS CCI 55 °C	AS SHAM 55 °C
Keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen	cxS; Amg; cxM		SE; Amg; Hy; cxM	
Tendenziell einheitliches Maximum aller Strukturen (*)	Tag 4	Tag -1	Tag 14	Tag 8
Tendenziell einheitliches Minimum aller Strukturen (*)	Tag 8	Tag 14, 21		Tag 14

Tabelle 15: Zusammenfassung des Vergleichs der contralateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 55 °C

AV = Aktivierungsvolumen; AS = Aktivierungsstärke

(*) Nur Tage, bei denen $\geq 50\%$ der Strukturen ein Maximum oder Minimum zeigten

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert)

Auffällig wenig signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen konnten in den Verläufen der *corticalen* Strukturen und des *Cerebellums* im Aktivierungsvolumen sowie Aktivierungsstärke (45 °C & 55 °C) gefunden werden. Außerdem wurden bei der Stimulation der contralateralen Pfoten beider Gruppen mit 45 °C kaum Strukturen gefunden, die sich in ihren Verläufen des Aktivierungsvolumens und der Aktivierungsstärke signifikant differenzieren.

Diese Beobachtungen müssen jedoch nicht zwingend bedeuten, dass keinerlei Veränderungen innerhalb der Messreihe stattfanden. Demnach müssen neuropathische Schmerzen sich nicht

obligatorisch auf die Verläufe der beiden gezeigten BOLD-Parameter auswirken und können stattdessen auch ausschließlich Konnektivitätsveränderungen mit sich führen.

Bei einem Großteil der Strukturen trat das Minimum der Verläufe beider BOLD-Parameter bei der Stimulation der ipsi- und contralateralen Pfoten mit beiden Temperaturen in der CCI-Gruppe im Messverlauf tendenziell früher auf als bei den SHAM-Tieren, wohingegen sich das Maximum vergleichsweise später einstellte.

Im Vergleich zum Aktivierungsvolumen der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe bei 45 °C verschoben sich die Minima und Maxima vieler Strukturen bei Stimulation mit schmerzhaften 55 °C im Messverlauf zeitlich nach vorne. Im Gegensatz zu den Minima verzögerte sich das Auftreten der Maxima der Aktivierungsstärke größtenteils deutlich nach hinten.

BEOBACHTUNG	AV CCI IPSI	AV SHAM IPSI	AV CCI CONTRA	AV SHAM CONTRA
Keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen	cxS; cxAss; Hy; cxM		SE; cxS; Cer	
Tendenziell einheitliches Maximum aller Strukturen (*)	Tag 21	Tag 4	(Tag 56)	Tag 4
Tendenziell einheitliches Minimum aller Strukturen (*)	(Tag 4, 28)	Tag 56	Tag 4	Tag 21

Tabelle 16: Zusammenfassung des Vergleichs des Aktivierungsvolumens beider Pfoten beider Gruppen bei mechanischer Stimulation mit 40 g

AV = Aktivierungsvolumen; AS = Aktivierungsstärke

(*) Nur Tage, bei denen $\geq 50\%$ der Strukturen ein Maximum oder Minimum zeigten

(Tage) = 4 von 10 Strukturen

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert)

BEOBACHTUNG	AS CCI IPSI	AS SHAM IPSI	AS CCI CONTRA	AS SHAM CONTRA
Keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen	SE; Th; cxS; cxAss; HC; Amg; Hy; cxM; Cer		Th; cxS; cxAss; BG	
Tendenziell einheitliches Maximum aller Strukturen (*)	Tag 6		Tag 6	(Tag -1)
Tendenziell einheitliches Minimum aller Strukturen (*)	(Tag 21)	(Tag 56)		(Tag 4)

Tabelle 17: Zusammenfassung des Vergleichs der Aktivierungsstärke beider Pfoten beider Gruppen bei mechanischer Stimulation mit 40 g

AV = Aktivierungsvolumen; AS = Aktivierungsstärke

(*) Nur Tage, bei denen $\geq 50\%$ der Strukturen ein Maximum oder Minimum zeigten

(Tage) = 4 von 10 Strukturen

(* $p < 0,007$; Bonferroni korrigiert)

Wie schon bei der thermischen Stimulation beobachtet werden konnte, traten auch bei der mechanischen Stimulation beim aktivierten Volumen sowie der Aktivierungsstärke der ipsi- und contralateralen Pfoten in den *corticalen* Strukturen kaum, bzw. im *sensorischen Cortex* keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

Bei näherer Betrachtung beider BOLD-Parameter aller Strukturen fiel auf, dass im Vergleich zur thermischen Stimulation deutlich weniger sich klar festgelegte Minima und Maxima entwickelten. Auch innerhalb der beiden BOLD-Parameter der mechanischen Stimulation wurde dieses Phänomen offensichtlich. So konnten nur sehr wenige spezifische Tage mit Minima oder Maxima in den Verläufen der Aktivierungsstärke identifiziert werden. Zusätzlich konnte man bei diesem Parameter nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote nachweisen.

Konträr zur SHAM-Gruppe trat das durchschnittliche Maximum des Aktivierungsvolumens (ipsi- und contralaterale Pfoten) der CCI-Gruppe im Messverlauf tendenziell etwas später, das Minimum vergleichsweise früher auf.

3.4 Zusammenhang zwischen den Auswirkungen von neuropathischen Schmerzen auf das nozizeptive Verhalten im Verhaltenstest und den Veränderungen in der BOLD-Antwort des Gehirns

Inwieweit ein Zusammenhang zwischen den Auswirkungen (chronischer) neuropathischer Schmerzen auf das nozizeptive Verhalten im Verhaltenstest und den Antwortparameter des BOLD-Signals, welche mitunter Kenngrößen für die zentrale Verarbeitung von thermischen und mechanischen (schmerzhaften und nicht-schmerzhaften) Stimuli darstellen, besteht, wurde mittels Korrelationskoeffizienten nach Pearson untersucht. Der Pearson-Korrelationskoeffizient ist ein Maß für die Stärke einer linearen Korrelation zwischen zwei Variablen und kann Werte zwischen -1 und 1 annehmen. Bei absoluten Werten zwischen 0,0-0,2 besteht kein, zwischen 0,2-0,5 schwacher/mäßiger, zwischen 0,5-0,8 deutlicher und zwischen 0,8-1 ein hoher linearer Zusammenhang. Dabei wird zwischen einer negativen (Werte zwischen -1 bis 0) und positiven (Werte zwischen 0 bis 1) linearen Korrelation unterschieden.

3.4.1 Zusammenhang zwischen nozizeptiven Verhalten im Verhaltenstest und den Veränderungen im Aktivierungsvolumen

CCI (45 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		SHAM (45 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		Linearer Zusammenhang
	0,0 bis 0,2 kein	0,2 bis 0,5 schwacher/mäßiger	0,5-0,8 deutlicher	0,8-1 höher		0,0 bis 0,2 kein	0,2 bis 0,5 schwacher/mäßiger	0,5-0,8 deutlicher	0,8-1 höher	
Gesamthirn	0,09		-0,82		Gesamthirn	-0,66		-0,64		
	0,09 ipsilateral	0,1 contralateral	-0,79 ipsilateral	-0,84 contralateral		-0,65 ipsilateral	-0,65 contralateral	-0,68 ipsilateral	-0,54 contralateral	
Sensorischer Eingang	0,11		-0,80		Sensorischer Eingang	-0,56		-0,73		
	0,13	0,02	-0,66	-0,83		-0,52	-0,61	-0,79	-0,62	
Thalamus	0,08		-0,45		Thalamus	-0,53		-0,3		
	0,08	0,08	-0,36	-0,47		-0,51	-0,53	-0,27	-0,31	
Sensorischer Cortex	-0,02		-0,89		Sensorischer Cortex	-0,68		-0,65		
	0,08	-0,1	-0,82	-0,85		-0,69	-0,68	-0,67	-0,65	
Assoziationscortex	0,02		-0,7		Assoziationscortex	-0,66		-0,49		
	0,02	0,02	-0,63	-0,76		-0,7	-0,6	-0,51	-0,43	
Hippocampus	0,11		-0,63		Hippocampus	-0,72		-0,26		
	0,16	0,05	-0,72	-0,44		-0,81	-0,64	-0,3	-0,26	
Amygdala	0,27		-0,49		Amygdala	-0,46		-0,46		
	0,08	0,43	-0,47	-0,47		-0,39	-0,51	-0,43	-0,47	
Hypothalamus	0,22		-0,31		Hypothalamus	-0,44		-0,19		
	0,11	0,32	-0,21	-0,37		-0,45	-0,43	-0,1	-0,26	
Motorischer Cortex	0,18		-0,58		Motorischer Cortex	-0,38		-0,52		
	0,22	0,14	-0,49	-0,59		-0,26	-0,46	-0,74	-0,21	
Cerebellum	-0,11		-0,91		Cerebellum	-0,27		-0,50		
	-0,07	-0,13	-0,84	-0,92		-0,3	-0,23	-0,45	-0,47	
Basalganglien	0,21		-0,62		Basalganglien	-0,54		-0,62		
	0,02	0,33	-0,54	-0,66		-0,58	-0,49	-0,66	-0,53	

Abbildung 52: Aktivierungsvolumen bei 45 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten

Gezeigt werden das Gesamtgehirn und die jeweiligen Gehirnstrukturen inklusive Unterscheidung von linker (zur operierten Pfote ipsilaterale Seite) und rechter (zur operierten Pfote contralaterale Seite) Hälfte.

Bei Betrachtung der Pearson-Korrelationskoeffizienten des Aktivierungsvolumens bei 45 °C und der Ergebnisse des Verhaltenstest nach Hargreaves (s. Abbildung 52) fiel auf, dass gerade das nozizeptive Verhalten der operierten, **ipsilateralen Pfote der CCI-Tiere** in einem deutlich weniger linearen Zusammenhang mit dem Aktivierungsvolumen steht, als das der contralateralen Pfote der gleichen Tiere respektive der beiden Pfoten der SHAM-Gruppe. Lediglich *Amygdala*, *Hypothalamus* und die *Basalganglien* zeigten mäßige (0,2-0,5) positive Korrelationen, welche jedoch vor allem ihren Ursprung von der zur Operation contralateralen Seiten der Strukturen zeigten. Allein im linken Anteil des *motorischen Cortex* ließ sich ein schwacher positiver linearer Zusammenhang zwischen den beiden Datenreihen nachweisen. Konträr zur ipsilateralen Pfote verhielt sich der Korrelationskoeffizient der **contralateralen Pfote der CCI-Gruppe**. Hierbei konnten in allen Strukturen auftretende, konstant negative Werte beobachtet werden. Auffällig sind vor allem die hohen ($\leq -0,8$) negativen linearen

Zusammenhänge im Gesamthirn, in erster Linie jedoch die der rechten Gehirnhälfte, im rechten *sensorischen Eingang* sowie im kompletten *sensorischen Cortex* und *Cerebellum*. Deutliche (-0,5 bis -0,8) lineare Zusammenhänge waren in der linken Gehirnhälfte, im *sensorischen Eingang* vor allem in dessen ipsilateralen Anteil, im kompletten *Assoziationscortex* und den *Basalganglien*, dem *Hippocampus* in erster Linie linksseitig sowie im *motorischen Cortex* und dessen rechten Komponente zu beobachten. *Thalamus*, *Amygdala*, *Hypothalamus* zeigten einen schwachen negativen Zusammenhang zwischen den Auswirkungen auf das nozizeptive Verhalten und dem Aktivierungsvolumen der contralateralen Pfote.

Bis auf wenige Unterschiede, verhielten sich die Korrelationskoeffizienten der beiden Pfoten in der **SHAM-Gruppe** identisch. Lediglich im *Thalamus*, in der linken und rechten Hälfte des *Hippocampus*, in der rechten Seite der *Amygdala*, im *Hypothalamus* sowie im *motorischen Cortex* konnten Unterschiede festgestellt werden. Vergleichbar zur contralateralen Pfote der CCI-Gruppe traten auch hier ausschließlich negative, überwiegend jedoch schwache bis deutliche Zusammenhänge auf. Allein die ipsilaterale Seite des *Hippocampus* zeigte eine hohe und der gesamte *Hippocampus* bzw. dessen linker Anteil keine lineare Korrelation.

CCI (55 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		SHAM (55 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="font-size: 8px; margin-right: 5px;">0,0 bis 0,2 kein</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FFFF00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="font-size: 8px; margin-right: 5px;">0,2 bis 0,5</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="font-size: 8px; margin-right: 5px;">schwacher/mäßiger</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FFA500; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="font-size: 8px; margin-right: 5px;">0,5-0,8 deutlicher</div> </div> <div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FF0000; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="font-size: 8px; margin-right: 5px;">0,8-1 höher</div> </div> <div style="margin-left: 10px; font-size: 8px;">} Linearer Zusammenhang</div>
		ipsilateral	contralateral	ipsilateral		contralateral		ipsilateral	contralateral	
Gesamthirn	-0,14		0,09		Gesamthirn	0,34		0,15		
	-0,17 ipsilateral	-0,12 contralateral	0,11 ipsilateral	0,09 contralateral		0,38 ipsilateral	0,31 contralateral	0,06 ipsilateral	0,22 contralateral	
Sensorischer Eingang	-0,16		-0,02		Sensorischer Eingang	0,33		0,48		
	-0,15	-0,16	0,03	-0,06		0,46	0,30	0,43	0,60	
Thalamus	-0,25		-0,04		Thalamus	0,11		0,45		
	-0,21	-0,29	-0,04	-0,03		0,01	0,38	0,14	0,51	
Sensorischer Cortex	-0,28		0,08		Sensorischer Cortex	0,64		-0,22		
	-0,21	-0,27	0,13	0,04		0,66	0,58	-0,42	-0,01	
Assoziationscortex	-0,07		0,29		Assoziationscortex	0,62		-0,11		
	-0,16	0,03	0,30	0,28		0,63	0,61	-0,17	-0,05	
Hippocampus	-0,28		-0,11		Hippocampus	0,27		0,75		
	-0,3	-0,24	-0,17	-0,01		0,27	0,25	0,75	0,75	
Amygdala	-0,11		0,06		Amygdala	-0,03		0,26		
	-0,1	-0,25	0,19	-0,1		-0,07	0,01	0,23	0,27	
Hypothalamus	-0,13		0,03		Hypothalamus	0,36		0,39		
	-0,14	-0,1	0,15	-0,09		0,29	0,42	0,29	0,46	
Motorischer Cortex	0,11		-0,02		Motorischer Cortex	0,70		-0,23		
	0,12	0,07	-0,15	0,1		0,69	0,69	-0,51	-0,03	
Cerebellum	0,03		0,0		Cerebellum	-0,08		-0,39		
	-0,04	0,11	0,01	-0,01		-0,02	-0,12	-0,38	-0,38	
Basalganglien	-0,19		0,29		Basalganglien	0,26		-0,40		
	-0,22	-0,17	0,29	0,28		0,37	0,15	-0,48	-0,31	

Abbildung 53: Aktivierungsvolumen bei 55 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten

Gezeigt werden das Gesamtgehirn und die jeweiligen Gehirnstrukturen inklusive Unterscheidung von linker (zur operierten Pfote ipsilaterale Seite) und rechter (zur operierten Pfote contralaterale Seite) Hälfte.

Im Vergleich zu den schon gezeigten Korrelationskoeffizienten bei der Stimulationstemperatur von 45 °C (s. Abbildung 52) fiel die deutliche Abnahme des linearen Zusammenhangs zwischen dem Aktivierungsvolumen bei Stimulation mit 55 °C und dem nozizeptiven Antwortverhalten im Verhaltenstest nach Hargreaves auf (s. Abbildung 53). Das Auftreten eines mäßigen negativen Zusammenhangs beschränkte sich bei der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** auf den *Thalamus*, den *sensorischen Cortex*, den *Hippocampus* und dessen rechten Anteil, die *Amygdala* sowie den contralateralen Anteilen der *Basalganglien*. Ein schwacher, jedoch positiver linearer Zusammenhang zwischen dem nozizeptiven Verhalten der contralateralen Pfote und dem Aktivierungsvolumen konnte im *Assoziationscortex* und den *Basalganglien* beobachtet werden. Alle anderen Strukturen wiesen Korrelationskoeffizienten zwischen -0,2 – 0,2 auf und standen somit in keinem linearen Zusammenhang miteinander.

Ebenso deutlich geringer und vor allem überwiegend im positiven Zusammenhang, im Gegensatz zu den Korrelationswerten bei 45 °C, verhielten sich das Aktivierungsvolumen und die Ergebnisse des Verhaltenstests beider Pfoten der SHAM-Gruppe zueinander. Ein

deutlicher Zusammenhang im Verhalten der ipsilateralen Pfote und dem Aktivierungsvolumen konnte in den *corticalen* Strukturen festgestellt werden, wohingegen bei der contralateralen Pfote dieser nur in den contralateralen Anteilen des *sensorischen Eingangs* und des *Thalamus*, in der ipsilateralen Seite des *motorischen Cortex* sowie im kompletten *Hippocampus* festgestellt werden konnte. Mit Ausnahme des Aktivierungsvolumens im *Thalamus* (inklusive seiner ipsilateralen Seite), in der *Amygdala*, im *Cerebellum* und im contralateralen Anteil der *Basalganglien*, welches nicht linear mit den Ergebnissen des Verhaltenstests korrelierte, stand dieses der anderen gezeigten Strukturen, wenn auch nur schwach, mit den Verhaltensergebnissen der ipsilateralen Pfote in einem linearen Zusammenhang. Zwischen dem nozizeptiven Verhalten der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe und des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns respektive linke Gehirnhälfte, linker *Thalamus*, rechter *sensorischer Cortex*, *Assoziationscortex* und rechter *motorischer Cortex* bei Stimulation der contralateralen Pfote mit 55 °C konnten keine linearen Zusammenhänge festgestellt werden. Ferner korrelierte das Aktivierungsvolumen der restlichen Strukturen ebenfalls nur schwach mit den Verhaltensergebnissen.

CCI (mechanisch)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		SHAM (mechanisch)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote	
	ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral		ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral
Gesamthirn	-0,29		-0,59		Gesamthirn	-0,64		-0,55	
	-0,34	-0,25	-0,41	-0,54		-0,59	-0,67	-0,56	-0,51
Sensorischer Eingang	-0,20		0,22		Sensorischer Eingang	-0,87		-0,47	
	-0,20	-0,16	0,07	0,53		-0,88	-0,84	-0,48	-0,43
Thalamus	-0,09		0,01		Thalamus	-0,64		-0,45	
	-0,15	-0,06	0,24	-0,25		-0,66	-0,62	-0,44	-0,41
Sensorischer Cortex	-0,27		-0,35		Sensorischer Cortex	-0,28		-0,41	
	-0,28	-0,16	-0,11	-0,38		0,08	-0,59	-0,45	-0,35
Assoziationscortex	-0,36		-0,32		Assoziationscortex	-0,55		-0,55	
	-0,31	-0,37	-0,29	-0,19		-0,42	-0,65	-0,59	-0,47
Hippocampus	-0,01		0,49		Hippocampus	-0,69		-0,42	
	-0,05	-0,03	0,56	0,22		-0,78	-0,59	-0,44	-0,36
Amygdala	-0,31		-0,34		Amygdala	-0,36		-0,46	
	-0,25	-0,19	-0,13	-0,55		-0,26	-0,50	-0,43	-0,50
Hypothalamus	-0,49		-0,52		Hypothalamus	-0,66		-0,50	
	-0,37	-0,49	-0,31	-0,62		-0,69	-0,61	-0,50	-0,53
Motorischer Cortex	-0,22		-0,17		Motorischer Cortex	-0,84		-0,53	
	-0,16	-0,23	-0,21	-0,13		-0,74	-0,74	-0,56	-0,51
Cerebellum	-0,22		-0,25		Cerebellum	-0,14		-0,57	
	-0,28	-0,15	-0,59	-0,01		-0,28	-0,05	-0,54	-0,54
Basalganglien	-0,09		-0,51		Basalganglien	-0,52		-0,55	
	0,02	-0,18	-0,31	-0,59		-0,46	-0,57	-0,58	-0,51

0,0 bis 0,2 kein
0,2 bis 0,5
schwacher/mäßiger
0,5-0,8 deutlicher
0,8 - 1 hoher

Linearer Zusammenhang

Abbildung 54: Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation mit 40 g und von Frey Verhaltenstest: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten

Gezeigt werden das Gesamtgehirn und die jeweiligen Gehirnstrukturen inklusive Unterscheidung von linker (zur operierten Pfote ipsilaterale Seite) und rechter (zur operierten Pfote contralaterale Seite) Hälfte.

Wesentlich ausgeprägter ließen sich lineare Zusammenhänge zwischen dem Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation und den Ergebnissen des Verhaltenstests nach von Frey beobachten (s. Abbildung 54). Alle vier Pfoten beider Gruppen wiesen überwiegend negative Korrelationskoeffizienten auf. Zwischen den Ergebnissen des Verhaltenstests und dem Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe konnten, mit Ausnahme des *sensorischen Eingangs*, des *Thalamus*, des rechten *sensorischen Cortex* und *Cerebellums*, der rechten *Amygdala*, des linken *motorischen Cortex*, des *Hippocampus* sowie der *Basalganglien*, in allen Strukturen ein schwacher negativer linearer Zusammenhang festgestellt werden. Deutliche negative lineare Korrelationen traten zwischen dem Verlauf des Aktivierungsvolumens bei mechanischer Stimulation im Gesamthirn, bzw. der rechten Hirnhälfte, im rechten *sensorischen Eingang*, im linken *Hippocampus*, in der rechten *Amygdala*, im *Hypothalamus* respektive seines rechten Anteils, in der linken Hälfte des *Cerebellums* sowie den *Basalganglien* und dem des Verhaltenstests nach von Frey der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe auf.

Ein hoher negativer linearer Zusammenhang konnte zwischen dem Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote im *sensorischen Eingang* und *motorischen Cortex* und dem Verhaltenstest in der SHAM-Gruppe festgestellt werden. Daneben traten auffällig häufig in vielen weiteren Strukturen ebenfalls deutliche negative lineare Zusammenhänge zwischen diesen beiden Parametern der scheinoperierten Pfote der SHAM-Gruppe auf, wohingegen zwischen linken *sensorischen Cortex*, *Cerebellum* und dem nozizeptiven Verhalten keine Korrelation festgestellt werden konnte. Mäßige und deutliche lineare Zusammenhänge zwischen dem Aktivierungsvolumen der Gehirnstrukturen bei mechanischer Stimulation und den Ergebnissen des Verhaltenstests der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe hielten sich die Waage. Deutliches, wenn auch entgegengesetztes Verhalten war im Gesamthirn, im *Assoziationscortex* respektive dessen linken Anteil, im *Hypothalamus*, *motorischen Cortex*, *Cerebellum* und *Basalganglien* erkennbar.

3.4.2 Zusammenhang zwischen nozizeptiven Verhalten im Verhaltenstest und den Veränderungen in der Aktivierungsstärke

CCI (45 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		SHAM (45 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote	
Gesamthirn	0,36		-0,14		Gesamthirn	-0,16		-0,40	
	0,32 ipsilateral	0,40 contralateral	0,07 ipsilateral	-0,44 contralateral		-0,33 ipsilateral	-0,08 contralateral	-0,29 ipsilateral	-0,37 contralateral
Sensorischer Eingang	0,12		-0,21		Sensorischer Eingang	-0,44		0,34	
	0,06	-0,09	0,33	-0,53		-0,86	-0,26	0,01	0,58
Thalamus	0,51		-0,35		Thalamus	0,24		-0,07	
	0,46	0,38	-0,39	-0,25		0,17	0,44	0,45	-0,28
Sensorischer Cortex	0,13		-0,38		Sensorischer Cortex	0,05		-0,14	
	0,21	-0,11	-0,35	-0,44		-0,23	0,40	-0,12	-0,13
Assoziationscortex	0,28		-0,18		Assoziationscortex	0,24		-0,26	
	0,22	0,25	-0,30	-0,15		0,16	0,14	-0,23	-0,41
Hippocampus	0,42		0,32		Hippocampus	0,21		-0,13	
	0,29	0,28	0,19	0,08		0,41	-0,43	0,05	0,02
Amygdala	0,17		0,00		Amygdala	0,15		-0,52	
	0,15	0,41	0,17	-0,22		0,05	-0,01	-0,45	-0,39
Hypothalamus	-0,07		0,03		Hypothalamus	0,25		-0,42	
	0,00	0,23	-0,06	0,05		0,38	0,24	-0,58	-0,45
Motorischer Cortex	0,40		0,31		Motorischer Cortex	-0,49		-0,14	
	0,67	0,13	0,00	0,34		-0,49	0,07	0,13	-0,18
Cerebellum	0,03		-0,31		Cerebellum	-0,43		-0,25	
	0,08	0,32	-0,14	-0,43		-0,28	-0,63	-0,08	-0,20
Basalganglien	0,71		0,25		Basalganglien	0,23		0,17	
	0,63	0,65	-0,14	-0,25		0,28	0,13	-0,63	0,21

0,0 bis 0,2 kein
 0,2 bis 0,5 schwacher/mäßiger
 0,5-0,8 deutlicher
 0,8-1 hoher

Linearer Zusammenhang

Abbildung 55: Aktivierungsstärke 45 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten

Gezeigt werden das Gesamtgehirn und die jeweiligen Gehirnstrukturen inklusive Unterscheidung von linker (zur operierten Pfote ipsilaterale Seite) und rechter (zur operierten Pfote contralaterale Seite) Hälfte.

Ein deutlicher positiver linearer Zusammenhang trat zwischen dem nozizeptiven Verhalten im Verhaltenstest und der Aktivierungsstärke im *Thalamus*, im linken *motorischen Cortex* und den *Basalganglien* bei thermischer Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** mit 45 °C auf (s. Abbildung 55). Weitere, wenn auch nur mäßige Korrelationen konnten zwischen den beiden Parametern bei einem Großteil der anderen Strukturen beobachtet werden, während beim *sensorischen Eingang/Cortex*, *Amygdala*, *Hypothalamus* und *Cerebellum* kein Zusammenhang festgestellt werden konnte. Ein, bis auf das häufigere Auftreten von negativen Korrelationskoeffizienten (*Gesamthirn*, *sensorischer Eingang*, *Thalamus*, *sensorischer Cortex* usw.), ähnliches Bild fand man bei Betrachtung der linearen Zusammenhänge beider Parameter der contralateralen Pfote, welche jedoch wesentlich geringer ausgeprägt waren, als beim Aktivierungsvolumen.

Einzig und allein der Verlauf der Aktivierungsstärke im linken *sensorischen Eingang* der ipsilateralen Pfote und das dazugehörige Verhalten zeigten einen hohen negativen linearen Zusammenhang in der SHAM-Gruppe. Weitere deutliche, vor allem negative lineare Korrelationen konnten ausschließlich zwischen der Aktivierungsstärke im rechten *Cerebellum* der ipsilateralen Pfote und im rechten *sensorischen Eingang*, in der *Amygdala* sowie im linken *Hypothalamus* und den linken *Basalganglien* der contralateralen Pfote und den Ergebnissen im Verhalten festgestellt werden. Alle weiteren Parameter zeigten mäßige bis gar keine Korrelationen zueinander.

CCI (55 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		SHAM (55 °C)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		Linearer Zusammenhang
	0,41 ipsilateral	0,48 contralateral	-0,55 ipsilateral	-0,49 contralateral		0,31 ipsilateral	-0,02 contralateral	0,12 ipsilateral	-0,37 contralateral	
Gesamthirn	0,52		-0,53		Gesamthirn	0,15		-0,15		<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #d9ead3; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> 0,0 bis 0,2 kein <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #fff2cc; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> 0,2 bis 0,5 schwacher/mäßiger <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #fce4d6; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> 0,5-0,8 deutlicher <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #f4cccc; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> 0,8-1 tiefer </div>
Sensorischer Eingang	0,35		-0,54		Sensorischer Eingang	-0,01		0,56		
Thalamus	0,21		-0,26		Thalamus	-0,49		-0,16		
Sensorischer Cortex	0,42		-0,39		Sensorischer Cortex	-0,01		-0,06		
Assoziationscortex	0,50		-0,51		Assoziationscortex	0,06		-0,28		
Hippocampus	-0,07		-0,25		Hippocampus	0,41		0,43		
Amygdala	-0,29		0,34		Amygdala	0,08		-0,43		
Hypothalamus	0,30		0,38		Hypothalamus	-0,53		-0,36		
Motorischer Cortex	0,33		-0,13		Motorischer Cortex	0,02		0,04		
Cerebellum	0,24		-0,53		Cerebellum	-0,01		-0,40		
Basalganglien	0,41		-0,43		Basalganglien	0,06		-0,04		

Abbildung 56: Aktivierungsstärke bei 55 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten

Gezeigt werden das Gesamtgehirn und die jeweiligen Gehirnstrukturen inklusive Unterscheidung von linker (zur operierten Pfote ipsilaterale Seite) und rechter (zur operierten Pfote contralaterale Seite) Hälfte.

In einem weitaus engeren Zusammenhang stand die Aktivierungsstärke vieler Strukturen bei Stimulation beider Pfoten der CCI-Gruppe mit 55 °C mit den Ergebnissen des Verhaltenstest nach Hargreaves (s. Abbildung 56), als bei der nicht-schmerzhaften Stimulation mit 45 °C (s. Abbildung 55). Auch wenn nur ein einziger hoher Korrelationskoeffizient zwischen den beiden Parametern der ipsilateralen Pfote im *Hypothalamus* festgestellt werden konnte, ließen sich so durchaus weit mehr Korrelationskoeffizienten mit den absoluten Werten zwischen 0,5-0,8

finden. Zu berücksichtigen ist allerdings die Dominanz der negativen Zusammenhänge der beiden betrachteten Kenngrößen der contralateralen, im Gegensatz zur ipsilateralen Pfote. Konträr zur CCI-Gruppe bei 45 °C zeigten sich die beiden zueinander betrachteten Parameter der SHAM-Gruppe größtenteils unabhängig voneinander (absolute Korrelationswerte zwischen 0-0,2). Ein deutlicher, aber entgegengesetzter linearer Zusammenhang der Aktivierungsstärke und des nozizeptiven Verhaltens der ipsilateralen Pfote war ausschließlich im linken *Thalamus* und im *Hypothalamus* zu beobachten, wohingegen zwischen den beiden Parametern der contralateralen Pfote eine deutliche positive Korrelation im *sensorischen Eingang* inklusive dessen linken Anteil und im linken *Hippocampus* sowie, im rechten *Assoziationscortex*, welcher jedoch einen deutlich entgegengesetzten Verlauf aufzeigte, auftrat.

CCI (mechanisch)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		SHAM (mechanisch)	Ipsilaterale Pfote		Contralaterale Pfote		<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #90EE90; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FFFF00; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FFD700; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FF4500; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> <div style="width: 20px; height: 20px; background-color: #FF0000; border: 1px solid black; margin-right: 5px;"></div> </div> 0,0 bis 0,2 kein 0,2 bis 0,5 schwacher/mäßiger 0,5-0,8 deutlicher 0,8-1 hoher
	0,02 ipsilateral	-0,01 contralateral	-0,10 ipsilateral	-0,25 contralateral		-0,51 ipsilateral	0,13 contralateral	-0,49 ipsilateral	-0,28 contralateral	
Gesamthirn	-0,01		-0,18		Gesamthirn	-0,28		-0,48		} Linearer Zusammenhang
Sensorischer Eingang	-0,25		-0,30		Sensorischer Eingang	-0,62		-0,08		
Thalamus	-0,10		0,52		Thalamus	-0,37		-0,43		
Sensorischer Cortex	-0,22		-0,18		Sensorischer Cortex	0,75		0,15		
Assoziationscortex	-0,14		-0,22		Assoziationscortex	0,48		0,04		
Hippocampus	-0,10		0,10		Hippocampus	0,43		-0,66		
Amygdala	-0,40		-0,15		Amygdala	0,26		-0,40		
Hypothalamus	-0,25		0,25		Hypothalamus	0,31		0,06		
Motorischer Cortex	-0,18		-0,02		Motorischer Cortex	0,70		0,22		
Cerebellum	0,04		-0,35		Cerebellum	-0,66		-0,46		
Basalganglien	-0,58		-0,83		Basalganglien	0,37		0,63		

Abbildung 57: Aktivierungsstärke bei mechanischer Stimulation mit 40 g und von Frey Verhaltenstest: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten

Gezeigt werden das Gesamtgehirn und die jeweiligen Gehirnstrukturen inklusive Unterscheidung von linker (zur operierten Pfote ipsilaterale Seite) und rechter (zur operierten Pfote contralaterale Seite) Hälfte.

Vorwiegend reziprok verhielten sich die Aktivierungsstärke bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe und dessen Ergebnisse im Verhaltenstest (von Frey) zueinander (s. Abbildung 57). Einen deutlich negativen linearen Zusammenhang konnte

allerdings nur zwischen der Aktivierungsstärke des linken Anteils des *Hippocampus* und der *Basalganglien* bzw. deren rechten Hälfte und dem nozizeptiven Verhalten der ipsilateralen Pfote nachgewiesen werden. Ausschließlich die Aktivierungsstärke der *Basalganglien* und der Verlauf des Verhaltenstests der contralateralen Pfote der CCI-Tiere wiesen eine hohe, allerdings negative Korrelation auf. Einen deutlichen, aber größtenteils entgegengesetzten Verlauf (Ausnahme *Thalamus*) demonstrierten die Aktivierungsstärke im linken *sensorischen Eingang*, im *Thalamus*, im linken *Hypothalamus* und jeweils in den rechten und linken Anteilen der *Basalganglien* und das dazugehörige nozizeptive Verhalten der ipsilateralen Pfote.

Laut den berechneten Korrelationskoeffizienten konnten zwischen der Aktivierungsstärke der ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe der linken Gehirnhälfte, des gesamten *sensorischen Eingangs*, des rechten *Thalamus* sowie des *Cerebellums* und dem Verlauf des von Frey-Verhaltenstest deutlich gegensätzliches respektive im *sensorischen Cortex* und rechten *Hippocampus* identisches Verhalten beobachtet werden. Bis auf vereinzelte Strukturen mit absoluten Korrelationskoeffizienten zwischen 0-0,2 zwischen der in dieser gemessenen Aktivierungsstärke und dem dazugehörigen Verhalten, konnte im Großteil ein schwacher negative wie positiver linearer Zusammenhang festgestellt werden. Offensichtlich weniger ähnlich verhielten sich die Verläufe der Aktivierungsstärke bei mechanischer Stimulation und des von Frey-Verhaltenstest der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe. Deutliche lineare Zusammenhänge konnten nur zwischen den Parametern im *Hippocampus* und dessen linken Anteil (negativ), im rechten *motorischen Cortex* (positiv) und in den gesamten und rechtseitigen *Basalganglien* (positiv) gefunden werden.

3.4.3 Zusammenfassung der Zusammenhänge der Zeitdynamik zwischen den BOLD-Parameter und den Ergebnissen der Verhaltenstests

Bei der Untersuchung der linearen Zusammenhänge zwischen dem **Aktivierungsvolumen** bei 45 °C und dem dazugehörigen Verhalten fiel zunächst auf, dass vor allem innerhalb der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe im Vergleich zur SHAM-Gruppe eine deutliche reduzierte Interaktion zwischen diesen beiden Parametern stattfand. Zusätzlich erfolgte eine deutliche Abnahme der Korrelationen bei einer Stimulationstemperatur mit 55 °C. Auffällig viele hohe negative lineare Korrelationen waren zwischen Aktivierungsvolumen bei Stimulation mit 45 °C und den Ergebnissen des Verhaltenstests zu beobachten. Grundsätzlich verhielten sich die beiden Parameter, mit Ausnahme der SHAM-Gruppe bei 55 °C, meist gegensätzlich und präsentierten so hauptsächlich negative Korrelationskoeffizienten.

Im Gegensatz zum Aktivierungsvolumen fiel beim Vergleich der Zusammenhänge zwischen der **Aktivierungsstärke** und den Verhaltenstests auf, dass erheblich mehr Korrelationen zwischen den betrachteten Parametern innerhalb der CCI-Gruppe, mit Ausnahme der contralateralen Pfote, bei beiden Stimulationstemperaturen existierten. Konträr zu dieser Feststellung, konnte allerdings nur eine wesentlich geringere Anzahl an linearen Zusammenhängen innerhalb der SHAM-Gruppe sowie zwischen mechanischer Stimulation und von Frey-Test innerhalb beider Versuchsgruppen im Vergleich zum Aktivierungsvolumen festgestellt werden.

Aktivierungsvolumen:

- Deutlich größerer Unterschied zwischen den Zeitverläufen der CCI-Tiere im Vergleich zu den Kontrollen (SHAM-Gruppe).
- 45 °C: (stärkere Korrelation als 55 °C)
 - CCI: schwache Korrelation der ipsilateralen Pfote, wohingegen die contralaterale Pfote eine deutliche bis starke Korrelation, vor allem im *sensorischen Cortex* und *Cerebellum* zeigte.
Hierbei stellt sich die Frage, ob dieser Effekt für einen Verlust der motorischen Kontrolle spricht und die Dynamik der zur Neuropathie contralateralen Seite eine Aufrechterhaltung der Gesamtmotorik im Organismus dient (s. Diskussion 4.4.1.4).
 - SHAM: deutlich stärkere Korrelation beider Pfoten als bei 55 °C.
 - CCI vs. SHAM: ipsilaterale Pfote der SHAM-Tiere stärkere Korrelation.
- 55 °C:
 - CCI: schwächste Korrelation aller Vergleiche.
 - SHAM: schwächere Korrelation als bei 45 °C.
 - CCI vs. SHAM: beide Pfoten der SHAM-Gruppe stärkere Korrelationen

- mechanisch:
 - Generell ähnliches Muster im Vergleich zu 45 °C.
 - CCI: tendenziell schwächere Korrelation im Gegensatz zur contralateralen Pfote.
 - CCI vs. SHAM: stärkere Korrelation der SHAM-Gruppe.

Aktivierungsstärke:

- 45 °C:
 - SHAM & CCI: kaum Unterschiede.
- 55 °C:
 - SHAM: kaum Unterschiede.
 - CCI: tendenziell stärkere Korrelation.
- mechanisch:
 - Schwächere Korrelation im Vergleich zum Aktivierungsvolumen.
 - Vergleichbare Ergebnisse innerhalb der CCI-Gruppe und der contralateralen Pfote der SHAM-Tiere (Ausnahme *Basalganglien* der CCI-Tiere; contralaterale Pfote).
 - SHAM: stärkere Korrelation der ipsilateralen Pfote.
- Beim Vergleich der Verlaufsdynamik beider BOLD-Parameter (nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Temperaturen) mit den Verhaltenstests, ließ sich bei 55 °C (Ausnahme: Aktivierungsstärke der CCI-Gruppe bei 55 °C) eine Abnahme der Korrelation zwischen zentral verlaufenden Effekten und des nozizeptiven Verhaltens feststellen.

3.5 Graphtheorie

3.5.1 Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei Stimulation

Die Grundlage zur Berechnung der Netzwerke bildeten die dazugehörigen Korrelationsmatrizen (s. Material und Methoden 2.5.3.2.8). So wurden für insgesamt 196 festgelegte Gehirnstrukturen (s. Anhang 9.3) Veränderungen (verstärkte bzw. reduzierte Netzwerkverbindungen) als sogenannten „signifikanten Differenzen“ berechnet.

3.5.2 40 °C und 45 °C: Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei nicht-schmerzhaften Stimulationstemperaturen jeweils im Vergleich zum vorangegangenen Messtag

Für einen Vergleich dynamischer Netzwerkänderungen im Verlauf der Messreihe, erfolgte der Vergleich jeweils zwei aufeinander folgende Messwiederholungen bei Stimulation mit nicht-schmerzhafter (40 °C & 45 °C) Temperaturen beider Pfoten innerhalb CCI- und SHAM-Gruppe.

