

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Neurologische Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

„Veränderungen intrinsischer Ruhenetzwerke des Gehirns
nach repetitiver Schmerzreizung am Menschen – eine fMRT-Studie“

Christine Anne Vogg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Dr. T. Tölle
2. Univ.-Prof. Dr. C. Zimmer

Die Dissertation wurde am 22.03.2012 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 10.04.2013 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Intrinsische zerebrale Netzwerke während Ruhebedingungen (Ruhenetzwerke)	2
1.1.1 Intrinsische Ruhenetzwerke des Gehirns und ihre Funktion	2
1.1.2 Das default-mode-Netzwerk und seine Funktion	5
1.2 Darstellung der Ruhenetzwerke in der Bildgebung	6
1.2.1 Das Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT)	6
1.2.2 BOLD (blood-oxygenation-level dependent) – Signal und funktionelles MRT (fMRT)	9
1.2.3 Task- und Rest- Untersuchungen mittels fMRT	11
1.3 Das nozizeptive System	13
1.3.1 Definition von Schmerz und Wahrnehmung der Schmerz Aspekte	13
1.3.2 Untersuchungsmethoden	13
1.3.3 Leitung nozizeptiver Reize und zentrale Schmerzverarbeitung	14
1.3.4 Absteigendes modulatorisches System und Schmerzinhibition	19
2. Material und Methoden	20
2.1 Probandenkollektiv	20
2.2 Versuchsprotokoll	20
2.3 Auswertung der Bilddaten	23
2.3.1 Präprozessierung der Bilddaten	23
2.3.2 Datengetriebene, modellfreie Auswertung der Bilddaten mittels der GIFT Software	25
2.3.3. Statistische Gruppenanalyse mittels GLM (general linear model)	28
2.4 Erhebung psycho-physiologischer Daten	30
2.5 Psycho-physiologische Daten und Bilddaten: Regressionsanalysen	31

3. Ergebnisse	33
3.1 Funktionelle Ruhenetzwerke beim Menschen	33
3.2 Gesteigerte funktionelle Konnektivität in einem sensomotorischen Netzwerk nach repetitiver Schmerzstimulation	37
3.3 Kurzfristige Modulation des sensomotorischen Netzwerks	39
3.4 Antizipation an Tag 11	40
3.5 Ergebnisse der psycho-physiologischen Verhaltensparameter	41
4. Diskussion	42
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	42
4.2 Sensomotorisches Ruhenetzwerk und vmPFC	42
4.3 Neuronale Aktivität im Zusammenhang mit Erkrankungen	43
4.4 Kurz- und langfristige Modulation funktioneller Konnektivität	45
4.5 Antizipation	46
4.6 Erlernerter Schmerz	47
5. Zusammenfassung	50
6. Anhang	52
6.1 Abkürzungsverzeichnis	52
6.2 Abbildungsverzeichnis	53
7. Literaturverzeichnis	54
8. Danksagung	60
9. Eidesstattliche Erklärung	61
10. Lebenslauf	62

1. Einleitung

Netzwerke spielen in der modernen Datenverarbeitung eine wichtige Rolle. Sie sind Kommunikationssysteme, die es ermöglichen, Informationen zwischen mehreren verschiedenen, sonst separat agierenden Einheiten auszutauschen; parallel zu ihrer Beteiligung an einem Netzwerk können die einzelnen Komponenten dabei weiterhin unabhängig von einander arbeiten. Dies ermöglicht eine Kombination der spezifischen Fähigkeiten jeder einzelnen Einheit mit den Möglichkeiten, die durch ihre Vernetzung eröffnet werden; so können durch die Einrichtung eines Netzwerks Ressourcen gemeinsam genutzt oder eine zentrale Verwaltung aufgebaut werden.

Auch das Zentrum der Datenverarbeitung des Menschen, das Gehirn, beinhaltet Netzwerke, die sich aus unterschiedlichen funktionellen Arealen und Neuronenverbänden zusammensetzen; eingehende Informationen werden von ihnen erfasst und bearbeitet. Eine der wesentlichen Informationen, die ein Individuum verarbeiten muss, ist der nozizeptive Reiz. In bedeutend höherem Maße als künstliche Datenverarbeitungssysteme ist das menschliche Gehirn mit seinen Netzwerken flexibel, lern- und anpassungsfähig.

Es stellt sich nun die Frage, ob durch die Verarbeitung eines externen Stimulus, wie etwa eines Schmerzreizes, Einfluss auf ein Netzwerk genommen wird; dies könnte die Bearbeitung zukünftiger Informationen sowie das Verhalten des Individuums beeinflussen. Des weiteren ist zu klären, ob eine solche Einflussnahme nur im Augenblick der eingehenden Information oder aber über den Moment des tatsächlichen Stimulus hinaus vonstatten geht.

In diesem Zusammenhang befasste sich die vorliegende Studie mit der Auswirkung repetitiver nozizeptiver Stimuli auf die intrinsischen Ruhenetzwerke des Gehirns und auf die Schmerzwahrnehmung der Probanden. Das Ziel war es, mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) und der Erfassung psycho-physiologischer Daten zu überprüfen, ob nach elftägiger Schmerzstimulation Veränderungen eintreten, gegebenenfalls zu analysieren, welcher Art diese sind und ob ein Zusammenhang zwischen den Änderungen neuronaler Aktivität und den Verhaltensdaten besteht.

Im Folgenden werden die intrinsischen Ruhenetzwerke, ihre Funktion und Darstellung mittels fMRT beschrieben, sowie ein Überblick über das nozizeptive System gegeben. Die Ergebnisse der Studie werden schließlich in den Kontext anderer Studien mit gleichen thematischen Schwerpunkten gestellt.

1.1 Intrinsische zerebrale Netzwerke unter Ruhebedingungen (Ruhenetzwerke)

1.1.1 Intrinsische Ruhenetzwerke des Gehirns und ihre Funktion

Die Erforschung der Gehirnfunktionen erfolgte lange Zeit durch das Beobachten von Funktionsausfällen im Zusammenhang mit Läsionen an spezifischen Stellen des Gehirns; so konnte z.B. der Verlust zu Sprechen auf eine Läsion im sog. Broca-Hirnareal zurückgeführt werden. Vor dem Einsatz moderner bildgebender Methoden, insbesondere der Magnetresonanztomographie (MRT), konnten diese Läsionen nur post-mortem untersucht werden, so dass die Erkenntnisse über die Abläufe der Gehirnfunktionen meist gering waren. Zeitlich und räumlich hochaufgelöste dreidimensionale in-vivo Untersuchungen über die Funktionsabläufe des Gehirns gelangen erst durch die Entwicklung der Magnetresonanztomographie. Deren physikalischen Grundlagen reichen bis 1920 zurück; erst sechzig Jahre später etablieren sich MR-Tomographen in den Kliniken (Huettel et al, 2004). Durch die funktionelle Neuro-Bildgebung, darunter seit etwa 1990 die funktionelle Magnetresonanztomographie, konnte durch die gezielte Bearbeitung von Aufgabenstellungen (z.B. Lesen von Spiegelschrift) während der in-vivo Untersuchung ein tieferer Einblick die Funktionsweise des Gehirns gewonnen werden. Im Rahmen der fMRT-Untersuchung wird eine erhöhte neuronale Aktivität indirekt durch eine Veränderung der Blutoxygenierung, dem sog. blood-oxygenation-level dependent signal (BOLD-Signal) erfasst (für physikalische Grundlagen vgl. 1.2.2).

Darüber hinaus wurde deutlich, dass die Neurone, auch wenn keine Aufgaben bearbeitet werden, weitaus aktiver sind als zuvor gedacht. Biswal et al zeigten 1995 und 1997 als erste, dass die räumliche Organisation spontan auftretender fMRT-BOLD-Signale bei ruhenden Probanden mit bekannten neuro-anatomischen Systemen korrelieren. Obwohl keine Aufgabe ausgeführt wird und keine anderen externen Stimuli vorliegen, agieren Verbünde von Hirnarealen zusammen (Fox et al, 2007); so etwa das visuelle System oder Anteile des episodischen Gedächtnisses (Biswal et al, 1995; Fox, 2007; Raichle et al, 2007; De Luca et al, 2006). Neuroanatomisch-definierte Netzwerke und die räumliche Verteilung intrinsischer Aktivität in Ruhe weisen somit eine deutliche Übereinstimmung auf (De Luca et al, 2006; Vincent et al, 2006). Aufgrund ihrer Entdeckung bei Probanden unter Ruhebedingungen werden diese Netzwerke *Ruhenetzwerke* oder auch *resting state networks (RSN)* (vgl. Abb.1) genannt.

Im Gegensatz zu spezifischen kognitiven Vorgängen, welche nur in wachem Zustand existieren, werden Ruhenetzwerke auch unter Anästhesie beobachtet; als Rückschluss bedeutet dies, dass die in verschiedenen Ruhezuständen erfassten Aktivitäten nicht allein auf

expliziten Denkvorgängen beruhen können (Buckner et al, 2007). Unter folgenden Ruhezuständen sind RSNs reproduzierbar: Ruhende Probanden mit visueller Fixierung eines Kreuzes, mit geschlossenen oder offenen Augen, bei schlafenden Probanden und unter Anästhesie (Fox et al, 2005).

Aufgrund dieser Beobachtungen können die resting-state BOLD-Fluktuationen als Ausdruck intrinsischer neuronaler Aktivität angesehen werden (Fox et al, 2007; Raichle et al, 2007; Vincent et al, 2007).

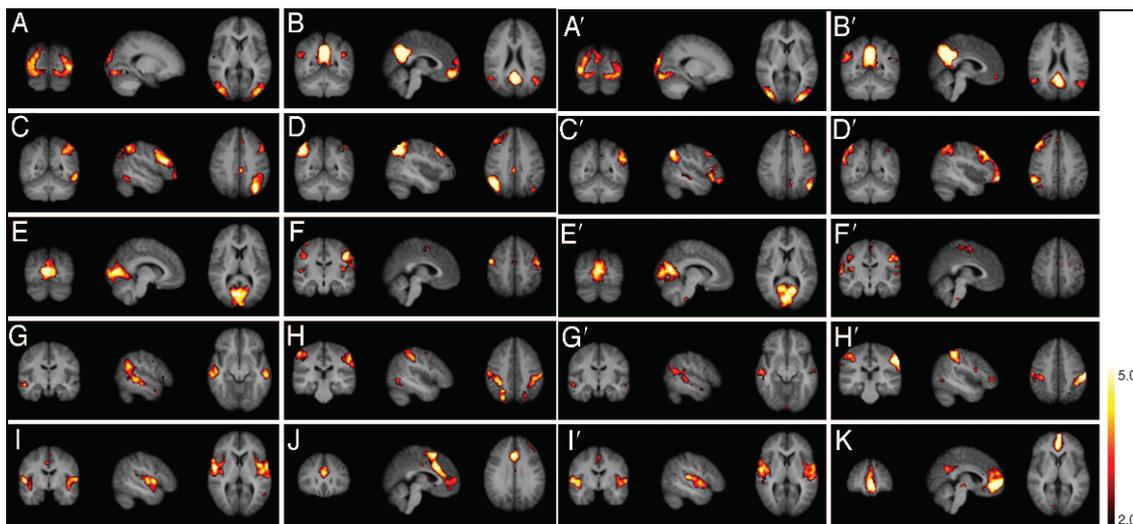


Abb.1 Übersicht über die in den letzten Jahren kontinuierlich bei Analysen erhaltenen Ruhennetze

Coronare, sagittale und axiale Ansicht der einzelnen Komponenten zweier Datensätze A-I und A' bis I'; J und K fanden sich nur in einem Datensatz.

A, A': peristriatales Areal, lateraler und superiorer occipitaler Gyrus (BA19); laterale Anteile des *visuellen Cortex*. **B, B'**: präfrontaler (BA19) Cortex, anteriorer (32) und posteriorer (23/31) cingulärer Cortex, inferiorer temporaler Gyrus (20/37) und superiore parietale Region (7); *default-mode-network* wie von Raichle et al und Greicius et al beschrieben. **C, C', D, D'**: mittlerer frontaler und orbitaler Gyrus (BA6/9/10), superiorer parietaler Gyrus (7/40), mittlerer temporaler (21) Gyrus und posteriores Cingulum (BA 23/31); lateralisierte Netzwerke, beteiligt in *Gedächtnisfunktion*. **E, E'**: striatale und parastriatale (17/18) Regionen; mediale Anteile des *visuellen Systems*. **F, F'**: prä- und postcentraler Gyrus (1/2/3/4); *sensomotorisches Netzwerk*. **G, G'**: superiores temporales (22) Areal, Teile des Cingulums (23), superiore frontale Areale (9/10); Teil der *occipitotemporalen Bahn*.

H, H': superiorer parietaler Cortex (7), occipitotemporale (37) und präcentrale (4) Regionen. **I, I'**: superiorer temporaler Cortex (22), insulärer und postcentraler Cortex (1/2); *auditorischer Cortex*. **J**: frontopolare Areale (10), präfrontaler Cortex (11), dorsaler anteriorer cingulärer Cortex (32) und superiorer parietaler Cortex (7); *executive-network, Arbeitsgedächtnis*. **K**: präfrontale Areale (11), dorsaler Anteil des anterioren Cingulums (32), posteriore cinguläre Areale (23/31); *Teile des default-mode-network*.

Über alle Probanden gemittelt, dem MNI 152-Gehirn angepasstes Bild. z-Werte von 2,0 bis 5,0, schwarz bis gelb entsprechend. Die linke Hemisphäre wird auf der rechten Bildseite dargestellt (Damoiseaux et al, 2006).

Welche Funktion die Spontanaktivität der Neuronen hat, die wohl für den hohen Energieverbrauch des scheinbar ruhenden Gehirns verantwortlich ist (2% der Körpermasse verbrauchen 20% der Energie), ist noch unklar. Es existieren jedoch verschiedene Theorien dazu:

Zum einen lässt die Übereinstimmung der intrinsischen Ruhenetzwerke mit bekannten funktionellen Regionen aus aufgabenbasierten Studien eine ähnliche Funktion der Areale in Ruhe vermuten. Des weiteren wird diskutiert, dass die sich selbst aufrechterhaltende fluktuierende Aktivität in neuroanatomischen Systemen ein Mechanismus sein kann, komplexe mentale Zustände zu unterstützen, etwa Gedächtnis- oder Erinnerungsprozesse. Deshalb wird die intrinsische Aktivität häufig auch mit unterschiedlichen Arten von Denkprozessen in Verbindung gebracht. Anteile des parietalen Cortex sind, neben Arealen des medialen Temporallappens, am episodischen Gedächtnis beteiligt (Vincent et al, 2006). Im medialen präfrontalen Cortex (mPFC) zeigt sich eine Aktivität bei selbstbezogenem Denken und autobiographischen, persönlich relevanten Erinnerungen (Vincent et al, 2006); weiterhin ist diese Region an der Integration emotionaler und kognitiver Aspekte im Rahmen von Entscheidungsprozessen beteiligt (Raichle et al, 2001).

Eine weitere Überlegung ist, dass die synchronen Ruhefluktuationen Ausdruck anhaltender Informationsverarbeitung und -interpretation sind, bis hin zur Vorhersage bevorstehender Anforderungen der Umwelt an das Individuum. Es werden Handlungsstrategien für mögliche zukünftige Ereignisse unter Rückgriff auf bereits gewonnene Erkenntnisse entworfen (Raichle et al, 2007; Fox et al, 2007). Neuronale Aktivität muss somit nicht unmittelbar zu einer erfassbaren Reaktion wie bei Erfüllung einer Aufgabe führen (Buckner et al, 2007).

Bereits in den Dreißiger Jahren wurde mittels EEG (Elektroenzephalogramm) eine strukturierte Aktivität in Ruhe aufgezeichnet, welche als „interne mentale Aktivität“ gedeutet wurde (Buckner et al, 2007). Jetzt konnte eine Verbindung zwischen den niedrigfrequenten Signaländerungen des BOLD-Signals und diesen EEG-Frequenzen gezeigt werden, welche das Äquivalent einer überregionalen Verständigung sein können (Fox et al, 2007). Synchronizität, wie sie bei den Ruhefluktuationen des BOLD-Signals beobachtet wird, vereinfacht die Koordinierung von Informationen über größere zeitliche und räumliche Distanzen, vergleichbar einer „Langstreckenkommunikation“ zwischen den einzelnen Arealen eines funktionellen Netzwerks bzw. zwischen verschiedenen funktionellen Netzwerken (De Luca et al, 2006). Diese überregionale Korrelation neuronaler Aktivität wird als funktionelle Konnektivität bezeichnet (Fox et al, 2007) und kann die dynamische Architektur funktioneller Netzwerke widerspiegeln (De Luca et al, 2006). Die Sensibilität der Synapsen für eine

Aktivierung oder Anpassung an veränderte externe Stimuli wird dabei von der Hintergrundaktivität der Neurone beeinflusst; mit abnehmender Aktivität sinkt auch das Maß an neuronaler Plastizität (Corchet et al, 2006).

1.1.2 Das default-mode-Netzwerk und seine Funktion

Wie alle übrigen intrinsischen Ruhenetzwerke zeichnet sich auch das sog. default-mode-Netzwerk (eng.: default = Voreinstellung) durch spontane BOLD-Fluktuationen aus; im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Netzwerken weist es jedoch eine Besonderheit auf: Während es bei der Ausführung einer Aufgabe in der aufgabenspezifischen neuroanatomischen Region zu einem Anstieg der neuronalen Aktivität kommt, fanden sich in diesem speziellen Netzwerk wiederholt Deaktivierungen (Raichle et al, 2007). Gleichzeitig konnten diese aktivitätsgeminderten Regionen als eigenständiges Netzwerk auch bei ruhenden Probanden nachgewiesen werden.

Das default-mode-Netzwerk (DMN) ist mit seinen Arealen an mehreren verschiedenen kognitiven Funktionen beteiligt. Zu den Regionen, die dieses Netzwerk bilden, gehören u.a. der posteriore cinguläre Cortex, der inferiore parietale, der mediale präfrontale Cortex und bilateral die supramarginalen Gyri, Strukturen, die am episodischen Gedächtnis beteiligt sind (Sorg et al, 2007). Andere Teile des default-mode-Netzwerkes entsprechen Arealen, welche aktiv werden, wenn Probanden sich selbst in unterschiedlichen Perspektiven vorstellen (Buckner et al, 2007).

Eine Theorie ist, dass Informationen über Umgebung und körpereigene Vorgänge in Ruhe gesammelt werden, bis eine Situation ein zielgerichtetes Vorgehen des Individuums erfordert; die Aktivität des default-mode-Netzwerkes wird dann zu Gunsten einer entsprechend erforderlichen Reaktion zurückgenommen (Raichle et al, 2001).

Die Aktivität des DMN wird weiterhin mit dem Wandern von Gedanken in Verbindung gebracht, wobei unter anderem Gedanken beteiligt sind, die sich mit der Aufmerksamkeit gegenüber der Umwelt beschäftigen (z.B. Erwartung der neuen Aufgabe, Erfassen des MRT-Scannergeräusches). Das ungerichtete Abschweifen der Gedanken bedingt eine Zunahme der Aktivität im DMN und einer verstärkten Rekrutierung von Arealen, die das DMN bilden. Dies führt zu der Annahme, dass die tonische Aktivität dieser Regionen, welche in Ruhe beobachtet wird, das Äquivalent für Stimulus unabhängige Gedanken ist. Mit abnehmenden externen Anforderungen an den Probanden und weniger zielgerichteten Prozessen nimmt das Gedankenwandern und damit die Aktivität im DNM zu. Eine Interpretation dieser

Beobachtung ist, dass dieser Vorgang eine Art mentale Zeitreise darstellt, bei welcher Erfahrungen rekapituliert oder vorausgeahnt werden. Es zeigt die Fähigkeit des Gehirns, seine Aufmerksamkeit aufzuteilen, um mehrere Gedankengänge parallel und teilweise „unterbewusst“ zu bearbeiten. Welcher explizite Sinn hinter dem Abschweifen der Gedanken liegt, ist unklar. Vielleicht wandern die Gedanken nur, weil das Gehirn dazu in der Lage ist. Die These des „wandering mind“ wird durch die Beobachtung gestützt, dass es bei Läsionen in Subregionen des DMN, etwa dem mPFC (medialer präfrontaler Cortex), zu einer gedanklichen Leere und einer Abnahme spontaner Gedanken kommt (Mason et al, 2007).

