

# Technische Universität München

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

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

## **Der Einfluss von akuter Phenylalanin und Tyrosin Depletion auf die Wahrnehmung und zerebrale Verarbeitung von Schmerz**

Henrik B. Heitmann

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Univ.-Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. Markus Ploner
2. Univ.-Prof. Dr. Thomas R. Tölle

Die Dissertation wurde am 15.12.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 06.04.2016 angenommen.

„Jedes Naturgesetz, das sich dem Beobachter offenbart, lässt auf ein höheres, noch unerkanntes schließen“

(Alexander von Humboldt)

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>7</b>
1.1 SUMMARY .....	7
1.2 ZUSAMMENFASSUNG .....	8
<b>2. ALLGEMEINE EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
<b>3. HINTERGRUND</b> .....	<b>13</b>
3.1 DOPAMIN IM MENSCHLICHEN ZNS .....	13
3.1.2 <i>Dopaminerge Systeme des menschlichen Gehirns</i> .....	14
3.1.2.1 <u>Nigro-striatales System</u> .....	15
3.1.2.2 <u>Meso- limbisches System</u> .....	15
3.1.2.3 <u>Meso-kortikales System</u> .....	16
3.2 AKUTE PHENYLALANIN / TYROSIN DEPLETION (APTD) .....	16
3.2.1 <i>Wirkprinzip</i> .....	16
3.2.2 <i>Wirkdauer und Nebenwirkungen</i> .....	17
3.2.3 <i>Effektivitätsnachweis</i> .....	18
3.2.3.1 <u>Laborchemisch</u> .....	18
3.2.3.2 <u>Funktionell-bildgebend</u> .....	18
3.3 SCHMERZWahrnehmung UND -VERARBEITUNG .....	19
3.3.1 <i>Theoretische Konzepte</i> .....	19
3.3.2 <i>Anatomisch-funktionelle Grundlagen</i> .....	20
3.3.2.1 <u>Schmerzbahnen des Menschen</u> .....	20
3.3.2.2 <u>Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung im menschlichen Gehirn</u> .....	21
3.3.3 <i>Bildgebende Verfahren in der Schmerzforschung - Methoden und Erkenntnisse</i> .....	23
3.3.3.1 <u>Funktionelle Schnittbildverfahren</u> .....	23
3.3.3.2 <u>Neurophysiologische Messverfahren</u> .....	24
3.4 DOPAMIN UND SCHMERZ .....	28
3.4.1 <i>Experimentelle Hinweise</i> .....	28
3.4.2 <i>Klinische Hinweise</i> .....	28
3.4.2.1 <u>Schmerz bei neuropsychiatrischen Erkrankungen mit bekannter Dopamin-Dysfunktion</u> .....	29
3.4.2.2 <u>Dopamin-Dysfunktion und therapeutisches Ansprechen auf dopaminerge Pharmaka bei chronischen Schmerzserkrankungen</u> .....	30
3.5 ZIELE DER STUDIE.....	30
<b>4. METHODEN</b> .....	<b>32</b>
4.1 PROBANDEN .....	32
4.2 PROCEDERE .....	32
4.2.1 <i>Ablauf</i> .....	33
4.2.2 <i>Paradigmen</i> .....	35
4.2.2.1 <u>Paradigma 1</u> .....	35
4.2.2.2 <u>Paradigma 2</u> .....	36
4.2.2.3 <u>Schmerzstimulation</u> .....	38
4.2.3 <i>EEG-Aufzeichnung und -verarbeitung</i> .....	38
4.3 DATENANALYSE .....	39
4.3.1 <i>Paradigma 1</i> .....	40
4.3.1.1 <u>Behaviorale Daten</u> .....	40
4.3.1.2 <u>Elektrophysiologische Daten</u> .....	40
4.3.2 <i>Paradigma 2</i> .....	41
4.3.2.1 <u>Behaviorale Daten</u> .....	41
4.3.2.2 <u>Elektrophysiologische Daten</u> .....	42
4.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	43

<b>5. ERGEBNISSE .....</b>	<b>45</b>
5.1 LABORANALYSEN .....	45
5.2 MOTORISCHE FÄHIGKEITEN, STIMMUNG UND NEBENWIRKUNGEN .....	46
5.3 PARADIGMA 1.....	47
5.3.1 Behaviorale Ergebnisse der sensorischen Untersuchungen.....	47
5.3.2 Neurophysiologische Ergebnisse der sensorischen Untersuchungen.....	47
5.4 PARADIGMA 2.....	50
5.4.1 Behaviorale Ergebnisse der kognitiven Untersuchungen.....	50
5.4.2 Neurophysiologische Ergebnisse der kognitiven Untersuchungen .....	51
5.4.3 Behaviorale Ergebnisse der sensorischen und affektiven Untersuchungen .....	51
<b>6. DISKUSSION .....</b>	<b>55</b>
6.1 DOPAMIN UND SENSORISCHE SCHMERZASPEKTE .....	55
6.2 DOPAMIN UND AFFEKTIVE SCHMERZASPEKTE.....	58
6.3 DOPAMIN UND KOGNITIVE SCHMERZASPEKTE .....	60
6.4 EINSCHRÄNKUNGEN .....	60
6.5 SCHLUSSFOLGERUNGEN .....	61
<b>APPENDIX.....</b>	<b>63</b>
A1 LITERATURVERZEICHNIS .....	63
A2 GRAFIKVERZEICHNIS.....	70
A3 FRAGEBÖGEN .....	71
A4 AMINOSÄURE-MISCHUNGEN.....	74
A5 ERNÄHRUNGSPLAN .....	75
A6 ANLEITUNG FINGER-TAPPING .....	76
A7 LEBENSLAUF .....	77
A8 PUBLIKATION .....	79
A9 DANKSAGUNG .....	80

# ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC = anteriorer zingulärer Kortex  
APTD = akute Phenylalanin / Tyrosin Depletion  
AS = Aminosäure(n)  
BAL = ausgewogene („*balanced*“) Kontrollkondition  
BG = Basalganglien  
BHS = Blut-Hirn-Schranke  
bzw. = beziehungsweise  
DA = Dopamin  
EEG = Elektroenzephalographie  
EPMS = Extrapyramidalmotorische Symptome  
ERP = evozierte Potentiale (*event related potential*)  
FDR = False Discovery Rate Korrektur  
fMRT = funktionelle Magnetresonanztomographie  
IC = insulärer Kortex = Insula  
LEP = Laser-evozierte Potentiale  
LNAA = langkettige neutrale Aminosäuren  
M1 = primärer motorischer Kortex  
MEG = Magnetoenzephalographie  
n.s. = nicht signifikant  
PET = Positronen-Emissions-Tomographie  
PFC = präfrontaler Kortex  
PHE = Phenylalanin  
ROI = Region von besonderem Interesse (*region of interest*)  
sog. = sogenannt(e)  
S1 = primärer somatosensorischer Kortex  
S2 = sekundärer somatosensorischer Kortex  
TFR = Zeit-Frequenz-Analyse (*time frequency representation*)  
TYR = Tyrosin  
TRP = Tryptophan  
VAS = visuelle Analogskala  
vgl. = vergleiche  
VTA = ventrales Tegmentum (*ventral tegmental area*)  
z.B. = zum Beispiel  
ZNS = Zentrales Nervensystem

# TEIL 1

## ZUSAMMENFASSUNG

# 1. ZUSAMMENFASSUNG

Anmerkung:

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Jahr 2012 auf folgenden Fachtagungen präsentiert:

1. Weltschmerzkongress, *International Association for the Study of Pain (IASP)*, Mailand, Italien
2. Jahrestagung, *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)*, Hamburg
3. Jahrestagung, *Society for Neuroscience (SfN)*, New Orleans, USA

Eine Publikation der Ergebnisse erfolgte nach Peer-Review unter dem Titel (vgl. auch Appendix A8):

Tiemann L\*, Heitmann H\*, Schulz E, Baumkötter J, Ploner M (2014) Dopamine Precursor Depletion Influences Pain Affect Rather than Pain Sensation. *PLoS ONE* 9(4): e96167.

(\* geteilte Erstautorenschaft)

## 1.1 Summary

Pain is a multidimensional experience, which integrates sensory, cognitive and affective aspects into a subjective percept. There is increasing evidence for an important role of dopamine in human pain perception. However, the specific contribution of dopaminergic neurotransmission to these different aspects of pain perception remains largely unknown.

The present study therefore investigated the effects of dopamine on different aspects of pain perception by experimentally decreasing dopaminergic neurotransmission in 22 healthy human subjects using Acute Phenylalanine and Tyrosine Depletion (APTD). To assess sensory, cognitive and affective aspects of pain perception specific paradigms using painful laser stimuli were applied during APTD and a control condition.

Sensory and cognitive aspects of pain perception were not influenced by APTD-mediated decreases in dopaminergic neurotransmission. In contrast, APTD yielded increases of pain unpleasantness ratings. In addition, increases of unpleasantness ratings positively correlated with effectiveness of APTD treatment as measured by blood amino acid levels.

Our results show a selective influence of dopaminergic neurotransmission on affective aspects of pain, whereas sensory and cognitive aspects remain largely unchanged. These results favour indirect analgesic effects of dopamine on pain affect rather than direct effects on ascending nociceptive signals. These findings contribute to our understanding of the complex relationship between dopamine and pain perception, which may play a role in various clinical pain states.

## **1.2 Zusammenfassung**

Schmerz ist eine multidimensionale Sinneserfahrung, die sensorische, kognitive und affektive Aspekte zu einer subjektiven Wahrnehmung integriert. Hierbei finden sich zunehmend Hinweise für eine wichtige Funktion des Neurotransmitters Dopamin bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz im menschlichen Gehirn. Der genaue Einfluss von Dopamin auf verschiedene Schmerz Aspekte ist jedoch weitgehend ungeklärt.

Um dies zu untersuchen, wurde der zerebrale Dopaminspiegel mittels „Akuter Phenylalanin und Tyrosin Depletion“ (APTD) in der vorliegenden Untersuchung bei 22 gesunden Probanden vorübergehend abgesenkt. Unter APTD und einer Kontrollkondition wurden schmerzhaft Laserstimuli auf die Handrücken der Probanden appliziert und dabei sensorische, affektive und kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung anhand geeigneter Paradigmen untersucht.

Das Absenken des zerebralen Dopaminspiegels durch APTD zeigte keinen Einfluss auf sensorische und kognitive Schmerz Aspekte. Im Gegensatz dazu wurden Schmerzreize unter APTD als signifikant unangenehmer wahrgenommen, was einer Veränderung affektiver Schmerz Aspekte entspricht. Diese dokumentierte Zunahme von Bewertungen des Schmerzaffekts korrelierte zudem positiv mit der laboranalytisch ermittelten Abnahme der zerebralen Dopaminverfügbarkeit unter APTD.

Zusammenfassend sprechen unsere Ergebnisse für einen selektiven Einfluss von Dopamin auf die affektive Komponente der Schmerzwahrnehmung. Die analgetische Wirkung von Dopamin ist demnach eher durch indirekte Beeinflussung der emotionalen Schmerzwahrnehmung zu erklären als durch direkte Effekte auf die sensorische Schmerzverarbeitung.

Unsere Ergebnisse tragen somit zum Verständnis des komplexen Zusammenhangs zwischen Dopamin und der Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz bei. Dieser Zusammenhang könnte von zentraler Bedeutung für viele chronische Schmerzerkrankungen sein.

# TEIL 2

## ALLGEMEINE EINLEITUNG

## 2. ALLGEMEINE EINLEITUNG

Schmerz ist eine komplexe und hoch subjektive Sinneswahrnehmung, welche sensorische, kognitive und affektive Aspekte beinhaltet (Melzack 1968). Zunehmend wahrscheinlicher bei der Entstehung und Verarbeitung dieser komplexen Sinneswahrnehmung im menschlichen Gehirn wird dabei eine bedeutsame Rolle des Neurotransmitters Dopamin (Wood 2008, Potvin, Grignon et al. 2009, Jarcho, Mayer et al. 2012).

Das Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss von Dopamin auf sensorische, kognitive und affektive Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung im menschlichen Gehirn zu untersuchen, wie im 1. und 2. Teil angesprochen.

Im 3. Teil werden hierfür notwendige Hintergründe zum dopaminergen System des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie zur Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung vorgestellt.

Der 4. Teil erläutert die Methodik der durchgeführten Untersuchungen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen werden im 5. Teil präsentiert und im 6. Teil im Kontext zur derzeitigen Erkenntnislage diskutiert. Einschränkungen werden aufgezeigt und Schlussfolgerungen gezogen.

# TEIL 3

## HINTERGRUND

## **3. HINTERGRUND**

### **3.1 Dopamin im menschlichen ZNS**

Dopamin ist ein wichtiger Botenstoff im zentralen Nervensystem (ZNS) des Menschen (Bjorklund and Dunnett 2007). In dieser Funktion als Neurotransmitter dient es der Interaktion und Kommunikation von Neuronen innerhalb definierter Signalwege und Systeme.

#### **3.1.1 Der Katecholaminsyntheseweg**

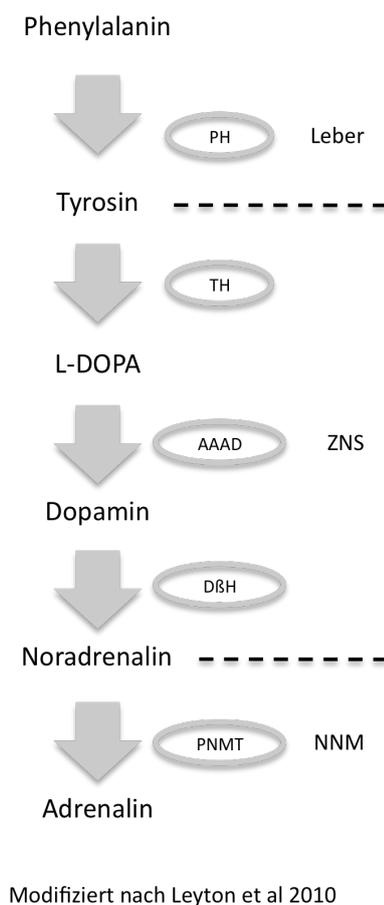
Der Neurotransmitter Dopamin (DA) gehört zur Familie der Katecholamine. Die Katecholamine sind Monoamine und umfassen neben Dopamin auch die Neurotransmitter Noradrenalin und Adrenalin (Karow 2013).

Die Synthese der Katecholamine erfolgt aus den Vorläufer-Aminosäuren Phenylalanin (PHE) und Tyrosin (TYR) (vgl. Grafik 1). Diese beiden Aminosäuren (AS) zählen zu den sogenannten essentiellen AS, welche mit der Nahrung zugeführt werden müssen. Phenylalanin ist gleichzeitig die Vorstufe zu Tyrosin und wird vor allem in der Leber durch das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase (PH) in Tyrosin umgewandelt (Leyton 2010).

Ein Teil des im Blut zirkulierenden Phenylalanin und Tyrosin gelangt über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das ZNS. Der Transport über die BHS erfolgt sowohl passiv durch Diffusion als auch aktiv durch den Transporter für langkettige neutrale Aminosäuren (LNAA, vgl. Grafik 3). Die Gruppe der LNAA umfasst neben Phenylalanin und Tyrosin auch die Aminosäuren Valin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan und Methionin. Der aktive Transportweg in das ZNS unterliegt einer Sättigungskinetik und ist abhängig von der maximalen Kapazität des Transporters.

In spezialisierten Neuronen erfolgt dann die weitere Umwandlung von Tyrosin in L-DOPA durch das Enzym Tyrosin-Hydroxylase (TH) sowie von L-DOPA zu Dopamin durch die Aromatische L-Aminosäuren Decarboxylase (AAAD). Teile des in Vesikeln gespeicherten Dopamins werden zusätzlich in noradrenergen Neuronen durch die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase (D $\beta$ H) zu Noradrenalin weiterverarbeitet. Eine Weiterverarbeitung von Noradrenalin zu Adrenalin durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) findet vor allem außerhalb des ZNS in den Zellen des Nebennierenmarks (NNM) statt (Karow 2013).

Die Umwandlung von Tyrosin in L-DOPA durch die Tyrosin-Hydroxylase (TH) ist der geschwindigkeitslimitierende Schritt der Katecholaminsynthese im ZNS. Dies liegt an der um ein vielfaches höheren Aktivität der anderen Enzyme der Katecholaminsynthese im ZNS – namentlich AAAD und D $\beta$ H – im Vergleich zur TH. Eine erniedrigte Verfügbarkeit von Tyrosin wirkt sich dementsprechend direkt negativ auf die Syntheseleistung, vor allem von Dopamin, aus (Leyton 2010).



**Grafik 1: Der Katecholaminsyntheseweg**

Die Umwandlung der essentiellen Aminosäuren (AS) Phenylalanin (PHE) in Tyrosin (TYR) erfolgt vor allem in der Leber durch die Phenylalanin-Hydroxylase (PH). Tyrosin gelangt dann über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das zentrale Nervensystem (ZNS). Dort erfolgt in katecholaminergen Neuronen die Umwandlung in L-DOPA (3,4-dihydroxy-Phenylalanin) durch die Tyrosin-Hydroxylase (TH). Die Umwandlung von L-DOPA zu Dopamin geschieht mittels Decarboxylierung durch die Aromatische L-Aminosäuren Decarboxylase (AAAD). Die Umwandlung zu Noradrenalin erfolgt in noradrenergen Neuronen durch die Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase (D $\beta$ H). Vor allem im Nebennierenmark (NNM) wird Noradrenalin durch die Phenylethanolamin-N-Methyltransferase (PNMT) in Adrenalin umgewandelt.

*PH = Phenylalanin-Hydroxylase*

*TH = Tyrosin-Hydroxylase*

*AAAD = Aromatische-L-Aminosäuren-Decarboxylase*

*D $\beta$ H = Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase*

*PNMT = Phenylethanolamin-N-Methyltransferase*

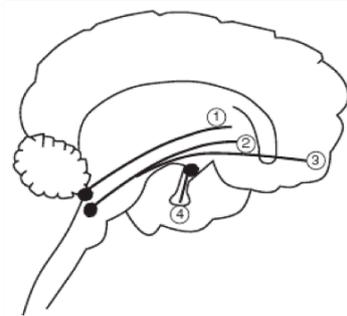
*ZNS = Zentrales Nervensystem*

*NNM = Nebennierenmark*

### 3.1.2 Dopaminerge Systeme des menschlichen Gehirns

Dopamin findet sich im menschlichen Gehirn vor allem in drei Systemen, die mit verschiedenen physiologischen Funktionen assoziiert sind. Dysfunktionen dieser Systeme werden zudem für verschiedene Krankheitsbilder verantwortlich gemacht (vgl. Grafik 2). Gemeinsam ist diesen dopaminergen Signalwegen ihr Ursprung im Mittelhirn und eine Zielstruktur in höher gelegenen Schaltzentralen des Gehirns (Potvin, Grignon et al. 2009).

Zusätzlich unterliegt die Freisetzung des Hormons Prolaktin aus der Hypophyse einem dopaminergen Regelkreislauf, der von vielen Autoren als weiteres dopaminerges System (sog. Tubero-infundibuläres System) aufgeführt wird (vgl. Grafik 2).



**Grafik 2: Schematische und tabellarische Übersicht der dopaminergen Systeme im menschlichen Gehirn:**  
Medianer Sagittalschnitt durch das menschliche Gehirn mit schematischer Darstellung der dopaminergen Systeme (Details vgl. Tabelle).

Modifiziert nach Potvin et al 2009

System	Zellkörper	Zielstruktur (Axon-terminalen)	Funktion	Krankheitsbilder
① Nigro-striatal	Substantia nigra	Dorsolaterales Striatum (Putamen, Ncl. caudatus)	Willkürmotorik	Parkinson'sche Krankheit Extrapyramidal-motorische Symptome
② Meso- limbisch	Ventrales Tegmentum (VTA)	Amygdala, Ncl. Accumbens (ventrales Striatum)	Natürliche und Drogeninduzierte Belohnungserlebnisse	Substanzmissbrauch Psychosen
③ Meso- kortikal	Ventrales Tegmentum (VTA)	Medialer präfrontaler Kortex (PFC)	Exekutiv-Funktionen, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis	Schizophrenie (kognitive Defizite)
④ Tubero- infundibulär	Hypothalamus	Hypophyse	Sexualhormone	Hyperprolaktinämie

### 3.1.2.1 Nigro-striatales System

Die Zellkörper der Neuronen des nigro-striatalen Systems liegen in der Pars compacta der Substantia nigra und projizieren in das dorsolaterale Striatum, insbesondere in den Nucleus caudatus und das Putamen. Das nigro-striatale System ist essentieller Bestandteil der Willkürmotorik, weshalb Störungen dieses Systems mit extrapyramidalmotorischen Symptomen (EPMS) assoziiert sind. Eine Unterfunktion bzw. Degeneration dieses Systems gilt als Ursache der Parkinson'schen Krankheit (Potvin, Grignon et al. 2009) (vgl. Grafik 2).

### 3.1.2.2 Meso- limbisches System

Die Zellkörper der Neuronen des meso- limbischen Systems liegen im ventralen Tegmentum (VTA). Die Axon-terminalen dieses Systems finden sich im ventralen Striatum, vor allem im Nucleus accumbens sowie der Amygdala. Das meso- limbische System gilt als Vermittler von natürlichen wie auch durch Genussmittel und Drogen induzierten Belohnungsgefühlen. Daraus ergibt sich auch seine klinische Relevanz für Suchterkrankungen. Auf einer Überaktivität dieses Systems sollen zudem psychotische Symptome, zum Beispiel im Rahmen der Schizophrenie, beruhen (Potvin, Grignon et al. 2009) (vgl. Grafik 2).

### 3.1.2.3 Meso-kortikales System

Auch die Zellkörper der Neuronen des meso-kortikalen Systems finden sich im ventralen Tegmentum (VTA). Die Axon-ausläufer ziehen jedoch in den medialen präfrontalen Kortex (PFC). Das meso-kortikale System gilt als essentiell für Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen. Eine Unterfunktion dieses Systems wird daher für kognitive Defizite, zum Beispiel im Rahmen schizophrener Erkrankungen, verantwortlich gemacht (Potvin, Grignon et al. 2009) (vgl. Grafik 2).