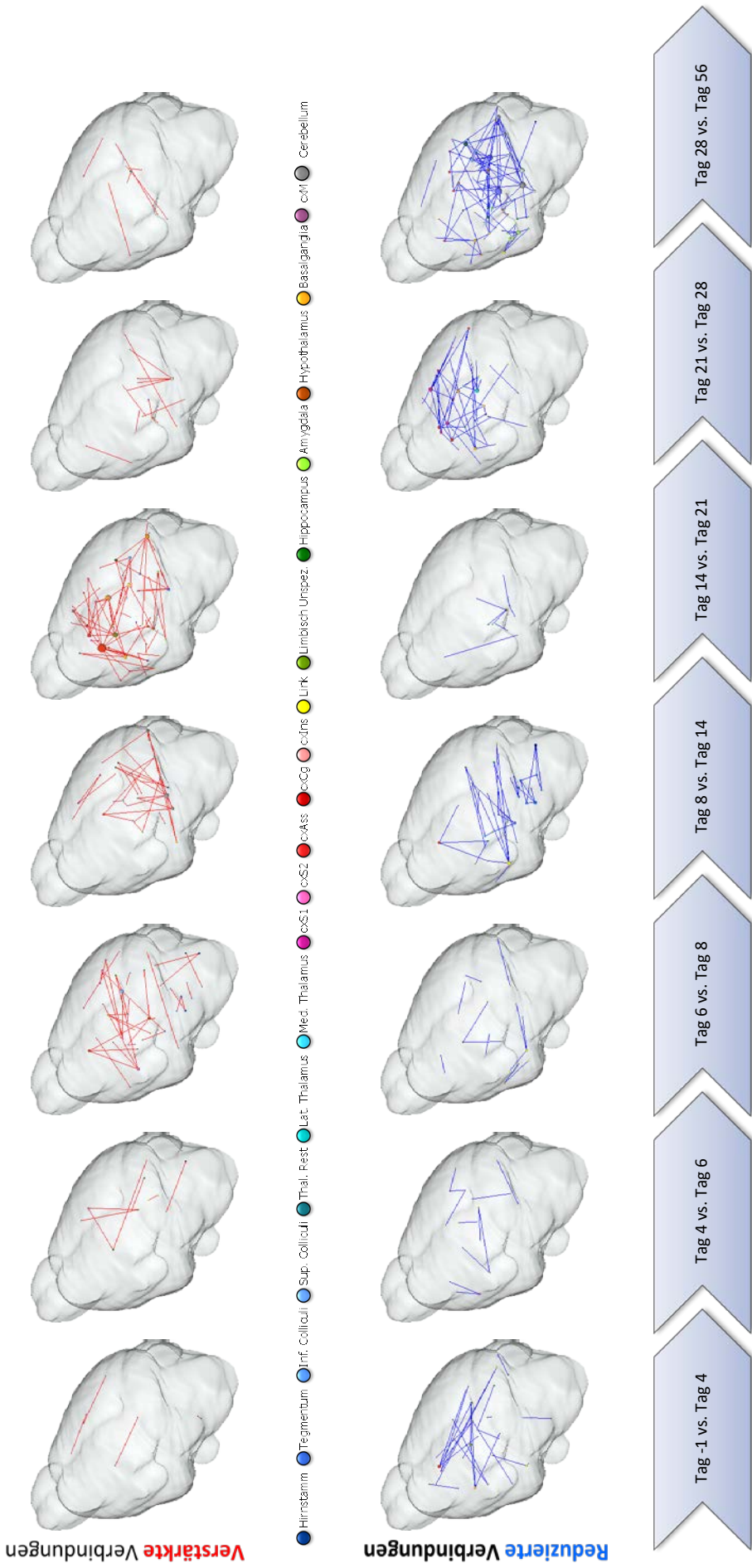


Abbildung 58: 40 °C und 45 °C; CCI ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei nicht-schmerzhaften Temperaturen.

Bei Betrachtung der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen (s. Abbildung 58) ließ sich hauptsächlich zwischen den Tagen 14 und 21 eine Zunahme der Verbindungen vor allem im zur operierten Pfote ipsilateralen *infralimbischen Cortex* sowie dem *Cingulum*, dem contralateral gelegenen *Clastrum* und dem *entorhinalen Cortex* darstellen. Der Verlauf zeigte, mit Ausnahme zwischen Tag 28 und 56, in den *Nuclei cuneiformis*, dem überwiegend der Stimulation und Nervenläsion ipsilateralen Strukturen des *Cerebellums* sowie geringfügige in den ipsilateralen Strukturen der *Amygdala*, kaum erwähnenswerte Abnahmen.

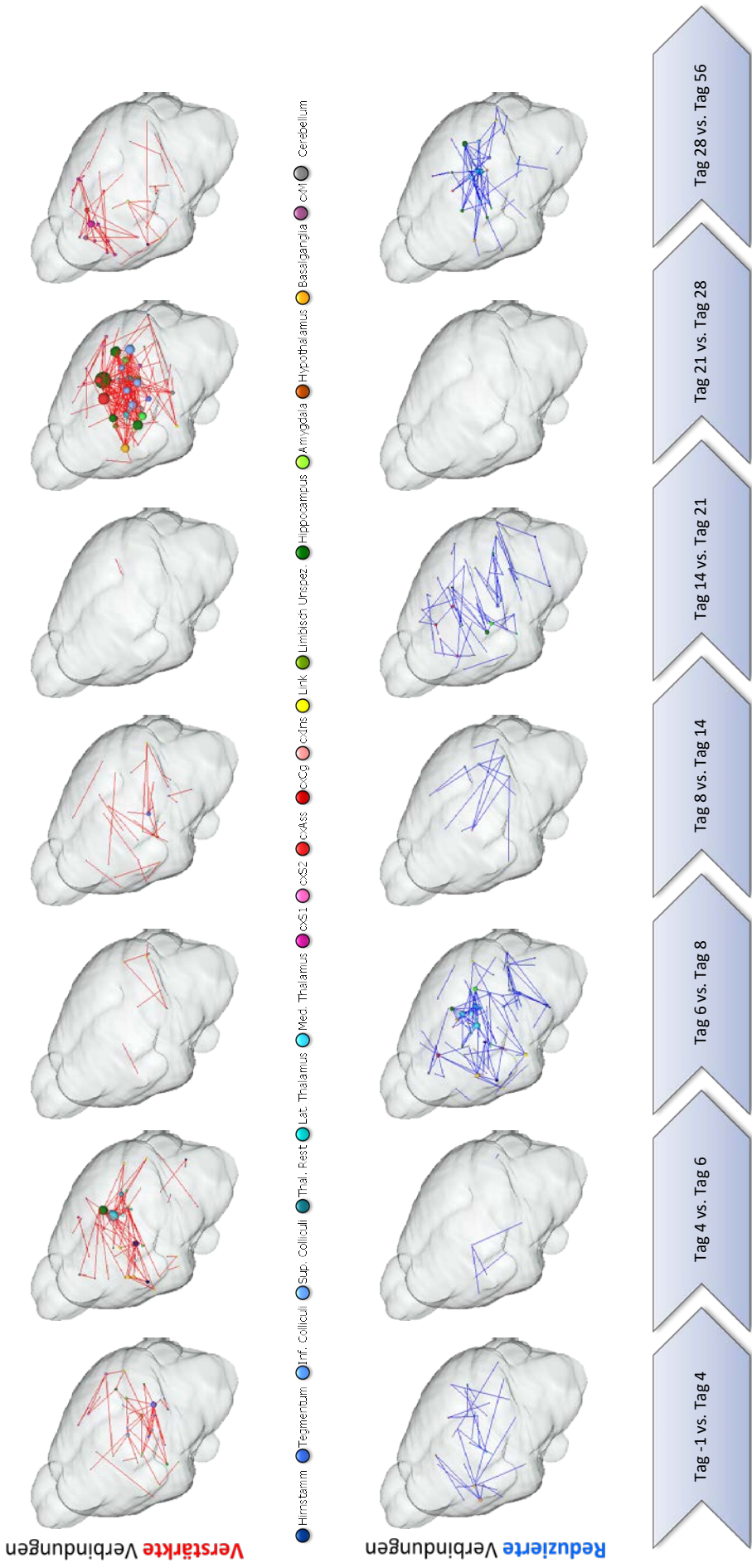


Abbildung 59: 40 °C und 45 °C; CCI contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die kontralaterale (nicht-operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen.

Bei Stimulation der **nicht-operierten Pfote der CCI-Tiere** (s. Abbildung 59) erfolgte zwischen Tag -1 und 4 ein geringfügiger Verbindungsaufbau, welcher vorwiegend in der *Substantia nigra*, der *Zona incerta* sowie in einigen *thalamischen* Strukturen zu finden war. Der Vergleich von Tag 4 und Tag 6 zeigte eine deutliche Verstärkung der Verbindungen des zur Neuropathie gegenseitigem dorsalen *Hippocampus* und einiger *thalamischen* Strukturen sowie beidseitig in den *olfaktorischen Tuberkeln* am Tag 6. Im weiteren Messverlauf kam es lediglich zu sehr geringfügigen Umbauprozessen. Die durchaus deutlichen Änderungen fanden sich erst wieder zwischen den Tagen 21 und 28. Hier konnte ein massiver Verbindungsaufbau im dorsalen *Hippocampus*, im *retrosplenialen Cortex*, *Caudate Putamen*, im *Gyrus dendatus*, in den *thalamischen* Strukturen sowie im geringeren Umfang im *somatosensorischen Cortex* bei Tag 28 gefunden werden. Von Tag 28 zu Tag 56 konnten im Gegensatz zu den Umbauvorgängen zwischen Tag 21 und Tag 28 nur wenige Zunahmen im *Cingulum*, im *primären somatosensorischen Cortex*, im *motorischen Cortex* und im rechten *Nucleus striae terminalis* beobachtet werden.

Erwähnenswerte Abnahmen waren zwischen den Tagen 6 und 8, 28 und 56 und im wesentlich geringeren Umfang auch zwischen den Tagen 14 und 21 zu finden. Von Tag 6 zu Tag 8 erfolgte ein Verbindungsabbau des, sich vorwiegend auf die zur CCI contralateralen Seite befindlichen Strukturen des *Thalamus* und *Hippocampus*, dem zur Neuropathie ipsilateral gelegenen *Nucleus accumbens* und des *entorhinalen Cortex* sowie des *Cingulums*. Zwischen Tag 14 und 21 wurden Verbindungen zwischen dem *Hippocampus*, *somatosensorischen* und *assoziativen Cortex* sowie innerhalb dieser Strukturen geringgradig reduziert. Der Vergleich von Tag 28 mit Tag 56 ergaben Abbauvorgänge im *Hippocampus*, im *Thalamus*, in den *Colliculi* sowie zur Operation contralateral befindlichem *Caudate Putamen*.

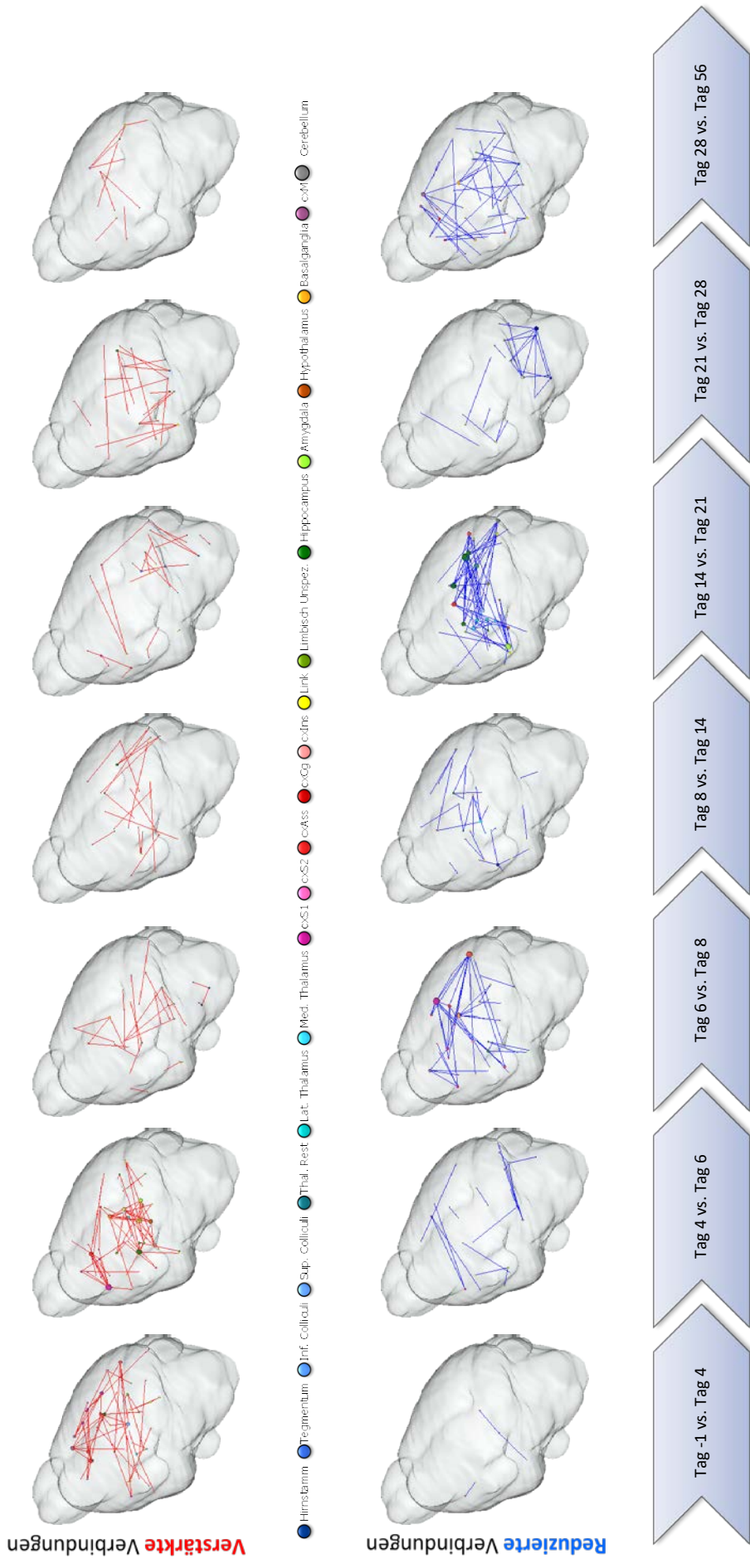


Abbildung 60: 40 °C und 45 °C; SHAM ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (scheinoperierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen.

Bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote** mit nicht-schmerzhaften Temperaturen wies die **SHAM-Gruppe** (s. Abbildung 60) lediglich zwischen den Tagen -1 und 4 und dem darauffolgenden Vergleich zwischen den Tagen 4 und 6 mäßige, ansonsten im weiteren Messverlauf sehr geringe und somit vernachlässigbare Verbindungszunahmen auf. So kam es zwischen der präoperativen Ausgangsmessung an Tag -1 und der nachfolgenden Messwiederholung an Tag 4 zu einer Aktivierung der Verbindungen des *Cingulums* und den hauptsächlich auf der zur Stimulation und Operation contralateral gelegenen Strukturen der *somatosensorischen* und *motorischen Cortices* sowie im *Hippocampus*. Von Tag 4 zu Tag 6 erfolgte eine Verschiebung der Zunahme an Verbindungen des *sensorischen* und *motorischen Cortex* sowie *Hippocampus* auf die ipsilaterale Gehirnhälfte. Des Weiteren wurden Verbindungen der contralateralen *Amygdala*, des *Claustrums*, des *Pallidums* sowie *Hypothalamus* verstärkt.

Erwähnenswerte, aber dennoch sehr moderate Abbauvorgänge konnten zwischen den Tagen 6 und 8 im contralateralen *sensorischen* und *parietalen assoziativen Cortex*, im contralateralen *Clastrum* sowie dem gleichseitigen *Cingulum* und von Tag 14 zu Tag 21 im contralateralen *Hippocampus*, *parietalen assoziativen Cortex*, *Cerebellum* sowie in einigen *thalamischen* Strukturen, im ipsilateralen *retrosplenialen Cortex* und *Amygdala* festgestellt werden.

Moderat verstärkte Verbindungen traten bei der Stimulation der **contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (s. Abbildung 61) von Tag 6 zu Tag 8 im *Cerebellum*, im *periaquäduktalem Grau*, in dem zur Stimulation ipsilateralen *Hippocampus* und den *Habenulae* auf. Im weiteren Messverlauf kam es zur Aktivierung von Verbindungen von Tag 21 zu Tag 28 der rechten, zur Stimulation gelegenen ipsilateralen *ento- und ectorhinale Cortices*, des *Cingulums* und dem (vorwiegend mediodorsalem) *Thalamus* sowie dem *Hippocampus* und dem *retrosplenialen Cortex*. Jeweils um eine Messwiederholung versetzt, fanden im direkten Vergleich zur Aktivierung von Verbindungen Abbauvorgänge statt. So kam es zwischen Tag 8 und 14 zur Deaktivierung von Verbindungen des *periaquäduktalem Graus* und *Caudate Putamens* sowie hauptsächlich von Verbindungen auf der rechten, zur Operation contralateralen Hemisphäre von *Thalamus*, *Hypothalamus*, *Hippocampus*, *Habenulae* und *retrosplenialen Cortex*. Im weiteren Verlauf konnte eine durchaus auffällige Reduktion von Verbindungen im Bereich des *Hippocampus* und *Thalamus* sowie des überwiegend zur Stimulation contralateralen *somatosensorischen* und *motorischen Cortex* zwischen Tag 28 und Tag 56 gezeigt werden.

3.5.3 50 °C und 55 °C: Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei schmerzhaften Stimulationstemperaturen jeweils im Vergleich zum vorangegangenen Messtag

Für einen Vergleich dynamischer Netzwerkänderungen im Verlauf der Messreihe, erfolgte der Vergleich jeweils zwei aufeinander folgenden Messwiederholungen bei Stimulation mit schmerzhaften (Zusammenfassung von 50 °C & 55 °C) Temperaturen beider Pfoten innerhalb CCI- und SHAM-Gruppe.

Der Verlauf der **CCI-Gruppe** bei schmerzhafter Stimulation der **ipsilateralen Pfote** (s. Abbildung 62) war von einem ausgeprägten Abbau von Verbindungen an den Tagen 4, 6 und 56 im Vergleich zu ihren vorangegangenen Messungen gekennzeichnet. Tag 6 zeigte eine Deaktivierung der Verbindungen des *entorhinalen Cortex*, des *Hippocampus*, des *periaquäduktalem Graus (PAG)*, des *Caudate Putamens*, des *Thalamus*, des *retrosplenialen Cortex* sowie der überwiegend zur Operation ipsilateral gelegenen *sensorischen* und *motorischen Cortices*. Weitere massive Abnahmen der Verbindungen waren zwischen *Cerebellum*, *sensorischen*, *motorischen* und *retrosplenialen Cortex* und innerhalb dieser Strukturen sowie eine Reduktion der Verbindungen des in der zur CCI ipsilateralen Hemisphäre gelegenen *Caudate Putamen* und den contralateral gelegenen *parietalen* und *insulären Cortices* zu finden. Von Tag 28 auf Tag 56 fokussierte sich die Deaktivierung der Verbindungen zwischen *Hippocampus*, *Thalamus* und zur operierten Pfote contralateral befindlichem *Cerebellum* sowie innerhalb dieser Strukturen.

Während also überwiegend Abbauvorgänge nachgewiesen werden konnten, fanden nur wenige nennenswerte Verbindungszunahmen, welche vor allem zwischen den Tagen 6 und 8, 14 und 21 und 21 und 28 auftraten, statt. Von Tag 6 zu Tag 8 erfolgten Zunahmen in den Strukturen des Eingangs (*Raphe-Kerne*, *Pons*, *Mesencephalon*), im *PAG*, im *Hippocampus* sowie zur operierten Pfote ipsilateralen *Pallidum*. Von Tag 14 nach Tag 21 kam es zu Verstärkung der Verbindungen der *piriformen* und *insulären Cortices* sowie dem zur Neuropathie contralateral gelegenen *Diagonalen Band*. Zusätzliche Aktivierung der Verbindungen des *Hypothalamus*, *Thalamus* und *Cerebellums* veranschaulichte der Vergleich von Tag 21 und 28.

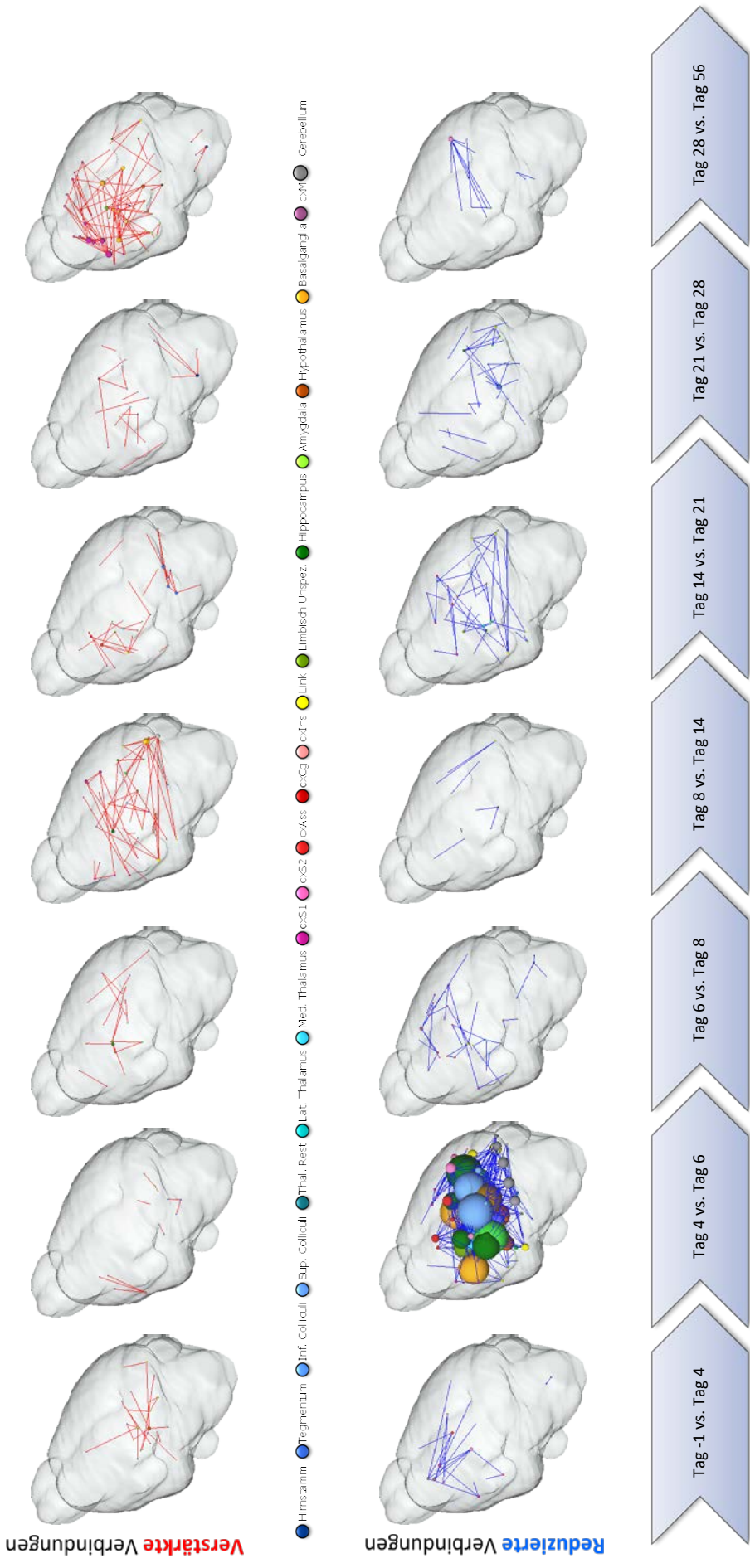


Abbildung 63: 50 °C und 55 °C; CCI contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die kontralaterale (nicht-operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.

Bis auf aktivierte Verbindungen mit dem Fokus auf dem ipsilateral gelegenen *sensorischen Cortex* sowie dem *Caudate Putamen* an Tag 56 traten keine nennenswerten Zunahmen bei schmerzhafter Hitzestimulation der **contralateralen, rechten Pfote der CCI-Gruppe** im Messverlauf auf (s. Abbildung 63).

Ein massiver Verbindungsabbau konnte lediglich von Tag 4 zu Tag 6 für die *Colliculi*, *Thalamus*, *PAG*, *Hippocampus*, *Caudate Putamen* sowie *Hypothalamus* gezeigt werden.

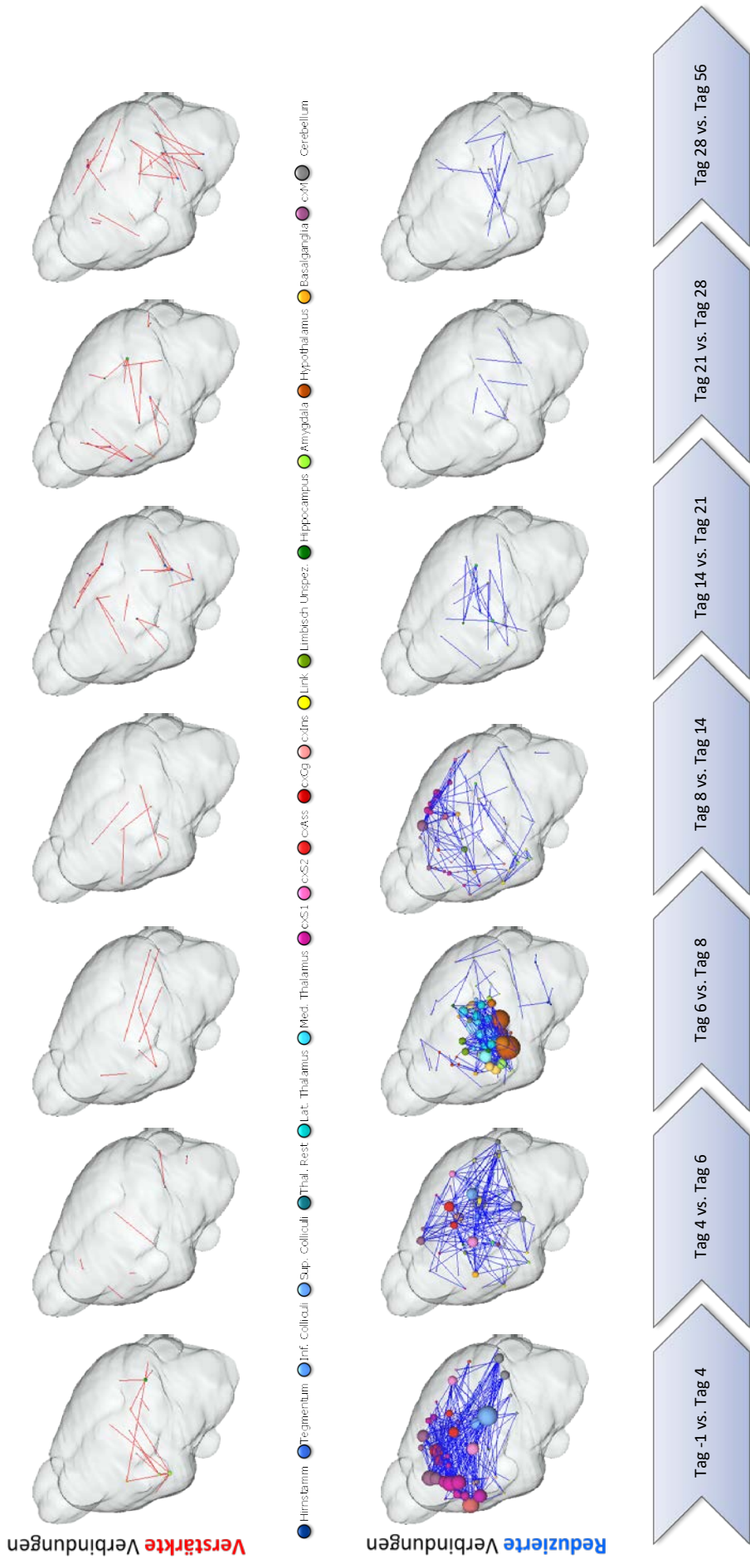


Abbildung 64: 50 °C und 55 °C; SHAM ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (scheinoperierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.

Bei schmerzhafter Hitzestimulation der **ipsilateralen, linken Pfote der SHAM-Gruppe** (s. Abbildung 64) konnte kein Aufbau von neuen Verbindungen beobachtet werden. Im Gegensatz dazu, fand ein massiver Abbau in den ersten drei Messwiederholungen im Vergleich zu ihren vorausgegangenen Messungen statt. Zwischen Tag -1 und 4 wurden Verbindungen in den *motorischen* und *visuellen Cortices*, im *Cingulum*, im *sensorischen Eingang* (hauptsächlich zur Operation und hier auch Stimulation ipsilateral gelegenen *Colliculi*) sowie in den, in der linken Hemisphäre befindlichen, *sensorischen* und *insulären Cortices* abgebaut.

Im zweiten Vergleich *der Messreihe (Tag 4 vs. Tag 6)* traten vor allem in den *retrosplenialen* und *visuellen Cortices*, im *Cerebellum* wie auch in den zur Nervenläsion contralateral gelegenen *Colliculi*, *Caudate Putamen* und *piriformen Cortex* Reduktionen der Verbindungen auf. Von Tag 6 bis Tag 8 wurden vorwiegend Verbindungen des *Thalamus*, des *Nucleus striae terminalis*, des *Hypothalamus*, der *Zona incerta* und des *Pallidums* abgeschwächt. Weniger ausgeprägt gestalteten sich die Abnahmen zwischen den Tagen 8 und 14, welche sich hauptsächlich im *Caudate Putamen*, in den *sensorischen* und *motorischen Cortices* (mit dem Hauptaugenmerk auf die zur Operation contralateralen Seite) und dem gleichseitigen *Septum* sowie der *Amygdala* auf der zur Neuropathie und Hitzestimulation ipsilateralen Seite beschränkten.

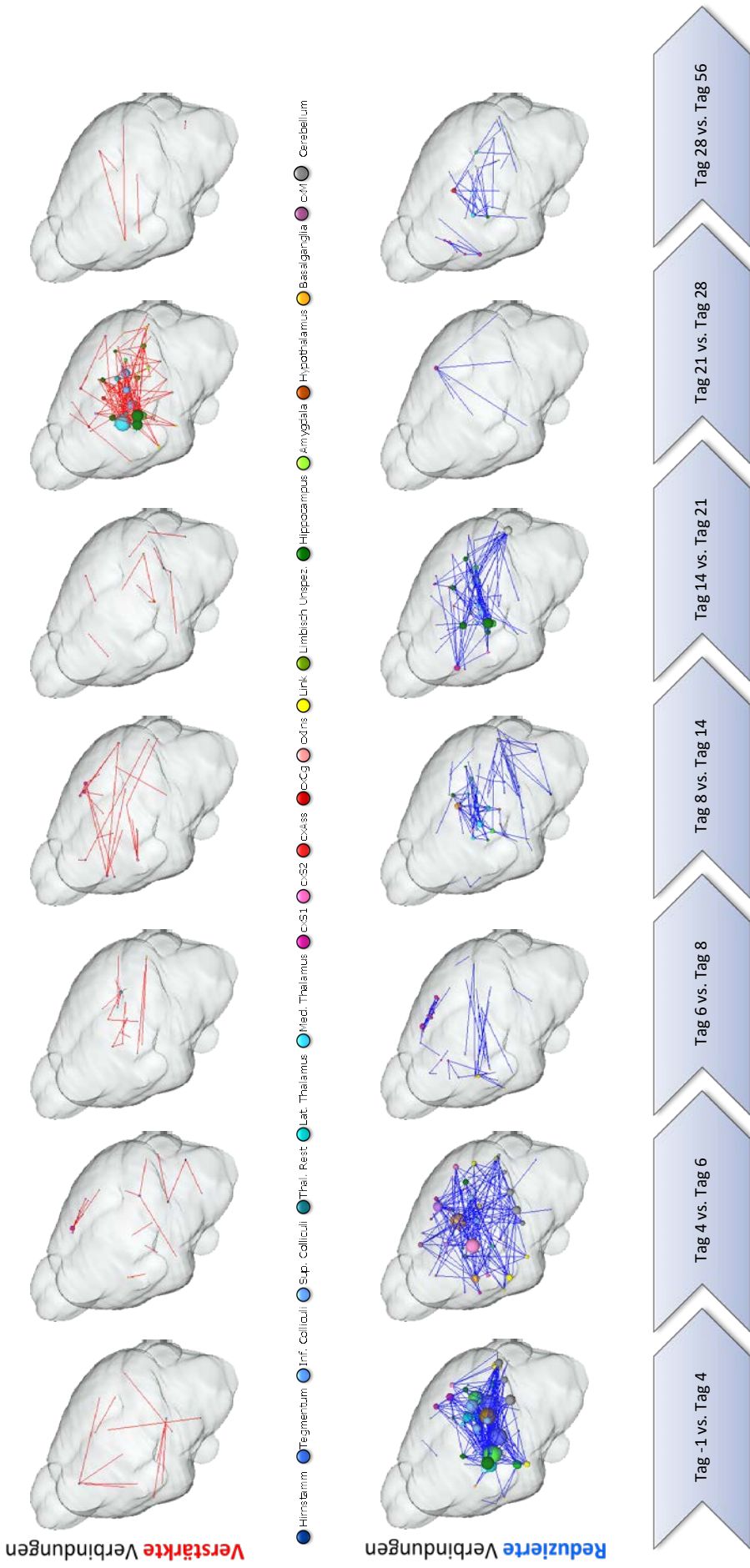


Abbildung 65: 50 °C und 55 °C; SHAM contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht-operierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen

Bei Stimulation der **contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (s. Abbildung 65) mit schmerzhaften Temperaturen fand wiederum überwiegend ein Abbau von Verbindungen statt. Im Vergleich der präoperativen Messung an Tag -1 mit dem darauffolgenden Messtag 4 kam es zu Deaktivierung der Verbindungen des *sensorischen Eingangs (Colliculi und Mesencephalon)*, des *Thalamus*, des dorsalen *Hippocampus*, des *Gyrus dentatus*, des *periaquäduktalen Graus*, des *Cerebellums* sowie der *sensorischen und entorhinalen Cortices* in der zur Stimulation ipsilateralen Hemisphäre. Von Tag 6 zu Tag 8 überwiegt der Abbau von Verbindungen im *Caudate Putamen, Cerebellum* sowie contralateralem *visuellen Cortex* und in den ipsilateralen *temporalen, assoziativen und motorischen Cortices*. Weiterhin erfolgte ein mäßiger Abbau innerhalb des *sensorischen Cortex* von Tag 6 nach Tag 8 und Deaktivierung der Verbindungen der *Colliculi, des Hippocampus* und des zur Stimulation gleichseitigen *Caudate Putamen* sowie *periaquäduktalem Graus* zwischen Tag 8 und 14. Der Vergleich von Tag 14 und Tag 21 zeigte eine Reduktion der Verbindungen des zur Stimulation contralateral gelegenen *sensorischen Cortex* bzw. ipsilateral befindlichen *Cerebellums* sowie zwischen der *Area pretectalis, des Hippocampus* und innerhalb dieser Strukturen.

Ein zeitlich von Tag 21 zu Tag 28 begrenzter, kurzzeitiger Aufbau von Verbindungen konnte in der *Area pretectalis* sowie der auf der hauptsächlich zur Stimulation contralateralen Gehirnhälfte gelegenen Strukturen des *Thalamus, des dorsalen Hippocampus* und *Gyrus dentatus* gezeigt werden.

3.5.4 Mechanische Stimulation mit 40g: Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen jeweils im Vergleich zum vorangegangenen Messtag

Generell waren deutlich geringere dynamische Veränderungen bei mechanischer Stimulation im Vergleich zur thermischen Stimulation zu beobachten (s. Anhang Abbildung 79 bis Abbildung 82). Im Großen und Ganzen traten kaum erwähnenswerte Veränderungen auf.

Bei mechanischer Stimulation der zur Neuropathie **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** (s. Anhang Abbildung 79) zeigten sich zwischen Tag -1 und 4 minimale Abnahmen hauptsächlich der Verbindungen des *Hippocampus*. Von Tag 6 zu Tag 8 kam es zur Aktivierung der Verbindungen des zur Neuropathie contralateral gelegenen *Cerebellums* und zu sehr geringen Zunahmen der Verbindungen zwischen *Hippocampus, Hypothalamus* und *Amygdala*.

Bei Stimulation der **contralateralen Pfote der CCI-Tiere** (s. Anhang Abbildung 80) konnte eine minimale Deaktivierung der Verbindungen des *motorischen Cortex, des Hippocampus* sowie

des zur Neuropathie contralateral gelegenen *Hypothalamus* von Tag -1 nach Tag 4 beobachtet werden. Von Tag 4 nach Tag 6 überwiegen die Zunahmen der Verbindungen zwischen dem zur CCI contralateralen *Hippocampus* sowie *Septum*, dem ipsilateralen *Thalamus*, *Caudate Putamen* und *entorhinalen Cortex*. Im weiteren Verlauf zeigte erst wieder der Vergleich von Tag 21 und Tag 28 eine vor allem in den Verbindungen des zur operierten Pfote contralateralen *Cingulums* sowie, wenn auch deutlich geringer ausgeprägt, des *Hypothalamus*, der contralateralen *motorischen* und *sensorischen Cortices* und des ipsilateralen temporalen *assoziativen Cortex* auftretende Aktivierung.

Bei Betrachtung der Verbindungsänderungen bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** (s. Anhang Abbildung 81) konnten kaum charakteristischen Änderungen festgestellt werden. Der Vergleich von Tag -1 und Tag4 wie auch Tag 4 und Tag 6 brachten hauptsächlich Aktivierung der *sensorischen* und *motorischen Cortices* mit sich. Daraufhin folgte von Tag 14 nach Tag 21 eine Deaktivierung einiger *corticaler* Strukturen, des *Cerebellums* und der *olfaktorischen Tuberkel*. Von Tag 21 zu Tag 28 konnten separat abgrenzbare Zunahmen vorwiegend im dem zur Scheinoperation und hier auch zeitgleich zur Stimulation contralateralen *sensorischen Cortex* beobachtet werden. Eine der wenigen mehr oder weniger deutlich erkennbaren Verbindungszunahmen bei mechanischer Stimulation der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe trat von Tag 6 zu Tag 8 im zur Stimulation ipsilateralen *Septum* sowie contralateralen *Hypothalamus* und *piriformen Cortex* auf. Weitere dynamische Veränderungen konnten in Form von Verbindungsabnahmen des *Cerebellums*, des *Hypothalamus*, der *Amygdala* sowie die zur Stimulation ipsilateral gelegenen *retrosplenialen* und contralateral befindlichen *sensorischen* und *piriformen Cortices* von Tag 14 zu Tag 21 gezeigt werden.

3.5.5 Zusammenfassung der Analyse der Netzwerkverbindungen

Bei der nicht-schmerzhaften Stimulation der **ipsilateralen** (operierten) Pfote beider Versuchsgruppen konnten gleichermaßen Auf-und Abbauvorgänge der Netzwerke beobachtet werden, sodass keine ausgeprägten Netzwerkveränderungen im Laufe der Messreihe hervortraten. Wesentlich dynamischer verhielten sich die Netzwerke bei Stimulation der **contralateralen** Pfoten. Hierbei konnten Änderungen der Netzwerke, mit Ausnahme der Zunahme an Tag 6 der Verbindungen der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe, hauptsächlich im letzten Messdrittel festgestellt werden.

Bei schmerzhafter Stimulation fanden kaum Aufbauvorgänge statt und Abnahmen in beiden Versuchsgruppen überwogen (Ausnahme: Zunahmen der Verbindungen bei Stimulation der contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe). Im Vergleich bei nicht-schmerzhafter Stimulation dominierten die Netzwerkänderungen primär in der ersten Hälfte der Versuchsreihe.