1.2 Darstellung der Ruhenetzwerke in der Bildgebung

Die funktionelle Neuro-Bildgebung ermöglicht die in vivo Betrachtung von Gehirnaktivität in Bezug zu einer Aufgabenstellung, Reaktion, Erwartung oder in Ruhe. Aufgrund der hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung, der sehr guten Verfügbarkeit und der Nicht-Invasivität wird bevorzugt die Magnetresonanztomographie angewandt, deren Funktionsprinzip nun näher erläutert werden soll.

1.2.1 Das Prinzip der Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT macht sich die Eigenschaft der im menschlichen Körper vorhandenen Wasserstoffatome zu Nutze, sich aufgrund ihres Protons in einem Magnetfeld ausrichten zu können. Bildlich gesprochen rotiert das Proton um seine eigene Achse; diese Bewegung eines geladenen Teilchens um sich selbst wird als Spin bezeichnet. Da es eine positive Ladung aufweist, welche sich kontinuierlich bewegt, wird elektrischer Strom generiert, welcher von einem Magnetfeld begleitet wird. In diesem Modell steht die Rotationsachse nicht senkrecht, sondern beschreibt einen Kreis um eine gedachte vertikale Achse; diese Bewegung wird als Präzession bezeichnet (vgl. Abb. 2). Die Präzessionsfrequenz ω_0 wird durch die Larmor-Gleichung beschrieben: $\omega_0 = \gamma \cdot B_0$ (B_0 = Stärke des externen Magnetfeldes, eigentlich magnetische Flussdichte; γ = gyromagnetisches Verhältnis).

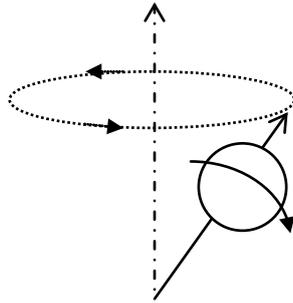


Abb. 2 Das Proton und seine Bewegungen

Bewegung des Protons um sich selbst (= Spin), sowie um eine gedachte vertikale Achse (= Präzession).

Das statische Magnetfeld B_0 wird durch supraleitende Magnete erzeugt, welche durch flüssiges Helium auf -269°C gekühlt werden; im klinischen Alltag finden sich Feldstärken von 1,5 bzw. 3 Tesla. Werden Protonen diesem Magnetfeld des Scanners ausgesetzt, ordnen sie sich mit ihrer Präzessionsachse parallel oder antiparallel entlang der magnetischen Feldlinien des externen Hauptmagnetfeldes B_0 an; parallel ausgerichtete Protonen sind dabei in der Überzahl und weisen ein niedrigeres Energieniveau auf (Huettel et al, 2004). In einem dreidimensionalen Koordinatensystem betrachtet, in dem die z-Achse in Richtung der Magnetfeldlinien verläuft und senkrecht auf einer Ebene steht, die von x- und y- Achse aufgespannt wird, entspricht dies einer Longitudinalmagnetisierung entlang der z-Achse.

Mit zunehmender Magnetfeldstärke werden mehr Protonen parallel ausgerichtet, umso stärker ist die Longitudinalmagnetisierung. Da diese Magnetisierung jedoch parallel zum externen Magnetfeld verläuft, kann sie nicht direkt gemessen werden. Deshalb wird den Protonen durch einen Hochfrequenzimpuls, welcher der Präzessionsfrequenz der Wasserstoffprotonen entspricht, Energie zugeführt; gleichzeitig wird dadurch die Präzession aller Protonen in gleiche Phase gebracht, wodurch eine transversale Magnetisierung entsteht. Die Longitudinalmagnetisierung nimmt ab, während die Transversalmagnetisierung in Richtung der y-Achse zunimmt (vgl. Abb. 3). Da diese transversale Komponente der Magnetisierung nicht mehr parallel zum Hauptmagnetfeld ist, kann sie erfasst werden. Für die Ortskodierung der Signale kommen Gradientenspulen zum Einsatz, welche den beschriebenen Koordinatenachsen entsprechend das externe Magnetfeld durch ihre eigenen Magnetfelder beeinflussen (Huettel et al, 2004).

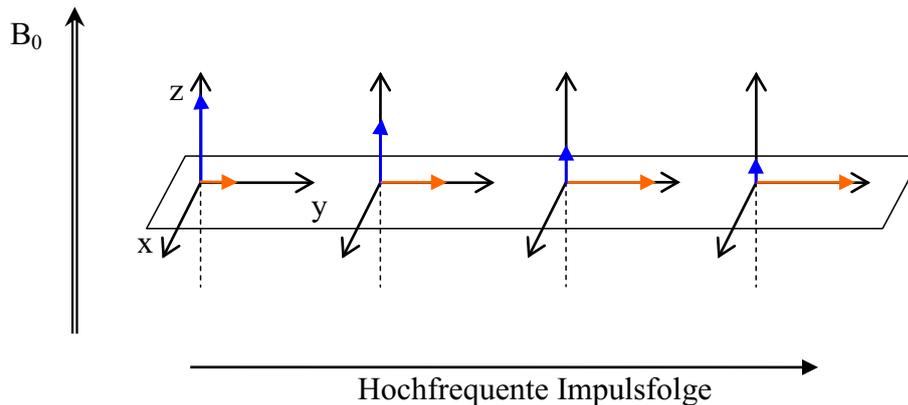


Abb. 3 Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung und der Transversalmagnetisierung in Abhängigkeit einer hochfrequenten Impulsabfolge

Verlauf der Longitudinalmagnetisierung (Blauer Pfeil) parallel zum externen Magnetfeld B_0 (Grüner Pfeil). Abnahme der Longitudinalmagnetisierung und Zunahme der Transversalmagnetisierung (Oranger Pfeil) mit steigender Anzahl der Impulse.

Über die Zeit hinweg verlieren die Präzessionsachsen ihre Synchronizität, man spricht von Transversalrelaxation mit der entsprechenden Zeitkonstanten T_2 (in Gewebe 80-100 ms). Wird dieser Effekt durch externe Einflüsse, wie etwa Feldinhomogenität gefördert, verringert sich der Wert von T_2 , die Protonen geraten schneller außer Phase; dies entspricht dem Wert T_2^* .

Wird die Energiezufuhr eingestellt, kehren die antiparallel ausgerichteten Protonen in den parallelen, energetisch niedrigeren Zustand zurück; man bezeichnet dies als Longitudinalrelaxation. Die Magnetisierung entlang der z-Achse nimmt wieder zu, die Transversalmagnetisierung und somit auch das Signal verringern sich. Die Zeitkonstante, welche die Dauer bis zum Abschluss der Longitudinalrelaxation wiedergibt, wird als T_1 (in Gewebe 600-900 ms) angegeben (Huettel et al, 2004).

Fehlt der Hochfrequenzimpuls, nehmen die Protonen ihre Ausgangsposition wieder ein; die dabei freigesetzte Energie bewirkt die Änderung des eine Empfängerspule durchsetzenden magnetischen Feldes und ist somit die Grundlage des MR-Signals (Huettel et al, 2004). Da es sich bei diesen Vorgängen um zeitlich sehr kurz bemessene Geschehen handelt, muss dieser Ablauf für die Datenerhebung mehrfach wiederholt werden. Das Zeitintervall, welches dabei zwischen zwei Impulsen liegt, wird als „repetition time“ TR bezeichnet, während TE, „echo time“, den Abstand zwischen Impuls und Signalaufzeichnung im Rahmen des „echo planar imaging“ angibt (Huettel et al, 2004).

Das „echo planar imaging“, kurz EPI, zählt zu den schnellen Sequenzen der Bildaquisition; da hier in kurzer Zeit viele Daten gesammelt werden können, wird diese Methode bei der

Beobachtung der schnell ablaufenden physiologischen Prozesse bevorzugt. Im Gegensatz dazu ist bei anatomischen Bildern die Genauigkeit wichtiger als die Geschwindigkeit, weshalb diese oft für die Erstellung von Masken verwendet werden (Huettel et al, 2004). Masken ermöglichen bei der späteren Datenanalyse eine Unterscheidung von grauer und weißer Substanz sowie von Liquor. Signaländerungen sind besser lokalisierbar und Artefakte werden minimiert; die Analyse wird dadurch aussagekräftiger (vgl. 2.3.2).

Filter werden verwendet, um uninteressante Frequenzen, wie etwa Rauschen aufgrund von Magnetfeldfluktuationen, aus einem zusammengesetzten Signal zu entfernen, während Frequenzen, die von Interesse sind, erhalten bleiben. Man unterscheidet zwei Arten von Filtern; der „low pass filter“, der alle unter einer bestimmten Frequenz liegenden Signale zulässt und somit Artefakte herausrechnet, die durch das MRT selbst verursacht werden. Der „high pass filter“ hingegen akzeptiert alle Frequenzen, die sich über einem festgelegten Grenzwert befinden. Das Interesse gilt Signalen, die eine Frequenz zwischen 0,01 und 0,1 Hz aufweisen, da eine Frequenz innerhalb dieses Bereichs je nach Aufgabenstellung das Korrelat neuronaler Aktivität ist (Huettel et al, 2004).

1.2.2 BOLD (blood-oxygenation-level dependent) – Signal und funktionelles MRT (fMRT)

Neuronale Aktivität ist stets mit erhöhtem Energieverbrauch in Form von ATP verbunden. Um dieses erneut zu generieren sind Sauerstoff und Glucose vonnöten, welche über das Blut kontinuierlich nachgeliefert werden müssen, da das Gehirn selbst keine größeren Energiereserven besitzt. Sauerstoff wird dabei an Hämoglobin gebunden transportiert, welches in diesem Zustand diamagnetisch ist und kein magnetisches Moment besitzt; im Gegensatz dazu ist desoxygeniertes Hämoglobin paramagnetisch und kann somit von einem künstlich angelegten Magnetfeld beeinflusst werden. Je höher die Aktivität der Neuronen ist, umso mehr Sauerstoff wird verbraucht, dadurch findet sich mehr desoxygeniertes Hämoglobin, welches eigentlich das Signal in T_2^* -gewichteten Bildern abschwächen sollte (Huettel et al, 2004). In scheinbarem Widerspruch dazu wurde allerdings beobachtet, dass das T_2^* -Signal an Intensität zunimmt, sobald sich die neuronale Aktivität erhöht (Huettel et al, 2004). Die Erklärung liegt in der Steigerung des Blutflusses, die regional in der aktivierten Hirnregion auftritt und durch den erhöhten Verbrauch von Sauerstoff und Glucose verursacht wird. Hierbei wird mehr Sauerstoff in Form von oxygeniertem Hämoglobin angeschwemmt als benötigt wird, wodurch sich das Mehrheitsverhältnis vom paramagnetisch wirksamen desoxygeniertem zum diamagnetisch wirksamen oxygeniertem Blut hin verschiebt und zu

einer Zunahme des T_2^* -Signals führt. Signaländerungen beruhen somit auf dem „blood-oxygenation-level dependent“ (BOLD) – Kontrast, welcher sich entsprechend der Neuronenaktivität verändert (vgl. Abb. 4).

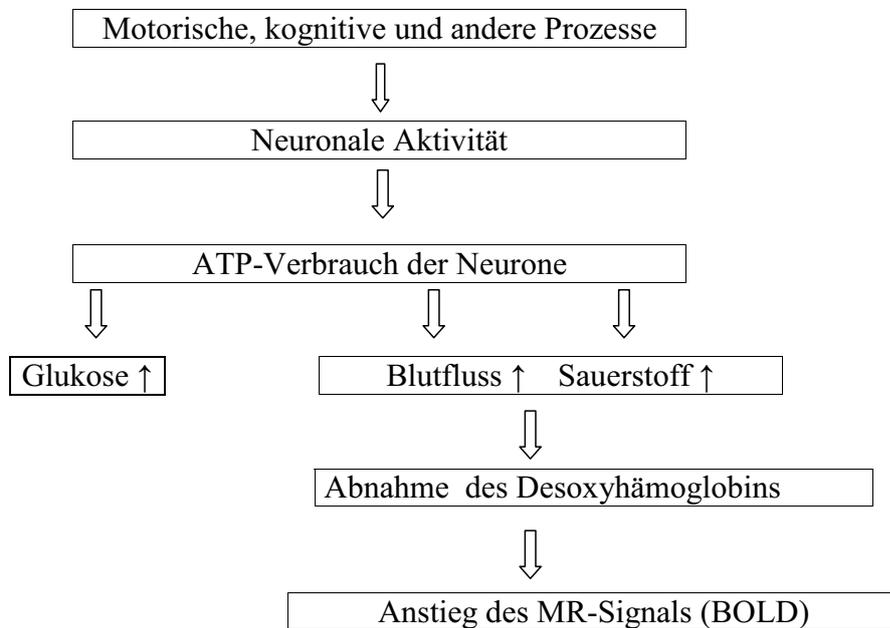


Abb. 4 Neuronale Aktivität und BOLD-Signal
(In Anlehnung an Huettel et al, 2004)

Die funktionelle Magnetresonanztomographie beruht auf der Messung dieses BOLD– Signals. Lokale neuronale Aktivität ist mit einer Änderung der Oxygenierung des Hämoglobins verbunden und verursacht so eine Änderung des Signals; infolgedessen können durch entsprechende experimentelle Anordnungen die dabei involvierten Regionen des Gehirns identifiziert werden, etwa motorische Areale bei Öffnen und Schließen der Hand.

In den gleichen Regionen zeigt sich auch in Ruhe eine Veränderung des BOLD-Signals. Obwohl der Proband keine Aufgabe ausführt, findet man in bereits bekannten neuroanatomisch-definierten Arealen neuronale Aktivität. So ist ohne eine aktive Mitarbeit des Probanden eine Identifizierung funktionell bedeutender Areale möglich (Huettel et al, 2004).

1.2.3 Task- und Rest- Untersuchungen mittels fMRT

Die Erforschung der Arbeitsweise des Gehirns basiert vor allem auf der beabsichtigten Auslösung von Hirnaktivität durch die Bearbeitung spezifischer Aufgabenstellungen im Rahmen sogenannter „task“-Studien. Während der Ausführung einer Aufgabe wird die neuronale Antwort in Form einer Änderung des BOLD-Signals innerhalb des zu untersuchenden neuroanatomischen Netzwerkes geprüft, z.B. bei Fingertapping im Motorkortex. Als Vergleichsdatensatz dienen Messungen der neuronalen Aktivität in Ruhe; der Proband fixiert in dieser Zeit ein Zeichen oder hält die Augen geschlossen (engl.: resting state = Ruhezustand). Ein Versuchsaufbau, bei welchem die Aufgabenausführung mit Ruhephasen in vorgegebener zeitlicher Abfolge wechselt, wird als Blockdesign bezeichnet. Neben der task-Aktivität, zeigt sich auch in Ruhe eine organisierte Aktivität in Regionen, die den Systemen ähneln, welche in task-Studien bereits nachgewiesen wurden. In Anbetracht dieser intrinsischen Spontanaktivität in Ruhe muss ein Referenzwert definiert werden, auf welchen sich die task-abhängige Aktivität bezieht.

Ein absoluter Referenzwert als Äquivalent der neuronalen Aktivität in Ruhe kann eigentlich nur mittels PET (Positronen-Emissions-Tomographie) unter Berücksichtigung des Glucose- und Sauerstoffverbrauchs ermittelt werden; die quantitative Messung von Metabolismus und Blutzirkulation ermöglicht die Bestimmung des Sauerstoffanteils, der dem Blut entzogen wird, die *oxygen extraction fraction (OEF)*. Der Mittelwert der OEF in Ruhe definiert als sogenannte Baseline die neuronale Grundaktivität (Raichle et al, 2001), lokale Abweichungen der OEF sind Ausdruck veränderter Aktivität. Eine verminderte Ausschöpfung des Sauerstoffangebotes (verringerte OEF) wird mit einer gesteigerten Aktivität in Verbindung gebracht, da bei stärkerer neuronaler Aktivität der Blutfluss zunimmt, wodurch relativ gesehen weniger Sauerstoff pro Zeit entnommen werden kann (vgl. Abb.5).

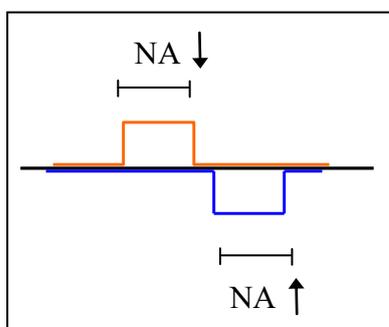


Abb. 5 OEF in Abhängigkeit von neuronaler Aktivität

Schwarze Linie: Baseline; Orange Linie: OEF-Verlauf bei Abnahme neuronaler Aktivität;
Blaue Linie: OEF-Verlauf bei Zunahme neuronaler Aktivität; NA: Neuronale Aktivität

Da gezeigt werden konnte, dass die Ergebnisse beider Techniken, fMRT und PET bzw. Darstellung von BOLD-Signal und OEF, virtuell identisch sind, kann das BOLD-Signal einer Ruhephase im Rahmen eines Blockdesigns als relativer Referenzwert herangezogen werden, um eine Signalabweichung unter task-Bedingungen zu erfassen (Raichle et al, 2007). Die Stärke des task-Signals ist dabei abhängig von der Ruheaktivität zum Zeitpunkt der Aufgabendurchführung: Die task-Antwort addiert sich bei Ausübung einer Aufgabe auf die zugrundeliegende Spontanaktivität; ist eine hohe intrinsische Aktivität vorhanden, ist das erfasste task-Signal stärker (Fox et al, 2007).

Einen Sonderfall stellt das default-mode-Netzwerk dar (präfrontale Areale, dorsaler Anteil des anterioren Cingulums, posteriore cinguläre Areale); hier kommt es unter task-Ausführung zu einer Abnahme der Aktivität. Es stellt sich die Frage, ob ein zuvor aktives Gebiet auf den Ausgangswert zurückkehrt (vgl. Abb.6a) oder ob es sich bei der Abnahme der Aktivität in Ruhe um einen absoluten Rückgang ausgehend von einer Baseline handelt (vgl. Abb.6b).