## **3.2 Akute Phenylalanin / Tyrosin Depletion (APTD)**

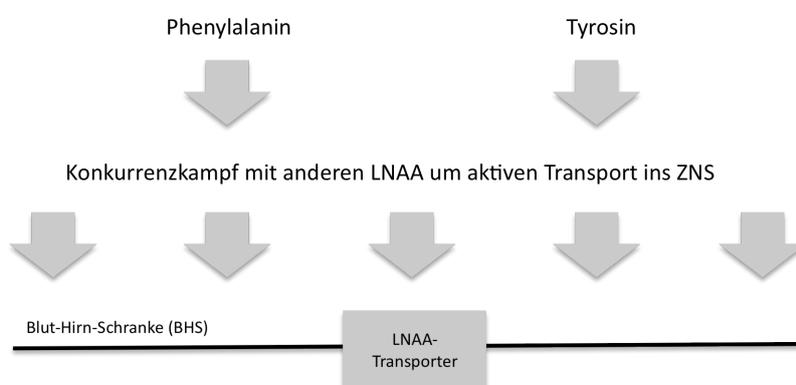
Bei der APTD handelt es sich um eine nicht-invasive und nicht-pharmakologische Maßnahme zur vorübergehenden Absenkung des zerebralen Dopaminspiegels. Die Maßnahme beruht auf der diätetischen Restriktion der beiden Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin. Diese Aminosäuren sind als direkte Vorläufer von zentraler Bedeutung für die DA-Synthese im menschlichen Gehirn (vgl. 3.1.1 und Grafik 1). Das Verfahren wurde von Arbeitsgruppen an der McGill University in Kanada und der University of Oxford in Großbritannien – mit leicht unterschiedlichen Rezepturen – entwickelt und seither in zahlreichen Studien als sichere und weitgehend selektive Methode zur experimentellen Beeinflussung des DA-Spiegels eingesetzt (für Übersichtsarbeiten zu Rezepturen und Anwendungen siehe (Booij, Van der Does et al. 2003, Barrett 2004, Leyton 2010)).

### **3.2.1 Wirkprinzip**

Die APTD beruht auf einer selektiven Restriktion der essentiellen DA-Synthesebausteine Tyrosin und Phenylalanin in zwei Schritten. Im ersten Schritt erfolgt eine Reduktion der Verfügbarkeit aller Aminosäuren (AS). Hierfür müssen Probanden am Vortag der Depletionsmaßnahme eine streng proteinarme Diät einhalten. Dies zwingt den Körper AS-Reserven, vor allem aus der Leber, zu mobilisieren und zu verbrauchen. Im zweiten Schritt erfolgt eine gezielte Reduktion des Transports von Phenylalanin und Tyrosin über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das ZNS an den Ort der DA-Synthese. Hierfür macht man sich die Konkurrenz von Phenylalanin und Tyrosin mit den anderen LNAAs am LNAA-Transporter der BHS zunutze (vgl. Grafik 3). In der APTD-Kondition konsumieren die Probanden eine

hochkonzentrierte Mischung aller konkurrierenden LNAAs, mit Ausnahme von Phenylalanin und Tyrosin. Dies erzeugt vorübergehend ein massives Überangebot der konkurrierenden LNAAs im Wettstreit um die limitierten Transporterkapazitäten und vermindert somit die Wahrscheinlichkeit des Transports von Tyrosin und Phenylalanin über die BHS.

In der Kontrollkondition konsumieren Probanden in der Regel eine ausgewogene Mischung aller LNAAs inklusive Tyrosin und Phenylalanin, welche die Transportwahrscheinlichkeiten am LNAA-Transporter der BHS nicht verändert (BAL-Kondition, von Englisch „balanced“).



**Grafik 3: Transport der LNAAs über die BHS**  
 An der Blut-Hirn-Schranke (BHS) kommt es zu einem Konkurrenzkampf von Phenylalanin (PHE) und Tyrosin (TYR) mit den anderen Langkettigen Neutralen Aminosäuren (LNAAs) um den aktiven Transport in das ZNS mittels LNAAs-Transporter.

LNAAs = Langkettige Neutrale Aminosäuren  
 (= Phenylalanin, Tyrosin, Valin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Methionin)  
 ZNS = Zentrales Nervensystem  
 BHS = Blut-Hirn-Schranke

Modifiziert nach Barrett et al 2004

### 3.2.2 Wirkdauer und Nebenwirkungen

Studien berichten von Verhaltenseffekten über einen Zeitraum von drei bis sieben Stunden nach Beginn der Depletionsmaßnahme. Laborchemische Analysen legen einen maximalen Effekt der Depletion auf den zerebralen Dopaminspiegel nach zirka fünf Stunden nahe (Leyton 2010).

Als häufigste Nebenwirkung wird Übelkeit, bei zirka 10 % der Probanden auch Erbrechen, in Folge des bitteren Geschmacks der AS-Mischungen beschrieben. Extrapiramidalmotorische Symptome (EPMS) als Nebenwirkung wurden unter APTD im Gegensatz zu anderen DA-Depletionsmaßnahmen nicht beschrieben (Leyton, Young et al. 2000, Leyton 2010).

### **3.2.3 Effektivitätsnachweis**

#### 3.2.3.1 Laborchemisch

Laboranalytisch nachvollziehen lässt sich die Effektivität der Depletionsmaßnahme im peripheren Blut sowohl direkt als auch indirekt.

Als direkter Indikator dienen die quantitativen Spiegel von Phenylalanin (PHE) und Tyrosin (TYR) sowie deren relatives Mengenverhältnis zu den konkurrierenden LNAAs (PHE/LNAA- bzw. TYR/LNAA-Verhältnis) (Leyton, Young et al. 2000). So lässt sich laborchemisch die oben beschriebene Konkurrenzsituation am LNAA-Transporter der Blut-Hirn-Schranke (BHS) nachvollziehen. Die Messung der Aminosäurespiegel erfolgt hierfür zweimal. Einmal vor Beginn der Depletionsmaßnahme zur Bestimmung des individuellen Ausgangsspiegels und dann erneut zum Zeitpunkt des angenommenen Wirkmaximums nach fünf Stunden. In der APTD-Kondition zeigt sich in der Regel ein deutlicher Abfall sowohl der Absolutwerte für Tyrosin (TYR) und Phenylalanin (PHE) als auch im Verhältnis der beiden Aminosäuren (AS) zu den konkurrierenden LNAAs. Der Abfall der Absolutwerte für Tyrosin und Phenylalanin ergibt sich dabei durch den unzureichenden AS-Nachschub aufgrund der diätetischen Restriktion bei unbehindertem Verbrauch der AS-Reserven aus der Leber (Leyton 2010).

Als indirekter Indikator für die APTD-induzierte Hemmung der DA-Synthese im ZNS kann der Prolaktinspiegel bestimmt werden. Dieser Ansatz beruht auf der physiologischen Hemmung der Prolaktin-Sekretion durch DA. Im Umkehrschluss kommt es bei sinkenden DA-Spiegeln zu einer Enthemmung und somit zum Anstieg des Prolaktinspiegels.

#### 3.2.3.2 Funktionell-bildgebend

Eine Überprüfung der funktionellen Effektivität der APTD beim Menschen erfolgte in zwei Studien mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Diese Untersuchungen zeigten erniedrigte extrazelluläre DA-Spiegel im Striatum des Gehirns gesunder Probanden unter der APTD-Kondition verglichen mit der BAL-Kondition sowohl in Ruhe (Montgomery, McTavish et al. 2003) als auch nach pharmakologischer Stimulation mit Amphetaminen (Leyton, Dagher et al. 2004). Amphetamine stimulieren bei gesunden Probanden die Freisetzung von DA, vor allem im ventralen Striatum (Leyton, Boileau et al. 2002).

### 3.3 Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung

#### 3.3.1 Theoretische Konzepte

Noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts waren die Schmerztheorien dominiert von der Vorstellung, Schmerz sei eine rein sensorische Antwort des Körpers auf einen definierten Gewebeschaden (Witte 2010). Zwar propagierte der englische Neurophysiologe Sir Charles Scott Sherrington schon 1900, dass keine sensorische Wahrnehmung ohne „affektive“ Färbung möglich sei (Sherrington 1900), doch erst 1968 wurde von Melzack und Casey eine umfassende Theorie der multimodalen Schmerzwahrnehmung präsentiert (Melzack 1968). Diese Theorie propagiert eine Aufteilung der Schmerzwahrnehmung in drei, auch klinisch relevante, Komponenten.

Die erste Komponente ist eine *sensorisch-diskriminative* und umfasst die Fähigkeit der Detektion und Lokalisation sowie die Enkodierung von Qualität und Intensität eines schmerzhaften Reizes. Klinisch entspricht dies der Beschreibung von Ort und Stärke der Schmerzwahrnehmung durch den Patienten (Valet, Sprenger et al. 2010).

Die zweite Komponente ist eine *kognitive* und berücksichtigt modulierende Kontextfaktoren mit Einfluss auf die Schmerzwahrnehmung. Es gibt sowohl schmerzlindernde (anti-nozizeptive) als auch schmerzverstärkende (pro-nozizeptive) Kontextfaktoren. Als anti-nozizeptiv gelten zum Beispiel Stress und Ablenkung sowie Entspannungsverfahren. Letztere macht man sich auch in der Schmerztherapie zunutze (Pipam 2007). Als pro-nozizeptiv gilt hingegen eine pathologische Hypervigilanz gegenüber körperlicher Wahrnehmungen, die auch bei einigen chronischen Schmerzerkrankungen nachweisbar ist (Chapmann 1978, McDermid, Rollman et al. 1996).

Die dritte Komponente ist eine *affektiv-motivationale* und beschreibt die individuelle emotionale Antwort auf das sensorische Reizerlebnis. Dieser Komponente kommt eine physiologische Schutzfunktion zu, indem sie den Schmerz als „unangenehme“ Empfindung in das Bewusstsein drängt. Dies soll die Motivation des Körpers bekräftigen, sich dem schädigenden Stimulus zu entziehen. Bei vielen chronischen Schmerzerkrankungen ist diese physiologische Schutzfunktion jedoch gänzlich von möglichen auslösenden Schmerzstimuli entkoppelt und es persistiert somit eine pathologische Sinneswahrnehmung ohne physiologisches Schädigungskorrelat (Millan 1999).

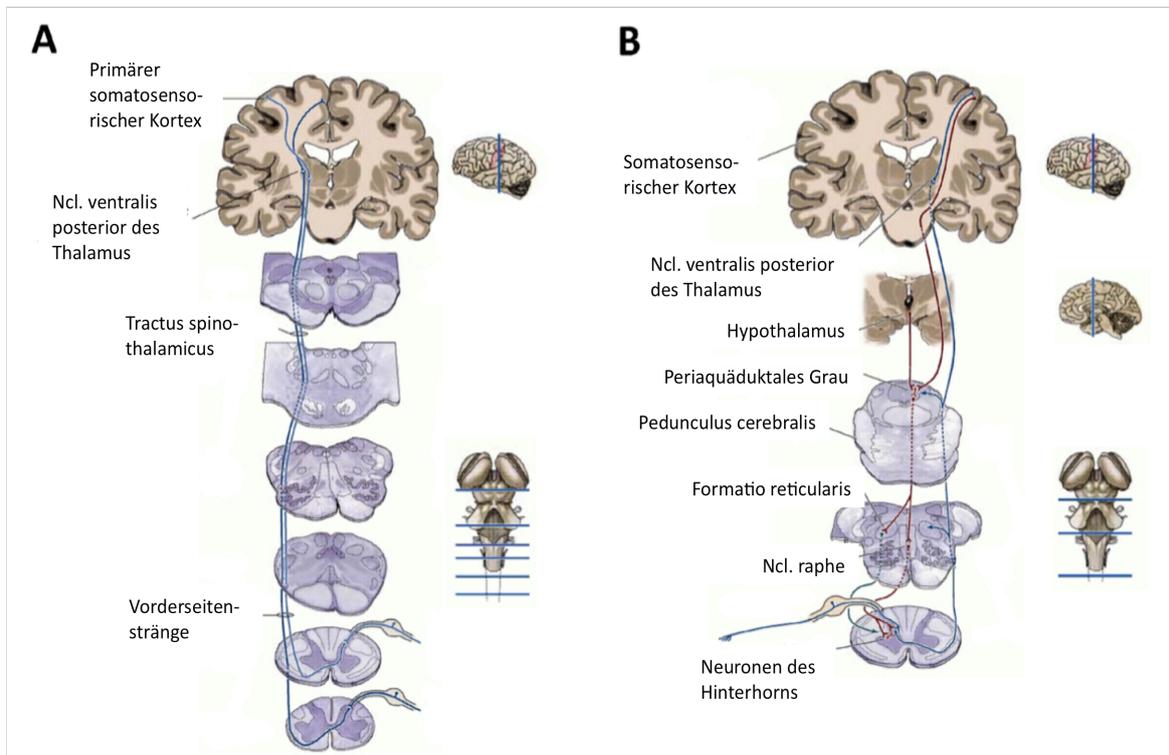
### 3.3.2 Anatomisch-funktionelle Grundlagen

#### 3.3.2.1 Schmerzbahnen des Menschen

In der Topographie der Schmerzbahnen unterscheidet man auf- und absteigende Systeme (Purves D 2001) (vgl. Grafik 4, für eine Übersicht siehe (Baumgartner 2010)).

Die *aufsteigenden Bahnsysteme* leiten Schmerzreize aus der Peripherie zu höher gelegenen Schaltzentralen des Rückenmarks und des Gehirns weiter. Schmerzreize entstehen in der Peripherie an freien Nervenendigungen, wenn Reizauslöser die subjektive Schwelle für eine drohende Gewebsschädigung überschreiten. Die Weiterleitung der Schmerzreize erfolgt über myelinisierte A $\delta$ -Fasern und unmyelinisierte C-Fasern zum Hinterhorn des Rückenmarks. Dort erfolgt die Umschaltung auf ein zweites Neuron, dessen Axon – in der Regel noch auf gleicher Ebene – zur gegenüberliegenden Seite des Rückenmarks kreuzt. Der Aufstieg im Rückenmark erfolgt dann in Fasersträngen, welche nach der jeweiligen Zielstruktur benannt sind wie zum Beispiel dem Tractus spino-thalamicus. Die nächste Umschaltstation für den Großteil der aufsteigenden Bahnen ist der Thalamus. Dieser fungiert als „Tor zum Bewusstsein“ und regelt die Weiterleitung der Reize an übergeordnete subkortikale und kortikale Zentren der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung (vgl. Grafik 4A).

Die *absteigenden Bahnsysteme* stellen ein System zur endogenen Schmerzkontrolle dar (Gebhart 2004). Hierzu beeinflussen sie die aufsteigenden Bahnsysteme, indem sie die Reizweiterleitung an deren Umschaltstationen modulieren. Diese Regulation und Anpassung der bewussten Schmerzwahrnehmung (Millan 2002, Bingel and Tracey 2008) wird (sub-) kortikal gesteuert und über Kerngebiete des Hypothalamus, des periaquäduktalen Graus´ (PAG), des Locus coeruleus und der Nuclei raphe (Raphekerne) vermittelt. Absteigende Bahnen dieser Kerngebiete nehmen zum Beispiel direkten Einfluss auf die Reizweiterleitung am Hinterhorn des Rückenmarks (Baumgartner 2010) (vgl. Grafik 4B).



**Grafik 4: Schmerzbahnen des Menschen**

**Bild A:** Grafische Darstellung der aufsteigenden Schmerzbahnen. Die aufsteigenden Schmerzbahnen kreuzen auf Rückenmarksebene zur Gegenseite und steigen im Vorderseitenstrang des Rückenmarks zu den ventralen medialen Anteilen des Thalamus auf. Dort erfolgt die Umschaltung auf Neurone die zu kortikalen und subkortikalen Arealen ziehen.

**Bild B:** Grafische Darstellung der absteigenden Schmerzbahnen. Die Ursprünge der absteigenden Schmerzbahnen liegen im präfrontalen Kortex (PFC) und hypothalamischen Kerngebieten. Nach Umschaltung im periaquäduktalen Grau (PAG) und den Ncl. raphe (Raphekerne) ziehen die Axone inhibitorischer Neuronen im dorsalen Seitenstrang an die Hinterwurzel des Rückenmarks.

Modifiziert nach Purves et al 2001

### 3.3.2.2 Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung im menschlichen Gehirn

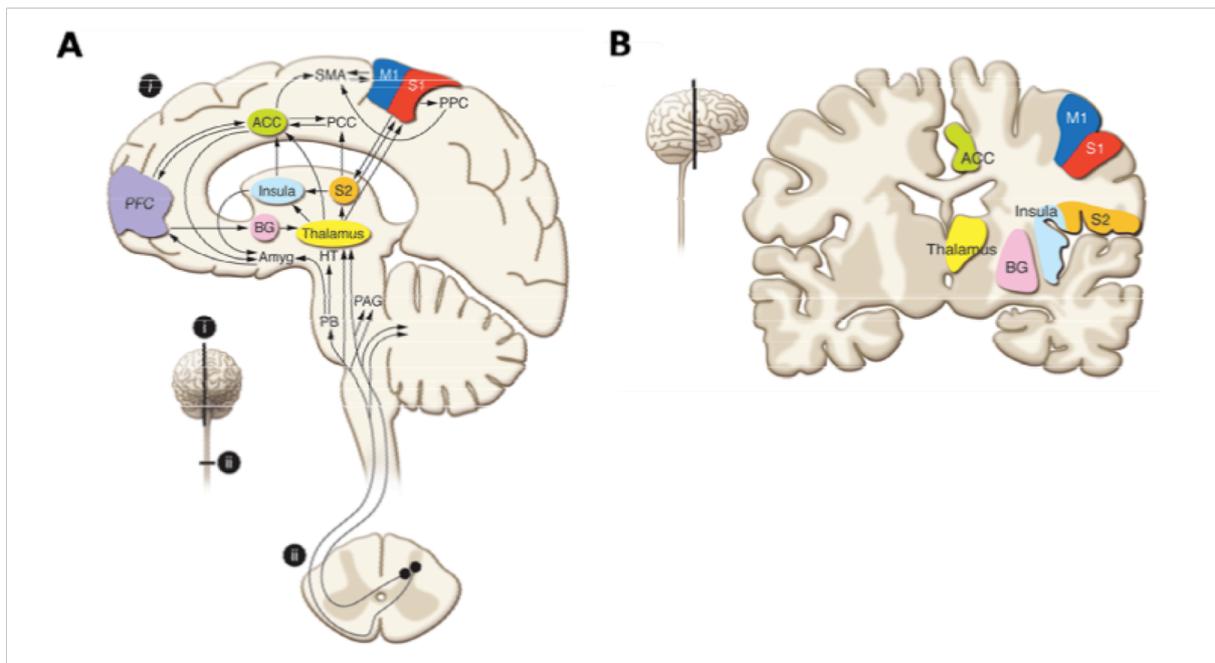
Nicht nur theoretische, sondern auch anatomisch-funktionelle Konzepte von Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung haben sich im Lichte jüngerer Forschungsergebnisse grundlegend gewandelt. Auch hier ging die Entwicklung weg von rein sensorischen hin zu multidimensionalen Konzepten. So reagiert das menschliche Gehirn auf Schmerzreize keinesfalls, wie es einst der französische Philosoph Descartes postulierte, in einem singulären Schmerzzentrum (vgl. Grafik 5), sondern vielmehr unter Beteiligung verschiedenster Areale, die häufig als „Schmerzmatrix“ zusammengefasst werden (Tracey and Mantyh 2007, Schweinhardt and Bushnell 2010).



**Grafik 5: Descartes'sches Konzept zur Schmerzverarbeitung**

Darstellung aus dem Werk „Traite de l'homme“ des französischen Philosophen René Descartes von 1664.

Diese Matrix umfasst den primären und sekundären somato-sensorischen (S1 und S2) wie auch den primären motorischen (M1) Kortex. Des Weiteren sind auch die Insula, der präfrontale (PFC) und anteriore zinguläre Kortex (ACC) sowie die Amygdala, die Basalganglien (BG) und der Thalamus beteiligt (vgl. Grafik 6).



**Grafik 6: Die Schmerzmatrix des menschlichen Gehirns**

**Bild A:** Schematische Darstellung der an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale und deren funktioneller Verknüpfung im medianen Sagittalschnitt

**Bild B:** Schematische Darstellung der an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale in Projektion auf eine anatomische MRT-Aufnahme im Koronarschnitt.

*Farbkodierung der beteiligten Areale in A und B: Rot, primär somatosensorischer Kortex (S1); Orange, sekundärer somatosensorischer Kortex (S2); Grün, Anteriorer zingulärer Kortex (ACC); Hellblau, Insulärer Kortex (Insula); Gelb, Thalamus; Lila, Präfrontaler Kortex (PFC); Dunkelblau, primärer motorischer Kortex (M1)*

*Weitere dargestellte Areale in A: SMA = supplementale motor Region; PCC = posteriorer zingulärer Kortex; BG = Basalganglien; HT = Hypothalamus; Amyg = Amygdala; PB = Ncl. parabrachialis*

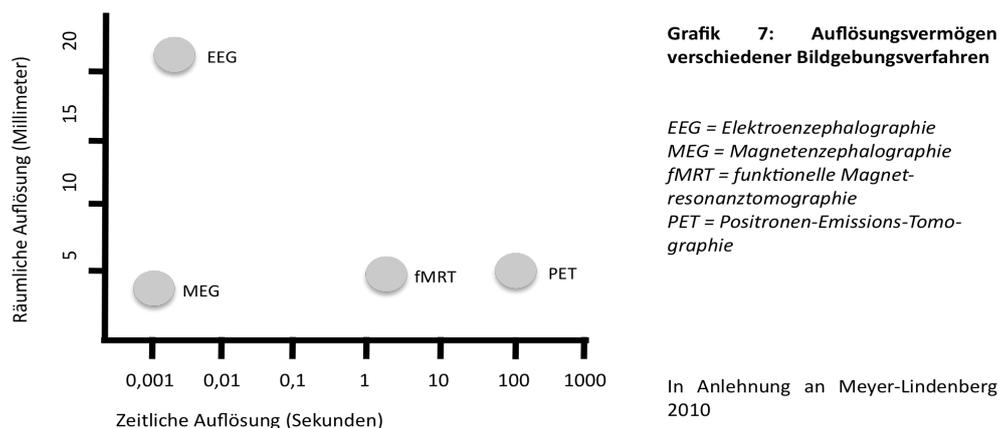
Modifiziert nach Schweinhardt und Bushnell, 2010.

Diese noch relativ junge Erkenntnis beruht vor allem auf Untersuchungen des menschlichen Gehirns mittels funktionell-bildgebender und neurophysiologischer Verfahren. Diese Verfahren ermöglichten auch eine umfassende funktionelle Untersuchung kognitiver und affektiver Einflussgrößen auf Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung beim Menschen. Der folgende Abschnitt soll daher einen kurzen Überblick über diese Verfahren und die mit ihnen erzielten Erkenntnisse geben (für Übersichten siehe auch (Schnitzler and Ploner 2000, Apkarian, Bushnell et al. 2005)).