Die **ipsilaterale Pfote der CCI-Gruppe** zeigte eine deutliche Verschiebung der von zu Beginn auftretenden Abbauvorgängen mit dem Fokus innerhalb der *corticalen* Strukturen und *Cerebellum* zu *thalamo-hippocampalen* Verbindungsreduktionen von Tag 28 zu Tag 56. Bei Stimulation der **contralateralen Pfote** der Neuropathie-Gruppe beschränkten sich die Abbauvorgänge, im Gegensatz zu der ipsilateralen (operierten) Pfote, auf die *Colliculi*, den *Thalamus*, den *Hippocampus*, das *PAG*, das *Caudate Putamen* sowie den *Hypothalamus* von Tag 4 nach Tag 6.

Eine Verschiebung der Abbauvorgänge von den zur Stimulation ipsilateralen gelegenen corticalen Strukturen an Tag 4 zu Reduktionen der Netzwerke des *Thalamus*, *Nucleus stria terminales*, *Hypothalamus*, *Zona incerta* und *Pallidum* an Tag 8 erfolgte bei schmerzhafter Stimulation der **operierten Pfote der SHAM-Gruppe**. Im Gegensatz dazu, verlagerte sich der Verbindungsabbau bei Stimulation der **contralateralen Pfote der SHAM-Tiere** vom *sensorischen Eingang*, *Thalamus*, *Hippocampus*, *PAG* sowie *Gyrus dentatus* zu Reduktionen in den hauptsächlich *corticalen* Strukturen zwischen den Tagen 4 und 6 und wechselte zwischen Tag 14 und 21 wieder zu Reduktionen mit dem Fokus auf *hippocampale* Strukturen zurück.

Der Vergleich der Netzwerkveränderungen der ipsilateralen Pfoten beider Versuchsgruppen zeigte in der CCI-Gruppe vor allem direkt postoperativ weniger Abbauvorgänge in den *corticalen* Strukturen, jedoch am Tag 56 deutlich mehr Abbauvorgängen in den *thalamo-hippocampalen* Verbindungen sowie dem *Cerebellum* im Vergleich zur SHAM-Gruppe.

Im Vergleich zu den Netzwerkveränderungen beider thermischen Stimulationsparameter fielen die Veränderungen bei mechanischer Stimulation wesentlich geringer aus. Hierbei wechselten sich Zu- und Abnahmen der ipsi- und contralateralen Pfoten beider Versuchsgruppen ab, wodurch kein eindeutiges Muster erkennbar war.

3.6 Übersicht der Ergebnisse BOLD-Parameter und der Netzwerkanalyse

45 °C		AKTIVIERUNGSVOLUMEN		AKTIVIERUNGSSTÄRKE		NETZWERKVERÄNDERUNGEN	
Stimulation	ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral	
Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: p.o. Abfall; wechselhafter dyn. bis Tag 14; anschließend Abfall unter Ausgangswert Tag 56 • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: Tag 4 und 8 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: p.o. Anstieg; Abfall zu Tag 8 mit wechselhaftem dyn. Verlauf bis Tag 21; Anstieg an Tag 28 und min. Abfall an Tag 56 • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: keine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: p.o. Abfall bis Tag 6; Anstieg auf Ausgangsniveau Tag 14 mit Plateauphase • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: Tag 6 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: geringe Dynamik zwischen Tag 8 bis 21, sonst Pendeln um Ausgangswert • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: keine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Aktivierung</u>: zwischen Tag -1 und 6; Tag 28 • <u>Deaktivierung</u>: Ggr. an den Tagen 8 und 56 	Keine nennenswerten Umbauvorgänge	
Sensorisch-Diskriminativ (cXS)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: Min. p.o. Abfall; Abfall an Tag 8; Max. an Tag 21; Min: Tag 56 • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: keine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: p.o. Anstieg; Abfall zu Tag 8 mit wechselhaftem dyn. Verlauf bis Tag 21; Abfall zwischen 21 & 28 und Anstieg über Ausgangsniveau an Tag 56 • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: keine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: p.o. Abfall bis Tag 6; Anstieg über Ausgangsniveau Tag 14; Rückkehr auf Ausgangsniveau Tag 21 mit Plateauphase • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: Tag 6 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf</u>: p.o. geringer Anstieg; Tag 6-8 pendeln um Ausgangswert; Max: Tag 14; anschließend Abfall auf Ausgangswert • <u>SigDiffs zu SHAM</u>: keine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Aktivierung</u>: zwischen Tag -1 und 6; Tag 28 • <u>Deaktivierung</u>: gering an den Tagen 8 und 56 	Keine nennenswerten Umbauvorgänge	

<p>Emotional-Affektiv (cxCg, cxIns, cxFrA; funktionelle Zusammenfassung in BOLD-Parametern zu Assoziationscortex)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf:</u> p.o. Abfall; dyn. bis Tag 8 (unter Ausgangswertes); Max: Tag 14 Abfall unter Ausgangswertes an Tag 56 • SigDiffs zu SHAM: Tag 4 & 8 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf:</u> p.o. Anstieg; Abfall zu Tag 8 mit wechselhaftem dyn. Verlauf bis Tag 21; konstanter Anstieg bis Tag 56 • <u>SigDiffs zu SHAM:</u> keine 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf:</u> p.o. Abfall bis Tag 6; Anstieg min. über Ausgangsniveau Tag 14; Rückkehr auf Ausgangsniveau Tag 21 mit Plateauphase • <u>SigDiffs zu SHAM:</u> Tag 6 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Verlauf:</u> cxAss/Hip: p.o. Ausgangsniveau bis Tag 6; Max: Tag 14; Abfall unter Ausgangsniveau an Tag 28; über Ausgangswert an Tag 56 • <u>SigDiffs zu SHAM:</u> keine 	<p><u>Aktivierung:</u> Tag 21 (cxCg)</p>	<p><u>Aktivierung:</u> Tag 56 (cxCg)</p>
--	--	--	---	---	--	--

Tabelle 18: 45 °C: Übersicht der Ergebnisse der BOLD-Parameter und der Netzwerkanalyse

p.o.=postoperativ, dyn=dynamisch, SigDiffs=signifikante Unterschiede, Max.=Maximum, Min.=Minimum, cxS=sensorischer Cortex, cxCg=cingulärer Cortex, cxIns=insulärer Cortex, cxFrA=frontal assoziativer Cortex, T=Tag

55 °C		AKTIVIERUNGSVOLUMEN			AKTIVIERUNGSTÄRKE			NETZWERKVERÄNDERUNGEN	
Stimulation	ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral	ipsilateral	contralateral	
Thalamus	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. Abfall, dyn. Verlauf mit Aktivierungsspitzen Tag 14 und 21; Abfall unter Ausgangswert Tag 56 SigDiffs zu SHAM: Tag 28 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: Max Tag 4; Min: Tag 8; Anstieg auf Ausgangswert Tag 56 SigDiffs zu SHAM: Tag 4 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. min Abfall; Max: Tag 14; Ausgangswert tag 21-56 SigDiffs zu SHAM: keine 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. min. Anstieg; dyn. Anstieg Tag 14 und Tag 56 über Ausgangsniveau; SigDiffs zu SHAM: Tag 4, 14, 56 	<ul style="list-style-type: none"> Aktivierung: Tag 28 Deaktivierung: zwischen 56 		<ul style="list-style-type: none"> Aktivierung: Deaktivierung: Tag 6 		
Sensorisch-Diskriminativ (cxS)	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. Abfall; Max: Tag 8; Abfall auf Ausgangswert Tag 56 SigDiffs zu SHAM: Tag 8, 14, 21 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. Anstieg Tag 4; Min: Tag 8; bis Tag 56 Anstieg über Ausgangswert SigDiffs zu SHAM: keine 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: wellenförmig um Ausgangswert SigDiffs zu SHAM: keine 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: ähnlich Thalamus SigDiffs zu SHAM: Tag 4, 56 	<ul style="list-style-type: none"> Deaktivierung: Tag 6 		<ul style="list-style-type: none"> Aktivierung: Tag 56 		
Emotional-Affektiv (cxGg, cxIns, cxFrA; funktionelle Zusammenfassung in BOLD-Parametern zu Assoziationscortex)	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. Abfall; Max: Tag 8; Abfall auf Ausgangswert Tag 56 SigDiffs zu SHAM: Tag 8, 14 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. Anstieg Tag 4 (Ausnahme cxAss); Abfall Tag 8; bis T56 Anstieg über Ausgangsniveau SigDiffs zu SHAM: keine 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: p.o. Anstieg; Abfall Tag 8; nachfolgend um Ausgangswert SigDiffs zu SHAM: Tag 4 	<ul style="list-style-type: none"> Verlauf: ähnlich Thalamus SigDiffs zu SHAM: 4, 14 	<ul style="list-style-type: none"> Aktivierung: Tag 21 (cxIns) Deaktivierung Tag 6 (cxIns v.a. rechts); 		<ul style="list-style-type: none"> Deaktivierung: Tag 6 		

Tabelle 19: 55 °C: Übersicht der Ergebnisse der BOLD-Parameter und der Netzwerkanalyse

p.o.=postoperativ, dyn=dynamisch, SigDiffs=signifikante Unterschiede, Max.=Maximum, Min.=Minimum, cxS=sensorischer Cortex, cxGg=cingulärer Cortex, cxIns=insulärer Cortex, cxFrA=frontal assoziativer Cortex, T=Tag

3.6.1 Veränderungen der *Resting State* Netzwerkverbindungen

Neben der vorangegangenen Analyse der dynamischen Veränderungen der Verbindungen zwischen den einzelnen Gehirnstrukturen bei stimulus-basierenden Messungen bietet die Untersuchung der *Resting State* Daten die Möglichkeit, aufgrund der Neuropathie manifestierte Umstrukturierungsprozesse der Ruheaktivität des Gehirns zu visualisieren.

Im Folgenden werden jeweils die Veränderungen der *Resting State* Netzwerke innerhalb einer Versuchsgruppe im Vergleich jeweils zwei aufeinander folgende Messwiederholungen dargestellt.

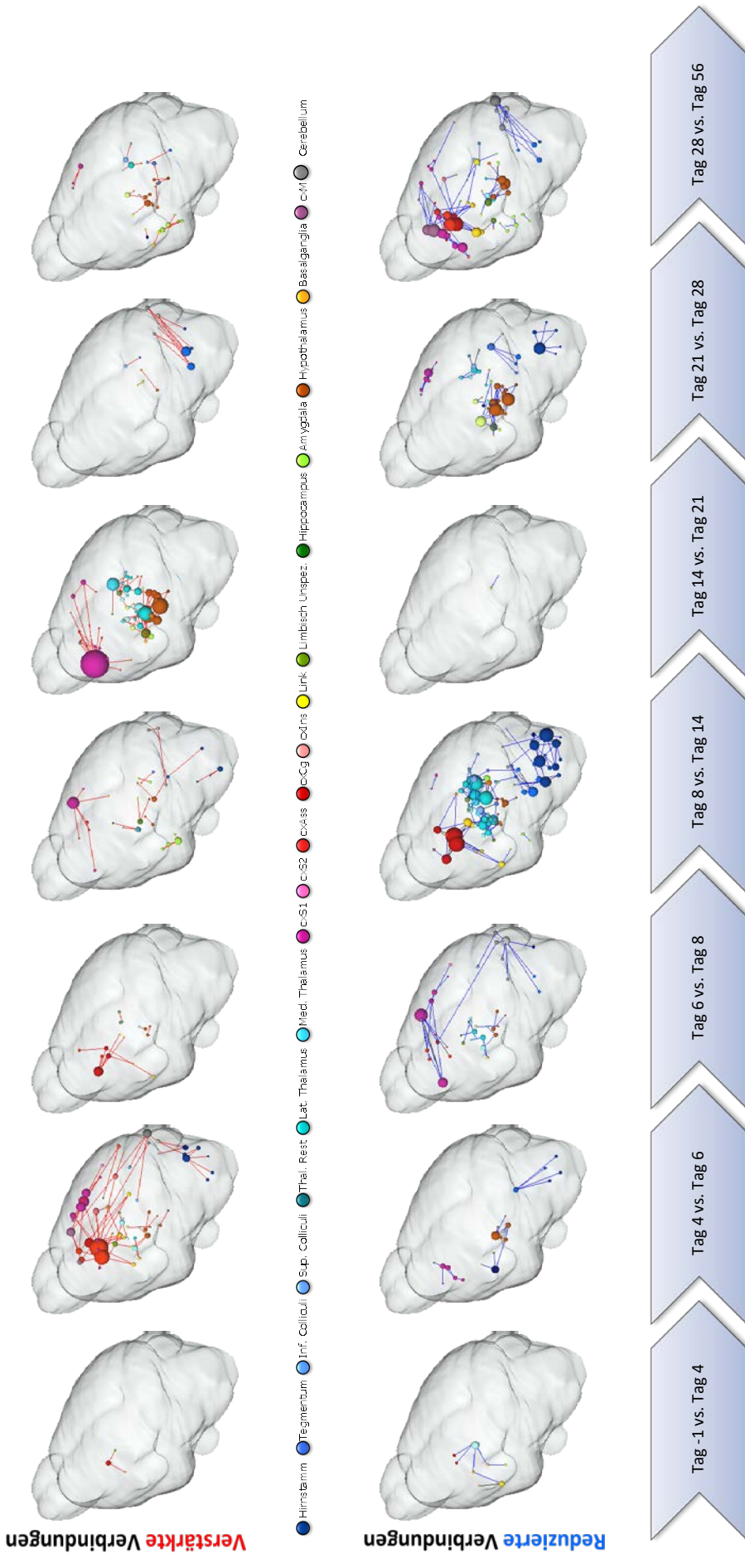


Abbildung 66: *Resting State* CCI: Verbindungsänderungen innerhalb der *Resting State* Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag der CCI- Gruppe.

Bei Betrachtung der *Resting State* Netzwerke der **CCI-Gruppe** (s. Abbildung 66) konnte zwischen Tag 4 und 6 ein Verbindungsaufbau zwischen *Cingulum*, *infralimbischen*, *prälimbischen*, *somatosensorischen* sowie dem *orbitalen Cortex* der zur Neuropathie contralateralen Seite und innerhalb dieser Strukturen beobachtet werden. Neben weiteren geringen Zunahmen des *Thalamus*, *Nucleus accumbens* sowie *Hypothalamus*, wurden die Verbindungen innerhalb des überwiegend auf der zur Operation contralateralen Hemisphäre liegenden Hirnstamms und dem gleichseitigen Teil des *Cerebellums* gestärkt. In den beiden anschließenden Vergleichen überwog ein Verbindungsabbau. Von Tag 6 zu Tag 8 ließen sich Deaktivierungen zwischen und innerhalb der *somatosensorischen* und *assoziativen Cortices*, innerhalb des *Thalamus* und *Hypothalamus* und des contralateral gelegenen *Cerebellums* feststellen. Zu massiven Abbauvorgängen zwischen dem frontalen *Assoziationscortex*, dem *Nucleus accumbens* und dem *piriformen Cortex*, innerhalb des *Thalamus* sowie dem *Hirnstamm* und in geringerem Ausmaß auch des *Hypothalamus* und der *Amygdala*, kam es zwischen Tag 8 und 14. Von Tag 14 zu Tag 21 zeigte sich wiederum ein enormer Verbindungsaufbau innerhalb des hauptsächlich zur Operation ipsilateral gelegenen *sensorischen Cortex* sowie zwischen den *thalamischen* Strukturen, dem *Hypothalamus*, dem *Diagonalem Band* und der *Amygdala*. In den nachfolgenden Vergleichen dominierten erneut die Deaktivierungen der Netzwerkverbindungen. Abnahmen innerhalb des *sensorischen Cortex*, des *Hypothalamus*, der *Amygdala*, des *Thalamus* sowie des *sensorischen Eingangs* konnten zwischen Tag 21 und 28 beobachtet werden. Die letzte Messwiederholung zeigte im Vergleich zur vorangegangenen Messung Deaktivierungen innerhalb der hauptsächlich zur Neuropathie ipsilateral gelegenen *corticalen* Strukturen (*motorischer*, *sensorischer*, *assoziativer* und *rhinaler Cortex*), Abnahmen zwischen *Thalamus*, *Hypothalamus* und *Hippocampus* sowie zwischen *sensorischen Eingang* und *contralateralem Cerebellum*.

Auffällig sind die häufigen Wechsel der Zu- und Abnahmen zwischen den einzelnen Messwiederholungen, wodurch kein einheitliches Muster der Umbauvorgänge der *Resting State* Netzwerke der CCI-Gruppe erkennbar war.

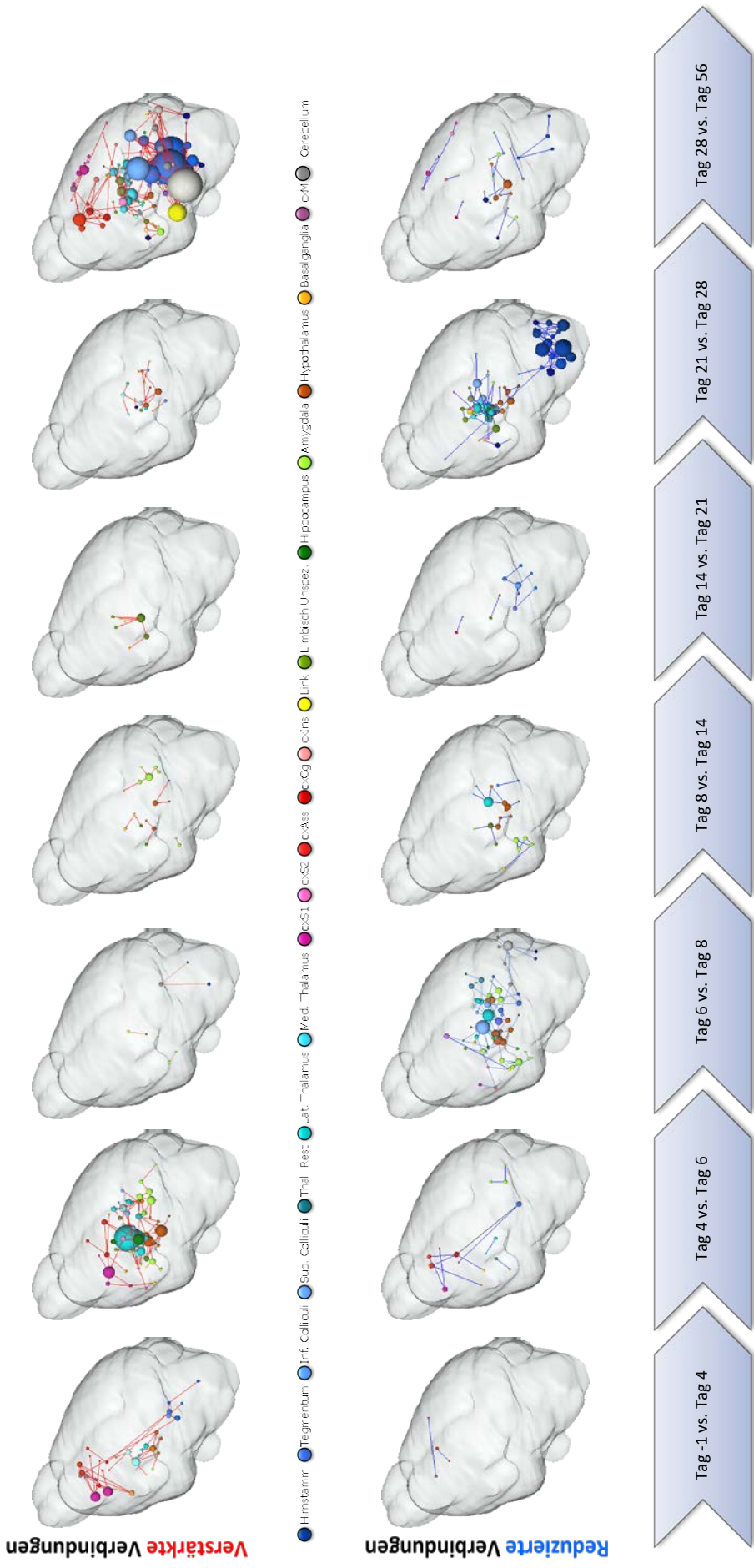


Abbildung 67: Resting State SHAM: Verbindungsänderungen innerhalb der Resting State Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag der SHAM-Gruppe.

Bei Betrachtung der *Resting State* Netzwerke der **Kontrollgruppe (SHAM)** (s. Abbildung 67) fiel zwischen der präoperativen Ausgangsmessung und dem Tag 4 eine Aktivierung der Verbindungen zwischen den *sensorischen, motorischen, assoziativen Cortices, Claustrum* und *sensorischem Eingang*, zwischen *Thalamus, Hypothalamus* und *Nucleus striae terminalis* sowie innerhalb der genannten Strukturen v.a. in der zur Scheinoperation ipsilateralen Hemisphäre auf.

Im darauffolgenden Vergleich (Tag 4 vs. Tag 6) konnte ein massiver Verbindungsaufbau zwischen *Thalamus, Hypothalamus, Amygdala, Hippocampus* und *sensorischen Cortex* (ipsilateral) und innerhalb dieser Strukturen beobachtet werden. Von Tag 6 zu Tag 8 überwog der Verbindungsabbau des *Thalamus, des Hypothalamus, der Amygdala, des PAGs, der Area pretectalis* (ipsilateral) sowie der contralateral gelegenen *Zona incerta* und des *Cerebellums*. Im Zeitraum zwischen Tag 8 bis 21 hielten sich kleinere und nicht erwähnenswerte Auf- und Abbauvorgänge die Waage. Somit fanden sich größere Veränderungen erst wieder in der Form von Deaktivierungen zwischen Tag 21 und 28. Hierbei waren v.a. Verbindungen des *Hirnstammes, des Thalamus, des Hypothalamus, des Diagonalen Bandes* und der *Colliculi* betroffen. Im letzten Vergleich der Messreihe zwischen Tag 28 und 56 traten massive Aufbauvorgänge auf. Diese erfolgten im *Cerebellum, Tegmentum, Pons*, in den *Habenulae*, im *Thalamus*, sowie in den *assoziativen, sensomotorischen* und *entorhinalen Cortices*.

Die Analyse der *Resting State* Netzwerkverbindungen ergab auffällige Unterschiede zwischen der Zeitdynamik der CCI- und der Kontroll(SHAM)-Gruppe. Während die Umbauvorgänge der Netzwerke der **CCI-Gruppe** sich zwischen den einzelnen Messwiederholungen zwischen Auf- und Abbauvorgängen abwechselten, erfolgte in der **SHAM-Gruppe** ein klarer Übergang zwischen zu Beginn auftretenden Aktivierungen, zu Verbindungsreduktionen zwischen den Tagen 6 bis 28 mit einer anschließenden massiven Zunahme an Tag 56. Im Gegensatz zu den SHAM-Tieren lag der Fokus der Umbauvorgänge der Neuropathie-Gruppe tendenziell auf den *corticalen* Strukturen.

3.6.2 Netzwerkparameter

Netzwerke lassen sich durch verschiedene Parameter charakterisieren. So können mittels Analysen der Pfadlänge und des Cluster-Koeffizienten Aussagen über die Effizienz der Informationsverteilung innerhalb der Netzwerke getroffen werden: je kürzer die Pfadlänge und je größer der Cluster-Koeffizient, desto effektiver die Informationsverteilung. Außerdem

spricht ein hoher *small-world*-Index für eine effiziente Informationsverteilung der Netzwerke und umgekehrt (s. Einleitung Abschnitt 1.7). Im Folgenden wurden diese oben genannten Parameter der betrachteten *Resting State* Netzwerke analysiert und zwischen den beiden Versuchsgruppen postoperativ ab Tag 4 über den gesamten Messzeitraum verglichen.

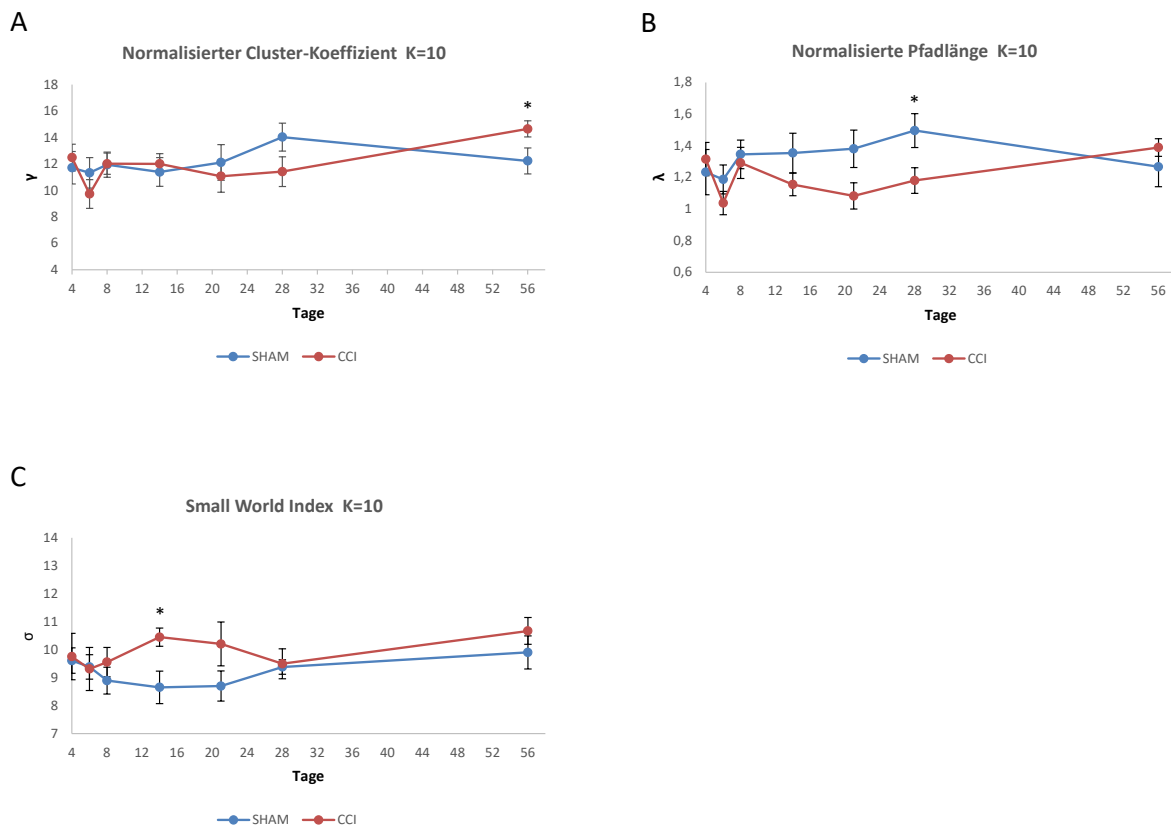


Abbildung 68: Parameter der *Resting State* Netzwerke beider Versuchsgruppen

A) Normalisierter Cluster-Koeffizient der CCI- (rot) und der SHAM-Gruppe (blau) über den gesamten Messzeitraum von 56 Tagen

B) Normalisierte Pfadlänge der CCI- (rot) und der SHAM-Gruppe (blau) über den gesamten Messzeitraum von 56 Tagen

C) Small-world-Index der CCI- (rot) und der SHAM-Gruppe (blau) über den gesamten Messzeitraum von 56 Tagen (* $p < 0,05$)

Während der **normalisierte Cluster-Koeffizient** der **SHAM-Gruppe** (Tiere mit Scheinoperation; blau) bis Tag 14 stabil verlief, zeigte die **CCI-Gruppe** eine kurzzeitige Abnahme an Tag 6. An Tag 8 erreichte γ_{CCI} wieder das („Ausgangs-“) Niveau und pendelte hielt dies bis zum 21. Tag. Ab Tag 28 folgte ein bis zum Ende der Messreihe reichender, linearer Anstieg. Nach dem anfänglich stabilen Verlauf, konnte eine über zwei Messtage (Tag 21 bis Tag 28) reichende Zunahme der SHAM-Gruppe beobachtet werden. Im Anschluss näherte sich der Cluster-Koeffizient der SHAM-Gruppe wieder dem Niveau von Tag 4 an und sank somit am

Tag 56 unter den der Neuropathie-Gruppe, wodurch sie sich signifikant unterschieden (s. Abbildung 68 A).

Ein signifikanter Unterschied der **normalisierten Pfadlängen** zwischen den beiden Versuchsgruppen konnte an Tag 14 festgestellt werden (s. Abbildung 68 B).

Der mittlere *small-world*-Index beider Versuchsgruppen (s. Abbildung 68 C) betrug für jede Messwiederholung mehr als 1, weshalb die Netzwerke der CCI-Gruppe sowie ihrer Kontrollen als *Small-World*- Netzwerke kategorisiert werden konnten. Der **small-world-Index** nimmt bei beiden Versuchsgruppen zu Beginn ab. Während die Abnahme der **SHAM-Gruppe** bis einschließlich Tag 8 anhielt, sich eine bis Tag 21 reichende Plateauphase mit Rückkehr auf Ausgangsniveau bis Tag 56 anschloss, stieg dieser in der **CCI-Gruppe** bis zum Tag 14 an, sank wiederum bis Tag 28 auf Ausgangsniveau und nahm nochmals bis Tag 56 zu. Der gegensätzliche Verlauf des *small-world*-Index beider Versuchsgruppen zwischen den Tagen 8 und 28 bedingte am Tag 14 einen signifikanten Unterschied zwischen den CCI-Tieren und ihren Kontrollen.

4 Diskussion

Über die Beteiligung initialer oder aufrechterhaltender zentraler Vorgänge bei chronischen neuropathischen Schmerzen ist wenig bekannt. Ziel der vorliegenden Studie war es daher, mit Hilfe der nicht-invasiven funktionellen Magnetresonanztomografie die dynamischen Veränderungen, von an der Schmerzwahrnehmung und –verarbeitung beteiligten Hirnstrukturen, bei chronischen neuropathischen Schmerzen im Mausmodell zu untersuchen. Aufgrund der vielen beteiligten Faktoren wird im Folgenden zunächst ein allgemein gehaltener Teil der Diskussion abgehandelt, bevor der Einstieg in die spezielle Diskussion erfolgt.

4.1 Versuchsdesign und –durchführung

4.1.1 Das CCI-Modell

Bis in den 1970er lag der Fokus der Schmerzforschung auf der Erfassung des akuten Schmerzverhaltens und elektrophysiologischen Reaktionen auf thermische und mechanische Sinnesreize. Somit beschränkten sich die Schmerzmodelle weitestgehend auf die Erfassung der akuten Schmerzperzeption der Peripherie. Eines der ersten Schmerzmodelle für chronischen neuropathischen Schmerz entwickelte die Arbeitsgruppe um Wall im Jahr 1974 (Wall and Gutnick, 1974). Bei diesem Modell erfolgte, die Freilegung und das Sezernieren (inklusive Ligatur an der Schnittstelle) des *Nervus ischiadicus* in Ratten, mit einer anschließenden Einbettung des Nervs innerhalb eines Polyethylen Röhrchens, welches an seinem distalen Ende durch Hitze verschlossen wurde.

Im Laufe der Jahre etablierten sich verschiedene Tiermodellen, alle mit dem Ziel, die Auswirkungen neuropathischer Schmerzen auf den Organismus sowie Prozesse der Initialisierung und Aufrechterhaltung zu identifizieren (Bennett and Xie, 1988, Seltzer et al., 1990, Kim and Chung, 1992). Neben zentralen, Arzneimittel-induzierten und durch Erkrankung ausgelösten Neuropathien existieren zahlreiche Modelle, welche durch eine periphere Nervenläsion hervorgerufen werden. Ein sehr weit verbreitetes und in dieser Arbeit genutztes (s. Material und Methoden Abschnitt 2.4.1) Mononeuropathie-Modell ist die *chronic constriction injury* des Ischias Nervs (Bennett and Xie, 1988). Unter anderem zeichnet es sich durch zahlreiche pathophysiologische Merkmale aus, welche auch bei chronischen neuropathischen Schmerzen in Humanpatienten zu finden sind (Bennett and Xie, 1988). Das Maximum der für neuropathische Schmerzen charakteristischen Verhaltensänderungen

(thermische und mechanische Hyperalgesie) wird postoperativ nach ca. einer Woche erreicht und hält mindestens mehrere Wochen an (De Vry et al., 2004, Pitcher et al., 1999, Chang et al., 2017). Trotz der frequentierten Nutzung dieses Modells treten weitreichende Unterschiede (z.B. unterschiedliche Zeitpunkte des Maximums sowie Dauer der Hyperalgesie) auf. Ursache dafür können unter anderem die verschiedenen Tierspezies (Maus/Ratte) und Tierstämme, die nicht einheitliche Lumenverengung des Nervs sowie die unterschiedlichen Operationsmaterialien und -bedingungen sein. Infolgedessen sollten die operativen Eingriffe innerhalb einer Studie von derselben Person mit identischen Operationsutensilien, wie Nahtmaterial und Besteck, sowie exakt gleichbleibendem Ablauf innerhalb einer Tierspezies durchgeführt werden. Ein weiterer Aspekt, welcher zu unterschiedlichen Ergebnisse führen kann, ist die Heterogenität innerhalb der Versuchstiere. Um dies vorzubeugen, wurden in dieser Arbeit Mäuse eines Stammes, gleichen Alters und Geschlechts sowie identischer Vorbehandlung genutzt. Wesentliche Hauptbefunde des CCI-Modells sind:

- Auftreten von Spontanschmerzen (Attal et al., 1990),
- thermische und mechanische Hyperalgesie (Bennett, 1993 (Review)), Kälte- (Attal et al., 1990) mechanische Allodynie (Bennett, 1993 (Review)),
- NMDA-medierte Exzitotoxizität im Rückenmark (Sugimoto et al., 1990),
- Erhöhung der Cytokin Genexpression (Okamoto et al., 2001),
- c-fos Expression in bestimmten Gehirnregionen (Gopalsamy et al., 2019)
- sowie selektive Aktivierung und Deaktivierung einzelner Gehirnregionen (Paulson et al., 2000, Cheriyan and Sheets, 2018).

Als weitere Modelle für neuropathische Schmerzen sind neben dem CCI-Modell die partielle Ligatur des *N. ischiadicus* (PSL/Seltzer Modell) (Seltzer et al., 1990) sowie die *Spared Nerve Injury* (SNI) (Decosterd and Woolf, 2000) zu nennen. Obwohl sich alle 3 Modelle in der Auswirkung auf das Verhalten der Versuchstiere nicht wesentlich unterscheiden (Verhalten CCI s. oben), muss man die SNI aufgrund des intakten Astes des *N. tibiales* und somit unterschiedlicher mechanischer und thermischer Sensitivitäten der Hautareale der Pfote von den beiden anderen Schmerzmodellen abgrenzen. Dadurch ist es bei diesem Modell möglich gleichzeitig verletzte sowie benachbarte gesunde sensorische Neurone zu untersuchen. Da im

Gegensatz zu den oben aufgezählten Tiermodellen, das CCI-Modell den *N. ischiadicus* in seiner Gesamtheit funktionell einschränkt und dessen Auswirkung somit die Symptomatik der humanen Neuropathie-Patienten sehr gut imitiert (Whiteside et al., 2008) wurde es für diese Arbeit den anderen vorgezogen.

Nochmals zu betonen ist, dass alle Tiermodelle im Gegensatz zu Humanpatienten, die Möglichkeit bieten den gesamten Prozess der Entwicklung neuropathischer Schmerzen, von Initialisierung über Mechanismen der Chronifizierung bis zu den Langzeiteffekten zu analysieren und zusätzlich histologische *ex vivo* Untersuchungen durchzuführen.

4.1.2 Grenzen der fMRT-Technik

Trotz des Vorteils der geringen Invasivität von fMRT-Messungen, müssen Einschränkungen berücksichtigt werden, welche im Folgenden abgehandelt werden sollen.

Eine weitreichende technische Limitierung ist die reduzierte räumliche Auflösung der funktionellen (0,234 mm x 0,234 mm x 0,5 mm) im Vergleich zu den anatomischen Aufnahmen (0,05 mm x 0,05 mm x 0,1 mm), was bei einer Größe eines Maushirns von nur 400 mm³ (Ma et al., 2005) zu beachten ist. Aufgrund dessen erfolgte zum Großteil die Zusammenfassung der 196 Strukturen zu funktionell zusammengehörigen Gruppen, da kleinere Strukturen schwieriger zu erfassen waren.

Um Bewegungsartefakte zu vermeiden (Peeters et al., 2001, Sicard et al., 2003) und den Stress der Tiere auf ein Minimum zu reduzieren, erfolgte die fMRT-Messung im anästhesierten Zustand. Die im Rahmen dieser Studie verwendete fMRT-Methode beruht auf dem nichtinvasiven Grundprinzip der Änderung des Oxygenierungszustandes des Blutes im Gehirn (s. Einleitung Abschnitt 1.6.3.5.2) und ist somit durch verschiedene pharmakologische Arzneimittel beeinflussbar. Neben einer Reduktion der neuronalen Aktivität (Ueki et al., 1992) und der Modulation des cerebralen Metabolismus (Verhaegen et al., 1992, Hyder et al., 2000), können sich Anästhetika auch direkt auf die Blutgefäße und somit auf die Hämodynamik und damit das BOLD Signal auswirken. In dieser Arbeit wurde für die Anästhesie der Tiere auf das volatile Anästhetikum Isofluran zurückgegriffen. Isofluran beeinflusst bei gleicher Narkosedauer das rCBF geringer als andere Narkotika (Hendrich et al., 2001) bei gleichem Aktivierungsmuster, wie beispielsweise das häufig eingesetzte α -Chloralose (Sommers et al., 2009, Alonso Bde et al., 2011). Weitere positive Aspekte sind die nur geringe analgetische, aber gute muskelrelaxierende Wirkung von Isofluran, welches für den hier durchgeführten Versuch essentiell war sowie die geringe Belastung der Tiere durch die schnelle

Metabolisierung und der sich dadurch ergebenden kurzweiligen Aufwachphase. Somit wirkt sich die Narkose nicht besonders negativ auf die Homöostase (v. a. Körpertemperatur) und Futteraufnahme (mündliche Kommunikation mit Dr. rer. nat. T. Hoch) der Tiere nach der fMRT-Messung aus und ist damit ideal geeignet für repetitive Messungen, wie sie in dieser Arbeit notwendig waren.

Ein weiterer positiver Aspekt von Isofluran ist die problemlose Dosisanpassung während des Versuchsablaufs, um die Narkosetiefe und somit die für das fMRT-Experiment entscheidende Atmungsrate der Tiere steuern zu können (Beeinflussung des BOLD-Signals durch die Sauerstoffsättigung und somit vorhandenen Kohlendioxidpartialdruck).

4.1.3 Schwachstellen des Versuchs-Designs

Eine Verblindung des Versuchs war aufgrund der personellen Gegebenheiten nicht möglich. Diese Tatsache spielte bei fMRT-Datenauswertung jedoch keine entscheidende Rolle, da hierbei grundsätzlich jeder Auswertungsschritt von derselben Person durchgeführt werden sollte, um individuelle Unterschiede, bei beispielsweise der Erstellung der Hirnmasken oder Anpassung des Atlases, zu vermeiden. Auch die Durchführung der Operation von derselben Person ist nicht als Nachteil zu werten (s. Diskussion Abschnitt 4.1.1). Ein durchaus kritischer Faktor kann jedoch die nicht vorhandene Verblindung bei der Durchführung der Verhaltensversuche sein, da Erwartungshaltung des Untersuchers die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen könnten.

Die Haltung und die Versuchsdurchführung (v.a. Verhaltensversuche) von CCI- und SHAM-Gruppe erfolgten in einem Raum. Die Arbeitsgruppe um Smith konnte anhand Mäusen eine soziale Kommunikation/Übertragung von Schmerzen v.a. über den olfaktorischen Transfer (via Käfigwechsel) nachweisen (Smith et al., 2016), wobei andere sensorische Modalitäten nicht ausgeschlossen werden können. Diese Arbeit unterstreicht die Bedeutung des Einflusses der Umwelt und der sozialen Variablen in der präklinischen Forschung. Zusätzlich stellte sich heraus, dass beispielsweise die soziale Übertragung der Hypersensitivität auf weibliche Tiere größer als auf männliche Tiere (Smith et al., 2016) war, was auf die meist höheren empathischen Eigenschaften von Frauen zurückzuführen werden kann (O'Brien et al., 2013). Dies stellt vermutlich auch einer der Gründe dar, warum Frauen bei vielen (chronischen) Schmerzerkrankungen überdurchschnittlich häufig vertreten sind (Fillingim et al., 2009).