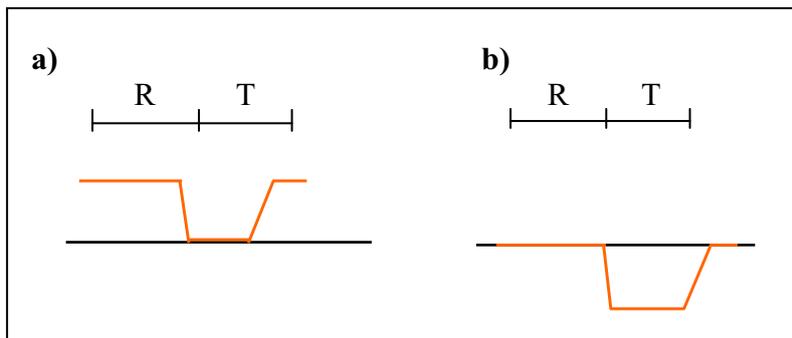


Abb. 6 Neuronale Aktivität im default-mode-Netzwerk unter Task-Bedingungen

a) Rückkehr neuronaler Aktivität im default mode - Netzwerk zur Baseline nach vorangegangenem aktiven Zustand

b) Absolute Aktivitätsabnahme in diesem Netzwerk ausgehend von der Baseline
Schwarze Linie: Baseline; Orange Linie: Neuronale Aktivität; R=Ruhe; T=Task

In den Regionen des default-mode-Netzwerks ist die Aktivität in Ruhe höher als bei der Durchführung einer Aufgabe. Unter task-Ausübung kommt es ausgehend von einer Grundaktivität zu einer Abnahme der Aktivität auf den Wert der Baseline (Buckner et al, 2007) (vgl. Abb. 6a).

1.3 Das nozizeptive System

1.3.1 Definition von Schmerz und Wahrnehmung der Schmerz Aspekte

Die International Association for the Study of Pain (IASP) definiert Schmerz als „eine unangenehme sensorische und emotionale Erfahrung, welche mit tatsächlichem oder möglichem Gewebeschaden einhergeht oder in Ausdrücken eines solchen Schadens beschrieben wird“. Schmerz ist eine Wahrnehmung, deren Interpretation beeinflusst wird durch Erinnerungen, Emotionen, pathologische und genetische Faktoren; es ist eine subjektive, interindividuell unterschiedliche Erfahrung. Für die Empfindung von Schmerz muss kein akuter, potenziell bedrohlicher Stimulus vorhanden sein; sie tritt bei chronischen Zuständen und ohne nozizeptiven Reiz auf. Die Schmerzwahrnehmung berücksichtigt mehrere Komponenten: *Sensorische-diskriminative* Informationen, wie Intensität, Lokalisation und Modalität; *kognitive* Aspekte wie Aufmerksamkeit und Erinnerungsprozesse und *affektiv-motivationale* Anteile wie Angst oder Unangenehmheit (Tracey et al, 2008).

1.3.2 Untersuchungsmethoden

Verschiedene Methoden der Bildgebung und der Neurophysiologie haben sich in der Untersuchung der Schmerzverarbeitung bewährt. Die funktionelle Magnetresonanztomographie erfasst das BOLD-Signal (blood oxygenation level dependent), die Positronen-Emissions-Tomographie stellt den regionalen cerebralen Blutfluss dar (rCBF); für die schnelle bis ultraschnelle zeitliche Auflösung einer sequenziellen Aktivierung von Regionen sind die Elektroenzephalographie und die Magnetenzephalographie (MEG) von Vorteil, durch welche allerdings nur oberflächliche, kortikal gelegene Signalquellen erfasst werden können (Apkarian et al, 2005).

Bei der Interpretation der Signale der bildgebenden Methoden ist zu beachten, dass eine Signalsteigerung keine Unterscheidung zwischen aktivierenden oder inhibierenden Prozessen zulässt; insgesamt wird unter Schmerzreizung eine Abnahme des cerebralen Blutflusses um bis zu 20% beobachtet (Peyron et al, 2000).

Aufgrund von Nachteilen des PET, insbesondere der radioaktiven Strahlenbelastung und der geringen zeitlichen und räumlichen Auflösung, wird die fMRT bevorzugt (Peyron et al, 2000).

1.3.3 Leitung nozizeptiver Reize und zentrale Schmerzverarbeitung

Nozizeptive Reize werden in der Peripherie mittels freier Nervenendigungen pseudounipolarer Spinalganglienzellen (1. Neuron) erfasst und über gering myelinisierte A δ - (schnelle) und unmyelinisierte C- (langsame) Fasern über die hintere Wurzel ins Rückenmark geleitet; im Hinterhorn findet die Umschaltung auf die zweiten Neurone der Schmerzleitung statt, deren Axone größtenteils in der Commissura anterior zur Gegenseite kreuzen. Im aufsteigenden Tractus spinothalamicus lateralis, welcher somatotop angeordnet ist, werden die Informationen über den Thalamus (3. Neuron) bis zum Gyrus postcentralis und weiteren kortikalen Regionen geleitet. Es existiert kein spezifisches Schmerzzentrum, welches für die Verarbeitung von Schmerz verantwortlich ist, sondern ein Netzwerk unterschiedlicher Regionen, die sogenannte Schmerzmatrix, welche wiederholt mittels PET und fMRT dargestellt werden konnte (Peyron et al, 2000; Tracey, 2000) (vgl. Abb. 7).

Innerhalb des Schmerznetzwerkes wird zwischen einem *medialen und einem lateralen System* unterschieden (vgl. Abb. 8). Der laterale Anteil repräsentiert die sensorisch-diskriminative Komponente; beteiligt sind daran in erster Linie der primäre und der sekundäre sensorische Kortex (S1/S2), der Thalamus und Anteile des Inselkortex. Zum medialen System werden der anteriore cinguläre Kortex (ACC), der präfrontale Kortex (PFC) sowie Regionen des Inselkortex gezählt; dieser Anteil verarbeitet affektive und kognitiv-evaluative Faktoren. Die Aufteilung der Regionen ist keine endgültige Definition, da bei mehreren Versuchen Abweichungen und unterschiedliche Aktivierungen erfasst werden.

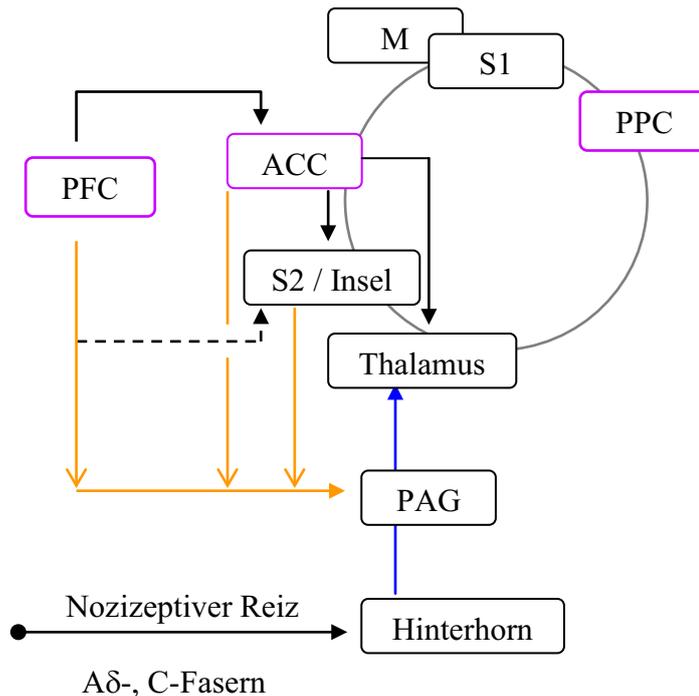


Abb. 7 Anteile der Schmerzmatrix und ihre gegenseitige Beeinflussung

ACC, PFC und PPC (Violetter Rahmen): Regionen, die kognitive Komponenten der Schmerzwahrnehmung modulieren. S1/2, M1, ACC, Insel, Thalamus, PPC (Grauer Kreis): Areale, die konstant bei Schmerzwahrnehmung aktiviert werden und untereinander verbunden sind. Blauer Pfeil: Tractus spinothalamicus lateralis. Gestrichelter Pfeil: denkbare, aber noch nicht nachgewiesene Beeinflussung. Orange Pfeile: Modulation von Anteilen des absteigenden Systems.

ACC: anteriorer cingulärer Cortex; PFC: präfrontaler Cortex; PAG: periaquäduktales Grau; S1/2: primärer/sekundärer sensorischer Cortex; M: motorischer Cortex; PPC: posteriorer parietaler Cortex (Nach Abb. Wiech et al, 2008; Apkarian et al, 2005).

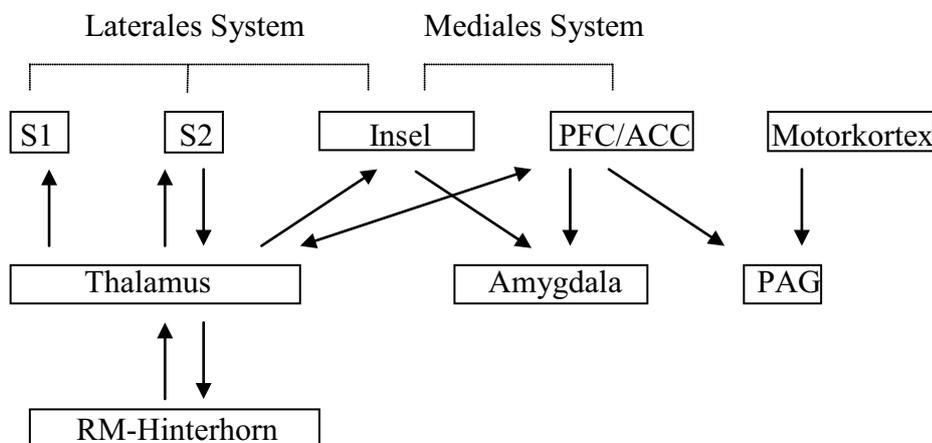


Abb. 8 Mediales und laterales System innerhalb des Schmerznetzes
(Nach Xie et al, 2009)

Kollateralen des Tractus spinothalamicus lateralis enden als Tractus spinoreticularis in der Formatio reticularis; da die Formatio reticularis Teil des aufsteigenden Aktivierungssystems ist, kommt es bei nozizeptiven Reizen neben einer bewussten Schmerzwahrnehmung zu einer allgemeinen Aufmerksamkeitssteigerung (Kahle et al, 2002).

Die sensorische Komponente nozizeptiver Stimuli führt zu einer Aktivierung in Arealen des *primären und sekundären sensorischen Cortex* (S1 und S2), welche hinter dem Sulcus centralis liegen; nozizeptive Reize werden zunächst in S2, rein taktile Stimuli in S1 verarbeitet. Unter Schmerzreizung konnte mittels EEG eine somatotope Organisation der sensorischen Cortices nachgewiesen werden, wobei die Anordnung der Signale von taktilen und nozizeptiven Stimuli in S2 sowie im Inselkortex vertauscht ist. Dies spricht für eine getrennte Verarbeitung der unterschiedlichen Stimuli in diesen Regionen.

Im *Thalamus* (v.a. Ncl. ventralis posterolateralis) treffen eingehende exterozeptive und propriozeptive Impulse zusammen. Im Diencephalon gelegen dient er als Umschaltstation, koordiniert die Afferenzen der Peripherie und der Hirnrinde und bewirkt eine affektive Wertung; von dort teilt sich das System in den medialen bzw. lateralen Anteil.

Aktivierungen im *anterioren cingulären Cortex* und in Arealen des *Inselcortex*, beides Teile des limbischen Systems, spiegeln die Verarbeitung affektiver Komponenten von Schmerz wider; negative emotionale Zustände führen zu einer Verstärkung der schmerzinduzierten Aktivität in diesen Regionen (Peyron et al, 2000). Verbindungen des limbischen Systems mit Regionen des Hirnstamms etwa über die *Corpora amygdaloidea* und den *Hypothalamus*, der für die Integration vegetativer Funktionen, wie Blutdruck, Atmung, Nahrungsaufnahmeverhalten zuständig ist, erklären die vegetativen Reaktionen des Körpers auf Schmerzreize.

Ein weiterer Bestandteil der Schmerzmatrix ist der Gyrus cinguli; er liegt oberhalb des Balkens und kann in verschiedene Subregionen unterteilt werden. Der *anteriore cinguläre Cortex*, der als Teilregion mehrerer funktioneller Netzwerke bei verschiedenen Aufgabenstellungen aktiviert wird, ist an unterschiedlichen Aspekten der Schmerzverarbeitung beteiligt. Subregionen des ACC sind in die Verarbeitung kognitiver Komponenten wie Aufmerksamkeit, Orientierung und Zielerfassung involviert; dabei kommt es vor allem bei Änderung der Aufmerksamkeit zu einer Aktivierung, weniger wenn diese über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden muss. Nach wiederholter Schmerzreizung und bei Antizipation eines bereits bekannten, akuten Schmerzstimulus kommt es in Teilen des ACC zu einer Verminderung der Aktivität; dies kann mit adaptiven kortikalen Mechanismen eines Lernprozesses zusammenhängen und Ausdruck von

Habituation sein (Peyron et al, 2000). Daneben ist der ACC an affektiven Aspekten wie Unangenehmheit, Angst und Stress beteiligt. Eine Aktivierung findet sich über verschiedene Schmerzmodalitäten hinweg und korreliert bei Gesunden mit der Bewertung der Schmerzintensität (Apkarian et al, 2005).

Aktivitäten der *Inselregion* und der darüber liegenden parietalen und frontalen Opercula zeigen sich meist bilateral und vor allem bei der Verwendung von Hitzestimuli; eine Unterscheidung zwischen verschiedenen Arealen innerhalb des Inselkortex, sowie zwischen Inselkortex und dem sekundären sensorischen Kortex ist schwierig. Posteriore Anteile der Inselregion scheinen zusammen mit S2 sensorische Komponenten von Schmerzreizen zu verarbeiten; anteriore Regionen befassen sich zusammen mit dem präfrontalen Cortex (PFC) mit kognitiven (v.a. Erinnerung) und emotionalen Aspekten (Apkarian et al, 2005). Es zeigt sich keine Korrelation zur Änderungen der Aufmerksamkeit eines Probanden (Peyron et al, 2000).

Der *präfrontale Cortex* ist ein heterogenes Areal mit verschiedenen Anteilen für die Verarbeitung von kognitiven (Erinnerung, Stimulusevaluation) und emotionalen Komponenten von Schmerzreizen. Die einzelnen präfrontalen Regionen, darunter der ventrolaterale und dorsolaterale Anteil des präfrontalen Cortex (vlPFC bzw. dlPFC), sind untereinander verknüpft. Areale des präfrontalen Cortex, die an der Interozeption beteiligt sind, zeigen bei der Erwartung eines Schmerzreizes einen Aktivitätsanstieg, wobei das Maß der Antizipation bei Gesunden mit der Wertung der Schmerzintensität korreliert (Tracey et al, 2007; Tracey, 2008); neben einer Aktivierung im PFC kommt es zu Aktivierungen in S1, ACC, PAG, Insel und Cerebellum (Apkarian et al, 2005). Die Erwartung führt zur Anpassung sensorischer, kognitiver und motorischer Systeme und beeinflusst die Antworten auf den Stimulus; dieser wird zum Beispiel niedriger gewertet, wenn der Proband einen schwächeren Reiz erwartet hatte.

Kognitive Verarbeitung findet in Verbindung mit parietalen Arealen statt. Anteile des präfrontalen Cortex und des posterioren parietalen Cortex (PPC) sind an Netzwerken beteiligt, welche Aufmerksamkeit, etwa zur Stimuluslokalisation, und Erinnerung widerspiegeln. Unabhängig von der Seite, an welcher der Stimulus appliziert wird, ist die Aktivität rechtskortikal meist stärker als linkskortikal (Peyron et al, 2000).

Die Aktivität medialer Anteile des PFC korreliert mit der Intensität des Schmerzreizes; sie stehen zusammen mit rostralen Anteilen des ACC in Verbindung zu limbischen Regionen, die emotionale Aspekte der Schmerzwahrnehmung verarbeiten. Auch der ventrolaterale Anteil des PFC nimmt eine Rolle bei der emotionalen Bewertung nozizeptiver Stimuli und deren

Neubewertung ein. Mit zunehmender Überzeugung des Probanden, die Kontrolle über den Schmerzreiz zu haben, nimmt die Aktivität im vIPFC zu, in ACC, Insel und S2 nimmt sie dagegen ab; die Schmerzintensität wird niedriger gewertet. Bei einem Gefühl von Kontrollverlust können kognitive Vorgänge amplifizierend wirken und die Aufmerksamkeit wird auf den Schmerz gelenkt (Wiech et al, 2008).

Der präfrontale Cortex mit seinen verschiedenen Subregionen ist Quelle der Schmerzmodulation; er moduliert die funktionelle Konnektivität zwischen Regionen und beeinflusst neben anderen Arealen der Schmerzmatrix auch das absteigende inhibitorische System, weshalb der ventromediale präfrontale Cortex (vmPFC) auch als „pain control center“ bezeichnet wird (Wiech et al, 2008). Ein Aktivitätsanstieg in dieser Region ist mit abnehmendem Schmerzaffekt verbunden, vermutlich aufgrund von Inhibition der funktionellen Konnektivität zwischen Thalamus und Mittelhirn (Valet et al, 2004; Wiech et al, 2008). Daneben haben dorsolaterale Anteile (BA 8, 9, 46) des PFC Einfluss auf cortico-corticale und cortico-subcorticale Verbindungen.

Aktivierungen im *Motorcortex* werden darauf zurückgeführt, dass der Proband eine Abwehr- oder Entzugsbewegung plant oder eine entsprechende Bewegung unterdrückt (Peyron et al, 2000).

Die Verarbeitung von akutem und chronischem Schmerz weist Unterschiede auf. Bei *akutem Schmerz* steht die sensorische Verarbeitung im Vordergrund: Über den spinothalamischen Weg erfolgt eine Aktivierung des sekundären sensorischen Cortex, des insulären Cortex und von Teilen des anterioren cingulären Cortex; auch Anteile des präfrontalen Cortex und des Thalamus sind beteiligt. Weitere Regionen, die je nach Umständen aktiviert werden, sind die Basalganglien, das Cerebellum, die Amygdala, der Hippocampus und Regionen im parietalen und temporalen Cortex.

Bei *chronischem Schmerz* nimmt die Verarbeitung über den spinothalamischen Weg ab und emotionale Komponenten mit Prozessierung unter anderem im präfrontalen Cortex erhalten mehr Gewicht; die gesteigerte Aktivität des PFC bei chronischen Schmerzen wird dadurch erklärt, dass bei langanhaltendem Schmerzerleben emotionale und kognitive Aspekte stärker vertreten sind. Ist das Gehirn über einen längeren Zeitraum mit Schmerz konfrontiert, kommt es weiterhin zu Aktivierungen von Hippocampus, superiorem frontalen Gyrus, PPC und Cerebellum (Wiech et al, 2008).

1.3.4 Absteigendes modulatorisches System und Schmerzinhibition

Verschiedene Areale des Gehirns und ihre Verbindung untereinander ermöglichen eine Modulation der Wahrnehmung nozizeptiver Reize. Die Weiterleitung und Verarbeitung von Schmerz kann durch diese zentralen Mechanismen beeinflusst und teilweise unterdrückt werden. Eine wichtige Rolle nimmt dabei die Substantia grisea periaquaeductalis (= periaquäduktales Grau) ein, eine Ansammlung von grauer Substanz, die das Aquädukt umgibt; von ihr aus gehen Faserbahnen zum limbischen System und absteigende Bahnen ins Rückenmark, welche die Schmerzinhibition bewirken. Die Beeinflussung der afferenten Weiterleitung eines Schmerzreizes durch Aktivierung absteigender, hemmender Systeme wie etwa durch die Aktivierung im periaquäduktalen Grau (PAG) führt zur Inhibition der Schmerzwahrnehmung; Interneurone hemmen dabei die Schmerzweiterleitung am zweiten Neuron im Hinterhorn des Rückenmarks. Es zeigt sich eine Korrelation mit einer Abnahme der Schmerzwertung. Areale des PAG werden bei Ablenkung des Probanden vom Schmerzreiz aktiviert; neben dem PAG sind daran der ACC und Regionen des orbitofrontalen Cortex beteiligt (Apkarian et al, 2005), ihre funktionelle Konnektivität ist gesteigert (Wiech et al, 2008). Das PAG und posteriore Abschnitte des Thalamus werden ihrerseits von Anteilen des cingulofrontalen Cortex und anterioren Arealen der Insel (Wiech et al, 2008) moduliert (Top-down-Beeinflussung); zwischen den kortikalen Regionen und Arealen des Hirnstamms finden sich funktionelle und anatomische Verbindungen (Bahnen der weißen Substanz) (Tracey et al, 2007; Tracey, 2008). Weitere Bestandteile des modulierenden Systems sind u.a. Amygdala, Ncl. cuneiformis und rostrale ventromediale Anteile der Medulla.