### 3.3.3 Bildgebende Verfahren in der Schmerzforschung - Methoden und Erkenntnisse

#### 3.3.3.1 Funktionelle Schnittbildverfahren

Funktionelle Schnittbildverfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verbinden eine hohe anatomische Auflösung mit Aussagen über die Aktivität der untersuchten Hirnstrukturen (vgl. Grafik 7).



Für die fMRT macht man sich den erhöhten Sauerstoffverbrauch besonders aktiver Hirnareale zu Nutze. Dieser wird messtechnisch erfasst und ermöglicht so Aussagen darüber, welche Areale als Antwort auf einen bestimmten Reiz – wie zum Beispiel Schmerz – eine veränderte Aktivität aufweisen.

In PET-Untersuchungen kommen radioaktiv markierte Moleküle (sog. „Tracer“) zum Einsatz, deren Anreicherung im Gewebe gemessen wird. Als „Tracer“ dienen dabei sowohl Nährstoffe wie zum Beispiel Glucose als auch Liganden für spezielle Rezeptorsysteme. Die PET ermöglicht somit sowohl die Messung der allgemeinen Stoffwechselaktivität eines Gewebes als auch der Aktivität bestimmter Transmittersysteme.

Der Einsatz dieser Verfahren ermöglichte eine anatomische und funktionelle Zuordnung von Teilen der Schmerzmatrix zu einzelnen Schmerzaspekten (für eine Übersicht siehe (Valet, Sprenger et al. 2010)). *Sensorisch-diskriminative Aspekte* der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung werden vor allem dem primären und sekundären somatosensorischen Kortex (S1 und S2) sowie der posterioren Insula und dem lateralen Thalamus zugerechnet (Craig, Chen et al. 2000, Garcia-Larrea, Peyron et al. 2000). An der Evaluation *kognitiver Aspekte*

sind vor allem der mediale PFC, der anteriore ACC, die anteriore Insula und der parietale Assoziationskortex beteiligt (Kong, White et al. 2006). Bei der Verarbeitung *affektiv-motivationaler Aspekte* stehen vor allem Anteile des limbischen Systems wie Amygdala und ACC sowie die anteriore Insula, der PFC und der mediale Thalamus im Vordergrund (Rainville, Duncan et al. 1997, Tolle, Kaufmann et al. 1999, Peyron, Laurent et al. 2000).

### 3.3.3.2 Neurophysiologische Messverfahren

Die oben genannten Schnittbildverfahren liefern sehr präzise Informationen anatomischer Natur über beteiligte Areale und deren Aktivität, jedoch unterliegen beide genannten Schnittbildverfahren aufgrund ihrer Abhängigkeit von Stoffwechselprozessen einer gewissen Trägheit. Im Gegensatz dazu lassen sich mit neurophysiologischen Messverfahren wie der Elektroenzephalographie (EEG) und der Magnetoenzephalographie (MEG) Veränderungen neuronaler Aktivität im Millisekundenbereich erfassen (Apkarian, Bushnell et al. 2005, Meyer-Lindenberg 2010) (vgl. Grafik 7). In der Schmerzforschung ist dies von besonderer Bedeutung für experimentelle Studien, die phasische Schmerzreize – wie zum Beispiel Laserstimuli – verwenden. Die Verarbeitung eines solchen Reizes würde von funktionellen Schnittbildverfahren aufgrund der oben genannten Latenz nur unzureichend oder gar nicht erfasst werden. Da der vorliegenden Arbeit EEG-Daten zugrunde liegen, sollen im Folgenden zwei gängige Analysemethoden – evozierte Potenziale und Zeit-Frequenz-Analysen – erläutert werden (vgl. Grafik 8).

*Evozierte Potenziale (ERP)* sind die am weitesten verbreitete Analysemethode zur Untersuchung phasischer Stimuli im EEG. Werden Schmerzstimuli eingesetzt spricht man von Schmerz-evozierten Potentialen. Diese Potentiale sind Veränderungen elektrophysiologischer Hirnaktivität als Antwort auf einzelne Schmerzreize, welche auf einem synchronen Anstieg post-synaptischer Aktivität in großen Nervenzellverbänden beruhen (Luck 2005). Um evozierte Potenziale sichtbar zu machen müssen diese aus der Grundaktivität des Gehirns herausgefiltert werden. Hierzu erfolgt bei wiederholter Stimulation eine Segmentierung der EEG-Rohdaten in konstante peri-stimulative Zeitintervalle (z.B. jeweils 100 ms prä-Stimulus bis 1000 ms post-Stimulus). Legt man diese einzelnen Segmente übereinander (sog. „*averaging*“) mittelt sich die unregelmäßige, unspezifische Grundaktivität heraus und es bleiben lediglich evozierte, reizspezifische Veränderungen zurück. Ermöglicht wird dies durch das zeitlich konstante Auftreten der

evozierten Potenziale in Abhängigkeit vom Stimulus („*time-locked*“) (Handy 2004). Zur graphischen Darstellung werden diese gemittelten elektrophysiologischen Ausschläge in Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) gegen den zeitlichen Verlauf in Millisekunden (ms) aufgetragen (vgl. Grafik 8A).

Eine der effektivsten und am häufigsten eingesetzten physischen Stimulationsmethoden in der Schmerzforschung sind schmerzhafte Laserreize (Crucchi, Anand et al. 2004) (für eine Übersicht siehe (Kakigi, Inui et al. 2005)). Die damit erzeugten sogenannten Laser-evozierten Potentiale (LEP) besitzen eine charakteristische Form mit drei Komponenten (Kakigi, Watanabe et al. 2000). Nach ihrem zeitlichen Auftreten unterscheidet man eine negative Komponente (N1) nach zirka 150 ms sowie eine negative Komponente (N2) nach zirka 250 ms welche direkt von einer positiven Komponente (P2) nach zirka 390 ms gefolgt wird (Kakigi, Watanabe et al. 2000). Die letzteren beiden Komponenten bilden einen zusammenhängenden Komplex und sind in der Regel am deutlichsten über den Elektroden des Vertex messbar (Plaghki and Mouraux 2005). Anatomisch wird der Ursprung der LEPs im somatosensorischen Kortex (S1 und S2) sowie dem insulären Kortex (IC, Insula) und dem anterioren zingulären Kortex (ACC) vermutet (Garcia-Larrea, Frot et al. 2003, Kakigi, Inui et al. 2005). Funktionell zeigt sich eine Abhängigkeit der LEPs sowohl von sensorischen Einflussgrößen wie der Reizintensität (Carmon, Friedman et al. 1980) als auch von kognitiven Einflussgrößen wie der Aufmerksamkeit (Kakigi, Watanabe et al. 2000, Garcia-Larrea, Frot et al. 2003).

LEPs erfassen jedoch nur zeitlich konstant auftretende Veränderungen elektrophysiologischer Hirnaktivität, aber nicht solche Veränderungen, die zwar stimulusabhängig, jedoch nicht „*time-locked*“ auftreten. Diese induzierten Veränderungen elektrischer Hirnaktivität lassen sich erst durch *Zeit-Frequenz-Analyse (TFR)* der EEG-Daten sichtbar machen. Im Fokus der TFR steht die Analyse rhythmischer Schwingungen der elektrischen Hirnaktivität (sog. „Oszillationen“). Man nimmt an, dass diese Oszillationen die funktionelle Integration von Neuronen in Zellverbände repräsentieren (Buzsaki and Draguhn 2004). Sinneswahrnehmungen sind in der Lage eine Synchronisation oszillatorischer Aktivität in verschiedenen Kortexarealen zu bewirken (Singer 1999, Fries 2009), dies gilt insbesondere auch für Schmerzreize (Mouraux, Guerit et al. 2003, Hauck, Lorenz et al. 2008). Die funktionelle Relevanz dieser Koppelung liegt vermutlich in einer effektiveren Kommunikation zwischen den synchron aktiven Neuronen (Fries 2005), zum Beispiel durch die Erleichterung

synaptischer Plastizität (Buzsaki and Draguhn 2004). Zellen die miteinander „schwingen“ kommunizieren also auch verstärkt miteinander und repräsentieren höchstwahrscheinlich funktionelle Netzwerke in der Verarbeitung von subjektiv bedeutsamen (sog. „salienten“) Sinneswahrnehmungen (Singer 1999) wie Schmerz (Hauck, Lorenz et al. 2008).

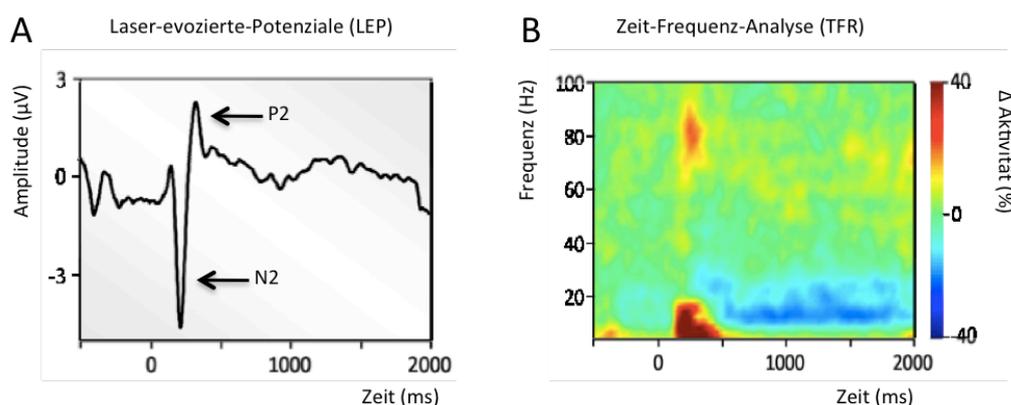
Die Einteilung der Oszillationen erfolgt nach ihrer Schwingungsgeschwindigkeit (pro Sekunde in Hz) in verschiedene Frequenzbänder. Die TFR von EEG-Daten, die unter schmerzhafter Stimulation aufgezeichnet wurden zeigt typischerweise Veränderungen der Oszillationen im Theta- (4-8 Hz), Alpha- (8-12 Hz), Beta- (12-24Hz) und Gamma-Band (>30 Hz) (Mouraux, Guerit et al. 2003, Schulz, Tiemann et al. 2011). In der graphischen Darstellung der TFR wird die Frequenz (in Hz) gegen den zeitlichen Verlauf (in ms) aufgetragen. Zusätzlich besteht eine farbkodierte Darstellung der Veränderung der Oszillationsstärke (in % oder  $\mu\text{V}$ ) im Vergleich zu einem vordefinierten Referenzintervall (vgl. Grafik 8B). Die charakteristische TFR bei schmerzhafter Laser-Stimulation zeigt einen frühen Anstieg von Theta- und Gamma-Oszillationen 200 bis 400 ms post Stimulus sowie eine Suppression von Alpha- und Beta-Oszillationen 500 bis 2000 ms post Stimulus (Schulz, Tiemann et al. 2011) (vgl. Grafik 9B). Studien legen eine unterschiedliche funktionelle Relevanz der einzelnen Frequenzbänder nahe (Ploner, Gross et al. 2006, Hauck, Lorenz et al. 2008, Schulz, Tiemann et al. 2011), die im Folgenden kurz dargelegt werden soll.

Die frühe Aktivitätssteigerung im *Theta-Band* entspricht funktionell – als Korrelat der schmerzevozierten Potentiale – eher primären Verarbeitungsprozessen während die Oszillationen höherer Frequenzbänder eher sekundäre Verarbeitungsprozesse in der Schmerzwahrnehmung widerspiegeln (Iannetti, Hughes et al. 2008, Schulz, Tiemann et al. 2011).

Aktivität im *Alpha- und Beta-Band* tritt physiologisch spontan über dem Kortex auf und kann durch saliente Reize verschiedener Sinnesqualitäten unterdrückt werden (Hari and Salmelin 1997). Funktionell ist die schmerzinduzierte Suppression dieser Spontanaktivität Korrelat einer kortikalen „Alarmierung“ durch den Schmerzreiz (Ploner, Gross et al. 2006). Dies trägt der wichtigen Signalfunktion von Schmerz als Zeichen potentieller Gewebeschädigung und der damit eventuell verbundenen Notwendigkeit zu handeln Rechnung (Melzack 1968). Neurophysiologisch beruht diese schmerzinduzierte „Alarmierung“ vermutlich auf einer Veränderung in thalamo-kortikalen Netzwerken, die den Informationsfluss somato-sensorischer Reize von der Peripherie zum Kortex kontrollieren (Ploner, Gross et al. 2006).

Eine Rolle hierbei könnte auch eine schmerzinduzierte Bahnung für Reize aus der Peripherie spielen (Ploner, Pollok et al. 2004).

Aktivität im *Gamma-Band* findet man, wenn sensorischen Reizen besondere Aufmerksamkeit zugewandt wird, vor allem über spezialisierten Kortexarealen (Fries 2009). Bei visuellen Reizen also über dem visuellen Kortex (Hoogenboom, Schoffelen et al. 2006) und bei Schmerzreizen zum Beispiel über dem somatosensorischen Kortex (Gross, Schnitzler et al. 2007). Funktionell ist die schmerzinduzierte Gamma-Aktivität Ausdruck der besonderen Bedeutung von Schmerzreizen und der Notwendigkeit ihrer effektiven Verarbeitung (Gross, Schnitzler et al. 2007). Studien legen eine Rolle der Gamma-Oszillationen unter anderem als neuronales Korrelat der subjektiven Schmerzintensität (Gross, Schnitzler et al. 2007, Zhang, Hu et al. 2012) wie auch der schmerzbezogenen Aufmerksamkeit nahe (Tiemann, Schulz et al. 2010).



**Grafik 8: Elektrophysiologische Korrelate schmerzevozierter Hirnaktivität**

Beide Grafiken zeigen die gemittelte elektrophysiologische Hirnaktivität einer Gruppe gesunder Probanden unter schmerzhafter Laserstimulation.

**Bild A** zeigt die gemittelte schmerzevozierte Aktivität an der Elektrode FCz mit ihrer charakteristischen Wellenform. Sichtbar sind die Komponenten N2 (nach ca. 250) und P2 (nach ca. 390 ms).

**Bild B** zeigt eine Zeit-Frequenz-Transformation der auch für Bild A verwendeten EEG-Rohdaten. Farbkodiert werden sowohl Zunahmen (gelblich/rötlich) als auch Abnahmen (bläulich) neuronaler Oszillationen dargestellt ( $\Delta$  Aktivität). Es zeigen sich charakteristische schmerzevozierte Zunahmen der oszillatorischen Aktivität im Theta- (4-8 Hz) und Gamma-Bereich (>30 Hz) sowie Abnahmen im Alpha- und Beta-Bereich (8-20 Hz).

Grafik übernommen und modifiziert mit freundlicher Genehmigung von Dr. Laura Tiemann

### **3.4 Dopamin und Schmerz**

Für eine dopaminerge Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung gibt es sowohl experimentelle als auch klinische Hinweise, die im Folgenden erläutert werden sollen.

#### **3.4.1 Experimentelle Hinweise**

Experimentelle Hinweise für eine Beteiligung von Dopamin (DA) an der Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz stammen sowohl aus tierexperimentellen Studien als auch funktionell-bildgebenden Untersuchungen bei Menschen (für eine Übersicht siehe (Hagelberg, Jaaskelainen et al. 2004)).

*Tierexperimentelle Studien* sprechen für eine analgetische Wirkung von Dopamin. So haben gezielte Mikroinjektionen dopaminerger Substanzen in schmerzassoziierte Hirnareale wie zum Beispiel den anterioren zingulären Kortex (ACC) bei Versuchstieren analgetische Effekte (Altier and Stewart 1999, Lopez-Avila, Coffeen et al. 2004, Coffeen, Lopez-Avila et al. 2008), während die selektive Zerstörung dopaminerger Areale eine Hyperalgesie bewirkt (Clarke and Franklin 1992, Sotres-Bayon, Torres-Lopez et al. 2001).

Beim Menschen zeigen Studien eine weitreichende Überlappung von Arealen, die sowohl reich an DA-Projektionen als auch an der Schmerzverarbeitung beteiligt sind wie dem präfrontalen Kortex sowie limbischen und striatalen Strukturen (Peyron, Laurent et al. 2000, Millan 2002). *Funktionell-bildgebende Untersuchungen* mittels PET legen eine funktionelle Relevanz dieser Überlappung nahe (Hagelberg, Martikainen et al. 2002, Scott, Heitzeg et al. 2006) und sprechen für ein analgetisches Potential von DA auch beim Menschen (Hagelberg, Jaaskelainen et al. 2004). So fand sich zum Beispiel bei Probanden mit einem höheren DA-Ruhe Spiegel im Striatum eine höhere Schmerzschwelle (Hagelberg, Martikainen et al. 2002, Scott, Heitzeg et al. 2006).

#### **3.4.2 Klinische Hinweise**

Klinische Hinweise für einen Einfluss von Dopamin auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz stammen zum einen aus Beobachtungen bei neuropsychiatrischen Erkrankungen mit bekannter Dysfunktion dopaminerger Systeme. Zum anderen fanden

Studien auch bei verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen sowohl eine dopaminerge Dysfunktion als auch ein therapeutisches Ansprechen auf dopaminerge Pharmaka.

#### 3.4.2.1 Schmerz bei neuropsychiatrischen Erkrankungen mit bekannter Dopamin-Dysfunktion

Die klinischen Beobachtungen über den Zusammenhang von dopaminergem Dysfunktion und gestörter Schmerzwahrnehmung beziehen sich vor allem auf die Parkinson'sche Krankheit und die Schizophrenie. Beobachtungen bei diesen Erkrankungen legen unabhängig voneinander einen analgetischen Effekt von Dopamin nahe.

Der Parkinson'schen Krankheit liegt eine Degeneration vor allem des nigro-striatalen DA-Systems zugrunde (vgl. auch Grafik 2). Kernsymptom der Erkrankung sind zwar Einschränkungen der Willkürmotorik, jedoch gilt Schmerz als eines der häufigsten nicht-motorischen Symptome (Ford 2009, Ha and Jankovic 2012, Wasner and Deuschl 2012). Zudem zeigen experimentelle Untersuchungen bei Parkinson-Patienten eine höhere Schmerzsensibilität und veränderte neurophysiologische Schmerzantworten – wie zum Beispiel Laser-evozierte Potentiale (LEPs) – im Vergleich zu gesunden Probanden (Brefel-Courbon, Payoux et al. 2005, Schestatsky, Kumru et al. 2007, Tinazzi, Del Vesco et al. 2008). Interessanterweise zeigt sich häufig eine weitgehende Normalisierung dieser veränderten Schmerzantworten nach Substitution von L-DOPA (Brefel-Courbon, Payoux et al. 2005, Schestatsky, Kumru et al. 2007). (Für Übersichten zur Epidemiologie und experimentellen Erforschung von Schmerz bei Patienten mit der Parkinson'schen Krankheit siehe auch (Priebe, Rieckmann et al. 2012, Defazio, Gigante et al. 2013)).

Bei Patienten mit Schizophrenie wird im Gegensatz dazu eine Überaktivität des meso- limbischen DA-Systems für die psychotischen Symptome verantwortlich gemacht (vgl. auch Grafik 2). Zusätzlich wurde bei Schizophrenie-Patienten schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts eine ausgeprägte Hypoalgesie von verschiedenen Autoren beschrieben (Bleuler 1911, Kraepelin 1919). Diese Ergebnisse und ihre Unabhängigkeit von etwaiger Medikamenteneinnahme wurden jüngst durch experimentelle Untersuchungen bestätigt (Blumensohn, Ringler et al. 2002, Singh, Giles et al. 2006) (für eine Übersicht siehe (Potvin and Marchand 2008)).

### 3.4.3.2 Dopamin-Dysfunktion und therapeutisches Ansprechen auf dopaminerge Pharmaka bei chronischen Schmerzerkrankungen

In neueren Studien gelang durch funktionelle Bildgebung mittels PET der Nachweis einer dopaminergen Dysfunktion bei Patienten mit verschiedenen chronischen Schmerzerkrankungen wie dem Fibromyalgie-Syndrom (FMS), dem atypischen Gesichtsschmerz und dem Burning Mouth-Syndrom (BMS) (Jaaskelainen, Rinne et al. 2001, Hagelberg, Forssell et al. 2003, Hagelberg, Forssell et al. 2003, Wood, Holman et al. 2007, Wood, Patterson et al. 2007, Wood, Schweinhardt et al. 2007). Zusätzlich zeigten mehrere kleinere klinische Studien eine potentiell schmerzlindernde Wirkung dopaminerger Substanzen in der Therapie chronischer Schmerzerkrankungen (Kernbaum and Hauchecorne 1981, Ertas, Sagduyu et al. 1998, Holman and Myers 2005). Infolge dessen wird DA als mögliche pharmakologisch-therapeutische Zielstruktur bei diesen Erkrankungen diskutiert (Wood 2008, Jarcho, Mayer et al. 2012).

## **3.5 Ziele der Studie**

Es bestehen sowohl experimentelle als auch klinische Hinweise für einen vornehmlich analgetischen Einfluss von Dopamin auf die Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerz. In diesem Zusammenhang wird sowohl ein direkter Einfluss an den aufsteigenden Schmerzbahnen als auch ein indirekter Einfluss auf kognitive und affektive Schmerz Aspekte diskutiert (Jarcho, Mayer et al. 2012).

Bisher hat jedoch keine Studie gezielt den Einfluss von Dopamin auf sensorische, kognitive und affektive Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung bei gesunden Probanden untersucht. Ziel dieser Studie war es daher, den Einfluss von Dopamin auf diese verschiedenen Schmerz Aspekte bei gesunden Probanden zu charakterisieren und zu differenzieren. Hierfür wurde die „Akute Phenylalanin/Tyrosin Depletion“ (APTD) als Verfahren zur non-invasiven, vorübergehenden Absenkung der zerebralen Dopaminspiegel angewandt (Leyton 2010). Unter APTD und einer Kontrollkondition wurden mittels adäquater Paradigmen die verschiedenen Aspekte der Schmerzwahrnehmung untersucht und parallel die elektrophysiologische Schmerzverarbeitung im menschlichen Gehirn mittels EEG aufgezeichnet.