Zu weiteren Problemen kann auch die wechselseitige (ipsi- und contralateral) thermische, wie mechanische Stimulation der Pfoten während der fMRT-Messung geführt haben. Dadurch

entstehen komplexe Interaktionen in der Verarbeitung der Stimuli zwischen den beiden Hemisphären, die vermutlich in der Kürze der Seitenwechsel der Stimuli nicht exakt detektierbar sind. Die Vermutung liegt nahe, dass insbesondere persistierende neuropathische Schmerzen die Stoffwechselerholung des Gehirns verzögern kann. Somit ist es durchaus möglich, dass die Zeit zwischen den Stimuli aufgrund des verlängerten hämodynamischen Effekts nicht ausreicht, auf die Basislinie zurück zu kehren, bevor der nachfolgende Stimulus präsentiert wird.

4.2 Verhaltensversuche

Zur Evaluierung des Operationserfolges und des Vergleichs der Zeitdynamik des peripheren nozizeptiven Verhaltens mit den zentralen Auswirkungen chronischer neuropathischer Schmerzen wurde ein Hargreaves-Plantar (thermisch; s. Ergebnisse Abbildung 32 A) und ein automatisierter von Frey Test (mechanisch; s. Ergebnisse Abbildung 32 B) durchgeführt. Mit der Literatur vergleichbar (s. z.B. Bennett and Xie, 1988, Neil et al., 1991, De Vry et al., 2004), wurde das Maximum der Pfotenrückzugsschwellwerte der **ipsilateralen, operierten CCI- Pfote** (s. Ergebnisse Abbildung 32 rot) bei beiden Verhaltenstests zwischen dem 6.-8. Tag postoperativ erreicht und verblieb anschließend über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen im Vergleich zur scheinoperierten, **ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe** (s. Ergebnisse Abbildung 32 grün) bzw. zur **contralateralen Pfote der CCI-Gruppe** (s. Ergebnisse Abbildung 32 gelb) signifikant reduziert. Folglich löste die CCI als Neuropathie Modell eine über 4 Wochen anhaltende, für neuropathische Schmerzen charakteristische (Woolf and Mannion, 1999) thermische sowie mechanische Hyperalgesie aus.

Eine in der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** deutliche, aber auf den Tag 4 begrenzte, Abnahme beider (thermische und mechanische) Pfotenrückzugsschwellwerte konnte beobachtet werden. Diese unmittelbar, lediglich postoperativ auftretenden und nach 6 Tagen reversiblen Verhaltensveränderungen können als Ausdruck postoperativer Schmerzreaktionen gedeutet werden (Pogatzki and Raja, 2003, Cowie and Stucky, 2019). Weder auf das Verhalten der zur Operationsseite contralateralen Pfote der CCI- noch der SHAM-Gruppe wirkte sich der chirurgische Eingriff aus.

4.3 Überblick auf die Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die Schmerzkomponenten

Wie schon im Abschnitt 1.3 der Einleitung erwähnt, ist das Empfinden von Schmerzen ein auf mehreren Ebenen ablaufender Prozess. Die bis dato (häufig in Humanstudien) an (chronischen) Schmerzprozessen beteiligten Hirnstrukturen überschneiden sich größtenteils mit den zur Schmerzmatrix beschriebenen Strukturen ((Peyron et al., 2000 (Review))).

Ein häufig in den Untersuchungen von neuropathischer Hyperalgesie und Allodynie in Humanpatienten auftretendes Problem sind die unterschiedlichen individuellen Schwankungen. Diese Heterogenität beinhaltet die Unterschiede in der Schmerzlokalisierung (viele unterschiedliche Stimulationsbereiche, was zum Verlust der Somatotopie der Gehirnaktivierung führt (Peyron et al., 1998, Peyron et al., 2004)) in der Schmerzpathologie, in der Dauer, in den unterschiedlichen Ausprägungen der Spontanschmerzen (Peyron et al., 1998, Peyron et al., 2004, Schweinhardt et al., 2006) sowie Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Alomar and Bakhaidar, 2018 (Review)).

Eine in der Literatur viel diskutierte Frage ist, ob sich die funktionellen Aktivierungsmuster des Gehirns bei neuropathischen und anderen Schmerzarten unterscheiden. Einige Charakteristika konnten in Studien reproduziert werden, wobei sich andere Merkmale gegenläufig zueinander verhielten.

Im Großen und Ganzen überschneidet sich ein Großteil der bei Neuropathie beschriebenen Strukturen mit denen der klassischen Schmerzmatrix. Die am häufigsten reproduzierbaren Befunde bezüglich chronischer neuropathischer Schmerzen waren (Garcia-Larrea and Peyron, 2013 (Review)):

- 1) tonische Aktivitätserniedrigung des zur Neuropathie contralateralen *Thalamus*
- 2) Reduzierte Antworten des (ventromedialen) *präfrontalen Cortex*
- 3) Veränderungen in der operculoinsulären interhemisphären Balance.

Beispielsweise konnten Untersuchungen am Menschen mit dem Positron Emission Tomographen (PET) zeigen, dass neuropathischer Schmerz zwar mit einer Erhöhung des Blutflusses in den *insulären* und *cingulären Cortices*, aber nicht mit einer Zunahme im *Thalamus* oder *somatosensorischen Cortices* einherging (Hsieh et al., 1996, Iadarola et al., 1995). Jedoch wird der Begriff Schmerzmatrix unter Wissenschaftlern kontrovers diskutiert. Nach Mouraux et. al ist dieser als überholt anzusehen, da diese auch bei vielen salienten oder

verhaltensabhängigen Stimuli aktiviert wird (Mouraux et al., 2011). Vielmehr sprach eine Vielzahl von Wissenschaftlern sich gegen das starre Gebilde der Schmerzmatrix und für die Einführung des Begriffs „*pain-signature*“, der für einen individuellen Mechanismus der Schmerzprozessierung steht, aus. (Alomar and Bakhaidar, 2018 (Review)). Darüber hinaus scheitert das Schmerz-Matrix Konzept auch bei der Erklärung von anhaltenden chronischen Schmerzen (Tracey and Mantyh, 2007 (Review)), das vor allem bei chronischen Schmerzen, nicht nur als feststehendes Konstrukt der Schmerzmatrix, stimulus-unabhängig (Spontanschmerz) moduliert wird.

Die Umstände, warum manche Patienten von einem akuten in einen chronischen Schmerzzustand übergehen (oder auch nicht) sind bis dato unbekannt. Viele Humanstudien sowie Tiermodelle (z. B. Paulson et al., 2000, Thompson et al., 2014) erfassen die Aktivierungs-/Deaktivierungsmuster chronischer Schmerzpatienten meist erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung und häufig nur in einer Untersuchung (s. Definition chronische Schmerzen; Einleitung 1.2). Somit ist es kaum möglich ist, die initialen Prozesse und jene, die für die Chronifizierung verantwortlich sind in Humanpatienten und Tiermodellen zu erfassen. Infolgedessen spielen Tierversuche mit Messwiederholungen innerhalb des Entwicklungszeitraumes der Chronifizierung bei der Erforschung chronischer Schmerzen eine bedeutende Rolle.

Im Folgenden werden die Auswirkungen chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentralnervöse Verarbeitung von nicht-schmerzhaften, schmerzhaften thermischen sowie schmerzhaften mechanischen Stimuli anhand der klassischen BOLD-Parameter, der stimulus-basierenden Netzwerke und der *Resting State* Netzwerke diskutiert.

4.4 Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter Stimuli unterschiedlicher Modalitäten

Verschiedene Studien an Humanpatienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen untersuchten mit unterschiedlichen Methoden die Veränderungen der Gehirnaktivität bei Verarbeitung von prinzipiell bei gesunden Probanden nicht-schmerzhaften Reizen (vgl. nicht-schmerzhaft thermische Stimulation in dieser Arbeit (Allodyniemodell) (Cesaro et al., 1991, Petrovic et al., 1999, Schweinhardt et al., 2006), während auf die Stimulation mit schmerzhaften Reizen bei Neuropathie weitestgehend aus ethischen Gründen verzichtet wurde. Infolgedessen soll anhand des durchgeführten Tiermodells darüber hinaus die

Veränderungen innerhalb der schmerzhaften Reizverarbeitung bei chronischen neuropathischen Schmerzen diskutiert werden.

Im nachfolgenden Abschnitt der Diskussion wird zunächst die Auswirkung von thermischen und nachfolgend mechanischen Stimuli auf den *Thalamus*, dann auf die sensorisch-diskriminative und affektiv-emotionale Schmerzkomponente besprochen. Hierbei liegt der Fokus auf Veränderungen der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe. Des Weiteren erfolgt die Diskussion der Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf weitere Schmerzkomponenten sowie auf die contralaterale Pfote der CCI-Gruppe.

4.4.1 Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli

Wie schon im Abschnitt 4.2 beschrieben, konnte eine durch Neuropathie induzierte, reduzierte Pfotenrückzugsschwellwert im Hargreaves Verhaltenstest gezeigt werden. Das Maximum wurde zwischen den Tagen 6-8 postoperativ erreicht und hielt über den gesamten Versuchszeitraum an. Dieser Befund spiegelt die für neuropathische Schmerzen charakteristische (thermische) Hyperalgesie (Woolf and Mannion, 1999) und somit die Symptomatik vieler chronisch neuropathischer Schmerzpatienten wider. Im Folgenden sollen nun die zentralnervösen Veränderungen diskutiert werden.

Ein kurzer Rückblick auf die Ergebnisse soll die nachfolgende Diskussion erleichtern:

Für folgende Strukturen konnten **signifikante Unterschiede zwischen CCI- und SHAM-Gruppe** gefunden werden:

- Aktivierungsvolumen
 - 45 °C: SE, Th, cxAss, HC, Amg, Hy, BG
 - 55°C: SE, Th, cxS, cxAss, HC, Hy, BG

- Aktivierungsstärke:
 - 45 °C: SE, Th, cxS, cxAss, HC, Amg, Hy, BG
 - 55 °C: SE, cxAss, Amg, Hy,

Bei Betrachtung der klassischen BOLD-Parameter zeigten die Verläufe der Aktivierungsstärke im Gegensatz zum Aktivierungsvolumen häufig subtilere Veränderungen auf.

Ein möglicher Grund dafür kann die bereits im Gehirn erreichte maximale, mitochondrial-oxidative Energieproduktion sein. Durch die anhaltende neuronale Aktivität wird im Gehirn Energie anaerobe durch Laktatproduktion gewonnen. Da die Hämodynamik nur auf arterieller Seite geregelt werden kann (Innervation der arteriellen Muskulatur, auch der Arteriolen) überschießt der Regelkreis hier und versorgt somit „down-stream“ einer Arterie ein wesentlich größeres Gebiet im Gehirn mit mehr Blut. Dies kann somit zu einer Erhöhung des Aktivierungsvolumens führen.

4.4.1.1 Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli auf den Thalamus als Informations-/Reizfilter in der Schmerzperzeption

Ein wichtiger Bestandteil der Schmerzperzeption ist, wie u.a. oben gezeigt, der *Thalamus*. Dieser Anteil des Gehirns ist für die Regulation des Signalfusses zuständig und entscheidet somit, welche Information als bewusst wahrgenommen wird und welche nicht.

Im Gegensatz zur SHAM-Gruppe zeigte die **CCI-Gruppe** bei beiden Stimulationstemperaturen einen markanten postoperativen Abfall des Aktivierungsvolumens der **ipsilateralen Pfote** (ca. 50 % unter Ausgangswert und signifikant bei 45 °C (s. Ergebnisse Abbildung 38; rot). Der weitere, bei beiden Stimulationstemperaturen sehr fluktuierender Verlauf, mit durchaus sich hervorhebenden Aktivitätsspitzen (45 °C Tag 6 und 14; 55 °C Tag 14 und 28) endete schließlich mit einer Reduktion unterhalb des Ausgangswertes an Tag 56.

Die **ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe** zeigte bei 45 °C einen konstant hohen Verlauf (s. Ergebnisse Abbildung 38; grün). Bei 55 °C hingegen folgte ein direkt nach dem Anstieg bis Tag 14 anhaltender Abfall, welcher in einer Plateauphase zwischen den Tagen 14-56 unterhalb des Ausgangswertes endete (s. Ergebnisse Abbildung 46; grün).

Ein im Vergleich zum Aktivierungsvolumen bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** mit 45 °C (minimal bei 55 °C) um einen Messzeitpunkt verzögert auftretender postoperativer Abfall war auch bei der Aktivierungsstärke zu beobachten (signifikant zur SHAM-Gruppe) (s. Ergebnisse Abbildung 42; rot). Anschließend erfolgte bis Tag 14 die Rückkehr auf das Ausgangsniveau, welches im weiteren Verlauf beibehalten wurde.

Der Verlauf der Aktivierungsstärke der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Tiere** wies keine Besonderheiten auf (s. Ergebnisse Abbildung 42; grün).

Ein häufiges und konsistent, in verschiedenen Modellen und Verfahren untersuchtes (meist in Ruhe) auftretendes Merkmal bei neuropathischem Schmerz ist eine Aktivitätsreduktion des *Thalamus* (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Dabei lag der Fokus bei einem überwiegenden

Anteil der Untersuchungen der Aktivitätsabnahme vor allem in den posterioren Bestandteilen, welche größtenteils somatosensorische, aufsteigende Afferenzen empfängt (s. beispielsweise: De Salles and Bittar, 1994, Di Piero et al., 1991, Garcia-Larrea et al., 2006, Hsieh et al., 1995, Iadarola et al., 1995).

Folglich stellt sich die Frage, ob die vor allem im Anfangsstadium der Neuropathie und zum bereits chronischen Zeitpunkt am Ende der Messreihe auftretende Aktivitätsreduktion des *Thalamus* als ein Merkmal für neuropathische Schmerzen aufgefasst werden kann. Dafür spricht, dass der *Thalamus* in gesunden Probanden auf schmerzhafte Reize mit einer Aktivitätszunahme antwortet (Casey et al., 1994, Coghill et al., 1994, Derbyshire and Jones, 1998), was vermuten lässt, dass Akutschmerz eine Erhöhung der *Thalamusaktivität* bedingt. Eine reduzierte Perfusion bzw. Metabolismus des *Thalamus* konnte auch nicht in anderen Schmerzarten wie mechanische, inflammatorische oder gemischte Schmerzen (*mixed pain*) nachgewiesen werden (Garcia-Larrea and Peyron, 2013 (Review)). Diese hingegen aktivieren in den meisten Fällen die normale Schmerzmatrix. Die Vermutung liegt nahe, dass die schon im Abschnitt 1.4 der Einleitung beschriebene, durch die Nervenläsion auftretenden Deafferenzen, ein möglicher Auslöser, für die bei chronischen neuropathischen Schmerzen bestehende reduzierte Aktivität des *Thalamus* sein könnten und sich diese Reduktion bei Weiterbestehen der Erkrankung als eigenständiges pathophysiologisches Merkmal entwickelt (Garcia-Larrea and Peyron, 2013).

Die Arbeitsgruppen um Di Piero und Iadarola zogen in Erwägung, dass die reduzierte *thalamische* Aktivität möglicherweise ein kompensatorischer Mechanismus nach funktioneller Umstrukturierung aufgrund chronischer neuropathischer Schmerzen und somit als Folge einer dieser Erkrankung gesehen werden kann (Di Piero et al., 1991, Iadarola et al., 1995). Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die reduzierte Aktivität des *Thalamus* mit großer Wahrscheinlichkeit nicht der Grund für eine Chronifizierung ist, sondern eher eine Folge darstellt. Die genauen Abläufe bzw. Auslöser sind allerdings noch nicht bekannt.

Die im Zeitverlauf markanten Abnahmen des Aktivierungsvolumens wechseln sich mit, vor allem bei einer Stimulationstemperatur von 55 °C über den Ausgangswert reichende Anstiege ab. Diese auftretenden Zunahmen des Aktivierungsvolumens des *Thalamus* der ipsilateralen CCI-Pfote in Form von Aktivierungsspitzen (45 °C: Tag 6 und 14; 55 °C Tag 14 und 28) (s. Ergebnisse Abbildung 38 und Abbildung 46; rot) im Verlauf des Aktivierungsvolumen stehen jedoch durchaus mit den in der Literatur dargestellten Ergebnissen bei neuropathischer

Allodynie/Hyperalgesie in Einklang. So beschrieb beispielsweise die Arbeitsgruppe um Peyron unter anderem bei Patienten mit Wallenberg Syndrom eine Aktivitätszunahme in den *thalamischen* Strukturen (Peyron et al., 1998).

Die Netzwerkanalysen ergaben bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** sowie der **SHAM-Gruppe** bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen wenige, aber sehr spezifische Umbauvorgänge. Bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen konnten in den Netzwerken nach Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** gezeigten Verbindungsabnahmen (ipsilateraler *Thalamus*) an Tag 56 beobachtet werden (s. Ergebnisse Abbildung 62). Eine massive Reduktion von Verbindungen zwischen *Thalamus*, *Hypothalamus*, *Basalganglien* und *Amygdala* trat in den Verbindungen der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** bereits an Tag 8 auf (s. Ergebnisse Abbildung 64).

Als Informations-/Reizfilter nimmt der *Thalamus* mit seinem sensorisch-diskriminativen und emotional-affektiven Anteil eine Sonderstellung ein. Da der posteriore Anteil des *Thalamus* sensorische Informationen verarbeitet und der mediodorsale hauptsächlich mit dem limbischen System kommuniziert, haben Veränderungen in den *thalamischen* Strukturen dementsprechend weitreichende Konsequenzen für die Schmerzperzeption und –verarbeitung.

So deuten viele in der Literatur gezeigte Ergebnisse, auf einen Einfluss chronischer Schmerzen, insbesondere neuropathischer, auf die Modifizierung der *thalamischen* Funktionen/Wirkungsweisen hin. So können die in dieser Arbeit gefundenen Reduktionen der *inter-* und *intrathalamischen* Verbindungen als Hinweis auf ein, bei der SHAM-Gruppe bis Tag 8 andauerndes, höchstwahrscheinlich akutes, postoperatives Schmerzgeschehen mit zeitlich begrenzten Umbauvorgängen, jedoch bei den CCI-Tieren v. a. an Tag 56 als ein Hinweis auf eine ablaufende, unter Umständen auch bereits stattgefundene Chronifizierung (Übereinstimmung mit der auftretenden Reduktion des Aktivierungsvolumens) gesehen werden. Die in dieser Arbeit gefundene Reduktion der *Thalamusaktivität* stimmt mit den schon oben genannten häufigsten reproduzierbaren Befunden bezüglich chronischer neuropathischer Schmerzen überein. Eine vor allem zwischen dem *Thalamus* und dem *orbitofrontalen Cortex* reduzierte Konnektivität konnte auch in Patienten mit Fibromyalgie im Vergleich zu gesunden Probanden gezeigt werden (Gracely et al., 2002), welches den allgemeinen Grundgedanken stützt, dass chronischer (neuropathischer) Schmerz die *thalamo-*

corticalen Kommunikation durch eine Störung des *thalamischen Feedbacks* beeinflusst (Cauda et al., 2009a).

Neben funktionellen konnten in verschiedenen Arbeiten auch anatomische Veränderungen nachgewiesen werden: so führte chronischer Schmerz (z.B. Chronischer Rückenschmerz, Fibromyalgie, CRPS, Phantomschmerzen usw.) (Apkarian et al., 2004, Kuchinad et al., 2007, Burgmer et al., 2009, Gustin et al., 2009, Flor et al., 2006), aber auch chronische Schmerzen in Tiermodellen (Metz et al., 2009, Seminowicz et al., 2009) z.B. zum Verlust der grauen Substanz in Regionen der Schmerzmatrix (s.u.). Ebenfalls durch Rückenmarksverletzung ausgelöste neuropathische Schmerzen, stehen mit anatomischen Veränderungen des *Thalamus* im Zusammenhang. Darüber hinaus korrelierte die Ausdehnung mit der Schmerzintensität (Apkarian et al., 2004, Gustin et al., 2009).

4.4.1.2 Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli auf die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente (cxS)

Die sensorisch-diskriminative Komponente spielt eine wichtige Rolle bei der Lokalisation und Beurteilung von Intensität und Qualität des Schmerzreizes. Sie setzt sich aus lateralem *Thalamus*, den *primären* und *sekundären somatosensorischen Cortices* sowie dem *insulären Cortex*, welcher die Verbindung zur affektiven Komponente darstellt, zusammen. Da die Auswirkungen von thermischen Stimuli auf die zentrale Schmerzverarbeitung neuropathischer Schmerzen auf den *Thalamus* schon oben abgehandelt worden sind, wird nun im Folgenden, stellvertretend für die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente, der *sensorische Cortex* besprochen.

Bei Betrachtung des Aktivierungsvolumens zeigte sich im *sensorischen Cortex* bei beiden Temperaturen ein postoperativer Abfall der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** (s. Ergebnisse Abbildung 38 und Abbildung 46; rot). Bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften 45 °C konnte nachfolgend ein bis Tag 8 sehr fluktuierender Verlauf beobachtet werden, welcher dann in das Maximum an Tag 21 überging. Anschließend sank das Aktivierungsvolumen am Tag 56 unter das Ausgangsniveau. Bei 55 °C stieg das Aktivierungsvolumen nach dem postoperativen Abfall geradewegs auf das Maximum an Tag 8 an und kehrte an Tag 56 auf den Ausgangswert zurück. Deutlich weniger fluktuierend präsentierte sich die Aktivierungsstärke **der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe**. Bei Stimulation mit 45 °C verlief sie, mit Ausnahme des Minimums an Tag 6 und des Maximums an Tag 14, um den Ausgangswert (s. Ergebnisse Abbildung 42; rot),

wohingegen sie bei 55 °C nur um den Ausgangswert pendelte und keine große Dynamik zeigte (s. Ergebnisse Abbildung 50; rot).

Der *somatosensorische Cortex* ist einer der Strukturen, welche neben den anderen Strukturen der Schmerzmatrix, durchweg mit einer Aktivierung bei schmerzhaften Stimuli antwortet (Peyron et al., 2000). Allerdings konnten Unterschiede zwischen mechanischer und thermischer (Kälte-) Stimuluspräsentation (Allodynie) in der Aktivierung des *sensorischen Cortex* bei Neuropathie Patienten gezeigt werden: folglich kam es bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Kältereizen, im Gegensatz zu nicht-schmerzhafter mechanischer Stimulation, zu einem Aktivierungsmuster, das dem bei normaler Schmerzantwort ähnelt (Ducieux et al., 2006) und somit zu einer Erhöhung der *somatosensorischen* Aktivität. Die Arbeitsgruppe um Peyron konnte bei Patienten mit Wallenberg-Syndrom innerhalb verschiedenen Stimulusmodalitäten ähnliche Veränderungen der Gehirnaktivität finden (Peyron et al., 1998). Übereinstimmend mit den Ergebnissen der klassischen BOLD-Parameter (s. oben postoperativer Abfall bei beiden Temperaturen; 45 °C Abfall unter Ausgangswert nach 56 Tagen), resultierten chronische neuropathische Schmerzen ausgelöst durch SNI in Ratten in einer Reduktion des anatomischen Volumens des *primären sensorischen Cortex*, welche mit der Dauer der in dieser Studie gezeigten mechanischen Hyperalgesie korrelierte (Seminowicz et al., 2009). Diese Befunde sprechen für die Beteiligung des *primären sensorischen Cortex* an einer verstärkten Schmerzperzeption oder in einem Regulationskreislauf, welcher die auftretende Hyperalgesie beeinflusst (Seminowicz et al., 2009).

Überraschende Ergebnisse zeigte die **ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe**. So konnte eine bei 55 °C zu erwartende, jedoch bei 45 °C auftretende (s. Ergebnisse Abbildung 38; grün), über den gesamten Messzeitraum anhaltenden Zunahme des Aktivierungsvolumens beobachtet werden, wohingegen diese bei 55 °C kontinuierlich abnahm (s. Ergebnisse Abbildung 46; grün). Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den in der Literatur gezeigten Aktivierungen des *sensorischen Cortex* bei akuten Schmerzen (Treede et al., 1999, Peyron et al., 1999). Ähnlich zur Aktivierungsstärke der CCI-Tiere, war die Dynamik der Aktivierungsstärke der SHAM-Gruppe (bis auf wenige Ausnahmen) weniger deutlich ausgeprägt.

Bei Betrachtung der Netzwerkanalysen fielen bei Stimulation mit **nicht-schmerzhaften** Temperaturen bis auf die an Tag 4 der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Tiere** auftretenden geringen Verbindungszunahmen (s. Ergebnisse Abbildung 60), lediglich Abbauvorgänge der Verbindungen der *sensorischen* Strukturen auf, wobei bei Stimulation der **ipsilateralen CCI-**

Pfote über die gesamte Messreihe keine Umbauvorgänge gezeigt werden konnten (s. Ergebnisse Abbildung 58). Ein deutlich massiverer, ein bei der CCI-Gruppe bis Tag 6 und der SHAM-Gruppe bis Tag 14 reichender Verbindungsabbau fand bei Stimulation der ipsilateralen Pfote mit **schmerzhaften Temperaturen** statt (s. Ergebnisse Abbildung 62 und Abbildung 64). Dieser beschriebene Verbindungsabbau stimmt mit dem beschriebenen Abfall der klassischen BOLD Parameter bei schmerzhaften Temperaturen überein und kann mit einer auch bei Phantomschmerzen auftretenden funktionellen und strukturellen *intracorticalen* Reorganisation des *primären somatosensorischen Cortex* (Flor et al., 2006) verglichen werden. Die Auswirkung von postoperativen Schmerzen/Akutschmerzen auf die Verarbeitung thermischer nicht-schmerzhafter Reize auf die sensorisch-diskriminative Komponente scheint direkt postoperativ größer zu sein, als die bei neuropathischen Schmerzen. Als mögliche Ursache kann eine reduzierte thalamische Weiterleitung an die sensorische-diskriminative Komponente als Zeichen einer zentralen (Schmerz-)Hemmung in Betracht gezogen werden. Die wenigen Umbauvorgänge und der fluktuierende Signalverlauf der klassischen BOLD-Parameter (v.a. bei 45 °) des *somatosensorischen Cortex* können in dieser Arbeit als charakteristisches Merkmal neuropathischer Schmerzen gesehen werden.

4.4.1.3 Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimuli auf die emotional-affektive Schmerzkomponente

Die emotional-affektive Schmerzkomponente spielt durch die Modulation der psychischen Reaktionen auf einen Schmerzzustand eine wichtige Rolle und verhindert somit weitere Schädigungen durch das Einnehmen aversiven Verhaltens gegen den vorhandenen Schmerzzustand.

Somit sollte neben biologischer Prozesse, auch der Einfluss des Zusammenspiels komplexer psycho-sozialer Aspekte bei chronischen Schmerzen betrachtet werden (s. Einleitung Abschnitt 1.4.4 (Engel, 1977)).

Der *insuläre Cortex* stellt die Verbindung zwischen sensorisch-diskriminativer und emotional-affektiver Schmerzkomponente dar. Dieser *corticale* Anteil erhält Afferenzen aus dem lateralen *Thalamus* und projiziert hauptsächlich in das limbische System.

Eine Aktivierung konnte beispielsweise bei schmerzhaften im Gegensatz zu nicht-schmerzhaften Berührungen (Price, 2000, Apkarian et al., 2005), bei Schmerzerwartung (Ploghaus et al., 1999) und Empathie bei Schmerz (Singer et al., 2004) nachgewiesen werden.

Dabei korreliert die Stärke der Aktivierung positiv mit der Dauer der Erkrankung und ist stärker, je länger der chronischer Schmerz (z.B. chronischer Rückenschmerz; CBP) anhält (Baliki et al., 2006).

Der **frontal-assoziative Cortex** (human: *präfrontaler Cortex*, PFC) bildet die Verbindung der emotionale-affektiven mit der kognitiven Schmerzkomponente. Seine Hauptaufgabe liegt in der „*top-down*“-Kontrolle von sensorischen und affektiven Prozessen (Lee et al., 2015). Außerdem spielt dieser eine große Rolle in der Bildung der subjektiven Schmerzperzeption und Schmerzerwartung bei einwirkenden sensorischen Stimuli (Apkarian et al., 2004, Coghill et al., 1999). Im *medialen präfrontalen Cortex* von Ratten konnten, durch neuropathische Schmerzen bedingte, morphologische und funktionelle Umbauvorgänge der Neurone innerhalb des PFC gefunden werden (Metz et al., 2009). Darüber hinaus führten chronische Schmerzen in Humanpatienten zu einem Verlust der Grauen Substanz und zu einer Erniedrigung der funktionellen Konnektivität des PFC (Apkarian et al., 2004, Baliki et al., 2006, Geha et al., 2008a, Kucyi et al., 2014). Allerdings konnte auch mit Hilfe der Aktivierung des medialen PFC die subjektiven Schmerzempfindung eines Patienten mit chronischen Rückenschmerzen eingeordnet werden (Apkarian et al., 2011). Man nimmt an, dass die Beteiligung des PFC ein wesentlicher Faktor der psychosozialen Veränderungen chronischer Schmerzpatienten darstellt. Auch die Auflistung des PFC innerhalb der häufigsten reproduzierbaren Befunde bezüglich chronischer neuropathischer Schmerzen unterstreicht diese Hypothese (s.o). So konnte Lee et al. an einem Tierversuch zeigen, dass die optogenetische Aktivierung des PFC, neben einem signifikanten nozizeptiven Effekt (vgl. Inhibition der Nozizeption durch PFC Stimulation im Tierversuch bei Hardy et al. (Hardy, 1985)) auch die aversiven und depressive auftretenden Schmerzsymptomatik lindern konnte (Lee et al., 2015). Vergleichbar zur Symptomatik eines humanen chronischen Schmerzpatienten, konnte auch in Ratten 6 Monate nach einer SNI-Operation neben der anhaltenden taktilen und thermischen Hypersensitivität, deutliches Angstverhalten (*Open-Field; Elevated Plus Maze*) und reduzierte kognitive Leistungen (*visual non-selective, none-sustained attention task*) nachgewiesen werden (Low et al., 2012). Ein für die Pathologie von chronischen neuropathischen Schmerzen vermutlich wesentlich wichtiger Faktor ist die Störung der endogenen Schmerzhemmung zugehörigen Netzwerke (Ossipov et al., 2010, van Wijk and Veldhuijzen, 2010). So konnte an Mäusen mit unilateralen chronischen neuropathischen Schmerzen (CCI) eine bilaterale Modulation der Kommunikation zwischen endogenen

Schmerzhemmung (insbesondere *PAG*) und *medialen präfrontalen Cortex* gezeigt werden, welche möglicherweise als ein Auslöser für das Fortbestehen chronischer Schmerzen gesehen werden kann (Cheriyana and Sheets, 2018).

Der **cinguläre Cortex** ist neben dem *insulären Cortex*, die am häufigsten erwähnte Gehirnstruktur, die auf Schmerz mit Aktivierung reagiert (Peyron et al., 2000 (Review)). Wie auch der *insuläre Cortex* scheint die Aktivierung des *cingulären Cortex* die Schmerzintensität nicht widerzuspiegeln, jedoch wird davon ausgegangen, dass er neben den *posterioren parietalen* und *präfrontalen Cortices* ein Bestandteil der „*Attentional Matrix*“ ist (Peyron et al., 1999). Humanstudien wiesen dessen Beteiligung auch an psychischen Erkrankungen, wie posttraumatisches Belastungssyndrom (Rauch et al., 1996) oder an phobischen Angstzuständen (Rauch et al., 1995) nach. Somit kann davon ausgegangen werden, dass diese Struktur hauptsächlich an der Prozessierung emotionaler Komponenten chronischer Schmerzen eine große Rolle spielt und beispielsweise Angst und Stress wiedergibt. Wie auch im *primären sensorische Cortex* (s. oben), konnte in Ratten mit SNI ein reduziertes anatomisches Volumen des *anterioren cingulären Cortex* (ACC) nachgewiesen werden (Seminowicz et al., 2009). In anderen Tierstudien konnte gezeigt werden, dass der ACC eine wichtige Schlüsselstruktur für die absteigende Modulierung von Schmerz und die Vermittlung von supraspinalen (nicht-reflektorisches) Schmerzverhalten ist (Zhang et al., 2005, Cao et al., 2008). So konnte in einem neuropathischen Schmerzmodell in Ratten veranschaulicht werden, dass eine Stimulation von ACC aversive Schmerzantworten reduziert (LaBuda and Fuchs, 2005).

In den klassischen BOLD-Parametern erfolgte die Zusammenfassung der Strukturen des *insulären Cortex*, des PFC und des *cingulären Cortex* zur funktionellen Gruppe des *Assoziationscortex*, wohingegen die Darstellung dieser Strukturen in den Netzwerkanalysen separat erfolgte.

Einen zum *sensorischen Cortex* vergleichbaren Verlauf, konnte im Aktivierungsvolumen des *Assoziationscortex* der **ipsilateralen Pfoten beider Gruppen** bei beiden Temperaturen beobachtet werden. Somit konnte bei Stimulation der ipsilateralen Pfote mit 45 °C in der CCI-Gruppe nach einem postoperativen Abfall, ein fluktuierender Verlauf bis Tag 8, dann Anstieg auf Max an Tag 14 und anschließendes Absinken unterhalb der Ausgangsmessung an Tag 56 beobachtet werden (s. Ergebnisse Abbildung 38; rot). Der Verlauf bei 55 °C zeigte wiederum einen postoperativen Abfall mit jedoch anschließendem Anstieg auf das Maximum an Tag 8

und kontinuierlichen Abfall unter Ausgangsniveau bis Tag 56 (s. Ergebnisse Abbildung 46; rot). Die Verläufe der ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe unterschieden sich innerhalb beider Temperaturen deutlich zueinander. Während bei Stimulation mit 45 °C das Aktivierungsvolumen postoperativ anstieg und sich über den gesamten Messzeitraum oberhalb des Ausgangswertes befand (s. Ergebnisse Abbildung 38; grün), nahm es bei 55 °C postoperativ kontinuierlich über 56 Tage ab (s. Ergebnisse Abbildung 46; grün).

Bis auf das in der ipsilateralen Pfote CCI-Gruppe bei 45 °C am Tag 6 herausstechende Minimum sowie der bei 55 °C zu Tag 56 auftretende Anstieg (s. Ergebnisse Abbildung 42 und Abbildung 50; rot), verlief die Aktivierungsstärke bei beiden Temperaturen in beiden Gruppen um den Ausgangswert.

Aufgrund des Zusammenschluss der oben beschriebenen Einzelstrukturen zu einer funktionellen Gruppe, können keine spezifischen Aussagen über die Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die jeweiligen Strukturen innerhalb der Auswertung der klassischen BOLD-Parameter gemacht werden.

Die Netzwerke der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** weisen bei Stimulation 45 °C im Zeitraum zwischen Tag 14 und 21 einen geringen Aufbau der Verbindungen des *cingulären Cortex* auf (s. Ergebnisse Abbildung 58), welcher sich auch im Verlauf des Aktivierungsvolumens bei 45°C widerspiegelt (s.o.).

Bei 55 °C zeigte sich von Tag 4 zu Tag 6 ein Verbindungsabbau zwischen den contralateralen *cingulären* und *insulären Cortices* sowie zwischen *cingulärem* und *sensorischem Cortex* und *Cerebellum* (s. Ergebnisse Abbildung 62), was wiederum in der dazugehörigen BOLD-Antwort gefunden werden kann (s.o.) und mit den in der Literatur gefundenen Ergebnissen übereinstimmt (Reduktion des anatomischen Volumens von ACC und *insulären Cortex*; SNI-Modell in Ratten (Seminowicz et al., 2009)).

Wie auch bei den schon beschriebenen Schmerzkomponenten, unterlag der emotional-affektive Anteil des zentralen Schmerzsystems bei nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer Stimulation dynamischer Umbauprozesse über den gesamten Versuchszeitraum. Die CCI- und die SHAM-Gruppe unterschieden sich vor allem zwischen den Tagen 4 respektive 6 bis 14 deutlich in ihrem Verlauf. Neben diesen markanten Unterschieden zu den SHAM-Tieren, können auch die zum Teil stark fluktuierenden Prozesse auf eine, wie schon bei chronischen Schmerzen in der Literatur beschriebene (s.o.) Beteiligung der emotional-affektiven Schmerzkomponente als evtl. einer der wichtigsten Komponente der

Chronifizierung (s. v. a. Ergebnisse am Ende der Messreihe) neuropathischer Schmerzen hinweisen.

4.4.1.4 Korrelation der Zeitdynamik zwischen BOLD-Parametern und Verhaltenstests

Bei der **Analyse der Zeitdynamik zwischen den BOLD-Parametern und der Ergebnissen der Verhaltenstests** zeigte die CCI-Gruppe zwischen den Zeitverläufen des Aktivierungsvolumens und dem Hargreaves Verhaltenstest einen deutlich größeren Unterschied als die SHAM-Gruppe (s. Ergebnisse Abbildung 52 und Abbildung 53). Beim Vergleich des Aktivierungsvolumens bei 45 °C und dem Verhalten konnten innerhalb der **CCI-Gruppe** Unterschiede festgestellt werden: schwache Korrelation der **ipsilateralen Pfote**, wohingegen die **contralaterale** eine deutliche bis starke Korrelation, vor allem im *sensorischen Cortex* und *Cerebellum* zeigte. Dieses Ergebnis kann für den Verlust der motorischen Kontrolle bei Verarbeitung von Reizen der ipsilateralen Pfote gesehen werden, während eine gleichzeitige Kompensation durch die zur Neuropathie contralateralen Seite stattfindet (weitere Diskussion s. Abschnitt 4.4.4).

Demzufolge löste die Neuropathie zunächst eine massive, peripher auftretende thermische Hyperalgesie im Verhalten aus, wohingegen das zentralnervöse System mit einer anderen Zeitdynamik reagierte. Die Zeitdynamik der Antworten des Gehirns bei thermischer Stimulation mit 45 °C ähnelten der Zeitdynamik des Verhaltens mehr als der bei 55 °C, was durchaus für das Eingreifen der endogenen Schmerzhemmung spricht.

4.4.2 Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung mechanischer Stimuli

Zur Überprüfung des Einflusses, von beispielsweise Entzündungen oder Nervenläsionen auf die taktile Sensitivität sind Verhaltenstests, die mechanische Stimuli beinhalten, weit verbreitet (Gilchrist et al., 1996, Chaplan et al., 1994). Mittels nicht-invasiver fMRT kann die die Auswirkung der mechanischen Sensitivität auf die Gehirnaktivität detektiert werden.

Wie schon im Abschnitt 4.4.1.2 erwähnt wurde, konnten zwischen den verschiedenen Stimulusarten unterschiedliche Antwortmuster im Gehirn festgestellt werden. So ergaben sich beispielsweise Unterschiede zwischen mechanischer und thermischer (Kälte-) Stimuluspräsentation (Allodynie) in der Aktivierung des *sensorischen Cortex* bei Neuropathie Patienten (Ducreux et al., 2006). Dieser Aspekt unterstreicht die Notwendigkeit, neben der

thermischen Stimulation zusätzlich die Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die Verarbeitung mechanischer Stimuli zu untersuchen.

Neben einer thermischen Hyperalgesie, konnte auch eine über den gesamten Versuchszeitraum anhaltende mechanische Hyperalgesie der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** im Verhaltensversuch gezeigt werden (s. Ergebnisse Abbildung 32 B; rot). Vergleichbar zum Hargreaves-Plantartest konnte das Maximum im von Frey Test an Tag 8 festgestellt werden.

Analog zur thermischen Stimulation zeigte das Aktivierungsvolumen der mechanischen Stimulation einen generell fluktuierenderen Verlauf als die Aktivierungsstärke, wohingegen die Netzwerkveränderungen bei mechanischer, im Vergleich zu thermischer Stimulation, deutlich geringer ausgeprägt waren.