2. Material und Methoden

2.1. Probandenkollektiv

Aus einer größeren Studie mit einer Teilnehmerzahl von $n=30$, bei der zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen durch wiederholte Schmerzstimulation über zwei Wochen untersucht wurden (Vogel, 2008), erhielten 13 männliche, gesunde, rechtshändige Probanden im Alter zwischen 30 und 65 Jahren fMRT-Ruhemessungen („Ruhe-fMRT“ bzw. „rest-fMRI“) vor und nach zweiwöchiger Schmerzstimulation. Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren internistische, neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen, sowie eine Neigung zur Klaustrophobie oder das Vorhandensein von Metallteilen im Körper, die eine MRT Untersuchung nicht erlauben. Die Rechtshändigkeit wurde mittels des Edinburgh Händigkeit-Fragebogens (Oldfield, 1971) überprüft.

In einem Vorgespräch erfolgte in Kleingruppen die Aufklärung über den Versuchsablauf und mögliche Risiken; um Ausschlusskriterien noch gezielter abzufragen und den Interessenten die Möglichkeit zu geben, Fragen bezüglich der Studie zu stellen, fanden schließlich noch Einzelgespräche statt.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt. Nach ausführlicher Erläuterung des Versuchsablaufs und der gesundheitlichen Risiken gemäß der Deklaration von Helsinki erklärten sich alle Teilnehmer schriftlich bereit, an der Studie teilzunehmen (Vogel, 2008).

2.2. Versuchsprotokoll

Versuchsdesign

Den 13 Probanden wurden über einen Versuchszeitraum von 11 aufeinander folgenden Werktagen täglich 16 Hitzereize innerhalb von etwa 22 Minuten appliziert, wobei 8 der 16 Stimuli schmerzhafte Reize waren. Es wurden abwechselnd schmerzhafte und nicht-schmerzhafte Hitzereize appliziert, wobei die Dauer eines jeden Stimulus 40 Sekunden betrug. Zwischen den Stimuli wurde die Temperatur für weitere 40 Sekunden auf einer Baseline von 35 °C gehalten.

An Tag 1 und an Tag 11 wurden unter Ruhebedingungen und unter Hitzestimulation funktionelle MRT-Aufnahmen erstellt. Psycho-physiologische Daten wurden mittels zweier Fragebögen (HADS und FESV) und einer Numerischen Rating Skala (NRS) erhoben (vgl. Abb. 9).

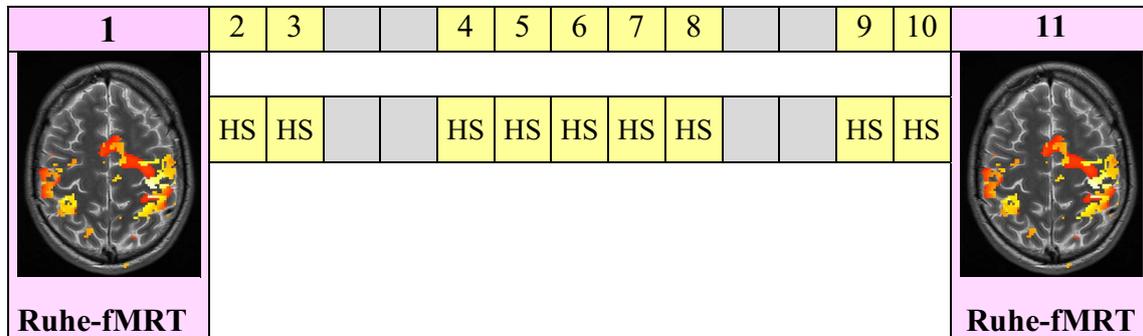
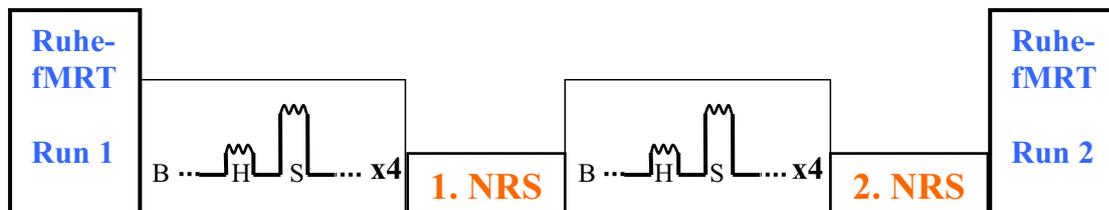
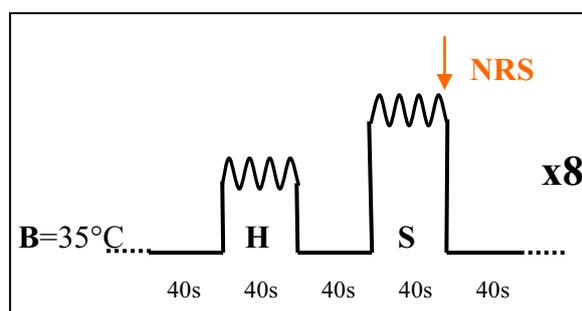


Abb. 9 Versuchsablauf von Tag 1 bis Tag 11

A) Ablauf der Schmerzstimulation an Tag 1 und Tag 11



B) Ablauf der Stimulation an Tag 2 bis Tag 10



B = Baseline (35 °C); H =Hitze; S = schmerzhafter Reiz
 fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie
 NRS = Numerische Rating Skala; Rating der Schmerzintensität
 □ = Samstag, Sonntag: keine Stimulation

Für die Erzeugung der Hitzereize wurde eine 3x3 cm große Thermode benutzt, die nach dem Peltierprinzip arbeitet (*Thermo-Sensory-Analyser 2001 System* (TSA 2001) der Firma MEDOC™, Ramat Yishai, Israel).

Stimulationspunkte waren an der Vorderseite des rechten Unterarms knapp proximal des Handgelenkes, knapp distal der Ellenbeuge und in der Mitte zwischen beiden genannten Punkten. Im Kernspintomographen war die Innenseite des rechten Handgelenks der Stimulationspunkt.

Die Teilnehmer gaben aus einer Reihe stufenförmig ansteigender Hitzereize (beginnend bei 35,0°C, Abstufung 0,5°C) die Stimuli an, die sie als „Wärme“, „Hitze“, „leicht schmerzhaft“ und „mittel schmerzhaft“ empfanden. Diese Schwellenbestimmung wurde täglich vorgenommen, an den Tagen 1 und 11 außerhalb des MRT- Untersuchungsraums. Auf der Numerischen Rating Skala (NRS) wurde der „leicht schmerzhaft“ Stimulus als Skalenpunkt 1 von 10 definiert, der „mittel schmerzhaft“ als Punkt 5 von 10 der Skala. Die schmerzhafteste Stimulation richtete sich stets nach der Temperatur, die am ersten Tag ermittelt wurde, wobei der Temperaturwert, den die Probanden an Tag 1 als „mittel schmerzhaft“ angegeben hatten, als schmerzhafter Reiz verwendet wurde. Der Wert für die nicht-schmerzhafteste Hitze wurde 3°C unterhalb des Stimulus für schmerzhafteste Reize festgelegt.

Um Hautschäden durch eine zu hohe Temperatur zu vermeiden, wurde mit höchstens 46°C stimuliert, auch wenn die von den Teilnehmern als schmerzhaft angegebene Temperatur über 46°C lag; die Temperatur des schmerzhaften Reizes oszillierte während des Versuchablaufs mit einer Frequenz von 0,5Hz und einer Amplitude von +1°C um die schmerzhafteste Reizschwelle. Die Platzierung der Thermode am Unterarm wechselte täglich, um einer lokalen Sensibilisierung und einer Habituation vorzubeugen.

Erfassung der Verhaltensdaten

Die Probanden wurden gebeten, an Tag 1 und Tag 11 vor Beginn der MRT-Aufnahmen einen HADS-Fragebogen und nach durchgeführter funktioneller Magnetresonanztomographie einen FESV-Fragebogen zu beantworten; dies geschah nicht an den Tagen 2 bis 10.

Mit Hilfe der NRS wurde an den Tagen 2 bis 10 jeder einzelne der acht schmerzhaften Reize bezüglich der Schmerzintensität und -unangenehmheit bewertet, ohne eine Bewertung mehrerer Stimuli zusammen zu erfassen. An Tag 1 und Tag 11 wurde die durchschnittlich empfundene Schmerzintensität und -unangenehmheit nach je 4 Stimulusabfolgen abgefragt.

fMRT-Messung und Parameter

Die funktionelle Kernspinuntersuchung erfolgte an einem Siemens Symphony 1,5 Tesla Scanner mittels Echo Planar Imaging (EPI)- Sequenztechnik. Aquisitionsparameter waren: TR 3000ms; TE: 50ms; Matrix: 64x64; FOV: 230x230 mm²; Flipwinkel: 90°; 28 Schichten (5mm Dicke). Zudem erfolgte eine sagittale Aufnahme des Gehirns in isotrop hochaufgelöster (Matrix: 256x256x160, Voxelgröße: 1x1x1 mm³) T1-Wichtung.

An Tag 1 und Tag 11 wurden jeweils zwei Runs in Ruhe durchgeführt (Run1, Run2). Für die Ruhe-fMRT- Messungen betrug die Anzahl der Bilder pro Run 114.

2.3 Auswertung der Bilddaten

Die Bilddaten der Ruhebedingung wurden mittels SPM5 präprozessiert (Realign, Unwarp, Koregistrierung, Normalisierung, Smoothing), gefolgt von der modellfreien Auswertung mittels GIFT (Group ICA (Independent component analysis) of fMRI Toolbox). Die Gruppenanalyse beruht auf dem allgemeinen linearen Modell (= GLM, general linear model) mittels SPM5. Die random effect analysis (= RFX, Gruppenanalyse) wurde mittels der two-way analysis of variance (ANOVA) durchgeführt (vgl. 2.3).

Ausgewertet wurden nur die EPI-Bilder der fMRT-Daten unter Ruhebedingungen, da die Analyse der Aktivierungsdaten unter Schmerzstimulation Bestandteil einer anderen Doktorarbeit war (Vogel, 2008).

2.3.1 Präprozessierung der Bilddaten

Ziel der Präprozessierung ist es, unerwünschte Variabilität, hervorgerufen etwa durch Bewegungsartefakte, innerhalb der Daten weitmöglichst zu beseitigen, die Analyse und statistische Aussagekraft der experimentell induzierten Aktivierungssignale zu verbessern und die Ergebnisse innerhalb einer Studie und mit anderen Arbeiten vergleichen zu können.

Die Präprozessierung erfolgte mittels der Software SPM5 im Batchskript-Modus; sie umfasste mehrere Schritte, auf welche im Folgenden näher eingegangen wird: Realignment und Unwarping, Koregistrierung, Segmentierung, Normalisierung und Smoothing. Diese werden für jeden Probanden separat für beide Termine wiederholt.

Die individuellen Gehirne wurden zunächst mittels manueller Orientierung dem Standardkoordinatensystem nach Talairach und Tournoux angepasst.

Realignment und *Unwarping* dienen der Beseitigung von Bewegungsartefakten und von Effekten der Feldinhomogenitäten des Scanners. *Realignment* ist der Abgleich durch die rigid-body-Transformation; *Unwarping* dient der Korrektur von Intensitätsschwankungen durch Feldinhomogenitäten. Es werden alle EPI-Bilder des ersten und zweiten Runs getrennt voneinander ausgewählt und bezüglich sechs Parameter (drei Raumrichtungen und drei Rotationsbewegungen) an ein Referenzbild, meist das erste EPI-Bild eines Scans, angepasst. Diese Verschiebungen und Drehungen verändern die Lage, nicht aber die Form eines Objekts; sie werden deshalb als rigid-body-Transformation bezeichnet.

Die *Koregistrierung* ermöglicht die Übertragung der Exaktheit der anatomischen Darstellung auf die weniger präzisen funktionellen Bilder. Mittels rigid-body-Transformation werden funktionelle und anatomische Daten eines Runs zusammengeführt; als „reference image“ dient das erste EPI-Bild, als „source image“ ein Anatomie-Bild des ersten Runs.

Die *Segmentierung* vollzieht eine Auftrennung bezüglich grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor, so dass die folgende Normalisierung zwischen den entsprechenden Kompartimenten und nicht undifferenziert über alle hinweg stattfindet.

Durch räumliche *Normalisierung* werden die Ergebnisse repräsentativ für ein Standardkollektiv dargestellt; dabei werden die Bilddaten unter Verwendung des MNI 152-Gehirns als Vorlage auf eine Voxelgröße von $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$ normalisiert. Dies geschieht zunächst getrennt für Anatomie und EPis; die Daten werden später zusammengeführt.

Das *Smoothing* verbessert die Validität statistischer Tests und die Anzahl der falsch positiven Ergebnisse wird geringer. Dies wird durch ein größer definiertes Voxel ermöglicht, in welchem der Unterschied zwischen Rauschen und den wesentlichen Signalen deutlicher ist als in einem kleineren Volumen. Die Ausdehnung des Volumens erfolgt mittels des Gaussian Smoothing Kernel mit $8 \times 8 \times 8 \text{ mm}^3$ FWHM (full-width at half maximum) über alle Bilder eines Runs (Huettel et al, 2004).

Des Weiteren werden im Rahmen der Präprozessierung artefaktverursachende Frequenzen etwa durch Herzschlag oder Atmung durch die Verwendung von Filtern weitestgehend eliminiert ($f = 0,3$ bis $1,0 \text{ Hz}$) (De Luca et al, 2006) und so das Verhältnis von Signal zu Rauschen zusätzlich verbessert.

2.3.2 Datengetriebene, modellfreie Auswertung der Bilddaten mittels der GIFT Software

Im Anschluss an die Präprozessierung (vgl. 2.3.1) erfolgte die Weiterverarbeitung der Daten mittels der Software *Group ICA (Independent component analysis) of fMRI Toolbox (GIFT)*, die unter Matlab 7.1 läuft. Mit Hilfe dieser Software können in Datensätzen der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) unabhängige Komponenten innerhalb einer Gruppe von Probanden ermittelt werden.

Die Toolbox der verwendeten GIFT-Version 1.3d beinhaltet drei Funktionen: Setup ICA-Analysis, Run analysis und Display GUI.

Unter **Setup ICA-Analysis** werden bei den ICA-defaults *Masking* und *Scaling* ausgewählt. Aus den segmentierten Anatomiebilddaten der Probanden wird eine *grey matter mask* erstellt; sie dient der Unterscheidung zwischen grauer Substanz, weißer Substanz und Liquor, wobei der Schwerpunkt der Analyse auf der grauen Substanz liegt und so die Einbeziehung irrelevanter Daten in die Analyse verringert wird. Die Anzahl der später geschätzten Komponenten kann dadurch einerseits abnehmen, da ein Signal, das durch Liquor hervorgerufen wurde, nicht mehr erfasst wird; andererseits ermöglicht es eine bessere Differenzierung der Signale in der grauen Substanz und infolge dessen erhöht sich möglicherweise die Komponentenanzahl.

Für das *Scaling* wird der z-score angegeben, welcher in der Darstellung der Ergebnisse die Grauwerte, für welche bei den verschiedenen Messungen kein gemeinsamer Ausgangswert existiert, auf einen gemeinsamen Ausgangswert kalibriert und so eine Angabe der Aktivität in Absolutwerten ermöglicht.

Bei der Ermittlung der unabhängigen Komponenten besteht die Möglichkeit, sie durch das Programm schätzen zu lassen oder selbst per Hand eine Anzahl einzugeben, welche in den Bilddaten aufgefunden werden soll. Um sicher zu sein, dass die ermittelten Signale unabhängige Signalquellen sind, wird die Entropie maximiert, da Variablen, die in größtmöglicher Unordnung verteilt sind, mit großer Wahrscheinlichkeit unabhängig voneinander sind. Das Auffinden unabhängiger Signale durch Maximierung der Entropie wird durch den Algorithmus *Infomax* ermöglicht (Stone, 2004).

Die Durchführung der Analyse (**Run analysis**) vollzieht GIFT in drei Schritten:

- Principal component analysis (PCA)
- Independent component analysis (ICA)
- Back reconstruction

Um die große Menge an Daten mit Hilfe der ICA bearbeiten zu können, muss zunächst mittels der Principal component analysis (PCA) eine Reduktion stattfinden, welche den Datensatz verkleinert ohne dabei wesentliche Informationen zu verlieren.

Die Daten werden als Punktwolke in einem kartesischen Koordinatensystem dargestellt. Für die Datenpunkte wird nun diejenige Näherungsgerade gesucht, für welche die Summe der Abstandsquadrate der Datenpunkte von der Geraden den kleinsten Wert annimmt. Diese Gerade entspricht der ersten Hauptkomponente. Die Ermittlung der Näherungsgeraden und damit Hauptkomponenten wird fortgesetzt bis nur noch ein sehr kleiner Anteil der Punktwolke durch eine weitere Gerade repräsentiert wird (vgl. Abb. 10). Die so herausgefilterte Informationen reichen aus, um den ursprünglichen Datensatz zu repräsentieren; sie sind dabei aber gleichzeitig auf ein Maß reduziert, welches die Anwendung der ICA ermöglicht.

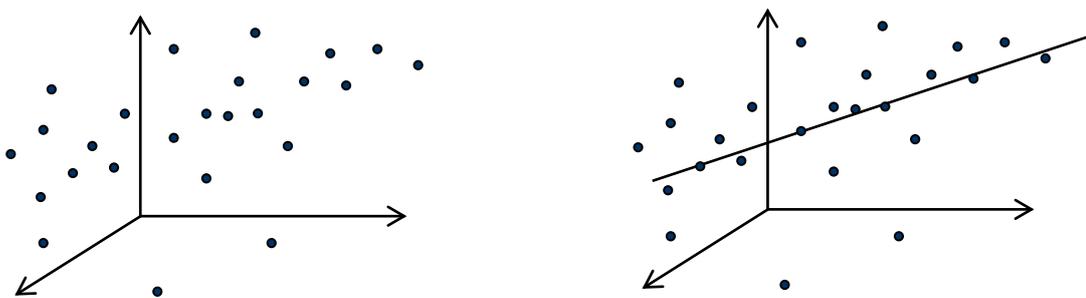


Abb. 10 Datenreduktion mit geringem Datenverlust

Beispiel anhand einer von mehreren möglichen Geraden, welche möglichst viele Koordinaten einer Punktwolke repräsentiert.

Die Independent component analysis (ICA) ist eine Methode der „blind source separation“, welche Daten bestimmten Signalquellen zuordnen kann, ohne genauere Informationen über die Art der Signalquelle zu besitzen (Stone, J.V., 2004). Sie erlaubt es, aus einer aufgezeichneten Signalmischung die ursprünglichen, voneinander unabhängigen Quellen zu ermitteln, wohingegen die PCA unkorrelierte Signale darstellt (vgl. Abb. 11).