# TEIL 4

## METHODEN

## **4. METHODEN**

### **4.1 Probanden**

Die Probanden wurden durch Bekanntmachungen am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angeworben. Es nahmen 28 gesunde männliche Probanden an der Studie teil. Männliche Probanden wurden gewählt, um mögliche Einflüsse femininer, zyklusabhängiger Hormonveränderungen auf den Dopaminspiegel auszuschließen (Young and Becker 2009). Weitere Ausschlusskriterien waren regelmäßiger Konsum von Nikotin oder Medikamenten sowie anamnestisch eruierbare neurologische oder psychiatrische Vorerkrankungen.

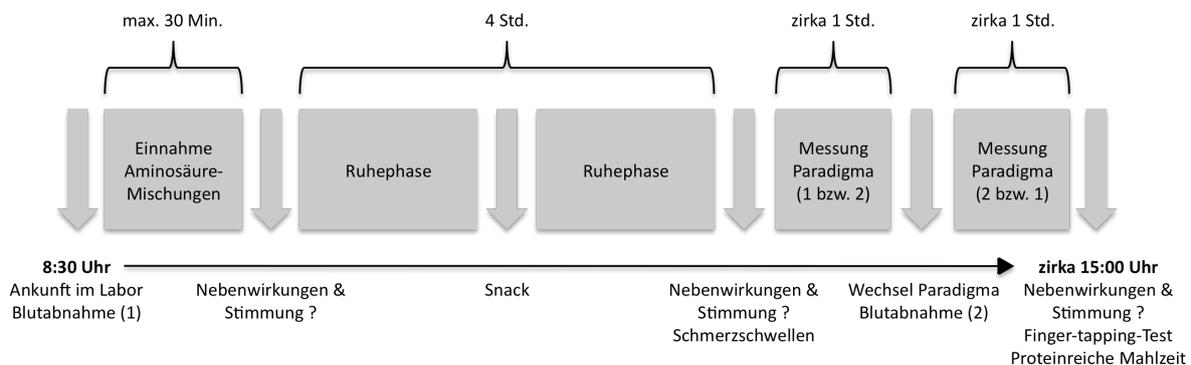
Bei sechs Probanden war eine vollständige Teilnahme an der Studie nicht möglich. Vier Probanden mussten ihre Teilnahme wegen Erbrechen von Teilen der AS-Mischungen vorzeitig beenden. Ein Proband wurde aufgrund einer vaso-vagalen Reaktion bei einer der erforderlichen Blutabnahmen ausgeschlossen. Einem weiteren Probanden war es aus persönlichen Gründen nicht möglich den obligatorischen zweiten Messtermin einzuhalten. Schlussendlich umfasste die Auswertung Datensätze von 22 Probanden. Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 25 Jahre bei einem Altersspektrum von 20 bis 39 Jahren.

Die Durchführung der Studie erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München und in Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki. Die Probanden wurden vor ihrer Teilnahme umfassend informiert und aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt.

### **4.2 Procedere**

Eine vollständige Teilnahme an der Studie umfasste für jeden Probanden zwei Untersuchungstage mit identischem Ablauf (vgl. Grafik 9). Die Untersuchungstage unterschieden sich lediglich durch die Zusammensetzung der jeweils verabreichten AS-Mischungen entsprechend der beiden genannten Konditionen. An einem der Tage wurde eine Mischung zur akuten Phenylalanin/Tyrosin Depletion (APTD-Kondition) eingesetzt, während am anderen Tag eine ausgewogene Mischung (BAL-Kondition) verwendet wurde (vgl. 3.2.1). Die Studie wurde als Doppelblindstudie durchgeführt. Das heißt weder die

Probanden noch die an der Messung beteiligten Untersucher waren über Art und/oder Reihenfolge der Konditionen informiert. Die beiden Untersuchungstage erfolgten in einem Abstand von einer Woche zueinander.



**Grafik 9: Ablauf der Untersuchungstage**

Untersuchungstage dauerten von 8:30 morgens bis zirka 15 Uhr nachmittags. Jeder Proband absolvierte zwei – vom Ablauf identische – Untersuchungstage, wobei an einem der Tage die APTD-AS-Mischung und am anderen die BAL-AS-Mischung konsumiert werden musste. Die Zuteilung der jeweiligen Mischung/Kondition für die beiden Untersuchungstage erfolgte doppelverblindet. Die Reihenfolge der beiden Paradigmen wurde innerhalb der Probandengruppe balanciert, war jedoch für die einzelnen Probanden an beiden Untersuchungstagen gleich. Die Hälfte der Probanden (n=11) wurde nach Schema 1 (zuerst Paradigma 1 dann 2) und die andere Hälfte (n=11) nach Schema 2 (zuerst Paradigma 2 dann 1) getestet.

APTD = akute Phenylalanin/Tyrosin Depletion Kondition; BAL = ausgewogene Kontrollkondition; AS = Aminosäure(n)

Modifiziert nach Tiemann, Heitmann et al 2014

#### 4.2.1 Ablauf

Die Akute Phenylalanin/Tyrosin Depletion (APTD) erfolgte durch gezielte Restriktion der für die DA-Synthese notwendigen Vorläufer-Aminosäuren (AS) Phenylalanin (PHE) und Tyrosin (TYR) (vgl. 3.2.1). Hierfür kamen AS-Mischungen *ohne* (APTD-Untersuchungstag) und *mit* den essentiellen Aminosäuren PHE und TYR (BAL-Untersuchungstag) zum Einsatz. Die in dieser Studie eingesetzte Rezeptur der AS-Mischungen entspricht dem an der McGill University entwickelten APTD-Protokoll von Leyton und Kollegen ((Leyton, Young et al. 2000) vgl. Appendix A4; für eine Übersicht siehe (Leyton 2010)).

Am Vortag der Messungen erhielten die Probanden eine proteinarme Diät (<10 g Protein, Loprofin® Produkte, Heilbronn; vgl. Appendix A5) und durften weder Koffein noch Alkohol oder Schmerzmittel zu sich nehmen. Zusätzlich mussten die Probanden ab Mitternacht des Vortages nüchtern bleiben.

An den Untersuchungstagen kamen die Probanden um 8:30 Uhr in das Labor und eine Blutprobe (10 ml) zur Bestimmung der AS-Ausgangsspiegel wurde abgenommen. Anschließend wurde die jeweilige AS-Mischung durch Auflösen der AS in zirka 400 ml Wasser

vorbereitet. Um den bitteren Geschmack der AS-Mischungen für die Probanden angenehmer zu machen, erfolgte eine Aromatisierung mit Holunderblüten- oder Johannisbeersirup. Die AS Methionin, Cystein und Arginin wurden aufgrund ihres besonders bitteren Geschmacks separat in Kapselform verabreicht. Den Probanden wurde ein Zeitraum von 30 Minuten eingeräumt, um die AS-Getränkemischung und die Kapseln einzunehmen. Dem folgte eine Ruhephase von insgesamt vier Stunden. Während dieser Zeit hielten sich die Probanden in einem separaten Raum des Labors auf und durften dort lesen oder Filme ansehen. Nach zwei Stunden wurde den Probanden ein „Snack“, bestehend aus zwei Scheiben proteinarmem Brot (Loprofin® Produkte, Heilbronn) mit Honig angeboten.

Um die Messungen auf dem Wirkmaximum der Depletionsmaßnahme durchzuführen, wurde für die Testungen ein Zeitintervall von vier bis sechs Stunden nach Einnahme der AS-Mischungen gewählt (Leyton 2010). Die Messung erfolgte in zwei Blöcken á zirka 60 Min., die jeweils ein Paradigma umfassten. Zwischen den Blöcken wurde – fünf Stunden nach Verabreichung der AS-Mischungen – eine zweite Blutprobe entnommen, um den Effekt der Depletionsmaßnahme auf die AS-Spiegel im Serum der Probanden zu evaluieren.

Um eventuelle Einflüsse der Depletion auf motorische Fähigkeiten zu erfassen wurde nach Abschluss der Messungen ein Finger-tapping-Test durchgeführt. Hierzu mussten die Probanden mit dem Zeigefinger der dominanten Hand in 5 Durchgängen á 10 Sekunden so schnell wie möglich auf eine Zählvorrichtung (INC Research, Raleigh, USA) tippen (vgl. Appendix A6). Nach Beendigung sämtlicher Testungen wurde den Probanden eine proteinreiche Mahlzeit zur Verfügung gestellt. Nebenwirkungen wurden 30 Minuten nach Einnahme der AS-Mischung sowie vor und nach dem Testintervall – nach 4 bzw. 6 Stunden – mit einem standardisierten Fragebogen erhoben (vgl. Appendix A4). Dieser umfasste die sieben Bereiche „Trockene Haut“, „Trockener Mund“, „Verschwommene Sicht“, „Gedämpftheit/Trägheit“, „Übelkeit“, „Schwindel“, „Kopfschmerzen“. Zusätzlich wurden die Probanden aufgefordert etwaige nicht auf dem Fragebogen aufgeführte Nebenwirkungen zu berichten. Zeitgleich bewerteten die Probanden ihre aktuelle Stimmungslage anhand eines standardisierten Fragebogens mit 16 visuellen Analogskalen (VAS) (vgl. Appendix A4). Als Endpunkte der einzelnen VAS dienten gegensätzliche Zustandsbeschreibungen wie zum Beispiel „fröhlich“ vs. „traurig“ (Bond A 1974 ). Diese Bewertungen wurden log-transformiert und in drei Oberkategorien („Aufmerksamkeit“, „Entspanntheit“ und „Zufriedenheit“) zusammengefasst (Bond A 1974 ).

Um die Effektivität der Depletionsmaßnahme zu beurteilen, erfolgte die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Tyrosin, Phenylalanin und der übrigen LNAAs mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) (vgl. 3.2.3.1.) (Leyton, Young et al. 2000). Die Blutproben wurden zu diesem Zweck unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert, das Serum entnommen und bis zur Analyse bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert. Zur Einschätzung der Verfügbarkeit von Tyrosin und Phenylalanin für die DA-Synthese im ZNS wurde in Anlehnung an Leyton und Kollegen das Verhältnis von Tyrosin (TYR) und Phenylalanin (PHE) zu den anderen LNAAs berechnet (Leyton, Young et al. 2000). Wichtigster Indikator für die Effektivitätsbeurteilung der Depletionsmaßnahme ist das TYR/LNAA-Verhältnis. Dies liegt an der zentralen Bedeutung der Verfügbarkeit von Tyrosin für die DA-Synthese, da die Umwandlung von Tyrosin zu L-DOPA den wesentlichen, geschwindigkeitslimitierenden Syntheseschritt darstellt (vgl. 3.1.1. und Grafik 1) (Leyton 2010).

Vor Beginn der Messungen wurde – vier Stunden nach Einnahme der AS-Mischungen – die subjektive Schmerzschwelle für kutane Laserstimulation nach der Grenzmethode bestimmt. Hiefür mussten Probanden in zwei Durchgängen einzelne Laserstimuli – von steigender objektiver Intensität – als „nicht schmerzhaft“ oder „schmerzhaft“ bewerten. Die Schmerzschwelle wurde definiert als Mittelwert der niedrigsten objektiven Laserintensität, die in den beiden Durchgängen als „schmerzhaft“ bewertet wurde.

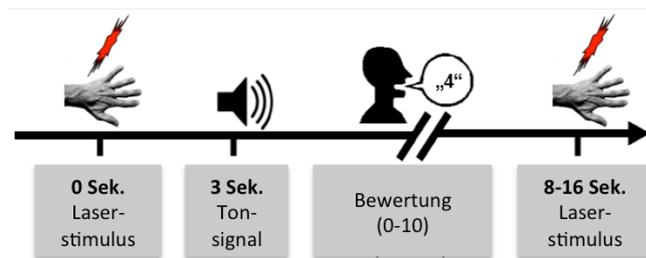
#### **4.2.2 Paradigmen**

Um den Einfluss von APTD auf sensorische, kognitive und affektive Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung zu charakterisieren kamen anschließend zwei Paradigmen zum Einsatz. Sensorische Schmerz Aspekte wurden in *Paradigma 1* anhand von Einzelbewertungen der Intensität schmerzhafter Laserstimuli untersucht (Schulz, Tiemann et al. 2011). Kognitive und affektive Schmerz Aspekte wurden in *Paradigma 2* im Rahmen einer etablierten Aufmerksamkeitsaufgabe mit interferierenden Schmerzreizen untersucht (Hoogenboom, Schoffelen et al. 2006, Tiemann, Schulz et al. 2010). Die Reihenfolge der Paradigmen wurde innerhalb der Probandengruppe balanciert.

##### 4.2.2.1 Paradigma 1

In Paradigma 1 wurden zur Testung sensorischer Aspekte der Schmerzwahrnehmung 75 kurze Laser-Stimuli auf den rechten Handrücken der Probanden appliziert (vgl. Grafik 10).

Das Interstimulusintervall variierte zwischen acht und sechzehn Sekunden. Drei Sekunden nach Applikation des Stimulus wurden die Probanden durch ein Tonsignal aufgefordert, die Intensität des Schmerzreizes auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („höchster tolerierbarer Schmerz“) zu bewerten. Vor Beginn des Experiments wurden die Probanden explizit darauf hingewiesen, dass die Intensität der Laserreize während des Experiments variieren könne. Tatsächlich jedoch war die objektive Reizstärke aller Stimuli identisch und betrug 600 mJ. Während der Untersuchung saßen die Probanden mit geschlossenen Augen auf einem Stuhl. Um Geräusche des Laserstimulationsgeräts und der Umgebung zu überdecken wurde den Probanden über Kopfhörer weißes Rauschen eingespielt.



**Grafik 10: Ablauf Paradigma 1**

In Abständen von 8-16 Sek. erfolgte die Applikation schmerzhafter Laserstimuli konstanter Intensität auf den rechten Handrücken. Ein Tonsignal 3 Sek. nach jedem Stimulus forderte den Probanden zur Bewertung der Intensität des letzten Reizes auf.

Übernommen und modifiziert mit freundlicher Genehmigung von Dr. Enrico Schulz

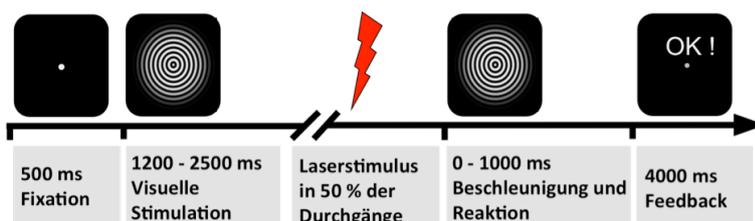
#### 4.2.2.2 Paradigma 2

In Paradigma 2 wurden kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung mit einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe getestet. Das verwendete Paradigma wurde bereits in früheren Studien etabliert (Tiemann, Schulz et al. 2010, Tiemann, Schulz et al. 2012). Die Präsentation der visuellen Stimulation erfolgte mittels der Software E-Prime (Release 1.2, Psychology Software Tools Inc., Sharpsburg, USA) über einen zirka 70 cm vor dem Gesicht des sitzenden Probanden aufgestellten Computerbildschirm (Größe 19 Zoll, Bildwiederholungsfrequenz 60 Hz). Zu Beginn der visuellen Stimulation wurde für 500 ms in der Mitte des zuvor schwarzen Bildschirms ein weißer Punkt zur Fixation angezeigt. Anschließend wurde dieser Punkt durch langsam sinusförmig nach innen zirkulierende Kreise in der Bildschirmmitte ersetzt. Die Präsentation der langsam zirkulierenden Kreise erfolgte über eine pseudorandomisierte Dauer zwischen 1200 und 2500 ms auf die eine plötzliche Beschleunigung der Kreise für maximal 1000 ms folgte. Die Probanden wurden vorab angewiesen, bei Beschleunigung der Kreise so schnell wie möglich mit der rechten Hand auf eine Taste zu drücken, da eine

Messung der Reaktionszeit erfolge. Nach Tastendruck verschwanden die schnell zirkulierenden Kreise und die Probanden erhielten ein visuelles Feedback (vgl. Grafik 11). Probanden mussten insgesamt 168 derartige Durchgänge absolvieren. Bei identischer visueller Stimulation erfolgte in der Hälfte der Durchgänge (n=84) kurz vor der Beschleunigung der Kreise zusätzlich eine schmerzhafte Laserstimulation des linken Handrückens. Die Probanden wurden jedoch vorab instruiert, sich ausschließlich auf die schnellstmögliche Reaktion im Rahmen der visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe zu konzentrieren und die Schmerzreize möglichst nicht zu beachten. Um sowohl behaviorale als auch neurophysiologische Korrelate der aufmerksamskeitsbezogenen Schmerzwahrnehmung zu untersuchen erfolgte die schmerzhafte Stimulation zu verschiedenen Zeitpunkten.

Für behaviorale Analysen wurden Durchgänge mit Schmerzstimulation unmittelbar vor dem Tastendruck (n=24; Laserreiz 500 oder 200 ms vor der Beschleunigung der Kreise) durchgeführt, um den direkten Effekt der Schmerzreize auf die Reaktionszeit zu untersuchen. Da der Tastendruck unweigerlich zu motorisch bedingten Artefakten im EEG führt, wurden für die neurophysiologische Analyse Durchgänge mit größerem zeitlichen Abstand zwischen Schmerzstimulation und Tastendruck durchgeführt (n=60; Laserreiz 1800 oder 2000 ms vor der Beschleunigung der Kreise bzw. 700 oder 500 ms nach Beginn der visuellen Stimulation) (Tiemann, Schulz et al. 2010).

Um lediglich schmerzspezifische Veränderungen zu erfassen wurde den Durchgängen mit Schmerzstimulation die entsprechende Anzahl von Durchgängen ohne schmerzhafte Stimulation bei sonst identischem Ablauf gegenübergestellt. Die zu vergleichenden Durchgänge mit und ohne Schmerzreiz unterschieden sich also – bei auch identischer visueller Stimulationsdauer – lediglich durch den Schmerzreiz. Um Lerneffekte zu vermeiden traten die unterschiedlichen Durchgänge pseudorandomisiert auf.



**Grafik 11: Ablauf Paradigma 2**

Nach Fixation erfolgte eine visuelle Stimulation mit langsam sinusförmig nach innen zirkulierenden Kreisen deren Bewegung sich nach 1200 - 2500 ms stark beschleunigte. Die Probanden waren aufgefordert, auf die Beschleunigung der Kreise schnellstmöglich mit einem Tastendruck der rechten Hand zu reagieren. Nach Tastendruck erfolgte ein visuelles Feedback. Während der Hälfte der Durchgänge erfolgte zusätzlich eine schmerzhafte Laserstimulation auf die Dorsalseite der linken Hand.

Übernommen und modifiziert mit freundlicher Genehmigung von Dr. Laura Tiemann

Die Intensität der Schmerzreize wurde vor Beginn der Testung für jeden Probanden einer subjektiven Reizstärke von 5 auf einer Skala von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („stärkster tolerierbarer Schmerz“) angepasst. Hierbei ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Reizstärken in der APTD- und der BAL-Kondition ( $t = 1.2$ ,  $p = 0.2$ ). Um sensorische und affektive Qualitäten der applizierten Schmerzstimuli zu erfassen, bewerteten die Probanden nach Abschluss des Paradigmas auf zwei visuellen Analogskalen (VAS) als wie stark bzw. unangenehm sie die Schmerzreize durchschnittlich empfunden hatten. Diese Skalen zur Erfassung der Intensität bzw. der Unangenehmheit der Schmerzreize reichten von 0 („kein Schmerz“ bzw. „nicht unangenehm“) bis 10 („stärkster tolerierbarer Schmerz“ bzw. „höchst unangenehm“).

#### 4.2.2.3 Schmerzstimulation

Die schmerzhaften Laserstimuli wurden auf den rechten (Paradigma 1) bzw. linken Handrücken (Paradigma 2) appliziert. Die Stimulation erfolgte mit einem Tm:YAG-Laser (Starmedtec GmbH, Starnberg, Germany) mit einer Laser-Wellenlänge von 1960 nm sowie einer Pulsdauer von 1 ms auf eine Hautstelle mit einem Durchmesser von 5 mm. Ein konstanter Abstand zwischen Hautoberfläche und Laser wurde durch einen am Laser montierten Abstandshalter gewährleistet. Um etwaige Hautschäden zu vermeiden, wurde der Ort der Stimulation nach jedem Stimulus leicht verändert.

#### **4.2.3 EEG-Aufzeichnung und -verarbeitung**

Die Aufzeichnung des EEG erfolgte mittels einer Elektrodenkappe (Easycap, Herrsching) und BrainAmp MR plus Verstärkern (Brain Products, München) sowie unter Verwendung der Software BrainVision Recorder (Brain Products, München).

Es wurden 64 Elektroden nach dem erweiterten 10-20-System auf der Kopfhaut der Probanden platziert. Zwei weitere Elektroden wurden jeweils am äußeren Kanthus unterhalb der Augen angebracht (EO1 und EO2). Als Referenzelektrode (R) diente die Elektrode FCz. Als Grundelektrode (G) wurde die Elektrode AFz verwendet (vgl. Grafik 12). Die Aufzeichnung der EEG-Daten erfolgte mit einer Abtastrate von 1000 Hz und einer Highpass-Filterung bei 0.1 Hz. Die Impedanzen der Elektroden wurden unter 20 k $\Omega$  gehalten.



### **4.3.1 Paradigma 1**

Paradigma 1 untersuchte den Einfluss von APTD auf sensorische Schmerz Aspekte.

#### 4.3.2.1 Behaviorale Daten

Die Analyse der *behavioralen Daten* umfasste einen Vergleich von Mittelwerten und Standardabweichungen der Intensitätsbewertungen zwischen den beiden Konditionen (APTD und BAL) sowie die Evaluation möglicher Unterschiede in der Habituation. Zur Beurteilung der Habituation wurden für beide Konditionen Regressionslinien der Einzelbewertungen im zeitlichen Verlauf des Experiments errechnet und verglichen.

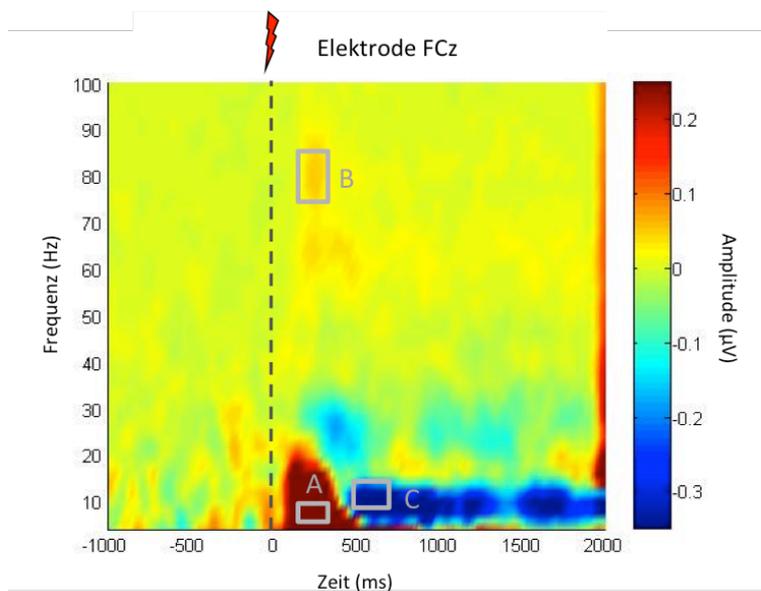
#### 4.3.1.2 Elektrophysiologische Daten

Die Analyse der EEG-Daten untersuchte Einflüsse von APTD sowohl auf Laser-evozierte Potentiale (LEP) als auch auf mittels Zeit-Frequenz-Analyse (TFR) transformierte Daten.