Ein kurzer Rückblick auf die Ergebnisse soll die nachfolgende Diskussion erleichtern:

Für folgende Strukturen konnten **signifikante Unterschiede zwischen CCI- und SHAM-Gruppe** gefunden werden:

- Aktivierungsvolumen:
 - 40 g: SE, Th, HC, Amg, Cer, BG
- Aktivierungsstärke:
 - 40 g: BG

4.4.2.1 Auswirkung mechanischer Stimuli auf den Thalamus als Informations-/Reizfilter in der Schmerzperzeption

Das Aktivierungsvolumen des *Thalamus* der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** sank minimal postoperativ, verlief bis zum Erreichen des Maximum an Tag 21 (50 % über Ausgangswert) um Ausgangswert und verlief anschließend fluktuierend (s. Anhang Abbildung 70; rot). An Tag 56 befand sich das Aktivierungsvolumen oberhalb des Ausgangswertes. Im Gegensatz dazu, zeigte das Aktivierungsvolumen der **ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe** einen postoperativen Anstieg und einen (mit Ausnahmen von Tag 14) bis Tag 56 anhaltenden Abfall unter den Ausgangswert (s. Anhang Abbildung 70; grün). Die Aktivierungsstärke der ipsilateralen Pfoten beider Gruppen verlief über den kompletten Messzeitraum um Ausgangswert (s. Anhang Abbildung 72).

Die Netzwerkanalyse zeigte keine nennenswerten Umbauvorgänge der *inter-* und *intrathalamischen* Verbindungen (s. Anhang Abbildung 79 und Abbildung 81).

Durch mechanische Allodynie/Hyperalgesie konnte eine in der Literatur beschriebene vermehrte Aktivierung der *Thalamusaktivität* gezeigt werden (Peyron et al., 1998, Geha et al., 2008b). Ein möglicher dahinterstehender Mechanismus könnte eine im Ruhezustand vorhandene erniedrigte *thalamische* Aktivität sein, welche die grundlegende Überreaktion des *Thalamus* auf von außen einwirkende Stimuli bis zum Verlust der in Ruhe vorhandenen *intrathalamischen* Hemmung verschleiert (Casey et al., 2012, Cecchi et al., 2012, Cesaro et al., 1986). Diese vermehrte Aktivität bei mechanischer Stimulation konnte an den Tagen 21 und 56 im Aktivierungsvolumen beobachtet werden. Währenddessen kam es durch chronische neuropathische Schmerzen zu keinen Veränderungen innerhalb der Verbindungen der *thalamischen* Strukturen bei mechanischer Stimulation.

4.4.2.2 Auswirkung mechanischer Stimuli auf die sensorisch-diskriminative Schmerzkomponente

In gesunden, wachen Ratten spiegelte die Aktivierung des *primären somatosensorischen Cortex* die Intensität eines taktilen Stimulus wider (Chang et al., 2017). Mit dem Hintergrundwissen, dass der *primäre somatosensorische Cortex* (S1) der sensorisch-diskriminativen Schmerzkomponente zugeordnet werden kann und der generellen Hypothese, dass taktile Allodynie durch vermehrten niedrigschwelligen Signalfuss der A β -Fasern mit zunehmender Einfluss auf nozizeptiven Neuronen zustande kommt, kann davon ausgegangen werden, dass der *primäre sensorische Cortex* auf nicht-schmerzhaft stimuli eine geringe und bei denselben Stimuli während taktile Allodynie eine erhöhte Aktivierung zeigen wird (Chang et al., 2017). Allerdings konnte diese von Chang et al. aufgestellte Hypothese in seiner Arbeit nicht bestätigt werden (Chang et al., 2017). Folglich fanden sie annähernd die gleiche Aktivierung nach einer Nervenschädigung, wie vor der Neuropathie und so postulierten sie, dass die An- oder Abwesenheit eines Stimulus während neuropathischen Schmerzen nicht der hauptsächliche bestimmende Faktor für eine Aktivierung des *primären somatosensorischen Cortex* ist. Demzufolge spiegelt der S1 den Stimulus unabhängig von den vorhandenen Schmerzen wider (Chang et al., 2017).

Eine Aktivierung des *somatosensorischen Cortex* konnte ebenfalls in Humanpatienten bei nicht-schmerzhaften mechanischen Reizen bei verschiedenen Neuropathien gezeigt werden (Peyron et al., 2004, Petrovic et al., 1999). Diese oben genannte Ergebnisse konnten auch

anhand der in diesem Tiermodell gezeigten BOLD-Parametern bei mechanischer Stimulation bestätigt werden: die Verläufe des *sensorischen Cortex* der **ipsilateralen Pfoten beider Gruppen** verhielten sich, bis auf wenige Ausnahmen, sehr ähnlich (s. Anhang Abbildung 70 und Abbildung 72)

Im Großen und Ganzen unterstrichen die Netzwerkanalysen ebenfalls die in der Literatur gefundenen Ergebnisse: so fanden sich zwischen der **ipsilateralen Pfote der CCI- und ihrer Kontrollgruppe** im *sensorischen Cortex* nur sehr geringe Unterschiede im gesamten Messverlauf (SHAM-Gruppe: geringe Verbindungsreduktionen und –zunahmen) (s. Anhang Abbildung 79 und Abbildung 81).

4.4.2.3 Auswirkung mechanischer Stimuli auf die emotional-affektiven Schmerzkomponenten

Wie schon im Abschnitt 4.4.1.3 beschrieben, bilden der *insuläre*, der *frontal assoziative* und der *cinguläre Cortex* ein Teil der emotional-affektiven und kognitiven Schmerzkomponente.

Das Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation der **ipsilateralen Pfote** unterschied sich zwischen den beiden Gruppen bis auf Tag 21 und 56 kaum in seinem Verlauf (s. Anhang Abbildung 70). Nach einem postoperativen Anstieg folgte eine Plateauphase von Tag 4 bis Tag 14 mit anschließendem und bis zum Tag 56 reichendem, schwankendem Verlauf, wobei sich die **CCI-Gruppe** (rot) an Tag 56 oberhalb und die SHAM-Gruppe (grün) unterhalb des Ausgangswertes einfanden.

Ebenfalls zeigte die Aktivierungsstärke einen, bis auf den, aufgrund der Größe der Fehlerbalken einzuschätzenden, Ausreißer der ipsilateralen Pfote CCI-Gruppe an Tag 6, ähnlichen Verlauf in beiden Gruppen (s. Anhang Abbildung 72).

Veränderungen der Netzwerkverbindungen konnten nur innerhalb der **CCI-Gruppe** und nur bei Stimulation der contralateralen Pfote von Tag 21 zu Tag 28 als Abbau zur Operationsseite contralateralen im *cingulären Cortex* gefunden werden (s. Anhang Abbildung 80). Die in der Literatur bei mechanischer Stimulation beschriebenen Aktivierungsmuster waren sehr verschieden, überschritten sich aber durchweg in der Aktivierung des *cingulären Cortex*. Beispielsweise führte eine akute Hyperalgesie durch Capsaicin-Injektion zu einer bilaterale Aktivierung des *anterioren cingulären* und *frontalen Cortex*, sowie zu einer Aktivierung der contralateralen *primären sensorischen* und *motorischen Cortices* bei Ratten (Malisza et al., 2003). Auch eine schmerzhafte mechanische Stimulation der Vorderpfote der Ratte führte zu

einer Aktivierung im *cingulären Cortex*, *primären sensorischen Cortex*, *Thalamus*, *Nucleus cuneiformis* und *retrosplenialen Cortex* (Zhao et al., 2012).

In einer Humanstudie konnte bei einer schmerzhaften mechanischen Stimulation von Knochen und Muskeln in gesunden Probanden eine bilaterale Aktivierung des *insulären* und *cingulären Cortex*, des *sekundären sensorischen Cortex*, des *inferioren parietalen Lobus* sowie der *Basalganglien* gezeigt werden (Maeda et al., 2011), wobei auch nicht-schmerzhafte Stimuli bei Neuropathie Patienten zu der Aktivierung der üblichen Schmerzmatrix zusätzliche, vor allem auf der zum Stimulus ipsilateralen Seite Aktivierung auslösten (Peyron et al., 2004).

Aufgrund des sehr ähnlichen Verlaufsmusters beider Gruppen und der vernachlässigbaren geringen Verbindungsveränderungen in den Netzwerken, kann davon ausgegangen werden, dass neuropathische Schmerzen die zentrale Verarbeitung mechanischer Reize in der emotionalen-affektiven Schmerzkomponente kaum bis gar nicht innerhalb der untersuchten 8 Wochen beeinflusste.

Allerdings agierte der Verlauf des Aktivierungsvolumens bei mechanischer Stimulation bei beiden Gruppen deutlich unterschiedlich zu dem bei thermischer Stimulation mit 55 °C, was wiederum die schon im Abschnitt 4.4.1.2 erwähnte These stützt, dass verschiedene Stimulationsarten unterschiedliche Aktivierungsmuster im Gehirn bei gesunden Probanden, wie auch hier bei (chronischen) neuropathischen Schmerzen hervorrufen.

4.4.2.4 Korrelation der Zeitdynamik zwischen BOLD-Parametern und Verhaltenstests

Wie der Vergleich der Zeitdynamik zwischen dem Hargreaves Verhaltenstest und den dazugehörigen BOLD-Parametern zeigte, konnte bei der **Auswertung der Zeitdynamik zwischen von Frey Test und den BOLD-Parametern mit mechanischer Stimulation** ein wesentlich größerer Unterschied zwischen den Zeitverläufen der CCI-Tiere, als bei der SHAM-Gruppe beobachtet werden (s. Ergebnisse Abbildung 54 und Abbildung 57). Generell wies die Korrelation zwischen Aktivierungsvolumen und von Frey Verhaltenstest ein ähnliches Muster wie der Vergleich zwischen Hargreaves Verhaltenstest und Aktivierungsvolumen bei 45 °C auf. Die ipsilaterale Pfote der CCI-Gruppe zeigte im Gegensatz zu ihrem contralateralen Part allerdings tendenziell eine schwächere Korrelation, während die SHAM-Gruppe grundsätzlich stärker korrelierte als die CCI-Gruppe. Demgegenüber steht eine im Vergleich zum Aktivierungsvolumen insgesamt schwächere Korrelation zwischen der Zeitdynamik der Aktivierungsstärke bei mechanischer Stimulation und dem von Frey Verhaltenstest. Mit

Ausnahme der Korrelation der *Basalganglien* der contralateralen Pfote konnten einheitliche Ergebnisse innerhalb der CCI-Gruppe gefunden werden, wohingegen die ipsilaterale Pfote der SHAM-Gruppe stärker korrelierte. Letztendlich führte die Neuropathie zu einer peripher auftretenden mechanischen Hyperalgesie, wohingegen die Verarbeitung mechanischer (wie auch thermischer s. oben) Reize durch das zentralnervöse System mit einer anderen Zeitdynamik agierte.

Die nachfolgende Diskussion fasst die Auswirkung von thermischen und mechanischen Stimuli bei chronischen neuropathischen Schmerzen auf weitere Schmerzkomponenten zusammen.

4.4.3 Auswirkung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer und mechanischer Stimuli auf weitere Schmerzkomponenten

Lern- und Belohnungssystem:

Die **Amygdala** besitzt die Fähigkeit emotional zu bewerten, Situationen wieder zu erkennen und mögliche Gefahren zu analysieren (s. Einleitung Abschnitt 1.3.3.1). So führt beispielsweise die Antizipation eines Schmerzreizes häufig zu einer verstärkten Aktivität der *Amygdala*, wobei diese die Intensität des schmerzhaften Reizes widerspiegelt (Bornhovd et al., 2002). Auch die Modulation des Schmerzreizes mittels absteigenden Projektionen zu schmerzhemmenden Strukturen im *Hirnstamm* wird der *Amygdala* zugeschrieben (Neugebauer et al., 2009 (Review)). Außerdem wird vermutet, dass die *Amygdala* bei der Ausbildung des Schmerzgedächtnisses eine Rolle spielt.

Neben der *Amygdala* repräsentiert der **Hippocampus** einen Teil des Lern- und Belohnungssystems. Seine Aufgaben beinhalten unter anderem die Transformation der Gedächtnisinhalte aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis, die Verarbeitung von emotionalem Stress, wie Angst und Depression sowie die räumliche Orientierung.

Die *hippocampale* Plastizität wird in stressabhängigen Erkrankungen, wie Depression, Posttraumatisches Belastungssyndrom und chronischem Schmerz als einer der zugrundeliegenden Mechanismen dieser Erkrankungen gehandelt (Liu et al., 2018).

Der Verlauf des Aktivierungsvolumens der *Amygdala* und des *Hippocampus* der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe bei allen drei Stimulusmodalitäten unterschied sich nicht wesentlich von dem, des schon beschriebenen *Assoziationscortex*.

So sank bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** mit 45 °C das Aktivierungsvolumen in der *Amygdala* und im *Hippocampus* postoperativ, zeigte nachfolgend

einen schwankenden Verlauf bis Tag 8, einen Anstieg an Tag 14 und anschließend eine kontinuierliche Abnahme unter den Ausgangswert (s. Ergebnisse Abbildung 38; rot). Bei 55 °C konnte ebenfalls in beiden Strukturen eine postoperative Abnahme beobachtet werden, welche von einem Anstieg bis Tag 8 mit kontinuierlicher Abnahme auf den Ausgangswert gefolgt wurde (s. Ergebnisse Abbildung 46; rot). Vergleichbar mit der Stimulation mit 45 °C zeigte die mechanische Stimulation (s. Anhang Abbildung 70; rot) hauptsächlich zu Beginn signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Ausnahme *Hippocampus* bei 45 °C auch am Tag 56).

Signifikante Unterschiede zwischen der CCI-Gruppe und der SHAM-Gruppe konnten im Verlauf der Aktivierungsstärke der Amygdala und des *Hippocampus* bei 45 °C nur am Tag 6 festgestellt werden (s. Ergebnisse Abbildung 42).

Bei der Betrachtung der Netzwerke bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe konnte ausschließlich an Tag 56 eine geringgradige Abnahme der zur Neuropathie ipsilateralen *Amygdala* beobachtet werden (s. Ergebnisse Abbildung 58). Auch bei schmerzhaften Stimulationstemperaturen trat die Deaktivierung von Verbindungen zwischen *Hippocampus*, *Thalamus* und *Cerebellum* erst an Tag 56 auf (s. Ergebnisse Abbildung 62), wohingegen die contralaterale Pfote der CCI-Gruppe schon zu Tag 6 massive Abbauvorgänge des *Hippocampus* zeigte (s. Ergebnisse Abbildung 63).

Umbauvorgänge der Netzwerke des *Hippocampus* und der *Amygdala* bei chronischen neuropathischen Schmerzen traten erst im fortgeschrittenen Stadien der Neuropathie auf, wohingegen die klassischen BOLD-Parameter vor allem bei der Verarbeitung von nicht-schmerzhaften thermischen und schmerzhaften mechanischer Stimuli durchweg kein einheitliches Verlaufsmuster zeigten. Übereinstimmend mit den in dieser Arbeit gezeigten *hippocampalen* Deaktivierungen konnte auch eine reduzierte synaptische Plastizität im *Hippocampus* in Tiermodellen mit chronischen Schmerzen gezeigt werden (Mutso et al., 2012, Terada et al., 2008).

Vegetativer Ausgang:

Der **Hypothalamus** ist eine endokrine Drüse, welche die Ausschüttung von Hormonen im Sinne von neuroendokrinen und vegetativen Antworten auf Schmerzreize steuert. Dies zeigt auch, dass auch nicht direkt in die Nozizeption und Schmerzverarbeitung beteiligter, jedoch durch Schmerz beeinflussbare Strukturen (in diesem Fall endokrin wirksame Gehirnregionen)

die Schmerzverarbeitung modulieren können. Verschiedene psychische Erkrankung, wie beispielsweise Burnout (Pruessner et al., 1999) sowie Depressionen (Pariante, 2003) stehen mit einer Störung der komplexen Regelkreise des *Hypothalamus* in Verbindung.

Eine Veränderung der Hypothalamusaktivität als Folge chronischer neuropathischer Schmerzen, könnte ein möglicher Mechanismus sein, der mit chronischen Schmerzen assoziierten negativer Verstimmung der Patienten korreliert. Auch bei chronischen Migräne-Patienten konnte eine stärkere Aktivierung der *Hypothalamus* beobachtet werden (Schulte et al., 2017).

Die Aktivierungsmuster der beiden klassischen BOLD-Parameter der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe unterschieden sich nicht im Wesentlichen von den vorher beschriebenen Strukturen (Ausnahme: Aktivierungsstärke bei 45 °C: Anstieg zu Tag 4) (s. Ergebnisse Abbildung 38, Abbildung 42, Abbildung 46 und Abbildung 50, rot).

Die Netzwerkanalyse zeigte bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** mit schmerzhaften Temperaturen eine Verbindungsaktivierung zu Tag 28 (s. Ergebnisse Abbildung 62), was auf eine vermehrte Stressreaktion hindeutete. Die Stimulation der contralateralen Pfote wies überraschenderweise einen massiven Abbau zu Tag 6 auf (s. Ergebnisse Abbildung 63) und deutete somit auch auf eine zentral auftretende Störung des komplexen Regelkreises des *Hypothalamus* (vgl. Auswirkung psychischer Erkrankungen s. oben) hin.

Deszendierende Schmerzhemmung:

Das **periaquäduktale Grau (PAG)** ist neben der *rostroventralen Medulla* eine wichtige Komponente der endogenen Schmerzhemmung (s. Einleitung Abschnitt 1.3.4). Beide Strukturen erhalten Afferenzen aus den *präfrontalen* und *cingulären Cortices*, der *anterioren Insula*, der *Amygdala* sowie dem *Hypothalamus* (Tracey and Mantyh, 2007).

Unter anderem konnte gezeigt werden, dass eine Ablenkung von schmerzhaften Reizen, zu einer erhöhten Aktivität des *PAG* führte, welche in ihrer Intensität die Reizstärke widerspiegelte (Tracey et al., 2002). So liegt die Vermutung nahe, dass das *PAG* eine Ausführungsinstanz für höhere *corticale* Schmerzmodulation im Menschen darstellt (Tracey et al., 2002). Ebenfalls war durch die Stimulation des *PAG* eine schmerzhemmende Wirkung bei Ratten möglich (Reynolds, 1969).

Das Aktivierungsvolumen des *PAG* bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe** mit 45 °C fiel postoperativ ab und schwankte in seinem Verlauf bis Tag 8. Ab Tag 14 erfolgte eine

Abnahme unter den Ausgangswert bis Tag 56 (s. Anhang Abbildung 77). Bei 55 °C konnte wiederum eine postoperative Abnahme mit nachfolgendem Anstieg zu Tag 8 beobachtet werden (s. Anhang Abbildung 77). Anschließend folgte eine Plateauphase von Tag 8 bis 28 mit einem massiven Abfall unter Ausgangswert an Tag 56. Auch im Verlauf der Aktivierungsstärke bei 45 °C der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe zeigte einen postoperativen Abfall allerdings erst an Tag 6 (s. Anhang Abbildung 78). Danach folgte ein Anstieg bis Tag 14 mit anschließendem schwankendem Verlauf. Wie Abschnitt 4.4.1.3 schon erwähnt konnte an Mäusen mit chronischen neuropathischen Schmerzen (CCI) eine Dysfunktion der *corticalen* Regelkreise (insbesondere des direkten Informationsflusses aus dem *PAG*) gefunden werden (Cheriyana and Sheets, 2018). Diese Störung der endogenen Schmerzhemmung kann als möglicher Auslöser für das Fortbestehen chronischer Schmerzen gesehen werden (Cheriyana and Sheets, 2018). Die gezeigten Ergebnisse deuten auf den Einfluss chronischer neuropathischer Schmerzen auf die endogene Schmerzhemmung hin (Abfall des Aktivierungsvolumens des *PAG* unter den Ausgangswert an Tag 56 im chronischen Stadium der Neuropathie).

Eine bei Stimulation der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe mit 55 °C auftretende Deaktivierung der Netzwerkverbindungen konnte zu Tag 6 beobachtet werden, woraufhin wiederum eine unmittelbare Zunahme an Tag 8 folgte (s. Ergebnisse Abbildung 62).

4.4.4 Auswirkung auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter Stimuli der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe

Durch das in dieser Arbeit genutzte Versuchsdesign (s. Material und Methoden Abschnitt 2.1) ergaben sich zwei Kontrollmessungen. Dabei handelt es sich um die in klinischen Studien, bei Humanpatienten häufig genutzte zur Neuropathie contralateral befindliche Gegenseite sowie um die, wie in der experimentellen Forschung üblich, scheinoperierte Pfote einer eigenständigen Kontrollgruppe. Vorausgesetzt, die Neuropathie beeinflusst die contralaterale Seite des Organismus nicht, dürften sich rein hypothetisch die Ergebnisse der beiden contralateralen Pfoten im Wesentlichen kaum unterscheiden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppen um Paulsen und Pitcher (Paulson et al., 2000, Pitcher et al., 1999), jedoch analog zu vielen anderen Arbeiten (Bennett and Xie, 1988, Lee et al., 2000, Malmberg and Basbaum, 1998), zeigten die beiden Verhaltenstests der contralateralen Pfoten beider Gruppen einen überwiegend identischen Verlauf. Bei den klassischen BOLD-

Parametern und der Netzwerkanalyse konnten allerdings deutliche Unterschiede beobachtet werden. Als mögliche Mechanismen, die zu einer zur Nervenschädigung contralateralen Sensitivität führen können, kommen über das Blut zirkulierende humorale bzw. Immunfaktoren oder ein transmedianes Nervenwachstum in Frage (Koltzenburg et al., 1999). Bei Betrachtung der BOLD-Parameter fiel auf, dass das Aktivierungsvolumen beider Temperaturen der **contralaterale Pfote der CCI-Gruppe** im Gegensatz zur contralateralen Pfote der SHAM-Gruppe sowie zur ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe in der Mehrheit der Strukturen einen postoperativen Anstieg zeigte und sich im restlichen Verlauf deutlich zu dem der SHAM-Gruppe unterschied (s. Ergebnisse Abbildung 39, Abbildung 43, Abbildung 47 und Abbildung 51; gelb).

Auch in den Netzwerken waren Unterschiede erkennbar. So überwog bei Stimulation der contralateralen Pfote der CCI-Gruppe mit nicht-schmerzhaften Temperaturen großteils der Aufbau von Verbindungen (Tag 6: *Hippocampus, thalamische Strukturen und olfaktorische Tuberkel*; Tag 28: *Hippocampus, retrosplenialer Cortex, Caudate Putamen, Gyrus dentatus und Thalamus*) (s. Ergebnisse Abbildung 59), wohingegen die contralaterale Pfote der SHAM-Gruppe vor allem zum Ende der Messreihe eine Reduktion an Verbindungen zeigte (Tag 56: *Hippocampus, Thalamus und somatosensorische und motorischen Cortex*) (s. Ergebnisse Abbildung 61). Die Dynamik der Netzwerke spiegelt ebenfalls den Verlauf des Aktivierungsvolumens bei 45 °C wider und kann als mögliche zentrale Sensitivierung der zur Neuropathie contralateralen Seite gewertet werden, welche jedoch ohne Auswirkung auf das nozizeptive Verhalten der Tiere blieb.

Bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen kam es zu einem zeitlich begrenzten Abbau der Verbindungen der contralateralen Pfote der CCI-Tiere an Tag 6 (*Colliculi, Thalamus, PAG, Hippocampus, Caudate Putamen und Hypothalamus*) (s. Ergebnisse Abbildung 63), während die SHAM-Gruppe bis einschließlich Tag 21 Abnahmen von Verbindungen zeigte (*sensorischer Eingang, Thalamus, Hippocampus, PAG, Gyrus dentatus, Cerebellum und sensorischen/motorischen Cortex*) und anschließend am Tag 28 Verbindungszunahmen (*Area preectalis, Thalamus, Hippocampus, Gyrus dentatus*) aufwies (s. Ergebnisse Abbildung 65).

4.4.5 Auswirkung akuter postoperativer Schmerzen auf die zentrale Verarbeitung nicht-schmerzhafter und schmerzhafter thermischer und mechanischer Stimuli

Eine nicht gerade unerwartete direkt postoperative in beiden Verhaltenstests auftretende Hyperalgesie (thermisch und mechanisch) konnte in der **SHAM-Gruppe (ipsilaterale Pfote)** beobachtet werden. Im Gegensatz zur ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe hielt diese erhöhte Sensitivität der ipsilateralen Pfote der SHAM-Tiere nur innerhalb der ersten Woche postoperativ an. Neben den zu erwartenden signifikanten Unterschieden im Verhaltenstest (s. Abschnitt 4.2), konnten auch in den klassischen BOLD-Parametern und den Netzwerken Unterschiede detektiert werden, welche vor allem im Aktivierungsvolumen bei 45 °C über dem Zeitraum der im Verhaltenstest erfassten Sensitivierung anhielt (s. Ergebnisse Abbildung 39; grün). So konnte ein, im Gegensatz zu der bis zum Tag 8 sich erholende Hyperalgesie in den beiden Verhaltenstests, in fast allen Strukturen bis einschließlich Tag 28 bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen und mechanischer Stimulation auftretende Erhöhung des Aktivierungsvolumens der ipsilateralen Pfote der SHAM-Gruppe beobachtet werden. Wohingegen, mit Ausnahme von *Thalamus* und den Strukturen des motorischen und vegetativen Ausgangs, eine kontinuierliche Abnahme des Aktivierungsvolumens bei 55 °C festgestellt werden konnte, was für eine schon zu Beginn wirkende endogene Schmerzhemmung spricht (s. Ergebnisse Abbildung 47; grün). Die hier gefundenen Ergebnisse bei nicht-schmerzhaften Stimulation stimmen mit der Aktivierung von Gehirnstrukturen und den dazugehörigen Ergebnissen des Verhaltenstests nach Inzisionsschmerzen von Amirmohseni et al. überein (z.B. Aktivierung von *cxGg*, *Th*, *PAG* und *Cer* bei schmerzhafter elektrischer und mechanischer Stimulation sowie mechanische Hyperalgesie im Verhaltenstest) (Amirmohseni et al., 2016), wobei hier nur Werte am ersten Tag nach der Inzision erhoben wurden und somit keine Aussage über die Zeitdynamik getroffen werden konnte. Als ein möglicher Auslöser für eine mechanische Hyperalgesie nach Inzision kann eine Inzision-induzierte Sensitivierung der Hautafferenzen gesehen werden (Xu and Brennan, 2009).

4.5 Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf die *Resting State* Netzwerkverbindungen

Das Gehirn ist ein komplexes Netzwerk und besteht aus funktionell und strukturell verbundenen Regionen. Als funktionelle Konnektivität wird die zeitliche Abhängigkeit von neuronalen Aktivitätsmustern von anatomisch unabhängigen Gehirnstrukturen bezeichnet (Aertsen et al., 1989, Friston et al., 1993). Neben der Analyse von stimulus-basierenden Netzwerken bietet die *Resting State (RS)* fMRT (rsfMRT) die Möglichkeit funktionelle Konnektivität des Gehirns in Ruhe, das heißt ohne Aufgaben oder Reize zu messen. Da spontane Schmerzen bei chronischen Schmerzpatienten keine Seltenheit sind und diese meist mit anderen bewussten oder zum teils unbewussten (sensorischen/emotionalen) Prozessen einhergehen, kann die Untersuchung von *RS* Netzwerken eine wichtige Rolle bei der Entdeckung von grundlegenden Aspekten, der durch chronische Schmerzen ausgelöste Veränderungen der Pathophysiologie des Gehirns sein.

In der Humanmedizin sind verschiedene Netzwerke bekannt, welche auch im Ruhezustand, das heißt ohne spezielle Aufgaben aktiv sind: *default mode network (DMN)*, *visual processing network*, *sensorimotor network*, *executive network*, *saliency network*, *dorsal attention*, *auditory network*. Chronische Erkrankungen verschiedenen Ursprungs, wie beispielsweise CBP, Fibromyalgie oder eine durch Diabetes ausgelöste Neuropathie, zeigten alle Veränderungen der *Resting State* Netzwerke bei Humanpatienten (Tagliazucchi et al., 2010, Napadow et al., 2010, Cauda et al., 2009b). Häufig betreffen initiale Veränderungen chronischer Schmerzen in der Regel das *DMN* (Farmer et al., 2012).

Ebenfalls ist ein *DMN* bei Nagern beschrieben, wobei die beteiligten Strukturen sich von denen des Menschen in einem gewissen Maß unterscheiden (Lu et al., 2012, Stafford et al., 2014). Der *cinguläre*, *orbitale* und *parietale Cortex* bilden die Schnittmenge des *DMN* der Maus und des Menschen, jedoch erreicht das *DMN* der Maus nicht das volle Ausmaß des menschlichen *DMN*. Neben den schon genannten Strukturen zählen auch der *primäre visuelle* und *sensorische Cortex* zum *DMN* der Maus (sowie der Ratte) (Stafford et al., 2014).

Die *Resting State* Netzwerkanalyse der **CCI-Gruppe** zeigte über den gesamten Messzeitraum dynamische Umbauvorgänge. Auffällig sind die häufigen Wechsel der Zu- und Abnahmen zwischen den einzelnen Messwiederholungen, wodurch kein einheitliches Muster der Umbauvorgänge der CCI-Gruppe zu erkennen war.

Einzelne Strukturen des *DMN* waren bei jedem Umbauvorgang beteiligt (s. Ergebnisse Abbildung 66). Ein Aufbau von Verbindungen konnte an den Tagen 6 und 14 und eine Verbindungsreduktion an den Tagen 28 und 56 beobachtet werden. Abgesehen von den Strukturen des *DMNs* konnten auch Verbindungsabnahmen und –zunahmen im *Thalamus*, *Hypothalamus*, *Hippocampus* und *Amygdala* beobachtet werden.

Wie schon im Abschnitt 4.3 erwähnt, war einer der am häufigsten reproduzierbarsten Ergebnisse im Zusammenhang mit neuropathischen Schmerzen die verringerte Aktivierung des *Thalamus* in Ruhe (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Auch in dieser Arbeit konnten massive *intra-* und *interthalamische* Abbauvorgänge zwischen den Tagen 8 und 14 beobachtet werden, wobei ein Großteil zwischen Tag 14 und 21 durch eine Verbindungszunahme jedoch kompensiert wurde.

Mit der Arbeit von Chang et al. übereinstimmend, jedoch hier an einem früheren postoperativen Zeitpunkt auftretend (Tag 14 im Gegensatz zu Tag 28 bei Chang et al.), konnte eine Reduktion der Verbindungen des *Nucleus accumbens* beobachtet werden (Chang et al., 2014). Der *Nucleus accumbens* gilt als ein wichtiger Bestandteil des mesolimbischen Belohnungssystems (Stein et al., 1998, Ambroggi et al., 2008). Neuere Untersuchungen zeigen, dass dieser für die „*saliency*“ des Schmerzes (s. Einleitung Abschnitt 1.3.3) zuständig ist, die Ausprägung von Schmerzlinderung widerspiegelt und seine Reaktion auf Analgesie in chronischen Schmerzpatienten gestört ist (Baliki et al., 2010, Becerra and Borsook, 2008, Navratilova et al., 2012). Neben diesen gefundenen funktionellen Veränderungen konnte die Arbeitsgruppe um Chang contralateral 28 Tage nach Nervenläsion eine verringerte Genexpression der Dopamin- und κ -Opioid-Rezeptoren im *Nucleus accumbens* nachweisen und so zeigen, dass neben funktioneller Umstrukturierung das striatal-dopaminergische System am Übergang von akuten zu chronischen Schmerzen beteiligt ist (Chang et al., 2014). Auch der *Hirnstamm* unterliegt zwischen Tag 8 und 14 massiven Abbauvorgängen. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Untersuchungen an Patienten mit chronischen neuropathischen orofazialen Schmerz, bei welchen ebenfalls Umbauvorgänge der Verbindungen des *Hirnstamms* im *Resting State* nachgewiesen werden konnten (Mills et al., 2018). Diese Veränderungen in den Ruhenetzwerken sind ein Hinweis auf die hirnweite Modulation durch chronisch neuropathischen Schmerz. Dies hat also zur Folge, dass nicht nur die betroffenen Strukturen der operierten Pfote, sondern auch die für die nicht-operierte Pfote zuständigen Gehirnareale verändert werden. Genau dies zeigten somit die Befunde zum

RS der vorliegenden Arbeit. So konnten Gehirnstrukturen herausgearbeitet werden (insbesondere *Thalamus*), die auch ohne die Anwesenheit von äußeren Reizen permanent mit dem vorhandenen Schmerzzustand beschäftigt waren und somit ständigen Umbauprozessen unterlagen bzw. solche für andere Strukturen triggerten.

5 Zusammenfassung

Aufgrund der steigenden Tendenz chronischer neuropathischer Schmerzen in der Bevölkerung, die reduzierte Lebensqualität der betroffenen Patienten und die unzufriedenstellenden Therapiemöglichkeiten wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Auswirkung chronischer neuropathischer Schmerzen auf das zentrale Nervensystem ausgelöst durch die Chronic Constriction Injury des *Nervus ischiadicus* im Mausmodell mittels funktionelle Magnetresonanztomographie in Kombination mit Verhaltenstests untersucht.

Bereits die Analyse der klassischen BOLD-Parameter ergaben erste Hinweise auf die vorliegende, über den gesamten Messzeitraum ausgeprägte Dynamik. Detailliertere Einblicke in ablaufende Konnektivitätsveränderungen ermöglichten die Netzwerkanalysen.

Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit gefundenen Hauptbefunde nochmals zusammengefasst werden:

- Die Zeitdynamik der peripheren Hyperalgesie der Verhaltenstests stimmt nicht mit der des zentralen Nervensystems überein (CCI-Gruppe: schwache Korrelation der ipsilateralen Pfote zwischen Aktivierungsvolumen und Verhalten; deutliche bis starke Korrelation der contralateralen Pfote; Hinweis auf kompensatorische Mechanismen der contralateralen Pfote).
- Neuropathische Schmerzen (ipsilateral CCI) unterscheiden sich deutlich von akut postoperativ auftretenden Schmerzen: Verhaltenstests (ipsilaterale Pfote der CCI-Gruppe mit persistierender Reduktion der PWL über gesamten Messzeitraum) und die zentralnervösen Ergebnisse (v.a. *Thalamus* konstant in Umbauprozesse involviert) im Gegensatz zu dem akuten postoperativen Schmerz der SHAM-Gruppe (ipsilaterale Pfote kurzzeitige, sich postoperativ beschränkende Abnahmen der PWL und postoperativer Anstieg der klass. BOLD-Parameter bei 45 °C). Diese Befunde sprechen für ein bei chronischen neuropathischen Schmerzen über den gesamten Messzeitraum persistierendes Geschehen.
- Der *Thalamus*, als zentraler Informations- und Reizfilter, unterliegt sehr dynamischen Umbauprozessen: er moduliert zeitgleich die sensorisch-diskriminative und emotional-affektive Schmerzkomponente. So konnte neben den stimulus-basierenden Messungen auch im *Resting State* konstante Umbauprozesse des *Thalamus* gezeigt

werden (Verbindungsabnahmen zwischen Tag 8 und Tag 14; Zunahmen zwischen Tag 14 und Tag 21). Insbesondere die Dynamik im *Resting State*, also ohne periphere Stimulation, zeigt an, dass bei neuropathischen Schmerzen der *Thalamus* permanent in seiner Aktivität moduliert ist und damit eine zentrale Funktion bei der Chronifizierung einnimmt.

- Eine bei Stimulation der ipsilateralen Pfote der CCI-Gruppe zu Beginn auftretende corticale Verbindungsreduktion geht vor allem bei Verarbeitung von schmerzhaften Reizen am Ende der Messreihe in Abnahmen von *hippocampalen* Verbindungen über. Diese hier gefundene Entkoppelung des *Hippocampus* läuft parallel mit der bei chronischen Schmerzen bereits beschriebenen reduzierten *hippocampalen* Plastizität.
- Chronische neuropathische Schmerzen führen zu Umbauvorgängen der an der endogenen Schmerzhemmung beteiligter Strukturen (*PAG*: postoperative Abnahme des Aktivierungsvolumens und der –stärke sowie Deaktivierung der Netzwerkverbindungen zu Tag 6). Dies weist auf eine Modulation (Abnahme) der „*top-down*“-Kontrolle hin.
- Im Verhalten konnten keine contralateralen Effekte gefunden werden; dies entspricht dem Literaturstand (konträr zu Paulson et al., 2000, Pitcher et al., 1999). Besonders zu betonen ist aber, dass durch nicht-invasiver fMRI für die contralaterale Pfote der CCI-Gruppe selektive zentralnervöse Veränderungen der Schmerzverarbeitung beschrieben werden konnten. Dies weist auf eine substantielle Modulation der nicht durch eine Nervenläsion betroffen Seite, folglich auf eine breitere Auswirkung auf den Gesamtorganismus hin.

Die in dieser Arbeit gezeigte, deutlich ausgeprägte Dynamik unterstützt die Hypothese, dass Initialisierung und Chronifizierung neuropathischer Schmerzen kein statischer, sondern sehr dynamischer Prozess ist. Dementsprechend sind in unterschiedlichen Stadien der Neuropathie verschiedene Aktivierungs-/Deaktivierungsmuster zu finden (bei Stimulation der **ipsilateralen Pfote**):

akut: Reduktion der klassischen BOLD-Parameter und der *corticalen* Netzwerkverbindungen;

Übergang von akut zu chronisch: kurzzeitiger Anstieg der klassischen BOLD-Parameter sowie wenige unspezifische Auf- und Abbauvorgänge;

chronisch: klassische BOLD-Parameter tendenziell wieder unterhalb des Ausgangswertes an Tag 56 und stimulus-basierende Verbindungsreduktion des *Hippocampus* und *Thalamus* sowie überwiegende corticale Verbindungsreduktion in den *Resting State* Netzwerken;

Somit lässt sich eventuell erst nach Manifestation von chronischen neuropathischen Schmerzen, wobei die Zeitrahmen hier höchstwahrscheinlich auch sehr individuell verschieden sind, ein einheitlicher Befund feststellen.

Die in der Literatur beschriebenen unterschiedlichen Aktivierungsmuster verschiedener präsentierter Stimuli (thermisch/mechanisch/elektrisch) konnten in dieser Arbeit (thermisch/mechanisch) gezeigt werden und deuteten darauf hin, dass es kein einheitliches „Hyperalgesie-Netzwerk“ gibt.

6 Ausblick

Da es zu massiven zellulären Umbauvorgängen des Gehirns innerhalb Tage nach Nervenläsionen kommt (erhöhte Genexpression, veränderte Elektrophysiologie und Zellmorphologie z. B. im *Nucleus accumbens*) (Ren et al., 2016, Schwartz et al., 2014), wären gerade im Hinblick auf die zeitdynamische Entwicklung und somit auf zu den Zeitpunkten adäquate pharmakologische Interventionen parallele Untersuchungen auf molekularer Ebene für weitere Analysen durchaus sinnvoll.

Außerdem ist es zu überprüfen, ob die in dieser Arbeit gewählte Zeitdynamik ausreicht, die Manifestation chronischer neuropathischer Schmerzen in ihren Einzelschritten ausreichend aufzulösen. Ferner bieten moderne Technologien wie die Opto- bzw. Chemogenetik die Möglichkeit, die als interessant befundenen Gehirnstrukturen und deren Unterstrukturen (z. B. *medialer/dorsaler Thalamus*: Verschieben von sensorisch-diskriminativen zu affektiv-emotionalen Komponente) mittels An- und Abschalten der neuronalen Aktivität gezielt auf ihren Einfluss bei chronischen neuropathischen Schmerzen zu analysieren.

Abschließend für die klinische Relevanz der Befunde dieser Arbeit sei erwähnt, dass der Einsatz von verschiedenen, in der chronischen Schmerzbehandlung eingesetzten Therapieansätzen, wie verschiedene Pharmazeutika zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs, die bestmögliche Intervention zur erfolgreichen Therapie chronischer neuropathischer Schmerzen darstellen könnte.

7 Summary

Due to the increasing trend of chronic neuropathic pain in the population, the reduced health-related quality of life of chronic pain patients and the nonsatisfying therapy options, in this study experiments (functional magnetic resonance imaging and behavioral experiments) with mice with provoked neuropathic pain as a result of a chronic constriction injury (*Nervus ischiadicus*) were executed to evaluate the effects of chronic neuropathic pain on the central nervous system.