Bei der Auswertung der fMRT-Daten stellen Neurone eine Signalquelle dar, wenn ihre Voxelaktivität korreliert und sich gleichzeitig von anderen Signalen unterscheidet, unabhängig davon, ob sie sich direkt nebeneinander befinden oder ob sie in verschiedenen Regionen des Gehirns lokalisiert sind. Mehrere dieser Quellen ergeben eine Komponente; Voraussetzung dabei ist, dass die Quellen stationär sind und bleiben (Calhoun et al, 2008).

So entstehen „functional connectivity maps“ (Huettel, 2004), die unabhängig von einer experimentellen Aufgabe (task), funktionelle Verbindungen verschiedener Hirnregionen und intrinsische „resting state networks“ (RSNs) darstellen.



Abb. 11 Prinzip der Independent Component Analysis (ICA)

In Anlehnung an Figur 1 aus Brown et al (S. 56, 2001)

Zur Veranschaulichung sprechen Brown et al (2001) von einer “neuronalen Cocktailparty“: Durch die ICA ist es möglich, die einzelnen Unterhaltungen einer aufgezeichneten Mischung bestimmten Gästen einer Cocktailparty zuzuordnen. Dabei führt ein Gast nicht nur ein Gespräch etwa mit seinen Nachbarn, sondern auch mit einer Person, die sich am anderen Ende des Raumes befindet. Das bedeutet, eine Quelle kann in mehreren Komponenten vertreten sein und ein aufgezeichnetes BOLD-Signal kann mehrere Komponenten widerspiegeln; Komponente 1 hat z.B. einen Anteil am erfassten BOLD-Signal von 60%, Komponente 2 einen Anteil von 25%, Komponente 3 von 15% (vgl. Abb. 12).

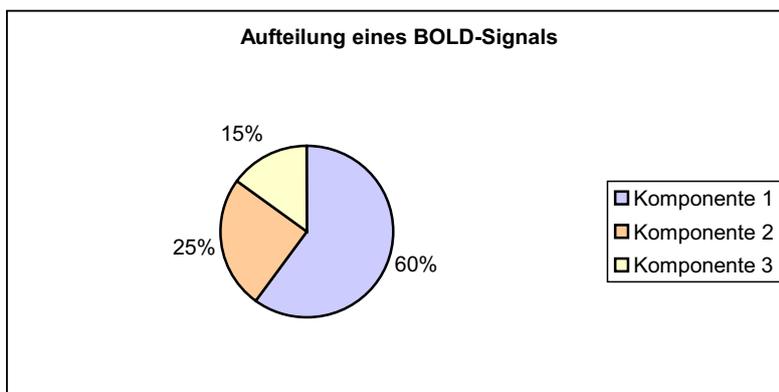


Abb. 12 Anteile der Komponenten am BOLD-Signal

Mittels der Back reconstruction werden unter Verwendung der in der ICA ermittelten Komponenten und der Ergebnisse aus der Datenrekonstruktion für jeden einzelnen Probanden

individuell die Komponenten ermittelt. Dieser Schritt ist nötig, um die Daten mit Hilfe von SPM5 auswerten zu können.

Im **Display GUI** können die einzelnen Komponenten betrachtet werden; für jeden Probanden individuell oder als „mean“-Datei gemittelt über alle Teilnehmer, welche dem z-Score gemäß transformiert wurde (Sorg et al, 2007).

Für die Darstellung der Bilddaten wurde eine Farbskalierung gewählt, die innerhalb eines Bildes eine Korrelation (rote Färbung) bzw. Antikorrelation (blaue Färbung) zwischen den Komponenten deutlich macht. Die Auswahl der Komponenten erfolgt durch den Betrachter unter Berücksichtigung von Artefakten, welche am Übergang zwischen verschiedenen Substanzen entstehen, etwa hin zu Liquorräumen oder zur Schädelkalotte oder durch große Gefäße verursacht werden. Komponenten, die eine geringe Reliabilität zeigen, werden ebenfalls vernachlässigt.

Vorteile der ICA bzw. GIFT sind, dass nicht von vornherein eine Region bestimmt werden muss, welche betrachtet werden soll (sog. ROI = region of interest) (Fox et al, 2007), und dass Ruhedaten ohne Aufgabenstellung an den Probanden ausgewertet werden können. Nachteilig ist die Tatsache, dass bei der Auswertung der Daten der Betrachter darüber entscheidet, ob eine erstellte Komponente ein Artefakt ist oder ein relevantes Ergebnis darstellt (van den Heuvel et al, 2008). Es besteht weiterhin keine absolute Sicherheit, dass die gewonnenen Komponenten Ruhenetzwerke repräsentieren, da die Aufforderung an Probanden, sich zu entspannen und nicht explizit zu denken, für die Teilnehmer schwer durchzuführen ist und von Außenstehenden nicht kontrolliert werden kann. Ungenauigkeiten in der statistischen Auswertung wurden dadurch vermieden, dass die Bilder aller 13 Probanden in eine Analyse gegeben wurden; so entfiel ein Abgleich der Komponenten zwischen den Terminen durch den Betrachter, durch den eine ungewollte Varianz entstehen kann.

2.3.3. Statistische Gruppenanalyse mittels GLM (general linear model)

Die statistische Auswertung der Daten wird in SPM5 mittels GLM durchgeführt. Verwendet werden die Bilddaten einer in GIFT ermittelten Komponente aller Probanden; die Schritte werden für jede weitere Komponente wiederholt.

Das GLM stellt die fMRT – Daten in einem linearen Modell dar, in welchem die beobachtete Variabilität eine Kombination aus Effekten beruhend auf dem durchgeführten Experiment

einerseits und Rauschen andererseits ist. Innerhalb des GLM erlaubt *flexible factorial* die Auswertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der zwei Termine (T1 und T2, wobei $T1 > T2 = (\text{Run } 1_{T1} + \text{Run } 2_{T1}) > (\text{Run } 1_{T2} + \text{Run } 2_{T2})$; $T2 > T1 = (\text{Run } 1_{T2} + \text{Run } 2_{T2}) > (\text{Run } 1_{T1} + \text{Run } 2_{T1})$) und deren Runs (u.a. $\text{Run}1 > \text{Run}2 = (\text{Run } 1_{T1} + \text{Run } 1_{T2}) > (\text{Run } 2_{T1} + \text{Run } 2_{T2})$; $\text{Run}2 > \text{Run}1 = (\text{Run } 2_{T1} + \text{Run } 2_{T2}) > (\text{Run } 1_{T1} + \text{Run } 1_{T2})$). Interaktionsanalysen ermöglichen die Wertung des Anteils eines Runs an einem beobachteten Termineffekt.

Da die Durchführung der Tests (one-sample t-Test, two-sample t-Test etc.) voxelweise erfolgt, ergibt sich eine Anzahl von mehreren tausend Tests und damit eine umso höhere Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse (Huettel et al, 2004). Zur Lösung dieses Problems, welches auch als „multiple comparison problem“ bezeichnet wird, kann die Anzahl der Tests verringert werden, wenn Voxel, deren Aktivität korreliert, als Einheit angesehen werden. Durch das Smoothing der Präprozessierung wird eine mögliche Unabhängigkeit eines jeden einzelnen Voxels gegenüber allen anderen bereits aufgehoben; die Anzahl der zu testenden Einheiten ist demnach abhängig vom zuvor eingesetzten Gaussian filter (Gaussian random field). Ähnlich wirkt sich die Festlegung einer Clusterschwelle aus; von einem Cluster spricht man, wenn mehr als 3 bis 6 nebeneinander liegende Voxel aktiv sind. Ist ein einzelnes Voxel aktiv, kann dies auf Zufall beruhen; mit zunehmender Clustergröße sinkt die Testanzahl und damit die Wahrscheinlichkeit eines falsch positiven Ergebnisses. Dieses Vorgehen wird dem Herabsetzen des α -Wertes in Abhängigkeit zur Anzahl der durchgeführten Tests (sog. Bonferroni-Korrektur) vorgezogen, da diese Korrektur einen Anstieg des Typ II – Fehlers zur Folge hat, das heißt signifikant aktive Voxel werden nicht als solche erkannt.

Um festzustellen, ob die Ergebnisse auf die Population übertragbar sind, aus welcher die Probanden stammen, wird eine „random effect - Analyse“ durchgeführt. Bei dieser wird pro Teilnehmer das Ergebnis auf Signifikanz hin überprüft und anschließend jede individuelle Statistik an sich auf Signifikanz getestet; kann dies nachgewiesen werden, sind die Ergebnisse übertragbar (Huettel et al, 2004).

Die Ergebnisse werden in „statistical parametric maps“ (SPM) dargestellt, wobei verschiedene p-Werte angesetzt werden können. Die Testergebnisse können einer tabellarischen Übersicht entnommen oder dreidimensional in einer gläsernen Ansicht bzw. nach Wahl eines anatomischen Bildes in farblicher Abstufung wiedergegeben werden.

2.4. Erhebung psycho-physiologischer Daten

Zur Erfassung psycho-physiologischer Daten kamen drei verschiedene Verfahren zum Einsatz.

Um Intensität (I) und Unangenehmheit (U) der Schmerzreize zu ermitteln, wurde bei der täglichen Hitzestimulation eine Numerische Rating Skala (NRS) verwendet, welche der häufig eingesetzten Visuellen Analogskala (VAS) ähnelt. Sie ermöglicht dem Probanden eine mündliche Angabe über die Schmerzintensität beziehungsweise Schmerzunangenehmheit und zeichnet somit sowohl die sensorische als auch die affektive Komponente der Stimuli auf. Die Spannweite der Skala reicht von 0 („kein Schmerz“, „nicht unangenehm“) bis 10 („stärkster vorstellbarer Schmerz“, „denkbar unangenehmstes Gefühl“), wobei eine Unterteilung in Schritten von 0,5 Skalenpunkten möglich war.

Des Weiteren wurden Angst und Depressivität der Teilnehmer beurteilt. Dies geschah mittels der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), welche u.a. als Screeningverfahren oder zur Erfassung und Verlaufsdokumentation reaktiver Störungen verwendet wird. Der Fragebogen wird bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden verwendet und besteht aus 14 Single-Choice Fragen, wobei sich je eine Hälfte der Fragen der Erfassung von Angst bzw. Depressivität in den vorangegangenen sieben Tagen widmet. Die Probanden sollten die Fragen möglichst spontan beantworten (Snaith, 2003).

Der Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung (FESV) schließlich ermittelt die Bewältigungsfähigkeit (BW) häufig wiederkehrender Schmerzen und die Beeinträchtigung (BE) der Probanden durch diese. Die Teilnehmer können die Fragen ohne zeitliche Einschränkung bearbeiten. Der Abschnitt FESV – BW wird unterteilt in kognitive und behaviorale Schmerzbewältigung. Dabei zählen zur kognitiven Bewältigung Handlungsplanungskompetenz, kognitive Umstrukturierung und Kompetenzerleben (je 4 Fragen); die behaviorale Bewältigung umfasst mentale Ablenkung, gegensteuernde Aktivitäten, Ruhe- und Entspannungstechniken (je 4 Fragen). Der Abschnitt FESV-BE beinhaltet schmerzbedingte Hilflosigkeit und Depression (5 Fragen), schmerzbedingte Angst (4 Fragen) und schmerzbedingten Ärger (5 Fragen).

Der Fragebogen erfasst nicht das Schmerzerleben selbst und wird deshalb durch die NRS ergänzt.

2.5 Psycho-physiologische Daten und Bilddaten: Regressionsanalysen

Ziel einer Regressionsanalyse ist es, Beziehungen zwischen einer abhängigen Response-Variablen und einer oder mehreren unabhängigen Prädiktor-Variablen festzustellen; diese Beziehungen können linear oder nicht-linear sein.

Bei der Darstellung der Messwerte innerhalb eines Koordinatensystems kann ein linearer Zusammenhang vermutet und dieser mittels der einfachen linearen Regressionsanalyse untersucht werden. Um die geschätzte Regressionsgerade innerhalb eines Streudiagramms (z.B. Punktwolke) exakter zu positionieren, wird die Methode der kleinsten Quadrate angewandt (vgl. Abb. 13); dabei wird die Abweichung (e_i) der einzelnen Messpunkte von der geschätzten Regressionsgeraden ermittelt und jeder Wert quadriert (e_i^2). Die Lage der Geraden wird korrigiert, bis die Summe der Abweichungsquadrate kleinst möglich ist. Je näher die Punktwerte an der Geraden liegen, umso stärker ist die Korrelation zwischen den Werten; ein kausaler Zusammenhang ist dadurch nicht nachgewiesen.

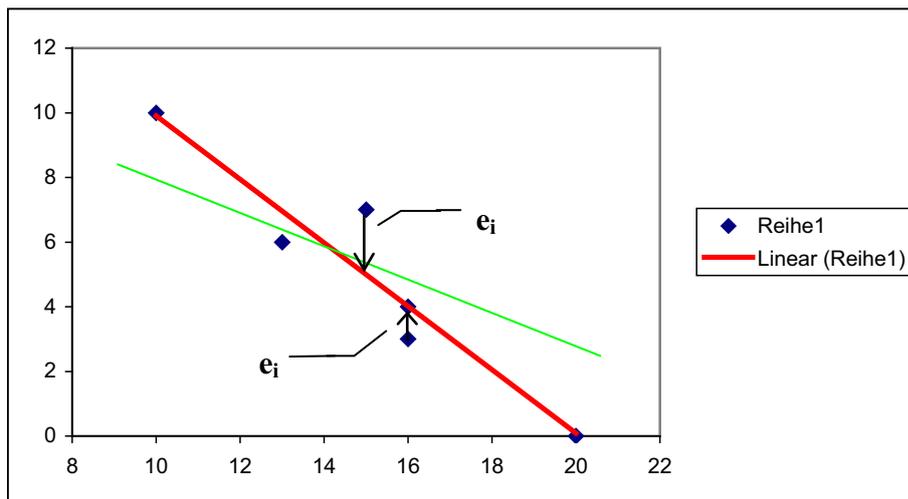


Abb. 13 Lineare Regressionsanalyse; Regressionsgeraden

◆: Messpunkt; rote Linie: geschätzte Gerade; grüne Linie: wahre, aber unbekannte Regressionsgerade; e_i : Abweichung eines Messpunktes von der geschätzten Regressionsgeraden

Nichtlineare Regressionen ergeben u.a. exponentielle Systeme; dabei ist meist nur eine näherungsweise Lösung möglich.

Für die Analyse der vorliegenden Daten wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, da eine mögliche lineare Beziehung zwischen zwei Variablen am leichtesten zu ermitteln ist.

Die Signifikanz der Ergebnisse einer Regressionsanalyse wird mittels eines zweiseitigen Tests geprüft. Um den Zusammenhang der Response- und Prädiktorvariablen zu beschreiben, wird der Korrelationskoeffizient r ($-1 \leq r \leq +1$) bestimmt; ist r größer 0, besteht eine positive

Korrelation, bei r kleiner 0 eine negative Korrelation. Ist r gleich 0, besteht kein Zusammenhang zwischen den Variablen. Korrelationskoeffizienten ermöglichen somit eine Aussage über das Maß der Abhängigkeit zwischen quantitativen Merkmalen.

Von den Ruhe-Bilddaten des fMRT wurde der z-Score gemittelt über alle Voxel einer bestimmten Region (z.B. sensomotorische Region) verwendet; der z-Score spiegelt somit die Netzwerkaktivität wider. Von den psycho-physiologischen Verhaltensdaten gehen die Werte der Numerischen Rating Skala (NRS) zur Bestimmung der Schmerzintensität (NRS-I) in die Analyse ein; dabei wird jeweils der Mittelwert aus der Bewertung der ersten und der zweiten acht Stimuli zwischen den fMRT-Ruhemessungen gebildet. Um längerfristige Veränderungen zu erfassen, wird sowohl für die Bilddaten als auch für die Verhaltensdaten die Differenz Δz bzw. $\Delta \text{NRS-I}$ zwischen den Ausgangswerten und den Werten an Tag 11 gebildet:

$\Delta z = z\text{-Score}_{\text{Tag11}} - z\text{-Score}_{\text{Tag1}}$; $\Delta \text{NRS-I} = \text{NRS-I}_{\text{Tag11}} - \text{NRS-I}_{\text{Tag1}}$. Die Regressionsanalyse stellt die Beziehungen zwischen z-Scores und Schmerzbewertung bzw. zwischen den z-Scores verschiedener Regionen dar. Eine signifikante Regression zeigt den Zusammenhang zwischen der abhängigen Variablen (z.B. z-Score) und der unabhängigen Variablen (z.B. NRS-I), deren Verhalten analysiert werden soll.

3. Ergebnisse

3.1 Funktionelle Ruhenetzwerke beim Menschen

Mittels GIFT wurden die unabhängigen Komponenten der fMRT-Bilddaten der 4 Runs in Ruhe ermittelt; wie im Methodenteil bereits beschrieben wurden 2 Runs an Tag 1 (= Termin1 = T1) und 2 Runs an Tag 11 (= Termin2 = T2) jeweils vor und nach Schmerzstimulation aufgezeichnet. Die Bilder aller Runs der 13 Probanden wurden in eine Analyse gegeben.

Anhand des MDL - Kriteriums wurden 18 Komponenten ermittelt. 11 der 18 ermittelten Komponenten wurden als relevant angesehen, 7 stellten Artefakte dar (vgl. Tab. 1).

Für den Nachweis der in den 8 derzeit hauptsächlich analysierten Komponenten (Sorg et al, 2007, S. 18761-18762; Damoiseaux et al, 2006, S. 13849) vertretenen anatomischen Strukturen werden die Ergebnisse der GIFT-Analyse nach einem one-sample t-Test (osT) in SPM5 tabellarisch und nach Wahl eines anatomischen Bildes graphisch dargestellt (vgl. Abb. 14).

Anteriores und posteriores Cingulum (BA 12/32 und 23/31), präfrontale Regionen (BA 9/10/11), inferiorer temporaler Gyrus (BA 20/37/21) und superiore parietale Region (BA 7) repräsentieren das *default mode - network*. Dazu antikorreliert erscheint das *executive attention - network*: inferiorer temporaler Gyrus (BA 37), inferiorer frontaler Gyrus und superiore parietale Regionen (BA 7/40).

Mediale und laterale Anteile des superiores Parietallappens und Präkuneus (BA 7) repräsentieren das *spatial attention - network*.

Das *Sensomotorik -Netzwerk* besteht aus prä- und postzentralem Gyrus (BA 3/4), den caudalen Anteilen des motorischen Kortex des Cingulums (BA 24) und Arealen des superiores frontalen Gyrus (BA 8).

Zwei Komponenten geben *lateralisierte* frontoparietale Netzwerke wieder, zusammengesetzt aus dem superiores parietalen Gyrus (BA 40), dem mittleren frontalen (BA 8) bzw. temporalen (BA 21) Gyrus und dem unteren frontalen Gyrus (BA 8/9/46), welche in die rechte bzw. in die linke Hemisphäre lateralisiert sind.

Der *visuelle* Kortex ist in zwei Komponenten aufgeteilt: einen lateralen Anteil, bestehend aus peristriatalen Arealen, lateralem und superiores occipitalem Gyrus (BA 19) und einen medialen Anteil, bestehend aus striatalen und parastriatalen Arealen (BA 17/18).

Die verbleibenden 3 Komponenten (Core-, Insel-Region, bilaterale fronto-parietale Areale) wurden keiner weiteren Analyse unterzogen.