Zur Extraktion der LEPs erfolgte eine stimulusabhängige Segmentierung der EEG-Daten (vgl. 3.3.3.2) in Intervalle von 1000 ms prä- bis 2000 ms post-Stimulus. Die so erzeugten Segmente wurden anschließend mit der Software BESA 5.2 (BESA GmbH, Gräfelfing) gemittelt. Die Amplituden der LEPs beider Konditionen wurden für sämtliche Zeitpunkte des gewählten Intervalls statistisch verglichen. Zum Ausschluss eines Typ-1-Fehlers wurde zudem mit der Software MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, USA) eine False-Discovery-Rate (FDR) -Korrektur (Genovese, Lazar et al. 2002) für sämtliche Zeitpunkte und Elektroden durchgeführt. Des Weiteren wurden mit der Software BrainVision Analyzer (Brain Products, München) die maximalen Amplituden zwischen den N2- und P2-Ausschlägen (N2P2-peak-to-peak) für sämtliche Probanden bestimmt und zwischen den Konditionen verglichen.

Die Zeit-Frequenz-Transformation (TFR) der EEG-Daten wurde mit der Software BESA 5.2 durchgeführt. Die Transformation erfolgte für Frequenzen zwischen 4 und 100 Hz in einem Intervall von -1000 ms bis 3500 ms in Abhängigkeit vom Schmerzstimulus. Die Frequenz wurde in Schritten á 2 Hz und die Latenz in Schritten von 25 ms abgelesen. Somit entspricht ein Pixel der dargestellten TFRs der Aktivität eines Bereiches von 2 Hz auf der y-Achse und 25 ms auf der x-Achse. Die Aktivitäten wurden in der TFR als Veränderungen der absoluten Amplitude in  $\mu\text{V}$  und der Signalstärke in Prozent berechnet und farbkodiert dargestellt. Eine Baseline-Korrektur erfolgte in MATLAB durch Subtraktion des prä-Stimulus Intervalls von

-1000 bis 0 ms. Für die weiteren Analysen wurden drei Zeit-Frequenz-Bereiche als Regionen von besonderem Interesse (ROIs) definiert. Diese lagen im Theta- (4-8 Hz, 150-300 ms), Alpha- (8-14 Hz, 500-700 ms) und Gamma-Frequenzbereich (76-86 Hz, 150-350 ms) (vgl. Grafik 13). Die Auswahl dieser Bereiche erfolgte aufgrund ihrer Bedeutung für inter- und intraindividuelle Unterschiede in der subjektiven Schmerzwahrnehmung (Schulz, Tiemann et al. 2011). Wie auch schon bei den LEPs wurde eine FDR-Korrektur – in diesem Fall über das gesamte Zeit-Frequenz-Spektrum – durchgeführt (Genovese, Lazar et al. 2002).



**Grafik 13: Segmentierung und Analyse der TFR in Paradigma 1**

Dargestellt ist die gemittelte TFR aller Probanden (n=19) an der Elektrode FCz. Segmentiert wurde in Abhängigkeit vom Laserstimulus von -1000 bis 3500 ms (hier nur bis 2000 ms dargestellt). Für die weitere Analyse wurden drei Regionen von besonderem Interesse (ROIs) im Theta- (4-8 Hz; 150-300 ms; Box A), Gamma- (76-86 Hz; 150-300 ms; Box B) und Alpha-Frequenzbereich (8-14 Hz; 500-700 ms; Box C) definiert. Die farbkodierte Aktivitätsänderung wurde als Veränderung der absoluten Amplitude in  $\mu\text{V}$  im Vergleich zur Baseline (-1000 bis 0 ms) berechnet.

*TFR = Zeit-Frequenz-Analyse*

### 4.3.2 Paradigma 2

In Paradigma 2 wurde der Einfluss von APTD auf kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung anhand einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe mit interferierender Schmerzstimulation getestet. Zudem erfolgte eine Bewertung sensorischer und affektiver Aspekte der applizierten Schmerzreize.

#### 4.3.2.1 Behaviorale Daten

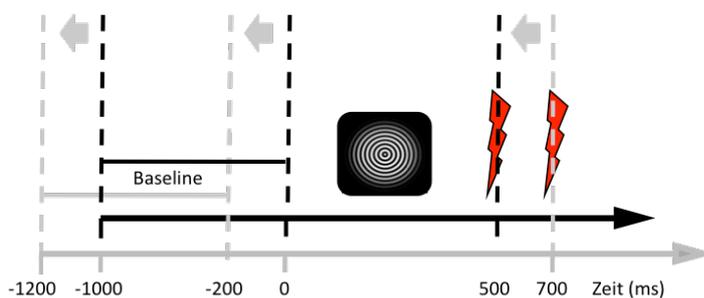
Als Verhaltenskorrelat wurden die Reaktionszeiten der Durchgänge mit schmerzhafter Laserstimulation unmittelbar vor dem Tastendruck (n=24) analysiert. Diese wurden mit einer entsprechenden Anzahl an Durchgängen ohne schmerzhafte Stimulation (n= 24) verglichen. Reaktionszeiten <150 und >500 ms wurden als unphysiologisch und daher nicht stimulusbezogen eingestuft und von der Analyse ausgeschlossen (Tiemann, Schulz et al. 2010). Es gab keinen Unterschied in der Anzahl der ausgeschlossenen Durchgänge zwischen

den beiden Konditionen (APTD und BAL;  $t = 1.4$ ,  $p = 0.2$ ). Für jeden Probanden wurde die durchschnittliche Reaktionszeit für Durchgänge *mit* und *ohne* schmerzhafte Stimulation berechnet und zwischen der BAL- und der APTD-Kondition verglichen.

Zur Evaluation des Einflusses von APTD auf die sensorische und affektive Schmerzwahrnehmung wurden die mittels VAS erhobenen Schmerzbewertungen (vgl. 4.2.2.2) zwischen den beiden Konditionen verglichen.

#### 4.3.2.2 Elektrophysiologische Daten

Die elektrophysiologischen Daten wurden, wie für Paradigma 1 beschrieben, Zeit-Frequenz transformiert. Als Bezugspunkt der Segmentierung diente im Gegensatz zu Paradigma 1 jedoch der Beginn der visuellen Stimulation und nicht der Schmerzreiz. In die neurophysiologische Analyse gingen lediglich jene Durchgänge mit „früher“ schmerzhafter Laserstimulation 500 bzw. 700 ms nach Beginn der visuellen Stimulation ein ( $n=60$ ). Diese wurden mit einer entsprechenden Anzahl an Durchgängen ohne Schmerzreiz ( $n=60$ ) verglichen. Um eine gemeinsame Analyse für Durchgänge mit Laserstimulation 500 und 700 ms nach Beginn der visuellen Stimulation zu ermöglichen, wurden die Analysefenster entsprechend angepasst (vgl. Grafik 14). Konkret wurde das Analysefenster (inklusive Baseline) bei Durchgängen mit Laserstimulation nach 700 ms ( $n=30$ ) um 200 ms vorversetzt, um Kongruenz beim Zeitpunkt der Laserstimulation herzustellen.



**Grafik 14: Angleichung des Zeitpunktes der Laserstimulation zur neurophysiologischen Datenanalyse**

Um eine gemeinsame Auswertung der neurophysiologisch relevanten Durchgänge mit Laserstimulation 500 (schwarze Linien) bzw. 700 ms (graue Linien) nach Beginn der visuellen Stimulation zu ermöglichen wurde der Zeitpunkt für die schmerzhafte Stimulation angeglichen. Hierzu wurde das gesamte Analysefenster (inkl. Baseline) der Durchgänge mit Laserstimulation nach 700 ms um 200 ms verschoben.

Anschließend wurden die TFRs für sämtliche Durchgänge („Schmerz“ und „Kein Schmerz“), Elektroden ( $n=65$ ) und Konditionen (BAL und APTD) gemittelt und statistisch verglichen.

Zusätzlich wurden für die neurophysiologische Analyse ROIs im Gamma-Frequenzbereich definiert, welche in Zusammenhang mit der aufmerksamkeitsbezogenen

Schmerzverarbeitung stehen (Tiemann, Schulz et al. 2010). Zur Untersuchung möglicher Unterschiede in der Antwort auf die visuelle Stimulation vor allem an okzipitalen Elektroden (Oz, POz, O1, O2, PO3, PO4) im Bereich 58-64 Hz bzw. 100-2500 ms und in Bezug auf die Schmerzstimulation vor allem an den Elektroden des Vertex im Bereich 58-64 Hz bzw. 75-200 ms.

#### **4.4 Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung der behavioralen Daten erfolgte mit der Software SPSS für Windows (IBM SPSS Statistics 19; IBM, Armonk, USA) und die der neurophysiologischen Daten mit der Software MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, USA). Für statistische Vergleiche von Mittelwerten der beiden Konditionen (APTD und BAL) wurden t-Tests für gepaarte Stichproben verwendet. Statistische Vergleiche von Mittelwerten der Konditionen in Abhängigkeit von zeitlichen Verläufen wurden mittels Varianzanalysen (ANOVAs) durchgeführt. Ein möglicher Zusammenhang von Konditionen mit Nebenwirkungen wurde anhand eines Chi-Quadrat-Tests untersucht. Korrelationen wurden unter Verwendung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten berechnet. Das Signifikanzniveau zur Testung der Hypothese betrug  $p = 0.05$ .

# TEIL 5

## ERGEBNISSE

## 5. ERGEBNISSE

### 5.1 Laboranalysen

In der APTD-Kondition fand sich laboranalytisch eine signifikant stärkere Abnahme der Absolut- und Verhältniswerte für die DA-Vorläufer Tyrosin (TYR) und Phenylalanin (PHE) verglichen mit der BAL-Kondition. Dies spricht für eine wesentlich schlechtere Verfügbarkeit dieser essentiellen Bestandteile der DA-Synthese im ZNS unter APTD.

Zwei zweifache Varianzanalysen mit Messwiederholungen (two-way repeated measures ANOVA) ergaben einen Haupteffekt des Zeitpunkts (Tyrosin  $F_{(1,21)} = 75.9$ , Phenylalanin  $F_{(1,21)} = 118.1$ , alle  $p < 0.001$ ) und der Kondition (Tyrosin  $F_{(1,21)} = 61.0$ , Phenylalanin  $F_{(1,21)} = 68.0$ , alle  $p < 0.001$ ) auf die Serumspiegel von Tyrosin bzw. Phenylalanin. Zudem zeigte sich eine signifikante Kondition x Zeitpunkt-Interaktion, welche auf einen stärkeren Effekt der APTD-Mischung auf die AS-Serumkonzentrationen im Vergleich zur BAL-Mischung hindeutet (Tyrosin  $F_{(1,21)} = 95.7$ , Phenylalanin  $F_{(1,21)} = 211.5$ , alle  $p < 0.001$ ). Auch post-hoc t-Tests ergaben eine signifikante Abnahme im Vergleich zu den morgendlichen Ausgangsspiegeln von Tyrosin ( $M \pm SD -78 \pm 6\%$ ) und Phenylalanin ( $M \pm SD -78 \pm 6\%$ ) unter APTD ( $t \geq 26.4$ ,  $p < 0.001$ ). Im Gegensatz dazu kam es in der BAL-Kondition zu einem leichten Anstieg der Serumspiegel von Tyrosin ( $+6 \pm 37\%$ ,  $t = 0.9$ ,  $p = 0.4$ ) und Phenylalanin ( $+19 \pm 22\%$ ,  $t = 11.6$ ,  $p < 0.001$ ). Bei sämtlichen Probanden kam es in der APTD-Kondition zu einem stärkeren Absinken der AS-Spiegel als in der BAL-Kondition.

Zur Beurteilung der Verfügbarkeit der beiden AS für die DA-Synthese im ZNS wurden die relativen Mengenverhältnisse von Tyrosin und Phenylalanin im Vergleich zu den anderen LNAAs (Isoleucin, Leucin, Methionin, Tryptophan, Valin) berechnet (vgl. 3.2.3.1.).

Zwei zweifache Varianzanalysen mit Messwiederholungen (two-way repeated measures ANOVA) zeigten auch hier einen Haupteffekt des Zeitpunkts (Tyrosin  $F_{(1,21)} = 520.7$ , Phenylalanin  $F_{(1,21)} = 624.8$ , alle  $p < 0.001$ ) und der Kondition (Tyrosin  $F_{(1,21)} = 61.0$ , Phenylalanin  $F_{(1,21)} = 68.0$ , alle  $p < 0.001$ ) auf die relativen Mengenverhältnisse von Tyrosin und Phenylalanin im Vergleich zu den anderen LNAAs. Post-hoc t-Tests ergaben auch eine signifikante Abnahme der relativen Mengenverhältnisse für Tyrosin und Phenylalanin und zwar sowohl in der APTD- als auch in der BAL-Kondition ( $t \geq 9.4$ ,  $p < 0.001$ ). Jedoch zeigte sich auch eine signifikante Kondition x Zeitpunkt-Interaktion, welche für einen wesentlich

stärkeren Effekt der APTD-Mischung verglichen mit der BAL-Mischung spricht (TYR/LNAA  $-88 \pm 6\%$  vs.  $-40 \pm 19\%$ ,  $F_{(1,21)} = 102.4$ ; PHE/LNAA  $-84 \pm 9\%$  vs.  $-35 \pm 10\%$ ,  $F_{(1,21)} = 318.3$ , alle  $p < 0.001$ ). In Vorgängerstudien wurde ein möglicher Einfluss der APTD auf das relative Mengenverhältnis der Serotonin-Vorläufer-AS Tryptophan (TRP) zu den anderen LNAA beschrieben (Badawy 2005). Um Einflüsse auf den Serotoninspiegel auszuschließen, berechneten wir daher auch das TRP/LNAA-Verhältnis. Eine einfache Varianzanalyse mit Messwiederholungen (one-way repeated measures ANOVA) zeigte keinen signifikanten Haupteffekt von Zeitpunkt ( $F_{(1,21)} = 1.4$ ,  $p = 0.25$ ) oder Kondition ( $F_{(1,21)} = 2.3$ ,  $p = 0.14$ ), was gegen einen Einfluss der Depletionsmaßnahme auf die Serotoninsynthese spricht.

## 5.2 Motorische Fähigkeiten, Stimmung und Nebenwirkungen

Um einen möglichen Einfluss der APTD auf *motorische Fähigkeiten* zu objektivieren, wurde ein Finger-tapping-Test durchgeführt. Dieser erbrachte keinen Unterschied in der Anzahl der „Finger-taps“ zwischen den beiden Konditionen ( $t = 0.2$ ,  $p = 0.81$ ) und spricht somit gegen eine Beeinträchtigung motorischer Fähigkeiten durch die Depletionsmaßnahme.

Die *Stimmung* der Probanden wurde mit einem standardisierten Fragebogen der 16 Bewertungsmöglichkeiten aus drei Kategorien (Aufmerksamkeit, Entspannung und Zufriedenheit) umfasste zu drei Zeitpunkten nach Verabreichung der AS-Mischungen erhoben. Drei zweifache Varianzanalysen mit Messwiederholungen (two-way repeated measures ANOVAs) ergaben keinen signifikanten Effekt von Kondition (Aufmerksamkeit  $F_{(1,16)} = 3.2$ ,  $p = 0.1$ ; Entspannung  $F_{(1,16)} = 0.1$ ,  $p = 0.8$ ; Zufriedenheit  $F_{(1,16)} = 0.03$ ,  $p = 0.9$ ) oder Zeitpunkt (Aufmerksamkeit  $F_{(2,32)} = 2.7$ ,  $p = 0.08$ ; Entspannung  $F_{(2,32)} = 3.0$ ,  $p = 0.06$ ; Zufriedenheit  $F_{(2,32)} = 0.04$ ,  $p = 1.0$ ). Zusätzlich zeigte sich keine signifikante Kondition x Zeitpunkt-Interaktion (Aufmerksamkeit  $F_{(2,32)} = 0.3$ ,  $p = 0.8$ ; Entspannung  $F_{(2,32)} = 3.0$ ,  $p = 0.06$ ; Zufriedenheit  $F_{(2,32)} = 0.04$ ,  $p = 1.0$ ). Zusammengenommen spricht dies gegen einen signifikanten Unterschied der Stimmungslage zu einem der Zeitpunkte zwischen den beiden Konditionen.

An *Nebenwirkungen* wurden von den Probanden lediglich vorübergehende Übelkeit sowie Diarrhö angegeben. Drei Probanden berichteten über leichte Diarrhö zirka 90 Minuten nach Konsum der AS-Mischungen, ohne dass ein Zusammenhang mit einer der beiden Mischungen erkennbar war. Leichte Übelkeit wurde von 18 Probanden nach 30 Minuten, 8

Probanden nach 4 Stunden und 2 Probanden nach 6 Stunden angegeben. Auch in Bezug auf die vorübergehende Übelkeit gab es keine signifikanten Häufigkeitsunterschiede zwischen den beiden verwendeten AS-Mischungen ( $\chi^2 \leq 1.8$ ,  $p \geq 0.19$ ).

### **5.3 Paradigma 1**

In Paradigma 1 wurden Einflüsse eines vorübergehend reduzierten Dopaminspiegels sowohl auf behaviorale als auch neurophysiologische Korrelate der sensorischen Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung evaluiert.

#### **5.3.1 Behaviorale Ergebnisse der sensorischen Untersuchungen**

Als behaviorale Korrelate sensorischer Schmerzwahrnehmung wurden Schmerzschwellen sowie die Mittelwerte und der zeitliche Verlauf von Einzelbewertungen der Schmerzintensität zwischen den beiden Konditionen (APTD und BAL) verglichen (vgl. Grafik 15A). Es bestand kein signifikanter Unterschied der Schmerzschwellen zwischen den Konditionen (APTD  $291 \pm 53$ , BAL  $283 \pm 42$  mJ;  $t = 0.7$ ,  $p = 0.47$ ). Auch bei den Einzelbewertungen der Schmerzintensität fand sich weder für die Mittelwerte (APTD  $4.1 \pm 2.0$ , BAL  $4.0 \pm 1.9$  mJ;  $t = 0.2$ ,  $p = 0.85$ ) noch für den zeitlichen Verlauf – als Äquivalent der Habituation – ein signifikanter Unterschied zwischen den Konditionen ( $t = 0.2$ ,  $p = 0.8$ ).

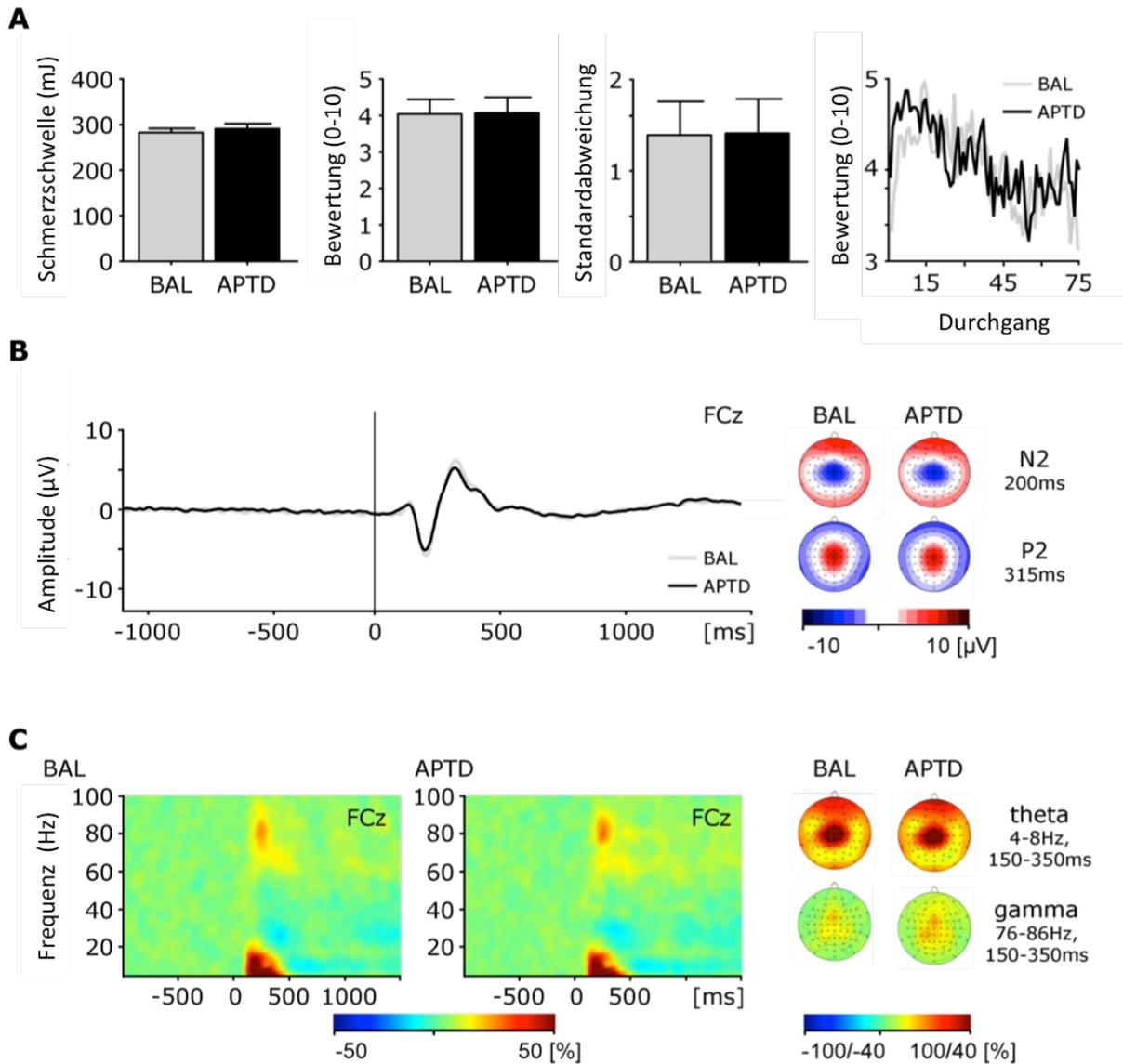
#### **5.3.2 Neurophysiologische Ergebnisse der sensorischen Untersuchungen**

Als neurophysiologische Korrelate der sensorischen Schmerzverarbeitung wurden Laser-evozierte-Potentiale (LEPs) und Zeit-Frequenz-Transformationen der EEG-Daten (TFRs) zwischen den beiden Konditionen verglichen.