Within the scope of this work, the results of the classical BOLD-Analysis indicated a first hint to the prominent dynamics, which was obvious over the whole duration of the measurement; detailed views on running connectivity changes made network analysis possible.

The main results of this study are summarized below:

- The timewise dynamics of the peripheral hyperalgesia in the behavioral tests is different from the one of the central nervous system (CCI-group: weak correlation of the ipsilateral paw between activated volume and behavior; obvious strong correlation of the contralateral paw; evidence of some compensatory mechanisms).
- Neuropathic pain (ipsilateral CCI) differs clearly from acute postoperative pain: behavioral tests (ipsilateral paw of the CCI-group shows a persistent reduction of the PWL over the whole measurement) and the results of the central nervous system events (primarily in the *thalamus* which is involved in continuous processes of alterations) are in contrast to acute postoperative pain of the SHAM-group (ipsilateral paw with temporary postoperative decrease of the PWL and postoperative increase of the classical BOLD-parameters at 45 °C). These results imply for persistent changes during the complete measurement period due to chronic neuropathic pain.
- The *thalamus* as central filter for information is subject to highly dynamic processes of alterations: it modulates simultaneously the sensory-discriminative and emotional-affective components of pain. In addition to the stimulus-based measurements constant alteration processes in the *thalamus* in *Resting State* networks could be shown (decreased connectivity between day 8 and 14; increased connectivity between day 14 and 21). Particularly, the dynamics of Resting State i.e. without peripheral stimulation but inherent to the brain, indicates permanent modulation of *thalamic*

activation in the case of neuropathic pain. Accordingly, the *thalamus* plays a central role in the process of chronification.

- The reduction of the cortical connections during stimulation of the ipsilateral paw of the CCI-group at the beginning of the measurement turns into reduction of *hippocampal* connections, especially during painful heat stimulation at the end of the series of measurements. This detection of decoupling the *hippocampus* is consistent with the already described decreased hippocampal plasticity in chronic pain.
- Chronic neuropathic pain leads to alteration processes in the structures of the endogenous pain inhibition (*PAG*: postoperative decrease of the volume and activation intensity as well as deactivation of connections of its network at day 6). This indicates the modulation (reduction) of the „*top-down*“ regulation.
- The behavioral measurements do not reveal any contralateral effects; these findings are in accordance with literature (except to Paulson et al., 2000, Pitcher et al., 1999). Especially remarkable is the finding that by using not-invasive fMRI for the contralateral paw of the CCI-group selective central nervous alterations of pain processing could be detected. This suggests a substantial modulation of the side without nerve lesion and, therefore, an expanded impact on the total organism.

The clearly distinct dynamics presented in this work supports the hypothesis of a dynamic instead of a static process of the initialization and chronification of neuropathic pain. There are different patterns of activation and deactivation by different stages of neuropathy (during stimulation of the **ipsilateral paw**):

acute: decrease of the classical BOLD-parameters and the connections of the cortical network;

transition between acute and chronic: temporary increase of the classical BOLD-parameters as well as a modicum of unspecific increase and reduction processes;

chronic: classical BOLD-parameters show a on trend again to drop below the output value on day 56. There is a decrease of connections of *hippocampus* and *thalamus* in the stimulus-based paradigm as well as predominant decrease of cortical connections of *Resting State* networks;

Consequently, consistent findings could be possibly only determined after the manifestation of chronic neuropathic pain in which the time frames depict most likely individual differences.

This work (thermal vs. mechanical stimulation) could confirm the variable patterns of activation due to different presented stimuli (thermal/mechanical/electrical). This indicates that a homogenous „hyperalgesia network“ (a term sometimes mentioned in the literature) does not exist.

8 Outlook

Based on massive cellular changes in the brain within days after the nerve lesion (raised gene expression, altered electrophysiology and cell morphology, e.g. in *nucleus accumbens*) (Ren et al., 2016, Schwartz et al., 2014), in terms of dynamic development, pharmacological interventions at particular time points should be associated with simultaneous investigations on the molecular level.

Furthermore, the time course, which was described here, should be reviewed in view of a sufficient classification of the single step manifestation of chronic neuropathic pain. In addition, modern technologies such as opto- or chemogenetics provide an opportunity to investigate the impact of selected brain structures and their substructures (e.g. *lateral/medial thalamus*: shift from sensory-discriminative to affective-emotional component) targeting their influence on chronic neuropathic pain by turning the neuronal activity on or off.

To summarize the findings of this work, in relation to the clinical pertinence, the application of variable therapeutic approaches should be optimized considering that different pharmaceuticals develop their maximum effects at different time points in the etiopathology. This way one can approach the best possible intervention or therapy for of chronic neuropathic pain.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verlauf nozizeptiver Afferenzen von der Peripherie ins Rückenmark	6
Abbildung 2: Erklärung des Schmerzes als Glockensignal aus Descartes R, L'homme (De homine), 1664 (Descartes, 1664)	7
Abbildung 3: Vereinfachte schematische Darstellung der Schmerzmatrix	9
Abbildung 4: Homunculus (Quelle: Wikipedia: https://de.wikipedia.org/wiki/Homunkulus ; 20.02.2019)	11
Abbildung 5: Aufsteigende und absteigende Bahnen der Nozizeption	18
Abbildung 6: Biopsychosoziales Modell	23
Abbildung 7 Neuropathische Sensibilisierungsmechanismen	26
Abbildung 8: Einteilung neuropathischer Schmerzen nach ätiologischen/anatomischen Gesichtspunkten	28
Abbildung 9: Diagnosestellung neuropathischer Schmerz	29
Abbildung 10: Magnetisches Moment von Atomkernen (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)	36
Abbildung 11: Längsmagnetisierung (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003).....	37
Abbildung 12: Anregung und Relaxation (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; (Hendrix, 2003)	38
Abbildung 13: Bestandteile der Magnetisierung: Längs- und Quermagnetisierung	39
Abbildung 14: Spinecho (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)	42
Abbildung 15: Mehrschichtsequenz (modifiziert aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003).....	43
Abbildung 16: Ortskodierung und K-Raum (modifiziert aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003)	44
Abbildung 17: Bildvergleich der drei wichtigen Bildkontraste (aus: Magnete, Spin und Resonanzen; Hendrix, 2003).....	46
Abbildung 18: Überblick der wichtigsten Untersuchungsmöglichkeiten des Gehirns	47
Abbildung 19: Versuchsdesign einer Messgruppe	55
Abbildung 20: Chirurgischer Eingriff	56
Abbildung 21: Positionierung (Tripilot; FLASH)	61
Abbildung 22: Anatomische RARE-Aufnahmen mit Schnittebenenpositionierung (Wank, 2015)	62
Abbildung 23: Stimulationsprotokoll des Hitze-Experiments.....	64
Abbildung 24: Stimulationsprotokoll des Mechano-Experiments	64
Abbildung 25: Aktivierungskarte (SPM).....	68
Abbildung 26: Binäre tierspezifische Hirnmaske	70
Abbildung 27: Identifikation der Hirnstrukturen (Wank, 2015)	71
Abbildung 28: BOLD-Parameter.....	73
Abbildung 29: Korrelationsmatrix	74
Abbildung 30: Arbeitsschritte zur Erstellung der sogenannten signifikanten Differenzen (SigDiffs).....	76
Abbildung 31: Beispiel für die Darstellung signifikant veränderter funktionaler Verbindungen	78
Abbildung 32: Ergebnisse des Hargreaves-Plantar (A) und des von Frey-Tests (B)	83

Abbildung 33: 45 °C: Änderung signifikant aktivierter Voxel über die gesamte Versuchsdauer 85

Abbildung 34: 55 °C: Änderung signifikant aktivierter Voxel über die gesamte Versuchsdauer 87

Abbildung 35: Änderung signifikant aktivierter Voxel über die gesamte Versuchsdauer bei mechanischer Stimulation 90

Abbildung 36: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 94

Abbildung 37: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 95

Abbildung 38: 45 °C: Vergleich Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 97

Abbildung 39: 45 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumen der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen..... 99

Abbildung 40: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 101

Abbildung 41: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen..... 102

Abbildung 42: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 103

Abbildung 43: 45 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 45 °C 105

Abbildung 44: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 107

Abbildung 45: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen..... 108

Abbildung 46: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 110

Abbildung 47: 55 °C: Vergleich des Aktivierungsvolumen der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen..... 112

Abbildung 48: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 114

Abbildung 49: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen..... 115

Abbildung 50: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen..... 116

Abbildung 51: 55 °C: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen..... 119

Abbildung 52: Aktivierungsvolumen bei 45 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten 131

Abbildung 53: Aktivierungsvolumen bei 55 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten 133

Abbildung 54: Aktivierungsvolumen bei mechanischer Stimulation mit 40 g und von Frey Verhaltenstest: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten 134

Abbildung 55: Aktivierungsstärke 45 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten 136

Abbildung 56: Aktivierungsstärke bei 55 °C und Verhaltenstest nach Hargreaves: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten 137

Abbildung 57: Aktivierungsstärke bei mechanischer Stimulation mit 40 g und von Frey Verhaltenstest: Übersicht der Pearson-Korrelationskoeffizienten	138
Abbildung 58: 40 °C und 45 °C; CCI ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen.	143
Abbildung 59: 40 °C und 45 °C; CCI contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht-operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen.	145
Abbildung 60: 40 °C und 45 °C; SHAM ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (scheinoperierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen.	147
Abbildung 61: 40 °C und 45 °C; SHAM contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht-operierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit nicht-schmerzhaften Temperaturen.	149
Abbildung 62: 50 °C und 55 °C; CCI ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	151
Abbildung 63: 50 °C und 55 °C; CCI contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht-operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	153
Abbildung 64: 50 °C und 55 °C; SHAM ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (scheinoperierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	155
Abbildung 65: 50 °C und 55 °C; SHAM contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht-operierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen	157
Abbildung 66: <i>Resting State</i> CCI: Verbindungsänderungen innerhalb der <i>Resting State</i> Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag der CCI- Gruppe.....	165
Abbildung 67: <i>Resting State</i> SHAM: Verbindungsänderungen innerhalb der <i>Resting State</i> Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag der SHAM-Gruppe.	167
Abbildung 68: Parameter der <i>Resting State</i> Netzwerke beider Versuchsgruppen.....	169
Abbildung 69: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g.....	221
Abbildung 70: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g.....	222
Abbildung 71: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g.....	223

Abbildung 72: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40g.....	224
Abbildung 73: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g.....	225
Abbildung 74: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g.....	226
Abbildung 75: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g.....	227
Abbildung 76: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40g.....	228
Abbildung 77: Vergleich des Aktivierungsvolumens des PAG bei Stimulation der ipsilateralen und contralateralen Pfoten beider Gruppen mit 45 und 55 °C (*p<0,00714286; Bonferroni korrigiert; ±SEM)	229
Abbildung 78: Vergleich der Aktivierungsstärke des PAG bei Stimulation der ipsilateralen und contralateralen Pfoten beider Gruppen mit 45 und 55 °C (*p<0,00714286; Bonferroni korrigiert; ±SEM)	230
Abbildung 79: 40g; CCI ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	231
Abbildung 80: 40g; CCI contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	232
Abbildung 81: 40g; SHAM ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (scheinoperierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	233
Abbildung 82: 40g; SHAM contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht operierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei Stimulation mit schmerzhaften Temperaturen.	234

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Nervenfasern nach Erlanger und Gassner sowie Lloyed und Hunt (Draguhn, 2018)	5
Tabelle 2: Übersicht über vorhandene Neuropathie Modelle	25
Tabelle 3: Auflistung von verschiedenen Symptomen und ihrer Untersuchungsmöglichkeiten bei neuropathischen Schmerzen	31
Tabelle 4: Unterschiedliche Möglichkeiten der Pharmakotherapie bei chronischen neuropathischen Schmerzen.....	33
Tabelle 5: Übersicht der T ₁ und T ₂ verschiedener Gewebe (Fletcher et al., 1993).....	40
Tabelle 6: Liste der verwendeten Programme	66
Tabelle 7: Auflistung der im Hitzeexperiment analysierten Kontraste	69
Tabelle 8: Auflistung der im Mechanoexperiment analysierten Kontraste.....	69
Tabelle 9: Thermische Stimulation	77

Tabelle 10: Mechanische Stimulation	77
Tabelle 11: <i>Resting State</i>	80
Tabelle 12: Zusammenfassung des Vergleichs der ipsilateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 45 °C	126
Tabelle 13: Zusammenfassung des Vergleichs der ipsilateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 55 °C	126
Tabelle 14: Zusammenfassung des Vergleichs der contralateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 45 °C	127
Tabelle 15: Zusammenfassung des Vergleichs der contralateralen Pfote beider Gruppen bei Stimulation mit 55 °C	127
Tabelle 16: Zusammenfassung des Vergleichs des Aktivierungsvolumens beider Pfoten beider Gruppen bei mechanischer Stimulation mit 40 g	128
Tabelle 17: Zusammenfassung des Vergleichs der Aktivierungsstärke beider Pfoten beider Gruppen bei mechanischer Stimulation mit 40 g	129
Tabelle 18: 45 °C: Übersicht der Ergebnisse der BOLD-Parameter und der Netzwerkanalyse .	162
Tabelle 19: 55 °C: Übersicht der Ergebnisse der BOLD-Parameter und der Netzwerkanalyse .	163

9.3 Vollständige Liste der ausgewerteten Hirnstrukturen des Maus-Atlas (Version 4) nach Paxinos

Olfaktorischer Eingang	olfactory nuclei	ON r
	olfactory nuclei	ON l
	olfactory tubercle	OT r
	olfactory tubercle	OT l
Hirnstamm	trigeminal ganglion	TG r
	trigeminal ganglion	TG l
	area postrema	AP r
	area postrema	AP l
	solitary tract	Sol r
	solitary tract	Sol l
	dorsal medullary reticular nucleus	MdD r
	dorsal medullary reticular nucleus	MdD l
	ventral medullary reticular nucleus	MdV r
	ventral medullary reticular nucleus	MdV l
	lateral reticular nucleus	RtL r
	lateral reticular nucleus	RtL l
	parvicellular reticular nucleus	PCRt r
	parvicellular reticular nucleus	PCRt l
	gigantocellular reticular nucleus	Gi r
	gigantocellular reticular nucleus	Gi l
	lateral paragigantocellular nucleus	PGiL r
	lateral paragigantocellular nucleus	PGiL l
	pontine reticular nucleus caudal	PnC r
	pontine reticular nucleus caudal	PnC l
	pontine reticular nucleus medial	PnM r
	pontine reticular nucleus medial	PnM l
	pontine reticular nucleus oral	PnO r
	pontine reticular nucleus oral	PnO l
Sensorischer Eingang	tegmental nuclei	TN r
	tegmental nuclei	TN l
	ventral tegmental area	VTA r
	ventral tegmental area	VTA l
	cuneiform nucleus	CF r
	cuneiform nucleus	CF l
	lateral parabrachial nucleus	PBL r
	lateral parabrachial nucleus	PBL l
	red nucleus	Red r
	red nucleus	Red l
	pretectal area	PTA r
	pretectal area	PTA l
	interpeduncular nucleus	IP

	raphe nucleus	R
	inferior colliculus	IC r
	inferior colliculus	IC l
	superior colliculus	SC r
	superior colliculus	SC l
	substantia nigra	SN r
	substantia nigra	SN l
	mesencephalic region	Mes r
	mesencephalic region	Mes l
Thalamus	medial geniculate nucleus	thGM r
	medial geniculate nucleus	thGM l
	lateral geniculate nucleus	thGL r
	lateral geniculate nucleus	thGL l
	ventral geniculate nucleus	thGV r
	ventral geniculate nucleus	thGV l
	lateral posterior thalamic nucleus	thLP r
	lateral posterior thalamic nucleus	thLP l
	posterior thalamic nuclear group	thPo r
	posterior thalamic nuclear group	thPo l
	ventromedial thalamic nucleus	thVM r
	ventromedial thalamic nucleus	thVM l
	ventrolateral thalamic nucleus	thVL r
	ventrolateral thalamic nucleus	thVL l
	ventral posteromedial thalamic nucleus	thVPM r
	ventral posteromedial thalamic nucleus	thVPM l
	ventral postolateral thalamic nucleus	thVPL r
	ventral postolateral thalamic nucleus	thVPL l
	mediodorsal thalamus	thMD r
	mediodorsal thalamus	thMD l
	lateraldorsal thalamic nucleus	thLD r
	lateraldorsal thalamic nucleus	thLD l
	submedius thalamic nucleus	thSM r
	submedius thalamic nucleus	thSM l
	anterior thalamic group	thA r
	anterior thalamic group	thA l
	reticular thalamic nucleus	thRt r
	reticular thalamic nucleus	thRt l
	reuniens thalamic nucleus	thRe
	paraventricular thalamic nucleus	thPV
Somatosensorischer Cortex	primary somatosensory cortex hind limb	cxS1HL r

	primary somatosensory cortex hind limb	cxS1HL l
	primary somatosensory cortex forelimb	cxS1FL r
	primary somatosensory cortex forelimb	cxS1FL l
	primary somatosensory cortex dysgranular	cxS1DZ r
	primary somatosensory cortex dysgranular	cxS1DZ l
	primary somatosensory cortex jaw	cxS1J r
	primary somatosensory cortex jaw	cxS1J l
	primary somatosensory cortex upper lip	cxS1ULp r
	primary somatosensory cortex upper lip	cxS1ULp l
	primary somatosensory cortex barrel field	cxS1BF r
	primary somatosensory cortex barrel field	cxS1BF l
	primary somatosensory cortex shoulder	cxS1Sh r
	primary somatosensory cortex shoulder	cxS1Sh l
	primary somatosensory cortex trunk	cxS1Tr r
	primary somatosensory cortex trunk	cxS1Tr l
	primary somatosensory cortex rest	cxS1r r
	primary somatosensory cortex rest	cxS1r l
	secondary somatosensory cortex	cxS2 r
	secondary somatosensory cortex	cxS2 l
	auditory cortex	cxAu r
	auditory cortex	cxAu l
	visual cortex	cxVis r
	visual cortex	cxVis l
Motorischer Cortex	primary motor cortex	M1 r
	primary motor cortex	M1 l
	secondary motor cortex	M2 r
	secondary motor cortex	M2 l
Assoziativer Cortex	temporal association cortex	cxTeA r
	temporal association cortex	cxTeA l
	parietal association cortex	cxPtA r
	parietal association cortex	cxPtA l
	insular cortex, anterior	cxInsA r
	insular cortex, anterior	cxInsA l
	insular cortex, posterior	cxInsP r

	insular cortex, posterior	cxInsP l
	retrosplenial cortex	cxRS r
	retrosplenial cortex	cxRS l
	cingulate cortex	cxCg r
	cingulate cortex	cxCg l
	prelimbic cortex	cxPrL r
	prelimbic cortex	cxPrL l
	infralimbic cortex	cxIL r
	infralimbic cortex	cxIL l
	dorsal peduncular cortex	cxPdD r
	dorsal peduncular cortex	cxPdD l
	orbital cortex	cxOrb r
	orbital cortex	cxOrb l
	frontal cortex area 3	cxFr3 r
	frontal cortex area 3	cxFr3 l
	frontal association cortex	cxFrA r
	frontal association cortex	cxFrA l
Link zum limbischen System	entorhinal cortex	cxEnt r
	entorhinal cortex	cxEnt l
	perirhinal/ectorhinal cortex	cxPrhEct r
	perirhinal/ectorhinal cortex	cxPrhEct l
	piriform cortex	cxPir r
	piriform cortex	cxPir l
unspezifisches limbisches System	habenuli	Hb r
	habenuli	Hb l
	septum	Sep r
	septum	Sep l
	nuclei of diagonal band	DB r
	nuclei of diagonal band	DB l
Hippocampus	anteriordorsaler hippocampus	hcAD r
	anteriordorsaler hippocampus	hcAD l
	posteriordorsaler hippocampus	hcPD r
	posteriordorsaler hippocampus	hcPD l
	dorsal CA3 fields	hcCA3d r
	dorsal CA3 fields	hcCA3d_l
	dorsal subiculum	hcSD r
	dorsal subiculum	hcSD l
	ventral subiculum	hcSV r
	ventral subiculum	hcSV l
	ventraler hippocampus	hcV r
	ventraler hippocampus	hcV l
	ventral CA3 fields	hcCA3v r

	ventral CA3 fields	hcCA3v l
	posterior layers of the dentate gyrus	hcDGp r
	posterior layers of the dentate gyrus	hcDGp l
	transition area of the subiculum	hcSTr r
	transition area of the subiculum	hcSTr l
Amygdala	anterior amygdala	amA r
	anterior amygdala	amA l
	medial amygdaloid nucleus	amM r
	medial amygdaloid nucleus	amM l
	cortical amygdala	amCo r
	cortical amygdala	amCo l
	basomedial amygdaloid nucleus	amBM r
	basomedial amygdaloid nucleus	amBM l
	basolateral amygdaloid nucleus	amBL r
	basolateral amygdaloid nucleus	amBL l
	central nucleus of the amygdala	amCe r
	central nucleus of the amygdala	amCe l
	amygdala hip area	amHA r
	amygdala hip area	amHA l
	amygdala piriform transition rechts	ampirTr r
	amygdala piriform transition links	ampirTr l
	sublenticular extended amygdala	amSLE r
	sublenticular extended amygdala	amSLE l
	bed nucleus of stria terminalis	BNST r
	bed nucleus of stria terminalis	BNST l
Hypothalamus	medial hypothalamus	hyM r
	medial hypothalamus	hyM l
	lateral hypothalamus	hyL r
	lateral hypothalamus	hyL l
	arcuate hypothalamic nucleus	hyArc r
	arcuate hypothalamic nucleus	hyArc l
	paraventricular hypothalamic nucleus	hyPV r
	paraventricular hypothalamic nucleus	hyPV l
	dorsomedial hypothalamus	hyDM r
	dorsomedial hypothalamus	hyDM l
	posterior hypothalamus	hyPo r
	posterior hypothalamus	hyPo l
Limbischer Ausgang	zona incerta	ZI r
	zona incerta	ZI l
	periaqueductal gray	PAG
	corpora mammillaria	CoM
Basalganglien	caudate putamen	CPu r
	caudate putamen	CPu l

	claustrum	Cl r
	claustrum	Cl l
	core subregion of the nucleus accumbens	AcbC r
	core subregion of the nucleus accumbens	AcbC l
	shell subregion of the nucleus accumbens	AcbSh r
	shell subregion of the nucleus accumbens	AcbSh l
	lateral globus pallidus	GPL r
	lateral globus pallidus	GPL l
	ventral pallidum	VP r
	ventral pallidum	VP l
Cerebellum	cerebellar hemisphere, rechts	CbHem r
	cerebellar hemisphere, links	CbHem l
	cerebellar vermis, rechts	CbVe r
	cerebellar vermis, links	CbVe l
	cerebellar paravermis, rechts	CbPVe r
	cerebellar paravermis, links	CbPVe l
	cerebellar flocculus/paraflocculus, rechts	CbFPF r
	cerebellar flocculus/paraflocculus, links	CbFPF l
	cerebellar deep nuclei, rechts	CbDN r
	cerebellar deep nuclei, links	CbDN l

9.4 Ergänzende Abbildungen

9.4.1 Vergleich der klassischen BOLD-Parameter zwischen ipsilateralen und contralateralen Pfote bei mechanischer Stimulation

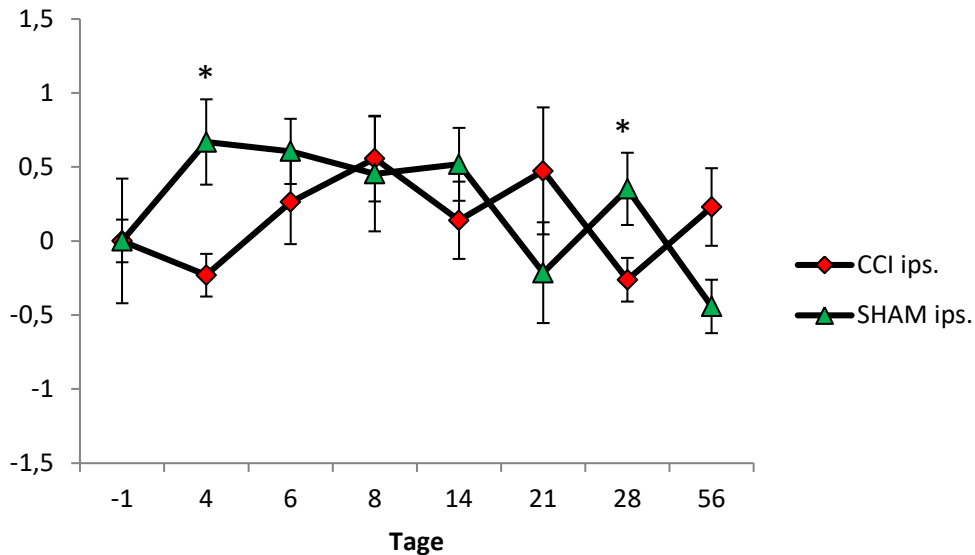


Abbildung 69: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei mechanischer Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

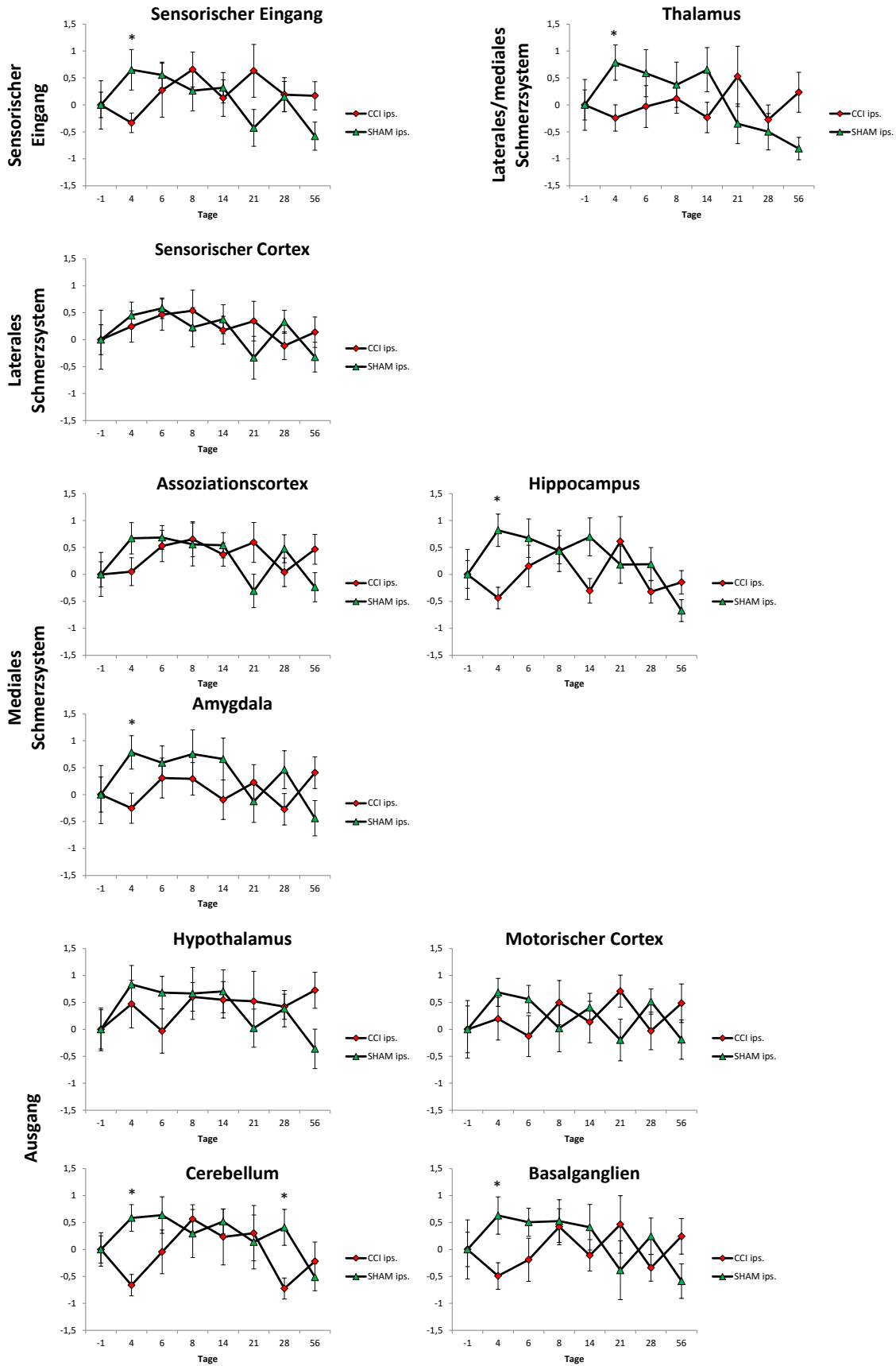


Abbildung 70: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

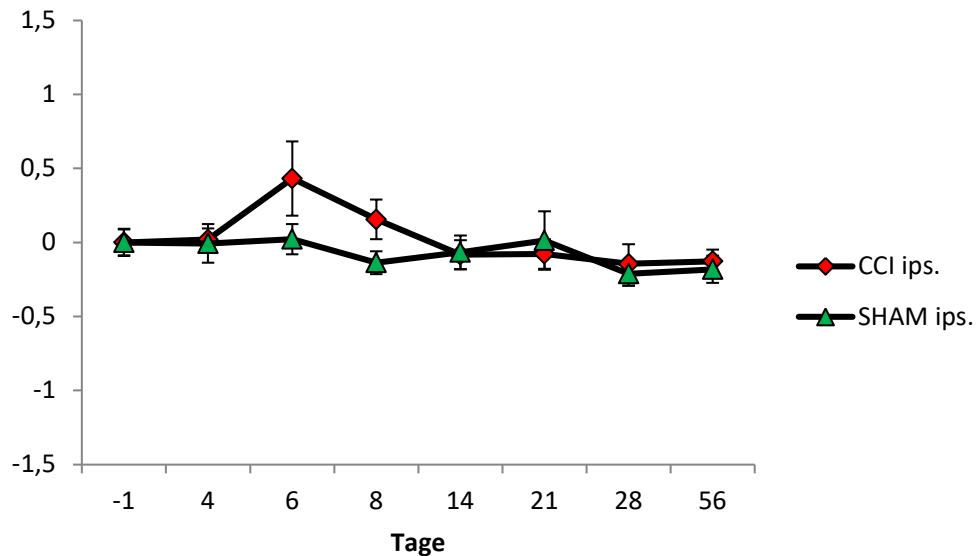


Abbildung 71: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

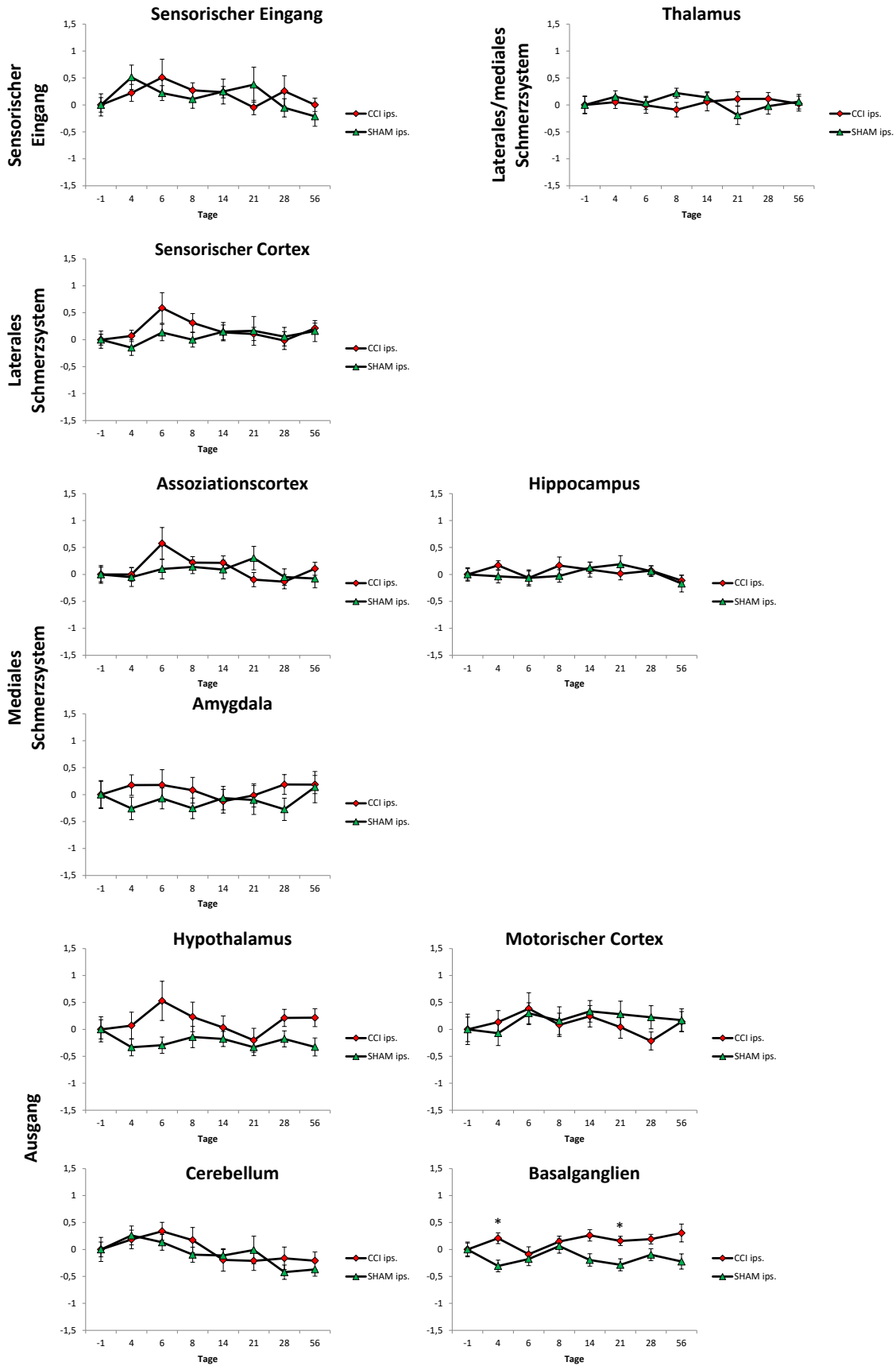


Abbildung 72: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der ipsilateralen Pfote beider Gruppen mit 40g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der ipsilateralen (operierten) Pfote der CCI- (rot) und SHAM-Gruppe (grün) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

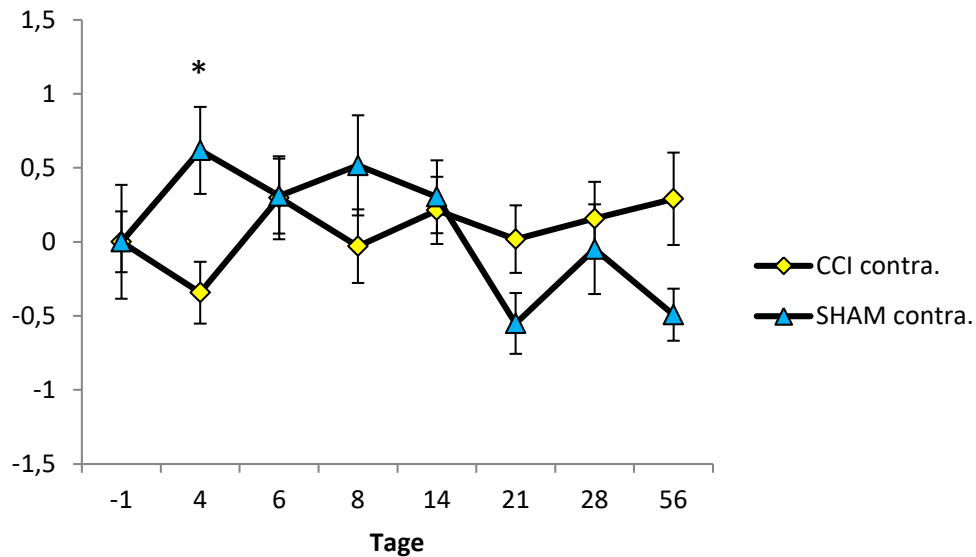


Abbildung 73: Vergleich des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

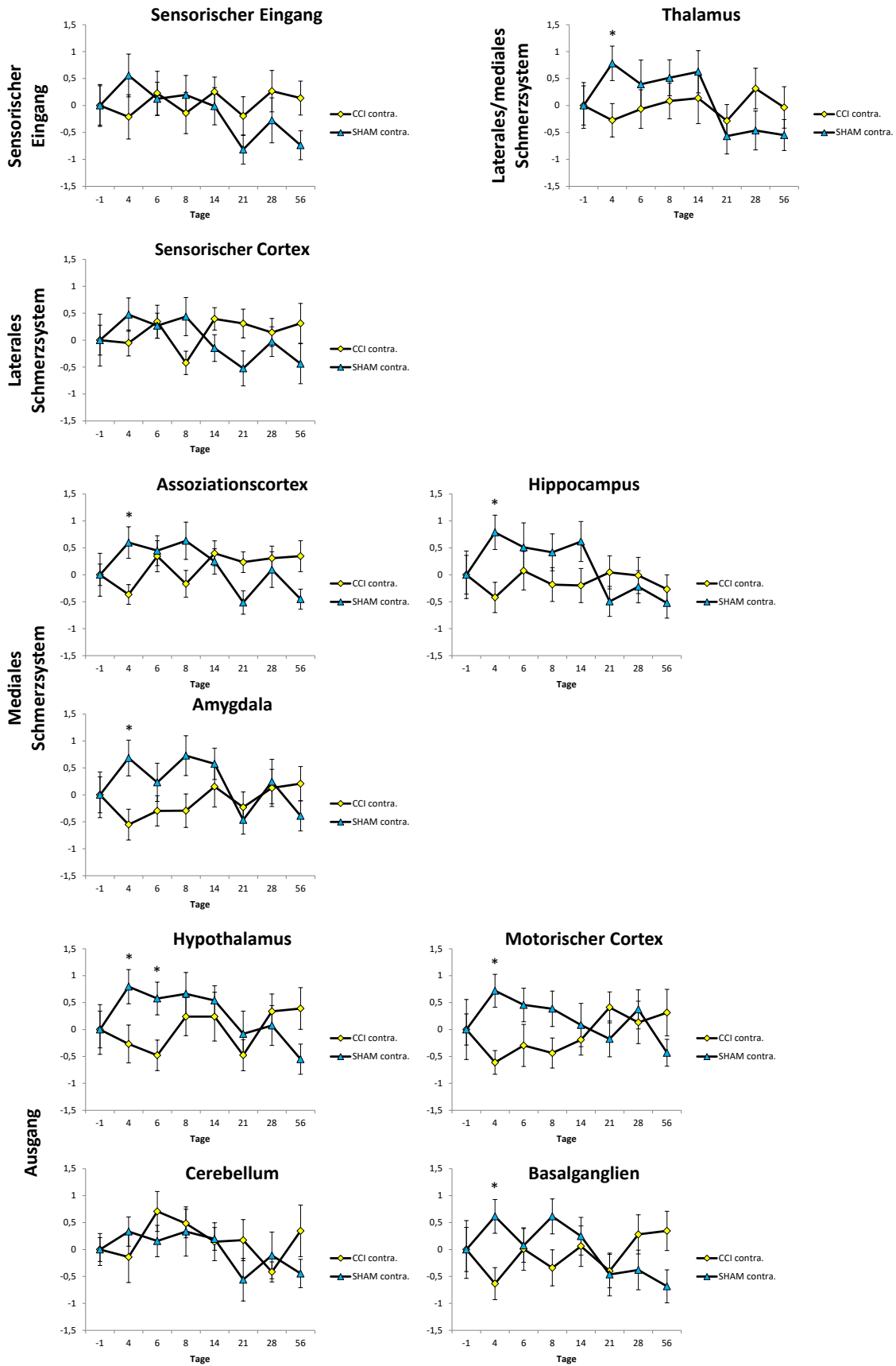


Abbildung 74: Vergleich des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens ($\Delta R/R$) der funktionellen Gruppen der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