Komponente	Voxel	Anatomie	Peak x – y - z	Seite R / L
Rechts lateralisierte Aufmerksamkeit; <i>right lateralized frontoparietal - network</i> (ventral/reorienting attention network)	2425	Mittl. front. G.	36; 21; 48	R
	21	Inf. front. G.	42; -60; 51	R
	171	Mittl. temp. G.	63; -33; -6	R
	933	Supramarg. G.	-42; 48; -6	L
	57	Sup. par. L.	6; -69; 48	R
	29		-45; -54; 54	L
	36	PCC	6; -39; 39	R
	86 50	Cerebellum	-39; -66; -39	L
	-12; -81; -29		L	
Links lateralisierte Aufmerksamkeit; <i>left lateralized frontoparietal - network</i> (ventral/reorienting attention network)	44	Sup. front. G.	-6; 21; 45	L
	1863	Mittl. front. G.	-48; 30; 21	L
	29		51; 36; 24	R
	137	Inf. temp. G.	-54; -51; -6	L
	975	Sup. par. L.	-45; -54; 54	L
	73		36; -69; 51	R
	173 113	Cerebellum	39; -66; -36	R
	12; -78; -24		R	
Räumliche Aufmerksamkeit; <i>spatial attention - network</i>	187	Sup. front. G.	-24; 6; 60	L
	132		27; 6; 60	R
	3167	Sup. par. L., Präcuneus	-15; -69; 54	L
	23		-66; -33; 27	L
16	Inf. par. L.	3; -78; -36	R	
Somatosensorik - Netzwerk	3192	Postcentr. G.	-18; -30; 63	L
Visuelle Aufmerksamkeit – lateraler Anteil <i>visual attention – network (lateral)</i>	3056	Peristriatale Region	24; -84; 24	R

Visuelle Aufmerksamkeit – medialer Anteil; <i>visual attention – network (medial)</i>	1393	Area striata	12; -75; 12	R
	179	Med. front. G.	54; 18; 24	R
	57		-3; 36; 36	L/R
	26		-54; 15; 27	L
	27	Inf. temp. G.	21; -9; -24	R
	22	Sup. par. L.	36; -57; 48	R
Default - mode-network posteriorer Anteil	2262	PCC	3; -60; 36	R
	292	ACC	9; 45; -9	R
	31	Inf. front. G.	24; 60; -3	R
	402 476	Sup. par. L.	48; -63; 36 -42; -66; -48	R L
<i>Default - mode - network</i> (korreliert)	2150	Sup. front. G.	-3; 60; 24	L
	57	Inf. front. G.	-42; 24; -12	L
	38		42; 30; -15	R
	25	Präcentr. G.	39; -12; 54	R
	221	Mittl. temp. G.	60; -6; -18	R
	222		-63; -18; -15	L
	194	Supramarg. G.	-51; -63; 33	L
	97		57; -60; 33	R
	259	PCC	0; -51; 33	L/R
	99	Cerebellum	21; -87; -33	R
Executive Aufmerksamkeit (antikorreliert); <i>executive attention - network</i>	429	Inf. front. G.	42; 21; 3	R
	473		-42; 3; 3	L
	137		-45; 45; 15	L
	91		42; 45; 18	R
	33	Inf. temp. G.	57; -51; -3	R
	671	Intrapar. Sulcus	51; -42; 48	R
	631	Sup. par. L.	-63; -36; 36	L
	116	PCC	3; -24; 30	L
	65		-15; -33; 45	L

Tab. 1: Ermittelte intrinsische Netzwerke
(Bezeichnung, Voxel, anatomische Struktur, Peak-Koordinaten, Seite)

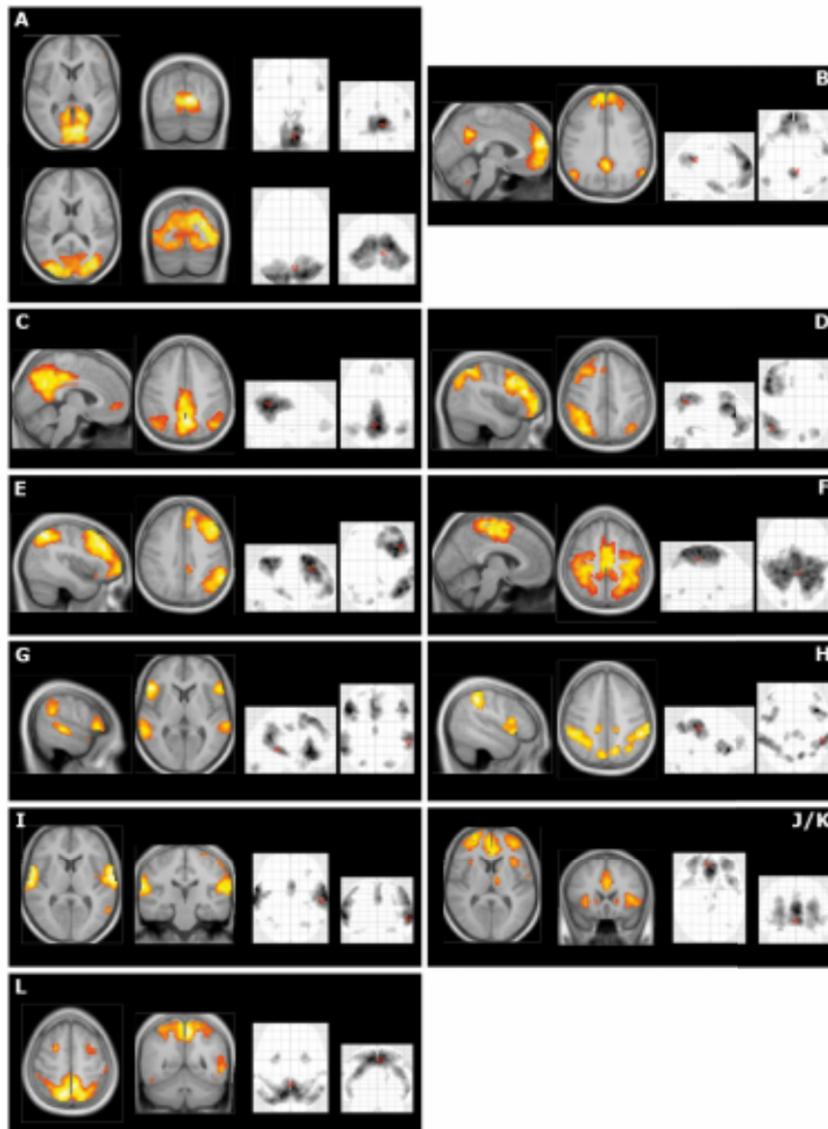


Abb. 14 Ermittelte intrinsische cerebrale Netzwerke (resting state networks, RSNs)

Die räumliche Anordnung der 12 ermittelten Ruhenetzwerke entspricht neuroanatomischen Netzwerken, die beteiligt sind an **A**: visuellen Prozessen, **B/C**: anteriorem und posteriorem Anteil des default-mode-networks, **D**: ventraler/reorientierender Aufmerksamkeit, **E**: Arbeitsgedächtnis, **F**: somatosensorischen und motorischen Funktionen, **H**: dorsaler/ausführender Aufmerksamkeit, **I**: auditorischen Prozessen, **G** und **J/K**: ausführenden Funktionen, **L**: räumlicher Aufmerksamkeit. Diese Ergebnisse stimmen mit denen der Gruppen Sorg et al (Sorg et al, 2007) und Damoiseaux et al (Damoiseaux et al, 2008) überein. (Darstellung mit Schwellenwert $p < 0,05$, FWE-korrigiert, über alle Probanden gemittelt als Grundlage. Die Farbskalierung gibt t-Werte von 0-19 wieder. Die rechte Bildseite entspricht der linken Gehirnhemisphäre.)

3.2 Gesteigerte funktionelle Konnektivität in einem sensomotorischen Netzwerk nach repetitiver Schmerzstimulation

Die Ergebnisse der GIFT-Analyse aller Probanden wurden mittels SPM5 flexible factorial auf Signifikanz getestet; dabei wurde das Ergebnis des one-sample t-Tests der entsprechenden Komponente als Maske verwendet.

Für $T1 > T2$, $Run1 > Run2$ und $Run2 > Run1$ (vgl. 2.3.3) fand sich in der statistischen Auswertung ($p < 0,05$) bei keiner Komponente auf Cluster- oder Voxellevel ein signifikantes Ergebnis.

In der somatosensorischen Komponente zeigte die Auswertung für $T2 > T1$ ($p < 0,05$) sowohl auf Cluster- als auch auf Voxellevel signifikante Ergebnisse für den primären (S1) und den sekundären (S2) somatosensorischen Cortex sowie für den ventromedialen präfrontalen Cortex (vgl. Tab. 2 und Abb. 15).

Komponente		p Clusterlevel	p Voxellevel	Koordinaten x - y - z	Anatomie	Seite R / L
Somatosensorik p<0,005	T2 > T1		0,033	0 42 -21	vmPFC	R
		0,000	0,033	15 -45 66	S1	R
		0,046	0,033	-18 -60 66	S2	L
p<0,001	T2 > T1	0,033	0,033	0 45 -21	vmPFC	R
		0,006	0,033	15 -45 66	S1	R
		0,035	0,057	36 -30 60	S1	R

Tab. 2 Ergebnisse der SPM5 flexible factorial - Analyse ($p < 0,05$)

vmPFC = ventromedialer präfrontaler Cortex

S1, S2 = primärer bzw. sekundärer sensorischer Cortex

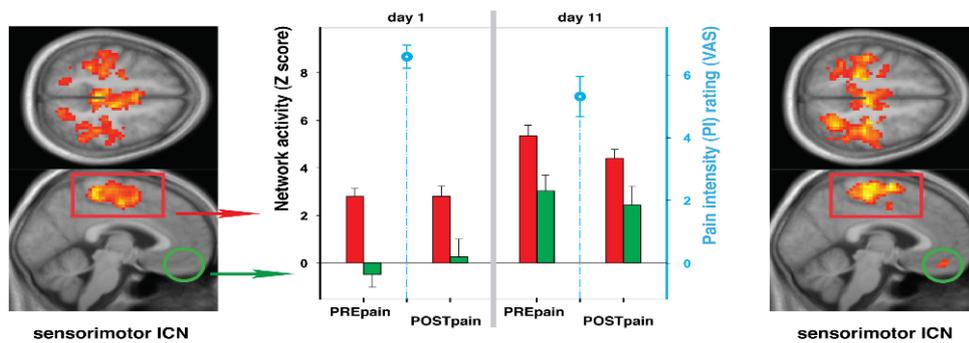


Abb. 15 Gesteigerte funktionelle Konnektivität im sensorimotorischen Netzwerk nach repetitiver Schmerzstimulation

Network activity = Netzwerkaktivität; Pain intensity (PI) ratings = Wertung der Schmerzintensität; VAS = visuelle Analog-Skala; PrePain bzw. PostPain = vor bzw. nach Schmerzstimulation; Day 1 bzw. Day 11 = Tag 1 bzw. Tag 11; Sensorimotor ICN = Sensorimotorisches intrinsisch-kortikales Netzwerk

3.3 Kurzfristige Modulation des sensomotorischen Netzwerks

Mittels Regressionsanalyse wird die Korrelation zwischen der Aktivität eines Ruhenetzwerks und den Verhaltensdaten für Tag 1 überprüft. Für jeden der 13 Probanden wird ein Datenpaar in die Analyse eingebracht, bestehend aus der Wertung der Schmerzintensität an Tag 1 und dem z-Score der Ruhe-Bilddaten vor bzw. nach Stimulation.

Der z-Score des sensomotorischen Netzwerkes mit dem somatosensorischen Cortex und dem posterioren parietalen Cortex vor Schmerzapplikation korreliert nicht mit der Wertung der Schmerzintensität nach der Applikation. Der z-Score von SSC und PPC nach Schmerzstimulation korreliert mit dem NRS-I-Wert nach der Stimulation (vgl. Abb. 16).

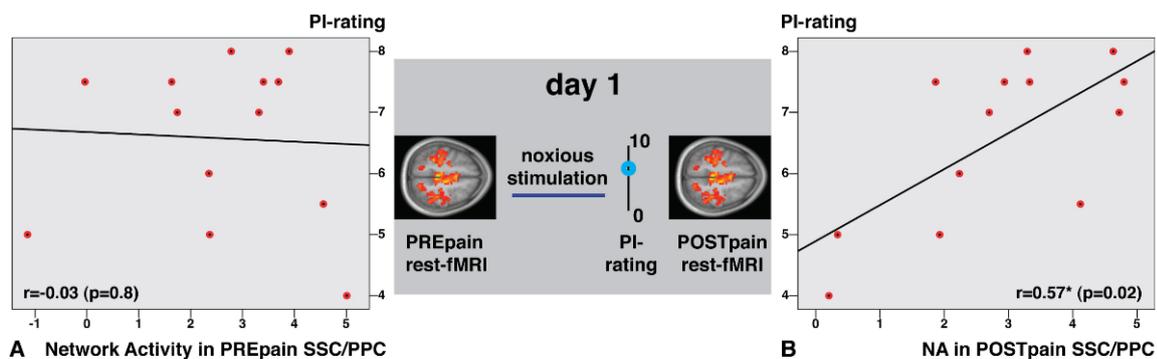


Abb. 16 Kurzfristige Modulation des sensomotorischen Netzwerks an Tag 1

A) Keine signifikante Korrelation zwischen dem z-Score von SSC/PPC vor Schmerzapplikation mit der Wertung der Schmerzintensität nach Applikation.

B) Signifikante Korrelation zwischen dem z-Score von SSC/PPC nach Schmerzstimulation mit der Wertung der Schmerzintensität nach Applikation.

Network activity (NA) in PrePain SSC/PPC = Netzwerkaktivität vor Schmerzstimulation im somatosensorischen (SSC) und posterioren parietalen Cortex (PPC); Network activity (NA) in PostPain SSC/PPC = Netzwerkaktivität nach Schmerzstimulation im somatosensorischen (SSC) und posterioren parietalen Cortex (PPC); PI-rating = Wertung der Schmerzintensität; Day 1 = Tag 1; rest-fMRI = fMRT in Ruhe; noxious stimulation = schmerzhafte Stimulation.

3.4 Antizipation an Tag 11

Um die elftägige Schmerzstimulation zu berücksichtigen und mögliche längerfristige Veränderungen zu erfassen, gehen in die Regressionsanalyse der Wert Δz einer Region ($\Delta z = z\text{-Score}_{\text{Tag11}} - z\text{-Score}_{\text{Tag1}}$) und der Wert $\Delta \text{NRS-I}$ ($\Delta \text{NRS-I} = \text{NRS-I}_{\text{Tag11}} - \text{NRS-I}_{\text{Tag1}}$) als Differenz der Bewertung der Schmerzintensität an den beiden Terminen ein.

Eine Analyse von Δz des primären und sekundären sensorischen Cortex nach Schmerzstimulation in Bezug zu $\Delta \text{NRS-I}$ jedes Probanden an Tag 11 ergab kein signifikantes Ergebnis.

Der Wert Δz des ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) vor der Schmerzstimulation korreliert signifikant mit der geänderten Schmerzwahrnehmung $\Delta \text{NRS-I}$ (vgl. Abb. 17A).

Δz für den vmPFC vor der Stimulation korreliert signifikant mit Δz in S1/2 nach Schmerzstimulation (vgl. Abb. 17B).

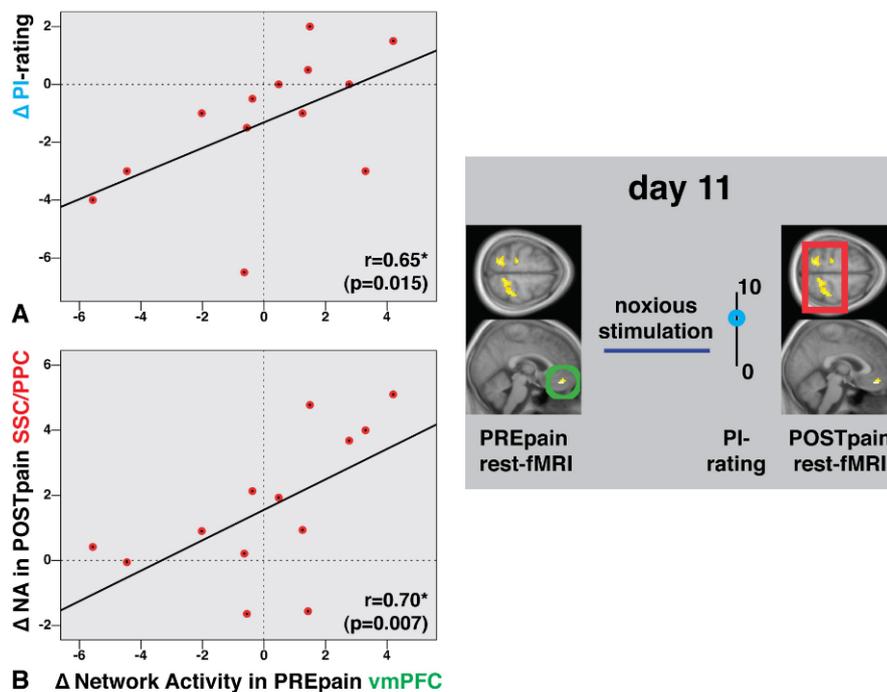


Abb. 17 Antizipation an Tag 11

A) Signifikante Korrelation zwischen Δz des vmPFC vor der Schmerzstimulation mit der geänderten Schmerzwahrnehmung $\Delta \text{NRS-I}$.

B) Signifikante Korrelation zwischen Δz des vmPFC vor der Schmerzstimulation mit Δz in S1/2 nach Schmerzstimulation.

Δ Network activity (NA) in PrePain vmPFC = Änderung Netzwerkaktivität vor Schmerzstimulation im ventromedialen präfrontalen Cortex; Δ Network activity (NA) in PostPain SSC/PPC = Änderung der Netzwerkaktivität nach Schmerzstimulation im somatosensorischen (SSC) und posterioren parietalen Cortex (PPC); Δ PI-rating = Änderung der Wertung der Schmerzintensität; PI-rating = Wertung der Schmerzintensität; Day 11 = Tag 11; rest-fMRI = fMRT in Ruhe; noxious stimulation = schmerzhafte Stimulation

3.5. Ergebnisse der psycho-physiologischen Verhaltensparameter

Die Analyse der Wertung der Schmerzintensität (NRS-I) zeigte eine signifikante Abnahme an Tag 11 gegenüber Tag 1 ($p=0,012$, two-tailed Wilcoxon-test).

An Tag 1 korreliert der z-Score von SSC und PPC nach Schmerzstimulation mit dem NRS-I-Wert nach der Stimulation (vgl. 3.3). Die veränderte Schmerzwahrnehmung Δ NRS-I korreliert signifikant mit Δz des ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) vor der Schmerzstimulation (vgl. 3.4).

Die Auswertung der Daten, die mittels FESV und HADS-D erhoben wurden, ergab keine signifikanten Änderungen zwischen Tag 1 und Tag 11. Des Weiteren besteht keine Korrelation zwischen diesen Verhaltensdaten und der Aktivität eines Ruhenetzwerks.