Die Laserstimulation erzeugte charakteristische *LEPs* (Garcia-Larrea, Frot et al. 2003, Lorenz and Garcia-Larrea 2003) in beiden Konditionen (vgl. Grafik 15B). Die stärkste Ausprägung dieser evozierten Reizantworten zeigte sich über den Elektroden des Vertex, wo sich nach zirka 180 ms der größte negative Ausschlag (entsprechend der N2-Komponente) und nach zirka 310 ms der größte positive Ausschlag (entsprechend der P2-Komponente) fanden. Ein Vergleich aller Elektroden und Zeitpunkte der LEPs beider Konditionen erbrachte keinen signifikanten Unterschied (FDR-korrigiert  $p > 0.05$ ). Auch ein Vergleich der N2P2-peak-to-

peak Amplituden zeigte keinen Unterschied zwischen der APTD- und der BAL-Kondition ( $t = 0.1$ ,  $p = 0.91$ ).

Die Ergebnisse der *Zeit-Frequenz-Analyse* zeigten charakteristische schmerzinduzierte Veränderungen in den beschriebenen ROIs (vgl. Grafik 15C). Verglichen mit der prästimulativen Baseline fand sich in beiden Konditionen ein signifikanter Anstieg der Aktivität im Theta- ( $t_{\min} = 7.1$ ,  $p_{\max} = <0.001$ ) und Gamma-Frequenzbereich ( $t_{\min} = 5.72$ ,  $p_{\max} = <0.001$ ) sowie ein signifikanter Abfall der Aktivität im Alpha-Frequenzbereich ( $t_{\min} = -5.25$ ,  $p_{\max} = <0.001$ ). Allerdings fand sich weder in den ROIs noch im gesamten analysierten Zeit-Frequenz-Bereich ein signifikanter Unterschied der elektrischen Hirnaktivität zwischen den beiden Konditionen (FDR-korrigiert  $p > 0.05$ ).



**Grafik 15: Kein Einfluss von APTD auf behaviorale und neurophysiologische Korrelate der sensorischen Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung**

**Bild A:** Dargestellt sind die Schmerzschwellen und die Mittelwerte der Schmerzintensitätsbewertungen sowie deren mittlere Standardabweichung und der zeitliche Verlauf der Einzelintensitätsbewertungen unter akuter Phenylalanin/Tyrosin Depletion (APTD) und der Kontrollkondition (BAL).

**Bild B:** Auf der linken Seite sind die Laser-evozierten Potentiale (LEPs) und auf der rechten Seite die Verteilung der elektrischen Aktivität über der Kopfhaut zu den Zeitpunkten des größten negativen (N2, 200 ms) und positiven Ausschlags (P2, 315 ms) für beide Konditionen dargestellt.

**Bild C:** Auf der linken Seite ist eine Zeit-Frequenz-Analyse (TFR) der gemittelten Aktivität aller Probanden an der Elektrode FCz für die APTD- und BAL-Kondition dargestellt. Die rechte Seite zeigt die Verteilung der elektrischen Aktivität über der Kopfhaut in zwei ausgewählten Zeit-Frequenz-Fenstern von besonderem Interesse (ROIs) im Theta- und Gamma-Frequenzbereich. Die Farbkodierung auf beiden Seiten entspricht Veränderungen der Signalstärke in Prozent im Vergleich zur Baseline.

APTD = Akute Phenylalanin / Tyrosin Depletion; BAL = Kontrollkondition

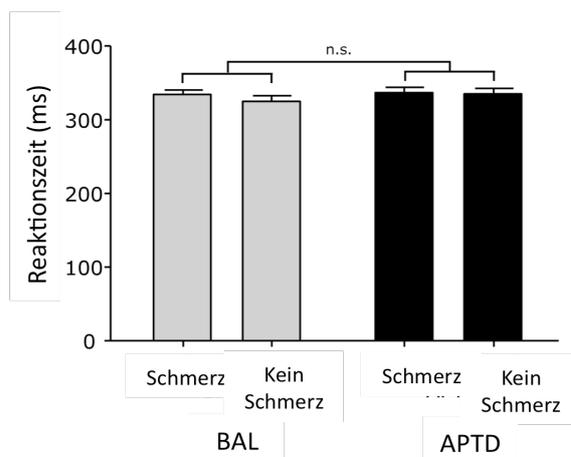
Modifiziert nach Tiemann, Heitmann et al 2014

## 5.4 Paradigma 2

Paradigma 2 untersuchte den Einfluss eines vorübergehend abgesenkten zerebralen Dopaminspiegels auf kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung anhand einer visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe mit interferierenden Schmerzreizen. Es wurden sowohl behaviorale als auch neurophysiologische Korrelate dieser Schmerzinterferenz erhoben und zwischen den beiden Konditionen verglichen. Zusätzlich umfasste das Paradigma Bewertungen affektiver und sensorischer Schmerzqualitäten.

### 5.4.1 Behaviorale Ergebnisse der kognitiven Untersuchungen

Als behaviorales Korrelat wurde der Einfluss interferierender Schmerzreize auf die Reaktionszeit ( $Reaktionszeit_{Schmerz}$  vs.  $Reaktionszeit_{Kein\ Schmerz}$ ) während der visuellen Aufmerksamkeitsaufgabe evaluiert und zwischen den beiden Konditionen verglichen (vgl. Grafik 16). Eine zweifache Varianzanalyse mit Messwiederholungen (two-way repeated measures ANOVA) zeigte einen signifikanten Haupteffekt der Stimulation (*Schmerz* vs. *Kein Schmerz*;  $F = 9.2$ ,  $p = 0.006$ ), aber keinen signifikanten Haupteffekt der Kondition auf die Reaktionszeit (APTD vs. BAL;  $F = 2.8$ ,  $p = 0.1$ ). Vor allem ergab die Analyse keine signifikante Stimulation x Kondition-Interaktion ( $F = 1.8$ ,  $p = 0.2$ ), was gegen Unterschiede in der Schmerzinterferenz zwischen den beiden Konditionen spricht.



**Grafik 16: Kein Einfluss von APTD auf die kognitive Schmerzinterferenz**

Dargestellt sind die Reaktionszeiten auf einen visuellen Stimulus unter akuter Phenylalanin/Tyrosin Depletion (APTD) und der balancierten Kontrollkondition (BAL) sowohl für Durchgänge mit als auch ohne schmerzhafte Laserstimulation (Schmerz vs. Kein Schmerz)

*n.s.* = nicht signifikant

APTD = akute Phenylalanin/Tyrosin Depletion

BAL = Kontrollkondition

Modifiziert nach Tiemann, Heitmann et al 2014

#### **5.4.2 Neurophysiologische Ergebnisse der kognitiven Untersuchungen**

Die neurophysiologischen Untersuchungen in Paradigma umfassten Zeit-Frequenz-Analysen (TFR) des gesamten Zeitraums visueller Stimulation sowie einzelner Zeit-Frequenz-Bereiche von besonderem Interesse (ROIs).

Die TFR zeigte für den gesamten Zeitraum der visuellen Stimulation einen signifikanten Aktivitätsanstieg im Gamma-Frequenzbereich über den okzipitalen Elektroden (Oz, POz, O1, O2, PO3, PO4) in beiden Konditionen (58-64 Hz, 100 - 2500 ms, jeweils  $p < 0.001$ ). Zwischen den beiden Konditionen bestand jedoch kein signifikanter Unterschied in der Stärke dieser visuell-induzierten Gamma-Oszillationen ( $p = 0.33$ ).

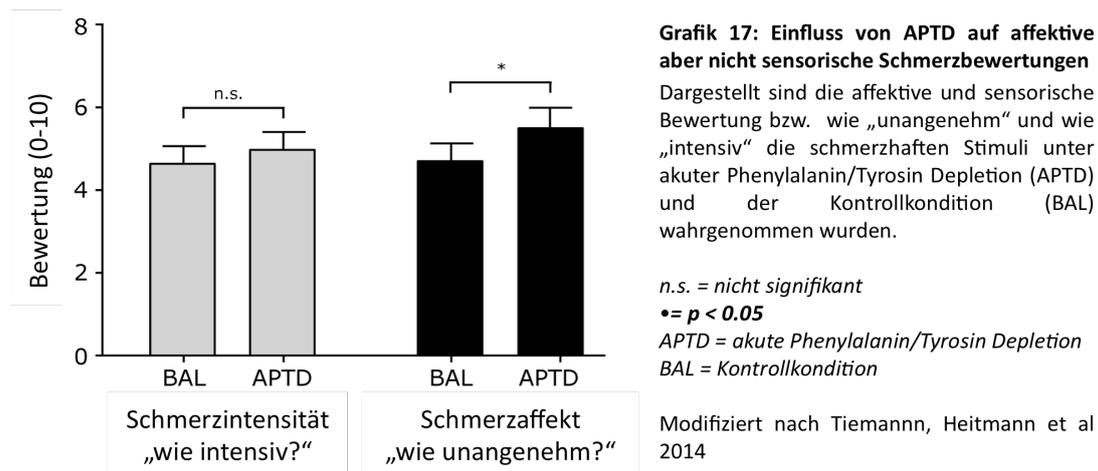
Die interferierenden Schmerzreize führten zu einem Anstieg der Gamma-Oszillationen an zentralen Elektroden (FCz, 34-64 Hz, 75-200 ms,  $p = 0.09$ ) in beiden Konditionen. Zwischen den beiden Konditionen bestand jedoch auch für die schmerz-induzierten Gamma-Oszillationen kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.46$ ).

In einem weiteren Analyseschritt wurde der Einfluss interferierender Schmerzreize auf die oben beschriebenen visuell-induzierten Gamma-Oszillationen untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine ROI im Gamma-Frequenzbereich zum Zeitpunkt der Stimulation definiert (58-64 Hz, 75-200 ms) und die gemittelte elektrische Hirnaktivität der oben genannten okzipitalen Elektroden zwischen den verschiedenen Durchgängen (*Schmerz vs. Kein Schmerz*) und den Konditionen (APTD vs. BAL) für diese ROI verglichen. Eine zweifache Varianzanalyse mit Messwiederholungen (two-way repeated measures ANOVA) ergab weder für die Stimulation (*Schmerz vs. Kein Schmerz*;  $F = 2.1$ ,  $p = 0.2$ ) noch die Kondition (APTD vs. BAL;  $F = 0.8$ ,  $p = 0.4$ ) einen signifikanten Haupteffekt. Zudem zeigte die Analyse keine signifikante Stimulation x Kondition-Interaktion ( $F = 0.6$ ,  $p = 0.4$ ), was gegen einen unterschiedlichen Effekt interferierender Schmerzreize in den beiden Konditionen spricht.

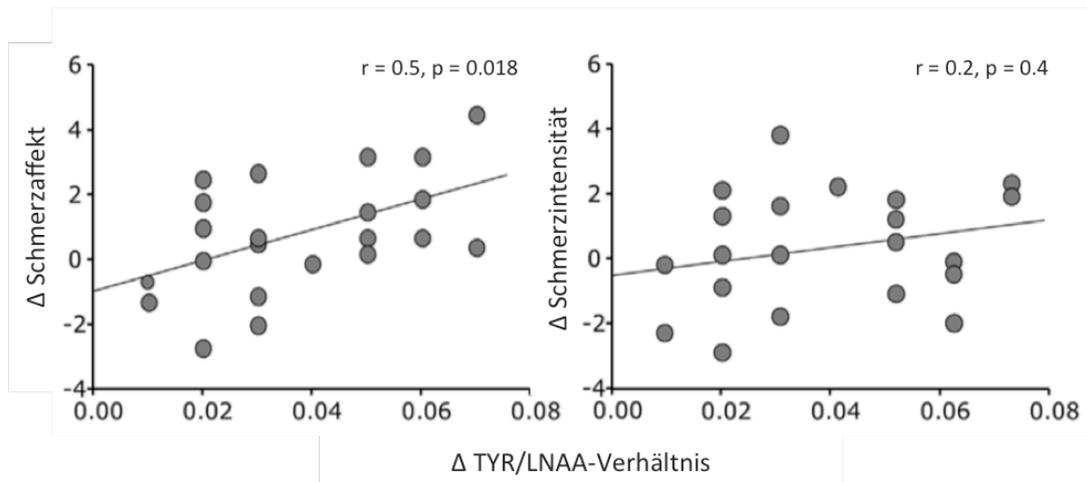
#### **5.4.3 Behaviorale Ergebnisse der sensorischen und affektiven Untersuchungen**

Als Korrelate der sensorischen und affektiven Schmerzwahrnehmung wurden Schmerzbewertungen zwischen den beiden Konditionen verglichen. Die Bewertungen erfassten, wie „intensiv“ (sensorisch) bzw. „unangenehm“ (affektiv) die Schmerzreize wahrgenommen wurden (vgl. Grafik 17). Hierbei zeigte sich ein Einfluss der APTD auf affektive jedoch nicht auf sensorische Schmerzbewertungen. So wurden die während des

Paradigmas applizierten Schmerzreize unter APTD im Durchschnitt zwar signifikant unangenehmer ( $5.6 \pm 2.3$  vs.  $4.7 \pm 2.0$ ;  $t = 2.1$ ,  $p = 0.048$ ) hingegen nicht intensiver wahrgenommen ( $t = 0.9$ ,  $p = 0.23$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der applizierten Stimulusintensität zwischen den beiden Konditionen ( $t = 1.2$ ,  $p = 0.38$ ).



In einem weiteren Analyseschritt wurden die APTD-induzierten Veränderungen der affektiven Schmerzbewertung mit den APTD-induzierten Veränderungen des TYR/LNAA-Verhältnisses korreliert. Hierbei fand sich eine signifikante positive Korrelation dieser beiden Parameter ( $r = 0.501$ ,  $p = 0.018$ ). Je ausgeprägter also der Depletionseffekt war, umso unangenehmer empfanden die Probanden die applizierten Schmerzreize (vgl. Grafik 18). Keine derartige Korrelation fand sich zwischen Schmerzaffect und dem PHE/LNAA-Verhältnis ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.37$ ). Des Weiteren fand sich auch keine derartige Korrelation zwischen den nicht-signifikanten Veränderungen der Schmerzintensitätsbewertung und Veränderungen der TYR/LNAA- und PHE/LNAA-Verhältnisse ( $r = 0.2$ ,  $p = 0.31$  bzw.  $r = 0.2$ ,  $p = 0.4$ ).



**Grafik 18: Veränderungen des Schmerzaffekts jedoch nicht der Schmerzintensität korrelieren positiv mit Veränderungen der zerebralen Tyrosin-Verfügbarkeit unter APTD**

Die Darstellung zeigt Korrelationen der Veränderungen von Schmerzaffekt ( $\Delta$  Schmerzaffekt = Schmerzaffekt<sub>APTD</sub> - Schmerzaffekt<sub>BAL</sub>) und Schmerzintensität ( $\Delta$  Schmerzintensität = Schmerzintensität<sub>APTD</sub> - Schmerzintensität<sub>BAL</sub>) mit den Veränderungen des relativen Mengenverhältnisses von Tyrosin zu den anderen langkettigen neutralen Aminosäuren ( $\Delta$  TYR/LNAA-Verhältnis = (APTD TYR/LNAA<sub>T0</sub> - APTD TYR/LNAA<sub>T5</sub>) - (BAL TYR/LNAA<sub>T0</sub> - BAL TYR/LNAA<sub>T5</sub>)).

*T0 = Bestimmung der Aminosäure-Ausgangsspiegel am Morgen des Messtages*

*T5 = Bestimmung der Aminosäurespiegel 5 Std. nach Verabreichung der jeweiligen Aminosäuremischung*

*APTD = akute Phenylalanin/Tyrosin Depletion; BAL = balancierte Kontrollkondition*

*TYR = Tyrosin; LNAA = langkettige neutrale Aminosäuren*

Modifiziert nach Tiemann, Heitmann et al 2014

# TEIL 6

## DISKUSSION

## 6. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, den Einfluss des Dopaminspiegels auf verschiedene Aspekte der Schmerz Wahrnehmung und -verarbeitung im menschlichen Gehirn zu untersuchen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Schmerzreize unter Absenkung des zerebralen Dopaminspiegels mittels akuter Phenylalanin/Tyrosin Depletion (APTD) signifikant unangenehmer wahrgenommen wurden als unter einer Kontrollbedingung (BAL). Zusätzlich korrelierte die hier gefundene Veränderung der affektiven Schmerz Wahrnehmung signifikant positiv mit der Effektivität der Depletionsmaßnahme. Im Gegensatz dazu fand sich kein Einfluss der Depletionsmaßnahme auf Intensitätsbewertungen von Schmerzreizen und neuronale Schmerzantworten.

Somit sprechen die Ergebnisse der Studie für einen selektiven Einfluss des Dopaminspiegels auf affektive aber nicht sensorische Aspekte der Schmerz Wahrnehmung und -verarbeitung.

### 6.1 Dopamin und sensorische Schmerz Aspekte

Die vorliegende Untersuchung zeigt weder einen Einfluss von APTD auf Einzelbewertungen der Intensität von Schmerzreizen und deren Variabilität noch auf neuronale Schmerzantworten.

Die APTD stellt eine etablierte und effektive Maßnahme zur selektiven Beeinflussung des zerebralen Dopaminspiegels gesunder Probanden dar (Leyton 2010). Der Einsatz dieses Verfahrens bei gesunden Probanden limitiert potentielle Störquellen wie Begleiterkrankungen oder Störungen anderer Transmittersysteme, wie sie häufig bei Patienten mit Erkrankungen des dopaminergen Systems vorliegen. Für die Evaluation sensorischer Schmerz Aspekte wurden bewusst Einzelbewertungen der Schmerzintensität gewählt. Diese bieten den Vorteil, dass sowohl kleinste Veränderungen der Intensitätswahrnehmung als auch Fluktuationen im zeitlichen Verlauf – z.B. im Sinne einer Habituation – erfasst werden.

Der fehlende Nachweis eines Einflusses von APTD auf sensorische Schmerz Aspekte in dieser Studie deckt sich mit Ergebnissen einer anderen Studie in der sowohl APTD als auch der

Dopamin-D2-Rezeptor-Antagonist Sulpirid verwendet wurden (Becker, Ceko et al. 2013). In dieser Studie hatten weder APTD noch Sulpirid einen Effekt auf die Schmerzwahrnehmung gesunder Probanden, was gegen einen direkten antinozizeptiven Einfluss von Dopamin (DA), zumindest auf experimentelle Schmerzreize, spricht. Zwei kürzlich publizierte Studien untersuchten die Schmerzwahrnehmung unter Verabreichung des DA-Agonisten Apomorphin (Treister, Pud et al. 2013, Treister, Pud et al. 2013). Apomorphin hatte keinen Einfluss auf Schmerzschwellen und die Bewertung der Schmerzintensität, verbesserte jedoch die Fähigkeit der Probanden, ihre Schmerzwahrnehmung zu modulieren und hatte Einfluss auf die Schmerztoleranz. Bei wiederholten Messungen der Toleranz für Kälteschmerz zeigte sich initial eine Abnahme, jedoch im Verlauf eine deutliche Zunahme der Toleranzdauer. Diese Zunahme war besonders stark ausgeprägt bei Probanden mit einem besonderen Genotyp des Dopamintransporters (DAT-1) welcher mit verringerter DA-Transportaktivität in Verbindung gebracht wird. Die Autoren interpretieren dies als erhöhte Wirksamkeit des DA-Agonisten bei Probanden mit einem niedrigeren endogenen DA-Spiegel. Allerdings werten die Autoren die Schmerztoleranz nicht als *sensorischen* sondern eher als *motivationalen* Schmerzparameter (Treister, Pud et al. 2013). Andere Studien zur Interaktion von Schmerz und DA zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Studien, die gesunde Probanden mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) untersuchten, legen einen Zusammenhang der DA-Aktivität in den Basalganglien mit der sensorischen Schmerzwahrnehmung nahe. In diesen Studien dient die DA-Rezeptorverfügbarkeit als Maß für die dopaminerge Aktivität. Eine hohe Rezeptorverfügbarkeit entspricht hierbei einer niedrigen dopaminergen Aktivität, da in diesem Fall mehr Rezeptoren unbesetzt bleiben. Die genannten PET-Studien zeigen negative Korrelationen der DA-Rezeptorverfügbarkeit in Ruhe mit den Schmerzschwellen sowie positive Korrelationen der DA-Rezeptorverfügbarkeit mit der subjektiven Schmerzintensität experimenteller Schmerzreize, vor allem im Striatum (Hagelberg, Martikainen et al. 2002, Pertovaara, Martikainen et al. 2004, Martikainen, Hagelberg et al. 2005, Scott, Heitzeg et al. 2006). Probanden mit einer niedrigeren dopaminergen Aktivität im Striatum unter Ruhebedingungen haben also niedrigere Schmerzschwellen und je intensiver Schmerzreize bewertet wurden, umso mehr dopaminerge Aktivität ließ sich im Striatum nachweisen.

Bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigen mehrere (Djaldetti, Shifrin et al. 2004, Brefel-Courbon, Payoux et al. 2005, Gerdelat-Mas, Simonetta-Moreau et al. 2007, Schestatsky, Kumru et al. 2007, Tinazzi, Del Vesco et al. 2008), jedoch nicht alle Studien (Nandhagopal,

Troiano et al. 2010), erniedrigte Schmerzschwellen als Ausdruck einer Veränderung der sensorischen Schmerzwahrnehmung. In einigen der genannten Studien normalisieren sich diese erniedrigten Schmerzschwellen nach Gabe von L-DOPA (Brefel-Courbon, Payoux et al. 2005, Gerdelat-Mas, Simonetta-Moreau et al. 2007), in anderen jedoch nicht (Djaldetti, Shifrin et al. 2004). Auch in Bezug auf die neuronale Verarbeitung von Schmerzen bei Patienten mit Morbus Parkinson ist die Studienlage uneinheitlich. Verglichen mit gesunden Probanden werden sowohl signifikant erhöhte (Schestatsky, Kumru et al. 2007) als auch erniedrigte (Tinazzi, Del Vesco et al. 2008, Tinazzi, Recchia et al. 2010) LEP-Amplituden berichtet, die sich nur in einer der Studien unter Gabe von L-DOPA normalisieren (Schestatsky, Kumru et al. 2007).