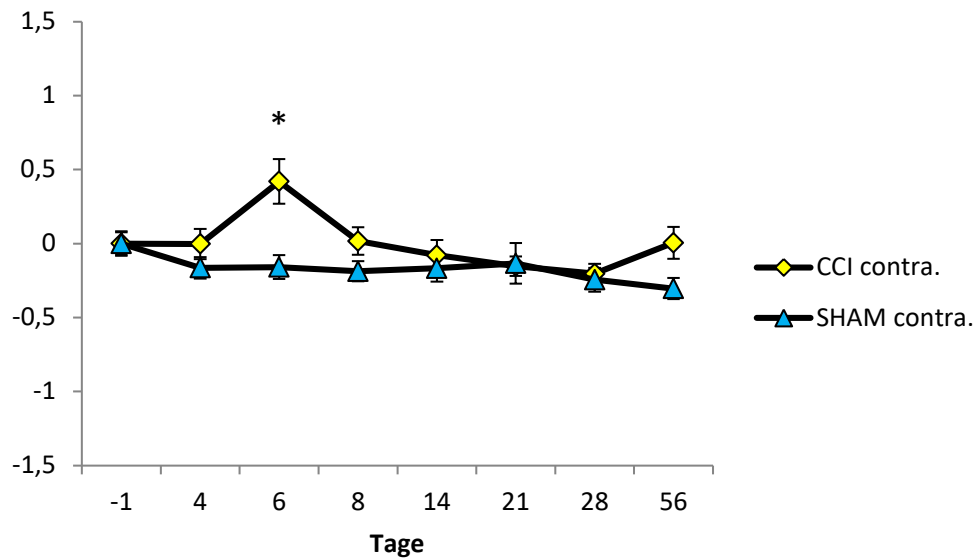


Abbildung 75: Vergleich der Aktivierungsstärke des Gesamthirns bei mechanischer Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40 g

Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf der Aktivierungsstärke des Gesamthirns ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

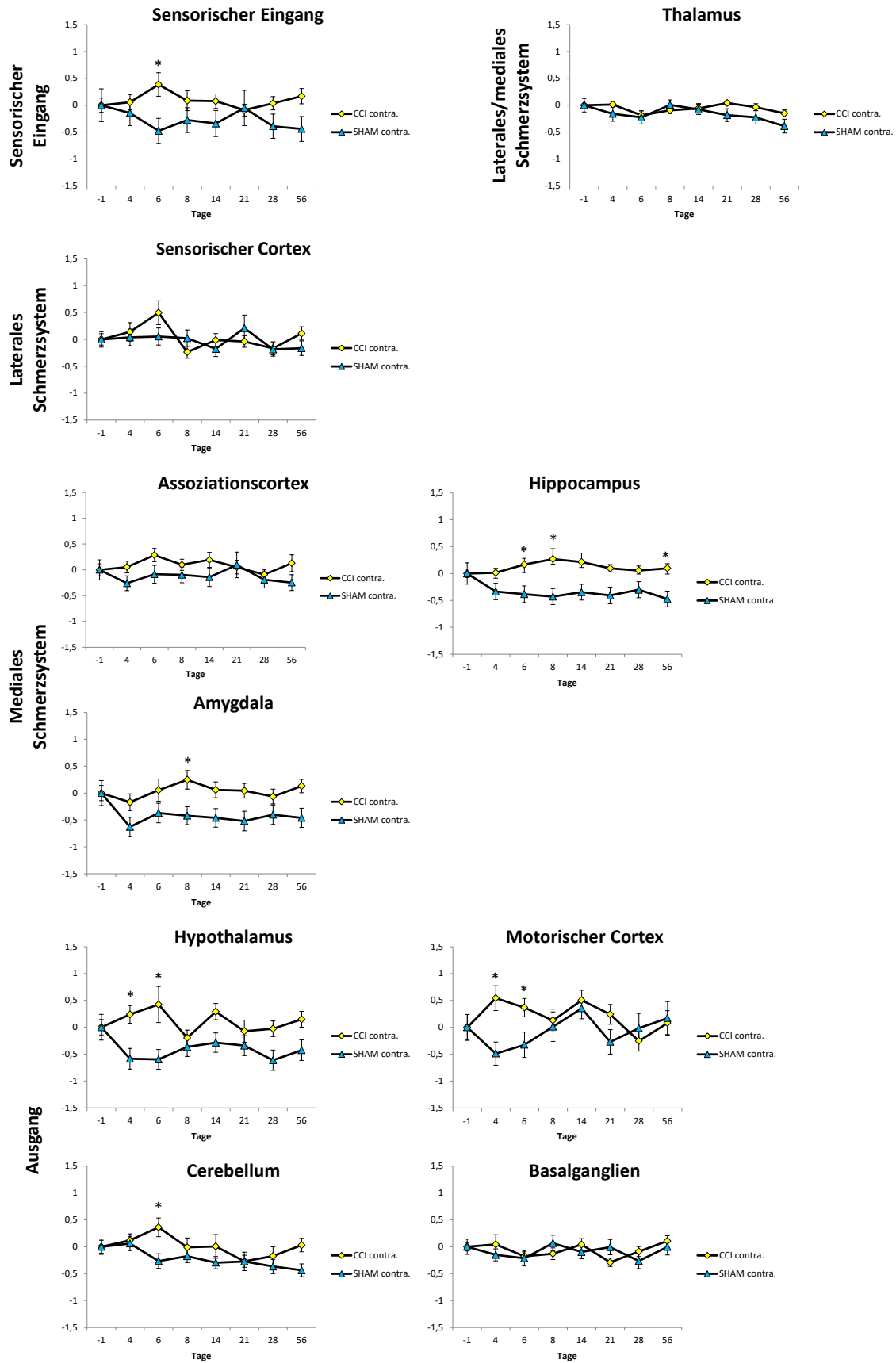


Abbildung 76: Vergleich der Aktivierungsstärke der funktionellen Gruppen bei Stimulation der contralateralen Pfote beider Gruppen mit 40g

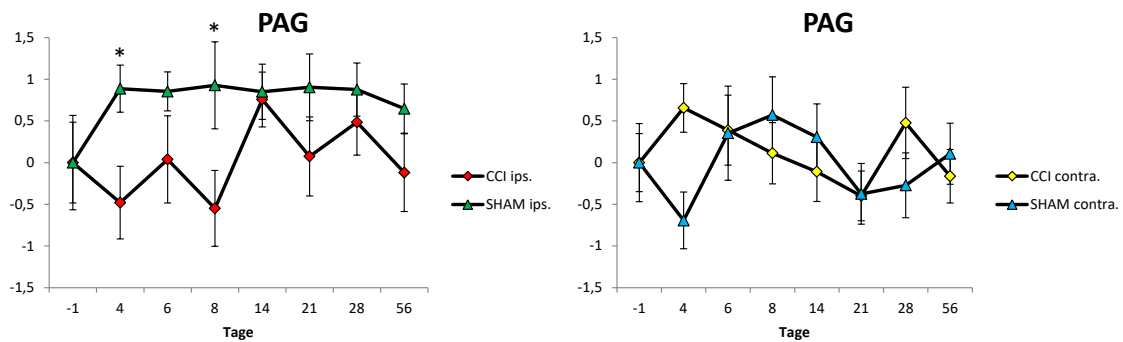
Dargestellt ist der auf Tag -1 normalisierte Zeitverlauf des Aktivierungsvolumens der funktionellen Gruppen ($\Delta R/R$) der contralateralen (nicht-operierten) Pfote der CCI- (gelb) und SHAM-Gruppe (blau) bei Stimulation mit 40 g über die gesamte Versuchsdauer von 56 Tagen.

(* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

9.4.2 Vergleich der klassischen BOLD-Parameter zwischen ipsilateraler und contralateraler Pfote bei thermischer Stimulation im PAG

Aktivierungsvolumen

45 °C



55 °C

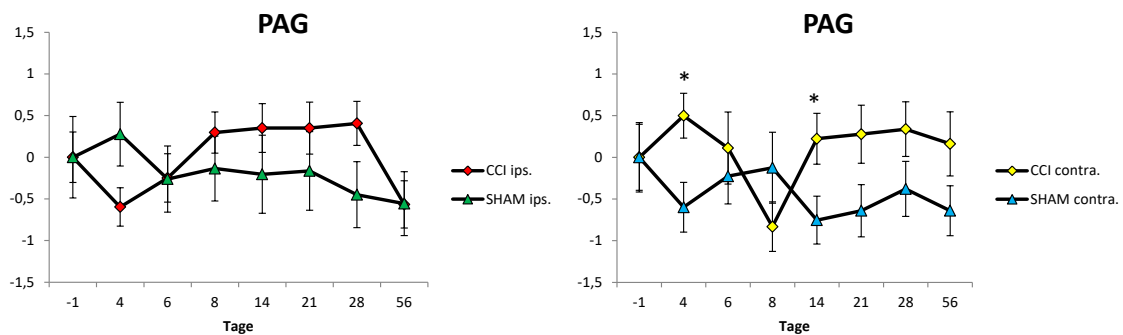
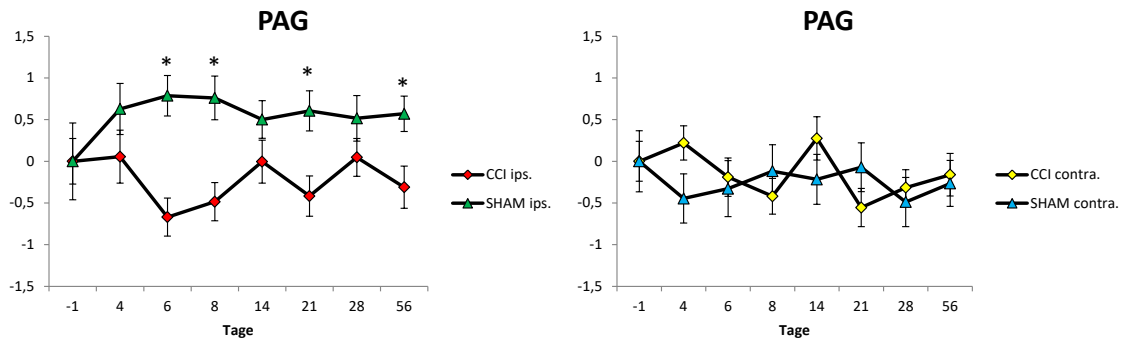


Abbildung 77: Vergleich des Aktivierungsvolumens des PAGs bei Stimulation der ipsilateralen und contralateralen Pfoten beider Gruppen mit 45 und 55 °C (* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

Aktivierungsstärke

45 °C



55 °C

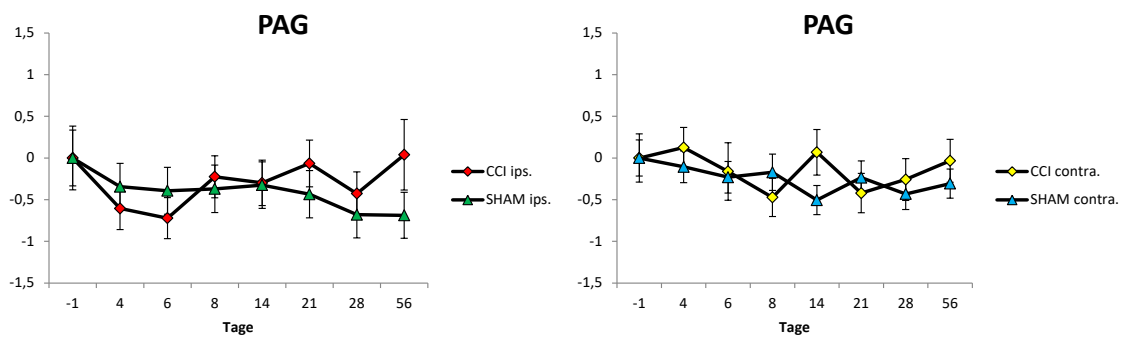


Abbildung 78: Vergleich der Aktivierungsstärke des PAGs bei Stimulation der ipsilateralen und contralateralen Pfoten beider Gruppen mit 45 und 55 °C (* $p < 0,00714286$; Bonferroni korrigiert; \pm SEM)

9.4.3 Dynamische Veränderungen der Netzwerkverbindungen bei mechanischer Stimulation mit 40 g

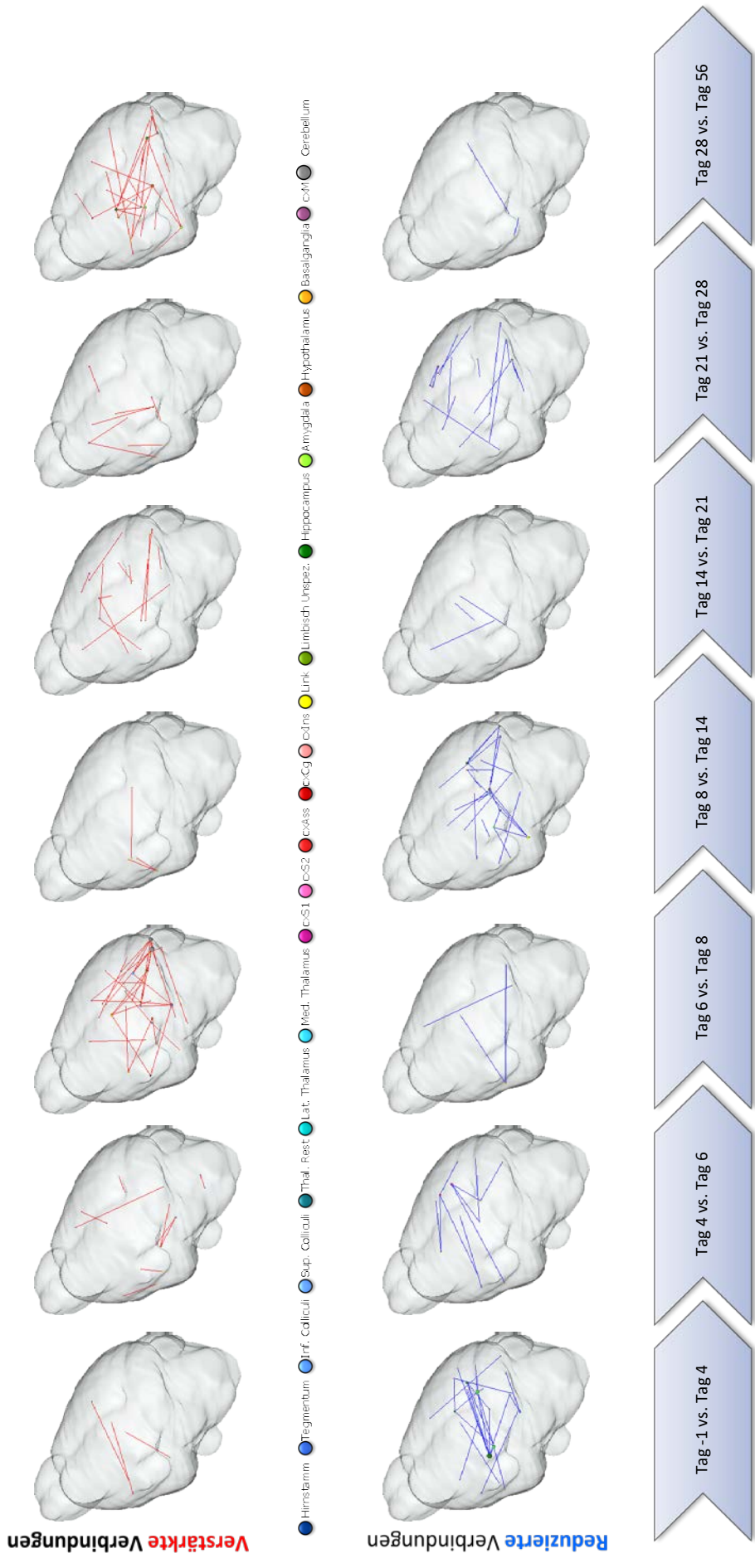


Abbildung 79: 40 g; CCI ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei mechanischer Stimulation.

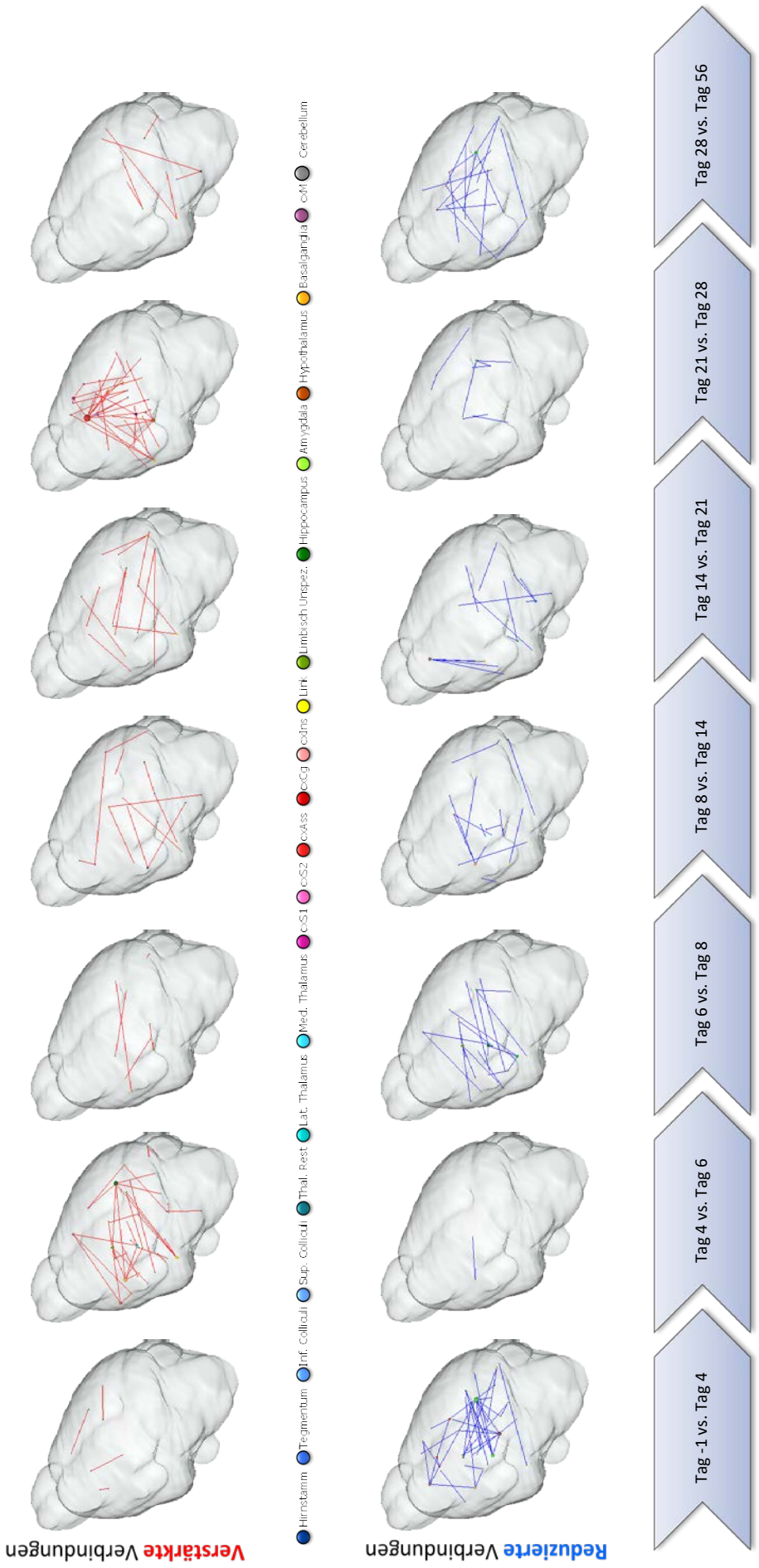


Abbildung 80: 40 g; CCI contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht operierte) Pfote der CCI-Gruppe bei mechanischer Stimulation.

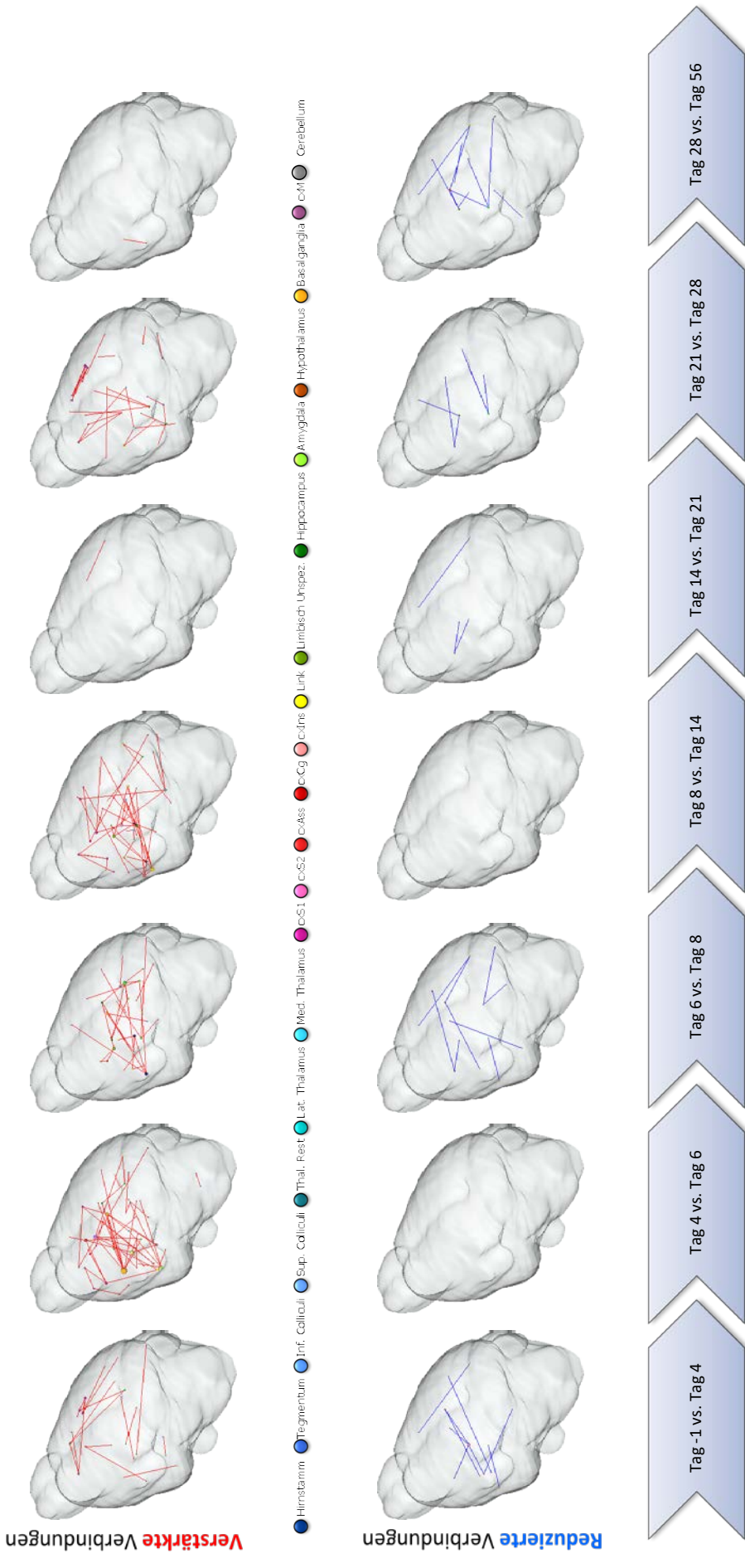


Abbildung 81: 40 g, SHAM ipsilateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamhirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die ipsilaterale (scheinoperierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei mechanischer Stimulation.

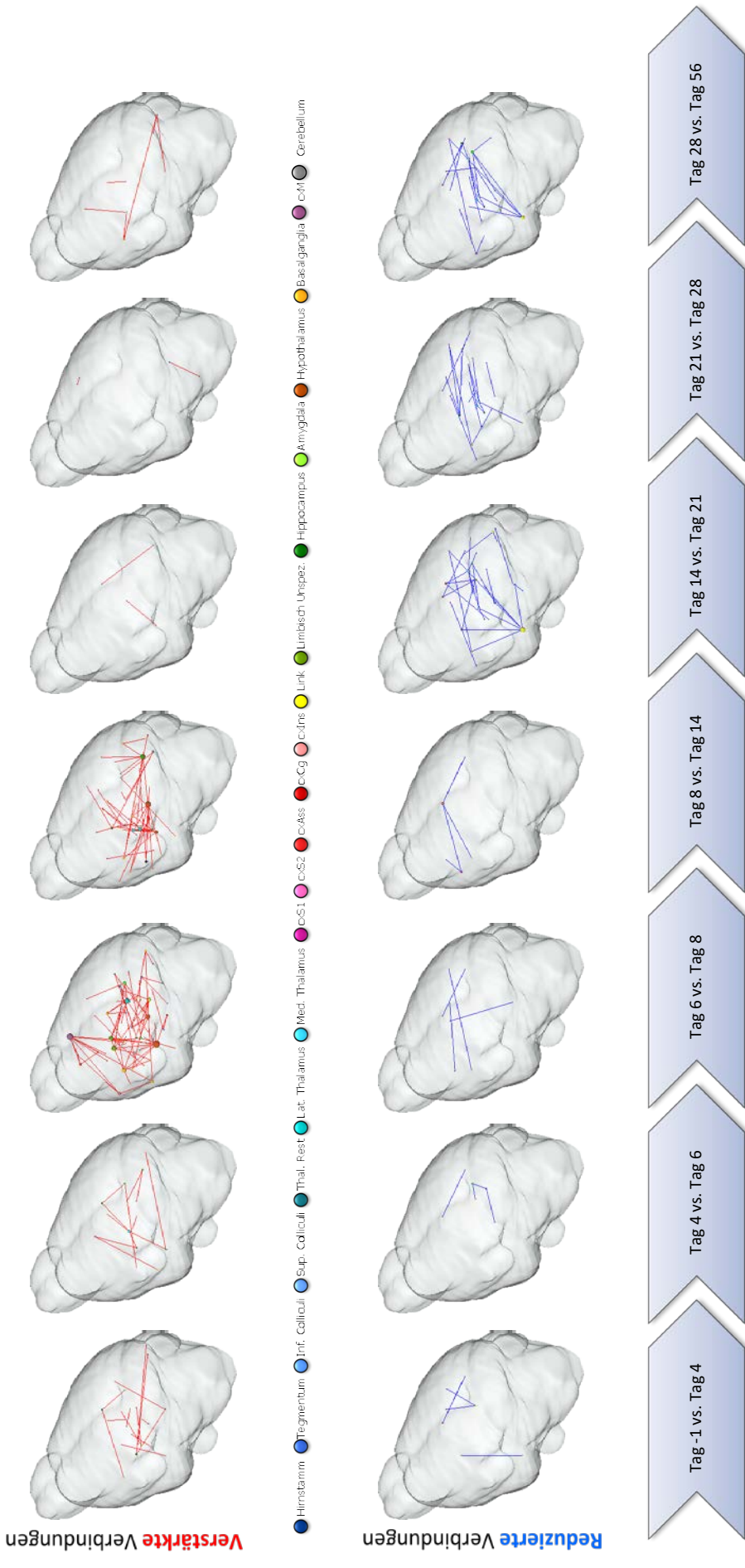


Abbildung 82: 40 g; SHAM contralateral: Verbindungsänderungen innerhalb der Netzwerke im Gesamthirn (transparente Isosurface) in Bezug auf den vorherigen Messtag für die contralaterale (nicht operierte) Pfote der SHAM-Gruppe bei mechanischer Stimulation.

10 Literaturverzeichnis

- AERTSEN, A. M., GERSTEIN, G. L., HABIB, M. K. and PALM, G. (1989) Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of "effective connectivity". *Journal of Neurophysiology*, 61(5), 900-917.
- AKTORIES, K., FÖRSTERMANN, U., HOFMANN, F. B. and STARKE, K. (2017) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Begründet von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel*, Elsevier Health Sciences).
- ALEY, K. O. and LEVINE, J. D. (2002) Different peripheral mechanisms mediate enhanced nociception in metabolic/toxic and traumatic painful peripheral neuropathies in the rat. *Neuroscience*, 111(2), 389-397.
- ALIVISATOS, A. P., CHUN, M., CHURCH, G. M., GREENSPAN, R. J., ROUKES, M. L. and YUSTE, R. (2012) The brain activity map project and the challenge of functional connectomics. *Neuron*, 74(6), 970-974.
- ALOMAR, S. and BAKHAIDAR, M. (2018) Neuroimaging of neuropathic pain: review of current status and future directions. *Neurosurgical Review*, 41(3), 771-777.
- ALONSO BDE, C., MAKAROVA, T. and HESS, A. (2011) On the use of alpha-chloralose for repeated BOLD fMRI measurements in rats. *Journal of Neuroscience Methods*, 195(2), 236-240.
- AMBROGGI, F., ISHIKAWA, A., FIELDS, H. L. and NICOLA, S. M. (2008) Basolateral Amygdala Neurons Facilitate Reward-Seeking Behavior by Exciting Nucleus Accumbens Neurons. *Neuron*, 59(4), 648-661.
- AMIRMOHSENI, S., SEGELCKE, D., REICHL, S., WACHSMUTH, L., GÖRLICH, D., FABER, C. and POGATZKI-ZAHN, E. (2016) Characterization of incisional and inflammatory pain in rats using functional tools of MRI. *Neuroimage*, 127, 110-122.
- ANDOH, T., SUGIYAMA, K., FUJITA, M., IIDA, Y., NOJIMA, H., SAIKI, I. and KURASHI, Y. (2008) Pharmacological evaluation of morphine and non-opioid analgesic adjuvants in a mouse model of skin cancer pain. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(3), 520-522.
- APKARIAN, A., HASHMI, J. and BALIKI, M. (2011) Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S49-64.
- APKARIAN, A. V., BUSHNELL, M. C., TREEDE, R. D. and ZUBIETA, J. K. (2005) Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain (London, England)*, 9(4), 463-484.
- APKARIAN, A. V., SOSA, Y., SONTY, S., LEVY, R. M., HARDEN, R. N., PARRISH, T. B. and GITELMAN, D. R. (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *Journal of Neuroscience*, 24(46), 10410-10415.
- ARNSTEN, A. F. T. (2009) Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 410.
- ATTAL, N., CRUCCU, G., BARON, R., HAANPAA, M., HANSSON, P., JENSEN, T. S. and NURMIKKO, T. (2010) EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*, 17(9), 1113-e1188.
- ATTAL, N., JAZAT, F., KAYSER, V. and GUILBAUD, G. (1990) Further evidence for 'pain-related' behaviours in a model of unilateral peripheral mononeuropathy. *Pain*, 41(2), 235-251.
- AUSTIN, P. J., WU, A. and MOALEM-TAYLOR, G. (2012) Chronic Constriction of the Sciatic Nerve and Pain Hypersensitivity Testing in Rats. *JoVE*, (61), e3393.

- AZAD, S. C. and ZIEGLGANSBERGER, W. (2003) [What do we know about the state of chronic pain?]. *Schmerz*, 17(6), 441-444.
- BAIR, M. J., ROBINSON, R. L., KATON, W. and KROENKE, K. (2003) Depression and pain comorbidity - A literature review. *Archives of Internal Medicine*, 163(20), 2433-2445.
- BALIKI, M. N., CHIALVO, D. R., GEHA, P. Y., LEVY, R. M., HARDEN, R. N., PARRISH, T. B. and APKARIAN, A. V. (2006) Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *Journal of Neuroscience*, 26(47), 12165-12173.
- BALIKI, M. N., GEHA, P. Y., FIELDS, H. L. and APKARIAN, A. V. (2010) Predicting Value of Pain and Analgesia: Nucleus Accumbens Response to Noxious Stimuli Changes in the Presence of Chronic Pain. *Neuron*, 66(1), 149-160.
- BARON, R., BINDER, A. and WASNER, G. (2010) Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology*, 9(8), 807-819.
- BASSETT, D. S. and BULLMORE, E. (2006) Small-world brain networks. *Neuroscientist*, 12(6), 512-523.
- BASSETT, D. S., MEYER-LINDENBERG, A., ACHARD, S., DUKE, T. and BULLMORE, E. (2006) Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(51), 19518-19523.
- BATEUP, H. S., SANTINI, E., SHEN, W., BIRNBAUM, S., VALJENT, E., SURMEIER, D. J., FISONE, G., NESTLER, E. J. and GREENGARD, P. (2010) Distinct subclasses of medium spiny neurons differentially regulate striatal motor behaviors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14845-14850.
- BECERRA, L. and BORSOOK, D. (2008) Signal valence in the nucleus accumbens to pain onset and offset. *European Journal of Pain*, 12(7), 866-869.
- BENJAMINI, Y., DRAI, D., ELMER, G., KAFKAFI, N. and GOLANI, I. (2001) Controlling the false discovery rate in behavior genetics research. *Behavioural Brain Research*, 125(1-2), 279-284.
- BENNETT, G. J. (1993) An animal model of neuropathic pain: a review. *Muscle and Nerve*, 16(10), 1040-1048.
- BENNETT, G. J. and XIE, Y. K. (1988) A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 33(1), 87-107.
- BINDER, A. and BARON, R. (2016) Pharmakotherapie chronischer neuropathischer Schmerzen. *Dtsch Arztebl International*, 113(37), 616-626.
- BLISS, T. V. and COLLINGRIDGE, G. L. (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- BLISS, T. V. and LOMO, T. (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *Journal of Physiology*, 232(2), 331-356.
- BORNHOVD, K., QUANTE, M., GLAUCHE, V., BROMM, B., WEILLER, C. and BUCHEL, C. (2002) Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain*, 125(Pt 6), 1326-1336.
- BORSOOK, D. (2012) A Future Without Chronic Pain: Neuroscience and Clinical Research. *Cerebrum*, 2012.
- BORSOOK, D., MOULTON, E. A., SCHMIDT, K. F. and BECERRA, L. R. (2007) Neuroimaging revolutionizes therapeutic approaches to chronic pain. *Molecular Pain*, 3, 25.

- BURGMER, M., GAUBITZ, M., KONRAD, C., WRENGER, M., HILGART, S., HEUFT, G. and PFLEIDERER, B. (2009) Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosomatic Medicine*, 71(5), 566-573.
- CAO, Z., WU, X., CHEN, S., FAN, J., ZHANG, R., OWYANG, C. and LI, Y. (2008) Anterior cingulate cortex modulates visceral pain as measured by visceromotor responses in viscerally hypersensitive rats. *Gastroenterology*, 134(2), 535-543.
- CASEY, K. L., GEISSER, M., LORENZ, J., MORROW, T. J., PAULSON, P. and MINOSHIMA, S. (2012) Psychophysical and cerebral responses to heat stimulation in patients with central pain, painless central sensory loss, and in healthy persons. *Pain*, 153(2), 331-341.
- CASEY, K. L., MINOSHIMA, S., BERGER, K. L., KOEPPE, R. A., MORROW, T. J. and FREY, K. A. (1994) Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology*, 71(2), 802-807.
- CAUDA, F., SACCO, K., D'AGATA, F., DUCA, S., COCITO, D., GEMINIANI, G., MIGLIORATI, F. and ISOARDO, G. (2009a) Low-frequency BOLD fluctuations demonstrate altered thalamocortical connectivity in diabetic neuropathic pain. *BMC Neuroscience*, 10(1), 138.
- CAUDA, F., SACCO, K., DUCA, S., COCITO, D., D'AGATA, F., GEMINIANI, G. C. and CANAVERO, S. (2009b) Altered resting state in diabetic neuropathic pain. *PLoS One*, 4(2), e4542.
- CAVALETTI, G., TREDICI, G., PETRUCCIOLI, M. G., DONDE, E., TREDICI, P., MARMIROLI, P., MINOIA, C., RONCHI, A., BAYSSAS, M. and ETIENNE, G. G. (2001) Effects of different schedules of oxaliplatin treatment on the peripheral nervous system of the rat. *European Journal of Cancer*, 37(18), 2457-2463.
- CECCHI, G. A., HUANG, L., HASHMI, J. A., BALIKI, M., CENTENO, M. V., RISH, I. and APKARIAN, A. V. (2012) Predictive dynamics of human pain perception. *PLoS Computational Biology*, 8(10), e1002719.
- CESARO, P., AMSALLEM, B., POLLIN, B., NGUYEN-LEGROS, J. and MORETTI, J. L. (1986) [Organization of the median and intralaminar nuclei of the thalamus: hypotheses on their role in the onset of certain central pain]. *Revue Neurologique*, 142(4), 297-302.
- CESARO, P., MANN, M. W., MORETTI, J. L., DEFER, G., ROUALDES, B., NGUYEN, J. P. and DEGOS, J. D. (1991) Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain*, 47(3), 329-336.
- CHACUR, M., MILLIGAN, E. D., GAZDA, L. S., ARMSTRONG, C., WANG, H., TRACEY, K. J., MAIER, S. F. and WATKINS, L. R. (2001) A new model of sciatic inflammatory neuritis (SIN): induction of unilateral and bilateral mechanical allodynia following acute unilateral peri-sciatic immune activation in rats. *Pain*, 94(3), 231-244.
- CHANG, P. C., CENTENO, M. V., PROCISSI, D., BARIA, A. and APKARIAN, A. V. (2017) Brain activity for tactile allodynia: a longitudinal awake rat functional magnetic resonance imaging study tracking emergence of neuropathic pain. *Pain*, 158(3), 488-497.
- CHANG, P. C., POLLEMA-MAYS, S. L., CENTENO, M. V., PROCISSI, D., CONTINI, M., BARIA, A. T., MARTINA, M. and APKARIAN, A. V. (2014) Role of nucleus accumbens in neuropathic pain: linked multi-scale evidence in the rat transitioning to neuropathic pain. *Pain*, 155(6), 1128-1139.
- CHAPLAN, S. R., BACH, F. W., POGREL, J. W., CHUNG, J. M. and YAKSH, T. L. (1994) Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *Journal of Neuroscience Methods*, 53(1), 55-63.

- CHERIYAN, J. and SHEETS, P. L. (2018) Altered Excitability and Local Connectivity of mPFC-PAG Neurons in a Mouse Model of Neuropathic Pain. *The Journal of Neuroscience*, 38(20), 4829-4839.
- CHIANG, H. Y., CHEN, C. T., CHIEN, H. F. and HSIEH, S. T. (2005) Skin denervation, neuropathology, and neuropathic pain in a laser-induced focal neuropathy. *Neurobiology of Disease*, 18(1), 40-53.
- COGHILL, R. C., SANG, C. N., MAISOG, J. M. and IADAROLA, M. J. (1999) Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology*, 82(4), 1934-1943.
- COGHILL, R. C., TALBOT, J. D., EVANS, A. C., MEYER, E., GJEDDE, A., BUSHNELL, M. C. and DUNCAN, G. H. (1994) Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *Journal of Neuroscience*, 14(7), 4095-4108.
- CONTRERAS, P. C., VAUGHT, J. L., GRUNER, J. A., BROSNAN, C., STEFFLER, C., AREZZO, J. C., LEWIS, M. E., KESSLER, J. A. and APFEL, S. C. (1997) Insulin-like growth factor-I prevents development of a vincristine neuropathy in mice. *Brain Research*, 774(1-2), 20-26.
- COURTEIX, C., ESCHALIER, A. and LAVARENNE, J. (1993) Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain*, 53(1), 81-88.
- COWIE, A. M. and STUCKY, C. L. (2019) A Mouse Model of Postoperative Pain. *Bio-protocol*, 9(2), e3140.
- DE SALLES, A. A. and BITTAR, G. T., JR. (1994) Thalamic pain syndrome: anatomic and metabolic correlation. *Surgical Neurology*, 41(2), 147-151.
- DE VRY, J., KUHLE, E., FRANKEN-KUNKEL, P. and ECKEL, G. (2004) Pharmacological characterization of the chronic constriction injury model of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology*, 491(2-3), 137-148.
- DECOSTERD, I. and WOOLF, C. J. (2000) Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*, 87(2), 149-158.
- DELEO, J. A., COOMBS, D. W., WILLENBRING, S., COLBURN, R. W., FROMM, C., WAGNER, R. and TWITCHELL, B. B. (1994) Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain*, 56(1), 9-16.
- DERBYSHIRE, S. W. and JONES, A. K. (1998) Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain*, 76(1-2), 127-135.
- DERBYSHIRE, S. W., JONES, A. K., GYULAI, F., CLARK, S., TOWNSEND, D. and FIRESTONE, L. L. (1997) Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73(3), 431-445.
- DESCARTES, R. (1664) *L'homme*.
- DEVINSKY, O., MORRELL, M. J. and VOGT, B. A. (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(1), 279-306.
- DI PIERO, V., JONES, A. K., IANNOTTI, F., POWELL, M., PERANI, D., LENZI, G. L. and FRACKOWIAK, R. S. (1991) Chronic pain: a PET study of the central effects of percutaneous high cervical cordotomy. *Pain*, 46(1), 9-12.
- DIENEL, G. A. and HERTZ, L. (2001) Glucose and lactate metabolism during brain activation. *Journal of Neuroscience Research*, 66(5), 824-838.
- DINA, O. A., BARLETTA, J., CHEN, X., MUTERO, A., MARTIN, A., MESSING, R. O. and LEVINE, J. D. (2000) Key role for the epsilon isoform of protein kinase C in painful alcoholic neuropathy in the rat. *Journal of Neuroscience*, 20(22), 8614-8619.
- DRAGUHN, A. (2018) Leitung von Aktionspotenzialen. In H.-C. PAPE, A. KURTZ and S. SILBERNAGL (eds) *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed., Georg Thieme Verlag).