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studie konnte eine Auswirkung repetitiver nozizeptiver Stimuli auf die intrinsischen Ruhenetzwerke des Gehirns und auf die Schmerzwahrnehmung der Probanden ebenso nachweisen, wie einen Zusammenhang zwischen den Änderungen neuronaler Aktivität und der Wahrnehmung der Schmerzreize. Dabei wurden die bereits aus anderen Studien bekannten Ruhenetzwerke erneut dargestellt. Innerhalb des somatosensorischen Ruhenetzwerks zeigt sich eine Steigerung der funktionelle Konnektivität im primären und sekundären somatosensorischen Cortex sowie im ventromedialen präfrontalen Cortex an Tag 11 gegenüber Tag1. An Tag1 korreliert der z-Score als Ausdruck der Netzwerkaktivität des somatosensorischen und des posterioren parietalen Cortex nach Schmerzstimulation mit der Wertung der Schmerzintensität nach Stimulation. Des weiteren ergab die Regressionsanalyse eine Korrelation zwischen der Änderung der Netzwerkaktivität ($=\Delta z$) des vmPFC vor Schmerzstimulation und der veränderten Wertung der Schmerzintensität. Außerdem korreliert Δz des vmPFC vor Schmerzstimulation mit Δz in S1/2 nach der Stimulation.

4.2 Sensomotorisches Ruhenetzwerk und vmPFC

Elftägige schmerzhafte Stimulation erhöht die funktionelle Konnektivität des sensomotorischen Ruhenetzwerks, v.a. im Bereich des primären und sekundären sensorischen Cortex (S1/2). Da die Aktivität im somatosensorischen Cortex mit der Lokalisation der Stimulation korreliert, ist eine Fehlinterpretation eines Artefakts als relevantes Ergebnis unwahrscheinlich.

Parallel dazu steigt die Aktivität im vmPFC, welcher ein Bestandteil verschiedener intrinsischer Netzwerke sein kann; aufgrund der zu S1/2 synchronen Aktivität an Tag 11 wird er als ein Areal des sensomotorischen Netzwerkes angesehen. Sowohl S1/2 als auch der vmPFC sind Regionen der Schmerzmatrix.

Die Beteiligung von S1/2 und vmPFC an intrinsischen Netzwerken (Damoiseaux et al, 2006; Sorg et al, 2007) wurde wie ihre Aktivierung durch akute Schmerzen (Valet et al, 2004; Apkarian et al, 2005; Tracey et al, 2008; Wiech et al, 2008) bereits nachgewiesen. Der primäre und sekundäre sensorische Cortex erfasst als Bestandteil der Schmerzmatrix die sensorische Komponente des nozizeptiven Stimulus; der vmPFC erfüllt u.a. die Aufgabe eines „pain control center“ (Valet et al, 2004; Wiech et al, 2008).

Der vmPFC ist des Weiteren an höheren kognitiven und emotionalen Prozessen beteiligt; eine erhöhte Aktivität dieser Region wurde beim Treffen emotional geprägter Entscheidungen (Clark et al, 2008) sowie bei Erinnerungsprozessen (Vincent et al, 2006) nachgewiesen. Auch Vorgänge des Arbeitsgedächtnisses aktivieren Regionen des PFC; dies wird als Kontrolle bereits erhaltener Informationen interpretiert (Champod et al, 2010) oder als Abgleich eines neuen Stimulus mit bereits erhaltenen Stimuli (Ogawa et al, 2010). Die an Tag 11 erhöhte Aktivität im vmPFC kann dann auch als Folge des täglich neu stattfindenden Vergleichs des nozizeptiven Reizes mit den jeweils vorausgegangenen Stimuli interpretiert werden.

Die erhöhte Aktivität des vmPFC nach elftägiger Schmerzstimulation und seine Einbindung in das sensomotorische Ruhenetzwerk lassen erkennen, dass die Zusammensetzung der Netzwerke aus verschiedenen Arealen veränderlich ist. Neue Regionen können unter bestimmten Bedingungen, wie hier der Stimulation, zusätzlich in intrinsische Netzwerke integriert werden. Darüber hinaus wird deutlich, dass Areale der Schmerzmatrix nicht nur durch akute, sondern auch durch chronisch nozizeptive Reize aktiviert werden.

Im sekundären sensorischen Cortex (S2) erhöhen schmerzhaft und nicht schmerzhaft stimuli bilateral die neuronale Aktivität; wie Chen et al zeigten, treten diese Änderungen unabhängig davon auf, ob der Proband seine Aufmerksamkeit auf die Stimuli richtet oder nicht (Chen et al, 2008).

4.3 Neuronale Aktivität im Zusammenhang mit Erkrankungen

Veränderte neuronale Aktivität wird im Zusammenhang mit verschiedenen Krankheiten nachgewiesen; ob die Erkrankung Auslöser oder Folge dieser Veränderung ist, ist in vielen Fällen nicht eindeutig.

So wurde bei komplexen Schmerzsyndromen eine funktionelle Reorganisation des somatosensorischen Cortex nachgewiesen (Apkarian et al, 2008). Eine verminderte Aktivität in Arealen des präfrontalen Cortex zeigt sich bei verschiedenen Krankheitsbildern. Patienten mit somatoformen Krankheiten (Gündel et al, 2007) oder analgetika-induzierte Kopfschmerzen (Fumal et al, 2006) weisen eine Abnahme der neuronalen Aktivität im ventromedialen präfrontalen Cortex (vmPFC) auf. Bei Depressionen ist die Aktivität in Regionen wie dem ACC, PAG, dem lateralen und medialen PFC (IPFC, mPFC) im Vergleich zu Gesunden vermindert. Eine geringere neuronale Aktivität im dlPFC beeinträchtigt bei diesen Patienten die Schmerzmodulation, da IPFC und mPFC an emotionalen Komponenten der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind (Strigo, 2008). Eine Läsion im Bereich des vmPFC

führt zu einer erhöhten Risikobereitschaft und kann vor allem emotional geprägte Entscheidungen beeinflussen (Clark et al, 2008).

Eine erhöhte Aktivität im präfrontalen Cortex (v.a. im mPFC) zeigt sich bei chronischen Schmerzzuständen (Apkarian et al, 2009); es wird daher vermutet, dass der vmPFC an der Entwicklung und Aufrechterhaltung chronischer Schmerzen beteiligt ist (Gündel, et al, 2007). Die gesteigerte neuronale Aktivität im vmPFC nach elftägiger Stimulation stützt die Beobachtung, dass diese Region nicht nur an der Modulation akuter Schmerzreize beteiligt ist, sondern auch bei der Verarbeitung chronischer Schmerzen eine Schlüsselrolle einnimmt. Bei akutem Schmerz kann der präfrontale Kortex die Wahrnehmung der nozizeptiven Reize modulieren; hält der Schmerz über einen längeren Zeitraum an, kommt es zu einer Abnahme der grauen Substanz in Arealen des PFC (Apkarian, 2004 und 2008; Valet et al, 2009). Chronischer Schmerz kann dann als eine Form der neurodegenerativen Erkrankungen angesehen werden (Apkarian et al, 2008). Die Beeinträchtigung des PFC als einer zentralen Region der Schmerzmodulation vermindert seine Einflussmöglichkeit auf andere Areale, welche an der Schmerzwahrnehmung beteiligt sind. Auch höhere kognitive Aufgaben wie die Entscheidungsfähigkeit und Gedächtnisfunktionen werden so durch chronische Schmerzen beeinträchtigt (Apkarian et al, 2008; Vincent et al, 2006). Abnorme neuronale Aktivität ist somit sowohl Ursache wie auch Folge bestimmter Erkrankungen.

Des Weiteren kann die Beeinträchtigung der Ruhenetzwerke durch Schmerzen durch die Ergebnisse erneut bestätigt werden. Der Einfluss von Schmerzen auf die intrinsischen Netzwerke ist abhängig von der Zeitspanne, über welche er besteht. Akute und chronische Schmerzen haben unterschiedliche, teils gegensätzliche Wirkungen auf das Gehirn, so dass aus der Reaktion der Neuronen auf akuten Schmerz nicht auf ihr Verhalten unter chronischem Schmerz geschlossen werden kann (Apkarian et al, 2009). Eine Veränderung der funktionellen Konnektivität der intrinsischen Netzwerke durch chronische Schmerzzustände konnte durch Baliki et al nachgewiesen werden; dort wurde gezeigt, dass chronische Rückenschmerzen die Aktivität des default-mode-network (DMN) negativ beeinflussen (Baliki et al, 2008).

Die Probanden weisen nach wiederholter Schmerzstimulation eine Veränderung des sensomotorischen Ruhenetzwerks auf. Die Integration des vmPFC in dieses Netzwerk verdeutlicht, dass die intrinsische Aktivität des Gehirns durch repetitive externe Stimuli verändert werden kann; durch die Rekrutierung neuer Areale findet eine Umstrukturierung der

Netzwerke statt. Die Ruheaktivität des Gehirns reagiert demnach auf veränderte Bedingungen und passt sich neuen Anforderungen an.

4.4 Kurz- und langfristige Modulation funktioneller Konnektivität

Die Ergebnisse zeigen eine Änderung der funktionellen Konnektivität innerhalb des sensomotorischen Ruhenetzwerks kurzfristig direkt nach der Stimulation sowie langfristig über elf Tage hinweg.

Die Steigerung der Konnektivität an Tag 1 im somatosensorischen und posterioren parietalen Cortex (SSC bzw. PPC) nach Stimulation spricht für eine kurzfristige Modulation dieser Regionen des sensomotorischen Ruhenetzwerks. Sie bleibt über die Zeit hinweg bestehen, die nach der Stimulation zwischen der Wertung der Intensität und der Durchführung des fMRT liegt. Dies kann als eine Art "Echo" der vorangegangenen Aktivität unter Stimulation angesehen werden; die Konnektivität in der Ruhephase spiegelt einige Minuten nach der Stimulation die Schmerzwahrnehmung wider. Die neuronale Aktivität ist in diesen Arealen nicht nur im Moment der Schmerzwahrnehmung selbst erhöht, sondern auch kurz danach. Vergleichbar damit zeigten Dhond et al (2008), dass einmalige Akupunktur die funktionelle Konnektivität zwischen dem default-mode-network und mehreren anderen Regionen, darunter dem PPC, dem PAG und dem ACC, steigert; auch die Konnektivität des sensomotorischen Ruhenetzwerkes war erhöht. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurde eine kurzfristige Veränderung dieser Netzwerke beobachtet, die nach aktiver Stimulation einige Minuten überdauert. Im Tiermodell wurde Ähnliches nachgewiesen; bei Ratten ist in der Ruhephase kurz nach einem Bewegungsablauf neuronale Aktivität vorhanden, die in ihrer Ausprägung von der während Bewegung abweicht. Neurone von Ratten, die nach einer Laufstrecke zum Stillstand kommen, feuern in Ruhe schneller und in umgekehrter Reihenfolge als kurz zuvor während der Bewegung; interpretiert wird dies als ein Äquivalent für Informationsverarbeitung (Foster et al, 2006).

Möglicherweise ist die kurzfristige Modulation neuronaler Aktivität in Ruhe Ausdruck eines Lernprozesses; die intrinsische Aktivität wäre dann an den Mechanismen neuronaler Plastizität beteiligt, welche der Entstehung bzw. Verstärkung synaptischer Verbindungen dient und so ein neuronales Korrelat des Gelernten ausbildet.

Daneben wird bei den Probanden nach elftägiger Schmerzstimulation eine langfristige Steigerung der funktionellen Konnektivität innerhalb des sensomotorischen Ruhenetzwerks beobachtet. Eine langfristige Zunahme neuronaler Aktivität zeigte sich in einem ähnlichen

Versuchsaufbau von Bingel et al (2007). Sie konnten nach achttägiger schmerzhafter Hitzestimulation einen Anstieg der Signalintensität im primären und sekundären sensorischen Cortex nachweisen (Bingel et al, 2007). Weitere signifikante Ergebnisse fanden sich bei ihr u.a. im Bereich des cingulären Cortex, der Insel, Praecuneus, Thalamus und PAG. Im Gegensatz zu dieser Studie zeigen unsere Daten auch einen Anstieg im vmPFC. Der Anstieg der neuronalen Aktivität in S1/2 und dem vmPFC nach mehrtägiger Stimulation kann somit als neuronales Korrelat entstehender Erinnerung interpretiert werden, vergleichbar einer Dokumentation der Schmerzerfahrung auf kortikaler Ebene. Daneben spiegelt sich die auch von Bingel beobachtete Habituation an Schmerz in der über elf Tage hinweg abnehmenden Wertung der Schmerzintensität wider.

Bingel führte nach zweiwöchiger Pause erneut eine Stimulation mit fMRT durch. Die Bildgebung ergab keine signifikante Zu- oder Abnahme der neuronalen Aktivität im Vergleich zum Zeitpunkt der letzten Stimulation vor vierzehn Tagen; auch die Wertung der Schmerzintensität war unverändert. Die Änderung der neuronalen Aktivität und der Wahrnehmung durch einwöchigen Schmerz bleibt über einen Zeitraum von zwei Wochen bestehen (Bingel et al, 2007). Eine weitere Untersuchung der Studienteilnehmer nach einem Jahr ohne nozizeptive Stimulation zeigte eine Rückkehr sowohl der Intensitätswertung als auch der neuronalen Aktivität zum Ausgangswert vor Beginn der Schmerzstimulation (Bingel et al, 2008).

Durch die unveränderten Werte des HADS-D und eine fehlende Korrelation mit der Netzwerkaktivität des sensomotorischen Ruhenetzwerks kann in der vorliegenden Studie eine Verhaltensänderung, wie etwa eine Zu- oder Abnahme von Angst, als Ursache der beobachteten neuronalen Effekte weitestgehend ausgeschlossen werden; auch der Umgang der Probanden mit Schmerz änderte sich nicht, wie die Daten des FESV-Fragebogens verdeutlichen. Als Ursprung der Änderung neuronaler Ruheaktivität sind demnach nicht psycho-physiologische Aspekte, sondern die nozizeptiven Stimuli anzusehen.

4.5 Antizipation

Parallel zur „Dokumentation“ widerfahrener Schmerzen im somatosensorischen Cortex ist ausgehend von der Ruheaktivität des vmPFC eine Voraussage der zukünftigen/noch bevorstehenden Wertung der Schmerzintensität möglich. In diesem Zusammenhang wurde bereits beobachtet, dass die neuronale Aktivität des präfrontalen Cortex vor dem Treffen einer Entscheidung mit der schließlich getroffenen Entscheidung korreliert (Knutson et al, 2008). Vergleichbar mit unseren Ergebnissen zeigten Boly et al, dass in Kenntnis der Grundaktivität

des Gehirns auf eine folgende Änderung der Wahrnehmung externer Stimuli geschlossen werden kann. Sie sehen darin einen kausalen Zusammenhang zwischen der Wertung der Intensität nozizeptiver Reize und der neuronalen Aktivität vor Stimuluseinwirkung in Regionen wie dem PPC und dem ACC (Boly et al, 2007). Auch bei Akupunktur korreliert die Wertung der Schmerzhaftigkeit mit einer erhöhten Konnektivität des sensomotorischen Netzwerkes (Dhond et al, 2008).

Die Antizipation sowie die anhaltende Verarbeitung der Schmerzreize in Ruhe stützen Thesen, die in Zusammenhang mit dem default-mode-network (DMN) bestehen. Zum einen wird vermutet, dass die Aktivität des DMN ein Äquivalent für das Sammeln von Informationen und das Rekapitulieren von Vergangenem ist, welches anhält, bis eine zielgerichtete Reaktion erforderlich ist (Raichle et al, 2001); der Proband kann dann auf die Erfahrungen zurückgreifen. Des Weiteren wird die Aktivität dieses Netzwerkes mit dem Vorausahnen von Geschehnissen in Verbindung gebracht (Mason et al, 2007). Diese Vorgänge können sich im Rahmen der Schmerzstimulation in der gesteigerten Konnektivität des sensomotorischen Netzwerkes sowie der Aktivität im vmPFC vor Stimulation widerspiegeln. Sie zeigen das synchrone Auftreten zwischen Erinnerung und Vorausahnen der Zukunft.

4.6 Erlerner Schmerz

Die langfristige Modulation neuronaler Aktivität nach Schmerzstimulation (Bingel et al, 2007) führt zur Theorie über das „Erlernen“ von Schmerz und über die Entstehung „chronischer Schmerzen als eine Form kontinuierlichen Lernens“ (Apkarian et al, 2008).

In Abhängigkeit eines Lernprozesses erfassten Yotsumoto et al einen zweistufigen Verlauf des BOLD-Signals. Den Anstieg der BOLD-Aktivität zu Beginn des Lernens interpretiert er als Ausbildung neuer oder Verstärkung bereits bestehender Synapsen; nach Abschluss des Prozesses nimmt die synaptische Aktivität und damit das BOLD-Signal ab. Der überdauernde Lerneffekt wird dadurch erklärt, dass die dafür essentiellen Synapsen erhalten bleiben, ohne dass ein neuer oder kontinuierlicher Stimulus erforderlich ist. Die Dauer dieses Vorgangs ist je nach trainiertem Hirnareal unterschiedlich und konnte durch Yotsumoto für den primären visuellen Cortex nach zwei Wochen nachgewiesen werden (Yotsumoto et al, 2008).

Übertragen auf nozizeptive Reize wird der Nachteil dieses Prinzips deutlich, da Schmerz „erlernt“ werden kann und durch repetitive Stimuli gefestigt wird. Kontinuierliche Zufuhr schmerzhafter Reize könnte schließlich durch die Ausbildung essentieller Synapsen zur Entstehung chronischer Schmerzen und des sogenannten Schmerzgedächtnisses beitragen.

Hohe neuronale Aktivität kann dabei den Fortbestand synaptischer Verbindungen sichern (Crochet et al, 2006). Es kommt zu anatomischen Reorganisationen, zu einer Beeinträchtigung der grauen und weißen Substanz, aber auch zu lokalisierter Atrophie; so werden die betroffene Region selbst und mit ihr die Verbindungen zu anderen Arealen und deren Funktion beeinträchtigt.

Auch Tomassini zeigte, dass Lernprozesse sowohl von neuronalen Strukturen wie auch von der individuellen neuronalen Aktivität, welche durch das BOLD-Signal repräsentiert wird, abhängig sind. Die graue Substanz, wie auch die BOLD-Signalintensität korreliert mit dem Lernvorgang in den entsprechenden Regionen, z.B. dem Motorkortex, dem visuellen System, in präfrontalen und parietalen Arealen (Tomassini et al, 2010). Dies könnte die unterschiedliche Anfälligkeit für die Ausbildung chronischer Schmerzen erklären und darüber hinaus bei bekannter Grundaktivität eine Vorhersage über das individuelle Risiko ermöglichen.

Aus der Beobachtung, dass synchrone Oszillationen des BOLD-Signals Ausdruck der Kommunikation zwischen verschiedenen Hirnregionen und ein Mechanismus neuronaler Plastizität sind, ergeben sich verschiedene Therapieansätze. Die Möglichkeit, neuronale Aktivität bewusst zu beeinflussen, machen sich Therapieformen wie das Neurofeedback oder Formen der gezielten Ablenkung von nozizeptiven Reizen bei der Behandlung chronischer Schmerzen zunutze. Im Rahmen dieser Therapien wird die synchrone Aktivität unterbrochen und so die negativen Plastizitätsvorgänge unterbunden (Apkarian, et al 2006).

Lernprozesse wurden bereits u.a. für den primären sensorischen Cortex (S1) beobachtet (Apkarian et al, 2008). Auch im posterioren parietalen Cortex (PPC) nimmt bei Lernvorgängen die neuronale Aktivität zu; hier konnte eine Zunahme der grauen Substanz beobachtet und nach dreimonatiger Lernpause unverändert nachgewiesen werden (Draginski et al, 2006).

Des Weiteren ist der PPC zusammen mit Arealen des präfrontalen Cortex (Apkarian et al, 2004) in Vorgänge des Arbeitsgedächtnisses involviert. Er wird aktiv, wenn bereits erhaltene Informationen manipuliert/überarbeitet werden; seine Aktivität steigt dabei linear im Verhältnis zur Anzahl der zu verändernden Informationen. Unklar ist, ob Areale des PPC als kurzfristiger Speicher dienen oder ob er an der Überführung von Informationen ins Langzeitgedächtnis beteiligt ist (Chamod et al, 2010).