Diese teilweise widersprüchlichen Beobachtungen über den Einfluss von Dopamin auf sensorische Aspekte der Schmerzwahrnehmung beruhen möglicherweise auf methodischen Unterschieden zwischen den Untersuchungen.

Erstens wurden in den meisten Studien sensorische und affektive Aspekte der Schmerzwahrnehmung nicht separat erhoben. Diese Studien erlauben dementsprechend keine Vergleiche verschiedener Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung. Zweitens untersuchten einige der Studien inter-individuelle Unterschiede in der DA-Aktivität einzelner Hirnareale und andere intra-individuelle Unterschiede der DA-Aktivität unter verschiedenen Testkonditionen, was die Vergleichbarkeit der erzielten Ergebnisse erschwert. Drittens untersuchten einige Studien den Einfluss von Schmerz auf DA-Aktivität und andere den Einfluss von DA-Manipulationen auf Schmerz, weshalb möglicherweise verschiedene DA-Mechanismen mit unterschiedlichen zeitlichen Verläufen beobachtet und beschrieben wurden (Schultz 2007). Viertens lässt sich bei Studien an Patienten eine beeinflussende Beteiligung anderer Transmittersysteme nicht vollständig ausschließen (Tinazzi, Del Vesco et al. 2008, Tinazzi, Recchia et al. 2010).

Zusammenfassend lässt sich somit ein Einfluss von Dopamin auf sensorische Aspekte der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung nicht ausschließen, allerdings spricht eine zunehmende Anzahl an Studien – inklusive der Ergebnisse dieser Arbeit – für eine eher affektiv-motivationale als sensorische Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung durch Dopamin.

## 6.2 Dopamin und affektive Schmerz Aspekte

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Schmerzreize bei vorübergehender Absenkung des zerebralen Dopaminspiegels als signifikant unangenehmer, jedoch nicht als intensiver wahrgenommen werden. Da kein signifikanter Einfluss von APTD auf die Stimmung beobachtet werden konnte, ist es als unwahrscheinlich einzuschätzen, dass diese Ergebnisse auf depletionsbedingten Veränderungen der Stimmung beruhen. Für eine DA-Spezifität dieser Ergebnisse spricht insbesondere auch, dass Schmerzreize als besonders unangenehm empfunden wurden, je stärker die zerebrale DA-Verfügbarkeit mittels APTD gesenkt werden konnte.

Ein Einfluss von DA auf affektive Schmerz Aspekte wird in der Literatur schon länger diskutiert, auch aufgrund der hohen Dichte an dopaminergern Neuronen in Arealen, die mit affektiver Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung assoziiert sind (Potvin, Grignon et al. 2009, Jarcho, Mayer et al. 2012). Vor allem der insuläre Kortex (IC) und der anteriore zinguläre Kortex (ACC) sind nicht nur Zielstrukturen dopaminergere Signalwege aus dem Mittelhirn, sondern auch jener Teil der Schmerzmatrix des menschlichen Gehirns, der am stärksten auf affektive Schmerz Aspekte anspricht (vgl. 3.3.3.1 (Potvin, Grignon et al. 2009, Jarcho, Mayer et al. 2012)).

Bei Versuchstieren wurde eine Abschwächung von schmerzinduziertem Verhalten durch dopaminerge Injektionen in IC und ACC gefunden, was von den Autoren dieser Studien ebenfalls als Modulation affektiver Schmerzwahrnehmung interpretiert wird (Lopez-Avila, Coffeen et al. 2004, Coffeen, Lopez-Avila et al. 2008).

Auch bei gesunden menschlichen Probanden wurde ein mittelfristiger Anstieg der Kälteschmerz toleranz nach Gabe des DA-Agonisten Apomorphin beobachtet, welcher als Modulation motivationaler Schmerz Aspekte interpretiert wurde (Treister, Pud et al. 2013). Eine PET-Studie bei gesunden menschlichen Probanden zeigte weiterhin eine positive Korrelation von schmerzinduzierten Veränderungen der DA-Aktivität im Striatum mit Bewertungen affektiver Schmerz Aspekte (Scott, Heitzeg et al. 2006).

Auch bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde eine Veränderung in der Bewertung affektiver, aber nicht sensorischer Schmerz Aspekte durch die Gabe von L-DOPA berichtet (Nandhagopal, Troiano et al. 2010). Patienten bewerteten experimentelle Schmerzreize nach Gabe von L-DOPA in dieser Studie als unangenehmer, wohingegen unsere Ergebnisse und

die oben diskutierten Studien einen gegensätzlichen Effekt hätten erwarten lassen. Dies ist möglicherweise auf die bereits diskutierten methodischen Unterschiede zurückzuführen (vgl. 6.1).

In der vorliegenden Studie beeinflusste APTD affektive Schmerz Aspekte, jedoch nicht sensorische Schmerz Aspekte und schmerzinduzierte neuronale Antworten. Die Tatsache, dass keine Veränderungen der schmerzinduzierten neuronalen Antworten gefunden wurden spricht dafür, dass die dopaminerge Beeinflussung affektiver Schmerz Aspekte eher während sekundärer Verarbeitungsprozesse im menschlichen Gehirn stattfindet. Diese Prozesse treten typischerweise später und in weniger konstanten Zeitabständen zum Stimulus auf, was die Erfassung mittels Stimulus-bezogener EEG-Analysen erschwert. Vermutlich wären daher andere neurophysiologische und bildgebende Methoden besser geeignet, um die neuronalen Grundlagen des selektiven Einflusses von APTD auf affektive Schmerz Aspekte weiter zu erforschen. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich daher nur spekulieren, auf welchen Mechanismen der selektive Einfluss von APTD auf affektive Schmerz affekte beruht.

Dopamin (DA) gilt als essentiell für die Motivation, nach Belohnungserlebnissen zu streben (Koob 1996, Scott, Stohler et al. 2007, Salamone and Correa 2012). Es gibt jedoch zunehmend Hinweise, dass DA nicht nur positive, sondern vielmehr motivationale Aspekte des gesamten emotionalen Spektrums an Sinneswahrnehmungen – von aversiv bis appetitiv – kodiert (Bromberg-Martin, Matsumoto et al. 2010). Kürzlich erschienene Übersichtsarbeiten postulieren zum Beispiel explizit gemeinsame Verarbeitungsmechanismen von Schmerz- und Belohnungserlebnissen im menschlichen Gehirn (Leknes and Tracey 2008, Becker, Gandhi et al. 2012). Möglicherweise beruht der antinozizeptive Effekt von DA also nicht auf einer direkten Beeinflussung aufsteigender Schmerzsignale, sondern eher auf einer indirekten Beeinflussung der Motivation, Schmerzreize zu ertragen oder zu vermeiden (Becker, Ceko et al. 2013). In diesem Zusammenhang würde es Sinn machen, dass diese Motivation eher über affektive und nicht sensorische Aspekte der Schmerzwahrnehmung vermittelt wird.

### 6.3 Dopamin und kognitive Schmerz Aspekte

Abschließend untersuchten wir die Auswirkung von APTD auf die Fähigkeit, sich auf visuelle Stimuli zu konzentrieren und auf diese zu reagieren, wenn simultan schmerzhaft stimuli appliziert werden. Experimentelle und klinische Beobachtungen sprechen für eine wichtige Rolle von Dopamin (DA) in der Regulation kognitiver Prozesse wie der Aufrechterhaltung und gezielten Zuwendung von Aufmerksamkeit (Nieoullon 2002). Daher erwarteten wir unter APTD eine verstärkte Beeinflussung der Aufmerksamkeitsleistung durch die applizierten Schmerzreize. Das sich in der vorliegenden Studie kein Einfluss von APTD auf die erhobenen Korrelate aufmerksamkeitsabhängiger Schmerzverarbeitung zeigten, hat möglicherweise methodische Gründe. Das angewandte Paradigma testete lediglich die Beeinflussung der Aufmerksamkeitsleistung durch interferierende Schmerzreize und somit nur einen Teilaspekt kognitiver Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung. Der hier fehlende Einfluss von APTD auf diesen Teilaspekt der Aufmerksamkeitsleistung lässt generell einen Einfluss von DA auf andere kognitive Aspekte der Schmerzwahrnehmung nicht ausschließen.

### 6.4 Einschränkungen

Bei der Interpretation der vorgelegten Ergebnisse sind folgende Einschränkungen zu beachten.

Zum Einen wurden in Paradigma 1 Einzelbewertungen für sensorische, jedoch nicht für affektive Schmerzqualitäten der applizierten Schmerzreize erhoben. Im Gegensatz dazu wurden in Paradigma 2 die sensorischen und affektiven Schmerzbewertungen post-hoc erhoben. In beiden Paradigmen zeigte sich jedoch kein Unterschied der sensorischen Schmerzbewertungen zwischen der APTD- und der BAL-Kondition, was eher für eine Beeinflussung von affektiven als sensorischen Schmerz Aspekten durch DA spricht. Dennoch ist es wichtig zu beachten, dass in der vorliegenden Studie nur Teilaspekte und nicht das gesamte Spektrum der affektiven und kognitiven Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung untersucht wurden.

Weiterhin wurden in der vorliegenden Studie *physische* Schmerzreize verwendet. Da es Hinweise für einen unterschiedlichen Einfluss von DA auf die Wahrnehmung und

Verarbeitung phasischer und tonischer Schmerzen gibt (Wood 2008), lässt sich die Interpretation der Ergebnisse möglicherweise nicht auf tonische Schmerzen generalisieren.

Als weiterer Punkt ist anzuführen, dass sich aufgrund der APTD-Wirkung auf den Katecholaminsyntheseweg ein Einfluss auf andere Transmittersysteme nicht sicher ausschließen lässt. Es gibt jedoch Anhaltspunkte, dass kein signifikanter Effekte der APTD auf andere Katecholamin-Transmittersysteme besteht (Leyton 2010).

Weiterhin ist kritisch anzumerken, dass sich ein Einfluss der Stimmungslage auf die vorliegenden Ergebnisse nicht vollständig ausschließen lässt, da keine Ausgangswerte für die Stimmungslage vor Beginn der Experimente erhoben wurden.

Zudem konnte gezeigt werden, dass Dopamin (DA) diverse Prozesse beeinflusst, die verschiedenen zeitlichen Abläufen folgen (Schultz 2007). Die vorgelegten Ergebnisse besitzen also nur Gültigkeit für Veränderungen im zeitlichen Rahmen der APTD-Maßnahme.

Bei der Interpretation der Ergebnisse ist weiterhin zu beachten, dass ausschließlich männliche Probanden untersucht wurden, weshalb weitere Untersuchungen bei Frauen nötig wären, um generalisierte Aussagen für beide Geschlechter treffen zu können.

## **6.5 Schlussfolgerungen**

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse legen nahe, dass eine vorübergehende Absenkung des zerebralen DA-Spiegels bei gesunden Probanden Einfluss auf affektive, nicht aber sensorische Schmerz Aspekte hat. Wesentlich wahrscheinlicher als eine direkte Beeinflussung aufsteigender Schmerzsignale erscheint daher eine indirekte Einflussnahme von DA auf übergeordnete Prozesse der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung.

Diese Beobachtungen tragen somit zum besseren Verständnis des komplexen Zusammenhangs zwischen Dopamin und der Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung bei.

Da eine Störung dopaminerger Systeme als mögliche Ursache verschiedener chronischer Schmerzerkrankungen gilt, können die vorliegenden Ergebnisse einen Beitrag zum besseren Verständnis der Pathophysiologie und Therapie dieser Erkrankungen leisten.

# APPENDIX

# APPENDIX

## A1 Literaturverzeichnis

Altier, N. and J. Stewart (1999). "The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia." Life Sci **65**(22): 2269-2287.

Apkarian, A. V., M. C. Bushnell, R. D. Treede and J. K. Zubieta (2005). "Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease." Eur J Pain **9**(4): 463-484.

Badawy, A. A. (2005). "Acute tryptophan or tyrosine depletion test: time for reappraisal?" J Psychopharmacol **19**(4): 429-430; author reply 431.

Barrett, S. P. a. L., M. (2004). "Acute phenylalanine/tyrosine depletion: A new method to study the role of catecholamines in psychiatric disorders " Primary Psychiatry **11**(6) 37-41.

Baumgartner, U. (2010). "[Nociceptive system : Nociceptors, fiber types, spinal pathways, and projection areas]." Schmerz **24**(2): 105-113.

Becker, S., M. Ceko, M. Louis-Foster, N. M. Elfassy, M. Leyton, Y. Shir and P. Schweinhardt (2013). "Dopamine and pain sensitivity: neither sulpiride nor acute phenylalanine and tyrosine depletion have effects on thermal pain sensations in healthy volunteers." PLoS One **8**(11): e80766.

Becker, S., W. Gandhi and P. Schweinhardt (2012). "Cerebral interactions of pain and reward and their relevance for chronic pain." Neurosci Lett **520**(2): 182-187.

Bingel, U. and I. Tracey (2008). "Imaging CNS modulation of pain in humans." Physiology (Bethesda) **23**: 371-380.

Bjorklund, A. and S. B. Dunnett (2007). "Fifty years of dopamine research." Trends Neurosci **30**(5): 185-187.

Bleuler, E. (1911). Textbook of Psychiatry. Dover Publications, New York.

Blumensohn, R., D. Ringler and I. Eli (2002). "Pain perception in patients with schizophrenia." J Nerv Ment Dis **190**(7): 481-483.

Bond A, L. M. (1974 ). "The use of analogue scales in rating subjective feelings." British Journal of Medical Psychology (47): 211–218.

Booij, L., A. J. Van der Does and W. J. Riedel (2003). "Monoamine depletion in psychiatric and healthy populations: review." Mol Psychiatry **8**(12): 951-973.

Brefel-Courbon, C., P. Payoux, C. Thalamas, F. Ory, I. Quelven, F. Chollet, J. L. Montastruc and O. Rascol (2005). "Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study." Mov Disord **20**(12): 1557-1563.

Bromberg-Martin, E. S., M. Matsumoto and O. Hikosaka (2010). "Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting." Neuron **68**(5): 815-834.

- Buzsaki, G. and A. Draguhn (2004). "Neuronal oscillations in cortical networks." Science **304**(5679): 1926-1929.
- Carmon, A., Y. Friedman, R. Cogger and B. Kenton (1980). "Single trial analysis of evoked potentials to noxious thermal stimulation in man." Pain **8**(1): 21-32.
- Chapmann, C. R. (1978). Pain: The perception of noxious events. The Psychology of Pain. R. A. Stembach. New York, Raven Press: 169-202.
- Clarke, P. B. and K. B. Franklin (1992). "Infusions of 6-hydroxydopamine into the nucleus accumbens abolish the analgesic effect of amphetamine but not of morphine in the formalin test." Brain Res **580**(1-2): 106-110.
- Coffeen, U., A. Lopez-Avila, J. M. Ortega-Legaspi, R. del Angel, F. J. Lopez-Munoz and F. Pellicer (2008). "Dopamine receptors in the anterior insular cortex modulate long-term nociception in the rat." Eur J Pain **12**(5): 535-543.
- Craig, A. D., K. Chen, D. Bandy and E. M. Reiman (2000). "Thermosensory activation of insular cortex." Nat Neurosci **3**(2): 184-190.
- Cruccu, G., P. Anand, N. Attal, L. Garcia-Larrea, M. Haanpaa, E. Jorum, J. Serra and T. S. Jensen (2004). "EFNS guidelines on neuropathic pain assessment." Eur J Neurol **11**(3): 153-162.
- Defazio, G., A. Gigante, P. Mancino and M. Tinazzi (2013). "The epidemiology of pain in Parkinson's disease." J Neural Transm **120**(4): 583-586.
- Djaldetti, R., A. Shifrin, Z. Rogowski, E. Sprecher, E. Melamed and D. Yarnitsky (2004). "Quantitative measurement of pain sensation in patients with Parkinson disease." Neurology **62**(12): 2171-2175.
- Ertas, M., A. Sagduyu, N. Arac, B. Uludag and C. Ertekin (1998). "Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy." Pain **75**(2-3): 257-259.
- Ford, B. (2009). "Parkinson disease: Pain in Parkinson disease: the hidden epidemic." Nat Rev Neurol **5**(5): 242-243.
- Fries, P. (2005). "A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence." Trends Cogn Sci **9**(10): 474-480.
- Fries, P. (2009). "Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation." Annu Rev Neurosci **32**: 209-224.
- Garcia-Larrea, L., M. Frot and M. Valeriani (2003). "Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance." Neurophysiol Clin **33**(6): 279-292.
- Garcia-Larrea, L., R. Peyron, P. Mertens, B. Laurent, F. Mauguiere and M. Sindou (2000). "Functional imaging and neurophysiological assessment of spinal and brain therapeutic modulation in humans." Arch Med Res **31**(3): 248-257.
- Gebhart, G. F. (2004). "Descending modulation of pain." Neurosci Biobehav Rev **27**(8): 729-737.
- Genovese, C. R., N. A. Lazar and T. Nichols (2002). "Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate." Neuroimage **15**(4): 870-878.

- Gerdelat-Mas, A., M. Simonetta-Moreau, C. Thalamas, F. Ory-Magne, T. Slaoui, O. Rascol and C. Brefel-Courbon (2007). "Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(10): 1140-1142.
- Gross, J., A. Schnitzler, L. Timmermann and M. Ploner (2007). "Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception." PLoS Biol **5**(5): e133.
- Ha, A. D. and J. Jankovic (2012). "Pain in Parkinson's disease." Mov Disord **27**(4): 485-491.
- Hagelberg, N., H. Forssell, S. Aalto, J. O. Rinne, H. Scheinin, T. Taiminen, K. Nagren, O. Eskola and S. K. Jaaskelainen (2003). "Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain." Pain **106**(1-2): 43-48.
- Hagelberg, N., H. Forssell, J. O. Rinne, H. Scheinin, T. Taiminen, S. Aalto, S. Luutonen, K. Nagren and S. Jaaskelainen (2003). "Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome." Pain **101**(1-2): 149-154.
- Hagelberg, N., S. K. Jaaskelainen, I. K. Martikainen, H. Mansikka, H. Forssell, H. Scheinin, J. Hietala and A. Pertovaara (2004). "Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review." Eur J Pharmacol **500**(1-3): 187-192.
- Hagelberg, N., I. K. Martikainen, H. Mansikka, S. Hinkka, K. Nagren, J. Hietala, H. Scheinin and A. Pertovaara (2002). "Dopamine D2 receptor binding in the human brain is associated with the response to painful stimulation and pain modulatory capacity." Pain **99**(1-2): 273-279.
- Handy, T. (2004). Event Related Potentials: A Methods Handbook. Cambridge MA, MIT Press.
- Hari, R. and R. Salmelin (1997). "Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull." Trends Neurosci **20**(1): 44-49.
- Hauck, M., J. Lorenz and A. K. Engel (2008). "Role of synchronized oscillatory brain activity for human pain perception." Rev Neurosci **19**(6): 441-450.
- Holman, A. J. and R. R. Myers (2005). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications." Arthritis Rheum **52**(8): 2495-2505.
- Hoogenboom, N., J. M. Schoffelen, R. Oostenveld, L. M. Parkes and P. Fries (2006). "Localizing human visual gamma-band activity in frequency, time and space." Neuroimage **29**(3): 764-773.
- Iannetti, G. D., N. P. Hughes, M. C. Lee and A. Mouraux (2008). "Determinants of laser-evoked EEG responses: pain perception or stimulus saliency?" J Neurophysiol **100**(2): 815-828.
- Jaaskelainen, S. K., J. O. Rinne, H. Forssell, O. Tenovuo, V. Kaasinen, P. Sonninen and J. Bergman (2001). "Role of the dopaminergic system in chronic pain -- a fluorodopa-PET study." Pain **90**(3): 257-260.
- Jarcho, J. M., E. A. Mayer, Z. K. Jiang, N. A. Feier and E. D. London (2012). "Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction." Pain **153**(4): 744-754.
- Kakigi, R., K. Inui and Y. Tamura (2005). "Electrophysiological studies on human pain perception." Clin Neurophysiol **116**(4): 743-763.

Kakigi, R., S. Watanabe and H. Yamasaki (2000). "Pain-Related somatosensory evoked potentials." J Clin Neurophysiol **17**(3): 295-308.

Karow, T. L.-R., R (2013). Pharmakologie und Toxikologie. Pulheim, Karow, T.

Kernbaum, S. and J. Hauchecorne (1981). "Administration of levodopa for relief of herpes zoster pain." JAMA **246**(2): 132-134.

Kong, J., N. S. White, K. K. Kwong, M. G. Vangel, I. S. Rosman, R. H. Gracely and R. L. Gollub (2006). "Using fMRI to dissociate sensory encoding from cognitive evaluation of heat pain intensity." Hum Brain Mapp **27**(9): 715-721.

Koob, G. F. (1996). "Hedonic valence, dopamine and motivation." Mol Psychiatry **1**(3): 186-189.

Kraepelin, E. (1919). "Dementia praecox and paraphrenia." Edinburgh, Scotland: Livingston.

Leknes, S. and I. Tracey (2008). "A common neurobiology for pain and pleasure." Nat Rev Neurosci **9**(4): 314-320.

Leyton, M. (2010). Acute Phenylalanine/Tyrosine Depletion. Encyclopedia of Psychopharmacology. I. P. Stolerman. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.

Leyton, M., I. Boileau, C. Benkelfat, M. Diksic, G. Baker and A. Dagher (2002). "Amphetamine-induced increases in extracellular dopamine, drug wanting, and novelty seeking: a PET/[11C]raclopride study in healthy men." Neuropsychopharmacology **27**(6): 1027-1035.

Leyton, M., A. Dagher, I. Boileau, K. Casey, G. B. Baker, M. Diksic, R. Gunn, S. N. Young and C. Benkelfat (2004). "Decreasing amphetamine-induced dopamine release by acute phenylalanine/tyrosine depletion: A PET/[11C]raclopride study in healthy men." Neuropsychopharmacology **29**(2): 427-432.

Leyton, M., S. N. Young, R. O. Pihl, S. Etezadi, C. Lauze, P. Blier, G. B. Baker and C. Benkelfat (2000). "Effects on mood of acute phenylalanine/tyrosine depletion in healthy women." Neuropsychopharmacology **22**(1): 52-63.

Lopez-Avila, A., U. Coffeen, J. M. Ortega-Legaspi, R. del Angel and F. Pellicer (2004). "Dopamine and NMDA systems modulate long-term nociception in the rat anterior cingulate cortex." Pain **111**(1-2): 136-143.