- DUCREUX, D., ATTAL, N., PARKER, F. and BOUHASSIRA, D. (2006) Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain*, 129(Pt 4), 963-976.
- EISENBERGER, N. I., LIEBERMAN, M. D. and WILLIAMS, K. D. (2003) Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302(5643), 290-292.
- ENGEL, G. (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129-136.
- FARMER, M. A., BALIKI, M. N. and APKARIAN, A. V. (2012) A dynamic network perspective of chronic pain. *Neuroscience Letters*, 520(2), 197-203.
- FELLEMAN, D. J. and VAN ESSEN, D. C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, 1(1), 1-47.
- FILLINGIM, R. B., KING, C. D., RIBEIRO-DASILVA, M. C., RAHIM-WILLIAMS, B. and RILEY, J. L., 3RD (2009) Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*, 10(5), 447-485.
- FINNERUP, N. B., ATTAL, N., HAROUTOUNIAN, S., MCNICOL, E., BARON, R., DWORKIN, R. H., GILRON, I., HAANPÄÄ, M., HANSSON, P., JENSEN, T. S., KAMERMAN, P. R., LUND, K., MOORE, A., RAJA, S. N., RICE, A. S. C., ROWBOTHAM, M., SENA, E., SIDDALL, P., SMITH, B. H. and WALLACE, M. (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology*, 14(2), 162-173.
- FLEETWOOD-WALKER, S. M., QUINN, J. P., WALLACE, C., BLACKBURN-MUNRO, G., KELLY, B. G., FISKERSTRAND, C. E., NASH, A. A. and DALZIEL, R. G. (1999) Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus. *Journal of General Virology*, 80 (Pt 9), 2433-2436.
- FLETCHER, L. M., BARSOTTI, J. B. and HORNAK, J. P. (1993) A multispectral analysis of brain tissues. *Magnetic Resonance in Medicine*, 29(5), 623-630.
- FLOR, H., NIKOLAISEN, L. and STAEHELIN JENSEN, T. (2006) Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nature Reviews Neuroscience*, 7(11), 873-881.
- FRANKLIN, K. and PAXINOS, G. (2008) The mouse brain in stereotaxic coordinates. Elsevier. New York, NY.
- FRISTON, K. J., FRITH, C. D., LIDDLE, P. F. and FRACKOWIAK, R. S. (1993) Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13(1), 5-14.
- GALIZIA, C. G. and LLEDO, P.-M. (2013) Neurosciences - From Molecule to Behavior: A University Textbook. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- GARCIA-LARREA, L., MAARRAWI, J., PEYRON, R., COSTES, N., MERTENS, P., MAGNIN, M. and LAURENT, B. (2006) On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: a PET-scan study before and after motor cortex stimulation. *European Journal of Pain (London, England)*, 10(8), 677-688.
- GARCIA-LARREA, L. and PEYRON, R. (2013) Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain*, 154, S29-S43.
- GAZELIUS, B., CUI, J. G., SVENSSON, M., MEYERSON, B. and LINDEROTH, B. (1996) Photochemically induced ischaemic lesion of the rat sciatic nerve. A novel method providing high incidence of mononeuropathy. *Neuroreport*, 7(15-17), 2619-2623.
- GEHA, P. Y., BALIKI, M. N., HARDEN, R. N., BAUER, W. R., PARRISH, T. B. and APKARIAN, A. V. (2008a) The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*, 60(4), 570-581.

- GEHA, P. Y., BALIKI, M. N., WANG, X., HARDEN, R. N., PAICE, J. A. and APKARIAN, A. V. (2008b) Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *Pain*, 138(3), 641-656.
- GHASHGHAEE, H. T. and BARBAS, H. (2002) Pathways for emotion: interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. *Neuroscience*, 115(4), 1261-1279.
- GILCHRIST, H. D., ALLARD, B. L. and SIMONE, D. A. (1996) Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of capsaicin in rats. *Pain*, 67(1), 179-188.
- GOLD, B. G., VODA, J., YU, X. and GORDON, H. (2004) The immunosuppressant FK506 elicits a neuronal heat shock response and protects against acrylamide neuropathy. *Experimental Neurology*, 187(1), 160-170.
- GOPALSAMY, B., SAMBASEVAM, Y., ZULAZMI, N. A., CHIA, J. S. M., OMAR FAROUK, A. A., SULAIMAN, M. R., TENGGU MOHAMAD, T. A. S. and PERIMAL, E. K. (2019) Experimental Characterization of the Chronic Constriction Injury-Induced Neuropathic Pain Model in Mice. *Neurochemical Research*.
- GRACEY, R. H., PETZKE, F., WOLF, J. M. and CLAUW, D. J. (2002) Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 46(5), 1333-1343.
- GUSTIN, S., WRIGLEY, P., SIDDALL, P. and HENDERSON, L. (2009) Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury. *Cerebral Cortex*, 20(6), 1409-1419.
- HARDY, S. P. (1985) Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Research*, 339(2), 281-284.
- HARGREAVES, K., DUBNER, R., BROWN, F., FLORES, C. and JORIS, J. (1988) A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, 32(1), 77-88.
- HENDRICH, K. S., KOCHANEK, P. M., MELICK, J. A., SCHIDING, J. K., STATLER, K. D., WILLIAMS, D. S., MARION, D. W. and HO, C. (2001) Cerebral perfusion during anesthesia with fentanyl, isoflurane, or pentobarbital in normal rats studied by arterial spin-labeled MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(1), 202-206.
- HENDRIX, A. (2003) Magnete, Spin und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie. Erlangen. Siemens AG.
- HERZBERG, U. and SAGEN, J. (2001) Peripheral nerve exposure to HIV viral envelope protein gp120 induces neuropathic pain and spinal gliosis. *Journal of Neuroimmunology*, 116(1), 29-39.
- HSIEH, J.-C., STÄHLE-BÄCKDAHL, M., HÄGERMARK, Ö., 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), 303-314.
- HSIEH, J. C., BELFRAGE, M., STONE-ELANDER, S., HANSSON, P. and INGVAR, M. (1995) Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*, 63(2), 225-236.
- HÜPPE, M., MATTHIEßEN, V., LINDIG, M., PREUSS, S., MEIER, T., BAUMEIER, W., GERLACH, K. and SCHMUCKER, P. (2001) Vergleich der Schmerzchronifizierung bei Patienten mit unterschiedlicher Schmerzdiagnose. *Der Schmerz*, 15(3), 179-185.
- HYDER, F., KENNAN, R. P., KIDA, I., MASON, G. F., BEHAR, K. L. and ROTHMAN, D. (2000) Dependence of oxygen delivery on blood flow in rat brain: a 7 tesla nuclear magnetic resonance study. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 20(3), 485-498.

- IADAROLA, M. J., MAX, M. B., BERMAN, K. F., BYAS-SMITH, M. G., COGHILL, R. C., GRACELY, R. H. and BENNETT, G. J. (1995) Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain*, 63(1), 55-64.
- IANNETTI, G. D. and MOURAUX, A. (2010) From the neuromatrix to the pain matrix (and back). *Experimental Brain Research*, 205(1), 1-12.
- IASP (1994) International Association for the Study of PAIN. 2017.
- IMAMURA, Y., KAWAMOTO, H. and NAKANISHI, O. (1997) Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats. *Experimental Brain Research*, 116(1), 97-103.
- JAGGI, A. S., JAIN, V. and SINGH, N. (2011) Animal models of neuropathic pain. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 25(1), 1-28.
- JI, G., SUN, H., FU, Y., LI, Z., PAIS-VIEIRA, M., GALHARDO, V. and NEUGEBAUER, V. (2010) Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *Journal of Neuroscience*, 30(15), 5451-5464.
- JONES, A. K., BROWN, W. D., FRISTON, K. J., QI, L. Y. and FRACKOWIAK, R. S. (1991) Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proceedings: Biological Sciences*, 244(1309), 39-44.
- JOSEPH, E. K., CHEN, X., KHASAR, S. G. and LEVINE, J. D. (2004) Novel mechanism of enhanced nociception in a model of AIDS therapy-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *Pain*, 107(1-2), 147-158.
- KATZ, J. and SELTZER, Z. (2009) Transition from acute to chronic postsurgical pain: risk factors and protective factors. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 9(5), 723-744.
- KIM, J., YOON, Y. W., HONG, S. K. and NA, H. S. (2003) Cold and mechanical allodynia in both hindpaws and tail following thoracic spinal cord hemisection in rats: time courses and their correlates. *Neuroscience Letters*, 343(3), 200-204.
- KIM, S. H. and CHUNG, J. M. (1992) An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*, 50(3), 355-363.
- KOLTZENBURG, M., WALL, P. D. and MCMAHON, S. B. (1999) Does the right side know what the left is doing? *Trends in Neurosciences*, 22(3), 122-127.
- KRAVITZ, A. V., FREEZE, B. S., PARKER, P. R., KAY, K., THWIN, M. T., DEISSEROTH, K. and KREITZER, A. C. (2010) Regulation of parkinsonian motor behaviours by optogenetic control of basal ganglia circuitry. *Nature*, 466(7306), 622-626.
- KREITZ, S., DE CELIS ALONSO, B., UDER, M. and HESS, A. (2018) A New Analysis of Resting State Connectivity and Graph Theory Reveals Distinctive Short-Term Modulations due to Whisker Stimulation in Rats. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 334-334.
- KUCHINAD, A., SCHWEINHARDT, P., SEMINOWICZ, D. A., WOOD, P. B., CHIZH, B. A. and BUSHNELL, M. C. (2007) Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *Journal of Neuroscience*, 27(15), 4004-4007.
- KUCYI, A., MOAYEDI, M., WEISSMAN-FOGEL, I., GOLDBERG, M. B., FREEMAN, B. V., TENENBAUM, H. C. and DAVIS, K. D. (2014) Enhanced medial prefrontal-default mode network functional connectivity in chronic pain and its association with pain rumination. *Journal of Neuroscience*, 34(11), 3969-3975.
- LABUDA, C. J. and FUCHS, P. N. (2005) Attenuation of negative pain affect produced by unilateral spinal nerve injury in the rat following anterior cingulate cortex activation. *Neuroscience*, 136(1), 311-322.
- LAI, J., HUNTER, J. C. and PORRECA, F. (2003) The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(3), 291-297.

- LANCIEGO, J. L., LUQUIN, N. and OBESO, J. A. (2012) Functional neuroanatomy of the basal ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12), a009621.
- LEE, B. H., WON, R., BAIK, E. J., LEE, S. H. and MOON, C. H. (2000) An animal model of neuropathic pain employing injury to the sciatic nerve branches. *Neuroreport*, 11(4), 657-661.
- LEE, M., MANDERS, T. R., EBERLE, S. E., SU, C., D'AMOUR, J., YANG, R., LIN, H. Y., DEISSEROTH, K., FROEMKE, R. C. and WANG, J. (2015) Activation of corticostriatal circuitry relieves chronic neuropathic pain. *Journal of Neuroscience*, 35(13), 5247-5259.
- LICHTMAN, J. W. and SANES, J. R. (2008) Ome sweet ome: what can the genome tell us about the connectome? *Current Opinion in Neurobiology*, 18(3), 346-353.
- LIU, H.-Y., CHOU, K.-H. and CHEN, W.-T. (2018) Migraine and the Hippocampus. *Current Pain and Headache Reports*, 22(2), 13.
- LOVICK, T. A. (2008) Pro-nociceptive action of cholecystokinin in the periaqueductal grey: a role in neuropathic and anxiety-induced hyperalgesic states. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(4), 852-862.
- LOW, L. A., MILLECAMPS, M., SEMINOWICZ, D. A., NASO, L., THOMPSON, S. J., STONE, L. S. and BUSHNELL, M. C. (2012) Nerve injury causes long-term attentional deficits in rats. *Neuroscience Letters*, 529(2), 103-107.
- LU, H., ZOU, Q., GU, H., RAICHLE, M. E., STEIN, E. A. and YANG, Y. (2012) Rat brains also have a default mode network. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(10), 3979-3984.
- MA, Y., HOF, P. R., GRANT, S. C., BLACKBAND, S. J., BENNETT, R., SLATEST, L., MCGUIGAN, M. D. and BENVENISTE, H. (2005) A three-dimensional digital atlas database of the adult C57BL/6J mouse brain by magnetic resonance microscopy. *Neuroscience*, 135(4), 1203-1215.
- MAEDA, L., ONO, M., KOYAMA, T., OSHIRO, Y., SUMITANI, M., MASHIMO, T. and SHIBATA, M. (2011) Human brain activity associated with painful mechanical stimulation to muscle and bone. *Journal of Anesthesia*, 25(4), 523-530.
- MAIHÖFNER, C., FORSTER, C., BIRKLEIN, F., NEUNDÖRFER, B. and HANDWERKER, H. O. (2005) Brain processing during mechanical hyperalgesia in complex regional pain syndrome: a functional MRI study. *Pain*, 114(1), 93-103.
- MAIHÖFNER, C., HANDWERKER, H. O. and BIRKLEIN, F. (2006) Functional imaging of allodynia in complex regional pain syndrome. *Neurology*, 66(5), 711-717.
- MALISZA, K. L., GREGORASH, L., TURNER, A., FONIOK, T., STROMAN, P. W., ALLMAN, A. A., SUMMERS, R. and WRIGHT, A. (2003) Functional MRI involving painful stimulation of the ankle and the effect of physiotherapy joint mobilization. *Magnetic Resonance Imaging*, 21(5), 489-496.
- MALMBERG, A. B. and BASBAUM, A. I. (1998) Partial sciatic nerve injury in the mouse as a model of neuropathic pain: behavioral and neuroanatomical correlates. *Pain*, 76(1-2), 215-222.
- MANSOUR, A. R., FARMER, M. A., BALIKI, M. N. and APKARIAN, A. V. (2014) Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(1), 129-139.
- MEDHURST, S. J., WALKER, K., BOWES, M., KIDD, B. L., GLATT, M., MULLER, M., HATTENBERGER, M., VAXELAIRE, J., O'REILLY, T., WOTHERSPOON, G., WINTER, J., GREEN, J. and URBAN, L. (2002) A rat model of bone cancer pain. *Pain*, 96(1-2), 129-140.
- MELZACK, R. (1999) From the gate to the neuromatrix. *Pain*, S121-S126.

- MENSE, S. (2017) Leitung nozizeptiver Signale aus der Peripherie zum Rückenmark. In G. AUMÜLLER, G. AUST, A. CONRAD, J. ENGELE, J. KIRSCH, G. MAIO, A. MAYERHOFER, S. MENSE, D. REIßIG, J. SALVETTER, W. SCHMIDT, F. SCHMITZ, E. SCHULTE, K. SPANELBOROWSKI, G. WENNEMUTH, W. WOLFF, L. J. WURZINGER and H.-G. ZILCH (eds) *Duale Reihe Anatomie*. 4., aktualisierte Auflage ed., Georg Thieme Verlag).
- MERSKEY, H., BOGDUK, N. and TAXONOMY, I. T. F. O. (1994) Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. . *Pain. Supplement*, 3, S1-226.
- MESSLINGER, K. (2018) Nozizeption und Schmerz. In H.-C. PAPE, A. KURTZ and S. SILBERNAGL (eds) *Physiologie*. 8., unveränderte Auflage ed., Georg Thieme Verlag).
- METZ, A. E., YAU, H. J., CENTENO, M. V., APKARIAN, A. V. and MARTINA, M. (2009) Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(7), 2423-2428.
- MILGRAM, S. (1967) The small world problem. *Psychology Today*, 1(1), 61-67.
- MILLAN, M. J. (1999) The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*, 57(1), 1-164.
- MILLS, E. P., DI PIETRO, F., ALSHELH, Z., PECK, C. C., MURRAY, G. M., VICKERS, E. R. and HENDERSON, L. A. (2018) Brainstem Pain-Control Circuitry Connectivity in Chronic Neuropathic Pain. *The Journal of Neuroscience*, 38(2), 465-473.
- MOGIL, J. S. (2012) Pain genetics: past, present and future. *Trends in Genetics*, 28(6), 258-266.
- MOSCONI, T. and KRUGER, L. (1996) Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. *Pain*, 64(1), 37-57.
- MOURAU, A., DIUKOVA, A., LEE, M. C., WISE, R. G. and IANNETTI, G. D. (2011) A multisensory investigation of the functional significance of the "pain matrix". *Neuroimage*, 54(3), 2237-2249.
- MUTSO, A. A., RADZICKI, D., BALIKI, M. N., HUANG, L., BANISADR, G., CENTENO, M. V., RADULOVIC, J., MARTINA, M., MILLER, R. J. and APKARIAN, A. V. (2012) Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *Journal of Neuroscience*, 32(17), 5747-5756.
- NA, H. S., HAN, J. S., KO, K. H. and HONG, S. K. (1994) A behavioral model for peripheral neuropathy produced in rat's tail by inferior caudal trunk injury. *Neuroscience Letters*, 177(1-2), 50-52.
- NAPADOW, V., LACOUNT, L., PARK, K., AS-SANIE, S., CLAUW, D. J. and HARRIS, R. E. (2010) Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis and Rheumatism*, 62(8), 2545-2555.
- NAVRATILOVA, E. and PORRECA, F. (2014) Reward and motivation in pain and pain relief. *Nature Neuroscience*, 17(10), 1304-1312.
- NAVRATILOVA, E., XIE, J. Y., OKUN, A., QU, C., EYDE, N., CI, S., OSSIPOV, M. H., KING, T., FIELDS, H. L. and PORRECA, F. (2012) Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(50), 20709-20713.
- NEIGER-AESCHBACHER, G. (2002) Anästhesie und Analgesie bei Heimsäugern. Teil 2: Intra- und postoperative Betreuung. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 144(11), 597-604.
- NEIL, A., ATTAL, N. and GUILBAUD, G. (1991) Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self-mutilating behaviour in rats with a peripheral neuropathy. *Brain Research*, 565(2), 237-246.

- NEUGEBAUER, V., GALHARDO, V., MAIONE, S. and MACKEY, S. C. (2009) Forebrain pain mechanisms. *Brain research reviews*, 60(1), 226-242.
- NEUGEBAUER, V., LI, W., BIRD, G. C. and HAN, J. S. (2004) The amygdala and persistent pain. *Neuroscientist*, 10(3), 221-234.
- NIELSEN, C. S., STAUD, R. and PRICE, D. D. (2009) Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *Journal of Pain*, 10(3), 231-237.
- NIEUWENHUYNS, R. (2012) Chapter 7 - The insular cortex: A review. In M. A. HOFMAN and D. FALK (eds) *Progress in Brain Research*. Elsevier).
- NITTER, A. K., PRIPP, A. H. and FORSETH, K. O. (2012) Are sleep problems and non-specific health complaints risk factors for chronic pain? A prospective population-based study with 17 year follow-up. *Scand J Pain*, 3(4), 210-217.
- O'BRIEN, E., KONRATH, S. H., GRUHN, D. and HAGEN, A. L. (2013) Empathic concern and perspective taking: linear and quadratic effects of age across the adult life span. *Journals of Gerontology. Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 68(2), 168-175.
- OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. and TANK, D. W. (1990) Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868-9872.
- OKAMOTO, K., MARTIN, D. P., SCHMELZER, J. D., MITSUI, Y. and LOW, P. A. (2001) Pro- and Anti-inflammatory Cytokine Gene Expression in Rat Sciatic Nerve Chronic Constriction Injury Model of Neuropathic Pain. *Experimental Neurology*, 169(2), 386-391.
- OSSIPOV, M. H., DUSSOR, G. O. and PORRECA, F. (2010) Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3779-3787.
- PARIANTE, C. M. (2003) Depression, stress and the adrenal axis. *Journal of Neuroendocrinology*, 15(8), 811-812.
- PAULING, L. and CORYELL, C. D. (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22(4), 210-216.
- PAULSON, P. E., MORROW, T. J. and CASEY, K. L. (2000) Bilateral behavioral and regional cerebral blood flow changes during painful peripheral mononeuropathy in the rat. *Pain*, 84(2-3), 233-245.
- PEETERS, R. R., TINDEMANS, I., DE SCHUTTER, E. and VAN DER LINDEN, A. (2001) Comparing BOLD fMRI signal changes in the awake and anesthetized rat during electrical forepaw stimulation. *Magnetic Resonance Imaging*, 19(6), 821-826.
- PENFIELD, W. and BOLDREY, E. (1937) SOMATIC MOTOR AND SENSORY REPRESENTATION IN THE CEREBRAL CORTEX OF MAN AS STUDIED BY ELECTRICAL STIMULATION¹. *Brain*, 60(4), 389-443.
- PERRY, T. A., WEERASURIYA, A., MOUTON, P. R., HOLLOWAY, H. W. and GREIG, N. H. (2004) Pyridoxine-induced toxicity in rats: a stereological quantification of the sensory neuropathy. *Experimental Neurology*, 190(1), 133-144.
- PETERS, M. L., VLAEYEN, J. W. and WEBER, W. E. (2005) The joint contribution of physical pathology, pain-related fear and catastrophizing to chronic back pain disability. *Pain*, 113(1-2), 45-50.
- PETROVIC, P., INGVAR, M., STONE-ELANDER, S., PETERSSON, K. M. and HANSSON, P. (1999) A PET activation study of dynamic mechanical allodynia in patients with mononeuropathy. *PAIN*[®], 83(3), 459-470.

- PEYRON, R., GARCIA-LARREA, L., GREGOIRE, M. C., CONVERS, P., LAVENNE, F., VEYRE, L., FROMENT, J. C., MAUGUIERE, F., MICHEL, D. and LAURENT, B. (1998) Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain*, 121 (Pt 2), 345-356.
- PEYRON, R., GARCIA-LARREA, L., GREGOIRE, M. C., 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), 1765-1780.
- PEYRON, R., LAURENT, B. and GARCIA-LARREA, L. (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique*, 30(5), 263-288.
- PEYRON, R., SCHNEIDER, F., FAILLENOT, I., CONVERS, P., BARRAL, F. G., GARCIA-LARREA, L. and LAURENT, B. (2004) An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology*, 63(10), 1838-1846.
- PITCHER, G. M., RITCHIE, J. and HENRY, J. L. (1999) Nerve constriction in the rat: model of neuropathic, surgical and central pain. *Pain*, 83(1), 37-46.
- PLOGHAUS, A., TRACEY, I., GATI, J. S., CLARE, S., MENON, R. S., MATTHEWS, P. M. and RAWLINS, J. N. (1999) Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science*, 284(5422), 1979-1981.
- POGATZKI, ESTHER M., M.D. and RAJA, SRINIVASA N., M.D. (2003) A Mouse Model of Incisional Pain. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 99(4), 1023-1027.
- POLESHUCK, E. L. and GREEN, C. R. (2008) Socioeconomic disadvantage and pain. *Pain*, 136(3), 235-238.
- PRICE, D. D. (2000) Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288(5472), 1769-1772.
- PRICE, J. L., CARMICHAEL, S. T. and DREVETS, W. C. (1996) Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex; a substrate for emotional behavior? *Progress in Brain Research*, 107, 523-536.
- PRUESSNER, J. C., HELHAMMER, D. H. and KIRSCHBAUM, C. (1999) Burnout, perceived stress, and cortisol responses to awakening. *Psychosomatic Medicine*, 61(2), 197-204.
- RAUCH, S. L., SAVAGE, C. R., ALPERT, N. M., MIGUEL, E. C., BAER, L., BREITER, H. C., FISCHMAN, A. J., MANZO, P. A., MORETTI, C. and JENIKE, M. A. (1995) A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Archives of General Psychiatry*, 52(1), 20-28.
- RAUCH, S. L., VAN DER KOLK, B. A., FISLER, R. E., ALPERT, N. M., ORR, S. P., SAVAGE, C. R., FISCHMAN, A. J., JENIKE, M. A. and PITMAN, R. K. (1996) A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53(5), 380-387.
- REN, W., CENTENO, M. V., BERGER, S., WU, Y., NA, X., LIU, X., KONDAPALLI, J., APKARIAN, A. V., MARTINA, M. and SURMEIER, D. J. (2016) The indirect pathway of the nucleus accumbens shell amplifies neuropathic pain. *Nature Neuroscience*, 19(2), 220-222.
- REYNOLDS, D. V. (1969) Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164(3878), 444-445.
- ROLKE, R., MAGERL, W., CAMPBELL, K. A., SCHALBER, C., CASPARI, S., BIRKLEIN, F. and TREEDE, R. D. (2006) Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of Pain (London, England)*, 10(1), 77-88.
- ROVERONI, R. C., PARADA, C. A., CECILIA, M., VEIGA, F. A. and TAMBELLI, C. H. (2001) Development of a behavioral model of TMJ pain in rats: the TMJ formalin test. *Pain*, 94(2), 185-191.

- SALVADOR, R., SUCKLING, J., COLEMAN, M. R., PICKARD, J. D., MENON, D. and BULLMORE, E. (2005) Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cerebral Cortex*, 15(9), 1332-1342.
- SANDKÜHLER, J. (2000) Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 88(2), 113-118.
- SANDKÜHLER, J. (2001) Schmerzgedächtnis: Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Dtsch Arztebl International*, 98(42), 2725-.
- SCHMIDT, R. and LANG, F. (2007) Physiologie des Menschen, 30. Auflage. *Springer Verlag, Heidelberg 858*.
- SCHULTE, L. H., ALLERS, A. and MAY, A. (2017) Hypothalamus as a mediator of chronic migraine: Evidence from high-resolution fMRI. *Neurology*, 88(21), 2011-2016.
- SCHWARTZ, N., TEMKIN, P., JURADO, S., LIM, B. K., HEIFETS, B. D., POLEPALLI, J. S. and MALENKA, R. C. (2014) Chronic pain. Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens. *Science*, 345(6196), 535-542.
- SCHWEINHARDT, P., GLYNN, C., BROOKS, J., MCQUAY, H., JACK, T., CHESSELL, I., BOUNTRA, C. and TRACEY, I. (2006) An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *Neuroimage*, 32(1), 256-265.
- SELTZER, Z., DUBNER, R. and SHIR, Y. (1990) A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*, 43(2), 205-218.
- SEMINOWICZ, D. A., LAFERRIERE, A. L., MILLECAMPS, M., YU, J. S., CODERRE, T. J. and BUSHNELL, M. C. (2009) MRI structural brain changes associated with sensory and emotional function in a rat model of long-term neuropathic pain. *Neuroimage*, 47(3), 1007-1014.
- SERGEJEVA, M. and HESS, A. (2008) Cerebral representation of hyperalgesia: evidence from functional imaging in humans and animals. *Neuroscience Imaging Research Trends*, 7.
- SHERMAN, S. M. and GUILLERY, R. W. (2002) The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 357(1428), 1695-1708.
- SHIMOYAMA, M., TANAKA, K., HASUE, F. and SHIMOYAMA, N. (2002) A mouse model of neuropathic cancer pain. *Pain*, 99(1-2), 167-174.
- SHIRI, R., FALAH-HASSANI, K., HELIOVAARA, M., SOLOVIEVA, S., AMIRI, S., LALLUKKA, T., BURDORF, A., HUSGAFVEL-PURSIANEN, K. and VIIKARI-JUNTURA, E. (2018) Risk factors for low back pain: A population-based longitudinal study. *Arthritis Care & Research*.
- SICARD, K., SHEN, Q., BREVARD, M. E., SULLIVAN, R., FERRIS, C. F., KING, J. A. and DUONG, T. Q. (2003) Regional cerebral blood flow and BOLD responses in conscious and anesthetized rats under basal and hypercapnic conditions: implications for functional MRI studies. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 23(4), 472-481.
- SIDDALL, P., XU, C. L. and COUSINS, M. (1995) Allodynia following traumatic spinal cord injury in the rat. *Neuroreport*, 6(9), 1241-1244.
- SINGER, T., SEYMOUR, B., O'DOHERTY, J., KAUBE, H., DOLAN, R. J. and FRITH, C. D. (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303(5661), 1157-1162.
- SMITH, M. L., HOSTETLER, C. M., HEINRICHER, M. M. and RYABININ, A. E. (2016) Social transfer of pain in mice. *Sci Adv*, 2(10), e1600855.
- SOMMERS, M. G., VAN EGMOND, J., BOOIJ, L. H. and HEERSCHAP, A. (2009) Isoflurane anesthesia is a valuable alternative for alpha-chloralose anesthesia in the forepaw stimulation model in rats. *NMR in Biomedicine*, 22(4), 414-418.
- SPORNS, O., TONONI, G. and KÖTTER, R. (2005) The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42.

- STAFFORD, J. M., JARRETT, B. R., MIRANDA-DOMINGUEZ, O., MILLS, B. D., CAIN, N., MIHALAS, S., LAHVIS, G. P., LATTAL, K. M., MITCHELL, S. H. and DAVID, S. V. (2014) Large-scale topology and the default mode network in the mouse connectome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(52), 18745-18750.
- STEIN, E. A., PANKIEWICZ, J., HARSCH, H. H., CHO, J.-K., FULLER, S. A., HOFFMANN, R. G., HAWKINS, M., RAO, S. M., BANDETTINI, P. A. and BLOOM, A. S. (1998) Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: a functional MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1009-1015.
- SUGIMOTO, T., BENNETT, G. J. and KAJANDER, K. C. (1990) Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain*, 42(2), 205-213.
- SWAAB, D. F. (1997) Chapter II Neurobiology and neuropathology of the human hypothalamus. In F. E. BLOOM, A. BJÖRKLUND and T. HÖKFELT (eds) *Handbook of Chemical Neuroanatomy*. Elsevier).
- TAGLIAZUCCHI, E., BALENZUELA, P., FRAIMAN, D. and CHIALVO, D. R. (2010) Brain resting state is disrupted in chronic back pain patients. *Neuroscience Letters*, 485(1), 26-31.
- TALBOT, J. D., MARRETT, S., EVANS, A. C., MEYER, E., BUSHNELL, M. C. and DUNCAN, G. H. (1991) Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science*, 251(4999), 1355-1358.
- TERADA, M., KUZUMAKI, N., HAREYAMA, N., IMAI, S., NIIKURA, K., NARITA, M., YAMAZAKI, M., SUZUKI, T. and NARITA, M. (2008) Suppression of enriched environment-induced neurogenesis in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience Letters*, 440(3), 314-318.
- THOMPSON, S. J., MILLECAMP, M., ALIAGA, A., SEMINOWICZ, D. A., LOW, L. A., BEDELL, B. J., STONE, L. S., SCHWEINHARDT, P. and BUSHNELL, M. C. (2014) Metabolic brain activity suggestive of persistent pain in a rat model of neuropathic pain. *Neuroimage*, 91, 344-352.
- TRACEY, I. and MANTYH, P. W. (2007) The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 55(3), 377-391.
- TRACEY, I., PLOGHAUS, A., GATI, J. S., CLARE, S., SMITH, S., MENON, R. S. and MATTHEWS, P. M. (2002) Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *Journal of Neuroscience*, 22(7), 2748-2752.
- TREDE, R.-D., KENSHALO, D. R., GRACEY, R. H. and JONES, A. K. P. (1999) The cortical representation of pain. *Pain*, 79(2), 105-111.
- TREDE, R. D., JENSEN, T. S., CAMPBELL, J. N., CRUCCU, G., DOSTROVSKY, J. O., GRIFFIN, J. W., HANSSON, P., HUGHES, R., NURMIKKO, T. and SERRA, J. (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70(18), 1630-1635.
- UEKI, M., MIES, G. and HOSSMANN, K. A. (1992) Effect of alpha-chloralose, halothane, pentobarbital and nitrous oxide anesthesia on metabolic coupling in somatosensory cortex of rat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 36(4), 318-322.
- VADAKKAN, K. I., JIA, Y. H. and ZHUO, M. (2005) A behavioral model of neuropathic pain induced by ligation of the common peroneal nerve in mice. *Journal of Pain*, 6(11), 747-756.
- VAN HECKE, O., AUSTIN, S. K., KHAN, R. A., SMITH, B. H. and TORRANCE, N. (2014) Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155(4), 654-662.

- VAN HECKE, O., TORRANCE, N. and SMITH, B. H. (2013) Chronic pain epidemiology - where do lifestyle factors fit in? *Br J Pain*, 7(4), 209-217.
- VAN WIJK, G. and VELDHUIJZEN, D. S. (2010) Perspective on diffuse noxious inhibitory controls as a model of endogenous pain modulation in clinical pain syndromes. *Journal of Pain*, 11(5), 408-419.
- VERHAEGEN, M. J., TODD, M. M. and WARNER, D. S. (1992) A comparison of cerebral ischemic flow thresholds during halothane/N₂O and isoflurane/N₂O anesthesia in rats. *Anesthesiology*, 76(5), 743-754.
- VON FREY, M. (1896) Über den Gebrauch von Reizhaaren. Untersuchungen über die Sinnesfunktion der menschlichen Haut. Erste Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz.
- WALL, P. D., DEVOR, M., INBAL, R., SCADDING, J. W., SCHONFELD, D., SELTZER, Z. and TOMKIEWICZ, M. M. (1979) Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anaesthesia dolorosa. *Pain*, 7(2), 103-111.
- WALL, P. D. and GUTNICK, M. (1974) Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*, 248(5451), 740-743.
- WANK, I. (2015) Neurobiologie der Schmerzchronifizierung: Korrelative Analysen strukturspezifischer funktioneller Änderungen der fMRT-BOLD-Antwort am MAusmodell.
- WATSON, B. D., PRADO, R., DIETRICH, W. D., GINSBERG, M. D. and GREEN, B. A. (1986) Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Research*, 367(1-2), 296-300.
- WATTS, D. J. and STROGATZ, S. H. (1998) Collective dynamics of 'small-world' networks. *Nature*, 393(6684), 440-442.
- WEINGARTEN, T. N., MOESCHLER, S. M., PTASZYNSKI, A. E., HOOTEN, W. M., BEEBE, T. J. and WARNER, D. O. (2008) An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician*, 11(5), 643-653.
- WERTLI, M. M., RASMUSSEN-BARR, E., WEISER, S., BACHMANN, L. M. and BRUNNER, F. (2014) The role of fear avoidance beliefs as a prognostic factor for outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine J*, 14(5), 816-836 e814.
- WHITE, J. G., SOUTHGATE, E., THOMSON, J. N. and BRENNER, S. (1986) The structure of the nervous system of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 314(1165), 1-340.
- WHITESIDE, G. T., ADEDOYIN, A. and LEVENTHAL, L. (2008) Predictive validity of animal pain models? A comparison of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for pain drugs in rats and humans. *Neuropharmacology*, 54(5), 767-775.
- WOOLF, C. J. and MANNION, R. J. (1999) Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet*, 353(9168), 1959-1964.
- WOOLF, C. J. and SALTER, M. W. (2000) Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science*, 288(5472), 1765-1768.
- WOOLF, C. J. and WALTERS, E. T. (1991) Common patterns of plasticity contributing to nociceptive sensitization in mammals and *Aplysia*. *Trends in Neurosciences*, 14(2), 74-78.
- WRIGHT, L. J., SCHUR, E., NOONAN, C., AHUMADA, S., BUCHWALD, D. and AFARI, N. (2010) Chronic pain, overweight, and obesity: findings from a community-based twin registry. *Journal of Pain*, 11(7), 628-635.

- WU, G., RINGKAMP, M., MURINSON, B. B., POGATZKI, E. M., HARTKE, T. V., WEERAHANDI, H. M., CAMPBELL, J. N., GRIFFIN, J. W. and MEYER, R. A. (2002) Degeneration of Myelinated Efferent Fibers Induces Spontaneous Activity in Uninjured C-Fiber Afferents. *The Journal of Neuroscience*, 22(17), 7746-7753.
- XIAO, W., BOROUJERDI, A., BENNETT, G. J. and LUO, Z. D. (2007) Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience*, 144(2), 714-720.
- XU, J. and BRENNAN, T. J. (2009) Comparison of skin incision vs. skin plus deep tissue incision on ongoing pain and spontaneous activity in dorsal horn neurons. *Pain*, 144(3), 329-339.
- YEZIERSKI, R. P. and PARK, S. H. (1993) The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid in the rat. *Neuroscience Letters*, 157(1), 115-119.
- ZENZ, M. and JURNA, I. (2001) Lehrbuch der Schmerztherapie. *Dtsch Arztebl International*, 98(30), 1956-.
- ZHANG, L., ZHANG, Y. and ZHAO, Z. Q. (2005) Anterior cingulate cortex contributes to the descending facilitatory modulation of pain via dorsal reticular nucleus. *European Journal of Neuroscience*, 22(5), 1141-1148.
- ZHAO, F., WELSH, D., WILLIAMS, M., COIMBRA, A., URBAN, M. O., HARGREAVES, R., EVELHOCH, J. and WILLIAMS, D. S. (2012) fMRI of pain processing in the brain: a within-animal comparative study of BOLD vs. CBV and noxious electrical vs. noxious mechanical stimulation in rat. *Neuroimage*, 59(2), 1168-1179.
- ZIMMERMANN, K., HEIN, A., HAGER, U., KACZMAREK, J. S., TURNQUIST, B. P., CLAPHAM, D. E. and REEH, P. W. (2009) Phenotyping sensory nerve endings in vitro in the mouse. *Nature Protocols*, 4, 174.

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Menschen danken, ohne deren Hilfe und Unterstützung diese Arbeit nicht existieren würde.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Matiasek für die Betreuung meiner Promotion sowie meinem externen Betreuer Herrn PD Dr. Andreas Hess für das Überlassen des spannenden Themas, die Möglichkeit meinen wissenschaftlichen Horizont zu erweitern und die fachliche Unterstützung.

Der gesamten Arbeitsgruppe „Pharmakologische Bildgebung“ danke ich für die familiäre und entspannte Arbeitsatmosphäre, die tollen Gespräche, den technischen und fachlichen Rat, die interessanten Diskussionen sowie die moralische Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Frau Sandra Strobelt und Frau. Dr. Isabel Wank für die ausführliche und kompetente Einführung in die Auswertungsprogramme und Hilfe in allen Belangen, Herrn Johannes Käßer für die technische Assistenz, Frau Dr. Silke Kreitz für die Geduld bei der Erklärung statistischer Methoden und Frau Jutta Prade als tolle Zimmerkollegin.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau Dr. Sina Jamra, Frau Beate Layh und Frau Dr. Lena Thurner für die vielen netten und oft aufmunternden Gespräche in unseren gemeinsamen Mittagspausen bedanken.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Familie, die mir diesen Lebensweg ermöglicht hat und mich in sämtlichen Lebenssituationen selbstlos und uneingeschränkt unterstützt sowie meinem Ehemann Daniel für seinen bedingungslosen Rückhalt.

Ohne Euch alle wäre diese Arbeit niemals entstanden. Vielen herzlichen Dank.