Unser Ergebnis der langfristigen Modulation funktioneller Konnektivität stützt die These, dass bereits erhaltene Informationen unter Einbeziehung neuer Erfahrungen bearbeitet werden. Gedächtnisinhalte sind demnach nicht unveränderbar, sondern werden durch neue

Informationen aktualisiert. Dies erlaubt dem Individuum, aus Erfahrungen zu lernen und einen fortwährenden Lernprozess aufrecht zu erhalten, welcher eine bestmögliche Vorbereitung auf zukünftige Ereignisse gewährleistet. Aus dem kontinuierlich überarbeiteten Repertoire an Erfahrungen kann so für den nächsten bekannten oder unbekanntem Stimulus die situationsspezifisch optimale Reaktion ausgewählt werden.

5. Zusammenfassung

In dieser Studie kann mittels fMRT eigenständige neuronale Aktivität nachgewiesen werden, die sich in intrinsischen Netzwerken organisiert; sie ist maßgeblich an der Funktionsweise des Gehirns beteiligt und durch externe Stimuli beeinflussbar.

Die intrinsischen Ruhenetzwerke stellen sich als ein Verbund verschiedener kortikaler und subkortikaler Hirnareale dar, welcher nicht unveränderlich ist und auch Regionen der Schmerzmatrix beinhaltet. Elftägige schmerzhaft stimulierte Stimulation verändert die Schmerzwahrnehmung und beeinflusst nachhaltig das sensomotorische Ruhenetzwerk zusammen mit dem vmPFC. Die Ergebnisse zeigen neben einer Änderung der Konnektivität innerhalb des sensomotorischen Netzwerks die Rekrutierung einer weiteren Region; der vmPFC wird in das Netzwerk integriert.

Externe Stimuli rufen demnach nicht nur eine unmittelbare Reaktion des Gehirns im Augenblick des eingehenden Stimulus hervor, sondern verändern darüber hinaus die neuronale Aktivität in den nachfolgenden Ruhephasen. Repetitive nozizeptive Reize wirken sich auf die funktionelle und wahrscheinlich auch auf die strukturelle Konnektivität zwischen Neuronen aus. Es wird angenommen, dass sich die intrinsische Ruheaktivität aufgrund neuronaler Plastizität und der damit einhergehenden erhöhten Anzahl interneuroner Verbindungen verändert. Wird die neuronale Grundaktivität durch Schmerzen beeinflusst, verändern sich die Grundvoraussetzungen für die zukünftige Wahrnehmung von Schmerz; auch die Möglichkeit diese Wahrnehmung zu modulieren wird dadurch beeinträchtigt. Daraus folgt, dass bei bekannter Grundaktivität in Regionen der Schmerzwahrnehmung und -modulation möglicherweise die individuelle Anfälligkeit für die Ausbildung chronischer Schmerzen vorhergesagt werden kann.

Die Ergebnisse stützen weiterhin die These, dass das Erleben von Schmerz im Gedächtnis aufgezeichnet wird und die gesammelten Informationen im weiteren Verlauf kontinuierlich aktualisiert werden. Beides spiegelt sich in der kontinuierlichen Veränderung der funktionellen Konnektivität im sensomotorischen Ruhenetzwerk bis hin zu Tag 11 wider. Dieser Überarbeitungsvorgang von Gedächtnisinhalten durch repetitive externe Stimuli kann die zunehmende Erfahrung des Individuums im Umgang mit Schmerzreizen darstellen; parallel zur Aktualisierung von Erinnerungen wird so die zukünftige Reaktion auf Schmerzreize optimiert.

Der Wandel der intrinsischen Aktivität durch wiederholte Schmerzstimulation beeinflusst den Umgang mit vergangenen und zukünftigen Geschehnissen; die Leistung der Neurone in Ruhe und die Auswirkung dieser Ruheaktivität auf aktive Prozesse ist demnach nicht zu

unterschätzen. Das Ziel muss deshalb sein, nozizeptive Reize innerhalb kurzer Zeit zu kontrollieren; so könnte die Beeinträchtigung der intrinsischen Aktivität des Gehirns durch Schmerz verhindert werden, die sich – wie andere Studien gezeigt haben – bei chronischen Schmerzzuständen verändert zeigt.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Cortex
AC-PC	Commissura anterior - Commissura posterior
BA	Brodmann Areal
BE	Beeinträchtigung
BOLD	Blood-oxygenation-level dependent
BW	Bewältigungsfähigkeit
DMN	Default-mode-network
EEG	Elektroenzephalogramm
EPI	Echo planar imaging
FESV	Fragebogen zur Erfassung der Schmerzverarbeitung
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
GIFT	Group ICA (Independent component analysis) of fMRI Toolbox
GLM	General linear model
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IASP	International Association for the Study of Pain
ICN	Intrinsisches, kortikales Netzwerk
IPFC	Lateraler präfrontaler Cortex
MEG	Magnetenzephalographie
MNI	Montreal Neurological Institute
mPFC	Medialer präfrontaler Cortex
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Netzwerkaktivität
NRS	Numerische Rating Skala
OEF	Oxygen extraction fraction
PAG	Periaquäduktales Grau
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
PI	Pain intensity ; Schmerzintensität
PPC	Posteriorer parietaler Cortex
rCBF	Regionaler cerebraler Blutfluss

rest	Ruhe
ROI	Region of interest
RSN	Resting state network
SPM	Statistical parametric maps
SSC	Somatosensorischer Cortex
task	Aufgabe
VAS	Visuelle Analog-Skala
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex

6.2 Abbildungsverzeichnis

Abb.1 Übersicht über die in den letzten Jahren kontinuierlich bei Analysen erhaltenen Ruhernetzwerke	3
Abb. 2 Das Proton und seine Bewegungen	7
Abb. 3 Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung und der Transversalmagnetisierung in Abhängigkeit einer hochfrequenten Impulsabfolge	8
Abb. 4 Neuronale Aktivität und BOLD-Signal.....	10
Abb. 5 OEF in Abhängigkeit von neuronaler Aktivität	11
Abb. 6 Neuronale Aktivität im default-mode-Netzwerk unter Task-Bedingungen	12
Abb. 7 Anteile der Schmerzmatrix und ihre gegenseitige Beeinflussung.....	15
Abb. 8 Mediales und laterales System innerhalb des Schmerznetzwerkes.....	15
Abb. 9 Versuchsablauf von Tag 1 bis Tag 11	21
Abb. 10 Datenreduktion mit geringem Datenverlust	26
Abb. 11 Prinzip der Independent Component Analysis (ICA)	27
Abb. 12 Anteile der Komponenten am BOLD-Signal	27
Abb. 13 Lineare Regressionsanalyse; Regressionsgeraden	31
Abb. 14 Ermittelte intrinsische cerebrale Netzwerke (resting state networks, RSNs).....	36
Abb. 15 Gesteigerte funktionelle Konnektivität im sensomotorischen Netzwerk nach repetitiver Schmerzstimulation	38
Abb. 16 Kurzfristige Modulation des sensomotorischen Netzwerks an Tag1	39
Abb. 17 Antizipation an Tag 11	40

7. Literaturverzeichnis

- 1) Apkarian, A.V.
Pain perception in relation to emotional learning.
Curr Opin in Neurobiology (2008) 464–468
- 2) Apkarian, A.V.
The shadows of pain.
Pain (2006) 221–222
- 3) Apkarian, A.V., Baliki, M.N., Geha, P.Y.
Towards a theory of chronic pain.
Prog Neurobiol (2009) 81–97
- 4) Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.D., Zubieta J.-K.
Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease.
EJP 9 (2005) 463-484
- 5) Apkarian, A.V., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R.M., Harden, N., Parrish, T.B., Gitelman, D.R.
Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density.
J Neurosci (2004) 10410-10415
- 6) Ashburner, J., Flandin, G., Henson, R., Kiebel, S., Kilner, J., Mattout, J., Penny, W., Stephan, K., Hutton, C.
In: SPM5 Manual – The FIL Methods Group.
UCL (2006) 1-252
- 7) Bingel, U., Herken, W., Teutsch, S., May, A.
Letter to the Editor. Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system – a 1-year follow-up of 10 participants.
Pain (2008) 393-394
- 8) Bingel, U., Schoell, E., Herken, W., Büchel, C., May, A.
Habituation to painful stimulation involves the antinociceptive system.
Pain (2007) 21-30
- 9) Biswal, B., Van Kylen, J., Hyde, J.S.
Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps.
NMR Biomed. (1997) 165-70
- 10) Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S.
Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI.
Magn Reson Med. (1995) 537-41

- 11) Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Phillips, C., Peigneux, P., Maquet, P., Laureys, S.
Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans.
PNAS (2007) 12187–12192
- 12) Brown, G.D., Yamada S., Seynowski, T.J.
Independent component analysis at neural cocktail party.
Trends Neurosci. 24 (2001) 54-63 Review.
- 13) Buckner, R.L., Vincent J.L.
Unrest at rest: default activity and spontaneous networks correlations.
Neuroimage 37 (2007) 1091-1096
- 14) Calhoun, V., Adali, T., Pearlson, G., Pekar, J.
A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis.
Hum Brain Mapp. (2001) 140-51
- 15) Champod, A.S., Petrides, M.
Dissociation within the Frontoparietal Network in Verbal Working Memory: A Parametric Functional Magnetic Resonance Imaging Study.
Journal of Neuroscience (2010) 3849 –3856
- 16) Chen, T.L., Babiloni, C., Ferretti, A., Perrucci, M.G., Romani, G.L., Rossini, P.M., Tartaro, A., Del Gratta, C.
Human secondary somatosensory cortex is involved in the processing of somatosensory rare stimuli: An fMRI study.
NeuroImage (2008) 1765–1771
- 17) Clark, L. Bechara, A., Damasio, H., Aitken, M.R.F., Sahakian, B.J., Robbins, T.W.
Differential effects of insular and ventromedial prefrontal cortex lesions on risky decision-making.
Brain (2008) 1311-1322
- 18) Crochet, S., Fuentealba P., Cissé, Y., Timofeey, I., Steriade, M.
Synaptic plasticity in local cortical network and its modulation by the level of neuronal activity.
Cereb Cortex (2006) 618-631
- 19) Damoiseaux, J.S., Beckmann. C.F., Arigita, E.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith. S. M., Rombouts, S.A.R.B
Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging.
Cereb Cortex (2008) 1856-1864
- 20) Damoiseaux, J.S., Rombouts, S.A.R.B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith. S.M., Beckmann. C.F.
Consistent resting-state networks across healthy subjects.
PNAS (2006) 13848-13853

- 21) De Luca, M., Beckmann, C.F., De Stefano, N., Matthews, P.M., Smith, S.M.
fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain.
Neuroimage (2006) 1359-1367
- 22) Dhond, R.P., Yeh, C., Park, K., Kettner, N., Napadow, V.
Acupuncture modulates resting state connectivity in default and sensorimotor brain networks.
Pain (2008) 407-418
- 23) Draginski, B., Gaser, C., Kempermann, G., Kuhn, G., Winkler, J., Büchel, C., May, A.
Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning.
Journal of Neuroscience (2006) 6314–6317
- 24) Foster, D.J., Wilson, M.A.
Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state.
Nature (2006) 680–683
- 25) Fox, M.D., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Corbetta, M., Van Essen, D.C., Raichle, M.E.
The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.
PNAS (2005) 9673-9678
- 26) Fox, M.D., Raichle, M.E.
Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging.
Nature reviews (2007) 700-710
- 27) Fumal, A., Laureys, S., di Clemente, L., Boly, M., Bohotin, V., Vandenheede, M., Coppola, G., Salmon, E., Kupers, R., Schoenen, J.
Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine.
Brain (2006) 543–550
- 28) Gündel, H., Valet, M., Sorg, C., Huber, D., Zimmer, C., Sprenger, T., Tölle, T.R.
Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder.
Pain (2007) 413-421
- 29) Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G.
An Introduction of fMRI. Basic principles of MR signal generation. BOLD fMRI. Processing of fMRI data. Statistical analysis. Applications of fMRI.
In: „*Functional magnetic resonance imaging.*”
Sinauer Associates
Sunderland, Massachusetts U.S.A. (2004) 1-26; 49-74; 159-184; 253-282; 321-358; 359-398

- 30) Kahle, W., Frotscher, M.
Funktionelle Systeme, Bahn der protopatistischen Sensibilität.
In: „*Taschenatlas der Anatomie, Nervensystem und Sinnesorgane.*“
Georg Thieme Verlag
Stuttgart-New York (2002) 8. Auflage, 305-335
- 31) Knutson, B., Cooper, J.C.
Functional magnetic resonance imaging of reward prediction.
Curr Opin Neurol (2005) 411-417
- 32) Knutson, B., Greer, S.M.
Anticipatory affect: neuroal correlates and consequences for choice.
Phil. Trans. R. Soc. B. (2008) 3771-3786
- 33) Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., Macrae, C.N.
Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought.
Science (2007) 393-395
- 34) Metz, A.E., H.-J., Centeno, M.V., Apkarian, A.V., Martina, M.
Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain.
PNAS (2008) 2423–2428
- 35) Ogawa, A., Yamazaki, Y., Ueno, K., Cheng, K., Iriki, A.
Inferential reasoning by exclusion recruits parietal and prefrontal cortices.
NeuroImage (2010) 1603-1610
- 36) Oldfield, R.C.
The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory .
Neuropsychologia 9 (1971) 97-113
- 37) Peyron, R., Lauren, B., García-Larrea, L.
Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000).
Neurophysiol. Clin. (2000) 263-288
- 38) Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L.
A default mode of brain function.
PNAS (2001) 676-782
- 39) Raichle, M.E., Snyder, A.Z.
A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea.
Neuroimage (2007) 1083–1090
- 40) Snaith, R.P.
The Hospital Anxiety And Depression Scale.
Health Qual. Life Outcomes (2003)

- 41) Sorg, C., Riedl, V., Mühlau, M., Calhoun, V.D., Eichele, T., Läger, L., Drzezga, A., Förstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Wohlschläger, A.M.
Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease.
PNAS (2007) 18760-18765
- 42) Stone, J.V.
Independent component analysis: a tutorial introduction.
Massachusetts Institute of Technology (2004)
- 43) Strigo, I.A., Simmons, A.N., Matthews, S.C., Craig, A.D., Paulus, M.P.
Association of Major Depressive Disorder with altered functional brain response during anticipation and processing of heat pain.
Arch Gen Psychiatry. (2008) 1275-1284
- 44) Tomassini, V., Jbabdi, S., Kincses, Z.T., Bosnell, R., Douaud, G., Pozzilli, C., Matthews, P.M., Johansen-Berg, H.
Structural and functional bases for individual differences in motor learning.
Hum Brain Mapping (2010) n/a. doi: 101002/hbm. 21037
- 45) Tracey, I., Mantyh, P.W.
The cerebral signature of pain perception and its modulation.
Neuron (2007) 377-391. Review
- 46) Tracey, I.
Imaging pain.
Br. J. Anaesth. (2008) 32-39. Review
- 47) Valet, M., Sprenger, T., Boecker, H., Willoch, F., Rummeny, E., Conrad, B., Erhard., P., Tölle, T.R.
Distraction modulates connectivity of the cingulo-frontal cortex and the midbrain during pain- an fMRI analysis.
Pain (2004) 399-408
- 48) Valet, M., Gündel, H., Sprenger, T., Sorg, C., Mühlau, M., Zimmer, C., Henningsen, P., Tölle, T.R.
Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study.
Psychosom Med. (2009) 49-56.
- 49) van den Heuvel, M., Mandl, R., Pol, H.H.
Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data.
Plos one 3 (2008) 1 – 11
- 50) Vincent, J.L., Snyder, L.H., Fox, M.D., Shannon, B.J., Raichle, M.E. Buckner, R.L.
Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network.
J. Neurophysiol. (2006) 3517-3531

- 51) Vincent, J.L., Patel, G.H., Fox, M.D., Snyder, A.Z., Baker, J.T., Van Essen, D.C., Zempel, J.M., Snyder, L.H., Corbetta M., Raichle, M.E.
Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain.
Nature (2007) 83–86
- 52) Vogel, D.
Der Einfluss von Polymorphismen der Catechol-O-Methyl-Transferase auf zentrale Schmerzverarbeitungsmechanismen des Menschen bei experimenteller Schmerzstimulation.
(2008)
- 53) Wiech, K., Ploner, M., Tracey, I.
Neurocognitive aspects of pain perception.
Trends Cogn. Sci. (2008) 306-313
- 54) Xie, Y.F., Huo, F.Q., Tang, J.S.
Cerebral cortex modulation of pain.
Acta Pharmacol. Sin. (2009) 31-41
- 55) Yotsumoto, Y., Watanabe, T., Sasaki, Y.
Different dynamics of performance and brain activation in the time course of perceptual learning.
Neuron (2008) 827-833

8. Danksagung

Ich möchte mich bedanken bei

- Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. T. R. Tölle für die Möglichkeit der Dissertation in der neurologischen Klinik und Poliklinik
- Herrn Prof. Dr. C. Zimmer für die Bereitstellung des MRT sowie weiterer Hard- und Software
- Dr. Valentin Riedl für sein großes Engagement, für wertvolle Ratschläge und Hilfe bei der Erstellung der Dissertation
- Priv. Doz. Dr. Michael Valet für schnelle Korrekturen sowie viele wertvolle Tipps und Anregungen
- Dr. Afra Wohlschläger für ihre Unterstützung und die Vermittlung der Dissertation
- Andreas Wöller und Dominik Vogel für die Akquisition und Bereitstellung der Daten
- den Probanden für die Teilnahme an der Studie.

9. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

„Veränderungen intrinsischer Ruhenetzwerke des Gehirns
nach repetitiver Schmerzreizung am Menschen – eine fMRT-Studie“

in der Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums Rechts der Isar unter der Anleitung und Betreuung durch Herrn Dr. Valentin Riedl und Herrn Priv. Doz. Dr. Michael Valet ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäß § 6 Abs. 5 angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

- (X) Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.
- (X) Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- () Die vollständige Dissertation wurde in veröffentlicht.
Die Fakultät für Medizin hat der Vorveröffentlichung zugestimmt.
- (X) Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.
- () Ich habe bereits am bei der Fakultät für
der Hochschule unter Vorlage einer Dissertation
mit dem Thema die Zulassung zur Promotion beantragt
mit dem Ergebnis:

Die Promotionsordnung der Technischen Universität München ist mir bekannt.

München, den

.....
Unterschrift

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Christine Vogg

geboren am 30.08.1983 in Friedberg (Bayern)

ledig

Schulbildung

1990 - 1994 Johann-Peter-Ring-Grundschule, Friedberg

1994 - 2003 Gymnasium Maria Stern, Augsburg

Stipendium

2003 Erwerb des Stipendiums für besonders Begabte (BayBFG)

seit August 2010 Young-Alumna der TUM: Junge Akademie

Studium der Humanmedizin

2003 - 2005 Ludwig-Maximilians-Universität München

2005 - 2010 Technische Universität München

Juni 2010 Approbation

Praktisches Jahr

2008/2009 Neurochirurgie; Kantonsspital St. Gallen, Schweiz

Neuroradiologie; Klinikum Rechts der Isar, TU München

Innere Medizin; Kantonsspital Graubünden in Chur, Schweiz

Seit Dezember 2010 Ärztin in Weiterbildung für Innere Medizin, Klinikum Kaufbeuren