Lorenz, J. and L. Garcia-Larrea (2003). "Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials." Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology **33**(6): 293-301.

Luck, S. J. (2005). The Neural Origins of ERPs. An Introduction to the event-related potential technique. Cambridge MA, MIT Press: 27-34.

Martikainen, I. K., N. Hagelberg, H. Mansikka, J. Hietala, K. Nagren, H. Scheinin and A. Pertovaara (2005). "Association of striatal dopamine D2/D3 receptor binding potential with pain but not tactile sensitivity or placebo analgesia." Neurosci Lett **376**(3): 149-153.

McDermid, A. J., G. B. Rollman and G. A. McCain (1996). "Generalized hypervigilance in fibromyalgia: evidence of perceptual amplification." Pain **66**(2-3): 133-144.

Melzack, R. a. C., K L (1968). Sensory, Motivational and Central Control Determinants of Pain - A New Conceptual Model. The Skin Senses. K. D. R. Springfield Illinois, Thomas C C.

- Meyer-Lindenberg, A. (2010). "From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia." Nature **468**(7321): 194-202.
- Millan, M. J. (1999). "The induction of pain: an integrative review." Prog Neurobiol **57**(1): 1-164.
- Millan, M. J. (2002). "Descending control of pain." Prog Neurobiol **66**(6): 355-474.
- Montgomery, A. J., S. F. McTavish, P. J. Cowen and P. M. Grasby (2003). "Reduction of brain dopamine concentration with dietary tyrosine plus phenylalanine depletion: an [<sup>11</sup>C]raclopride PET study." Am J Psychiatry **160**(10): 1887-1889.
- Mouraux, A., J. M. Guerit and L. Plaghki (2003). "Non-phase locked electroencephalogram (EEG) responses to CO<sub>2</sub> laser skin stimulations may reflect central interactions between A partial partial differential- and C-fibre afferent volleys." Clin Neurophysiol **114**(4): 710-722.
- Nandhagopal, R., A. R. Troiano, E. Mak, M. Schulzer, M. C. Bushnell and A. J. Stoessl (2010). "Response to heat pain stimulation in idiopathic Parkinson's disease." Pain Med **11**(6): 834-840.
- Nieoullon, A. (2002). "Dopamine and the regulation of cognition and attention." Prog Neurobiol **67**(1): 53-83.
- Pertovaara, A., I. K. Martikainen, N. Hagelberg, H. Mansikka, K. Nagren, J. Hietala and H. Scheinin (2004). "Striatal dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor availability correlates with individual response characteristics to pain." Eur J Neurosci **20**(6): 1587-1592.
- Peyron, R., B. Laurent and L. Garcia-Larrea (2000). "Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000)." Neurophysiol Clin **30**(5): 263-288.
- Pipam, W. (2007). Entspannungsverfahren in der Schmerztherapie unter besonderer Berücksichtigung des Biofeedback. Nichtmedikamentöse Schmerztherapie. U. L. Bernatzky, R ; Wendtner, F; Wenzel, G; Ausserwinkler, M; Sittl, R. Wien, Springer Vienna: 89-105.
- Plaghki, L. and A. Mouraux (2005). "EEG and laser stimulation as tools for pain research." Curr Opin Investig Drugs **6**(1): 58-64.
- Ploner, M., J. Gross, L. Timmermann, B. Pollok and A. Schnitzler (2006). "Oscillatory activity reflects the excitability of the human somatosensory system." Neuroimage **32**(3): 1231-1236.
- Ploner, M., J. Gross, L. Timmermann, B. Pollok and A. Schnitzler (2006). "Pain suppresses spontaneous brain rhythms." Cereb Cortex **16**(4): 537-540.
- Ploner, M., B. Pollok and A. Schnitzler (2004). "Pain facilitates tactile processing in human somatosensory cortices." J Neurophysiol **92**(3): 1825-1829.
- Potvin, S., S. Grignon and S. Marchand (2009). "Human evidence of a supra-spinal modulating role of dopamine on pain perception." Synapse **63**(5): 390-402.
- Potvin, S. and S. Marchand (2008). "Hypoalgesia in schizophrenia is independent of antipsychotic drugs: a systematic quantitative review of experimental studies." Pain **138**(1): 70-78.
- Priebe, J. A., P. Rieckmann and S. Lautenbacher (2012). "[Central pain processing and Parkinson's disease. Epidemiology, physiology, and experimental results issuing pain processing]." Schmerz **26**(6): 647-654.

Purves D, A. G., Fitzpatrick D (2001). Neuroscience. Sunderland, Sinauer Associates.

Rainville, P., G. H. Duncan, D. D. Price, B. Carrier and M. C. Bushnell (1997). "Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex." Science **277**(5328): 968-971.

Salamone, J. D. and M. Correa (2012). "The mysterious motivational functions of mesolimbic dopamine." Neuron **76**(3): 470-485.

Schestatsky, P., H. Kumru, J. Valls-Sole, F. Valldeoriola, M. J. Marti, E. Tolosa and M. L. Chaves (2007). "Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease." Neurology **69**(23): 2162-2169.

Schnitzler, A. and M. Ploner (2000). "Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception." J Clin Neurophysiol **17**(6): 592-603.

Schultz, W. (2007). "Multiple dopamine functions at different time courses." Annu Rev Neurosci **30**: 259-288.

Schulz, E., L. Tiemann, T. Schuster, J. Gross and M. Ploner (2011). "Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain." Cereb Cortex **21**(10): 2408-2414.

Schweinhardt, P. and M. C. Bushnell (2010). "Pain imaging in health and disease--how far have we come?" J Clin Invest **120**(11): 3788-3797.

Scott, D. J., M. M. Heitzeg, R. A. Koeppe, C. S. Stohler and J. K. Zubieta (2006). "Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity." J Neurosci **26**(42): 10789-10795.

Scott, D. J., C. S. Stohler, C. M. Egnatuk, H. Wang, R. A. Koeppe and J. K. Zubieta (2007). "Individual differences in reward responding explain placebo-induced expectations and effects." Neuron **55**(2): 325-336.

Sherrington, C. S. (1900). Cutaneous sensations. Textbook of Physiology. E. A. Schafer. Edinburgh. **2**: 920-1001.

Singer, W. (1999). "Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations?" Neuron **24**(1): 49-65, 111-125.

Singh, M. K., L. L. Giles and H. A. Nasrallah (2006). "Pain insensitivity in schizophrenia: trait or state marker?" J Psychiatr Pract **12**(2): 90-102.

Sotres-Bayon, F., E. Torres-Lopez, A. Lopez-Avila, R. del Angel and F. Pellicer (2001). "Lesion and electrical stimulation of the ventral tegmental area modify persistent nociceptive behavior in the rat." Brain Res **898**(2): 342-349.

Tiemann, L., E. Schulz, J. Gross and M. Ploner (2010). "Gamma oscillations as a neuronal correlate of the attentional effects of pain." Pain **150**(2): 302-308.

Tiemann, L., E. Schulz, A. Winkelmann, J. Ronel, P. Henningsen and M. Ploner (2012). "Behavioral and neuronal investigations of hypervigilance in patients with fibromyalgia syndrome." PLoS One **7**(4): e35068.

Tinazzi, M., C. Del Vesco, G. Defazio, E. Fincati, N. Smania, G. Moretto, A. Fiaschi, D. Le Pera and M. Valeriani (2008). "Abnormal processing of the nociceptive input in Parkinson's disease: a study with CO2 laser evoked potentials." Pain **136**(1-2): 117-124.

Tinazzi, M., S. Recchia, S. Simonetto, S. Tamburin, G. Defazio, A. Fiaschi, G. Moretto and M. Valeriani (2010). "Muscular pain in Parkinson's disease and nociceptive processing assessed with CO2 laser-evoked potentials." Mov Disord **25**(2): 213-220.

Tolle, T. R., T. Kaufmann, T. Siessmeier, S. Lautenbacher, A. Berthele, F. Munz, W. Zieglgansberger, F. Willoch, M. Schwaiger, B. Conrad and P. Bartenstein (1999). "Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a positron emission tomography correlation analysis." Ann Neurol **45**(1): 40-47.

Tracey, I. and P. W. Mantyh (2007). "The cerebral signature for pain perception and its modulation." Neuron **55**(3): 377-391.

Treister, R., D. Pud, R. P. Ebstein and E. Eisenberg (2013). "Dopamine transporter genotype dependent effects of apomorphine on cold pain tolerance in healthy volunteers." PLoS One **8**(5): e63808.

Treister, R., D. Pud and E. Eisenberg (2013). "The dopamine agonist apomorphine enhances conditioned pain modulation in healthy humans." Neurosci Lett **548**: 115-119.

Valet, M., T. Sprenger and T. R. Tolle (2010). "[Studies on cerebral processing of pain using functional imaging : Somatosensory, emotional, cognitive, autonomic and motor aspects]." Schmerz **24**(2): 114-121.

Wasner, G. and G. Deuschl (2012). "Pains in Parkinson disease--many syndromes under one umbrella." Nat Rev Neurol **8**(5): 284-294.

Witte, W. a. S., C (2010). History, Definitions, and Contemporary Viewpoints. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. A. K. a. N. B. Patel. Seattle, IASP.

Wood, P. B. (2008). "Role of central dopamine in pain and analgesia." Expert Rev Neurother **8**(5): 781-797.

Wood, P. B., A. J. Holman and K. D. Jones (2007). "Novel pharmacotherapy for fibromyalgia." Expert Opin Investig Drugs **16**(6): 829-841.

Wood, P. B., J. C. Patterson, 2nd, J. J. Sunderland, K. H. Tainter, M. F. Glabus and D. L. Lilien (2007). "Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study." J Pain **8**(1): 51-58.

Wood, P. B., P. Schweinhardt, E. Jaeger, A. Dagher, H. Hakyemez, E. A. Rabiner, M. C. Bushnell and B. A. Chizh (2007). "Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain." Eur J Neurosci **25**(12): 3576-3582.

Young, E. A. and J. B. Becker (2009). "Perspective: sex matters: gonadal steroids and the brain." Neuropsychopharmacology **34**(3): 537-538.

Zhang, Z. G., L. Hu, Y. S. Hung, A. Mouraux and G. D. Iannetti (2012). "Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex--a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity." J Neurosci **32**(22): 7429-7438.

## A2 Grafikverzeichnis

Grafik 1: Der Katecholaminsyntheseweg.....	14
Grafik 2: Schematische und tabellarische Übersicht der dopaminergen Systeme im menschlichen ZNS.....	15
Grafik 3: Transport der LNAA über die BHS.....	17
Grafik 4: Schmerzbahnen des Menschen.....	21
Grafik 5: Descartes´ches Konzept zur Schmerzverarbeitung.....	21
Grafik 6: Die Schmerzmatrix des menschlichen Gehirns.....	22
Grafik 7: Auflösungsvermögen verschiedener Bildgebungsverfahren.....	23
Grafik 8: Elektrophysiologische Korrelate schmerzevozierter Hirnaktivität.....	27
Grafik 9: Ablauf der Untersuchungstage.....	33
Grafik 10: Ablauf Paradigma 1.....	36
Grafik 11: Ablauf Paradigma 2.....	37
Grafik 12: Elektrodenplatzierung.....	39
Grafik 13: Segmentierung und Analyse der TFR in Paradigma 1.....	41
Grafik 14: Angleichung des Zeitpunktes der Laserstimulation zur neurophysiologischen Datenanalyse.....	42
Grafik 15: Kein Einfluss von APTD auf behaviorale und neurophysiologische Korrelate der sensorischen Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung.....	49
Grafik 16: Kein Einfluss von APTD auf die kognitive Schmerzinterferenz.....	50
Grafik 17: Einfluss von APTD auf affektive aber nicht sensorische Schmerzbewertungen	52
Grafik 18: Veränderungen des Schmerzaffekts jedoch nicht der Schmerzintensität korrelieren positiv mit Veränderungen der zerebralen Tyrosinverfügbarkeit unter APTD.....	53

## A3 Fragebögen

### NEBENWIRKUNGEN

NAME:

TATSÄCHLICHE UHRZEIT:

**INSTRUKTIONEN:** Kreisen Sie bitte für jede mögliche Nebenwirkung das Wort ein, das Ihren **gegenwärtigen** Zustand am besten beschreibt.

#### 1. Trockener Mund

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

#### 2. Trockene Haut

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

#### 3. Verschwommene Sicht

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

#### 4. Gedämpftheit/Trägheit

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

#### 5. Übelkeit

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

#### 6. Schwindel

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

#### 7. Kopfschmerzen

nicht vorhanden	sehr schwach	schwach	mäßig	stark	sehr stark	extrem
-----------------	--------------	---------	-------	-------	------------	--------

## STIMMUNG

**NAME:**

**TATSÄCHLICHE UHRZEIT:**

**INSTRUKTIONEN:** In diesem Fragebogen können Sie uns deutlich machen, wie Sie sich gerade fühlen. Jede Linie stellt eine Gefühlsdimension (z.B. von „ruhig“ bis „aufgeregt“) in Ihrem vollen Umfang dar. Setzen Sie bitte auf jeder Linie eine deutliche, senkrechte Markierung.

wach	_____	schläfrig
ruhig	_____	aufgeregt
stark	_____	schwach
benommen	_____	klar
leichtfüßig	_____	schwerfällig
lethargisch	_____	energiegeladen
zufrieden	_____	unzufrieden
beunruhigt	_____	ausgeglichen
geistig verlangsamt	_____	geistes- gegenwärtig
angespannt	_____	entspannt
aufmerksam	_____	träumerisch
unfähig	_____	kompetent
fröhlich	_____	traurig
unleidlich	_____	freundlich

interessiert

---

gelangweilt

introvertiert

---

extrovertiert

sicher

---

unsicher

#### A4 Aminosäure-Mischungen (Leyton et al. 2000)

Aminosäure	Menge (g)
L-Alanin	5.5
L-Arginin	4.9
L-Cystein	2.7
Glycine	3.2
L-Histidin	3.2
L-Isoleucin	8
L-Leucin	13.5
L-Lysin monohydrochlorid	11
L-Methionin	3
(L-Phenylalanin)*	5.7
L-Proline	12.2
L-Serine	6.9
L-Threonin	6.5
L-Tryptophan	2.3
(L-Tyrosin)*	6.9
L-Valin	8.9

\* Nur in BAL-Mischung, nicht in APTD-Mischung

Tabelle modifiziert nach Leyton 2010

## A5 Ernährungsplan (Loprofin® Produkte, Heilbronn, Deutschland)

Produkt	Menge (g)	Eiweiß (g)	Energie (kcal)
---------	-----------	------------	----------------

### Frühstück:

Flakes (Bsp. Apfel-Honig)	50	0,15	190
PKU-Milch	200	0,8	80
<b>GESAMT</b>		<b>0,95</b>	<b>270</b>

### Mittagessen:

Suppeneintopf (Bsp. Toskana)	400	3,6	180
Brot	50	0,3	130
<b>GESAMT</b>		<b>3,9</b>	<b>310</b>

### Abendessen:

Brot (Bsp. Bauernkrusterl)	150	0,8	380
Butter	30	0,2	225
Aufstrich (Bsp. Tomate-Olive)	3 x 25	1,5	155
<b>GESAMT</b>		<b>2,5</b>	<b>760</b>

### Zwischenmahlzeiten:

„Crunch Bar“ Riegel	2 x 41	0,3	550
Apfel	2 x 125	0,8	130
Kräcker	150	0,6	670
<b>GESAMT</b>		<b>1,7</b>	<b>1350</b>

<b>TOTAL</b>		<b><u>9 g Eiweiß</u></b>	<b>2690</b>
--------------	--	--------------------------	-------------

### Ergänzungsmöglichkeiten:

Birne (125 g, 0.6 g Eiweiß, 65 kcal), Tomate (60 g, 0.6 g Eiweiß, 10 kcal) oder

Gurke (60 g, 0.3 g Eiweiß, 7 kcal)

## A6 Anleitung Finger-tapping

**NAME:**

**DATUM:**

**DOMINANTE HAND:**

**INSTRUKTIONEN:** Der Proband platziert seine dominante Hand mit der Innenseite nach unten und ausgestreckten Fingern so, dass sein Zeigefinger auf dem Hebel der Zählvorrichtung liegt.

Ziel ist es, innerhalb von 10 Sek. so oft wie möglich zählbar mit dem Zeigefinger auf den Hebel der Zählvorrichtung zu Tippen. Die Hand und der Arm sollen hierbei nicht mitbewegt werden.

Der Vorgang wird 5 Mal wiederholt. Vor Beginn bekommen die Probanden einen Testdurchgang.

Zwischen den 10 Sek.-Testdurchgängen bekommen die Probanden kurze Pausen (20 Sek.)

**ERGEBNISSE:**

Durchgang	Anzahl (dominante Hand)
1	
2	
3	
4	
5	

## A7 Lebenslauf

### HENRIK HEITMANN

#### PERSÖNLICHE DATEN

---

**Geburtstag:** 12. Juli 1987

**Geburtsort:** Wetzlar

#### AUSBILDUNG

---

**10/2006 – 05/2014**

**Studium der Humanmedizin**

Technische Universität und Ludwig-Maximilians-Universität München

**Wahlfächer:** *Neuropathologie, Neuroradiologie, Neurologische Differentialdiagnostik / Neurophilosophie, Psychotherapie / Psychosomatische Medizin, English for medical purposes*

**Famulaturen:** *Neurologie, Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Allgemeinmedizin*

**09/2009 – 07/2010**

**Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt (Austauschstudent)**

Universitat de Barcelona, Spanien

**Leistungsnachweise:** *Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Augenheilkunde, Dermatologie und Urologie*

**Famulaturen:** *Neurologie und Psychiatrie*

**09/1997 – 07/2006**

**Allgemeine Hochschulreife**

Zinzendorf Gymnasium, Königfeld im Schwarzwald

#### KLINISCH-PRAKTISCHE ERFAHRUNG

---

**07/2013 – 11/2013**

**Tertial Innere Medizin des Praktischen Jahres**

Concord Hospital der University of Sydney, Australien

*Abteilungen für Rheumatologie (Prof. Dr. L. Barnsley) und Onkologie (Prof. Dr. P. Beale)*

Klinikum rechts der Isar der TU München

*1. Medizinische Klinik (Prof. Dr. K.-L. Laugwitz)*

**04/2013 – 07/2013**

**Tertial Neurologie des Praktischen Jahres**

McGill University Health Center, Montreal, Kanada

*Montreal Neurological Hospital und Montreal General Hospital (Prof. Dr. G. Rouleau)*

University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA

*Parkland Memorial Hospital und Dallas Veterans Affairs Hospital (Prof. Dr. M. Goldberg)*

**12/2012 – 04/2013**

**Tertial Chirurgie des Praktischen Jahres**

Rotkreuzklinikum München

*Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie (Prof. Dr. M. Schoenberg)*

## WEITERE TÄTIGKEITEN

---

10/2012 – 12/2012

**Praktikant**

Weltgesundheitsorganisation (WHO), Genf, Schweiz

Department of Mental Health and Substance Abuse

„Neurological Disorders and Neuroscience Program“ (Dr. T. Dua)

„Suicide Prevention Program“ (Dr. A. Fleischmann)

08/2008-04/2012

**Studentischer Leiter**

„Erasmus-Team“ der medizinischen Fakultät der TU München

TUM MeDiCAL International relations (Prof. Dr. B. Gänsbacher, U. v. Wolffersdorff)

04/2009 – 06/2009

**Studentischer Co-Assistent**

und

Anatomische Anstalt und Institut für Physiologie der LMU München

10/2011 – 12/2011

Vorklinische Kurse für Neuroanatomie (Sommersemester 2009, Prof. Dr. L.

Wurzinger) und Neurophysiologie (Wintersemester 2011/12, Prof. Dr. F. Kolb)

## FREMDSPRACHENKENNTNISSE

---

- Englisch (fließend)

- Spanisch (sehr gut)

- Französisch (gut)

## STIPENDIEN

---

- Stipendiat der *Studienstiftung des deutschen Volkes* während des Studiums der Humanmedizin von 03/2011 bis 06/2014

- „Carlo-Schmid“-Stipendiat des *Deutschen Akademischen Austauschdienstes (DAAD)* und der *Studienstiftung des deutschen Volkes* während des Praktikums bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in Genf, Schweiz von 10/2012 bis 12/2012

- „Erasmus“-Stipendiat der *Europäischen Union* während des Studienaufenthaltes an der Universität de Barcelona, Spanien von 09/2009 bis 07/2010

## **A8 Publikation**

Tiemann L\*, Heitmann H\*, Schulz E, Baumkötter J, Ploner M (2014) Dopamine Precursor Depletion Influences Pain Affect Rather than Pain Sensation. PLoS ONE 9(4): e96167.

(\* geteilte Erstautorenschaft)

## **A9 Danksagung**

Dem Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München, Herrn Prof. Dr. Bernhard Hemmer, danke ich für die Möglichkeit, für diese Arbeit an seiner Klinik zu forschen.

Meine Dankbarkeit gilt zuvorderst meinem Doktorvater und Mentor Herrn Prof. Dr. Markus Ploner. Er hat diese Arbeit nicht nur ermöglicht und hervorragend betreut sondern durch sein großes Vertrauen, seine inspirierende Persönlichkeit und seine stetige konstruktive Unterstützung meine fachliche und persönliche Entwicklung weit über diese Arbeit hinaus gefördert.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. Laura Tiemann. Sie hat diese Arbeit vom Anfang bis zum Ende unermüdlich mit Rat und Tat sowie ihrem Blick für das Wesentliche unterstützt. Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. Enrico Schulz. Er hat mir mit großer Geduld die technischen und analytischen Grundlagen dieser Arbeit näher gebracht. Ohne Frau Dr. Tiemann und Herrn Dr. Schulz wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen und ich danke ihnen für die lehrreiche und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Mitarbeitern des Forschungsbereichs der Neurologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar welche dieses Projekt durch ihre praktische Hilfe bei vielen einzelnen Schritten unterstützt haben.

Des Weiteren danke ich Herrn Paul Schmidt für Anregungen zur statistischen Datenanalyse sowie Frau Dr. Catherine Hindi-Attar und Herrn Prof. Dr. Marco Leyton für Anregungen zum Studiendesign.

Abschließend danke ich den Probanden, ohne die diese Arbeit selbstredend nicht möglich gewesen wäre.

Widmen möchte ich diese Arbeit meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und meiner Schwester sowie meinem Großvater Dr. Heinrich Heitmann, als Dank für ihre unschätzbare Inspiration, Förderung und Unterstützung.